Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin
des Bundeswehrkrankenhauses Ulm
Lehrkrankenhaus der Universität Ulm
Leiter: Oberstarzt Prof. Dr. med. Lorenz Lampl

Protein S-100B, diagnostischer und prognostischer Faktor nach Schädelhirntrauma

Dissertation zur Erlangung des
Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Ulm

Mathias Schwarz
München

2005

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Lorenz Lampl

2. Berichterstatter: PD Dr. Christian Willy

Tag der Promotion: 15. Dezember 2005

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen..... V

Abbildungen und Tabellen..... VI

Kapitel 1: Einleitung..... 1

1.1 Hintergrund..... 4

1.2 Fragestellung..... 15

Kapitel 2: Material und Methoden..... 16

2.1 Studiendesign..... 16

2.2 Messverfahren für Protein S-100B..... 20

2.3 Bewertung der Befunde..... 21

2.4 Statistische Methoden..... 28

Kapitel 3: Ergebnisse..... 32

3.1 Biometrische Daten..... 32

3.2 Diagnostische Wertigkeit von S-100B-Messungen.....34

3.3 Prognostische Wertigkeit von S-100B-Messungen..... 49

Kapitel 4: Diskussion..... 63

4.1 Biometrie und Epidemiologie..... 63

4.2 Protein S-100B: Diagnostische Wertigkeit nach SHT.....65

4.3 Protein S-100B: Prognostische Wertigkeit nach SHT..... 75

4.4 Fazit..... 77

Kapitel 5: Zusammenfassung..... 79

Literaturverzeichnis..... 81

Anhang..... 90

Danksagung..... XI

Erklärung..... XIII

Abkürzungen

AIS	Abbreviated Injury Scale
CPP	cerebral perfusion pressure (zerebraler Perfusionsdruck)
CT	Computertomographie
GCS	Glasgow Coma Scale
GOS	Glasgow Outcome Scale
HR	heart rate (Herzfrequenz)
ICP	intra-cranial pressure (intrakranieller Druck)
ISS	Injury Severity Score
K-W H-Test	Kruskal-Wallis H-Test
MAP	mean arterial pressure (mittlerer arterieller Druck)
MCTC	Marshall CT-scan classification
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
M-W U-Test	Mann-Whitney U-Test
PaO_2	Alveolärer O_2-Partialdruck
$PaCO_2$	Alveolärer CO_2-Partialdruck
ROC-Kurve	Receiver Operating Characteristic Kurve
SA	Standardabweichung
SAP	systolic arterial pressure (systolischer arterieller Blutdruck)
SHT	Schädelhirntrauma
V.a.	Verdacht auf
WHO	World Health Organization

Abbildungen und Tabellen

Abbildungen

Abbildung 1: Struktur von Protein S-100b..... 9

Abbildung 2: S-100B-Serumkonzentration bei Kindern, aus [29]..... 11

Abbildung 3: Einteilung der Verletzungslokalisationen..... 22

Abbildung 4: diffuse Verletzung..... 25

Abbildung 5: diffuse Verletzung II..... 25

Abbildung 6: diffuse Verletzung III..... 25

Abbildung 7: diffuse Verletzung IV..... 25

Abbildung 8: nicht entl. Massenläsion..... 25

Abbildung 9: Alter der Patienten; Box-Plot..... 32

Abbildung 10: Altersverteilung; Histogramm..... 33

Abbildung 11: Schädelhirntrauma-Schweregrade, Häufigkeit..... 34

Abbildung 12: Punktediagramm der S-100B-Konzentration (initial) im Bezug zum Schweregrad des Schädelhirntraumas..... 35

Abbildung 13: S-100B-Konzentration im Bezug zum Schweregrad des Schädelhirntraumas (SHT); Box-Plot..... 36

Abbildung 14: Verletzungsschwere ; Histogramm..... 37

Abbildung 15: Verletzungsschwere, relative Häufigkeit..... 37

Abbildung 16: Punktediagramm der S-100B-Konzentration (initial) im Bezug zum Schweregrad der Verletzung..... 38

Abbildung 17: Punktediagramm der S-100B-Konzentration (initial) im Bezug zum Schweregrad der Verletzung; Patienten ohne SHT..... 39

Abbildung 18: Punktediagramm der S-100B-Konzentration (initial) im Bezug zum Schweregrad der Verletzung Patienten mit SHT..... 39

Abbildung 19: S-100B-Konzentration im Bezug zur Verletzungsschwere; Box-Plot 40

Abbildung 20: S-100B-Konzentration im Bezug zur Verletzungsschwere (ohne / mit Schädelhirntrauma, SHT); Box-Plot 40

Abbildung 21: Punktediagramme der S-100B-Konzentration (initial) im Bezug zur Verletzungsschwere für die verschiedenen Verletzungslokalisationen; 43

Abbildung 22: S-100B-Konzentration im Bezug zum Schweregrad von Kopf- bzw. Thoraxverletzungen; Box-Plot 44

Abbildung 23: Schockindex; Histogramm..... 45

Abbildung 24: Punktediagramm der S-100B-Konzentration (initial) im Bezug zum Schockindex; Patienten ohne SHT..... 46

Abbildung 25: Punktediagramm der S-100B- Konzentration (initial) im Bezug zum Schockindex; Patienten mit SHT 46

Abbildung 26: Punktediagramm der S-100B-Konzentration (initial) im Bezug zum Schockindex 46

Abbildung 27: Receiver Operating Characteristic Kurve für S-100B-Konzentrationen nach Schädelhirntrauma zur Diagnose von Schädelhirntrauma 47

Abbildung 28: Punktediagramme der S-100B-Konzentration im Bezug zum Schweregrad des Schädelhirntraumas 51

Abbildung 29: Verlauf der S-100B-Konzentration im Bezug zum Schweregrad des Schädelhirntraumas (SHT) 53

Abbildung 30: RelativeVeränderung der S-100B-Konzentration im Bezug zum Schweregrad des Schädelhirntraumas 54

Abbildung 31: Schweregrade des Schädelhirntraumas von Verstorbenen ... 55

Abbildung 32: Verlauf der S-100B-Konzentration für Überlebende und Verstorbene nach Schädelhirntrauma 57

Abbildung 33: Relative Veränderung der S-100B-Konzentration nach Schädelhirntrauma 58

Abbildung 34: Receiver Operating Characteristic Kurve für S-100B-Konzentrationen zur Prognose der Mortalität 59

Abbildung 35: Einzelfallverläufe der S-100B-Konzentration 67

Tabellen

Anmerkung: In den Tabellen sind signifikante Ergebnisse schwarz, nicht signifikante Ergebnisse grau wiedergegeben.

Tabelle 1: Klassifikation des Schädelhirntraumas (SHT) modifiziert nach Tönnis und Loew..... 4

Tabelle 2: Klassifikation des Schädelhirntraumas (SHT) mittels Glasgow Coma Scale..... 5

Tabelle 3: Erkrankungen mit S-100B-Veränderungen..... 12

Tabelle 4: Abbreviated Injury Scale..... 21

Tabelle 5: Beispielrechnung für den Injury Severity Score.....23

Tabelle 6: Klassifikation computertomographischer Befunde nach Schädelhirntrauma (SHT) nach Marschall..... 26

Tabelle 7: Glasgow Outcome Scale..... 27

Tabelle 8: Übersicht über Verletzungslokalisationen..... 41

Tabelle 9: S-100B-Konzentration nach Kopf- und Thorax-verletzungen verschiedener Schweregrade.....44

Tabelle 10: Ausgewählte Punkte der Receiver Operating Characteristic Kurve der S-100B-Konzentration zur Diagnose von Schädelhirntrauma 48

Tabelle 11: Verlauf der Korrelation von S-100B-Konzentration nach Schädelhirntrauma mit dem Schweregrad des SHT sowie

Verlauf der S-100B Konzentration nach SHT verschiedener Schweregrade; Signifikanz der Unterschiede..... 52

Tabelle 12: Verlauf der S-100B-Konzentration nach Schädelhirntrauma (SHT) bei Überlebenden und Verstorbenen verschiedener SHT-Schweregrade..... 56

Tabelle 13: Verlauf der S-100B-Konzentration nach Schädelhirntrauma (SHT) bei Überlebenden und Verstorbenen insgesamt.....56

Tabelle 14: Ausgewählte Punkte der Receiver Operating Characteristic Kurve der S-100B-Konzentration zur Prognose der Mortalität zum Messzeitpunkt „Schockraum“ 59

Tabelle 15: Ausgewählte Punkte der Receiver Operating Characteristic Kurve der S-100B-Konzentration zur Prognose der Mortalität zu anderen Messzeitpunkten..... 60

Tabelle 16: Korrelationskoeffizienten der S-100B-Konzentration mit der Verletzungsschwere..... 61

Tabelle 17: Korrelationskoeffizienten der S-100B-Konzentration mit dem Schweregrad von Kopf- bzw. Thoraxverletzungen..... 62

Kapitel 1:
Einleitung

Trauma ist auch heute eine der führenden Todesursachen weltweit. Schätzungen der WHO gehen davon aus, dass Verletzungen im Jahr 2002 für ca. 9,1% aller Todesfälle verantwortlich waren [112]. Obwohl die Zahlen für Industrienationen dank höherer Sicherheitsstandards und besserer medizinischer Versorgung erheblich geringer ausfallen, verstarben auch in Deutschland 2002 ca. 22,3/100.000 Einwohner an den Folgen von Verletzungen [108]. Trotz hoher präklinischer und klinischer Standards für die Versorgung insbesondere von Schwer- und Schwerstverletzten blieben diese Zahlen in den letzten Jahren nahezu unverändert. Dabei spielt neben anderen Faktoren wie Alter, Schwere des Traumas oder Zeitpunkt der medizinischen Versorgung die Lokalisation der Verletzungen eine entscheidende Rolle für die Prognose. Während Extremitätenverletzungen meistens überlebt werden können, sinken die Chancen, wenn zentralere Organe betroffen sind. Am schlechtesten ist die Prognose, wenn Schädel oder Gehirn beteiligt sind [9, 96]. Werden schwere Verletzungen von Schädel und Gehirn überlebt, so leidet ein großer Teil dieser Patienten unter schwerwiegenden dauerhaften Beeinträchtigungen in allen Lebensbereichen [40]. Daneben stellt die lange, intensive und aufwändige primäre und sekundäre Behandlung solcher Verletzungen eine erhebliche Belastung für die Patienten, aber auch für die Gesellschaft dar [70].

Entscheidend für das Outcome nach solchen Verletzungen ist, wie schnell der Patient einer definitiven und fachmedizinischen Versorgung durch eine spezialisierte Einrichtung zugeführt werden kann [16]. Präklinisch ist jedoch die Diagnose häufig schwierig zu stellen, insbesondere bei Vorliegen von multiplen Verletzungen oder verlängertem symptomfreiem Intervall. Auch in der Klinik ist man zur sicheren Diagnosestellung bzw. -ausschluss auf aufwändige, kostspielige und zum Teil mit erheblichen Nebenwirkungen belastete bildgebende Verfahren wie Computertomographie als Mittel der Wahl oder in Ausnahmefällen Magnetresonanztomographie angewiesen [104]. In peripheren

Krankenhäusern der unteren Versorgungsstufe sind solche Verfahren jedoch oft nicht oder nicht jederzeit verfügbar und auch in Zentren wird ein prinzipielles radiologisches Screening von Traumapatienten nicht empfohlen, sondern nur bei Vorliegen entsprechender klinischer oder anamnestischer Hinweise durchgeführt [56]. Doch selbst diese sichersten derzeit verfügbaren diagnostischen Werkzeuge sind mit Fehlern behaftet. Untersuchungen haben gezeigt, dass bis zu 50% der intrazerebralen Läsionen in initialen CT-Untersuchungen im Vergleich zu MRT-Untersuchungen inapparent sind [39]. Auch im weiteren Verlauf der Behandlung sind die Möglichkeiten der Verlaufskontrolle mit bildgebenden Verfahren limitiert da einerseits die Indikation aufgrund der Strahlenbelastung streng zu stellen ist, andererseits das klinische Bild oft erheblich vom radiologischen Befund abweicht [28]. Die alternativ durchführbare Messung des intrazerebralen Druckes mittels Hirndrucksonde stellt ein hochinvasives Verfahren mit zahlreichen Risiken für den Patienten dar, ganz abgesehen von dem immensen Ressourcenaufwand. Durch diese Umstände kann die lebensrettende neurochirurgische und intensivmedizinische Intervention erheblich verzögert und das Outcome der Patienten negativ beeinflusst werden.

Vor ganz besondere Probleme ist in diesem Zusammenhang die Wehrmedizin gestellt. In der Einsatzsituation in Krisengebieten ist es aufwändig und gefährlich, die Gesundheitsversorgung der eingesetzten Soldaten, aber auch der Bevölkerung, sicherzustellen und teilweise ist sie nur auf niedrigerem Niveau möglich als in westlichen Industrienationen. Computertomographen, für die Diagnostik nach Schädelhirntrauma nach derzeitigem Wissensstand unentbehrlich, stehen nur sehr beschränkt in spezialisierten Zentren der höchsten Versorgungsstufe zur Verfügung. Transportwege dorthin sind häufig weit und die Sicherheitslage unterwegs oft kritisch, Transportmöglichkeiten resourcenintensiv und nur eingeschränkt verfügbar [17]. Dem gegenüber steht eine deutlich höhere Inzidenz von Trauma, insbesondere schwerem Trauma, im Zusammenhang mit Kriegshandlungen, Gewaltverbrechen und niedrigen Sicherheitsstandards in Krisenregionen [7, 94]. Insbesondere das Schädelhirntrauma ist bei den Kriegsverletzungen nicht nur gegenüber den Schädelhirntraumata hierzulande häufiger und schwerer, sondern auch relativ zu vielen anderen Kriegsverletzungen erhöht [30, 54]. Es besteht also eine

erhebliche Diskrepanz von gesteigertem Bedarf an diagnostischen und prognostischen Möglichkeiten für Schädelhirntrauma und verringerter Verfügbarkeit derselben. Dies dürfte im Übrigen in abgeschwächter Form auf zahlreiche weniger entwickelte Gesundheitssysteme zutreffen.

Während die Suche nach einfach durchführbaren, kostengünstigen und zuverlässigen diagnostischen und prognostischen Alternativen bisher erfolglos blieb, rückt jetzt eine schon seit längerem bekannte Substanz immer mehr in das Interesse entsprechender Forschungsvorhaben. Es handelt sich dabei um das Protein S-100B, eine Substanz, die vorwiegend von Gliazellen gebildet wird und ein spezifischer Marker für intrazerebrale Läsionen sein soll. Mehrere klinische Studien haben eine signifikante Konzentrationserhöhung dieses Proteins im Serum schädelhirntraumatisierter Patienten ergeben. Auch wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen S-100B-Serumkonzentration und dem Outcome der Patienten beschrieben [37, 77, 79, 88, 116]. Sollte sich zeigen, dass dieser Blutwert ausreichend sensibel und spezifisch zur Diagnose, Prognose und Verlaufskontrolle nach einem Schädelhirntrauma ist, so könnten durch seine routinemäßige Messung zahlreiche computertomographische Untersuchungen eingespart werden, bzw. wegweisende Diagnostik auch dort durchgeführt werden, wo ein CT o.ä. nicht verfügbar ist.

1.1 Hintergrund

1.1.1 Schädelhirntrauma

1.1.1.1 Definition und Klassifikation des Schädelhirntraumas

Als Schädelhirntrauma werden durch äußere Gewalteinwirkung hervorgerufene offene oder gedeckte Verletzungen des Kopfes bzw. des Gehirns mit primärer und sekundärer Verletzungsfolge bezeichnet [58]. Zur Klassifikation eines Schädelhirntraumas stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung: Bewährt hat sich die klassische Einteilung nach Tönnis und Loew von 1954 in drei Schweregrade aufgrund der Dauer der posttraumatischen neurologischen Störungen, die auch heute noch in modifizierter Form Anwendung findet [109] (siehe Tabelle 1, Seite 4)

Tabelle 1: Klassifikation des Schädelhirntraumas (SHT) modifiziert nach Tönnis und Loew

Schweregrad des SHT	*neurologische Symptome*
1. Grad = leichtes SHT	Bewusstlosigkeit oder Bewusstseinstrübung <1 h, vollständige funktionelle Wiederherstellung
2. Grad = mittelschweres SHT	Bewusstlosigkeit oder Bewusstseinstrübung <24 h, Rückbildung der neurologischen Symptomatik innerhalb von 3 - 4 Wochen
3. Grad = schweres SHT	Bewusstlosigkeit > 24 h oder > 6 h mit Hirnstammschädigung

Empfohlen wird heute jedoch eine Klassifikation basierend auf der Punktzahl in der Glasgow Coma Scale (GCS). Dabei handelt es sich um eine Skala, bei der die Bewusstseinslage eines Patienten aufgrund von drei klinischen Parametern – dem Augenöffnen, der verbalen Antwort und der motorischen Antwort – beurteilt wird und entsprechend dem Augenöffnen und der motorischen und verbalen Reaktion des Patienten 3-15 Punkte vergeben werden, wobei hohe Werte mit gutem Zustand korrelieren [106]. Entsprechend der in der GCS

erreichten Punktzahl wird dann wiederum in drei Schweregrade unterteilt (sieheTabelle 2, Seite 5).

Tabelle 2: Klassifikation des Schädelhirntraumas (SHT) mittels Glasgow Coma Scale (GCS, Score zur Beurteilung der Vigilanz)

Schweregrad des SHT	*GCS (Punkte)*
1. Grad = leichtes SHT	13 - 15
2. Grad = mittelschweres SHT	9 – 12
3. Grad = schweres SHT	≤ 8

Diesen auf klinischen Beobachtungen basierenden Einteilungen ist gemeinsam, dass sie den funktionellen Schaden am Gehirn reflektieren, nicht jedoch den morphologischen Schaden, was eine Objektivierung erschwert.
Initiale und im Verlauf gewonnene CT-Befunde werden zur Klassifikation des SHT nach Marshall herangezogen. Dabei werden die typischen morphologischen Veränderungen anhand von festgelegten Kriterien qualitativ und quantitativ beurteilt und eine Einteilung in sieben Kategorien vorgenommen, die mit der Prognose korrelieren [55]. Diese Einteilung konnte sich in der Klinik bis jetzt nicht durchsetzen, nicht zuletzt wegen der häufig beschriebenen Diskrepanz von morphologischem Verletzungsausmaß und klinischem Bild der Patienten. In wissenschaftlichen Arbeiten findet sie jedoch vielfach Verwendung da sie eine Möglichkeit bietet, das durch bildgebende Verfahren feststellbare Verletzungsausmaß objektiv und nachvollziehbar zu beurteilen (siehe auch Kapitel 4.3.5.).

1.1.1.2 Epidemiologie des Schädelhirntraumas

Nach den Daten des statistischen Bundesamts verstarben im Jahr 2002 7.065 Menschen in Deutschland an Kopfverletzungen, 20,6% der Sterbefälle aufgrund von Unfällen und ca. 0,8% aller Verstorbenen. Die Mortalität nach Kopfverletzungen lag bei 8,6/100.000, bei einer Gesamtmortalität nach

Verletzungen von 41,6/100.000 [108]. Damit nimmt die Kopfverletzung, und als deren schwerwiegendste Untergruppe das Schädelhirntrauma, unter den Todesursachen nach Verletzung mit deutlichem Abstand die erste Stelle ein.
Ca. 280.000 Fälle von Schädelfrakturen und intrakraniellen Verletzungen wurden 1999 in Deutschland stationär behandelt, 5,9% aller wegen Verletzungen Aufgenommenen [108]. Aktuelle Analysen von Metadaten beziffern die Inzidenz von Schädelhirntrauma auf ca. 100-300/100.000 [26], die Inzidenz von schwerem Schädelhirntrauma wird für den Alb-Donau-Kreis mit 12,27/100.000 angegeben [52].
Deutlich wird in dieser Gegenüberstellung die Diskrepanz zwischen Inzidenz und Mortalität des Schädelhirntraumas: Während nur etwa jeder 20. Verletzte aufgrund eines Schädelhirntraumas behandelt wird entfällt etwa jeder 5. Todesfall nach Verletzung auf diese Gruppe. Die Tatsache, dass in der Datenerhebung des Statistischen Bundesamtes nur jeweils eine von mehreren möglichen Diagnosen gewertet wird, alleine kann diese schlechte Prognose nicht erklären. So fanden Regel et al. in einer Untersuchung von ca. 3.400 Mehrfachverletzten, dass diejenigen mit Schädelhirntrauma (SHT) mit 30,5% eine deutlich höhere Mortalität aufwiesen als diejenigen ohne SHT (24.4%), während der Unterschied beispielsweise bei Thorax- bzw. Abdominalverletzungen wesentlich geringer ausfiel [84]. Auch eine weitere europaweite Studie fand hinsichtlich der Prognose ungünstiges Outcome, welches durch Tod oder persistierendem vegetativen Status gekennzeichnet war, nach schwerem Schädelhirntrauma in 34,5 – 45% der Fälle (für Deutschland) [65].

1.1.1.3 Pathophysiologie des Schädelhirntraumas

Durch äußere Gewalteinwirkung im Augenblick eines Traumas entsteht der *primäre Hirnschaden*. Es handelt sich dabei um Verletzungen des Hirnparenchyms und seiner Versorgungsstrukturen durch Kontusions- und Scherkräfte sowie Blutungen. Kontusionen und Blutungen führen zu fokaler Schädigung ggf. mit Herdsymptomen während Scherverletzungen zu diffusen Mikrotraumata und Ödem führen und insbesondere durch Vigilanzstörungen bis hin zum Koma zum Ausdruck kommen [25]. Minuten bis Tage nach dem

primären Hirnschaden tritt die *sekundäre Hirnschädigung* auf. Sie ist gekennzeichnet durch hohen intrakraniellen Druck (ICP) mit Schwellung, raumfordernden Blutungen oder zerebrovaskuläre Obstruktion einerseits und systemische Ursachen wie Hypotension, Hypoxämie, Hypokarbie und lokal-zytotoxischen Vorgänge andererseits. Diese systemischen Faktoren verursachen einen reduzierten zerebralen Perfusionsdruck (CPP), dessen Wert sich aus der Differenz von mittlerem arteriellem Blutdruck (MAP) und ICP bildet und der für die zerebrale Durchblutung verantwortlich ist. Sinkt er unter ca. 70 mmHg führen Autoregulationsmechanismen zu zerebraler Vasodilatation und damit zu weiterem intrakraniellem Volumen. Der daraus resultierende Circulus vitiosus mündet in kontinuierlichem ICP-Anstieg und Untergang von Hirngewebe durch Ischämie und Infarzierung [22, 101].

Die primäre Hirnschädigung entzieht sich aufgrund fehlender Regenerationsfähigkeit des Nervengewebes jeder Therapie und stellt den wichtigsten Faktor für die Prognose des SHT's dar. Sekundäre Schäden jedoch können durch adäquate Behandlung reduziert oder vermieden werden und bilden den Ansatzpunkt für die Behandlung, wie Untersuchungen aus unserer Abteilung belegen [107].

1.1.1.4 Diagnose und Monitoring des Schädelhirntraumas

Erste Verdachtsmomente auf ein Schädelhirntrauma können schon aus dem Unfallhergang entstehen und auch die äußerliche Inspektion kann Hinweise wie penetrierende Verletzungen, Stufenbildung der Kalotte, Oto- / Rhinoliquorrhoe, Austritt von Hirnmasse oder ähnliches liefern. Wichtiges initiales Merkmal eines SHT's sind Vigilanzstörungen, die mit der Glasgow Coma Scale beurteilt werden können. Außerdem ist die Untersuchung des Pupillenstatus und der Pupillenmotorik wichtig, wobei Anisokorie, Reaktionslosigkeit, extreme Weitstellung oder Entrundung Zeichen einer Hirnschädigung sind. Zur Einschätzung des Verletzungsausmaßes können Dauer der Bewusstlosigkeit oder des symptomfreien Intervalls hilfreiche Parameter sein [93].

In der Klinik stellt die CT-Untersuchung die bildgebende Standardmethode der Neurotraumatologie dar, da sie bei kurzer Untersuchungszeit die relevanten,

d.h. behandlungsbedürftigen oder operationspflichtigen, Verletzungen darstellt. Sie ist jedoch nicht unkritisch zu betrachten da insgesamt Verletzungen übersehen werden können. Probleme bestehen insbesondere bei der Beurteilung der Schädelbasis, da hier (aber auch an anderen Stellen) durch Partialvolumen- und Aufhärtungseffekte kleine Kontusionen und schmale extraaxiale, - d.h. nicht intrazerebral gelegene, Hämatome übersehen werden können [104]. Außerdem demaskieren sich intrakranielle Verletzungen oft erst nach Stunden, so dass sie in initial angefertigten CT's unentdeckt bleiben. Manche Läsionen können trotz fortbestehender funktioneller Defizite radiologisch gar nicht nachgewiesen werden und Studien belegen, dass im Vergleich zur Magnetresonanztomographie bis zu 50% weniger pathologische Veränderungen sichtbar werden [27].

Neben klinischen Parametern wie Vigilanz und Pupillenstatus, dem obligatorischen Monitoring nach den Standards der Intensivtherapie und sukzessive durchgeführten Kontroll-CT's ist die Überwachung des CPP wichtigster Aufgabe des SHT-Monitorings. Kontinuierliche arterielle Blutdruckmessung auf Kopfniveau sind dazu ebenso notwendig wie das Anlegen einer Hirndrucksonde zur Messung des ICP – vorzugsweise intraventrikulär um mit der Liquordrainage eine Therapieoption bei therapierefraktär hohem ICP zu haben. Da das Einbringen einer Hirndrucksonde eine hochinvasive Maßnahme darstellt soll sie schweren Schädelhirntraumata vorbehalten bleiben [51].

Während die nichtinvasiven, einfach zu erhebenden klinischen Parameter nur von sehr eingeschränkter Aussagekraft sind, da sie erst spät und unsicher intrakranielle Veränderungen anzeigen, sind die relativ sicheren Indikatoren wie CT und ICP-Messung aufgrund ihrer hohen Invasivität und ihres großen Ressourcenaufwandes auf schwere Verläufe und hinsichtlich ihrer Dauer bzw. Häufigkeit beschränkt.

1.1.2 Protein S-100B

1.1.2.1 Biochemische Grundlagen

Im Jahr 1965 entdeckte Moor in bovinem Nervengewebe ein **Protein**, das in einer **100**% gesättigten Lösung von Ammoniumsulfat bei normalem pH löslich („**S**oluble“) ist und benannte es daher „Protein S-100“ [61]. Es wurde aus neuronalem Gewebe zahlreicher Vertebratenarten isoliert und man ging anfangs davon aus, ein gemeinsames hirnspezifisches Protein gefunden zu haben, das hauptsächlich in Gliazellen gebildet wird. Bis heute konnten mindestens 16 Proteine identifiziert werden, die sich in Struktur und Eigenschaften sehr ähnlich sind und die Familie der S-100-Proteine bilden, wobei zwei Proteine, S-100A1 und S-100B (früher benannt „α-Kette“ und „β-Kette“), bei Weitem am häufigsten vorkommen [35]. Die S-100-Proteine wiederum gehören einer größeren Gruppe an, die kalzium-abhängig bestimmte intrazelluläre Zielproteine modulieren [117]. Die Struktur der Proteine der S-100-Familie ist gut erforscht. Es handelt sich um kalziumbindende Polypeptide von je ca. 10 kDa. Für die Proteine S-100A1 und S-100B gilt, dass ihre biologisch aktive Form ein Dimer ist (~21 kDa), das sich aus diesen Proteinen zusammensetzt. Das angeblich hirnspezifische Protein S-100b ist zusammengesetzt aus zwei β-Ketten (S-100B-B), das Protein S-100a aus einer α-Kette und einer β-Kette (S-100A1-B) und das Protein S-100a0 aus zwei α –Ketten (S-100A1-A1) [45]. Seine Halbwertszeit im Serum beträgt ca. 2 Stunden und es wird zumindest teilweise renal eliminiert [18, 111]. Da die mehrfach geänderte Nomenklatur der S-100-Proteine vielfach für Missverständnisse sorgt, sei hier nochmals ausdrücklich auf die aktuellen Nomenklaturregeln hingewiesen, die zwischen dem monomeren, biologisch inaktiven Proteinbaustein S-100B und dem dimeren, biologisch aktiven S-100b, das sich

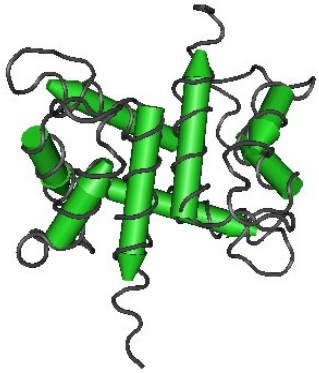


Abbildung 1: Struktur von Protein S-100b

aus zwei S-100B-Einheiten zusammensetzt, unterscheidet [92]. Da sich in der Literatur leider häufig Abweichungen von dieser Konvention finden, muss bei der Interpretation fremder Untersuchungsergebnisse diesem Umstand besondere Beachtung geschenkt werden.

Als widerlegt gilt inzwischen die Vermutung, Protein S-100B komme ausschließlich in Nervengewebe vor, obwohl darin ein Vielfaches der in anderen Geweben gemessenen Konzentration nachgewiesen werden konnte [118]. Unter anderem auch in renalem Gewebe, Knochen-, Knorpel-, Fettgewebe und den Genitalorganen war Protein S-100B zu finden [33]. Ein Problem bei der Erforschung der Expression von S-100b in unterschiedlichen Geweben stellte bislang die Tatsache dar, dass die verfügbaren Assays lediglich die monomere β-Kette (=S-100B) detektieren, nicht jedoch die dimere Form (=S-100b). Besonders im Zusammenhang mit der missverständlichen Nomenklatur hat dies in der Vergangenheit für Verwirrung gesorgt. Ein kürzlich neu entwickeltes Assay, das mit anderen Antikörpern arbeitet als die bisherigen Tests, scheint hier einen Fortschritt gebracht zu haben, da es das dimere Protein S-100b detektiert [105]. Forschungsergebnisse bezüglich der tatsächlichen Hirnspezifität von Protein S-100b stehen jedoch noch aus.

Über die physiologische Funktion der S-100-Proteine ist bislang wenig genaues bekannt. Sie wirken wohl größtenteils intrazellulär und sollen an der Steuerung von Zellwachstum, Zellstruktur und Zelldifferenzierung beteiligt sein, aber auch eine Rolle in der Regulation von Energiestoffwechsel, Zellkontraktion und in der intrazellulären Signaltransduktion spielen [117]. Extrazelluläres S-100 soll in Erinnerungs- und Lernvorgängen involviert sein [48].

1.1.2.2 Referenzwerte

Protein S-100B ist im Liquor in höheren, im Urin und Serum nur in sehr geringen Mengen nachweisbar. Die in der Literatur angegebenen Werte im Serum gesunder, erwachsener Individuen liegen zwischen 0,02 und 0,15 µg/l für die 10% - 90% Perzentilen bei Analyse mit S-100B-selektiven Tests [11, 76, 113]. Geringe geschlechts-, alters- und rassenspezifische Unterschiede sind beschrieben, aber nicht relevant. Deutliche Abweichungen gibt es allerdings bei Jugendlichen, Kindern und Neugeborenen. So erbrachte eine Untersuchung

von über 1.000 Kindern von 0-16 Jahren in bestimmten Altersgruppen Mediane bis zu 1,45 µg/l, wobei die Konzentrationen erheblichen altersabhängigen und auch gewissen geschlechtsabhängigen Schwankungen unterlagen [29] (siehe Abbildung 2, Seite 11)

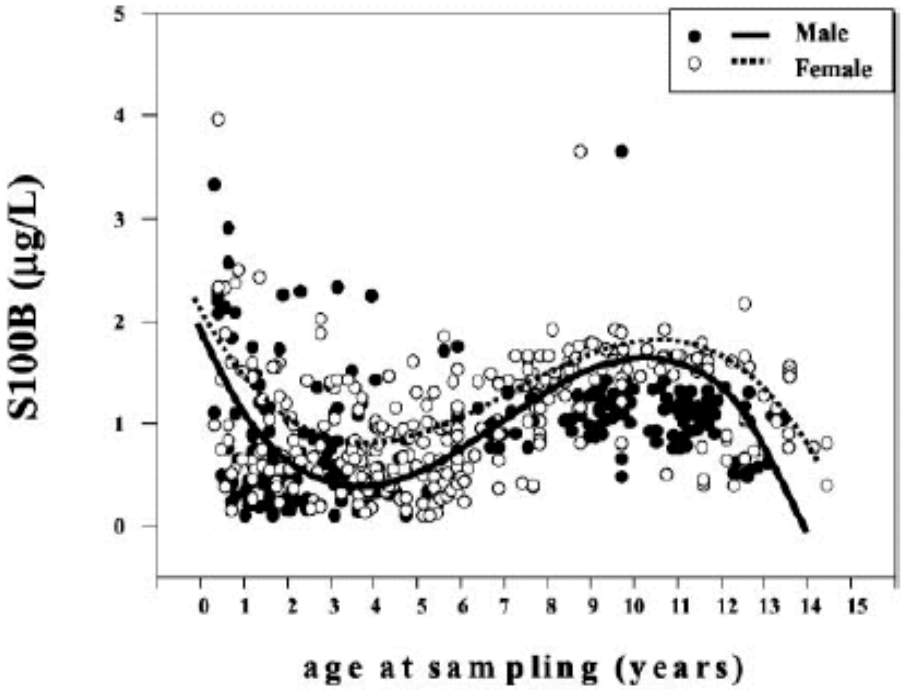


Abbildung 2: S-100B-Serumkonzentration bei Kindern, aus [29]

1.1.2.3 Krankheiten mit S-100B Veränderungen

Im Laufe der letzten zwei Jahrzehnte konnten zahlreiche Erkrankungen identifiziert werden, die mit mehr oder weniger stark ausgeprägten Veränderungen der S-100B-Konzentration einhergehen. Die folgende Tabelle gibt Aufschluss darüber (siehe Tabelle 3, Seite 12).

Außerdem besteht für einige weitere neurologische und maligne Erkrankungen der Verdacht mit erhöhter S-100B-Expression bzw. erhöhter Expression anderer Proteine der S-100-Familie einherzugehen.

Tabelle 3: Erkrankungen mit S-100B-Veränderungen

Erkrankung	*Veränderung*	*Quellenangabe*
AIDS	S-100B erhöht, v.a. bei Neurodegeneration und Demenz	Stanley et al. [99]
Kardiochirurgie	S-100B erhöht nach Kardiochirurgie	Ali et al. [1], Missler et al. [60]
Down-Syndrom	erhöht da S-100B auf Chromosom 21 kodiert	Allore et al. [3], Griffin et al. [32]
ischämischer Hirninfarkt	S-100B = 0,25 - 1.80 µg/L (MW) innerhalb 3 Tagen	Büttner et. al. [21]
Herz-Kreislaufstillstand	S-100B = 4,42 nach Herz-Kreislaufstillstand	Mussack et al. [69]
Malignes Melanom	S-100B korreliert mit Tumorstadium	Brochez et al. [20]
Morbus Alzheimer	erhöht	Griffin et al. [32], Kato et al. [49]
Multiple Sklerose	erhöht im akuten Schub	Missler et al. [59]
Neurochirurgie	S-100B korreliert mit „Tumor-Brain Contact Surface"	De Vries et al. [24]
Subarachnoidale Aneurisma-Blutung	0,26 µg/l (MW) innerhalb 24h	Wiesmann et al. [114]

1.1.2.4 Nachweisverfahren

Der Nachweis von S-100-Proteinen gelingt mit spezifischen Antikörpern gegen die verschiedenen S-100-Proteine, die über immunoradiometrische bzw. immunoluminometrische Prozesse sichtbar gemacht werden. Die zurzeit gebräuchlichen, kommerziell erhältlichen Assays, die zur Bestimmung der S-100B-Konzentration im Serum geeignet sind, detektieren mittels dreier monoklonaler Antikörper (SMST12, SMSK25, SMSK28) die β-Kette des Proteins, also einen Baustein, der mindestens in Protein S-100b und Protein S-100a enthalten ist. Die Analyse mit diesem Verfahren dauert etwa 3 Stunden, die Nachweisempfindlichkeit des immunoradiometrischen Tests liegt bei 0,2

µg/l, die des immunolumino-metrischen Tests bei 0,02 µg/l. Seit Kurzem existiert ein auf neu entwickelten Antikörpern basierender Test, der selektiv das S-100b-Dimer detektiert und bei einer Nachweisempfindlichkeit von 0,0125 µg/l in weniger als 40 Minuten durchführbar ist. Er wird allerdings lediglich als immunoluminometrisches Assay angeboten und kam damit für die vorliegende Studie, die auf eine immunoradiometrische Analyse ausgelegt war, nicht in Frage.

1.1.3 Protein S-100B bei Schädelhirntrauma - Aktueller Forschungsstand

Schon Ende der siebziger Jahre wurde postuliert, dass Proteine der S-100-Familie im Zusammenhang mit zerebralen Schädigungen stehen könnten. Man hatte eine relative Zunahme der Protein-S-100-Konzentration nach experimenteller Schädigung des Cortex von Ratten durch Stichverletzungen herausgefunden [74]. Doch aufgrund unzulänglicher Untersuchungstechniken wurde der Ansatz vorerst nicht weiter verfolgt. Mit der Entwicklung von kommerziell erhältlichen Immunoassays zur Messung von Protein S-100 waren weitere Untersuchungen möglich um die These zu überprüfen und zu bestätigen. Die Forschung konzentrierte sich in den achtziger und neunziger Jahren auf die Entschlüsselung der Proteinstruktur, die Differenzierung der zahlreichen Isoformen, deren Vorkommen in verschiedenen Geweben und die physiologische Funktion der S-100-Proteine [34, 35, 41, 62-64, 100, 117, 118]. Erst seit Ende der achtziger Jahre wird die Bedeutung des Proteins S-100B im Zusammenhang mit Läsionen des ZNS weiter verfolgt.

Heute gelingt es mit fortschrittlichen Assays die Proteinkonzentration im Serum in weniger als 40 Minuten zu bestimmen [90, 105], was für die Notfallroutine zwar sehr langwierig, jedoch noch akzeptabel erscheint. Es wurde in mehreren Studien untersucht und nachgewiesen, dass das Protein S-100B im Serum sowohl von leicht als auch von schwer Schädel-Hirn-Traumatisierten im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen signifikant erhöht ist [37, 42, 57, 82, 89, 114]. Die Erhöhung ist bei Patienten mit positivem Verlauf – das heißt mit geringen Folgeschäden – innerhalb von ca. 48h auf Normwerte rückläufig, während die Konzentration bei Patienten mit negativem Verlauf kontinuierlich

erhöht ist oder nach initialem Abfall wieder ansteigt [73]. Zur Definition von geeigneten Schwellenwerten für die Identifikation der von intrazerebralen Verletzungen Gefährdeten bzw. zur Prognose von ungünstigem Verlauf dieser Verletzungen sind bisher noch zu wenige Patienten untersucht worden, jedoch wurden verschiedene Schwellenwerte vorgeschlagen: Werte über 0,50 µg/l gelten allgemein als pathologisch, wobei es auch eine Empfehlung gibt, ab einer Konzentration über 0,18 µg/l weiterführende bildgebende Diagnostik durchzuführen. Liegt die S-100B Konzentration über 2,0 µg/l ist, so die Ergebnisse mehrer Studien, ein negativer Verlauf zu erwarten [77, 78, 116]. Alle diese Vorschläge beruhen allerdings wie vorher schon erwähnt lediglich auf Untersuchungen von isolierten Schädel-Hirntraumata im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen.

In zwei neueren Studien wird berichtet, die Konzentration von Protein S-100B sei auch in Patienten erhöht, die nicht an einem Schädelhirntrauma litten [5, 6, 73]. Insbesondere bei Schwer- und Mehrfachverletzten sind hohe S-100B-Werte gemessen worden – wobei aufgrund geringer Fallzahlen der Konzentrationsverlauf nur eingeschränkt beurteilbar war. Verschiedene Möglichkeiten der Herkunft des bei diesen Patienten gemessenen S-100B's stehen zur Debatte: Während teilweise extrakranielle Quellen wie Fett-, Muskel- oder Knochengewebe dafür verantwortlich gemacht werden [5, 6, 46] gehen andere Autoren davon aus, das S-100B aufgrund nicht primär-traumatischer Mechanismen – beispielsweise durch schockinduzierte zerebrale Mikroperfusionsstörungen – aus dem ZNS freigesetzt wird [73]. Aus tierexperimentellen Untersuchungen liegen Hinweise für jede der beiden Thesen vor [72, 118]. Auch eine Miterfassung von Protein S-100a1 oder anderen S-100-Proteinen durch die für β-Einheiten spezifischen Immunoassays wird als Ursache diskutiert [46].

1.2 Fragestellung

In dieser wissenschaftlichen Studie wurde untersucht, ob das Protein S-100B geeignet ist unter klinischen Bedingungen als diagnostischer und prognostischer Faktor nach Schädelhirntrauma zu dienen. Im Speziellen wurden dabei folgende vier Fragen beantwortet:

- Ist die Serumkonzentration von Protein S-100B bei Traumapatienten mit Schädelhirntrauma und Traumapatienten ohne Schädelhirntrauma signifikant unterschiedlich hoch?
- Besteht eine signifikante Korrelation zwischen der initialen S-100B-Konzentration und dem Schweregrad der zerebralen Schädigung nach einem Schädelhirntrauma?
- Ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen initialer S-100B-Konzentration bzw. ihrem Verlauf und der Mortalität feststellbar?
- Ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen initialer S-100B-Konzentration bzw. ihrem Verlauf und der Morbidität feststellbar?

Entscheidend und grundsätzlich verschieden von bisherigen Untersuchungen war dabei der Ansatz, nicht ein gesundes Kollektiv zum Vergleich heranzuziehen, sondern ein repräsentatives Kollektiv von Traumapatienten zu untersuchen. Die tatsächliche klinische Aussagekraft einer Bestimmung dieses Blutwertes wurde dadurch erstmals überprüft. Zahlreiche demographische und verletzungsbezogene Daten wurden erfasst um festzustellen, ob und welche Störgrößen einwirken und ggf. extrakranielle oder andere Ursachen für eine S-100B-Erhöhung zu identifizieren.

Kapitel 2:
Material und Methoden

2.1 Studiendesign

2.1.1 Untersuchungsmodalitäten und Stichprobe

Aus dem Kollektiv der im Bundeswehrkrankenhauses Ulm versorgten Traumapatienten wurden 100 Patienten über den Zeitraum von 12 Monaten für die Studie rekrutiert. Bei Aufnahme der Patienten wurden demographische und verletzungsbezogene Daten im Querschnitt ermittelt. Laborchemische Veränderungen wurden im Verlauf von vier Tagen gemessen, ebenfalls beginnend mit der Aufnahme. Nach sechs Monaten erfolgte eine schriftliche Befragung zum Behandlungsergebnis im Querschnitt.

2.1.2 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten, die aufgrund einer Verletzung ins Bundeswehrkrankenhaus Ulm eingewiesen, dort im Schockraum versorgt und bei denen im Rahmen der regulären Diagnostik ein CT des Schädels durchgeführt wurde. Wache, orientierte Patienten mussten vor der Studienaufnahme der Teilnahme zustimmen (siehe auch Abschnitt 4.1.4).

2.1.3 Ausschlusskriterien

Nur Patienten, die bei Aufnahme im geschäftsfähigen Alter, das heißt mindestens 16 Jahre alt waren, konnten an der Studie teilnehmen. Außerdem durfte keine Schwangerschaft bestehen.

Bei bestimmten Erkrankungen können S-100B-Serumkonzentrationen verändert sein. Bekannt ist das für verschiedene Krankheiten des zentralen Nervensystems wie Morbus Alzheimer oder Multiple Sklerose, für Trisomie 21, für AIDS und für einige maligne Erkrankungen wie das maligne Melanom oder das Nierenzellkarzinom. Patienten, die an einer dieser oder der in Tabelle 3,

Seite 12 genannten Erkrankungen leiden inklusive aller Erkrankungen des ZNS und aller malignen Erkrankungen, oder jemals daran erkrankt waren, waren von der Teilnahme an der Untersuchung ausgeschlossen. Wurden Ausschlusskriterien erst zu einem späteren Zeitpunkt bekannt so waren die gewonnenen Daten zu verwerfen.

2.1.4 Patienteninformation und Einwilligung in die Studie

Es nahmen nur Patienten an der Untersuchung teil, die schriftlich ihr Einverständnis erklärt hatten. Dieser Einverständniserklärung ging eine ausführliche mündliche und schriftliche Aufklärung über den Zweck der Untersuchung, die Durchführung und die Risiken für den Patienten voraus (Patienteninformationsblatt und Einwilligungserklärung im Anhang).
Die Gewinnung von Daten begann mit Aufnahme in den Schockraum. Aufgrund der besonderen Umstände bei der Krankenhausaufnahme konnte die Einwilligung möglicherweise erst zu einem späteren Zeitpunkt eingeholt werden. Die Patienten standen unter dem Eindruck eines psychisch schwer belastenden Ereignisses, litten möglicherweise Schmerzen oder hatten starke Schmerz- oder Beruhigungsmittel erhalten, befanden sich in einem desorientierten oder komatösen Zustand und waren somit nicht geschäftsfähig. Bei diesen Patienten erfolgte die Einwilligung zur Studienteilnahme erst nach Wiederherstellen der Einwilligungsfähigkeit. Erlangte ein Patient die Einwilligungsfähigkeit nicht wieder, so entschieden sein gesetzlicher Vertreter bzw. die nächsten Verwandten über die Studienteilnahme. Stimmte ein Patient nachträglich der Teilnahme nicht zu wurden alle bis dahin erhobenen Daten verworfen.

2.1.5 Ethikkommision

Der Studienplan wurde vor Beginn der Untersuchungen der Ethikkommision der Universität Ulm zum Votum vorgelegt. Sie stimmte der Durchführung der Studie in vorliegender Form zu (Antrag # 61/2003).

2.1.6 Das „Studienset“

In der Vorbereitungsphase der Studie wurden „Studiensets“ angelegt. Dabei handelte es sich um Päckchen, die wichtige Unterlagen und Materialien für die Erhebung von Daten, die Durchführung der Blutentnahme und die Dokumentation der Maßnahmen enthielten. Jedes Set und alle darin enthaltenen Dokumente und Materialien erhielten eine fortlaufende Nummer nach folgendem Muster: *001*, *002*, usw. Sie diente der Identifikation zusammengehöriger Daten und war deutlich lesbar angebracht.
Das Set beinhaltete:

- 1 Begleitbogen (siehe Abschnitt 4.1.6.)
- 1 Patienteninformationsblatt (siehe Abschnitt 4.1.4)
- 1 Einwilligungserklärung (siehe Abschnitt 4.1.4)
- 10 nummerierte Serum-Blutröhrchen (siehe unten)

Für die Blutentnahmen zu den zehn Messzeitpunkten wurden entsprechend viele Serum-Blutröhrchen dem Set beigelegt. Die Blutröhrchen wurden entsprechend folgendem Beispiel von außen gut lesbar kodiert:

Röhrchen aus dem Set 001: *001 – 01/10, 001 – 02/10, …001 – 10/10*

Röhrchen aus dem Set 002: *002 – 01/10, 002 – 02/10, … 002 – 10/10* usw.

Somit war jedes Blutröhrchen genau einem Patienten und genau einem Messzeitpunkt zugehörig.

2.1.7 Erhobene Daten

Der Begleitbogen (siehe Anhang) diente der Dokumentation sämtlicher im Verlauf der Untersuchung gewonnenen Daten. Neben der fortlaufenden Nummer wurde die Nummer des Trauma-Watch-Protokolls festgehalten. Das Trauma-Watch-Programm ist das am BWK Ulm verwendete, pen-computergestützte Dokumentationssystem für Traumapatienten [36]. Anhand der Trauma-Watch-Nummer war das Studienset einem Patienten eindeutig zuzuordnen. Weiter wurden Geburtstag, Alter und Geschlecht dokumentiert. Aus dem Traumazeitpunkt ergaben sich die zehn Abnahmezeitpunkte für die

Blutentnahmen. Sie wurden mit Durchführung und Art der Blutentnahme (*arteriell* oder *venös*, siehe Abschnitt 4.1.7) im Begleitbogen festgehalten. Außerdem enthielt der Begleitbogen Angaben über klinische und radiologische Untersuchungsbefunde (GCS, Blutdruck und Sauerstoffsättigung des Blutes am Unfallort, MCTC), die Diagnosen und daraus ermittelte Werte (Verletzungslokalisation, AIS, ISS und NISS). Näheres dazu in Abschnitt 4.3.

2.1.8 Durchführung der Blutentnahme und Lagerung der Proben

Der Zeitpunkt der Verletzungsentstehung bildete die Grundlage für die Ermittlung der Abnahmezeitpunkte für Blutproben. Sofort nach Eintreffen des Patienten im Schockraum wurde die erste Blutprobe entnommen. Es folgten neun weitere Blutentnahmen zu den Zeitpunkten nach 4 Stunden, nach 8 Stunden, nach 12 Stunden, nach 16 Stunden, nach 20 Stunden, nach 24 Stunden, nach 48 Stunden, nach 72 Stunden und nach 96 Stunden.

Zur Gewinnung der Blutprobe standen zwei Möglichkeiten zur Verfügung: Wurde im Rahmen der Behandlung eine arterielle Verweilkanüle eingelegt, so konnte die Blutentnahme daraus erfolgen. Es wurden dabei die vorgeschriebenen Hygiene- und Vorsichtsmassnahmen beachtet. Stand dieser Zugangsweg nicht zur Verfügung, so wurde das Blut aus einer peripheren Vene entnommen. Dazu wurde nach Facharztstandard und unter Beachtung der Hygienevorschriften eine Venenpunktion durchgeführt und das Blut abgenommen. Es mussten dabei die im Set enthaltenen, kodierten Entnahmeröhrchen in der entsprechenden Reihenfolge verwendet werden. Ca. 2 ml Blut waren für die spätere Auswertung der Proben ausreichend. Unterschiede zwischen arteriell und venös gemessenen S-100B-Werten sind max. 8% und hier nicht weiter relevant [82].

Nach Entnahme wurden die Proben unmittelbar in die Abteilung für Nuklearmedizin verbracht, wo sie weiter verarbeitet wurden. Außerhalb der Bereitschaftszeiten der Abteilung konnten die Proben für max. 48 Stunden bei + 4 °C gelagert werden [80]. In der Nuklearmedizin wurden die Proben zunächst bei 4000 U/min für 6 Minuten zentrifugiert, je 10 µl des Überstandes (Serum) in zwei verschließbare Küvetten pipettiert und diese bei – 21 ° C bis zur späteren Auswertung gelagert.

2.2 Messverfahren für Protein S-100B

Die Konzentration von Protein S-100B im Serum der Patienten wurde mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen immunoradiometrischen Assays durchgeführt. Zur Anwendung kam dabei der „Sangtec® 100 IRMA“ Test der Firma *Byk Sangtec*, inzwischen Teil der *DiaSorin Diagnostika Gruppe*. Es handelt sich um einen in-vitro-Test zur quantitativen Bestimmung des Proteins S-100B im Serum bzw. Liquor. Zur Messung der Radioaktivität wurde der Gamma-Counter „LB 2111“ der Firma *Berthold Technologies* eingesetzt.

Alle Messungen wurden in Doppelbestimmung durchgeführt. Zur Analyse wurden 100 µl Patientenserum in ein Teströhrchen pipettiert, zur Verdünnung mit 100 µl BSA-Puffer (Sangtec® 100 IRMA Diluent) versetzt und eine antikörperbeschichtete Plastikkugel (monoklonale anti-S-100B Antikörper SMST12, SMSK25, SMSK28) zugegeben. Nachdem die Probe für 1h bei Raumtemperatur auf einem Schüttler inkubiert wurde (Schüttelfrequenz 160 Upm, Schüttelamplitude 20mm), wurde die Kugel einmal mit 2 ml destilliertem Wasser gewaschen. Danach wurden 200 µl Lösung mit ^{125}I-markierten anti-S-100B Antikörpern (Sangtec® 100 IRMA Tracer) hinzugefügt, die Probe wiederum 2h bei Raumtemperatur auf einem Schüttler inkubiert und schließlich die Kugel dreimal mit 2 ml destilliertem Wasser gewaschen. Nun wurde die Radioaktivität in 60 Sekunden im Gamma-Counter gemessen. Neben den Patientenseren wurden jeweils auch standardisierte Lösungen von Protein S-100B mit 0,5 – 1 – 5 – 10 – 20 – 60 µg/l (Sangtec® 100 IRMA Standards) analysiert. Die S-100B-Konzentration wurde aus der Anzahl der Impulse (cpm) und den Analyt-Konzentrationen berechnet.

Mit diesem Test können S-100B-Konzentrationen bis 60 µg/l direkt gemessen werden, die Empfindlichkeit liegt bei <0,2 µg/l.

2.3 Bewertung der Befunde

2.3.1 Verletzungsschwere und –lokalisation (Abbreviated Injury Scale)

Jede einzelne Verletzung, die im Rahmen der Diagnostik festgestellt wurde, wurde entsprechend den Vorgaben der „Abbreviated Injury Scale“ (AIS) bewertet. Die AIS ist ein 1971 eingeführtes und zuletzt 1990 aktualisiertes Instrument zur Beurteilung des Schweregrades einer Verletzung [4]. Dazu wird jeder Einzelverletzung ein Wert zwischen 1 (geringfügig) und 6 (tödlich) zugewiesen (siehe Tabelle 4, Seite 21). Zur Ermittlung des Schweregrades wurde die aktuelle Kodieranleitung der Automotive Association verwendet, in der für zahlreiche Verletzungen die entsprechenden AIS-Werte aufgeführt sind. In Anlehnung an die in der Kodierung der AIS verwendete Einteilung wurde zur systematischen Beschreibung der Lokalisation einer Verletzung der Körper in acht verschiedene anatomische Regionen unterteilt. Dabei wurden folgende Regionen unterschieden: Kopf, Gesicht, Thorax, Abdomen, Wirbelsäule, obere Extremität, untere Extremität und Sonstige (z.B. Weichteile ohne nähere Angaben oder Verbrennungen). (siehe Abbildung 3 Seite 22

Tabelle 4: Abbreviated Injury Scale, Score zur Beurteilung der Verletzungsschwere

AIS-Wert	*Schweregrad der Verletzung*
1	gering
2	mäßig
3	ernst, nicht lebensbedrohlich
4	schwer, lebensbedrohlich
5	kritisch, Überleben fraglich
6	tödlich, nicht behandelbar

Zur der Ermittlung der Verteilung der Verletzungen auf die unterschiedlichen Körperregionen wurde das Vorkommen der mindestens ernsthaften (AIS ≥ 3) Verletzungen dokumentiert.

Einteilung der Verletzungslokalisationen

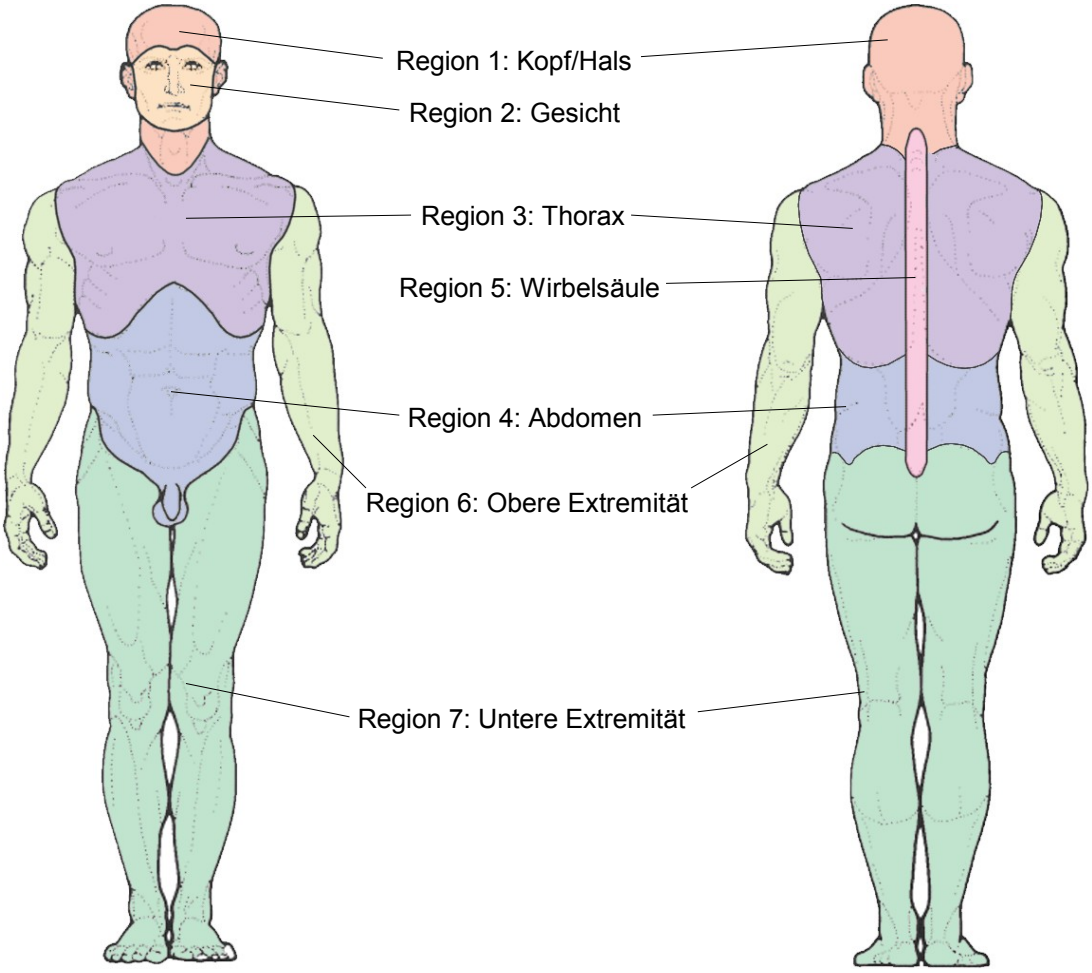


Abbildung 3: Einteilung der Verletzungslokalisationen

2.3.2 Injury Severity Score (ISS)

Um den Schweregrad aller Verletzungen insgesamt zu ermitteln wurde der „Injury Severity Score“ genutzt. Die Skala basiert auf der AIS, aus deren Ergebnissen der ISS berechnet werden. Für den ISS werden, vorausgesetzt keiner der AIS-Werte liegt über 5, die Verletzungen sechs verschiedenen Regionen zugeordnet: Schädel / Hals, Gesicht, Thorax, Abdomen, Extremitäten und Weichteile. Dann werden die Quadrate der jeweils höchsten AIS-Werte der drei am schwersten verletzten Regionen addiert. Daraus ergibt sich ein maximaler ISS-Wert von 75 [(5x5)+(5x5)+(5x5)]. Bei Vorliegen einer tödlichen Verletzung (AIS=6) wird automatisch der ISS-Wert 75 vergeben [8] (siehe Tabelle 5 Seite23).

Tabelle 5: Beispielrechnung für den Injury Severity Score (ISS, Score zur Beurteilung der Verletzungsschwere)

Region	*Verletzung*	*AIS*
Schädel - Hals	Hirnkontusion ≤30cm^3	**3**
Gesicht	keine	-
Thorax	Thoraxprellung	1
Abdomen	kleines Leberhämatom (subkapsulär)	**2**
Extremitäten	Radiusfraktur links	2
	offene Oberschenkelfraktur links	3
	Beckenfraktur mit Dislokation und Blutverlust >20%	**5**
Weichteile	keine	-
ISS	$3^2 + 2^2 + 5^2$	38

Der 1974 veröffentliche Score korreliert mit der Mortalität und gilt bis heute als „Goldstandard“ der Bewertung von Traumapatienten. Sein Nachteil ist, dass er im Versuch den Körper als Ganzes zu berücksichtigen nicht unbedingt die für die Beurteilung der Verletzungsschwere am ehesten relevanten Verletzungen reflektiert, da nur jeweils die schwerste Verletzung einer Region einfließt. Ursprünglich geht dieses Problem auf den Umstand zurück, dass den Erstellern dieses Scores aus studientechnischen Gründen nur jeweils eine Verletzung pro Region bekannt war [71]. Heute ist es jedoch ohne weiteres möglich, auch ein Mehrfaches dieser Informationen zu dokumentieren und zu analysieren. Aufgrund seiner weiten Verbreitung soll der ISS hier zur problemlosen Vergleichbarkeit der Ergebnisse weiter genutzt werden.

2.3.3 Schockindex

Wie im Kapitel zum aktuellen Forschungsstand erwähnt (siehe Kapitel 2.3.) wurde spekuliert, ob die Erhöhung der S-100B-Konzentration bei Traumapatienten ohne SHT auf schockinduzierte zerebrale Mikroperfusionsstörungen zurückzuführen ist [73]. Um diesen Aspekt zu beleuchten wurden der initiale systolische Blutdruck (RR) und die initiale Herzfrequenz (HR) aus den im Notarztprotokoll dokumentierten Daten herangezogen. Als Schockpatienten wurden Patienten mit einem Quotienten aus Blutdruck und Herzfrequenz von ≥ 1,0 definiert. Diese Bewertung des Schocks wird Schock-Index genannt und wurde von Allgöwer 1967 beschrieben [2]. Er gilt als relativ grober Anhaltspunkt, da heute durch Routine-Laborparameter bessere Aussagen zu Kreislaufverhältnissen gemacht werden können, jedoch ist die Genauigkeit für die hier anzuwendenden Maßstäbe ausreichend.

2.3.4 Marshall CT-Scan Klassifikation

Die Computertomographie ist das bildgebende Verfahren, mit dessen Hilfe man mit recht hoher Sensibilität und Spezifität intrakranielle Verletzungen diagnostizieren und ihr Ausmaß beurteilen kann [104]. Um die Beurteilung reproduzierbar durchzuführen ist vor allem im wissenschaftlichen Bereich die Klassifikation nach Marshall von 1992 verbreitet, die auch hier Anwendung fand. Aufgrund der in der CT-Untersuchung sichtbaren Veränderungen wird die Verletzung einer von sieben Kategorien zugeordnet, die mit Mortalität und Morbidität korrelieren [55].

Von der Konvention, die Marshall-Klassifikation nach jeder CT-Untersuchung erneut durchzuführen, wurde hier abgewichen um eine Vergleichbarkeit mit initial gemessenen S-100B-Konzentrationen zu gewährleisten. Die Kategorisierung erfolgte also aufgrund der Ergebnisse der in der Schockraumphase durchgeführten Computertomographie, so dass eine Klassifikation in die Kategorie *entlastete Massenläsion* nicht vorkam. Da die Kriterien der letzten Kategorie *Hirntod* mit Hilfe des CT's nicht beurteilt werden können, wurde auch diese Kategorie nicht vergeben. Wie Marshall in seiner

Arbeit ausführt, ergibt sich für Patienten in den Kategorien *Diffuse Verletzung III* bzw. *–IV* und *entlastete* - bzw. *nicht entlastete Massenläsion* eine sehr ähnliche Mortalität, was auf eine ähnliche Verletzungs-schwere hinweist. Diese Kategorien wurden deshalb in der Auswertung gemeinsam betrachtet (siehe Tabelle 6 Seite 26). Die Befunde der Marshall-Klassifizierung wurden bei *Diffuser Verletzung I* als *kein SHT* deklariert, bei *Diffuser Verletzung II* als *mittelschweres SHT*, bei *Diffuser Verletzung III, IV* und bei *nicht entlasteter Massenläsion* als *schweres SHT*.

Computertomographische Befunde und deren Marshall-Klassifikation:



Abbildung 4: diffuse Verletzung



Abbildung 5: diffuse Verletzung II



Abbildung 6: diffuse Verletzung III



Abbildung 7: diffuse Verletzung IV



Abbildung 8: nicht entl. Massenläsion

Tabelle 6: Klassifikation computertomographischer Befunde nach Schädelhirntrauma (SHT) nach Marschall

Kategorie	*morphologisches Korrelat*
Diffuse Verletzung I	• keine intrazerebrale pathologische Veränderung erkennbar im CT
Diffuse Verletzung II	• Zisternen abgrenzbar • Mittellinienverlagerung 0 – 5 mm • Läsionen (Verdichtungen) erkennbar • keine hoch- oder gemischtdichte Läsion > 25 ml • kann Knochenfragmente oder Fremdkörper enthalten
Diffuse Verletzung III (Schwellung)	• Zisternen komprimiert oder nicht abgrenzbar • Mittellinienverlagerung 0 – 5 mm • keine hoch- oder gemischtdichte Läsion > 25 ml
Diffuse Verletzung IV (Verlagerung)	• Mittellinienverlagerung > 5 mm • keine hoch- oder gemischtdichte Läsion > 25 ml
entlastete Massenläsion	• jede chirurgisch entlastete Läsion
nicht entlastete Massenläsion	• hoch- oder gemischtdichte Läsion > 25 ml • nicht chirurgisch entlastet
Hirntod	• keine Hirnstammreflexe • Atonie • Pupillenstarre • keine Spontanatmung bei normalem $PaCO_2$ • Spinalreflexe erlaubt

2.3.5 Glasgow Outcome Scale

Ca. 6 Monate nach der Verletzung wurden die Patienten, die sich bereiterklärt hatten an der Studie teilzunehmen, angeschrieben, mit der Bitte das Behandlungs-ergebnis mitzuteilen (Anschreiben im Anhang). Dem Anschreiben lagein Fragebogen bei, in dem die Patienten die für sie am ehesten zutreffendeAussage zum jetzigen Gesundheitszustand ankreuzen und ihn dann zurücksenden sollten. Dieser Fragebogen basiert auf den Kriterien der „Glasgow Outcome Scale“ nach Jennet von1976. Der momentane Gesundheitszustand wird bewertet anhand fünf Kategorien zwischen *verstorben* und *voll regeneriert* [47]. (siehe Tabelle 7, Seite 27)

Tabelle 7: Glasgow Outcome Scale (GOS, Score zur Beurteilung des Outcomes)

Kategorie	*Eigenschaften (Beispiele)*	*Punkte*
verstorben		1
apallisch	keine Interaktion mit der Umgebung, vegetativer Status	2
schwer behindert	kann Aufforderungen befolgen, kann sich nicht selbst versorgen, arbeitunfähig (MdE / GdB > 50%)	3
mäßig behindert	kommunikationsfähig, kann sich selbst versorgen, eingeschränkt arbeitfähig (MdE / GdB 20-50%)	4
voll regeneriert	keine oder geringe Beschwerden oder Einschränkungen, voll arbeitfähig (MdE / GdB < 20%)	5

2.4 Statistische Methoden

„Erstaunlich und entzückend ist die Macht zwingender Beweise, und so sind allein die mathematischen geartet.“ Galileo Galilei

Die Erfassung und Auswertung der Rohdaten erfolgte mit Hilfe des Computerprogramms *Statistika IV* des Herstellers *StatSoft.* Eine tabellarische Auflistung der Daten befindet sich im Anhang.

2.4.1 Deskriptive Statistik

Neben Häufigkeiten und Prozentangaben wurden zentrale Tendenzen berechnet. Dabei wurde bei gemessenen Werten in der Regel der Median angegeben, außerdem ggf. die 25%-75% Perzentile und die 10%-90% Perzentile.
Zur besseren Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen anderer wurde bei biometrischen Daten abweichend davon der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung (SA), gelegentlich auch der Standardfehler des Mittelwertes.

2.4.2 Normalverteilung

Innerhalb der durch Anwendung der in den vorherigen Abschnitten beschriebenen Methoden definierten Gruppen wurden die S-100B-Messwerte auf Normalverteilung überprüft. Durchgeführt wurde diese Untersuchung mit dem *Shapiro-Wilks' W-Test*. Ein signifikantes Ergebnis im W-Test bedeutet, dass die Annahme, die Stichprobe sei normalverteilt, abgelehnt werden muss [95]. Die Stichproben in dieser Studie waren überwiegend nicht normalverteilt, so dass für weitergehende Analysen nicht-parametrische Verfahren eingesetzt wurden.

2.4.3 Inter-Gruppen Korrelationen

2.4.3.1 Korrelationen zwischen zwei Merkmalen

Zur Berechnung von Korrelationen zwischen zwei Merkmalen wurde *Spearmans Rangkorrelation* als nicht-parametrischer Korrelationstest mit Gültigkeit ab Ordinalskalen-Niveau der Merkmale genutzt.
Beschreibung: Aus den Beobachtungen werden Ränge abgeleitet (kleiner Wert = niedriger Rang, großer Wert = hoher Rang). Die Rangkorrelationen r werden dann nach folgender Formel berechnet:

$$r_s = \frac{\sum_{i=1}^{n} (rg[x_i] - \overline{rg}[x])(rg[y_i] - \overline{rg}[y])}{\sqrt{\sum_{i=1}^{n} (rg[x_i] - \overline{rg}[x])^2} \sqrt{\sum_{i=1}^{n} (rg[y_i] - \overline{rg}[y])^2}}$$

$\overline{rg}[x]$ und $\overline{rg}[y]$ bezeichnen die Mittelwerte der Ränge

Es ergibt sich ein Korrelationskoeffizient r zwischen -1 und +1, wobei das Vorzeichen die Richtung des Zusammenhangs angibt. Wird der Test signifikant so ist von einem Zusammenhang zwischen den untersuchten Merkmalen auszugehen.

2.4.3.2 Korrelationen zwischen zwei Merkmalen unter Kontrolle weiterer Merkmale

Wenn der Zusammenhang zwischen zwei Merkmalen untersucht werden sollte, das abhängige Merkmal aber von mehr als einem Parameter beeinflusst wurde, wurden *partielle Korrelationen* berechnet.
Beschreibung: Bei dieser Analysemethode werden die Einflüsse der Stör-Parameter kontrolliert, während der Zusammenhang zwischen zwei Merkmalen untersucht wird.

2.4.4 Inter-Gruppen Differenzen

Um Unterschiede zwischen Gruppen auf Signifikanz zu überprüfen kamen zwei nicht-parametrische Testverfahren zum Einsatz. Sollten zwei Gruppen auf signifikante Unterschiede überprüft werden, wurde *der Mann-Whitney U-Test* durchgeführt. Zur Überprüfung der Unterschiede zwischen mehr als zwei Gruppen wurde der *Kruskal-Wallis-Test* herangezogen.

2.4.4.1 Mann-Whitney U-Test

Der Mann-Whitney U-Test überprüft Ordinaldaten aus **zwei** unabhängigen Stichproben auf Unterschiede.
Anleitung: In der Gesamtstichprobe werden Ränge gebildet. Aus der Summe der Ränge der ersten Stichprobe wird U berechnet:

$$U = (n_1 \cdot n_2) + \frac{n_1(n_1 + 1)}{2} - T_1$$

n = Stichprobe; T_1 = Rangsumme der ersten Stichprobe

U wird mit dem für die Stichprobengröße definierten Rückweispunkt verglichen. Ist U größer dem Rückweispunkt so liegt ein signifikanter Unterschied vor.

2.4.4.2 Kruskal-Wallis H-Test

Der Kruskal-Wallis H-Test stellt eine Verallgemeinerung des U-Tests dar mit dessen Hilfe die Unterschiede zwischen mehreren unabhängigen Stichproben auf Signifikanz überprüft werden können.
Anleitung: Analog der Vorgehensweise beim U-Test werden aus beiden Stichproben Rangsummen berechnet. Aus deren Mittelwerten kann H nach der Formel von Kruskal-Wallis berechnet werden:

$$H = \left(\frac{12}{n(n+1)} \sum_{i=1}^{k} \frac{T_i^2}{n_i} \right) - 3(n+1)$$

n_i= Stichprobengröße, T_i= Rangsumme

Ist H größer dem der Stichprobengröße entsprechenden Rückweispunkt für χ^2 so kann, bei Annähernder χ^2-Verteilung von H, von einem Signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ausgegangen werden.

Kapitel 3:
Ergebnisse

3.1 Biometrische Daten

Im Untersuchungszeitraum wurden 102 Patienten in die Studie aufgenommen, davon 74 (72%) männlich und 28 (27%) weiblich. Das durchschnittliche Alter betrug 42,6 Jahre (16 – 88 Jahre), 39,9 Jahre für Männer und 49,8 Jahre für Frauen (siehe Abbildung 9 Seite 32).

Weitere 33 Patienten waren bei Vorliegen von Ausschlusskriterien von der Studie ausgeschlossen worden.

Insgesamt war in der Altersverteilung eine Häufung in der Altersgruppe der 20 –25jährigen zu erkennen, was mit der Altersverteilung der Männer übereinstimmte, während bei Frauen die Altersgruppen etwa gleich häufig vertreten waren (siehe Abbildung 10, Seite 33).

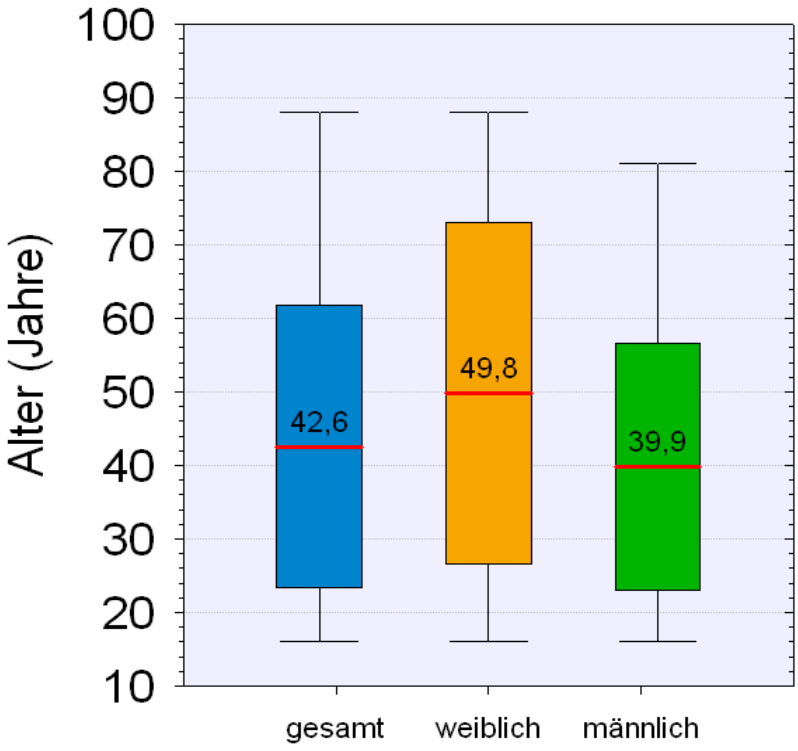


Abbildung 9: Alter der Patienten; *Box-Plot mit Mittelwert, Box: Standardabweichung, Whisker: Min. – Max*

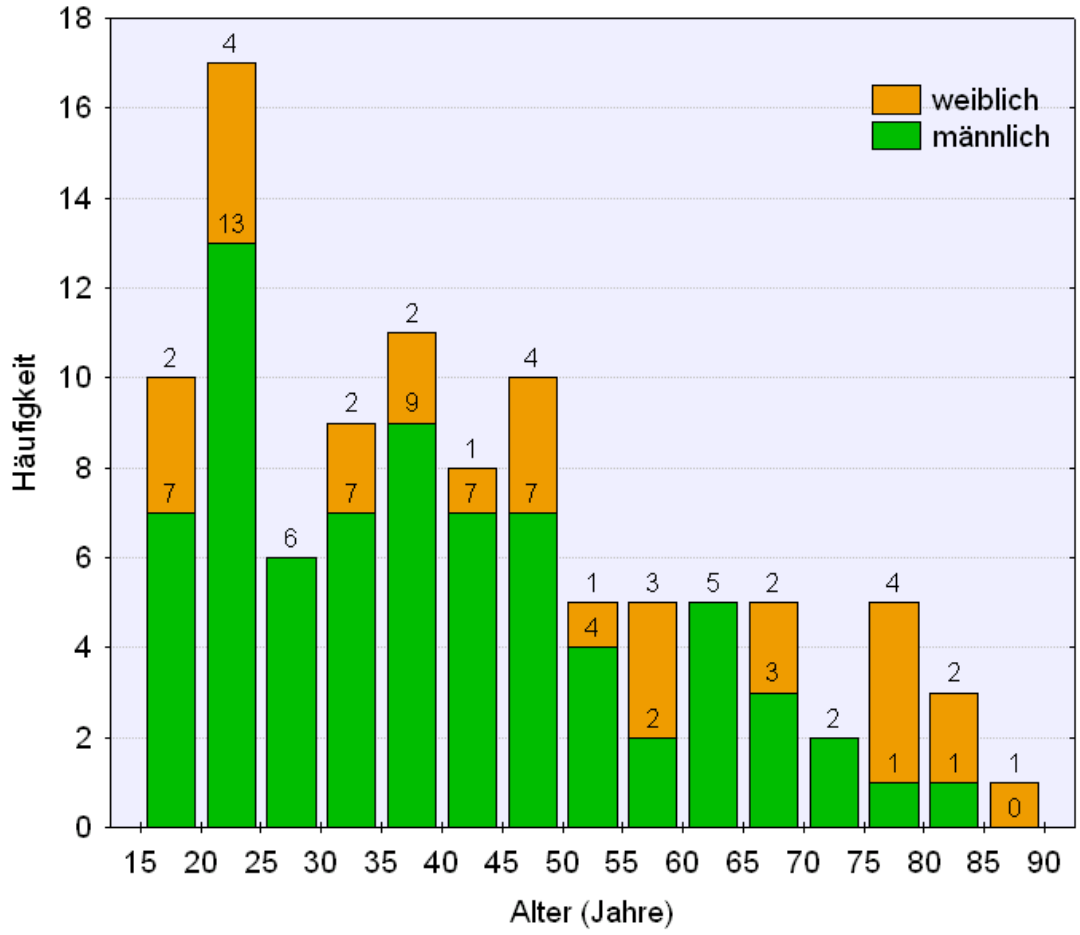


Abbildung 10: Altersverteilung; *Histogramm mit absoluten Häufigkeiten*

3.2 Diagnostische Wertigkeit von S-100B-Messungen

Einer der Fragepunkte dieser Studie war, ob Protein S-100B geeignet ist, Patienten mit Schädelhirntrauma von Patienten ohne Schädelhirntrauma zu Unterscheiden, das heißt, ob mit Hilfe von Messungen der Serumkonzentration von Protein S-100B ein Schädelhirntrauma diagnostiziert werden kann. Die hier subsumierten Ergebnisse dienen der Beurteilung dieser Eigenschaft von Protein S-100B. Für alle folgenden Analysen gilt die Tatsache, dass die S-100B-Messwerte im W-Test nicht normalverteilt waren.

Die erste, für die Diagnostik relevante Blutentnahme erfolgte im Mittel 75 Minuten ± 31 (SA) nach dem Traumaereignis.

3.2.1 Zusammenhang von Schweregrad eines Schädelhirntraumas und Protein S-100B-Konzentration

Die im Rahmen der Diagnostik erstellten Schädel-CT's wurden nach den Kriterien der *Marshall-CT-Klassifikation* beurteilt. 37 (36%) Patienten zeigten radiologisch nach-weisbare pathologische Veränderungen des Gehirns im Sinne einer akuten traumatischen Schädigung, bei 65 (64%) Patienten waren solche Schädigungen nicht nachweisbar. Befunde mit pathologischen Veränderungen wurden je nach Kategoriezugehörigkeit bei *Diffuser Verletzung 2* als mittelschweres SHT bzw. bei *Schwellung*, *Verlagerung* oder *Massenläsion* als schweres SHT eingestuft.Danach hatten 22 (22%) der Patienten ein mittel-schweres und 15 (15%) ein schweres Schädelhirntrauma. Die Gruppe der schweren Schädelhirn traumata setzte sich aus 7 (7%) Fällen mit *Schwellung* und 8 (9%) Fällen mit *Massenläsion* zusammen. Kein Fall wurde als *Verlagerung* eingestuft.

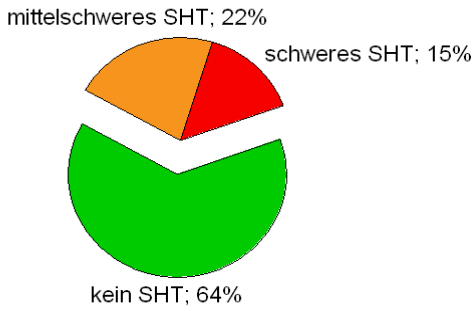


Abbildung 11: Schädelhirntrauma-Schweregrade, relative Häufigkeit

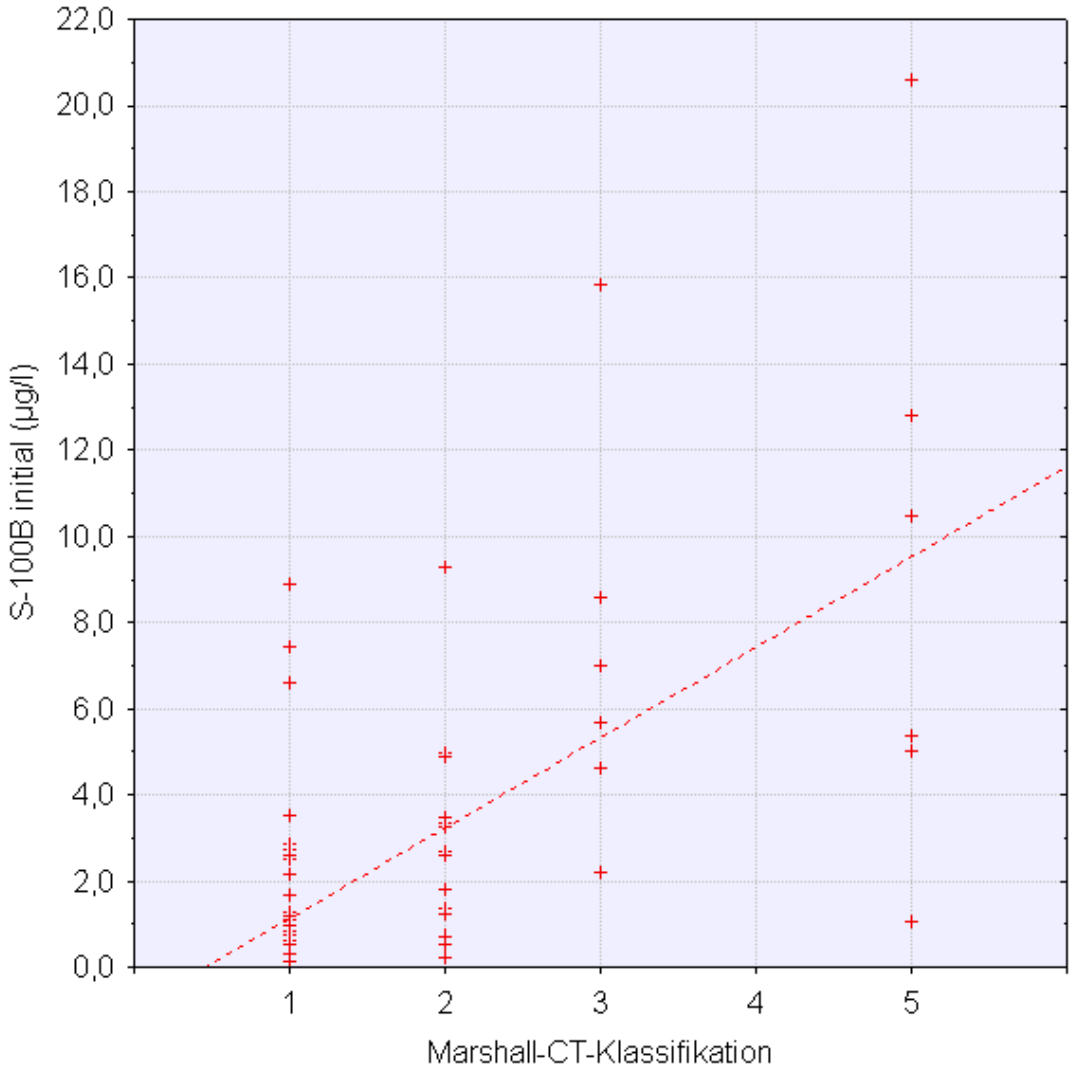


Abbildung 12: Punktediagramm der S-100B-Konzentration (initial) im Bezug zum Schweregrad des Schädelhirntraumas (beurteilt mittels Marshall-CT-Klassifikation, Klassifikation zur Beurteilung von computertomographischen Befunden nach Schädelhirntrauma)

In der graphischen Auswertung zeigte sich, dass trotz großer Streuung Marshall-Kategorie und S-100B-Werte positiv korrelierten (siehe Abbildung 12, Seite 35). Spearmans Korrelationskoeffizient für diesen Zusammenhang war r=0,57 (p=0,00).

Patienten, die ein schweres Schädelhirntrauma erlitten hatten, zeigten initial sehr hohe mediane S-100B-Konzentrationen von 6,34 µg/l (1,04 µg/l – 20,60 µg/l). Sowohl der Median als auch der Minimalwert lagen weit oberhalb der 0,5 µg/l Schwelle für pathologische S-100B-Werte. Nach mittelschwerem SHT war der Median der im Schockraum gemessenen S-100B-Konzentrationen 1,59 µg/l (0,22 µg/l – 9,27µg/l) und lag somit ebenfalls deutlich im pathologischen Bereich, wie auch 75% aller gemessenen Werte nach mittelschwerem SHT. Ein

einzelner Ausreißer nach oben kann den Median beeinflusst haben. War kein SHT radiologisch nachweisbar, so war die mediane S-100B- Konzentration im Schockraum mit 0,51 µg/l (0,00 µg/l – 8,89 µg/l) zwar knapp im pathologischen Bereich, der Wert scheint aber durch drei Ausreißer überhöht zu sein. Dennoch reicht auch die 75% Perzentile deutlich über die 0,50 µg/l Schwelle (siehe Abbildung 13, Seite 36).

Die Unterschiede zwischen den Konzentrationen nach schwerem, mittelschwerem und ohne SHT waren im Mann-Whitney U-Test zwischen allen Gruppen hochsignifikant (p<0,01).

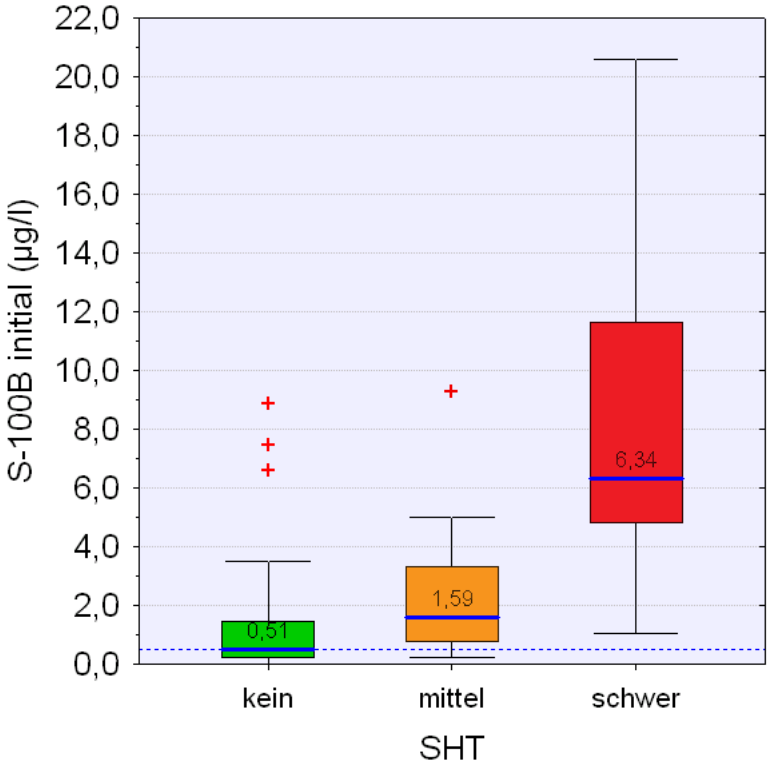


Abbildung 13: S-100B-Konzentration im Bezug zum Schweregrad des Schädelhirntraumas (SHT); *Box-Plot mit Median, Box: 25% - 75% Perzentil, Whisker: Minimum – Maximum ohne Ausreisser; ● : kein SHT; ● : mittelschweres SHT; ● : schweres SHT, + : Ausreißer*

3.2.2 Einflussfaktoren auf die S-100B-Konzentration

3.2.2.1 Einfluss des Schweregrades der Gesamtverletzung auf die Protein S-100B-Konzentration

Der Schweregrad der Gesamtverletzung wurde mit Hilfe der *Injury Severity Score* beurteilt. Verletzungen mit einer Punktzahl von weniger als 16 galten als

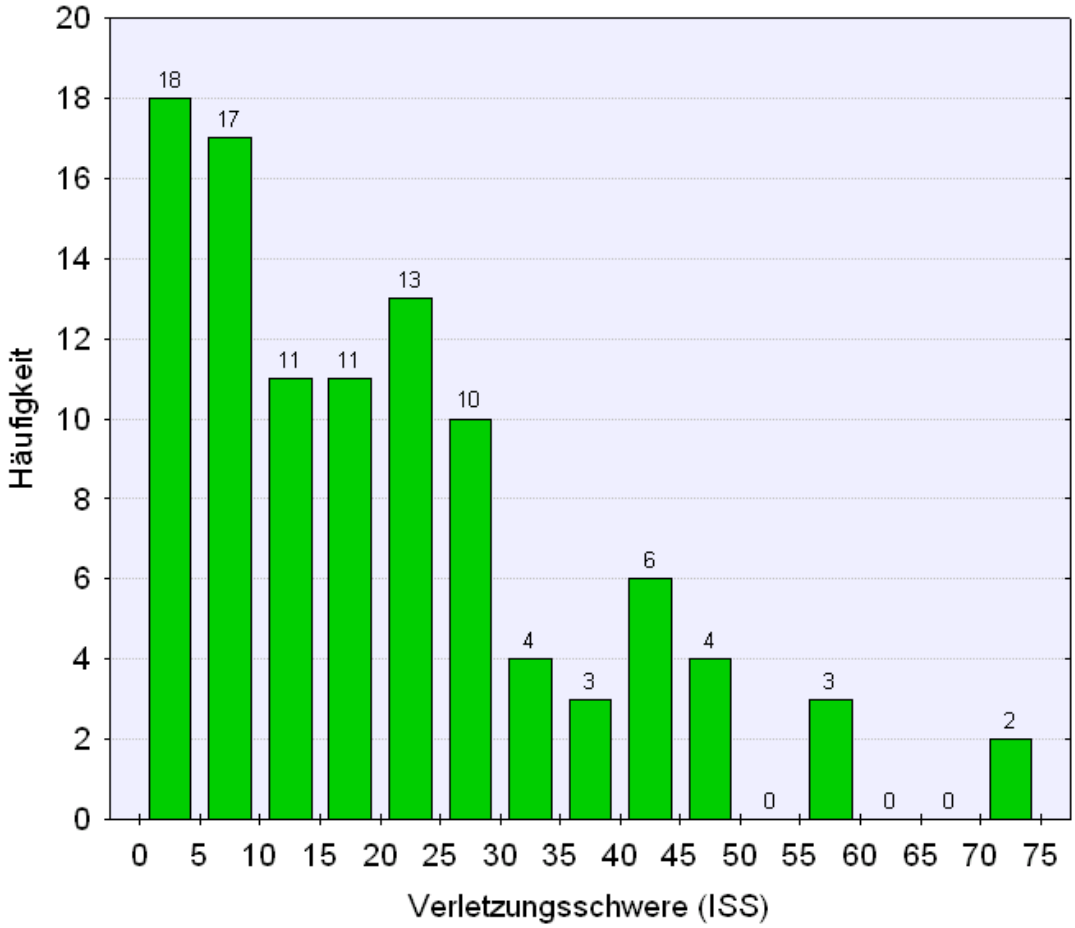


Abbildung 14: Verletzungsschwere (beurteilt mittels Injury Severity Score, ISS); *Histogramm mit absoluten Häufigkeiten*

leicht, ab 16, jedoch unterhalb von 25 Punkten lagen mittelschwere Verletzungen vor und ab 25 Punkten waren die Verletzungen schwer. Die bei den aufgenommenen Patienten festgestellte ISS lag durchschnittlich bei 21 ±16 (SA) (siehe Abbildung 14, Seite 37).

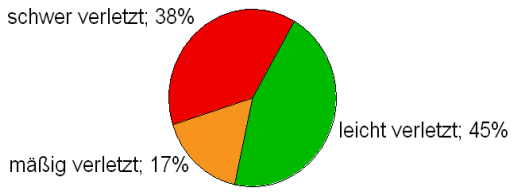


Abbildung 15: Verletzungsschwere, relative Häufigkeit

46 (45%) Patienten hatten leichte, 17 (17%) mittelschwere und 39 (38%) schwere Verletzungen. In der Gruppe der Leichtverletzten lag die ISS im Median bei 8, bei den Mittelschwerverletzten bei 20 und bei den Schwerverletzten bei 34.

In der graphischen Auswertung des Verhältnisses von initialer S-100B-Konzentration und ISS wurde

zunächst sichtbar, dass Verletzungen mit SHT insgesamt mit einer höheren Verletzungsschwere einhergingen als ohne. Außerdem war einpositiver Zusammenhang zwischen beiden Merkmalen deutlich zu erkennen. Rechnerisch war die partielle Korrelation r=0,49 (p<0,05) unter Konstanthaltung des Effekts des Schweregrades eines SHT's (MCTC) (siehe Abbildungen 16-18, Seiten 38/39).

Die initialen S-100B-Werte unterschieden sich zwischen den Gruppen der Leicht-, der Mittelschwer- und der Schwerverletzten. Leichtverletzte hatten im Schockraum eine mediane S-100B-Konzentration von 0,32 µg/l (0,00 µg/l – 3,47 µg/l), Mittelschwerverletzte eine Konzentration von 0,77 µg/l (0,07 µg/l – 2,77 µg/l) und Schwerverletzte eine Konzentration von 3,50 µg/l (0,59 µg/l – 20,60 µg/l) (siehe Abbildung 19, Seite 40).

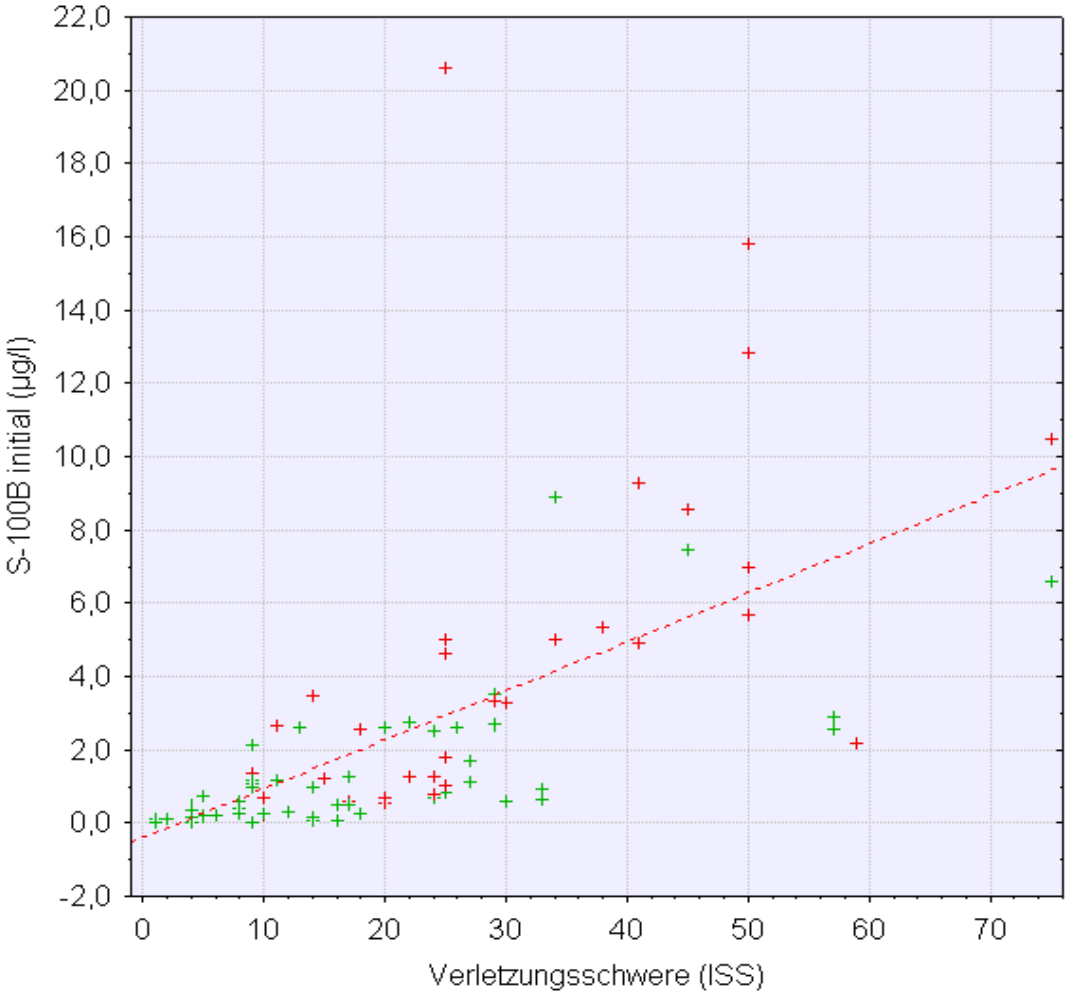


Abbildung 16: Punktediagramm der S-100B-Konzentration (initial) im Bezug zum Schweregrad der Verletzung (beurteilt mittels Injury Severity Score, ISS); + *Patienten ohne Schädelhirntrauma,* + *Patienten mit Schädelhirntrauma*

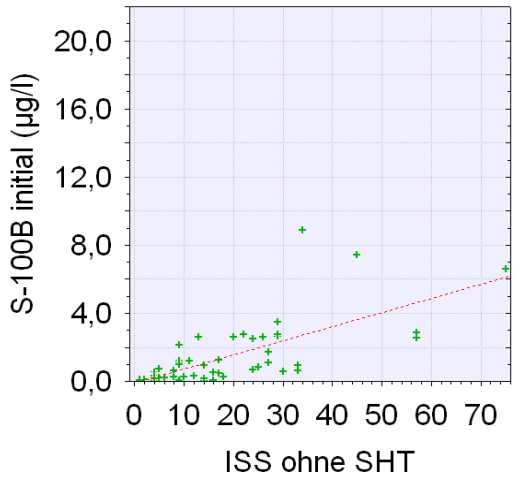


Abbildung 17: Punktediagramm von S-100B initial im Bezug zum Schweregrad der Verletzung (beurteilt mittels Injury Severity Score, ISS); + *Patienten ohne SHT*

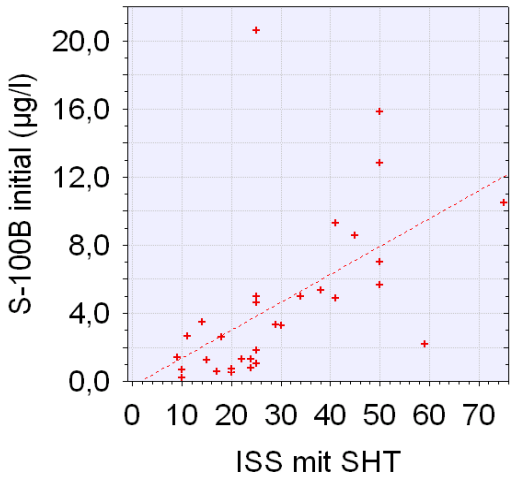


Abbildung 18: Punktediagramm von S-100B initial im Bezug zum Schweregrad der Verletzung (beurteilt mittels Injury Severity Score, ISS); + *Patienten mit SHT*

Um den tatsächlichen Einfluss der Verletzungsschwere auf die Protein S-100B-Konzentration zu beurteilen mussten die Werte jedoch im Vergleich von Patienten mit SHT und ohne SHT betrachtet werden. Unter dieser Voraussetzung war die mediane initiale S-100B-Konzentration bei Leichtverletzten ohne SHT 0,29 µg/l (0,00 µg/l – 2,62 µg/l), bei Mittelschwerverletzten ohne SHT 0,69 µg/l (0,07 µg/l – 2,77 µg/l) und bei Schwerverletzten ohne SHT 2,61 µg/l (0,59 µg/l – 8,89 µg/l). Bei Leicht- und Schwerverletzten lagen Einflüsse von Ausreißern vor (siehe Abbildung 20, Seite 40).

Im Gegensatz dazu hatten Leichtverletzte mit SHT mediane initiale S-100B-Werte von 1,31 µg/l (0,22 µg/l – 3,47 µg/l), Mittelschwerverletzte mit SHT 1,02 µg/l (0,53 µg/l – 2,58 µg/l) und Schwerverletzte mit SHT 5,18 µg/l (1,04 µg/l – 20,60 µg/l).

Im M-W U-Test waren die Unterschiede signifikant zwischen Leichtverletzten mit und ohne SHT (p=0,01) und zwischen Schwerverletzten mit und ohne SHT(p=0,00). Bei Mittelschwerverletzten konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Ein Einfluss der Verletzungsschwere auf die S-100B Konzentration war also durchaus auch in Abwesenheit von Schädelhirntrauma feststellbar. Jedoch war dieser Zusammenhang weniger stark als der zwischen S-100B-Konzentration und Schweregrad eines Schädelhirntraumas.

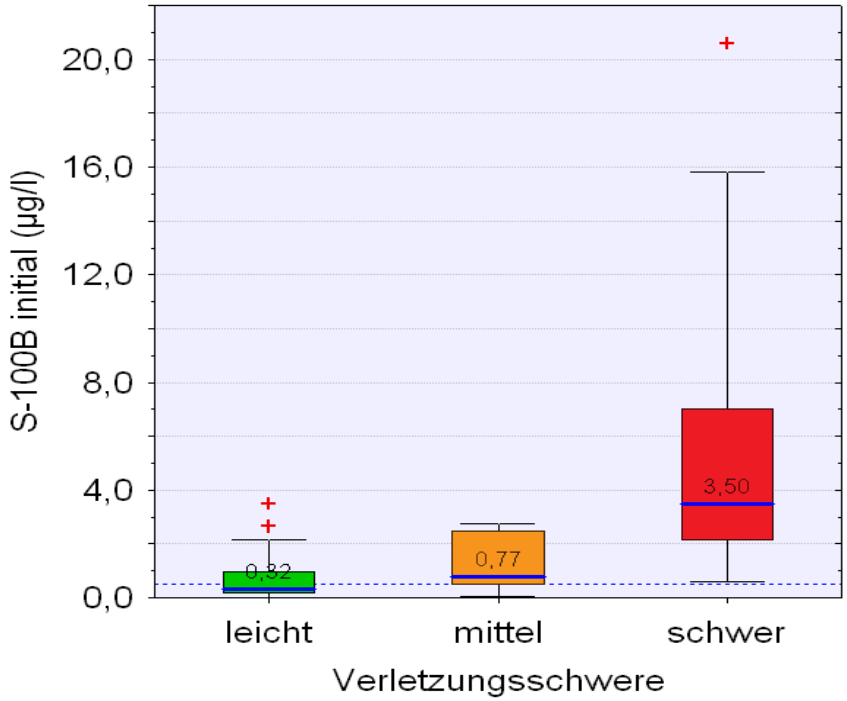


Abbildung 19: S-100B-Konzentration im Bezug zur Verletzungsschwere; *Box-Plot mit Median, Box: 25% - 75% Perzentil, Whisker: Minimum – Maximum ohne Ausreißer;● : leicht verletzt, ● : mittelschwer verletzt , ● : schwer verletzt (ISS≥25), + : Ausreißer*

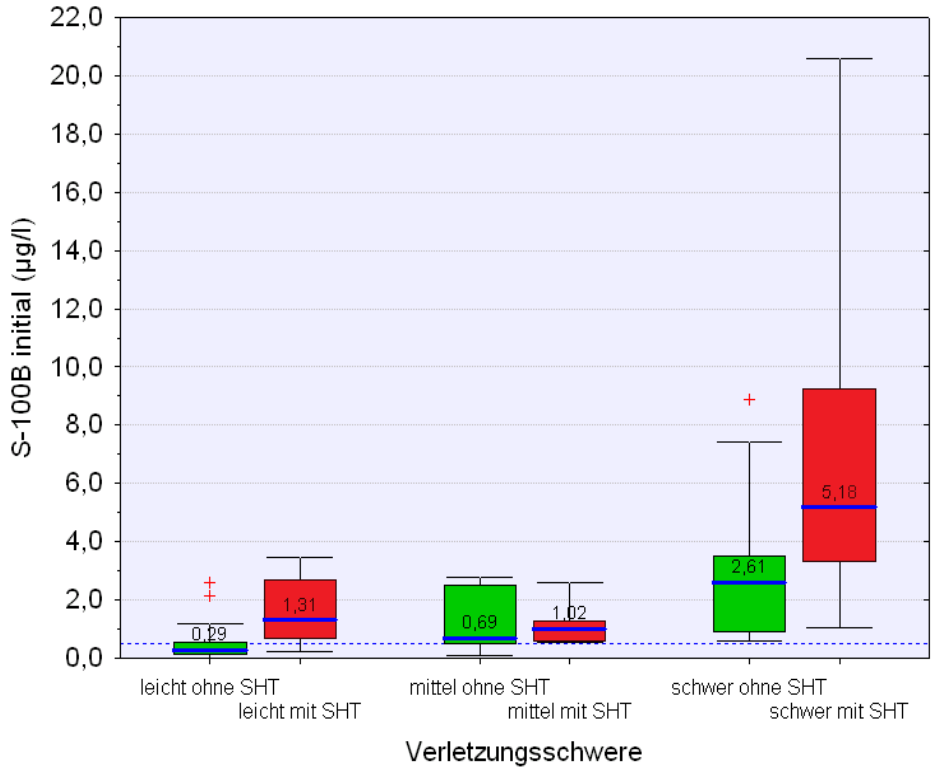


Abbildung 20: S-100B-Konzentration im Bezug zur Verletzungsschwere (ohne / mit Schädelhirntrauma, SHT); *Box-Plot mit Median, Box: 25% - 75% Perzentil, Whisker: Minimum – Maximum ohne Ausreißer; ● : ohne SHT, ● : mit SHT, + : Ausreißer*

3.2.2.2 Einfluss der Verletzungslokalisation auf die S-100B-Konzentration

Entsprechend dem AIS-Wert der für jede der acht Körperregionen jeweils schwersten Einzelverletzung wurden die Verletzungslokalisationen kodiert (siehe Kapitel 4.3.1) und ihr Zusammenhang mit der S-100B-Konzentration analysiert. Es wurden für die Zusammensetzung des Verletzungsmusters mindestens ernste Verletzungen (AIS ≥ 3) berücksichtigt. Bagatellverletzungen (AIS = 1 - 2) flossen in die Berechnungen nicht mit ein. Zur Vereinfachung wird im Folgenden bei Verletzungen im Kopf/Hals-Bereich von *Kopfverletzungen* gesprochen. Oberflächliche Kopf-verletzungen (die nicht als SHT bezeichnet werden können) wurden konventions-gemäß in der Kategorie *Weichteil-verletzungen* kodiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8, Seite 41 zusammengefasst.

Tabelle 8: Übersicht über Verletzungslokalisationen, bei Mehrfachverletzungen sind alle Verletzungen berücksichtigt, N=102

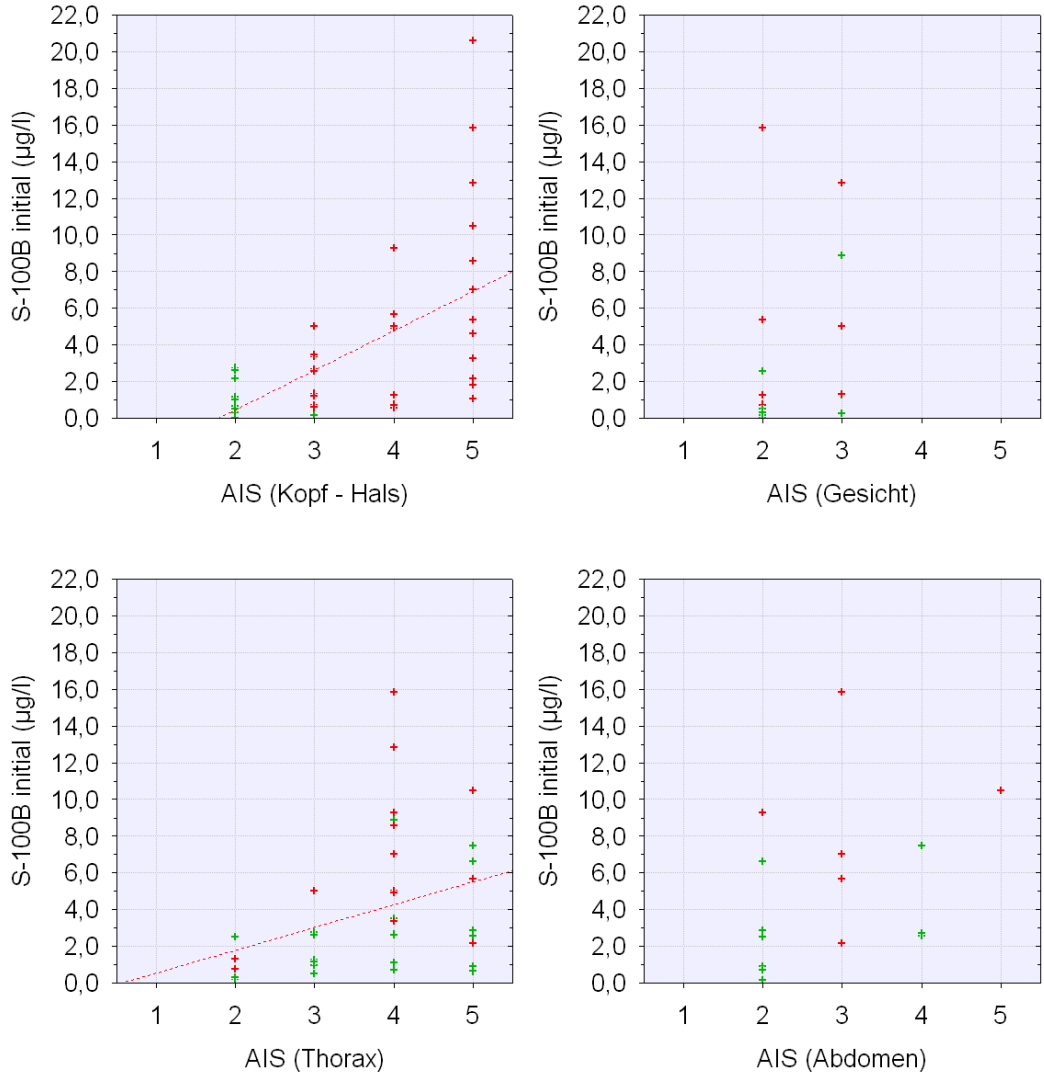
Lokalisation	*N*	*%*
Kopf - Hals	40	39
Gesicht	8	8
Thorax	36	35
Abdomen	9	9
Wirbelsäule	9	9
Extremitäten	25	24
Obere Extremität	5	5
Untere Extremität	20	19
Weichteile und Sonstige	1	1

Unter Berücksichtigung aller ernsthaften Verletzungen (AIS ≥ 3) waren Kopfverletzungen mit 40 (39%) Fällen die größte Gruppe, allerdings lagen die Thoraxvervetzungen mit 36 (35%) Fällen nur knapp dahinter. Deutlich geringeren Anteil an den ernsthaften Traumata hatten Extremitäten-verletzungen, insbesondere der oberen Extremität, deren Häufigkeit 25 (24%) bzw. 5 (5%) betrug. Weichteilverletzungen erreichten selten einen ernsten Schweregrad und fielen somit nicht ins Gewicht.

Im Punktediagramm zeigte sich für Patienten mit SHT ein Zusammenhang von initialer S-100B-Konzentration und Schweregrad der Kopfverletzung (beurteilt mittels AIS). Bei Verletzungen anderer Körperregionen war ein eindeutiger Zusammenhang nur nach Thoraxverletzungen zu erkennen (siehe Abbildung 21, Seite 43). Zu Berücksichtigen ist, dass bei diesen Betrachtungen

Verletzungen der jeweils gegensätzlichen Region (Kopf / andere) nicht ausgeschlossen waren, d.h. die Verletzungen lagen nicht unbedingt isoliert vor. Dies war insbesondere bei der Beurteilung der Korrelation von S-100B-Konzentration und Thoraxverletzungen wichtig, da die Mehrzahl der sehr hohen S-100B-Werte hier auch mit SHT einherging.

Auch rechnerisch ergaben sich nur für Kopf- und Thoraxverletzungen signifikant von 0 verschiedene Korrelationen zwischen initialer S-100B-Konzentration und der AIS. Die partielle Korrelation nach Kopfverletzungen war r = 0,59 unter Eliminierung des Effekts von Thoraxverletzungen, die partielle Korrelation zwischen S-100B-Werten und Thoraxverletzungen unter Eliminierung des Effekts von Kopfverletzungen war mit r=0,33 wesentlich schwächer.



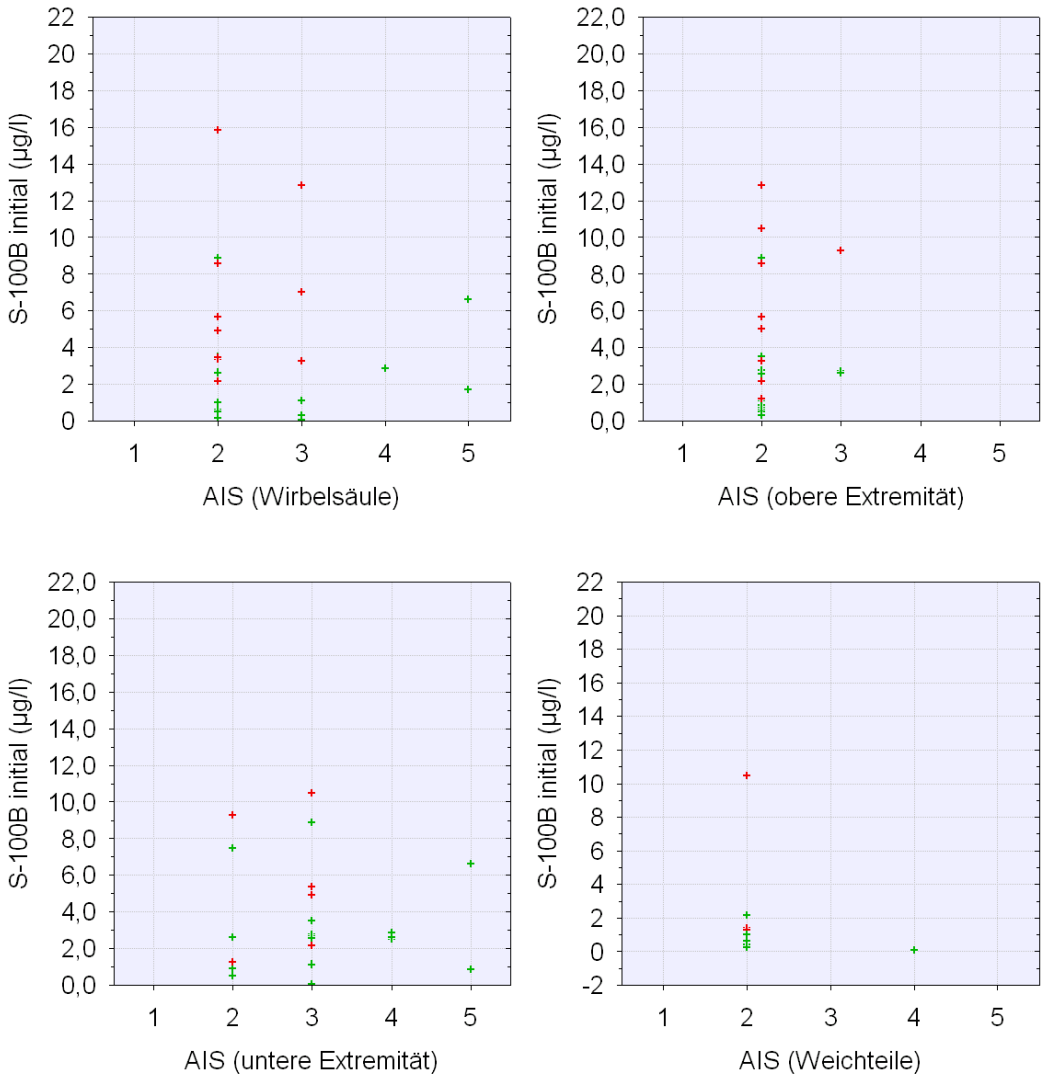


Abbildung 21: Punktediagramme der S-100B-Konzentration (initial) im Bezug zur Verletzungsschwere (beurteilt mittels Abbreviated Injury Scale, AIS) für die verschiedenen Verletzungslokalisationen; + *: Patienten ohne SHT,* + *: Patienten mit SHT*

Die Mediane der S-100B Konzentrationen für Patienten mit Kopf- und Thoraxverletzungen sind in Tabelle 9, Seite 44 kurz zusammengefasst. Um Interferenzen auszuschließen wurden lediglich Thoraxverletzte einbezogen, die nicht gleichzeitig ernsthafte Kopfverletzungen (AIS ≥3) erlitten hatten. (siehe auch Abbildung 22, Seite 44)

Es zeigte sich, dass nach ernsten Kopfverletzungen (AIS 3) die Spiegel gegenüber entsprechenden Thoraxverletzungen nur geringfügig erhöht waren.

Nach schweren und kritischen Kopfverletzungen (AIS 4 u. 5) jedoch war die Konzentration sehr viel höher als nach entsprechenden Thoraxverletzungen. Die geringe Fallzahl bei den isolierten Thoraxtraumata erlaubte keine Aussagen zur Signifikanz dieser Unterschiede.

Tabelle 9: S-100B-Konzentration nach Kopf- und Thoraxverletzungen verschiedener Schweregrade (beurteilt mittels Abbreviated Injury Scale, AIS)

Verletzungs-lokalisation	*AIS=3*				*AIS=4*				*AIS=5*			
	N	*Median*	*Min*	*Max*	*N*	*Median*	*Min*	*Max*	*N*	*Median*	*Min*	*Max*
Kopf	13	1,29	0,17	4,99	7	4,89	0,53	9,27	12	6,18	1,04	20,60
Thorax	7	1,27	0,49	2,77	6	2,63	0,69	8,89	7	2,57	0,59	7,45

Erwartungsgemäß bestand eine starke Korrelation zwischen S-100B-Konzentration und dem Schweregrad von Kopfverletzungen. Für die meisten anderen Körperregionen war hingegen kein Zusammenhang zwischen Verletzungsschwere und S-100B zu sehen. Lediglich nach Thoraxtrauma bestand ebenfalls eine – deutlich schwächere – Korrelation.

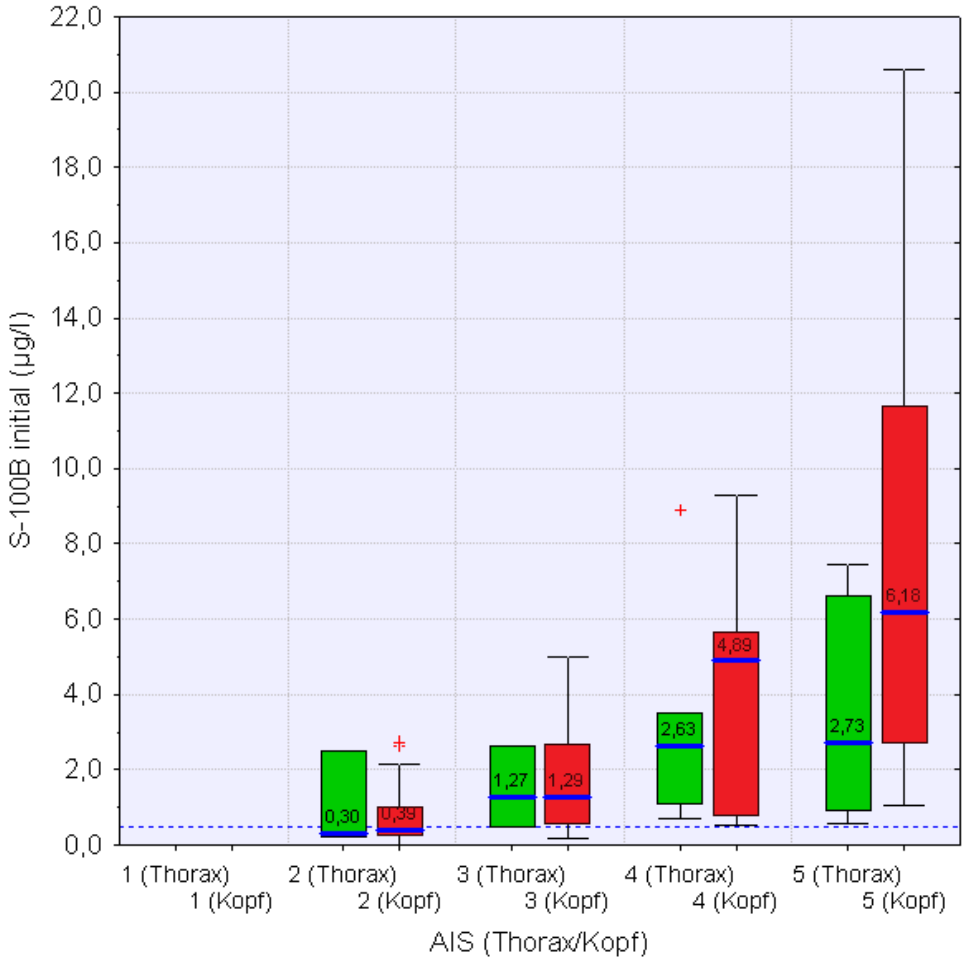


Abbildung 22: S-100B-Konzentration im Bezug zum Schweregrad von Kopf- bzw. Thoraxverletzungen (beurteilt mittels Abbreviated Injury Scale, AIS); *Box-Plot mit Median, Box: 25% - 75% Perzentil, Whisker: Minimum – Maximum, ● : Thoraxverletzungen, ● : Kopfverletzungen, + : Ausreißer*

3.2.2.3 Einfluss von Schock auf die S-100B-Konzentration

Schock war gekennzeichnet durch einen Schockindex (HR/RR_{sys}) von ≥1,00. Für 85 Patienten lagen Daten zu Herzfrequenz und initialem systolischem Blutdruck vor. Danach hatten 63 (74%) Patienten initial stabile Kreislaufverhältnisse, 22 (26%) zeigten hingegen Schocksymptome (siehe Abbildung 23, Seite 45).

Ein Zusammenhang zwischen initialer S-100B-Konzentration und Schockindex wurde in der Punktewolke nicht deutlich. Dies gilt auch, wenn die Werte für Patienten mit und ohne Schädelhirntrauma getrennt verglichen werden.

Wegen fehlender Korrelation war die Berechnung von Korrelationskoeffizienten oder Signifikanz von Inter-Gruppen-Unterschieden nicht sinnvoll (siehe Abbildung 19-21, Seite 46).

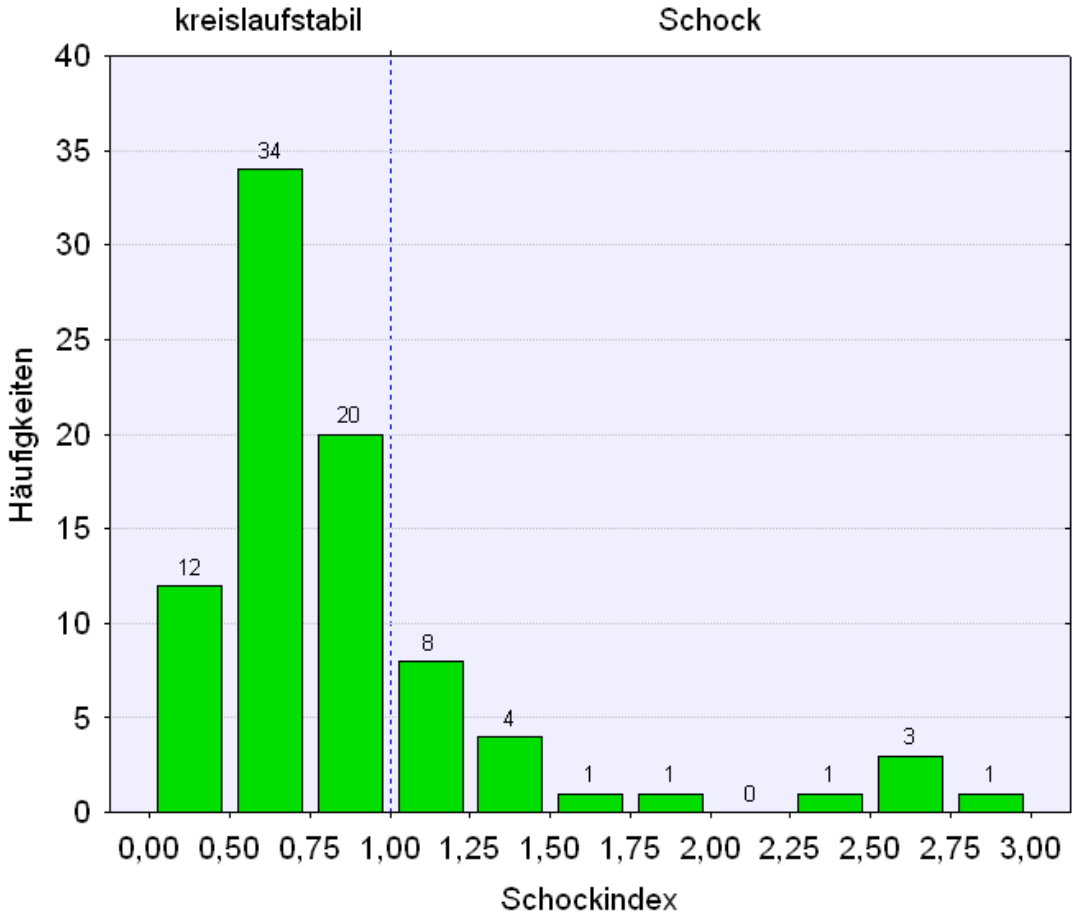


Abbildung 23: Schockindex (Index zur Beurteilung des Schweregrades eines Schockzustands); *Histogramm mit absoluten Häufigkeiten*

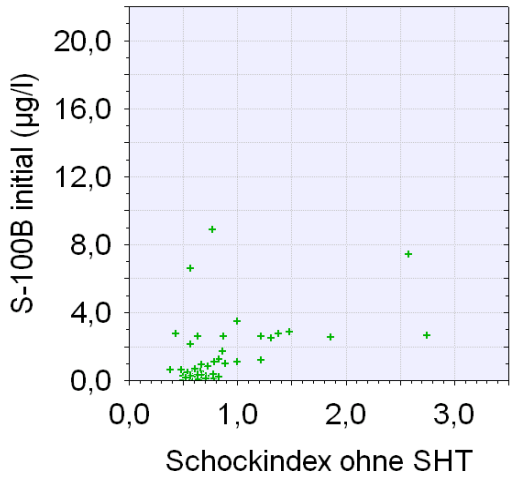


Abbildung 24: Punktediagramm der S-100B-Konzentration (initial) im Bezug zum Schockindex (Index zur Beurteilung des Schweregrades eines Schockzustands); + : Patienten ohne SHT

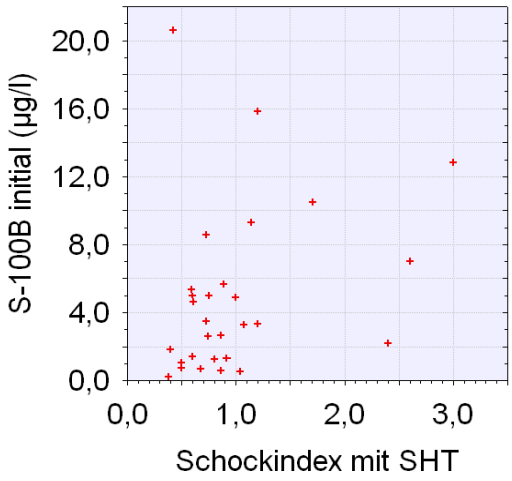


Abbildung 25: Punktediagramm der S-100B-Konzentration (initial) im Bezug zum Schockindex (Index zur Beurteilung des Schweregrades eines Schockzustands); + : Patienten mit SHT

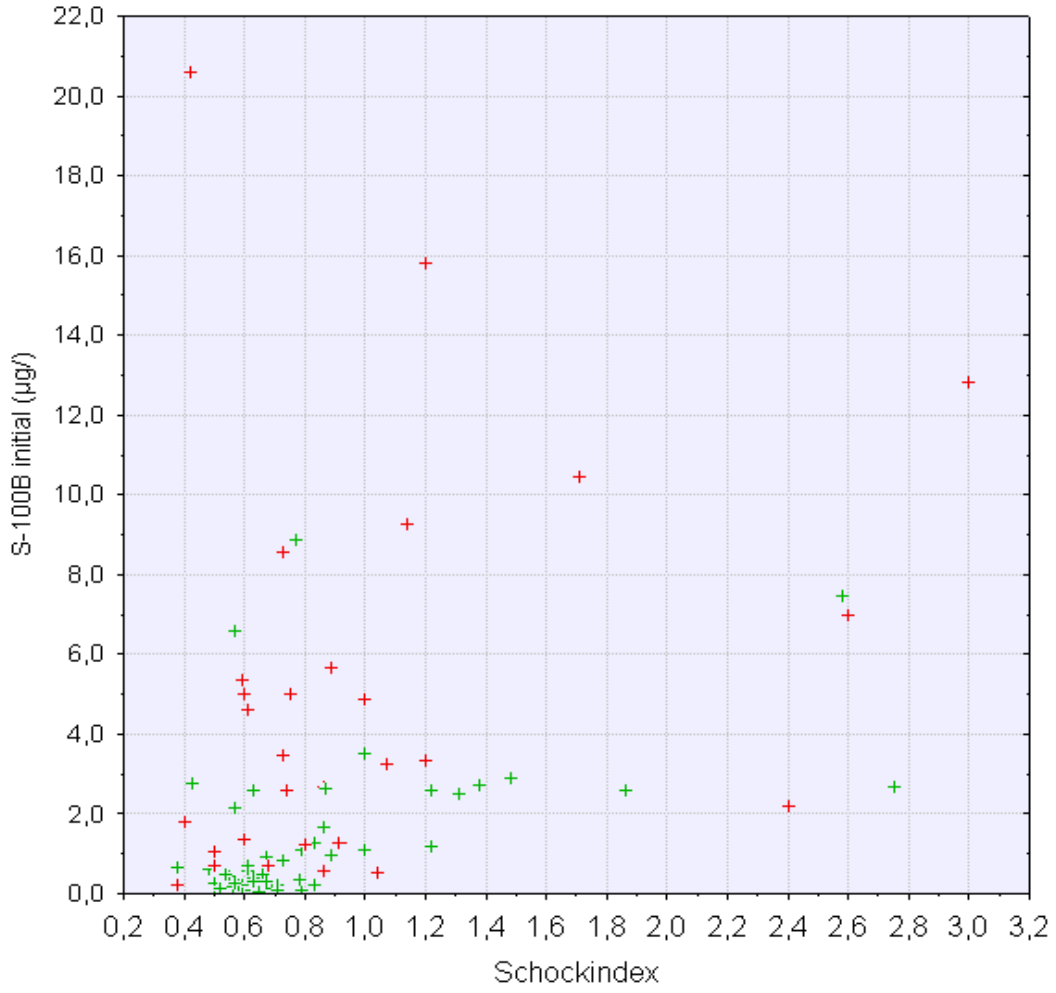


Abbildung 26: Punktediagramm der S-100B-Konzentration (initial) im Bezug zum Schockindex (Index zur Beurteilung des Schweregrades eines Schockzustands); + Patienten ohne SHT , + Patienten mit SHT

3.2.3 ROC-Kurve, positiver und negativer prädiktiver Wert von S-100B für SHT

Die Sensitivität gibt in diesem Fall die Wahrscheinlichkeit an, dass Patienten mit SHT mindestens den Schwellenwert für ein positives Testergebnis erreichen, die Spezifität die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten ohne SHT den Schwellenwert unterschreiten. Die Wahrscheinlichkeit, dass bei positivem Testergebnis auch tatsächlich ein SHT vorliegt, beschreibt der positive prädiktive Wert, während der negative prädiktive Wert den umgekehrten Fall beschreibt: bei negativem Testergebnis tatsächlich kein SHT.

Die Analyse der Daten des ersten Abnahmezeitpunktes *Schockraum* mittels *Receiver Operating Characteristic Kurve* (ROC-Kurve) ergab folgenden Graphen:

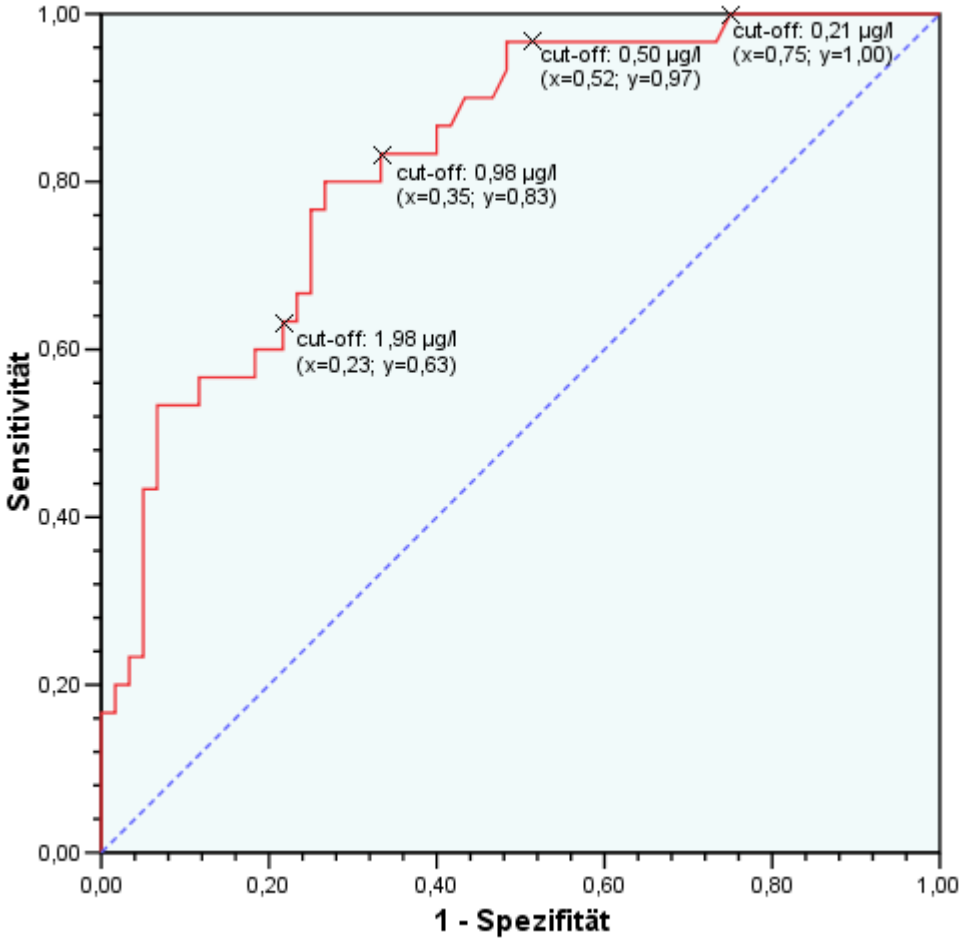


Abbildung 27: Receiver Operating Characteristic Kurve für S-100B-Konzentrationen nach Schädelhirntrauma (Abnahmezeitpunkt: Schockraum) zur Diagnose von Schädelhirntrauma

Tabelle 10: Ausgewählte Punkte der Receiver Operating Characteristic Kurve der S-100B-Konzentration zum Messzeitpunkt „Schockraum“ zur Diagnose von Schädelhirntrauma

Schwellenwert (µg/l)	0,21	0,50	0,98	1,98
Sensitivität (%)	100	97	83	63
Spezifität (%)	25	48	67	77
positive Prädiktion (%)	40	48	56	58
negative Prädiktion (%)	100	97	89	81

Die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) war 0,83 ± 0,04 (p=0,00).

Als günstiger Cut-Off-Wert zur Detektion der meisten mittelschweren und aller schweren SHT’s kommt eine S-100B-Konzentration von 0,50 µg/l in Frage. Bei diesem Schwellenwert lag die Sensitivität bei 97% für das Vorliegen von SHT (MCTC≥2), die Spezifität bei 48%. Bei Werten von mindestens 0,50 µg/l war die Wahrscheinlichkeit tatsächlich ein SHT erlitten zu haben 48%, bei Werten darunter die Wahrscheinlichkeit kein SHT erlitten zu haben 97%. Eine höhere Spezifität, wie sie mit 67% z.B. bei einem Schwellenwert von ca. 1 µg/l zu erreichen war, ging mit einer Sensitivität von 83% für SHT (MCTC≥2) einher. Bei diesem Schwellenwert wurden noch alle schweren SHT’s (MCTC ≥3) detektiert.

3.3 Prognostische Wertigkeit von S-100B-Messungen

Den zweiten Aspekt dieser Studie stellte die Frage dar, ob sich anhand von Protein S-100B-Werten Prognosen für das Behandlungsergebnis nach Schädelhirntrauma stellen lassen.

Betrachtet wurde neben den Zusammenhängen zwischen initialem S-100B-Wert und Mortalität sowie Morbidität auch der Verlauf der S-100B-Konzentration.

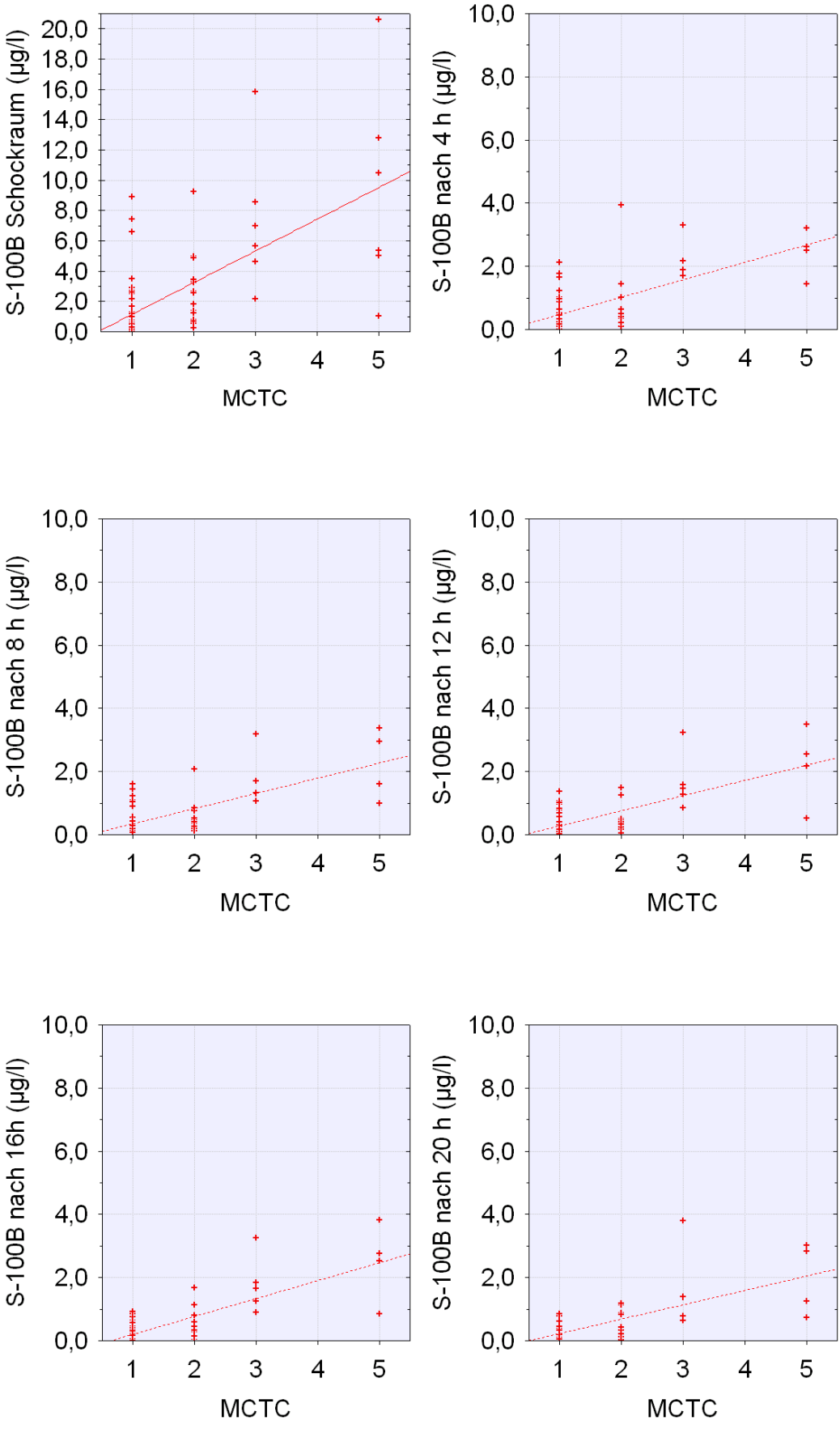
Weiterhin wurde untersucht, ob auch bei späteren Messungen Einflüsse der Störfaktoren Verletzungslokalisation und –schwere sowie Schock zu berücksichtigen sind und wie groß die Einflüsse der unterschiedlichen Parameter gegebenenfalls sind.

3.3.1 Verlauf der Protein-S-100B-Konzentration nach Schädelhirntrauma und Zusammenhang mit Mortalität

Die S-100B Konzentration im Serum der Patienten wurde zu 10 Messzeitpunkten – im Schockraum und 4, 8, 12, 16, 20, 24, 48, 72 und 96 Stunden nach dem Unfallzeitpunkt – bestimmt. Von Interesse waren hier der Verlauf nach Schädelhirntrauma und sein Zusammenhang mit der Prognose.

3.3.1.1 Korrelation von S-100B und Schweregrad des SHT im Verlauf

Es zeigte sich in der graphischen Analyse, dass eine Korrelation zwischen Schweregrad des SHT und Protein S-100B-Konzentration zu allen Messzeitpunkten gegeben war (siehe Abbildung 28, Seite 51). Die berechneten Korrelations-koeffizienten für diese Zusammenhänge sind in Tabelle 11, Seite 52 wiedergegeben; sie waren zu allen Zeitpunkten signifikant von Null verschieden.


S-100B Schockraum (µg/l)
20,0
18,0
16,0
14,0
12,0
10,0
8,0
6,0
4,0
2,0
0,0
1
2
3
4
5
MCTC
S-100B nach 4 h (µg/l)
10,0
8,0
6,0
4,0
2,0
0,0
1
2
3
4
5
MCTC
S-100B nach 8 h (µg/l)
10,0
8,0
6,0
4,0
2,0
0,0
1
2
3
4
5
MCTC
S-100B nach 12 h (µg/l)
10,0
8,0
6,0
4,0
2,0
0,0
1
2
3
4
5
MCTC
S-100B nach 16h (µg/l)
10,0
8,0
6,0
4,0
2,0
0,0
1
2
3
4
5
MCTC
S-100B nach 20 h (µg/l)
10,0
8,0
6,0
4,0
2,0
0,0
1
2
3
4
5
MCTC

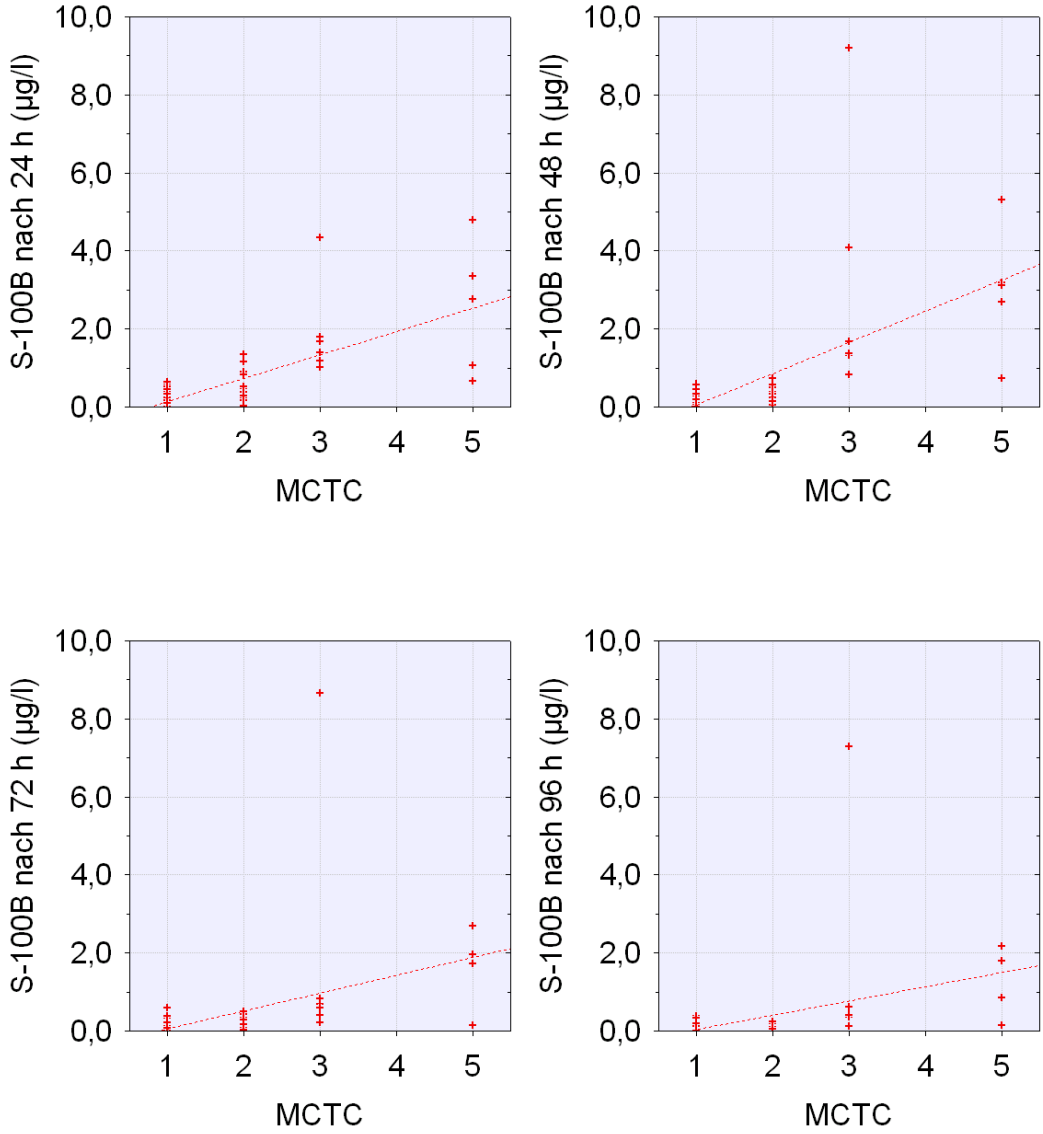


Abbildung 28: Punktediagramme der S-100B-Konzentration im Bezug zum Schweregrad des Schädelhirntraumas (beurteilt mittels Marshall-CT-Klassifikation, MCTC); *Skalierung in Diagramm 1 (Schockraum) beachten; folgende Punkte außerhalb Skalenbereich: Diagramm 2 (nach 4 h) x=5, y=19,30; Diagramm 2 (nach 8 h) x=5, y=19,14;*

3.3.1.2 Zentrale Tendenzen im Verlauf

Bei Patienten, die kein Schädelhirntrauma erlitten hatten, fielen die zum ersten Messzeitpunkt geringfügig erhöhten medianen S-100B-Konzentrationen innerhalb der ersten 4 Stunden unter den pathologischen Schwellenwert von 0,50 µg/l und in weniger als 24 Stunden auf Normwerte ab. Nach mittelschwerem SHT mit deutlich pathologischen Anfangswerten war auch ein Abfall knapp unter den Schwellenwert innerhalb der ersten 4 Stunden zu sehen, die Werte waren aber jederzeit höher als bei Patienten ohne SHT.

Normwerte wurden in dieser Gruppe erst nach 72 Stunden erreicht. Die Konzentrations-Unterschiede zwischen Patienten mit mittelschwerem und ohne SHT waren im U-Test signifikant im Schockraum und nach 24 und 48 Stunden. Die nach schwerem SHT stark erhöhten S-100B-Werte bei Aufnahme fielen anfangs ebenfalls deutlich ab, zeigten aber im Gegensatz zu den beiden anderen Gruppen später zum Teil auch wieder höhere Werte. Die Konzentrationen waren zu jedem Messzeitpunkt innerhalb des pathologischen Bereichs. Mediane S-100B-Konzentrationen nach schwerem SHT unterschieden sich jederzeit erheblich und signifikant sowohl von den Werten von Patienten ohne SHT als auch von Patienten mit mittelschwerem SHT. Anzumerken ist, dass alle den vorgenannten Berechnungen der zentralen Tendenz zugrunde liegenden Messwerte starken Streuungen unterworfen waren. (siehe Verlauf der S-100B-Konzentration für Schädelhirntraumata unterschiedlicher Schweregrade Abbildung 29, Seite 53)

Tabelle 11: Verlauf der Korrelation von S-100B-Konzentration nach Schädelhirntrauma mit dem Schweregrad des SHT (beurteilt mittels Marshall-CT-Klassifikation, MCTC) sowie Verlauf der S-100B Konzentration nach SHT verschiedener Schweregrade (µg/l); Signifikanz der Unterschiede

		Schockraum	*nach 4h*	*nach 8h*	*nach 12h*	*nach 16h*	*nach 20h*	*nach 24h*	*nach 48h*	*nach 72h*	*nach 96h*
Korrelation (S-100B / MCTC)	*N*	91	56	65	62	66	59	80	78	69	61
	r	0,57	0,56	0,54	0,48	0,54	0,55	0,57	0,62	0,49	0,48
1.: kein SHT	*N*	60	36	42	40	42	35	49	48	39	35
	Median	0,51	0,29	0,26	0,23	0,17	0,21	0,16	0,10	0,09	0,05
	Min.	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
	Max.	8,89	2,12	1,60	1,38	0,93	0,84	0,64	0,59	0,59	0,38
2.: mittel-schweres SHT	*N*	19	11	12	13	15	15	20	18	20	16
	Median	1,59	0,49	0,39	0,30	0,28	0,33	0,26	0,22	0,15	0,10
	Min.	0,22	0,09	0,13	0,00	0,05	0,02	0,01	0,00	0,00	0,00
	Max.	9,27	3,93	2,08	1,49	1,67	1,17	1,35	0,73	0,49	0,24
3.: schweres SHT	*N*	12	9	10	9	9	9	11	12	10	10
	Median	6,34	2,49	1,65	1,58	1,83	1,36	1,67	2,19	0,76	0,53
	Min.	1,04	1,45	1,00	0,53	0,85	0,63	0,65	0,74	0,14	0,12
	Max.	20,60	19,30	19,14	3,49	3,83	3,81	4,79	9,19	8,65	7,28
Signifikanz von U (1. / 2.)		0,00	0,17	0,12	0,34	0,08	0,09	0,02	0,01	0,10	0,39
Signifikanz von U (1. / 3.)		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Signifikanz von U (2. / 3.)		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Verlauf der S-100B-Konzentration für Schädelhirntraumata unterschiedlicher Schweregrade

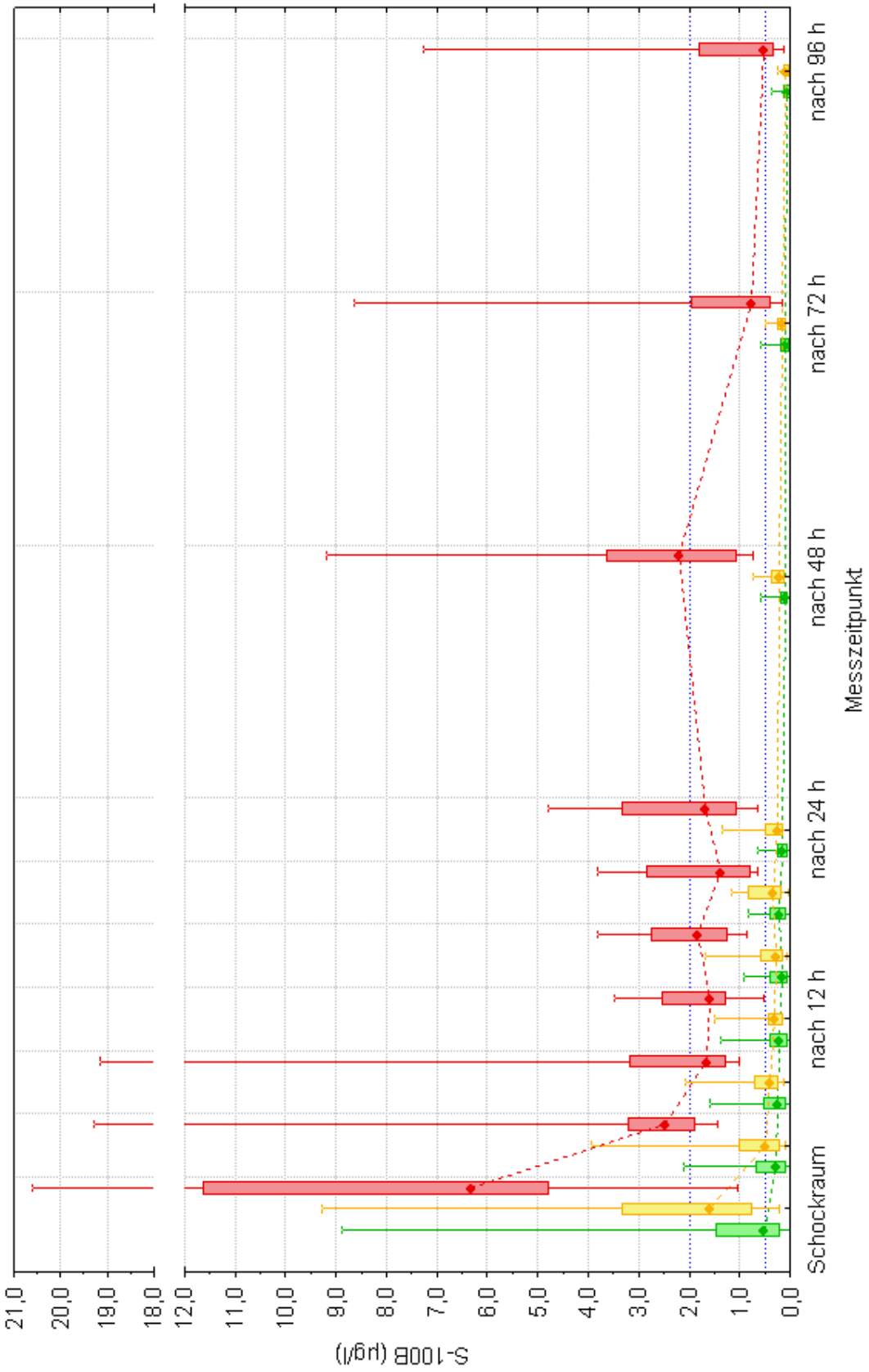


Abbildung 29: Verlauf der S-100B-Konzentration im Bezug zum Schweregrad des Schädelhirntraumas (SHT); ● *: kein SHT (Median, Box: 25% - 75% Perzentile, Whisker: Min. – Max.),* ● *: mittelschweres SHT (Median, Box: 25% - 75% Perzentile, Whisker: Min. – Max.),* ● *: schweres SHT (Median, Box: 25% - 75% Perzentile, Whisker: Min. – Max.)*

3.3.1.3 Veränderungen im Verlauf

Der folgende Graph veranschaulicht die Veränderungen in der S-100B-Konzentration jeweils relativ zum vorhergehenden Wert. Sie wurde berechnet anhand der Funktion

$$-([S\text{-}100B_{\text{Messzeitpunkt t}} - S\text{-}100B_{\text{Messzeitpunkt t+1}}]/S\text{-}100B_{\text{Messzeitpunkt t}}).$$

Da Veränderungen unterhalb des Nachweislimits zufällig sein konnten wurden Messwerte <0,20 µg/l gleich 0,20 µg/l gesetzt.

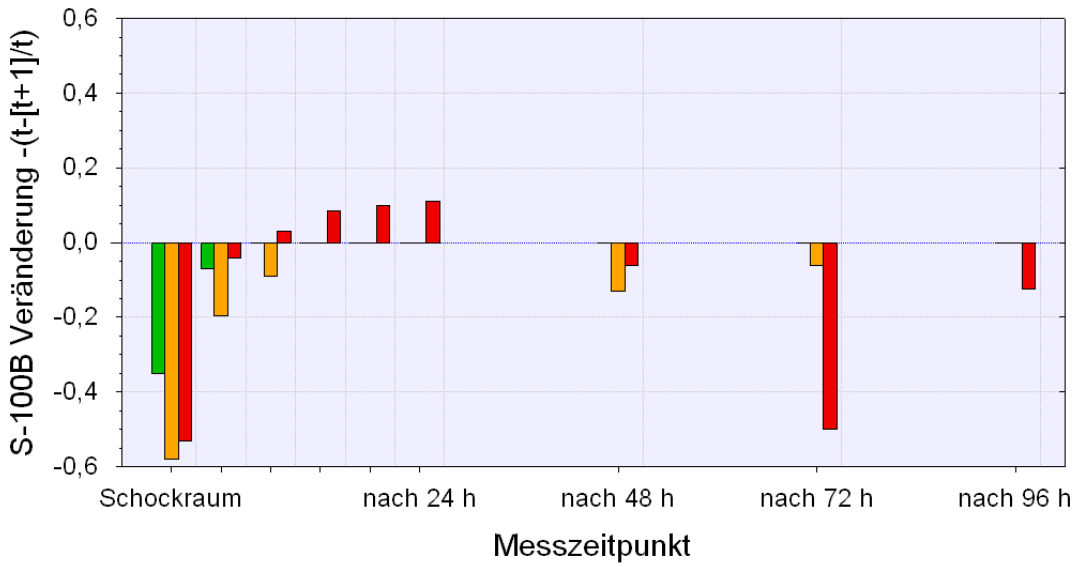


Abbildung 30: RelativeVeränderung der S-100B-Konzentration im Bezug zum Schweregrad des Schädelhirntraumas; ● *: kein SHT,* ● *: mittelschweres SHT,* ● *: schweres SHT*

Ohne Schädelhirntrauma sanken die Werte anfangs und blieben nach 8 Stunden unverändert auf gleichem Niveau. Ähnlich war der Verlauf nach mittelschwerem SHT, wobei hier nach 48 und 72 Stunden die Werte nochmals leicht sanken. Nach schwerem SHT hingegen wurden nach initialem Abfall zwischen 8 und 24 Stunden nach Trauma steigende Werte beobachtet, gefolgt von erneut abfallenden Konzentrationen nach 48, 72 und 96 Stunden.

3.3.2 S-100B-Verlauf und Mortalität

Die Mortalität wurde bei Klinikentlassung festgestellt. Zu diesem Zeitpunkt waren 14 (14%) der 102 Patienten verstorben. Alle dieser Sterbefälle standen

mit schweren Verletzungen (ISS ≥ 25) in Verbindung. 4 (29%) der Verstorbenen hatten kein Schädelhirntrauma erlitten, 1 Patient (7%) ein mittelschweres SHT (MCSC = 2) und 9 (64%) ein schweres SHT (MCSC ≥ 3). Es waren also von 37 Schädelhirn-traumatisierten 10 (27%) verstorben.

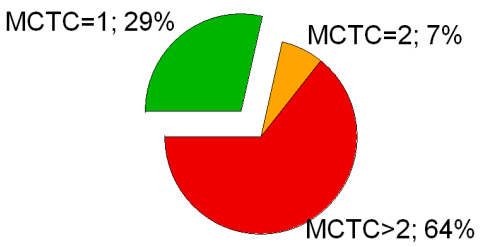


Abbildung 31: Schweregrade des Schädelhirntraumas von Verstorbenen, relative Häufigkeiten

3.3.2.1 Zentrale Tendenzen bei Überlebenden und Verstorbenen

Verstorbene ohne SHT wiesen initial erheblich höhere mediane Konzentrationen von Protein S-100B auf als Überlebende derselben Gruppe. Für beide Gruppen sank der Wert jedoch in kurzer Zeit unter die 0,50 µg/l-Schwelle und erreichte schließlich innerhalb von Stunden bzw. Tagen Normwerte. Die Konzentration nach mittelschwerem SHT verhielt sich für Überlebende und Verstorbene ebenso, wobei nur ein Patient nach mittelschwerem SHT verstorben war (übrigens aus anderer Ursache: Multiorganversagen bei Sepsis), so dass hier keine Aussage über das Verhältnis möglich war. Anders verhielt es sich bei Patienten, die ein schweres SHT erlitten hatten. Die in beiden Gruppen stark erhöhten initialen Konzentration fielen erst deutlich ab um dann wechselnd höhere und niedrigere Werte anzunehmen. Während bei Überlebenden der Median schließlich nach 96 Stunden unterhalb des pathologischen Bereichs war, waren bei Verstorbenen zu keinem Zeitpunkt mediane Konzentrationen feststellbar, die relevant unterhalb der in der Literatur angegebenen Schwelle für schlechte Prognose von 2,00 µg/l lagen (siehe Tabelle 12, Seite 56).

Betrachtet man alle Patienten nach SHT gemeinsam und beurteilt den S-100B-Verlauf in Bezug auf Überleben bzw. Versterben so hatten Verstorbene zu allen Zeitpunkten deutlich höhere und zum Teil ansteigende S-100B-Werte (siehe Tabelle 13, Seite 56 und Verlauf der S-100B-Konzentration für Überlebende und Verstorbene nach Schädelhirntrauma Abbildung 32, Seite 57).

Tabelle 12: Verlauf der S-100B-Konzentration nach Schädelhirntrauma (SHT) bei Überlebenden und Verstorbenen verschiedener SHT-Schweregrade (µg/l)

		Schockraum	*nach 4h*	*nach 8h*	*nach 12h*	*nach 16h*	*nach 20h*	*nach 24h*	*nach 48h*	*nach 72h*	*nach 96h*
1.1.: kein SHT, überlebt	*N*	57	36	39	37	40	33	47	46	37	34
	Median	0,49	0,29	0,22	0,21	0,16	0,20	0,13	0,10	0,09	0,04
	Min.	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
	Max.	7,45	2,12	1,44	1,06	0,93	0,84	0,64	0,59	0,59	0,38
1.2.: kein SHT, verstorben	*N*	3	0	3	3	2	2	2	2	2	1
	Median	6,60		0,51	0,40	0,41	0,42	0,42	0,21	0,17	0,08
	Min.	1,69		0,45	0,30	0,36	0,40	0,32	0,13	0,10	0,08
	Max.	8,89		1,60	1,38	0,46	0,44	0,52	0,29	0,23	0,08
2.1.: mittel-schweres SHT, überlebt	*N*	18	11	11	12	14	14	19	17	19	15
	Median	1,38	0,49	0,42	0,32	0,28	0,28	0,23	0,24	0,14	0,10
	Min.	0,22	0,09	0,13	0,00	0,05	0,02	0,01	0,00	0,00	0,00
	Max.	9,27	3,93	2,08	1,49	1,67	1,17	1,35	0,73	0,49	0,24
2.2.: mittel-schweres SHT, verstorben	*N*	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1
	Median	3,27		0,22	0,16	0,44	0,42	0,38	0,19	0,32	0,01
	Min.	3,27		0,22	0,16	0,44	0,42	0,38	0,19	0,32	0,01
	Max.	3,27		0,22	0,16	0,44	0,42	0,38	0,19	0,32	0,01
3.1.: schweres SHT, überlebt	*N*	4	4	4	4	4	5	6	6	6	6
	Median	5,34	1,80	1,19	1,06	1,07	0,79	1,23	1,35	0,63	0,39
	Min.	4,62	1,45	1,00	0,53	0,85	0,63	0,65	0,74	0,14	0,12
	Max.	15,83	2,17	1,70	1,46	1,65	1,39	1,79	3,19	1,95	0,85
3.2.: schweres SHT, verstorben	*N*	8	5	6	5	5	4	5	6	4	4
	Median	7,78	3,22	3,07	2,55	2,75	2,93	3,34	3,60	2,21	1,98
	Min.	4,62	1,45	1,00	0,53	0,85	0,63	0,65	0,74	0,14	0,12
	Max.	15,83	2,17	1,70	1,46	1,65	1,39	1,79	3,19	1,95	0,85

Tabelle 13: Verlauf der S-100B-Konzentration nach Schädelhirntrauma (SHT) bei Überlebenden und Verstorbenen insgesamt (µg/l);

		Schockraum	*nach 4h*	*nach 8h*	*nach 12h*	*nach 16h*	*nach 20h*	*nach 24h*	*nach 48h*	*nach 72h*	*nach 96h*
SHT, überlebt	*N*	21	15	16	16	18	19	25	23	25	21
	Median	2,58	0,63	0,61	0,42	0,32	0,63	0,44	0,34	0,15	0,12
	Min.	0,22	0,09	0,13	0,00	0,05	0,02	0,01	0,00	0,00	0,00
	Max.	15,83	3,93	2,08	1,49	1,67	1,39	1,79	3,19	1,95	0,85
SHT, verstorben	*N*	9	5	7	6	6	5	6	7	5	5
	Median	7,00	3,22	2,96	2,37	2,63	2,84	3,05	3,12	1,73	1,80
	Min.	1,04	2,49	0,22	0,16	0,44	0,42	0,38	0,19	0,32	0,01
	Max.	20,60	19,30	19,14	3,49	3,83	3,81	4,79	9,19	8,65	7,28
Signifikanz von U		0,02	0,00	0,01	0,01	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,042

Verlauf der S-100B-Konzentration für Überlebende und Verstorbene nach Schädelhirntrauma

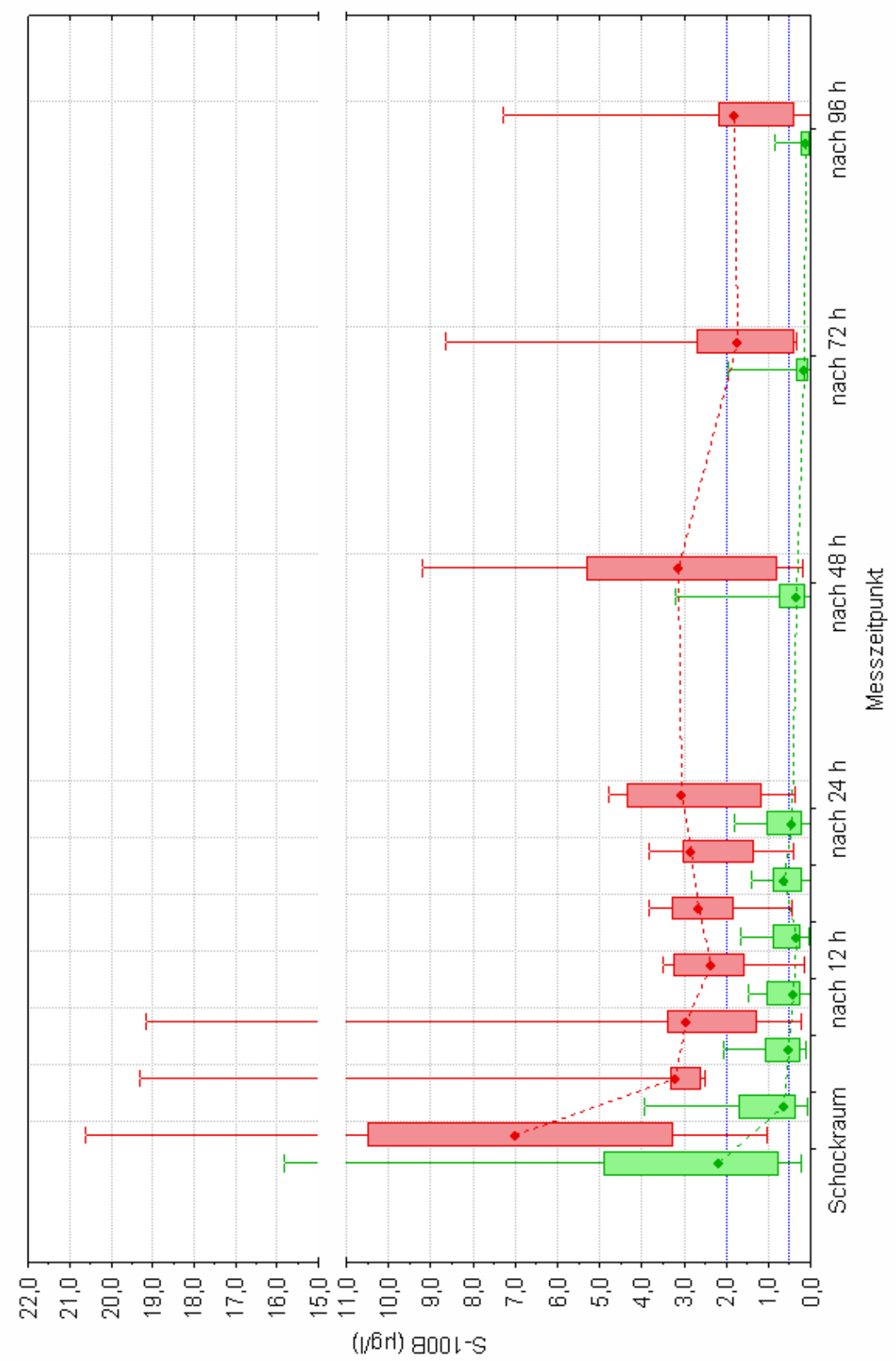


Abbildung 32: Verlauf der S-100B-Konzentration für Überlebende und Verstorbene nach Schädelhirntrauma; ● *: überlebt (Median, Box: 25% - 75% Perzentile, Whisker: Min. – Max.),* ● *: verstorben (Median, Box: 25% - 75% Perzentile, Whisker: Min. – Max.)*

3.3.2.2 Veränderungen im Verlauf bei Überlebenden und Verstorbenen

Im Diagramm der relativen Veränderungen der S-100B-Konzentration, berechnet analog zu Abbildung 30,Seite 54, ist zu sehen, dass bei Überlebenden die Serumwerte anfangs stark abfielen – um mehr als 50% in den ersten 4 Stunden – dann auf gleichem Niveau blieben und schließlich nach 48 Stunden erneut und über einen längeren Zeitraum abfielen. Bei Verstorbenen hingegen sanken die S-100B-Konzentrationen initial weniger stark ab, stiegen zwischen 8 und 20 Stunden nach Trauma erneut an um im restlichen Untersuchungszeitraum und besonders stark zwischen 48 und 72 Stunden nach Trauma wieder abzufallen.

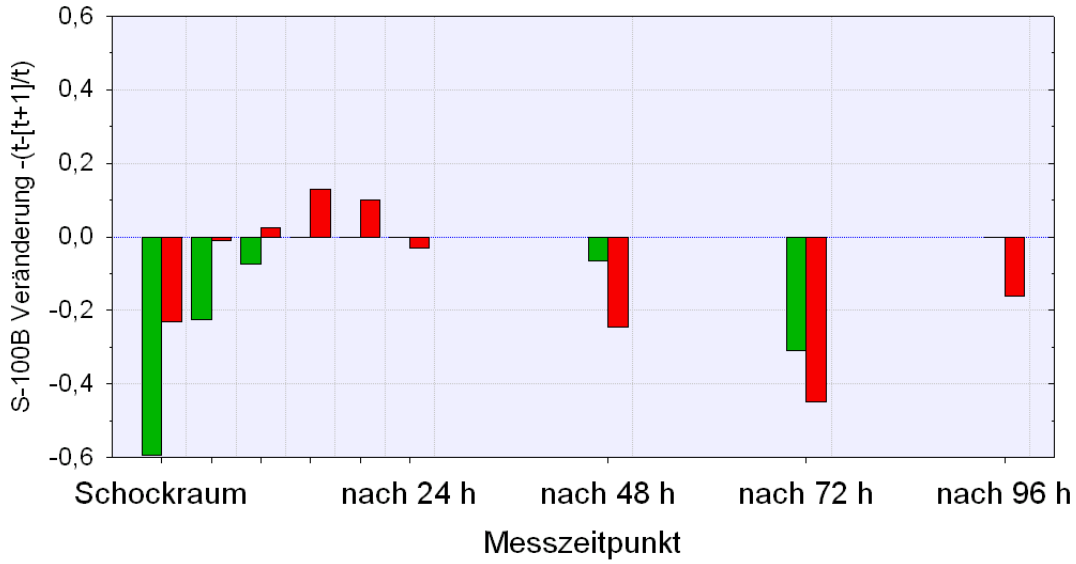


Abbildung 33: Relative Veränderung der S-100B-Konzentration nach Schädelhirntrauma; ● : überlebt, ● : verstorben

3.3.2.3 ROC-Kurve, positiver und negativer prädiktiver Wert

Um eine Prognose für Überleben bzw. Versterben anstellen zu können müssen Schwellenwerte definiert werden. Zu diesem Zweck wurde für Messungen im Schockraum bei Schädelhirntraumatisierten eine ROC-Kurve erstellt und interpretiert.

Die AUC der ROC-Kurve zur Prognose der Mortalität war 0,76 ± 0,10 (p=0,03). Eine Konzentration von 2,00 µg/l bietet ein günstiges Verhältnis von Sensitivität (89%) und Spezifität (48%) und kann als Schwellenwert herangezogen werden.

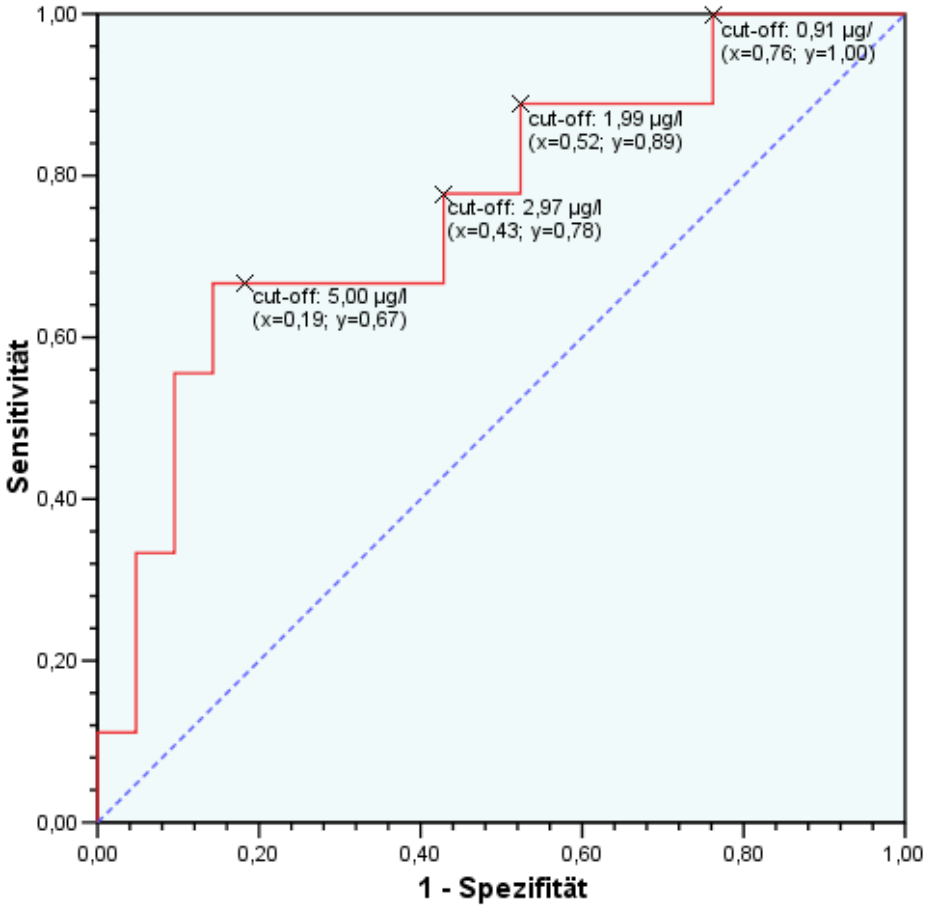


Abbildung 34: Receiver Operating Characteristic Kurve für S-100B-Konzentrationen zur Prognose der Mortalität (Abnahmezeitpunkt: Schockraum)

Tabelle 14: Ausgewählte Punkte der Receiver Operating Characteristic Kurve der S-100B-Konzentration zur Prognose der Mortalität zum Messzeitpunkt „Schockraum“

Schwellenwert (µg/l)	0.91	1,99	2,97	5,00
Sensitivität (%)	100	89	78	67
Spezifität (%)	24	48	57	81
positive Prädiktion(%)	36	42	44	60
negative Prädiktion (%)	100	91	86	85

Der positive prädiktive Wert ist dann 42%, der negative prädiktive Wert 91%.

Der in der Literatur ebenfalls angegebene Wert von 2,50 µg/l bietet keine Verbesserung der Spezifität (48%) bei deutlich geringerer Sensitivität (78%). Mit recht hoher Spezifität von 81% gehen Werte über 5,00 µg/l einher, die

Sensitivität beträgt dann 67%. Hier zeigt sich ein positiver prädiktiver Wert von 60% bei einem negativen prädiktiven Wert von 85%. Für den in der Literatur häufiger angegebenen Schwellenwert von 2,00 µg/l wurden auch spätere Messzeitpunkte hinsichtlich der Testcharakteristiken analysiert. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 15: Ausgewählte Punkte der Receiver Operating Characteristic Kurve der S-100B-Konzentration zur Prognose der Mortalität zu anderen Messzeitpunkten

Messzeitpunkt	nach 4 h	nach 12 h	nach 24h
Sensitivität (%)	100	67	67
Spezifität (%)	87	100	100
positive Prädiktion (%)	71	100	100
negative Prädiktion (%)	100	89	93

3.3.3 S-100B-Verlauf und GOS

Den 102 an der Studie teilnehmenden Patienten wurde 6 Monate nach dem Unfallzeitpunkt ein Fragebogen zugesandt, in dem Angaben zum Behandlungsergebnis gemacht werden sollten basierend auf den Kriterien der *Glasgow Outcome Scale*. Bei Abschluss der Untersuchung waren lediglich 37 Fragebögen korrekt ausgefüllt zurückgeschickt worden. Diese Rückläuferquote war zu gering, um Aussagen über das Behandlungsergebnis der Stichprobe zu machen.

3.3.4 Einflussfaktoren auf den S-100B-Verlauf

Es wurde untersucht, ob die in Kapitel 3.2.2 identifizierten Störfaktoren Gesamtverletzungsschwere, Schweregrad von Kopf- und Schweregrad von Thoraxverletzungen auch auf den Verlauf der S-100B-Konzentration Einfluss hatten.

3.3.4.1 Einfluss des Schweregrades der Gesamtverletzung auf die S-100B- Konzentration

Die Korrelationskoeffizienten der partiellen Korrelationen unter Konstanthaltung des Effekts der MCTC sind in Tabelle 16, Seite 61 aufgeführt.

Tabelle 16: Korrelationskoeffizienten der S-100B-Konzentration mit der Verletzungsschwere (beurteilt mittels Injury Severity Score, ISS); *partielle Korrelationen unter Kontrolle des Schweregrades des Schädelhirntraumas*

		Schockraum	*nach 4h*	*nach 8h*	*nach 12h*	*nach 16h*	*nach 20h*	*nach 24h*	*nach 48h*	*nach 72h*	*nach 96h*
Korrelation (S-100B / ISS)	*N*	91	56	64	62	66	59	80	78	69	61
	r	0,49	0,02	-0,03	0,42	0,29	0,22	0,22	0,10	0,13	0,15

Der Zusammenhang zwischen ISS und S-100B-Konzentration war also unter Berücksichtigung des Effekts eines Schädelhirntraumas abgesehen vom ersten Messzeitpunkt im Verlauf nur gering und zu wenigen Zeitpunkten signifikant von 0 verschieden. Ein großer Einfluss der Verletzungsschwere auf im Verlauf gewonnene S-100B-Proben ist also nicht zu erwarten.

3.3.4.2 Einfluss der Verletzungslokalisation auf den S-100B-Verlauf

Unter Konstanthaltung des Effekts durch Thoraxverletzungen ergaben sich die in Tabelle 17 Seite 62 genannten partiellen Korrelationskoeffizienten für den Zusammenhang zwischen S-100B-Konzentration und dem Schweregrad von Kopfverletzungen. Analog wurden die Korrelationskoeffizienten für Thorax-verletzungen berechnet.

Bei Lokalisation von Verletzungen am Kopf war zu allen Messzeitpunkten eine starke Korrelation zwischen S-100B-Konzentration und Schweregrad der entsprechenden Verletzungen nachzuvollziehen. Man kann also vermuten, dass Kopfverletzungen die S-100B-Konzentration positiv beeinflussen.

Tabelle 17: Korrelationskoeffizienten der S-100B-Konzentration mit dem Schweregrad von Kopf- bzw. Thoraxverletzungen (beurteilt mittels Abbreviated Injury Scale, AIS); *partielle Korrelationen unter Kontrolle ders jeweils anderen Parameters*

		Schockraum	*nach 4h*	*nach 8h*	*nach 12h*	*nach 16h*	*nach 20h*	*nach 24h*	*nach 48h*	*nach 72h*	*nach 96h*
Korrelation (S-100B / AIS Kopf)	*N*	56	35	44	42	43	41	51	49	46	40
	r	0,62	0,51	0,42	0,62	0,65	0,60	0,62	0,53	0,37	0,36
Korrelation (S-100B / AIS Thorax)	*N*	37	21	26	26	30	31	35	36	35	34
	r	0,33	0,12	0,26	0,18	0,25	0,03	-0,01	0,04	0,03	0,03

Nach Thoraxverletzungen war nur am ersten Messzeitpunkt eine signifikante, jedoch viel geringere, Korrelation festzustellen. Die späteren Messungen ergaben keine signifikanten Korrelationen, so dass keine Beeinflussung der Messwerte mindestens 4 Stunden nach Trauma durch Thoraxverletzungen zu erwarten ist.

Kapitel 4:
Diskussion

4.1 Biometrie und Epidemiologie

Von den 102 untersuchten Patienten waren ca. ¾ Männer und ¼ Frauen. Dies entspricht ungefähr der Geschlechterverteilung in epidemiologischen deutschen Traumastudien [84, 85]. Das durchschnittliche Alter der Patienten war mit 42,6 Jahren hoch, was im Studiendesign dieser Untersuchung begründet liegt – Alter unter 16 Jahren war ein Ausschlusskriterium. In den vorher zitierten epidemiologischen Studien lag das Durchschnittsalter bei 31,6 bzw. 39 Jahren. Junge Erwachsene zwischen 20 und 25 Jahren waren besonders häufig von Trauma betroffen.

Die in unserer Studie gemessene Verletzungsschwere (ISS) kann nicht als repräsentativ für alle aufgenommenen Patienten angesehen werden, da die untersuchten Patienten über den Schockraum des BWK aufgenommen wurden, d.h. ein Verdacht auf ernsthafte Verletzungen musste vorliegen. Die durchschnittliche ISS dieser Patienten war 21, was den Ergebnissen von Rixen et. al. entspricht [85] und etwas unterhalb der Ergebnisse liegt, die Liener et al. für die Alb-Donau-Region ermittelt haben [52]; die Erklärung hierfür ist sicher darin zu suchen, dass Liener nur Patienten mit einer ISS von mindestens 16 berücksichtigt hat. Am Häufigsten waren Verletzungen des Kopfes (64%), gefolgt von Thorax- und Extremitätenverletzungen (je 57%). Abdominal- und Weichteilverletzungen waren nur bei wenigen Patienten festzustellen (16% und. 12%). Verglichen mit den Ergebnissen von Regel et. al., die über 3000 Mehrfachverletzte untersucht haben, waren Kopfverletzungen gleich häufig während alle anderen Verletzungen bei uns geringfügig seltener waren. Dies lässt sich erstens dadurch erklären, dass Regel im Gegensatz zu uns ausschließlich Mehrfachverletzte untersucht hat. Zweitens könnte, da das BWK ein Traumazentrum mit neurotraumatologischem Schwerpunkt ist, ein gewisses Bias zugunsten der Schädelhirntraumatisierten bestehen.

Aufgrund der weitgehenden Übereinstimmung der biometrischen und

epidemiologischen Eckdaten des in unserer Studie untersuchten Patientenkollektivs mit den Ergebnissen groß angelegter epidemiologischer Studien kann davon ausgegangen werden, dass das Patientenkollektiv repräsentativ ist und die Ergebnisse auf die Allgemeinheit übertragbar sind. Ausgenommen sind dabei lediglich Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren, die von uns nicht untersucht wurden.

4.2 Protein S-100B: Diagnostische Wertigkeit nach SHT

4.2.1 Zusammenhang zwischen SHT und S-100B-Konzentration

In der vorliegenden Studie wurde der eindeutige und statistisch signifikante Nachweis erbracht, dass ein Zusammenhang zwischen der initialen Protein S-100BKonzentration und einem radiologisch nachweisbaren Schädelhirntrauma bzw. seinem Schweregrad besteht. Dies zeigte sowohl eine graphische Analyse der Messwerte mittels Punktediagramm als auch die statistische Analyse, die einen Korrelationskoeffizienten von 0,57 ergab. Die Mediane S-100B-Konzentration war nach mittelschwerem SHT mehr als dreifach erhöht gegenüber der Gruppe ohne SHT, nach schwerem SHT sogar mehr als zehnfach, so dass auch innerhalb der Gruppe der Schädelhirntraumatisierten recht gut und hochsignifikant zwischen leichteren und schwereren Verletzungsbildern unterschieden werden konnte. Dies stimmt überein mit Berichten, dass die S-100B-Konzentration mit dem Ausmaß intrakranieller Verletzungen zusammenhängt [38]. Trotz einer relativ großen Streuung der gemessenen Werte konnten bei einem Schwellenwert von 0,50 µg/l 97% aller SHT's bei einer Spezifität von 48 % festgestellt werden. 100% der schweren SHT's wurde bei einem Schwellenwert von 1,00 µg/l detektiert, wobei die Spezifität dafür bei 56% lag. In der Literatur wurden zum Teil niedrigere Schwellenwerte von beispielsweise 0,21 µg/l [67] oder 0,18 µg/l [15] vorgeschlagen. Zur Diagnostik unter klinischen Bedingungen bei einer Schockraumpopulation sind Cut-off-Werte dieser Größenordnung unnütz. Zwar wäre in unserer Stichprobe die Sensitivität bei diesen Werten 100% gewesen, aber die Spezifität läge zwischen 0% und 25%, d.h. jeder oder die meisten Patienten hatten höhere Werte. Die Frage, warum auch Patienten ohne Schädelhirntrauma erhöhte Werte zeigten, soll später erörtert werden.

Unsere Ergebnisse untermauern die von mehreren Autoren vertretene Aussage, dass Protein S-100B nach Schädelhirntrauma hauptsächlich aus dem ZNS freigesetzt wird[38, 66, 77, 89]. Der genaue Mechanismus dieser Freisetzung bleibt ungeklärt. Es erscheint allerdings wahrscheinlich, dass sie aus geschädigten neuronalen Zellen erfolgt. Dafür spricht der unterschiedliche

Verlauf der S-100B-Konzentration bei Patienten mit unterschiedlichem primärem und sekundärem Hirnschaden, was hier anhand zweier Einzelverläufe erläutert werden soll:

Ein Patient mit massivem primärem Hirnschaden (offene Kalottenfraktur mit großem Epiduralhämatom und multiplen Kontusionsblutungen) zeigte eine mit >15,00 µg/l stark erhöhte initiale S-100B-Konzentration. Im weiteren Verlauf konnte unter maximaler Therapie ein relativ guter Verlauf des ICP und CPP erreicht werden, so dass ein sekundärer Hirnschaden weitgehend vermieden wurde. Die S-100B-Konzentration dieses Patienten sank innerhalb der ersten Stunden auf unter 2,00 µg/l ab (etwa analog der Halbwertszeit von Protein-S-100B), blieb dann zeitweise zwischen 1,00 µg/l und 2,00 µg/l und fiel schließlich auf Normwerte ab. Der Patient überlebte trotz der massiven primären Hirnschädigung (GOS 3) (siehe Abbildung 35, Seite67).

Im Gegensatz dazu zeigte ein Patient mit eher geringem primärem Hirnschaden (eine kleine Kontusionsblutung und fragl. Subduralhämatom) und initial weniger stak erhöhtem S-100B (1,04 µg/l) im Verlauf nicht kontrollierbaren Hirndruckanstieg mit einhergehendem schwerem sekundärem Hirnschaden. In diesem Fall entwickelte sich die S-100B-Konzentration innerhalb des Untersuchungszeitraumes meistens ansteigend auf Werte bis zu >5,00 µg/l. Der Patient verstarb im weiteren Verlauf (siehe Abbildung 35, Seite 67).

Diese Entwicklung der S-100B-Konzentration, die im Übrigen auch allgemeingültig in Abbildung 25, Seite 56 zu nachvollziehbar ist, ist im Zusammenhang mit dem Untergang von neuronalem Gewebe zu sehen, der vor allem bei Patienten mit sekundärem Hirnschaden noch nach dem Traumazeitpunkt stattfindet und so zu Anstiegen der Protein S-100B-Konzentration auch über dessen Halbwertszeit von 2 Stunden hinaus führt. Eine experimentelle Untersuchung von Subarachnoidal-blutungen zeigte, dass die Zahl der geschädigten Neurone mit der S-100B-Konzentration korreliert [31]. Es ist also insbesondere wenn man auch die geringe Halbwertszeit des Proteins in Betracht zieht anzunehmen, dass einer neuronalen Zellschädigung ein S-100B-Anstieg unmittelbar folgt und dass die Konzentration bei Unterbrechung des Schädigungsprozesses schnell abfällt. So konnten Raabe et al. einen zeitlichen Zusammenhang zwischen einer im Behandlungsverlauf

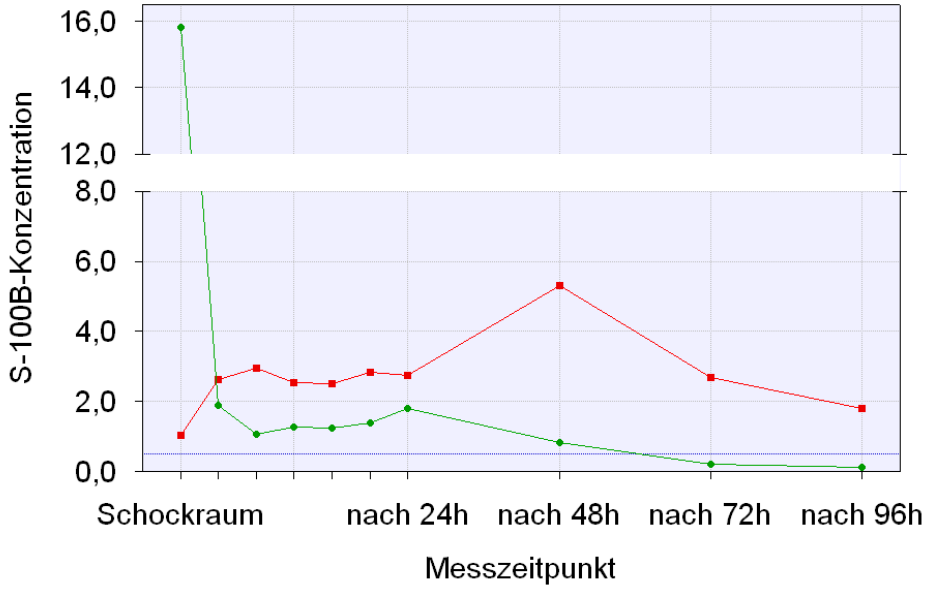


Abbildung 35: Einzelfallverläufe der S-100B-Konzentration; Patient mit massivem primärem und geringem sekundärem Hirnschaden, Patient mit geringem primärem und ausgeprägtem sekundärem Hirnschaden

auftretenden Konzentrationszunahme von S-100B und dem Auftreten von zerebralen Komplikationen erkennen [81]. Der S-100B-Wert kann also nicht nur Aufschluss über die primäre Hirnschädigung geben, sondern auch zur Verlaufskontrolle nach SHT eingesetzt werden.

Weiterführende Untersuchungen, die anhand von Parametern wie dem Verlauf des ICP oder dem Verlauf der Bildgebungsbefunde genauere Rückschlüsse auf das Ausmaß von primärem und sekundärem Hirnschaden geben, könnten helfen, diese These zu überprüfen.

4.2.2 Störfaktoren

4.2.2.1 Exrakranielle Quellen für Protein S-100B

Verschiedene Autoren behaupten, dass auch extrakranielle Ursachen für erhöhte Serumspiegel von S-100B in Frage kommen [5, 6, 53, 73, 91]. Untersuchungen zum Verteilungsmuster von Protein S-100B in den Körpergeweben stützen diese These [33, 118]. Verschiedene Beobachtungen in den Ergebnissen der von uns durchgeführten Studien weisen darauf hin, dass in der Tat nicht nur neuronales S-100B für die erhöhten Konzentrationen

verantwortlich sein kann. Alle Patienten, die hier untersucht wurden zeigten unabhängig vom Verletzungsmuster Werte, die deutlich oberhalb der Referenzwerte für Gesunde lagen. Patienten, die kein SHT erlitten hatten, zeigten Mediane von 0,51 µg/l (Schwelle für pathologische Werte: 0,50 µg/l). Auch vergleichsweise geringfügige Traumata mit ISS-Werten <16 und keinem radiologischen Anhalt für SHT gingen mit initialen Messwerten oberhalb der Referenzwerte einher (Median 0,29 µg/l). Bei diesen Patienten müssen andere Quellen für die S-100B-Erhöhung in Betracht gezogen werden. Ein interessantes Ergebnis ist unter diesem Aspekt, dass sowohl graphisch als statistisch eine Korrelation zwischen S-100B-Konzentration und dem Schweregrad einer Thoraxverletzung gesehen werden konnte – unter Kontrolle des Einflusses von Kopfverletzungen. Zieht man hinzu, dass in mehreren Untersuchungen eine Protein S-100B-Erhöhung nach kardiochirurgischen Eingriffen gesehen wurde [6, 18], so erscheint ein Zusammenhang von S-100B-Erhöhung und Thoraxtrauma plausibel. Andererseits zeigten Gewebeanalysen keine größeren Vorkommen von Protein S-100B in Thoraxorganen. Stattdessen wurde extrakranielle S-100B-Exprimierung in der Niere, den Geschlechtsorganen und vor allem in Knochen und Fettgewebe festgestellt – allerdings in deutlich geringeren Konzentrationen als im ZNS [33]. Klar wurde in unseren Untersuchungen auch, dass die erreichten S-100B-Konzentrationen nach Thoraxtrauma wesentlich geringer waren als nach Schädelhirntrauma (siehe Tabelle 9, Seite 45). Diese Korrelation war außerdem nur bei der ersten Messung im Schockraum zu sehen. Zu späteren Zeitpunkten gab es keinen Zusammenhang zwischen S-100B-Konzentration und irgendeiner Verletzungslokalisation außer Kopfverletzungen.

4.2.2.2 Einfluss der Verletzungsschwere

Neben der Feststellung, dass Verletzungen spezifischer Körperegionen oder Gewebe zu Veränderungen der S-100B-Konzentration führen können, beobachteten wir auch, dass die schwere der Verletzung insgesamt Einfluss darauf hat. Nach schweren Verletzungen waren die Werte häufig auch unabhängig von einem radiologisch nachweisbaren SHT erhöht. Mehrere Gründe können dafür verantwortlich gemacht werden. Zu einem Teil müssen

sicherlich die vorher schon erwähnten extrakraniellen Quellen verantwortlich sein. Doch es gibt einen weiteren wichtigen Aspekt: Ursache für schwere Verletzungen mit Beteiligung multipler Organsysteme sind häufig Verkehrsunfälle oder Stürze [52], bei denen neben anderen Verletzungsmechanismen das Dezelerationstrauma eine entscheidende Rolle spielt. Diese Traumata führen durch die hohen auf das Nervengewebe einwirkenden Scherkräfte gehäuft zu diffusen axonalen Verletzungen, ohne dass eine fokale Läsion auftritt [25]. Gerade diese Verletzungen sind in der CTUntersuchung sehr schwer - gelegentlich überhaupt nicht - zu beurteilen und können deshalb übersehen werden [104]. Auch eventuell auftretende klinische Hinweise auf ein SHT wie Vigilanzstörungen sind bei diesen meistens tief analgosedierten Schwerverletzten nicht eruierbar. Es ist also nicht auszuschließen, dass die bei schweren Traumata gemessene S-100B-Erhöhung ohne Nachweis eines SHT zumindest teilweise weniger auf mangelnde Spezifiät des Markers als eher auf mangelnde Sensitivität der Bezugsuntersuchung zurückzuführen ist.

4.2.2.3 Spezifität des Assays

Ein Problem, das in den vorigen Betrachtungen deutlich wird, ist die Tatsache, dass bisher gebräuchliche S-100B-Assays wie das von uns verwendete möglicherweise nur die -Einheit des dimeren Proteins detektieren können, für das Neurospezifität vermutet wird (Protein S-100b). Dieser Verdacht, der schon lange diskutiert aber von den kommerziellen Herstellern der Assays immer bestritten wurde, wurde kürzlich durch Beobachtungen an Patienten mit kardiochirurgischen Eingriffen erhärtet: im Verlauf der Operation am Herzen erhöhte S-100B-Konzentrationen korrelierten erheblich mit der Troponin-I-Erhöhung [98]. Während dimeres Protein S-100b (B-B) im Herzen nicht vorkommt finden sich dort erhebliche Konzentrationen des Proteins S-100a (A1-B) [117]. Aus diesen Beobachtungen muss geschlossen werden, dass das in jener Studie verwendete Assay – welches auch von uns und den meisten anderen Autoren verwendet wurde – nur für Protein S-100B, nicht aber für dimeres Protein S-100b spezifisch ist [97].

Dieses erscheint dem Author der zentrale Gesichtspunkt für S-100B-

Erhöhungen aufgrund extrakranieller Ursachen. Zukünftige Untersuchungen mit S-100b-spezifischen Tests könnten hier Klarheit und eindeutigere Ergebnisse erbringen. Solche Tests befinden sich zur Zeit in der Entwicklungsphase [105].

4.2.2.4 Intrakranielle Veränderungen nach extrakraniellem Trauma

Einen anderen Aspekt des Problems der erhöhten S-100B-Konzentration ohne adäquates primär neuronales Trauma stellt der Umstand dar, dass auch extrakranielle Traumata zu intrakraniellen Veränderungen führen können. Am Tiermodell konnte beispielsweise ein Zusammenhang zwischen hämorragischem Schock und erhöhten S-100B-Werten gesehen werden [72]. In dieser Untersuchung wurde die Hypothese aufgestellt, zerebrale Mikroperfusionsstörungen seien möglicherweise für die S-100B-Freisetzung verantwortlich. Dass eine Minderperfusion nach Trauma beispielsweise durch Mikroembolien oder Hypotonie auftreten kann erscheint plausibel. Obwohl wir bei einzelnen Patienten mit Schock auch in Abwesenheit von Schädelhirntrauma hohe S-100B-Werte feststellen konnten, war ein grundsätzlicher Zusammenhang zwischen S-100B-Erhöhung und Schock in unserem Patientenkollektiv nicht erkennbar. Es muss daher bezweifelt werden, dass systemische Hypotonie grundsätzlich Ursache für eine S-100B-Erhöhung ist, auch wenn nicht ausgeschlossen werden kann, dass in Einzelfällenein kausaler Zusammenhang besteht.

Was das Auftreten von zerebralen Mikroembolien z.B. durch Fettembolie nach Fraktur langer Röhrenknochen angeht konnte unser Studiendesign keine weiteren Erkenntnisse erbringen. Hier wären z.B. histologische Untersuchungen des neuronalen Gewebes erforderlich. Prinzipiell scheint es sich bei zerebralen Mikroembolien durch Trauma jedoch um eher seltene Ereignisse zu handeln, da der größte Teil solcher Thromben im Lungenkreislauf zurückgehalten würde. Bei betroffenen Patienten wäre außerdem zu Erwarten, dass sich auch eine entsprechende Klinik mit neurologischen Defiziten böte [19]. Es ist daher nicht anzunehmen, dass zerebrale Embolieereignisse für die regelmäßige S-100B-Erhöhung auch ohne zerebrales Trauma verantwortlich sind.

4.2.2.5 Sensitivität der CT-Untersuchung

Ein weiterer Grund für das Auftreten erhöhter S-100B-Werte ohne radiologischen Nachweis zerebraler Läsionen muss darin gesehen werden, dass gar nicht alle vorhandenen Läsionen in der Computertomographie zur Darstellung. kommen [104]. Es ist also durchaus möglich, dass auch bei fehlendem radiologischem Korrelat die S-100B-Erhöhung auf eine tatsächlich vorliegende intrakranielle Läsion zurückgeht. Klärung in dieser Frage könnten Untersuchungen ergeben, die auf andere diagnostische Verfahren anstatt CT-Bildgebung als Bezugsgröße zurück-greifen. Hier würde sich z.B. die Magnetresonanztomographie anbieten, da sie noch deutlich sensitiver für intrakranielle Läsionen ist [27]. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass MRT-Untersuchungen bei kritischen Patienten aufwändig, zeitintensiv und risikoreich sind und traumatische Veränderungen sich erst nach einem prolongierten Zeitintervall demaskieren, so dass solchen Untersuchungen eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse vorausgehen sollte.

4.2.2.6 Konzentrationsschwankungen bei Kindern

Besonderheiten gelten bei der Beurteilung der S-100B-Konzentrationen von Kindern. Wie in der Einleitung verdeutlicht wurde ist bei ihnen der Normalwert des Proteins S-100B je nach Entwicklungsphase unterschiedlich hoch. Aus Abbildung 2, Seite 11 ist ersichtlich, dass es sich dabei um Konzentrationserhöhungen handelt, die bis weit in jenen Bereich hineinreichen können, der bei Erwachsenen als pathologisch angesehen wird. Andererseits haben Berger et al. Untersuchungen bezüglich SHT-bedingter S-100B-Veränderungen bei Kindern durchgeführt und auch bei ihnen einen Zusammenhang zwischen S-100B-Erhöhung und SHT feststellen können [12]. Es ist daher zu vermuten, dass zumindest bei niedrigen S- 100B-Werten ein SHT unwahrscheinlich ist.

4.2.3 Weitere diagnostische Einsatzmöglichkeiten von S-100B-Messungen

4.2.3.1 Leichtes Schädelhirntrauma

Die bis hierher diskutierten Aspekte betreffen in erster Linie Zustände nach überwiegend schweren Verletzungen, was auch dem Focus unserer Untersuchung entspricht. Es sollte aber nicht übersehen werden, dass auch geringfügige Schädelhirntraumata hinsichtlich der S-100B-Veränderungen analysiert worden sind [14, 23, 43, 44]. Übereinstimmend wurde festgestellt, dass S-100B nicht nur bei Patienten mit radiologisch erkennbaren intrakraniellen Verletzungen erhöht ist, sondern dass auch unter Patienten mit lediglich klinischen Symptomen eines geringgradigen SHT's wie Erbrechen, Schwindel, retrograde Amnesie usw. solche mit erhöhtem Risiko für intrakranielle Komplikationen signifikant höhere S-100B-Konzentrationen aufwiesen als gesunde Kontrollgruppen bzw. Patienten ohne Risiko. Allerdings bewegen sich diese Veränderungen in wesentlich kleinerem Rahmen als nach schweren SHT's. Es wird vorgeschlagen S-100B-Messungen als Screening-Untersuchung zur Identifikation von Hochrisikopatienten [14] bzw. für weitere Diagnostik wie CT-Untersuchung [43] anzuwenden, wobei die Schwellenwerte hier niedriger angesetzt werden müssen als nach schwerem Trauma: Cut-Offs von 0,18 µg/l [15] bzw. 0,21 µg/l [67] werden angegeben. Dem ist entgegenzuhalten, dass viele Patienten kein isoliertes SHT erleiden – unabhängig vom Schweregrad. Extrakranielle Verletzungen können wie vorher erläutert die S-100B-Konzentration beeinflussen und bei solch einem niedrigen Schwellenwert leicht für falsch positive Testergebnisse sorgen. Andererseits ist bei einer Screening-Untersuchung die Sensitivität von größerer Bedeutung um falsch negative Ergebnisse auszuschließen. Die Sensitivität lag in den zitierten Untersuchungen jeweils bei 100%, wobei eine Spezifität von 46% vorlag. Es wird jedoch nicht angegeben, ob es sich bei den Untersuchten um Patienten mit isolierten Kopfverletzungen handelte oder ob Begleitverletzungen vorlagen.

4.2.3.2 Nichttraumatische neuronale Schädigungen

Zu erwähnen ist, dass auch andere Indikationen als allein die traumatische Hirnschädigung zum diagnostischen Einsatz von S-100B-Messungen in Frage kommen. So wurde von verschiedenen Forschergruppen der Frage nachgegangen, ob zerebrale Ischämien oder Infarkte zu S-100B-Freisetzung führen [21, 36]. Ein Zusammenhang zwischen Vorliegen der entsprechenden Läsion und erhöhten S-100B-Konzentrationen konnte in diesen Studien nachgewiesen werden. Auch nach nichttraumatischen Subarachnoidalblutungen wurden hohe S-100B-Konzentrationen festgestellt. Zwar liegen die bei diesen Krankheitsbildern gemessenen S-100BWerte erheblich unter den bei unseren Traumapatienten vorkommenden Werten, jedoch sind einige Störfaktoren, die die Beurteilung nach Trauma erschweren (z.B. extrakranielle Traumata), hier in der Regel unwesentlich.
Weitere Gebiete in der S-100B-Messunge Aufschluss über stattgehabten neuronalen Schaden geben können ist der Zustand nach kardiopulmonaler Reanimation und konsekutivem hypoxischem [66, 68, 86, 87] und nach bzw. während kardiochirurgischen Eingriffen [1, 10, 18, 110].

4.2.4 Praktische Gesichtspunkte der S-100B-Messung

Neben dem Nachweis der prinzipiellen Aussagekraft von S-100B-Konzentrationen hinsichtlich des Vorliegens eines SHT's unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Einfluss- und Störgrößen ist auch die praktische Anwendbarkeit dieser Ergebnisse von Interesse. Dabei spielen nicht nur die weiter oben definierten Schwellenwerte eine Rolle, sondern auch die Zeit, die zur Ermittlung der Werte benötigt wird. Für die Therapie des SHT ist eine schnelle Diagnosestellung ein wesentlicher Faktor. Die Auswertungsdauer für das in dieser Studie genutzte Assay zur S-100B-Bestimmung beträgt ca. 3 h. Für die Diagnostik nach schwerem SHT ist dieser Zeitaufwand inakzeptabel. Zwischenzeitlich konnten durch die Entwicklung neuer Assays jedoch deutliche Fortschritte mit Auswertungszeiten von < 40 min erreicht werden [13, 105]. Dennoch ist eine Weiterentwicklung der Analysemethoden mit weiterer Zeitersparnis unbedingt anzustreben um das therapiefreie Intervall im Falle einer intrakraniellen Läsion zu verkürzen. Ideal für die Bedürfnisse der

Notfallmedizin wäre die Entwicklung von Schnelltests (z.B. analog der existierenden Troponin-T-Tests) die in kurzer Zeit und ohne größeren labortechnischen Aufwand richtungweisende Ergebnisse liefern.

Sind diese Voraussetzungen geschaffen, dann erscheinen die Anwendung von S-100B-Messungen zu diagnostischen Zwecken und die Einflussnahme der Messwerte auf therapeutische Entscheidungen sinnvoll und empfehlenswert. Erste Versuche dazu liegen schon vor – mit viel versprechenden Ergebnissen [81]. Raabe et. al. konnten darlegen, dass im Verlauf der Behandlung von neurochirurgischen Intensivpatienten aufgetretene Anstiege der S-100B-Konzentration sensibel und spezifisch auf zerebrale Komplikationen hinwiesen und in 21% der Fälle therapeutische Konsequenzen nach sich zogen.

4.3 Protein S-100B: Prognostische Wertigkeit nach SHT

4.3.1 Prognose der Mortalität

Unabhängig von der diagnostischen Wertigkeit der S-100B-Erhöhung nach Schädelhirntrauma konnte statistisch signifikant nachgewiesen werden, dass die initiale S-100B-Konzentration ein guter Indikator für die Prognose der einzelnen Patienten ist. Auch alle anderen vorliegenden Untersuchungsberichte bestätigen einen Zusammenhang zwischen S-100B-Konzentrationen und Behandlungs-ergebnis. Werte zwischen 2,00 µg/l und 2,50 µg/l wurden vorgeschlagen als Schwellenwerte für die Prognose schlechten Outcomes, wobei unklar bleibt, zu welchem Zeitpunkt eine solche Aussage gemacht werden kann [73, 79]. Die Ergebnisse unserer Untersuchung zeigen, dass bei einem Schwellenwert von 2,00 µg/l die Sensitivität für die Vorhersage von Versterben bei 89% liegt, bei einer Spezifität von 48% - d.h. knapp die Hälfte der Überlebenden hatte initial eine S-100B-Konzentration unter 2,00 µg/l. 42% der Patienten mit initialen Werten über 2,00 µg/l verstarben tatsächlich (positiver prädiktiver Wert), während 92% der Patienten mit geringeren Werten überlebten (negativer prädiktiver Wert). Deutlich schlechter war die Prognose für Patienten, die initial Werte von mindestens 5,0 µg/l aufwiesen (Sensitivität:67%, Spezifität: 81%, positiver prädiktiver Wert: 60%, negativer prädiktiver Wert: 85%).

Genauer ist die Vorhersage aber, wenn sie erst eine gewisse Zeit später durchgeführt wird. 67% der Patienten, die verstarben, wiesen nach 12h S-100B-Konzentrationen über 2,00 µg/l auf (Sensitivität) und 100% der Überlebenden hatten eine geringere Konzentration (Spezifität). Der positive prädiktive Wert erreichte dann also 100%, der negative prädiktive Wert 89%. Dieselbe Beobachtung machten auch Pelinka et al., deren Ergebnisse bezüglich positivem und negativem prädiktivem Wert bei einem Cut-Off-Wert von ca. 2 µg/l fast gleich waren [73]. Nicht nur der absolute Wert der S-100B-Konzentration spielt für die Prognose eine Rolle. Patienten, die nach Schädelhirntrauma verstarben, zeigten einen ganz anderen Verlauf der S-100B-Konzentration als Patienten, die ihre Schädel-Hirn-Verletzungen

überlebten. Während bei den meisten Verstorbenen zu vielen Zeitpunkten hohe, zeitweise ansteigende Werte gemessen wurden fielen die Werte der Überlebenden nach initialer Erhöhung fast immer auf nicht pathologische Niveaus ab (siehe Abbildung 28, Seite 60). Auch andere Autoren konnten diese typischen Verlaufsformen beobachten [73, 75, 79, 83] und sie sogar in ihre Therapieentscheidungen einfließen lassen [81]. Wie unsere Ergebnisse belegen, scheinen Störfaktoren wie extrakranielle Verletzungen für die prognostische Aussagekraft von S-100B-Bestimmungen nicht von Bedeutung zu sein, so dass die getroffenen Aussagen sehr zuverlässig sind.

4.3.2 Prognose der Morbidität

Die Ergebnisse hinsichtlich der Morbidität der Patienten waren bei uns nicht auszuwerten, da zu wenige Daten vorlagen. Andere Autoren sehen jedoch einen klaren Zusammenhang nicht nur zwischen S-100B-Konzentration und Mortalität sondern auch zwischen S-100B-Konzentration und Morbidität [36, 88, 115]. Dabei wurde die Morbidität nicht nur anhand der weit verbreiteten GOS gemessen [88], die in erster Linie auf Behinderungen abzielt, sondern auch mit Fragebögen zur Lebensqualität [115] und Untersuchungen zur Arbeitsfähigkeit [102].

4.4 Fazit

Die Messung von Protein-S-100B zu diagnostischen Zwecken nach SHT kann nach unseren Ergebnissen befürwortet werden. Ein Schwellenwert von 0,50 µg/l war geeignet, radiologisch nachweisbare intrakranielle Läsionen sensitiv (97%) zu detektieren. Schweres SHT war schon bei einem Schwellenwert von 1,00 µg/l mit 100% Sensitivität erkennbar. Die Spezifität dieser Untersuchungen war mit 48% bzw. 56% durchschnittlich. Sie wurde durch verschiedene Störfaktoren wie extrakranielle Verletzungen beeinflusst, die vermutlich zumindest teilweise durch Kreuzreaktionen des Assays mit anderen S-100-Proteinen bedingt waren. Außerdem erscheint es plausibel, dass in der Bezugsuntersuchung durch CT einige intrakranielle Läsionen, die erwartungsgemäß zu S-100B-Erhöhung geführt haben, inapparent waren.

Auch zwischen den SHT-Patienten mit mittelschwerem und schwerem SHT waren die S-100B-Konzentrationen signifikant unterschiedlich, was aufgrund der Erkenntnis, dass die Quantität der S-100B-Freisetzung mit der Anzahl der geschädigten Neurone korreliert, zu erwarten war. Insbesondere der Verlauf der Patienten mit unterschiedlich schwerem SHT innerhalb von 4 Tagen unterschied sich erheblich, wobei schwere Verlaufsformen mit deutlich höheren S-100B-Konzentrationen einhergingen. Die Befunde sprechen dafür, dass, während sich die initiale S-100B-Erhöhung durch den primären Hirnschaden ergibt, die anhaltende S-100B-Erhöhung auf kontinuierliche Freisetzung aufgrund sekundären Hirnschadens zurückzuführen ist. Daher erscheint S-100B auch zur Verlaufskontrolle sehr gut geeignet.

Die frühzeitige Prognose des Outcomes eines Schädelhirntraumas anhand der S-100B-Konzentration hatte zwar einen guten negativen prädiktiven Wert (92% bei Schwellenwert = 2,00 µg/l für Versterben), der in diesem Zusammenhang wichtige positive prädiktive Wert war zu diesem Zeitpunkt aber zu gering (42%). Auch ein höheres Ansetzen des Schwellenwertes verbesserte diesen Faktor nicht ausreichend. Deutlich besser gelang die Prognose 12 h nach dem Unfallereignis. Der positive prädiktive Wert einer S-100B-Konzentration von mindestens 2,00 µg/l war dann 100% für Versterben bei einem negativen

prädiktiven Wert von 89%. Das differenzierte Outcome der Patienten anhand der GOS war in dieser Studie nicht beurteilbar.

Es kann im Rückblick auf die Fragestellung festgestellt werden:

- Die initiale Serumkonzentration von Protein S-100B ist bei Traumapatienten mit Schädelhirntrauma signifikant höher als bei Traumapatienten ohne Schädelhirntrauma.
- Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen der initialen S-100B-Konzentration und dem Schweregrad der zerebralen Schädigung.
- Es ist ein signifikanter Zusammenhang sowohl zwischen initialer S-100B-Konzentration und der Mortalität als auch zwischen dem S-100B-Verlauf und der Mortalität feststellbar.
- Ein signifikanter Zusammenhang zwischen initialer S-100B-Konzentration oder ihrem Verlauf und der Morbidität ist nicht feststellbar, da die Stichprobe in dieser Hinsicht nicht beurteilbar war.

Kapitel 5:
Zusammenfassung

Die Ergebnisse dieser Studie in Zusammenschau mit den Ergebnissen anderer Forschungsgruppen zeigen eindeutig, dass mit der Bestimmung der Protein S-100B-Konzentration im Serum von Traumapatienten ein zuverlässiges Werkzeug zur Diagnostik von Schädelhirntraumata (SHT) zur Verfügung steht. Sinnvoll erscheint vor allem der Einsatz noch vor bildgebenden Verfahren als Screening-Untersuchung wenn Klinik und Unfallhergang keine eindeutigen Hinweise ergeben bzw. wenn Bildgebung nicht verfügbar ist, aufgrund von Kontraindikationen nicht durchführbar oder sie keine plausiblen Ergebnisse liefert. Mit dem von uns vorgeschlagenen Schwellenwert von 0,50 µg/l lassen sich dann 100% der schweren und 97% aller SHT's detektieren bei einer Spezifität von 48%. Nachteilig für die Spezifität der diagnostischen Aussage wirkt sich das Vorhandensein verschiedener Störfaktoren aus. Besonders ein signifikanter Einfluss schwerer Thoraxerletzungen ließ sich feststellen, aber auch andere extrakranielle Verletzungen kommen vor allem nach schweren Verletzungen in Betracht. Der Grund für diese störenden Einflüsse extrakranieller Verletzungen auf das Testergebnis muss darin gesehen werden, dass das verwendete Assay vermutlich nicht für das neurospezifische dimere Protein S-100b spezifisch ist sondern für seine β-Untereinheit (Protein S-100B), die auch in weiteren, nicht neurospezifischen Proteinen der S-100-Familie vorkommt. Ein weiterer Fakt, der die Spezifität der S-100B-Bestimmung in unserer Untersuchung negativ beeinflusst haben kann, ist die nicht 100%ige Sensitivität der computertomographischen (CT) Untersuchung. Weniger bedeutend sind diese Störfaktoren, wenn S-100B zur Verlaufskontrolle nach Schädelhirntrauma eingesetzt wird, da sich S-100B-Veränderungen aufgrund extrkranieller Ursachen innerhalb von Stunden zurückbilden. Neben den hier untersuchten Patienten mit schwerem Trauma könnten, so der Stand der Forschung, auch Patienten von der routinemäßigen S-100B-Bestimmung profitieren, die geringgradige Kopfverletzungen, nicht-traumatische Subarachnoidalblutungen oder zerebrale Ischämien bzw. Infarkte erlitten

haben. Insbesondere zur Indikationsstellung der operativen Therapie sind bildgebende Verfahren jedoch weiterhin unverzichtbar, da mittels der S-100B-Bestimmung eine Verletzungslokalisation unmöglich ist. Der endgültigen Definition von Schwellenwerten, die ohne Rückversicherung durch andere Diagnostika invasive Therapiemaßnahmen nach sich ziehen oder verhindern könnten, sollten längerfristige Beobachtungen größerer Patientenkollektive vorangehen. Den Einsatz von diagnostischen S-100B-Messungen in der Notfall- oder der Wehrmedizin erschwert zurzeit noch das langwierige bzw. technisch anspruchsvolle Analyseverfahren, so dass Weiterentwicklungen in diesem Bereich vorangetrieben werden sollten.

Prognostische Aussagen zum Überleben betroffener Patienten lassen sich anhand der S-100B-Konzentration schon nach der ersten Messung machen. Besser jedoch lässt sich die Überlebenswahrscheinlichkeit mindestens 12 Stunden nach dem Unfallereigniss beurteilen. Nach unseren Erkenntnissen versterben 100% der Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch S-100B-Konzentrationen von mindestens 2,00 µg/l aufweisen, und 67% der Verstorbenen haben zu diesem Zeitpunkt entsprechend erhöhte Werte während die Wahrscheinlichkeit mit Werten unter 2,00 µg/l zu überleben bei 89% liegt. Neben der absoluten S-100B-Konzentration spielt zur Prognose auch die relative S-100B-Veränderung eine wichtige Rolle. Deutlich ansteigende Werte wurden im Zusammenhang mit ungünstigem Verlauf und dem Auftreten von Komplikationen beobachtet. Die Bestimmung der S-100B-Konzentration kann also als sensibler Verlaufsparameter der Kontrolle und Überwachung der Therapie dienen.

Literaturverzeichnis

1. Ali, M.S., Harmer, M., und Vaughan, R., *Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery.* Br J Anaesth, 2000. **85**: 287-298.

2. Allgower, M. und Burri, C., *"Shock index".* Dtsch Med Wochenschr, 1967. **92**: 1947-1950.

3. Allore, R., O'Hanlon, D., Price, R., Neilson, K., Willard, H.F., Cox, D.R., Marks, A., und Dunn, R.J., *Gene encoding the beta subunit of S100 protein is on chromosome 21: implications for Down syndrome.* Science, 1988. **239:** 1311-1313.

4. American Association for Advancement of Automotive Medicine, *The abbreviated injury scale*. Morton Grove, Ill.: American Association for Automotive Medicine. 1990.

5. Anderson, R.E., Hansson, L.O., Nilsson, O., Dijlai-Merzoug, R., und Settergren, G., *High serum S-100B levels for trauma patients without head injuries.* Neurosurgery, 2001. **48**: 1255-1258; discussion 1258-1260.

6. Anderson, R.E., Hansson, L.O., Nilsson, O., Liska, J., Settergren, G., und Vaage, J., *Increase in serum S100A1-B and S-100BB during cardiac surgery arises from extracerebral sources.* Ann Thorac Surg, 2001. **71:** 1512-1517.

7. Appenzeller, G.N., *Injury patterns in peacekeeping missions: the Kosovo experience.* Mil Med, 2004. **169**: 187-191.

8. Baker, S.P., O'Neill, B., Haddon, W., Jr., und Long, W.B., *The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care.* J Trauma, 1974. **14**: 187-196.

9. Bardenheuer, M., Obertacke, U., Waydhas, C., und Nast-Kolb, D., *Epidemiologie des Schwerverletzten - Eine prospektive Erfassung der präklinischen und klinischen Versorgung.* Unfallchirurg, 2000. **103:** 355-363.

10. Basile, A.M., Fusi, C., Conti, A.A., Paniccia, R., Trefoloni, G., Pracucci, G., Di Carlo, A., Noferi, D., Carbonetto, F., Pretelli, P., Calamai, G., Vaccari, M., Abbate, R., und Inzitari, D., *S-100 protein and neuron-specific enolase as markers of subclinical cerebral damage after cardiac surgery: preliminary observation of a 6-month follow-up study.* Eur Neurol, 2001. **45:** 151-159.

11. Ben Abdesselam, O., Vally, J., Adem, C., Foglietti, M.J., und Beaudeux, J.L., *Reference values for serum S-100B protein depend on the race of individuals.* Clin Chem, 2003. **49:** 836-837.

12. Berger, R.P., Pierce, M.C., Wisniewski, S.R., Adelson, P.D., und Kochanek, P.M., *Serum S-100B concentrations are increased after closed head injury in children: a preliminary study.* J Neurotrauma, 2002. **19:** 1405-1409.

13. Biberthaler, P., Mussack, T., Kanz, K.G., Linsenmaier, U., Pfeifer, K.J., Mutschler, W., und Jochum, M., *Identifikation von Hochrisikopatienten nach leichtem Schädel-Hirn-Trauma - Messung des neuroglialen Proteins S100.* Unfallchirurg, 2004. **107:** 197-202.

14. Biberthaler, P., Mussack, T., Wiedemann, E., Kanz, K.G., Koelsch, M., Gippner-Steppert, C., und Jochum, M., *Evaluation of S-100b as a specific marker for neuronal damage due to minor head trauma.* World J Surg, 2001. **25:** 93-97.

15. Biberthaler, P., Mussack, T., Wiedemann, E., Kanz, K.G., Mutschler, W., Linsenmaier, U., Pfeifer, K.J., Gippner-Steppert, C., und Jochum, M., *Rapid identification of high-risk patients after minor head trauma (MHT) by assessment of S-100B: ascertainment of a cut-off level.* Eur J Med Res, 2002. **7:** 164-170.

16. Biewener, A., Aschenbrenner, U., Rammelt, S., Grass, R., und Zwipp, H., *Impact of helicopter transport and hospital level on mortality of polytrauma patients.* J Trauma, 2004. **56**: 94-98.

17. Bilski, T.R., Baker, B.C., Grove, J.R., Hinks, R.P., Harrison, M.J., Sabra, J.P., Temerlin, S.M., und Rhee, P., *Battlefield casualties treated at Camp Rhino, Afghanistan: lessons learned.* J Trauma, 2003. **54:** 814-821.

18. Blomquist, S., Johnsson, P., Luhrs, C., Malmkvist, G., Solem, J.O., Alling, C., und Stahl, E., *The appearance of S-100 protein in serum during and immediately after cardiopulmonary bypass surgery: a possible marker for cerebral injury.* J Cardiothorac Vasc Anesth, 1997. **11:j** 699-703.

19. Böcker, W., *Pathologie : mit 154 Tabellen*. 2., völlig überarb. Aufl. ed. 2001, München ; Jena: Urban und Fischer. 1196 S.

20. Brochez, L. und Naeyaert, J.M., *Serological markers for melanoma.* Br J Dermatol, 2000. **143:** 256-268.

21. Buttner, T., Weyers, S., Postert, T., Sprengelmeyer, R., und Kuhn, W., *S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction.* Stroke, 1997. **28:** 1961-196j5.

22. Chesnut, R.M., Marshall, L.F., Klauber, M.R., Blunt, B.A., Baldwin, N., Eisenberg, H.M., Jane, J.A., Marmarou, A., und Foulkes, M.A., *The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury.* J Trauma, 1993. **34:** 216-222.

23. de Kruijk, J.R., Leffers, P., Menheere, P.P., Meerhoff, S., und Twijnstra, A., *S-100B and neuron-specific enolase in serum of mild traumatic brain injury patients. A comparison with health controls.* Acta Neurol Scand, 2001. **103:** 175-9.

24. De Vries, J., Snels, S.E., Menovsky, T., Lemmens, W.A., De Reus, H., Lamers, K.J., und Grotenhuis, J.A., *Peri-operative levels of s-100 protein in serum: marker for surgical manipulation and postoperative complications.* Minim Invasive Neurosurg, 2003. **46:** 33-36.

25. Demann, D. und Leisman, G., *Biomechanics of head injury.* Int J Neurosci, 1990. **54:** 101-117.

26. Firsching, R. und Woischneck, D., *Present status of neurosurgical trauma in Germany.* World J Surg, 2001. **25:** 1221-1223.

27. Firsching, R., Woischneck, D., Klein, S., Reissberg, S., Dohring, W., und Peters, B., *Classification of severe head injury based on magnetic resonance imaging.* Acta Neurochir (Wien), 2001. **143:** 263-271.

28. Frowein, R.A.S., U.; Firsching, R.; Firedmann, G.; und Thun, F., *Early dynamic evolution of cerebral contusions and lacerations. Clinical and radiological findings.*, in *Cerebral contusions, lacereations and hematomas*, F.P.F. Vigouroux, R.A.;, Editor. 1991, Springer: Wien, New York. 201-208.

29. Gazzolo, D., Michetti, F., Bruschettini, M., Marchese, N., Lituania, M., Mangraviti, S., Pedrazzi, E., und Bruschettini, P., *Pediatric concentrations of S-100B protein in blood: age- and sex-related changes.* Clin Chem, 2003. **49:** 967-970.

30. Gofrit, O.N., Leibovici, D., Shapira, S.C., Shemer, J., Stein, M., und Michaelson, M., *The trimodal death distribution of trauma victims: military experience from the Lebanon War.* Mil Med, 1997. **162:** 24-26.

31. Grasso, G., Passalacqua, M., Sfacteria, A., Conti, A., Morabito, A., Mazzullo, G., De, V.G., Buemi, M., Macri, B., und Tomasello, F., *Does administration of recombinant human erythropoietin attenuate the increase of S-100 protein observed in cerebrospinal fluid after experimental subarachnoid hemorrhage?* J Neurosurg, 2002. **96:** 565-570.

32. Griffin, W.S., Stanley, L.C., Ling, C., White, L., MacLeod, V., Perrot, L.J., White, C.L., 3rd, und Araoz, C., *Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1989. **86:** 7611-7615.

33. Haimoto, H., Hosoda, S., und Kato, K., *Differential distribution of immunoreactive S100-alpha and S100-beta proteins in normal nonnervous human tissues.* Lab Invest, 1987. **57:** 489-498.

34. Heizmann, C.W., *The multifunctional S100 protein family.* Methods Mol Biol, 2002. **172**: 69-80.

35. Heizmann, C.W. und Cox, J.A., *New perspectives on S100 proteins: a multi-functional Ca(2+)-, Zn(2+)- and Cu(2+)-binding protein family.* Biometals, 1998. **11:** 383-397.

36. Helm, M., Kulla M., Fischer, S. und Lampl, L., *TraumaWatch - Ein modulares Konzept zur innerklinischen Traumadokumentation*. Notfall und Rettungsmedizin, 2004. 7: 328-335

37. Herrmann, M., Curio, N., Jost, S., Grubich, C., Ebert, A.D., Fork, M.L., und Synowitz, H., *Release of biochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue is associated with short and long term neuropsychological outcome after traumatic brain injury.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001. **70:** 95-100.

38. Herrmann, M., Curio, N., Jost, S., Wunderlich, M.T., Synowitz, H., und Wallesch, C.W., *Protein S-100B and neuron specific enolase as early neurobiochemical markers of the severity of traumatic brain injury.* Restor Neurol Neurosci, 1999. **14:** 109-114.

39. Herrmann, M., Jost, S., Kutz, S., Ebert, A.D., Kratz, T., Wunderlich, M.T., und Synowitz, H., *Temporal profile of release of neurobiochemical markers of brain damage after traumatic brain injury is associated with intracranial pathology as demonstrated in cranial computerized tomography.* J Neurotrauma, 2000. **17:** 113-122.

40. Hesselink, J.R., Dowd, C.F., Healy, M.E., Hajek, P., Baker, L.L., und Luerssen, T.G., *MR imaging of brain contusions: a comparative study with CT.* AJR Am J Roentgenol, 1988. **150:** 1133-1142.

41. Hoffmann, B., Duwecke, C., und von Wild, K.R., *Neurological and social long-term outcome after early rehabilitation following traumatic brain injury. 5-year report on 240 TBI patients.* Acta Neurochir Suppl, 2002. **79**: 33-35.

42. Huang, J.W., Ming, Z., Shrestha, P., Mori, M., Ilg, E., Schafer, B.W., und Heizmann, C.W., *Immunohistochemical evaluation of the Ca(2+)-binding S-100 proteins S-100A1, S-100A2, S-100A4, S-100A6 and S-100B in salivary gland tumors.* J Oral Pathol Med, 1996. **25:** 547-555.

43. Ingebrigtsen, T. und Romner, B., *Serial S-100 protein serum measurements related to early magnetic resonance imaging after minor head injury. Case report.* J Neurosurg, 1996. **85:** 945-948.

44. Ingebrigtsen, T., Romner, B., Marup-Jensen, S., Dons, M., Lundqvist, C., Bellner, J., Alling, C., und Borgesen, S.E., *The clinical value of serum S-100 protein measurements in minor head injury: a Scandinavian multicentre study.* Brain Inj, 2000. **14:** 1047-1055.

45. Ingebrigtsen, T., Waterloo, K., Jacobsen, E.A., Langbakk, B., und Romner, B., *Traumatic brain damage in minor head injury: relation of serum S-100 protein measurements to magnetic resonance imaging and neurobehavioral outcome.* Neurosurgery, 1999. **45**: 468-475; discussion 475-476.

46. Isobe, T., Ishioka, N., Masuda, T., Takahashi, Y., Ganno, S., und Okuyama, T., *A rapid separation of S100 subunits by high performance liquid chromatography: the subunit compositions of S100 proteins.* Biochem Int, 1983. **6**: 419-426.

47. Jackson, R.G., Sales, K.M., Samra, G.S., und Strunin, L., *Extra cranial sources of S-100B.* Br J Anaesth, 2001. **86**: 601.

48. Jennett, B., Teasdale, G., Braakman, R., Minderhoud, J., und Knill-Jones, R., *Predicting outcome in individual patients after severe head injury.* Lancet, 1976. **1**: 1031-1034.

49. Karpiak, S.E., Serokosz, M., und Rapport, M.M., *Effects of antisera to S-100 protein and to synaptic membrane fraction on maze performance and EEG.* Brain Res, 1976. **102**: 313-321.

50. Kato, K., Kurobe, N., Suzuki, F., Morishita, R., Asano, T., Sato, T., und Inagaki, T., *Concentrations of several proteins characteristic of nervous tissue in cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease.* J Mol Neurosci, 1991. **3**: 95-99.

51. *Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: Schweres Schädelhirntrauma*. 2002, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2002: http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/ll/030-076.htm

52. Liener, U.C., Rapp, U., Lampl, L., Helm, M., Richter, G., Gaus, M., Wildner, M., Kinzl, L., und Gebhard, F., *Inzidenz schwerer Verletzungen - Ergebnisse einer populationsbezogenen Untersuchung.* Unfallchirurg, 2004. **107**: 483-490.

53. Linstedt, U., Kropp, P., Moller, C., und Zenz, M., *Diagnostischer Wert des S-100-Proteins und der Neuronenspezifischen Enolase als Serummarker zerebraler Störungen nach Allgemeinnarkosen. Untersuchung nach Hüft- und Kniegelenkersatz.* Anaesthesist, 2000. **49**: 887-892.

54. Mabry, R.L., Holcomb, J.B., Baker, A.M., Cloonan, C.C., Uhorchak, J.M., Perkins, D.E., Canfield, A.J., und Hagmann, J.H., *United States Army Rangers in Somalia: an analysis of combat casualties on an urban battlefield.* J Trauma, 2000. **49**: 515-528; discussion 528-529.

55. Marshall, L.F., Marshall, S.B., Klauber, M.R., Van Berkum Clark, M., Eisenberg, H., Jane, J.A., Luerssen, T.G., Marmarou, A., und Foulkes, M.A., *The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography.* J Neurotrauma, 1992. **9 Suppl 1**: S287-292.

56. Masters, S.J., McClean, P.M., Arcarese, J.S., Brown, R.F., Campbell, J.A., Freed, H.A., Hess, G.H., Hoff, J.T., Kobrine, A., Koziol, D.F., et al., *Skull x-ray examinations after head trauma. Recommendations by a multidisciplinary panel and validation study.* N Engl J Med, 1987. **316**: 84-91.

57. McKeating, E.G., Andrews, P.J., und Mascia, L., *Relationship of neuron specific enolase and protein S-100 concentrations in systemic and jugular venous serum to injury severity and outcome after traumatic brain injury.* Acta Neurochir Suppl (Wien), 1998. **71**: 117-119.

58. Meixensberger J, R.T., *Notfälle aus der Neurochirurgie*, in *AINS Notfallmedizin*, A.H.-A. Hempelmann G, Sefrin P, Editor. 1999, Thieme. 192-203.

59. Missler, U., Wandinger, K.P., Wiesmann, M., Kaps, M., und Wessel, K., *Acute exacerbation of multiple sclerosis increases plasma levels of S-100 protein.* Acta Neurol Scand, 1997. **96**:142-144.

60. Missler, U., Wiesmann, M., Friedrich, C., und Kaps, M., *S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke.* Stroke, 1997. **28**: 1956-1960.

61. Moore, B.W., *A soluble protein characteristic of the nervous system.* Biochem Biophys Res Commun, 1965. **19**: 739-744.

62. Moore, B.W., *Chemistry and biology of two brain-specific proteins, s-100 and 14-3-2.* Adv Exp Med Biol, 1972. **32**: 5-7.

63. Moore, B.W., *Chemistry and biology of the S-100 protein.* Scand J Immunol Suppl, 1982. **9**: 53-74.

64. Moore, B.W., *Conformational and hydrophobic properties of rat and bovine S-100 proteins.* Neurochem Res, 1988. **13**: 539-545.

65. Murray, G.D., Teasdale, G.M., Braakman, R., Cohadon, F., Dearden, M., Iannotti, F., Karimi, A., Lapierre, F., Maas, A., Ohman, J., Persson, L., Servadei, F., Stocchetti, N., Trojanowski, T., und Unterberg, A., *The European Brain Injury Consortium survey of head injuries.* Acta Neurochir (Wien), 1999. **141**: 223-236.

66. Mussack, T., Biberthaler, P., Gippner-Steppert, C., Kanz, K.G., Wiedemann, E., Mutschler, W., und Jochum, M., *Early cellular brain damage and systemic inflammatory response after cardiopulmonary resuscitation or isolated severe head trauma: a comparative pilot study on common pathomechanisms.* Resuscitation, 2001. **49**: 193-199.

67. Mussack, T., Biberthaler, P., Kanz, K.G., Heckl, U., Gruber, R., Linsenmaier, U., Mutschler, W., und Jochum, M., *Immediate S-100B and neuron-specific enolase plasma measurements for rapid evaluation of primary brain damage in alcohol-intoxicated, minor head-injured patients.* Shock, 2002. **18**: 395-400.

68. Mussack, T., Biberthaler, P., Kanz, K.G., Wiedemann, E., Gippner-Steppert, C., und Jochum, M., *S-100b, sE-selectin, and sP-selectin for evaluation of hypoxic brain damage in patients after cardiopulmonary resuscitation: pilot study.* World J Surg, 2001. **25**: 539-543; discussion 544.

69. Mussack, T., Biberthaler, P., Kanz, K.G., Wiedemann, E., Gippner-Steppert, C., Mutschler, W., und Jochum, M., *Serum S-100B and interleukin-8 as predictive markers for comparative neurologic outcome analysis of patients after cardiac arrest and severe traumatic brain injury.* Crit Care Med, 2002. **30**: 2669-2674.

70. Neugebauer, E., Lefering, R., und Noth, J., *New perspectives in neurotrauma research.* Restor Neurol Neurosci, 1999. **14**: 83-84.

71. Osler, T., Baker, S.P., und Long, W., *A modification of the injury severity score that both improves accuracy and simplifies scoring.* J Trauma, 1997. **43**: 922-925; discussion 925-926.

72. Pelinka, L.E., Bahrami, S., Szalay, L., Umar, F., und Redl, H., *Hemorrhagic shock induces an S 100 B increase associated with shock severity.* Shock, 2003. **19**: 422-426.

73. Pelinka, L.E., Toegel, E., Mauritz, W., und Redl, H., *Serum S 100 B: a marker of brain damage in traumatic brain injury with and without multiple trauma.* Shock, 2003. **19**: 195-200.

74. Persson, L., Ronnback, L., und Haglid, K.G., *The brain-specific S 100 protein in small cerebral stab wounds in the rat: a quantitative study.* Acta Neuropathol (Berl), 1976. **36**: 39-45.

75. Petzold, A., Green, A.J., Keir, G., Fairley, S., Kitchen, N., Smith, M., und Thompson, E.J., *Role of serum S-100B as an early predictor of high intracranial pressure and mortality in brain injury: a pilot study.* Crit Care Med, 2002. **30**: 2705-2710.

76. Portela, L.V., Brenol, J.C., Walz, R., Bianchin, M., Tort, A.B., Canabarro, U.P., Beheregaray, S., Marasca, J.A., Xavier, R.M., Neto, E.C., Goncalves, C.A., und Souza, D.O., *Serum S-100B levels in patients with lupus erythematosus: preliminary observation.* Clin Diagn Lab Immunol, 2002. **9**: 164-166.

77. Raabe, A., Grolms, C., Keller, M., Dohnert, J., Sorge, O., und Seifert, V., *Correlation of computed tomography findings and serum brain damage markers following severe head injury.* Acta Neurochir (Wien), 1998. **140**: 787-791; discussion 791-792.

78. Raabe, A., Grolms, C., und Seifert, V., *Serum markers of brain damage and outcome prediction in patients after severe head injury.* Br J Neurosurg, 1999. **13**: 56-59.

79. Raabe, A., Grolms, C., Sorge, O., Zimmermann, M., und Seifert, V., *Serum S-100B protein in severe head injury.* Neurosurgery, 1999. **45**: 477-483.

80. Raabe, A., Kopetsch, O., Gross, U., Zimmermann, M., und Gebhart, P., *Measurements of serum S-100B protein: effects of storage time and temperature on pre-analytical stability.* Clin Chem Lab Med, 2003. **41**: 700-703.

81. Raabe, A., Kopetsch, O., Woszczyk, A., Lang, J., Gerlach, R., Zimmermann, M., und Seifert, V., *S-100B protein as a serum marker of secondary neurological complications in neurocritical care patients.* Neurol Res, 2004. **26**: 440-445.

82. Raabe, A., Menon, D.K., Gupta, S., Czosnyka, M., und Pickard, J.D., *Jugular venous and arterial concentrations of serum S-100B protein in patients with severe head injury: a pilot study.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1998. **65**: 930-932.

83. Raabe, A. und Seifert, V., *Fatal secondary increase in serum S-100B protein after severe head injury. Report of three cases.* J Neurosurg, 1999. **91**: 875-877.

84. Regel, G., Lobenhoffer, P., Grotz, M., Pape, H.C., Lehmann, U., und Tscherne, H., *Treatment results of patients with multiple trauma: an analysis of 3406 cases treated between 1972 and 1991 at a German Level I Trauma Center.* J Trauma, 1995. **38**: 70-78.

85. Rixen, D., Raum, M., Bouillon, B., Schlosser, L.E., und Neugebauer, E., *Prognoseabschätzung des Schwerverletzten - Eine Analyse von 2069 Patienten des Traumaregisters der DGU.* Unfallchirurg, 2001. **104**: 230-239.

86. Rosen, H., Rosengren, L., Herlitz, J., und Blomstrand, C., *Increased serum levels of the S-100 protein are associated with hypoxic brain damage after cardiac arrest.* Stroke, 1998. **29**: 473-477.

87. Rosen, H., Sunnerhagen, K.S., Herlitz, J., Blomstrand, C., und Rosengren, L., *Serum levels of the brain-derived proteins S-100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest.* Resuscitation, 2001. **49**: 183-191.

88. Rothoerl, R.D., Woertgen, C., und Brawanski, A., *S-100 serum levels and outcome after severe head injury.* Acta Neurochir Suppl, 2000. **76**: 97-100.

89. Rothoerl, R.D., Woertgen, C., Holzschuh, M., Metz, C., und Brawanski, A., *S-100 serum levels after minor and major head injury.* J Trauma, 1998. **45**: 765-767.

90. Rothoerl, R.D., Woertgen, C., Holzschuh, M., Metz, C., und Brawanski, A., *Rapid evaluation of S-100 serum levels. Case report and comparison to previous results.* Brain Inj, 1999. **13**: 387-391.

91. Savola, O., Pyhtinen, J., Leino, T.K., Siitonen, S., Niemela, O., und Hillbom, M., *Effects of head and extracranial injuries on serum protein S-100B levels in trauma patients.* J Trauma, 2004. **56**: 1229-1234; discussion 1234.

92. Schafer, B.W., Wicki, R., Engelkamp, D., Mattei, M.G., und Heizmann, C.W., *Isolation of a YAC clone covering a cluster of nine S100 genes on human chromosome 1q21: rationale for a new nomenclature of the S100 calcium-binding protein family.* Genomics, 1995. **25**: 638-643.

93. Schynoll, W., Overton, D., Krome, R., Wesolowski, D., Wang, A.M., Wilson, A., und Coffey, M., *A prospective study to identify high-yield criteria associated with acute intracranial computed tomography findings in head-injured patients.* Am J Emerg Med, 1993. **11**: 321-6.

94. Scope, A., Farkash, U., Lynn, M., Abargel, A., und Eldad, A., *Mortality epidemiology in low-intensity warfare: Israel Defense Forces' experience.* Injury, 2001. **32**: 1-3.

95. Shapiro, S.S., Wilk, M.B., und Chen, H.G., *A comparative study of various tests for normality.* J. Amer. Stat. Assoc., 1968. 1343-1372.

96. Singbartl, G. und Cunitz, G., *Pathophysiologische Prinzipien, notfallmedizinische Aspekte und anästhesiologische Maßnahmen beim schweren Schädelhirntrauma.* Anaesthesist, 1987. **36**: 321-332.

97. Snyder-Ramos, S.A., *Cerebral and extracerebral release of protein S-100B in cardiac surgical patients - Correspondence*, in *Anaesthesia - Correspondence Web-Site*. 2004, Blackwell. http://www.anaesthesiacorrespondence.com/Correspond3.asp?articleid=3663&archive=true

98. Snyder-Ramos, S.A., Gruhlke, T., Bauer, H., Bauer, M., Luntz, A.P., Motsch, J., Martin, E., Vahl, C.F., Missler, U., Wiesmann, M., und Bottiger, B.W., *Cerebral and extracerebral release of protein S-100B in cardiac surgical patients.* Anaesthesia, 2004. **59**: 344-349.

99. Stanley, L.C., Mrak, R.E., Woody, R.C., Perrot, L.J., Zhang, S., Marshak, D.R., Nelson, S.J., und Griffin, W.S., *Glial cytokines as neuropathogenic factors in HIV infection: pathogenic similarities to Alzheimer's disease.* J Neuropathol Exp Neurol, 1994. **53**: 231-238.

100. Stefansson, K., Wollmann, R.L., und Moore, B.W., *Distribution of S-100 protein outside the central nervous system.* Brain Res, 1982. **234**: 309-317.

101. Stocker, R., Burgi, U., Keller, E., und Imhof, H.G., *Akute Schädel-Hirn-Verletzung. Pathophysiologie, Monitoring und Therapie.* Anaesthesist, 2000. **49**: 913-926.

102. Stranjalis, G., Korfias, S., Papapetrou, C., Kouyialis, A., Boviatsis, E., Psachoulia, C., und Sakas, D.E., *Elevated Serum S-100B Protein as a Predictor of Failure to Short-Term Return to Work or Activities after Mild Head Injury.* J Neurotrauma, 2004. **21**: 1070-1075.

104. Struffert, T. und Reith, W., *Schädel- und Hirntrauma - Teil 1: Klinische Klassifikationen, bildgebende Methoden, extraaxiale Verletzungen und Kontusionen.* Radiologe, 2003. **43**: 861-875; quiz 876-877.

105. Takahashi, M., Chamczuk, A., Hong, Y., und Jackowski, G., *Rapid and sensitive immunoassay for the measurement of serum S-100B using isoform-specific monoclonal antibody.* Clin Chem, 1999. **45**: 1307-1311.

106. Teasdale, G. und Jennett, B., *Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale.* Lancet, 1974. **2**: 81-84.

107. Thomas, A., Berlinghof, H.G., Bock, K.H., und Lampl, L., *Outcome-Faktoren des schweren Schädel-Hirn-Traumas.* Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2000. **35**: 91-97.

108. *Todesursachenstatistik 2002*. 2004, Statistisches Bundesamt. https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/Online

109. Tönnis W, L.F., *Einteilung der gedeckten Hirnschädigungen.* Ärztl Prax, 1953. **V**: 13-14.

110. Ueno, T., Iguro, Y., Yamamoto, H., Sakata, R., Kakihana, Y., und Nakamura, K., *Serial measurement of serum S-100B protein as a marker of cerebral damage after cardiac surgery.* Ann Thorac Surg, 2003. **75**: 1892-1897; discussion 1897-1898.

111. Usui, A., Kato, K., Abe, T., Murase, M., Tanaka, M., und Takeuchi, E., *S-100ao protein in blood and urine during open-heart surgery.* Clin Chem, 1989. **35**: 1942-1944.

112. WHO, *The World Health Report 2003*. 2003, World Health Organization. http://www.who.int/whr/2003/en/Annex2-en.pdf

113. Wiesmann, M., Missler, U., Gottmann, D., und Gehring, S., *Plasma S-100b protein concentration in healthy adults is age- and sex-independent.* Clin Chem, 1998. **44**: 1056-1058.

114. Wiesmann, M., Missler, U., Hagenstrom, H., und Gottmann, D., *S-100 protein plasma levels after aneurysmal subarachnoid haemorrhage.* Acta Neurochir (Wien), 1997. **139**: 1155-1160.

115. Woertgen, C., Rothoerl, R.D., und Brawanski, A., *Early S-100B serum level correlates to quality of life in patients after severe head injury.* Brain Inj, 2002. **16**: 807-816.

116. Woertgen, C., Rothoerl, R.D., Metz, C., und Brawanski, A., *Comparison of clinical, radiologic, and serum marker as prognostic factors after severe head injury.* J Trauma, 1999. **47**: 1126-1130.

117. Zimmer, D.B., Cornwall, E.H., Landar, A., und Song, W., *The S100 protein family: history, function, and expression.* Brain Res Bull, 1995. **37**: 417-429.

118. Zimmer, D.B. und Van Eldik, L.J., *Tissue distribution of rat S100 alpha and S100 beta and S100-binding proteins.* Am J Physiol, 1987. **252**: C285-289.

Anhang



Bundeswehrkrankenhaus Ulm
Akademisches Krankenhaus der Universität Ulm
Abteilung X/Anästhesiologie und Intensivmedizin
Leitender Arzt: Oberstarzt Prof. Dr. med. Lorenz Lampl
0731/1710-2000/2001 • e-mail: lorenz.lampl@extern.uni-ulm.de
Lotus Notes: ProfDrMedLorenzLampl@bundeswehr.org

Studienprotokoll

Protein S-100b als diagnostischer und prognostischer Faktor nach Schädelhirntrauma

Aktueller Wissenstand

Bei dem Protein S-100b, einem Ca-Bindungsprotein mit 21 kDa, handelt es sich um ein Protein, das in erster Linie von Astrozyten im zentralen Nervensystem sezerniert wird und dort vor allem trophische Funktionen erfüllt. Es kommt als zwei unterschiedliche Heterodimere - Protein S-100a1b und Protein S-100bb - vor. S-100bb ist spezifisch für das ZNS. Die Blut-Hirn-Schranke passiert Protein S-100b normalerweise nicht und es ist im Blutkreislauf nur in Spuren nachweisbar (Normbereich 0,17ng/ml- 0,20ng/ml). Erhöht sich die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke, z.B. nach Ischämie oder Trauma, treten bis zu hundertfach höhere Serumkonzentrationen auf. Protein S-100b wird sofort nach dem Trauma in den Kreislauf abgegeben, hat eine Halbwertszeit von t½ = 2.2h und einen Peak an Tag 1-2. Nach derzeitigem Wissensstand gilt es als spezifischer Marker für Schädigungen des zentralen Nervensystems und ist als dieser in jüngerer Zeit Fokus einiger wissenschaftlicher Arbeiten geworden. Dabei konnte in mehreren Studien ein Zusammenhang zwischen Schwere eines Schädelhirntraumas (SHT), Outcome und initialer Protein- S-100b-Konzentration im Serum hergestellt werden. Aber auch bei traumatisierten Patienten ohne SHT wurden erhöhte S-100b-Konzentrationen gemessen. Es bleibt unklar, ob Protein S-100b ausreichend spezifisch und sensitiv ist, um im klinischen Alltag als diagnostischer und prognostischer Faktor nach SHT eingesetzt zu werden. Insbesondere wurden bis heute nicht Traumapatienten mit SHT direkt mit solchen ohne SHT verglichen.

Fragestellung / Zielsetzung

Ziel der Studie ist es, Erkenntnisse zu gewinnen, inwieweit die Protein- S-100b-Serum-Konzentration aussagekräftig für die Diagnose eines SHT ist und ob sich prognostische Vorhersagen anhand einer initialen S-100b-Konzentration machen lassen. Dabei sollen insbesondere folgende Fragen geklärt werden:

- Ist Protein S-100b geeignet um Traumapatienten mit SHT von Traumapatienten ohne SHT zu unterscheiden?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen der initialen S-100b-Konzentration bzw. ihrem Verlauf innerhalb von vier Tagen und dem Schweregrad der zerebralen Schädigung nach einem SHT?

Hausanschrift: Oberer Eselsberg 40 D.89081 Ulm
AllgFspWNBw: 59 26 – App.-Nr.
Telefon (Vermittlung): (0731) 1710 – 0
Durchwahl: (Sekretariat) (0731) 1710 – 2001 (Ambulanz) (0731) 1710 – 2015 (Intensivstation)
Telefax: (Notfallaufnahme) (0731) 1710 – 2028
(0731) 1710 - 2055

- Wie ist der Zusammenhang zwischen initialer S-100b-Konzentration bzw. ihrem Verlauf und Mortalität?
- Wie ist der Zusammenhang zwischen initialer S-100b-Konzentration bzw. ihrem Verlauf und Morbidität?

Mit der Beantwortung der oben genannten Fragen wird es eher möglich sein, den klinischen Nutzen einer S-100b-Bestimmung zu beurteilen. Besonders wenn alternative, schon etablierte Untersuchungen nicht sinnvoll (z.B. schwanger, geringfügiges SHT), nicht aufschlussreich (z.B. CT negativ) oder nicht möglich (z.B. kein CT zu Verfügung) sind, könnte der Protein S-100b-Marker ein wertvolles diagnostisches Werkzeug sein. Ein anderes, bis heute ungelöstes Problem bleibt die Einschätzung von SHT in Hinblick auf die Prognose. Hier könnten durch Bestimmung von Protein S-100b-Verlaufs bessere Vorhersagen gemacht werden.

Materialien und Methoden

- **Studienkonzept**
  Diese Studie ist eine prospektive Verlaufsbeobachtung der Veränderungen der Serumkonzentration von Protein S-100b im Rahmen eines Traumas. Außerdem werden damit zusammenhängende neuroradiologische und neuropsychologische Veränderungen im Querschnitt untersucht.

- **Einschlusskriterien**
  In die Studie werden folgende Patienten aufgenommen:
  Alle Traumapatienten, die über den Schockraum des Bundeswehrkrankenhauses aufgenommen werden und bei denen im Rahmen der regulären Diagnostik ein Schädel-CT durchgeführt wird.

- **Ausschlusskriterien**
  Ausgenommen von der Studienteilnahme sind Patienten, die bei Aufnahme unter 16 Jahre alt oder schwanger sind; außerdem solche, die in der Vorgeschichte Erkrankungen oder Verletzungen des zentralen Nervensystems, Trisomie 21 oder Melanome aufweisen.

- **Patientenzahl und Studiendauer**
  Es sollen mindestens 100 Patienten innerhalb eines Jahres aufgenommen werden. Alle Patienten sollen nach sechs Monaten nachuntersucht werden.

- **Patienteneinwilligung**
  An der Studie nehmen nur Patienten teil, die nach eingehender, auch schriftlicher Aufklärung schriftlich ihr Einverständnis geben. Die Probengewinnung beginnt mit Aufnahme der Patienten in den Schockraum im Rahmen der regulären Diagnostik, die Einverständniserklärung kann in der Regel erst später eingeholt werden.

- **Methoden**
  - SHT-Patienten werden dabei durch folgende Methoden identifiziert: Patienten werden bei Aufnahme in den Schockraum von einem Neurologen/ Neurochirurgen/ Unfallchirurgen untersucht. Wird durch die neurologische Untersuchung ein SHT nicht ausgeschlossen, wird eine Computertomographie (CT) des Schädels durchgeführt. Der Befund wird von einem Radiologen nach den Gesichtspunkten a: keine traumatische Veränderung, b: intracerebrale Blutung, c: diffuse Hirnschädigung oder d: Raumforderung (bewertet mit Hilfe der „Marshall-CT-Scan-Klassifikation", einem etablierten Bewertungsmaßstab für Schädel-CT-Untersuchungen in Bezug Verletzungen) interpretiert. Patienten, die in der

Hausanschrift: Oberer Eselsberg 40 D.89081 Ulm | AllgFspWNBw: 59 26 – App.-Nr. | Telefon (Vermittlung): (0731) 1710 – 0 | Durchwahl: (Sekretariat) (0731) 1710 – 2001 (Ambulanz) (0731) 1710 – 2015 (Intensivstation) (0731) 1710 - 2055 | Telefax: (Notfallaufnahme) (0731) 1710 – 2028

Marshall-Klassifikation mindestens der Klasse II zugeordnet werden, werden als „Patienten mit mittlerem oder schwerem SHT" klassifiziert. Patienten, die radiologisch unauffällig sind werden als „Patienten mit leichtem oder ohne SHT" klassifiziert.

- Die Schwere der Gesamtverletzung des Patienten wird evaluiert mittels ISS (Injury Severity Score), dem gängigen Bewertungsmasstab für diesen Zweck.
- Zur Bewertung der Morbidität dient der GOS, der gängige Score zur Bewertung von Outcome.
- Die S-100b-Konzentrationen im Blut der Probanden werden anhand von jeweils zehn Blutproben, entnommen zu unterschiedlichen Zeitpunkten (s.u.), ermittelt. Dies geschieht mittels eines kommerziell erhältlichen Radio-Immuno-Assays der Firma Sangtec (Sangtec S-100 IRMA). Es detektiert die β-Untereinheit des S-100b-Dimers. Die Untersuchung des Blutes führt die Abteilung für Nuklearmedizin durch.

➢ **Durchführung**

Folgende Maßnahmen und Untersuchungen werden in dieser Reihenfolge bei den zu untersuchenden Patienten durchgeführt:

- die erste Blutprobe wird nach Eintreffen des Patienten im Schockraum genommen, Danach werden Entnahmen nach 4h, 8h, 12h, 16h, 20h, 24h, 2 Tagen, 3 Tagen und 4 Tagen durchgerührt. Im Schockraum ist der Doktorand (Anästhesist bei Abwesenheit) für die Blutentnahme zuständig, auf Intensivstation der diensthabende Anästhesist, auf Normalstation der Doktorand. Im Regelfall wird für die Studie eine arterielle Probe gewonnen. Falls kein arterieller Zugang vorhanden ist, kann ausnahmsweise auch venöses Blut verwendet werden. Dabei sind unten genannte Besonderheiten zu beachten. Ablauf der Blutentnahme:
  - Materialien zur Blutentnahme wie gewohnt vorbereiten.
  - zusätzlich fortlaufend nummerierte Packung mit der Aufschrift „S-100b Studie" bereithalten(enthält: 10 nummerierte Serumröhrchen, Begleitbogen, Info-Blatt, Patienteninformation, Patienteneinwilligung).
  - Blut separat vom Laborblut nach anerkannten Kautelen arteriell abnehmen. Nur beiliegendes Röhrchen mit der Nummer **xxx** - 01/10, bei der zweiten Entnahme **xxx** - 02/10 usw. verwenden (x= fortlaufende Patientennummer).
  - falls eine venöse Probe gewonnen werden soll, folgendes beachten: ohne Stauung möglichst zentral an unverletzter, „infusions-/medikamentenfreier" Extremität abnehmen.
  - Entnahme mit Uhrzeit auf dem Begleitbogen dokumentieren. Bei der ersten Entnahme muss außerdem der Traumazeitpunkt und die folgenden Entnahmezeiten festgehalten werden.
  - Patientenaufkleber auf Serumröhrchen kleben.
  - Probe im Kühlschrank im Schockraum bzw. Intensivstation im Fach mit der Aufschrift „S-100b Studie" lagern. Zum nächstmöglichen Zeitpunkt wird der Doktorand die Proben in die Nuklearmedizin verschicken.
  - die Packung mit der Aufschrift „S-100b Studie" bleibt inklusive der restlichen Serumröhrchen und aller Dokumente (Begleitbogen, Info-Blatt, Patienteninformation, Patienteneinwilligung) bei Verlegungen beim Patienten.
  - nach der letzten Blutentnahme das Päckchen mit den Dokumenten dem Doktorand übergeben (Ebene 01, Funkraum, Fach „Doku-Assistent).
- es wird eine CCT des Kopfes durchgeführt und von einem Radiologen beurteilt. Die

Hausanschrift: Oberer Eselsberg 40 D.89081 Ulm | AllgFspWNiBw: 59 26 – App.-Nr. | Telefon (Vermittlung): (0731) 1710 – 0 | Durchwahl: (Sekretariat) (0731) 1710 – 2001 (Ambulanz) (0731) 1710 – 2015 (Intensivstation) (0731) 1710 - 2055 | Telefax: (Notfallaufnahme) (0731) 1710 – 2028

Einteilung der Schweregrade erfolgt nach den weiter oben genannten Kriterien. Diese werden im radiologischen Befund dokumentiert.

- die Abteilung Nuklearmedizin bestimmt anhand der eingegangenen Proben die verschiedenen S-100b-Konzentrationen mittels eines Radioimmuno-Assays. Der gemessene Wert wird im Befund dokumentiert.

- Nach 6 Monaten wird das Outcome und die Lebensqualität des Patienten mittels GOS (Glasgow Outcome Score) ermittelt.

- Anhand des TraumaWatch-Bogens und der Patientenakte erhebt der Doktorand folgende Daten, die auf dem Auswertungsbogen gesammelt werden:

  - Alter und Geschlecht des Patienten
  - Zeitpunkt des Traumas
  - Vorliegen von
    - Schwangerschaft
    - Melanom
    - Down-Syndrom
    - Vorerkrankungen / -Verletzungen des zentralen Nervensystems
  - radiologischer Befund
  - S-100b-Konzentration zu den 10 Abnahmezeitpunkten
  - ISS
  - HF und RR initial
  - Überleben bei Klinikentlassung bzw. spätestens nach 6 Monaten
  - GOS nach 6 Monaten

➢ **Auswertung**
Nach Abschluss der Datenerhebung liegen folgende Daten vor:

- Serumkonzentration von S-100b zu 10 Zeitpunkten bestimmt mittels RIA
- CT-Befund, objektiviert durch Einteilung nach Marshall-CT-Scan-Classification (MCSC)
- Verletzungsschwere, bewertet mittels ISS (Injury Severity Score), dem gängigen Bewertungsmassstab für diesen Parameter
- Outcome-Bewertung nach der Glasgow Outcome Scale

Zur Feststellung der diagnostischen Aussagekraft von S-100b werden die Patienten mittels CT-Befund und Verletzungsschwere in Gruppen eingeteilt. Dabei werden erstens (A) Patienten mit mittlerem oder schwerem SHT mit Patienten mit leichtem oder ohne SHT verglichen. In der Gruppe mit mittlerem oder schwerem SHT werden die S-100b-Werte zur Schwere der Hirn-Verletzung in Bezug gesetzt. Zweitens (B) werden innerhalb der beiden Patientengruppen mit leichten (Mehrfach-)Verletzungen und mit schweren Verletzungen (auch Polytrauma) die S100b-Werte von denjenigen mit mittlerem oder schwerem SHT denjenigen mit leichtem oder ohne SHT gegenübergestellt.

Gruppen:

A) Vergleich von S-100b der Patienten mit leichtem oder ohne SHT und der Patienten mit mittlerem oder schwerem SHT

   Gruppe 1: Patienten ohne traumatische Veränderungen im Schädel-CT („Diffuse injury I" nach Marshall CT-Scan Classification)

   Gruppe 2: Patienten mit traumatischen Veränderungen im Schädel-CT

Hausanschrift: Oberer Eselsberg 40 D.89081 Ulm | AllgFspWNBw: 59 26 – App.-Nr. | Telefon (Vermittlung): (0731) 1710 – 0 | Durchwahl: (Sekretariat) (0731) 1710 – 2001 (Ambulanz) (0731) 1710 – 2015 (Intensivstation) (0731) 1710 - 2055 | Telefax: (Notfallaufnahme) (0731) 1710 – 2028

a) „Diffuse injury II" nach Marshall CT-Scan Classification
b) „Diffuse injury III" nach Marshall CT-Scan Classification
c) „Diffuse injury IV" nach Marshall CT-Scan Classification
d) „Evacuated/Non evacuated mass lesion" nach Marshall CT-Scan Classification
e) „Brain dead" nach Marshall CT-Scan Classification

B) Vergleich von S-100b der Leichtverletzten mit und ohne SHT und der Schwerverletzten mit und ohne SHT

Gruppe 1: Patienten mit leichten (Mehrfach-)Verletzungen (ISS ≤19)

a) ohne SHT (≤I nach Marshall CT-Scan Classification)
b) mit SHT (>I nach Marshall CT-Scan Classification)

Gruppe 2: Patienten mit schweren Verletzungen oder Polytrauma (ISS >19)

a) ohne SHT (≤I nach Marshall CT-Scan Classification)
b) mit SHT (>I nach Marshall CT-Scan Classification)

Die Beurteilung des prognostischen Wertes von S-100b erfolgt durch Gegenüberstellung von Outcome und S-100b-Werten der Patienten mit mittlerem oder schwerem SHT.

Beteiligte Mitarbeiter

Projektleiter:	Prof. Dr. med. Lorenz Lampl, OTA, Leitender Arzt, Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Ärztliche Mitarbeiter:	Dr. med. Matthias Helm, OFA, Oberarzt, Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Mitarbeiter:	Mathias Schwarz, Medizinstudent, Doktorand, Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Leiter der beteiligten Abteilungen:	Prof. Dr. med. Gerngroß, OTA, Leitender Arzt, Abteilung für Chirurgie
	PD Dr. med. Kunz, OTA, Leitender Arzt, Abteilung für Neurochirurgie
	Dr. med. Danz, OFA, Leitender Arzt, Abteilung Radiologie
	Dr. med. Klemenz, OFA, Leiter, Abteilung Nuklearmedizin

Hausanschrift: Oberer Eselsberg 40 D.89081 Ulm
AllgFspWNBw: 59 26 – App.-Nr.
Telefon (Vermittlung): (0731) 1710 – 0
Durchwahl: (Sekretariat) (0731) 1710 – 2001 (Ambulanz) (0731) 1710 – 2015 (Intensivstation) (0731) 1710 - 2055
Telefax: (Notfallaufnahme) (0731) 1710 – 2028

Info

zur S-100b Studie

Wir untersuchen ein Protein, S-100b, das bei Traumapatienten freigesetzt wird. Es könnte sich dabei um einen diagnostischen und prognostischen Faktor nach SHT handeln. **Eingeschlossen werden alle Traumapatienten, die über den Schockraum aufgenommen werden.**

Blutentnahmen:

- **Entnahmeplan:**

  1. Blutprobe:
  Schockraum

  Weitere Blutproben:
  4h **nach Trauma**, dann 8h, 12h, 16h, 20h, 24h, 2 Tagen, 3 Tagen und 4 Tage **nach Trauma**

1. Röhrchen = xxx - 01/10
2. Röhrchen = xxx - 02/10
usw.

- **Ablauf**

  Es wird arteriell Blut entnommen! Nur wenn kein arterieller Zugang vorhanden venös abnehmen.
  - Fortlaufend nummerierte Packung mit der Aufschrift „S-100b –Studie" bereithalten (enthält: 10 nummerierte Serumröhrchen, Info, Begleitbogen,)
  - **Traumazeitpunkt** und zukünftige Entnahmezeitpunkte im Begleitbogen **festhalten**
  - Blut separat vom Labor-Blut arteriell abnehmen. Nur beiliegendes Röhrchen mit der Nummer xxx - 01/10, bei der zweiten Entnahme xxx - 02/10 usw
  - falls eine **venöse Probe** gewonnen werden soll, folgendes beachten: **ohne Stauung möglichst zentral an unverletzter, „infusions-/ medikamentenfreier" Extremität abnehmen.**
  - Entnahme mit Uhrzeit auf dem Begleitbogen dokumentieren
  - Patientenaufkleber auf Serumröhrchen kleben.
  - **Probe im Kühlschrank lagern.** Der Doktorand wird die Proben abholen.
  - die **Packung** mit der Aufschrift „S-100b –Studie" **bleibt inklusive der restlichen Serumröhrchen und aller Dokumente** (Anforderungsbögen, Begleitbogen, Patienteneinwilligung, Hinweise) **bei Verlegungen beim Patienten.**
  - nach der letzten Blutentnahme wird das Päckchen mit den Dokumenten im Raum der Trauma-Dokumentation (2.Stock) abgelegt.

Patienten-aufkleber auf Röhrchen! Reihenfolge beachten !

Packung bleibt beim Patienten !

Sonstiges:

- **vor** Verlegung oder Entlassung eines Patienten bitte telefonisch Nachricht an Mathias Schwarz
- **bei Fragen, für Infos usw. Mathias Schwarz kontaktieren (Tel: 0179-7337579 oder 07305-956327)**

Vielen Dank für Ihre Unterstützung!

Begleitbogen
S-100b Studie

TraumaWatch-Nummer: _____

Zeitpunkt des Traumas: _____

Alter: _____

Geschlecht: □ männlich □ weiblich

Blutentnahmen:

	Abnahmezeitpunkte Datum/Uhrzeit	abgenommen (Uhrzeit)	a(rteriell) / v(enös)	Durchführender	verschickt?	Durchführender
Schockraum (#1)						
4 Stunden nach Trauma (#2)						
8 Stunden nach Trauma (#3)						
12 Stunden nach Trauma (#4)						
16 Stunden nach Trauma (#5)						
20 Stunden nach Trauma (#6)						
24 Stunden nach Trauma (#7)						
2 Tage nach Trauma (#8)						
3 Tage nach Trauma (#9)						
4 Tage nach Trauma (#10)						

Patienteneinwilligung vorhanden? **ja** □ **nein** □

Schädel-CT durchgeführt? **ja** □ **nein** □

Marshall CT-Scan Classification: _____

GOS bei Entlassung: 1 □ (tot) 2 □ (nicht ansprechbar) 3 □ (schwer behindert)
4 □ (mässig behindert) 5 □ (gut erholt)

Ausschlusskriterien □ schwanger □ Down-Syndrom □ Melanom
□ Vorerkrankung / -verletzung des ZNS

Diagnosen _____
_____
_____

ISS-Score: _____ HF (initial): _____ RR (initial): _____



Bundeswehrkrankenhaus Ulm
Akademisches Krankenhaus der Universität Ulm
Abteilung X/Anästhesiologie und Intensivmedizin
Leitender Arzt: Oberstarzt Prof. Dr. med. Lorenz Lampl
0731/1710-2000/2001 • e-mail: lorenz.lampl@extern.uni-ulm.de
Lotus Notes: ProfDrMedLorenzLampl@bundeswehr.org
Abteilung II/Chirurgie
Leitender Arzt: Oberstarzt Prof. Dr. med. H. Gerngroß
0731/1710-1201
Abteilung IX/Neurochirurgie
Leitender Arzt: Oberstarzt PD Dr. med U. Kunz
0731/1710-2201 • e-mail: PDDrmedUlrichKunz@bundeswehr.org

Protein S-100b als diagnostischer und prognostischer Faktor nach Schädelhirntrauma

Eine wissenschaftliche Untersuchung der Abteilung Anästhesie und Intensivmedizin des Bundeswehrkrankenhauses Ulm

Patienteninformation

Lieber Patient, liebe Patientin,

Aufgrund eines Unfalls hat man Sie ins Bundeswehrkrankenhaus Ulm gebracht, wo Ihre Verletzungen behandelt werden. Die Behandlung von Mehrfachverletzten, insbesondere auch mit Verletzungen von Schädel und Gehirn, ist ein Gebiet, auf das sich das Bundeswehrkrankenhaus Ulm spezialisiert hat. Um in Zukunft Patienten, die einen Unfall erlitten haben, noch besser helfen zu können, führt das Bundeswehrkrankenhaus ständig wissenschaftliche Untersuchungen durch. Wir untersuchen eine Substanz, die im Gehirn gebildet wird und im Blut normalerweise nur in geringem Ausmass nachweisbar ist. Es wird vermutet, dass die Konzentration im Blut von Patienten mit Verletzungen am Gehirn erhöht ist. Solch eine im Blut messbare Substanz könnte helfen, eine Schädel-Hirn-Verletzung schneller und sicherer zu erkennen und damit den Patienten zügig eine geeignete Behandlung zukommen zu lassen. Sie könnte manche Computertomographieuntersuchungen (CT), die ja mit sehr hoher Strahlenbelastung einhergehen, überflüssig machen oder dort eingesetzt werden, wo ein CT nicht verfügbar ist. Es gibt auch Hinweise, dass diese Substanz allen bisher bekannten Methoden zur Abschätzung der späteren gesundheitlichen Einschränkung von Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma überlegen ist und eine Verschlechterung ihres Zustandes frühzeitig erkennen lässt. Aber bisher wurden entsprechende Untersuchungen dieser Substanz nicht ausreichend durchgeführt, um ihren Nutzen eindeutig zu belegen, so dass sie bis jetzt im klinischen Alltag keine Anwendung findet. Heute bitten wir Sie, an unserem Forschungsprojekt teilzunehmen, das zum Ziel hat, die tatsächliche Verwendbarkeit dieser Substanz zu beurteilen.

Hausanschrift: Oberer Eselsberg 40 D.89081 Ulm
AllgFsp/WNBw: 59 26 – App.-Nr.
Telefon (Vermittlung): (0731) 1710 – 0
Durchwahl: (Sekretariat) (0731) 1710 – 2001 (Ambulanz) (0731) 1710 – 2015 (Intensivstation) (0731) 1710 - 2055
Telefax: (Notfallaufnahme) (0731) 1710 – 2028

Vorgehensweise:
Es müssen bei Ihnen Blutproben entnommen und untersucht werden, unabhängig davon, ob Sie eine Schädel-Hirn-Verletzung erlitten haben oder nicht. Das Blut wird erstmalig bei der Aufnahme ins Krankenhaus abgenommen, danach innerhalb der ersten 24 Stunden vierstündlich, an den Tagen zwei bis vier einmal täglich. Insgesamt sollen also zehn Proben à 10ml innerhalb von vier Tagen genommen werden. Viele Patienten erreichen die Notaufnahme in einem bewusstlosen Zustand oder wurden in ein „künstliches Koma" versetzt. Häufig befinden sie sich auch unter der Einwirkung von hochwirksamen Schmerzmedikamenten, die das Urteilsvermögen einschränken. Auch und gerade bei diesen Patienten sind die Entnahmen zu den festgelegten Zeitpunkten notwendig um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Deshalb wurden bei Ihnen unter Umständen schon bis jetzt einige oder alle der Blutproben entnommen und tiefgekühlt gelagert oder verarbeitet. Sie sollen jedoch erst ausgewertet werden, wenn Sie sich jetzt nachträglich damit einverstanden erklären. Sollten sie sich gegen eine Teilnahme an der Studie entscheiden, werden bisher genommene Proben verworfen und keine weiteren entnommen.

Blutentnahme:
Für die Blutentnahme stehen zwei Möglichkeiten zur Verfügung: Wenn bei Ihnen im Rahmen der Versorgung ihrer Verletzungen eine Verweilkanüle in eine Arterie eingelegt wurde, so können die Entnahmen darüber erfolgen, ohne erneut ein Blutgefäß zu punktieren. Es entstehen Ihnen dann keine zusätzlichen Risiken. Ist eine solche Entnahmemöglichkeit bei Ihnen nicht vorhanden, muss eine Vene punktiert und von dort Blut entnommen werden, so wie sie das vom „Blutabnehmen" her kennen. Soweit möglich werden solche Entnahmen zeitgleich mit den Blutentnahmen erfolgen, die im Rahmen ihrer Behandlung ohnehin notwendig sind. Es muss dabei auf die damit einhergehenden Risiken hingewiesen werden: Wie bei jedem Eingriff besteht das Risiko, verschiede nahe liegende Strukturen wie zum Beispiel Blutgefässe, Nerven oder andere Gewebe in Mitleidenschaft zu ziehen. Blutergüsse oder lokale Gefühlsstörungen können die Folge sein. Sie heilen jedoch in der Regel folgenlos ab. Auch kommt es vor, dass eine Einstichstelle oder (seltener) das punktierte Blutgefäss mit Erregern infiziert wird. Solche Infektionen sind meist gut zu behandeln. Seltener sind die Behandlungsmethoden gegen einen Erreger unwirksam und der Krankenhausaufenthalt kann sich verlängern oder Narben zurückbleiben. In äusserst seltenen Fällen ist es zu einer Sepsis (Blutvergiftung) gekommen, einem schweren Krankheitsbild, das eine intensivstationäre Behandlung erfordert und nicht immer beherrscht werden kann.

Verwendete Daten:
Für die Auswertung der Studie werden weiterhin die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen herangezogen. Erstens schätzen wir anhand von Computertomographiebildern (CT) die Schwere ihrer Verletzungen ein. Dazu werden allerdings keine zusätzlichen CT-Untersuchungen durchgeführt, sondern ausschließlich auf die Ergebnisse zurückgegriffen, die im Rahmen Ihrer Behandlung gewonnen wurden! Die Untersuchungsergebnisse der Sie behandelnden Ärzte helfen uns, Art und Schweregrad ihrer Verletzungen weiter zu differenzieren. Weiterhin werden im Rahmen der Nachsorge durch das Bundeswehrkrankenhaus gewonnene Daten, insbesondere aus einem Fragebogen zu dem Behandlungsergebnis, im Bezug zu den gemessenen Blutwerten betrachtet. Es soll hier darauf hingewiesen sein, dass all diese Untersuchungen im Rahmen Ihrer regulären Behandlung notwendig sind. Sie werden nicht extra zu Studienzwecken durchgeführt.

Hausanschrift: Oberer Eselsberg 40 D.89081 Ulm
AllgFsp/WNBw: 59 26 – App.-Nr.
Telefon (Vermittlung): (0731) 1710 – 0
Durchwahl: (Sekretariat) (0731) 1710 – 2001 (Ambulanz) (0731) 1710 – 2015 (Intensivstation)
Telefax: (Notfallaufnahme) (0731) 1710 – 2028
(0731) 1710 - 2055

Freiwilligkeit:
An diesem Forschungsprojekt nehmen Sie freiwillig teil. Ihr Einverständnis können Sie jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen. Bisher gewonnene Proben werden dann verworfen und keine weiteren entnommen. Dieser eventuelle Widerruf hat keine Auswirkungen auf Ihre weitere medizinische Betreuung.

Erreichbarkeit des Prüfarztes:
Sollten während des Verlaufes des Forschungsprojektes Fragen auftauchen, so können Sie jederzeit folgenden Ansprechpartner: Dr. Matthias Helm, unter der Telefonnummer (0731) 1710-2005 oder (0731)-17100, Piepser 2005 erreichen.

Versicherung:
Ihnen ist bekannt, dass Sie während der Teilnahme an dem Forschungsprojekt Versicherungsschutz genießen. Es gelten die allgemeinen Haftungsbedingungen.
Einen Schaden, der Ihrer Meinung nach auf dieses Forschungsprojekt zurückzuführen ist, melden Sie bitte unverzüglich dem Prüfarzt.

Vertraulichkeit/Datenschutz:
Alle Personen, welche Sie im Rahmen dieses Forschungsprojekts betreuen, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und sind auf das Datengeheimnis verpflichtet. Dies gilt insbesondere auch für den medizinischen Doktoranden der Abteilung Anästhesie und Intensivmedizin, der für die Auswertung der personenspezifischen Daten zuständig ist.
Die studienbezogenen Untersuchungsergebnisse werden in der Krankenakte festgehalten. Sie werden nur in anonymisierter Form in wissenschaftlichen Veröffentlichungen verwendet.

Datum Name des/der aufklärenden Arztes/Ärztin

Hausanschrift: AllgFspWNBw: Telefon (Vermittlung): Durchwahl: Telefax: (Notfallaufnahme)
Oberer Eselsberg 40 59 26 – App.-Nr. (0731) 1710 – 0 (Sekretariat) (0731) 1710 – 2001 (0731) 1710 – 2028
D.89081 Ulm (Ambulanz) (0731) 1710 – 2015
(Intensivstation) (0731) 1710 - 2055

Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. Lampl für meine Annahme als Doktorand und die freundliche Überlassung des Themas.

Herrn Dr. Helm danke ich für die kompetente, hilfreiche und vertrauensvolle Betreuung.

Für die tatkräftige Unterstützung gilt mein Dank auch der gesamten Abteilung X des Bundeswehrkrankenhauses Ulm – insbesondere den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der anästhesiologischen Intensivstation, der Abteilung Radiologie und der Nuklearmedizin.

Ganz besonders danke ich meiner Familie, die mein zeitaufwändiges Engagement für die Doktorarbeit geduldig mitgetragen hat.

Erklärung

Ich versichere Hiermit, dass ich die Arbeit selbständig angefertigt habe und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie die wörtlich oder inhaltlich übernommen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Ich habe keine Promotionsversuche an anderen Universitäten unternommen.

Es laufen keine Strafverfahren gegen mich.

30.11.2005 