

Aus der
Klinik für Allgemeine, Unfall-, Hand- und plastische Chirurgie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. W. Mutschler

Diagnostik des leichten Schädel-Hirn-Trauma
in der Notaufnahme
unter Berücksichtigung von S100B
Eine Analyse und Metaanalyse der bestehenden Literatur

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig- Maximilians- Universität zu München

vorgelegt von
Marion Kienel, geb. Zock
aus Hagen (Westf.) NRW, Deutschland
2014

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Karl- Georg Kanz

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Markus J. Schwarz
Prof. Dr. Urs D. Schmid
Prof. Dr. Christian Schinkel

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. B. A. Leidel

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 24.07.2014

Einleitende Zusammenfassung der schriftlichen kumulativen Promotion

gemäß § 4a der Promotionsordnung der LMU vom 1.Juni 1983 in der achten
Fassung der Änderungssatzung vom 1.April 2009,
gültig in Verbindung mit der neunten Satzung zur Änderung der
Promotionsordnung vom 11. August 2011

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
2. Zielsetzung der Untersuchungen	7
3. Material und Methoden	9
3.1 Internationale und nationale Leitlinien für die Indikation zur Bildgebung bei Verdacht auf leichtes SHT.....	9
3.2 Notfalldiagnostik bei leichtem SHT - Stellenwert des neuroglialen Proteins S100B.....	10
3.3 Das serologische Protein S100B – Stellenwert in der Notfalldiagnostik Erwachsener mit Verdacht auf SHT – eine Metaanalyse.....	10
4. Ergebnisse	11
4.1 Inhaltliche und methodologische Qualität der Leitlinien.....	11
4.2 Klinische Anwendbarkeit des neuroglialen Proteins S100B.....	12
4.3 Metaanalyse über den Stellenwert von S100B in der Notfalldiagnostik.....	17
5. Diskussion	19
6. Zusammenfassung	21
Abstract	23
7. Literaturverzeichnis	24
8. Eigenanteil an den vorgelegten Arbeiten	27
9. Originalarbeiten	28

1. Einleitung

Das Schädel-Hirn-Trauma (SHT) stellt die häufigste unfallbedingte Todesursache der unter 45-Jährigen dar. Bei 9 von 10 Patienten, die mit der Verdachtsdiagnose eines SHT in die Notaufnahme eingeliefert werden, liegt dabei ein so genanntes „leichtes“ SHT mit einer Glasgow-Coma-Scale (GCS) zwischen 13-15 Punkten vor [7, 8, 25]. Trotz der Einteilung in eine leichte Verletzung besteht bei ca. 1%-2% der betroffenen Patienten eine akute Lebensgefahr durch die Möglichkeit einer intrakraniellen Blutung oder einer Parenchymverletzung mit daraus resultierendem Hirnödem. Bei diesen Patienten besteht dann ggf. die dringliche Notwendigkeit einer neurochirurgischen Intervention [7, 8, 13]. Auch bei geringen Verletzungen bestehen zum Teil langfristige Beschwerden [32].

Gerade wegen der Häufigkeit des leichten SHT stellen diese Patienten im klinischen Alltag daher eine relevante Herausforderung dar, vor allem, weil das initiale klinische Erscheinungsbild oft nicht mit dem Ausmaß der zu Beginn bestehenden oder möglicherweise im Verlauf auftretenden intrakraniellen Läsion korreliert [7, 8, 13]. Dabei können zu spät oder gar nicht erkannte Verletzungsfolgen fatale Konsequenzen, im schlimmsten Fall den Tod des Patienten nach sich ziehen. Die initiale klinische Beurteilung von Patienten mit Verdacht auf leichtes SHT ist zudem häufig durch eine begleitende Alkoholintoxikation erschwert, da sich die Folgen einer Intoxikation nicht eindeutig von denen einer intrakraniellen Läsion unterscheiden lassen. Auch eine Sprachbarriere oder Demenz kann die klinische Untersuchung erheblich erschweren.

Ein weiterer wesentlicher Faktor, der das Management der Patienten mit Verdacht auf leichtes SHT erschwert, ist die Einnahme von oralen Antikoagulantien. Durch die entstehende Blutgerinnungsstörung ist auch bei geringem Trauma die Gefahr einer intrakraniellen Blutung signifikant erhöht [22, 29]. Bisher werden diese Patienten in den meisten Konzepten nicht besonders berücksichtigt.

Aus diesen Gründen ist es von großer klinischer Relevanz, diejenigen Patienten frühzeitig zu identifizieren, die einer neurochirurgischen Intervention bedürfen, ohne bei jedem Patienten eine CCT-Untersuchung durchzuführen. Daher sollte jeder Patient mit behandlungsbedürftiger Verletzung möglichst schnell erkannt sowie die Schwere der Verletzung erfasst

werden, um die notwendigen Therapiemaßnahmen indizieren zu können. Hierbei wäre ein standardisiertes Konzept zur Beurteilung von Patienten mit SHT hilfreich, besonders um unerfahrenen Assistenten oder auch in schwierigen Situationen dem behandelnden Arzt eine Entscheidungshilfe leisten zu können.

Hierzu existieren bereits zwei nationale [7, 8] und mehrere internationale [9, 13, 21, 30, 33] Leitlinien und Empfehlungen, die jedoch weder einheitlich in ihren Kriterien sind, noch von den meisten Kliniken in Deutschland angewendet werden [25, 26]. Wegen fehlender Eindeutigkeit dieser Leitlinien oder bei Unsicherheit des behandelnden Arztes wird von vielen Ärzten im Zweifelsfall immer eine CCT-Untersuchung durchgeführt.

Neben einem standardisierten Konzept wäre auch ein objektiver Parameter sinnvoll, der bestenfalls eine intrakranielle Verletzung nach einem Trauma des Schädels vorhersagen könnte. Hierzu eignen sich zum Beispiel im Blut messbare Proteine – so genannte Biomarker, die im Idealfall mit Schwere und Ausmaß einer Hirnschädigung korrelieren.

Der Stellenwert von gehirnspezifischen Biomarkern bei der Diagnostik der leichten SHT ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Wichtige Fragestellungen sind hierbei, ob solche Biomarker mit hoher Sensitivität und Spezifität existieren, die eine intrakranielle Läsion vorhersagen oder ausschließen können, sowie ob diese Marker in der täglichen klinischen Diagnostik sinnvoll anwendbar sind.

Derzeit werden zwei Proteine zu diesem Zweck näher untersucht, zum einen die Neuron-spezifische Enolase (NSE), zum anderen das neurogliale Protein S100B.

2. Zielsetzung der Untersuchungen

In dieser Arbeit soll durch Analyse der Literatur sowie dem Gegenüberstellen der Kriterien von den bestehenden Leit- und Richtlinien untersucht werden, welche nationalen und internationalen Leitlinien existieren und inwiefern diese für die Diagnostik und Therapie von Patienten mit leichtem SHT von Bedeutung sein können. Gerade in Deutschland liegen sehr selten klare Konzepte in den Notfallaufnahmen oder gar eine einheitliche oder von den Fachgesellschaften konsentierete Leitlinie vor, anhand derer sich der diensthabende Arzt orientieren kann. Ein Patient, der mit der Verdachtsdiagnose „leichtes Schädel-Hirn-Trauma“ in die Notfallaufnahme eingeliefert wird, kann also entweder einer CCT, einer Röntgenuntersuchung oder keiner bildgebenden Diagnostik zugeführt werden. Das diagnostische Vorgehen kann selbst innerhalb einer Notfallaufnahme zum Teil von Patient zu Patient komplett unterschiedlich sein, je nach Arzt oder behandelnder Fachrichtung.

Wenn bei jedem Patienten eine CCT durchgeführt werden würde, würde kein Patient mit einer behandlungsbedürftigen intrakraniellen Verletzung übersehen werden. Dieses Vorgehen würde jedoch zu einer hohen Rate an unnötigen CCT-Untersuchungen führen, was für den Patienten vermeidbare Strahlenbelastung und für das Gesundheitssystem erhebliche zusätzliche Kosten bedeuten würde. Die Durchführung von Röntgenuntersuchungen des Schädels ist eindeutig nicht mehr indiziert, da bei einer unauffälligen Aufnahme eine intrakranielle Läsion nicht ausgeschlossen werden kann [13].

Die entscheidende Frage ist also, welche Parameter oder Symptome herangezogen werden sollen, um diejenigen Patienten einer CCT-Diagnostik zuzuführen, bei denen das Trauma zu einer intrakraniellen Verletzung geführt hat.

In dieser Untersuchung soll herausgearbeitet werden, in welchen Punkten sich die existierenden Leitlinien und Empfehlungen unterscheiden und für die klinische Anwendung problematisch sein könnten. Hierbei soll untersucht werden, ob und wie sich eine der Leitlinien oder Empfehlungen als generell anwendbares Konzept in deutschen Notfallaufnahmen eignet.

Insbesondere die Definition eines leichten SHT ist für die Bewertung von Regeln und Leitlinien entscheidend, da sie ausschlaggebend für die Auswahl von Patienten ist. Über sie werden Einschluss- und Ausschlusskriterien bei klinischen Studien zu dieser Thematik ausgewählt, was maßgeblich die Studiendaten beeinflusst.

Außerdem sollen in der Literatur Hinweise auf Möglichkeiten für klinischen Einsatz von Biomarkern analysiert werden und inwiefern Biomarker intrakranielle Läsionen vorhersagen oder ausschließen können. Ganz entscheidend für die Detektion einer lebensbedrohlichen Verletzung nach leichtem SHT sind hierbei die Sensitivität und auch Spezifität dieser Biomarker. Für einen Screeningparameter ist eine Sensitivität von nahezu 100% wichtig, um möglichst keine relevante Traumafolge zu übersehen. Eine hohe Spezifität ist ebenfalls nötig, um möglichst wenig Patienten unnötiger Diagnostik zuzuführen.

3. Material und Methoden

3.1 Internationale und nationale Leitlinien für die Indikation zur Bildgebung bei Verdacht auf leichtes Schädel-Hirn-Trauma

Mittels systematischer Literaturrecherche in Pubmed wurden Veröffentlichungen für die Bildgebung bei Erwachsenen mit Verdacht auf leichtes SHT (GCS 13–15 Punkte) zwischen Januar 2000 und Februar 2011 gesichtet. Es wurden dabei die Schlagworte „head trauma“, „head injury“, „brain trauma“ oder „brain injury“ in Kombination mit „guideline“, „clinical policy“ oder „rule“ benutzt. Die Suche wurde auf Veröffentlichungen oder zumindest deren Kurzform in englischer und deutscher Sprache eingeschränkt. Alle Referenzen der gefundenen Publikationen wurden zusätzlich manuell auf relevante Veröffentlichungen untersucht. Von den gefundenen Leitlinien, klinischen Richtlinien und klinischen Entscheidungsregeln wurden Doppelpublikationen und ältere Versionen ausgeschlossen, wenn diese durch aktualisierte Ausgaben ersetzt wurden. Zudem wurden Veröffentlichungen ausgeschlossen, die durch übergeordnete Leitlinien oder Richtlinien ersetzt wurden.

Die methodologische Qualität und Praktikabilität der gefundenen Leitlinien und Richtlinien wurden mit dem Deutschen Leitlinien-Bewertungsinstrument (DELBI) der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin überprüft [1]. Hierbei wurden in 8 Domänen die verschiedenen Aspekte der Leitlinie zur Ermittlung ihrer formalen Qualität untersucht (Domäne 1: Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie, Domäne 2: Beteiligung von Interessengruppen, Domäne 3: methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung, Domäne 4: Klarheit und Gestaltung, Domäne 5: generelle Anwendbarkeit, Domäne 6: redaktionelle Unabhängigkeit, Domäne 7: Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitssystem, Domäne 8: methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung bei Verwendung existierender Leitlinien).

In dieser Analyse wurden die relevanten Leitlinien und Richtlinien von den 6 Autoren unabhängig voneinander mit dem DELBI-Werkzeug bewertet. Neben der methodologischen Bewertung der relevanten Leitlinien, klinischen Richtlinien und klinischen Entscheidungsregeln wurden auch deren inhaltliche Qualität bezüglich Relevanz und Implementierbarkeit im praktischen Alltag untersucht und bewertet.

3.2 Notfalldiagnostik bei leichtem Schädel-Hirn-Trauma - Stellenwert des neuroglialen Proteins S100B

Mittels systematischer Literaturrecherche in Pubmed und MEDLINE wurden Veröffentlichungen zwischen Januar 1997 und August 2010 untersucht. Schlagworte waren „head trauma“, „head injury“, „brain trauma“ oder „brain injury“ in Kombination mit „S100B“ bzw. „S-100B“. Alle Referenzen der gefundenen Publikationen wurden zusätzlich manuell auf relevante Veröffentlichungen überprüft und ebenfalls berücksichtigt. Die Auswahlkriterien wurden auf Untersuchungen am erwachsenen Menschen begrenzt. Es wurden ausschließlich Veröffentlichungen oder zumindest deren Kurzfassung in englischer oder deutscher Sprache berücksichtigt. Doppelpublikationen, Übersichtsartikel, Fallberichte und Leserbriefe wurden ausgeschlossen.

3.3 Das serologische Protein S100B – Stellenwert in der Notfalldiagnostik Erwachsener mit Verdacht auf leichtes Schädel-Hirn-Trauma – eine Metaanalyse

Um die in der vorhergehenden Arbeit gefundenen Ergebnisse zu überprüfen und die gefundenen Studien exakter zu analysieren, führten wir eine erneute Literaturrecherche in Pubmed und zudem in Embase durch. Die die Einschlusskriterien erfüllenden Untersuchungen wurden dem QUADAS-Instrument („quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews“) für systematische Literaturübersichten zur Beurteilung der Genauigkeit diagnostischer Studien unterzogen. Hierbei handelt es sich um ein etabliertes Instrument für systematische Literaturübersichten zur Beurteilung der Genauigkeit diagnostischer Studien [17, 40], das außerdem von der Cochrane Collaboration empfohlen wird [6]. Aus den vorliegenden Rohdaten der einzelnen Veröffentlichungen wurden ihre statistischen Maße der diagnostischen Genauigkeit mittels der Diagnostic Odds Ratio (DOR) berechnet und in einem Metaanalysenmodell kombiniert.

4. Ergebnisse

4.1. Inhaltliche und methodologische Qualität der Leitlinien

Unsere systematische Analyse und Bewertung von Leitlinien, klinischen Richtlinien und klinischen Entscheidungsregeln zur Indikationsstellung einer CCT bei erwachsenen Patienten mit Verdacht auf leichtes SHT ergab eine große Anzahl unterschiedlicher und teilweise stark voneinander divergierender Empfehlungen.

Auch die Definition für ein leichtes SHT und damit die untersuchten Patientenkollektive sind nicht homogen und damit nicht direkt vergleichbar. So werden in einigen Empfehlungen Patienten ohne Bewusstseinsverlust oder Amnesie definitionsgemäß von vornherein ausgeschlossen [9, 33]. Dies ist jedoch problematisch, da Bewusstseinsverlust oder Amnesie für eine relevante klinische Verletzung nicht obligat sind – insbesondere bei bestehender Gerinnungsstörung, was in großangelegten Studien widerlegt werden konnte [10, 15, 31, 35].

Bei der Überprüfung der methodologischen Qualität und Anwendbarkeit der 4 Leit- und Richtlinien [7, 8, 13, 21] nach DELBI konnte festgestellt werden, dass in einigen Bereichen große methodologische Defizite vorlagen. Auch hier unterschieden sich die Leitlinien deutlich, die standardisierten Domänenwerte lagen zwischen 0,01 und 1,0 und wiesen somit die maximal mögliche Streuung von 0,99 auf.

		NICE Guideline [19]	ACEP Clinical Policy [16]	Leitlinie Dt, Ges, Neuro- chirurgie [8]	Leitlinie Dt, Ges, Neuro- logie [9]
Domäne 1	Geltungsbereich und Zweck	1,0	0,87	0,67	0,48
Domäne 2	Beileiligung von Interessengruppen	0,54	0,29	0,47	0,24
Domäne 3	Methodologische Exaktheit	0,87	0,47	0,71	0,18
Domäne 4	Klarheit und Gestaltung	0,90	0,65	0,47	0,29
Domäne 5	Generelle Anwendbarkeit	0,52	0,19	0,19	0,17
Domäne 6	Redaktionelle Unabhängigkeit	0,60	0,72	0,63	0,42
Domäne 7	Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitssystem	0,86	0,48	0,68	0,32
Domäne 8	Methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung bei Ver- wendung existierender Leitlinien	0,81	0,60	0,44	0,01

Tab. 1. aus „Internationale und nationale Leitlinien für die Indikation zur Bildgebung bei Verdacht auf leichtes Schädel-Hirn-Trauma“ [42]

4.2 Klinische Anwendbarkeit des neuroglialen Proteins S100B

Bei der Analyse der gehirnspezifischen Biomarker zeigte das neurogliale Protein S100B das größte Potenzial für eine klinische Anwendung in der Notfalldiagnostik. Es hat als einziger Biomarker Eingang in die aktuell publizierten Empfehlungen des American College of Emergency Physicians (ACEP) gefunden und wird hier als Screeningparameter zum Ausschluss einer intrakraniellen Verletzung bei Patienten mit leichtem SHT mit einer Stufe-C-Empfehlung bewertet [13].

Die Charakteristika des neuroglialen Proteins S100B in der Notfalldiagnostik wurden in mehreren klinischen Studien analysiert. Wie bei jeder Labordiagnostik ist die Kenntnis der biochemischen Eigenschaften dieses Biomarkers unerlässlich für seine Verwendung. Eine entscheidende Rolle spielt unter anderem der Ausgangswert von Protein S100B im Serum, auch Basalwert genannt. Zu jedem Zeitpunkt ist auch bei Gesunden ein gewisser Serum-Spiegel nachweisbar, der bei einigen Patienten auch ohne Verletzung oder andere Erkrankung bereits über 0,1 µg/l liegen kann. Auch bei einigen neurologischen Erkrankungen wie z. B. M. Alzheimer oder multipler Sklerose [34] oder beim Malignen Melanom [28] liegt ein erhöhter Basalwert von S100B im Serum vor.

Zu beachten ist zudem, dass der S100B-Wert im Serum nur in einem bestimmten Zeitfenster nach Trauma aussagekräftig ist. Hierzu wurde in unterschiedlichen Studien die Halbwertszeit von S100B im Serum untersucht. Die ermittelten Ergebnisse waren jedoch nicht eindeutig. Die Halbwertszeit von S100B im Serum wurde mit 25 Minuten [12], 97 Minuten [36] und 98 Minuten [14] angegeben. Der initiale Wert korreliert dabei am stärksten mit dem langfristigen Outcome. Die Bestimmung von S100B im Serum ist daher nur innerhalb der ersten Stunden nach dem Unfallereignis sinnvoll, da zu einem späteren Zeitpunkt wegen der kurzen Halbwertszeit ein zuvor erhöhter Wert wieder unter den Cut-off-Level fallen könnte. In den aktuellen Empfehlungen des ACEP wird ein Zeitraum von bis zu 4 h nach Trauma für eine sinnvolle Bestimmung von S100B angegeben [13].

Die Bestimmung von S100B im Serum ermöglicht bei korrekter Anwendung eine Reduktion von CCT-Untersuchungen um etwa 30% [2, 39]. Bei Patienten mit schwerem SHT zeigt sich eine Korrelation zwischen hohen S100B-Werten bei Aufnahme und einem schlechten neurologischen Outcome [37, 38]. Die orale Aufnahme von Alkohol beeinflusst zumindest bei BAK-Werten von etwa 1,8‰ nicht die Serum-Konzentration von Protein S100B [20]. Bei Vorliegen eines SHT steigt S100B gleichermaßen bei alkoholisierten wie auch nicht-alkoholisierten Patienten [4].

Entscheidend für den klinischen Einsatz von S100B sind Sensitivität und Spezifität, die durch die Höhe des Cut-off-Levels determiniert werden. Voraussetzung für den Einsatz von S100B als Screeningtest für intrakranielle Läsionen ist, dass die Sensitivität dieses Testverfahrens möglichst nahe bei 100% liegen sollte. Der am häufigsten verwendete Cut-off-Level beträgt 0,1 µg/l. Je nach Studie wird hier eine Sensitivität von 1,00, 1,00 bzw. 0,99 bzw. eine Spezifität von 0,40, 0,30 oder 0,20 erreicht [2, 5, 24].

Autor	Studiendesign	Fallzahl	Cut-off-Level	Ergebnisse
Ingebrigtsen et al. 2000 [12]	Prospektive Studie, Serum S100B, CCT und stationäre Aufnahme über Nacht	182	0,2 µg/l	Sensitivität: 90% Spezifität: 65%
Biberthaler et al. 2001 [4]	prospektive Studie, Serum S100B, negative und positive (GSC<13) Kontrolle, CCT für Patienten und positive Kontrollgruppe	52	0,1 µg/l	Sensitivität 100% Spezifität 40,5%
Biberthaler et al. 2001 [6]	Prospektive Studie, 29 nüchterne und 20 alkoholisierte Patienten, mit und ohne leichtem SHT 3 h nach Verletzung	49	–	Serum S100B war bei pathologischem CCT sowohl bei nüchternen (0,94 µg/l mit SHT, 0,12 µg/l ohne) als auch alkoholisierten (0,89 µg/l mit SHT, 0,15 µg/l ohne) Patienten höher als bei normalem CCT
Mussack et al. 2002 [16]	Prospektive Studie, Messung von Serum S100B und Alkoholspiegel, CCT-Kontrolle	139	0,21 µg/l	Sensitivität 100% Spezifität 50%
Biberthaler et al. 2004 [5]	Prospektive Studie, S100B-Level mit CCT Kontrolle	75	0,14 µg/l	Sensitivität 100% Spezifität 67% Positiv prädikativer Wert 40% Negativ prädikativer Wert 100%
Poli de Figueredo u. Biberthaler 2006 [21]	Prospektive Studie, S100B-Level mit CCT Kontrolle	50	0,1 µg/l	Sensitivität: 100% Spezifität: 20%
Biberthaler et al. 2006 [3]	Prospektive Studie, S100B-Wert im Serum, negative und positive (GCS<13) Kontrolle, CCT für Patienten und positive Kontrollgruppe	1309	0,1 µg/l	Sensitivität 99% Spezifität 30% Positive likelihood ratio 1,4 Negative likelihood ratio 0,03
Müller et al. 2007 [17]	Prospektive Studie, S100B-Level mit CCT Kontrolle	226	0,15 µg/l (0,10 µg/l)	Sensitivität: 81% (95%) Spezifität: 58% (31%)

Tab. 2. Aus „Notfalldiagnostik bei leichtem Schädel-Hirn-Trauma - Stellenwert des neuroglialen Proteins“ [41]

Die beobachtete niedrige Spezifität lässt sich wegen der unterschiedlichen basalen Sekretion sowie der kurzen Halbwertszeit nicht vermeiden, wenn kein Patient mit intrakranieller Läsion übersehen werden soll. Im Idealfall wäre bei jedem Patienten der Basalwert von S100B vor dem Trauma bekannt, so dass der Wert nach der Verletzung in Relation zu dem Ausgangswert bewertet werden könnte. Dies wäre zumindest bei Sportlern mit einem hohen Risiko für Kopfverletzungen, z.B. Boxern [23], eine mögliche Option.

Wegen der geringen Spezifität von S100B kann ein erhöhter Wert also nicht mit einer behandlungsbedürftigen intrakraniellen Verletzung gleichgesetzt werden. Durch die hohe Sensitivität kann S100B jedoch als *Ausschlussparameter*, vergleichbar dem D-Dimer-Wert für Thrombosen, angesehen werden. Berücksichtigt werden müssen vorher allerdings noch die Risikofaktoren, bei deren Bestehen eines dieser Faktoren das Risiko für eine intrakranielle Blutung oder Parenchymverletzung derart erhöht ist, dass in jedem Fall eine CCT-Untersuchung indiziert ist. Hierzu gehören die Parameter Krampfanfall, motorisches oder sensorisches Defizit, Anzeichen für eine Schädelfraktur, Antikoagulation oder Störungen der Blutgerinnung sowie Alter über 60 Jahre.

In einem von unserer Arbeitsgruppe ausgearbeiteten Konzept zum Management von Patienten mit Verdacht auf leichtes SHT werden diese Risikofaktoren als primär erachtet. Jeder Patient mit SHT und einem dieser Risikofaktoren erhält eine CCT-Untersuchung. Wenn keiner der oben genannten Risikofaktoren vorliegt, werden weitere Symptome erhoben sowie das neurogliale Protein S100B mittels Serum-Analyse bestimmt.

Liegen bei den Patienten andere Kriterien vor, die auf eine intrakranielle Läsion hinweisen können, wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Kopfschmerzen oder Amnesie, wird nur bei erhöhtem Serum-Spiegel von S100B eine CCT-Diagnostik durchgeführt. Diese werden als sekundäre Risikofaktoren klassifiziert. Bei S100B-Werten unter dem Cut-off von 0,1 µg/l im Serum kann der Patient entlassen werden, auch wenn sekundäre Risikofaktoren vorliegen. Umgekehrt können Patienten mit erhöhtem Serum-S100B, bei denen kein sekundärer Risikofaktor festgestellt werden kann, ebenfalls entlassen werden.

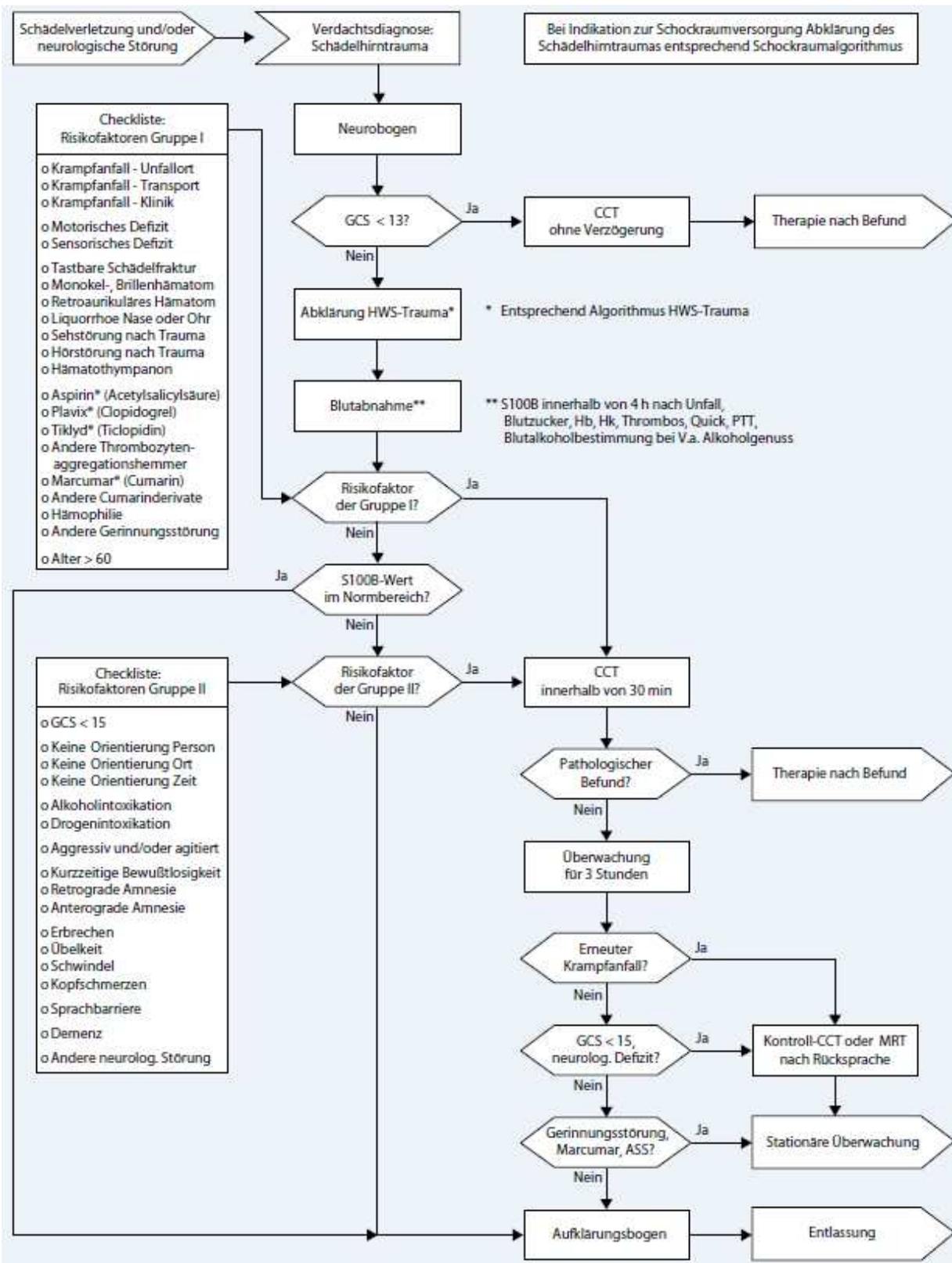


Abb. 1 aus „Notfalldiagnostik bei leichtem Schädel-Hirn-Trauma - Stellenwert des neuroglialen Proteins“ [41]

4.3 Metaanalyse über den Stellenwert von S100B in der Notfalldiagnostik

In einer ebenfalls zu dieser Thematik durchgeführten Metaanalyse wurde mit Hilfe der QUADAS-Kriterien die bestehende Literatur gesichtet und die 8 hierbei identifizierten Studien [2, 3, 5, 11, 18, 19, 24, 27] damit untersucht. Alle eingeschlossenen Studien erfüllten mindestens 50% der QUADAS-Kriterien.

Als relevanter Parameter, der die diagnostische Aussagekraft von S100B mit hoher Wertigkeit darstellen kann, wurde in dieser Metaanalyse die Diagnostic Odds Ratio (DOR) ermittelt. Die DOR stellt das Verhältnis der Chancen von einem positiven Testergebnis erkrankter Patienten zu einem positiven Testergebnis gesunder Patienten dar. Das Chancenverhältnis von positivem S100B-Testergebnis von Patienten mit pathologischer CCT zu positivem S100B-Testergebnis Gesunder (Diagnostic Odds Ratio) betrug 2,1–54,6, die kombinierte DOR aller untersuchten Studien lag bei 10,3.

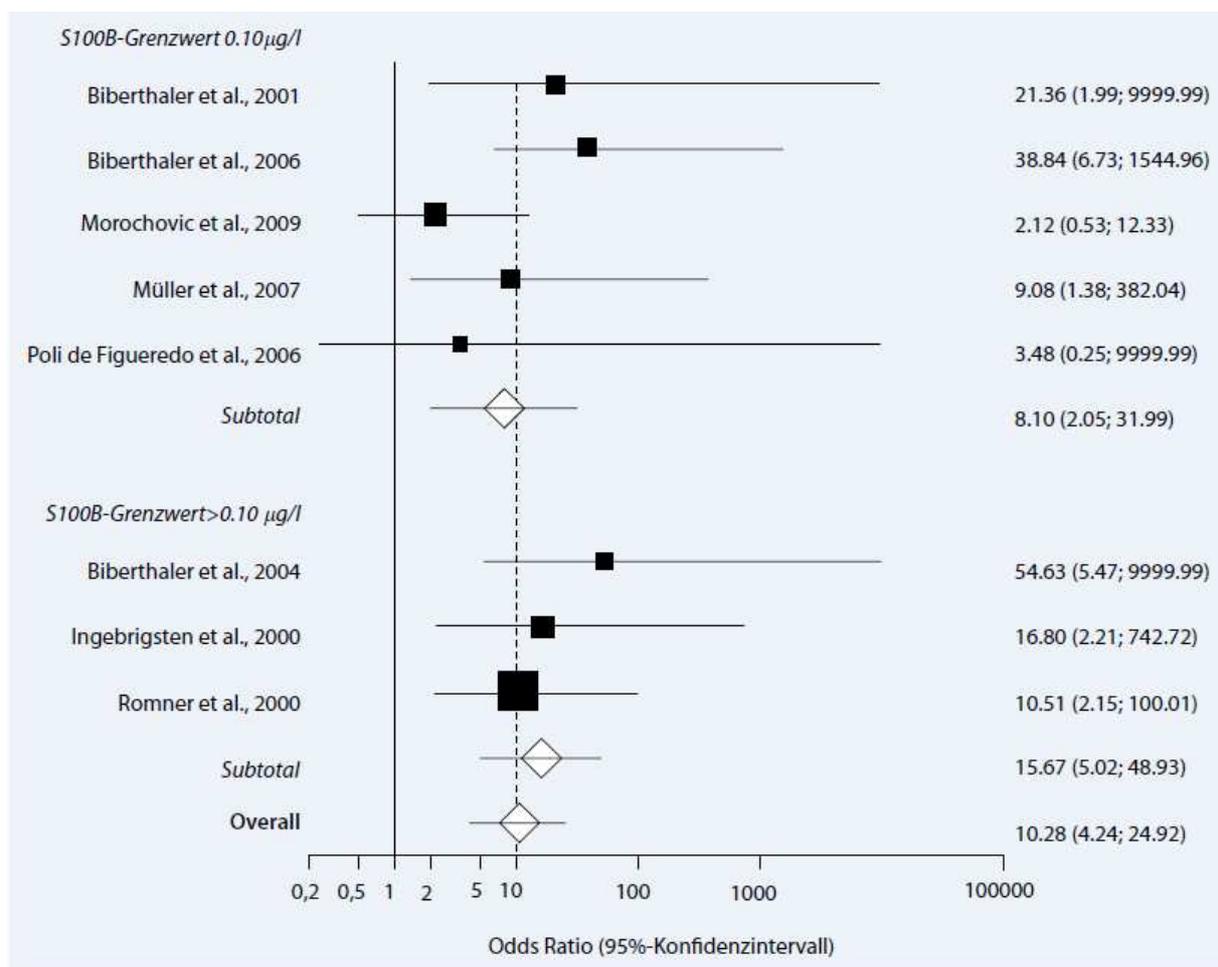


Abb. 2 aus „Das serologische Protein S100B – Stellenwert in der Notfalldiagnostik Erwachsener mit Verdacht auf leichtes Schädel-Hirn-Trauma – eine Metaanalyse“ [16]

Die kombinierte DOR von 10,3 bedeutet eine 10-fach höhere Chance für ein positives Testergebnis (erhöhtes Protein S100B) bei einem Erkrankten gegenüber einem positiven Testergebnis bei einem Gesunden. Eine DOR>10 gilt dabei als exzellentes Testkriterium.

Die Ergebnisse unserer Metaanalyse sprechen also ebenfalls für den klinischen Einsatz von S100B bei Patienten mit leichtem SHT.

Allerdings existieren in den untersuchten 8 Publikationen einige wenige beschriebene Fälle, bei denen trotz negativem S100B im Serum mittels CCT eine intrakranielle Läsion nachgewiesen werden konnte. Von den insgesamt 8 Fällen lagen bei 3 Fällen keine detaillierten Angaben vor [11, 27]; zudem wurde der höhere Grenzwert von 0,2 µg/l benutzt. Bei 3 weiteren Patienten lag keine interventionsbedürftige intrakranielle Verletzung vor. Bei den letzten beiden Patienten bestand im Verlauf der Bedarf einer neurochirurgischen Intervention, allerdings erst 13 bzw. 17 Tage nach Unfallereignis wegen klinischer Verschlechterung [2, 18, 19]. Angesichts der Größe des gesamten Patientenkollektivs, das untersuchte Literatur umfasst, sind diese Fälle zwar nicht irrelevant, die geringe Anzahl spricht jedoch für die Sicherheit der Diagnostik mit Protein S100B.

Insgesamt wird auch in dieser Metaanalyse das Protein S100B bei der Diagnostik des leichten SHT als hilfreich eingestuft, um intrakranielle Verletzungen frühzeitig zu erkennen und CCT-Untersuchungen zu vermeiden.

5. Diskussion

Sowohl die untersuchten Leitlinien und Empfehlungen zum Management des leichten SHT als auch die Studien zum neuroglialen Protein S100B unterscheiden sich z.T. stark in ihrer Qualität und in ihren Aussagen. In den vorliegenden Beiträgen wurde jeweils ein Teilaspekt dieser Problematik untersucht:

Die wichtigsten Leitlinien und Empfehlungen zum Management des leichten SHT wurden in dem Publikation "Internationale und nationale Leitlinien für die Indikation bei Verdacht auf leichtes Schädel-Hirn-Trauma" mittels Literaturrecherche ermittelt, detailliert untersucht und mit Hilfe des DELBI-Instruments bewertet. Die größten Unterschiede in den untersuchten Empfehlungen betreffen dabei nicht die "harten" Parameter, wie Krampfanfall, Liquorrhoe oder neurologische Defizite, sondern die relativ subjektiven oder "weichen" Parameter, vor allem Bewusstseinsverlust oder Amnesie. In einigen Empfehlungen werden Patienten ohne diese Symptome definitionsgemäß von den Empfehlungen oder den durchgeführten Untersuchungen ausgeschlossen [9, 33]. Dies ist jedoch problematisch, da Bewusstseinsverlust oder Amnesie für eine relevante klinische Verletzung insbesondere bei bestehender Gerinnungsstörung oder oralen Antikoagulantien nicht obligat sind, was in großangelegten Studien belegt werden konnte [10, 15, 31, 35]. Vor allem durch die ungenügende Berücksichtigung der oralen Antikoagulantien und deren Auswirkung auf die Schwere der intrakraniellen Verletzung bei geringer bis fehlender neurologischen Symptomatik, kann keine der untersuchten Empfehlungen in den analysierten Fassungen uneingeschränkt zur Anwendung empfohlen werden [42].

Der dargestellte Algorithmus sowie die Untersuchung zum neurogliale Protein S100B wurden in der Publikation "Notfalldiagnostik bei leichtem Schädel-Hirn-Trauma" vorgestellt. Dieser Algorithmus beinhaltet sowohl orale Antikoagulantien als primären Risikofaktor für eine intrakranielle Läsion, als auch Protein S100B als Biomarker zum Ausschluss einer möglichen intrakraniellen Verletzungsfolge, um unnötige CCT-Diagnostik vermindern zu können ohne eine Gefährdung des Patienten zu riskieren [41].

Essentiell für die klinische Aussagekraft für Protein S100B sind, wie bei allen Laborparametern, seine chemischen Eigenschaften. Die größte Rolle spielen hierbei der

Basalwert von S100B im Serum und die Halbwertszeit. Der Basalwert kann zwar durch neurologische Erkrankungen auf pathologische Werte erhöht sein [28, 34], jedoch war in keiner Studie ein Hinweis auf eine pathologische Erniedrigung von S100B zu finden, wodurch ein falsch negativer Wert aus diesem Grund nicht in Betracht gezogen werden muss.

Bei Nicht-Beachtung des vom ACEP empfohlen Zeitfensters von 3 Stunden nach Trauma kann es wegen der kurzen Halbwertszeit jedoch zu falsch negativen S100B-Serumwerten kommen [13]. Dieses Zeitfenster muss daher unbedingt eingehalten werden, damit die diagnostische Sicherheit von S100B erhalten bleibt.

Zuletzt wurden die Aussagen der vorangegangenen Beiträge in "Das serologische Protein S100B - Stellenwert in der Notfalldiagnostik Erwachsener mit Verdacht auf leichtes Schädel-Hirn-Trauma - eine Metaanalyse" überprüft und einer Analyse mit den QUADAS-Kriterien unterzogen und damit die Ergebnisse der vorherigen Arbeiten untermauert.

Die oben beschriebenen Fälle bei denen bei Patienten nach leichtem SHT eine intrakranielle Läsion bei negativem S100B-Serumwert vorlag [11, 27], hätten möglicherweise durch einen niedrigeren Grenzwert früher erkannt werden und somit Komplikationen vermieden werden können [16].

Auf Grundlage derzeitiger Leitlinien kann bei Patienten mit leichtem SHT die Indikation für CCT mit hoher, allerdings nicht absoluter Sicherheit gestellt werden. Um die Anzahl der CCT-Untersuchungen zu verringern kann Protein S100B als Ausschlußparameter relativ sicher eingesetzt werden, ohne dass eine Gefährdung für Patienten resultiert. Dies setzt jedoch einen niedrigen Referenzwert von $<0,1\mu\text{g/l}$ Serum-S100B voraus [41]. Um weitere diagnostische Sicherheit zu erlangen wären prospektive randomisierte Studien mit großen Patientenkollektiven oder die Kombination mit bisher noch nicht validierten Parametern erforderlich.

6. Zusammenfassung

Das Management von Patienten mit leichtem SHT in der Notfallaufnahme ist schwierig. Der behandelnde Arzt muss alle Patienten mit interventionsbedürftiger Verletzung schnell identifizieren und die notwendigen Therapiemaßnahmen einleiten, soll jedoch möglichst wenig Diagnostik bei denjenigen Patienten durchführen, die keine solche Verletzung erlitten haben und in diesen Fällen eine Strahlenbelastung vermeiden und dem entsprechende Untersuchungskosten einsparen.

Die untersuchten internationalen und nationalen Leitlinien, klinischen Richtlinien und Entscheidungsregeln überschneiden sich inhaltlich. In den meisten Empfehlungen werden Bewusstlosigkeit, Amnesie, reduzierter GCS < 14-15 Punkte, fokale-neurologische Defizite, Krampfanfall, Übelkeit und Erbrechen als Risikofaktoren für eine intrakranielle Traumafolge bei Patienten mit Verdacht auf leichtes SHT bewertet. In den einzelnen Empfehlungen unterscheiden sich gerade die „weichen“ Risikofaktoren wie Bewusstlosigkeit oder Amnesie als Indikation zur Bildgebung aber entscheidend in Definition und Wertigkeit als Risikofaktor und sind oftmals für den Anwender nicht eindeutig formuliert. Auch der kritische Faktor der Gerinnungsstörung oder Antikoagulation wird sehr unterschiedlich bewertet oder zum Teil gar nicht berücksichtigt.

Das neurogliale Protein S100B ist für den klinischen Einsatz zur Akutdiagnostik bei Patienten mit Verdacht auf leichtes SHT hinreichend untersucht und eignet sich gut für die Anwendung im klinischen Alltag. Durch die hohe Sensitivität und die in der Metaanalyse ermittelte DOR von über 10 kann S100B als sicherer Ausschlussparameter verwendet werden.

Neben den ermittelten formalen Defiziten nach den QUADAS-Kriterien, einem Untersuchungsinstrument für die Qualität wissenschaftlicher Studien, bestehen zudem auch häufig inhaltliche Unstimmigkeiten. Hierdurch wird die Auswahl einer Leitlinie für die klinische Anwendung zusätzlich erschwert. Trotz bestehender, zum Teil erheblicher Unterschiede ist jedoch ein strukturiertes Vorgehen nach etablierten Kriterien möglich und sinnvoll. Diese erleichtert dem behandelnden Arzt das Management dieser Patienten und legitimiert seine Entscheidungen. Die Auswahl dieser Kriterien sollte in Abhängigkeit des Anspruchs an die Detektion aller Verletzungen und unter Berücksichtigung der lokalen Gegebenheiten

erfolgen. Dann können Leit- und Richtlinien helfen, dass möglichst wenig Patienten mit relevanter intrakranieller Verletzung übersehen werden und somit rechtzeitig einer eventuell lebensrettenden Behandlung zugeführt werden können.

Das Ziel für die Zukunft sollte eine einheitliche von allen Fachgesellschaften konsentierete Leitlinie sein, um den Ärzten aller Fachbereiche eine klar strukturiertes Management für Patienten mit leichtem SHT aufzeigt.

6. Abstract

Introduction: The clinical management of patients with minor, mild or minimal head trauma in the emergency department proves to be difficult. For any emergency physician the challenging task to detect or rule out head trauma is often repeated in head trauma patients. A practical guideline for the management of these patients would be a useful tool for any doctor confronted with this challenge.

Methods: We analysed our findings with different tools to identify the best national or international guideline for detection of intracranial lesions in minor head trauma patients, using the DELBI instrument and the QUADAS criterias. In three different studies we analysed the publications regarding the diagnostic of minor head trauma in combination with protein S100B.

Results: Our analysis of the published national and international guidelines and clinical rules could not identify the ideal guideline for the diagnostic management of patients with minor head trauma. While most guidelines are consistent regarding GCS score <15 points, neurological deficit, seizure, nausea and vomiting, most defer greatly regarding „soft“ parameters like loss of consciousness or amnesia in definition and significance. The critical and relevant question of medical anticoagulation is not consistently well considered and sometimes completely disregarded. Formal and even substantial deficits make it very difficult for the emergency physician to choose one of the existing rules or guidelines.

The existing literature demonstrates that the neuroglial protein S100B is investigated thoroughly enough to be used in the daily clinical management of head trauma patients. The high overall sensitivity and the Diagnostic Odds Ratio >10 indicate, that when no severe risk factor like seizure or low GCS score exists and the serum level of S100B is below 0,1 µg/l, intracranial brain injury can be ruled out without CCT diagnostic.

Conclusion: Using a clinical algorithm for the diagnostic management of mild or minimal head trauma patients can detect critically injured patients and is essential for the early initiation of necessary treatment. Official protocols can also validate the decision-making process of the physician. S100B should be considered for implementation in the routine diagnostic of minor head trauma patients in the emergency department.

7. Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften und Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin – Leitlinien-Bewertung (DELBI). URL: <http://www.delbi.de>, abgerufen am 26.03.2013
2. Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer KJ et al (2006) Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study. *Shock* 25(5):446–453
3. Biberthaler P, Mussak T, Kanz K-G (2004) Identifikation von Hochrisiko-Patienten nach leichtem Schädel-Hirn-Trauma. *Unfallchirurg* 107:197–202
4. Biberthaler P, Mussack T, Wiedemann E et al (2001) Elevated serum levels of S-100B reflect the extent of brain injury in alcohol intoxicated patients after mild head trauma. *Shock* 16(2):97–101
5. Biberthaler P, Mussack T, Wiedemann E et al (2001) Evaluation of S-100b as a specific Labore marker for neuronal damage due to minor head trauma. *World J Surg* 25(1):93–97
6. Cochrane Collaboration (2010) Handbook for DTA Reviews. Diagnostic Test Accuracy WorkingGroup. CC, Oxford. <http://www.srdta.cochrane.org/handbook-dta-reviews>, abgerufen am 26.03.2013
7. Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (2007) Leitlinie Schädel-Hirn-Trauma im Erwachsenenalter. URL: <http://www.leitlinien.net>, abgerufen am 26.03.2013
8. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2008) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie – Leichtes Schädel-Hirn-Trauma. URL: <http://www.leitlinien.net>, abgerufen am 26.03.2013
9. Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ et al (2000) Indications for computed tomography in patients with minor head injury. *N Engl J Med* 343:100–105
10. Ibanez J, Arikan F, Pedraza S et al (2004) Reliability of clinical guidelines in the detection of patients at risk following mild head injury: results of a prospective study. *J Neurosurg* 100:825–834
11. Ingebrigtsen T, Romner B, Marup-Jensen S et al (2000) The clinical value of serum S100 protein measurements in minor head injury: a Scandinavian multicenter study. *Brain Inj* 14(12):1047–1055
12. Jackson G, Samra S, Radcliffe J et al (2000) The Early Fall in Levels of S-100 b in Traumatic Brain Injury. *Clin Chem Lab Med* 38(11):1165–1167
13. Jagoda AS, Bazarian JJ, Bruns JJ et al (2008) Clinical policy: neuroimaging and decision making in adult mild traumatic brain injury in the acute setting. *Ann Emerg Med* 52:714–748
14. Jönsson H, Johnsson P, Höglund P et al (2000) Elimination of S100B and renal function after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 14; 6:698–701
15. Kaen A, Jimenez-Roldan L, Arrese I et al (2010) The value of sequential computed tomography scanning in anticoagulated patients suffering from minor head injury. *J Trauma* 68:895–898
16. Leidel BA, Bogner V, Zock M, Kanz KG (2011) Das serologische Protein S100B – Stellenwert in der Notfalldiagnostik Erwachsener mit Verdacht auf leichtes Schädel-Hirn-Trauma – eine Metaanalyse. *Unfallchirurg*. 2012 Oct;115(10):903-12
17. Meads CA, Davenport CF (2009) Quality assessment of diagnostic before-after studies: development of methodology in the context of a systematic review. *BMC Med Res Methodol* 9:3

18. Morochovic R, Racz O, Kitka M et al (2009) Serum S100B protein in early management of patients after mild traumatic brain injury. *Eur J Neurol* 16:1112–1117
19. Müller K, Townend W, Biasca N et al (2007) S100B serum level predicts computed tomography findings after minor head injury. *J Trauma* 62(6):1452–1456
20. Mussack T, Biberthaler P, Kanz KG et al (2002) Immediate S-100B and neuron-specific enolase plasma measurements for rapid evaluation of primary brain damage in alcohol-intoxicated, minor head-injured patients. *Shock* 18(5):395–400
21. National Institute for Health and Clinical Excellence (2007) NICE clinical guideline 56: Head injury – triage, assessment, investigation and early management of head injury in infants, children and adults. URL: <http://www.nice.org.uk/CG056>, abgerufen am 26.03.2013
22. Ohm C, Mina A, Howells G, Bair H, Bendick P. Effects of antiplatelet agents on outcomes for elderly patients with traumatic intracranial hemorrhage. *J Trauma*. 2005;58:518–522
23. Otto M, Holthusen S, Bahn E et al (2000) Boxing and running lead to a rise in serum levels of S-100B protein. *Int J Sports Med* 21(8):551–555
24. Poli-de-Figueiredo LF, Biberthaler P (2006) Measurement of S100B for risk classification of victims sustaining minor head injury. *Clinics* 61(1):41–46
25. Rickels E (2009) Diagnostik und Therapie von Schädel-Hirn-Traumen. *Chirurg* 80:153–163
26. Rickels E, Wild K von, Wenzlaff P, Bock WJ (2006) Schädel-Hirn-Verletzung – Epidemiologie und Versorgung: Ergebnisse einer prospektiven Studie. Zuckschwerdt, München
27. Romner B, Ingebrigtsen T, Kongstad P, Borgesen SE (2000) Traumatic brain damage: serum S100 protein measurements related to neuroradiological findings. *J Neurotrauma* 17(8):641–647
28. Sedaghat F, Notopoulos A (2008) S100 protein family and its application in clinical practice. *Hippokratia* 12(4):198–204
29. Servadei F, Teasdale G, Merry G. Defining acute mild head injury in adults: a proposal based on prognostic factors, diagnosis, and management. *J Neurotrauma*. 2001;18:657–664
30. Smits M, Dippel DWJ, Steyerberg EW et al (2007) Predicting intracranial traumatic findings on computed tomography in patients with minor head injury: the CHIP prediction rule. *Ann Intern Med* 146:397–405
31. Smits M, Hunink MG, Nederkoorn PJ et al (2007) A history of loss of consciousness or post-traumatic amnesia in minor head injury: „conditio sine qua non“ or one of the risk factors? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:1359–1364
32. Spinos P, Sakellaropoulos G, Georgiopoulos M et al (2010) Postconcussion syndrome after mild traumatic brain injury in western Greece. *J Trauma* 69:789–794
33. Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K et al (2001) The Canadian CT head rule for patients with minor head injury. *Lancet* 357:1391–1396
34. Tateishi N, Shimoda T, Yada N et al (2006) S100B: astrocyte specific protein (Abstract). *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 26(1):11–16
35. Tauber M, Koller H, Moroder P et al (2009) Secondary intracranial hemorrhage after mild head injury in patients with low-dose acetylsalicylate acid prophylaxis. *J Trauma* 67:521–525

36. Townend W, Dibble C, Abid K et al (2006) Rapid elimination of protein S-100B from serum after minor head trauma. *J Neurotrauma* 23(2):149–155
37. Townend W, Guy M, Pani M et al (2002) Head injury outcome prediction in the emergency department: a role for protein S-100B? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73:542–546
38. Townend W, Ingebrigtsen T (2006) Head injury outcome prediction: A role for protein S100B? *Injury Int J Care Injured* 37:1098–1108
39. Undén J, Romner B (2009) A new objective method for CT triage after minor head injury – serum S100B. *Scand J Clin Lab Invest* 69(1):13–17
40. Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB et al (2003) The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 3:25
41. Zock M, Leidel BA, Biberthaler P, Mutschler W, Kanz KG (2011) Notfalldiagnostik bei leichtem Schädel-Hirn-Trauma - Stellenwert des neuroglialen Proteins, *Notfall Rettungsmed* 2011; 14:261–267
42. Zock M, Werner JC, Bogner V, Biberthaler P, Kanz KG, Leidel BA (2011) Internationale und nationale Leitlinien für die Indikation zur Bildgebung bei Verdacht auf leichtes Schädel-Hirn-Trauma, *Notfall Rettungsmed*; 14:275–285.

8. Eigenanteil an den vorgelegten Arbeiten

Die Doktorandin, die in den ersten beiden Publikationen als Erstautorin und in der dritten Publikation als Co-Autorin aufgeführt ist, hat das Thema der Dissertation gemeinsam mit Herrn Prof. Dr. med. Karl-Georg Kanz und Herrn Dr. med. Bernd A. Leidel entwickelt. Sämtliche Vorbereitungen sowie die Datenerfassung erfolgten eigenständig. Ebenso erfolgte die Auswertung der Studiendaten ohne fremde Hilfe.

Beide Publikationen mit Erstautorschaft wurden zunächst durch die Autorin verfasst und anschließend durch Herrn Prof. Dr. med. Kanz revidiert und in gemeinsamer Arbeit in ihre endgültige Fassung gebracht. Herr Dr. med. Leidel stand als promovierter Mitarbeiter bei sämtlichen inhaltlichen Fragestellungen sowie bei der formalen Datenverarbeitung zur Verfügung. Die Koautoren Prof. Dr. med. Peter Biberthaler, Dr. med. Viktoria Bogner und Julia Werner waren an der Durchführung des Bewertungsverfahrens mittels des DELBI-Fragebogens beteiligt.

9. Originalarbeiten

Internationale und nationale Leitlinien für die Indikation zur Bildgebung bei Verdacht auf leichtes Schädel-Hirn-Trauma

Das Schädel-Hirn-Trauma (SHT) stellt die häufigste unfallbedingte Todesursache der unter 45-Jährigen dar. Von den in Deutschland jährlich insgesamt knapp 270.000 Verunfallten mit SHT erleiden allerdings 9 von 10 nur eine leichte Verletzungsform [8, 9, 22]. Bis zu 15% der Patienten mit leichtem SHT und einer „Glasgow Coma Scale“ (GCS) von 15 Punkten weisen eine zerebrale Läsion in der kraniellen Computertomographie (CT) auf [14, 27, 35]. Von diesen erfordert zwar nur ca. 1% der Patienten eine neurochirurgische Intervention, aber 5–15% geben noch 1 Jahr nach dem Unfall Beschwerden an [8, 9, 16, 30]. In Deutschland werden jährlich ca. 200.000 Patienten mit leichtem SHT stationär aufgenommen. Hochgerechnet versterben mehr als 2700 Patienten an den Folgen eines SHT im Krankenhaus. Die Prognose nach SHT ist unter anderem von der frühzeitigen, primären Diagnosestellung und adäquaten Behandlung abhängig. Für eine neurochirurgische/neurologische Frührehabilitation nach SHT besteht ein Gesamtbedarf an 20 Betten pro 1 Mio. Einwohner. Ökonomisch betrachtet summieren sich die geschätzten Gesamtkosten bei Patienten mit SHT aus direkten und indirekten Kosten für die Gesellschaft auf jährlich ca. 2,8 Mrd. EUR [23].

Patienten mit Verdacht auf leichtes SHT stellen im klinischen Alltag eine relevante Herausforderung dar, weil das initiale klinische Erscheinungsbild oft nicht mit dem Ausmaß der initialen und/oder in der Folge potenziell auftretenden progredienten intrakraniellen Läsionen korreliert [8, 9, 16].

➤ Zu spät oder gar nicht erkannte Verletzungsfolgen können sich fatal auswirken

Dabei können zu spät oder gar nicht erkannte Verletzungsfolgen fatale Konsequenzen nach sich ziehen. Die initiale klinische Beurteilung von Patienten mit Verdacht auf leichtes SHT ist zudem häufig durch eine begleitende Alkoholintoxikation erschwert, da sich die Folgen einer Intoxikation nicht per se von denen einer intrakraniellen Läsion unterscheiden lassen. Auch eine Sprachbarriere oder Demenz kann die klinische Untersuchung maßgeblich erschweren. Inwiefern hier beispielsweise neuere, serologische Screening-Verfahren die Entscheidungsfindung erleichtern können, ist derzeit noch nicht abschließend zu beurteilen [18]. Ein geeignetes diagnostisches Konzept zum standardisierten Vorgehen bei Patienten mit Verdacht auf leichtes SHT könnte aber insgesamt sowohl das Risiko dauerhafter Gesundheitsschäden durch nicht oder zu spät erkannte Verletzungsfolgen senken als auch die Inanspruchnahme apparativer und personeller Ressourcen wie CT oder stationäre Behandlung zur neurologischen Überwachung reduzieren. Für den Patienten wür-

de dies neben der Steigerung der Behandlungsqualität auch eine Reduzierung der Strahlenbelastung sowie eine Verkürzung der Behandlungszeit bedeuten. Für den Behandelnden könnte durch ein klar strukturiertes, standardisiertes diagnostisches Vorgehen das Risiko, relevante Verletzungen nicht oder verspätet zu erkennen, gesenkt werden und eventuelle Vorwürfe eines Behandlungsfehlers vermeiden helfen. Für das Gesundheits- und Sozialversicherungssystem könnten durch den primären rationalen Einsatz der apparativen und personellen Ressourcen auch Kosten gesenkt und sekundäre Aufwendungen für Folgen verspätet oder nicht erkannter Verletzungen reduziert werden [20, 27, 32].

Da das Risiko eines therapiebedürftigen SHT von verschiedensten Umständen abhängt, erscheint ein risikoadaptiertes, primäres diagnostisches Vorgehen bei Patienten mit Verdacht auf SHT sinnvoll und wird auch prinzipiell so in den verschiedenen internationalen Leitlinien, klinischen Richtlinien und klinischen Entscheidungsregeln empfohlen. Leider divergieren diese Empfehlungen unter anderem wegen der zugrunde liegenden qualitativ stark differierenden wissenschaftlichen Daten und ihrer Interpretation erheblich [8, 9, 14, 16, 19, 27]. Unabhängig hiervon ist die Akzeptanz nationaler Leitlinien in deutschen Kliniken und Krankenhäusern bezüglich des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens bei Patienten mit Verdacht auf leichtes SHT mangelhaft [22, 23]. Das derzeitige Vorgehen spiegelt in Deutschland vielmehr die strukturellen Eigenschaften

und individuellen Regelungen der jeweiligen einzelnen medizinischen Einrichtungen sowie den individuellen Ausbildungs- und Qualifikationsstand sowie den Erfahrungsschatz des jeweiligen Behandelnden der unterschiedlichen Fachbereiche (z. B. Unfallchirurgie, Neurochirurgie, Neurologie, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Augenheilkunde, Kinderheilkunde etc.) wider.

Daher analysierten und verglichen wir in der vorliegenden Arbeit die bisher publizierten internationalen und nationalen Leitlinien sowie die klinischen Richtlinien und klinischen Entscheidungsregeln zur Bildgebung bei Erwachsenen mit Verdacht auf leichtes SHT.

Material und Methode

Mittels systematischer Literaturrecherche in Pubmed sichteten wir Veröffentlichungen für die Bildgebung bei Erwachsenen mit Verdacht auf leichtes SHT (GCS 13–15 Punkte) zwischen Januar 2000 und Februar 2011. Wir nutzten dabei die Schlagworte „head trauma“, „head injury“, „brain trauma“ oder „brain injury“ in Kombination mit „guideline“, „clinical policy“ oder „rule“. Wir begrenzten die Suche auf Veröffentlichungen oder zumindest deren Kurzform in englischer und deutscher Sprache. Alle Referenzen der gefundenen Publikationen untersuchten wir zusätzlich manuell auf relevante Veröffentlichungen und berücksichtigten diese ebenfalls. Von den gefundenen Leitlinien, klinischen Richtlinien und klinischen Entscheidungsregeln schlossen wir Doppelpublikationen und ältere Versionen aus, die mittlerweile durch aktualisierte Ausgaben ersetzt wurden. Ferner schlossen wir Veröffentlichungen aus, die durch übergeordnete Leitlinien oder Richtlinien ersetzt wurden.

Die methodologische Qualität und Praktikabilität der gefundenen Leitlinien und Richtlinien überprüfen wir mit dem Deutschen Leitlinien-Bewertungsinstrument (DELBI) der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (ÄZQ; [5]). DELBI erfüllt die international einheitlich definierten Anforderungen an hochwertige Leitlinien und basiert auf dem internationalen AGREE-In-

strument („Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation 2001“; [3]). DELBI bildet insgesamt 34 spezifische Kriterien zur Bewertung der methodischen Qualität und Anwendbarkeit von Leitlinien ab. Die einzelnen 34 Bewertungskriterien sind dabei 8 Domänen zugeordnet:

- Domäne 1: Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie – bezieht sich auf Gesamtziel der Leitlinie, behandelten medizinischen Fragen, Probleme und Patientenzielgruppe.
- Domäne 2: Beteiligung von Interessengruppen – bezieht sich auf Ausmaß der Integration von Anwender- und Patientensichtweisen.
- Domäne 3: methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung – bezieht sich auf Verfahren, mit dem Evidenz gesammelt und ausgewählt wurde, und auf Methoden für Formulierung, Begutachtung und Aktualisierung der Empfehlungen.
- Domäne 4: Klarheit und Gestaltung – bezieht sich auf Verständlichkeit und Format der Leitlinie.
- Domäne 5: generelle Anwendbarkeit – bezieht sich auf wahrscheinliche Auswirkungen der Leitlinienanwendung bezüglich Organisation, Verhalten und Kosten.
- Domäne 6: redaktionelle Unabhängigkeit – bezieht sich Unabhängigkeit der Empfehlungen und Offenlegung möglicher Interessenskonflikte der Leitlinienentwicklungsgruppe.
- Domäne 7: Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitssystem – beschreibt zusätzliche, speziell für das deutsche Gesundheitssystem relevante Qualitätskriterien.
- Domäne 8: methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung bei Verwendung existierender Leitlinien – bezieht sich auf Verfahren, mit dem bereits existierende Leitlinien gesammelt, bewertet, ausgewählt und bei Formulierung von Empfehlungen berücksichtigt wurden.

In der vorliegenden Arbeit wurden die relevanten Leitlinien und Richtlinien von den 6 Autoren unabhängig voneinander mit dem DELBI-Werkzeug bewertet. Aus den einzelnen Bewertungen der 6 Autoren einer jeden Leit- und Richtlinie be-

rechneten wir anschließend die standardisierten Werte für jede einzelne Domäne: $(\text{erreichte Punktzahl} - \text{minimal mögliche Punktzahl}) / (\text{maximal mögliche Punktzahl} - \text{minimal mögliche Punktzahl})$. Die standardisierten Domänenwerte können dabei Werte zwischen minimal 0 und maximal 1 annehmen, wobei der schlechteste Wert 0 überhaupt keine und der beste Wert 1 die vollständige Übereinstimmung mit den Bewertungskriterien widerspiegelt. Die standardisierten Domänenwerte sollen auch einen internationalen Vergleich von Leitlinien ermöglichen. Die einzelnen Domänenwerte können jedoch nicht zu einem Gesamtwert addiert und im Sinne einer „Qualitätsnote“ zusammengefasst werden, da die einzelnen Domänen voneinander unabhängig sind [5].

Neben der methodologischen Bewertung der relevanten Leitlinien, klinischen Richtlinien und klinischen Entscheidungsregeln untersuchten und bewerteten wir auch deren inhaltliche Qualität bezüglich Relevanz und Implementierbarkeit im praktischen Alltag. Besonderes Augenmerk legten wir hierbei auf Ein- und Ausschlusskriterien, Indikatoren für eine Bildgebung sowie die Grenzen der ausgesprochenen Empfehlungen.

Ergebnisse

Mittels Literaturrecherche sichteten wir primär 142 Publikationen, von denen insgesamt lediglich 7 Veröffentlichungen unsere zuvor festgelegten Kriterien erfüllten: 3 Leitlinien, eine klinische Richtlinie und 3 klinische Entscheidungsregeln ([8, 9, 14, 16, 19, 27, 35], ■ **Abb. 1**).

Die Überprüfung der methodologischen Qualität und Anwendbarkeit der 4 Leit- und Richtlinien [8, 9, 16, 19] nach DELBI wies insgesamt mit standardisierten Domänenwerten zwischen 0,01 und 1,0 die maximale Streuung von 0,99 auf. Innerhalb der einzelnen Domänen betrug die Streuung zwischen 0,30 und 0,80, mit der geringsten Streuung in den Domänen 2 sowie 6 und der größten Streuung in der Domäne 8. Die detaillierten Ergebnisse sind für jede einzelne Domäne der jeweiligen Richtlinie bzw. Leitlinie in ■ **Tab. 1** dargestellt.

Da klinische Entscheidungsregeln weder Leit- noch Richtlinien darstellen, erfüllten sie nicht die Voraussetzungen für

M. Zock · J.C. Werner · V. Bogner · P. Biberthaler · K.-G. Kanz · B.A. Leidel

Internationale und nationale Leitlinien für die Indikation zur Bildgebung bei Verdacht auf leichtes Schädel-Hirn-Trauma

Zusammenfassung

Hintergrund. Es existieren verschiedene Leitlinien, klinische Richtlinien und klinische Entscheidungsregeln zum diagnostischen Vorgehen bei Erwachsenen mit Verdacht auf leichtes Schädel-Hirn-Trauma (SHT). Diese Empfehlungen sind z. T. sehr umfangreich und nicht ohne größeren Aufwand zu überblicken und zu interpretieren.

Ziel. In der vorliegenden Arbeit analysierten wir die unterschiedlichen Empfehlungen hinsichtlich ihrer methodologischen Qualität, inhaltlichen Relevanz und Implementierbarkeit in der initialen klinischen Notfallversorgung.

Material und Methode. Mittels systematischer Literaturrecherche in Pubmed sichten wir Veröffentlichungen zur Indikationsstellung für eine Bildgebung mittels kranialer Computertomographie bei Erwachsenen mit Verdacht auf leichtes SHT (Glasgow Coma Scale 13–15 Punkte) zwischen Januar 2000 und Februar 2011. Wir durchsuchten außerdem

manuell die Referenzen der gefundenen Veröffentlichungen bezüglich weiterer relevanter Quellen. Die methodologische Qualität der gefundenen Publikationen überprüfen und bewerteten wir mit dem Deutschen Leitlinien-Bewertungsinstrument (DELBI). Zur Beurteilung der inhaltlichen Qualität vergleichen wir die Publikationen bezüglich ihrer Einschlusskriterien, Indikationen zur Bildgebung und Praktikabilität im klinischen Alltag.

Ergebnisse. Von 142 Publikationen identifizierten wir insgesamt 3 klinische Regeln, 1 klinische Richtlinie und 3 Leitlinien zum diagnostischen Vorgehen von Patienten mit Verdacht auf leichtes SHT. Die methodologische Qualität der veröffentlichten Empfehlungen zeigte insgesamt mit standardisierten Domänenwerten nach DELBI von 0,01 bis 1,0 eine maximale Streubreite. Auch inhaltlich unterschieden sich die Empfehlungen z. T. erheblich, insbesondere hinsichtlich der Kriterien

Bewusstlosigkeit, Amnesie, Gerinnungsstörung und Antikoagulation.

Schlussfolgerung. Insgesamt erscheint die Datenlage bezüglich wissenschaftlich fundierter Leitlinien, klinischer Richtlinien und Regeln zur Bildgebung bei Patienten mit Verdacht auf leichtes SHT sehr begrenzt. Die wenigen existierenden Empfehlungen unterscheiden sich dabei erheblich hinsichtlich ihrer methodologischen und inhaltlichen Qualität. Bezüglich ihrer Implementierbarkeit im klinischen Alltag sind neben Qualitätskriterien auch die jeweiligen lokalen Gegebenheiten und Voraussetzungen zu berücksichtigen.

Schlüsselwörter

Schädel-Hirn-Trauma · Klinische Notfallversorgung · Computertomographie · Glasgow Coma Scale · Leitlinien

Guidelines on indications for imaging in patients with suspected mild head injury

Abstract

Context. There are various guidelines, clinical policies and clinical decision rules available regarding imaging in patients with mild, minimal or minor head injury to identify suspected traumatic brain injury (TBI). To some extent the published recommendations are quite comprehensive but difficult to review and to interpret.

Objective. In this study we analyzed the different recommendations with regards to methods, contents and implementation in adult patients presenting to the emergency department with suspected mild head injury.

Methods. We conducted a systematic review of the literature in Pubmed about indications for imaging with computed tomography in adult patients with mild head injury (Glasgow Coma Scale 13–15 points) and suspected TBI published between January 2000 and February 2011. All retrieved references were

checked manually for additional relevant articles. We applied the DELBI (German guidelines assessment instrument) tool based on the Appraisal of Guidelines Research & Evaluation (AGREE) instrument to assess the methodological quality of guidelines and clinical policies. To evaluate the quality of contents we compared the published recommendations particularly regarding patient inclusion criteria, indications for imaging and feasibility in daily clinical practice.

Results. Of the 142 publications identified, 3 clinical decision rules, 1 clinical policy and 3 guidelines on the diagnostic approach for patients with suspected mild TBI met the inclusion criteria. Methodological quality revealed overall DELBI standardized domain scores with a maximum variation between 0.01–1.0. Contents quality showed substantial differences in recommendations predominant-

ly regarding the criteria loss of consciousness, amnesia, coagulation disorder and anticoagulation.

Conclusion. Over all scientifically based guidelines, clinical policies and clinical decision rules on the subject of indications for imaging in adults with mild head injury were limited. There were considerable discrepancies in the quality of methods and contents between published recommendations. Local facility conditions and requirements should also be considered besides criteria of quality when implementation in daily practice is intended.

Keywords

Head injury · Brain injury · Imaging · Clinical policy, clinical decision rule · Guidelines

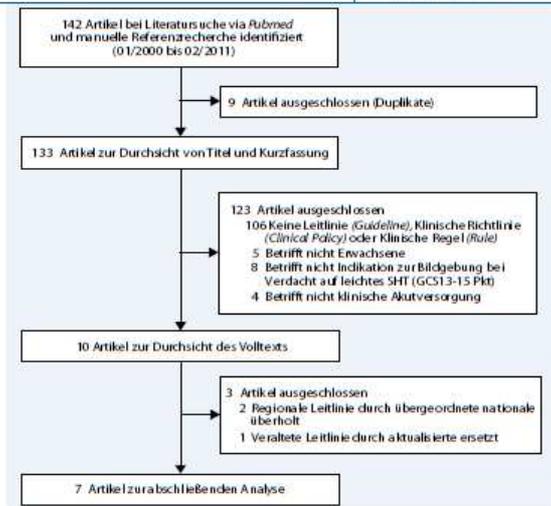


Abb. 1 ◀ Flussdiagramm: Ergebnis der Literaturrecherche

eine methodologische Überprüfung und Bewertung mittels DELBI.

Die Überprüfung der inhaltlichen Qualität der 3 Leitlinien, der klinischen Richtlinie sowie der 3 klinischen Entscheidungsregeln [8, 9, 14, 16, 19, 27, 35] offenbarte unter anderem die z. T. stark voneinander abweichenden Einschlusskriterien, Indikatoren für eine Bildgebung sowie Grenzen der ausgesprochenen Empfehlungen (Tab. 2).

Stiell et al. entwickelten 2001 für Patienten mit stumpfer Kopfverletzung in einer prospektiven multizentrischen Studie die „Canadian CT Head Rule“, um Risikofaktoren für im CCT nachweisbare Läsionen oder die Notwendigkeit einer neurochirurgischen Intervention zu erkennen [35]. Einschlusskriterien der Patienten waren stumpfe Kopfverletzung innerhalb der letzten 24 h, leichtes SHT mit einem GCS von 13–15 Punkte bei Aufnahme, mit beobachteter Bewusstlosigkeit, Amnesie oder Verwirrtheit. Ausschlusskriterien waren Patienten mit einem Alter unter 16 Jahren, penetrierende Verletzungen, nachgewiesene Schädelfraktur, Krampfanfall am Unfallort, fokale-neurologisches Defizit, instabile Vitalparameter, Blutgerinnungsstörung, oraler Antikoagulation oder Schwangerschaft. Insgesamt wurden die Daten von 3121 Patienten mit leichtem SHT standardisiert analysiert. Potenzielle Risikofaktoren für eine intrakranielle Läsion wurden mittels Konsensfindung basierend auf veröffentlichten Studienergebnissen und einer Pilotstudie zuvor festgelegt. Bei 2078 Patienten

(67%) erfolgte eine CCT-Diagnostik, die restlichen 1043 Patienten (33%) wurden ohne Bildgebung direkt nach Hause entlassen und 14 Tage nach Entlassung mittels Telefoninterview standardisiert nachuntersucht, wobei 363 Patienten (35%) nicht erreicht wurden. Die Befundung der CCTs erfolgte standardisiert durch einen Radiologen, dem die klinischen Untersuchungsergebnisse nicht vorlagen. Die zuvor definierten Risikofaktoren für ein SHT wurden anschließend statistisch auf ihre Vorhersagekraft bezüglich einer notwendigen neurochirurgischen Intervention oder einer im CT erkennbaren klinisch maßgeblichen intrakraniellen Läsion analysiert [34, 35]. In der „Canadian CT Head Rule“ wurden schließlich die Kriterien zu 5 Faktoren mit hohem Risiko und 2 Faktoren mit mittlerem Risiko zusammengefasst (Tab. 3).

Insgesamt lag die Sensitivität der statistisch nachgewiesenen Risikofaktoren für eine neurochirurgische Intervention bei 100% (95%-KI 0,92–1,0), für maßgebliche intrakranielle Läsionen im CT bei 98% (95%-KI 0,96–0,99). Während die nachgewiesenen hohen Risikofaktoren primär auf die 3121 Patienten der Studie angewandt worden, wären 32%, bei Anwendung aller Risikofaktoren (hoch und mittel) 54% einer CCT-Diagnostik zugeführt worden. Von den 348 Patienten mit einer nachgewiesenen intrakraniellen Läsion, klinisch nicht relevante Läsionen eingeschlossen, wären 320 Patienten (92%; 95%-KI 0,88–0,94) erkannt worden [35].

Haydel et al. entwickelten 2000 in einer zweiphasigen prospektiven Studie die sog. „New Orleans Criteria“, um Patienten zu identifizieren, die bei Verdacht auf leichtes SHT keine CCT-Diagnostik benötigen [14]. In der ersten Phase der Studie wurden alle 520 Patienten mit leichtem SHT einer CCT zugeführt und ihre klinischen Untersuchungsbefunde mit den Ergebnissen der Bildgebung korreliert. Alle Untersuchungen und Befundungen erfolgten standardisiert. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem Alter über 3 Jahren und einem Unfallereignis innerhalb der letzten 24 h. Ein leichtes SHT wurde als Verletzung des Kopfes mit Bewusstseinsverlust oder Amnesie, einem GCS von 15 Punkten, bei sonst unauffälligen neurologischen Befunden definiert. Insgesamt wurden 7 Risikofaktoren für eine intrakranielle Läsion identifiziert (Tab. 4).

Die in der ersten Studienphase ermittelten „New Orleans Criteria“ wurden in einer zweiten Studienphase an einem zweiten Kollektiv von 909 Patienten überprüft. Alle Patienten wurden zunächst im Hinblick auf eines der Kriterien untersucht und anschließend eine CCT-Untersuchung zugeführt. Die Sensitivität und der negativ prädikative Wert betragen 100% (95%-KI 0,95–1,0), die Spezifität lag bei 25% (95%-KI 0,22–0,28). Bei Anwendung dieser Kriterien wäre die Zahl der erforderlichen CCT-Untersuchungen um 22% reduziert worden. Patienten mit oraler Antikoagulation wurden in der Untersuchung nicht berücksichtigt [14].

In den Niederlanden führten Smits et al. 2007 eine prospektive multizentrische Untersuchung an 3181 Patienten mit leichtem SHT durch und leiteten hieraus eine klinische Regel ab: Die „CT in Head Injury Patients (CHIP) Prediction Rule“ [27]. In diese Untersuchung wurden auch Patienten ohne obligaten Bewusstseinsverlust oder Amnesie eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren stumpfe Kopfverletzung, Verletzung innerhalb der letzten 24 h, Alter über 16 Jahre, GCS 13–14 Punkte oder GCS 15 Punkte in Kombination mit mindestens einem weiteren Risikofaktor wie Bewusstseinsverlust, Amnesie, Kurzzeitgedächtnisstörung, posttraumatischer Krampfanfall, Erbrechen, starke Kopfschmerzen, klinische Anzeichen von Alkohol- oder Drogenintoxikation,

orale Antikoagulation oder Gerinnungsstörung, Verletzung oberhalb des Schlüsselbeins oder fokale-neurologisches Defizit. Ausschlusskriterien waren Sekundärverletzungen aus einem anderen Krankenhaus, Patienten mit Kontraindikationen für eine CCT und Patienten mit zusätzlichen Verletzungen. Alle Patienten wurden von einem Neurologen untersucht und anschließend einer CCT-Diagnostik zugeführt. Mittels multivariater Regressionsanalyse wurden Risikofaktoren für eine intrakranielle Läsion errechnet, dabei wurden auch die bereits publizierten Risikofaktoren der „Canadian CT Head Rule“ und die „New Orleans Criteria“ überprüft. Die „CHIP Rule“ zur Erkennung von intrakraniellen Verletzungen im CT bei Patienten mit Verdacht auf leichtes SHT empfiehlt eine CCT bei Vorliegen von mindestens 1 Faktor mit hohem Risiko oder 2 Faktoren mit niedrigem Risiko (■ Tab. 5).

Die Sensitivität der „CHIP Rule“ betrug bezüglich der Notwendigkeit einer neurochirurgischen Intervention 100% (95%-KI 0,82–1,0) und die Spezifität 23% (95%-KI 0,21–0,26). Für intrakranielle Läsionen betrug die Sensitivität 96% (95%-KI 0,93–0,98) und die Spezifität 25% (95%-KI 0,23–0,27). Bei Anwendung der Regel wären 13 intrakranielle Läsionen bei insgesamt 9 Patienten nicht erkannt worden, Angaben über deren Relevanz fehlen [27].

In Großbritannien publizierte das unabhängige National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2003 Leitlinien zum Vorgehen bei Kopfverletzungen mit einer Aktualisierung 2007 [19]. Unabhängig von einem initialen Bewusstseinsverlust oder einer Amnesie sollte eine CCT innerhalb 1 h nach Krankenhausaufnahme bei Vorliegen von mindestens 1 Faktor mit hohem Risiko für eine SHT durchgeführt und befundet werden. Bei Faktoren mit mittlerem Risiko wird eine CCT nur empfohlen, wenn sie in Kombination mit Bewusstseinsverlust oder Amnesie vorliegen (■ Tab. 6).

Ist die Durchführung einer CCT unmöglich, sollten Patienten mit einem GCS von 15 Punkten über Nacht stationär überwacht und einer CCT am nächsten Morgen zugeführt werden. Im Falle einer klinischen Verschlechterung sollte der Patient dringend in ein Zentrum mit CT verlegt werden [19].

Tab. 1 DELBI-Bewertungen der einzelnen Domänen der relevanten klinischen Richtlinien und Leitlinien, jeweils angegeben als standardisierter Domänenwert minimal 0 (=schlechtester Wert, DELBI-Kriterium trifft überhaupt nicht zu), maximal 1,0 (=bester Wert, DELBI-Kriterium trifft vollständig zu); die grünen Balken symbolisieren das Maß der Übereinstimmung mit den DELBI-Kriterien

	NICE Guideline [19]	ACEP Clinical Policy [16]	Leitlinie Dt, Ges, Neurochirurgie [8]	Leitlinie Dt, Ges, Neurologie [9]
Domäne 1 Geltungsbereich und Zweck	1,0	0,87	0,67	0,48
Domäne 2 Beteiligung von Interessengruppen	0,54	0,29	0,47	0,24
Domäne 3 Methodologische Exaktheit	0,87	0,47	0,71	0,18
Domäne 4 Klarheit und Gestaltung	0,90	0,65	0,47	0,29
Domäne 5 Generelle Anwendbarkeit	0,52	0,19	0,19	0,17
Domäne 6 Redaktionelle Unabhängigkeit	0,60	0,72	0,63	0,42
Domäne 7 Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitssystem	0,86	0,48	0,68	0,32
Domäne 8 Methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung bei Verwendung existierender Leitlinien	0,81	0,60	0,44	0,01

Das American College of Emergency Physicians (ACEP) – die Fachgesellschaft der US-amerikanischen Fachärzte für klinische Notfallmedizin – publizierte 2008 zusammen mit den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) der US-amerikanischen Gesundheitsbehörden eine Revision seiner klinischen Richtlinie für das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf leichtes SHT [16]. Als Grundlage der ausgesprochenen Empfehlungen wurden im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche auch die „Canadian CT Head Rule“, die „New Orleans Criteria“ sowie die „NICE Guideline“ bewertet. Einschlusskriterien für die Anwendungen der Empfehlungen des ACEP sind nichtpenetrierende Kopfverletzungen, Verletzung innerhalb der letzten 24 h, initialer GCS 14–15 Punkte und Alter über 16 Jahre. Mit dem Evidenzgrad A (stärkste Evidenz) wird eine native CCT-Untersuchung empfohlen, wenn ein Bewusstseinsverlust oder eine Amnesie und mindestens ein weiteres der folgenden Kriterien vorliegt (■ Tab. 7).

Die 7 Kriterien mit Evidenzgrad A (stärkste Evidenz, „Soll-Empfehlung“) entsprechen den „New Orleans Criteria“ und wurden um 3 zusätzlichen Kriterien ergänzt, da sie nach Einschätzung des ACEP ebenfalls Faktoren für ein sehr hohes Risiko bezüglich einer intrakraniellen Verletzungsfolge darstellen. Mit dem Evidenzgrad B (mittlere Evidenz, „Sollte-Empfehlung“) wird eine native CCT-Untersuchung bei dem Vorliegen von einem der folgenden Kriterien empfohlen, auch

ohne initialen Bewusstseinsverlust oder Amnesie (■ Tab. 8).

Konventionelle Röntgenaufnahmen des Schädels werden als nicht sinnvoll abgelehnt, da eine unauffällige Aufnahme eine intrakranielle Läsion nicht ausschließen lässt. Vidmehr können fehlende Frakturzeichen in der Röntgenaufnahme den Behandelnden fehlleiten und die Möglichkeit einer intrakraniellen Läsion außer Acht lassen [16].

In Deutschland kann man über die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) auf zwei unterschiedliche nationale Leitlinien zugreifen.

Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) wurde ohne strukturierte Konsensfindung mittels formaler Technik erstellt und entspricht damit der Entwicklungsstufe 1 (schwächste Evidenz, Handlungsempfehlung von Experten; [9]). Ein leichtes SHT ist über einen GCS von 13–15 Punkten definiert, mit einer kurzzeitigen Veränderung der quantitativen oder qualitativen Bewusstseinslage von weniger als 15 min oder einer Erinnerungslücke von weniger als 24 h, sofern fokale-neurologische Defizite fehlen und im CCT keine intrakranielle Läsionen nachweisbar sind. Als obligate Indikation für eine CCT gelten die Kriterien in ■ Tab. 9.

Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) wurde mittels systemischer Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur, aber ohne strukturierte Konsensfindung mit

Tab. 2 Übersicht der relevanten Leitlinien Klinischen Richtlinien und klinischen Entscheidungsregeln

	Canadian CT Head Rule [35]	New Orleans Criteria [14]	CHIP Prediction Rule [28]	NICE Guideline [19]	ACEP Clinical Policy [16]	Leitlinie Dt. Ges. Neurochirurgie [8]	Leitlinie Dt. Ges. Neurologie [9]
Empfehlungsart	Regel	Regel	Regel	Leitlinie	Klinische Richtlinie	S2e-Leitlinie	S1-Leitlinie
Grundlage	Singuläre prospektive Studie	Singuläre prospektive Studie	Singuläre prospektive Studie	Metanalyse nach evidenzbasierten Kriterien	Metanalyse nach evidenzbasierten Kriterien	Expertenkonsens mit for- maler Evidenz- reche	Expertenkonsens
Definition leichtes SHT bzw. Studienpopulation	Stumpfe Kopfverletzung, GCS 13–15 Pkt mit Bewusstseinsverlust, Amnesie oder beobachteter Verwirrtheit	Kopfverletzung, GCS 15 Pkt, mit Bewusstseinsverlust oder Amnesie, unauffällige neurologische Untersuchung	Stumpfe Kopfverletzung, GCS 13–15 Pkt	Kopfverletzung, GCS 13–15 Pkt	Stumpfe Kopfverletzung, GCS 14–15 Pkt mit Bewusstlosigkeit oder Amnesie	Stumpfe Kopfverletzung mit Hirnfunktionsstörung, nicht näher definiert	Engangskriterien unklar, GCS 13–15 Pkt Kurzzeitige Veränderung der quantitativen oder qualitativen Bewusstseinslage < 15 min, Amnesie < 24 h, Fehlen neurologischer Fokalzeichen, Schädel-CT in der Regel ohne fokale Läsion
Bewusstseinsverlust oder Amnesie	Obligat	Obligat	Nicht obligat	Nicht obligat	Obligat	Nicht obligat	Nicht obligat
Indikationen zur CCT	GCS < 15 Pkt innerhalb 2 Std post Trauma	GCS < 15 Pkt	GCS < 15 Pkt	GCS < 13 Pkt oder GCS < 15 Pkt innerhalb 2 h post Trauma	GCS < 15 Pkt	GCS < 15 Pkt	GCS < 15 Pkt; Gerinnungsstörung oder Verletzung unter Alkohol- bzw. Drogeneinfluss
Bewusstseinsverlust	Vorraussetzung für Verdachtsdiagnose „Leichtes SHT“	Vorraussetzung für Verdachtsdiagnose „Leichtes SHT“	–	Ja ^a	Obligat	–	Nicht obligat
Amnesie	Vorraussetzung für Verdachtsdiagnose „Leichtes SHT“ und Risikofaktor, wenn SHT ⁺ und Risikofaktor, wenn	Vorraussetzung für Verdachtsdiagnose „Leichtes SHT“ und Risikofaktor, wenn SHT ⁺ und Risikofaktor, wenn	Retrograd > 4 h	Persistierend anterograd oder retrograd 2–4 Std ^b	Anterograd	–	Nicht eindeutig; persistierend anterograd > 60 min oder retrograd > 30 min
Krampfanfall	Nein	Ja	Ja	–	Ja	Nein	Ja

Tab. 2 Übersicht der relevanten Leitlinien klinischen Richtlinien und klinischen Entscheidungsregeln (Fortsetzung)

	Canadian CT Head Rule [35]	New Orleans Criteria [14]	CHIP Prediction Rule [28]	NICE Guideline [19]	ACEP Clinical Policy [16]	Leitlinie Dt. Ges. Neurochirurgie [8]	Leitlinie Dt. Ges. Neurologie [9]
		Hohe Risikofaktoren	Niedrige Risikofaktoren	Stufe-A-Empfehlungen	Stufe-B-Empfehlungen		
Zeichen einer Schädel-fraktur	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja, Schädel-basis	Ja	Ja
Antikoagulation bzw. Gerinnungsstörung	Nein, da Ausschlusskriterium für „Leichtes SHT“	Nein	Ja	Ja, bei Bewusstlosigkeit oder Amnesie	Ja	Ja	Ja
Alter	>65 Jahre	>60 Jahre	>60 Jahre	40–60 Jahre ^a	>60 Jahre	>65 Jahre	Nein Nicht eindeutig; Alter >60 bzw. >65 Jahre
Alkohol- oder Drogenintoxikation	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Fakultativ	Ja
Erbrechen	Ja, wenn mehrmals	Ja	Ja	Ja, wenn mehrmals	Ja	Ja	Nicht eindeutig; ein- oder mehrmals
Kopfschmerzen	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja, wenn stark	Fakultativ	Ja
Verletzung oberhalb Schlüsselhehl	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Gefährlicher Unfallmechanismus	Ja, wenn Kollision Fußgänger mit Fzg, Insasse aus Fzg herausgeschleudert oder Sturz > 1 m bzw. > 5 Treppenstufen	Nein	Ja, wenn Kollision Fußgänger mit Fzg oder Radfahrer mit Fzg oder Insasse aus Fzg herausgeschleudert	Ja, bei Bewusstlosigkeit oder Amnesie, wenn Kollision Fußgänger mit Fzg oder Radfahrer mit Fzg oder Insasse aus Fzg herausgeschleudert oder Sturz > 1 m bzw. > 5 Treppenstufen	Nein	Fakultativ, wenn Hochenergetrauma gemäß Definition Advanced Trauma Life Support, des American College of Surgeons von 2004	Ja, wenn Kollision Fußgänger mit Fzg, Insasse aus Fzg herausgeschleudert oder Sturz > 1 m bzw. > 5 Treppenstufen
Sonstige		GCS-Verschlechterung ≥ 2 Pkt innerhalb 1 h	GCS-Verschlechterung ≥ 1 Pkt innerhalb 1 Std oder Schädelprellung ^a			Neurolog. Verschlechterung oder fehlende Besserung im Verlauf; fakultativ auch unklarer Unfallmechanismus	

CT Computertomografie, Fzg Fahrzeug, GCS Glasgow Coma Score, m Meter, Pkt Punkte, SHT Schädel-Hirn-Trauma. ^amindestens 2 niedrige Risikofaktoren.

Tab. 3 Risikofaktoren für ein SHT gemäß „Canadian CT Head Rule“ [35]

Hohe Risikofaktoren (für neurochirurgische Intervention)
- GCS < 15 Punkte innerhalb von 2 h nach dem Unfallereignis
- Verdacht auf offene Schädelkalotten- oder -impressionfraktur
- Jegliches Anzeichen einer Schädelbasisfraktur
- Mehrmaliges Erbrechen (≥ 2-mal)
- Alter > 65 Jahre
Mittlere Risikofaktoren (für intrakranielle Läsion im CCT)
- Retrograde Amnesie > 30 min
- Gefährlicher Unfallmechanismus: Kollision Fußgänger mit Fahrzeug, aus Fahrzeug herausgeschleudert, Sturz > 1 m Höhe oder > 5 Treppenstufen

Tab. 4 Risikofaktoren für intrakranielle Läsion gemäß „New Orleans Criteria“ [14]

- Störungen des Kurzzeitgedächtnisses
- Alkohol- oder Drogenintoxikation
- Verletzung oberhalb des Schlüsselbeins
- Kopfschmerzen
- Erbrechen
- Alter > 60 Jahre
- Krampfanfall

Tab. 5 Risikofaktoren für ein SHT gemäß „CHIP Prediction Rule“ [27]

Hohe Risikofaktoren
- Fußgänger oder Fahrradfahrer von Fahrzeug erfasst
- Aus dem Fahrzeug geschleudert
- Erbrechen
- Posttraumatische Amnesie ≥ 4 h
- Klinische Anzeichen einer Schädelfraktur
- GCS < 15 Punkte
- Verschlechterung GCS ≥ 2 Punkte innerhalb 1 h post Trauma
- Orale Antikoagulation (ohne Thrombozytenhemmung)
- Posttraumatischer Krampfanfall
- Alter > 60 Jahre
Niedrige Risikofaktoren
- Sturz aus beliebiger Höhe
- Defizit Kurzzeitgedächtnis
- Posttraumatische Amnesie 2–4 h
- Schädelprellung
- Neurologisches Defizit
- Bewusstseinsverlust
- Verschlechterung GCS um 1 Punkt innerhalb 1 h post Trauma
- Alter 40–60 Jahre

Tab. 6 Risikofaktoren für ein SHT gemäß „NICE Guideline“ [19]

CT-Indikation
- GCS < 13 Punkte bei Erstuntersuchung
- GCS < 15 Punkte innerhalb 2 h post Trauma
- Verdacht auf offene Schädel- oder Impressionsfraktur
- Zeichen eines Schädelbasisfraktur
- Erbrechen > 1-mal
- Krampfanfall post Trauma
- Fokal-neurologisches Defizit
CT-Indikation, wenn in Kombination mit Bewusstseinsverlust oder Amnesie
- Retrograde Amnesie > 30 min
- Alter > 65 Jahre
- Gefährlicher Unfallmechanismus: Kollision Fußgänger oder Radfahrer mit Fahrzeug, Insasse aus Fahrzeug herausgeschleudert, Sturz > 1 m Höhe oder > 5 Treppenstufen
- Orale Antikoagulation oder Gerinnungsstörung (ohne Thrombozytenhemmung)

Tab. 7 Risikofaktoren für ein SHT gemäß „ACEP Guideline“ [16]

CT-Indikation, wenn in Kombination mit Bewusstseinsverlust oder Amnesie (Evidenzgrad A)
- Kopfschmerzen
- Erbrechen
- Alter > 60 Jahre
- Alkohol- und Drogenintoxikation
- Störung Kurzzeitgedächtnis
- Verletzung oberhalb des Schlüsselbeins
- Krampfanfall
- GCS < 15 Punkte
- Fokal-neurologisches Defizit
- Antikoagulation oder Gerinnungsstörung

Tab. 8 Risikofaktoren für ein SHT gemäß „ACEP Guideline“ [16]

CT-Indikation, auch ohne initialen Bewusstseinsverlust oder Amnesie (Evidenzgrad B):
- Fokal-neurologisches Defizit
- Erbrechen
- Starke Kopfschmerzen
- Alter > 65 Jahre
- Zeichen einer Schädelbasisfraktur
- GCS < 15 Punkte
- Antikoagulation oder Gerinnungsstörung
- Gefährlicher Unfallmechanismus: Kollision Fußgänger mit Fahrzeug, Insasse aus Fahrzeug herausgeschleudert, Sturz > 1 m Höhe oder > 5 Treppenstufen

tels formaler Technik erstellt und entspricht damit der Entwicklungsstufe 2e (mittlere Evidenz, evidenzbasierte Leitlinie; [8]). Der Schwerpunkt dieser Leitlinien liegt im Sinne des Fachgebiets bei Patienten mit schwerem SHT und Indikation zur neurochirurgischen Intervention. Die Verletzungen werden nicht nach Schweregraden eingeteilt, die Behandlung der Patienten soll sich unter engmaschiger Reevaluation nach dem aktuellen klinisch-neurologischen Befund und Verlauf richten. Die obligate Indikation zur Bildgebung mittels CCT wird mit dem Empfehlungsgrad A (höchste Stufe) empfohlen bei den Kriterien aus **Tab. 10**.

Zusätzlich werden als fakultative Indikationen für eine CCT mit dem Empfehlungsgrad B (mittlere Stufe) angegeben (**Tab. 11**).

Bei fakultativer Indikation zur CCT können die Patienten alternativ engmaschig neurologisch überwacht werden. Steht ein CT nicht zur Verfügung, sollte zum Nachweis einer Schädelfraktur eine Röntgenaufnahme durchgeführt und bei Bedarf eine Verlegung in ein Krankenhaus mit entsprechender Ausstattung veranlasst werden. Darüber hinaus wird in jeglichem Zweifelsfall sowohl eine CCT, als auch eine stationäre Aufnahme empfohlen [8].

Diskussion

Unsere systematische Suche, Analyse und Bewertung von Leitlinien, klinischen Richtlinien und klinischen Entscheidungsregeln zur Indikationsstellung einer CCT bei erwachsenen Patienten mit Verdacht auf leichtes SHT offenbarte eine große Anzahl unterschiedlicher und teilweise stark voneinander abweichenden Empfehlungen zum adäquaten diagnostischen Vorgehen. Diese teilweise stark divergierenden Empfehlungen stellen dabei schon alleine aufgrund ihrer schwierig zu überblickenden, zu vergleichenden und zu bewertenden Einzeldarstellungen eine besondere Herausforderung für den Anwender in der täglichen Praxis dar. Dies liegt v. a. auch an den unterschiedlich festgelegten Patientenzielgruppen, den nicht einheitlichen definierten Kriterien für eine Bildgebung, den ungleichen Bewertungen von Verletzungsfolgen als Zielkriterien sowie den unterschiedlich notwendigen apparativen und perso-

nellen Ressourcen zur Umsetzung der vielen divergierenden Empfehlungen. Theoretisch wäre die sicherste Methode zum Nachweis oder Ausschluss intrakranieller Verletzungsfolgen eine sofortige CCT-Untersuchung. Dies ist jedoch aus logistischen und ökonomischen Gründen weder praktikabel noch sinnvoll, zudem würde dieses Vorgehen viele Patienten einer unnötigen Strahlenbelastung mit den damit verbundenen Risiken aussetzen. Andererseits sollte bei keinem Patient eine relevante intrakranielle Läsion übersehen werden.

In den publizierten Empfehlungen kann man prinzipiell zwei Arten von Parametern für die Indikationsstellung zur CCT unterscheiden: zum Einen die „harten“, objektiven Parameter, die sich eindeutig feststellen lassen, wie z. B. Alter, Erbrechen oder Krampfanfall; zum anderen die „weichen“, subjektiven Parameter, die nicht eindeutig zu erheben und/oder klassifizierbar sind und deren Wertung durch den Untersucher sich z. T. stark unterscheidet, wie z. B. Kopfschmerz, Bewusstseinsstörung oder Amnesie. Die größten Unterschiede in den von uns untersuchten Empfehlungen betreffen diese subjektiven Parameter. In einigen Empfehlungen werden Patienten ohne Bewusstseinsverlust oder Amnesie definitionsgemäß von vornherein ausgeschlossen [14, 35]. Dies ist jedoch problematisch, da Bewusstseinsverlust oder Amnesie für eine relevante klinische Verletzung – insbesondere bei bestehender Gerinnungsstörung – nicht obligat sind und in großangelegten Studien widerlegt werden konnte [15, 17, 29, 36]. Außerdem ist ein initialer, vorübergehender Bewusstseinsverlust oder eine Amnesie im praktischen Alltag oft nicht sicher zu erheben oder auszuschließen, insbesondere wenn fremdanamnestic Angaben nicht verfügbar sind und der betroffene Patient eine Bewusstseinsstörung, Intoxikation, Demenz und/oder Sprachbarriere aufweist. Rein formell müsste zur Diagnosestellung einer Amnesie die „Mini-Mental-Status-Examination“ (MMSE) angewendet werden [13]. Dabei werden durch die standardisierte Abfrage von 9 Aufgabenkomplexen unter definierten äußeren Bedingungen zentrale, kognitive Funktionen überprüft: zeitliche und räumliche Orientierung, Merk- und Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit, Sprache und Sprachverständnis, Lesen, Schreiben, Zeichnen und

Rechnen. Die Durchführung und Auswertung dauert in der Regel 5–15 min. Neben dem nicht unerheblichen Zeitbedarf ist die MMSE bekannt für seine Störanfälligkeit gegenüber Einflüssen wie beispielsweise Schmerzen, äußere Umgebungsreize, „hilfsbereite“ Angehörige [11, 20].

Methodologische Bewertung der Leitlinien und klinischen Richtlinien

Die insgesamt sehr heterogenen Ergebnisse der Leit- und Richtlinienbewertung mittels DELBI zwischen den einzelnen Empfehlungen dokumentieren deren große qualitative Unterschiede hinsichtlich Form und Methode. Im Vergleich wurden die Empfehlungen des NICE formell am besten bewertet, mit standardisierten Domänenwerten zwischen 0,52 und 1,0, im Gegensatz zu den am schlechtesten bewerteten Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, mit standardisierten Domänenwerten zwischen 0,01 und 0,48.

Die NICE-Empfehlungen weisen unter anderem sehr klare Formulierungen auf

Die NICE-Empfehlungen fielen dabei unter anderem durch sehr klare Formulierungen mit transparent dargestellten und einfach nachvollziehbaren Entscheidungsfindungsprozessen auf. Diese Darstellung fordert allerdings mit einem Umfang von insgesamt 231 Seiten ihren zeitlichen Tribut, wobei der Umfang neben dem in dieser Arbeit bewerteten Kapitel Bildgebung auch die Kapitel Hintergrundinformationen, Methodik, präklinische Versorgung, Transport, klinische Erstversorgung, Aufnahme, stationäre Behandlung, Entlassung, Strahlenbelastung und ökonomische Gesichtspunkte umfasst. Die im Internet zusätzlich zur Verfügung gestellten Informationsmaterialien wie Poster, Schriftstücke und Präsentationen, können dabei die Implementierung der NICE-Empfehlungen in der klinischen Praxis erleichtern. In der schlechten Leitlinienbewertung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie fiel mit dem niedrigsten (schlechtesten) standardisierten Domänenwert aller untersuchten Leit- und Richtlinien von 0,01 die Domäne 8 auf, die v. a. formelle Such- und Beurteilungskriterien bei der Berücksichtigung von Quelleitli-

Tab. 9 Risikofaktoren für ein SHT gemäß DGN Leitlinie [9]

CT-Indikation:
– GCS 15 Punkte und Kriterien der Canadian CT Head Rule* (■ Tab. 3) oder der „New Orleans Criteria“ (■ Tab. 4)
– GCS < 15 Punkte
– Gerinnungsstörung oder Antikoagulation
– Verletzung unter Alkohol- oder Drogeneinfluss

Tab. 10 Risikofaktoren für ein SHT gemäß DGNC Leitlinie [8]

CT-Indikation (Empfehlungsgrad A):
– Koma oder Bewusstlosigkeit
– Bewusstseinsstrübung
– Amnesie
– Andere neurologische Störungen
– Erbrechen, wenn ein enger zeitlicher Zusammenhang zur Gewalteinwirkung besteht
– Krampfanfall
– Klinische Zeichen oder röntgenologischer Nachweis einer Schädelfraktur
– Verdacht auf Impressionsfraktur und/oder penetrierende Verletzungen
– Verdacht auf Liquorhämorrhagie
– Bei Hinweisen auf eine Gerinnungsstörung

Tab. 11 Risikofaktoren für ein SHT gemäß DGNC Leitlinie [8]

Fakultative CT-Indikation (Empfehlungsgrad B)
– Unklarer Unfallmechanismus
– Starke Kopfschmerzen
– Intoxikation mit Alkohol oder Drogen
– Hinweise auf ein Hochenergietrauma gemäß „Advanced Trauma Life Support“-Manual, des American College of Surgeons von 2004 [4]

nien bewertet. Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie weist erhebliche formelle Schwächen auf und wird daher auch von der AWMF als Leitlinie der (niedrigsten) Entwicklungsstufe 1 von möglichen 3 klassifiziert [6]. Die Grundlage der Empfehlungen stammt nicht aus einer systematischen, evidenzbasierten Literaturrecherche und -bewertung, sondern folgt im Wesentlichen einer Konsensbildung ohne formelle Struktur [9]. Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie wird mit der (mittleren) Entwicklungsstufe 2 klassifiziert [7]. Sie basiert auf einer systematischen Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur, aber – im Gegensatz zur Stufe 3 – ohne strukturierte Konsens-

findung mittels formaler Technik [8]. Dennoch basieren die Empfehlungen für die absolute Indikation zur Bildgebung auf einer einzigen, mittlerweile über 20 Jahre alten retrospektiven Kohortenanalyse von erwachsenen Patienten mit Kopfverletzung. Diese wurden primär lediglich klinisch, neurologisch und mittels konventioneller Röntgenaufnahme des Schädels diagnostiziert, als relevante Verletzungen wurden neurochirurgisch-interventionspflichtige intrakranielle Befunde definiert [8]. Insgesamt fielen bei allen Leit- und Richtlinien die ubiquitär sehr niedrigen (schlechten) standardisierten Domänenwerte (0,17–0,52) für die Domäne 5 auf, die sich auf die Beurteilung der generellen Anwendbarkeit beziehen. Diese wurden durchweg – wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß – bei allen Empfehlungen als verbesserungsbedürftig eingeschätzt. Die einzelnen Stärken und Schwächen der jeweiligen methodologischen Leit- und Richtlinien sind detailliert in **Tab. 1** dargestellt.

Inhaltliche Bewertung der Leitlinien, klinischen Richtlinien und Regeln

In der Originalpublikation der „Canadian CT Head Rule“ wurden primär unter anderem alle Patienten ausgeschlossen, die keinen Bewusstseinsverlust und keine Amnesie oder Verwirrtheit boten. Dies ist wie bereits weiter oben ausgeführt problematisch. Auch das von den Autoren unter anderem definierte Kriterium mittleren Risikos für eine intrakranielle Verletzungsfolge bei vorliegender retrograder Amnesie mit einer Dauer von mindestens 30 min ist im klinischen Alltag nur sehr schwer eruiert und reproduzierbar. Ferner wurden Patienten primär ausgeschlossen, die sich wegen der gleichen Kopfverletzung in der Klinik noch einmal vorstellten, eine offensichtliche Impressionsfraktur des Schädels, ein fokales neurologisches Defizit, einen Krampfanfall in der Prädiklinik oder eine Gerinnungsstörung aufwiesen oder unter oraler Antikoagulation standen. Die Nichtberücksichtigung dieser Patienten mit einem (potenziell höheren) Risiko für eine intrakranielle Läsion wirft aber für die tägliche Praxis ebenfalls Fragen auf, da sie ein relevantes Patientenkollektiv im klinischen Alltag darstellen. Empfehlungen für das Vorgehen in diesem Patientenkollektiv geben die Autoren nicht.

Ein weiteres Problem stellen die 363 Patienten dar, bei denen keine CCT durchgeführt wurde und telefonisch nicht nachverfolgt werden konnten. Postuliert man bei diesen Patienten intrakranielle Verletzungsfolgen mit identischer Inzidenz wie in der Grundgesamtheit, würde die Sensitivität von 98% auf 93% und die Spezifität von 69% auf 50% sinken, bei gleichzeitiger Zunahme der CT-Anforderungen von 32% auf 54% [35]. Auch in den „New Orleans Criteria“ wurden primär unter anderem alle Patienten mit Bewusstseinsverlust oder Amnesie ausgeschlossen. Die von den Autoren proklamierten Risikokriterien wie Kopfschmerz, Störungen des Kurzzeitgedächtnisses und Verletzungen oberhalb der Schlüsselbeine wurden nicht näher definiert [14]. Für den klinischen Alltag erscheinen sie daher nur von begrenztem Wert, da sie zu ungenau und damit auch nicht verlässlich reproduzierbar sind. Die in der „CHIP Rule“ unter anderem genannten Kriterien für eine Bildgebung bei Bewusstlosigkeit, anterograde Amnesie von 2–4 oder über 4 h Dauer erscheinen für den klinischen Alltag nur sehr schwer eruiert und reproduzierbar [27]. In den NICE-Empfehlungen wird eine Gerinnungsstörung oder orale Antikoagulation nur in Kombination mit Bewusstseinsverlust oder Amnesie als Kriterium für eine Bildgebung definiert [19]. Dies ist wie bereits weiter oben ausgeführt problematisch.

➤ Bewusstseinsverlust oder Amnesie als Kriterium für eine Bildgebung ist problematisch

Die ACEP-Richtlinien sind für den Anwender nicht eindeutig umsetzbar, da Empfehlungen in Abhängigkeit der ausgewerteten wissenschaftlichen Datenlage auf zwei unterschiedlichen Evidenzstufen abgegeben werden [16]. Im klinischen Alltag sind jedoch eindeutige Empfehlungen erforderlich, da nicht in jedem Einzelfall auf Grundlage der verfügbaren Evidenz ein individueller Entscheidungsweg diskutiert und gewählt werden kann. Die praktische Umsetzung der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird durch zahlreiche unpräzise Formulierungen erschwert oder ist schlicht unmöglich. Bei den Indikationen für eine stationäre Aufnahme werden beispielsweise „unklarer Unfallhergang“, „prolongierte posttraumatische antero-

grade Amnesie“ oder „zur Abklärung und Therapie in Abhängigkeit von der Ätiologie“ aufgezählt, diese aber nicht näher definiert [9]. Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie weist ebenfalls erhebliche inhaltliche Schwächen auf. Auch hier wird die Umsetzung durch zahlreiche unpräzise Formulierungen zusätzlich erschwert oder ist gänzlich unmöglich, wenn beispielsweise bei den Indikationen für eine stationäre Aufnahme „neurologische Störungen“, „weitere behandlungspflichtige Störungen“ oder „im Zweifelsfall“ aufgezählt, aber nicht näher definiert werden. Bei den zahlreichen, unklaren, fakultativen Indikationen für eine CCT wird unter anderem auch ein „Hochoenergiestrauma“ gemäß dem „Advanced Trauma Life Support“-Kriterien, des American College of Surgeons von 2004 aufgezählt [4, 8]. Diese Kriterien wurden allerdings schon vor 3 Jahren in der 8. Ausgabe des ATLS-Manuals durch aktualisierte abgelöst. Außerdem wurde im aktuellen Manual bezüglich des leichten SHT präzisiert, dass bei einem GCS von 13–15 Punkten, bei Verwirrtheit, Amnesie oder vorübergehendem Bewusstseinsverlust eine CCT durchgeführt werden sollte. Zusätzlich werden auch die Kriterien der „Canadian CT Head Rule“ als weitere Indikatoren für die Durchführung einer CCT angegeben [4].

In der Sekundärliteratur werden die verschiedenen Leitlinien, klinischen Richtlinien und Regeln hinsichtlich ihrer Qualität insgesamt und Effektivität im Besonderen, (relevante) Verletzungsfolgen zu erkennen, kontrovers diskutiert. Verschiedene Studien zum Vergleich sowie zur internen und externen Validierung offenbaren dabei die Stärken und Schwächen der jeweiligen Empfehlung [1, 2, 10, 12, 15, 24, 26, 25, 32]. Allgemeingültige, eindeutige, nachvollziehbare Vorteile der Einen gegenüber der Anderen lassen sich daraus für den klinischen Alltag nicht sicher ableiten.

Einschränkungen dieser systematischen Analyse betreffen hauptsächlich die Literaturrecherche, da wir ausschließlich Publikationen in deutscher oder englischer Sprache berücksichtigten. Da bei unserer Literatursuche jedoch lediglich 7 der initial 142 Veröffentlichungen die Einschlusskriterien erfüllten, dürfte die Anzahl weiterer potenziell relevanter Publikationen, die ebenfalls die Einschlusskriterien erfüllen müssten,

entsprechend gering sein. Damit sinkt auch die Wahrscheinlichkeit einer Änderung unserer Ergebnisse durch einen evtl. nicht berücksichtigten Artikel entsprechend.

Fazit für die Praxis

- Die verschiedenen internationalen und nationalen Leitlinien, klinischen Richtlinien und klinischen Entscheidungsregeln überschneiden sich inhaltlich erheblich. In den meisten Empfehlungen wird Bewusstlosigkeit, Amnesie, reduzierter GCS (<15 Punkte), fokal-neurologische Defizite, Krampfanfall, Erbrechen und Gerinnungsstörung oder Antikoagulation als Risikofaktor für eine intrakranielle Verletzungsfolge bei Patienten mit Verdacht auf leichtes SHT bewertet. In den einzelnen Empfehlungen unterscheiden sich diese Risikofaktoren bezüglich der Indikationsstellung zur Bildgebung aber beträchtlich in Definition, Anzahl sowie Kombination und sind außerdem oftmals für den Anwender nicht eindeutig formuliert.
- Neben den häufigen formalen Defiziten bestehen auch vielfach inhaltliche, wodurch die Auswahl einer Leitlinie für die klinische Anwendung zusätzlich erschwert wird. Das Risiko für eine intrakranielle Verletzung bei Patienten mit Verdacht auf leichtes SHT beträgt ca. 5–15%, das Risiko für eine notwendige neurochirurgische Intervention nur ca. 1%. Dennoch können die Konsequenzen einer nicht oder zu spät erkannten Verletzung fatal sein. Der in der klinischen Praxis Tätige sieht sich daher in dem Dilemma, einerseits keine Verletzung übersehen und andererseits die betroffenen Patienten und Ressourcen nicht unnötig belasten zu wollen.
- Jedwede – relevante und nicht relevante – Verletzungsfolge mit Gewissheit zu erkennen, kann nur durch eine Bildgebung bei 100% der Patienten erkaufte werden. Dies erscheint jedoch aus einer Vielzahl von Gründen weder möglich noch sinnvoll. Die publizierten Leitlinien und Regeln zeigen jedoch, dass trotz bestehender, z. T. erheblicher Unterschiede, ein strukturiertes Vorgehen nach etablierten Kriterien möglich

ist und dass die Auswahl dieser Kriterien in Abhängigkeit des Anspruchs an die Genauigkeit alle Verletzungen zu erkennen und unter Berücksichtigung der lokalen Gegebenheiten erfolgen sollte.

- Die Basis und zugleich eines der wichtigsten Gütekriterien einer jeden Leitlinie, Richtlinie und Regel stellt deren Akzeptanz durch (potenzielle) Anwender im klinischen Alltag dar. Neben der formalen und inhaltlichen Qualität müssen die Empfehlungen daher vor allem auch praktikabel sein.

Korrespondenzadresse

Dr. B. A. Leidel

Interdisziplinäre Rettungsstelle/Notfallaufnahme und Aufnahmestation, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin Hindenburgdamm 301 2200 Berlin
bernd.a.leidel@charite.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Af Geijerstam JL, Britton M (2005) Mild head injury. Reliability of early computed tomography findings in triage for admission. *Emerg Med J* 22:103–107
2. Af Geijerstam JL, Britton M (2003) Mild head injury – mortality and complication rate: meta-analysis of findings in a systematic literature review. *Acta Neurochir (Wien)* 145:843–850
3. AGREE Collaboration. Appraisal of guidelines for research & evaluation. AGREE instrument. URL: <http://www.agreecollaboration.org>, abgerufen am 15.02.2011
4. American College of Surgeons (2008) Advanced trauma life support for doctors. Student course manual 8th Aufl. American College of Surgeons, Chicago, Illinois, USA
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften und Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin – Leitlinien-Bewertung (DELBI). URL: <http://www.delbi.de>, abgerufen am 15.02.2011
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften – Klassifikation der S1-Leitlinien. URL: <http://www.leitlinien.net>, abgerufen am 15.02.2011
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften – Klassifikation der S2-Leitlinien. URL: <http://www.leitlinien.net>, abgerufen am 15.02.2011
8. Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (2007) Leitlinie Schädel-Hirn-Trauma im Erwachsenenalter. URL: <http://www.leitlinien.net>, abgerufen am 15.02.2011
9. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2008) Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie – Leichtes Schädel-Hirn-Trauma. URL: <http://www.leitlinien.net>, abgerufen am 15.02.2011
10. Dunning J, Lecky F (2004) The NICE guidelines in the real world: a practical perspective. *Emerg Med J* 21:404–407
11. Dziedziץ L, Brady WJ, Lindsay R, Huff JS (1998) The use of the mini-mental status examination in the ED evaluation of the elderly. *Am J Emerg Med* 16:686–689
12. Fabbri A, Servadei F, Marchesini G et al (2004) Prospective validation of a proposal for diagnosis and management of patients attending the emergency department for mild head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:410–416
13. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) “Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12:129–138

14. Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ et al (2000) Indications for computed tomography in patients with minor head injury. *N Engl J Med* 343:100–105
15. Ibanez J, Arkan F, Pedraza S et al (2004) Reliability of clinical guidelines in the detection of patients at risk following mild head injury: results of a prospective study. *J Neurosurg* 100:825–834
16. Jagoda AS, Bazarian JJ, Bruns JJ et al (2008) Clinical policy: neuroimaging and decision making in adult mild traumatic brain injury in the acute setting. *Ann Emerg Med* 52:714–748
17. Kaen A, Jimenez-Roldan L, Arrese I et al (2010) The value of sequential computed tomography scanning in anticoagulated patients suffering from minor head injury. *J Trauma* 68:895–898
18. Leidel BA, Bogner V, Zock M, Kan zKG (2011) Das serologische Protein S100B – Stellenwert in der Notfalldiagnostik Erwachsener mit Verdacht auf leichtes Schädel-Hirn-Trauma – eine Metaanalyse. *Unfallchirurg. Epub ahead of print. PMID 21344309*
19. National Institute for Health and Clinical Excellence (2007) NICE clinical guideline 56: Head injury – triage, assessment, investigation and early management of head injury in infants, children and adults. URL: <http://www.nice.org.uk/CG056>, abgerufen am 15.02.2011
20. Norlund A, Marké LA, Af Geijerstam JL et al (2006) Immediate computed tomography or admission for observation after mild head injury: cost comparison in randomised controlled trial. *BMJ* 333:469
21. Pachet A, Astner K, Brown L (2010) Clinical utility of the mini-mental status examination when assessing decision-making capacity. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 23:3–8
22. Rickels E (2009) Diagnostik und Therapie von Schädel-Hirn-Traumen. *Chirurg* 80:153–163
23. Rickels E, Wild K von, Wenzlaff P, Bock WJ (2006) Schädel-Hirn-Verletzung – Epidemiologie und Versorgung: Ergebnisse einer prospektiven Studie. *Zuschwendel, München*
24. Rosengren D, Rothwell S, Brown AF, Chu K (2004) The application of North American CT scan criteria to an Australian population with minor head injury. *Emerg Med Australas* 16:195–200
25. Smits M, Dippel DWJ, Haan GG de et al (2007) Minor head injury: Guidelines for the use of CT – a multicenter validation study. *Radiology* 245:831–838
26. Smits M, Dippel DWJ, Haan GG de et al (2005) External validation of the Canadian CT head rule and the New Orleans Criteria for CT scanning in patients with minor head injury. *JAMA* 294:1519–1525
27. Smits M, Dippel DW, Nederkoorn PJ et al (2010) Minor head injury: CT-based strategies for management – a cost-effectiveness analysis. *Radiology* 254:532–540
28. Smits M, Dippel DWJ, Steyerberg EW et al (2007) Predicting intracranial traumatic findings on computed tomography in patients with minor head injury: the CHIP prediction rule. *Ann Intern Med* 146:397–405
29. Smits M, Hunink MG, Nederkoorn PJ et al (2007) A history of loss of consciousness or post-traumatic amnesia in minor head injury: “conditio sine qua non” or one of the risk factors? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:1359–1364
30. Spinou P, Sakellariopoulos G, Georgiopoulos M et al (2010) Postconcussion syndrome after mild traumatic brain injury in western Greece. *J Trauma* 69:789–794
31. Stein S (2001) Minor head injury: 13 is an unlucky number. *J Trauma* 50:759–760
32. Stein SC, Burnett MG, Glick HA (2006) Indications for CT scanning in mild traumatic brain injury: A cost-effectiveness study. *J Trauma* 61:558–566
33. Stiell IG, Clement CM, Rowe BH et al (2005) Comparison of the Canadian CT head rule and the New Orleans Criteria in patients with minor head injury. *JAMA* 294:1511–1518
34. Stiell IG, Leslie H, Wells GA et al (2001) Canadian CT head rule study for patients with minor head injury: methodology for phase II validation and economic analysis. *Ann Emerg Med* 38:317–322
35. Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K et al (2001) The Canadian CT head rule for patients with minor head injury. *Lancet* 357:1391–1396
36. Tauber M, Koller H, Moroder P et al (2009) Secondary intracranial hemorrhage after mild head injury in patients with low-dose acetylsalicylic acid prophylaxis. *J Trauma* 67:521–525

Redaktion

K.-G. Kanz, München
 U. Kreimeier, München

M. Zock¹ · B.A. Leidel² · P. Biberthaler¹ · W. Mutschler¹ · K.-G. Kanz¹

¹ Chirurgische Klinik und Poliklinik, Campus Innenstadt, Klinikum der Universität München

² Interdisziplinäre Rettungsstelle, Campus Benjamin Franklin, Charité - Universitätsmedizin Berlin

Notfalldiagnostik bei leichtem Schädel-Hirn-Trauma

Stellenwert des neuroglialen Proteins S100B

Das Schädel-Hirn-Trauma (SHT) ist eine häufige Einweisungsdiagnose in deutschen Notfallaufnahmen und betrifft ca. 250.000 Patienten pro Jahr. In etwa 90% der Fälle wird ein leichtes SHT diagnostiziert, etwa 1% der Patienten mit SHT verstirbt an den Verletzungen [24].

Die initiale Bewertung von Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma erfolgt zunächst durch die Beurteilung des neurologischen Status mit der Glasgow-Coma-Scale (GCS). Hierbei werden 3 verschiedene Schweregrade unterschieden [34]:

- GCS 13–15 Punkte: leichtes SHT,
- GCS 9–12 Punkte: mittelschweres SHT,
- GCS 3–8 Punkte: schweres SHT.

Einige Autoren weisen allerdings auch Patienten mit einer GCS von 13 Punkten bereits der Gruppe der mittelschweren SHT zu [30], da bei 13 Punkten deutlich häufiger mit relevanten intrakraniellen Verletzungen zu rechnen ist („13 is an unlucky number“).

Im Gegensatz zu Patienten mit einer GCS < 13, entsprechend einem mittelschweren oder schweren SHT, bei denen in der Regel eine unverzügliche native kraniale Computertomographie (CCT) indiziert ist, wird bei einer GCS von 13–15 die Indikation zur CCT in vielen Arbei-

ten und Empfehlungen diskutiert. Für die Notfalldiagnostik und -behandlung von Patienten mit einem „leichten“ SHT ergeben sich derzeit die folgenden klinischen Fragestellungen:

- Bei welchen Patienten mit leichtem SHT soll im Rahmen der Notfalldiagnostik eine CCT durchgeführt werden?
- Wie lange müssen diese Patienten mit einem computertomographisch unauffälligen Befund klinisch überwacht werden?
- Welchen Stellenwert haben gehirnspezifische Biomarker wie z. B. das neurogliale Protein S100B in der Notfalldiagnostik?

Die ersten beiden Fragestellungen sind Inhalt einer Vielzahl von aktuellen und z. T. unterschiedlichen Leitlinien und Empfehlungen. Am bedeutendsten sind hierbei die aus den USA stammenden New Orleans Criteria [11], die Canadian CT Head Rule [31], die Empfehlungen des britischen National Institute of Excellence (NICE) [19] sowie die des American College of Emergency Physicians (ACEP; [14]). Auf nationaler Ebene stehen über die Arbeitsgemeinschaften der wissenschaftlich-medizinischen Gesellschaften (AWMF) die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) und die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neu-

rologie (DGN) über die Webadresse <http://www.awmf-online.de> zur Verfügung. Insbesondere in der Definition der Patientengruppe, der Indikation zur Bildgebung mittels CCT, der Bewertung einer kurzzeitigen Bewusstlosigkeit – „loss of consciousness“ (LOC) – sowie einer möglichen Risikoerhöhung bei gleichzeitiger Einnahme von antikoagulatorischen Substanzen (AC) divergieren diese Empfehlungen allerdings erheblich.

Der Stellenwert von gehirnspezifischen Biomarkern ist Gegenstand der aktuellen Forschung; bisher werden diese nur in den Empfehlungen des ACEP erörtert. Der am besten untersuchte Biomarker ist das neurogliale Protein S100B und zeigt in den bisherigen Arbeiten ein deutliches Potenzial für eine klinische Anwendung in der Notfalldiagnostik, um bei Patienten mit leichtem SHT eine intrakranielle Verletzung auszuschließen. Auch die neuronenspezifische Enolase (NSE), die sowohl in neuronalen Zellen und Zellen neuroektodermalen Ursprungs als auch in Erythrozyten [22] vorhanden ist, wurde als Biomarker für eine intrakranielle Läsion untersucht. Bei neuronalem Zelluntergang wird ein Anstieg der NSE beobachtet, allerdings ist dieser unmittelbar nach der Verletzung noch nicht ausreichend aussagekräftig. Des Weiteren kann auch eine Hämolyse einen Anstieg der NSE verursachen, wodurch die diagnostische

M. Zock · B.A. Leidel · P. Biberthaler · W. Mutschler · K.-G. Karz
**Notfalldiagnostik bei leichtem Schädel-Hirn-Trauma.
Stellenwert des neuroglialen Proteins S100B**

Zusammenfassung

Hintergrund. Patienten mit „leichtem“ Schädel-Hirn-Trauma (SHT) erfordern wegen der potenziellen Gefahr einer intrakraniellen Blutung (ICB) eine besondere Berücksichtigung in der Notfallaufnahme. Für die Indikation zur initialen radiologischen Bildgebung existiert eine Vielzahl von z. T. erheblich divergierenden Empfehlungen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Stellenwert des neuroglialen Proteins S100B für die Notfalldiagnostik zu bewerten.

Ziel. Evidenzbasierter Review mit der Fragestellung, ob im Rahmen der Notfalldiagnostik bei Patienten mit leichtem SHT S100B im Serum einsetzbar ist.

Material und Methode. Mittels systematischer Literaturrecherche in Pubmed, MEDLINE und manueller Recherche wurden relevante Publikationen zwischen Januar 1997 und August 2010 untersucht. Suchbegriffe waren: „head trauma“, „head injury“, „brain trauma“ oder „brain injury“ in Kombination mit „S100B“ bzw. „S-100B“.

Ergebnisse. Insgesamt konnten 17 relevante Arbeiten identifiziert werden. Acht prospektive Studien untersuchten die S100B als Scree-

ningstest bei insgesamt 2082 Patienten mit leichtem Schädel-Hirn-Trauma. Sieben weitere Arbeiten analysierten den Zusammenhang zwischen Sport und S100B, 2 weitere Studien die prognostische Aussagekraft bei Zustand nach Reanimation. Bei Patienten mit leichtem SHT kann S100B im Serum mit einem Cut-off-Level von 0,1 µg/l in Kombination mit klinischer Symptomatik unter hohen Befunden als Screeningtest eingesetzt werden und ermöglicht eine Reduktion von CCT-Anforderungen um etwa 30%.

Schlussfolgerung. Protein S100B ist in der klinischen Notfalldiagnostik bei leichtem Schädel-Hirn-Trauma zum Ausschluss einer intrakraniellen Blutung ausreichend untersucht und kann als diagnostisches Verfahren in klinischen Routinebetrieb zur Anwendung kommen. Für die Umsetzung in die notfallmedizinische Praxis wird ein Algorithmus vorgestellt.

Schlüsselwörter

Intrakranielle Blutung · Schädel-Hirn-Trauma · Neurogliales Protein · Review · Literaturrecherche

**Emergency diagnostics for minor head trauma.
Importance of neuroglial protein S100B**

Abstract

Context. For patients with minor head trauma there is the potential danger of intracranial hemorrhaging. However, current guidelines and recommendations incorporate various and divergent criteria for initial assessment and computed tomography.

Objective. The aim of this study was an assessment of neuroglial protein S100B as a screening test for minor head injuries.

Material and methods. A systematic search in Pubmed, MEDLINE and a manual search were carried out to review relevant articles published between January 1997 and August 2010. Keywords were “head trauma”, “head injury”, “brain trauma” or “brain injury” in combination with “S100B” or “S-100B”.

Results. We identified 17 relevant articles of which 8 prospective studies with combined 2,082 patients analyzed the possible use of S100B as a screening test for minor head

trauma. The interaction between the serum level of protein S100B and sports activities was analyzed in 7 studies and 2 studies analyzed the prognostic value of S100B for survival in cardiac arrest patients. A cut-off level of 0.1 µg/l S100B seemed to be safe enough to exclude a relevant intracranial injury resulting in a 30% reduction of cranial computed tomography (CCT) examinations.

Conclusion. For patients with minor head trauma protein S100B is suitable for routine use in emergency departments to rule out intracranial lesions and determine the need for CCT. An algorithm for the use of S100B in emergency departments is presented.

Keywords

Intracranial hemorrhages · Head injury, minor · Craniocerebral trauma · Serum protein · Review literature

Aussagekraft weiter eingeschränkt wird [16]. In den aktuell publizierten Empfehlungen des ACEP wird für die klinische Notfalldiagnostik als einziger gehirnspezifischer Biomarker das neurogliale Protein S100B mit einer Stufe-C-Empfehlung bewertet [14].

Protein S100 wurde bei seiner Erstbeschreibung 1965 von B.W. Moore nach einer seiner chemischen Eigenschaften benannt, da es selbst in 100%iger Ammoniumsulfatlösung noch löslich ist. S100B ist ein Ca²⁺-bindendes neurogliales Protein, das hauptsächlich in Astrozyten gebildet wird und dort zahlreiche Funktionen wie Enzymaktivität, Proliferation, Differenzierung und inflammatorische Aufgaben übernimmt. Außerdem wirkt es einer Zellschädigung durch oxidativen Stress entgegen [33].

Abgesehen von einem gewissen Grundwert im Serum, der durch eine basale Sekretion verursacht wird, wird der S100B-Wert im Serum wesentlich durch Verletzungen des Hirngewebes beeinflusst. Der Anstieg von S100B ist Ausdruck eines mechanischen Schadens der Blut-Hirn-Schranke sowie möglicherweise auch einer aktiven Expression durch verletzte Astrozyten im Rahmen einer inflammatorischen Reaktion [25]. Erhöhte S100B-Werte im Serum konnten allerdings auch bei akuten Erkrankungen des ZNS wie z. B. Schlaganfall oder bei degenerativen Erkrankungen wie z. B. M. Alzheimer oder multipler Sklerose festgestellt werden [33]. S100B und NSE werden derzeit auch als Prädiktoren für das Ausmaß eines hypoxischen Hirnschadens nach Reanimationsbehandlung und im Hinblick auf das neurologische Outcome untersucht. Shinozaki et al. bewerteten in einem umfangreichen Review die bestehende Literatur in Bezug auf diese Fragestellung. Unter 24 Originalarbeiten wurde in 4 Studien die Vorhersagekraft von S100B und NSE in Bezug auf den Endpunkt Mortalität untersucht. Hier konnten beide Biomarker am zweiten Tag nach Kreislaufstillstand mit einer Spezifität von 100% und einer Sensitivität von 79% ein Versterben des Patienten prognostizieren. S100B zeigte sich in Bezug auf die Mortalität der NSE in der Genauigkeit überlegen. In Bezug auf das neurologische Outcome konnte NSE als sehr

starker Prädiktor identifiziert werden [29], NSE-Werte von mehr als 80µg/l am 4. Tag nach Reanimation korrelieren mit einem persistierenden Koma [23].

Erhöhte S100B-Werte im Serum werden auch bei Sportlern nach einem Langstreckenwettkampf beobachtet

Erhöhte S100B-Werte im Serum werden auch bei Marathon- und Langstreckenläufern [20] oder Schwimmern nach einem Langstreckenwettkampf [8] beobachtet. Die erhöhten Werte sind jedoch nicht Ausdruck einer echten Schädigung des Gehirns, sondern beruhen auf einer Freisetzung aus der Skelettmuskulatur [10]. Aber auch bei dynamischen Sportarten wie Fußball, Eishockey oder Basketball können Manöver wie Kopfbälle oder Spieltechniken mit einer Akzeleration bzw. Dezeleration des Gehirns als Ursache für erhöhte S100B-Werte diskutiert werden [27, 28]. Diese Sportarten sind allerdings auch mit einem gesteigerten Risiko von Kopfverletzungen assoziiert [7]. Ein erhöhter S100B-Wert im Serum wurde auch bei Apnoetauchern festgestellt; bei dieser Extremsportart kann eine Hypoxie des Gehirns als Ursache diskutiert werden [2].

Signifikant erhöhte S100B-Werte sind allerdings auch bei vielen Tumorerkrankungen wie malignem Melanom und Mammakarzinom zu finden, da S100B auch in der Haut und im Muskelgewebe vorhanden ist [25].

Insgesamt wurden bisher 25 Proteine der Gruppe S100 identifiziert, einige werden – neben S100B bei SHT – im Rahmen der klinischen Diagnostik eingesetzt:

- S100B, das bei malignen Melanomen im Rahmen der Diagnostik und Verlaufskontrolle bereits etabliert ist,
- S100A4, das bei zahlreichen Tumorerkrankungen wie z. B. Mammakarzinom oder kolorektalem Karzinom signifikant erhöht ist,
- S100P, das bei Pankreastumoren bis zu 8-fach erhöhte Werte zeigt.

Auch andere noch nicht ausreichend untersuchte Proteine der Gruppe S100 zeigen wahrscheinlich ein relevantes Poten-

zial bei der Diagnostik von Tumoren sowie entzündlichen oder degenerativen Erkrankungen [9, 25].

Material und Methoden

Mittels systematischer Literaturrecherche in Pubmed und MEDLINE untersuchten wir Veröffentlichungen zwischen Januar 1997 und August 2010. Wir nutzten die Schlagworte „head trauma“, „head injury“, „brain trauma“ oder „brain injury“ in Kombination mit „S100B“ bzw. „S-100B“. Alle Referenzen der gefundenen Publikationen untersuchten wir zusätzlich manuell auf relevante Veröffentlichungen und berücksichtigten diese ebenfalls. Die Auswahlkriterien begrenzten wir auf Untersuchungen am erwachsenen Menschen. Wir berücksichtigten ferner ausschließlich Veröffentlichungen oder zumindest deren Kurzfassung in englischer oder deutscher Sprache. Doppelpublikationen, Übersichtsartikel, Fallberichte und Leserbriefe wurden ausgeschlossen.

Ergebnisse

Unsere Literatursuche über Protein-S100B-Bestimmung im Serum von erwachsenen Patienten mit leichtem SHT ergab mit dem Begriff „S100B“ 179 Treffer und mit dem Begriff S-100B 116 Treffer. Von diesen insgesamt 295 Artikeln identifizierten wir 5 als identische Veröffentlichungen. Von den verbliebenen 290 Publikationen schlossen wir nach Durchsicht ihrer Kurzfassungen 250 aus. 207 Artikel betrafen nicht Patienten mit leichtem SHT, 25 führten ihre Untersuchungen nicht am erwachsenen Menschen durch, 18 waren keine diagnostischen Studien und 14 untersuchten nicht die Indikation zur Bildgebung. Die verbliebenen 16 Veröffentlichungen sichteteten wir im Volltext. Eine weitere Arbeit ermittelten wir über die Referenzen der gefundenen Studien. Insgesamt ergab unsere Suche 8 prospektive Studien, die Protein S100B bezüglich seiner Voraussagekraft auf intrakranielle Verletzungen bei Erwachsenen mit

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Tab. 1 Auflistung der 8 prospektiven Studien zu S100B bei leichtem SHT

Autor	Studiendesign	Fallzahl	Cut-off-Level	Ergebnisse
Ingebrigtsen et al. 2000 [12]	Prospektive Studie, Serum S100B, CCT und stationäre Aufnahme über Nacht	182	0,2 µg/l	Sensitivität: 90% Spezifität: 65%
Biberthaler et al. 2001 [4]	prospektive Studie, Serum S100B, negative und positive (GSC<13) Kontrolle, CCT für Patienten und positive Kontrollgruppe	52	0,1 µg/l	Sensitivität 100% Spezifität 40,5%
Biberthaler et al. 2001 [6]	Prospektive Studie, 29 nüchtere und 20 alkoholisierte Patienten, mit und ohne leichtem SHT 3 h nach Verletzung	49	–	Serum S100B war bei pathologischem CCT sowohl bei nüchternen (0,94 µg/l mit SHT, 0,12 µg/l ohne) als auch alkoholisierten (0,89 µg/l mit SHT, 0,15 µg/l ohne) Patienten höher als bei normalem CCT
Mussack et al. 2002 [16]	Prospektive Studie, Messung von Serum S100B und Alkoholspiegel, CCT-Kontrolle	139	0,21 µg/l	Sensitivität 100% Spezifität 50%
Biberthaler et al. 2004 [5]	Prospektive Studie, S100B-Level mit CCT Kontrolle	75	0,14 µg/l	Sensitivität 100% Spezifität 67% Positiv prädikativer Wert 40% Negativ prädikativer Wert 100%
Poli de Figueredo u. Biberthaler 2006 [21]	Prospektive Studie, S100B-Level mit CCT Kontrolle	50	0,1 µg/l	Sensitivität: 100% Spezifität: 20%
Biberthaler et al. 2006 [3]	Prospektive Studie, S100B-Wert im Serum, negative und positive (GCS<13) Kontrolle, CCT für Patienten und positive Kontrollgruppe	1309	0,1 µg/l	Sensitivität 99% Spezifität 30% Positive likelihood ratio 1,4 Negative likelihood ratio 0,03
Müller et al. 2007 [17]	Prospektive Studie, S100B-Level mit CCT Kontrolle	226	0,15 µg/l (0,10 µg/l)	Sensitivität: 81% (95%) Spezifität: 58% (31%)

leichtem SHT im klinischen Alltag überprüfen (■ Tab. 1). Bei einigen dieser Arbeiten wurden zusätzlich Alkoholspiegel sowie weitere Biomarker untersucht, um mögliche Störfaktoren, die evtl. den S100B-Wert beeinflussen könnten, ausschließen zu können.

Die wesentlichen Erkenntnisse zum klinischen Nutzen von S100B in der Notfalldiagnostik SHT stellen sich wie folgt dar:

- Im Rahmen der Notfalldiagnostik von Patienten mit leichtem SHT ermöglicht die Bestimmung von S100B im Serum eine Reduktion von CCT-Untersuchungen um etwa 30% [3, 38].
- Bei Patienten mit schwerem SHT zeigt sich eine Korrelation zwischen hohen S100B-Werten bei Aufnahme und einem schlechten neurologischen Outcome [36, 37]. Ein Serumwert über 2,5 µg/l nach Trauma kann auf einen persistierenden neurologischen Schaden hinweisen.
- Die orale Aufnahme von Alkohol beeinflusst zumindest bei BAK-Werten von etwa 1,8‰ nicht die Serumkonzentration von Protein S100B [16]. Bei Vorliegen eines SHT steigt S100B gleichermaßen bei alkoholisierten wie auch nichtalkoholisierten Patienten an [6].

Diskussion

Entscheidend für den klinischen Einsatz von S100B sind Sensitivität und Spezifität, die durch die Höhe des Cut-off-Levels determiniert werden. Voraussetzung für den Einsatz von S100B als Screeningtest für intrakranielle Läsionen ist, dass die Sensitivität dieses Testverfahrens möglichst nahe bei 100% liegt. Der am häufigsten verwendete Cut-off-Level beträgt 0,1 µg/l. Je nach Studie wird hier eine Sensitivität von 1,00, 1,00 bzw. 0,99 bzw. eine Spezifität von 0,40, 0,30 oder 0,20 erreicht [3, 4, 21]. Die beobachtete niedrige Spezifität lässt sich nicht vermeiden, da bei einem gewissen Anteil der Patienten bereits ohne Verletzung der Basalwert von S100B über 0,1 µg/l liegt. Zum Teil ist dies auf eine individuell unterschiedliche basale Sekretion ohne Verletzung der Blut-Hirn-Schranke zurückzuführen, z. T. auf degenerative Erkrankungen des ZNS, die durch Entzündungsprozesse oder Zellschädigungen zu einem erhöhten Wert von S100B führen können.

Aus diesem Grund kann ein S100B-Wert, der über dem Cut-off-Level von 0,1 µg/l liegt, nicht in jedem Fall mit einer intrakraniellen Läsion korreliert werden. Vielmehr ist der S100B-Wert – wie auch

vom ACEP empfohlen [14] – als *Ausschlussparameter* vergleichbar dem D-Dimer-Wert für Thrombosen anzusehen. Bei Patienten mit Verdacht auf SHT, deren Serum-S100B unter dem Cut-Off-Level liegt, kann deshalb eine intrakranielle Läsion laborchemisch ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit Verdacht auf SHT kann ein erhöhter S100B-Wert jedoch unmittelbar durch eine intrakranielle Läsion verursacht sein. Um Patienten mit einer natürlich hohen basalen S100B-Sekretion oder Grunderkrankungen wie M. Alzheimer nicht einer überflüssigen bildgebenden Diagnostik zuzu führen, soll eine CCT deshalb nur dann durchgeführt werden, wenn neben einem erhöhten S100B-Wert zusätzlich klinische Risikofaktoren für eine intrakranielle Läsion wie kurzzeitige Bewusstlosigkeit, Amnesie, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Kopfschmerzen, aggressives oder agitiertes Verhalten, Alkohol- oder Drogenintoxikation, Demenz oder Sprachbarriere vorliegen.

Die mögliche Wahl eines höheren Cut-off-Levels führt zwar einerseits dazu, dass die Anzahl der erforderlichen CCTs entsprechend reduziert wird, andererseits werden im Zweifel Patienten mit einer niedrigen basalen Sekretion und einer intrakraniellen Läsion nicht ausreichend de-

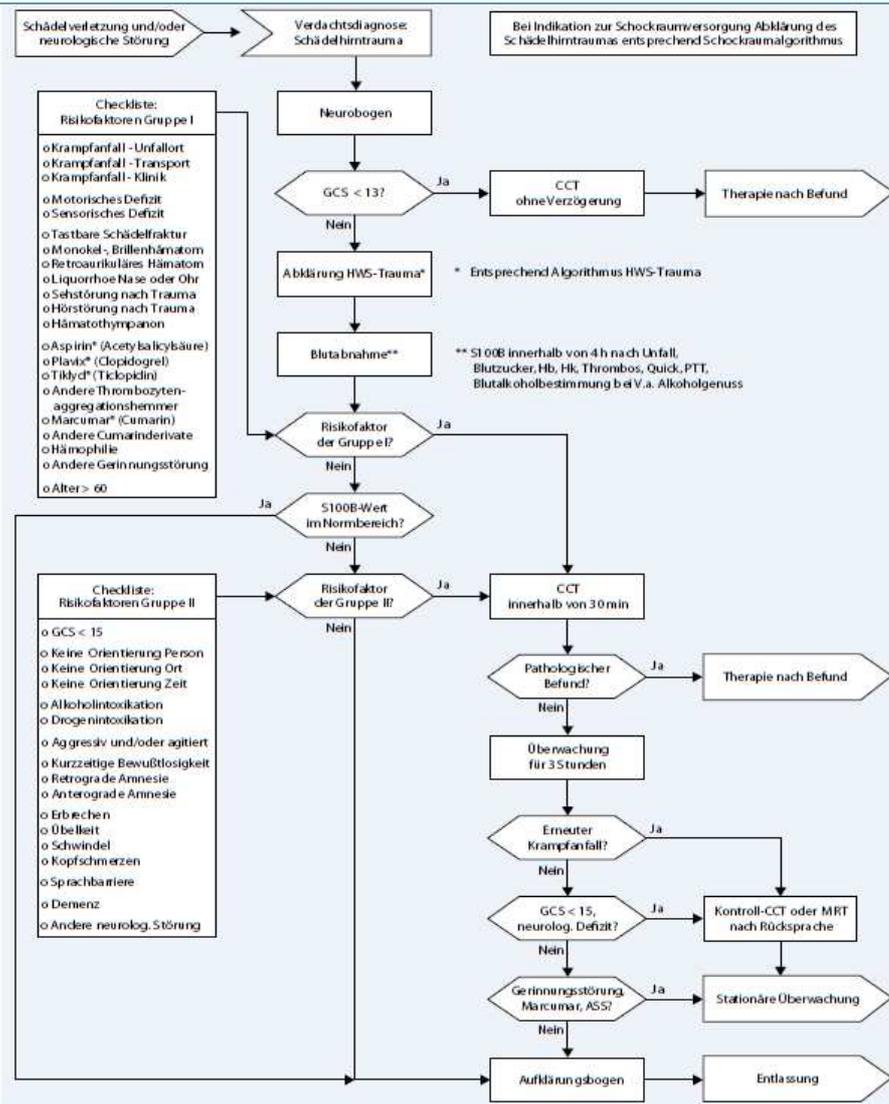


Abb. 1 ► Algorithmus für das initiale Management bei leichtem Schädelhirntrauma

tektiert. Aus diesem Grund muss ein gewisser Anteil an „überflüssiger“ radiologischer Diagnostik in Kauf genommen werden, um Patienten mit intrakranieller Läsion regelrecht erkennen zu können [1, 3]. Die Bestimmung von S100B im Serum innerhalb der ersten Stunden nach Trauma ermöglicht jedoch eine Reduktion der CCT-Diagnostikum etwa 30% [3, 38] und somit auch die Reduktion der damit verbundenen Strahlenbelastung, die wegen des potenziellen Karzinomrisikos insbe-

sondere bei jungen Patienten von erheblicher Relevanz ist.

Zu beachten ist jedoch, dass der S100B-Wert im Serum nur in einem bestimmten Zeitfenster nach Trauma über die oben dargestellte Aussagekraft verfügt. Hierzu wurde in 3 unterschiedlichen Studien die Halbwertszeit von S100B im Serum untersucht. Jönsson et al. bestimmten bei 16 Patienten nach kardiopulmonaler Bypass-Operation zu 4 Zeitpunkten S100B. Bereits nach 25 min nach Wie-

derherstellung des Kreislaufs war S100B auf die Hälfte des Ausgangswerts abgefallen [15]. Townend et al. bestimmten bei 14 Patienten nach leichtem SHT für maximal 4 h 30-minütig S100B und ermittelten eine Halbwertszeit von etwa 97 min [35]. Jackson et al. untersuchten bei 30 Patienten mit schwerem SHT ebenfalls die Halbwertszeit von S100B, es wurden zu zwei Zeitpunkten S100B bestimmt, bei Aufnahme und 4 h nach Trauma. Im Median betrug die Halbwertszeit hier 198 min.

Des Weiteren korrelierte der initiale Wert stärker mit dem langfristigen Outcome als der Wert 4 h nach Trauma [13].

Die Bestimmung von S100B im Serum ist nur innerhalb der ersten Stunden nach dem Unfallereignis sinnvoll, da zu einem späteren Zeitpunkt wegen der kurzen Halbwertszeit ein zuvor erhöhter Wert wieder unter den Cut-off-Level fallen könnte. In den aktuellen Empfehlungen des ACEP wird ein Zeitraum von bis zu 4 h nach Trauma für eine sinnvolle Bestimmung von S100B angegeben [14].

Zusammenfassung der Daten

Protein S100B ist in der klinischen Notfalldiagnostik bei leichtem Schädel-Hirn-Trauma zum Ausschluss einer intrakraniellen Blutung ausreichend untersucht und kann als diagnostisches Verfahren im klinischen Routinebetrieb zur Anwendung kommen.

Klinische Umsetzung

Für das Management von Patienten mit leichtem Schädel-Hirn-Trauma steht derzeit eine Vielzahl von unterschiedlichen, z. T. erheblich divergierenden Konzepten zur Verfügung. An unserer Klinik ist bereits seit 1998 ein klinischer Algorithmus für das initiale Management von Patienten mit leichtem SHT etabliert, bei dem die Entscheidungsfindung durch klinische Parameter definiert wird (Abb. 1). In Sichtung und Wertung der inzwischen verfügbaren Evidenz [11, 14, 18, 19, 30, 31] und insbesondere unter Berücksichtigung des Stellenwerts von S100B führen wir, gestützt durch eigene Forschungsergebnisse, eine kontinuierliche Fortschreibung unseres Algorithmus durch.

Bei allen Patienten mit der Verdachtsdiagnose Schädel-Hirn-Trauma wird zunächst mit Hilfe eines Bewertungsboogens der neurologische Status des Patienten erhoben. Falls die GCS < 13 Punkte beträgt, wird die Verletzung als mittleres oder schweres SHT eingestuft und unverzüglich eine CCT veranlasst. Patienten mit einer GCS von 13–15 Punkten werden zunächst als leichtes SHT kategorisiert. In der aktuellen Version des Algorithmus wird bei einem leichten SHT die Indikation zur Computertomographie neben

der klinischen Symptomatik und den erhöhten Befunden wesentlich durch den Serumwert von S100B gesteuert. Hierzu wird bereits bei Aufnahme in die Klinik eine Blutabnahme durchgeführt, die Bestimmung von Protein S100B im Serum erfolgt mit ELECSYS® S100 (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland), die Analysedauer beträgt unter 20 min. Zusätzlich werden die Blutzuckerkonzentration, Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozytenzahl, Quick, PPT sowie die Blutalkoholkonzentration bestimmt.

In Übereinstimmung mit der Mehrzahl der bisher vorliegenden Empfehlungen und Konzepten ergibt sich – unabhängig vom S100B-Wert – in jedem Fall die Indikation für eine CCT innerhalb von 30 min nach Aufnahme bei Vorliegen eines Krampfanfalls, bei motorischem oder sensorischem Defizit, bei Anzeichen für eine Schädelfraktur, bei Störungen der Blutgerinnung bzw. Antikoagulation sowie bei einem Alter > 60 Jahren [11, 14, 18, 19, 30, 31].

Wenn keiner der obigen Risikofaktoren besteht und der S100B-Wert unter dem Cut-off-Level von 0,1 µg/l liegt, kann der Patient nach entsprechender Aufklärung entlassen werden.

Überschreitet der S100B-Wert den Cut-off-Level von 0,1 µg/l und besteht mindestens ein weiterer Risikofaktor wie GCS < 15, keine Orientierung zu Person, Ort oder Zeit, Alkohol- oder Drogenintoxikation, aggressives oder agitiertes Verhalten, kurzzeitige Bewusstlosigkeit, Amnesie, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Kopfschmerzen, Demenz, Sprachbarriere oder eine andere neurologische Störung, wird eine CCT-Diagnostik veranlasst.

Der vorliegende S100B-gesteuerte Algorithmus bietet mehrere entscheidende Vorteile. In vielen Konzepten für die Diagnostik bei leichtem SHT wird ein kurzzeitiger Bewusstseinsverlust – „loss of consciousness“ (LOC) – zwingend als Eingangskriterium gefordert. Liegt dieser nicht vor, werden die Patienten der Gruppe der Schädelprellungen zugeordnet. Dies ist jedoch problematisch, da ein LOC nicht eine zwingende Voraussetzung für eine relevante klinische Verletzung ist [26]. Außerdem ist ein LOC oft schwer erhebbar, da in den meisten Fällen weder der Patient noch Augenzeugen exakte Informationen zu dem Umfang und Aus-

maß der „Bewusstlosigkeit“ geben können. Des Weiteren ist zumindest in unserem Patientengut etwa ein Drittel der Patienten mit leichtem SHT alkohol- oder drogenintoxiziert, sodass Angaben zu einem anamnestic erhobenen Bewusstseinsverlust äußerst kritisch zu bewerten sind. Dieser „weiche“ Parameter LOC wird in unserem Algorithmus wie auch Übelkeit, Schwindel oder Kopfschmerzen nur dann als Kriterium für eine CCT bewertet, wenn gleichzeitig der S100B-Wert über dem Cut-off-Level von 0,1 µg/l liegt.

Patienten mit einer Störung der Blutgerinnung wie z. B. unter Antikoagulation mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Cumarinen werden unabhängig vom S100B-Wert durch den Algorithmus immer einer CCT zugeführt. Ein Teil der Studien und Empfehlungen stellen bei antikoagulierten Patienten nur bei Vorliegen eines LOC die Indikation für eine CCT [19] oder berücksichtigen nicht diesen relevanten Risikofaktor [11, 31]. Aktuelle Untersuchungen empfehlen allerdings nicht nur, dass Patienten unter Antikoagulation mit Aspirin in niedriger Dosierung von 100 mg/Tag einer CCT-Diagnostik zugeführt werden, sondern dass darüber hinaus bei diesen Patienten auch bei unauffälliger initialer CCT während der stationären Überwachung eine Kontroll-CCT nach 24 h erfolgen sollte [32].

Fazit für die Praxis

- Protein S100B ist in der klinischen Notfalldiagnostik bei leichtem Schädelhirntrauma zum Ausschluss einer intrakraniellen Blutung ausreichend untersucht und kann als diagnostisches Verfahren im klinischen Routinebetrieb zur Anwendung kommen.
- Bei Vorliegen eines relevanten Risikofaktors für eine intrakranielle Läsion wie Krampfanfall, motorisches oder sensorisches Defizit, Anzeichen für eine Schädelfraktur, Antikoagulation oder Störungen der Blutgerinnung sowie bei einem Alter über 60 Jahren sollte in jedem Fall die Indikation für eine CCT gestellt werden.
- Sind diese Risikofaktoren ausgeschlossen, kann bei Serumwerten von S100B unter dem Cut-off-Level von 0,1 µg/l auf eine CCT verzichtet werden.

Korrespondenzadresse

M. Zock

Chirurgische Klinik und Poliklinik,
Campus Innenstadt,
Klinikum der Universität München
Nussbaumstraße 20, 80336 München
Marion.Zock@med.uni-muenchen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Anderson RE, Hansson LO, Nilsson O et al (2001) High serum S100B levels for trauma patients without head injuries. *Neurosurgery* 48(6):1255–1258
2. Andersson JP, Linér MH, Jönsson H (2009) Increased serum levels of the brain damage marker S100B after apnea in trained breath-hold divers: a study including respiratory and cardiovascular observations. *J Appl Physiol* 107(3):809–815
3. Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer KJ et al (2006) Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study. *Shock* 25(5):446–453
4. Biberthaler P, Mussack T, Wiedemann E et al (2001) Evaluation of S-100b as a specific labore marker for neuronal damage due to minor head trauma. *World J Surg* 25(1):93–97
5. Biberthaler P, Mussack T, Kanz K-G (2004) Identifikation von Hochrisiko-Patienten nach leichtem Schädel-Hirn-Trauma. *Unfallchirurg* 107:197–202
6. Biberthaler P, Mussack T, Wiedemann E et al (2001) Elevated serum levels of S-100B reflect the extent of brain injury in alcohol intoxicated patients after mild head trauma. *Shock* 16(2):97–101
7. Cantu RC (1997) Athletic head injuries. *Clin Sports Med* 16(3):531–542
8. Dietrich MO, Tort AB, Schaf DV et al (2003) Increase in serum S100B protein level after a swimming race. *Can J Appl Physiol* 28(5):710–716
9. Donato R (1999) Functional roles of S100 proteins, calcium-binding proteins of the EF-hand type. *Biochim Biophys Acta* 145(0):191–231
10. Hasselblatt M, Mooren FC, Ahlen N von et al (2004) Serum S100beta increases in marathon runners reflect extracranial release rather than glial damage. *Neurology* 116(29):1634–1636
11. Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ et al (2000) Indications for computed tomography in patients with minor head injury. *N Engl J Med* 33(343(2)):100–105
12. Ingebrigtsen T, Romner B, Marup-Jensen S et al (2000) The clinical value of serum S-100 protein measurements in minor head injury: A Scandinavian multicenter study. *Brain Inj* 14:1047–1055
13. Jackson G, Samra S, Paddiffe J et al (2000) The Early Fall in Levels of S-100b in Traumatic Brain Injury. *Clin Chem Lab Med* 38(11):1165–1167
14. Jagoda et al (2008) Clinical Policy: Neuroimaging and decision making in adult mild traumatic brain injury in the acute setting. *Ann Emerg Med* 52:714–748
15. Jönsson H, Johnsson P, Höglund P et al (2000) Elimination of S100B and renal function after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 14; 6698–701
16. Mussack T, Biberthaler P, Kanz K-G et al (2002) Immediate S-100B and neuron-specific enolase plasma measurements for rapid evaluation of primary brain damage in alcohol-intoxicated, minor head-injured patients. *Shock* 18(5):395–400
17. Müller K, Townend W, Biasca N et al (2007) S100B serum level predicts computed tomography findings after minor head injury. *J Trauma* 62(6):1452–1456
18. Nagy KK, Joseph KT, Kosner SM et al (1999) The utility of head computed tomography after minimal head injury. *J Trauma* 46(2):268–270
19. NICE clinical guideline 56 (2007) Head Injury; Triage, assessment, investigation and early management of head injury in infants, children and adults
20. Otto M, Holthusen S, Bahn E et al (2000) Boxing and running lead to a rise in serum levels of S-100B protein. *Int J Sports Med* 21(8):551–555
21. Poli-de-Figueiredo LF, Biberthaler P (2006) Measurement of S100B for risk classification of victims sustaining minor head injury. *Clinics* 61(1):41–46
22. Ramon L, Thoannes H, Volondati A et al (2005) Effects of hemolysis and storage conditions on neuron specific enolase (NSE) in cerebrospinal fluid and serum: implications for clinical practice. *Clin Chem Lab Med* 43:1215–1217
23. Reisinger J, Hollinger K, Lang W et al (2007) Prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation by serial determination of serum neuron-specific enolase. *Eur Heart J* 28:52–58
24. Rickels E, Wild K von, Wenzlaff P, Bock WJ (Hrsg) (2006) Schädel-Hirn-Verletzung. Epidemiologie und Versorgung. Ergebnisse einer prospektiven Studie. *Zusdschwerdt, München Wien New York*
25. Sedighat F, Notopoulos A (2008) S100 protein family and its application in clinical practice. *Hippokratia* 12(4):198–204
26. Smits M, Hunink MG, Nederkoorn PJ et al (2007) A history of loss of consciousness or post-traumatic amnesia in minor head injury: „condition sine qua non“ or one of the risk factors? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:1359–1364
27. Stålnacke BM, Tegner Y, Sojka P (2003) Playing ice hockey and basketball increases serum levels of S-100B in elite players: a pilot study. *Clin J Sport Med* 13:292–302
28. Stålnacke BM, Tegner Y, Sojka P (2004) Playing soccer increases serum concentrations of the biochemical markers of brain damage S-100B and neuron specific enolase in elite players: a pilot study. *Brain Inj* 18(9):899–909
29. Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T et al (2009) S100B and neuron-specific enolase as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation: a systematic review. *Critical Care* 13:R121
30. Stein S (2001) Minor head injury: 13 is an unlucky number. *J Trauma* 50:759–760
31. Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K et al (2001) The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *Lancet* 357(9266):1391–1396
32. Tauber M, Koller H, Moroder P et al (2009) Secondary Intracranial Hemorrhage After Mild Head Injury in Patients With Low-Dose Acetylsalicylate Add Prophylaxis. *J Trauma* 67:521–525
33. Tateishi N, Shimoda T, Yada N et al (2006) S100B: astrocyte specific protein (Abstract). *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 26(1):11–16
34. Teasdale G, Jennett B (1974) Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1; 2(7872):81–84
35. Townend W, Dibble C, Abid K et al (2006) Rapid elimination of protein S-100B from serum after minor head trauma. *J Neurotrauma* 23(2):149–155
36. Townend W, Ingebrigtsen T (2006) Head injury outcome prediction: A role for protein S100B? *Injury Int J Care Injured* 37:1098–1108
37. Townend W, Guy M, Pani M et al (2002) Head injury outcome prediction in the emergency department: a role for protein S-100B? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73:542–546
38. Undén J, Romner B (2009) A new objective method for CT triage after minor head injury – serum S100B. *Scand J Clin Lab Invest* 69(1):13–17

Das serologische Protein S100B

Stellenwert in der Notfalldiagnostik Erwachsener mit Verdacht auf leichtes Schädel-Hirn-Trauma – eine Metaanalyse

Hintergrund und Fragestellung

Das Schädel-Hirn-Trauma (SHT) stellt die häufigste unfallbedingte Todesursache der <45-Jährigen dar [8, 9, 20]. Zwei von 3 polytraumatisierten Patienten weisen ein schweres SHT auf. Von den in Deutschland jährlich insgesamt knapp 270.000 Verletzten mit SHT erleiden allerdings 9 von 10 nur eine leichte Verletzungsform [20]. Die Definition des leichten SHT ist in der internationalen Literatur nicht einheitlich [2, 8, 9, 14, 20, 22]. Meist wird jedoch eine Schädelhirnverletzung als leicht definiert, wenn ein „Glasgow Coma Score“ (GCS) von 14–15 Punkten vorliegt, da die Wahrscheinlichkeit einer relevanten intrakraniellen Verletzung mit einem GCS von 13 Punkten bereits signifikant zunimmt [2, 14, 22]. Bis zu 15% der Patienten mit leichtem SHT und einem GCS von 15 Punkten weisen eine zerebrale Läsion in der Computertomographie (CT) des Schädels auf. Von diesen erfordern nur ca. 1% der Patienten eine neurochirurgische Intervention, aber 5–15% geben noch ein Jahr nach dem Unfall Beschwerden an [2, 14].

Für den in der Notfallaufnahme tätigen Arzt besteht daher einerseits die Herausforderung unter allen Patienten mit Kopfverletzung auch diejenigen mit ei-

ner (initial) geringfügigen intrakraniellen Verletzungsfolge (leichtes SHT) möglichst rasch zu identifizieren, da deren Nichterkennung fatale Folgen haben kann. Andererseits sind die personellen, apparativen und wirtschaftlichen Ressourcen zielgerichtet einzusetzen und unnötige Untersuchungen, Behandlungen und die damit verbundenen Risiken und Belastungen für den betroffenen Patienten zu vermeiden.

Konkret muss der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung des Zeitfaktors entscheiden, ob ein Patient mit leichter Kopfverletzung und (zunächst) unauffälligem klinisch-neurologischen Untersuchungsbefund (GCS=15 Punkte) einer weiteren Diagnostik (kraniale Computertomographie, CCT) zugeführt, ob er stationär weiterbehandelt werden muss, oder ob er nach ambulanter Abklärung wieder nach Hause entlassen werden kann. Alleine durch Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchungsmethoden lassen sich dabei Verletzte mit und ohne SHT nicht sicher differenzieren, da beispielsweise Patienten mit SHT nicht obligatorisch einen – wenn auch kurzzeitigen – kompletten Bewusstseinsverlust oder eine Amnesie aufweisen müssen.

Schon eine initiale kurzzeitige Benommenheit kann auf ein SHT hinweisen und

lässt damit eine potenziell fatale intrakranielle Verletzungsfolge nicht ausschließen [2, 8, 9, 14]. Dabei könnte ein einfach anzuwendender Test, mit schnell verfügbarem und eindeutig zu interpretierendem Ergebnis, ohne zusätzliche Risiken für den Patienten (z. B. Strahlenbelastung) dessen Behandlungsqualität steigern. In den letzten Jahren wurden hierzu verschiedene gehirnspezifische Serumproteine als Biomarker bezüglich ihrer Vorhersagekraft von in der CCT sichtbaren intrakraniellen Verletzungsfolgen untersucht [2, 3, 4, 5, 13, 14, 17, 18, 19, 21, 26]. Das neurogliale S100B-Protein ist hierbei vermutlich eines der am gründlichsten untersuchten Biomarker. Sein rascher Zerfall (Halbwertszeit ca. 97 min) erfordert jedoch eine frühe Messung nach dem Unfallgeschehen [26]. In den aktuellen Empfehlungen des „American College of Emergency Physicians“ (ACEP) und des „Centers for Disease Control and Prevention“ (CDC) wird lediglich S100B als gehirnspezifischer Biomarker für die klinische Notfalldiagnostik bei leichtem SHT empfohlen [2, 14].

Mittels Metaanalyse der aktuell zur Verfügung stehenden Studien untersuchten wir daher den Stellenwert des serologischen Biomarkers Protein S100B in der Diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf leichtes SHT.

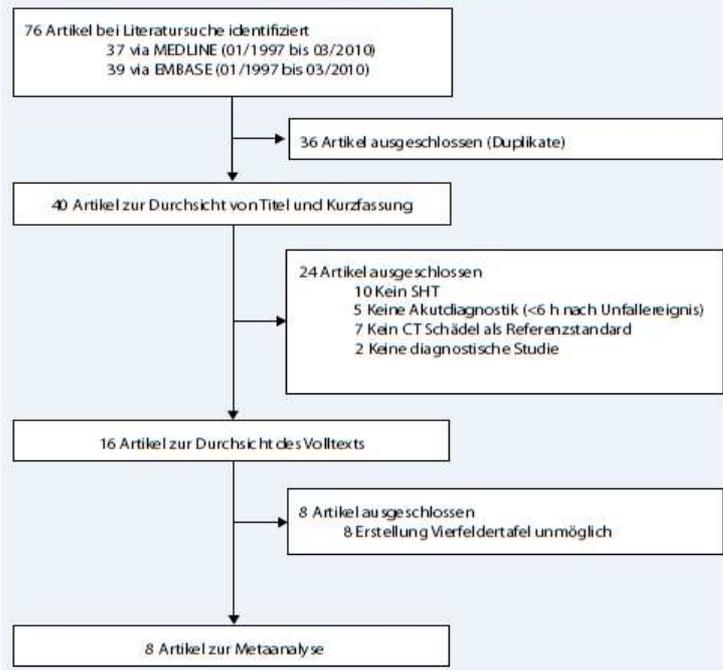


Abb. 1 ▲ Flussdiagramm: Ergebnis der Literaturrecherche

Material und Methoden

Literatursuche und Datenanalyse

Mittels systematischer Literaturrecherche in MEDLINE und EMBASE sichten wir Veröffentlichungen zwischen Januar 1997 und März 2010. Anhand zuvor festgelegter Auswahlkriterien entwickelten wir einen standardisierten Fragenkatalog zur Durchführung und Beurteilung der gesichteten Publikationen. Wir nutzten MeSH („medical subject headings“) sowie die Schlagworte „head trauma“, „head injury“, „brain trauma“ oder „brain injury“ in Kombination mit „minor“, „mild“ oder „minimal“ in Verbindung mit „protein S100“, „protein S100“ oder „protein S100“. Alle Referenzen der gefundenen Publikationen untersuchten wir zusätzlich manuell auf relevante Veröffentlichungen und berücksichtigten diese ebenfalls. Die Auswahlkriterien begrenzten wir auf Untersuchungen am erwachsenen Menschen. Wir berücksichtigten ferner ausschließlich Veröffentlichungen oder zumindest deren Kurzfassung in englischer

oder deutscher Sprache. Doppelpublikationen, Übersichtsartikel, Fallberichte und Leserbriefe wurden ausgeschlossen.

Titel, Kurzfassungen und Volltexte wurden unabhängig voneinander von 2 Autoren (B.A.L., K.G.K.) gemäß den QUADAS-Kriterien gesichtet, um potenziell relevante Artikel auszuwählen. QUADAS („quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews“) ist ein etabliertes Instrument für systematische Literaturübersichten zur Beurteilung der Genauigkeit diagnostischer Studien und wird auch im aktuellen Handbuch der „Cochrane Collaboration“ empfohlen [6]. QUADAS erlaubt evidenzbasiert nach einheitlichen und nachvollziehbaren Kriterien eine Kategorisierung diagnostischer Studien bezüglich ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft [16, 27]. Unterschiedliche Autorenbewertungen relevanter Artikel wurden diskutiert und im Rahmen eines formellen Gruppenprozesses konsentiert.

Aus den Rohdaten relevanter Veröffentlichungen abstrahierten wir Ergebnisse, um Vierfeldertafeln (richtig-positiv,

falsch-positiv, richtig-negativ und falsch-negativ) zu erstellen. Dabei berücksichtigen wir auch unterschiedliche serologische S100B-Grenzwerte der verschiedenen Untersuchungen.

Qualitative Auswertung

Den Einfluss der Qualität der Einzelstudien auf unsere Metaanalyse bestimmen wir mittels QUADAS-Kriterien zur Studiengüte. Dabei berechneten wir für jede Studie QUADAS-Punktwerte wie folgt: Jedes erfüllte QUADAS-Kriterium der einzelnen Studie wurde mit einem Punktwert von 2, ein nicht erfülltes mit 0 und bei Unklarheit ob erfüllt oder nicht erfüllt mit 1 berücksichtigt. Die einzelnen Punktwerte der jeweiligen Einzelstudien addierten wir schließlich zu einem Gesamtpunktwert für die betreffende Studie.

Statistische Auswertung

Um die diagnostische Genauigkeit des Serumwertes Protein S100B bei Patienten mit leichtem SHT zu beurteilen, erhoben wir die folgenden Charakteristika als Schätzmaße: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert sowie positive (LR+) und negative „Likelihood Ratio“ (LR-) jeweils mit ihren 95%-Konfidenzintervallen (-KI). LR sind Wahrscheinlichkeitsverhältnisse und können im Gegensatz zu anderen Schätzmaßen direkt im klinischen Alltag angewandt werden. Dabei beschreiben LR+ bzw. LR- die diskriminierenden Eigenschaften eines positiven bzw. negativen Testergebnisses und geben an, um wieviel häufiger wahrscheinlich Testergebnisse bei Kranken bzw. Gesunden auftreten. Eine LR+ von 10 bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit eines positiven Testergebnisses bei einer erkrankten gegenüber einer gesunden Person 10-mal höher ist. Eine LR- von 0,1 bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit eines negativen Testergebnisses bei einer erkrankten gegenüber einer gesunden Person 10-mal niedriger ist. $LR > 5$ bzw. $< 0,2$ gelten als akzeptable, > 10 bzw. $< 0,1$ als exzellente diagnostische Testkriterien [15].

Wir berechneten ferner die diagnostische Odds Ratio (DOR), ein Maß für die

Zusammenfassung · Abstract

Unfallchirurg 2011 · [jvn][afp]–[alp] DOI 10.1007/s00113-010-1946-x
© Springer-Verlag 2011

B.A. Leidel · V. Bogner · M. Zock · K.-G. Kanz

Das serologische Protein S100B. Stellenwert in der Notfalldiagnostik Erwachsener mit Verdacht auf leichtes Schädel-Hirn-Trauma – eine Metaanalyse

Zusammenfassung

Hintergrund. Patienten mit Verdacht auf ein leichtes Schädel-Hirn-Trauma (SHT) stellen eine besondere Herausforderung in der Notfallaufnahme dar, da sie zahlenmäßig sehr häufig sind, aber nur ein geringer Anteil intrakranielle Verletzungsfolgen aufweist. Übersehene Schädel-Hirn-Verletzungen können allerdings fatale Konsequenzen nach sich ziehen. Wir untersuchten daher im Rahmen einer Metaanalyse die Literatur bezüglich der diagnostischen Genauigkeit der serologischen Protein-S100B-Bestimmung bei erwachsenen Patienten mit Verdacht auf leichtes SHT und einem „Glasgow Coma Score“ von 13–15 Punkten, um intrakranielle Verletzungsfolgen zu erkennen.

Material und Methoden. Mittels systematischer Literaturrecherche sichten wir die aktuelle wissenschaftliche Literatur. Die Ein-

schlusskriterien erfüllenden Untersuchungen unterzogen wir dem QUADAS-Instrument („quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews“) für systematische Literatürübersichten zur Beurteilung der Genauigkeit diagnostischer Studien. Aus den vorliegenden Rohdaten der einzelnen Veröffentlichungen berechneten wir ihre statistischen Maße der diagnostischen Genauigkeit und kombinierten sie in einem Metaanalysenmodell.

Ergebnisse. Aus den insgesamt 76 gefundenen Veröffentlichungen erfüllten 8 Untersuchungen die Einschlusskriterien. Alle eingeschlossenen Studien genügten mindestens 50% der QUADAS-Kriterien. Die kombinierten Schätzmaße für den S100B-Test betragen für die Sensitivität 94% (95%-KI=88–98%) und für die Spezifität 44% (95%-KI=30–58%).

Die Subgruppenanalyse zeigte lediglich für Studien mit unterschiedlichen S100B-Grenzwerten (0,10 vs. >0,10 µg/l) statistisch signifikante Unterschiede. Die kombinierte diagnostische Odds Ratio unter Berücksichtigung der Subgruppen betrug 10,3 (95%-KI=4,2–24,9%).

Schlussfolgerungen. Die serologische Protein-S100B-Bestimmung kann aufgrund ihrer hohen Sensitivität als vorgeschalteter Screeningtest hilfreich sein. Patienten mit erhöhtem Risiko für eine intrakranielle Verletzungsfolge zu identifizieren und einer weiteren Diagnostik zuzuführen.

Schlüsselwörter

Schädel-Hirn-Trauma · Serologisches Protein S100 · Kriale Computertomographie · Notfalldiagnostik · Metaanalyse

Serological determination of protein S100B. Significance in emergency diagnosis of adults with mild craniocerebral trauma – meta-analysis

Abstract

Objective. Patients presenting in the emergency department with a mild injury to the head pose a particular challenge due to their high prevalence but low rate of traumatic brain injury. However, missed traumatic brain injuries may result in fatal consequences. Therefore we investigated the diagnostic performance of serological protein S100B measurement in adult patients presenting with mild head injury and a GCS 13–15 to identify traumatic brain injury.

Design and methods. We conducted a systematic review of the literature. Two reviewers screened potential studies for inclusion and independently extracted study data. For all

included studies, we applied the QUADAS quality assessment tool for systematic reviews of diagnostic accuracy and abstracted the raw data for every included study. Included studies presented results either in 2x2 contingency tables or provided data allowing their construction.

Results. Of 76 studies identified, 8 met the inclusion criteria. Methodology quality was moderate and all studies fulfilled at least 50% of the QUADAS criteria. Overall, the sensitivity to detect intracranial lesions was 94% (95% CI 88–98%) and specificity was 44% (95% CI 30–58%). The subgroup analysis showed significant differences only between studies

with different S100B cutoff values (0.10 µg/l versus >0.10 µg/l). The combined odds ratio was 10.3 (95% CI 4.2–24.9).

Conclusions. Serological protein S100B measurement may be helpful as a screening test to identify patients with higher risk of traumatic brain injury for further diagnostic assessment.

Keywords

Craniocerebral trauma · Serological protein S100 · Cranial computed tomography · Emergency diagnosis · Meta-analysis

Tab. 1 Charakteristika der eingeschlossenen Studien und absolute Zahlen ihrer Vierfeldertafeln

Autor	Studiendesign	Studienpopulation	Patienten (n)	Männlich (%)	Alter [MD oder MW (min-max), Jahre]	Richtig-positiv	Falsch-positiv	Falsch-negativ	Richtig-negativ
Biberthaler et al. 2001 [5]	Prospektiv	GCS=13–15 Pkt, Bewusstlosigkeit/ Amnesie nicht obligat, Deutschland	52	38 (73)	Unbekannt	15	22	0	15
Biberthaler et al. 2004 [4]	Prospektiv	GCS=13–15 Pkt, Bewusstlosigkeit/ Amnesie nicht obligat, Deutschland	75	46 (61)	40 (30–58)	14	21	0	40
Biberthaler et al. 2006 [6]	Prospektiv, multizentrisch	GCS=13–15 Pkt, Bewusstlosigkeit/ Amnesie nicht obligat, Deutschland	1.309	855 (65)	47 (32–65)	92	855	1	361
Ingebrigtsen et al. 2000 [13]	Prospektiv, multizentrisch	GCS=13–15 Pkt, Skandinavien	182	111 (61)	33 (15–78)	9	60	1	112
Morochovic et al. 2009 [17]	Prospektiv	GCS=13–15 Pkt, Bewusstlosigkeit/ Amnesie nicht obligat, Slowakei	102	71 (70)	42 (12–84)	15	59	3	25
Müller et al. 2007 [18]	Prospektiv, multizentrisch	GCS=13–15 Pkt, Skandinavien, Großbritannien, Schweiz	226	168 (74)	39 (18–92)	20	141	1	64
Poli de Figueiredo et al. 2006 [19]	Prospektiv	GCS=13–15 Pkt, Bewusstlosigkeit/ Amnesie nicht obligat, Brasilien	50	28 (56)	Unbekannt	6	35	0	9
Romner et al. 2000 [21]	Prospektiv, multizentrisch	GCS=14–15 Pkt, Skandinavien	254	Unbekannt	Unbekannt	10	78	2	164

MD Median, MW Mittelwert, richtig-positiv positiver S100B-Nachweis und positives CT Schädel, falsch-positiv positiver S100B-Nachweis und negatives CT Schädel, falsch-negativ negativer S100B-Nachweis und positives CT Schädel, richtig-negativ negativer S100B-Nachweis und negatives CT Schädel, Pkt Punkte, max maximal, min minimal.

diskriminierende Stärke eines diagnostischen Tests und empfohlener Einzelindikator zur Beurteilung der Testgüte. Dabei beschreibt die DOR das Chancenverhältnis von positivem Testergebnis Erkrankter zu positivem Testergebnis Gesunder. Da sie sich aus dem Verhältnis von Sensitivität zu Spezifität berechnen lässt, können jedoch unterschiedliche Kombinationen von Sensitivität und Spezifität eine identische DOR ergeben. Die DOR sollte daher stets in Verbindung mit der Sensitivität und Spezifität bewertet werden [10].

Zur Prüfung auf Heterogenität der Suchergebnisse untersuchten wir die graphischen Darstellungen der einzelnen Studienergebnisse bezüglich Sensitivität, Spezifität, LR+, LR– sowie DOR einschließlich ihrer 95%-KI visuell und beurteilten deren Abweichungen von einander. Außerdem berechneten wir den Inkonsistenz I^2 -Index als Maß für substantielle Heterogenität. Im Gegensatz zum Cochran-Q-Test bietet der I^2 -Index eine höhere statistische Teststärke, insbesondere bei geringer Anzahl der zu analysierenden Studien [12]. Der I^2 -Index beschreibt dabei den Anteil der gesamten Varianz aller Einzelstudien, die eher durch Heterogenität der Daten als durch deren Zufall bedingt sind. Wir definierten Heterogenität ab $I^2 > 50\%$.

Bei graphisch und statistisch nachgewiesener Heterogenität der Rohdaten untersuchten wir mittels Subgruppenana-

lyse auf evtl. zugrunde liegende Ursachen. Die Bildung der Subgruppen basierte dabei auf den am wahrscheinlichsten zugrunde liegenden Fehlerquellen: Unterschiedliche Studienpopulationen (vorliegende Bewusstlosigkeit/Amnesie), unterschiedliche Protein-S100B-Grenzwerte (0,10 vs. >0,10 µg/l), unterschiedliche Studienqualitäten (QUADAS-Kriterien) sowie unterschiedliche verwendete Testverfahren zur Protein-S100B-Bestimmung. Zur Subgruppenbildung in Abhängigkeit der Studienqualität nach den QUADAS-Kriterien berechneten wir den Median aus den Gesamtpunktwerten der Einzelstudien. Studien mit Werten des Medians oder darüber analysierten wir vs. Studien mit Werten unterhalb des Medians. Bei vorliegender Homogenität der gebildeten Subgruppen verglichen wir anschließend deren Sensitivitäten und Spezifitäten mittels z-Test auf signifikante Unterschiede. Die p-Werte bestimmten wir zweiseitig mit einem Signifikanzniveau bei $p=0,05$.

Die einzelnen DOR der relevanten Studien gewichteten wir schließlich entsprechend ihrer Präzision und kombinierten sie durch ein Metaanalysemodell mit zufälligen Effekten. Unabhängig davon, ob die vorliegenden Rohdaten homogen oder heterogen vorliegen, wird durch ein Metaanalysemodell mit zufälligen Effekten die meist geringe Qualität diagnostischer Studien berücksichtigt [1, 10]. Die Schätzma-

ße der einzelnen diagnostischen Präzisionscharakteristika sowie ihrer 95%-KI werden dabei mit Hilfe gewichteter Effektschätzer kombiniert. In der Zusammenfassung der Schätzmaße werden so Studien mit präziseren Ergebnissen stärker gewichtet. Im Metaanalysemodell mit zufälligen Effekten wird angenommen, dass die diagnostische Präzision der Einzelstudien um eine mittlere Genauigkeit variiert. Dieses Analysemodell des Zufallseffekts basiert auf der Methode von Der Simonian u. Laird [7] und berücksichtigt neben dem Zufallsfehler auch die Variabilität der Einzelstudien bedingt durch unterschiedliche Populationen und Prozeduren. Im Vergleich zu einem Metaanalysemodell mit fixen Effekten werden dadurch die Konfidenzintervalle weiter.

Potenzielle systematische Fehler von Veröffentlichungen (Publikationsbias) können auftreten, wenn beispielsweise statistisch signifikante Ergebnisse häufiger publiziert oder zitiert werden. Publikationsbias können auch durch Doppelpublikation, Bevorzugung englischsprachiger oder MEDLINE-indizierter Fachzeitschriften bedingt werden. Publikationen mit nicht signifikanten Ergebnissen werden häufiger in der jeweiligen Landessprache als in Englisch veröffentlicht („language bias“). Wir überprüften daher die eingeschlossenen Studien bezüglich Publikationsbias graphisch mit-

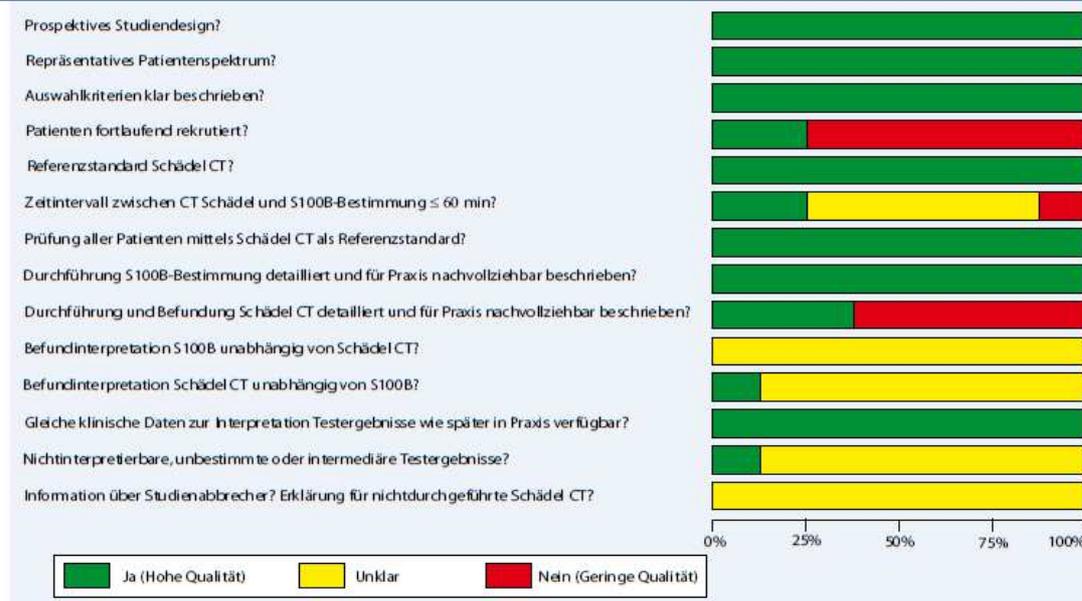


Abb. 2 ▲ Qualität der eingeschlossenen Studien mittels QUADAS-Kriterien [16, 27]

tels Funnel-Plots und statistisch durch Eggers-Regressionsanalysen auf Asymmetrie [11, 23, 24]. Die p-Werte bestimmten wir zweiseitig mit einem Signifikanzniveau bei $p=0,10$.

Die Analyse aller Daten erfolgte mittels Stats Direct Version 2.7.7 (Stats Direct Ltd., Altrincham, Cheshire, Großbritannien) und SigmaStat Version 3.5 (Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland).

Ergebnisse

Literaturrecherche

Unsere initiale Literatursuche über die serologische Protein-S100B-Bestimmung bei erwachsenen Patienten mit leichtem SHT ergab insgesamt 76 Artikel. Von diesen identifizierten wir 36 als identische Veröffentlichungen. Von den verbliebenen 40 Publikationen schlossen wir nach Durchsicht ihrer Kurzfassungen 24 aus: 10 Artikel betrafen nicht Patienten mit SHT, 5 nicht die Akutdiagnostik (innerhalb von 6 h nach Unfallereignis), 7 wiesen keine CCT als Referenzstandard aus und 2 waren keine diagnostischen Studien. Die verbliebenen 16 Veröffentli-

chungen sichteten wir im Volltext, wobei sich nur in der Hälfte der Fälle Vierfeldertafeln erstellen ließen. Insgesamt ergab unsere Suche daher 8 prospektive Studien, die Protein S100B im Rahmen der Akutdiagnostik bezüglich seiner Voraussagekraft auf intrakranielle Verletzungen bei Erwachsenen mit leichtem SHT im klinischen Alltag überprüften (■ Abb. 1). Die gefundenen, relevanten Studien wurden über einen Zeitraum von zehn Jahren (2000–2009) publiziert.

Studiencharakteristika

Alle Studien waren diagnostische Kohortenuntersuchungen. Randomisierte, kontrollierte Studien erfüllten nicht die Einschlusskriterien da sie generell zwei unterschiedliche Verfahren randomisiert vergleichen und nicht als Index- und Referenztest zugleich bei ein und der selben Person durchgeführt werden. Eine Übersicht der Studiencharakteristika sowie die Vierfeldertafeln ihrer Rohdaten zeigt die ■ Tab. 1.

Das Studiendesign war bei allen Untersuchungen prospektiv, davon in 4 Arbeiten multizentrisch angelegt [3, 13, 18, 21].

In die Studienpopulationen wurden bei 5 Untersuchungen auch Patienten ohne obligate Bewusstlosigkeit oder Amnesie mit eingeschlossen [3, 4, 5, 17, 19], 7 Untersuchungen wurden in Mitteleuropa durchgeführt, eine in Brasilien [19]. Die Anzahl der eingeschlossenen Patienten lag zwischen 50 und 1309, davon 56–73% männliche, mit einem Durchschnitts- bzw. Medianalter von 33–47 Jahren. In einer Studie waren keine Angaben bezüglich Geschlechtsverteilung und Patientenalter verfügbar [21], in 2 weiteren Studien fehlten ebenfalls Altersangaben [5, 19]. Als Indextestverfahren zur serologischen Protein-S100B-Bestimmung wurden in 3 Studien der Sangtec 100* (Byk-Sangtec, Deutschland bzw. Sangtec Medical AB, Schweden; [5, 13, 21]), in 4 Studien der Elecsys S100* (Roche Diagnostics, Deutschland; [3, 4, 17, 19]) und in einer Studie der Liaison*-Test (DiaSorin, Großbritannien; [18]) eingesetzt. Der pathologische Grenzwert des serologisch bestimmten S100B-Proteins wurde in 5 Studien bei $0,1 \mu\text{g/l}$ festgelegt [3, 5, 17, 18, 19] und in den übrigen 3 Untersuchungen zwischen $0,14$ – $0,2 \mu\text{g/l}$ [4, 13, 21]. Als Referenztestverfahren diente in allen 8 Untersuchungen eine CCT.

Tab. 2 Evaluaton der Qualität der eingeschlossenen Studien mittels QUADAS-Kriterien [16, 27]

Autoren	Prospektives Studiendesign?	Repräsentatives Patientenspektrum?	Auswahlkriterien klar beschrieben?	Patienten fortlaufend rekrutiert?	Referenzstandard Schädel CT?	Zeitintervall zwischen CT Schädel und S100B-Bestimmung ≤60 min?	Prüfung aller Patienten mittels CT Schädel als Referenzstandard?
Biberthaler et al. 2001 [5]	+	+	+	-	+	?	+
Biberthaler et al. 2004 [4]	+	+	+	-	+	?	+
Biberthaler et al. 2006 [3]	+	+	+	-	+	+	+
Ingebrigtsen et al. 2000 [13]	+	+	+	-	+	-	+
Morochovic et al. 2009 [17]	+	+	+	+	+	+	+
Müller et al. 2007 [18]	+	+	+	-	+	?	+
Polde Figueiredo et al. 2006 [19]	+	+	+	+	+	?	+
Romner et al. 2000 [21]	+	+	+	-	+	?	+

+ Ja (hohe Qualität), ? unklar, - nein (geringe Qualität).

Studienqualität

Einen Überblick der Studienqualität gemäß den QUADAS-Kriterien stellt die **Abb. 2** dar (**Tab. 2**; [16, 27]). Nur in 2 der insgesamt 8 Studien wurden die Patienten fortlaufend rekrutiert [17, 19]. Ebenfalls nur in 2 Untersuchungen wurde das Zeitintervall zwischen serologischer Protein-S100B-Bestimmung und CCT mit ≤60 min angegeben [3, 17]. Lediglich in 3 Studien wurde die Durchführung und Befundung der CCT detailliert und für die Praxis nachvollziehbar beschrieben [4, 17, 18]. Nur in einer Studie wurde die Befundinterpretation der durchgeführten CCT unabhängig vom S100B-Wert und damit verblindet beschrieben [3]. Informationen über Studienabbrucher oder Erklärungen für eine evtl. nicht durchgeführte CCT waren aus keiner Studie klar ersichtlich. Alle Studien erfüllten mindestens 50% der QUADAS-Kriterien. Insgesamt konnten gemäß QUADAS-Kriterien je Studie maximal 28 Punkte erreicht werden. In den gefundenen, relevanten Untersuchungen lag der QUADAS-Punktwert im Median bei 21 und reichte von minimal 18 bis maximal 24. Fünf Studien (63%) erreichten mindestens 21 Punkte [3, 4, 17, 18, 19].

Statistische Auswertung

Die durchschnittliche Prävalenz CT-gesicherter Verletzungsfolgen lag bei 13%, der Median bei 11% und variierte zwischen den Studien von 5–29%. Die Sensitivität des S100B-Tests betrug in den einzelnen Studien 83–100% und die Spezifität 21–68%. Der Anteil pathologischer Befunde in der CCT bei positivem S100B-Testergebnis (positiver prädiktiver Wert) betrug 10–41%, der Anteil unauffälliger CCT-Befunde bei negativem S100B-Testergebnis (negativer prädiktiver Wert) 89–100%. Die Häufigkeit der Wahrscheinlichkeit eines positiven S100B-Testergebnisses bei pathologischer CCT (LR+) ergab 1,2–2,9, eines negativen S100B-Testergebnisses bei pathologischer CCT (LR-) 0–0,6. Das Chancenverhältnis von positivem S100B-Testergebnis von Patienten mit pathologischer CCT zu positivem S100B-Testergebnis Gesunder (DOR) betrug 54,6–2,1. Eine Übersicht der Schätzmaße mit ihren 95%-KI stellt die **Tab. 3** dar.

Bei der Überprüfung auf Heterogenität der kombinierten Schätzmaße Sensitivität mit 94% ($I^2=42\%$), NPV mit 99% ($I^2=35\%$), LR- mit 0,2 ($I^2=34\%$) und DOR mit 10,3 ($I^2=33\%$) konnten wir dieses weder graphisch noch statistisch nachwei-

sen. Demgegenüber imponierten die kombinierten Schätzmaße Spezifität mit 44% ($I^2=97\%$), PPV mit 18% ($I^2=84\%$) und LR+ mit 1,7 ($I^2=88\%$) graphisch und statistisch heterogen.

Die Subgruppenanalyse zeigte lediglich für Studien mit unterschiedlichen Protein-S100B-Grenzwerten (0,10 vs. >0,10 µg/l) statistisch signifikante Unterschiede in Sensitivität und Spezifität bei homogenen Subgruppen. Dabei lag die Sensitivität der Subgruppe mit dem niedrigeren Grenzwert höher als die der Subgruppe mit dem höheren Grenzwert (95 vs. 91%, $p<0,001$). Umgekehrt war die Spezifität der Subgruppe mit dem niedrigeren Grenzwert niedriger als die der Subgruppe mit dem höheren Grenzwert (30 vs. 66%, $p<0,001$; **Tab. 4**).

Die mittels Metaanalysemodell kombinierte DOR der einzelnen relevanten Studien unter Berücksichtigung der Subgruppen betrug 10,3 mit einem 95%-KI von 4,2–24,9 (**Abb. 3**).

Die Überprüfung der DOR der relevanten Veröffentlichungen auf systematische Fehler ergab weder graphisch noch statistisch mit einem Regressionskoeffizienten von 2,24 und einem 95%-KI von -0,93–5,42 Hinweise auf Publikationsbias ($p=0,13$).

Tab. 2 Evaluation der Qualität der eingeschlossenen Studien mittels QUADAS-Kriterien [16, 27] (Fortsetzung)

Autoren	Durchführung S100B-Bestimmung detailliert und für Praxis nachvollziehbar beschrieben?	Durchführung und Befundung CT Schädel detailliert und für Praxis nachvollziehbar beschrieben?	Befundinterpretation S100B unabhängig von CT Schädel?	Befundinterpretation CT Schädel unabhängig von S100B?	Gleiche klinische Daten zur Interpretation Testergebnisse wie später in Praxis verfügbar?	Nichtinterpretierbare, unbestimmte oder intermedäre Testergebnisse?	Information über Studienabbrüche? Erklärung für nicht durchgeführte CT Schädel?
Biberthaler et al. 2001 [5]	+	-	?	?	+	?	?
Biberthaler et al. 2004 [4]	+	+	?	?	+	?	?
Biberthaler et al. 2006 [3]	+	-	?	+	+	+	?
Ingebrigtsen et al. 2000 [13]	+	-	?	?	+	?	?
Morochovic et al. 2009 [17]	+	+	?	?	+	?	?
Müller et al. 2007 [18]	+	+	?	?	+	?	?
Poli de Figueiredo et al. 2006 [19]	+	-	?	?	+	?	?
Romner et al. 2000 [21]	+	-	?	?	+	?	?

+ Ja (hohe Qualität), ? unklar - nein (geringe Qualität).

Tab. 3 Übersicht der diagnostischen Schätzmaße der eingeschlossenen Studien

Autor	Patientenzahl	Indextest Grenzwert (µg/l)	PR (%) (95%-KI)	SE (%) (95%-KI)	SP (%) (95%-KI)	PPV (%) (95%-KI)	NPV (%) (95%-KI)	LR+ (95%-KI)	LR- (95%-KI)	DOR (95%-KI)
Biberthaler et al. 2001 [5]	52	0,10 Sangtec 100*, Sangtec	29 (17-43)	100 (78-100)	41 (25-58)	41 (25-58)	100 (78-100)	1,68 (1,20-2,24)	0,00 (0,00-0,52)	21,36 (1,99-9999,99)
Biberthaler et al. 2004 [4]	75	0,14 Elecsys S100*, Roche	19 (11,29)	100 (77-100)	66 (52-77)	40 (24-58)	100 (91-100)	2,90 (1,93-4,10)	0,00 (0,00-0,33)	54,63 (5,47-9999,99)
Biberthaler et al. 2006 [3]	1309	0,10 Elecsys S100*, Roche	7 (6-9)	99 (94-100)	30 (27-32)	10 (8-12)	100 (98-100)	1,41 (1,33-1,47)	0,04 (0,01-0,20)	38,84 (6,73-1.544,96)
Ingebrigtsen et al. 2000 [13]	182	0,20 Sangtec 100*, Sangtec	5 (3-10)	90 (56-100)	65 (58-72)	13 (6, 23)	99 (95-100)	2,58 (1,65-3,31)	0,15 (0,03-0,63)	16,80 (2,21-742,72)
Morochovic et al. 2009 [17]	102	0,10 Elecsys S100*, Roche	18 (11-26)	83 (59-96)	30 (20-41)	20 (12-31)	89 (72-98)	1,19 (0,85-1,47)	0,56 (0,19-1,43)	2,12 (0,53-12,33)
Müller et al. 2007 [18]	226	0,10 LIAISON*, DiaSorin	9 (6-14)	95 (76-100)	31 (25-38)	12 (8-19)	98 (92-100)	1,38 (1,11-1,56)	0,15 (0,03-0,74)	9,08 (1,38-382,04)
Poli de Figueiredo et al. 2006 [19]	50	0,10 Elecsys S100*, Roche	12 (5-24)	100 (54-100)	21 (10-35)	15 (6-29)	100 (66-100)	1,26 (0,67-1,45)	0,00 (0,00-2,13)	3,48 (0,25-9.999,99)
Romner et al. 2000 [21]	254	0,20 Sangtec 100*, Sangtec	5 (2-8)	83 (52-98)	68 (61-74)	11 (6-20)	99 (96-100)	2,58 (1,66-3,33)	0,25 (0,07-0,66)	10,51 (2,15-100,01)
Kombiniert				94 (88-98)	44 (30-58)	18 (12-25)	99 (97-100)	1,68 (1,40-2,03)	0,18 (0,08-0,40)	10,28 (4,24-24,92)

PR Prävalenz, SE Sensitivität, SP Spezifität, PPV positiver prädiktiver Wert, NPV negativer prädiktiver Wert, LR+ positive „Likelihood Ratio“, LR- negative „Likelihood Ratio“, DOR, diagnostic Odds Ratio, 95%-KI 95%-Konfidenzintervall.

Tab. 4 Subgruppenanalyse basierend auf serologischen Grenzwerten des Proteins S100B (Indextest Grenzwert Protein S100B)

Charakteristika	Sensitivität [% (95%-KI)]	p	Spezifität [% (95%-KI)]	p
0,10 µg/l	95 (98-90)	<0,001	30 (28-32)	<0,001
>0,10 µg/l	91 (76-99)		66 (62-71)	

95%-KI 95%-Konfidenzintervall.

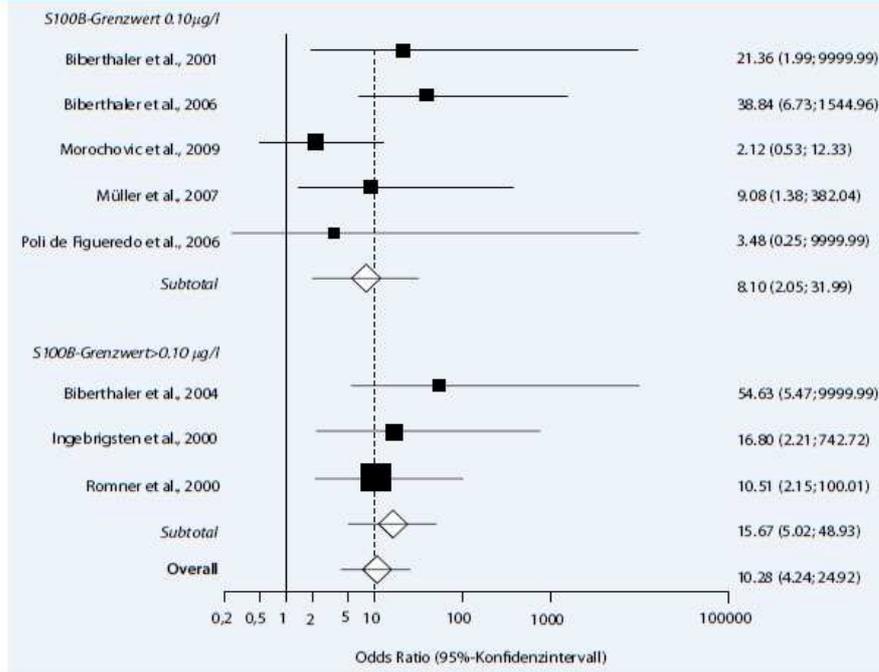


Abb. 3 Kombinierte DOR mit 95%-KI (Metaanalysemodell mit zufälligen Effekten): Die einzelnen Kästchen repräsentieren die Primärstudien, wobei die Kästchengröße mit der Fallzahl der jeweiligen Studie korreliert. Die horizontale Linie jeder Studie entspricht der Streubreite ihrer Messwerte als 95%-KI. Die kombinierte DOR von 10,3 bedeutet eine 10-fach höhere Chance für ein positives Testergebnis (erhöhtes Protein S100B) bei einem Erkrankten gegenüber einem positiven Testergebnis bei einem Gesunden. Eine OR > 10 gilt dabei als exzellentes Testkriterium

Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse unserer Metaanalyse zeigen, dass die serologische Bestimmung des Proteins S100B bei Patienten mit Verdacht auf leichtes SHT im Vergleich zum Goldstandard CCT ein sinnvolles Screeninginstrument darstellen, die CCT aber keinesfalls ersetzen kann. In den Ergebnissen spielen dabei zwei wichtige Aspekte des serologischen Protein-S100B-Tests eine Rolle: Zum einen die Fähigkeit zwischen krank und gesund zu diskriminieren und zum zweiten die Festlegung des Grenzwerts für ein positives pathologisches Testergebnis.

Die Fähigkeit, zwischen krank und gesund zu unterscheiden wird dabei durch den klinischen Anspruch der S100B-Bestimmung als Screeningtest überholt und liegt im sicheren Ausschluss eines therapiebedürftigen SHT. Bei negativem S100B wäre damit eine weitere Diagnostik (z. B. CCT) und/oder Überwachung des Patienten nicht mehr notwendig. Von großer Bedeutung sind daher falsch-negative S100B-Testergebnisse, da sie den Ausschluss eines SHT suggerieren und da-

durch den Patientengefährden. Falsch-negative Testergebnisse lassen sich statistisch aussagekräftig als Sensitivität und LR-darstellen. Dabei hat das Wahrscheinlichkeitsverhältnis LR- im klinischen Alltag eine größere Bedeutung, da es den Effekt eines negativen Testergebnisses auf die Diagnosestellung eines SHT direkt quantifizieren lässt. In der vorliegenden Metaanalyse bedeutet die errechnete kumulative LR- von 0,18 (95%-KI=0,08–0,40), dass die Wahrscheinlichkeit eines negativen S100B-Testergebnisses einer Person mit intrakranieller Verletzungsfolge und pathologischer CCT gegenüber einer gesunden Person 5,6-mal niedriger ist. Dabei gilt eine LR- von < 0,2 als akzeptables diagnostisches Kriterium mit hoher Testgüte [15]. Beachtet man allerdings das KI, so variiert die LR- mit 95% Wahrscheinlichkeit im Bereich 0,08–0,40. Dies bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit eines negativen Testergebnisses bei einer erkrankten gegenüber einer gesunden Person schlechtestenfalls nur mehr 2,5-mal niedriger ausfällt. Berücksichtigt man nun noch die Häufigkeit (Prävalenz) einer Erkrankung oder Verletzung, lässt sich über

das Chancenverhältnis (OR) eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit eines Testergebnisses ableiten. Im klinischen Alltag kann dies von Bedeutung sein, da durch eine niedrige Prävalenz (seltenes Ereignis) die Wahrscheinlichkeit unabhängig von der Testgüte (z. B. LR) entsprechend größer oder geringer ausfällt. In der vorliegenden Metaanalyse beträgt unter Berücksichtigung der niedrigen Prävalenz (Median 11%; 95%-KI=5–16) und der kumulativen LR- von 0,18 die Wahrscheinlichkeit einer pathologischen CCT trotz negativen S100B-Testergebnisses 2%. Dies bedeutet im schlechtesten Fall, jeder 50. Patient mit leichtem SHT und intrakranieller Verletzungsfolge würde mit dem S100B-Test nicht erkannt werden.

Die Festlegung des Grenzwerts und damit die Definition eines positiven Protein-S100B-Testergebnisses nach leichtem SHT erfolgte in den ausgewerteten Studien unterschiedlich und basiert z. T. auch auf bereits veröffentlichten Untersuchungsergebnissen. Lediglich in 4 Studien wurde eine AUC („area under the curve“) von 0,72–0,88 für ROC-Kurven in Abhängigkeit der gemessenen S100B-Wer-

Tab. 5 Pathologische CT Schädel-Befunde trotz negativem Protein-S100B-Testergebnis bei leichtem SHT

Autor	Befund CT Schädel	Anmerkung
Biberthaler et al. 2006 [3]	1. Fragliche Fissur an der linken frontalen Schädelkalotte als Fraktur gewertet, ohne Nachweis einer intrakraniellen Verletzungsfolge	Keine therapeutische Relevanz
Ingebrigtsen et al. 2000 [13]	2. Keine Angaben	S100B-Abnahme 7 h nach Unfallereignis, Grenzwert 0,2 µg/l, therapeutische Relevanz unklar
Morochovic et al. 2009 [17]	3. Epidurales Hämatom 4. minimale Subarachnoidalblutung 5. subdurales Hämatom	S100B-Abnahme 4,5 h nach Unfallereignis, neurochirurgische Intervention 13 Tage nach Unfallereignis S100B-Abnahme 2 h nach Unfallereignis, komplette spontane Remission innerhalb von 6 Tagen S100B-Abnahme 3 h nach Unfallereignis, neurochirurgische Intervention 17 Tagen nach Unfallereignis
Müller et al. 2007 [18]	6. Kleine zerebrale Kontusion	S100B-Abnahme 65 min nach Unfallereignis, keine therapeutische Relevanz
Romner et al. 2000 [21]	7. Frontale zerebrale Kontusionen 8. minimale Subarachnoidalblutung	S100B-Abnahme 1 und 7 h nach Unfallereignis, Grenzwert 0,2 µg/l, therapeutische Relevanz unklar

te angegeben [3, 4, 18, 19]. In den vorliegenden Studien lag der S100B-Grenzwert zwischen 0,10–0,20 µg/l. Da die Sensitivität und Spezifität eines Tests von dessen Grenzwert abhängen, variierten diese entsprechend. Je empfindlicher, sensitiver der Screeningtest, desto höher die falsch-positive Rate der Testergebnisse.

Da das größte Potenzial der Protein-S100B-Bestimmung bei Patienten mit leichtem SHT als vorgeschalteter Screeningtest in seiner Vorhersagekraft zum **Ausschluss** einer relevanten intrakraniellen Verletzung liegt, ist eine Sensitivität von 100% wünschenswert. In den von uns ausgewerteten 8 relevanten Studien lagen die Sensitivitäten jedoch zwischen 83–100%. Zu den insgesamt 8 Patienten mit pathologischer CCT, die mittels S100B-Test nicht erkannten wurden, lagen detaillierte Angaben bei 5 Patienten vor: 3 Patienten ohne interventionsbedürftige intrakranielle Verletzungsfolgen, 2 Patienten neurochirurgisch interventionsbedürftig 13 bzw. 17 Tage nach Unfallereignis wegen klinischer Verschlechterung [3, 17, 18]. Bei den übrigen 3 Patienten lagen keine Angaben bezüglich einer therapeutischen Relevanz vor, der S100B-Testgrenzwert lag hier jedoch bei höheren 0,2 µg/l ([13, 21], **Tab. 5**). Damit relativieren sich die in der Literatur beschriebenen falsch-negativen Ergebnisse des S100B-Tests deutlich.

Die von uns ausgewerteten 8 relevanten Studien wiesen z. T. eine deutliche Heterogenität auf. Gründe für diese Heterogenität können neben zu fälligen Abweichungen auch in klinischen und methodischen Faktoren begründet liegen. Zu

den klinischen Faktoren zählen hierbei unterschiedliche Studienpopulationen, unterschiedliche Testverfahren, unterschiedliche Grenzwerte des verwendeten Testverfahrens, unterschiedliche Testbedingungen (Abnahmezeitpunkt S100B, Zeitpunkt Referenztest CCT, Durchführung und Befundung Referenztest CCT) und unterschiedliche Nachbeobachtungszeiträume. Zu den methodischen Faktoren zählen unterschiedliches Studiendesign und unterschiedliche Studienqualität [25]. In der vorliegenden Metaanalyse waren zwischen den ausgewerteten Studien deutliche Unterschiede bezüglich ihrer klinischen und methodischen Faktoren vorhanden, die bei der Interpretation der Ergebnisse und ihrer Übertragung in die klinische Praxis zu berücksichtigen sind ([3, 4, 5, 13, 17, 18, 19, 21], **Tab. 2, 3**).

In den aktuellen Empfehlungen des ACEP und des CDC wird unter Berücksichtigung der 2007 verfügbaren Literatur empfohlen, bei Patienten mit isoliertem, leichtem SHT (GCS=14–15 Punkte) und einem innerhalb von 4 Stunden nach dem Unfallereignis gemessenen S100B-Serumwert von <0,1 µg/l den Verzicht auf eine CCT zu erwägen. Allerdings liegt bisher noch keine klinische Zulassung des S100B-Tests der „Food and Drug Administration“ (FDA) vor. Während eine evtl. bestehende Alkoholintoxikation die Testeigenschaften nicht zu beeinflussen scheint, können signifikante extrakranielle Verletzungen das Testergebnis im Sinne eines erhöhten S100B-Werts verfälschen und damit die Spezifität des Tests entsprechend senken. Der Test sollte daher nicht

bei Mehrfachverletzten angewandt werden. Insgesamt wird in den Empfehlungen aber auch betont, dass mittels S100B-Bestimmung die Anzahl notwendiger CCT um 30% gesenkt werden kann. Der S100B-Test wird außerdem objektiver eingeschätzt, als die bisher etablierten klinischen Indikatoren für eine CCT, wie beispielsweise Kopfschmerz oder Amnesie [2, 14].

Einschränkungen dieser Metaanalyse betreffen hauptsächlich die Literaturrecherche, da wir ausschließlich Publikationen in englischer oder deutscher Sprache berücksichtigten. Da bei unserer Literatursuche jedoch lediglich 8 der initial gefundenen 76 Veröffentlichungen die Einschlusskriterien erfüllten, dürfte die Anzahl weiterer potenziell relevanter Publikationen, die ebenfalls die Einschlusskriterien erfüllen müssten, entsprechend gering sein. Damit sinkt auch die Wahrscheinlichkeit einer Änderung unserer Ergebnisse durch einen evtl. nicht berücksichtigten Artikel entsprechend.

Fazit für die Praxis

Patienten mit leichtem SHT und potenziell fatalen intrakraniellen Verletzungsfolgen sind alleine durch Anamneseerhebung und klinische Untersuchung nicht sicher zu identifizieren. Die serologische Protein-S100B-Bestimmung kann dabei aufgrund ihrer hohen Sensitivität als vorgeschalteter Screeningtest hilfreich sein, Patienten mit erhöhtem Risiko für eine intrakranielle Verletzungsfolge zu identifizieren und einer weiteren Diagnos-

tik, der CCT, zuzuführen. Dadurch könnten auch überflüssige CCT-Untersuchungen und damit letztlich Belastungen für Patienten und Ressourcen vermieden werden.

Korrespondenzadresse

Dr. B.A. Leidel

Interdisziplinäre Rettungsstelle /
Notfallaufnahme und Aufnahmestation,
Campus Benjamin Franklin,
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin
bernd.a.leidel@charite.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Ades AE, Higgins JPT (2005) The interpretation of random-effects meta-analysis in decision models. *Med Decis Making* 25:646–654
- American College of Emergency Physicians/Centers for Disease Control and Prevention (2008) Practice Resources. Clinical Policies – Mild traumatic brain injuries. ACEP, Washington, DC. <http://www.acep.org>, abgerufen am 30.04.2010
- Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer KJ et al (2006) Serum S100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study. *Shock* 25(5):446–453
- Biberthaler P, Mussack T, Kanz KG et al (2004) Identifikation von Hochrisikopatienten nach leichtem Schädel-Hirn-Trauma. Messung des neuroglialen Proteins S100. *Unfallchirurg* 107(3):197–202
- Biberthaler P, Mussack T, Wiedemann E et al (2001) Evaluation of S100b as a specific marker for neuronal damage due to minor head trauma. *World J Surg* 25(1):93–97
- Cochrane Collaboration (2010) Handbook for DTA Reviews. Diagnostic Test Accuracy Working Group. CC, Oxford. <http://www.srdta.cochrane.org/handbook-dta-reviews>, abgerufen am 30.04.2010
- Der Simonian R, Laird N (1986) Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clin Trials* 7:177–188
- Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (2007) Leitlinie Schädel-Hirn-Trauma im Erwachsenenalter. Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie, Berlin. <http://www.leitlinien.net>, abgerufen am 30.04.2010
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2008) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie – Leichtes Schädel-Hirn-Trauma. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Mannheim. <http://www.leitlinien.net>, abgerufen am 30.04.2010
- Deville WL, Buntinx F, Bouter LM et al (2002) Conducting systematic reviews of diagnostic studies: didactic guidelines. *BMC Med Res Methodol* 2:9
- Egger M, Davey Smith G, Schneider M et al (1997) Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 315:629–634
- Gavaghan DJ, Moore AR, McQay HJ (2000) An evaluation of homogeneity tests in meta-analysis in pain using simulations of patient data. *Pain* 85:415–424
- Ingebrigtsen T, Romner B, Marup-Jensen S et al (2000) The clinical value of serum S100 protein measurements in minor head injury: a Scandinavian multicenter study. *Brain Inj* 14(12):1047–1055
- Jagoda AS, Bazarian JJ, Bruns JJ et al (2008) Clinical policy: neuroimaging and decisionmaking in adult mild traumatic brain injury in the acute setting. *Ann Emerg Med* 52:714–748
- Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL (1994) Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *J Am Podiatr Med Assoc* 27:1:703
- Meads CA, Davenport CF (2009) Quality assessment of diagnostic before-after studies: development of methodology in the context of a systematic review. *BMC Med Res Methodol* 9:3
- Morochovic R, Racz O, Kitka M et al (2009) Serum S100B protein in early management of patients after mild traumatic brain injury. *Eur J Neurol* 16:1112–1117
- Müller K, Townend W, Biasca N et al (2007) S100B serum level predicts computed tomography findings after minor head injury. *J Trauma* 62(6):1452–1456
- Poll-de-Figueiredo LF, Biberthaler P, Simano Filho C et al (2006) Measurement of S100B for risk classification of victims sustaining minor head injury: first pilot study in Brazil. *Clinics* 61(1):41–46
- Rickels E (2009) Diagnostik und Therapie von Schädel-Hirn-Traumen. *Chirurg* 80:153–163
- Romner B, Ingebrigtsen T, Kongstad P, Borgesen SE (2000) Traumatic brain damage: serum S100 protein measurements related to neuroanatomical findings. *J Neurotrauma* 17(8):641–647
- Stein SC (2001) Minor head injury: 13 is an unlucky number. *J Trauma* 50:759–760
- Steme JAC, Egger M (2001) Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: Guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol* 54:1046–1055
- Steme JAC, Egger M, Davey-Smith G (2001) Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ* 323:101–105
- Thompson SG (1994) Why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated. *BMJ* 309:1351–1355
- Townend W, Dibble C, Abid K et al (2006) Rapid elimination of protein S100B from serum after minor head trauma. *J Neurotrauma* 23:149–155
- Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB et al (2003) The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 3:25

Eidesstattliche Versicherung

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand