

**Diplomarbeit**

**S100B als geeigneter Verlaufsparemeter  
für das SHT?  
Eine retrospektive Pilotstudie.**

eingereicht von

**Laura Scholz**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie**

unter der Anleitung von

**Dr. med. univ. Nicolas Eibinger**

**Univ.-Ass. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Paul Puchwein**

Graz, am 29.04.2020

## **Eidesstattliche Erklärung**

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

Graz, am 29.04.2020

Laura Scholz eh

## Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt meinen beiden Diplomarbeitbetreuern Dr. med. univ. Nicolas Eibinger und Univ.-Ass. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Paul Puchwein für die Bereitstellung meines Themas sowie die Unterstützung bei der Konzipierung und Erstellung der Arbeit. Vielen Dank für die herausragende Betreuung und Zusammenarbeit.

An dieser Stelle möchte ich mich außerdem von ganzem Herzen bei meinen Eltern, die mich während des gesamten Studiums gefördert und vor allem während meines gesamten Lebens unterstützt haben, bedanken. Sie sind immer hinter mir gestanden, waren mir jederzeit eine Stütze und haben mir stets alles ermöglicht. Dafür werde ich ihnen immer dankbar sein.

## Zusammenfassung

**EINLEITUNG:** Insbesondere die milde Form des SHT stellt eine häufige Einweisungsdiagnose in österreichische Notaufnahmen dar. Oftmals ist anhand der geltenden Leitlinien nicht ganz klar, ob eine CCT durchgeführt werden muss und wie die Überwachung Patienten erfolgen soll. Ziel der Studie war es zu evaluieren, ob S100B als geeigneter Verlaufsparemeter für das SHT in Zukunft Einzug in den klinischen Alltag erhalten kann, um letztendlich möglichst jedem einzelnen Patienten überflüssige Strahlenbelastung sowie stationäre Aufenthalte ersparen zu können und damit ressourcenorientierter arbeiten zu können.

**METHODEN:** Für die retrospektive Datenanalyse konnten im Zeitraum von 01.02.2019 bis 31.12.2019 Daten von 106 PatientInnen der Abteilung für Orthopädie und Traumatologie des LKH Universitätsklinikums Graz ausgewertet werden. Eingeschlossen wurden volljährige, stationär aufgenommene PatientInnen, bei denen zumindest ein dem Dokumentationsschema entsprechender S100B-Wert (Aufnahme, 6 /12 /24 /48 Stunden nach dem Trauma) vorhanden war.

Die Datenanalyse erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Die statistische Signifikanz wurde mittels Mann-Whitney-U Test geprüft. Abhängigkeiten wurden mittels univariater Varianzanalyse und dem Zusammenhangsmaß Eta berechnet. Die Schätzung der Effektgröße erfolgte mittels partiellem Eta-Quadrat.

**ERGEBNISSE:** Das Durchschnittsalter der 106 inkludierten PatientInnen betrug 53,66 Jahre. Das Kollektiv setzte sich aus 57 Männern und 49 Frauen zusammen. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer betrug 5,75 ( $\pm$  5,82) Tage. Der GCS-Wert lag im Mittel bei 13,84. Mit 89,25% hatten die meisten PatientInnen ein mildes SHT.

Der Durchschnitt der S100B-Werte bei Aufnahme betrug 0,660  $\mu$ g/l (n=99). Bei 103 PatientInnen wurde eine CCT bei Aufnahme durchgeführt; daraus ergaben sich 44 positive und 59 negative Befunde. Bei 6 PatientInnen traten gleichzeitig nicht-pathologische S100B-Werte und ein positiver CCT-Befund bei Aufnahme auf.

Es konnte nur bei Aufnahme ein signifikanter Unterschied zwischen den S100B-Werten von PatientInnen mit positivem CCT-Befund im Vergleich zu solchen mit einem negativen gezeigt werden. Eine Korrelation zwischen CCT-Befund und Höhe

des S100B-Wertes zeigte sich ebenfalls nur bei Aufnahme. Zwischen der Einnahme von TAH bzw. OAK/NOAK und Höhe des S100B-Wertes besteht keine signifikante Abhängigkeit.

**DISKUSSION:** Zur definitiven Evaluierung von S100B als klinischen Verlaufs- und Entscheidungsparameter sind weitere, größer angelegte Studien nötig. Hierfür zeigt diese Studie Tendenzen, nämlich den Fokus auf den S100B-Wert bei Aufnahme und 6 Stunden posttraumatisch sowie ältere PatientInnen mit Einnahme von TAH bzw. OAK/NOAK.

## Abstract

**INTRODUCTION:** Mild TBI is a frequent admission diagnosis to Austrian emergency departments. Often, based on current guidelines, it is not entirely clear whether CCT needs to be performed and how patients should be observed. The aim of this study was to evaluate whether in future S100B can be implemented in clinical practice as a progression parameter for TBI, in order to ultimately reduce unnecessary radiation exposure and inpatient stays for each individual patient and consequently to work in a more resource-oriented manner.

**METHODS:** For this retrospective data analysis, between 01.02.2019 and 31.12.2019 data of 106 patients of the Department of Orthopaedics and Traumatology of the LKH University Hospital Graz was evaluated. Adult in-patients who had at least one S100B-value reported corresponding to the documentation protocol (admission, 6/12/24/48 hours post-traumatically) were included.

Data analysis was performed using descriptive statistics. Statistical significance was tested using the Mann-Whitney-U test. Dependencies were calculated by univariate analysis of variance and the correlation ratio Eta. The effect size was estimated using partial Eta-squared.

**RESULTS:** Mean age of the study population was 53.66 years. 57 men and 49 women were included. The average length of stay was 5.75 ( $\pm$  5.82) days. The average GCS-value was 13.84. The majority (89.25%) had a mild TBI. The average S100B-value at admission was 0.660  $\mu$ g/l (n=99). 103 patients underwent a CCT at admission, which yielded 44 positive and 59 negative results. In 6 patients, non-pathological S100B-values and a positive CCT-result at admission were recorded simultaneously.

A significant difference between the S100B-values of patients with a positive CCT-result and those with a negative result was only found at admission. A correlation between CCT-findings and the level of S100B-values was also only shown at admission. No significant dependence could be found between the treatment with platelet aggregation inhibitors or anticoagulants and S100B-levels.

**DISCUSSION:** Further, larger-scale studies are necessary for definitive evaluation of S100B as clinical progression and decision parameter. For this purpose this study shows certain tendencies, in particular the focus on the S100B-value at admission and 6 hours post-traumatically as well as older patients on platelet aggregation inhibitors or anticoagulant medication.

# Inhaltsverzeichnis

<b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG</b> .....	<b>I</b>
<b>DANKSAGUNGEN</b> .....	<b>II</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>III</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>V</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>VII</b>
<b>GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN</b> .....	<b>IX</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>XI</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>XIII</b>
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>2 GRUNDLAGEN</b> .....	<b>3</b>
2.1  SCHÄDEL-HIRN-TRAUMA .....	3
2.1.1  Definition .....	3
2.1.2  Epidemiologie und Stellenwert im österreichischen Gesundheitssystem .....	4
2.1.3  Morphologie des SHT.....	5
2.1.3.1  Primäre Schäden.....	5
2.1.3.1.1  Frakturen.....	5
2.1.3.1.2  Blutungen .....	6
2.1.3.1.3  Diffuse Axonschäden.....	7
2.1.3.2  Sekundäre Schäden .....	8
2.1.3.2.1  Extrakranielle Ursachen .....	8
2.1.3.2.2  Intrakranielle Ursachen.....	9
2.1.4  Einteilung des SHT.....	12
2.1.4.1  Einteilung des SHT anhand der Glasgow Coma Scale .....	12
2.1.4.2  Einteilung des SHT anhand der Eppendorf Cologne Scale.....	14
2.1.5  Diagnostik des SHT.....	16
2.1.5.1  Klinische Diagnostik .....	16
2.1.5.2  Radiologische Diagnostik .....	17
2.1.5.3  Labordiagnostik .....	20
2.1.6  Therapie.....	20
2.1.6.1  Chirurgische und invasive Therapie.....	21
2.1.6.2  Nicht-invasive Therapie .....	22
2.1.7  Outcome .....	23

2.2	S100-PROTEINE .....	26
2.2.1	Vorkommen und Eigenschaften von S100B .....	26
2.2.2	Kinetik von S100B .....	27
2.2.3	S100B zur Diagnostik des SHT .....	28
2.2.4	S100B zur Beurteilung von Outcome und Mortalität .....	31
2.2.5	Limitationen von S100B.....	31
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>33</b>
3.1	ETHIKKOMMISSION UND DATENSCHUTZ .....	33
3.2	STUDIENDESIGN .....	33
3.3	STUDIENPOPULATION.....	33
3.4	DATENERHEBUNG.....	34
3.5	MESSZEITPUNKTE.....	36
3.6	LABORDIAGNOSTIK.....	36
3.7	AUSWERTUNG .....	37
<b>4</b>	<b>RESULTATE.....</b>	<b>38</b>
4.1	BESCHREIBUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS .....	38
4.1.1	Alter.....	39
4.1.2	Geschlecht .....	40
4.1.3	Stationäre Aufenthaltsdauer .....	41
4.1.4	GCS .....	42
4.1.5	Polytrauma .....	44
4.1.6	Todesfälle .....	44
4.2	S100B.....	45
4.3	CCT .....	48
4.3.1	S100B-Werte stratifiziert nach CCT-Ergebnis bei Aufnahme.....	51
4.4	NEUROCHIRURGISCHE INTERVENTION .....	56
4.5	EINNAHME VON MEDIKAMENTEN MIT EINFLUSS AUF DIE HÄMOSTASE .....	57
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>60</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>63</b>

## Glossar und Abkürzungen

ATP	Adenosintriphosphat
BHS	Blut-Hirn-Schranke
Ca <sup>2+</sup>	Kalzium
CCT	kranielle Computertomographie
CFR	case fatality rate
CPP	zerebraler Perfusionsdruck
DAMPs	danger associated molecular patterns
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECS	Eppendorf Cologne Scale
EDH	epidurales Hämatom
GCS	Glasgow Coma Scale
GFAP	glial fibrillary acidic protein
GOS	Glasgow Outcome Scale
h	Stunde(n)
ICH	intrakraniales Hämatom
ICP	intrakranieller Druck
ICU	Intensive Care Unit
K <sup>+</sup>	Kalium
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
Na <sup>+</sup>	Natrium
NO	Stickstoffmonoxid
NOAK	neue orale Antikoagulantien
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
OAK	orale Antikoagulantien
PaCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck
PaO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
PTE	posttraumatische Epilepsie
RNA	Ribonukleinsäure
RR	arterieller Blutdruck

SAB	Subarachnoidalblutung
SD	Standardabweichung
SDH	subdurales Hämatom
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
TAH	Thromozytenaggregationshemmer
UCH-L1	Ubiquitin C-terminale Hydrolase

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults <sup>60</sup> .....	30
<b>Abbildung 2:</b> Flowchart Inklusion und Exklusion von StudienpatientInnen .....	34
<b>Abbildung 3:</b> Alter in Abhängigkeit vom Geschlecht .....	39
<b>Abbildung 4:</b> Geschlechterverteilung .....	40
<b>Abbildung 5:</b> Häufigkeitsverteilung der Aufenthaltsdauer in Tagen .....	41
<b>Abbildung 6:</b> Häufigkeitsverteilung des initialen GCS-Wertes .....	42
<b>Abbildung 7:</b> SHT-Grad-Verteilung nach GCS-Wert.....	43
<b>Abbildung 8:</b> Polytrauma .....	44
<b>Abbildung 9:</b> S100B-Werte im zeitlichen Verlauf (n=106).....	47
<b>Abbildung 10:</b> S100B-Werte pathologisch und nicht-pathologisch im zeitlichen Verlauf.....	48
<b>Abbildung 11:</b> CCT-Befund-Verteilung bei Aufnahme (n=103) sowie bei Kontrolle (n=40).....	49
<b>Abbildung 12:</b> Flowchart CCT-Untersuchungen und -Befunde.....	50
<b>Abbildung 13:</b> S100-Werte von PatientInnen mit positivem CCT-Befund bei Aufnahme (n=44) .....	51
<b>Abbildung 14:</b> S100-Werte von PatientInnen mit negativem CCT-Befund bei Aufnahme (n=59) .....	52
<b>Abbildung 15:</b> S100B-Werte bei PatientInnen mit positivem CCT-Befund bei Aufnahme .....	53
<b>Abbildung 16:</b> S100B-Werte bei PatientInnen mit negativem CCT-Befund bei Aufnahme .....	54
<b>Abbildung 17:</b> PatientInnen mit positivem Aufnahme CCT und nicht-pathologischem. S100B in % gemessen an der Gesamtanzahl der dokumentierte Werte zum jeweiligen Messzeitpunkt .....	55
<b>Abbildung 18:</b> Neurochirurgische Intervention (definiert als Ventrikeldrainage, Bohrloch, Kraniotomie oder Sonde) .....	56
<b>Abbildung 19:</b> Einnahme von Medikation mit Einfluss auf die primäre und sekundäre Hämostase .....	57

**Abbildung 20:** Maxima der dokumentierten S100B-Werte im zeitlichen Verlauf:  
Gesamtkollektiv, Kollektiv mit Einnahme von TAH bzw. OAK/NOAK und Kollektiv  
ohne Einnahme von TAH bzw. OAK/NOAK ..... 59

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Glasgow Coma Scale, 1976 <sup>28,29</sup> .....	13
<b>Tabelle 2:</b> Eppendorf Cologne Score, 2012 <sup>33</sup> .....	15
<b>Tabelle 3:</b> Indikationen für CCT bei SHT <sup>4</sup> .....	18
<b>Tabelle 4:</b> Marshall CT Klassifikation <sup>35</sup> .....	19
<b>Tabelle 5:</b> Übersicht über das PatientInnenkollektiv mit vorhandenem S100B-Wert bei Aufnahme.....	38
<b>Tabelle 6:</b> GCS-Werte bei PatientInnen mit nicht-pathologischem und pathologischem S100B-Wert bei Aufnahme.....	43
<b>Tabelle 7:</b> Übersicht Todesfälle .....	45
<b>Tabelle 8:</b> Dokumentation der S100B-Werte .....	46
<b>Tabelle 9:</b> Anzahl der dokumentierten S100B-Werte pro PatientIn .....	46
<b>Tabelle 10:</b> Mann-Whitney-U-Test: CCT-Ergebnis bei Aufnahme und S100B-Werte* .....	53
<b>Tabelle 11:</b> univariate Varianzanalyse der S100B-Werte zu den verschiedenen Messzeitpunkten in Abhängigkeit des CCT-Befundes, CI 95%,.....	55
<b>Tabelle 12:</b> Mann-Whitney-U Test: Einnahme TAH bzw. OAK/NOAK und S100B-Werte* .....	58

# 1 Einleitung

Schädel-Hirn-Traumata stellen bei einer Inzidenz in Österreich von 303 pro 100 000 Einwohner pro Jahr<sup>1</sup> eine häufige Einweisungsdiagnose in Notaufnahmen dar. Dabei handelt es sich bei einem Großteil von ca. 90% der SHT um eine leichte Form, welche einem GCS von 13-15 Punkten entspricht.<sup>2</sup>

Problematisch ist, dass bei diesem zahlenmäßig hohen Anteil an SHT-Patienten oft nicht klar ist, ob und wie dringlich eine CCT-Aufnahme angefertigt werden muss und wie die weitere Überwachung des Patienten erfolgen soll, da sich hochrangige Leitlinien hier durchaus unterscheiden.<sup>3-5</sup> Denn eine intrakranielle Verletzung mit deren weitreichenden Folgen kann bei SHT-Patienten, die sich vorerst klinisch und neurologisch unauffällig präsentieren und somit einem GCS zwischen 13 und 15 aufweisen, nicht ausgeschlossen werden.<sup>6</sup>

Hätte man also für genau dieses Patientenkollektiv, einen leicht erhebbaren prädiktiven Biomarker als Screeningtest zur Verfügung, könnte man einfacher differenzieren, ob ein SHT besteht und wie stark dieses ausgeprägt ist. Daraus könnte abgeleitet werden, ob ein bildgebendes Verfahren benötigt wird, um anschließend potentiell fatale Folgen des SHT frühzeitig zu therapieren und damit verhindern zu können. Außerdem würde ein der Bildgebung vorausgehendes Screeningverfahren zur Reduktion von CCT-Untersuchungen und damit zur Reduktion der Strahlendosis beim Patienten führen.<sup>6</sup>

Übergeordnetes Ziel ist die Erstellung einer Verlaufsprognose, aus welcher sich die Entscheidung ableiten lässt, ob ein Patient stationär zur Observanz aufgenommen werden muss, oder ob eine kürzere Observanz von nur 6 Stunden in der Notaufnahme ausreichend ist.

Mittlerweile wurden einige solcher Biomarker gefunden und auch untersucht. Insbesondere wurden viele Studien zum Thema Protein S100B publiziert, die sich u.a. mit verschiedensten Parametern wie Diagnostik und Outcome befassen.<sup>7,8</sup> S100B weist niedrige Basalwerte im Serum und Liquor auf und wird bei neuronalen Verletzungen, wie z.B. bei SHT, von Gliazellen sezerniert und ist dann aufgrund eines mechanischen Schadens der Blut-Hirn-Schranke im Serum nachweisbar.<sup>3,8</sup>

In dieser Diplomarbeit soll nun erarbeitet werden, ob sich S100B auch als Verlaufsparemeter bei SHT bewährt, indem Serumwerte zu mehreren Zeitpunkten nach der Verletzung gemessen und nachfolgend statistisch analysiert werden. Die Daten hierfür stammen von 106 Patienten der Abteilung für Orthopädie und Traumatologie des LKH Universitätsklinikums Graz im Zeitraum von 01.02.2019 bis 31.12.2019.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Schädel-Hirn-Trauma

#### 2.1.1 Definition

„Ein SHT ist die Folge einer Gewalteinwirkung auf Kopf und Gehirn mit oder ohne Verletzung des Gehirns, aber mit zumindest kurzfristiger neurologischer Störung.“<sup>9</sup> Liegt keine neurologische Störung vor, so handelt es sich definitionsgemäß nicht um ein SHT, sondern eine Prellung des Schädels.

Im Zuge der Gewalteinwirkung auf den Schädel kann es zu Kontusionen, Knochenbrüchen und -verletzungen, Weichteilverletzungen oder Gefäßverletzungen kommen.<sup>4</sup>

Sollte die Dura mater bei simultaner Knochen- und Weichteilverletzung durchbrochen werden, handelt es sich um ein direkt offenes SHT. Beim indirekt offenen SHT besteht eine Verbindung zwischen dem extra- und intrakraniellen Raum. Diese Verbindung besteht bei Schädelbasisfrakturen über die Nebenhöhlen.<sup>9</sup>

Pathophysiologisch muss zwischen primären und sekundären Schädigungen des Gehirns unterschieden werden:

Primäre Schäden, entstehen entweder über direkten Kontakt oder indirekt über einen Impuls (Dezelerationstrauma bzw. Akzelerationstrauma). Diese direkte oder indirekte Gewalteinwirkung auf den Kopf dauert nur Sekundenbruchteile und kann Frakturen, Gefäßverletzungen, Kontusionen des Parenchyms und diffuse Axonschäden zur Folge haben. Dabei ist der Verletzungsmechanismus ausschlaggebend für die Ausprägung des SHT. Schäden des neuralen Gewebes sind dabei größtenteils irreversibel. Auf Primärschäden kann nur präventiv Einfluss genommen werden.<sup>9-11</sup>

Sekundärschäden entstehen nicht zum Zeitpunkt des Unfalls, sondern entwickeln sich erst im Lauf der Zeit und sind als Resultat des primären Schadens zu werten. Dabei handelt es sich um Schäden, welche durch Nachblutungen, Störungen des zerebralen Metabolismus, Einklemmung und Störungen der Perfusion bedingt sind. Einzig sekundäre Schäden stellen den Angriffspunkt der Therapie dar.<sup>10,12</sup>

## 2.1.2 Epidemiologie und Stellenwert im österreichischen Gesundheitssystem

Mit einer Inzidenz in Österreich von 303/100.000 Einwohner pro Jahr ist das SHT eine häufige Verletzung. Dabei beträgt die Letalität 3,6% und die Mortalität 11/100.000 Einwohner pro Jahr. Das Verhältnis zwischen SHT bei Männern und Frauen liegt bei 1,4:1; das Verhältnis der Letalität bei 2,2:1. Generell nehmen Letalität und Mortalität bei SHT mit steigendem Lebensalter zu. Es zeigte sich, dass sich das SHT bei männlichen Jugendlichen und Frauen in der achten Dekade häuft. Hierbei ist auffällig, dass die case fatality rate (CFR) bei Frauen nur zwischen dem Alter von 0-14 Jahren über der CFR von Männern liegt. Ab 14 Jahren haben immer Männer eine höhere CFR. Männer versterben häufiger am SHT durch Verkehrsunfälle und Suizid, Frauen hingegen häufiger durch Fall/Sturz.<sup>1</sup>

In Österreich ist der häufigste Unfallmechanismus des SHT Fall/Sturz (bis zu 80% der Krankenhausentlassungen, 43% der tödlichen Fälle).<sup>1</sup> Verkehrsunfälle treten dabei durch fortschreitende Technologien und Prävention in den Hintergrund (7% der Krankenhausentlassungen, 17% der tödlichen Fälle).<sup>1</sup>

Global gesehen steigt die Inzidenz des SHT. Dies ist einerseits durch die zunehmende Motorisierung in Ländern mit schwachem und mittlerem Einkommen zu erklären und andererseits durch die zunehmend alternde Bevölkerung in entwickelten Ländern.<sup>13</sup>

Epidemiologisch gesehen treten in Österreich zunehmend geriatrische SHT Fälle in den Vordergrund. Obwohl die Mortalität des SHT bezogen auf die österreichische Gesamtpopulation im Zeitraum von 1980 und 2012 gesenkt werden konnte, erhöhte sich währenddessen aber die Mortalität des SHT der über 80-jährigen Österreicher. Die Zahl der tödlichen SHT ausgelöst durch Verkehrsunfälle im Vergleich von 1980 zu 2012 bei über 80-jährigen ging zurück, sogleich sich aber die Zahl der durch Fall/Sturz ausgelösten fatalen SHT Fälle in diesem Zeitraum erhöhte.<sup>14</sup>

Bei Patienten aus Regionen mit geringerer Bevölkerungsdichte war die Letalität im Vergleich zu Patienten aus stärker besiedelten Regionen höher. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Mortalität in Regionen mit Krankenhäusern, die SHT versorgen, geringer ist als in Regionen ohne solches.<sup>1</sup>

Das SHT stellt ein bedeutendes Problem für das Gesundheits- und Sozialsystem dar.<sup>15</sup> In der Altersgruppe von 1-40 Jahren gehört das SHT zu den häufigsten Ursachen für tödliche Unfälle und Langzeit-Behinderung in Österreich.<sup>14</sup>

In Europa ist das SHT unter den Top 3 Ursachen für die höchsten unfallbedingten medizinischen Kosten.<sup>15</sup>

Aufgrund des demographischen Wandels und der daraus resultierenden zunehmend alternden Bevölkerung im Zusammenhang mit der steigenden Inzidenz des SHT bei geriatrischen Patienten müsste ebendieses Patientenkollektiv als Zielgruppe von Präventionsmaßnahmen fokussiert werden.

### **2.1.3 Morphologie des SHT**

Je nach Verletzungsmechanismus können beim SHT nur einzelne Strukturen des Schädels, wie der knöcherne Schädel, Meningen, vaskuläre Strukturen sowie Hirnparenchym betroffen sein oder es kann zu einer Kombination von Strukturverletzungen kommen.<sup>12</sup>

#### **2.1.3.1 Primäre Schäden**

##### **2.1.3.1.1 Frakturen**

Frakturen des Schädels werden anhand ihrer Lokalisation im Schädeldach oder in der Schädelbasis klassifiziert.<sup>16</sup>

Im Schädeldach kommt es meist zu linearen Frakturen und Biegungsbrüchen. Lineare Brüche kommen durch Verkleinerung des Schädeldurchmessers bei gleichzeitiger Vergrößerung des Querdurchmessers zustande.<sup>17</sup> Biegungsbrüche bilden sich ringförmig ausgehend vom Punctum maximum der Krafteinwirkung. Diese treten hauptsächlich bei Stürzen auf den Hinterkopf auf. Kommt es gleichzeitig zu einer Biegungs- und Berstungsfraktur, so spricht man von einer Globusfraktur.<sup>17</sup> Impressionsfrakturen sind die Folge spitzer Gewalteinwirkung auf das Schädeldach.<sup>16</sup>

Schädelbasisfrakturen können entweder durch bilaterale Krafteinwirkung auf den Schädel entstehen (Scharnierbruch) oder durch Druckauswirkungen in Form von Stauchung oder Zug auf die Schädelbasis (Ringbruch).<sup>17</sup>

### **2.1.3.1.2 Blutungen**

Blutungen, die im Rahmen eines SHT auftreten, werden nach ihrer Lokalisation eingeteilt.<sup>12</sup>

Intrakranielle epidurale Blutungen befinden sich zwischen der Dura mater und der Schädelkalotte.<sup>11,18</sup> Dabei kommt es in Folge einer direkten Krafteinwirkung auf den Schädel – meist verbunden mit einer Fraktur – zu einer „Abscherung“<sup>18</sup> der Arteria meningea media bzw. ihrer Äste (in 85% der EDH), die sich in 75% temporal befindet.<sup>11,18</sup>

Ein epidurales Hämatom entwickelt sich innerhalb von Stunden nach der Fraktur und führt zu einer Raumforderung, welche eine intrazerebrale Druckerhöhung bedingen kann. Oftmals geht das EDH mit einem symptomfreien Intervall einher: nach initialem Fehlen neurologischer Symptome kommt es zur Bewusstlosigkeit des Patienten, da das EDH meist erst nach einer Stunde zu einer Raumforderung führt. Überschreitet der durch das EDH bedingt erhöhte Druck den systolischen Blutdruck, ist eine zerebrale Perfusion nicht mehr möglich.<sup>11,12,18</sup>

Subdurale Blutungen befinden sich zwischen der Dura mater und der Arachnoidea. Oftmals ist die Arachnoidea durch das Trauma laceriert, wodurch sich die Blutung barrierelos verteilen kann. SDH entstehen durch Durchtrennungen von Brückenvenen und Blutungen kleiner kortikal gelegener Gefäße. SDH können akut, also innerhalb der ersten 24 Stunden nach SHT, oder mehrere Monate danach auftreten. Beim akuten SDH kommt es zu einer Erhöhung des intrakraniellen Druckes und damit zur Kompression der betreffenden Großhirnhemisphäre. Patienten mit einem SDH sind anhaltend bewusstlos und prägen eine Halbseitensymptomatik sowie ipsilaterale Mydriasis aus. Das akute SDH hat eine Letalität von mehr als 50%. Bei chronischen SDH spielt vor allem Antikoagulation eine Rolle.<sup>12,19</sup>

Intrazerebrale Blutungen können sich an jeder Position im Parenchym des Großhirns, Kleinhirns oder Hirnstammes befinden.<sup>12</sup> Oberflächliche ICH resultieren aus Translationsbewegungen des Gehirns gegen die Schädelbasis oder aus direkter Krafteinwirkung auf den Schädel.<sup>11</sup> Tiefer im Parenchym lokalisierte ICH entstehen durch Gefäßläsionen bei Rotation.<sup>11</sup> Intrazerebrale Blutungen haben über mehrere Tage fortschreitende Ödeme zur Folge. Das klinische Erscheinungsbild des ICH ist sehr variabel. Patienten können neurologisch unauffällig sein oder eine stark ausgeprägte Klinik aufweisen.<sup>11</sup>

Traumatische Subarachnoidalblutungen entstehen zumeist durch Verletzungen der Pia mater und im Parenchym liegenden Gefäße. Häufig kommt es dabei zu Vasospasmen und somit zu Ischämie. Als Spätfolge kann sich eine Liquorabflussstörung ausbilden. Bei Vorliegen einer traumatischen SAB muss eine Ruptur eines Aneurysmas ausgeschlossen werden.<sup>20</sup>

Kontusionen entstehen durch direkte Krafteinwirkung (Coup) oder bei unfixiertem Schädel durch Unterdruck an der Gegenseite (Contre-Coup).<sup>17</sup> Diese treten vor allem im Bereich des Frontallappens und an den Frontal- und Parietalpolen auf, da das Hirnparenchym dem Schädelknochen hier aufgrund der schmalen Form der Liquorräume sehr nahe kommt.<sup>17</sup>

Kontusionsherde formieren sich bereits initial aus avitalem Parenchym. Zusätzlich kann es zu Einblutungen oder Hämatomen kommen, woraus eine hohe Mortalität und neurologische Defizite resultieren.<sup>10</sup>

### **2.1.3.1.3 Diffuse Axonschäden**

Unter diffusen Axonschäden versteht man meist durch Hochgeschwindigkeitstraumata verursachte multifokale Schäden der weißen Substanz. Diese sind v.a. in der Substantia alba des Corpus callosum und des oberen Hirnstammes lokalisiert.<sup>10,16</sup>

Der Primärschaden beim diffusen Axonschaden besteht darin, dass es durch Rotations-, Akzelerations bzw. Dezelerationsbewegungen zu Scherkräften kommt, welche eine Dehnung von Axonen und deren Myelinscheiden zur Folge haben.<sup>10,17</sup>

Diffuse Axonschäden führen meist zu einer fulminanten Klinik in Form von Bewusstlosigkeit, weisen allerdings keine korrelierenden Läsionen im CCT auf.<sup>21</sup>

## 2.1.3.2 Sekundäre Schäden

### 2.1.3.2.1 Extrakranielle Ursachen

Zu den extrakraniellen Ursachen für Sekundärschäden im Rahmen des SHT zählen vordergründig Hypoxie, Hypotonie, Hyperthermie und Gerinnungsstörungen.

Hypotonie, d.h. ein systolischer Blutdruck unter 90 mmHg bzw. ein mittlerer arterieller Perfusionsdruck (MAP) unter 60 mmHg, führt zu einer Verringerung des zerebralen Perfusionsdruckes (CPP). Dies beruht auf folgender Formel:

$$CPP = MAP - (ICP + \text{Druck im Sinus sagittalis superior})^{10}$$

(Der Druck im Sinus sagittalis superior ist vernachlässigbar klein.)

Ein bereits durch das SHT vorgeschädigtes Gehirn hat eine niedrigere Toleranzschwelle für Hypotonie als ein gesundes, wodurch es zu einer Progression des Primärschadens kommt. Dies gilt auch für Hypoxie. Das Outcome des Patienten wird durch Hypotonie und Hypoxie negativ beeinflusst.<sup>10,16</sup>

Bei gestörter Respiration mit konsekutiver Hyperkapnie, bewirkt CO<sub>2</sub> eine selektive Vasodilatation der zerebralen Gefäße mit der Folge des Anstiegs des zerebralen Volumens und folglich auch des intrakraniellen Druckes.

Hyperthermie bedingt durch Verstärkung von Inflammationsprozessen, Erhöhung der Permeabilität der BHS und verstärkter Induktion von Apoptose ebenfalls Sekundärschäden.

Gerinnungsstörungen fördern ebenfalls die Ausbildung von Sekundärschäden: zu langsame Gerinnung führt zur Verstärkung von Blutungen, zu schnelle Gerinnung trägt zur Ausbildung von Thromben im bereits geschädigten Parenchym mit konsekutiver Ischämie bei.<sup>10</sup>

### 2.1.3.2.2 Intrakranielle Ursachen

Intrakranielle Ursachen für Sekundärschäden sind vor allem unzureichende zerebrale Perfusion durch Anstieg des ICP, ein Hirnödem oder zerebrale Ischämie. Auch diffuse axonale Schäden, Blutungen und Neurodegeneration bedingen Sekundärinsulte.

Aus der o.g. Formel für den CCP wird ersichtlich, dass die Perfusion des Gehirns – bei adäquatem und konstantem MAP – direkt vom ICP abhängig ist. Dies gilt unter der Voraussetzung eines genügenden Glucose- und O<sub>2</sub>-Angebots.<sup>10</sup>

Für eine ausreichende zerebrale Perfusion sollte der CCP über 60 mmHg liegen. Bei Erwachsenen gilt ein ICP von 7-15 mmHg als normal; ab 22 mmHg bedarf es einer Therapie.<sup>10,22</sup>

Wie bereits von Monro und Kellie definiert, besteht das Gehirn aus drei Kompartimenten (Hirnvolumen, Blutvolumen und Liquorvolumen), deren Summe stets konstant bleibt.<sup>23</sup> Ein Volumenzuwachs in einem der Kompartimente müsste somit durch Abnahme des Volumens der anderen beiden Kompartimente ausgeglichen werden.

Da Parenchym und Liquor aber nur minimal komprimierbar sind, muss es bei intrakranieller Volumenzunahme (beispielsweise durch eine Blutung oder Ödembildung) zu einer Verminderung der zerebralen Perfusion kommen, da auch der umgebende knöcherne Schädel keine Möglichkeit zur Ausdehnung bietet.<sup>9</sup>

Allerdings ist es dem System bei Zunahme des Volumens in einem der drei Kompartimente bis zu einem gewissen Grad möglich, Volumen nach extrakraniell zu verschieben, damit es nicht sofort zu einem Anstieg des ICP kommt. Diese Möglichkeit der Kompensation bezeichnet man als „intrakranielle Compliance“. Ist die Compliance allerdings ausgeschöpft, kommt es bei schon minimalem Volumenzuwachs zur exponentiellen Zunahme des ICP. Aus diesem Zusammenhang ergibt sich aber auch, dass eine frühzeitige Therapie mit dem Ziel der Verminderung intrakraniellen Volumens, d.h. vor Überschreiten der Compliance, zu einer Stabilisierung eines normalen ICP führt.<sup>10</sup>

Blutungen, beeinflussen den ICP nicht nur direkt aufgrund der daraus resultierenden Volumenzunahme, sondern auch indirekt über eine dadurch erwirkte vermehrte Freisetzung von Stickstoffmonoxid. Dieses wirkt als

Vasodilatator am Endothel zerebraler arterieller Gefäße, was eine weitere Erhöhung des intrazerebralen Blutvolumens mit sich zieht.<sup>10</sup>

Den größten Anteil intrakranieller Volumenzunahme nach SHT hat das Hirnödem. Hierbei wird das vasogene und das zytotoxische Ödem unterschieden.<sup>10</sup>

Beim zytotoxischen Hirnödem handelt es sich um eine Anschwellung von Astrozyten durch Ioneneinstrom in die Zelle, welcher wiederum aus einer gestörten Zellmembranpermeabilität und zellulärer Absorption bei Zellschaden freigesetzter osmotisch aktiver Stoffe resultiert. Der Transport dieser osmotisch aktiven Stoffe, wie z.B. Glutamat,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  sowie Protonen, erfolgt meist mittels  $Na^+$ -Co-Transportern, was zu einem  $Na^+$ -Gradienten mit konsekutivem Wassereinstrom in die Astrozyten führt. Dabei handelt es sich um eine Schwellung im Sinne einer Umverteilung parenchymalen Wassers und nicht um eine Addition zusätzlichen Wassers.<sup>10,21,24</sup>

Das vasogene Ödem ist Ausdruck der Zunahme des Extrazellulärtraumes. Es bildet sich verzögert durch mechanische oder funktionelle Schädigung der BHS mit Folge der Entstehung eines Druckgradienten, wodurch ein unkontrollierter Proteinstrom gefolgt von Wasser von intravaskulär in den Extrazellulärtraum der weißen Substanz erfolgen kann. Da die Ödembildung vom hydrostatischen Druckunterschied zwischen Gefäß und Parenchym abhängig ist, kann über die Regulation des Blutdruckes Einfluss genommen werden. Eine Senkung des Blutdruckes erwirkt somit eine Verringerung der Ödembildung.<sup>10,24,25</sup>

Bei Überschreitung der zerebralen Compliance führt ein Hirnödem zu einer Erhöhung des ICP und damit zu einer Senkung des CPP. Die verminderte Durchblutung verstärkt wiederum das zytotoxische Ödem und es kommt zur Ausbildung eines Circulus vitiosus. Somit kommt es zum progredienten Absterben primär noch nicht affektierten das avitale Gewebe umgebenden Parenchyms.<sup>10</sup>

Sekundäre Schäden des Gehirns werden außerdem durch zerebrale Ischämie verursacht. Deren Ursprung kann in traumatischen Blutungen der Gefäße des Circulus arteriosus Willisii liegen, welche bei Kontakt mit Blut mit einer Vasokonstriktion reagieren. Dies lässt sich durch Inaktivierung von NO, welcher

als Vasodilatator fungiert, bei Vorliegen freien Hämoglobins erklären.<sup>10</sup> Außerdem kann ein SHT eine Schädigung des Gefäßendothels führen, was wiederum durch Aktivierung des humoralen Gerinnungssystems zur Bildung von Mikrothromben führt. Diese Mikrothromben führen in bereits geschädigten Hirnarealen zum vollständigen Verschluss der dortigen Gefäße bzw. vermindern in primär nicht betroffenen Gebieten die Perfusion und führen damit durch die Ischämiesituation zu Sekundärschäden.<sup>10</sup>

Die bei einem SHT auf den Cortex wirkenden Scherkräfte und damit verbundene mikrovaskuläre sowie zelluläre Verletzungen führen letztendlich zur Depolarisation von Neuronen. Diese Depolarisationen triggern wiederum sog. kortikale Spontandepolarisationen (CSD). Dabei handelt es sich um Depolarisationswellen der grauen kortikalen Substanz. Durch ansteigende intrazelluläre  $Ca^{2+}$ - und Glutamatlevel wird eine transiente Suppression der spontanen elektrischen Aktivität und ein erhöhter  $O_2$ -Verbrauch des betroffenen Areals ausgelöst. Außerdem kommt es dabei zur Verringerung der lokalen Glukosekonzentration über Hochregulierung glykolytischer Stoffwechselfvorgänge. Die daraus entstandene metabolische Krise führt dann zu Sekundärschäden.<sup>26</sup>

Auch primär entstandene diffuse Axonschäden unterliegen einer Progredienz und sind dadurch ebenfalls Ursache eines Sekundärschadens. Die primär entstandene Dehnung des Axons führt durch vermehrten Calciumioneneinstrom über die geschädigte Membran der Axone zu Änderungen des axonalen Zytoskeletts, woraus ein gestörter axonaler Transport resultiert. Dies wiederum führt zu einer Ansammlung von Metaboliten und damit zu einer Schwellung der Axone sowie einer gestörten neuronalen Homöostase.<sup>10,21</sup> Durch eine Kaskade pathologischer zellulärer Vorgänge kommt es schließlich zur sekundären Axotomie.<sup>21</sup>

Durch Neurodegeneration, deren Mechanismus beim SHT noch nicht vollständig geklärt ist, und Neuroinflammation kommt es zum chronischen Sekundärschaden. Unter Neuroinflammation wird ein steriler Entzündungsprozess verstanden, welcher durch bei Trauma aus verletzten Zellen freigesetzte Substanzen, sog. DAMPs, ausgelöst wird. Danger associated molecular patterns sind beispielsweise ATP, DNA- sowie RNA-Moleküle und auch S100B. Nach Bindung an Rezeptoren

wird eine vermehrte Produktion von Zytokinen und Adhäsionsmolekülen veranlasst, welche zu einer chronisch verstärkten Gefäßpermeabilität und Migration von Leukozyten ins Gehirn führt.<sup>10,27</sup>

Tritt ein epileptischer Anfall nach einem SHT auf, so spricht man von einer posttraumatischen Epilepsie (PTE). Diese wird je nach Zeitpunkt in sofortige (unter 24 Stunden nach SHT), frühzeitige (24 Stunden bis 7 Tage) und verzögerte PTE (mehr als 7 Tage) eingeteilt.<sup>10</sup> Unter einer PTE versteht man eine lokalisationsbedingte, sich vom Frontal- oder Temporallappen ausbreitende Epilepsie, welche stark mit dem Schweregrad des SHT assoziiert ist. Das Risiko für das Auftreten einer PTE ist in den ersten zwei Jahren nach Trauma am höchsten.<sup>27</sup>

## **2.1.4 Einteilung des SHT**

### **2.1.4.1 Einteilung des SHT anhand der Glasgow Coma Scale**

Im Lauf der Zeit wurden weltweit viele Möglichkeiten entwickelt ein SHT nach Schweregrad einzuteilen, wobei jede einzelne davon gewisse Defizite und somit Limitationen in der klinischen Anwendung aufweist.

Schon 1974 entwickelten die beiden Neurochirurgen Teasdale und Jennett ein Schema zur Beurteilung von Koma und Bewusstlosigkeit – die Glasgow Coma Scale.<sup>28</sup> Die ursprüngliche Version der GCS wurde 1976 von den Autoren weiterentwickelt und mit einem Punktesystem versehen.<sup>29</sup>

Die Glasgow Coma Scale wird seither vielseitig genutzt und wurde in diverse andere Messinstrumente eingebettet. Sie dient u.a. zur Graduierung von Patienten sowie als Messinstrument für die Effektivität therapeutischer Ansätze und zur Prognose.<sup>30</sup>

Die GCS wird international am häufigsten zur Graduierung des SHT verwendet.<sup>31</sup>

<b>Antwort</b>	<b>Score</b>
<b>Augenöffnen</b>	
Spontanes Augenöffnen	4
Augenöffnen auf Ansprache	3
Augenöffnen auf Schmerzreiz	2
Kein Augenöffnen	1
<b>Beste Verbale Antwort</b>	
Orientiert	5
Desorientiert	4
Unpassende Wörter	3
Unverständliche Laute	2
Keine verbale Antwort	1
<b>Beste Motorische Antwort</b>	
Befolgt Aufforderung	6
Lokalisiert Schmerzreiz	5
Flexion bei Schmerzreiz	4
Abnorme Flexion bei Schmerzreiz	3
Extension bei Schmerzreiz	2
Keine motorische Antwort	1

**Tabelle 1:** Glasgow Coma Scale, 1976 <sup>28,29</sup>

Zur Berechnung des GCS-Scores werden die Punkte in den Kategorien „Augenöffnen“, „beste verbale Antwort“ und „beste motorische Antwort“ zusammengezählt, wodurch sich ein Score von 3-15 Punkten ergibt.<sup>29</sup>

Das SHT wird dann entsprechend dem GCS-Score in folgende Grade eingeteilt:<sup>9,30</sup>

- 3-8 Punkte:           schweres SHT
- 9-12 Punkte:       moderates SHT
- 13-15 Punkte:     mildes SHT

Es gilt allerdings zu beachten, dass in der Literatur häufig ein GCS von 13 Punkten schon einem moderaten SHT zugeordnet wird.<sup>15</sup>

Der GCS-Score gilt als universelles Instrument zur Einteilung des SHT, da er schnell erhoben werden kann und reproduzierbar ist.<sup>32</sup> Allerdings ist zu berücksichtigen, dass es vor allem in der akuten Phase des SHT zu rasanten Änderungen des Zustandsbildes kommen kann und der GCS-Score eines Patienten kontinuierlich reevaluiert werden muss.<sup>4</sup>

Für die klinische Praxis ist relevant, dass die Glasgow Coma Scale oftmals als alleiniges Beurteilungsinstrument nicht ausreichen kann: die Bewertung erfolgt nicht im Vergleich der beiden Körperhälften, zur Beurteilung des Verlaufs des Patienten muss die Einschätzung des GCS-Scores wiederholt werden und auch äußere Faktoren sowie deren Einfluss wie Medikation und Intubation werden nicht berücksichtigt. Außerdem kann die Tiefe der Bewusstlosigkeit nicht mittels GCS evaluiert werden.<sup>31,32</sup>

#### **2.1.4.2 Einteilung des SHT anhand der Eppendorf Cologne Scale**

Im Jahr 2012 wurde ein neuartiger Trauma-Score zur Vorhersage von Auftreten und Outcome-Prädiktion eines SHT vorgestellt. Im Gegensatz zur GCS wird bei der Eppendorf Cologne Scale die Pupillenreaktivität und -größe erhoben. Aus der GCS wurde nur die motorische Komponente, allerdings mit größerer Einteilung, übernommen. Die ECS wird ähnlich der GCS anhand der Summe der Subkategorien berechnet. Daraus ergibt sich ein Summenscore von 0-8 Punkten. Hierbei ist auf die Assoziation zwischen steigendem ECS-Wert und sinkendem GCS-Wert zu achten.<sup>33</sup>

<b>Antwort</b>	<b>Score</b>
<b>Pupillenreaktion</b>	
bilateral prompte und idente Lichtreaktion	0
verzögerte Lichtreaktion	1
keine	3
<b>Pupillengröße</b>	
normal	0
anisokor	1
beidseitig dilatiert	2
<b>Motorische Antwort</b>	
normal (Befolgung von Anweisungen)	0
spezifisch (Schmerzlokalisierung oder -abwehr)	1
nicht-spezifisch (abnorme Flexion oder Extension)	2
keine	3

**Tabelle 2:** Eppendorf Cologne Score, 2012<sup>33</sup>

Im Vergleich zur GCS konnte eine signifikant höhere Genauigkeit zur Vorhersage des Auftretens eines SHT nachgewiesen werden. Zusätzlich ist es mittels der ECS möglich das einem GCS-Score von 3 entsprechende Kollektiv weiter zu differenzieren. In der retrospektiven Studie zur Vorstellung der ECS konnte bei circa 4500 PatientInnen mit einem GCS-Wert von 3 ECS-Scores zwischen 3 und 8 unterschieden werden. Dies könnte gerade im präklinischen aber auch klinischen Setting eine Hilfestellung zur Entscheidung über Transportpriorität oder auch weiteres therapeutisches Vorgehen bieten.<sup>33</sup>

## **2.1.5 Diagnostik des SHT**

### **2.1.5.1 Klinische Diagnostik**

Die klinische Diagnostik dient zur primären Einschätzung des Schweregrades des SHT und der damit verbundenen weiteren Planung diagnostischer und schließlich therapeutischer Schritte. Sie setzt sich aus mehreren Teilen zusammen.

Instabile Vitalfunktionen sind ein wesentlicher Faktor zur Entstehung von Sekundärschäden und sind daher als erstes zu beurteilen und anschließend zu therapieren. Dabei ist insbesondere bei Hypotonie (systolischer RR unter 90mmHg) und Hypoxie ( $\text{PaO}_2$  unter 60mmHg) Vorsicht geboten. Hypotonie entsteht bei SHT nur selten aufgrund zerebraler Geschehnisse, sondern meist durch Blutungen im Rahmen eines Polytraumas und ist somit ein Hinweis auf Einblutung in Körperhöhlen.<sup>11</sup>

In Folge wird eine orientierende Erhebung des Lokalbefundes durchgeführt. Hierbei wird der Kopf auf äußere Verletzungen, wie Blutungen, Liquoraustritt aus Nase oder Ohr, Verletzungen der Kopfschwarte, retroaurikuläre bzw. orbitale Blutungen, Frakturen und Fremdkörper untersucht.<sup>9,31</sup>

Die neurologische Untersuchung beinhaltet in der Akutsituation die Beurteilung der Bewusstseinslage mittels GCS, des Pupillenverhaltens sowie der peripheren Motorik.<sup>31</sup>

Im Gegensatz zum GCS, welcher nur beim kreislaufstabilen Patienten eine prognostische Aussagekraft besitzt, ist das Pupillenverhalten zu jederzeit prognostisch bedeutsam und kann auch beim sedierten und relaxierten Patienten als Hinweis auf die momentane Situation des Patienten herangezogen werden. Hierfür werden die Pupillengröße, Form und Lichtreaktion beurteilt. Bei der Beurteilung der Motorik ist vor allem auf ein „Lateralisieren“, d.h. eine Seitenungleichheit der Reaktion in Form von Verzögerung, Abschwächung und Auslösbarkeit, zu achten.<sup>11,13</sup>

Je nach Möglichkeit ist eine Eigen- und Fremdanamnese zu erheben. Damit kann der Zeitpunkt der Verletzung, Verletzungsmechanismus, die Vorgeschichte des Patienten sowie der Verlauf des Patienten zwischen dem Trauma und Untersuchungszeitpunkt geklärt werden. Gerade bei geriatrischen Patienten muss auch eine innere Bewusstseinsstörung, beispielsweise ausgelöst durch Herzrhythmusstörungen, akutes Koronarsyndrom oder zerebrale Insulte, als Ursache für einen Sturz bedacht werden.<sup>11,31</sup>

### **2.1.5.2 Radiologische Diagnostik**

Die kranielle Computertomographie ist Goldstandard bei der Diagnostik des SHT. Die Untersuchung sollte innerhalb einer Stunde nach dem Trauma erfolgen, da sich Blutungen zumeist in der zweiten Stunde nach dem SHT formieren. Bei anhaltender Bewusstseinsstörung oder fehlender Besserung bei initial unauffälligem CT-Befund sollte ein Verlaufs-CT nach 6-8 Stunden bzw. bei Verschlechterung der Klinik des Patienten angefertigt werden.<sup>12</sup>

Hierfür gibt es fakultative und absolute Indikationen:

---

<b>Fakultative Indikationen</b>	<b>Absolute Indikationen</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• unklare Angaben über die Unfallanamnese</li><li>• starke Kopfschmerzen</li><li>• Intoxikation mit Alkohol oder Drogen</li><li>• Hinweise auf ein Hochenergietrauma</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Koma</li><li>• Bewusstseinsbeeinträchtigung</li><li>• Amnesie</li><li>• andere neurologische Störungen</li><li>• mehrfaches Erbrechen, wenn ein enger zeitlicher Zusammenhang zur Gewalteinwirkung besteht</li><li>• Zeichen einer Schädelfraktur</li><li>• Verdacht auf Impressionsfraktur und/oder penetrierende Verletzungen</li><li>• Verdacht auf Liquorfistel</li><li>• Hinweise auf eine Gerinnungsstörung</li></ul>

---

**Tabelle 3:** Indikationen für CCT bei SHT <sup>4</sup>

Derzeit gibt es diverse Klassifikationen zur radiologischen Beurteilung des SHT. Die 1991 vorgestellte „Marshall-CT-Klassifikation“ wird trotz neuerer aktualisierter Klassifikationen noch immer als eine Art von „Goldstandard“ gesehen. Außerdem wird die Marshall-Klassifikation als prognostisches Tool zur Prädiktion ansteigenden ICP sowie des Outcomes eingesetzt.<sup>34</sup>

Die Marshall-Klassifikation teilt Verletzungen in folgende sechs verschiedene Grade ein:<sup>32</sup>

Kategorie	Definition
Diffuse Verletzung I (keine sichtbare Pathologie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>keine sichtbare intrakranielle Pathologie im CCT-Bild</li> </ul>
Diffuse Verletzung II	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mittellinienshift von 0 bis 5 mm</li> <li>basale Zisternen sichtbar</li> <li>keine hyperdensen oder mixed-density-Läsionen <math>&gt;25 \text{ cm}^3</math></li> </ul>
Diffuse Verletzung III (Schwellung)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mittellinienshift von 0 bis 5 mm</li> <li>basale Zisternen komprimiert oder vollständig verstrichen</li> <li>keine hyperdensen oder mixed-density-Läsionen <math>&gt;25 \text{ cm}^3</math></li> </ul>
Diffuse Verletzung IV (Verschiebung)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mittellinienshift <math>&gt;5 \text{ mm}</math></li> <li>keine hyperdensen oder mixed-density-Läsionen <math>&gt;25 \text{ cm}^3</math></li> </ul>
Entleerte Massenläsion V	<ul style="list-style-type: none"> <li>jegliche chirurgisch entleerte Läsion</li> </ul>
Nicht-entleerte Massenläsion VI	<ul style="list-style-type: none"> <li>keine chirurgische Entleerung</li> <li>hyperdense oder mixed-density-Läsionen <math>&gt;25 \text{ cm}^3</math></li> </ul>

**Tabelle 4:** Marshall CT Klassifikation<sup>35</sup>

2005 wurde der „Rotterdam CT score of TBI“ als Weiterentwicklung der limitierten Marshall-Klassifikation eingeführt. Der Rotterdam CT Score hat ebenfalls einen prognostischen Wert, bezieht aber im Gegensatz zur Marshall-Klassifikation intraventrikuläre Blutungen sowie Subarachnoidalblutungen in die Bewertung mit ein. Der 2019 publizierte und daher erst unzureichend evaluierte Stockholm CT Score ist derzeit das einzige Klassifikationsinstrument, welches auch diffuse Axonschäden inkludiert.<sup>32,34</sup>

MRT-Aufnahmen sind in der Akutsituation bei schwer verletzten Patienten nicht geeignet, werden aber bei Patienten mit neurologischen Störungen ohne pathologischen CT Befund empfohlen. Röntgenaufnahmen sollten nur als

Alternative bei Fehlen eines CT-Gerätes zum Ausschluss von Frakturen angefertigt werden. Bei Vorliegen einer Fraktur, muss eine Verlegung des Patienten in ein Krankenhaus mit CT-Gerät erfolgen.<sup>4</sup>

### **2.1.5.3 Labordiagnostik**

Bisher gibt es einige Biomarker, die bei SHT quantitativ gemessen werden können.

Fokus der Forschung waren bis jetzt S100B, GFAP und UCH-L1, da diese auch bei leichtem SHT nachweisbar sind. Das Intermediärfilament „glial fibrillary acidic protein“ (GFAP) wird hauptsächlich von Astrozyten produziert und ist bei SHT im Liquor und Serum zu messen. GFAP zeichnet sich durch eine besonders hohe Spezifität aus.<sup>7</sup>

Ubiquitin C-terminale Hydrolase (UCH-L1) ist eine Protease, welche besonders in Neuronen exprimiert wird. UCH-L1 ist an der Ubiquitinierung mangelhafter Proteine beteiligt. Kommt es zu einem SHT, ist UCH-L1 ebenfalls im Liquor und Serum nachweisbar. Es konnte gezeigt werden, dass die Höhe des Serumwertes mit dem GCS-Score und den Läsionen im CCT im Zusammenhang steht. Die Kombination von GFAP und UCH-L1 führt zu einer erhöhten diagnostischen Sicherheit.<sup>7</sup>

Bei der Auswahl des Laborparameters in der Diagnostik des SHT ist auch auf eine zeitliche Komponente zu achten: Während S100B, GFAP und UCH-L1 in den ersten 8 Stunden nach SHT alle gut zur Vorhersage eines CCT-positiven SHT geeignet sind, ist GFAP im Zeitraum zwischen 12 und 32 Stunden nach dem Trauma den beiden anderen Biomarkern oder jeglicher Kombination überlegen.<sup>36</sup> Als Prädiktor für Outcome und Mortalität ist von den drei o.g. Biomarkern jedoch nur S100B geeignet.<sup>7</sup>

### **2.1.6 Therapie**

Wie bereits beschrieben, ist es das Ziel der Therapie Sekundärschäden zu minimieren bzw. möglichst zu verhindern und ein physiologisches Zustandsbild zu erreichen. Außerdem sollen bestmögliche Voraussetzungen zur neuronalen

Regeneration geschaffen werden. Dabei ist zu beachten, dass ein SHT nicht isoliert betrachtet werden sollte, da es sich um eine systemisches Verletzungsbild handelt. Dementsprechend ist auch die Therapie eine systemische.

Die Therapie des SHT beginnt bereits am Ort des Traumas und wird dann in der Klinik fortgesetzt.<sup>4,11</sup>

Insbesondere bei Patienten mit leichtem oder mildem SHT und damit eigentlich guter Prognose spielt das Management eine große Rolle im Bezug auf das Outcome. Dies bedeutet, dass besonders bei diesem Patientenkollektiv darauf geachtet werden muss, keine potentiellen Komplikationen zu übersehen.<sup>11</sup>

### **2.1.6.1 Chirurgische und invasive Therapie**

Eine notfallmäßige operative Therapie ist bei traumabedingten intrakraniellen Raumforderungen, welche eine Verschiebung des Parenchyms und damit auch des 3. Ventrikels über die Mittellinie hinaus auf die kontralaterale Seite bewirken, indiziert. Diese Raumforderungen sind Epiduralblutungen, Subduralblutungen, Kontusionsblutungen und intrazerebrale Blutungen.

Mit aufgeschobener Dringlichkeit sind offene sowie geschlossene Impressionsfrakturen ohne Mittellinienshift, penetrierende Verletzungen und basale Schädelfrakturen mit Liquorrhoe operativ zu behandeln.

Zur Reduktion eines erhöhten ICP, meist bedingt durch ein massives Hirnödem, gibt es die Möglichkeit der Dekompressionskraniektomie mit Duraerweiterungsplastik.

Raumforderungen bei gleichzeitig neurologisch stabilen Patienten können auch nicht-operativ behandelt werden. Dabei bedarf es einer strengen klinischen und CCT-Verlaufsüberwachung des Patienten sowie der Möglichkeit zur sofortigen operativen Intervention.<sup>4</sup>

Ein ICP-Monitoring kann über verschiedene Systeme erfolgen. Meist erfolgt die Messung über eine Sonde im Seitenventrikel, da hier die Möglichkeit besteht gleichzeitig auch Liquor zu drainieren und somit den ICP zu senken. Weniger traumatisch ist eine Messung über intraparenchymatöse Messsysteme.

Messungen über epidurale oder subdurale Sonden werden nicht mehr empfohlen.<sup>22,37</sup>

Die Brain Trauma Foundation empfiehlt ein ICP-Monitoring bei schwerem SHT, also bei einem GCS zwischen 3-8, und pathologischem CCT-Befund. Ebenfalls wird eine Liquordrainage bei GCS <6 in den ersten 12h nach dem Trauma zur Reduktion des ICP empfohlen.<sup>37</sup>

Konsequenz des ICP-Monitorings ist laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie die Einstellung des CPP zwischen 50 und 70 mmHg.<sup>4</sup>

### **2.1.6.2 Nicht-invasive Therapie**

Besonders wichtig ist es beim SHT-Patienten eine „Homöostase“ zu erzielen.<sup>4</sup> Dies inkludiert sämtliche Parameter, wie z.B. Blutdruck, Sauerstoffsättigung, Körpertemperatur, ICP und den damit verbundenen CPP. Ebenfalls müssen Komplikationen wie Infektionen und Blutgerinnungsstörungen vermieden werden, da dies ein verschlechtertes Outcome des Patienten mit sich zieht.<sup>4</sup>

Basis zur Erhaltung der Homöostase ist eine ausreichende Atmung sowie ein aufrechter Kreislauf, welcher durch Gabe von Volumen und Vasopressoren stabilisiert werden kann. SHT-Patienten mit einem GCS unter 9 müssen intubiert und beatmet werden.<sup>11</sup>

Um eine adäquate Beatmung zu garantieren und Stress für den Patienten zu reduzieren, sollte der Patient bedarfsadaptiert analgosediert werden.<sup>4,11</sup>

Da ein CPP unter 60 mmHg eine schlechtere Prognose mit sich bringt, hat die Aufrechterhaltung eines adäquaten CPP einen besonderen Stellenwert bei der Therapie.<sup>12</sup>

Um einen ausreichenden CPP zu gewährleisten, sollte Hypotonie durch Gabe von Katecholaminen vermieden werden bzw. ein erhöhter Hirndruck gesenkt werden.<sup>4</sup>

Ein erhöhter ICP ist durch diverse Therapiemöglichkeiten beeinflussbar:

Eine simple Möglichkeit zur Senkung des ICP ist die Oberkörperhochlagerung mit maximal 30°, wodurch der Liquorabfluss erleichtert wird. Außerdem soll der Kopf neutral gelagert werden, um den venösen Abfluss zu gewährleisten.<sup>4,9,38</sup>

Hyperventilation führt ebenfalls eine Senkung des ICP herbei. Dies ist durch die Senkung des PaCO<sub>2</sub> zu erklären, welche zu einer Vasokonstriktion und damit auch zur Reduktion des zerebralen Blutvolumens führt.<sup>38</sup> Hyperventilation wird allerdings nur akut empfohlen, da sie langfristig auch zu einer verminderten Parenchymperfusion und somit zu Sekundärschäden führt.<sup>4</sup>

Eine hyperosmolare Therapie in Form von Mannitol bedingt ebenfalls eine Senkung des ICP. Dies ist durch die Veränderung der Flusseigenschaften mit Verringerung der Viskosität des Blutes und darauffolgende autoregulatorische Vasokonstriktion zu erklären.<sup>38</sup> Des Weiteren kann der ICP durch hyperosmolare 10% Kochsalzlösung effektiv gesenkt werden.<sup>9,12</sup>

Leitliniengemäß sollte unterstützend bei erhöhtem ICP eine arterielle Oxygenierung mit einem PaO<sub>2</sub> von 75-100 mmHg, eine Normokapnie mit dem Zielwert PaCO<sub>2</sub> 35-45 mmHg, eine Normoglykämie mit 110-160 mg/dl sowie Normothermie angestrebt werden. Außerdem ist der Elektrolythaushalt zu stabilisieren.<sup>22</sup>

## 2.1.7 Outcome

In den beiden groß angelegten Studien IMPACT (inkludiert Patienten mit GCS ≤ 12) und CRASH (inkludiert Patienten mit GCS ≤ 14) wird zur Beurteilung des Outcomes die Glasgow Outcome Scale (GOS) verwendet.<sup>39</sup>

Diese von Jennett und Kollegen im Jahre 1975 entwickelte Skala, mit dem Ziel die Erholung des Patienten und letztendlich auch das Outcome zu beurteilen, beinhaltet folgende fünf Grade:<sup>40</sup>

1. Tod
2. persistierender vegetativer Zustand
3. schwere Behinderung
4. mäßige Behinderung
5. gute Erholung

Die beiden Prognosemodelle IMPACT und CRASH konnten folgende Einflüsse auf das Outcome 6 Monate nach Trauma (bei Fehlen der Daten 3 Monate nach Trauma) zeigen bzw. bereits bekannte Zusammenhänge zu bestätigen:<sup>39,41,42</sup>

Der am stärksten mit schlechtem Outcome assoziierte Faktor ist steigendes Alter. Ebenfalls stark mit schlechtem Outcome assoziiert sind die in der GCS inkludierten motorischen Antworten „Extension bei Schmerz“ (2 Punkte) und „keine motorische Antwort“ (1 Punkt) sowie fehlende Pupillenreaktion beider Augen.<sup>39,42</sup>

In Bezug auf die CCT sind die steigende Klasse der Marshall-Klassifikation und der Nachweis einer subarachnoidalen Blutung die wichtigsten prognostischen Faktoren. Bei Vorhandensein einer traumabedingten epiduralen Blutung ist das Outcome des Patienten besser.<sup>39,42</sup>

Sekundärschäden und systemische Parameter haben ebenfalls einen Einfluss auf das Outcome: Hypoxie und Hypotension wirken sich negativ auf die Prognose aus.<sup>42</sup> Niedrigere Hämoglobin- und Glukosewerte sind ebenfalls – allerdings schwächer als die o.g. Faktoren – mit schlechtem Outcome assoziiert.<sup>39</sup>

Der Unfallmechanismus beeinflusst ebenfalls das Patientenoutcome. Dies wird am Beispiel von Verkehrsunfällen deutlich. Während Fahrer des Unfallfahrzeuges mit einem schweren SHT das höchste ICU-Survival mit 73% aufwiesen, hatten in einen Unfall verwickelte Fußgänger mit schwerem SHT das größte Verletzungsausmaß und nur ein ICU-Survival von 60%.<sup>43</sup>

Ebenfalls haben Patientenmanagement und therapeutische Maßnahmen Einfluss auf das Patientenoutcome: Flüssigkeitsmanagement in Form von isotonischen Kristalloidlösungen, Verzicht auf Corticosteroide, Einsatz von Kapnographie und frühe Thrombelastometrie-Messungen haben signifikant positiven Einfluss auf das Patientenoutcome und verringern die Mortalität im Krankenhaus.<sup>13</sup> Die konstante Aufrechterhaltung des CPP über 70 mmHg sowie des systolischen Blutdruckes über 90 mmHg verbessert ebenfalls das ICU-Überleben des Patienten.<sup>44</sup>

Beim demographisch zunehmenden über 65-jährigen Patientenkollektiv zeigt sich aufgrund diverser Komorbiditäten, reduzierter physischer Reserven, Polypharmazie sowie verstärkter Sensitivität des Gehirns auf ischämische

Zustände eine erhöhte Mortalität gegenüber einem jüngeren Patientenkollektiv. Bei über 65-Jährigen besteht ein starker und signifikanter Zusammenhang zwischen GCS-Score und dem Überleben: Überlebende hatten im Durchschnitt einen GCS-Score von 14,1; verstorbene Patienten hingegen einen durchschnittlichen GCS-Score von 10,9 Punkten. Bei diesem Patientenkollektiv sind ebenfalls die pathologische Pupillenreaktion, Mittellinienshift >15mm, steigendes Alter sowie respiratorisches Versagen mit schlechtem Outcome assoziiert. Antikoagulation hat keinen Einfluss auf das Outcome über 65-jähriger Patienten.<sup>45</sup>

Entscheidend ist vor allem die Möglichkeit die Prognose des Patienten möglichst schon bei Aufnahme bestimmen zu können, um medizinische Entscheidungen sowie Interventionen anzupassen.<sup>46</sup>

Eine kanadische Multicenter-Studie zeigte, dass die Hälfte der Todesfälle nach schwerem SHT auf einen innerhalb der ersten 3 Tage nach Trauma erfolgten Abbruch der lebenserhaltenden Maßnahmen zurückzuführen ist. Die Autoren warnen daher vor individueller ärztlicher Wahrnehmung der Prognose bei momentan fehlendem validiertem Prognosetool.<sup>47</sup>

Um unter anderem auch dieser Gefahr entgegenwirken zu können, wurde 2012 die Eppendorf Cologne Scale vorgestellt. Diese ist der GCS nicht nur im Bezug auf Vorhersage des Auftretens eines SHT, sondern auch in der Prädiktion des Outcomes signifikant überlegen. Steigende ECS-Werte sind hierbei mit steigender Mortalität assoziiert. PatientInnen mit einem ECS-Score von 8 hatten ein nahezu 20% höheres Mortalitätsrisiko als jene PatientInnen mit einem ECS-Score von 0. Gerade die Möglichkeit schwere SHT-Fälle untereinander differenzieren und damit auch deren Outcome besser prognostizieren zu können, könnte eine wesentliche Hilfestellung im Management dieser schwer und vorsichtig einzuschätzenden PatientInnen bedeuten.<sup>33</sup>

## 2.2 S100-Proteine

Bei S100 handelt es sich um eine erstmals 1965 von Moore beschriebene und ausschließlich in Vertebraten vorkommende Proteinfamilie, welche eine Reihe multifunktionaler in verschiedensten Geweben exprimierten Proteine beinhaltet.<sup>48</sup>

S100-Proteine zeichnen sich strukturell durch die zwei sog. „EF-Hand-Motifs“, eine Helix-Loop-Helix-Konformation mit der Fähigkeit Calcium zu binden, aus.<sup>49</sup> Die beiden EF-Hands werden durch einen kurzen antiparallelen beta-Strang und hydrophobe Wechselwirkungen zwischen den vier Helices zusammengehalten.<sup>50</sup>

Durch Interaktion mit diversen Effektormolekülen wie Enzymen, zytoskelettalen Untereinheiten, Rezeptoren, Transkriptionsfaktoren und Nukleinsäuren, sind S100-Proteine an einer Vielzahl von zellulären Regulationsprozessen wie z.B. Zellwachstum und -differenzierung, Protektion vor oxidativem Stress, Apoptose, Calciumhomöostase, Energiestoffwechsel, Inflammation oder Sekretion beteiligt.<sup>48,50</sup> Zusätzlich konnte bei einigen S100-Typen die Bindung von Zink- und Kupferionen nachgewiesen werden, was auf eine Aktivitätsregulierung von S100-Proteinen auch durch ebendiese Ionen hinweist.<sup>48,51</sup>

Extrazellulär agieren S100-Proteine in autokriner sowie parakriner Funktion. Als extrazelluläre Signale sind sie an Immunantworten, Zellmigration und Chemotaxis, Gewebeentwicklung und -reparatur sowie der Invasion von Leukozyten und Tumorzellen beteiligt. Dies basiert auf einer regulatorischen Aktivität an diversen Zelltypen wie u.a. Lymphozyten, neuronalen Zellen oder Epithelzellen.<sup>50</sup>

### 2.2.1 Vorkommen und Eigenschaften von S100B

S100B ist das derzeit am besten erforschte Protein der S100 Familie.<sup>48</sup>

Es handelt sich um ein homodimeres Protein mit zwei beta-Untereinheiten.<sup>49</sup>

S100B weist ein Molekulargewicht von 21 kDa auf.<sup>48</sup>

S100B kommt vorwiegend im Zytosol neuronaler Zellen, wie Astrozyten, Oligodendrozyten und Schwann Zellen, vor. Das Protein wurde aber auch außerhalb des Nervensystems in Chondrozyten, Adipozyten und Melanozyten

nachgewiesen.<sup>49,51</sup> Die extrazelluläre Konzentration von S100B ist deutlich niedriger als jene in neuronalem Gewebe.<sup>49</sup>

In reifen Zellen reguliert das S100B-Protein einige wesentliche Zellaktivitäten wie Transkription, Calciumhomöostase, Energiestoffwechsel, Enzymfunktionen oder die Instandhaltung der Zellform.<sup>50</sup>

Die Konzentration von S100B eine wichtige Rolle bezüglich seiner Funktion. In niedrigen Konzentrationen (nanomolar) scheint S100B neuronales Wachstum zu stimulieren. Höhere (mikromolare) S100B Level hingegen scheinen Zelltod und neuronale Dysfunktion hervorzurufen. Die schädlichen Effekte des extrazellulären S100B-Level-Anstieges sind durch eine inflammatorische Reaktion mit konsekutiver Aktivierung von Mikroglia und Astrozyten zu erklären. Dadurch kommt es zu einer erhöhten Expression und Rekrutierung von Zytokinen (u.a. IL-6). Anschließend führen extrazellulär erhöhte Calcium-Level und damit einhergehende NO-Aktivierung zu Zelltod und neuronaler Dysfunktion.<sup>49,52,53</sup>

Der Mechanismus der Freisetzung von S100B bei Trauma vom Liquor ins Serum ist noch nicht vollständig geklärt, wobei man davon ausgeht, dass S100B über die geschädigte Blut-Hirn-Schranke in das Blut übertritt. S100B ist ein früher Marker für eine defekte BHS.<sup>49,52</sup>

Das Protein S100B wird über die Nieren metabolisiert und ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt zwischen 30 und 130 Minuten.<sup>49</sup> Dies weist bei persistierender erhöhter Serumkonzentration auf kontinuierliche Freisetzung aus betroffenen Geweben hin.<sup>48</sup>

Beim Erwachsenen beträgt die mediane Serumkonzentration 0,05 µg/L.<sup>49</sup>

Die Konzentration des Proteins ist bei gesunden Erwachsenen unabhängig von Alter und vom Geschlecht.<sup>49,54</sup>

## **2.2.2 Kinetik von S100B**

Bisher gibt es zum Thema Kinetik des S100B kaum Studien. Deren kontroverse Ergebnisse sind außerdem aufgrund der unterschiedlichen Patientenkollektive,

Blutabnahmezeitpunkte sowie Inklusions- und Exklusionskriterien nicht vergleichbar.<sup>8,55-57</sup>

Ercole et. al. fanden in einer Studie mit 152 SHT-Patienten (mittlerer GCS 7, Messabstand 12 Stunden) einen Peak der S100-Werte nach 27,2 Stunden. In dieser Studie wurden allerdings alle Patienten mit sekundären Peaks exkludiert und die Messungen begannen erst 12 Stunden nach dem Trauma, da die Autoren davon ausgehen, dass frühe S100B-Anstiege aus extrakranialem Gewebe stammen. Die Autoren folgern außerdem aus ihren Ergebnissen, dass bei einem langsameren Abfall der S100B-Werte mit hoher Wahrscheinlichkeit eine sekundäre Schädigung vorliegen muss.<sup>56</sup>

Konträr dazu konnten Welch et. al. gar keine kinetischen Eigenschaften von S100B finden, welche einer späteren Diagnose oder Monitoring dienen könnten (Messungen alle 6 Stunden, erste Messung spätestens 6 Stunden nach Trauma, GCS 9-15, 152 Patienten).<sup>55</sup>

Generell zu beachten sind allerdings sekundäre Anstiege von S100B, da diese mit Verschlechterung des klinisch-neurologischen Status des SHT-Patienten assoziiert sind.<sup>58</sup> Sekundäre Peaks 48 Stunden nach dem Trauma mit Anstieg des S100B-Serumlevels von nur  $\geq 0,05 \mu\text{g/L}$  korreliert stark mit radiologisch nachweisbaren Sekundärschäden.<sup>59</sup>

### **2.2.3 S100B zur Diagnostik des SHT**

S100 B hat mit 98% eine hohe Sensitivität für pathologische CT-Befunde (bei einem Cut-off von  $0,10 \mu\text{g/L}$ , Probennahme innerhalb von 3h nach SHT). Für klinisch relevante CT Befunde bzw. solche mit Notwendigkeit zur neurochirurgischen Intervention beträgt die Sensitivität 100%. Aufgrund dieser hohen Sensitivität ist S100B besonders zur Identifikation solcher Patienten geeignet, die ein vernachlässigbar großes Risiko intrakranieller Komplikationen aufweisen.<sup>49</sup>

S100B Level im Serum steigen in Folge sämtlicher zerebraler Verletzungen. Allerdings steigen bei fokalen Verletzungen wie z.B. Kontusionen oder Hämatomen die Serumwerte des S100B Proteins stärker an, als das bei diffusen

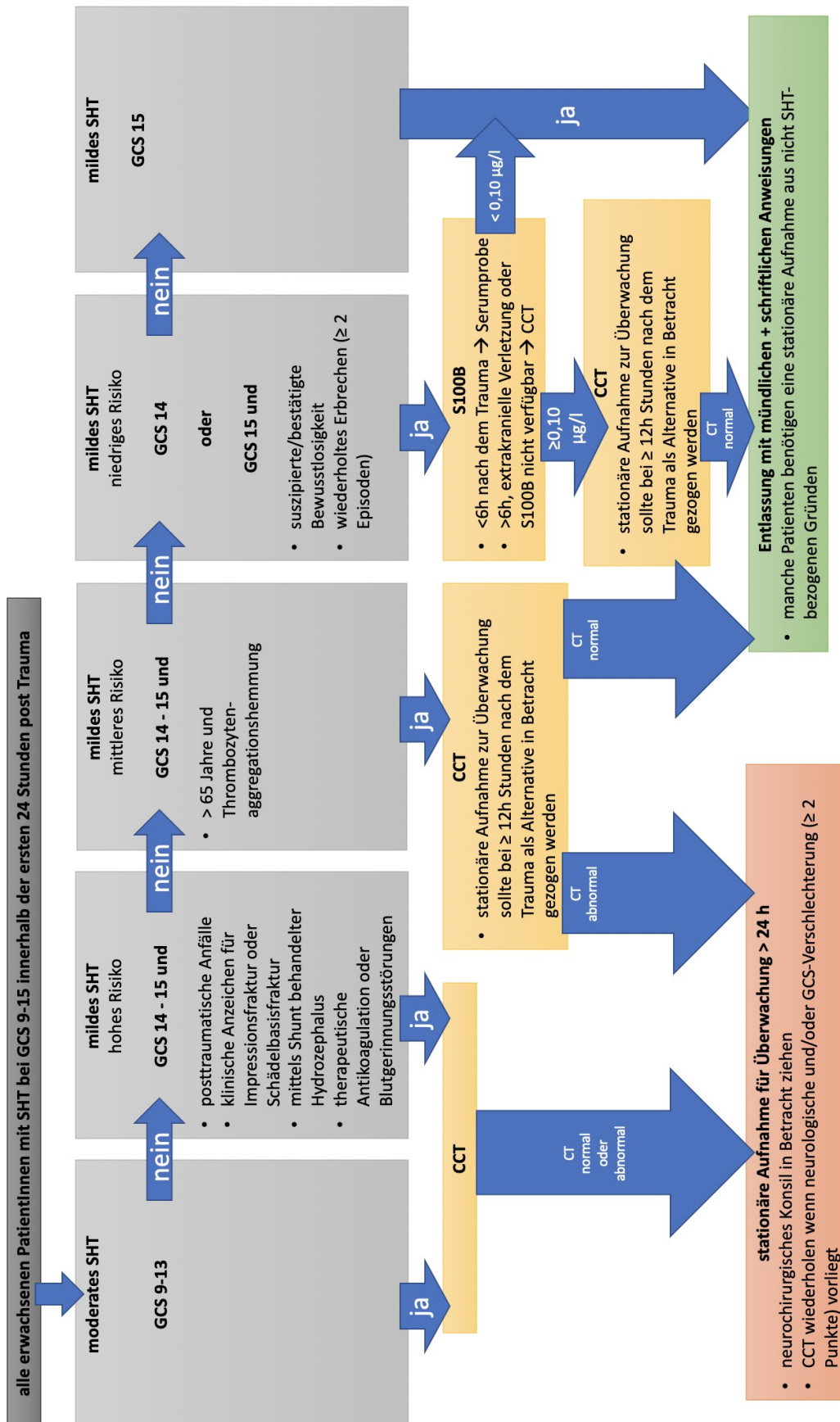
Verletzungen der Fall ist. Ebenfalls hat sich gezeigt, dass die S100B Serumwerte im direkten Zusammenhang mit der Größe der Kontusion stehen. Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass es mit Hilfe von S100B möglich ist, das SHT nach Ausprägungsgrad (mild = GCS 14-15, moderat = GSC 9-13 und schwer = GCS 3-8) zu stratifizieren.<sup>53</sup>

Die Serumwerte von S100B bleiben gelagert bei 4-5°C für 3 Tage stabil.<sup>60</sup>

S100B wird nicht vom Blutalkoholwert beeinflusst<sup>49</sup>, was vor allem unter dem Aspekt, dass bis zu 50% der Patienten mit mildem SHT eine Alkoholintoxikation vorweisen<sup>53</sup>, relevant ist.

Menschen mit dunklerer Hautfarbe haben aufgrund höherer melanozytärer Stoffwechselaktivität höhere S100B-Serumlevel (median 0,14 µg/L), als Menschen mit heller Hautfarbe. Dies ist bei statistischen Berechnungen sowie der Indikation einer CCT zu beachten.<sup>53</sup>

In den „Scandinavian CT guidelines for mild and moderate TBI“ von 2013 ist S100B als Bestandteil der Diagnostik bereits etabliert. Hier wird kein CT empfohlen, wenn die Konzentration von S100B im Serum beim Patienten 6h nach dem SHT unter 0,10 µg/l liegt und kein extrakraniales Trauma oder andere Risikofaktoren vorliegen.<sup>53,61</sup>



**Abbildung 1:** Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults<sup>61</sup>

## 2.2.4 S100B zur Beurteilung von Outcome und Mortalität

Im Bezug auf Outcome und Mortalität zeigen Studien konträre Ergebnisse. Als Ursache dafür werden u.a. abermals unterschiedliche Blutabnahmezeitpunkte genannt.<sup>53,62</sup>

Mercier et. al. konnten in einer Metaanalyse zeigen, dass S100B-Serumlevel nach moderatem oder schwerem SHT mit schlechter kurz-, mittel- und langfristiger Prognose korrelieren. Bei S100-Serumwerten zwischen 2,16 und 14,0 µg/L ergab sich eine 100-prozentige Spezifität für Mortalität und GOS (Glasgow Outcome Scale)  $\leq 3$ .<sup>63</sup>

Golden et. al. konnten in einer Metanalyse zeigen, dass sich die durchschnittlichen S100B-Serumlevel von überlebenden und verstorbenen SHT-Patienten signifikant unterscheiden.<sup>62</sup> Shakeri et. al. hingegen folgern aus ihren Ergebnissen, dass S100B alleine nicht ausreicht, um den Verlauf des Patienten sowie Hirntod vorauszusagen.<sup>64</sup>

## 2.2.5 Limitationen von S100B

S100B ist aufgrund seiner Expression in verschiedenen Gewebstypen nicht besonders spezifisch. Die Spezifität liegt bei einem Cut-Off von 0,1 µg/l bei 30%.<sup>6</sup> Wird allerdings ein Cut-Off von  $>0,10$  µg/L verwendet, so sinkt die Sensitivität bei homogenen Subgruppen signifikant, während sich die Spezifität signifikant erhöht.<sup>6</sup>

Extrakranielle Verletzungen, speziell von langen Röhrenknochen, führen zu hohen S100-Serum-Levels, und senken somit die Spezifität von S100B.<sup>6,49</sup> Bei Polytraumapatienten wird die Bestimmung von S100B im Serum daher nicht empfohlen.<sup>6</sup>

Hohe S100B Werte wurden bei Sportlern nach Langstreckenwettkämpfen aber auch bei Sportarten, welche Akzelerations- bzw. Dezelerationstraumata des Gehirns verursachen oder bei denen Kopfbälle gespielt werden, beobachtet. Weiters ist S100B bei Tumorerkrankungen, wie bei malignem Melanom und Mammakarzinom erhöht, da S100B auch in der Haut und im Muskelgewebe exprimiert wird. Auch bei anderen atraumatischen Erkrankungen des ZNS, wie bei

ischämischem Insult, oder degenerativen Erkrankungen, wie Morbus Alzheimer und multipler Sklerose steigen die S100B-Levels im Serum an.<sup>3</sup>

Zu beachten ist außerdem, dass für einen Übertritt durch die BHS eine ausreichende Perfusion des betroffenen Gewebes erfolgen muss. Sollte also eine inadäquate Perfusion, beispielsweise aufgrund eines zu hohen intrakraniellen Druckes und einen dadurch erniedrigten kraniellen Perfusionsdruck, vorliegen, so kommt es zu niedrigen S100B Serumwerten, obwohl tatsächlich eine intrakranielle Verletzung vorliegt.<sup>53</sup>

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Ethikkommission und Datenschutz**

Die Pilotstudie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz beurteilt (EK Nummer: 32-204 ex 19/20). In Folge wurde ein positives Votum ausgestellt.

Alle teilnehmenden Patienten wurden mit Hilfe einer fortlaufenden Nummer pseudonymisiert. Die auszuwertenden Daten wurden nur mit dieser Nummer versehen in einer Excel-Tabelle auf einem PC mit Zugriffsbeschränkung an der Abteilung für Orthopädie und Unfallchirurgie des Universitätsklinikums Graz gespeichert. Nur autorisierte Personen haben Zugriff auf die Originaldaten.

### **3.2 Studiendesign**

Es handelt sich um eine retrospektive Datenauswertung, welche an der Universitätsklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie des LKH Graz im Zeitraum von 01.02.2019 bis 31.12.2019 durchgeführt wurde.

### **3.3 Studienpopulation**

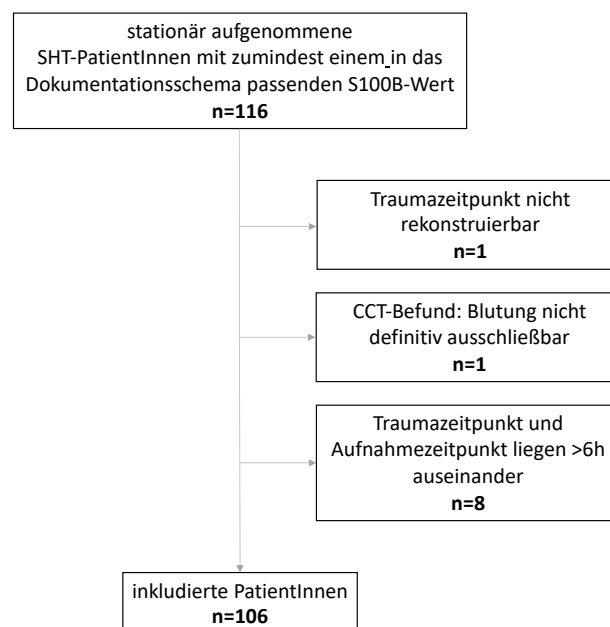
In die Studie wurden alle Patienten, die aufgrund eines SHT stationär an der Universitätsklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie aufgenommen wurden und bei denen eine Dokumentation von zumindest einem S100B-Wert (entsprechend dem Dokumentationsschema: bei Aufnahme, 6h nach dem Trauma, 12 nach dem Trauma, 24h nach dem Trauma oder 48h nach dem Trauma) vorhanden ist, eingeschlossen.

Weiteres Einschlusskriterium war das vollendete 18. Lebensjahr zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme.

Temporär oder permanent nicht-einwilligungsfähige Personen wurden ebenfalls eingeschlossen.

Die Geschlechtsverteilung der eingeschlossenen Patienten ergibt sich zufällig.

Bei n=116 stationär aufgenommenen Patienten war die Dokumentation von zumindest einem in das Dokumentationsschema passenden S100B-Wert vorhanden. Nach Ausschluss jener Patienten, bei denen der Traumzeitpunkt nicht exakt genug rekonstruiert werden konnte (n=1) und bei denen zwischen dem Trauma und der Abnahme des Aufnahme-Wertes mehr als 6h lagen (n=8), konnten noch n=107 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Ein weiterer Patient n=1 wurde aufgrund eines nicht eindeutig positiv bzw. negativ zu wertenden CCT-Befundes bzgl. einer intrakraniellen Blutung ausgeschlossen. Insgesamt wurden also n=106 Patienten in die Studie eingeschlossen.



**Abbildung 2:** Flowchart Inklusion und Exklusion von StudienpatientInnen

### 3.4 Datenerhebung

Die Patientendatenerhebung erfolgte mittels MEDOCS. Bei MEDOCS handelt es sich um das elektronische Krankenhausinformationssystem für die steirischen Landeskrankenhäuser und das Universitätsklinikum Graz. Durch MEDOCS wurde der Zugriff auf Ambulanzkarten, ärztliche Dokumentation, Pflegedokumentation, Fieberkurve, radiologische Befunde sowie Labordaten ermöglicht.

Folgende Daten wurden erhoben:

- Alter in Jahren
- Geschlecht
- Aufnahmedatum und Aufnahmezeit
- Dauer des stationären Aufenthalts in Tagen (entspricht der Gesamtanzahl an Tagen zwischen stationärer Aufnahme und Entlassung)
- GCS-Wert bei Aufnahme
- NRS (numeric rating scale) – Schmerzstärke bei Aufnahme
- Schmerzmittelbedarf während des stationären Aufenthalts
  - NSAR
  - Paracetamol
  - Metamizol
  - Opioide
- Polytrauma (ja/nein)
- CCT
  - bei Aufnahme
    - vorhanden/nicht vorhanden
    - Ergebnis positiv/negativ
  - Kontroll-CCT
    - vorhanden/nicht vorhanden
    - Ergebnis positiv/negativ
  - Summe CCT-Untersuchungen
- Neurochirurgische Intervention (durchgeführt/nicht durchgeführt)  
(Neurochirurgische Intervention wurde mit „durchgeführt“ beantwortet, wenn zumindest eine der folgenden Interventionen durchgeführt wurde: Ventrikeldrainage, Bohrloch, Kraniotomie oder Sonde)
- S100B-Wert mit den Fragestellungen:
  1. Serumwert in  $\mu\text{g/l}$
  2. ist der Serumwert pathologisch ( $\geq 0,105 \mu\text{g/l}$ )?
  3. hat sich der Serumwert (6h, 12h, 24h und 48 nach Trauma) im Vergleich zum Aufnahmewert erhöht?

Messzeitpunkte:

- bei Aufnahme

- 6h nach Trauma
- 12h nach Trauma
- 24h nach Trauma
- 48h nach Trauma
- Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf die primäre oder sekundäre Hämostase
  - Thrombozytenaggregationshemmer
  - OAK und NOAK
    - OAK (orale Antikoagulantien): Cumarin-Derivate
    - NOAK (neue orale Antikoagulantien): direkter Einfluss auf Thrombin bzw. Faktor-Xa

Alle o.g. Patientendaten wurden in einer Excel-Tabelle zusammengefasst, um eine spätere Datenauswertung durchführen zu können.

### **3.5 Messzeitpunkte**

S100B-Serumwerte werden zu folgenden Zeitpunkten erhoben:

- Bei Aufnahme
- 6 Stunden nach dem Trauma
- 12 Stunden nach dem Trauma
- 24 Stunden nach dem Trauma
- 48 Stunden nach dem Trauma

Der Zeitpunkt des Traumas wurde aus der ärztlichen und pflegerischen Dokumentation abgeleitet.

### **3.6 Labordiagnostik**

Alle Serumproben wurden am Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik des LKH-Universitätsklinikums Graz bearbeitet. Die Analyse erfolgte mittels Elektrochemilumineszenz-Immunoassay Elecsys® S100 mit dem „Cobas e 801 Modul“ der Firma Roche.

Die Nachweisgrenze des Verfahrens liegt laut Hersteller bei  $<0,005 \mu\text{g/L}$ , der Messbereich zwischen  $0,005 \mu\text{g/L}$  und  $39 \mu\text{g/L}$ . Elecsys bestimmt das Heterodimer S100A1B und das Homodimer S100BB innerhalb von 18 Minuten.<sup>65</sup>

Der Cut-Off für einen pathologischen S100-Wert liegt bei  $\geq 0,105 \mu\text{g/l}$ .<sup>66</sup>

### **3.7 Auswertung**

Die statistische Auswertung des in Excel gesammelten Datensatzes wurde mit dem Statistikprogramm SPSS Version 26 der Softwarefirma IBM durchgeführt.

Die Analyse erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Für numerische Daten wurden Mittelwerte, Median, Spannweite sowie Standardabweichung berechnet.

Die Darstellung sämtlicher p-Werte wurde vermieden und die statistische Signifikanz nur bei relevanten Zusammenhängen angeführt. Die statistische Signifikanz wurde aufgrund des Vorliegens nicht-normalverteilter unabhängiger Datenreihen mittels Mann-Whitney-U Test geprüft. Das Signifikanzniveau dabei beträgt bei den folgenden Berechnungen 0,05.

Abhängigkeiten wurden mittels univariater Varianzanalyse, welche ebenfalls auf einem Signifikanzniveau von 0,05 beruhte, und dem Zusammenhangsmaß Eta überprüft. Die Schätzung der Effektgröße erfolgte mittels partiellem Eta-Quadrat.

## 4 Resultate

### 4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

	S100B-Wert bei Aufnahme		
	< 0,105 µg/l n=19 (19,19%)	≥ 0,105 µg/l n=80 (80,81%)	Σ n=99
Alter in Jahren (Mittelwert ± SD)	46,89 ± 26,14	54,64 ± 22,99	
Geschlecht			
männlich	10 (52,63%)	42 (52,50%)	52 (52,53%)
weiblich	9 (47,37%)	38 (47,50%)	47 (47,47%)
Aufenthaltsdauer in Tagen (Mittelwert ± SD)	3,42 ± 1,77	6,44 ± 6,50	
Schweregrad des SHT			
mildes SHT (GCS 13-15)	17 (100,00%)	60 (85,71%)	77 (77,78%)
moderates SHT (GCS 9-12)	0 (0,00%)	3 (4,29%)	3 (3,03%)
schweres SHT (GCS 3-8)	0 (0,00%)	7 (10,00%)	7 (7,07%)
CCT			
bei Aufnahme positiv	6 (15,00%)	34 (85,00%)	40 (40,40%)
Kontrolle durchgeführt	7 (19,44%)	29 (80,56%)	36 (36,36%)
Medikation Hämostase			
TAH	4 (26,67%)	11 (73,33%)	15 (15,15%)
OAK/NOAK	1 (20,00%)	4 (80,00%)	5 (5,05%)
S100B-Werte			
Aufnahme	19 (19,19%)	80 (80,81%)	99 (100,00%)
6h nach dem SHT	11 (22,92%)	37 (77,08%)	48 (48,48%)
12h nach dem SHT	9 (19,57%)	37 (80,43%)	46 (46,46%)
24h nach dem SHT	6 (18,18%)	27 (81,82%)	33 (33,33%)
48h nach dem SHT	4 (16,00%)	21 (84,00%)	25 (25,25%)

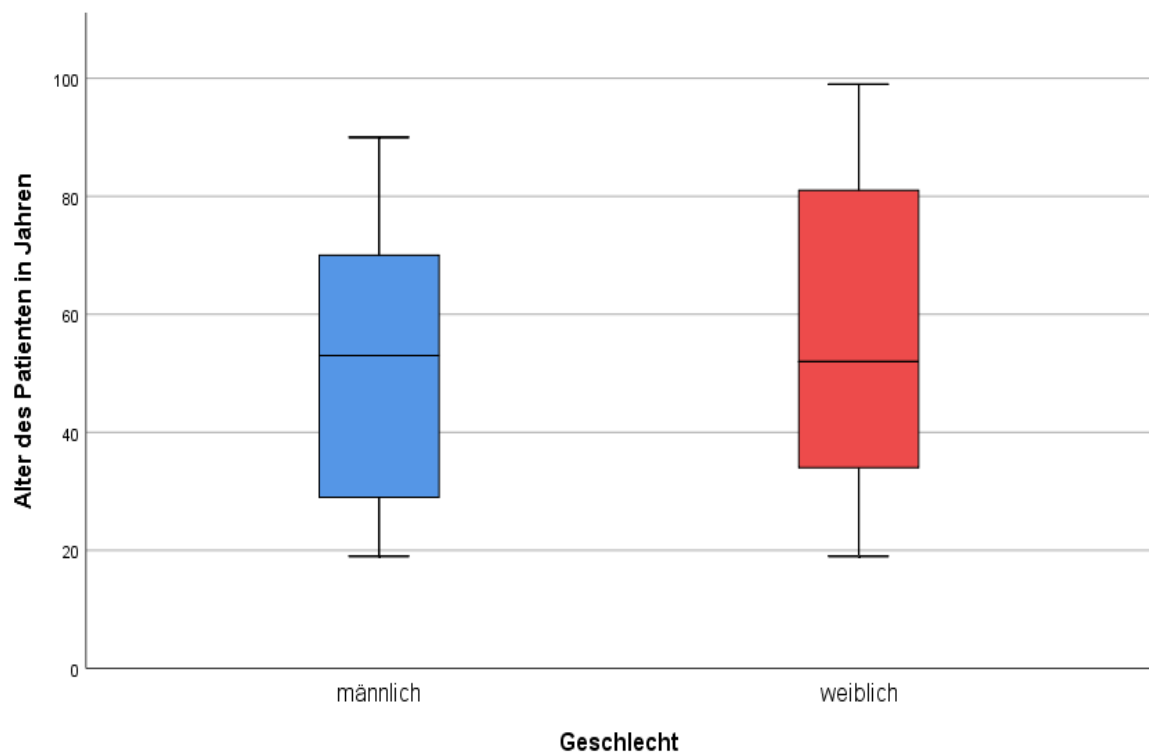
**Tabelle 5:** Übersicht über das PatientInnenkollektiv mit vorhandenem S100B-Wert bei Aufnahme

### 4.1.1 Alter

Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs (n=106) betrug zum Zeitpunkt der Aufnahme 53,66 Jahre (SD 23,83 Jahre), wobei die Spannweite von 19 bis 99 Jahren reichte.

Männer waren zum Zeitpunkt des Traumas durchschnittlich 51,02 Jahre (SD 22,34 Jahre) alt. Der jüngste Mann war 19 Jahre alt, der älteste 90 Jahre.

Frauen erlitten das SHT im Durchschnitt mit 56,51 Jahren (SD 25,36 Jahre). Die Spannweite umfasste ein Alter von 19 bis 99 Jahren.

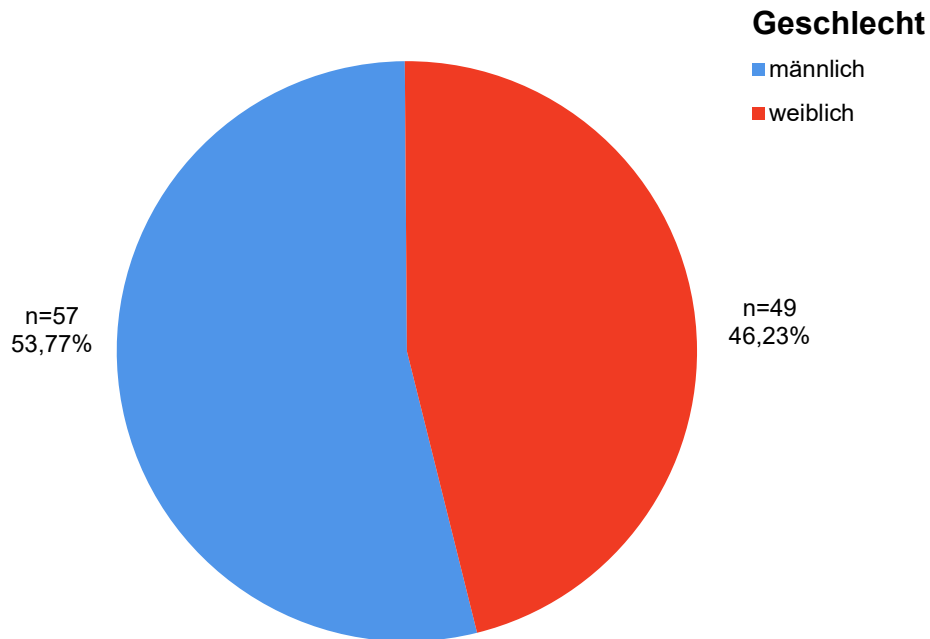


**Abbildung 3:** Alter in Abhängigkeit vom Geschlecht

## 4.1.2 Geschlecht

Die Geschlechterverteilung der eingeschlossenen PatientInnen (n=106) ergab sich zufällig.

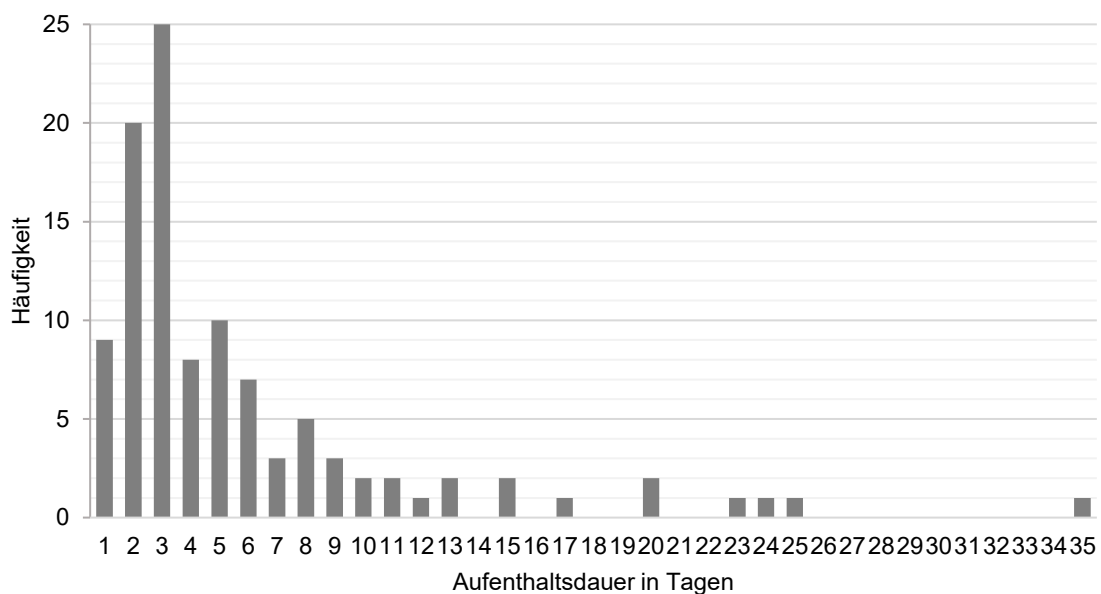
53,77 Prozent des Kollektivs waren männliche Patienten (n=57) und 46,23 Prozent waren weibliche Patientinnen (n=49).



**Abbildung 4:** Geschlechterverteilung

### 4.1.3 Stationäre Aufenthaltsdauer

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer des PatientInnenkollektivs (n=106) betrug 5,75 Tage mit einer Standardabweichung von 5,82 Tagen. Der kürzeste stationäre Aufenthalt belief sich auf einen Tag, der längste auf 35 Tage. Im Median dauerte der stationäre Aufenthalt 3 Tage; die meisten PatientInnen (n=25, 23,6%) blieben also 3 Tage stationär.

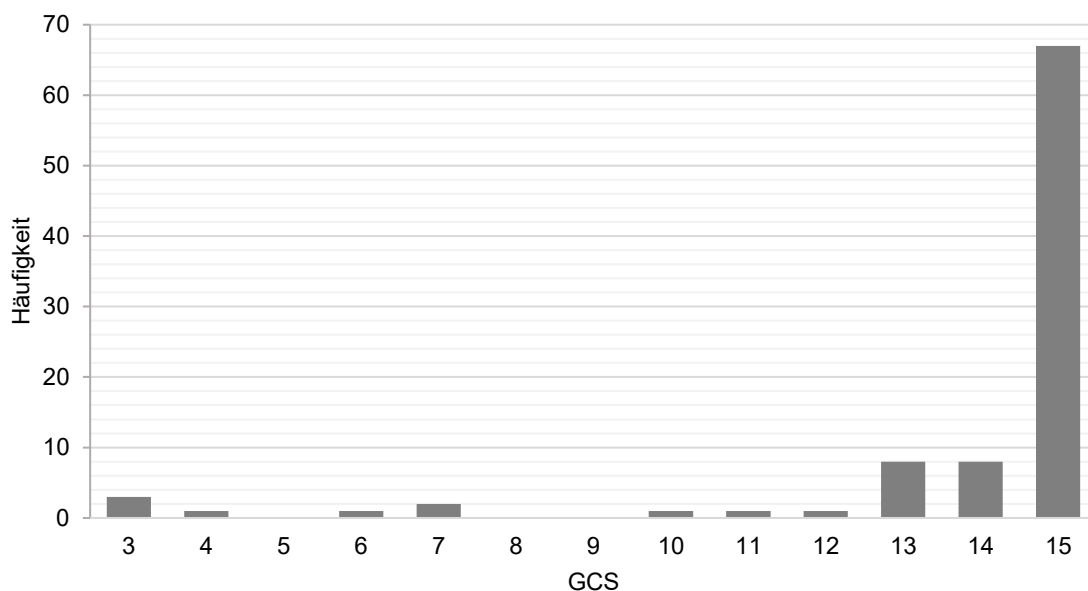


**Abbildung 5:** Häufigkeitsverteilung der Aufenthaltsdauer in Tagen

Nach Pearson lässt sich eine signifikante positive Korrelation von 0,361 ( $p=0,000$ ) auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,01 zwischen der stationären Aufenthaltsdauer und dem S100B-Wert bei Aufnahme berechnen.

#### 4.1.4 GCS

Der GCS-Wert konnte bei 93 PatientInnen des Kollektivs erhoben werden. Im Durchschnitt betrug der GCS-Wert 13,84, der Median lag bei einem GCS-Wert von 15. Die Standardabweichung betrug 2,81.

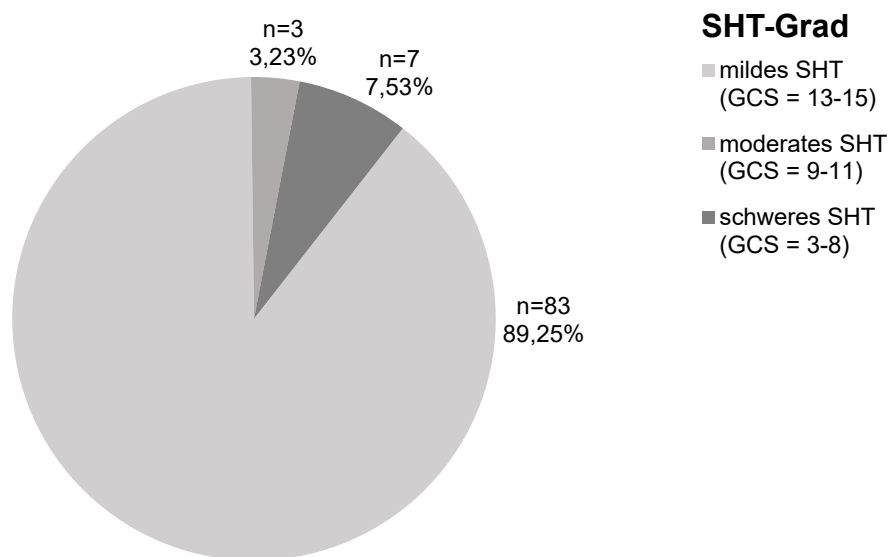


**Abbildung 6:** Häufigkeitsverteilung des initialen GCS-Wertes

Ein schweres SHT (GCS 3-8) erlitten n=7 PatientInnen. Dies entspricht 7,53% des Gesamtkollektivs, bei denen ein GCS erhoben werden konnte.

3 PatientInnen wiesen einen GCS-Wert zwischen 9 und 11 auf. Somit wurden 3,23% der SHT als moderates SHT klassifiziert.

Mit 89,25 % erlitten die meisten PatientInnen (n=83) ein mildes SHT (GCS 13-15).



**Abbildung 7:** SHT-Grad-Verteilung nach GCS-Wert

Bei den 87 PatientInnen, bei denen gleichzeitig ein GCS-Wert und ein S100-Wert bei Aufnahme vorlagen, zeigte sich die in Tabelle 4 dargestellte Verteilung. Daraus ergibt sich für dieses Kollektiv eine 100-prozentige Spezifität des S100B-Wertes bei Aufnahme für einen GCS-Wert von 3-13. Für den gesamten GCS-Wertebereich beträgt die Spezifität der S100-Werte bei Aufnahme bei diesem Kollektiv 80,46%.

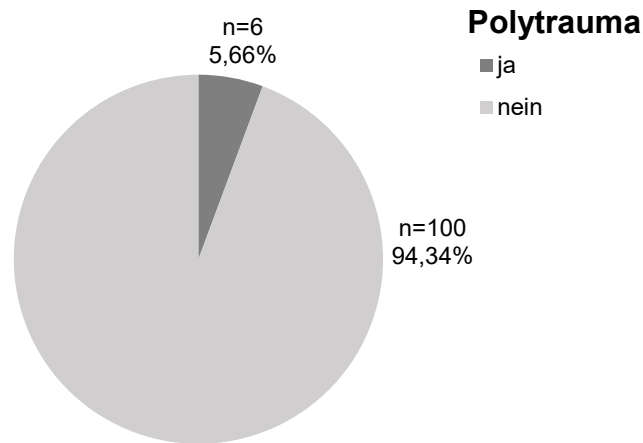
GCS initial	3	4	6	7	10	11	12	13	14	15	Σ
S100 bei Aufnahme nicht pathologisch	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16	17
S100 bei Aufnahme pathologisch	3	1	1	2	1	1	1	8	7	45	70

**Tabelle 6:** GCS-Werte bei PatientInnen mit nicht-pathologischem und pathologischem S100B-Wert bei Aufnahme

5 der 6 PatientInnen mit gleichzeitig positivem CCT-Befund bei Aufnahme und nicht-pathologischem S100B-Wert bei Aufnahme hatten einen GCS-Wert von 15. Bei 1 dieser 6 PatientInnen war der GCS-Wert nicht dokumentiert.

### 4.1.5 Polytrauma

Im Rahmen des SHT erlitten 6 PatientInnen ein Polytrauma. Dies entspricht 5,66 Prozent des Gesamtkollektivs.



**Abbildung 8:** Polytrauma

In Folge sind 2 PatientInnen sind aufgrund Polytraumas verstorben.

Der mittlere S100B-Wert bei Aufnahme lag bei PolytraumapatientInnen bei 1,924 ( $\pm 1,017$ )  $\mu\text{g/l}$ .

Mittels Mann-Whitney-U Test lässt sich ein signifikanter Unterschied der S100B-Werte bei Aufnahme zwischen dem Kollektiv mit Polytrauma und dem restlichen Kollektiv zeigen (asymptotische Signifikanz, 2-seitig:  $p=0,001$ ).

### 4.1.6 Todesfälle

Insgesamt sind 6 PatientInnen den Folgen des SHT erlegen. Die Mortalitätsrate des Gesamtkollektivs beträgt somit 5,66 %.

Die jüngste Patientin verstarb mit 27 Jahren, der älteste Patient war 83 Jahre.

Der S100B-Wert bei Aufnahme konnte bei allen in Folge verstorbenen PatientInnen erhoben werden und war zu 100% pathologisch. Selbiges gibt für die CCT-Untersuchung bei Aufnahme. Bei 3 der verstorbenen PatientInnen wurde

zuvor neurochirurgisch interveniert. Ebenfalls nahmen 3 Patienten dieses Kollektivs Medikamente mit Einfluss auf die Hämostase ein; davon nahmen 2 Patienten Thrombozytenaggregationshemmer ein und 1 Patient OAK/NOAK.

ID	Alter (Jahre)	Geschlecht	Poly- trauma	GCS	S100B bei Aufnahme in µg/l	CCT- Ergebnis bei Aufnahme	NC- Intervention	TAH/ OAK/ NOAK
35	27	w	ja	3	1,360	+	ja	
43	83	m		3	1,110	+		ja
57	70	m		6	1,980	+		ja
77	79	m		14	1,740	+	ja	
88	33	m	ja	3	3,190	+		
101	76	m		13	0,299	+	ja	ja

**Tabelle 7:** Übersicht Todesfälle

Durchschnittlich lag der S100B-Wert bei Aufnahme des verstorbenen Kollektivs bei 1,613 ( $\pm 0,968$ ) µg/l.

Der Mann-Whitney-U Test zeigt einen signifikanten Unterschied der S100B-Werte bei Aufnahme zwischen dem verstorbenen Kollektiv und dem restlichen Kollektiv (asymptotische Signifikanz, 2-seitig:  $p=0,005$ )

## 4.2 S100B

Von allen inkludierten Patienten ( $n=106$ ) konnte zumindest eine der im Dokumentationsschema vorgesehenen Serumproben analysiert werden. Die Blutabnahme für den Aufnahme-Wert musste innerhalb von 6h nach dem Schädel-Hirn-Trauma erfolgen.

In Tabelle 8 ist die Dokumentation der S100B-Werte entsprechend des Schemas dargestellt.

	S100B bei Aufnahme		S100B 6h nach Trauma		S100B 12h nach Trauma		S100B 24h nach Trauma		S100B 48h nach Trauma	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	<b>Wert dokumentiert</b>	99	93,40	50	47,17	51	48,11	39	36,79	29
<b>Wert nicht dokumentiert</b>	7	6,60	56	52,83	55	51,89	67	63,21	77	72,64
<b>gesamt</b>	106	100	106	100	106	100	106	100	106	100

**Tabelle 8:** Dokumentation der S100B-Werte

Tabelle 9 zeigt die Anzahl bzw. den prozentuellen Anteil der PatientInnen, bei denen entweder 1, 2, 3, 4 oder alle 5 dem Schema entsprechenden Werte dokumentiert wurden.

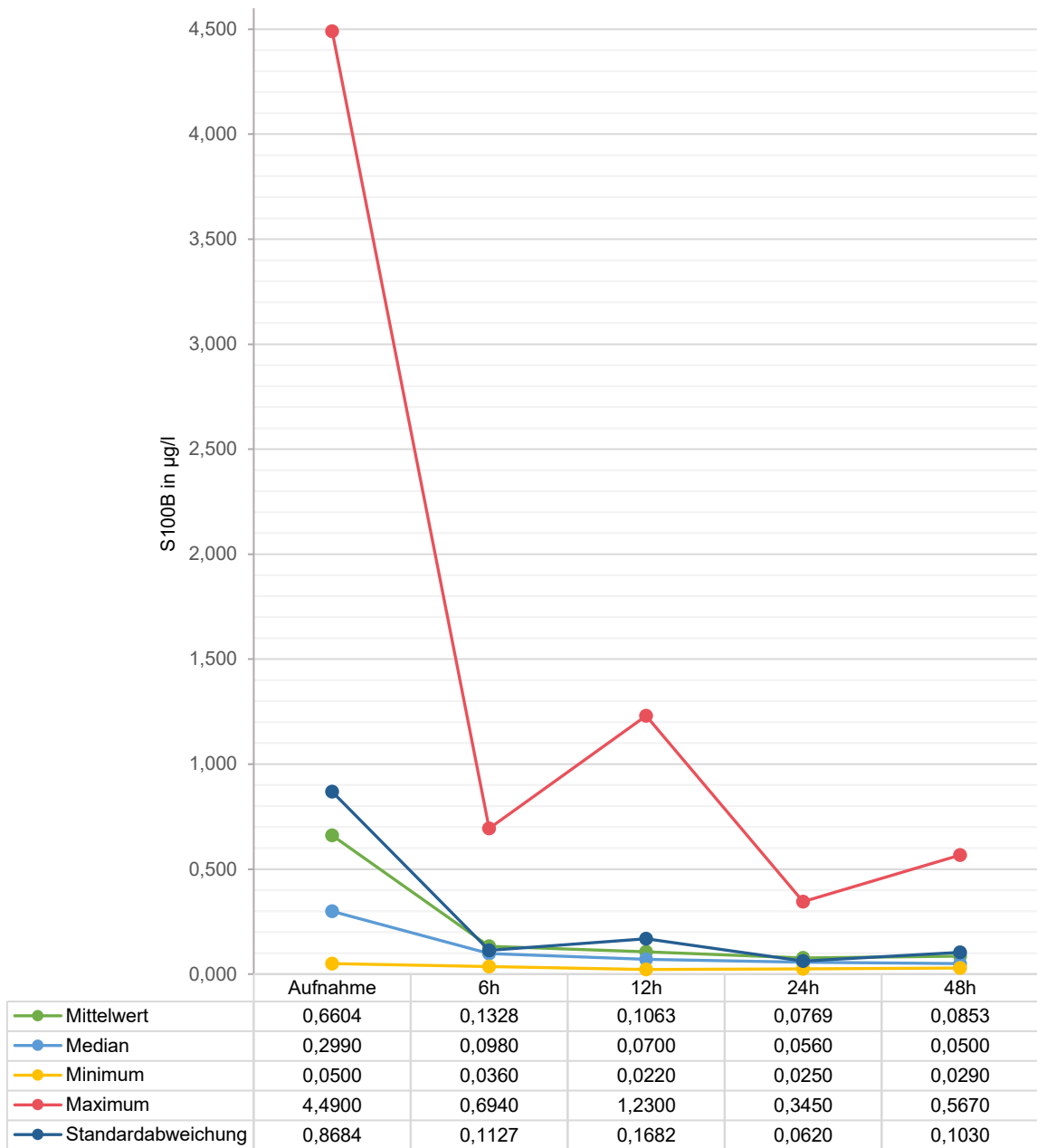
Anzahl der dokumentierten Werte	PatientInnen	
	n	%
1	45	42,45
2	14	13,21
3	12	11,32
4	16	15,09
5	19	17,92
<b>gesamt</b>	106	100,00

**Tabelle 9:** Anzahl der dokumentierten S100B-Werte pro PatientIn

Bei 48 PatientInnen wurden zumindest der S100B-Wert bei Aufnahmen und 6h nach dem Trauma dokumentiert. Bei 40 PatientInnen waren mindestens die Werte bei Aufnahme, 6h n und 12h nach dem Trauma vorhanden.

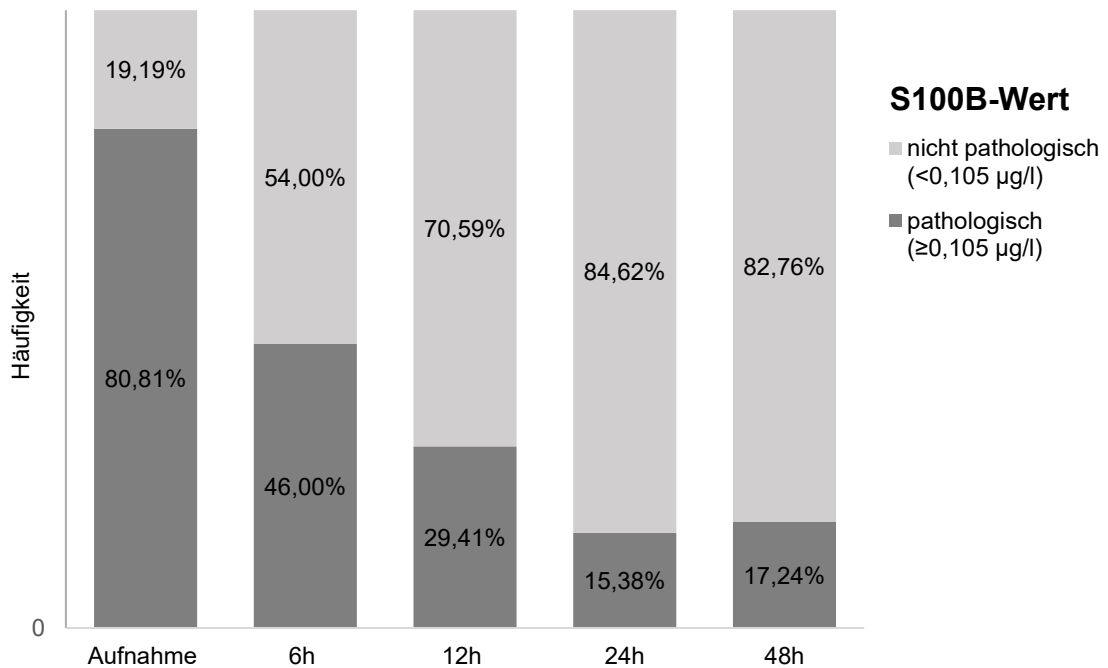
Abbildung 9 stellt den zeitlichen Verlauf der Parameter Mittelwert, Median, Minimum und Maximum sowie Standardabweichung dar. Hierfür wurden die S100B-Werte des gesamten Studienkollektivs herangezogen. Es sei – wie in Tabelle 8 und Abbildung 10 dargestellt – darauf zu achten, dass die Anzahl der dokumentierten Serumproben im zeitlichen Verlauf tendenziell abnimmt.

### S100B-Werte des Gesamtkollektivs



**Abbildung 9:** S100B-Werte im zeitlichen Verlauf (n=106)

Abbildung 10 zeigt den zeitlichen Verlauf der S100B-Werte im Hinblick auf die Anzahl pathologischer und nicht-pathologischer Werte.



**Abbildung 10:** S100B-Werte pathologisch und nicht-pathologisch im zeitlichen Verlauf

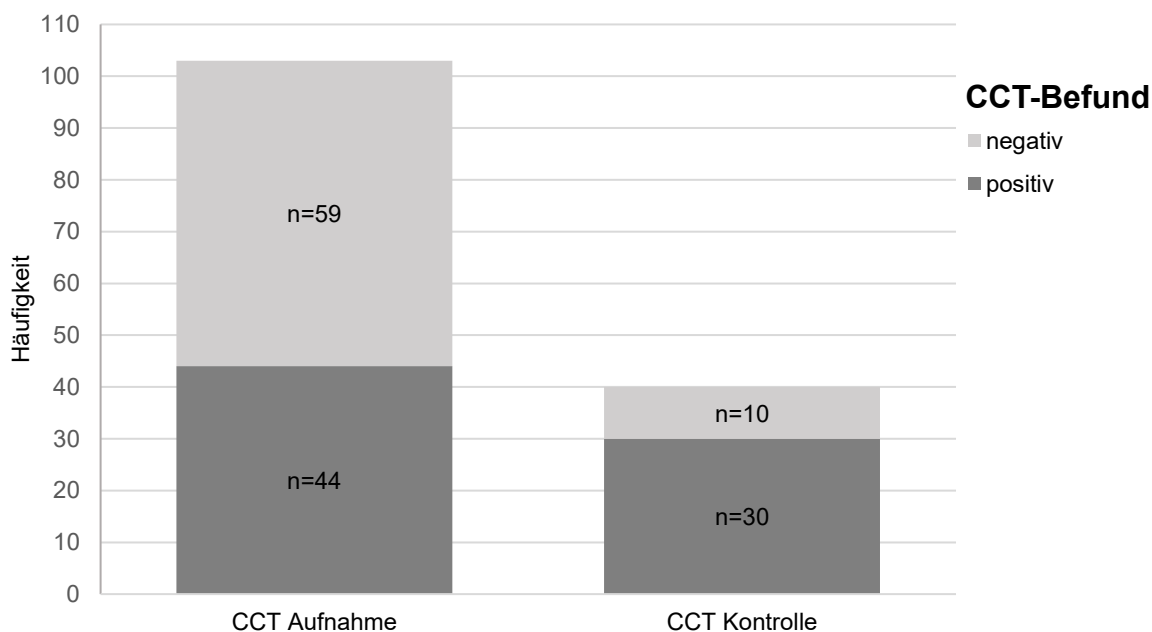
### 4.3 CCT

Eine CCT bei Aufnahme wurde bei 103 PatientInnen, also bei 97,17% des Gesamtkollektivs durchgeführt. Die 3 Patienten ohne Aufnahme-CCT hatten bei Aufnahme alle einen GCS-Wert von 15 und nahmen keine Medikation mit Einfluss auf die Hämostase ein.

In Summe wurden pro PatientIn durchschnittlich 1,58 (median 1) CCT-Aufnahmen im Bezug auf das SHT durchgeführt. Der Median der CCT-Untersuchungen-Summe eines SHT-Patienten liegt bei 1. Minimal wurden in Summe 0 CCT-Untersuchungen durchgeführt, das Maximum lag bei 7 CCT-Aufnahmen eines Patienten.

Als positiver Befund wurde eine intrakranielle Blutung jeglicher Form und Größe definiert. Frakturen des Schädelknochens allein wurden nicht als positiv gewertet.

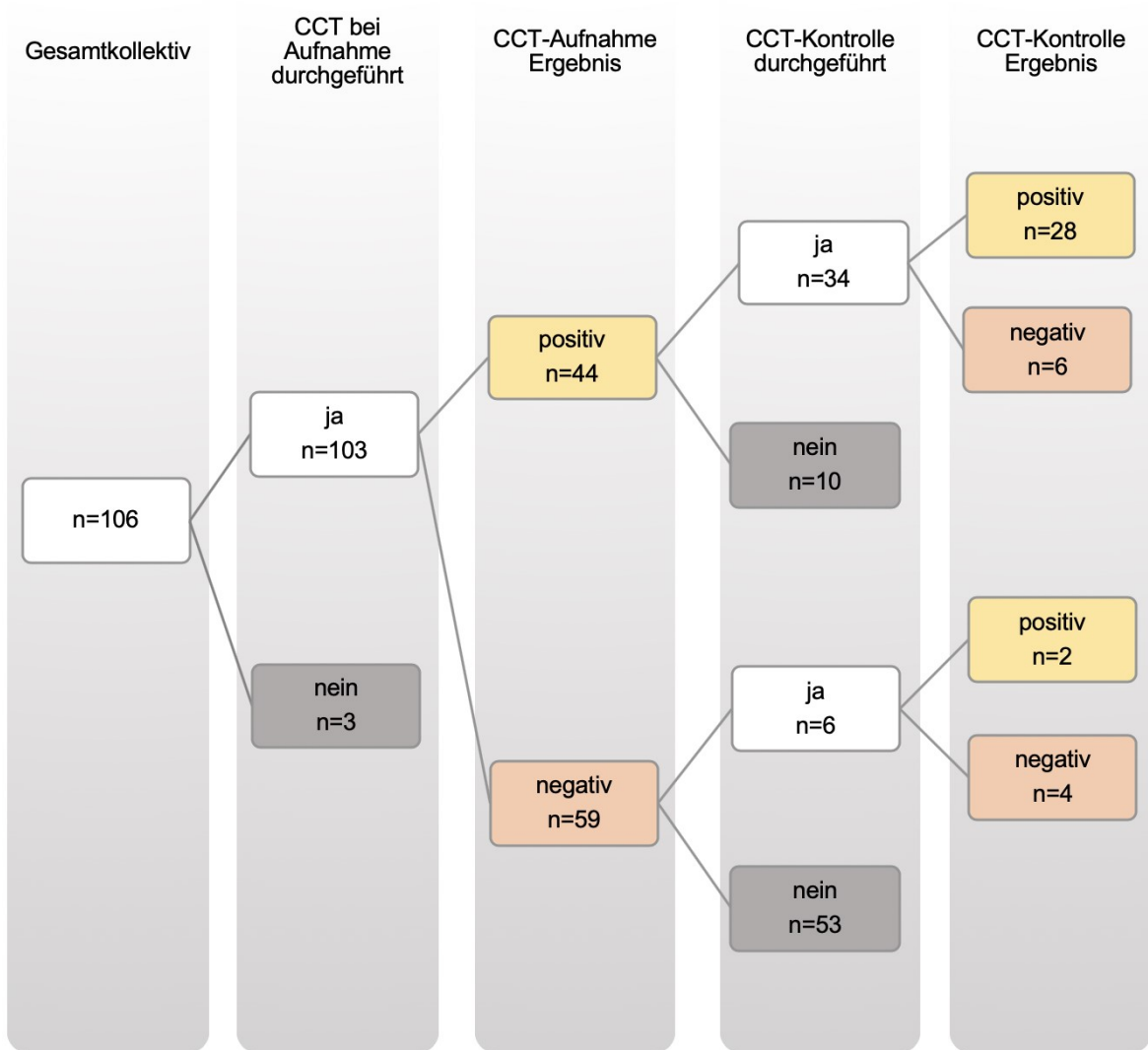
Von den 103 PatientInnen, bei denen bei Aufnahme eine CCT durchgeführt wurde, hatten 44 PatientInnen einen positiven Befund und 59 PatientInnen einen negativen. Eine CCT Kontrolle wurde bei 40 PatientInnen durchgeführt. Bei 63 PatientInnen wurde auf eine CCT Kontrolle verzichtet. 30 PatientInnen wiesen in der Kontrolle einen positiven Befund auf, die restlichen 10 PatientInnen hatten einen negativen CCT-Kontroll-Befund.



**Abbildung 11:** CCT-Befund-Verteilung bei Aufnahme (n=103) sowie bei Kontrolle (n=40)  
 positiv = intrakranielle Blutung jeglicher Form und Größe;  
 negativ = keine intrakranielle Blutung

Von den 44 PatientInnen mit positivem CCT-Aufnahme-Befund hatten 28 PatientInnen einen positiven CCT-Kontrollbefund und 6 einen negativen.

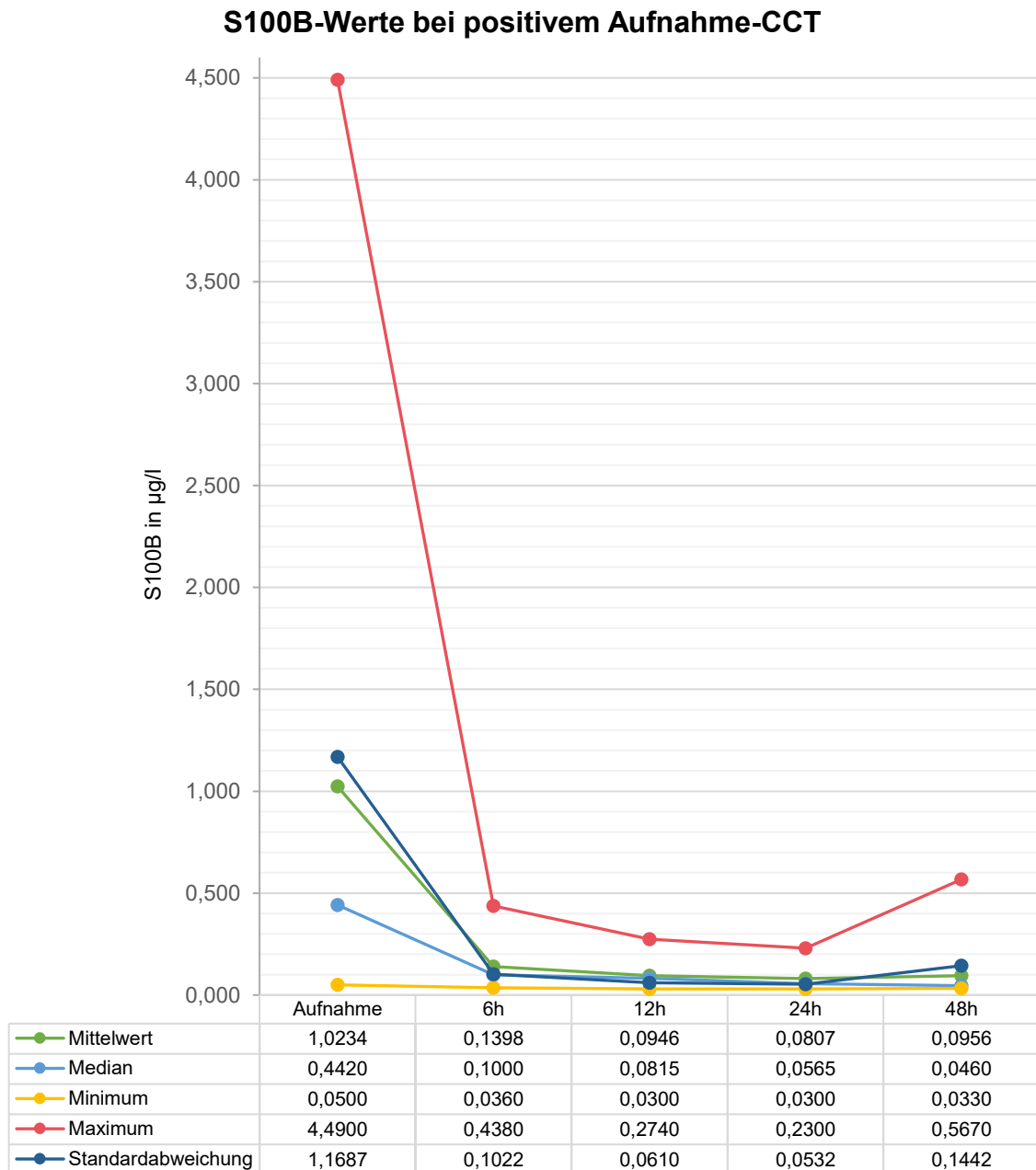
Bei 6 von den 59 PatientInnen mit einem negativen CCT-Aufnahme-Befund wurde eine CCT-Kontrolle durchgeführt. 2 PatientInnen hatten in Folge einen positiven CCT-Kontroll-Befund und 4 einen negativen.



**Abbildung 12:** Flowchart CCT-Untersuchungen und -Befunde

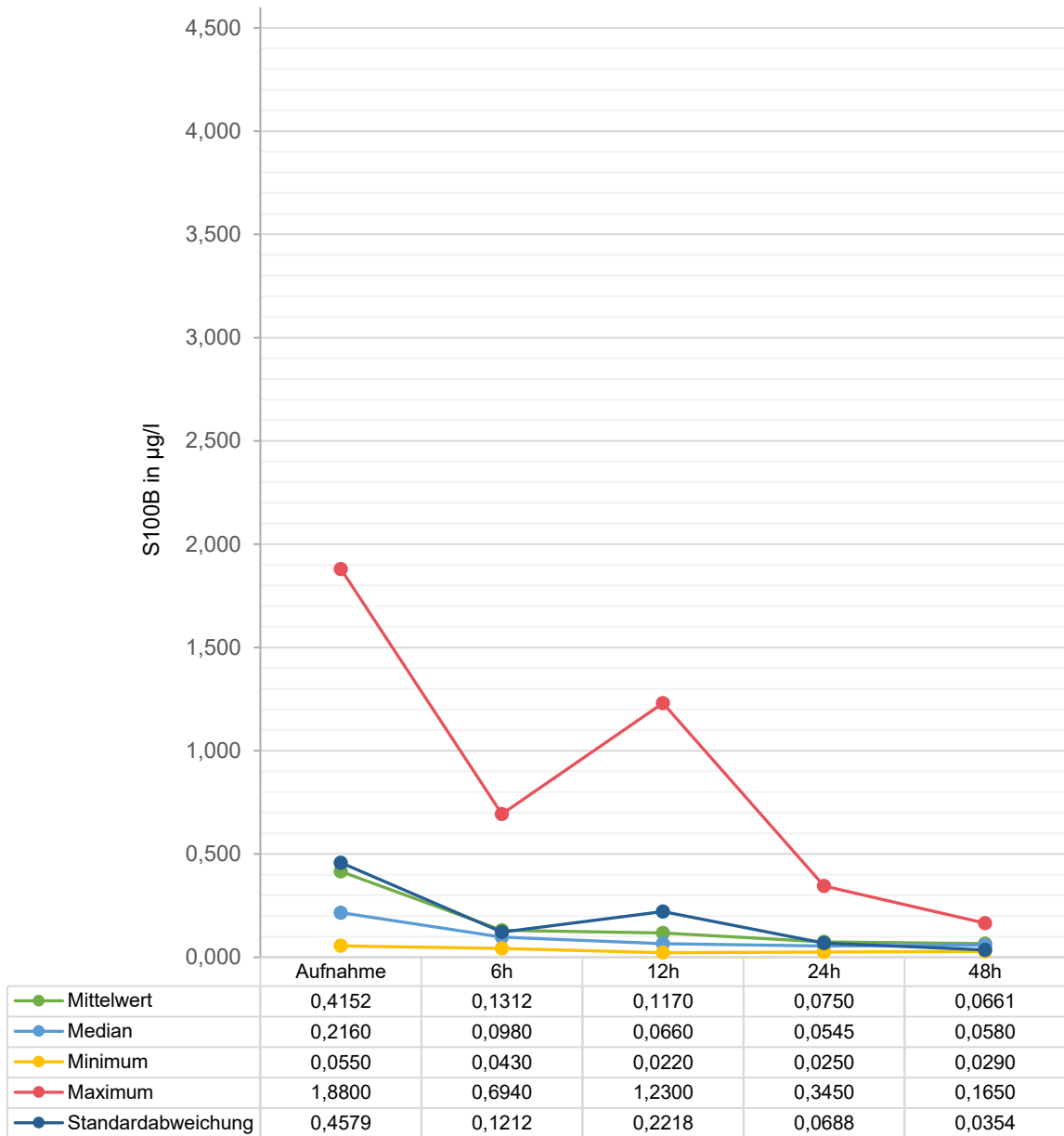
### 4.3.1 S100B-Werte stratifiziert nach CCT-Ergebnis bei Aufnahme

Vergleichend wurden in Abbildung 13 und 14 die S100B-Wert-Verläufe für PatientInnen mit positivem und negativem CCT-Befund bei Aufnahme dargestellt.



**Abbildung 13:** S100-Werte von PatientInnen mit positivem CCT-Befund bei Aufnahme (n=44)

### S100B-Werte bei negativem Aufnahme-CCT



**Abbildung 14:** S100-Werte von PatientInnen mit negativem CCT-Befund bei Aufnahme (n=59)

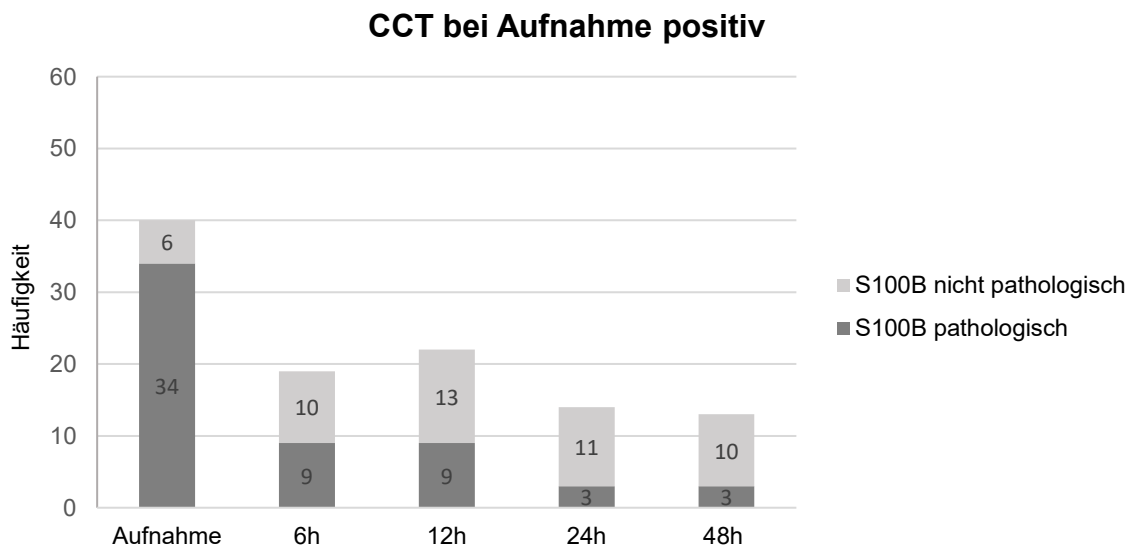
Die S100B-Werte bei PatientInnen mit positivem CCT-Befund bei Aufnahme unterscheiden sich nur bei Aufnahme signifikant ( $U=782,50$ ;  $p=0,009$ ) von den S100B-Werten von PatientInnen mit negativem CCT-Aufnahme-Befund. Sowohl 6, 12, 24 und auch 48 Stunden posttraumatisch besteht im Mann-Whitney-U Test kein signifikanter Unterschied der S100B-Werte stratifiziert nach CCT-Befund bei Aufnahme.

Messzeitpunkt	n <sub>gesamt</sub>	Mann-Whitney-U	asymptotische Signifikanz	exakte Signifikanz
Aufnahme	97	782,50	<b>0,009</b>	
6h	49	271,00	0,774	
12h	50	263,50	0,384	
24h	38	139,50	0,388	
48h	28	88,00		0,683

**Tabelle 10:** Mann-Whitney-U-Test: CCT-Ergebnis bei Aufnahme und S100B-Werte\*

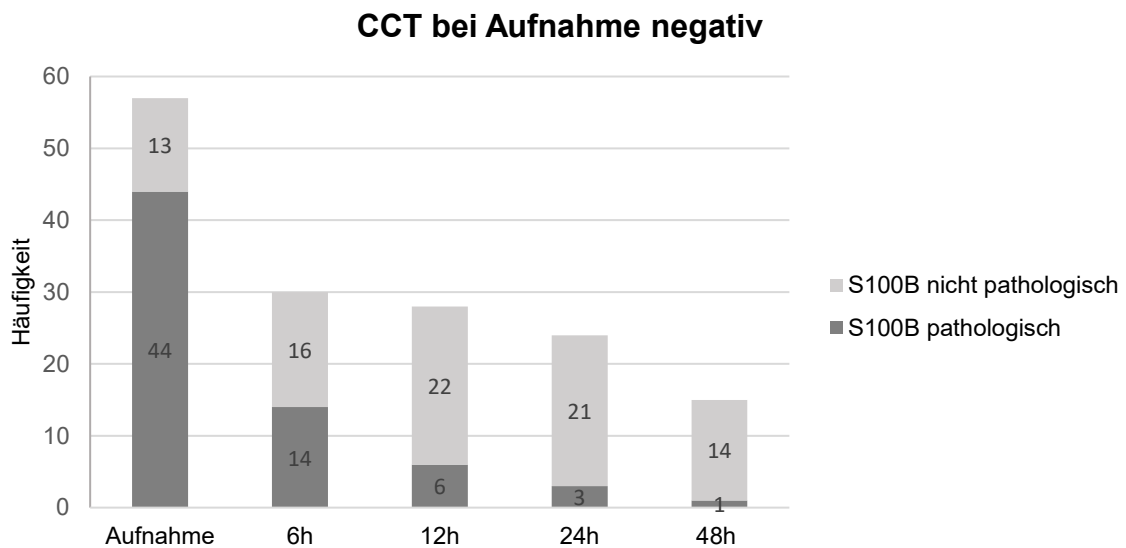
\*n<sub>gesamt</sub>=PatientInnen mit S100B-Wert zum jeweiligen Messzeitpunkt und Vorliegen eines CCT-Befundes bei Aufnahme, bei n<sub>gesamt</sub>>30 wird über die asymptotische Signifikanz berichtet; bei n≤30 wird über die exakte Signifikanz berichtet

Bei Aufnahme wurde bei 44 PatientInnen ein positiver CCT-Befund ausgestellt. Bei 40 dieser PatientInnen war zusätzlich ein S100B-Aufnahme-Wert vorhanden. 6 PatientInnen hatten dennoch einen nicht-pathologischen S100B-Wert (15,00%). Bei 34 PatientInnen (85,00 %) waren sowohl CCT und S100B-Wert bei Aufnahme pathologisch. 6 Stunden nach dem Trauma hatten 10 (52,63%) PatientInnen einen nicht-pathologischen S100B-Wert und einen positiven CCT-Befund.



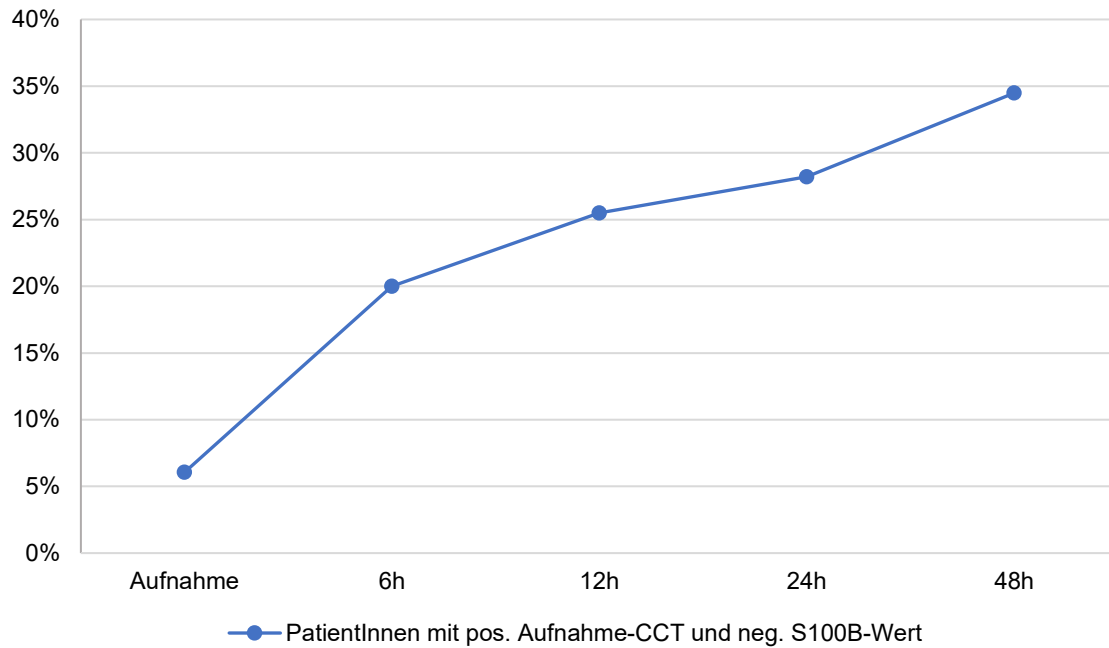
**Abbildung 15:** S100B-Werte bei PatientInnen mit positivem CCT-Befund bei Aufnahme

Ein gleichzeitig negativer CCT-Befund und nicht-pathologischer S100B-Wert bei Aufnahme lagen bei 13 PatientInnen (22,81%) vor. 6 Stunden posttraumatisch war das bei 16 PatientInnen (53,33%) der Fall. Bei Aufnahme lag bei 44 PatientInnen (77,19%) ein negativer CCT-Befund und pathologische S100B-Serumwerte vor. 6 Stunden nach dem Trauma bei 14 PatientInnen (46,67%).



**Abbildung 16:** S100B-Werte bei PatientInnen mit negativem CCT-Befund bei Aufnahme

Betrachtet man das Kollektiv mit positivem CCT-Befund bei Aufnahme und gleichzeitig nicht-pathologischen S100B-Serumwerten gemessen an der Gesamtanzahl der zu diesem Messzeitpunkt dokumentierten Werte, zeigt sich im zeitlichen Verlauf eine Zunahme von 6% bei Aufnahme bis zu 34% nach 48h. Innerhalb des Intervalls Aufnahme und 6h post Trauma ergibt sich eine Steigerung von 6% auf 20%.



**Abbildung 17:** PatientInnen mit positivem Aufnahme CCT und nicht-pathologischem S100B in % gemessen an der Gesamtanzahl der dokumentierte Werte zum jeweiligen Messzeitpunkt

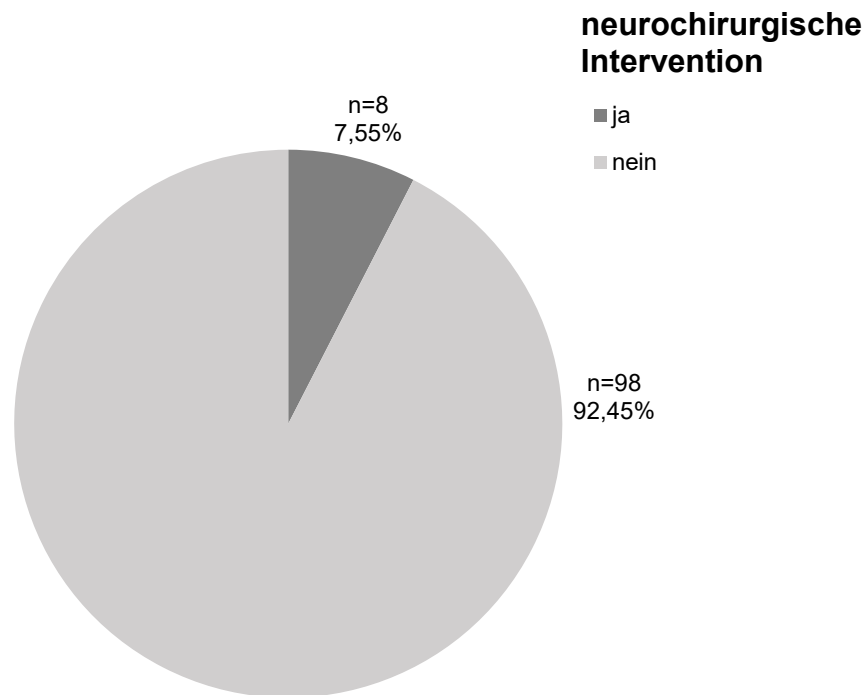
In der univariaten Varianzanalyse mit dem Konfidenzintervall von 95% lässt sich zeigen, dass der S100B-Wert bei Aufnahme vom Ergebnis des CCT-Befundes bei Aufnahme abhängig ist ( $p=0,001$ ,  $R^2=0,109$ ,  $\eta^2=0,118$ ). Bei allen anderen S100B-Messzeitpunkten, also 6, 12, 24 und 48 Stunden nach dem Trauma, zeigt sich keine Abhängigkeit vom Ergebnis des CCT-Befundes.

Messzeitpunkt	n <sub>gesamt</sub>	Eta	Signifikanz	korrigiertes R <sup>2</sup>	Partielles Eta <sup>2</sup>
<b>Aufnahme</b>	97	0,343	<b>0,001</b>	0,109	0,118
<b>6h</b>	49	0,037	0,798	0,020	0,001
<b>12h</b>	50	0,066	0,649	0,016	0,004
<b>24h</b>	38	0,044	0,792	0,026	0,002
<b>48h</b>	28	0,149	0,450	0,015	0,022

**Tabelle 11:** univariate Varianzanalyse der S100B-Werte zu den verschiedenen Messzeitpunkten in Abhängigkeit des CCT-Befundes, CI 95%,

## 4.4 Neurochirurgische Intervention

In 8 Fällen des gesamten Patientenkollektivs wurde eine neurochirurgische Intervention durchgeführt. Eine neurochirurgische Intervention wurde in dieser Arbeit als Ventrikeldrainage, Bohrloch, Kraniotomie oder Sonde definiert.



**Abbildung 18:** Neurochirurgische Intervention (definiert als Ventrikeldrainage, Bohrloch, Kraniotomie oder Sonde)

Alle 8 PatientInnen, bei denen eine neurochirurgische Intervention durchgeführt wurde, hatten bei Aufnahme einen S100B-Wert von  $\geq 0,105 \mu\text{g/l}$ . Der Durchschnitt der S100B-Werte bei Aufnahme der PatientInnen mit neurochirurgischer Intervention lag bei  $1,030 (\pm 0,777) \mu\text{g/l}$ . Das Minimum betrug  $0,299 \mu\text{g/l}$ , das Maximum  $2,500 \mu\text{g/l}$ .

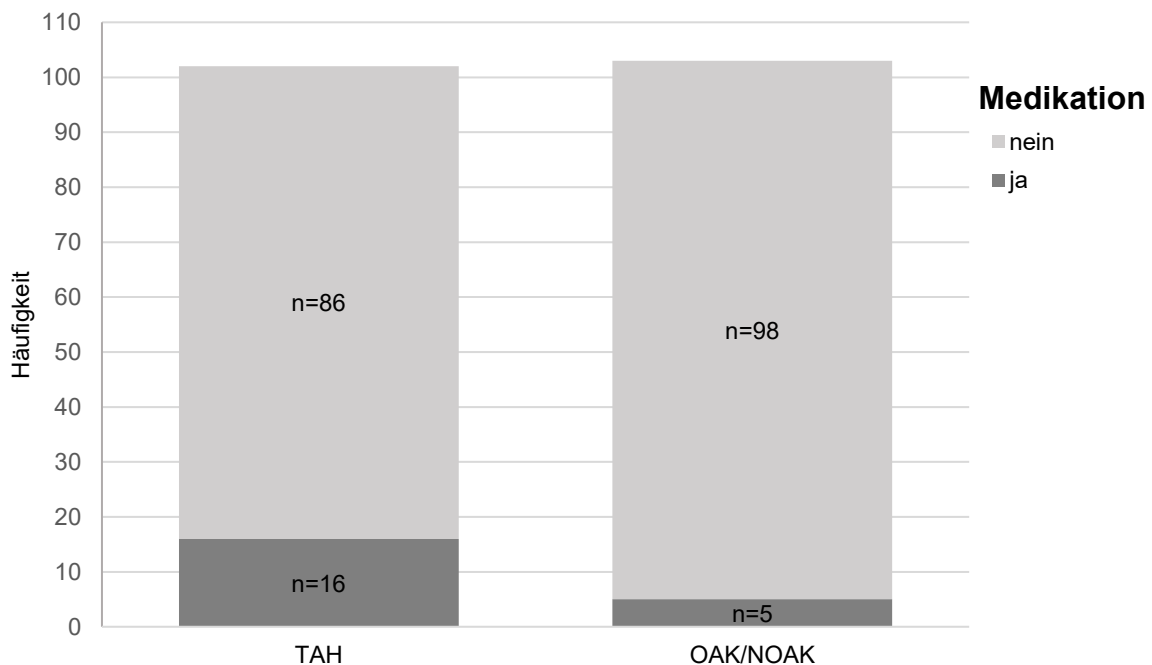
Der Mann-Whitney-U Test zeigt einen signifikanten Unterschied der S100B-Werte bei Aufnahme zwischen dem Kollektiv mit neurochirurgischer Intervention und jenem ohne eine solche (asymptotische Signifikanz, 2-seitig:  $p=0,017$ ).

## 4.5 Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf die Hämostase

Ob vor dem Trauma Medikamente mit Einfluss auf die primäre bzw. sekundäre Hämostase eingenommen wurden, konnte in 3 Fällen nicht ermittelt werden. Bei einem Patienten konnte nicht eindeutig geklärt werden, ob neben OAK/NOAK auch TAH eingenommen wurden.

Kein Patient nahm vor dem Trauma TAH und OAK/NOAK gleichzeitig ein.

Insgesamt nahmen 21 PatientInnen des Gesamtkollektivs prätraumatisch eine Form von Medikation mit Einfluss auf die primäre oder sekundäre Hämostase ein. Davon nahmen 16 (15.69%) PatientInnen Thrombozytenaggregationshemmer und 5 (4,86%) OAK bzw. NOAK ein.



**Abbildung 19:** Einnahme von Medikation mit Einfluss auf die primäre und sekundäre Hämostase

Schlüsselt man die S100B-Werte im zeitlichen Verlauf nach der Einnahme von TAH bzw. OAK/NOAK ja/nein auf, ist kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen. Hier sei ebenfalls darauf verwiesen, dass das Kollektiv mit Einnahme von TAH bzw. OAK/NOAK mit n=21 im Verhältnis zum Gesamtkollektiv klein ist.

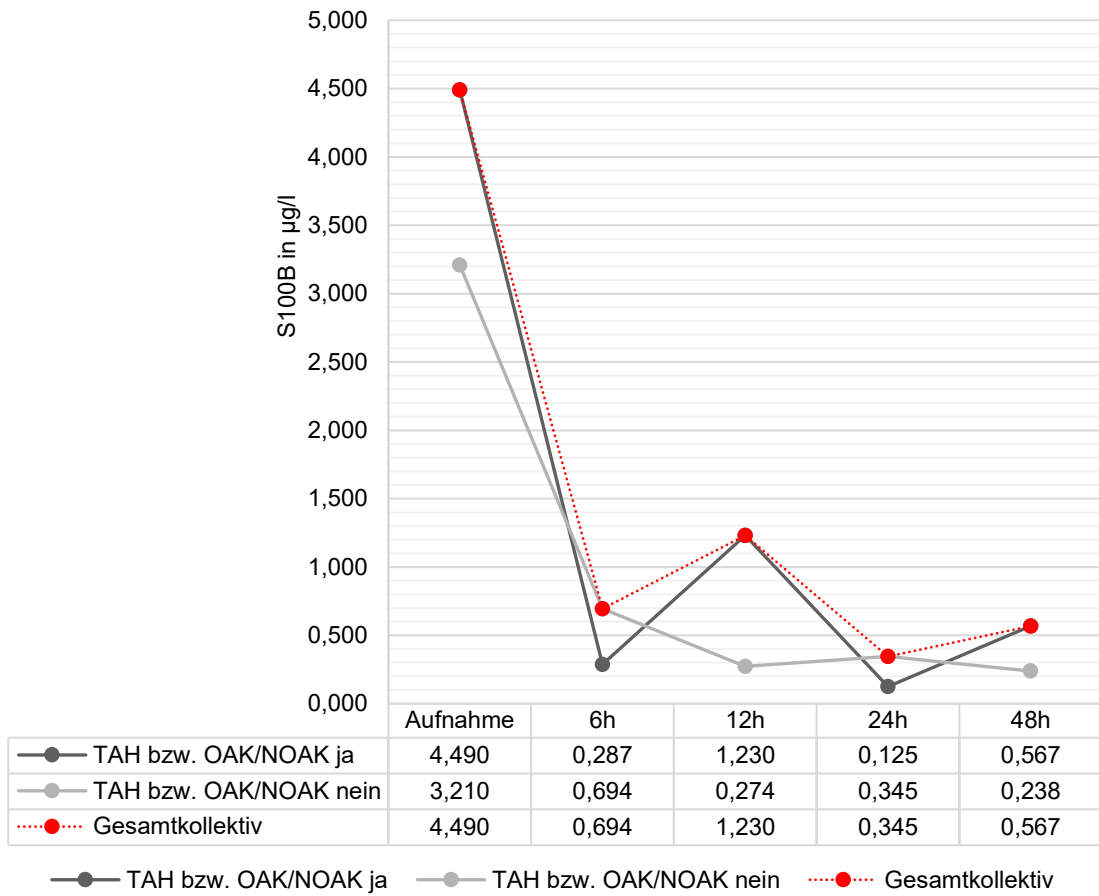
Messzeitpunkt	n <sub>gesamt</sub>	Mann-Whitney-U	asymptotische Signifikanz	exakte Signifikanz
Aufnahme	99	756,50	0,770	
6h	50	182,00	0,950	
12h	51	191,00	0,340	
24h	39	91,50	0,453	
48h	29	55,00		0,280

**Tabelle 12:** Mann-Whitney-U Test: Einnahme TAH bzw. OAK/NOAK und S100B-Werte\*

\*n<sub>gesamt</sub>=PatientInnen mit S100B-Wert zum jeweiligen Messzeitpunkt und Einnahme von TAH bzw. OAK/NOAK, bei n<sub>gesamt</sub>>30 wird über die asymptotische Signifikanz berichtet; bei n<sub>gesamt</sub>≤30 wird über die exakte Signifikanz berichtet

Werden die Maxima der dokumentierten S100B-Werte im zeitlichen Verlauf betrachtet, so ist zu erkennen dass, die im Gesamtkollektiv auftretenden Spitzen bei Aufnahme, nach 12h und nach 48h mit den Spitzen des PatientInnenkollektivs mit Einnahme von TAH bzw. OAK/NOAK übereinstimmen.

### Maxima der dokumentierten S100B-Werte



**Abbildung 20:** Maxima der dokumentierten S100B-Werte im zeitlichen Verlauf: Gesamtkollektiv, Kollektiv mit Einnahme von TAH bzw. OAK/NOAK und Kollektiv ohne Einnahme von TAH bzw. OAK/NOAK

## 5 Diskussion

Ziel der Studie war es zu evaluieren, ob S100B als geeigneter Verlaufsparemeter für das SHT in Zukunft Einzug in den klinischen Alltag erhalten kann, um letztendlich möglichst jedem einzelnen Patienten überflüssige Strahlenbelastung und stationäre Aufenthalte ersparen zu können und damit ressourcenorientierter arbeiten zu können.

Dafür wurden S100B-Werte von 106 PatientInnen der Abteilung für Orthopädie und Traumatologie des LKH Universitätsklinikums Graz im Zeitraum von 01.02.2019 bis 31.12.2019 gesammelt und ausgewertet. Besonderes Augenmerk wurde in den statistischen Analysen aus praktischen Gründen auf die S100B-Werte bei Aufnahme und 6 Stunden nach dem SHT gelegt. Zudem wurden fokussiert demographische Daten, GCS-Werte, CCT-Befunde, neurochirurgische Interventionen und die Einnahme von TAH bzw. OAK/NOAK erfasst. An dieser Stelle sei nochmals auf die mit n=106 limitierte PatientInnenzahl und die im Verlauf der Messzeitpunkte durchschnittlich abnehmende Anzahl an S100B-Werten eines Patienten hingewiesen.

Wünschenswert wäre eine 100% negative Prädiktivität des S100B-Wertes bei Aufnahme und/oder nach 6h gewesen. Daraus hätte abgeleitet werden können, dass ein Patient mit nicht-pathologischem Wert – unter der Voraussetzung eines milden SHT, wie dies in unserem für Österreich repräsentativen Kollektiv zu 90% der Fall ist, und einer klinischen Präsentation, die keiner stationären Behandlung bedarf – erstens keine strahlenbelastende CCT-Aufnahme und zweitens keine stationäre Behandlung benötigt und somit nach 6-stündiger Observanz nach Hause entlassen werden könnte.

Es hat sich gezeigt, dass sich die S100B-Werte bei PatientInnen mit positivem CCT-Befund nur bei Aufnahme signifikant von den S100B-Werten bei PatientInnen mit negativem CCT-Befund unterscheiden. Bereits nach 6 Stunden gibt es keinen signifikanten Unterschied der S100B-Werte zwischen CCT-positivem und negativem Befund mehr.

Ebenfalls besteht eine Korrelation zwischen dem CCT-Befund und der Höhe des S100B-Wertes bei Aufnahme, nicht aber bei allen anderen Messzeitpunkten. In

6% traten ein nicht-pathologischer S100B-Wert und gleichzeitig aber ein positiver, also ein pathologischer CCT-Befund, auf; nach 6h bereits in 20%. Die Sensitivität des S100B-Proteins liegt somit bei unserem Kollektiv deutlich unter der in anderen Studien nachgewiesenen.

Betrachtet man allerdings die S100B-Werte bei Aufnahme der Todesfälle, von PolytraumapatientInnen und jener PatientInnen mit neurochirurgischen Interventionen, so liegen diese zu 100% über dem Cut-Off. Zudem zeigt sich bei allen drei zuvor genannten Untergruppen jeweils ein signifikanter Unterschied der S100B-Werte bei Aufnahme im Vergleich zum restlichen Kollektiv.

Die Korrelation der Aufenthaltsdauer mit der Höhe des S100B-Wertes bei Aufnahme, könnte für S100B als indirektes Indiz für die Schwere des SHT gedeutet werden.

Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der S100B-Maxima des Gesamtkollektivs und des Kollektivs mit Einnahme von TAH bzw. OAK/NOAK, ist zu sehen, dass die Spitzen bei Aufnahme, nach 12h und nach 24h durch die S100B-Werte jenes Patientenkollektivs verursacht wurden, welches ebendiese Medikation vor dem Trauma einnahm. Weiters ist auffällig, dass 3 der 6 PatientInnen mit positivem CCT-Befund bei Aufnahme und gleichzeitig nicht-pathologischem S100B-Wert ebenfalls TAH bzw. OAK/NOAK einnahmen. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dieser Medikation und Höhe der S100B-Werte konnte in diesem – wenn auch sehr kleinen Kollektiv (n=21) – zu keinem Messzeitpunkt nachgewiesen werden. Dennoch lässt die Beobachtung vermuten, dass gerade auf dieses demographisch wachsende PatientInnenkollektiv im klinischen Verlauf besonders zu achten ist und eine zusätzliche Abklärung mittels CCT besonders sinnvoll erscheint.

Bereits 2015 setzte sich ein Wiener Team in einer prospektiven Beobachtungsstudie speziell mit der Fragestellung, ob S100B in der Diagnostik des SHT bei PatientInnen mit thrombozytenaggregationshemmender Therapie oder bei über 65-jährigen Sinn macht, auseinander. Dafür wurden die Daten von 782 PatientInnen mit einem GCS-Wert zwischen 13 und 15 – also einem milden SHT – herangezogen. Der Cut-Off wurde auf dem gleichen Level wie in dieser

Studie gesetzt, wenngleich sich die Zeitpunkte der ersten CCT-Untersuchung stark unterscheiden. Die Wiener KollegInnen konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Blutungsraten bei SHT-PatientInnen mit jeglicher Form der Thrombozytenaggregationshemmung im Vergleich zu PatientInnen ohne TAH nachweisen. Von 782 PatientInnen hatten 50 einen positiven CCT-Befund, darunter war ein Patient mit einem S100B-Wert unter 0,105 µg/l.<sup>67</sup>

Vergleichend dazu gab es in unserer Studie 22 PatientInnen mit mildem SHT, welche TAH einnahmen und/oder über 65 Jahre alt waren, bei denen auch ein S100B-Wert bei Aufnahme vorlag. In unserer Studie vorkommende PatientInnen mit OAK/NOAK werden in diesem Vergleich ausgenommen. Davon hatten 14 PatientInnen einen positiven CCT-Befund bei Aufnahme, worunter sich 3 PatientInnen mit einem nicht pathologischen S100B-Wert bei Aufnahme befanden. Diese unterschiedlichen Studienergebnisse und vor allem die unterschiedlich starke negative Prädiktivität des S100B bei älteren PatientInnen mit TAH deuten auf eine multifaktorielle Blutungsgenese hin und es bedarf gerade bei diesem Kollektiv noch weiterer Studien zur Abklärung der Sicherheitsfrage bei S100B als diagnostisches Instrument für das SHT.

Zur definitiven Evaluierung von S100B als Verlaufs- und Entscheidungsparameter für das SHT sind mit Sicherheit noch weitere, größer angelegte Studien nötig. Aus den Ergebnissen dieses Kollektivs lässt sich für zukünftige Studien folgern, dass einerseits ein deutlich größerer Datensatz von Nöten ist. Ebenfalls sollte verstärkt darauf geachtet werden, S100B-Werte zumindest bei Aufnahme und bei 6h bei allen PatientInnen zu erheben. Vor allem diese zwei Faktoren limitieren die Aussagekraft dieser Studie. In diesem Kollektiv konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von TAH bzw. OAK/NOAK und der Höhe von S100B-Werten nachgewiesen werden. Es scheint jedoch, als wäre auch dies ein interessanter und vor allem aufgrund der in der Bevölkerung weit verbreiteten Einnahme ebendieser Medikation klinisch relevanter Ansatzpunkt für weitere Untersuchungen. Hierbei wäre es besonders interessant zwei gleich große alters- und CCT-Befund-gematchte Kollektive zu vergleichen. Somit soll diese retrospektive Pilotstudie zur weiteren Untersuchung von S100B als Verlaufs- und Entscheidungsparameter beim SHT des Erwachsenen anregen und als tendenzanzeigende Grundlage dienen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Mauritz W, Brazinova A, Majdan M, Leitgeb J. Epidemiology of traumatic brain injury in Austria. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2014 Jan;126(1–2):42–52.
2. Rickels E. Epidemiologie des Schädel-Hirn-Traumas. In: *Handbuch Schädelhirntrauma*. Berlin; Boston: Walter de Gruyter GmbH; 2018.
3. Zock M, Leidel BA, Biberthaler P, Mutschler W, Kanz KG. Notfalldiagnostik bei leichtem Schädel-Hirn-Trauma. Stellenwert des neuroglialen Proteins S100B. *Notfall und Rettungsmedizin*. 2011;14(4):261–7.
4. Firsching R, Rickels E, Mauer UM, Sakowitz OW, Messing-Jünger M. Leitlinie Schädel-Hirn-Trauma im Erwachsenenalter. Leitlinie Schädel-Hirn-Trauma im Erwachsenenalter, Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie. 2015;
5. Papa L, Stiell IG, Clement CM, Pawlowicz A, Wolfram A, Braga C, et al. Performance of the Canadian CT Head Rule and the New Orleans Criteria for predicting any traumatic intracranial injury on computed tomography in a United States Level I trauma center. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2012 Jan;19(1):2–10.
6. Leidel BA, Bogner V, Zock M, Kanz K-G. Das serologische Protein S100B. *Der Unfallchirurg*. 2012;115(10):903–12.
7. Wanke-Jellinek L, Van Griensven M, Biberthaler P. Diagnostische Biomarker des Schädel-Hirn-Traumas. *Unfallchirurg*. 2014;117(8):693–8.
8. Goyal A, Failla MD, Niyonkuru C, Amin K, Fabio A, Berger RP, et al. S100b as a prognostic biomarker in outcome prediction for patients with severe traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2013 Jun 1;30(11):946–57.
9. Rickels E. Diagnostik und Therapie von Schädel-Hirn-Traumen. *Der Chirurg*. 2009 Feb 8;80(2):153–64.
10. Terpolilli N, Plesnila N. Pathophysiologie und Pathobiochemie. In: *Handbuch Schädelhirntrauma*. Berlin; Boston: Walter de Gruyter; 2018.
11. Imhof HG. Das Schädel-Hirn-Trauma. In: Trentz O, editor. *Tscheerne Unfallchirurgie Kopf und Körperhöhlen*. Berlin: Springer-Verlag; 2000. p. 1–66.

12. Firsching R. Schädel-Hirn-Trauma und Polytrauma. In: Moskopp D, Wassmann H, editors. Neurochirurgie: Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk. Stuttgart: Schattauer; 2015. p. 373–84.
13. Brazinova A, Majdan M, Leitgeb J, Trimmel H, Mauritz W, Austrian Working Group on Improvement of Early TBI Care. Factors that may improve outcomes of early traumatic brain injury care: prospective multicenter study in Austria. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2015 Jul 16;23(1):53.
14. Mauritz W, Brazinova A, Majdan M, Rehorcikova V, Leitgeb J. Deaths due to traumatic brain injury in Austria between 1980 and 2012. *Brain injury*. 2014;28(8):1096–101.
15. Maas AIR, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *The Lancet Neurology*. 2008 Aug;7(8):728–41.
16. Piek J. Schädel-Hirn-Trauma - Einteilung und Klassifikation. In: Wallesch C-W, Unterberg A, Dietz V, editors. Neurotraumatologie. Stuttgart: Thieme; 2005.
17. Büttner A. Pathologie und rechtsmedizinische Aspekte. In: Handbuch Schädelhirntrauma. Berlin; Boston: Walter de Gruyter; 2018.
18. Schackert G, Steinmetz A, Sobottka SB, Leibling J. Epidurales Hämatom. In: Moskopp D, Wassmann H, editors. Neurochirurgie: Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk. Stuttgart: Schattauer; 2015. p. 385–92.
19. Sanchin L, Burkert W. Akutes Subduralhämatom. In: Moskopp D, Wassmann H, editors. Neurochirurgie: Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk. Stuttgart: Schattauer; 2015. p. 393–8.
20. van Landeghem F. Neuropathologie von traumatischen Läsionen des ZNS und PNS. In: Wallesch C-W, Unterberg A, Dietz V, editors. Neurotraumatologie. Thieme; 2005.
21. Stokum JA, Gerzanich V, Simard JM. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2016 Mar 2;36(3):513–38.
22. Huttner HB. Intrakranieller Druck (ICP), S1-Leitlinie, 2018. 2018;1–38. Available from: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien)

23. Spiegelberg A, Moskopp D. Monitoring des intrakraniellen Drucks. In: Moskopp D, Wassmann H, editors. Neurochirurgie: Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk. Stuttgart: Schattauer; 2015.
24. Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *British journal of anaesthesia*. 2007 Jul;99(1):4–9.
25. Kempfski O. Schädigungsmechanismen beim SHT. In: Wallesch C-W, Unterberg A, Dietz V, editors. Neurotraumatologie. Stuttgart: Thieme; 2005.
26. Soldozy S, Sharifi KA, Desai B, Giraldo D, Yeghyayan M, Liu L, et al. Cortical Spreading Depression in the Setting of Traumatic Brain Injury. *World neurosurgery* [Internet]. 2019 Oct 23;134:50–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31655239>
27. Zimmermann LL, Martin RM, Girgis F. Treatment options for posttraumatic epilepsy. *Current opinion in neurology*. 2017 Dec;30(6):580–6.
28. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet (London, England)*. 1974 Jul 13;2(7872):81–4.
29. Teasdale G, Jennett B. Assessment and prognosis of coma after head injury. *Acta Neurochirurgica*. 1976 Mar;34(1–4):45–55.
30. Sternbach GL. The Glasgow coma scale. *The Journal of emergency medicine*. 2000 Jul;19(1):67–71.
31. Rickels E. Erstuntersuchung, Erstversorgung und Transport. In: Handbuch Schädelhirntrauma. Berlin; Boston: Walter de Gruyter; 2018.
32. Rajajee V. Traumatic brain injury: Epidemiology, classification, and pathophysiology. In: UpToDate. 2018.
33. Hoffmann M, Lehmann W, Rueger JM, Lefering R, Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery. Introduction of a novel trauma score. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2012 Dec;73(6):1607–13.
34. Thelin EP, Nelson DW, Vehviläinen J, Nyström H, Kivisaari R, Siironen J, et al. Evaluation of novel computerized tomography scoring systems in human traumatic brain injury: An observational, multicenter study. *PLoS medicine*. 2017 Aug;14(8):e1002368.

35. Foster T, Gaillard F. Marshall classification of traumatic brain injury [Internet]. [cited 2020 Mar 1]. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/marshall-classification-of-traumatic-brain-injury>
36. Mahan MY, Thorpe M, Ahmadi A, Abdallah T, Casey H, Sturtevant D, et al. Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) Outperforms S100 Calcium-Binding Protein B (S100B) and Ubiquitin C-Terminal Hydrolase L1 (UCH-L1) as Predictor for Positive Computed Tomography of the Head in Trauma Subjects. *World neurosurgery*. 2019 May 1;1:1–11.
37. Vella MA, Crandall ML, Patel MB. Acute Management of Traumatic Brain Injury. *The Surgical clinics of North America*. 2017 Oct;97(5):1015–30.
38. Galgano M, Toshkezi G, Qiu X, Russell T, Chin L, Zhao L-R. Traumatic Brain Injury: Current Treatment Strategies and Future Endeavors. *Cell transplantation*. 2017;26(7):1118–30.
39. Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, Butcher I, Lu J, McHugh GS, et al. Predicting Outcome after Traumatic Brain Injury: Development and International Validation of Prognostic Scores Based on Admission Characteristics. Singer M, editor. *PLoS Medicine*. 2008 Aug 5;5(8):e165.
40. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet (London, England)*. 1975 Mar 1;1(7905):480–4.
41. Jennett B, Teasdale G, Braakman R, Minderhoud J, Knill-Jones R. Predicting outcome in individual patients after severe head injury. *Lancet (London, England)*. 1976 May 15;1(7968):1031–4.
42. Murray GD, Butcher I, McHugh GS, Lu J, Mushkudiani NA, Maas AIR, et al. Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *Journal of neurotrauma*. 2007 Feb;24(2):329–37.
43. Majdan M, Mauritz W, Wilbacher I, Janciak I, Brazinova A, Rusnak M, et al. Traumatic brain injuries caused by traffic accidents in five European countries: Outcome and public health consequences. *European Journal of Public Health*. 2013;23(4):682–7.
44. Rusnak M, Janciak I, Majdan M, Wilbacher I, Mauritz W, Australian Severe TBI Study Investigators. Severe traumatic brain injury in Austria VI: effects of guideline-based management. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2007 Feb;119(1–2):64–71.

45. Ostermann RC, Joestl J, Tiefenboeck TM, Lang N, Platzer P, Hofbauer M. Risk factors predicting prognosis and outcome of elderly patients with isolated traumatic brain injury. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2018 Dec 3;13(1):277.
46. Rizoli S, Petersen A, Bulger E, Coimbra R, Kerby JD, Minei J, et al. Early prediction of outcome after severe traumatic brain injury: a simple and practical model. *BMC emergency medicine* [Internet]. 2016;16(1):32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12873-016-0098-x>
47. Turgeon AF, Lauzier F, Simard J-F, Scales DC, Burns KEA, Moore L, et al. Mortality associated with withdrawal of life-sustaining therapy for patients with severe traumatic brain injury: a Canadian multicentre cohort study. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2011 Oct 4;183(14):1581–8.
48. Sedaghat F, Notopoulos A. S100 protein family and its application in clinical practice. *Hippokratia*. 2008;12(4):198–204.
49. Astrand R, Undén J. Clinical use of the calcium-binding S100B protein, a biomarker for head injury. In: *Methods in Molecular Biology*. 2019. p. 679–90.
50. Donato R, Cannon BR, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, Weber DJ, et al. Functions of S100 proteins. *Current molecular medicine*. 2013 Jan;13(1):24–57.
51. Michetti F, D'Ambrosi N, Toesca A, Puglisi MA, Serrano A, Marchese E, et al. The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury. *Journal of neurochemistry*. 2019;148(2):168–87.
52. Raj K, Dogra R, Vikram V, Singh S. Exploring the Role of Protein Biomarkers in Traumatic Brain Injury: Preclinical and Clinical Highlights. *Journal of Cellular and Molecular Pharmacology*. 2019;3(1):1–7.
53. Thelin EP, Nelson DW, Bellander B-M. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury. *Acta neurochirurgica*. 2017;159(2):209–25.
54. Wiesmann M, Missler U, Gottmann D, Gehring S. Plasma S-100b Protein Concentration in Healthy Adults is age- and sex-independent. *Clinical Chemistry*. 1998;44(5):1056–8.

55. Welch RD, Ellis M, Lewis LM, Ayaz SI, Mika VH, Millis S, et al. Modeling the Kinetics of Serum Glial Fibrillary Acidic Protein, Ubiquitin Carboxyl-Terminal Hydrolase-L1, and S100B Concentrations in Patients with Traumatic Brain Injury. *Journal of neurotrauma*. 2017;34(11):1957–71.
56. Ercole A, Thelin EP, Holst A, Bellander BM, Nelson DW. Kinetic modelling of serum S100b after traumatic brain injury. *BMC neurology*. 2016 Jun 17;16(1):93.
57. Niyonkuru C, Wagner AK, Ozawa H, Amin K, Goyal A, Fabio A. Group-based trajectory analysis applications for prognostic biomarker model development in severe tbi: A practical example. *Journal of Neurotrauma*. 2013;30(11):938–45.
58. Thelin EP, Zeiler FA, Ercole A, Mondello S, Büki A, Bellander BM, et al. Serial sampling of serum protein biomarkers for monitoring human traumatic brain injury dynamics: A systematic review. *Frontiers in Neurology*. 2017;8(JUL):1–23.
59. Thelin EP, Nelson DW, Bellander B-M. Secondary peaks of S100B in serum relate to subsequent radiological pathology in traumatic brain injury. *Neurocritical care*. 2014 Apr;20(2):217–29.
60. Rezaii PG, Grant GA, Zeineh MM, Richardson KJ, Coburn ML, Bet AM, et al. Stability of Blood Biomarkers of Traumatic Brain Injury. *Journal of neurotrauma*. 2019 May 7;1–35.
61. Undén J, Ingebrigtsen T, Romner B, Scandinavian Neurotrauma Committee (SNC). Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update. *BMC medicine*. 2013 Feb 25;11(1):50.
62. Golden N, Mahadewa TGB, Aryanti C, Widyadharma IPE. S100B Serum Level as a Mortality Predictor for Traumatic Brain Injury: A Meta-Analysis. *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 2018 Nov 25;6(11):2239–44.
63. Mercier E, Boutin A, Lauzier F, Fergusson DA, Simard J-F, Zarychanski R, et al. Predictive value of S-100 $\beta$  protein for prognosis in patients with moderate and severe traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2013 Apr 4;346(7906):f1757.

64. Shakeri M, Mahdkhah A, Panahi F. Posttraumatic Brain Death Predictor Biomarkers; S100B Protein Levels In Association With Patients Outcome. Archives of Trauma Research. 2013;2(2):76–80.
65. Elecsys S100 [Internet]. [cited 2020 Feb 29]. Available from: [https://www.roche.de/res/content/7854/s100\\_factsheet.pdf](https://www.roche.de/res/content/7854/s100_factsheet.pdf)
66. S100 [Internet]. [cited 2020 Feb 27]. Available from: <https://www.medunigraz.at/labordiagnostik/parameter/25250.htm>
67. Thaler HW, Schmidtsfeld J, Pusch M, Pienaar S, Wunderer J, Pittermann P, et al. Evaluation of S100B in the diagnosis of suspected intracranial hemorrhage after minor head injury in patients who are receiving platelet aggregation inhibitors and in patients 65 years of age and older. Journal of Neurosurgery. 2015;123(5):1202–8.