

Aus dem Zentrum der Kinder- und Jugendmedizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
Abteilung Neuropädiatrie
(Leiter: PD Dr. M. Kieslich)

Protein S-100B
als Serummarker der zerebralen Schädigung
bei pädiatrischen Schädel-Hirn-Verletzungen

DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Lisa Deußen
aus Leverkusen

Frankfurt am Main 2009

Inhalt

	Seite
1. Einleitung	5-9
1.1 Schädel-Hirn-Trauma im Kindesalter	5
1.2 Protein S-100B	6
1.3 Protein S-100B und Schädel-Hirn-Verletzungen	7
1.4 Ziel der Studie	9
2. Methodik und Patientengut	10-12
2.1 Studiendesign	10
2.2 Patienten	10
2.3 Einschlusskriterien	11
2.4 Ausschlusskriterien/Abbruchkriterien	11
2.5 Nachweis von Protein S-100B	11
2.51 Methodik allgemein	11
2.51 Methodik im Labor	11
2.6 Ethikkommission / Patientenaufklärung	12
2.7 Statistik	12
3. Ergebnisse	13-54
3.1 Geschlechterverteilung und Altersgruppen	13
3.2 Stationärer Aufenthalt	14
3.3 Unfallarten	14
3.4 Protein S-100B	16
3.5 Alter der Kinder	18
3.6 Zeit zwischen Unfall und Blutentnahme	19
3.7 Glasgow-Coma-Scale	20
3.8 Intubation	23
3.9 Erbrechen / Übelkeit	24

3.10	Prellmarken / Lokalbefund	25
3.11	Sonstige Verletzungen / Frakturen	25
3.12	Neurologische Befunde	25
3.13	Polytrauma	27
3.14	Elektroenzephalographie (EEG)	28
3.15	Computertomographie (CT)	30
	3.15.1 Kontusionen	32
	3.15.2 Epidurale Hämatome (EDH)	33
	3.15.3 Subdurale Hämatome (SDH)	34
	3.15.4 Subarachnoidalblutung (SAB)	35
3.16	Magnetresonanztomographie (MRT)	35
3.17	Somatosensibel evozierte Potentiale (SEP)	36
3.18	Schädelfrakturen	37
3.19	Duraverletzung	38
3.20	Operation	39
3.21	Ödeme	39
3.22	Diffuse axonale Verletzung (DAI)	40
3.23	SHT-Schweregradeinteilung nach Lange-Cosack	41
3.24	Glasgow Outcome Scale (GOS) – zum Zeitpunkt der Entlassung	43
3.25	Koma Outcome Score (KOS) – zum Zeitpunkt der Entlassung	45
3.26	Rehabilitaion (Reha) und Wiedervorstellung	46
3.27	Nachbeobachtungszeit	47
3.28	Outcome / Follow-up	47
	3.28.1 Frankfurt Mental Outcome Scale (FMOS) nach Jacobi	49
	3.28.2 Rivermead Post Concussion Symptoms Questionnaire (RPCSQ)	50
3.29	Glasgow Outcome Scale und Koma Outcome Scale – am Ende der Nachbeobachtungszeit	51
3.30	Zusammenfassung der studienrelevanten Ergebnisse	53
3.31	Übersicht der relevanten Daten und Auswertungen	54

4. Diskussion	55-74
4.1 Allgemeines	55
4.2 Protein S-100B im Zusammenhang mit dem Patientenalter	57
4.3 Protein S-100B im zeitlichen Zusammenhang mit der Blutentnahme	61
4.4 Protein S-100B und Glasgow Coma Scale	63
4.5 Protein S-100B und der Schweregrad des Schädel-Hirn-Traumas	65
4.6 Protein S-100B im Zusammenhang mit bildgebenden Verfahren (CT/MRT)	67
4.7 Protein S-100B im Zusammenhang mit dem Outcome	69
4.8 Protein S-100B im Vergleich zu anderen Markern	71
5. Zusammenfassung	75-80
5.1 Einleitung	75
5.2 Methodik	75
5.3 Ergebnisse	76
5.4 Diskussion und Schlussfolgerung	77
5.5 Abstract (Englisch)	78
6. Abkürzungen	81
7. Anhang / Tabellen	82-88
7.1 Glasgow Coma Scale (GCS) / erweiterte Form	82
7.2 Score nach Lange-Cosack	83
7.3 Glasgow Outcome Scale (GOS)	83
7.4 Koma Outcome Score nach Jennet	84
7.5 Mental Outcome Scale – FMOS nach Jacobi	85
7.6 Rivermead Post Concussion Symptoms Questionnaire	85
7.7 Fragebogen im Rahmen der Nachuntersuchung / Auswertung Outcome	87
8. Literatur	89-110
9. Danksagung und Lebenslauf	111
10. Ehrenwörtliche Erklärung	113

1. Einleitung

1.1. Schädel-Hirn-Trauma im Kindesalter

Als Schädel-Hirn-Trauma (SHT) werden „durch äußere Gewalteinwirkung erlittene Funktionsstörungen des Gehirns“ bezeichnet. Die Klassifikation der SHT orientiert sich am klinischen Schweregrad, besonders an der Dauer bzw. am Ausmaß der posttraumatischen Bewusstseinsstörung. So wird zwischen leichtem, mittelschwerem und schwerem SHT unterschieden.

Die häufigste Ursache von SHT sind Verkehrsunfälle und Stürze. Im Kindesalter kommt dem SHT eine besondere Bedeutung zu, denn die Unfälle stellen die häufigste Todesursache dar; etwa zwei Drittel der tödlich verletzten Patienten haben ein SHT erlitten.

Bei Kindern sind einige Besonderheiten bezüglich der anatomischen und physiologischen Verhältnisse im Vergleich zum Erwachsenen zu berücksichtigen, die für die Beurteilung des Schweregrades und des klinischen Verlaufs relevant sind. Hierzu zählen insbesondere die relativ große Masse des Schädels im Vergleich zum übrigen Körper sowie die geringere Dicke der Schädelknochen, sodass es in dieser Altersgruppe häufiger zu ausgedehnteren Hirnverletzungen kommt. Andererseits haben insbesondere Kleinkinder den Vorteil, dass ihr Schädel noch relativ weich und dehnbar ist, sodass die Energie des Schlages teilweise abgefangen wird, wodurch eine verminderte Hirnschädigung resultieren kann. Weiterhin von Bedeutung sind die erhöhte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke mit gesteigerter Ödembereitschaft, die Empfindlichkeit des Hirngewebes gegenüber Sauerstoffmangel und die relative Labilität der Kreislauf- und Stoffwechselsysteme bei Kindern. Sie bedürfen daher häufigerer klinischer und apparativer Verlaufskontrollen [128].

Aufgrund dieser Besonderheiten im Kindesalter sind Verfahren wünschenswert, die eine schnelle Einschätzung und Objektivierung des Ausmaßes der Schädel-Hirn-Verletzung erlauben und auch einen Hinweis auf den Schweregrad und die Prognose der Schädigung geben können.

1.2. Protein S-100B

Protein S-100 ist ein calcium-bindendes Protein, das die Aktivität seiner Zielproteine moduliert. Entdeckt wurde es im Jahre 1965 von B.W. Moore, der es erstmals aus Rinderhirn isolierte; seinen Namen erhielt es aufgrund seiner Löslichkeit in 100% gesättigtem Ammoniumsulfat bei neutralem pH-Wert [83].

Es besteht aus mehreren Untereinheiten (dimere Isoformen): S-100A (alpha, beta), S-100A0 (alpha) und S-100B (beta, beta); weiterhin bestehen diverse strukturverwandte Unterformen.

Die Hauptfraktionen sind dabei S-100A1 und S-100B, die sogenannte Beta-Form. Erstere kommt im Herz- und Hirngewebe vor, letztere speziell im Hirngewebe und zwar hauptsächlich im Zytosol von Gliazellen.

Protein S-100A ist ebenfalls im ZNS vertreten, macht dabei aber nur einen Anteil von ungefähr fünf Prozent aus. Protein S-100 alpha (A1) hingegen findet man vorwiegend außerhalb des ZNS, wie zum Beispiel in der Niere, in glatter Muskulatur, Kardiomyozyten oder in Speicheldrüsen.

Die höchsten Konzentrationen erreicht Protein S-100B in den astroglialen Zellen des ZNS, daneben findet man aber auch geringe Konzentrationen in den Schwann-Zellen, Langerhans-Zellen, Melanozyten, Adipozyten und Chondrozyten.

Protein S-100B ist verantwortlich für die Regulation von Zellwachstum, Energiestoffwechsel, Kontraktion und Zellstruktur. Speziell für Protein S-100B kommen Aufgaben im Bereich Erinnerung und Lernen, intrazelluläre Signalübertragung und Zelldifferenzierung dazu.

Die Auswirkungen von freigesetztem Protein S-100B sind abhängig von der Konzentration: Im nanomolaren Bereich vermag Protein S-100B Neuritenwachstum zu stimulieren und erhöht die Überlebenschance von Neuronen in der Entwicklungsphase. Im micromolaren Bereich dagegen fördert Protein S-100B die Ausbildung von proinflammatorischen Zytokinen und verursacht Apoptosis [110].

Protein S-100B wird in der Niere metabolisiert und mit dem Urin ausgeschieden. Seine biologische Halbwertszeit beträgt ungefähr zwei Stunden, sein Molekulargewicht 21 kDa. Die Hirnspezifität zeigt sich in einem Liquor/Serum-Quotienten von 20:1 (1,4 ng/ml : 70 pg/ml). Bei astroglialer Zerstörung und konsekutiver Störung der Blut-Hirn-Schranke können erhöhte Konzentrationen von Protein S-100B im Serum gemessen werden. Da die astrogliale Reaktion auf Nervengewebe zerstörende Ereignisse sehr schnell eintritt, kann sie schon kurze Zeit nach einem Trauma nachgewiesen werden. Bei akuten Schädigungen sind schon nach einigen Stunden erhöhte Werte von Protein S-100B im Blut nachweisbar, wobei sie meist nach

zwei bis drei Tagen das Maximum erreichen. Bei komplikationslosem Krankheitsverlauf sinken die Werte nach einer Woche nach dem Trauma wieder auf die Werte, die auch bei gesunden Personen nachzuweisen sind.

Die ausgeprägten astroglialen Reaktionen stellen eine wichtige Funktion innerhalb des ZNS dar, die vor allem mit Reparaturmechanismen, einer reaktiven Immunantwort, Beeinflussung der Blut-Hirn-Schranke und Zellregeneration einhergehen.

Vorteilhaft ist, dass Protein S-100B sowohl in arteriellem als auch venösem Blut nachgewiesen werden kann. Es ist nicht von Hämolyse betroffen, muss nicht sofort zentrifugiert und gefroren werden, sodass es für mehrere Stunden stabil bleibt. Für die Entnahme sowie für die Analyse von Protein S-100B ist keine spezielle Technik erforderlich.

In dieser Studie wurden nur Serumproben analysiert, da die Blutentnahme ein einfaches, unkompliziertes und schnelles Vorgehen darstellt. Einige Studien untersuchten vorerst die Konzentration von Protein S-100B im Liquor [132].

Die Liquorflüssigkeit stellte anfangs das Mittel der Wahl zur Bestimmung von S-100B dar, da dort, durch die direkte Freisetzung vom ZNS in diese biologische Flüssigkeit, das Ausmaß einer aktiven Zellschädigung am besten zu bestimmen war [78, 79]. Im Laufe der Jahre fand aber die Bestimmung des Proteins nach der Entnahme von Patientenblut immer mehr Akzeptanz, da man davon ausging, dass durch einen Defekt der Blut-Hirn-Schranke in Folge einer Hirnverletzung zumindest Teile des Proteins in den Blutkreislauf gelangen. Die Serumanalyse ist aus den oben genannten Gründen zur Zeit das gebräuchlichste Verfahren, wobei auch Untersuchungen anderer Körperflüssigkeiten, wie Urin (da Protein S-100B durch die Nieren wieder ausgeschieden wird), Fruchtwasser oder Nabelschnurblut, durchgeführt werden können, z.B. im Hinblick auf die präventive perinatale medizinische Diagnostik [77].

1.3. Protein S-100B und Schädel-Hirn-Verletzungen

Bei einer strukturellen Schädigung von Gliazellen wird Protein S-100B freigesetzt und kann nach Überwindung der Blut-Hirn-Schranke bzw. der Hirn-Liquor-Schranke in das Gefäßsystem und den Liquor cerebrospinalis übertreten.

Dort kann seine Konzentration durch einen immunoluminometrischen Assay gemessen werden.

Durch seine spezifische Herkunft besitzt Protein S-100B einen potentiellen Wert als biochemischer Marker einer strukturellen Hirnschädigung.

Normalerweise kommt Protein S-100B nicht oder nur in sehr geringer Konzentration im Blut vor (gesunde Personen: $\sim 0,050 \mu\text{g/l}$). Werte über $0,5 \mu\text{g/l}$ gelten als pathologisch.

Erhöhte Werte ($\geq 0,2 \mu\text{g/l}$) konnten in mehreren Studien zum Beispiel bei leichtem oder schwerem Schädel-Hirn-Trauma sowie bei Kardiologie-Patienten mit anderen neurologischen Komplikationen (z.B. nach Herzstillstand oder kardiopulmonalem Bypass) festgestellt werden [3; 56; 125; 139]. Frühere Studien zeigen ebenfalls, dass erhöhte S-100B Werte einen Index für eine akute Zellschädigung darstellen, wie es zum Beispiel bei akuter Multiple Sklerose [79], bei intrakraniellen Tumorarten, bei akuter Enzephalomyelitis oder bei Rückenmarkskompressionen [78] der Fall ist. Außerdem fanden Autoren erhöhte S-100B Werte bei folgenden Krankheitsbildern: Glioblastom, zervikaler Bandscheibenvorfall, Polyneuropathie, Hydrocephalus, Enzephalitis, Meningitis und Hirninfarkt, Alzheimer'sche Erkrankung, Creutzfeld-Jakob-Krankheit, beim Guillain-Barre-Syndrom und bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen [4; 118]. Auch bei Patienten mit einem malignen Melanom konnte eine zum Teil massive Erhöhung des Serumspiegels von Protein S-100B festgestellt werden [37; 80; 135].

Aktuellere Studien befassen sich besonders mit Protein S-100B als Marker für das Ausmaß eines leichten oder schweren Schädel-Hirn-Traumas, auch oft in Bezug auf das posttraumatische Outcome. Die meisten Autoren beschäftigen sich dabei mit adulten Patienten [97-103], bezüglich des Kindesalters ist die Datenlage jedoch bislang unzureichend.

Posttraumatische Kinetik von Protein S-100B nach Raabe et al. [100]

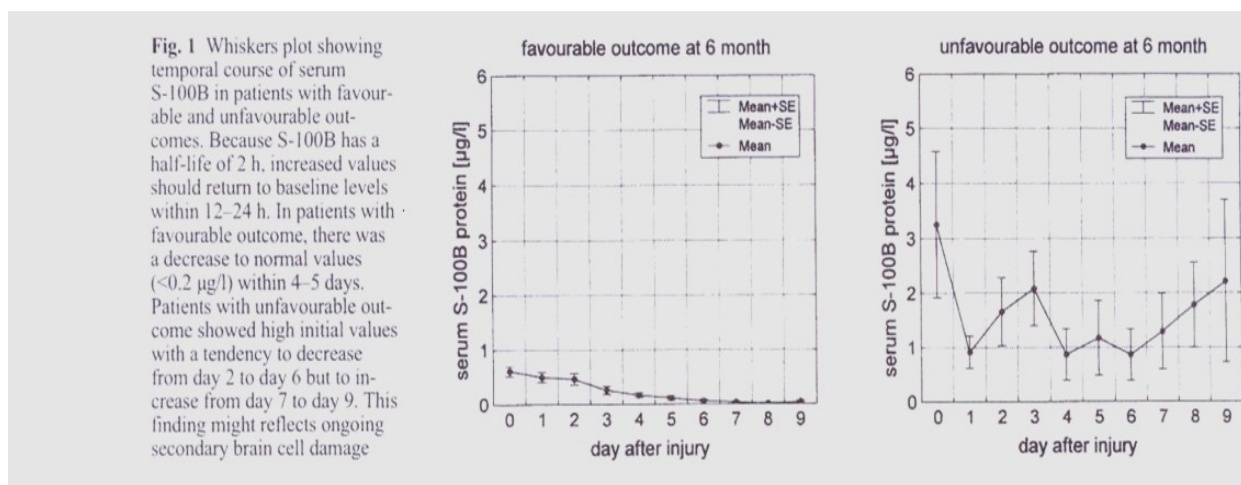


Abb. 0

Mit Protein S-100B könnte somit ein Parameter existieren, der eine Objektivierung einer akuten Hirnschädigung erlaubt und zu einem frühen Zeitpunkt die Beurteilung des aktuellen Zustandes, des Schweregrades und der Prognose von Patienten mit Schädel-Hirn-Verletzungen verbessern würde.

1.4. Ziel der Studie

Die unterschiedlichen Beschwerdebilder und Residualzustände nach leichten und schweren Schädel-Hirn-Verletzungen lassen sich bislang unzureichend vorhersagen. Eine frühe differenzierte Prognoseeinschätzung hat Einfluss auf das posttraumatische Management, insbesondere der Therapiemaßnahmen, Rehabilitationsmaßnahmen und Nachfolgeuntersuchungen.

Ziel dieser Studie ist die Überprüfung des posttraumatischen Protein S-100B Serumspiegels bezüglich seiner Vorhersagekraft für den Schweregrad kindlicher Schädel-Hirn-Verletzungen und deren Prognose.

Die konkreten Fragestellungen lauten:

- o Bestehen Korrelationen zwischen den innerhalb der ersten posttraumatischen 24 Stunden im Serum gemessenen Protein S-100B Werten und den akuten posttraumatischen klinischen, neurophysiologischen und morphologischen Befunden?
(klinisch: Bewusstseinsstörung, Erbrechen, Amnesie, GCS)
(neurophysiologisch: EEG, Medianus-SEP)
(morphologisch: CT, MRT)
- o Gehen Schädel-Hirn-Verletzungen, bei denen innerhalb der ersten posttraumatischen 24 Stunden erhöhte Protein S-100B Serumspiegel gemessen werden, mit vermehrten bzw. schwereren Folgezuständen einher?

2. Patientengut und Methodik

2.1 Studiendesign

Die Studie wurde als prospektive single-center Untersuchung von Kindern mit Schädel-Hirn-Verletzungen verschiedener Schweregrade durchgeführt.

Schwerpunkte der Erfassung waren anamnestische Angaben (aus den Krankenakten), die genauen Unfallbefunde, die neurologische und klinische Symptomatik, die apparative Diagnostik und deren Befunde, der Verlauf, die Nachbehandlung und natürlich die gemessenen S-100B mit der dazugehörigen Blutentnahme-Latenzzeit.

Zur besseren Vergleichbarkeit der Auswertung wurden einige vorgegebene Einteilungen wie die Glasgow Coma Scale (GCS), die SHT-Schweregradeinteilung nach Lange-Cosack, die Glasgow Outcome Scale (GOS), der Koma Outcome Score (KOS), die Frankfurt Mental Outcome Scale (FMOS) nach Jakobi sowie ein Fragebogen nach dem Muster des Rivermead Post Concussion Symptoms Questionnaire (RPCSQ) verwendet.

[siehe Anhang]

2.2 Patienten

45 Kinder, die im Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main akut wegen einer Schädel-Hirn-Verletzung im Zeitraum zwischen den Jahren 2002 bis 2004 stationär behandelt wurden, sind in die Studie einbezogen worden.

Die Kinder waren zwischen 0,33 und 16,67 Jahre alt, darunter befanden sich 23 männliche und 22 weibliche Patienten. Das mittlere Alter betrug 7,64 Jahre.

Geschlechterverteilung

Patienten (gesamt)	45
Männlich	23
Weiblich	22

Tab. 1

2.3 Einschlusskriterien

- o Alter bis 17 Jahre zum Zeitpunkt des Unfalls
- o Klinischer Schweregrad mindestens einer Commotio Cerebri
- o Nachuntersuchungszeit mindestens 6 Monate
- o Protein S-100B Bestimmung innerhalb von 24 Stunden nach Trauma

2.4 Ausschlusskriterien / Abbruchkriterien

- o Älter als 17 Jahre zum Zeitpunkt des Unfalls
- o Zerebrale Vorerkrankungen (z.B. klinisch relevante angeborene Hirnfehlbildungen, frühkindlich erworbene Hirnschädigungen, frühere schwere Schädel-Hirn-Verletzungen, Epilepsien, neurometabolische Erkrankungen wie z. B. Leukodystrophien)
- o Protein S-100B Bestimmung später als 24 Stunden nach der Verletzung
- o Nachuntersuchungszeitraum kürzer als 6 Monate

2.5 Nachweis von Protein S-100B

2.5.1 Methodik allgemein

Die Bestimmung des Protein S-100B erfolgte aus dem Serum der Patienten, das nach der Aufnahme in die Klinik möglichst rasch entnommen und danach im neurologischen Labor der JWG Universität Frankfurt am Main analysiert wurde. Die Auswertung erfolgte mittels eines zweiseitigen immunoluminometrischen Assays (Sandwichtest). Für die Analyse wurde ein Gerät der Firma Byk & DiaSorin Diagnostics GmbH mit dem Namen *Liaison* verwendet.

2.5.2 Methodik im Labor

Die untere Nachweisgrenze für Protein S-100B beträgt 0,02 µg/l.

Für die Beschichtung der Festphase (Magnetpartikel) werden zwei monoklonale Antikörper verwendet. Für den Tracer wird ein monoklonaler Antikörper eingesetzt, der mit einem Isoluminolderivat markiert ist. Während der ersten Inkubation wird das in der Probe enthaltene S-100B vom Festphasenantikörper gebunden. Ungebundenes Material wird in einem Waschzyklus entfernt. In der zweiten Inkubation reagiert der Tracerantikörper mit dem bereits gebundenen S-100B. Der Tracerüberschuss wird in einem zweiten Waschzyklus entfernt. Die Messung erfolgt durch Zugabe der Starterreagenzien. Mittels der induzierten Chemilumineszenzreaktion werden die S-100B Testergebnisse erzeugt. Das in RLU (relative light units) gemessene Lichtsignal ist direkt proportional zur S-100B Menge der Probe.

2.6 Ethikkommission / Patientenaufklärung

Diese Studie wurde in Form eines Prüfplanes bei der zuständigen Ethikkommission eingereicht und von dieser genehmigt. Eine Indikation für eine Patientenversicherung bestand nicht, da diese Studie einen Verlaufsbeobachtungscharakter besitzt und somit nicht in die Therapie der Schädel-Hirn-Verletzungen eingreift.

Jedem Patienten bzw. dessen Erziehungsberechtigten wurden in einem ausführlichen Aufklärungsgespräch sowie mittels einer schriftlichen Patienteninformation die Zielsetzung dieser Studie sowie die entsprechenden Untersuchungen erläutert.

2.7 Statistik

Die statistische Evaluation der Prüfgrößen erfolgte in Abhängigkeit von einer Erhöhung des Proteins S-100B im Serum ($0,2 - 0,5 \mu\text{g/l}$ oder $> 0,5 \mu\text{g/l}$) mittels des Fisher Exact Tests [30]. Die Signifikanzschwelle betrug $p < 0,05$.

3. Ergebnisse

3.1 Geschlechterverteilung und Altersgruppen

Von den insgesamt 45 Patienten waren 51,1 % männlich (23 Kinder) und 48,9 % weiblich (22 Kinder) (s. Abb.1).

Die größte Gruppe machte die Alterskategorie über 10 Jahre aus (40 %), die anderen Gruppen waren jeweils etwa zu einem Fünftel vertreten.

Geschlechterverteilung in Abhängigkeit von der Altersstruktur

Alter bei Unfall	Männlich	weiblich	gesamt	%
< 2 Jahre	2	6	8	17,8
≥ 2 Jahre < 6 Jahre	5	5	10	22,2
≥ 6 Jahre < 10 Jahre	6	3	9	20,0
≥ 10 Jahre	10	8	18	40,0

Tab. 2

Auffällig war dabei, dass mit zunehmendem Alter mehr Jungen als Mädchen in einen Unfall verwickelt waren (in der Gruppe der 6-10 Jährigen waren doppelt so viele männliche wie weibliche Patienten betroffen) (s. Tab. 2).

Geschlecht

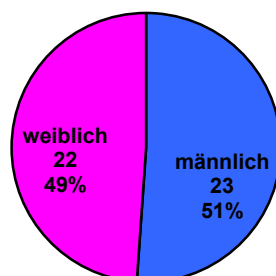


Abb. 1

3.2 Stationärer Aufenthalt

Der stationäre Aufenthalt der Patienten betrug im Schnitt 5,8 Tage. Die Dauer des Aufenthalts reichte von einem einzigen Tag (Patienten mit unauffälliger Commotio) bis zu insgesamt 24 Tagen (zusätzliche Verletzungen bzw. Operationen) (s. Tab. 3).

Dauer des stationären Aufenthaltes

Stationärer Aufenthalt	Patienten (n)	Patienten (%)
Bis 1 Tag	15	33,3
Bis 1 Woche	16	35,6
Über 1 Woche	14	31,1

Tab. 3

3.3 Unfallarten

Es wurde grundsätzlich zwischen zwei Unfallarten unterschieden:

- *High Velocity Accidents*: Unfälle mit hoher Geschwindigkeit (Beschleunigungsunfälle), bei denen Rotationskräfte frei werden
(z.B. Verkehrsunfälle, Stürze aus über zwei Metern Höhe)
- *Crush Injuries*: Aufprallverletzungen und Verletzungen ohne hohe Beschleunigung
(z.B. stumpfer Schlag auf den Kopf, Treppensturz, Sturz aus niedriger Höhe – wie z.B. vom Wickeltisch)

Schuss- und Penetrationsverletzungen sowie Kindesmisshandlungen (battered child syndrom) lagen bei den untersuchten Patienten nicht vor.

Weiterhin wurde zwischen Unfällen im Haus, beim Sport (hierzu zählten auch Unfälle in der Freizeit sowie auf dem Spielplatz), in der Schule (oder im Kindergarten) und im Straßenverkehr differenziert.

Am häufigsten waren Unfälle zu Hause (42 %) zu verzeichnen, gefolgt von Verkehrs- (29 %) und Sportunfällen (27 %); $\frac{3}{4}$ der Unfallarten konnten einer „Crush Injury“ zugeordnet werden (s. Tab. 4 u. 5 und Abb. 2 u. 3).

Unfallart

Unfallart	Patienten (n)	Patienten (%)
High Velocity	11	24,4
Crush Injury	34	75,6

Tab. 4

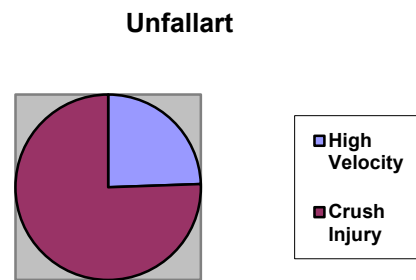


Abb. 2

Unfallort

Unfallort	Patienten (n)	Patienten (%)
Haus	19	42,2
Sport	12	26,7
Schule	1	2,2
Verkehr	13	28,9

Tab. 5

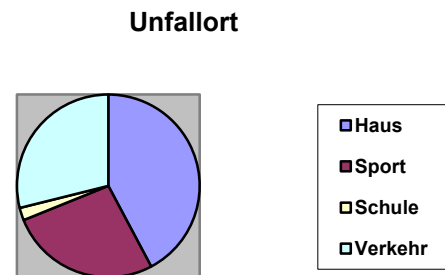


Abb. 3

Zu den Unfällen, die sich zu Hause ereigneten, lässt sich feststellen, dass es sich hauptsächlich um Stürze handelte. Dazu zählen z.B. der Sturz von Stuhl oder Bett (meist Hochbett), Sturz von der Treppe (meist mehrere Stufen) sowie Stürze aus mehreren Metern Höhe, wie z.B. von einem Garagendach aus. Weiterhin wurden Stürze von Gegenständen auf die Kinder selbst beobachtet, oft in Form eines umkippenden Möbelstückes oder Fernsehers.

Sportunfälle umfassten vor allem den Reit-, Schwimm- oder Schulsport. Auch ein Sturz vom Klettergerüst oder beim Eislaufen wurde dokumentiert.

Das Unfallereignis während der Schulzeit war durch eine Synkope bedingt.

Die meisten Patienten, die in Verkehrsunfälle verwickelt waren, nahmen aktiv am Straßenverkehr teil. Besonders häufig sind hier Fahrradstürze zu nennen, mit oder ohne Beteiligung von Unfällen durch PKW (zusätzlich von Auto angefahren). Weiterhin ereigneten sich Unfälle im Straßenverkehr als Fußgänger, beim Inlineskaten, Motorrollerfahren oder als Beifahrer bei einem Autounfall.

3.4 Protein S-100B

Die gemessenen Werte des Protein S-100B lagen zwischen 0,05 und 3,05 µg/l. Der Mittelwert lag dabei bei 0,46 µg/l (Median: 0,32 µg/l).

Der Normbereich liegt bei weniger als 0,15µg/l, Werte zwischen 0,15 und 0,5 µg/l gelten als grenzwertig, Werte über 0,5 µg/l werden als pathologisch eingestuft. Als Grenzwert wurde 0,2 µg/l für die Untersuchungen dieser Studie festgelegt.

Die untere Nachweisgrenze liegt bei 0,02 µg/l.

Protein S-100B Werte (untere Grenze: 0,15 µg/l)

Protein S-100B (µg/l)	Patienten (n)	Patienten (%)	
< 0,15	4	8,9	Ohne patholog. Befund
0,15 - 0,5	30	66,7	Grenzwertiger Befund
> 0,5	11	24,4	Pathologischer Befund

Tab. 6

Die Aufteilungen zeigen, dass bei den meisten Patienten (über 90%) grenzwertige oder pathologische Befunde im Zusammenhang mit der Analyse des Proteins S-100B zu verzeichnen waren (s. Tab. 6).

Der Großteil der Patienten war im grenzwertigen Bereich angesiedelt. Eine noch genauere Einteilung, durch Aufsplitten der Werte in diesem Bereich, lässt sich anhand der folgenden Tabelle darstellen:

Protein S-100B Werte (in Abstufungen von 0,15 µg/l)

Protein S-100B (µg/l)	Patienten (n)	Patienten (%)
< 0,15	4	8,9
0,15 - 0,2	11	24,4
0,2 - 0,35	9	20,0
0,35 - 0,5	8	17,8
0,5 - 1,0	9	20,0
> 1,0	4	8,9

Tab.7

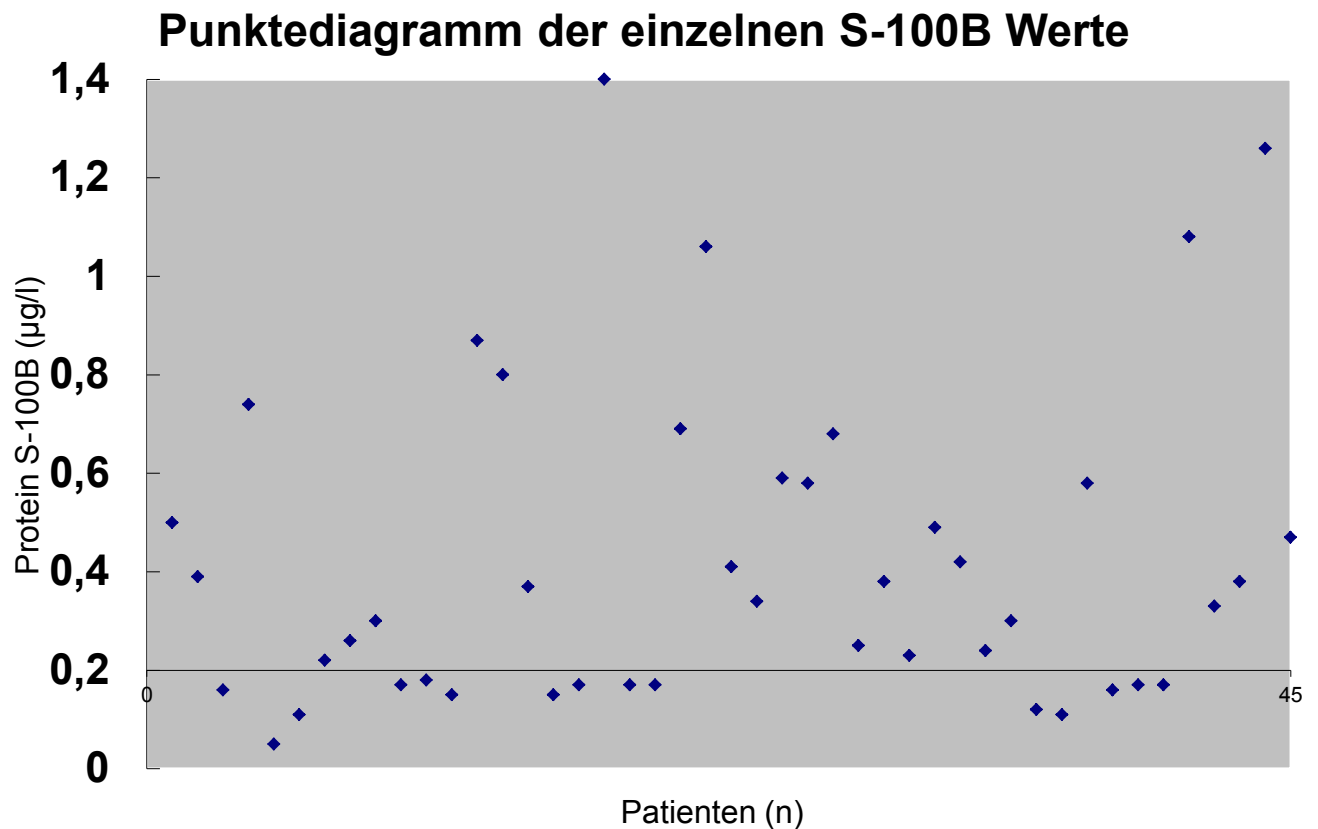


Abb. 4

Für die weiteren Auswertungen wurde die Einteilung nach folgender Tabelle (s. Tab. 8) übernommen (Werte für Protein S-100B $< 0,2$ / $0,2 - 0,5$ / $> 0,5$ µg/l). Diese Einteilung ist auch bei den meisten Studien üblich und hat sich weitgehend durchgesetzt. *Ingebrigsten et al.* [44-50] unterscheiden beispielsweise in ihren Studien zwischen einer S-100 positiven Gruppe (Patienten mit Werten ab 0,2 µg/l) und einer S-100 negativen Gruppe (Patienten mit Werten bis 0,2 µg/l) (s. Abb. 5). Für die beabsichtigte Untersuchung bezüglich des Schweregrades des SHT scheint aber eine genauere Selektion sinnvoll, da sie mehr Einblick in die Ebene der grenzwertigen Befunde liefert. Eine noch genauere statistische Relevanz wird durch die Aufsplittung der pathologischen Werte im oberen Bereich (0,5 - 1,0 und $> 1,0$ µg/l) verdeutlicht.

Protein S-100B Werte (studienrelevant)

Protein S-100B (µg/l)	Patienten (n)	Patienten (%)
< 0,2	15	33,3
0,2 - 0,5	17	37,8
0,5 - 1,0	9	20,0
> 1,0	4	8,9

Tab. 8

S-100 Werte (negativ + positiv)

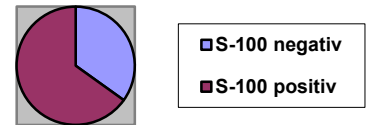


Abb. 5

Knapp 38 Prozent der Patienten zeigten leichtgradige Erhöhungen des Serumspiegels (bis 0,5 µg/l) bezüglich Protein S-100B, 29 Prozent deutliche Erhöhungen (ab 0,5 µg/l) (s. Tab. 8).

Wie die einzelnen S-100B Befunde mit anderen Parametern korrelieren, sollen die nachfolgenden Abhandlungen aufzeigen.

3.5 Alter der Kinder

Bei der Aufteilung in verschiedene Altersgruppen fiel auf, dass in der Gruppe unter zwei Jahren vermehrt erhöhte Werte für Protein S-100B gemessen wurden (s. Tab.9). Dies war unabhängig vom Geschlecht der Kinder. Der niedrigste Wert in dieser Gruppe betrug 0,18 µg/l. Alle übrigen Werte lagen im Bereich zwischen 0,22 und 1,06 µg/l, der Mittelwert wurde dabei mit 0,6 µg/l errechnet (Median 0,49 µg/l).

Protein S-100B Werte bei Kindern unter 2 Jahren

Protein S-100B (µg/l)	Patienten < 2 Jahre (n)
< 0,2	1
0,2 - 0,5	4
0,5 - 1,0	2
> 1,0	1

Tab. 9

Interessanterweise erlitten diese Kinder alle nur ein leichtes Schädel-Hirn-Trauma – trotz der zum Teil stark erhöhten S-100B Werte. Bei der Bewertung der Schwere des Traumas nach

Lange-Cosack fielen fast alle Kinder unter die Kategorie 1 (leichtes Trauma, ohne Bewusstseinsstörung). Zwei Kinder wurden mit Grad 2 bewertet, wobei es sich nur um eine leichte Eintrübung hinsichtlich der Bewusstseinsveränderung handelte. Diese Patienten zeigten Protein S-100B Werte von 0,74 und 1,06 µg/l. Die Punktwerte der Glasgow Coma Scale lagen bei allen Kindern bei 15, also im Rahmen eines nur leichten Schädel-Hirn-Traumas. Das posttraumatische Outcome verlief bei allen Kindern ebenfalls positiv (GOS: 5 / KOS: 8); das heißt, die Kinder wiesen keine Folgeschäden auf.

Diese Tatsachen lassen den Schluss zu, dass möglicherweise bei Säuglingen und Kleinkindern Protein S-100B generell höhere Werte zeigt. Sollte dies der Fall sein, müssten für diese Altersgruppe die Normwerte nach oben korrigiert werden. Dazu bedarf es weiterer Studien. (siehe hierzu auch 4.1)

3.6 Zeit zwischen Unfall und Blutentnahme (BE)

Die BE-Latenz betrug zwischen einer Stunde und 19 Stunden. Dabei wurde die Zeit zwischen dem Zeitpunkt des Unfalls und der ersten dokumentierten Entnahme des Patientenserums berücksichtigt. Patienten mit BE-Latenz-Zeiten von über 24 Stunden wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die mittlere BE-Latenz lag bei fünf Stunden.

BE-Latenz

BE-Latenz (h)	Patienten (n)	Patienten (%)
< 4	22	48,9
4-12	18	40,0
> 12	5	11,1

Tab. 10

Diese Aufteilung zeigt, dass bei knapp 90 Prozent der Patienten die Blutentnahme innerhalb der ersten zwölf Stunden nach dem Unfall erfolgte. Dies ist hinsichtlich der Nachweisbarkeit von Protein S-100B aufgrund der geringen Halbwertszeit von großer Bedeutung. Bei immerhin fast der Hälfte der Patienten wurde das getestete Serum innerhalb der ersten vier Stunden nach dem Trauma entnommen (s. Tab. 10).

(siehe hierzu auch 4.2)

3.7 Glasgow Coma Scale (GCS)

Mit der GCS (s. Anhang 7.1) wird klinisch die Bewusstseinslage des Patienten ermittelt. So wird durch Überprüfen verschiedener Reaktionen (Augenöffnen, Sprachfähigkeit, Motorik) ein erster Hinweis auf den Schweregrad des SHT gegeben [10].

Sofern die GCS am Unfallort durch den Behandler dokumentiert war, wurde dieser initiale Wert übernommen, ansonsten anhand der Dokumentationen ermittelt.

Glasgow-Coma-Scale und Schweregrad

GCS	Patienten (n)	Patienten (%)	
3-10	6	13,3	Schweres SHT
11-13	11	24,5	Moderates SHT
14-15	28	62,2	Leichtes SHT

Tab. 11

Anhand dieser Tabelle wird deutlich, dass die meisten Patienten eine Punktzahl von 14-15 aufwiesen, was einem leichten SHT entspricht. Der Medianwert lag bei 14.

Jeweils sechs Kindern konnte ein schweres Trauma zugeordnet werden, elf ein moderates. 28 Patienten erlitten ein leichtes SHT (s. Tab.11 u. 12).

Glasgow Coma Scale

GCS	Patienten (n)	Patienten (%)
3	2	4,4
7	2	4,4
10	2	4,4
12	3	6,7
13	8	17,8
14	8	17,8
15	20	44,5

Tab. 12

**Korrelation zwischen S-100B Werten
und der Glasgow Coma Scale**

S-100B (µg/l)	GCS 3-10	GCS 11-13	GCS 14-15
< 0,2	1	3	11
0,2 – 0,5	1	5	11
> 0,5	4	3	6

Tab. 13

Der Mittelwert bezüglich Protein S-100B betrug für die Gruppe „GCS 14-15“ 0,35 µg/l, für die Gruppe „GCS 11-13“ 0,37 µg/l und für die Gruppe „GCS 3-10“ 1,12µg/l.

Korrelation zwischen Protein S-100B und GCS

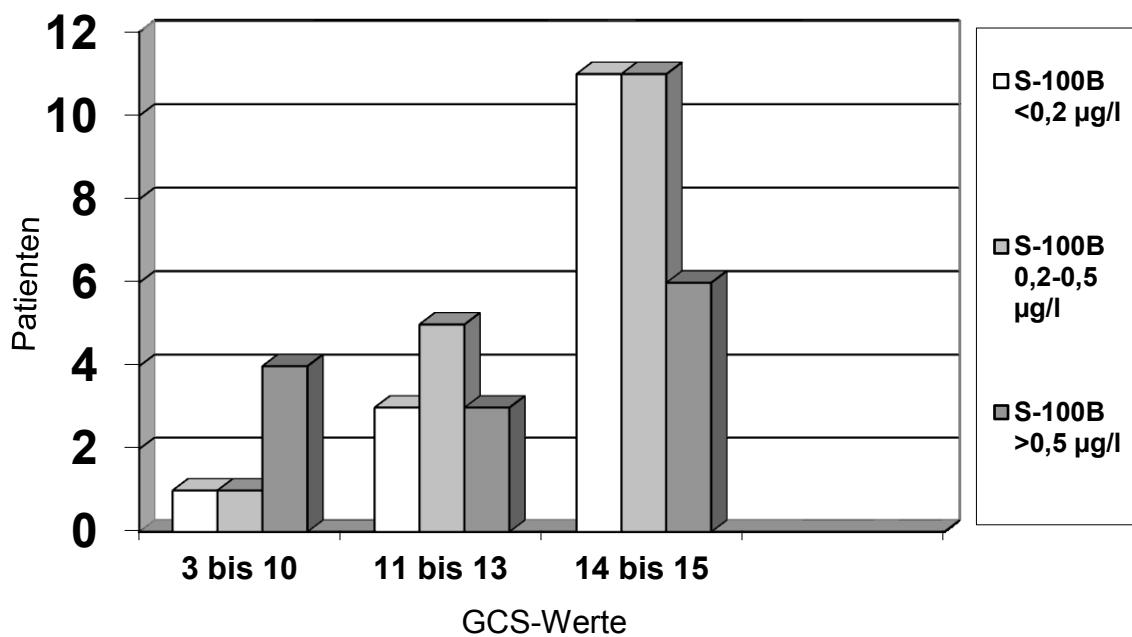


Abb. 6

Eine noch detailliertere Aufteilung der einzelnen Werte zeigt die folgende Einteilung:

**Protein S-100B in Korrelation mit
einzelnen Punktwerten der Glasgow Coma Scale**

	GCS	GCS	GCS	GCS	GCS	GCS	GCS
S-100B (µg/l)	3	7	10	12	13	14	15
< 0,2	0	0	1	1	2	3	8
0,2 – 0,5	0	0	1	2	3	4	7
0,5 – 1,0	1	0	0	0	3	0	5
> 1,0	1	2	0	0	0	1	0

Tab. 14

GCS <8/>8 p = 0,005

Die oben aufgeführten Werte verdeutlichen, dass es einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Konzentration des Protein S-100B und der Einschätzung der Bewusstseinslage mittels GCS gibt:

22 Kinder mit einer nur leichten Schädel-Hirn-Verletzung nach GCS wiesen keine oder grenzwertige S-100B Werte auf (über $\frac{3}{4}$ in der Gruppe GCS 14-15), bei einer GCS zwischen 3 und 7 (d.h. schlechteste Werte) traten ausnahmslos erhöhte Konzentrationen im pathologischen Bereich auf.

Die Tabelle lässt somit die Tendenz erkennen, dass erhöhte S-100B Werte besonders mit einer niedrigen GCS korrelieren. Bei einer nur leichten oder fehlenden Bewusstseinsstörung werden vermehrt niedrigere Konzentrationen des Protein S-100B gemessen.

Ein initialer GCS-Wert von unter 8 ging in allen Fällen mit S-100B Werten von über 0,5 µg/l einher (p = 0,005).

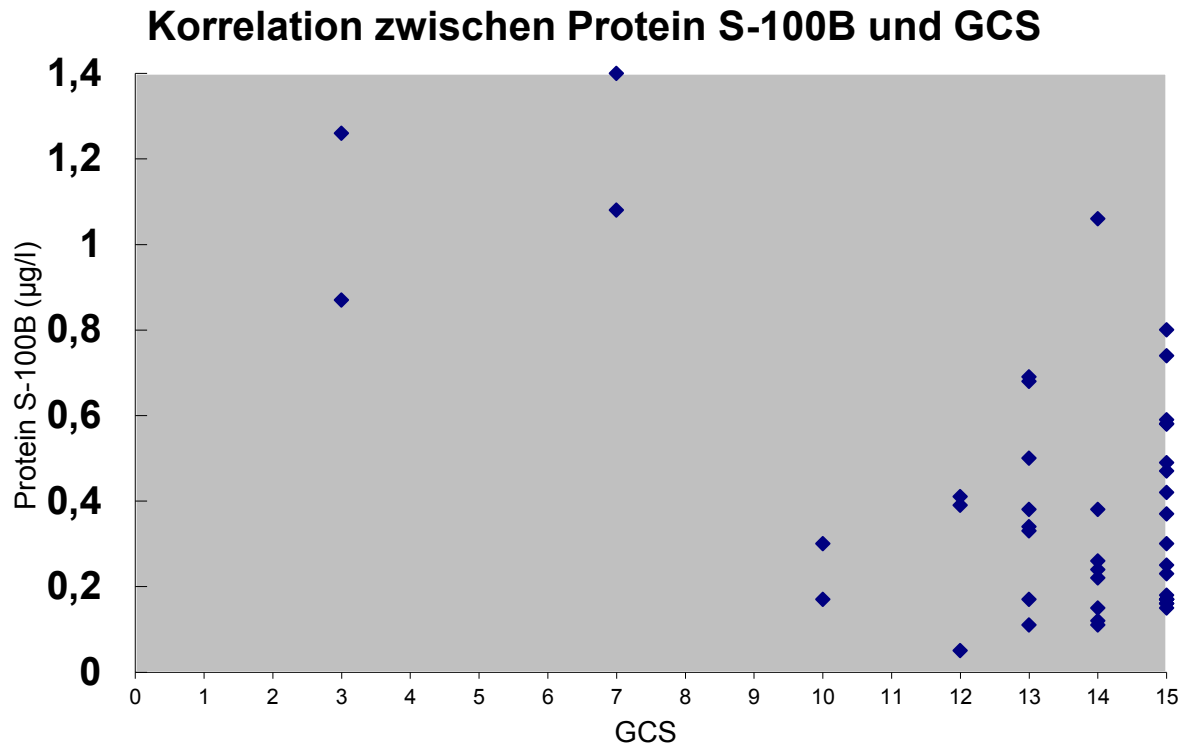


Abb.7

3.8 Intubation

Insgesamt sieben der 45 Kinder wurden intubiert (15,6 %) (s. Tab. 15). Zwei Patienten wurden sofort nach Eintreffen des Notarztes am Unfallort aufgrund initialer Bewusstlosigkeit intubiert, bei vier Patienten erfolgte die Intubation erst nach einer sekundären Eintrübung während des Transportes zur Klinik bzw. in einem Fall erst bei Ankunft in der Klinik.

Intubation

Intubation	Patienten (n)	Patienten (%)
nach initialer Bewusstlosigkeit	2	28,6
nach sekundärer Eintrübung	5	71,4

Tab. 15

3.9 Erbrechen / Übelkeit

21 der Patienten (46,7 %) erbrachen sich im Verlauf der Beobachtung, wobei hier leider oftmals nicht der zeitliche Zusammenhang mit dem Unfallereignis oder die Frequenz dokumentiert wurde. Hinsichtlich der Häufigkeit des Erbrechens kamen Informationen von „öfters“, „mehrmals“ oder „rezidivierend“, aber auch genauere Angaben in Stunden vor. Somit betrug die Zeit nach dem Unfall bezüglich des Erbrechens im Durchschnitt zwei Stunden (von 15 Minuten bis 7 Stunden), die mittlere Frequenz der auswertbaren Daten 2,6 (von 1 bis 8).

Anfängliche posttraumatische Übelkeit und Erbrechen sind in Verbindung mit einem leichten Schädel-Hirn-Trauma häufig zu beobachten und kommen durch irritative Vagusreizungen zustande. Meist werden die Symptome von Schwindel begleitet. Die Beschwerden gehen in der Regel von selbst nach einiger Zeit zurück und sollten keinen Grund zur Beunruhigung geben. Ein Hinweis auf eine intrakranielle Komplikation aber ist dann gegeben, wenn das Erbrechen erst nach einiger Zeit eintritt oder plötzlich, ohne Zeichen von Übelkeit, schwallartig erfolgt. Ursache ist in diesen Fällen meist ein raumfordernder Prozess innerhalb des Gehirns.

Bei den Patienten in dieser Studie, die sich im Verlauf erbrachen, wurden folgende Werte für Protein S-100B ermittelt:

Korrelation zwischen Protein S-100B und Erbrechen

Protein s-100B (µg/l)	Patienten mit Erbrechen (n)	Patienten (%)
< 0,2	9	42,9
0,2 – 0,5	7	33,3
> 0,5	5	23,8

Tab. 16

Erbrechen +/- p = 0,75

Im Mittel betrug der Wert für Protein S-100B bei diesen Patienten 0,37 µg/l. Der Medianwert mit 0,23 µg/l und die oben aufgeführte Tabelle zeigen, dass hier deutlich mehr Patienten im unteren Bereich des Serumspiegels von Protein S-100B angesiedelt waren, was die Vermutung unterstützt, dass vermehrt Patienten mit dem klinischen Bild einer Commotio an Übelkeit mit darauf folgendem Erbrechen litten.

Nur knapp ein Viertel der Patienten lag bei dieser Auswertung im pathologischen Bereich für Protein S-100B, über drei Viertel wiesen S-100B Werte im unteren Bereich auf.

3.10 Prellmarken / Lokalbefund

36 Kinder (80 %) wiesen Prellmarken am Kopf auf, nur bei neun Kindern (20 %) waren keinerlei Anzeichen einer Verletzung zu erkennen.

Die Prellmarken äußerten sich klinisch vor allem in Hämatomen, Schürf- und Platzwunden sowie Schwellungen. Diese traten häufig kombiniert auf.

3.11 Sonstige Verletzungen /Frakturen

Zu den sonstigen Verletzungen zählten diejenigen, die außerhalb des Kopfes lokalisiert waren. Dies waren beispielsweise Frakturen der Extremitäten oder Prellmarken am Körper allgemein. 16 der 45 Patienten (35,6 %) erlitten weitere Verletzungen außerhalb des Kopfbereiches, bei drei Kindern (6,7 %) fand zusätzlich zur Kopfverletzung ein Frontzahntrauma statt.

Die meisten dieser Verletzungen konnten sofort nach der stationären Aufnahme behandelt werden und waren gut beherrschbar. Verletzungsmuster im Sinne eines Polytraumas traten bei insgesamt vier Patienten auf (siehe Abschnitt 3.16).

3.12 Neurologische Befunde

Bei der Aufnahme des neurologischen Status der Patienten wurden vor allem der Pupillenreflex und die Muskeleigenreflexe untersucht.

Insgesamt 31 Patienten (68,9 %) wiesen keine pathologischen Befunde auf.

Neben einer Anisokorie wurden als pathologische Befunde Koordinationsstörungen, Doppelbilder oder seitenungleiche Muskeleigenreflexe festgestellt.

Die Patienten mit pathologischen neurologischen Befunden konnten wie folgt eingeteilt werden:

Korrelation zwischen neurologischem Defizit und S-100B

Protein S-100B (µg/l)	Patienten mit neurolog. Defiziten (n)	Patienten (%)
< 0,2	4	28,6
0,2 – 0,5	4	28,6
> 0,5	6	42,8

Tab. 17

neurolog. Def. +/- p = 0,29

Die Aufteilung macht deutlich, dass die meisten Patienten mit neurologischen Defiziten pathologische oder zumindest grenzwertige Befunde im Zusammenhang mit der Erfassung des Protein S-100B aufwiesen. Da Protein S-100B vor allem in geschädigten Hirnarealen zu finden ist, lässt sich hier ein Zusammenhang zwischen erhöhten S-100B Werten und der neurologischen Beeinträchtigung erkennen. Immerhin über 90 Prozent der hier aufgeführten Patienten hatten insgesamt erhöhte Protein S-100B Werte zu verzeichnen (s. Tab. 17)

Bei den Patienten mit Werten von über 0,5 µg/l wurden sehr unterschiedliche neurologische Defizite vermerkt.

Insgesamt drei Patienten wiesen eine Anisokorie auf, ein Patient bemerkte Doppelbilder beim Blick nach unten und bei zwei Patienten wurden lichtstarre Pupillen dokumentiert, wobei dieser Befund bei einem Kind als eher fraglich bezeichnet wurde.

Die Patienten mit den Pupillendifferenzen zeigten teilweise noch zusätzliche Auffälligkeiten wie massive Abwehrbewegungen, einseitig positiven Babinski-Reflex sowie Strecksynergismen mit fraglichem Krampfanfall. Der durchschnittliche S-100B Wert lag bei diesen Patienten mit 0,9 µg/l im hochpathologischen Bereich.

Die beiden Patienten mit den höchsten S-100B Werten (3,05 und 1,26 µg/l) zeigten auch die schwersten neurologischen Defizite. Ein Kind fiel durch rasch erschöpflich auslösbare Fußkloni und somit Verdacht auf eine Pyramidenbahnaffektion, zusätzlich durch Koordinationsstörungen der unteren Extremitäten, seitenungleiche Reflexantworten und durch eine lichtstarre linke Pupille auf, die allerdings als fraglich eingestuft wurde. Der andere Patient wies beiderseits weite, lichtstarre Pupillen mit beginnender Entrundung (manifestes Mittelhirnsyndrom) auf. Dieser Zustand verbesserte sich im weiteren Verlauf nicht und der Patient verstarb nach wenigen Tagen.

3.13 Polytrauma

Drei Patienten (6,7 %) erlitten ein Polytrauma.

Die Einteilung erfolgte hier nach der AWMF-Leitlinie, die ein Polytrauma folgendermaßen definiert: „Gleichzeitig entstandenes Verletzungsmuster mehrerer Körperregionen oder Organsysteme, wobei mindestens eine Verletzung oder die Kombination mehrerer lebensbedrohlich ist.“

Demzufolge wurden Verletzungen, wie z.B. multiple Frakturen außerhalb des Schädels, bei denen aber keine Lebensbedrohung bestand, nicht in die Gruppe „Polytrauma“ mit einbezogen.

Korrelation von Polytrauma, Verletzungsmuster und S-100B

Protein S-100B (µg/l)	Patienten (n)	Verletzungsmuster
> 0,5	3	High Velocity Accident

Tab. 18

Polytrauma +/- p = 0,02

Die drei Patienten, bei denen ein Polytrauma diagnostiziert wurde, erlitten alle ein schweres SHT und zeigten Werte des Protein S-100B von 0,69, 0,87 und 3,05 µg/l. Der Medianwert betrug somit 0,87 µg/l, der Mittelwert 1,54 µg/l, was deutlich im erhöhten und dadurch pathologischen Bereich für die S-100B Werte angesiedelt ist.

In Bezug auf die multiplen Verletzungen im Sinne eines Polytraumas wurden außerdem die Verletzungsmuster analysiert.

Die drei Kinder erlitten alle eine Verletzung durch einen „high velocity accident“.

Zwei von ihnen wurden Opfer eines Autounfalls, ein Patient als Beifahrer im PKW, der andere fuhr mit dem Fahrrad frontal gegen ein ihm entgegenkommendes Auto. Beide zeigten ausgedehnte Weichteilverletzungen und Frakturen am gesamten Körper.

Der letzte Patient dieser Gruppe stürzte von einem Garagendach einige Meter in die Tiefe und zog sich dabei multiple Verletzungen, unter anderem eine Fraktur der Halswirbelsäule, zu.

Bei allen drei Kindern wurden Kontusionsherde (Grad I u. II) und/oder Einblutungen (SAB) sowie eine offenes Schädel-Hirn-Trauma diagnostiziert. Der Patient mit dem niedrigsten S-100B Wert hatte von allen das beste Outcome.

3.14 Elektroenzephalographie (EEG)

Bei insgesamt 28 Patienten (62,2 %) wurden die Hirnströme mittels EEG überprüft, um so Hinweise auf die Verletzungssymptomatik zu erhalten.

Die Elektroenzephalographie dient dem Nachweis herdförmiger oder diffuser Störungen, letztere werden auch als Allgemeinveränderungen bezeichnet. Außer bei Verdacht auf traumatische Hirnschädigungen wird es vor allem in der Epilepsie-Diagnostik und zur Erkennung von tumorösen oder entzündlichen Prozessen des Gehirns eingesetzt. Im Zusammenhang mit einem Schädel-Hirn-Trauma wird ein EEG vor allem zur Verlaufskontrolle bei Kontusionen oder als Alternative zum CT bei unkomplizierten Fällen mit dem klinischen Bild einer Commotio durchgeführt. Ein Herdbefund ist durch eine umschriebene Verlangsamung der Hirnstromkurve gekennzeichnet. Ein solcher EEG-Fokus ist besonders charakteristisch für raumfordernde Prozesse innerhalb der Hirnstruktur. Die Grundaktivität ist bei dieser Art kortikaler Funktionsstörungen deutlich verlangsamt. Eine Allgemeinveränderung tritt bei diffusen zerebralen Funktionsstörungen auf. Je nach Ausprägung gibt die Verlangsamung der Grundaktivität Hinweis auf eine leichte, mäßige oder schwere Funktionsstörung des Gehirns. So beobachtet man beim Koma immer eine schwere Allgemeinveränderung, während zum Beispiel eine Erhöhung des Hirndruckes, je nach Ausmaß des raumfordernden Prozesses, verschiedenste Allgemeinveränderungen hervorrufen kann.

In dieser Studie wurde zur besseren Übersicht eine semiquantitative Unterteilung in vier unterschiedliche Schweregrade bezüglich der Allgemeinveränderung vorgenommen.
(s. Tab. 19)

Korrelation zwischen EEG-Befunden und S-100B

EEG-Befund	Patienten (n)	Patienten (%)	Mittelwert S-100B (µg/l)	Median S-100B (µg/l)
o.p.B.	6	21,4	0,31	0,22
AV I	10	35,7	0,32	0,27
AV I-II	3	10,8	0,68	0,25
AV II	5	17,9		
AV II-III	2	7,1	0,81	0,33
AV III	2	7,1		

Tab. 19

AV <II/>II

p = 0,66

Bei sechs Patienten zeigten sich keinerlei pathologische Veränderungen (20 % der Kinder). Diese Patienten wiesen Werte für Protein S-100B zwischen 0,15 und 0,74 µg/l auf (Mittelwert: 0,31 µg/l), wobei der Wert von 0,74 µg/l deutlich hoch ausfiel und nicht mit den anderen gemessenen Werten dieser Patientengruppe korrelierte (Median: 0,22 µg/l). In der Patientengruppe mit einer leichten Allgemeinveränderung (Grad I) war ein durchschnittlicher S-100B Wert von 0,32 µg/l festzustellen, mit einem Median von 0,27 µg/l, wobei der höchste gemessene Wert 0,68 µg/l betrug (s. Tab. 19).

Zur besseren Übersicht wurden im Folgenden die Auswertungen der Schweregradeinteilungen der Allgemeinveränderungen I-II und II, sowie der Allgemeinveränderungen II-III und III zusammengefasst.

Hier ergab sich bei der Einteilung einer mittleren Allgemeinveränderung ein Durchschnittswert von 0,68 µg/l mit einem Median von 0,25 µg/l, wobei eine genauere Analyse verdeutlicht, dass mit steigendem Schweregrad auch der durchschnittliche Protein S-100B Wert ansteigt (Grad I-II im Mittel 0,47 µg/l; Grad II im Mittel 0,8 µg/l). Bei schwerer Allgemeinveränderung zeigten sich im Durchschnitt stark erhöhte Werte für Protein S-100B, was sich an dem als deutlich pathologisch einzustufenden Mittelwert von 0,81 µg/l erkennen lässt.

Korrelation zwischen S-100B und EEG-Befunden

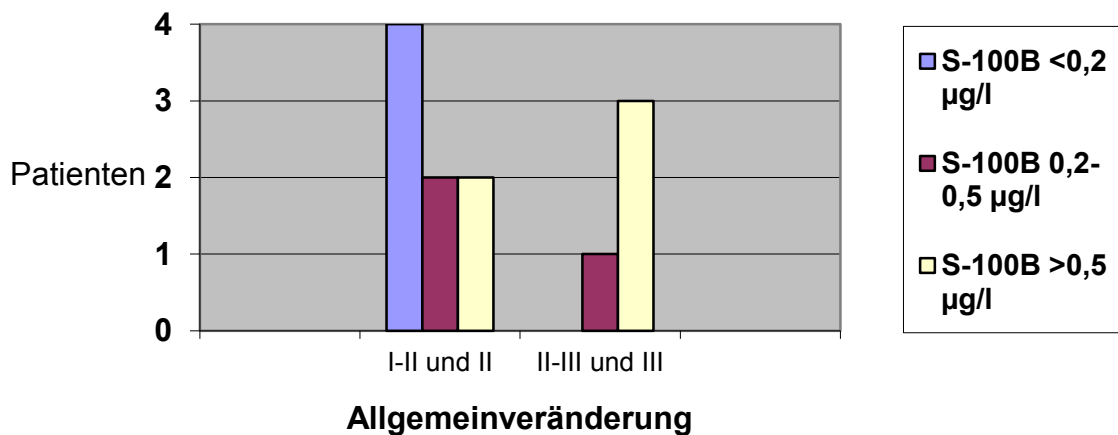


Abb. 8

Insgesamt fällt bei dieser Auswertung auf, dass mit steigendem Schweregrad des Schädel-Hirn-Traumas, gemessen durch die im EEG ausgewertete Einteilung anhand der Allgemeinveränderungen, erhöhte Werte für Protein S-100B zu verzeichnen sind. Dies lässt den Schluss zu, dass eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Allgemeinveränderung und pathologischen S-100B Werten besteht.

3.15 Computertomographie (CT)

Die Computertomographie stellt ein bewährtes diagnostisches Hilfsmittel zur Darstellung von akuten Blutungsherden innerhalb des Schädels, von Schädelfrakturen, Ödemen und anderen raumfordernden Prozessen dar. Bei Verdacht auf eine intrazerebrale Verletzung wird insbesondere nach einem schweren Schädel-Hirn-Trauma ein CT angefertigt, bei einer leichten Commotio ohne auffällige Symptomatik ist dies verzichtbar.

Vor allem in der Akutphase eignet sich die computertomographische Auswertung zur Abgrenzung von subduralen, epiduralen oder intrazerebralen Hämatomen, sowie zur Erkennung einer frischen Subarachnoidalblutung. In diesen Fällen zeigt sich eine hyperdense Zone im betreffenden Gebiet. Eine Veranlassung für eine Computertomographie ist immer dann gegeben, wenn sich der Bewusstseinszustand

oder der neurologische Status des Patienten nachträglich oder plötzlich verschlechtert, keine Besserung des bewusstlosen Patienten eintritt oder der Bewusstseinszustand aufgrund vorangehender Medikationen klinisch nicht eindeutig beurteilt werden kann. Auch posttraumatisch kann eine Computertomographie angezeigt sein, wie zum Beispiel zur Lokalisation eines posttraumatischen Hirnödems oder nach operativer Ausräumung einer intrakraniellen Blutung. Die Diagnose eines Kontusionsherdes ist mittels CT ebenfalls möglich, hier zeigen sich umschriebene fokale hypodense Areale. Zusammen mit der Magnetresonanztomographie (MRT), die eine noch genauere Differenzierung frischer oder älterer Hämatomanteile erlaubt, ist die Computertomographie eine wichtige Methode zum Nachweis umschriebener oder diffuser Prozesse des Gehirns und somit bei ausgedehnten Schädel-Hirn-Verletzungen oder bestehendem Verdacht darauf unverzichtbar.

Bei 25 der insgesamt 45 Patienten wurde eine computertomographische Untersuchung veranlasst (55,6%). Bei den meisten dieser Patienten konnten durch diese Untersuchungen Frakturen, Kontusionen und Hämatoome bzw. intrakranielle Blutungen festgestellt werden.

Korrelation zwischen CT-Befunden und S-100B

CT-Befund	Patienten (n)	Patienten (%)	Mittelwert S-100B (µg/l)	Median S-100B (µg/l)
o.p.B.	10	40	0,29	0,21
Pathologisch	15	60	0,61	0,34
Davon:			S-100B negativ ($< 0,2 \mu\text{g/l}$)	S-100B positiv ($\geq 0,2 \mu\text{g/l}$)
Kontusion	7		2	5
EDH	2		2	0
SDH	2		0	2
SAB	4		0	4

Tab. 20

CT +/- p = 0,6

CT-Befunde

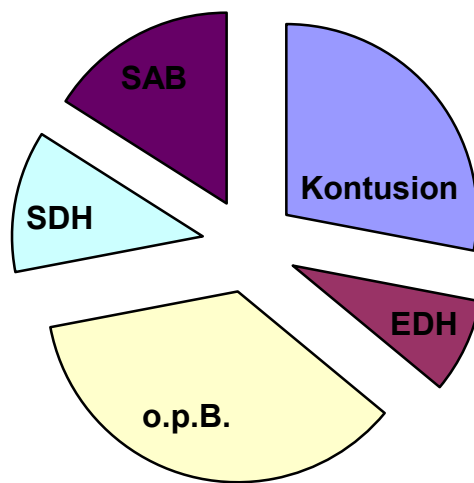


Abb. 9

Zehn Kinder zeigten keinerlei pathologische Befunde bezüglich der computer-tomographischen Auswertung (40 %) (s. Tab. 20). Die gemittelten Werte für Protein S-100B lagen bei diesen Patienten bei 0,29 µg/l (Median 0,21 µg/l).

Die durchschnittlichen S-100B Werte bei den pathologischen CT-Befunden ergaben hingegen 0,61 µg/l, was einen mehr als doppelt so hohen mittleren Wert ergibt. Auch in Bezug auf den Medianwert, der mit 0,34 µg/l ermittelt wurde, lässt sich eine Steigerung im Vergleich zu der Kontrollgruppe ohne pathologische Befunde erkennen. Erhöhte Werte wurden vor allem bei schweren Kontusionen und subduralen sowie subarachnoidalen Blutungen festgestellt; den höchsten Wert für Protein S-100B (3,05 µg/l) wies ein Mädchen mit ausgedehnten diffusen axonalen Verletzungen auf.

Bei sieben Kindern wurde eine Fraktur dargestellt, meist kombiniert mit Blutungsherden. Genauso oft wurde eine Kontusion des Gehirns ermittelt.

3.15.1 Kontusionen

Eine Kontusion entsteht meist durch eine stumpfe Gewalteinwirkung in Form einer Quetschung oder Prellung des Gehirns. Die Verletzungen an der

Gegenseite der Gewalteinwirkung (Contrecoup) sind meist ausgedehnter aufgrund einer größeren Sogwirkung.

Die Darstellung von Kontusionsherden erfolgt im CT, kleinere Herde sind oft erst nach einem Tag sichtbar. Im EEG sind teilweise neben

Allgemeinveränderungen auch Herdbefunde zu erkennen.

Kontusionsblutungen treten als subdurale oder intrazerebrale Hämatome auf, auch akute subarachnoidale Blutungen sind möglich.

Die Diagnose wurde entweder durch CT oder MRT (oder beides) gesichert.

Der Mittelwert für Protein S-100B bei den Patienten mit einer Kontusion betrug 0,79 µg/l (Median 0,68 µg/l) und lag damit deutlich im erhöhten Bereich.

Kontusion +/- p = 0,09

3.15.2 Epidurale Hämatome (EDH)

Ein epidurales Hämatom entsteht durch eine intrakranielle Einblutung zwischen Dura mater und Schädelknochen, hauptsächlich durch Verletzungen der Arteria meningea media. Die meisten epiduralen Hämatome sind temporal lokalisiert und treten häufig in Verbindung mit Schädelfrakturen auf.

Besonders bei Kleinkindern treten nach einer Schädel-Hirn-Verletzung diese Art von Blutungen auf. Die Symptome äußern sich in einer initialen Bewusstseinsstörung mit eventueller sekundärer Eintrübung, erhöhten Hirndruckwerten, Mydriasis und kontralateraler Hemiparese und subjektiven Beschwerden wie Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Erbrechen. Die Therapie besteht in der neurochirurgischen Entlastung des Hämatoms.

Epidurale Hämatome waren bei nur zwei Patienten zu finden (4,44 %). Beide Kinder wurden einer Operation zur Entlastung des Hämatoms unterzogen.

Die Ausdehnung war aber in beiden Fällen sehr gering, so dass die epiduralen Hämatome nur mit Grad I bewertet wurden.

Die betroffenen Mädchen waren fast gleichaltrig (10,83 / 11,58 Jahre). Beide wiesen ein EDH im temporalen Bereich auf, kombiniert mit einer Fraktur des Os temporale. Das Ausmaß des Hämatoms wurde jeweils mit ungefähr sieben Millimetern Breite angegeben.

Der durchschnittliche Wert für die S-100B Serumkonzentration lag bei den zwei Patienten bei 0,19 µg/l, also deutlich im unteren Bereich.

3.15.3 Subdurale Hämatome (SDH)

Subdurale Hämatome sind intrakranielle Blutungen zwischen Dura mater und Arachnoidea, ausgelöst durch venöse Verletzungen oder Gefäßabrisse im Zusammenhang mit Hirnkontusionen und Schädelfrakturen. Meist treten sie in Verbindung mit einem schweren Schädel-Hirn-Trauma auf, können aber ebenso nach einem leichten Trauma entstehen. Auffällig bei Vorliegen eines SDH sind rasche und progrediente Vigilanzstörungen, kombiniert mit einer homolateralen Mydriasis.

Das SDH tritt meist im fronto-temporalen Bereich auf. Anhand des zeitlichen Auftretens wird zwischen akutem und chronischem SDH unterschieden.

Klinisch sind SDH oftmals kaum von EDH zu differenzieren. Die Diagnosestellung erfolgt mittels CT und wird in den meisten Fällen von einer sofortigen operativen Entfernung begleitet. Weniger ausgedehnte subdurale Hämatome sind auch konservativ behandelbar, sollten aber computertomographisch kontrolliert werden.

Subdurale Hämatome traten bei nur insgesamt zwei Patienten auf (4,44 %). Aufgrund der relativ großen Ausdehnung wurden sie unter Grad II zusammengefasst.

Die beiden Jungen waren ungefähr sieben Jahre alt, zeigten anfänglich niedrige Punktzahlen bezüglich der Glasgow Coma Scale (3 / 7), erlitten beide keine Fraktur des Schädels und zeigten im CT ein interventionsbedürftiges, frontal lokalisiertes Hämatom. Der eine Patient wurde erfolgreich therapiert, zeigte aber im weiteren Verlauf deutliche Defizite in seinem Verhalten (Psychosyndrom). Der Protein S-100B Wert lag hier bei 1,08 µg/l. Der andere Patient verstarb nach drei Tagen infolge seiner schweren Hirnverletzungen (S-100B: 1,26 µg/l). Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass bei den subduralen Hämatomen die Werte für Protein S-100B deutlich erhöht waren (Mittelwert: 1,17 µg/l).

SDH +/- p = 0,06

3.15.4 Subarachnoidalblutung (SAB)

Die Subarachnoidalblutung wird definiert als eine akute Blutung in den Subarachnoidalraum, in die äußeren Liquorräume. Gelegentlich tritt sie nach einem Trauma isoliert auf, meist aber im Zusammenhang mit schweren Kontusionen oder intrakraniellen Hämatomen. Oft werden sie außerdem von einem Hirnödem begleitet. Die Therapie besteht meist in einer konservativen Behandlung, in Verbindung mit einem intrazerebralen Hämatom wird der operativen Intervention Vorzug gegeben.

Eine Subarachnoidalblutung erlitten vier der Patienten (8,89 %).

Die Werte schwanken in dieser Gruppe zwischen 0,3 und 1,26 µg/l, mit einem Mittelwert von 0,66 µg/l (Median: 0,55 µg/l).

SAB +/- p = 0,28

3.16 Magnetresonanztomographie (MRT)

Mit Hilfe der Magnetresonanztomographie, auch als Kernspintomographie bezeichnet, können ebenfalls pathologische Prozesse des Gehirns dargestellt werden. Bezüglich parenchymatöser Veränderungen hat die MRT einen höheren Informationswert als die CT, weshalb sie oft zur Diagnosestellung bei Schädel-Hirn-Traumen angewandt wird. Auch ist die Sensitivität für DAI im Vergleich zum CT größer.

Der große Vorteil der MRT ist in der fehlenden Strahlenbelastung gegenüber dem CT zu sehen, womit gerade bei Kindern eine Indikation zur MRT-Methode besteht.

Der Nachteil beim Einsatz in der Akutdiagnostik besteht in der im Vergleich zur Computertomographie längeren Untersuchungszeit und der erschwerten Patientenüberwachung.

Bei elf Kindern wurde eine Magnetresonanztomographie veranlasst (knapp $\frac{1}{4}$).

Dargestellt wurden bei diesen Patienten vor allem Kontusionen, Hämatome, kleinere Blutungsherde und diffuse axonale Verletzungen (DAI).

Bei fast allen Patienten mit durchgeführter MRT wurde diese zusätzlich zur CT-Untersuchung angefertigt (bei zehn Kindern), nur bei einem Patienten wurde ausschließlich eine Magnetresonanztomographie angeordnet.

MRT-Befunde

MRT-Befund	Patienten (n)	Patienten (%)	Mittelwert S-100B (µg/l)	Median S-100B (µg/l)
o.p.B.	1	9,1	(0,41)	(0,41)
Pathologisch	10	90,9	0,65	0,25
Davon:			S-100B negativ ($< 0,2 \mu\text{g/l}$)	S-100B positiv ($\geq 0,2 \mu\text{g/l}$)
Kontusion	7		3	4
Hämatome	5		3	2
DAI	1		0	1
Blutung	4		0	4

Tab. 21

Die höchsten Werte für Protein S-100B wurden bei Patienten mit Kontusionsherden und ausgedehnten Blutungen beobachtet, was auch schon bei den CT-Auswertungen zu erkennen war.

Insgesamt konnte die Tendenz der Ergebnisse, die durch die Auswertung der CT-Befunde zustande kam, durch diejenigen der MRT-Auswertungen bekräftigt werden.

3.17 Somatosensibel Evozierte Potentiale (SEP)

Somatosensible Potentiale werden durch elektrische Stimulation der Haut oder eines Nervenstammes (meist des N. medianus) ausgelöst und über Rücken oder Großhirnrinde abgeleitet. So können zerebrale Schädigungen, wie z. B. nach einem schweren Schädel-Hirn-Trauma, beurteilt werden. Hauptsächlich dienen die SEP aber dem Nachweis von Sensibilitätsstörungen infolge von Nervschädigungen durch spinale Tumoren oder demyelinisierender Prozesse (MS) sowie der Komaüberwachung.

Bei insgesamt zwölf Patienten (ca. $\frac{1}{4}$) wurden SEP gemessen. Über die Hälfte der Kinder wiesen dabei keinerlei pathologische Befunde auf (58,3 %). Bei den übrigen Patienten konnten mittels SEP Reizleitungsstörungen nachgewiesen werden.

Dabei fiel auf, dass wiederum die beiden Patienten mit den höchsten Werten bezüglich Protein S-100B (über 1 µg/l) pathologische SEP-Befunde aufwiesen.

SEP-Befunde

SEP-Befund	Patienten (n)	Patienten (%)	Mittelwert S-100B	Median S-100B
o.p.B.	7	58,3	0,43 µg/l	0,18 µg/l
pathologisch	5	42,7	1,03 µg/l	0,38 µg/l

Tab. 22

Von den Kindern mit pathologischen SEP-Befunden wurden S-100B Werte von durchschnittlich 1,03µg/l (Median: 0,38 µg/l) ermittelt. Der Mittelwert für die Gruppe ohne pathologische Befunde bezüglich der SEP betrug dagegen nur 0,43 µg/l (Median: 0,18 µg/l) (s. Tab. 22).

3.18 Schädelfrakturen

Insgesamt erlitten elf Patienten eine Fraktur des Schädels (24,4 %).

Eine Unterteilung in Kalotten-, Basis- und Impressionsfrakturen zeigt, dass kombinierte Frakturen am häufigsten anzutreffen waren (besonders häufig die Kombination von Basis- und Kalottenfraktur), dicht gefolgt von isolierten Kalottenfrakturen. Nur ein Patient wies eine Impressionsfraktur auf (kombiniert mit einer Schädelbasisfraktur) (s. Tab. 23).

Allgemein geben Frakturen des Schädels Hinweise auf die Art und Schwere der Schädel-Hirn-Verletzung. Häufig sind sie bei Patienten mit Bewusstseinsstörungen anzutreffen, meist treten zusätzlich intrakranielle Blutungen auf.

Impressionsfrakturen liegen vor, wenn Teile der Kalotte massiv in den Schädelinnenraum eingelagert sind, hier wird zwischen offenen und geschlossenen Frakturen unterschieden.

Die Darstellung erfolgte bei dem vorliegenden Patientengut meist durch ein CT, aber auch Röntgenaufnahmen des Schädels wurden angefertigt.

Einteilung der Schädelfrakturen

Frakturart	Patienten (n)	Patienten (%)
Kalottenfraktur	4	36,4
Basisfraktur	1	9,1
Impressionsfraktur	0	0
Kombinierte Frakturen	6	54,5
- davon Kalotte + Basis	3	
- davon Kalotte + Impression	1	
- davon Basis + Impression	1	
- alle 3 Frakturarten	1	

Tab. 23

Der Mittelwert bezüglich des Serumspiegels von Protein S-100B betrug bei den Patienten mit Schädelfrakturen 0,57 µg/l, was deutlich im erhöhten Bereich liegt und somit die Tatsache bestätigt, dass Frakturen des Schädels häufig mit schwereren Hirnparenchymverletzungen einhergehen.

3.19 Duraverletzung

Bei fünf Patienten handelte es sich um ein offenes Schädel-Hirn-Trauma mit Duraverletzung. Der Rest der Kinder erlitt ein geschlossenes SHT (s. Abb. 10).

Art des SHTs / Duraverletzung

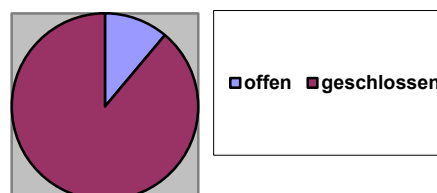


Abb. 10

Ein offenes Schädel-Hirn-Trauma liegt vor, wenn durch Verletzung der Dura mater ein Kontakt der inneren Liquorräume mit der Außenwelt besteht. Die Infektionsgefahr ist

dadurch erhöht und muss bei der Therapie entsprechend berücksichtigt werden (besonders beim Eindringen von Fremdkörpern).

Bei der Auswertung fiel auf, dass die Patientin mit dem höchsten S-100B Wert ein offenes Schädel-Hirn-Trauma erlitt.

Einteilung Duraverletzung

	Patienten (n)	Patienten (%)	Mittelwert S-100B	Median S-100B
Offenes SHT	5	11,1	0,86 µg/l	0,17 µg/l
Geschlossenes SHT	40	88,9	0,40 µg/l	0,33 µg/l

Tab. 24

3.20 Operation

Sechs Patienten (13,3 %) wurden neurochirurgisch behandelt.

Bei zwei Patienten fand eine Ausräumung eines epiduralen Hämatoms statt, bei einem Kind wurde ein subdurales Hämatom beseitigt und das zugehörige Ödem entlastet. Weiterhin wurde bei zwei Patienten eine Impressionsfraktur chirurgisch versorgt. Bei dem im Nachhinein verstorbenen Patienten wurde eine notfallmäßige Hemikraniektomie mit Entlastung eines Subduralhämatoms im Sinne einer ultima ratio durchgeführt.

Der durchschnittliche S-100B Wert bei den operierten Patienten betrug 0,4 µg/l.

3.21 Ödeme

Das Ödem ist eine gefährliche Komplikation bei einem Schädel-Hirn-Trauma. Der Flüssigkeitsgehalt des Hirngewebes steigt an und somit kommt es zu einer Volumenzunahme. Folgen sind eine zerebrale Hypoxie und ein Anstieg des intrakraniellen Drucks. Ein solcher Anstieg muss unterbunden werden um das Outcome des Patienten zu verbessern. Der wirksamste Schutz vor einem Hirnödem besteht in einer ausreichenden Sauerstoffversorgung des Gehirns.

Nur drei der 45 Patienten wiesen ein Ödem auf (6,67 %) (s. Abb. 11).

Zwei Kinder hatten ein leichtes Ödem, ein Patient ein schweres, welches auch die letztendlich die Todesursache darstellte (s. Tab. 25).

Ein leichtes Ödem wird definiert als ein umschriebenes Hirnödem ohne deutlichen Mittellinienshift und ohne Einengung der basalen Cisternen, wohingegen das schwere Ödem als globales Hirnödem mit Einengung der basalen Cisternen oder umschriebenes Hirnödem mit deutlichem Mittellinienshift gekennzeichnet ist.

Ödeme (Schweregradeinteilung lt. CT-Befund)

Ödem	Patienten (n)	Protein S-100B (µg/l)
Leicht	2	0,17 / 1,08
Schwer	1	1,26

Tab. 25

Ödeme

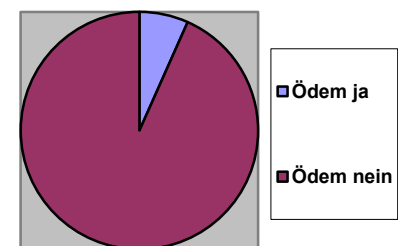


Abb. 11

3.22 Diffuse Axonale Verletzung (DAI = diffuse axonal injury)

Eine diffuse axonale Schädigung entsteht durch Scherverletzungen in Verbindung mit einem Schädel-Hirn-Trauma. Diese Veränderungen treten häufig durch ein Rotations- oder Schleudertrauma auf. Folgeerscheinungen sind kleine Blutungsherde, Zerrungen oder Zerreißungen axonaler Strukturen. Oft sind diffuse axonale Schädigungen im CT oder MRT nicht nachweisbar.

In dieser Studie wies nur eine einzige Patientin eine Schädigung im Sinne einer DAI auf – dies war die Patientin mit dem höchsten S-100B Wert von 3,05 µg/l.

Die Diagnose wurde mittels MRT gesichert, wobei mehrere Einblutungen in den Balken im Sinne von Scherverletzungen – mit der größten Läsion im hinteren Balkenbereich – festzustellen waren.

3.23 SHT-Schweregradeinteilung nach Lange-Cosack

Die Klassifikation nach Lange-Cosack richtet sich vor allem nach der Dauer der Bewusstlosigkeit.

Die Schweregrade reichen von Grad I, bei dem keine Bewusstseinsstörung vorliegt, bis zu Grad VI mit Bewusstlosigkeit über einer Woche (s. Anhang 7.2).

SHT-Schweregrad nach Lange-Cosack

SHT° (L.-C.)	Patienten (n)	Patienten (%)	SHT° (L.-C.)	Patienten (n)	Patienten (%)
I	15	33,3	I-II	38	84,4
II	23	51,1	III-IV	6	13,3
III	5	11,1	V-VI	1	2,2
IV	1	2,2			
V	0	0			
VI	1	2,2			

Tab. 26

Ungefähr 85 Prozent der Patienten waren nicht bewusstlos oder wiesen nur eine Eintrübung auf. Von den sieben bewusstlosen Patienten verstarb ein Kind nach drei Tagen, bei den anderen dauerte die Bewusstlosigkeit nur bis zu einem Tag an.

Übersicht der verschiedenen Bewusstseinsstörungen

Bewusstseinsstörung	Patienten (n)	Patienten (%)
Keine	15	33,3
Eintrübung	23	51,1
Bewusstlosigkeit	7	15,6

Tab. 27

Korrelation zwischen Protein S-100B Werten

und der Schweregradeinteilung nach Lange-Cosack – zusammengefasst (1)

S-100B (µg/l)	I-II	III-IV	V-VI
< 0,2	15	0	0
0,2 - 0,5	15	2	0
> 0,5	8	4	1

Tab. 28

Korrelation zwischen Protein S-100B Werten

und der Schweregradeinteilung nach Lange-Cosack – einzelne Werte (2)

S-100B (µg/l)	I	II	III	IV	V	VI
< 0,2	4	11	0	0	0	0
0,2 - 0,5	9	6	2	0	0	0
> 0,5	2	6	3	1	0	1

Tab. 29

L-C <III/>III

p = 0,015

Auch hier lässt sich als deutlicher Trend erkennen, dass vermehrt niedrige S-100B Werte bei leichtem Trauma anzutreffen sind; 30 der insgesamt 38 Patienten (79 %) mit leichtem SHT (Grad I-II nach Lange-Cosack) wiesen keine pathologischen Konzentrationen auf (die Hälfte davon grenzwertige, die andere Hälfte „normale“ Konzentrationen).

Diese Einteilung zeigt, dass bei schwereren SHT auch die Tendenz zu erhöhten S-100B Werten erkennbar ist; bei Grad III-VI fanden sich zum Beispiel nur noch hohe oder grenzwertige Konzentrationen, aber keine „normalen“.

Korrelation zwischen Protein S-100B und der Schweregradeinteilung nach Lange-Cosack

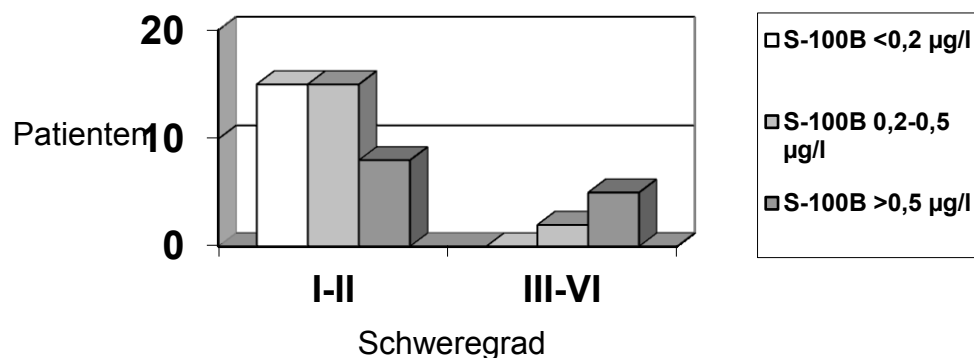


Abb. 12

Die Auswertungen machen deutlich, dass die Protein S-100B Erhöhung auch mit dem Ausmaß der Bewusstseinsstörung der Patienten als Ausdruck des Schweregrades des SHT korreliert. Dies war auch schon anhand der Einteilung nach der Glasgow Coma Scale erkennbar.

Bezüglich der Werte für Protein S-100B wird ersichtlich, dass eine Korrelation zwischen Schweregrad des SHT nach Lange-Cosack und S-100B Werten besteht (s. Abb. 12 u. 13).

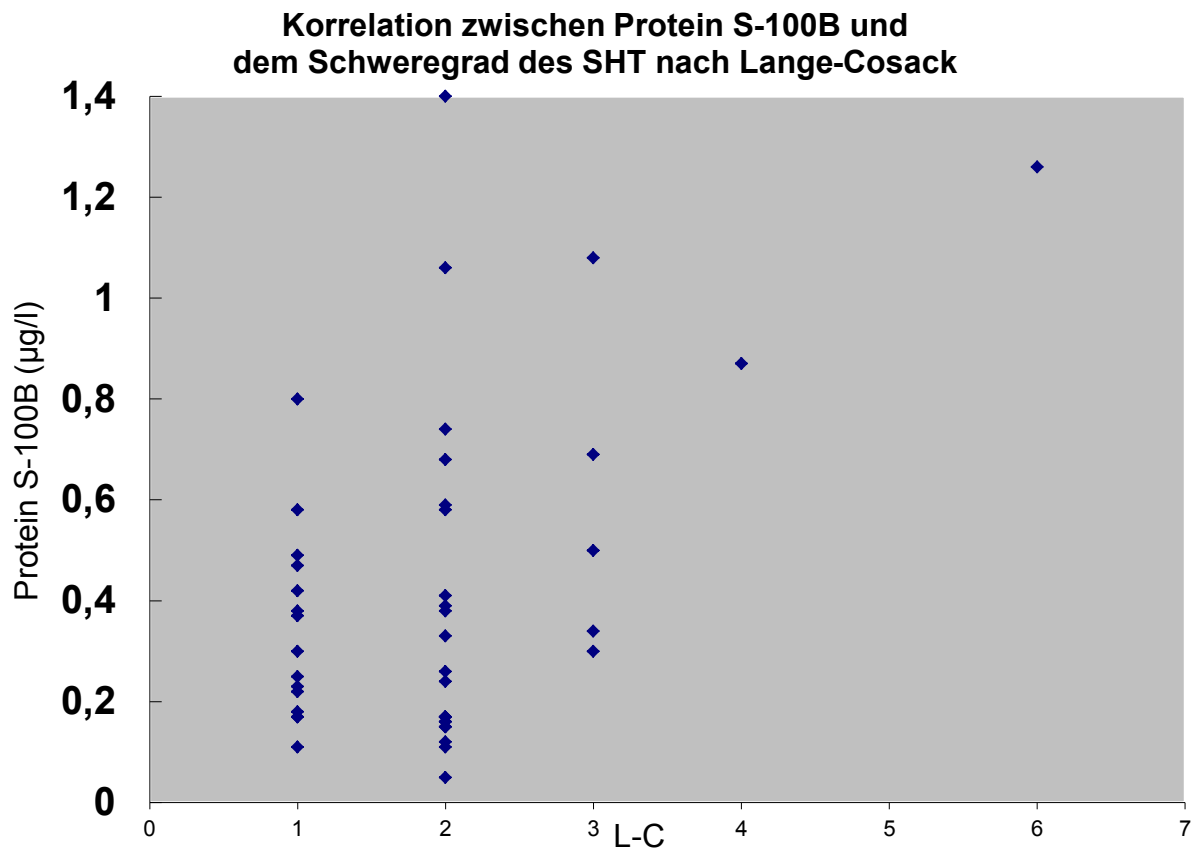


Abb. 13

3.24 Glasgow Outcome Scale (GOS) – zum Zeitpunkt der Entlassung

Die GOS befasst sich mit der bleibenden Behinderung des Patienten im weiteren Verlauf und wurde hier zum Zeitpunkt der Entlassung ermittelt. Die Skala beinhaltet fünf Einteilungen (s. Anhang 7.3), von Grad 1 (Tod) bis Grad 5 (keine/nur minimale Behinderung).

Glasgow Outcome Scale

GOS	Patienten (n)	Patienten (%)
1	1	2,2
2	0	0
3	0	0
4	5	11,1
5	39	86,7

Tab. 30

Der Großteil der Patienten (> 85 %) wies nach dem SHT keine oder nur minimale Behinderungen auf und konnte somit eine normale Lebensführung ohne Einschränkung der Erwerbsfähigkeit erwarten (s. Tab. 30).

Ein Patient verstarb infolge der akuten Hirnschädigung. Knapp elf Prozent der Kinder waren zum Zeitpunkt der Entlassung nur mäßig behindert, d.h. weitgehend selbstständig, aber noch mit deutlichen neurologischen oder psychischen Störungen, die evtl. zu einer eingeschränkten Erwerbsfähigkeit führen können.

Korrelation zwischen Protein S-100B

Werten und Glasgow Outcome Scale

S-100B (µg/l)	GOS Grad 1	GOS Grad 4	GOS Grad 5
< 0,2	0	3	12
0,2 - 0,5	0	0	17
0,5 - 1,0	0	0	9
> 1,0	1	2	1

Tab. 31

GOS 5/<5 p = 0,28

Diese Tabelle macht deutlich, dass der Großteil der Patienten mit dem bestmöglichen Outcome (Grad 5) Protein S-100B Werte im unteren Bereich (< 0,5 µg/l) aufwies (knapp $\frac{3}{4}$ der Kinder). Das verstorbene Kind zeigte einen höchst pathologischen Wert (> 1 µg/l).

3.25 Koma-Outcome-Score (KOS) – zum Zeitpunkt der Entlassung

Der KOS nach Jennet wird zur Verlaufskontrolle nach SHT eingesetzt. Der Ergebnisbereich umfasst insgesamt acht Kategorien (von 1 = Tod bis 8 = komplette Remission) (s. Anhang 7.4).

Koma Outcome Score

KOS	Patienten (n)	Patienten (%)
1	1	2,2
2	0	0
3	0	0
4	0	0
5	1	2,2
6	2	4,5
7	5	11,1
8	36	80

Tab. 32

**Koma Outcome Score
(zusammengefasst)**

KOS	Patienten (n)	Patienten (%)
1-2	1	2,2
3-4	0	0
5-6	3	6,7
7-8	41	91,1

Tab. 33

Insgesamt 80 Prozent der Patienten erholten sich vollständig von dem SHT, weitere elf Prozent wiesen nur geringe physische oder mentale Defizite auf. Ein Patient verstarb, drei Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Entlassung noch mehr oder weniger schwere Defizite im motorischen und kognitiven Bereich auf, so dass in diesen Fällen weiterführende Rehabilitationsmaßnahmen notwendig waren.

Korrelation zwischen Protein S-100B und KOS

S-100B (µg/l)	1-2	3-4	5-6	7-8
< 0,2	0	0	2	13
0,2 - 0,5	0	0	0	17
0,5 - 1,0	0	0	0	9
> 1,0	1	0	1	2

Tab. 34

KOS 7-8/1-6 p = 0,57

Hier ist eine ähnliche Tendenz wie bei der GOS festzustellen: 30 der 41 Patienten (73 %) mit gutem Outcome (Grad 7-8) wiesen Werte für Protein S-100B im unteren Bereich ($< 0,5 \mu\text{g/l}$) auf.

Das verstorbene Kind zeigte, wie schon in der vorherigen Auswertung zu erkennen, eine erhöhte S-100B Konzentration.

Diese Informationen lassen schlussfolgern, dass bei gutem Outcome (hohe Werte anhand der KOS) vermehrt niedrige Werte für S-100B zu verzeichnen sind (allerdings traten trotz guten Outcomes bei einigen Patienten auch erhöhte Werte auf) und bei schlechtem Outcome (z.B. Tod) hohe S-100B Werte festzustellen sind. Aufgrund der größtenteils leichten Traumata ist diese Auswertung bezüglich des Outcomes jedoch wenig aussagekräftig, da kaum Patienten mit niedrigen KOS Punkten zu finden waren. Jedoch wird der Zusammenhang zwischen positivem Outcome und niedrigen S-100B Werten deutlich.

3.26 Rehabilitation (Reha) und Wiedervorstellung

Fünf der 45 Kinder (11,1 %) wurden nach dem Klinik-Aufenthalt nicht sofort nach Hause entlassen, sondern direkt im Anschluss in eine Reha-Klinik eingewiesen. Diese Patienten wiesen verminderte Werte bezüglich der GOS und KOS auf.

GOS & Reha

GOS	Reha-Patienten
4	4
5	1

Tab. 35

KOS & Reha

KOS	Reha-Patienten
5	1
6	2
7	2

Tab. 36

Nur drei der 45 Patienten fanden sich erneut zu Nachuntersuchungen in der Klinik ein. Zwei Patienten davon wurden anfangs nach Hause entlassen.

Bei einem Patienten gab es keinerlei Auffälligkeiten im neurologischen Bereich.

Eine andere Patientin klagte nach dem Unfall über erhöhte Wetterfühligkeit und Kopfschmerzen.

Weiterhin kam eine Patientin zur Untersuchung, deren Eltern erhebliche Konzentrationsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten in der Schule seit dem Unfallereignis beobachteten. Hier lagen neben unauffälligen neurologischen Befunden anhaltende EEG-Veränderungen (AV I-II) vor.

Bezüglich Protein S-100B konnte keine Korrelation zwischen der Notwendigkeit von Rehabilitationsmaßnahmen und eventuell bei diesen Patienten höheren S-100B Werten festgestellt werden. Drei der fünf Reha-Patienten zeigten Werte unter 0,2 µg/l, zwei über 0,5 µg/l.

3.27 Nachbeobachtungszeit

Die Nachbehandlungszeit richtet sich vom Tag der Einweisung bzw. des Unfalls bis zum Zeitpunkt der abschließenden Auswertungen dieser Studie bezüglich des Outcomes und umfasst so die Jahre 2002 bis 2004.

Kinder, deren Nachuntersuchungszeit weniger als sechs Monate betrug, wurden von vorneherein ausgeschlossen.

Die Nachbeobachtungszeit betrug so im Durchschnitt 27,5 Monate (von sechs bis maximal 50 Monate).

3.28 Outcome / Follow-up

Im Rahmen der Nachuntersuchungen innerhalb eines definierten Zeitraumes (s.o.) wurden die Patienten bzw. Eltern der Kinder telefonisch oder schriftlich (Fragebogen s. Anhang) befragt, ob und welche Beeinträchtigungen nach dem Unfall aufgetreten waren. Unterschieden wurde hier zwischen Koordinationsstörungen, Verlangsamung, Psychosyndrom oder posttraumatischer Epilepsie; weiterhin wurden standardisierte Einteilungen wie die Frankfurt Mental Outcome Scale (FMOS) nach Jakobi sowie ein Fragenkatalog nach dem Muster des Rivermead Post Concussion Symptoms Questionnaire hinzugezogen (s. Anhang).

Von insgesamt 37 Kindern (84,1 %) liegen Nachuntersuchungsergebnisse vor.

Von den übrigen Patienten waren leider sowohl Telefonnummer als auch Adresse fehlerhaft oder nicht mehr aktuell, auch über die Telefonauskunft waren diese Kinder nicht ausfindig zu machen. Auch in der Klinik wurden diese Patienten nicht mehr vorstellig.

Das verstorbene Kind wurde nicht mit in die Untersuchungen einbezogen, womit sich eine Gesamtzahl von 44 möglichen Patienten ergab.

**Beeinträchtigungen im Rahmen der
Nachuntersuchung (auch kombiniert)**

	Patienten (n)
Koordinationsstörung	3
Verlangsamung	7
Psychosyndrom	6
Posttraumatische Epilepsie	0

Tab. 37

Die oben aufgeführten Befunde kamen häufig kombiniert vor. Insgesamt wurde bei acht Kindern (21,6 %) eine Auffälligkeit festgestellt. Um die Kombinationen näher zu veranschaulichen, werden diese in der nächsten Tabelle noch einmal gesondert aufgeführt:

Kombinationen der untersuchten Beeinträchtigungen

	Patienten (n)	Patienten (%)
Koordinationsstörung & Verlangsamung	1	12,5
Koordinationsstörung & Psychosyndrom	0	0
Verlangsamung & Psychosyndrom	3	37,5
Koordinationsstörung & Verlangsamung & Psychosyndrom	2	25
Nur Koordinationsstörung	0	0
Nur Verlangsamung	1	12,5
Nur Psychosyndrom	1	12,5

Tab. 38

Keine pathologischen Befunde zeigten insgesamt 29 der Kinder (78,4 %), zwei Patienten wiesen alle Arten der Beeinträchtigung auf. Eine posttraumatische Epilepsie wurde bei keinem der Patienten beobachtet.

3.28.1 Frankfurt Mental Outcome Scale (FMOS) nach Jacobi (s. Anhang 7.5) [52]

Diese Einteilung befasst sich vor allem mit möglichen kognitiven Beeinträchtigungen nach Schädel-Hirn-Traumata im Hinblick auf die schulische Entwicklung der Kinder; die Klassifizierung reicht hier von Grad I (normale Entwicklung) bis Grad VI (schwerste mentale Retardierung).

Von den 37 befragten Patienten kamen in dieser Auswertung lediglich 28 Kinder vor (75,7 %), da die Skala von einem schulfähigen Alter ausgeht; Patienten unter sechs Jahren bzw. Patienten, die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nicht eingeschult waren, fielen somit aus dieser Auswertung heraus.

Frankfurt Mental Outcome Scale

FMOS	Patienten (n)	Patienten (%)	Mittelwert S-100B
I	25	89,3	0,36 µg/l
II	0	0	
III	1	3,6	(0,69 µg/l)
IV	2	7,1	0,11 µg/l
V	0	0	
VI	0	0	

Tab. 39

Der Großteil der Kinder erlebte eine normale schulische Entwicklung, zwei Patienten besuchen nun eine Sonderschule. Ein Patient wechselte vom Gymnasium zur Hauptschule und musste zweimal eine Klasse wiederholen (Grad III nach FMOS).

Eine Korrelation zwischen S-100B Werten und der Frankfurt Mental Outcome Scale konnte nicht gezeigt werden, dies liegt unter anderem wohl auch an der geringen Patientenmenge.

So wiesen die zwei Patienten mit Grad IV sogar Werte unter 0,2 µg/l auf, der Patient mit Grad III anhand der FMOS zeigte dagegen einen pathologischen Wert von 0,69 µg/l.

3.28.2 Rivermead Post Concussion Symptoms Questionnaire (RPCSQ) (s. Anhang 7.6) [60]

Bei diesem Fragebogen werden 16 unterschiedliche Symptome, die nach SHT auftreten können, aufgeführt (plus zwei weitere sonstige Schwierigkeiten) und dabei jeweils die Intensität der Beeinträchtigung ermittelt; von Grad 0 (nicht festgestellt) bis Grad 4 (schwerwiegendes Problem). Anhand dieser Skala ist eine Punktevergabe von 0-72 möglich, die eine detaillierte Aussage über den Zustand des Patienten in der Früh- bzw. Spätphase nach dem Trauma ermöglicht.

Rivermead Post Concussion Symptoms Questionnaire

Gesamtpunktzahl RPCS	Patienten (n)	Patienten (%)	Mittelwert S-100B
0	24	64,7	0,33 µg/l
1-4	9	24,3	0,34 µg/l
5-18	3	8,2	0,61 µg/l
19-36	1	2,8	(0,16 µg/l)
37-72	0	0	

Tab. 40

Diejenigen Patienten mit einer Punktzahl zwischen eins und vier klagten größtenteils über gelegentliche Kopfschmerzen oder leichte Konzentrationsstörungen. Dabei ist nicht genau zu eruieren, ob diese Beeinträchtigungen wirklich auf den Unfall zurückzuführen waren.

Ab fünf Punkten der Einteilungsskala waren schon deutlichere Defizite zu verzeichnen, wobei hier vor allem die Kombination mehrerer Antwortmöglichkeiten

festzustellen war; diese wurden meist nur mit geringer Intensität bewertet. Die drei Patienten mit Gesamtpunktzahlen von 5-18 wiesen folgende S-100B Werte auf: 0,05; 0,69 (dieselben Patienten, die auch bei der Bewertung der FMOS auffällig waren) und 1,08 µg/l; also waren in dieser Kategorie vermehrt Patienten mit erhöhten S-100B Werten zu finden.

Der Patient mit der höchsten Punktzahl des RPCSQ (28 Punkte) wies einen S-100B Wert von 0,16 µg/l auf (derselbe Patient mit Grad IV bei der FMOS).

Ein nachweisbarer Zusammenhang zwischen erhöhten Protein S-100B Werten und erhöhten Punktzahlen anhand des RPCS oder der FMOS ist somit anhand der vorliegenden Daten nicht feststellbar, es lässt sich lediglich eine Tendenz dahingehend erwarten.

3.29 Glasgow Outcome Score und Koma Outcome Score – am Ende der Nachbeobachtungszeit

GOS - am Ende der Nachbeobachtungszeit

GOS	Patienten (n)	Patienten (%)	Mittelwert S-100B
1	0	0	
2	0	0	
3	0	0	
4	3	8,1	0,43 µg/l
5	34	91,9	0,34 µg/l

Tab. 41

Die Abweichung im Vergleich zur GOS-Einteilung bei Entlassung des Patienten (s.o.) ergibt sich daraus, dass einige der Patienten nach dem Beobachtungszeitraum für die Auswertung nicht mehr zur Verfügung standen. Das gleiche ist auch bei der KOS-Einteilung zu beobachten:

KOS – am Ende der Nachbeobachtungszeit

KOS	Patienten (n)	Patienten (%)
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	0	0
5	0	0
6	3	8,1
7	5	13,5
8	29	78,4

Tab. 42

KOS	Patienten (n)	Patienten (%)	Mittelwert S-100B
1-4	0	0	
5-6	3	8,1	0,43 µg/l
7-8	34	91,9	0,43 µg/l

Tab. 43

Wichtiger in diesem Zusammenhang ist, zu ermitteln, bei welchen Patienten sich die Situation – gemessen an den Werten von GOS und KOS – im Vergleich zum Entlassungszeitpunkt verändert hat:

Veränderung von GOS & KOS im Verlauf

	Patienten (n)	Patienten (%)
GOS/KOS unverändert	28	75,7
GOS/KOS verbessert	4	10,8
GOS/KOS verschlechtert	5	13,5

Tab. 44

Die Werte für S-100B bei den Patienten, deren Gesamtzustand sich im Verlauf deutlich verbesserte, schwanken zwischen 0,11 und 0,87 µg/l (Mittelwert: ~ 0,38 µg/l, Median: 0,27 µg/l).

Die S-100B Werte bei den Patienten, bei denen eine Verschlechterung zu vermerken war, liegen zwischen 0,16 und 1,08 µg/l (Mittelwert: ~ 0,52 µg/l, Median: 0,49 µg/l).

Diese Auswertungen zeigen, dass bei Patienten mit einer Verbesserung des Outcomes im zeitlichen Verlauf niedrigere initiale Werte für S-100B zu verzeichnen waren, bei Patienten mit einer Verschlechterung hingegen höhere bzw. pathologische Werte vorkamen.

3.30 Zusammenfassung der studienrelevanten Ergebnisse

Abschließend lässt sich hinsichtlich dieser Ergebnisse zusammenfassend sagen, dass in dieser Studie eine signifikante Korrelation zwischen den Werten von S-100B und den Werten der GCS sowie der Einteilung des Schweregrades des SHT anhand der Bewusstseinslage nach Lange-Cosack besteht.

Bei den bildgebenden Verfahren (CT/MRT) zeigte sich darüber hinaus ein Zusammenhang zwischen S-100B und dem Ausmaß der Läsionen – hier waren besonders bei DAI, Kontusionen und Subduralblutungen die Protein S-100B Werte erhöht.

Beim posttraumatischen Outcome hingegen waren die S-100B Werte bei Komplikationen oder Beeinträchtigungen nur tendenziell erhöht.

Die Ergebnisse zeigen, dass Protein S-100B auch bei Kindern als Serummarker wertvolle Informationen liefern und unterstützend zur übrigen Diagnostik eingesetzt werden kann.

3.31 Übersicht der relevanten Daten und Auswertungen

S100	Alter	GCS	SHT (L-C)	GOS (Entlassung)	KOS (Entlassung)	GOS (Ende)	KOS (Ende)	RPCS	FMOS
0,05	15,08	12	2	4	6	4	6	12	4
0,11	10,83	13	2	4	6	5	8	0	1
0,11	15,33	14	1	5	8	5	8	0	1
0,12	11,08	14	2	5	8		k.A.	k.A.	
0,15	4	15	2	5	8	5	8	0	n.e.
0,15	11,42	14	2	4	7	5	7	4	1
0,16	8,58	15	2	5	8	4	6	28	4
0,16	2,08	15	2	5	8	5	8	0	n.e.
0,17	6,42	13	2	5	8	5	8	2	1
0,17	11,67	15	1	5	8	5	8	0	1
0,17	15,75	15	1	5	8	5	8	1	1
0,17	3,75	10	2	5	8	5	8	0	1
0,17	2,5	15	2	5	8	5	8	0	n.e.
0,17	12,17	15	2	5	8	5	8	0	1
0,18	1,83	15	1	5	8	5	7	3	n.e.
0,22	0,33	14	1	5	8	5	8	0	n.e.
0,23	8,5	15	1	5	8	5	8	0	1
0,24	5,58	14	2	5	8	5	8	0	1
0,25	7,42	15	1	5	8	5	8	0	1
0,26	11,58	14	2	5	8	5	8	0	1
0,3	7,42	15	1	5	8	5	8	0	1
0,3	3,83	10	3	5	8	5	8	0	n.e.
0,33	9	13	2	5	8	5	8	0	1
0,34	12	13	3	5	8	5	8	4	1
0,37	4,08	15	1	5	8	5	8	0	1
0,38	16,67	14	2	5	7	5	7	0	1
0,38	2,92	13	1	5	7	5	8	0	1
0,39	4,67	12	2	5	8		k.A.	k.A.	
0,41	10,5	12	2	5	8	5	8	2	1
0,42	1,08	15	1	5	8	5	8	0	n.e.
0,47	1,33	15	1	5	8	5	8	0	1
0,49	0,92	15	1	5	8	5	7	3	n.e.
0,5	4,92	13	3	5	8	5	8	0	1
0,58	13	15	2	5	8	5	8	2	1
0,58	13,25	15	1	5	8		k.A.	k.A.	
0,59	11	15	2	5	8	5	8	2	1
0,68	7,08	13	2	5	8		k.A.	k.A.	
0,69	14	13	3	5	8	5	7	10	3
0,74	0,58	15	2	5	8		k.A.	k.A.	
0,8	0,58	15	1	5	8		k.A.	k.A.	
0,87	13	3	4	5	7	5	8	0	1
1,06	1,08	14	2	5	8	5	8	0	n.e.
1,08	7,42	7	3	4	7	4	6	11	1
1,26	6,92	3	6	1	1		*	*	
3,05	10,67	7	2	4	5		k.A.	k.A.	

k.A. = keine Angaben / n.e. = nicht ermittelt / * = Tod

Tab. 45

4. Diskussion

4.1 Allgemeines

Ein Schädel-Hirn-Trauma ist ein häufig vorkommendes Verletzungsmuster im Kindes- und Jugendalter. Das geschlossene SHT ist dabei der häufigste Traumatyp. Die Unfälle, die zu einem solchen Trauma führen, finden sowohl zu Hause, mit zunehmendem Alter der Kinder aber auch besonders im Straßenverkehr statt. Die häufigste Unfallart stellt dabei ein Zusammenstoß eines Rad fahrenden Kindes mit einem Auto dar [31]. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch die Tatsache, dass mehr als die Hälfte der Kinderunfälle nicht durch die Kinder selbst, sondern durch das Fehlverhalten der übrigen motorisierten Verkehrsteilnehmer verursacht wird [122].

Kinder zählen zu den mobilsten Verkehrsteilnehmern überhaupt. Sie legen mehr Wege am Tag zurück als der Durchschnitt der Bevölkerung [32; 117]. Sie nehmen am Verkehr als Fußgänger, als Radfahrer, Inline-Skater, als Autoinsassen und als Bus- bzw. Bahnfahrende teil. Außerdem nutzen Kinder den Verkehrsraum als Spiel, Sport- und Kommunikationsraum und als Treffpunkt für Gruppenaktivitäten. Beispielsweise ereigneten sich im Jahre 1998 insgesamt 71.295 Unfälle im Straßenverkehr. Davon waren 33.398 Kinder betroffen, was fast die Hälfte aller Unfälle ausmacht (46%). Die meisten Kinder dabei waren im Alter zwischen zehn und 14 Jahren [20]. Im Jahre 2001 verunglückten in Deutschland 42.805 Kinder unter 15 Jahren im Straßenverkehr, dies bedeutet, dass im Schnitt alle zwölf Minuten ein Kind zu Schaden kam. 231 davon wurden sogar tödlich verletzt (0,54%), 8144 Kinder wurden schwer (19,03%) und 34.430 leicht verletzt, dies macht über 80 Prozent der Unfallopfer aus [122].

In dieser Studie kamen gehäuft Unfälle vor, die sich zu Hause ereigneten. Dies ist wohl bedingt durch die große Anzahl von Patienten unter sechs Jahren (40%); in dieser Altersgruppe nehmen die Kinder noch nicht so häufig als aktive Verkehrsteilnehmer am Straßenverkehr teil. Erst ab dem Schulalter geschehen deutlich mehr Unfälle im Straßenverkehr, vor allem auf dem Schulweg. Laut einer Studie von *W. Kleine* [61] liegt der Unfallgipfel bei den Kindern als Fußgänger bei Jungen im Alter von sieben bis neun Jahren, bei Mädchen ein nicht ganz so deutlicher Gipfel im Alter von zehn bis elf Jahren. Die fünf Kinder in dieser Studie, die als Fußgänger einen Unfall erlebten, waren im Schnitt 7,2 Jahre alt; darunter befanden sich vier männliche Patienten und nur eine weibliche Patientin. Wiederum drei dieser Kinder hatten einen Unfall im Zusammenhang mit einem PKW. Die häufigste Unfallart auf dem Schulweg

ist aber laut *Kleine* der Fahrradunfall. Darauf folgen bei Kindern Unfälle mit motorisierten Fahrzeugen. Auch in dieser Studie kamen gehäuft Fahrradunfälle vor: insgesamt fünf Patienten erlitten einen Fahrradunfall (Stürze), ein Kind fuhr mit seinem Rad frontal gegen ein Auto. Alle Rad fahrenden Kinder waren männlich und zwischen 6,42 und 16,67 Jahren alt (im Mittel 12,65 Jahre). Insgesamt bestätigt dies die Statistik, dass Jungen häufiger verunglücken als Mädchen [20]. Generell ist die Altersgruppe zwischen zehn und 14 Jahren am häufigsten betroffen, sowohl bei den Fahrrad- und Fußgängerunfällen als auch bei Unfällen mit öffentlichen Verkehrsmitteln.

Die meisten tödlichen Straßenverkehrsunfälle auf dem Schulweg dagegen ereignen sich laut *Kleine* mit dem PKW oder einem motorisierten Zweirad. In dieser Gruppe verstarben nicht nur Kinder als Beifahrer im Auto, sondern auch die jugendlichen Selbstfahrer von Mofas, Mopeds, Motorrädern und PKW. Zu den motorisierten Unfällen in dieser Studie lässt sich sagen, dass zwei Patienten als Beifahrer im PKW ihrer Eltern verunglückten, ein Jugendlicher kollidierte im Alter von 15,33 Jahren auf seinem Moped mit einem PKW.

Tödliche Unfälle im Straßenverkehr waren bei diesem Patientengut aber nicht zu verzeichnen.

Insgesamt lässt sich ein Rückgang der Kinderunfallzahlen im Straßenverkehr seit 1970 feststellen. Die Tatsache, dass die tödlichen Unfälle dabei um 88 Prozent zurückgingen, ist nicht nur darauf zurückzuführen, dass sich die Sicherheit im Straßenverkehr deutlich verbessert hat, es ist vor allem auch durch die Verbesserung des Rettungswesens und der Intensivmedizin bedingt.

Genau an diesem Punkt soll die vorliegende Studie anknüpfen: an dem Bestreben, durch verbesserte und moderne Diagnostik potentielle Komplikationen oder Risikofaktoren aufzufinden, um so den weiteren Krankheitsverlauf und insbesondere das Outcome der Patienten besser einschätzen zu können. Zusätzliche Informationen durch biochemische Marker sollen dazu beitragen, die Patienten – auch gegebenenfalls ohne aufwendige apparative Diagnostik – schnellst- und bestmöglich zu therapieren. Protein S-100B ist dabei ein vielversprechender Marker, der in vielen Studien – meist getestet an erwachsenen Patienten – als vorwiegend positiv hinsichtlich der Aussagekraft für den Schweregrad des Schädel-Hirn-Traumas oder des posttraumatischen Outcomes angesehen wird.

4.2 Protein S-100B im Zusammenhang mit dem Patientenalter

Die meisten Studien bezüglich Protein S-100B wurden an Erwachsenen-Kollektiven erstellt. Ein Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, ob bei pädiatrischen Patienten – bis zum Alter von 18 Jahren – dieselben Zusammenhänge bestehen wie bei dem weitaus häufiger untersuchten erwachsenen Patientengut.

Schon bei den Auswertungen der Patientendaten fiel in dieser Studie auf, dass bei Kindern unter zwei Jahren erhöhte Werte für Protein S-100B gemessen wurden, auch wenn nur eine leichte traumatische Hirnschädigung stattfand (s. 3.1). Der durchschnittliche Wert lag bei dieser Gruppe bei 0,6 µg/l. Dies ist normalerweise schon als pathologisch einzustufen.

Weisen Säuglinge und Kleinkinder nun generell höhere Werte bezüglich Protein S-100B auf oder sind die Werte nur bei einer traumatischen Schädigung erhöht? Oder bestehen die gleichen Normwerte wie bei älteren Kindern und Erwachsenen?

Wichtig in diesem Zusammenhang ist auch die Frage nach möglichen Faktoren, die die Werte von Protein S-100B verfälschen könnten.

Zum einen werden die Werte der Glasgow Coma Scale durch frühe Intubation und Sedierung schlechter reproduzierbar (s. 4.3), wodurch es zu einer verzerrten Einschätzung der Bewusstseinslage und damit der erschwerten Einschätzung des Schweregrades des SHTs kommen kann. Die Korrelation zwischen Schweregrad des Traumas und Protein S-100B Werten könnte so zu falschen Ergebnissen führen.

Auch die Latenz bis zur Blutentnahme variiert. So ist bei Patienten, die erst mehrere Stunden nach dem Unfallereignis untersucht werden, der S-100B Wert durch die geringe Halbwertszeit verfälscht und fällt möglicherweise geringer aus (s. 4.2).

Diese Problematik sollte bei allen Studien berücksichtigt werden, damit die Ergebnisse auch untereinander verglichen werden können.

Zu der Frage der eventuell erhöhten S-100B Werte bei kleineren Kindern gibt es verschiedene Studien:

Gazzolo et al. untersuchten bei über 1000 Kindern im Alter von einem Monat bis 15 Jahren die Werte von Protein S-100B im Blut [33]. Im Mittel waren die Kinder acht Jahre alt und alle gesund. Es zeigte sich, dass sich die Werte alters- und geschlechtsabhängig veränderten:

Bei den weiblichen Patienten fielen die Werte signifikant höher aus als bei den männlichen, besonders in den ersten drei Lebensjahren. Gleichzeitig konnte beobachtet werden, dass – unabhängig vom Geschlecht der Kinder – im Alter von 0-1 und von 12-13 Jahren höhere Protein S-100B Werte gemessen wurde als in den anderen Altersgruppen.

Zusammenfassend lässt sich aus *Gazzolos* Studie herausstellen, dass im Säuglingsalter und in der Pubertät höhere S-100B Werte vorzufinden sind als in den übrigen Altersklassen.

Diese Ergebnisse sind sehr interessant und decken sich mit den ermittelten Werten der vorliegenden Studie für die Kinder in den ersten Lebensjahren. Im Vergleich zu der Studie von *Gazzolo et al.* sind diese Beobachtungen aber wenig aussagekräftig, da nur ein geringer Teil von Patienten zur Verfügung stand (45 im Vergleich zu 1004). Außerdem wurden die Werte nicht an gesunden Probanden ermittelt, sondern alle im Zusammenhang mit einem, wenn auch nur leichten, Schädel-Hirn-Trauma. Erschwert wird ein Vergleich dadurch, dass die ermittelten S-100B Werte bei *Gazzolo et al.* insgesamt sehr hoch ausfielen. Trotzdem scheint es hilfreich zu sein, in Zukunft bei Studien über Protein S-100B neue allgemeingültige Normwerte für Kinder zu verwenden, die sowohl das Alter als auch das Geschlecht berücksichtigen. So wären die Berichte aussagekräftiger und besser vergleichbar.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang auch die Frage, warum die Werte von Protein S-100B überhaupt bei Kindern so starken Schwankungen ausgesetzt sind. *Gazzolo et al.* diskutieren diesbezüglich die Möglichkeit, dass Protein S-100B neben seiner vielfältigen Aufgaben auch eine zytokinetische Rolle mit neurotrophen Effekten besitzt. Die Beobachtung, dass die Geschwindigkeit des Größenwachstums gerade in der Phase der Pubertät und des Alters bis zu einem Jahr am höchsten ist, lässt die Vermutung zu, dass Protein S-100B ein Parameter für die neurotrophische Entwicklung sein könnte. Es besteht möglicherweise ein Zusammenhang zum Reifungsprozess des Gehirns - auch in Abhängigkeit von der hormonellen Entwicklung (reziproke Modulation von Protein S-100B und Wachstumshormonen).

Ein anderer zu diskutierender Ansatz könnte die erhöhte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke bei Säuglingen sein, die dazu führt, dass in dieser Altersgruppe größere Mengen von Protein S-100B im Serum nachweisbar sind.

Auf jeden Fall scheinen die bei gesunden Kindern ermittelten Werte für Protein S-100B, auch wenn diese höher ausfallen als die Werte der vorliegenden Arbeit, in der Studie von *Gazzolo et al.* aber als Orientierungshilfe geeignet zu sein, pathologische Abweichungen zu erkennen.

Portela *et al.* fanden in ihrer Studie ebenfalls heraus, dass die Serumkonzentration von Protein S-100B altersabhängig ist, zeigten dabei jedoch eine negative Korrelation zwischen S-100B Serumwerten und Alter [95]. Es wurde zwischen Neugeborenen, Kindern zwischen vier und 16 Jahren und Erwachsenen unterschieden. Es zeigte sich in allen Altersklassen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Geschlechts. Erhöhte S-100B Konzentrationen waren vor allem bei den Neugeborenen zu finden (dies unterstützt die oben erwähnte These), danach nahmen die Werte bis zum Alter von 20 Jahren ab, um schließlich bei den Erwachsenen auf einem relativ konstanten Level zu bleiben.

Die Autoren begründen ihre Beobachtungen mit der Feststellung, dass direkt nach der Geburt die Ausbildung des neuronalen Netzwerkes, die Zelldifferenzierung und –reifung, Synapsenbildung und das Neuritenwachstum besonders ausgeprägt ist. Da Protein S-100B an all diesen Funktionen maßgeblich beteiligt ist, wird es vermehrt in dieser Zeitspanne freigesetzt.

Altersabhängige Werte für Protein S-100B nach Portela *et al.*: [95]

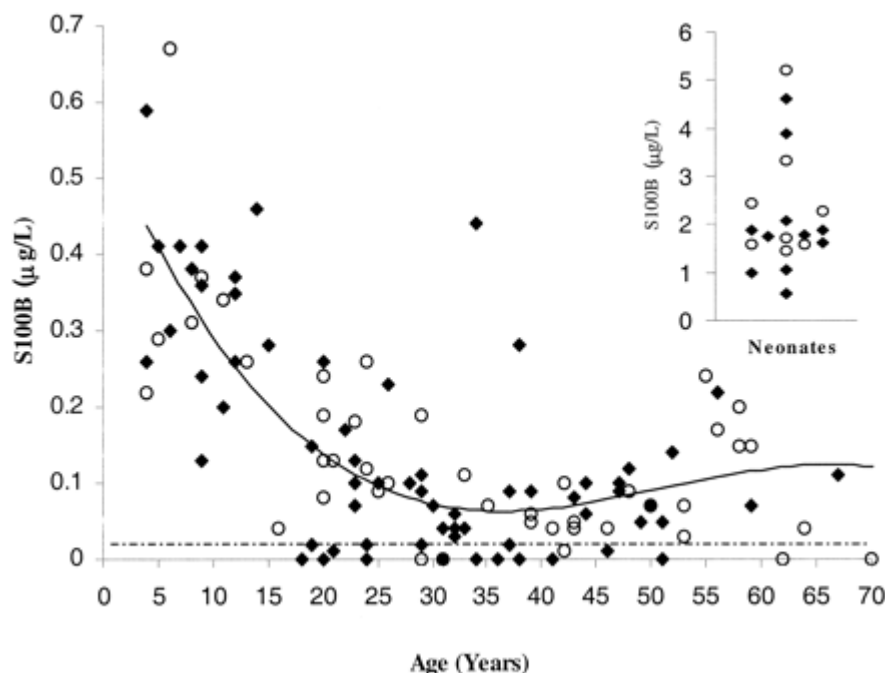


Abb. 16 Correlation of serum S100B protein concentrations with age.

◆ , males; ○, females. *Inset* shows serum S100B in term neonates. A statistically significant negative correlation was observed ($r = -0.70$; $P < 0.001$). The fitted curve (*solid line*) was obtained using a third-degree polynomial regression. The *dashed line* represents the detection limit of the assay ($0.02 \mu\text{g/L}$).

Michetti und Gazzolo sind der Ansicht, dass Protein S-100B besonders bei Neugeborenen ein hilfreicher Marker für eine Schädigung des Gehirns ist, besonders in präventiver Hinsicht, wenn andere diagnostische Maßnahmen noch keine Ergebnisse zeigen oder nicht durchführbar sind [77].

Nygaard et al. untersuchten ebenfalls, ob bei gesunden Personen die Protein S-100B Werte abhängig von Alter oder Geschlecht sind [89]. Dabei testeten sie jedoch Erwachsene im Alter zwischen 20 und 89 Jahren, kein pädiatrisches Patientengut. Sie stellten heraus, dass in den Serumproben keine erhöhten Werte für Protein S-100B zu finden waren, im Gegensatz dazu waren aber im Liquor erhöhte Werte messbar. Es zeigte sich, dass sowohl bei Frauen als auch Männern die Werte mit dem Alter anstiegen, wobei bei den männlichen Probanden signifikant höhere Konzentrationen zu verzeichnen waren als bei den weiblichen. Als mögliche Erklärung für diese Tatsache wurde zum einen diskutiert, dass die Altersabhängigkeit mit dem erhöhten Verlust an Myelin mit dem Alter einhergeht. Eine weitere Theorie ist, dass die Konzentration von Protein S-100B in den Zellen generell zunimmt, wobei die Erneuerungsrate der Zellen konstant bleibt. Gleichmaßen könnte die Erhöhung von S-100B mit zunehmendem Alter auch durch eine erhöhte Halbwertszeit als Folge eines reduzierten Liquor-Flusses bedingt sein.

Van Engelen et al. untersuchten die Protein S-100B Werte von pädiatrischen und adulten Patienten in der Liquorflüssigkeit [132]. Dabei stellten sie keine geschlechtsspezifischen Unterschiede fest, wohl aber einen leichten Anstieg mit zunehmendem Alter.

Wiesmann et al. hingegen analysierten die Werte im Serum bei Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 65 Jahren [141]. Im Gegensatz zu den anderen Autoren kommen sie aber zu dem Ergebnis, dass Protein S-100B im Blut weder alters- noch geschlechtsspezifisch variiert. Bei Erwachsenen ist somit ihrer Meinung nach keine Aufteilung in verschiedene Altersgruppen notwendig, bei Kindern jedoch schlagen sie vor, dass für unterschiedliche Altersstufen auch unterschiedliche Referenzwerte gelten sollten, da gerade in der postnatalen Phase die Gehirnentwicklung besonders ausgeprägt ist [140].

Die Vermutung, dass die S-100B Werte bei gesunden Kindern höher als bei Erwachsenen sind, äußern auch *Spinella et al.* in ihrer Studie [119].

Wie auch die Autoren um *Wiesmann* kommen wir zu dem Schluss, dass bis zur routinemäßigen Evaluierung von Protein S-100B bei pädiatrischem Patientengut mit Schädel-Hirn-

Verletzungen die Normwerte für die verschiedenen Altersgruppen noch spezifischer erforscht werden sollten. Die Aufstellung einer Tabelle mit Normwerten bei Kindern sollte altersabhängig erfolgen und Ziel nachfolgender Studien sein.

4.3 Protein S-100B im zeitlichen Zusammenhang mit der Blutentnahme

Aufgrund der geringen Halbwertszeit von Protein S-100B scheint es außerordentlich wichtig, die Blutentnahme so schnell wie möglich nach dem Unfallereignis durchzuführen. Dies wird einerseits durch Patienten erschwert, die erst Stunden nach dem Trauma in die Klinik eingewiesen werden (zum Beispiel im Falle eines leichten Schädel-Hirn Traumas, bei dem die Symptome zunächst unauffällig sind oder sogar fehlen); andererseits durch Patienten, die zuerst in das nächstliegende kleinere Krankenhaus eingeliefert werden, in dem keine entsprechende Diagnostik erfolgt, und erst später in die entsprechende weiterversorgende spezialisierte Klinik überführt werden. Diese zeitliche Verzögerung tritt meist bei schwerem Trauma auf, wenn zum Beispiel andere zu behandelnde Verletzungen im Sinne eines Polytraumas im Vordergrund stehen. Auch logistische Probleme des Patiententransportes oder medizinisch unterversorgte Gegenden können eine Verzögerung der Einlieferung bewirken. Da in der vorliegenden Studie hauptsächlich Patienten mit leichten Schädel-Hirn-Verletzungen behandelt wurden, kam es häufig zu einer verzögerten Einlieferung. Trotz aller Bemühungen, die Serumproben der Patienten schnellstmöglich zu erhalten und auszuwerten, betrug die mittlere BE-Latenz aufgrund der genannten Verzögerungen fünf Stunden (zwischen 1 Stunde und 19 Stunden, 90% innerhalb der ersten 12 Stunden, 50% innerhalb der ersten 4 Stunden). Dies ist sicherlich ein Problem, das zu Ungenauigkeiten bezüglich der S-100B Werte geführt haben könnte.

Doch auch in anderen Studien erfolgt die Blutentnahme nicht innerhalb der ersten Stunden nach dem Trauma:

Raabe und *Grolms* zum Beispiel gaben Zeiten zwischen 6 und 24 Stunden an (im Mittel 12 Stunden) [96-97], *Ingebrigsten* in einer Studie zwischen 0,5 und 12 Stunden (durchschnittlich 3 Stunden), in einer anderen Arbeit zwischen 0,5 und 9 Stunden und in einer weiteren Untersuchung zwischen 0,5 und 24 Stunden (3,8 im Durchschnitt) [44-50]. *Berger et al.* erwähnten Zeiten zwischen 0,5 und ca. 15 Stunden (im Mittel 5,5) [12-13]. Geringere BE-Latenzen konnten bei *Rothoerl* und *Woertegen* gefunden werden, hier erfolgte die

Blutentnahme beispielsweise nach durchschnittlich 2,5 Stunden, wobei die Maximaldauer sechs Stunden p.t. nicht überschritt [112].

Manche Autoren geben auch gar keine genauen zeitlichen Angaben und beschränken sich auf den „Zeitpunkt der Aufnahme“.

Einige Autoren analysierten die Serumwerte der Patienten nicht nur bei der Aufnahme, sondern auch noch Stunden oder Tage danach.

So zeigte sich bei *Ingebrigsten et al.*, dass unmittelbar nach dem Trauma die S-100B Werte am höchsten waren und danach stetig abfielen [44-49]. Um dies darzustellen, wurden bei Patienten mit einer GCS zwischen 14 und 15 innerhalb der ersten zwölf Stunden stündlich die S-100B Werte gemessen. In Zusammenarbeit mit *Waterloo* kamen sie zu dem Schluss, dass die anfänglich erhöhten Werte innerhalb der ersten sechs posttraumatischen Stunden rapide absinken [50].

Laut *Raabe*, der in seiner Studie Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma untersuchte, sollten aus pharmakokinetischer Sicht aufgrund der Halbwertszeit von zwei Stunden die Werte nach zwölf Stunden wieder normal sein. Wenn aber nach zwölf Stunden immer noch erhöhte Werte zu finden sind, kann dies auf weiterführenden Zelltod hinweisen und eine sekundäre Schädigung anzeigen [96-102]. Durch Protein S-100B kann man somit sowohl Hinweise für einen schweren primären Schaden als auch für eine sekundäre Schädigung auf zellulärer Ebene erhalten. Der zeitliche Verlauf von S-100B Werten ist also sehr interessant und wichtiger als eine einzelne Probe, besonders bei Patienten mit schwerem Trauma.

In Zusammenarbeit mit *Seifert* stellte *Raabe* drei Fallberichte von Patienten mit schwerem SHT vor [99]: Bei allen Patienten fand sich ein sekundärer Anstieg von S-100B, in allen Fällen folgte nach der Erhöhung von S-100B auch eine Erhöhung des intrakraniellen Druckes. Alle Patienten starben innerhalb von 72 Stunden nach der Erhöhung. Dies zeigt, dass die sekundäre Hirnschädigung auf zellulärer Ebene sichtbar wird, ohne zunächst durch Neuromonitoring erfasst zu werden.

Raabe kommt weiterhin in seinen zahlreichen Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass die Halbwertszeit bei einem schweren Schädel-Hirn-Trauma vernachlässigbar ist, da die S-100B Werte bei diesen Patienten erhöht bleiben. Wichtiger in diesem Zusammenhang ist vielmehr die kontinuierliche Analyse der Werte im Verlauf, um so rechtzeitig Komplikationen aufzudecken und entsprechend zu behandeln [96-102].

Einen weiteren interessanten Ansatz zu dieser Thematik konnte *Petzold* in seiner Studie hervorbringen [93]: Am sechsten Tag nach dem Trauma fand sich bei seinen Patienten kein Unterschied zwischen gesunder Kontrollgruppe und Überlebenden nach SHT; das heißt, die S-

100B Werte waren unauffällig. Bei den später verstorbenen Patienten allerdings sanken die Werte nicht, sondern blieben bis zum Tod die gesamte Zeit über erhöht.

Woertgen und *Rothoerl* untersuchten den zeitlichen Verlauf von NSE und S-100B Werten nach schwerem SHT in Korrelation zum Outcome [146]. Die Serumproben wurden innerhalb von fünf Stunden, danach alle 6, 12 und 24 Stunden bis fünf Tage nach dem Trauma entnommen. Innerhalb der ersten fünf Tage nach dem Trauma nahmen auch hier beide Werte kontinuierlich ab. Der initiale Serumwert scheint nach Ansicht der Autoren also aussagekräftiger für das Outcome als die darauf folgenden Werte zu sein. Ein ungünstigeres Outcome verzeichneten diejenigen Patienten, bei denen erhöhte S-100B Werte innerhalb der ersten fünf Stunden gemessen wurden. Laut *Hardemark* zeigen die ersten S-100B Werte (Peaks) die mechanische Zerstörung des Hirngewebes an [39]. *Woertgen et al.* halten Protein S-100B eher für die Diagnostik einer primären Schädigung geeignet, NSE dagegen eher für die einer sekundären Schädigung (die NSE Werte stiegen schon an, bevor die ICP-Werte bedrohlich wurden) [142-146].

Wie die meisten Autoren in ihren Arbeiten herausstellten, sind auch wir der Meinung, dass Protein S-100B ein geeigneter und validierbarer Marker einer Hirnschädigung ist, sofern es möglichst zeitnah nach dem Trauma bestimmt wird. Um eine sekundäre Hirnschädigung frühzeitig zu erkennen, ist es außerdem ratsam, die Blutwerte der Patienten auch über die initiale Bestimmung von Protein S-100B hinaus im weiteren Verlauf zu analysieren.

4.4 Protein S-100B und Glasgow Coma Scale

Im Rahmen der Untersuchungen bezüglich einer Korrelation zwischen den Werten anhand der Glasgow Coma Scale und den Werten für Protein S-100B zeigte sich in dieser Studie ein deutlicher Zusammenhang: Je niedriger die Punktzahl der GCS ermittelt wurde, desto höher fielen die S-100B Werte aus. Alle Patienten mit einer GCS-Bewertung von unter 8 Punkten wiesen pathologische S-100B Werte auf; die Patienten mit höheren GCS-Punktwerten dagegen zeigten größtenteils niedrige S-100B Konzentrationen im Serum.

Andere Autoren sehen die Bewertung des initialen Bewusstseinszustandes anhand dieser Skala, die schon im Jahre 1974 von *Teasdale* klassifiziert wurde (siehe Anhang 7.1) [126], im Allgemeinen eher skeptisch.

Laut *Balestreri*, der in seiner Arbeit die Bedeutung der GCS für den prädikativen Wert bei einer Schädel-Hirn-Verletzung innerhalb der letzten zehn Jahre untersucht, ist die Glasgow Coma Scale als prognostischer Faktor bezüglich des Outcomes immer weniger reliabel [11]. Innerhalb der letzten zehn Jahre – besonders auffällig seit 1997 – haben sich, so der Autor, die Behandlungsmethoden stark geändert. Das Problem im Zusammenhang mit der GCS ist dabei, dass die Einteilung anhand dieser Skala schlecht reproduzierbar ist. Immer aggressiveres Behandeln, wie frühe Sedierung und schnelle Intubation, ist ein Faktor, der es nicht ermöglicht, die GCS klar zu bestimmen. Insgesamt sind die Autoren der Meinung, dass die Korrelation zwischen der GCS bei der Aufnahme und der darauf folgenden Einschätzung des Outcomes durch die GOS immer geringer wird, bedingt durch die abnehmende Aussagekraft der GCS. Es stellte sich heraus, dass die motorische Komponente der GCS den höchsten Aussagewert verspricht, da die verbale und visuelle Komponente bei komatösen Patienten schwer zu beurteilen sind, und es gibt sogar Überlegungen, den motorischen Teil von den anderen abzukoppeln.

Trotzdem zählt die Ermittlung der Bewusstseinslage am Unfallort und in der Klinik mittels der Glasgow Coma Scale immer noch zur Standard-Diagnostik (*AWMF-Leitlinie*). Nach dieser Einteilung, kombiniert mit dem neurologischen Befund (Pupillenbefund etc.) wird das weitere Vorgehen bestimmt (apparative Diagnostik etc.). Ab einem Punktwert von weniger als 8 differenziert man das schwere vom leichten SHT und richtet so die Therapie danach aus.

Auch in dieser Studie gab es Unregelmäßigkeiten und Probleme bei der Ermittlung der Bewusstseinslage anhand der Glasgow Coma Scale. Anhand der Patientenakten war nicht immer genau zu eruieren, welchen initialen GCS-Wert die Patienten aufwiesen. Zum einen lag es an der unzureichenden Dokumentation der Rettungshelfer, zum anderen an der Tatsache, dass die Patienten nach und nach eintrübten und dadurch im Verlauf gesehen unterschiedlich hohe Werte entstanden. Es wurde deshalb der initial schlechteste Wert angenommen und, falls notwendig, anhand der vorliegenden Daten rekonstruiert.

Der zeitliche Faktor war das Hauptproblem bei der Ermittlung der GCS-Werte. Zum Beispiel kamen viele Eltern erst einige Stunden nach dem Unfallereignis mit ihren Kindern zur Untersuchung in die Klinik. Der dort aufgenommene GCS-Wert entsprach also nicht mehr dem initial schlechtesten Wert und fiel teilweise höher aus als es kurz nach dem Trauma der Fall gewesen wäre.

Die Studie zeigt aber auch, dass entgegen der Meinung von *Balestreri* die GCS – sofern sie richtig und zuverlässig angewendet wird – ein geeigneter Parameter für die Einschätzung der Bewusstseinslage der Patienten ist und außerdem gut mit den Werten für Protein S-100B korreliert. Eine Kombination dieser beiden Parameter würde möglicherweise eine erste zuverlässige Einschätzung des Zustandes des Patienten erlauben und somit gleichzeitig einen Anhaltspunkt über weitere durchzuführende diagnostische und therapeutische Maßnahmen geben.

4.5 Protein S-100B und der Schweregrad des Schädel-Hirn-Traumas

Wie bereits aufgeführt, kann man den Schweregrad einer Schädel-Hirn-Verletzung initial schon grob anhand der Glasgow Coma Scale einschätzen.

Die meisten Autoren, wie zum Beispiel die Gruppe um *Ingebrigsten*, arbeiten mit dieser Einteilung.

In dieser Studie wurden sowohl die Daten in Verbindung mit der GCS als auch mit den Einteilungen nach Lange-Cosack (siehe Anhang 7.2) [64] ausgewertet. Dabei zeigte sich insgesamt eine deutliche Korrelation zwischen Protein S-100B und der GCS sowie der Schweregradeinteilung nach Lange-Cosack, die beide als Parameter das Ausmaß der Bewusstseinsstörung bewerten.

Die meisten Autoren befassen sich mit Fällen, in denen entweder nur leichte oder nur schwere Traumata auftreten. So analysierte zum Beispiel *Ingebrigsten* vorwiegend leichte Schädel-Hirn-Verletzungen, während *Raabe* oder *Woertgen* sich hauptsächlich mit Patienten, die ein schweres Hirn-Trauma erlitten, beschäftigten.

In dieser Studie wurden hauptsächlich Kinder mit leichtem Trauma eingewiesen und behandelt. Im Zusammenhang mit einer leichten Schädel-Hirn-Verletzung gibt es jedoch insgesamt weniger Untersuchungen zu Protein-S-100B als mit schweren Traumata.

Rothoerl et al. verglichen die Serum-Werte von Protein S-100B nach leichtem und schwerem Schädel-Hirn-Trauma [111-112]. Sie arbeiteten ausschließlich mit einem adulten Patientengut. Die mittleren Werte für Protein S-100B bei der Gruppe mit leichtem SHT lag dabei um 0,35 µg/l, bei Patienten mit schwerem SHT und einem prognostisch guten Outcome um 1,2 µg/l, bei Patienten mit schwerem SHT und ermitteltem ungünstigen Outcome dagegen sogar um 4,9 µg/l. Die Gruppe um *Mussack* stellte ebenfalls heraus, dass bei leichtem SHT geringere Werte

für Protein S-100B zu verzeichnen waren [84-85]. Auch *Romner et al.* kamen zu dem Schluss, dass bei Schweregrad I nach einem Schädel-Hirn-Trauma geringere Werte für Protein S-100B zu finden sind als beispielsweise bei Grad III (0,6 µg/l im Vergleich zu 3,6 µg/l) [106]. Jene Studie umfasste aber sowohl pädiatrische als auch erwachsene Patienten, so dass die Ergebnisse aufgrund der zuvor genannten altersabhängigen Differenzen nicht ohne Einschränkungen auf diese Studie übertragbar sind.

Insgesamt stützen die Untersuchungen der genannten Autoren die Ergebnisse unserer Studie, wobei die Tendenz ersichtlich wird, dass bei leichteren Schädel-Hirn-Traumata vergleichsweise niedrigere Werte für Protein S-100B gemessen werden als bei schweren.

Ingebrigsten et al. beschäftigten sich vorwiegend mit den leichten Schädel-Hirn-Traumata. In einer Studie mit 182 Patienten mit einer GCS-Einteilung zwischen 13 und 15 fanden sie heraus, dass bei Patienten mit intrakraniellen pathologischen Symptomen die S-100B Werte höher lagen als bei den Patienten ohne Symptome [48]. Schon innerhalb der Gruppe der leichten Schädel-Hirn-Verletzungen zeigten sich deutliche Unterschiede anhand der GCS-Einteilung: Ein Großteil der Patienten mit erhöhten S-100B Werten fand sich unter denjenigen mit reduzierter GCS-Punktzahl; die Patienten der S-100 positiven Gruppe ($\geq 0,2$ µg/l) wiesen tendenziell höhere Mittelwerte auf, wenn sie anhand der GCS in eine niedrigere Kategorie eingeteilt wurden.

Auch *Poli-de-Figueiredo et al.* zeigten in ihrer Studie bei Patienten mit nur leichtem Schädel-Hirn-Trauma, dass Patienten mit pathologischen Symptomen höhere S-100B Werte aufwiesen als diejenigen ohne Beeinträchtigungen (0,75 µg/l im Vergleich zu 0,26 µg/l) [94].

Wie alle Autoren, die sich mit Protein S-100B im Zusammenhang mit einem leichten Schädel-Hirn-Trauma beschäftigen, ist *Biberthaler* der Ansicht, dass Protein S-100B als Screening-Marker für eine neuronale Schädigung bei leichtem SHT hinzugezogen werden sollte [15-18]. *Raabe et al.* machten in mehreren Studien deutlich, dass es gerade nach schwerem SHT trotz des signifikanten Fortschritts beim Monitoring nach wie vor schwierig ist, das Ausmaß und den zeitlichen Verlauf der Hirnschädigung zu quantifizieren [96-102]. Protein S-100B als Marker liefert dabei zusätzliche Informationen über das Ausmaß der primären Hirnschädigung und erlaubt somit eine Objektivierung. Dieser Meinung ist auch die Gruppe um *Woertgen* [142-146]. *Dimopoulou et al.* untersuchten ebenfalls Patienten mit schweren Schädel-Hirn-Verletzungen und kamen zu dem Ergebnis, dass Patienten mit späterem Hirntod höhere S-100B Werte aufwiesen als die Überlebenden [23].

4.6 Protein S-100B im Zusammenhang mit bildgebenden Verfahren (CT/MRT)

In der vorliegenden Studie wurde bei vielen Patienten ein CT oder MRT angefertigt. Die Befunde, wie Kontusionen, subdurale Hämatome oder Subarachnoidalblutungen, korrelierten mit den Werten für Protein S-100B: Bei diesen Befunden waren die Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne pathologischen Befund signifikant erhöht.

Auch bei *Raabe und Grolms* fand sich eine signifikante Korrelation der S-100B Werte zum Ausmaß (Volumen) der Kontusionsherde im CT [96]. Weiterhin konnten sie in ihrer Studie zeigen, dass bei einer diffusen Schädigung zweiten und dritten Grades die S-100B Werte höher ausfielen als bei einer nur leichten DAI. Wie in der vorliegenden Arbeit fanden sie höhere Werte für S-100B bei subduralen Hämatomen und Kontusionen als bei epiduralen Hämatomen. Im Zusammenhang mit einer subarachnoidalen Blutung zeigten sich signifikant höhere S-100B Werte als bei Patienten ohne SAB. Gleichzeitig resultierten diese Werte in einem ungünstigeren Outcome.

Da die meisten Kinder dieser Studie nur ein leichtes SHT erlitten, wurde nicht in allen Fällen ein initiales CT angefertigt. Die Indikation einer CT-Untersuchung bei Patienten mit nur leichtem Trauma wird von vielen Autoren immer noch kontrovers diskutiert. Aus diesem Grunde kann es besonders bei leichteren Verletzungen hilfreich sein, die Bestimmung von Protein S-100B als Marker einer zerebralen Schädigung unterstützend hinzuzuziehen. Risikopatienten nach leichtem SHT könnten so frühzeitig identifiziert werden und eine CT-Untersuchung veranlasst werden.

So sind auch *Ingebrigsten et al.* der Meinung, dass die Diagnose einer traumatischen Hirnschädigung nach einer nur leichten Schädel-Hirn-Verletzung sehr schwierig ist. CT oder MRT helfen bei der Diagnosefindung, indem sie strukturelle Schädigungen oft zuverlässig anzeigen [44-50]. Trotzdem wird eine Schädigung nicht in allen Fällen erkannt. Wie auch in dieser Studie kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass unauffällige Werte von Protein S-100B mit normalen CT-Befunden korrelierten. Dies lässt den Schluss zu, dass erhöhte S-100B Werte im Serum dazu verwendet werden könnten, Patienten für CT-Untersuchungen herauszufiltern.

Dieser Ansicht sind unter anderem auch *Bibertahler et al.*, die in ihren Untersuchungen ebenfalls signifikant höhere Werte für Protein S-100B bei pathologischen CT-Befunden fanden [15-18]. Die meisten der Patienten mit nur leichtem Schädel-Hirn-Trauma aber haben in der

Regel normale CT-Befunde (ca. 90%). In einer Studie mit über 1000 Patienten zeigte sich, dass unter Hinzuziehen der S-100B Konzentrationen zu den klinischen Befunden, die Notwendigkeit einer Routineuntersuchung mittels CT um 30 Prozent reduziert werden könnte. *Poli-de-Figueiredo et al.*, die unter anderem auch erhöhte S-100B Konzentrationen in der CT-positiven Gruppe herausfanden, sind gleichermaßen der Ansicht, dass ein Serummarker wie Protein S-100B helfen könnte, die Indikation für eine initiale computertomografische Untersuchung zu stellen, besonders in den Fällen mit leichten Schädel-Hirn-Traumata [94]. Gerade in Gegenden oder Ländern mit einer hohen Traumarate und gleichzeitig limitierten medizinischen Ressourcen (wie z.B. in Brasilien) erscheint diese Maßnahme außerordentlich wichtig, um Risiko-Patienten so früh wie möglich zu erkennen und dementsprechend zu behandeln.

Romner et al. sind ebenfalls davon überzeugt, dass erhöhte Serum-Werte für S-100B dazu benutzt werden können, Patienten für eine CT-Untersuchung herauszufiltern, da sich in ihrer Studie auch höhere S-100B Werte bei pathologischen CT-Befunden fanden (92%) [106].

Berger et al. betonen in ihren Untersuchungen, dass besonders bei kleinen Kindern die Indikation zur Computertomografie schwer zu stellen ist [12-13]. Zwar sind die physische Untersuchung, Einschätzung der Bewusstseinslage mittels GCS und die Befundung mittels CT auch bei pädiatrischem Patientengut der aktuelle Goldstandard um eine traumatische Hirnschädigung zu diagnostizieren, aber diese Verfahren sind wenig sensitiv bei nur leichter Schädigung. Hinzu kommt, dass die kleinen Patienten sich nicht verbal zu dem Unfallgeschehen äußern können, sowie meist fehlende klinische Symptome, vor allem bei Patienten bis zum Alter von zwei Jahren [24]. Laut *Jenny et al.* werden so bis zu einem Drittel der traumatischen Läsionen nicht erkannt oder falsch diagnostiziert, was natürlich zu einer erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrate führen kann [55].

Auch *Raabe et al.* betonen in ihrer Studie, dass es trotz der Ergebnisse der klinischen Untersuchung, CT und verbesserten Neuromonitorings schwierig bleibt, das Ausmaß einer primären Hirnschädigung und das Auftreten einer sekundären Schädigung zu quantifizieren [96-102].

In ihren zahlreichen Studien mit Patienten, die ein leichtes SHT erlitten, stellten *Ingebrigsten et al.* heraus, dass eine Diagnose mittels MRT um einiges sensitiver ist als mittels CT [44-50]. Dies gilt vor allem bei einer primären Hirnschädigung. Das CT zählt jedoch meist zur Standarduntersuchung nach einem leichten Trauma, besonders deshalb, weil vielerorts die

Magnetresonanztomografie nicht zur Verfügung steht. Durch ein MRT konnten beispielsweise Kontusionsherde und DAI festgestellt werden, die mittels CT nicht zu erkennen waren. In Kombination mit Protein S-100B, so die Autoren, ist die MRT-Untersuchung bestens geeignet, um strukturelle Hirnläsionen aufzufinden. *Ingebrigsten* stellte außerdem heraus, dass sensitive hirnspezifische Marker wie Protein S-100B geeignet und notwendig sind, um die weitere Entwicklung nach einer Kontusion hervor sagen zu können, besonders bei Patienten mit negativen radiologischen Befunden nach leichtem Schädel-Hirn-Trauma.

Allerdings sind auch Untersuchungen zu finden, in denen kein Zusammenhang zwischen S-100B Werten und den Auswertungen anhand der apparativen Diagnostik (z.B. SAB, Schädelfrakturen, Kontusionen) zu erkennen waren [111-112; 12-13].

Der Großteil aller Studien stellt jedoch eine signifikante Korrelation dieser beiden Parameter heraus, so dass es von Nutzen wäre, hinsichtlich dieser Thematik weitere Untersuchungen anzustellen.

4.7 Protein S-100B im Zusammenhang mit dem Outcome

Eine zentrale Rolle in dieser Studie spielte auch insbesondere die Frage nach dem Outcome: Haben Kinder, deren Werte für Protein S-100B erhöht waren ein schlechteres Outcome als diejenigen mit nicht als pathologisch einzustufenden Serumwerten?

Leider zeigte sich – wohl vor allem aufgrund der niedrigen Fallzahl zum einen und der großen Menge von Patienten mit einer nur leichten Schädel-Hirn-Verletzung zum anderen – nur eine Tendenz bezüglich der Korrelation zwischen Outcome und Protein S-100B Werten:

Im Mittel wiesen die Patienten mit posttraumatischen Residuen tendenziell höhere Werte von S-100B auf.

Die meisten anderen Studien kommen zu dem gleichen Ergebnis, zudem wird dort eine höhere statistische Signifikanz ermittelt.

So kommen beispielsweise *Rothoerl et al.* zu dem Ergebnis, dass Patienten mit gutem Outcome geringere S-100B Werte zeigen als diejenigen mit einem ungünstigen [111-112].

Laut *Ingebrigsten et al.* besitzen Patienten mit einem leichten Schädel-Hirn-Trauma generell eine bessere Prognose hinsichtlich des weiteren Krankheitsverlaufes [44-50]. Trotzdem konnte in den Untersuchungen nachgewiesen werden, dass erhöhte S-100B Werte bei diesem Patientengut mit einer erhöhten Inzidenz von postkommotionellen Symptomen einhergingen, sowie feststellbaren seitenungleichen neurologischen Funktionsausfällen. Bei schwerem Schädel-Hirn-Trauma dagegen konnten *Wiesmann* und *Woertgen* feststellen, dass bei gleichzeitigem Vorliegen von subarachnoidalen Blutungen eine signifikante Korrelation zwischen S-100B Werten und dem Outcome der Patienten bestand [142-146]. *Romner* und *Ingebrigsten* konnten in ihrer Studie zeigen, dass die Patienten, die durch das schwere Trauma verstarben, also diejenigen mit dem ungünstigsten Outcome, ohne Ausnahme Werte über 3,8 µg/l für S-100B aufwiesen (deutlich erhöht!) [106]. Zudem wurde festgestellt, dass bei der Hälfte dieser Patienten eine sekundäre Erhöhung der S-100B Serumwerte zu verzeichnen war. Anhand dieser Erhöhung kann man auf eine Verschlechterung des Zustandes im Rahmen einer sekundären Hirnschädigung mit nachfolgenden Komplikationen schließen. Auch *Raabe* konnte in Zusammenarbeit mit *Grolms* bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma zeigen, dass erhöhte S-100B Werte mit schlechtem Outcome korrelierten [96-98].

Rothoerl und *Woertgen* ermittelten die GOS nach durchschnittlich 19 Tagen und teilten die Patienten in drei verschiedene Kategorien ein: Patienten mit leichtem SHT, Patienten mit schwerem SHT und gutem Outcome, sowie Patienten mit schwerem SHT und schlechtem Outcome [112]. Die Werte für Protein S-100B in diesen drei Gruppen waren dabei signifikant verschieden, so dass die Autoren eine statistische Relevanz zwischen gutem Outcome und niedrigen S-100B Werten sowie ungünstigem Outcome und erhöhten S-100B Werten aufzeigen konnten.

Ingebrigsten et al. ermittelten das posttraumatische Beschwerdebild anhand des Rivermead Post Concussion Symptoms Questionnaire (siehe Anhang 7.6) nach durchschnittlich drei Monaten und verglichen dabei die Symptome mit denen vor dem Unfallereignis [44-50]. Sie kamen zu dem Schluss, dass erhöhte Werte für S-100B möglicherweise mehr auf die „post concussion symptoms“ zurückzuführen sind, die von einem leichten Schädel-Hirn-Trauma hervorgerufen werden, als diejenigen Beschwerdebilder psychologischen Ursprungs. Die S-100B positiven Patienten berichteten generell über mehr pathologische Symptome anhand der Klassifizierung des RPCSQ als die der negativen Gruppe. Dies galt vor allem im somatischen und kognitiven Bereich. In einer anderen Studie ermittelten die Autoren

prozentual häufiger auftretende posttraumatische Beschwerden in der S-100B positiven Gruppe (67%) als in der S-100B negativen Gruppe (36%).

In Zusammenarbeit mit *Waterloo* wurde ebenfalls festgestellt, dass erhöhte S-100B Werte mit erhöhtem Auftreten von Postkommotionssyndromen einhergehen [50]. Das Outcome wurde hier nach zwölf Monaten ermittelt. Die Autoren nahmen anhand der Auswertungen an, dass erhöhte Protein S-100B Werte einen prognostischen und prädikativen Wert für andauernde und langfristig anhaltende neurokognitive Abnormalitäten nach leichtem Schädel-Hirn-Trauma zu haben scheinen. Laut zahlreicher Studien [25; 59; 87; 114] entwickelt sich selbst beim leichten SHT ein postkommotionelles Syndrom. Protein S-100B könnte hilfreich sein, diese Fälle zu frühzeitig zu erkennen, da CT- oder MRT-Untersuchungen diesbezüglich keine Vorhersagen erlauben [66].

4.8 Protein S-100B im Vergleich mit anderen Markern

In zahlreichen Studien wurde Protein S-100B als potentieller Marker einer Hirnschädigung hervorgehoben. Im Vergleich zu anderen biochemischen Markern scheint es für die Einschätzung der Schwere des Traumas und für den weiteren Krankheitsverlauf überlegen zu sein. Weitere, oft untersuchte Marker sind beispielsweise NSE (neuronenspezifische Enolase) und GFAP (glial fibrillary acid protein). CK (Creatine Kinase), CK-BB (Creatine-Kinase BB Isoenzym), Glutamat und MBP (myelin basic protein) wurden anfangs als Indikator einer strukturellen Hirnschädigung untersucht, aber für wenig aussagekräftig und praktikabel befunden.

CK-BB ist ein Enzym, das sowohl in Astrozyten als auch in Neuronen zu finden ist; die Halbwertszeit beträgt weniger als zehn Stunden. Nur wenige Autoren, wie z.B. die Gruppe um *Kruse* oder *Bakay* [10; 62], stellten in ihrer Arbeit dieses Isoenzym als möglichen Marker für ein Trauma heraus. Dabei zeigten *Kruse et al.*, dass das Platzieren eines lateralen ventrikulären Katheters ebenfalls eine Erhöhung der Markerwerte, verursacht durch Kontamination der zerebrospinalen Flüssigkeit, bewirken kann [62]. Dies macht Kreatin-Kinase BB eher zu einem ungeeigneten Marker, da unter Umständen der erhöhte Wert einen Verdacht auf ein schweres Trauma lenken könnte, ohne dass derartige Schädigungen vorliegen. Auch *Ingebrigsten et al.* bewerteten CK-BB als zu unsicher im Hinblick auf die Diagnostik im Rahmen einer Hirnschädigung [44-50]. Laut *Johnsson* und *Vollmer* sind neben Kreatin-Kinase BB weiterhin Adenylat Kinase, Aspartat Aminotransferase und Lactat Dehydrogenase als Marker

ungeeignet, da sie aufgrund mangelnder Spezifität keine nützlichen Informationen für die Diagnose und die Behandlung bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma liefern können [56; 134]. *Raabe et al.* sind der Ansicht, dass NSE ebenfalls nicht als hirnspezifischer Marker angesehen werden kann, da der Ursprung dieses Enzyms immer noch weitgehend unklar ist [96-102].

Der Autor bezeichnet weiterhin in seinen Studien Protein S-100B als deutlich überlegen hinsichtlich der Vorhersagekraft des Outcomes im Vergleich zu NSE, da S-100B eine weitaus höhere Sensitivität und Spezifität besitzt. Auch *Berger et al.* kommen in ihrer Studie über Kinder mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma zu dem Ergebnis, dass S-100B besser als NSE als Marker einer Schädigung geeignet ist (NSE war dort nur fast überall erhöht, S-100B in allen Fällen) [12, 13]. *Hardemark et al.* stellten fest, dass die NSE Werte zwar nach arteriellem Verschluss höher waren als die von Protein S-100B, bei traumatischen Hirnschädigungen aber sehen sie S-100B ebenfalls als Marker im Vorteil [39].

Andere Autoren bewerten dagegen NSE als durchaus positiv; diese Studien liegen allerdings schon einige Zeit zurück und beziehen sich nicht nur auf isolierte Schädel-Hirn-Traumata [38; 56; 92; 109; 147].

Woertgen und *Rothoerl* sehen aufgrund ihrer Untersuchungen S-100B als Marker für die primäre Schädigung des Nervensystems bei Traumapatienten, NSE für die sekundäre Schädigung, als relevant an [143]. Nach *Persson* sind sowohl NSE als auch S-100B brauchbare Marker bei einer zellulären Hirnschädigung im Allgemeinen (nicht nur im Zusammenhang mit einem Trauma) [92].

Eine Erklärung für diese zahlreichen unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse bezüglich NSE, versuchten *Woertgen et al.* in ihrer Studie zu finden [145]. Nach experimenteller traumatischer Hirnverletzung bei Ratten zeigte sich, dass die Serumwerte von GFAP, S-100B und NSE signifikant erhöht waren. NSE zeigte sich dabei als zeitabhängig korrelierend mit dem Schweregrad der Hirnverletzung, die beiden anderen Marker nicht. Die höchsten NSE Werte wurden sechs Stunden nach dem Trauma ermittelt [70], S-100B und GFAP eine Stunde nach dem Trauma. Auswertend kamen sie zu dem Schluss, dass NSE nur die direkte neuronale Schädigung nach dem Trauma in einem zeitabhängigen Muster zu reflektieren scheint. Das klinische Outcome ist jedoch abhängig vom neuronalen und glialen Schaden. Dies könnte erklären, warum in anderen Studien NSE als alleiniger prognostischer Marker nicht die gewünschten Ergebnisse brachte.

Aufgrund der unterschiedlichen Verteilung in Gliazellen (S-100B) und Neuronen (NSE), verschiedener Reaktions- und Halbwertszeiten sowie auch präanalytischer Störfaktoren kann

im Einzelfall sowohl NSE als auch S-100B der geeignetere Marker sein. Da Protein S-100B eine kürzere Halbwertszeit als NSE besitzt und damit eine andere Kinetik, ist es besser zur früheren Erkennung kleinerer Schäden geeignet und in dem Bereich sensitiver als NSE. Darüber hinaus konnte man feststellen, dass zwar ein Zusammenhang zwischen der NSE Serumkonzentration und dem Ausmaß der zerebralen Läsion besteht, aber keine Korrelation zwischen NSE und S-100B Werten. Beide Marker können additive Informationen liefern und sind kombiniert angewendet sinnvoll.

Eine interessante Studie von *Leviton et al.* untersucht die meist erforschten Marker NSE, GFAP und Protein S-100B im Vergleich bei Kindern und Neugeborenen und kommt zu dem Ergebnis, dass eine Erhöhung dieser Markerwerte das Risiko einer Hirnschädigung anzeigen kann [67]. Laut *Leviton* sollte der ideale biochemische Marker sowohl eine hohe Sensitivität als auch eine hohe Spezifität besitzen. Die Konzentration im Serum sollte also bei gesunden Personen nicht erhöht sein und ebenfalls nicht bei Personen, die andere Schädigungen außerhalb des Gehirns aufweisen. So betrachtet sind weder NSE noch Protein S-100B hirnspezifisch, da sie auch in anderen Geweben vorkommen (z.B. Thymus, Niere, Lymphknoten). Um ein isoliertes Schädel-Hirn-Trauma zu analysieren ist Protein S-100B dennoch geeignet und kann als ausreichend spezifisch für zerebrale Erkrankungen angesehen werden, sofern man Vorerkrankungen, wie z.B. maligne Melanome oder Trisomie 21, bei diesen Patienten ausschließt. NSE ist hauptsächlich im Zytoplasma von Neuronen lokalisiert. Werte dieses glykolytischen Enzyms über 10 µg/l gelten als pathologisch [98]. Anders als GFAP und Protein S-100B ist NSE von Hämolyse betroffen [67]. Dies kann zu erhöhten Werten und damit zu falschen Ergebnissen bei Patienten führen, bei denen kein Anhaltspunkt für eine akute Hirnschädigung vorliegt.

Nach einem Schädel-Hirn-Trauma korrelieren sowohl die S-100B als auch die GFAP Werte innerhalb der ersten sechs posttraumatischen Stunden [82]. Danach fallen die GFAP Werte rapide ab, wohingegen die S-100B Werte über Tage konstant bleiben.

Pelinka et al. kommen zu dem Ergebnis, dass sowohl GFAP als auch S-100B brauchbare noninvasive Marker darstellen, um eine Hirnschädigung festzustellen [91]. Schwierigkeiten ergeben sich lediglich bei multiplen Traumen oder Schockzuständen.

Leviton et al. stellen in ihrer Arbeit zusammenfassend fest, dass GFAP ein sensitiverer Marker einer Hirnschädigung bei Patienten mit kleineren lakunaren Läsionen oder „minor strokes“ zu sein scheint [67]. Protein S-100B dagegen ist NSE im Hinblick auf das langfristige neurologische Outcome überlegen, sowohl nach einem Schädel-Hirn-Trauma als auch nach

einem Schlaganfall. Dies deckt sich mit den oben erwähnten Aussagen von *Raabe et al.* [96-102].

Abschließend lässt sich sagen, dass sowohl GFAP als auch NSE geeignete Marker einer strukturellen Schädigung des Gehirns sind. Protein S-100B ist jedoch der vielversprechendste Marker im Hinblick auf die Prognose und den Schweregrad nach einem Schädel-Hirn-Trauma.

5 Zusammenfassung

Protein S-100B als Serummarker der zerebralen Schädigung bei pädiatrischen Schädel-Hirn-Verletzungen

5.1 Einleitung

Protein S-100 ist ein Calcium-bindendes Protein, das die Aktivität seiner Zielproteine moduliert. Der Aufgabenbereich umfasst die Regulation von Zellwachstum und Zellstrukturbildung. Entdeckt wurde es im Jahre 1965 von B.W. Moore, der es erstmals aus Rinderhirn isolierte. Seinen Namen erhielt es aufgrund seiner Löslichkeit in 100% gesättigtem Ammoniumsulfat bei neutralem pH-Wert. Protein S-100 besteht aus mehreren Untereinheiten, von denen S-100B nur im Hirngewebe vorkommt, hauptsächlich im Zytosol von Gliazellen. Bei astroglialer Zerstörung und konsekutiver Störung der Blut-Hirn-Schranke können erhöhte Konzentrationen von Protein S-100B im Serum gemessen werden. Durch seine spezifische Herkunft besitzt Protein S-100B einen potentiellen Wert als biochemischer Marker einer strukturellen Hirnschädigung.

Ziel dieser Studie ist die Überprüfung des posttraumatischen Protein S-100B Serumspiegels bezüglich seiner Korrelation mit dem Schweregrad kindlicher Schädel-Hirn-Verletzungen und deren Prognose.

5.2 Methodik

In Form einer prospektiven Studie wurden insgesamt 45 Kinder (23 Jungen und 22 Mädchen) zwischen 4 Monaten und 17 Jahren (Mittelwert 7,64 Jahre) mit Hirnverletzungen unterschiedlicher Schweregrade untersucht, bei denen innerhalb der ersten 20 posttraumatischen Stunden mittels eines immunoluminometrischen Assays die Protein S-100B Serumkonzentration bestimmt wurde.

Der Normalbereich für Protein S-100B liegt bei $< 0,15 \mu\text{g/l}$. Werte zwischen $0,15$ und $0,5 \mu\text{g/l}$ gelten als leichtgradig erhöht, Werte über $0,5 \mu\text{g/l}$ als deutlich erhöht.

Die S-100B-Werte wurden mit den klinischen Daten und dem posttraumatischen Outcome (Nachbeobachtungszeit mindestens 6 Monate) korreliert. Die statistischen Signifikanzberechnungen erfolgten mittels des Fisher-Exact-Tests.

5.3 Ergebnisse

Die gemessenen S-100B Werte lagen zwischen 0,05 und 3,05 µg/l (Mittelwert 0,46 µg/l). Die mittlere Latenzzeit der posttraumatischen Protein S-100B Bestimmung betrug 5 Stunden. 38 % der Kinder zeigten leichtgradige Erhöhungen ($\geq 0,2$ - $0,5$ µg/l), 29 % deutliche Erhöhungen ($> 0,5$ µg/l).

Niedrige Punktwerte in der initialen Glasgow-Coma-Scale (GCS) bedeuteten im Mittel höhere Werte für Protein S-100B. Ein initialer GCS-Wert von unter 8 ging in allen Fällen mit S-100B Werten über 0,5 µg/l einher ($p=0,005$).

In Fällen ohne Verlust des Bewusstseins, bzw. maximal einer leichten Eintrübung des Bewusstseins (Lange-Cosack I-II) lagen die S-100B Werte im Mittel niedriger als bei Vorliegen eines Bewusstseinsverlustes (III-IV). Ein Bewusstseinsverlust ging immer mit einem S-100B Wert von mindestens 0,2 µg/l einher ($p=0,04$), meist lag der Wert über 0,5 µg/l ($p=0,015$).

25 Kinder erhielten eine Computer- und /oder Magnetresonanztomographie. Hier zeigten sich erhöhte S-100B Werte vor allem bei schweren Kontusionen und Subduralblutungen. Den höchsten Wert (3,05 µg/l) wies ein Kind mit ausgedehnten diffusen axonalen Verletzungen auf. Bei 38 der 45 Patienten konnte nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 27,5 Monaten das neurologische Outcome (Glasgow Outcome Scale, GOS) erhoben werden. 8 Kinder (21 %) wiesen neurologische Residuen auf, vor allem Koordinationsstörungen und Verlangsamungen im Sinne eines Psychosyndroms, 1 Kind verstarb im Akutverlauf an einem malignen Hirnödem. Die Kinder mit posttraumatischen Residuen / Behinderungen wiesen im Mittel tendenziell höhere Werte für Protein S-100B auf.

5.4 Diskussion und Schlussfolgerung

Die unterschiedlichen Beschwerdebilder und Residualzustände nach leichten und schweren Schädel-Hirn-Verletzungen lassen sich anhand der etablierten klinischen, neurophysiologischen und neuroradiologischen Prognosemarker bislang nur bedingt vorhersagen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen gute Korrelation des Serum S-100B Wertes mit der Schwere und Dauer der initialen Bewusstseinsstörung sowie dem Ausmaß der hirnparenchymatösen Läsionen. Die Aussagekraft bezüglich des posttraumatischen Outcomes ist aufgrund der Fallzahl und der zu einem großen Teil einbezogenen leichten Schädel-Hirn-Verletzungen begrenzt.

Die Untersuchungsergebnisse unterstützen die bei Erwachsenen erhobenen Daten und zeigen, dass Protein S-100B auch im Kindesalter einen viel versprechenden Parameter zur Objektivierung einer akuten Hirnschädigung darstellt und bereits zu einem frühen posttraumatischen Zeitpunkt einen Beitrag zur Beurteilung des Schweregrades und der Prognose von Schädel-Hirn-Verletzungen leisten kann. Der posttraumatische Protein S-100B Serumwert bringt hier als biochemischer Marker eine zusätzliche Information und kann so bei der Einschätzung und Initiierung von diagnostischen, therapeutischen, rehabilitativen und Follow-up-Maßnahmen hilfreich sein.

**Protein S-100B as a serum marker of brain damage
in paediatric craniocerebral injuries**

Introduction

Protein S-100 is a calcium-binding protein that modulates the activity of its target proteins. Its spectrum of tasks comprises the regulation of cell growth and cell structure formation. The protein was discovered in 1965 by B.W. Moore, who first isolated it from the brains of bovine animals. It was given this name on the basis of its solubility in 100%-saturated ammonium sulphate at a neutral pH value. Protein S-100 consists of several sub-units, including S-100B, which occurs only in brain tissue, mainly in the cytosol of glial cells. Elevated serum concentrations of the S-100B protein are measured following astroglial destruction and consecutive disruption of the blood-brain barrier. The specific origin of the S-100B protein makes it potentially valuable as a biochemical marker of structural brain damage.

The purpose of this study is to examine the post-traumatic serum level of protein S-100B in terms of its correlation with the severity and prognosis of paediatric craniocerebral injuries.

Methods

The research was carried out as a prospective study, in which the serum concentration of the S-100B protein was determined by immunoluminometric assay in a total of 45 children (23 male, 22 female) aged between 4 months and 17 years (mean 7.64 years) with brain injuries of varying degrees of severity, carried out within the first 20 hours after occurrence of the trauma. The normal level of protein S-100B is around $< 0.15 \mu\text{g/L}$. Values between 0.15 and $0.5 \mu\text{g/L}$ are regarded as slightly elevated. Levels in excess of $0.5 \mu\text{g/L}$ are regarded as significantly elevated.

These S-100B values were correlated with the clinical data and post-traumatic outcome (follow-up period of at least 6 months). Statistical significance calculations were performed with Fisher's exact test.

Results

The measured S-100B values were between 0.05 and $3.05 \mu\text{g/L}$ (mean value $0.46 \mu\text{g/L}$). The mean latency period for the post-traumatic determination of protein S-100B was 5 hours.

Some 38% of the children displayed slight increases (≥ 0.2 - $0.5 \mu\text{g/L}$), and 29% significant increases ($> 0.5 \mu\text{g/L}$).

Initial low point scores on the Glasgow coma scale (GCS) tended on average to be associated with higher protein S-100B values. An initial GCS value of less than 8 was in all cases associated with S-100B values of above $0.5 \mu\text{g/L}$ ($p=0.005$).

The S-100B values were lower on average in cases where there was no loss of consciousness or no more than slight cloudiness of consciousness (Lange-Cosack I-II) than where the victim had suffered a loss of consciousness (III-IV). Loss of consciousness was in all cases associated with an S-100B value of at least $0.2 \mu\text{g/L}$ ($p=0.04$), and levels were mostly above $0.5 \mu\text{g/L}$ ($p=0.015$).

A total of 25 children underwent a computer and/or magnetic resonance tomography procedure. In these cases, elevated S-100B values were associated mainly with severe contusions and subdural bleeding. The highest value ($3.05 \mu\text{g/L}$) was in a child with extensive diffuse axonal injuries.

The neurological outcome was determined for 38 of the 45 patients, after an average follow-up period of 27.5 months (Glasgow outcome scale, GOS). Eight children (21%) displayed residual neurological effects, mainly in the form of coordination problems and slowness as a psychosyndrome, and one child died in the acute phase of a malignant cerebral oedema. The children with post-traumatic residual effects/impairments tended on average to have higher values for protein S-100B.

Discussion

At present, the various disorders and residual conditions following mild and severe craniocerebral injuries can be predicted with only a limited degree of success on the basis of established clinical, neurophysiological and neuroradiological prognosis markers. The results of this study show a high correlation between the serum S-100B value and the severity and duration of initial consciousness impairment and the extent of the cerebral parenchymal lesions. Given the small number of cases and preponderance of mild craniocerebral injuries in this study, only limited conclusions can be drawn on the linkages with post-traumatic outcomes.

These research results support the data collected from adult patients, and show that protein S-100B is also a very promising parameter in paediatric care for the objectification of acute brain damage, with a potentially valuable role in determining the severity and prognosis of craniocerebral injuries already at an early post-traumatic stage. The post-traumatic serum value

of the S-100B protein provides additional information as a biochemical marker, and may therefore be helpful for the assessment and initiation of diagnostic, therapeutic, rehabilitation and follow-up measures.

6 **Abkürzungen**

SHT	Schädel-Hirn-Trauma
GCS	Glasgow Coma Scale
GOS	Glasgow Outcome Scale
KOS	Koma Outcome Scale
FMOS	Frankfurt Mental Outcome Scale
RPCSQ	Rivermead Post Concussion Symptoms Questionnaire
BE	Blutentnahme
GFAP	Glial Fibrillary Acidic Protein
kDA	Kilo Dalton
µg/l	Mikrogramm pro Liter
CT	Computertomographie / Computertomogramm
o.p.B.	ohne pathologischen Befund
MRT	Magnetresonanztomographie
EDH	Epidurales Hämatom
SDH	Subdurales Hämatom
SAB	Subarachnoidalblutung
DAI	Diffuse Axonal Injury
SEP	Somatosensibel Evozierte Potentiale
AEP	Akkustisch Evozierte Potentiale
MS	Multiple Sklerose
EEG	Elektroenzephalographie / Elektroenzephalogramm
Reha	Rehabilitation
L-C	Lange-Cosack
NSE	Neuronen-spezifische Enolase
CK	Creatine Kinase (Kreatin Kinase)
CK-BB	Creatine Kinase Isoenzym BB
ICP	Intracranial Pressure (intrakranieller Druck)

7 Anhang / Tabellen

7.1 Glasgow Coma Scale (GCS) / erweiterte Form [126]

Augenöffnen

- A1: kein Augenöffnen
- A2: auf Schmerz
- A3: auf Anruf
- A4: spontan

Verbale Antwort (> 24 Monate)

- V1: keine Lautäußerung
- V2: nur Laute
- V3: Antwort inadäquat – Wortsalat
- V4: spricht unverständlich – ist verwirrt, desorientiert
- V5: spricht verständlich – ist orientiert

Verbale Antwort (< 24 Monate) (nach Frankfurter GCS)

- V1: kein Kontakt – keine Antwort auf visuelle, akustische o. sensorische Reize
– kein Schreien o. Laute
- V2: motorische Unruhe – nicht erweckbar
- V3: nur zeitweise erweckbar, trinkt/isst nicht/Bedrohreflex fehlt (ab 4. LM)
- V4: fixiert inkonstant – erkennt nicht sicher
- V5: fixiert – erkennt – verfolgt – lacht

Motorische Antwort

- M1: keine motorische Antwort auf Schmerz
- M2: Streckung aller 4 Extremitäten auf Schmerz: Dezerebrationshaltung
- M3: Beugung der Arme, Strecken der Beine auf Schmerz: Dekortikationsh.
- M4: ungezielte Beugebewegungen auf Schmerz
- M5: gezielte Abwehr auf Schmerz
- M6: greift gezielt – befolgt Aufforderung prompt motorisch

Okulomotorik (als zusätzlicher Parameter der erweiterten Frankfurter GCS)

- OM1: keine Augenreflexbewegungen auslösbar – Ausfall des Lichtreflexes beider Pupillen
- OM2: disjugierte Augenreflexbewegungen
- OM3: konjugierte tonische Augenbewegungen beim Auslösen des okulozephalen und des vestibulookulären Reflexes
- OM4: konjugierte Augenbewegungen – prompte Pupillenlichtreaktion

7.2 Score nach Lange-Cosack [64, 65]

- | | |
|------|--|
| I. | keine Bewusstseinsstörung |
| II. | Bewusstseinsintrübung |
| III. | Bewusstlosigkeit bis zu 1 Stunde |
| IV. | Bewusstlosigkeit über 1 Stunde bis zu 24 Stunden |
| V. | Bewusstlosigkeit von mehr als einem Tag bis zu einer Woche |
| VI. | Bewusstlosigkeit über eine Woche |

7.3 Glasgow Outcome Scale (GOS) [53,54]

- | | |
|----|--|
| 1. | Patient verstorben |
| 2. | persistierender vegetativer Status |
| 3. | schwer behindert (zur Bewältigung des täglichen Lebens auf ständige fremde Hilfe angewiesen) |
| 4. | mäßig behindert |
| 5. | keine/minimale Behinderung |

7.4 Koma Outcome Score (KOS) nach Jennet [53,54]

1. Death
2. Vegetative State:
non-sentient, not obeying commands, no verbal contact, no meaningful response; may have sleep-wake rhythm, may have spontaneous eye opening and ability to follow moving objects, may swallow food

Severe Disability: conscious, but dependent

3. Communication is possible, minimally by emotional response, total or almost total dependency with regard to activities of daily life
4. Partial independence in activities of daily life, may require assistance for only one activity, such as dressing; many evident posttraumatic complaints and/or signs; resumption of former life and work not possible

Moderate Disability, independent, but disabled

5. Independence in activities of daily life; for instance, can travel by public transport; not able to resume previous activities either at work or socially; despite evident posttraumatic signs, resumption of activities at a lower level is often possible
6. Posttraumatic signs are present, which, however, allow resumption of most former activities, either full-time or part time

Good recovery

7. Capable of resuming normal occupational and social activities; there are minor physical or mental deficits or complaints
8. Full recovery without signs or symptoms

7.5 Frankfurt Mental Outcome Scale (FMOS) [52]

Mental Outcome Scale – FMOS nach Jacobi

- I normale Entwicklung
- II Entwicklungsknick, 1 Klasse verloren
- III Schultyp gewechselt, 2 Klassen verloren
- IV Sonderschüler
- V praktisch bildbar
- VI schwerste mentale Retardierung

7.6 Rivermead Post Concussion Symptoms Questionnaire [60]

- 0. not experienced at all
- 1. no more of a problem
- 2. a mild problem
- 3. a moderate problem
- 4. a severe problem

- | | |
|--|-------------------------------|
| ➤ Headaches | Kopfschmerzen |
| ➤ Feelings of dizziness | Schwindel |
| ➤ Nausea and/or vomiting | Übelkeit/Erbrechen |
| ➤ Noise sensitivity, early upset by loud noise | Geräuschempfindlichkeit |
| ➤ Sleep disturbance | Schlafstörungen |
| ➤ Fatigue, tiring more easily | Ermüdung/Eerschöpfung |
| ➤ Being irritable, easily angered | Gereiztheit |
| ➤ Feeling depressed or tearful | Depression/Weinerlichkeit |
| ➤ Feeling frustrated or impatient | Frustration/Ungeduld |
| ➤ Forgetfulness, poor memory | Vergesslichkeit |
| ➤ Poor concentration | Konzentrationsschwierigkeiten |
| ➤ Taking longer to think | verlangsamtes Denken |

- | | |
|---|----------------------|
| ➤ Blurred vision | verschwommenes Sehen |
| ➤ Light sensitivity, easily upset by bright light | Lichtempfindlichkeit |
| ➤ Double vision | Doppelbilder |
| ➤ Restlessness | Unruhe/Rastlosigkeit |
| ➤ Other difficulties (2) | Sonstiges (2) |

Rivermead Post Concussion Symptoms Questionnaire

Kopfschmerzen	0	1	2	3	4
Schwindel	0	1	2	3	4
Übelkeit/Erbrechen	0	1	2	3	4
Geräuschempfindlichkeit	0	1	2	3	4
Schlafstörungen	0	1	2	3	4
Ermüdung/Eerschöpfung	0	1	2	3	4
Gereiztheit	0	1	2	3	4
Depression/Weinerlichkeit	0	1	2	3	4
Frustration/Ungeduld	0	1	2	3	4
Vergesslichkeit	0	1	2	3	4
Konzentrationsschwierigkeiten	0	1	2	3	4
Verlangsamtes Denken	0	1	2	3	4
Verschwommenes Sehen	0	1	2	3	4
Lichtempfindlichkeit	0	1	2	3	4
Doppelbilder	0	1	2	3	4
Unruhe/Rastlosigkeit	0	1	2	3	4
	0	1	2	3	4
	0	1	2	3	4

7.7 Fragebogen im Rahmen der Nachuntersuchung / Auswertung Outcome

Folgender Fragebogen wurde den Patienten bzw. deren Eltern entweder zugeschickt oder telefonisch ausgewertet:

Nachuntersuchung von Patienten mit leichten und schweren Schädel-Hirn-Verletzungen

Liebe Patienten, liebe Patienteneltern,

vor einigen Monaten bzw. Jahren war Ihr Kind bei uns wegen einer Schädelverletzung bzw. Gehirnerschütterung in Behandlung.

Im Rahmen einer wissenschaftlichen Untersuchung würden wir gerne von Ihnen wissen, wie und ob Ihr Kind sich seit dem Unfallereignis verändert hat.

Nach einer Schädel-Hirn-Verletzung können verschiedene Symptome auftreten, die unterschiedliche Beeinträchtigungen hervorrufen.

Wir möchten Sie daher bitten, sich einige Minuten Zeit für den Fragebogen zu nehmen und ihn ausgefüllt an uns zurückzusenden. Damit helfen Sie uns, wichtige Informationen über Schädel-Hirn-Verletzungen zu sammeln und auszuwerten, so dass andere Patienten und Ärzte von diesen Untersuchungsergebnissen profitieren können. Bitte geben Sie für eventuelle Rückfragen Ihre Telefonnummer an, unter der wir Sie erreichen können.

Vielen Dank für Ihre Bemühungen.

Angaben zur schulischen Entwicklung:

(Zutreffendes bitte ankreuzen; falls Ihr Kind noch nicht eingeschult sein sollte, lassen Sie diese Fragen bitte unbeantwortet)

Wie verlief die schulische Entwicklung Ihres Kindes nach dem Unfall / der Schädel-Verletzung?

1. normale schulische Entwicklung
2. einmal sitzengeblieben / Entwicklungsknick
3. zweimal sitzengeblieben / Schultyp gewechselt
4. Sonderschule
5. Schulbesuch nicht mehr möglich (geistig schwer eingeschränkt)

Allgemeine Angaben:

Leidet Ihr Kind seit dem Unfall / der Schädelverletzung vermehrt an einer oder mehreren der aufgeführten Beeinträchtigungen?

Bitte vergleichen Sie dabei die jetzige Situation mit der vor dem Unfall, da viele der genannten Symptome auch im normalen Alltag auftreten können.

Bitte geben Sie dabei auch die Intensität der Störung an (ankreuzen).

Art der Beeinträchtigung	Nein	Leicht	Mittel	Schwer	Extrem
Kopfschmerzen					
Schwindel					
Übelkeit / Erbrechen					
Geräuschempfindlichkeit					
Schlafstörungen					
Ermüdung / Erschöpfung					
Gereiztheit					
Depression / Weinerlichkeit					
Frustration / Ungeduld					
Vergesslichkeit					
Konzentrationsschwierigkeiten					
Verlangsamtes Denken					
Verschwommenes Sehen					
Lichtempfindlichkeit					
Doppelbilder					
Unruhe / Rastlosigkeit					
Koordinationsstörung					
Epilepsie / Krampfanfälle					
Sonstiges (.....)					

8 Literatur

1. Akhtar JI, Spear RM, Senac MO, Peterson BM, Diaz SM
Detection of traumatic brain injury with magnetic resonance imaging and S-100B protein in children, despite normal computed tomography of the brain.
Pediatr Crit Care Med 2003 Jul; 4(3): 391-2
2. Albrechtsen M, Massaro A, Bock E
Enzyme-linked immunosorbent assay for the human glial fibrillary acidic protein using a mouse monoclonal antibody.
J Neurochem 1985; 44(2): 560-566
3. Astudillo R, Van der Linden J, Radegran K, Hansson LO, Aerg B
Elevated serum levels of S-100 after deep hypothermic arrest correlate with duration of circulatory arrest.
Eur J Cardiothorac Surg 1996; 10: 1107-1113
4. Aurell A, Rosengren LE, Karlsson B, Olsson JE, Zbornikova V, Haglid KG
Determination of S-100 and glial fibrillary acidic protein concentrations in cerebrospinal fluid after brain infarction.
Stroke (a journal of cerebral circulation) 1991; 22(10): 1254-8
5. Aurell A, Rosengren LE, Wikkelsö C, Nordberg G, Haglid KG
The S-100 protein in cerebrospinal fluid: a simple ELISA method.
J Neurol Sciences 1989, 89(2-3): 157-64
6. AWMF-Leitlinie Schädelhirntrauma der Gesellschaft für Neuropädiatrie, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 022/015
7. AWMF-Leitlinie Primärversorgung von Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 001/006
8. AWMF-Leitlinie Neurologie: Leichtes Schädel-Hirn-Trauma

9. AWMF-Leitlinie Kinderheilkunde/Neurologie: Schädelhirntrauma im Kindesalter
10. Bakay RAE, Ward AA
Enzymatic changes in serum and cerebrospinal fluid in neurological injury.
J Neurosurg 1983; 58: 27-37
11. Balestreri M, Czosnyka M, Chatfield DA et al.
Predictive value of Glasgow coma scale after brain trauma: change in trend over the past ten years.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 161-162
12. Berger RP, Pierce MC, Wisniewski SR, Adelson PD, Clark RSB, Ruppel RA, Kochanek PM
Neuron-Specific Enolase and S100B in Cerebrospinal Fluid After Severe Traumatic Brain Injury in Infants and Children.
Pediatrics Vol.109 No.2 February 2002
13. Berger RP, Pierce MC, Wisniewski SR, Adelson PD, Kochanek PM
Serum S100B Concentrations Are Increased after Closed Head Injury in Children: A Preliminary Study.
J Neurotrauma 2002 Nov; 19(11): 1405-9
14. Bertsch T, Casarin W, Kretschmar M, Zimmer W, Walter S, Sommer C, Muehlhauser F, Ragoschke A, Kuehl S, Schmidt R, Eden BP, Nassabi C, Nichterlein T, Fassbender K
Protein S-100B: a serum marker for ischemic and infectious injury of cerebral tissue.
Clin Chem Lab Med 2001; 39(4): 319-23

15. Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer KJ, Kroetz M, Mussack T, Kanz KG, Hoecherl EF, Jonas F, Marzi I, Leucht P, Jochum M, Mutschler W
Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study.
Shock, 2006 May; 25(5): 446-53
16. Biberthaler P, Mussack T, Kanz KG, Linsenmeier U, Pfeifer KJ, Mutschler W, Jochum M
Identification of high-risk patients after minor craniocerebral trauma.
Measurement of nerve tissue protein S 100.
Unfallchirurg, 2004 Mar; 107(3): 197-202
17. Biberthaler P, Mussack T, Wiedemann E, Kanz KG, Koelsch M, Gippner-Steppert C, Jochum M
Evaluation of S-100b as a specific marker for neuronal damage due to minor head trauma.
World J Surg 2001 jan; 25(1): 93-97
18. Biberthaler P, Mussack T, Wiedemann E, Kanz KG, Mutschler W, Linsenmaier U, Pfeifer KJ, Gippner-Steppert C, 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 Apr; 7(4): 164-70
19. Bruce DA, Schut L, Bruno LA, Wood J, Sutton LN
The outcome from severe head injuries with intensive management.
J Neurosurgery 1979; 48: 679-688
20. Bundesverband der Unfallkassen (BUK)
Statistik-Info zum Schülerunfallgeschehen 2000.
München, 2001

21. Crawford S, Winden FJ, Wade DT
The Rivermead head injury follow up questionnaire: a study of a new rating scale and other measures to evaluate outcome after head injury.
J Neurol, Neurosurg, Psychiatry 1996
22. Delank H-W, Gehlen W
Neurologie.
Thieme Verlag, 2006 (11., korrigierte Auflage)
23. Dimopoulou I, Korfias S, Dafni U, Anthi A, Psachoulia C, Jullien G, Sakas E, Roussos C
Protein S-100b serum levels in trauma-induced brain death.
Neurology 2003 Mar 25; 60(6): 947-51
24. Durham S, Clancy R, Leuthardt, E
CHOP infant coma scale (“infant face scale”): a novel coma scale for children less than two years of age.
Journal of Neurotrauma 17 (2000): 729-737
25. Edna TH
Disability 3-5 years after minor head injury.
J Oslo City Hosp 1987; 7: 41-48
26. Elting JW, de Jager AEJ, Teelken AW, Schaaf MJ, Maurits NM, van der Naalt J, Sibinga CTS, Sulter GA, De Keyser J
Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury.
Journal of the Neurological Sciences 181 (2000) 104-110
27. Eng LF
The glial fibrillary acidic protein.
In: Proteins of the nervous system, 2nd edition, Raven Press, New York 1980; 85-117

28. Eng LF, Ghirnikar RS, Lee YL
Glial fibrillary acidic protein: GFAP - thirty-one years (1969-2000).
Neurochemical Research 2000; 25(9-10): 1439-51
29. Enochsson L, Carlsson-Sanz S, van der Linden J
The influence of alcohol and time on the s-100B levels of patients with minor head injury.
Eur J Neurol 2005 Jun; 12(6): 445-8
30. Feldman SE, Klinger E
Short cut calculation of the Fisher-Yates exact test.
Psychometrika 1963; 28: 289-291
31. Flade A, Limbourg M
Frauen und Männer in der mobilen Gesellschaft. Zu den Ursachen des unterschiedlichen Mobilitätsverhaltens von Männern und Frauen.
Opladen, 1999; 137-154
32. Funk W, Fassmann H
Beteiligung, Verhalten und Sicherheit von Kindern und Jugendlichen im Straßenverkehr.
Bericht der Bundesanstalt für Straßenwesen, Heft M 138, Bergisch Gladbach, 2002
33. Gazzolo D, Michetti F, Bruschetti M, Marchese N, Lituania M, Mangraviti S, Pedrazzi E, Bruschetti P
Pediatric Concentrations of S100B Protein in Blood: Age- and Sex-related Changes.
Clin Chem 2003; 49(6): 967-970
34. Gennarelli TA, Thibault LE, Adams JH, Graham DI, Thompson CJ, Marciniak RP
Diffuse axonal injury and traumatic coma in primate.
Ann Neurol. 1982 Dec; 12(6): 564-74

35. Glenn TC, Oertl M, Vespa PM, Song F, Dia EL, Martin NA
Plasma concentrations of S100-B following human traumatic brain injury:
Correlation with time, injury severity, intracranial pressure, and metabolism.
Crit Care Med Vol.29, No.12:13
36. Grehl H, Reinhardt, Neuberger J
Checkliste Neurologie.
Thieme Verlag, 2002 (2., aktualisierte Ausgabe)
37. Guo HB, Stoffel-Wagner B, Bierwirth T, Mezger J, Klingmuller D
Clinical significance of serum S100 in metastatic malignant melanoma.
Eur J Cancer 31A: 1898-1902
38. Hans P, Bonhomme V, Collette J, Moonen G
Neuron-specific enolase as a marker of in vitro neuronal damage.
Part I: Assessment of neuron-specific enolase as a quantitative and specific
marker of neuronal damage.
J Neurosurg Anaesth 1993; 5: 111-116
39. Hardemark HG, Ericsson N, Kotwica Z, Rundstrom G, Mendel-Hartvig I,
Olsson Y, Pahlman S, Persson L
S-100 protein and neuron-specific enolase in CSF after experimental traumatic
or focal ischemic brain damage.
J Neurosurg 1989 Nov; 71(5Pt1): 727-31
40. Hausmann R, Riess R, Fieguth A, Betz P
Immunohistochemical investigations on the course of astroglial GFAP
expression following human brain injury.
Int J Legal Med 2000; 113(2): 70-5

41. Herrmann M, Curio N, Jost S, Grubich C, Ebert AD, Fork ML, 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 Jan; 70(1): 95-100
42. Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, de Bruijn CH, Lamers KJ
Release of glial-tissue proteins after acute stroke: A comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein.
Stroke; a journal of cerebral circulation 2000; 31(11): 2670-7
43. Hu DL, Liu XH, Yu XL, Guo HM, Shi Y, Zhuang HL, Shi P
Clinical significance of serum S-100B protein in severe cerebral injury.
Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Xue 2004 Apr; 16(4):221-2
44. Ingebrigsten T, Romner B
Serial S-100 protein serum measurements related to early magnetic resonance imaging after minor head injury. Case report.
J Neurosurg 1996 Nov; 85(5): 945-8
45. Ingebrigsten T, Romner B
Biochemical serum markers of traumatic brain injury.
J Trauma 2002; 52: 798-808
46. Ingebrigsten T, Romner B
Biochemical serum markers for brain damage: a short review with emphasis on clinical utility in mild head injury.
Restor Neurol Neurosci 2003; 21(3-4): 171-6
47. Ingebrigsten T, Romner B, Langbakk B
Increased serum concentrations of protein s-100 after minor head injury: a biochemical serum marker with prognostic value?
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 59: 102-4

48. Ingebrigsten T, Romner B, Marup-Jensen S, Dons M, Lundquist C, Bellner J, Alling C, Borgesen SE
The clinical value of serum S-100 protein measurements in minor head injury: a Scandinavian multicentre study.
Brain Inj 2000 Dec; 14(12): 1047-55
49. Ingebrigsten T, Rise IR, Wester K, Romner B, Kock-Jensen C
Scandinavian guidelines for management of minimal, mild and moderate head injuries.
Tidsskr Nor Laegeforen 2000 Jun 30; 120(17): 1985-90
50. Ingebrigsten T, Waterloo K, Jacobsen EA, Langbakk B, 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 Sep; 45(3): 468-75; discussion 475-6
51. Jackson RGM, Samra GS, Radcliffe J, Clark GH, Price CP
The early fall in levels of S-100 beta in traumatic brain injury.
Clin Chem Lab Med 2000 Nov; 38(11): 1165-7
52. Jacobi G
Das bewusste Kind aus der Sicht des Kinderneurologen.
Psychointellektuelle Entwicklung, Frankfurt Mental Outcome Scale
Extr paediatr 1983; 7: 275
53. Jennet B, Bond M
Assessment of outcome after severe brain damage: a practical scale
Lancet 1975; 1: 480-484
54. Jennet B, Snoek J, Bond MR et al.
Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale.
J neurol Neurosurg Psychiatry 1981; 44: 285-293

55. Jenny C, Hymel K, Pitzen A et al.
Analysis of missed cases of abusive head trauma.
JAMA 1999; 281: 621-626
56. Johnsson P
Markers of cerebral ischemia after cardiac surgery.
J Cardiothorac Vasc Anaesth 1996; 10: 120-126
57. Johnsson P, Lundqvist C, Lindgren A, Ferencz I, Alling C, Stahl E
Cerebral complications after cardiac surgery assessed by S-100 and NSE levels
in blood.
J Cardiothorac Vasc Anaesth 1995 Dec; 9(6): 694-699
58. Kakarieka A
Traumatic subarachnoid haemorrhage
Berlin: Springer 1997
59. Kelly R
The posttraumatic syndrome.
Royal Soc Med 1981; 74: 242-244
60. King NS, Crawford S, Wenden FJ, Moss NEG, Wade DT
The Rivermead Post Concussion Symptoms Questionnaire: a measure of
symptoms commonly experienced after head injury and its reliability.
J Neurol 1995; 242: 587-592
61. Kleine W
Bewegungsraum Straße – Kinder unterwegs. Brennpunkte der
Sportwissenschaft
Academia Verlag, Sankt Augustin, 2003

62. Kruse A, Cesarini KG, Bach FW, Persson L
Increases of neuron-specific enolase, S-100 protein, creatine kinase and creatine kinase BB isoenzyme in CSF following intraventricular catheter implantation.
Acta Neurochir (Wien) 1991; 110(3-4): 106-9
63. Lamers KJ, Vos P, Verbeek MM, Rosmalen F, van Geel WJ, van Engelen BG
Protein S-100B, neuron-specific enolase (NSE), myelin basic protein (MSP) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluid (CSF) and blood of neurological patients.
Brain research bulletin 2003; 61(3): 261-4
64. Lange-Cosack H, Tepfer H
Das Hirntrauma im Kindes- und Jugendalter.
Springer, 1973, Berlin Heidelberg New York
65. Lange-Cosack H, Wider B, Schlesener H-J, Grumme T, Kubicki S
Spätfolgen nach Schädelhirntrauma im Säuglings- und Kleinkindalter (1.-5. Lebensjahr).
Neuropädiatrie 1979; 10: 105-127
66. Levin HS, Amparo E, Eisenberg et al.
The clinical utility of computed tomographic scanning and neurologic examination in the management of patients with minor head injuries.
J Trauma 1992; 33: 385-394
67. Leviton A, Dammann O
Brain damage markers in children. Neurobiological and clinical aspects.
Acta Paediatr 2002; 91: 9-13
68. Limbourg M, Flade A, Schönharting J
Mobilität im Kindes- und Jugendalter.
Leske und Budrich, Opladen, 2000

69. Limbourg M, Raithel J, Reiter K
Jugendliche im Straßenverkehr.
In Raithel J: Risikoverhaltensweisen Jugendlicher.
Opladen, 2001; 201-216
70. Li N, Shen JK, Zhao WG, Cai Y, Li YF, Zhan SK
S-100B and neuron specific enolase in outcome prediction of severe head injury.
Chin J Traumatol 2004 Jun; 7(3): 156-8
71. Lieh-Lai MW, Theodorou AA, Sarniak AP, Meert KL, Moylan PM, Canady AL
Limitations of Glasgow coma scale in predicting outcome in children with
traumatic brain injury.
J Pediatr 1992; 120: 195-199
72. Limbourg M, Reiter K
Die Gefährdung von Kindern im Straßenverkehr.
In: Kleine W: Bewegungsraum Straße – Kinder unterwegs. Academia-Verlag
2003, St. Augustin
73. Lochbihler H
Das sogenannte leichte Schädel-Hirn-Trauma im Kindesalter.
Aus: Pädiatrie in Bildern, Hauner-Journal 2/2001
74. Lomas JP, Dunning J
Best evidence topic report. S-100b protein levels as a predictor for long-term
disability after head injury.
Emerg Med J 2005 Dec; 22(12): 889-91
75. Ludwin SK, Kosek JC, Eng LF
The topographical distribution of S-100 and GFA proteins in the adult rat brain:
an immunohistochemical study using horseradish peroxidase-labelled
antibodies.
J Comp Neurology 1976; 165(2): 197-207

76. Masuhr KF, Neumann M
Neurologie.
Duale Reihe, Thieme Verlag 2005 (5., vollständig überarbeitete Auflage)
77. Michetti F, Gazzolo D
S100B Protein in Biological Fluids: A Tool for Perinatal Medicine.
Clin Chem 2002; 48 (12): 2097-2104
78. Michetti F, Massaro A, Russo G, Rigon G
The S-100 antigen in cerebrospinal fluid as a possible index of cell injury in the nervous system.
J Neurol Sciences 1980; 44(2-3): 259-63
79. Michetti F, Massaro A, Murazio M
The nervous system-specific S-100 antigen in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients.
Neurosci Lett. 1979 Feb; 11(2): 171-5
80. Miliotes G, Lyman GH, Cruse CW, Puelo C, Albertini PA, Rapaport D, Glass F, Fenske N, Soriano T, Cuny C, Van Voorhis N, Reintgen D
Evaluation of new putative tumor markers for melanoma.
Ann Surg Oncol 1996; 3: 558
81. Missler U, Wiesmann M
Measurement of S-100 protein in human blood and cerebrospinal fluid: analytical method and preliminary clinical results.
European J Clin Chem and Clin Biochem 1995; 33(10): 743-8
82. Missler U, Wiesmann M, Wittmann G, Magerkurth O, Hagenstrom H
Measurement of glial fibrillary acidic protein in human blood: analytical method and preliminary clinical results.
Clin Chem 1999; 45: 138-41

83. Moore BW
A soluble protein characteristic of the nervous system.
Biochemical and biophysical research communications 1965; 19(6): 739-44
84. Mussack T, Biberthaler P, Kanz KG, Heckl U, Gruber R, Linsenmaier U, Mutschler W, 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 Nov; 18(5): 395-400
85. Mussack T, Biberthaler P, Wiedemann E, Kanz KG, Englert A, Gippner-Steppert C, Jochum M
S-100b as a screening marker of the severity of minor head trauma (MHT) – a pilot study.
Acta Neurochir Suppl 2000; 76: 393-6
86. Mussack T, Ladurner R
Role of S-100B for evaluation of traumatic brain injury in patients with alcohol intoxication.
Recenti Prog Med, 2005 Feb; 96(2): 77-80
87. Nestvold K, Lundar T, Blikra G, Lonnum A
Head injuries during one year in a central hospital in Norway: a prospective study.
Neuroepidemiology 1988; 7: 134-144
88. Noppe M, Crols R, Andreis D, Lowenthal A
Determination in human cerebrospinal fluid of glial fibrillary acidic protein, S-100 and myelin basic protein as indices of non-specific or specific central nervous tissue pathology.
Clin Chem Acta 1986; 155: 143-50

89. Nygaard O, Langbakk B, Romner B
Age- and Sex-Related Changes of S-100 Protein Concentrations in
Cerebrospinal Fluid and Serum in Patients with no Previous History of
Neurological Disorder
Clin Chem 1997; 43: 541-543
90. Paterakis K, Karantanas AH, Komnos A, Volikas Z
Outcome of patients with diffuse axonal injury: the significance and prognostic
value of MRI in the acute phase.
J Trauma 2000; 49: 1071-1075
91. Pelinka LE, Kroepfl A, Leixnering M, Buchinger W, Raabe A, Redl H
GFAP Versus S100B in Serum after Traumatic Brain Injury: Relationship to
Brain Damage and Outcome.
Journal of Neurotrauma 2004 Nov; 21(11): 1553-1561
92. Persson L, Hardemark HG, Gustafsson J et al.
S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum:
markers of cell damage in human central nervous tissue.
Stroke 1987; 18: 911-918
93. Petzold A, Green AJE, Keir G, Fairley S, Kitchen N, Smith M, Thompson EJ
Role of serum S100B as an early predictor of high intracranial pressure and
mortality in brain injury: A pilot study.
Crit Care Med 2002 Vol.30, Nr.12: 2705-10
94. Poli-deFigueiredo LF, Biberthaler P, Simao Filho C, Hauser C, Mutschler W,
Jochum M
Measurement of S-100B for risk classification of victims sustaining minor head
injury – first pilot study in Brazil.
Clinics, 2006 Feb; 61(1): 41-6. Epub 2006 Mar 10

95. Portela LVC, Tort ABL, Schaf, DV, Ribeiro L, Nora DB, Walz R, Rotta LN, Silva CT, Busnello JV, Kapczinski F, Goncalves CA, Souza DO
The Serum S-100B Concentration Is Age Dependant
Clin Chem 2002; 48: 950-952
96. Raabe A, Grolms C, Keller M, Dohnert J, Sorge O, Seifert V
Correlation of computed tomography findings and serum brain damage markers following severe head injury.
Acta Neurochir (Wien) 1998; 140(8): 787-91; discussion
97. Raabe A, Grolms C, Seifert V
Serum markers of brain damage and outcome prediction in patients after severe head injury.
British Journal of Neurosurgery 1999; 13(1): 56-59
98. Raabe A, Grolms C, Sorge O, Zimmermann M, Seifert V
Serum S-100B protein in severe head injury.
Neurosurgery 1999; 45: 477-483
99. Raabe A, Seifert V
Fatal secondary increase in serum S-100B protein after severe head injury.
Report of three cases.
J Neurosurg 1999 Nov; 91(5): 875-7
100. Raabe A, Seifert V
Protein S-100B as a serum marker of brain damage in severe head injury: preliminary results.
Neurosurg Rev 2000 Sep; 23(3): 136-8
101. Raabe A et al.
Serum S-100B protein as a molecular marker in severe traumatic brain injury.
Restor Neurol Neurosci 2003; 21: 159-169

102. Raabe A, Menon DK, Gupta S, Czosnyka M, Pickard JD
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

103. Regner A, Alves LB, Chemale I, Costa MS, Friedman G, Achaval M, Leal L,
Emanuelli T.
Neurochemical characterization of traumatic brain injury in humans.
J Neurotrauma 2001 Aug; 18(8): 783-92

104. Reichmann I, Aufmolk M, Neudeck F, Bardenheuer M, Schmitt-Neuenburg
KP, Obertacke U
Vergleich schwerer Mehrfachverletzungen im Kindes- und Erwachsenenalter.
Der Unfallchirurg, 1998; 101: 919-927

105. Reynolds MA, Kirchik HJ, Dahlen JR, Anderberg JM, McPherson PH,
Nakamura KK, Laskowitz DT, Valkirs GE, Buechler KF
Early biomarkers of stroke.
Clin Chem, 2003 Oct; 49(10): 1733-9

106. Romner B, Ingebrigsten T, Kongstad P, Borgesen SE
Traumatic brain damage: serum S-100 protein measurements related to
neuroradiological findings.
J Neurotrauma 2000 Aug; 17(8): 641-7

107. Rosengren LE; Ahlsen G, Belfrage M, Gillberg C, Haglid KG, Hamberger A
A sensitive ELISA for glial fibrillary acidic protein: application in CSF of
children.
Journal of neuroscience methods 1992 Sept.; 44(2-3): 113-119

108. Rosengren LE, Kjellstrand P, Aurell A, Haglid KG
Irreversible effects of xylene on the brain after long term exposure: a
quantitative study of DNA and the glial cell marker proteins S-100 and GFA.
Neurotoxicology 1986, 7(3): 121-135

109. Ross SA, Cunningham RT, Johnston CF, Rowlands BJ
Neuron-specific enolase as an aid to outcome prediction in head injury.
Br J Neurosurg 1996; 10: 471-476
110. Rothermundt M, Peters M, Prehn JH, Arolt V
S100B in brain damage and neurodegeneration.
Microsc Res Tech, 2003 Apr 15; 60(6): 614-32
111. Rothoerl RD, Brawanski A, Woertgen C
S-100B protein serum levels after controlled cortical impact injury in the rat.
Acta Neurochir (Wien) (2000) 142: 199-203
112. Rothoerl RD, Woertgen C, Holzschuh M, Metz C, Brawanski A
S-100 serum levels after minor and major head injury.
J Trauma 1998 Oct; 45(4): 765-7
113. Ruijs MB, Gabreels FJ, Keyser A
The relation between neurological trauma parameters and long-term outcome in children with closed head injury.
European Journal of Pediatrics 1993; 152: 844-847
114. Rutherford WH, Merret JD, Mc Donald JR
Symptoms at one year following concussion from minor head injury.
Injury 1979; 10; 225-230
115. Sainsbury CPQ, Sibert JR
How long do we need to observe head injuries in hospital?
Archives of Disease in Childhood, 1984, 59: 856-859
116. Shashoua VE, Hesse GW, Moore BW
Proteins of the brain extracellular fluid: evidence for release of S-100 protein.
Journal of neurochemistry 1984; 42(6): 1536-41

117. Sigl U, Weber K
Hurra, wir sind mobil.
Kuratorium für Verkehrssicherheit, Institut für Verkehrserziehung, Wien, 2002
118. Sindic CJ, Chalon MP, Cambiaso CL, Laterre EC, Masson PL
Assessment of damage to the central nervous system by determination of S-100 protein in the cerebrospinal fluid.
Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry 1982; 45: 1130-1135
119. Spinella PC, Helfaer M
The S-100B protein as a prognostic indicator of outcome in children with traumatic brain injury.
Crit Care Med 2001 Dec; 29: 183
120. Stalnacke BM, Bjornstig U, Karlsson K, Sojka P
One-year follow-up of mild traumatic brain injury: post-concussion symptoms, disabilities and life satisfaction in relation to serum levels of S-100B and neurone-specific enolase in acute phase.
J Rehabil Med 2005 Sep; 37(5): 300-5
121. Stapert S, de Kruijk J, Houx P, Menheere P, Twijnstra A, Jolles J
S-100B concentration is not related to neurocognitive performance in the first month after mild traumatic brain injury.
Eur Neurol 2005; 53(1): 22-6, Epub 2005 Jan 27
122. Statistisches Bundesamt, 2001: Straßenverkehrsunfälle 2000.
Wiesbaden
123. Stiell IG, Wells GA, Vandenneem K, Clement C, Lesiuk H et al.
The canadian CT Head rule for patients with minor head injury.
The Lancet 2001; 357: 1391-1396

124. Stranjalis G, Korfias S, Papapetrou C, Kouyialis A, Boviatsis E, Psachoulia C, Sakas DE
Elevated serum S-100B as a predictor of failure to short-term return to work or activities after mild head injury.
J Neurotrauma 2004 Aug; 21(8): 1070-5
125. Taggart DP, Mazel JW, Bhattacharya K, Meston N, Standing SJ, Kay JD, Pillai, R, Johnsson P, Westaby S
Comparison of serum S-100 beta 9 levels during CABG and intracardiac operations.
Ann Thorac Surg 1997; 63: 492-496
126. Teasdale G, Jennett B
Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale.
Lancet 1974; 2: 81-84
127. Teasdale E, Cardoso E, Galbraith S et al.
CT scan in diffuse head injury: physiological and clinical correlations.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984; 47: 600-603
128. Todorow S, Oldenkott P
Praktische Hirntraumatologie. Beurteilung und Behandlung frischer Schädel-Hirn- und HWS-Verletzungen.
Deutscher Ärzteverlag, 1998 (4. neu bearbeitete und erweiterte Auflage)
129. Toschlog EA, MacElligot J, Sagraves SG, Schenarts PJ, Bard MR, Goettler CE, Rotondo MF, Swanson MS
The relationship of Injury Severity Score and Glasgow Coma Score to rehabilitative potential in patients suffering traumatic brain injury.
Am Surg 2003 Jun; 69(6): 491-7; discussion 497-8

130. Townend WJ, Guy MJ, Pani MA, Martin B, Yates DW
Head injury outcome prediction in the emergency department: a role for protein S-100B?
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 73: 542-546
131. Ucar T, Baykal A, Akyuz M, Dosemeci L, Toptas B
Comparison of serum and cerebrospinal fluid protein S-100b levels after severe head injury and their prognostic importance.
J Trauma 2004 Jul; 57(1): 95-8
132. van Engelen BG, Lamers KJ, Gabreels FJ, Wevers RA, van Geel WJ, Borm GF
Age-related changes of neuron-specific enolase, S-100 protein, and myelin basic protein concentrations in cerebrospinal fluid.
Clin Chem 1992; 38: 813-816
133. van Geel WJ, de Reus HP, Nijzing H, Verbeek MM, Vos PE, Lamers KJ
Measurement of glial fibrillary acidic protein in blood: an analytical method.
Clin Chim Acta 2002 Dec; 326(1-2): 151-4
134. Vollmer DG
Prognosis and outcome of severe head injury.
In: Cooper PR (ed) 1993; Head Injury. Williams & Wilkins, Baltimore (553-581)
135. von Schoultz E, Hansson LO, Djureen E, Hansson J, Karnell R, Nilsson B, Stigbrand T, Ringborg U
Prognostic value of serum analyses of S-100 beta protein in malignant melanoma.
Melanoma Res 1996; 6: 133-137
136. Wallesch CW, Curio N, Kutz S, Jost S, Bartels C, Synowitz H
Outcome after mild-to-moderate blunt head injury: effects of focal lesions and diffuse axonal injury.
Brain Inj 2001 Mar; 15(5): 401-12

137. Waterloo K, Ingebrigsten T, Romner B
Neuropsychological function in patients with increased serum levels of protein S-100 after minor head injury.
Acta Neurochir (Wien) 1997; 139(1): 26-31; discussion 31-2

138. Wedekind C, Klug N
Frühe Prognose nach schwerer Schädel-Hirn-Verletzung
Deutsches Ärzteblatt 102 Ausgabe 8/2005; A-503 / B-426 / C-394

139. Westaby S, Johnsson P, Parry AJ, Blomqvist S, Solem JQ, Alling C, Pillai R, Taggart DP, Grebenik C, Stahl E
Serum S-100 protein: a potential marker for cerebral events during cardiopulmonary bypass.
Ann Thorac Surg 1997; 61: 88-92

140. Whitaker-Azmitia PM, Azmitia EC
Astroglial 5-HT_{1a} receptors and S-100 beta in development and plasticity.
Perspec Dev Neurobiol 1994; 2: 233-238

141. Wiesmann M, Missler U, Gottmann D, Gehring S
Plasma S-100B protein concentration in healthy adults is age- and sex-independent.
Clin Chem 1998; 44(5): 1056-8

142. Woertgen C, Rothoerl RD
Serum S-100B Protein in Severe Head Injury.
Comment on Neurosurgery 1999 Sep; 45(3): 477-83
Neurosurgery 2000 Apr; 46(4): 1026-7

143. Woertgen C, Rothoerl RD, Holzschuh M, Metz C, Brawanski A
Comparison of serial S-100 and NSE serum measurements after severe head injury.
Acta Neurochir (Wien) 1997; 139(12): 1161-1165

144. Woertgen C, Rothoerl RD, Metz C, Brawanski A
Comparison of Clinical, Radiologic, and Serum Markers as Prognostic Factors
after Severe Head Injury.
J Trauma 1999 Dec; 47(6): 1126-30
145. Woertgen C, Rothoerl RD, Wiesmann M, Missler U, Brawanski A.
Glial and neuronal serum markers after controlled cortical impact injury in the
rat.
Acta Neurochir Suppl 2002; 81: 205-7
146. Woertgen C, Rothoerl RD, Brawanski A
Early S-100B serum level correlates to quality of life in patients after severe
head injury.
Brain Inj 2002 Sep; 16(9): 807-16
147. Yamazaki Y, Yada K, Morii S, Kitahara T, Ohwada T
Diagnostic significance of serum neuron-specific enolase and myelin basic
protein assay in patients with acute head injury.
Surg Neurol 1995; 43: 267-270
148. Zimmer DB, van Elding LJ
S-100 protein family. History, function and expression.
Brain Res Bull 1995; 37: 417-29
149. S-100 im Serum und Liquor bei Neurodestruktion und Neurodegeneration
aus: Labor aktuell I/2004 (hausinterne aktuelle Mitteilungen aus dem Institut für
klinische Chemie des Universitätsklinikums Großhadern der Ludwig-
Maximilian-Universität München)

9. Danksagung

Herrn PD Dr. med. Matthias Kieslich danke ich ganz herzlich für die Überlassung des Themas, die freundliche Unterstützung während der klinischen Studie und Betreuung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Auch danke ich Frau Rohrbach für die telefonische Koordination, Herrn Gally für die freundliche Ausleihe der benötigten Akten und allen Beteiligten (Patienten und Mitarbeitern des Klinikums) für Ihre Teilnahme an dieser Studie und Dokumentation der relevanten Daten.

Ganz besonders meinen Eltern bin ich für die jahrelange sowohl emotionale als auch finanzielle Unterstützung während meines Studiums und Ihrem stetigen Interesse an meinem Werdegang und Wohlergehen zu tiefem Dank verpflichtet. Dass sie beide an der Fertigstellung meiner Arbeit durch das konstruktive Korrekturlesen mitgewirkt haben, und dies auch mit fachlichem Interesse seitens meines Vaters, hat mir sehr viel bedeutet. Ebenso danke ich meinem Bruder und meiner Oma für die jahrelange Unterstützung, dem Interesse an dem Fortschritt meiner Arbeit und der Ermunterung zum Weiterschreiben.

Auch danke ich meinen Freunden, meiner Schwiegermutter und Schwägerin sowie den Großeltern meines Mannes, die alle mit großem Interesse den Fortschritt meiner Arbeit verfolgt haben und mir durch mentale Unterstützung und Aufmunterungen zur Seite standen. Großer Dank gilt vor allem meinem Mann. Er hat mich – und diese Arbeit – auch in schwierigen Zeiten nie aufgegeben und mich immer wieder bestärkt, diese Arbeit fortzuführen. Aus eigener Erfahrung hat er mich immer wieder unterstützend begleitet, mehrere Wochen mit mir Urlaub gemacht um an der Arbeit konzentriert schreiben zu können, konstruktive Ratschläge erteilt und sich mit mir über den Abschluss der Arbeit mindestens so gefreut wie ich selbst.

Das gemeinsame Leben und die gemeinsame Arbeit mit ihm ist das größte Glück der Welt für mich.

Danke!!!

Lebenslauf

Name	Lisa Ann Deußen geb. Groß
Geboren am	29.07.1976
Geboren in	Leverkusen
Eltern	Dr. Alexander Groß, Zahnarzt Reni Groß, geb. Pieper, Hausfrau
Ausbildung	<p>1983 – 1987 Gemeinschaftsgrundschule Köln Braunsfeld</p> <p>1987 – 1996 Gymnasium Liebfrauenschule Köln Abitur Juni 96 (Allgemeine Hochschulreife)</p> <p>September 1996 – April 1997 Freiwilliges Soziales Jahr in der Kindertagesstätte Clarenbachstift, Köln-Braunsfeld</p> <p>April 1997 – Dezember 2002 Studium der Zahnmedizin an der JWG-Universität Frankfurt am Main</p> <ul style="list-style-type: none">- Zahnärztliche Prüfung am 29.11.02 mit der Gesamtnote „gut“- Approbation als Zahnärztin am 21.01.03 <p>Seit Januar 2003: Promotionsarbeit in der Abteilung Neuropädiatrie des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin am Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main (Leiter: PD Dr. M. Kieslich)</p> <p>17.03.03 – 30.06.03 Vorbereitungsassistentin in der Praxis Dr. Groß & Raschke, Köln</p> <p>01.07.03 – 31.03.05 Vorbereitungsassistentin in der Praxis Dr. B. Mertes, Köln</p> <p>Seit 01.07.2005 niedergelassen in eigener Zahnarztpraxis in Engelskirchen-Loope</p>

10. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich der Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

**Protein S-100B
als Serummarker der zerebralen Schädigung
bei pädiatrischen Schädel-Hirn-Verletzungen**

im Zentrum der Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung Neuropädiatrie, der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main unter der Leitung und Unterstützung von PD Dr. Matthias Kieslich ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Köln, den 24.10.2009

Lisa Deußen

Dekan:	Prof. Dr. Josef Pfeilschifter
Referent:	PD Dr. Matthias Kieslich
Korreferent:	Prof. Dr. Udo Rolle
Tag der mündlichen Prüfung:	15.06.2010