

Aus der chirurgischen Klinik und Poliklinik Innenstadt der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Wolf Mutschler

Diagnostische Wertigkeit des Serumproteins S-100 für
potentielle neurologische Spätkomplikationen nach leichtem
Schädel-Hirn-Trauma

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

Vorgelegt von
Christina Melzer
aus Weilheim
2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Peter Biberthaler

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Aurelia Peraud

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. T. Vogel

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

Tag der mündlichen Prüfung: 25.11.2010

Gliederung

1	Einleitung	1
2	Fragestellung	8
3	Material und Methoden	9
3.1	Patientenkollektiv	9
3.2	Klinische Parameter bei Aufnahme	10
3.2.1	Anamnese und klinische Untersuchung	10
3.2.2	Labor	10
3.2.2.1	Testsystem	11
3.2.3	Bildgebende Diagnostik	12
3.3	Nachuntersuchung	13
3.3.1	Rivermead Postconcussion Symptoms Questionnaire (RPQ)	13
3.3.2	Klinische Nachuntersuchung	14
3.3.2.1	Neurologische Untersuchung	14
3.3.2.2	Strukturiertes Interview zur Diagnose der Demenz vom Alzheimerotyp, Multiinfarktdemenz und Demenzen anderer Ätiologie (SIDAM)	15
3.4	Statistische Methoden	16
4	Ergebnisse	17
4.1	Demographische und epidemiologische Daten	17
4.1.1	Patientenkollektiv	17
4.1.2	Unfallmechanismus	19
4.1.3	Aufnahmeparameter	20
4.2	Post Concussion Syndrom (PCS)	25
4.2.1	Klinische Symptome bei Aufnahme	25
4.2.2	Neurologisches Outcome nach 3 Monaten	28

4.3	S-100	32
4.3.1	Post Concussion Syndrome	32
4.3.2	Neurologische Teilleistungsstörungen nach 3 Monaten	36
4.3.3	Kognitive Störungen anhand standardisierter Tests	40
5	Diskussion	42
5.1	Demographische und epidemiologische Daten	42
5.1.1	Patientenkollektiv	42
5.1.2	Unfallmechanismus	43
5.1.3	Aufnahmeparameter	43
5.2	Post Concussion Syndrom (PCS)	46
5.2.1	Klinische Symptome bei Aufnahme	47
5.2.2	Neurologisches Outcome nach 3 Monaten	50
5.3	S-100	54
5.3.1	Post Concussion Syndrome	54
5.3.2	Neurologische Teilleistungsstörungen nach 3 Monaten	60
5.3.3	Kognitive Störungen anhand standardisierter Tests	62
6	Zusammenfassung	64
7	Literaturverzeichnis	66
8	Anhang	78
9	Danksagung	80

1 Einleitung

Schädel-Hirn-Traumen (SHT) zählen zu den häufigsten Verletzungen unfallchirurgischer Patienten. Jährlich kommt es allein in Deutschland durchschnittlich zu 200.000 bis 1.000.000 Schädel-Hirn-Traumen [10]. Hauptursache sind meist Verkehrsunfälle, aber auch Arbeitsunfälle, Sport- und Freizeitunfälle, tätliche Auseinandersetzungen und zufällige Stürze. Den größten Anteil haben dabei die leichten Schädel-Hirn-Traumen (SHT°I). Häufig sind hier vor allem junge Patienten betroffen. Bleibende Behinderungen sowie vorübergehende Arbeitsunfähigkeit machen das Krankheitsbild mit seinen Folgen zu einem wichtigen gesundheitspolitischen Problem [15, 16, 50].

Unter einem Schädel-Hirn-Trauma versteht man eine Gewalteinwirkung auf den knöchernen Schädel, die eine zerebrale Funktionsstörung mit oder ohne morphologischem Korrelat zur Folge hat. Dabei kann es zu primären oder sekundären Verletzungen kommen. Prinzipiell können alle Läsionen reversibel oder von Anfang an irreversibel sein. Verändern die initial gesetzten Schäden im Verlauf ihre Größe nicht, spricht man von primär traumatischen Schäden. Zu den primären Verletzungen beim Schädel-Hirn-Trauma zählen Weichteilverletzungen, Schädelfrakturen, Hirnsubstanzschädigungen, Verletzungen hirnversorgender Gefäße und intrakranielle Blutungen. Sekundäre Hirnschädigungen können sich der Pathophysiologie nach, durch posttraumatische Blutungen, sekundär entwickelte Kontusionen, hypoxische Penumbrazonen oder erhöhte intrazerebrale Drücke (ICP) entwickeln. Die Folge von sekundären Hirnschädigungen ist meist eine Zunahme herdförmiger Ischämien, aus denen in der Regel auch eine Zunahme der Kontusions- bzw. Penumbrazonen resultiert. Da der im Augenblick des Traumas entstehende Primärschaden (z.B. Kontusion) einer Therapie nicht zugänglich ist, sollte es das Ziel aller diagnostischen und therapeutischen Bemühungen sein, den sog. „zerebralen Sekundärschaden“ möglichst frühzeitig zu erfassen und adäquat zu behandeln. Diese Strategie ist von überragender Relevanz, da Dauer und Schwere sekundärer zerebraler Insulte das neurologische Endergebnis maßgeblich beeinflussen. Insgesamt können diese mechanischen Veränderungen reaktive Veränderungen an den Axonen hervorrufen und schrittweise zu einem Anschwellen der Axone und schließlich zur Degeneration der Axone führen. Diese Entwicklung kann aber schon vor dem Anschwellen zum Stillstand kommen und somit ohne bleibende strukturelle Schäden abklingen [7].

Klassisch wird das Schädel-Hirn-Trauma mit ansteigendem Schweregrad der Verletzung in Contusio capitis (Schädelprellung), Commotio cerebri (Gehirnerschütterung), Contusio cerebri (Gehirnprellung) und Compressio cerebri (Massenverschiebung verbunden mit Hirndruck) eingeteilt. Wobei bei einer Contusio capitis der neurologische Befund normal ist und weder Bewusstlosigkeit, noch Amnesie oder psychische Veränderungen vorkommen. Bei einer Commotio cerebri bzw. einem leichten Schädel-Hirn-Trauma tritt eine kurze Bewusstlosigkeit auf, die eine viertel Stunde nicht überschreitet. In vielen Fällen liegt eine retrograde und teilweise auch eine anterograde Amnesie vor und praktisch immer sind vestibuläre und vegetative Symptome, wie Schwindel, Übelkeit oder Erbrechen vorhanden. Unter einer Contusio cerebri bzw. einem schweren Schädel-Hirn-Trauma versteht man eine traumatische Parenchymschädigung des Gehirns. Diese tritt mit oder ohne Bewusstlosigkeit auf. Die Bewusstlosigkeit überschreitet dabei die Dauer von 15 Minuten. Bei einer Contusio cerebri ohne Verlust des Bewusstseins lassen vor allem anhaltende Symptome, wie Kopfschmerzen oder Schwindel auf diese schließen [6]. Da es nach einem ersten Trauma durch die bereits vorhandene Beeinträchtigung der Autoregulation des zerebrovaskulären Systems zu einem malignem Hirnödem kommen kann, ist es besonders wichtig auf das Auftreten dieser Symptome zu achten. Unter der schwersten Form, einer Compressio cerebri versteht man Hirnschäden infolge einer Herniation des Gehirns [6, 71]. Diese wird auch oft als akutes sekundäres Mittelhirnsyndrom, bzw. als Bulbärhirnsyndrom bezeichnet. Teil der Klinik sind zum einen Veränderungen der Bewusstseinslage über Somnolenz zu Sopor und Koma, sowie Veränderungen der Körpermotorik, der Okulomotorik und der Reaktion auf Schmerzreize [6, 48].

Neben dieser klassischen, eher von pathologischen Untersuchungen geprägten Einteilung wird in der Klinik häufig die von Tönnis und Loew 1953 erstmals publizierte, und seither durch mehrere Autoren angepasste klinische Einteilung des Schädel-Hirn-Traumas verwendet [91]. Hierbei unterscheidet man zwischen

- leichtem,
- mäßigen und
- schwerem Schädel-Hirn-Trauma.

Die derzeitige Grundlage dieser Einteilung ist das posttraumatische neurologische Erscheinungsbild, welches mittels des Glasgow-Coma-Scale (GCS) Scores ausgedrückt wird:

- SHT °I: 13-15 Punkte,
- SHT °II: 9-12 Punkte und
- SHT °III: 3-8 Punkte.

Die Glasgow Coma Scale (GCS), eingeführt von Jenett und Teadsdale [29, 89], hat sich international zur Feststellung der Schwere eines Schädel-Hirn-Traumas durchgesetzt. Sie überprüft drei Grundreaktionen des Wachbewusstseins: das Augenöffnen, die sprachliche Antwort und die motorische Reaktion. Für das Öffnen der Augen gibt es maximal 4 Punkte, für die verbale Antwort maximal 5 Punkte und für die motorische Reaktion maximal 6 Punkte (Tab.1).

Augenöffnen:		Verbale Reaktion:		Motorische Reaktion:	
Spontan	4	Orientiert; prompt	5	Gezielte Bewegungen	6
Aufforderung	3	Desorientiert	4	Gezielte Abwehr von Schmerz	5
Schmerz	2	Inadäquat	3	Ungezielte Abwehr von Schmerz	4
Keine Reaktion	1	Unverständliche Laute	2	Beugemechanismen	3
		Keine verbale Reaktion	1	Streckmechanismen	2
				Keine Reaktion	1

Tab. 1 Glasgow Coma Scale (GCS)

Die GCS dient der Beurteilung und Verlaufsbeobachtung der Bewusstseinslage der Patienten und ist einer der international am häufigsten verwendeten Parameter zur Einschätzung des Schweregrades eines Schädel-Hirn-Traumas. Der Gesamtwert, der zwischen 15 und 3 Punkten liegt wird mittels dem, in Tabelle 1 dargestellten Punktesystem ermittelt. Werte zwischen 13 und 15 entsprechen einem leichten, 12 bis 9 einem mittelschweren und 8 bis 3 einem schweren Trauma [29]. Bei 8 oder weniger Punkten ist von einer schweren Funktionsstörung des Gehirns auszugehen und es besteht die Gefahr von lebensbedrohlichen Atmungsstörungen, so dass bei einem GCS kleiner oder gleich 8 eine Sicherung der Atemwege durch Intubation erforderlich ist. Die GCS hat sich in der Schädel-Hirn-Trauma Diagnostik bewährt, da sie ohne spezielle Hilfsmittel den Augenblickzustand des Traumatisierten charakterisiert. Viele Studien haben gezeigt, dass der initiale GCS Wert den

weiteren klinischen Verlauf eines Patienten beschreiben kann [29, 26]. Es wird ein Zusammenhang zwischen dem GCS Wert und der Mortalität beschrieben. Von einem schlechten Verlauf ist meist ab Werten von kleiner oder gleich 8 auszugehen. Dennoch beschreibt ein niedriger GCS Wert nicht immer den Verlauf eines schweren Schädel-Hirn-Traumas. Auch SHT Patienten mit Werten zwischen 3 und 5 können sich vollständig erholen [29, 93]. Für Patienten mit leichtem Schädel-Hirn-Trauma d.h. initialen GCS Werten von 13-15 Punkten ist der klinische Verlauf meist unproblematisch und eine vollständige Genesung die Regel [22, 29]. Doch auch hier können schwerwiegenden Komplikationen auftreten. Die Verlaufsbeobachtung des Bewusstseins ist dabei von entscheidender Bedeutung. Die GCS ist ein wichtiger Parameter in der Akut- und Verlaufsdiagnostik von Schädel-Hirn-Traumen [26, 93].

Von den 200.000 bis 1.000.000 jährlichen Schädel-Hirn-Traumen in Deutschland hat das leichte Schädel-Hirn-Trauma mit bis zu 80% den größten Anteil. Das entspricht 160.000 bis 800.000 Fällen alleine in Deutschland [46, 77]. Deshalb ist gerade das leichte SHT von großer medizinischer, aber auch sozioökonomischer Bedeutung [13, 15, 16, 17, 22, 34, 50].

Das leichte Schädel-Hirn-Trauma oder Schädel-Hirn-Trauma 1. Grades (SHT°I) kann als kurzdauernde funktionelle Störung des Gehirns aufgefasst werden. Es ist durch einen initialen Glasgow Coma Scale Score von 13-15 Punkten und dem Auftreten eines oder mehrerer Symptome, wie retrograde und/oder anterograde Amnesie, kurzzeitige Bewusstlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindel definiert [6, 46, 77]. Die Anzahl intrakranieller Folgen des Traumas, wie z.B. epi-, subduraler oder subarachnoidaler Blutungen liegt bei einer sehr geringen Prozentzahl [83] für dieses Kollektiv.

Schon immer stellte gerade die inhomogene Gruppe des leichten Schädel-Hirn-Traumas ein Problem sowohl in der initialen diagnostischen Abklärung, als auch in der späteren Weiterbehandlung dar [52, 78, 88]. Für die Diagnostik von mittleren und schweren SHT wird bei allen Patienten eine kraniale Computertomographie (CCT) durchgeführt. Da allerdings nur ca. 5% der leichten SHT von einer posttraumatischen intrakraniellen Läsion bedroht sind, wird die Frage nach der Routine-CCT in dieser Gruppe kontrovers diskutiert [10, 33, 61, 83]. Diese Gruppe bildet aufgrund ihrer hohen Patientenzahl den größten Anteil und führt daher bei einem routinemäßigen Einsatz der CCT zu finanziellen und logistischen Problemen. Dabei spielen nicht nur die direkten Kosten für die Durchführung der Behandlung, sondern auch die indirekten Aufwendungen für zum Beispiel eine vorübergehende Arbeitslosigkeit oder die ambulante Weiterbehandlung eine entscheidende Rolle [13].

Die klinische Diagnostik in dieser Gruppe wird häufig dadurch erschwert, dass ca. 50% der SHT^oI Patienten meist durch Alkohol intoxikiert sind [85]. Eine exakte neurologische Beurteilung durch die GCS ist in diesen Fällen oft nicht möglich und die reduzierten Werte können selten traumarelevanten Läsionen zugeordnet werden.

Während die meisten Patienten nach einem leichten Schädel-Hirn-Trauma innerhalb von 1-2 Wochen voll genesen, leiden einige über einen längeren Zeitraum nach dem Trauma an größtenteils neurologischen Symptomen. Diese treten in der Regel nicht monosymptomatisch auf, sondern sind Teil eines Symptomkomplexes, der als **chronisches posttraumatisches Syndrom** bekannt ist (ICD 10: F 07.2). Hauptsächlich geprägt wird es von vegetativen, sensorischen und neurasthenischen Beschwerden, die **Post Concussion Syndrom (PCS)** genannt werden [19, 50, 53, 57, 75]. Dazu zählen unter anderem Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Konzentrationsschwäche, Schlafstörungen, Müdigkeit, Reizbarkeit und Lichtempfindlichkeit [15, 53]. Die Bedeutung des Post Concussion Syndrom (PCS) wurde erst in den letzten Jahren eingehender diskutiert und untersucht [20, 28, 34, 57, 75]. Die Häufigkeit solcher neuropsychologischer Störungen bei Patienten nach einem leichtem Schädel-Hirn-Trauma wird in der Literatur kontrovers diskutiert und liegt zwischen 20% und 50% [34, 66, 87]. Für Deutschland bedeutet dies bis zu 160.000 Fälle pro Jahr. Damit stellt das Syndrom nicht nur ein medizinisches, sondern auch ein volkswirtschaftliches Problem dar. Gerade wegen der Vielzahl an Patienten führen längerandauernde Beschwerden mit teils vorübergehender Arbeitsunfähigkeit oder eingeschränkte Arbeitsfähigkeit zu einer nicht unerheblichen Belastung für die Gesellschaft [16, 84].

Als prognostisch ungünstige Faktoren für die Entstehung des PCS werden ernsthafte zusätzliche unfallbedingte Verletzungen, SHT in der Vorgeschichte, positive Kopfschmerzanamnese, Neigung zu depressiver Verstimmung, zu erhöhtem Angstniveau sowie zu affektiven und vegetativen Beschwerden, erhöhtes Stressniveau zum Unfallzeitpunkt, niedriger sozioökonomischer Status, sekundäre soziale Probleme und anhängige Rechtsstreitigkeiten beschrieben [39].

Aufgrund der Kombination aus großer Anzahl von Patienten und heterogenem klinischem Bild hat sich die initiale Diagnostik des PCS als anspruchsvoll erwiesen. Hierbei werden unterschiedliche Untersuchungsmethoden, wie Fragebögen oder klinisch-neurologische Untersuchungen, sowie die Kombination daraus verwendet. Das wesentliche Problem in der frühen Diagnostik des PCS ist die Heterogenität der Symptome. Daher versuchen unterschiedliche standardisierte Fragebögen diese heterogenen Symptome zu prüfen.

Beispielhaft sind hier zu nennen die Mild Traumatic Brain Injury Symptom Checklist, die Brain Injury Check List, die European Head Injury Evaluation Chart oder das Sport Concussion Assessment Tool, sowie der Rivermead Postconcussion Symptom Questionnaire [43]. Nachteilig an diesen Fragebögen ist, dass das Ausfüllen langwierig ist und die Befunde teilweise viel Erfahrung bei der Interpretation der Antworten voraussetzt. Somit wäre ein zusätzlicher quantitativer Parameter, der direkt nach dem Unfall aus dem Blut gewonnen werden könnte von großer klinischer Bedeutung. Daher sollen im Folgenden kurz bestehende Erkenntnisse behandelt werden:

In der Diagnostik von Schädel-Hirn-Traumen nimmt die Bedeutung hirnspezifischer Marker immer mehr zu [35, 68, 69]. In der jüngsten Literatur gibt es deutliche Hinweise darauf, dass der serologischen Bestimmung der Beta-Form des calciumbindenden Proteins S-100, das von Astrogliazellen im gesamten Zentralen Nervensystem freigesetzt wird, hohe diagnostische Wertigkeit besitzt [68, 84, 95].

Nach einer Hirnschädigung kommt es zur Freisetzung von S-100 Protein aus den Gliazellen. Im Serum gesunder Kontrollpersonen ist seine Konzentration nur gering. Es wird jedoch zum Beispiel bei posttraumatischen intrakraniellen Läsionen vermehrt freigesetzt und kann im Blut nachgewiesen werden [9, 32, 66, 68]. Dabei wird durch das Trauma die Integrität der Blut-Hirn-Schranke vorübergehend aufgehoben, und das Protein tritt in die systemische Zirkulation über [10]. Dieser Anstieg der Konzentration des S-100 im Blut kann diagnostisch genutzt werden. Aufgrund früherer Studien ist von einem Zusammenhang zwischen der Höhe des glialen Proteins S-100 und dem Ausmaß der Verletzung auszugehen [10, 45, 60, 66, 70, 74].

Dabei dient das S-100 nicht nur der Prognose von schwergradigen Schädel-Hirn-Traumen, sondern auch als Marker zur Identifikation von Hochrisikopatienten innerhalb der Gruppe von SHT^oI Patienten. Das S-100 besitzt einen hohen negativen Vorhersagewert, durch den ein leichtes Schädel-Hirn-Trauma innerhalb weniger Stunden nach dem Trauma mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann [10, 38].

Das S-100 ist ein neurogliales Protein, das zur Familie der kalziumspeichernden Proteine zählt. Es ist ein kleines dimeres Protein mit einem Molekulargewicht von ungefähr 10,5 (Monomer) kD. Seinen Namen trägt es von der chemischen Eigenschaft, selbst in hundertprozentig gesättigter Ammoniumsulfatlösung löslich zu bleiben. Vom englischen „soluble in 100% ammoniumsulfate“ wird seine Bezeichnung „S-100“ abgeleitet. Die ersten

entdeckten Formen waren das S-100A1 (α) und S-100B (β), die von Moore 1965 [58] in einer unfraktionierten Lösung isoliert werden konnten. Inzwischen sind mindestens 21 Isoformen der S-100 Familie bekannt. Sie sind aufgrund ihrer kalziumbindenden Eigenschaften und in ihrer Funktion als intrazelluläre Kalziumrezeptormoleküle an der Regulation der Zellfunktion beteiligt. Die meisten der S-100 Proteine besitzen die ausgeprägte Eigenschaft Dimere zu bilden. Durch ihr häufiges Vorkommen im Nervensystem und der beschränkten Sensibilität, der damals verfügbaren immunchemischen Nachweismethoden, wurde S-100 lange Zeit als ein hirnspezifisches Protein erachtet, das auf die glialen Zellen des zentralen Nervensystems beschränkt zu sein schien. Im Jahre 1981 konnte allerdings erstmals auch der S-100 Nachweis im normalen menschlichen Hautgewebe geführt werden.

Die derzeit beschriebenen S-100 Proteine bestehen aus Polypeptidketten α und β , die hauptsächlich in 3 Isoformen vorkommen:

- S-100 $\alpha\alpha$ (S-100A1), vorwiegend in der glatten Muskulatur, in Kardiomyozyten, in der Niere und in Speicheldrüsen.
- S-100 $\beta\beta$ (S-100B) in hohen Konzentrationen in astroglialen Zellen des zentralen Nervensystems, in mäßigen Konzentrationen in den Schwann-Zellen des peripheren Nervensystems und in geringen Konzentrationen in Melanozyten, Chondrozyten, Adipozyten und Langerhans-Zellen.
- S-100 $\alpha\beta$ (S-100A) wird auch im ZNS exprimiert, trägt allerdings dort zum Gesamtanteil an S-100 Protein im Vergleich zu S-100B lediglich ca. 5% bei [10, 27, 66].

Sowohl Glia- als auch Schwann-Zellen exprimieren S-100-Untergruppen B und A1 wenn sie beschädigt oder zerstört werden. Da die normalerweise fest verschlossene Blut-Hirn-Schranke durch das Trauma temporär unterbrochen wird, gelangt S-100 in den Kreislauf. Die Öffnung findet zum Zeitpunkt des Traumas statt, und deshalb können S-100 Werte bereits innerhalb von Minuten nach dem Trauma gemessen werden. Im Gegensatz zu schweren Schädel-Hirn-Traumen, bei denen die Blut-Hirn-Schranke für einen längeren Zeitraum geöffnet sein kann und S-100 folglich kontinuierlich ausgeschüttet wird, ist es bei leichten Traumen nur ein einmaliges Ereignis. Die physiologische Halbwertszeit des S-100 Proteins liegt bei etwa 1 ½ Stunden. Deshalb sollten S-100 Werte innerhalb von 4 Stunden nach dem Trauma gemessen werden [10, 45].

2 Fragestellung

Die Ausbildung eines Post Concussion Syndrom (PCS) nach einem leichten Schädel-Hirn-Trauma ist ein relevantes Problem sowohl für die behandelnden Ärzte, als auch für die Betroffenen. Bisher gibt es nur wenige Möglichkeiten, in den Notaufnahmen Vorhersagen über die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines PCS zu treffen. In diesem Zusammenhang wurde in der jüngeren Literatur ein neuroglialer Serummarker (S-100) als potentieller Schadenparameter nach einem Schädel-Hirn-Trauma diskutiert [20, 32, 76, 96]. Bisher ist es jedoch unbekannt, ob anhand der initialen S-100 Konzentration ein Einfluss auf folgende posttraumatisch relevante neurologische Folgezustände nachgewiesen werden kann. Daher ist das Ziel der vorliegenden Untersuchung anhand von Patienten nach leichtem Schädel-Hirn-Trauma zu überprüfen, ob

- das Auftreten des PCS anhand des initialen S-100 bestimmt werden kann,
- potentielle neurologische Teilleistungsstörungen sich anhand eines initial erhöhten S-100 abzeichnen,
- leichte kognitive Beeinträchtigungen anhand eines standardisierten Tests (SIDAM/MMT) mittels S-100 identifiziert werden können.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende Studie wurde von Juni 2003 bis September 2003 an der Chirurgischen Klinik – Innenstadt der LMU München durchgeführt. Die Untersuchung wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität begutachtet und befürwortet (AZ:247/03).

Einschlusskriterien:

In die Studie wurden 169 Patienten beider Geschlechter im Alter von 18-75 Jahren eingeschlossen, welche mit den folgenden Symptomen in die Notaufnahme der Chirurgischen Klinik Innenstadt eingeliefert wurden:

- positive Trauma Anamnese
- Aufnahme im Zeitintervall ≤ 2 Stunden nach dem Trauma
- GCS 13-15 Punkte
- Eines oder mehrere der folgenden Symptome: Erbrechen, Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerz, anterograde Amnesie, retrograde Amnesie oder kurzzeitige Bewusstlosigkeit
- Negative initiale CCT
- Schriftliche Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien:

Ausgeschlossen wurden Patienten mit positivem CCT, Polytrauma (ISS>16 Punkte), chronisch neuronalen Erkrankungen, wie z.B. Epilepsie oder Demenz.

Das Kollektiv wurde in eine Studiengruppe I, bestehend aus rein isolierten leichten Schädel-Hirn-Traumen und eine Studiengruppe II, bestehend aus leichten Schädel-Hirn-Traumen mit Zusatzverletzungen, wie zum Beispiel Weichteilverletzungen, Luxationen oder Frakturen eingeteilt.

3.2 Klinische Parameter bei Aufnahme

3.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Nach der Aufnahme wurden die mit dem Trauma in Zusammenhang stehenden Patientendaten mittels eines standardisierten Aufnahmebogens der Chirurgischen Klinik des Klinikums Innenstadt erfasst. Im Anschluss an die Aufklärung wurde die Zustimmung, an der Studie teilzunehmen, entweder von den Patienten selbst oder von deren Verwandten bzw. gesetzlichen Vertretern, zum Beispiel im Falle einer Bewusstlosigkeit gegeben. Im Untersuchungsbogen wurden der Unfallzeitpunkt und der Unfallhergang, sowie der Zeitpunkt der Aufnahme in die Ambulanz, der Zeitpunkt der ersten und der zweiten Blutabnahme sowie der Computertomographie festgehalten. Der diensthabende Arzt führte eine standardisierte neurologische Untersuchung durch und dokumentierte die Ergebnisse. Die GCS wurde bei Aufnahme und im stündlichen Verlauf vom Personal der Ambulanz ermittelt. Des Weiteren wurden äußere Verletzungen, häusliche Medikation, chronische Erkrankungen und eventuelle Zusatzverletzungen erfasst. Auf dem Bogen wurden unter anderem für ein Schädel-Hirn-Trauma relevante Symptome wie kurzzeitige Bewusstlosigkeit, retrograde und anterograde Amnesie, Erbrechen, Übelkeit, Schwindel und Kopfschmerzen notiert. Weiterhin wurden Medikamente, welche die Blutgerinnung beeinflussen, Krampfanfälle, Alkohol- oder Drogenintoxikationen erfragt.

Die weitere Behandlung erfolgte nach einem etablierten Algorithmus.

3.2.2 Labor

Allen eingeschlossenen Patienten wurde venöses Blut abgenommen. Neben den Standardlaborparametern in der Diagnostik des Schädel-Hirn-Traumas (Blutbild, Blutgerinnung, Natrium, Kalium, Blutzucker) wurden das gliale Protein S-100, der Kreatininwert und der Blutalkoholgehalt gemessen. Die Blutproben wurden zu Serum verarbeitet und für die spätere Analyse des S-100 Proteins bei -80°C eingefroren. Ebenso wurde mit der zweiten Blutabnahme nach weiteren zwei Stunden verfahren, hierbei wurde nur das S-100 Protein zur Verlaufskontrolle bestimmt. Patienten, bei denen eine Blutentnahme innerhalb von 2 Stunden nach dem Trauma nicht möglich war, wurden wegen der relativ kurzen Halbwertszeit des Proteins ausgeschlossen.

3.2.2.1 Testsystem

Die Proben wurden mittels des neu entwickelten Elecsys-S-100-Tests (Roche Diagnostics) entsprechend den Vorgaben des Herstellers gemessen.

Das Elecsys-Testgerät (Elecsys 1010/2010/MODULAR ANALYTICS E170) ist ein vollautomatischer Immunanalyser, wobei die Nachweisttechnologie auf Elektrochemilumineszenz (ECLIA) beruht. Bei dem hier eingesetzten Test (Elecsys S-100) wird ein Sandwichkomplex aus dem Antigen (S-100) und 2 monoklonalen Antikörpern gebildet. Die Antikörper erkennen die β -Kette innerhalb eines S-100-Dimers. Elecsys ist ein Immunassay für die quantitative in vitro Determination von S-100 (S-100A1B und S-100BB). Die exakte Testzeit beträgt 18 Minuten bei 37°C. Im ersten Inkubationsschritt bildet das Antigen in der Probe (10 μ L) einen Sandwichkomplex sowohl mit einem biotinierten monoklonalen (Maus) S-100 spezifischen Antikörper, als auch mit einem Ruthenium markierten monoklonalen (Maus) S-100 spezifischen Antikörper. Im zweiten Schritt werden streptavidinbeschichtete Mikropartikel hinzugegeben, und der Komplex bindet durch Interaktion zwischen Biotin und Streptavidin an eine feste Phase.

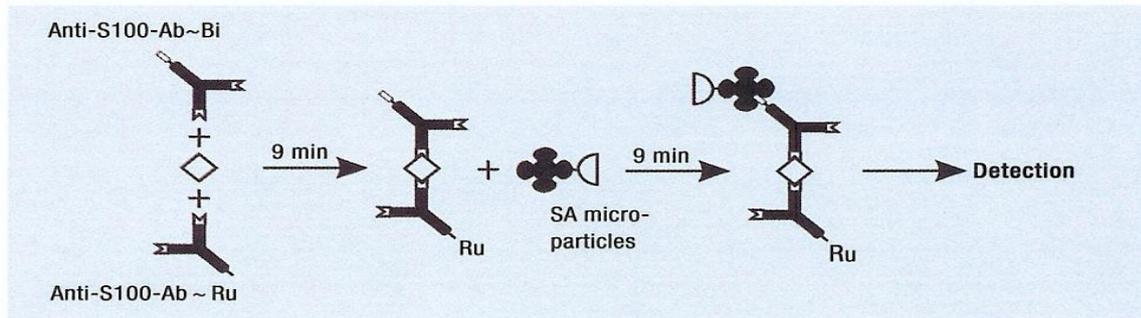


Abb.1

Die elektrochemilumineszenz messende Einheit ist ähnlich einer Fließkammer aufgebaut und besteht im Wesentlichen aus 3 Schritten:

- Der Separation gebundener und ungebundener Substanzen mittels magnetischer Elektrode.
- Der Generation der Elektrochemilumineszenz, die durch Anlage einer Spannung (Volt) ausgelöst wird und deren resultierende Lichtemission mit einem Photomultiplier gemessen wird.

- c) Der Entfernung der Mikropartikel am Ende der Reaktion mittels einer Waschlösung.

Verantwortlich für die Elektrochemilumineszenz ist ein Rutheniumkomplex $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$, der an der Elektrode zu $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{3+}$ oxidiert wird. Gleichzeitig wird ein Tripropylamin TPA zu einem Radikal oxidiert (TPA°), welches spontan ein Proton freisetzt. Das starke Oxidationsmittel $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{3+}$ reagiert mit dem freien Radikal TPA° und bildet den angeregten Zustand des Rutheniumkomplexes $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$, der dann in den Ausgangszustand zurückkehrt und dabei ein Photon abgibt, das bei 620nm (Wellenlänge) messbar ist.

Der Photomultiplier misst die Signalintensität in Relative Light Units (RLU). [72]

Für die, mit der oben beschriebenen Methode gemessenen Werte, wurden für die Studie folgende Grenzwerte für die Einteilung festgelegt [8, 60]. Das Patientenkollektiv wurde in eine S-100 positive (S-100+) und S-100 negative (S-100-) Gruppe eingeteilt. Der Cut-Off-Wert lag bei 0,1µg/l. Der Cut-Off-Wert ist der Wert in einem quantitativen diagnostischen Test, der zwischen zwei Testergebnissen (positiv, negativ) unterscheidet und damit einen Patienten einem der zwei untersuchten Krankheitszuständen (z.B. krank vs. nicht krank bzw. hier S-100 positiv vs. S-100 negativ) zuordnet. Patienten mit Werten größer oder gleich 0,1 µg/l wurden positiv bewertet, solche mit S-100 Werten kleiner 0,1 µg/l als negativ.

3.2.3 Bildgebende Diagnostik

Bei allen Patienten wurde die Indikation zur Craniellen Computer Tomographie (CCT) gestellt. Diese erfolgte im Zeitraum von 30 Minuten nach Aufnahme in die Chirurgische Klinik und innerhalb von zwei Stunden nach dem Verletzungszeitpunkt.

Die Bewertung der CCT (spiral 2/2/4 mm, Sequenz 8/8/8 mm) mit anschließender Rekonstruktion des Knochenfensters (2/2/2 mm) für die Schädelbasis wurde vom diensthabenden Radiologen durchgeführt und in einem standardisierten Befundbogen erfasst. Es wurden relevante posttraumatische Läsionen, wie subarachnoidale Blutungen, epidurale oder subdurale Hämatome, intrazerebrale Blutungen, diffuse Hirnödeme und Schädelfrakturen detektiert. Später erfolgte eine zweite unabhängige Befundung der Tomographie von Fachärzten der Radiologie. Auch dieser Befund wurde in dem Befundbogen festgehalten. Wie in den Einschluss- und Ausschlusskriterien definiert, wurden nur Patienten mit negativem CCT Befund in die vorliegende Studie eingeschlossen.

3.3 Nachuntersuchung

Die aus der Schädel-Hirn-Trauma Datenbank, nach oben genannten Einschlusskriterien ermittelten Patienten, wurden 3 Monate nach dem Trauma angeschrieben. Das Anschreiben informierte die Patienten über den Grund für die Nachuntersuchung und enthielt den Rivermead Postconcussion Symptoms Questionnaire (RPQ), einen Fragebogen über die häufigsten posttraumatischen Beschwerden, sowie einen frankierten Rückumschlag. Mit den Patienten wurde eine Woche nach dem Versand des Briefes telefonisch Kontakt aufgenommen, um einen Termin für die Nachuntersuchung zu vereinbaren.

3.3.1 Rivermead Postconcussion Symptoms Questionnaire (RPQ)

In dieser Arbeit wurde die Diagnose Post Concussion Syndrom (ICD 10: F 07.2) gestellt [99], wenn mindestens drei von sechzehn Symptomen über einen Zeitraum von 3 Monaten nach dem auslösenden Trauma persistieren [34].

Der Rivermead Postconcussion Symptoms Questionnaire (RPQ) (s. Anhang) ist ein standardisierter neuropsychologischer Fragebogen zur Diagnosestellung und Beurteilung der Schwere des Post Concussion Syndroms (PCS). 1995 wurde der RPQ von King et al. [43] zur Erfassung der häufigsten neuropsychologischen Beschwerden nach einem Schädel-Hirn-Trauma entwickelt. Er ist ein validiertes Instrument in der PCS- Erfassung und wurde seither in zahlreichen Studien eingesetzt [34, 44, 77].

Der Fragebogen besteht aus den 16 häufigsten Beschwerden, die nach einem Schädeltrauma beschrieben werden. Dies sind neben Kopfschmerzen meist vegetative, sensorische oder neurasthenische Beschwerden.

Der Fragebogen ist so konzipiert, dass die Patienten 16 verschiedene Symptome jeweils auf einer Skala von 0-4 bewerten müssen. 0 steht dafür, dass das Symptom nie aufgetreten ist, 1 dafür, dass es 3 Monate nach dem Trauma kein Problem mehr darstellt. 2, 3 und 4 dafür, dass das Symptom nach 3 Monaten noch ein leichtes, mäßiges bzw. schweres Problem darstellt.

Für die Auswertung des Fragebogens wurden die Patienten in eine PCS positive (PCS+) und PCS negative (PCS-) Gruppe unterteilt. Hierbei war entscheidend, dass mindestens 3 der 16 Symptome nach 3 Monaten noch Probleme bereiten mussten, um als PCS positiv eingeteilt zu werden. Die einzelnen 16 Symptome gelten jeweils nur dann als positiv, wenn sie mit einem Wert größer oder gleich 2 bewertet wurden. Die Bewertung 1 gibt an, dass das Symptom nach

dem Trauma vorhanden war, aber zum Untersuchungszeitpunkt drei Monate nach dem Trauma nicht mehr vorhanden ist. Daher ist dieses Symptom nicht mehr ausschlaggebend für eine Einteilung in die PCS-positive Gruppe.

Neben der Diagnosestellung des PCS wurde für jeden Patienten anhand des Fragebogens ein Gesamtwert errechnet (PCS Score). Dieser ergab sich durch Addition aller Symptome die den Patienten nach 3 Monaten noch Beschwerden bereiteten, d.h. aller Symptome die mit größer oder gleich 2 bewertet wurden.

Somit kann mit dem RPQ sowohl die Diagnose Post Concussion Syndrom gestellt werden als auch die Anzahl und Art der Symptome angegeben und die Stärke der Beschwerden bewertet werden.

3.3.2 Klinische Nachuntersuchung

3.3.2.1 Neurologische Untersuchung

Alle 169 Patienten wurden eine Woche nach Versand des Fragebogens angerufen und es wurde ein Termin zur Nachuntersuchung vereinbart. Von den 169 Patienten kamen insgesamt 33 zu einer zusätzlichen neurologischen Nachuntersuchung.

Die neurologische Untersuchung wurde von einer Fachärztin für Neurologie des neurologischen Konsiliardienstes des Klinikums Innenstadt durchgeführt. Sie umfasste eine komplette neurologische Anamnese und Untersuchung.

Die Anamnese ging auf den genauen Unfallhergang, die momentanen Beschwerden und solche die zum Unfallzeitpunkt auftraten, ein. Bei allen Patienten wurde eine ausführliche Kopfschmerzanamnese erhoben. Auch wurde nach Arbeitsunfähigkeit im Zusammenhang mit dem Trauma und nach der rechtlichen Situation bei der Aufarbeitung des Unfalls gefragt.

Bei der neurologischen Untersuchung wurden unter anderem Gang- und Gleichgewichtsstörungen untersucht, die Zielbewegung und Feinmotorik überprüft, die Funktion der Hirnnerven und der Reflexstatus erhoben. Zum weiteren Überblick über das motorische System fand eine Überprüfung der Muskelkraft und des Muskeltonus statt. Es wurde die Sensibilität im Bezug auf Berührung, Schmerz, Temperatur, Lage und Vibration untersucht.

3.3.2.2 Strukturiertes Interview zur Diagnose der Demenz vom Alzheimertyp, Multiinfarktdemenz und Demenzen anderer Ätiologie (SIDAM)

Das SIDAM, Strukturiertes Interview zur Diagnose der Demenz vom Alzheimertyp, Multiinfarktdemenz und Demenzen anderer Ätiologie nach DSM-IV und ICD-10, ist ein standardisiertes Interview zur Demenzdiagnose, das auch die Diagnose leichter kognitiver Beeinträchtigungen ermöglicht [14, 101, 102].

Das SIDAM gliedert sich in einen kognitiven Leistungsteil, der die Minimal Mental Status Examination (MMSE) einschließt, eine klinische Beurteilung und die Einschätzung Dritter zum Ausmaß der psychosozialen Beeinträchtigung im Alltag der Patienten.

Der Fragebogen wurde mit den Patienten bei der Nachuntersuchung von geschultem Personal ausgefüllt, und sowohl der SIDAM Wert, als auch der MMSE Wert wurden berechnet.

Der Test, der im klinischen Alltag eine Einschätzung der geistigen Leistungsfähigkeit im Rahmen der Demenzdiagnostik ermöglicht, lässt auch bei anderen Patienten eine Einschätzung der verschiedenen geistigen Fähigkeiten zu [14, 101]. Der Fragebogen stellt 40 Fragen zur Überprüfung des Kurz- und Langzeitgedächtnisses, zu kognitiven und abstrakten Denkleistungen. Das SIDAM ist grob in 5 Abschnitte aufgeteilt. Im ersten Teil werden Fragen zu Orientierung, Rechnen und Abzeichnen gestellt, im zweiten Abschnitt werden sowohl das Kurzzeit- als auch das Langzeitgedächtnis geprüft. Darauf folgen Fragen zum abstrakten Denken, zum Urteilsvermögen und zu höheren kortikalen Funktionen, wie zum Beispiel Apraxie.

Insgesamt ist eine maximale Punktzahl von 55 Punkten zu erreichen. Je nach Antwort des Patienten gibt der Untersucher an, ob die Frage zutreffen (1), nicht zutreffend (0) oder nicht beurteilbar (?) beantwortet wurde. 30 von 55 Antworten sind zusätzlich gekennzeichnet und zählen zu den Fragen des Mini Mental Tests, weshalb mit demselben Fragebogen auch der Mini Mental Score (MMS) angegeben werden kann.

3.4 Statistische Methoden

Alle quantitativ wichtigen Merkmale, wie zum Beispiel Alter, Geschlecht, Unfallhergang, Blutwerte oder CCT Befunde wurden von einem unabhängigen Mitarbeiter in eine Exceltabelle eingegeben. Jeder Patient erhielt eine Studiennummer, unter der die Daten anonym gespeichert wurden. Anhand dieser Tabelle wurde das Patientenkollektiv für die Nachuntersuchungen unabhängig von Alter, Geschlecht und Höhe des S-100 Werts gefiltert.

Auch die Ergebnisse der Nachuntersuchung wurden in einer Exceltabelle zusammengefasst, und die statistische und graphische Auswertung wurde mittels der Programme SigmaPlot und SigmaStat durchgeführt.

Deskriptive Ergebnisse sowie die jeweiligen p-Werte wurden mittels SigmaStat berechnet.

Die Ergebnisse sind als Median und 25- bis 75%-Interquartilenbereich angegeben und die Gruppen wurden mittels T- test bzw. Mann-Whitney-Rank-Sum-Test in Abhängigkeit von der Datenqualität verglichen.

Zur Ermittlung von Sensitivität und Spezifität, bzw. positivem und negativem Vorhersagewert der Bestimmung von S-100 in der systemischen Zirkulation zur Identifikation des Merkmales (PCS+) wurde eine Vierfeldertafel erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische und epidemiologische Daten

4.1.1 Patientenkollektiv

Von den 169 untersuchten Patienten im Zeitraum Juni 2003 bis September 2003 lag zum Nachuntersuchungszeitpunkt, 3 Monate nach dem Trauma, in 98 Fällen ein ausgefüllter Fragebogen vor. Davon kamen 33 Patienten zu einer zusätzlich neurologischen Untersuchung in die Klinik.

Dieses Kollektiv wurde in eine Studiengruppe I und Studiengruppe II eingeteilt.

Die Studiengruppe I umfasst 66 Patienten mit isoliertem leichtem Schädel-Hirn-Trauma, bei denen nach 3 Monaten ein Fragebogen vorlag. Davon kamen 21 zu einer zusätzlichen neurologischen Untersuchung in die Chirurgische Klinik

Die Studiengruppe II umfasst 32 Patienten mit leichtem Schädel-Hirn-Trauma und Zusatzverletzungen sowie ausgefülltem Fragebogen nach 3 Monaten. 12 Patienten kamen zusätzlich zu einer neurologischen Nachuntersuchung.

In der Studiengruppe I waren von den 66 Patienten 47 Männer und 19 Frauen, in der Studiengruppe II waren von 32 Patienten 23 Männer und 9 Frauen.

Das durchschnittliche Alter der Studiengruppe I lag bei 42 Jahren ($SD \pm 16,6$), in der Studiengruppe II bei 32 Jahren ($SD \pm 13,2$). Abbildung 2 und 3 zeigen die Verteilung auf die verschiedenen Altersgruppen in 10-Jahresschritten. Das Mindestalter beträgt 18 Jahre, das Höchstalter 75.

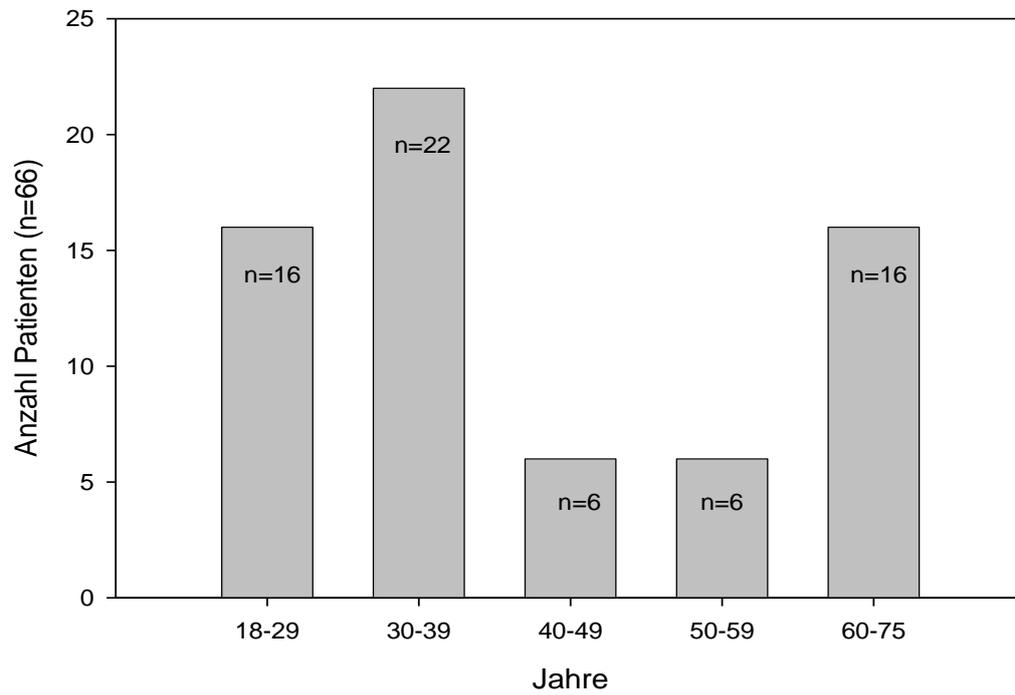


Abb.2 Altersverteilung in der Studiengruppe I

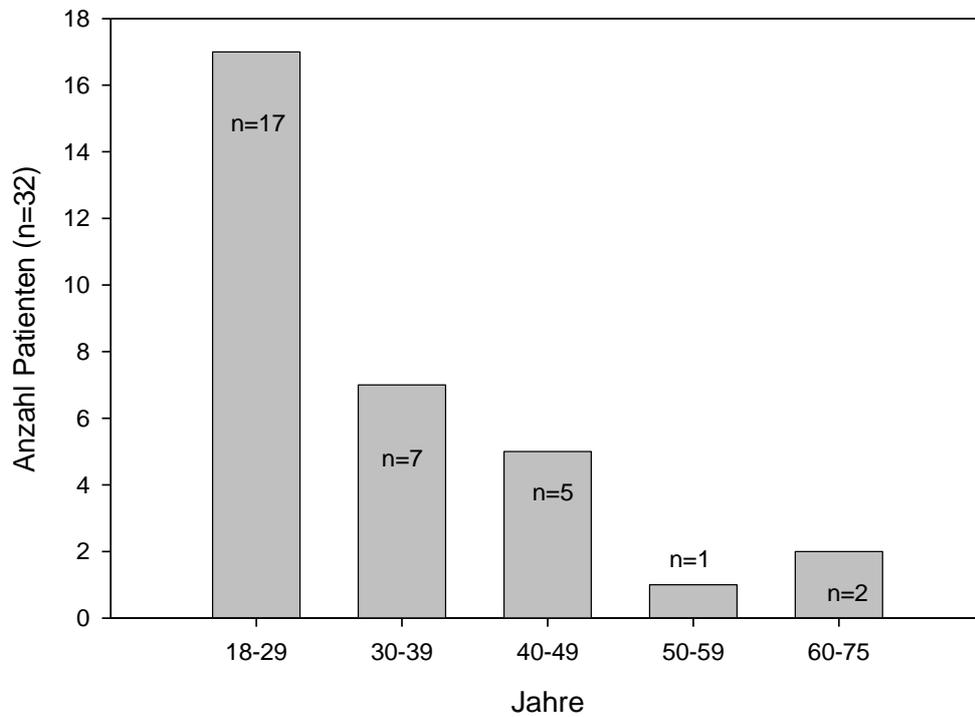


Abb.3 Altersverteilung in der Studiengruppe II

4.1.2 Unfallmechanismus

Die Unfälle ereigneten sich in verschiedenen Situationen des Alltags. Sie wurden in Stürze, Tötlichkeiten, Unfälle im Straßenverkehr und sonstige Unfälle eingeteilt. Die genaue Verteilung zeigen Abbildung 4 und 5.

Bei den Unfällen durch Stürze in der Studiengruppe I handelte es sich in 5 Fällen um Synkopen und bei 27 Patienten um Stolperstürze, welche zu 74,1% alkoholbedingt waren.

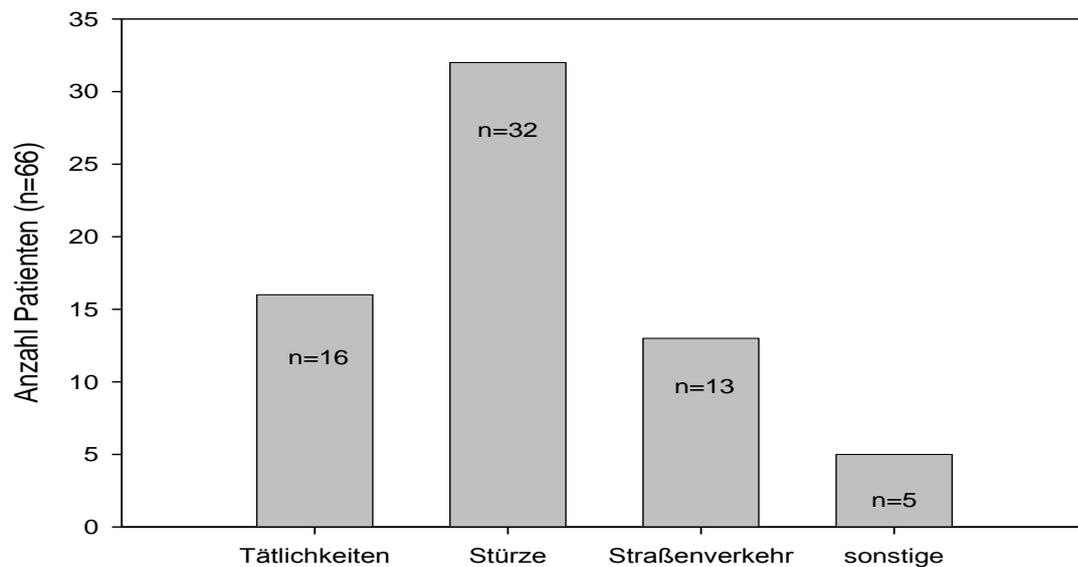


Abb.4 Anzahl der Patienten nach Unfallmechanismus in Studiengruppe I

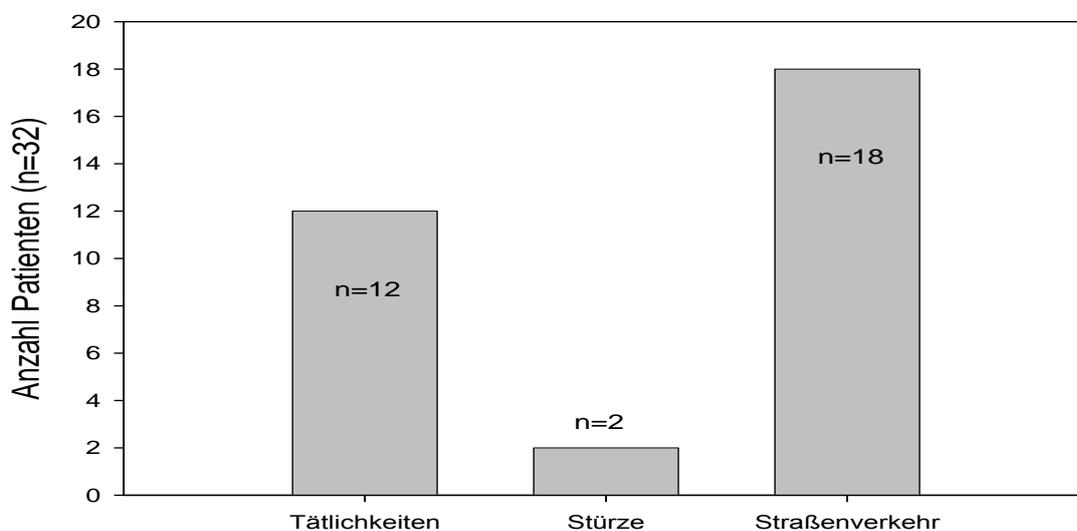


Abb.5 Anzahl der Patienten nach Unfallmechanismus in Studiengruppe II

Der Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen Unfallmechanismen und der initialen S-100 Konzentration und dem Auftreten des PCS wird in den entsprechenden Kapiteln 4.3.1 und 4.2.1 erläutert.

4.1.3 Aufnahmeparameter

Unter der Voraussetzung eines leichten Schädel-Hirn-Traumas lag der initiale GCS bei Aufnahme zwischen 13 und 15 Punkten. In der Studiengruppe I lag zu 89%, in der Studiengruppe II zu 94% ein GCS von 15 Punkten vor. Die genaue Verteilung ist in Tabelle 2 dargestellt.

GCS	Studiengruppe I (n=66)	Studiengruppe II (n=32)
13	3	1
14	4	1
15	59	30

Tab.2 Initialer Glasgow Come Scale Score in Studiengruppe I und II

Bei der Aufnahme in die chirurgische Ambulanz wurden die Symptome Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, kurze Bewusstlosigkeit, sowie retrograde und/oder anterograde Amnesie erfasst. Im Durchschnitt gaben die Patienten 2-3 dieser Symptome an. Am Häufigsten klagten die Patienten über Kopfschmerzen und Schwindel. In der Studiengruppe I gaben von den 27 (41%) Patienten mit Amnesie 5 (19%) sowohl retrograde, als auch anterograde Amnesie, 13 (48%) rein retrograde und 9 (33%) rein anterograde Amnesie an.

Die Abbildungen 6 und 7 zeigen die Anzahl an Symptomen die Patienten bei Aufnahme angaben für Studiengruppe I und II. Die Tabelle 3 gibt die Art der Symptome und deren Häufigkeit in den beiden Studiengruppen wieder.

Die Verteilung der Anzahl von Symptomen und der S-100 Konzentration, sowie dem PCS wird in den folgenden Kapiteln gezeigt.

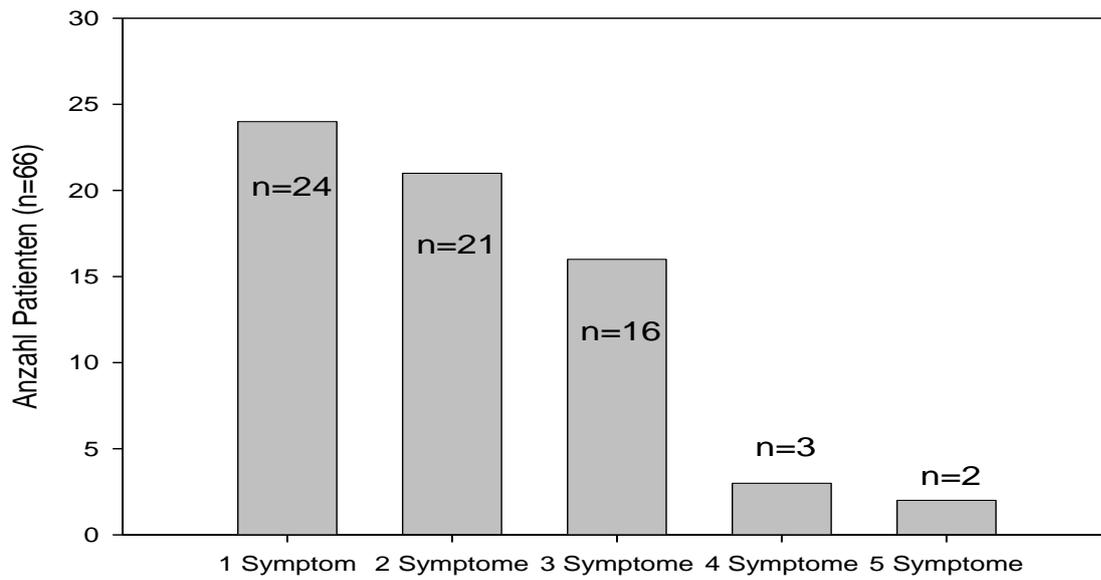


Abb.6 Studiengruppe I: Anzahl der Symptome bei Aufnahme

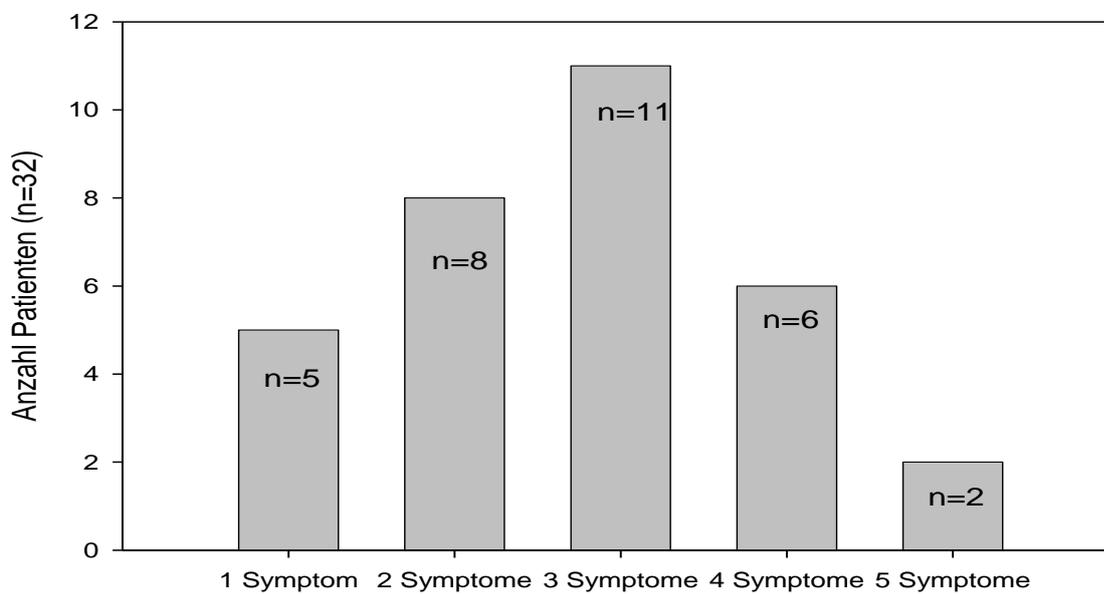


Abb.7 Studiengruppe II: Anzahl der Symptome bei Aufnahme

Symptome bei Aufnahme	Studiengruppe I in % (n=66)	Studiengruppe II in % (n=32)
Kopfschmerzen	62 (n=41)	91 (n=29)
Schwindel	32 (n=21)	66 (n=21)
Übelkeit	26 (n=17)	47 (n=15)
Erbrechen	6 (n=4)	6 (n=2)
Bewusstlosigkeit	40 (n=26)	28 (n=9)
Amnesie	41 (n=27)	38 (n=12)

Tab.3 Art der Symptome bei Aufnahme

Der durchschnittlich gemessene S-100 Wert in der Studiengruppe I zum Zeitpunkt der Aufnahme lag bei 0,182 µg/l (SD ± 0,214), der Cut-Off-Wert bei 0,1 µg/l. In der Gruppe der S-100 positiven (S-100 ≥ 0,1 µg/l) waren 35 Patienten (53%) und in der S-100 negativen Gruppe (S-100 <0,1 µg/l) 31 Patienten (47%).

In der Studiengruppe II lag der durchschnittliche S-100 Wert bei 0,434 µg/l (SD ± 0,571). Davon waren 24 Patienten (75%) S-100 positiv (S-100 ≥ 0,1 µg/l) und 8 Patienten (25%) S-100 negativ (S-100 < 0,1 µg/l).

Die Abbildung 8 auf der folgenden Seite zeigt die S-100 Konzentrationen bei isolierten Schädel-Hirn-Traumen (Studiengruppe I) und Schädel-Hirn-Traumen mit Zusatzverletzungen (Studiengruppe II).

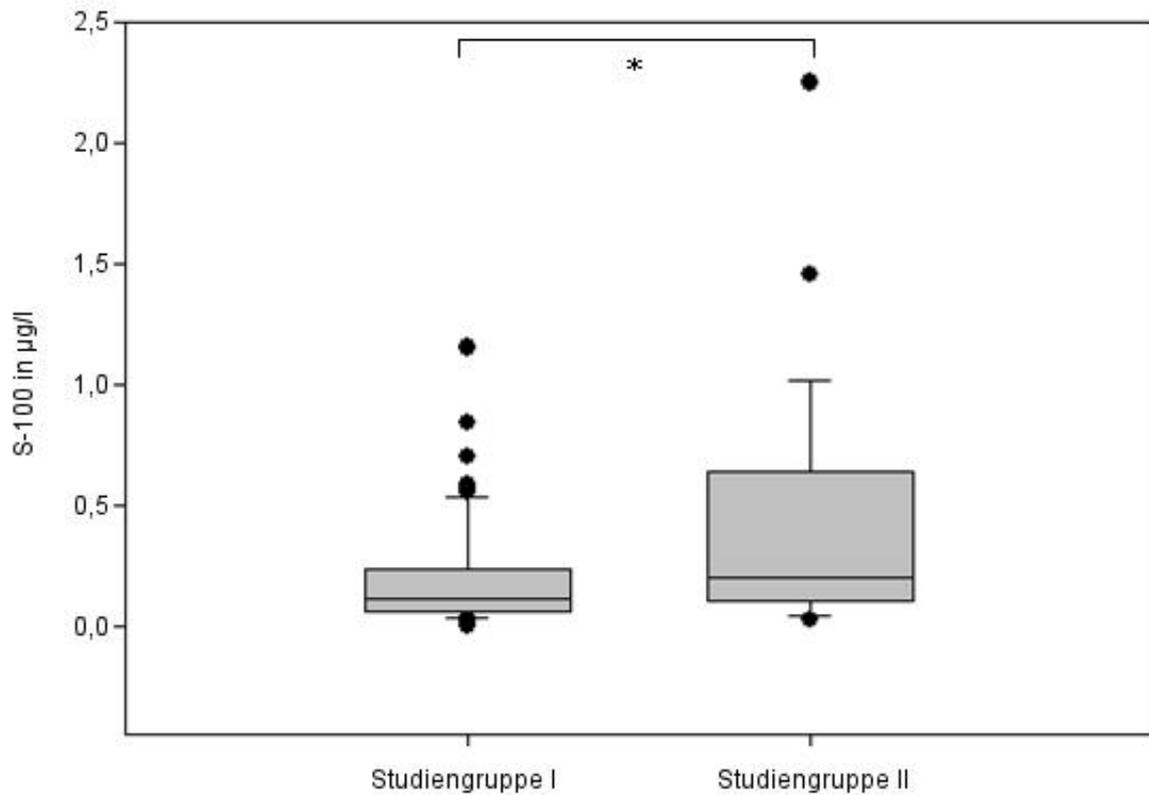


Abb.8 S-100 Konzentrationen in $\mu\text{g/l}$ nach Gruppeneinteilung in Studiengruppe I ($n=66$) und Studiengruppe II ($n=32$). Darstellung anhand von „box plots“. (Die „box plots“ bilden den Median als durchgezogene Linie, sowie die 25. und 75. Perzentile ab; die 10. und 90. Perzentile sind als Fehlerbalken neben den Ausreißern als Punkte markiert).

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist signifikant ($P= 0,007$), Mann-Whitney-Rank-Sum-Test.

Weiterhin wurde bei Aufnahme der Alkoholgehalt im Blut bestimmt. Der durchschnittliche Promillewert in der Studiengruppe I betrug 1,127‰ (SD±1,086), in der Studiengruppe II 0,433‰ (SD±0,811). In Studiengruppe I waren 26 Patienten (39%) nicht alkoholisiert (Blutalkoholgehalt 0,00‰) bei Aufnahme, in Studiengruppe II waren es 20 Patienten (63%).

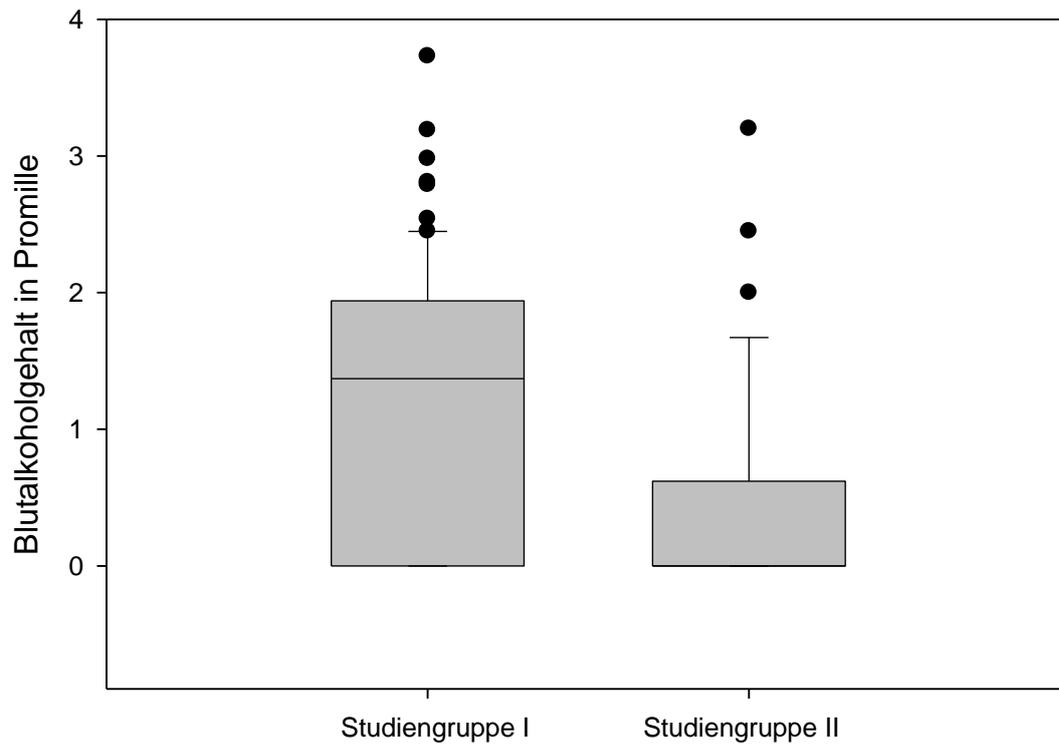


Abb.9 Blutalkoholgehalt aller Patienten in Studiengruppe I und II bei Aufnahme dargestellt in „box plot“.

4.2 Post Concussion Syndrom (PCS)

In unserer Studie ist das Post Concussion Syndrom definiert, wenn 3 Monate nach einem Trauma noch 3 oder mehr Beschwerden bestehen. Im Studienkollektiv I wiesen von insgesamt 66 Patienten nach 3 Monaten 19 (29%) Patienten ein PCS auf, im Studienkollektiv II waren es von 32 Patienten 14 (44%).

4.2.1 Klinische Symptome bei Aufnahme

Im Hinblick auf die Symptome bei Aufnahme zeigte sich ein zunehmendes Auftreten von posttraumatischen Beschwerden nach leichtem Schädel-Hirn-Trauma mit zunehmender Anzahl der initialen Symptome. Zu diesen Symptomen zählen Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, retro- und/oder anterograde Amnesie sowie kurze Bewusstlosigkeit. In der Studiengruppe I entwickelten Patienten mit 5 Symptomen bei Aufnahme zu 100% nach 3 Monaten ein PCS, Patienten mit einem Symptom zu 8%. Der Unterschied der Häufigkeiten in Studiengruppe I ist im ANOVA Test signifikant ($p=0,025$).

In der Studiengruppe II beklagten 50% der Patienten mit initial 5 Symptomen nach 3 Monaten ein PCS, bei Patienten mit initial 1 Symptom waren es 40%. Ein signifikanter Unterschied der Häufigkeiten besteht in Studiengruppe II nicht.

Studiengruppe I (n=66)

Patienten mit initial	1 Symptom	2 Symptome	3 Symptome	4 Symptome	5 Symptome
Anzahl	24	21	16	3	2
PCS nach 3 Monaten	2	8	6	1	2

Studiengruppe II (n=32)

Patienten mit initial	1 Symptom	2 Symptome	3 Symptome	4 Symptome	5 Symptome
Anzahl	5	8	11	6	2
PCS nach 3 Monaten	2	3	5	3	1

Tab.4 Anzahl der Patienten nach steigenden Symptomen bei initialer Aufnahme und Anzahl der Patienten, welche jeweils ein PCS nach 3 Monaten entwickelten.

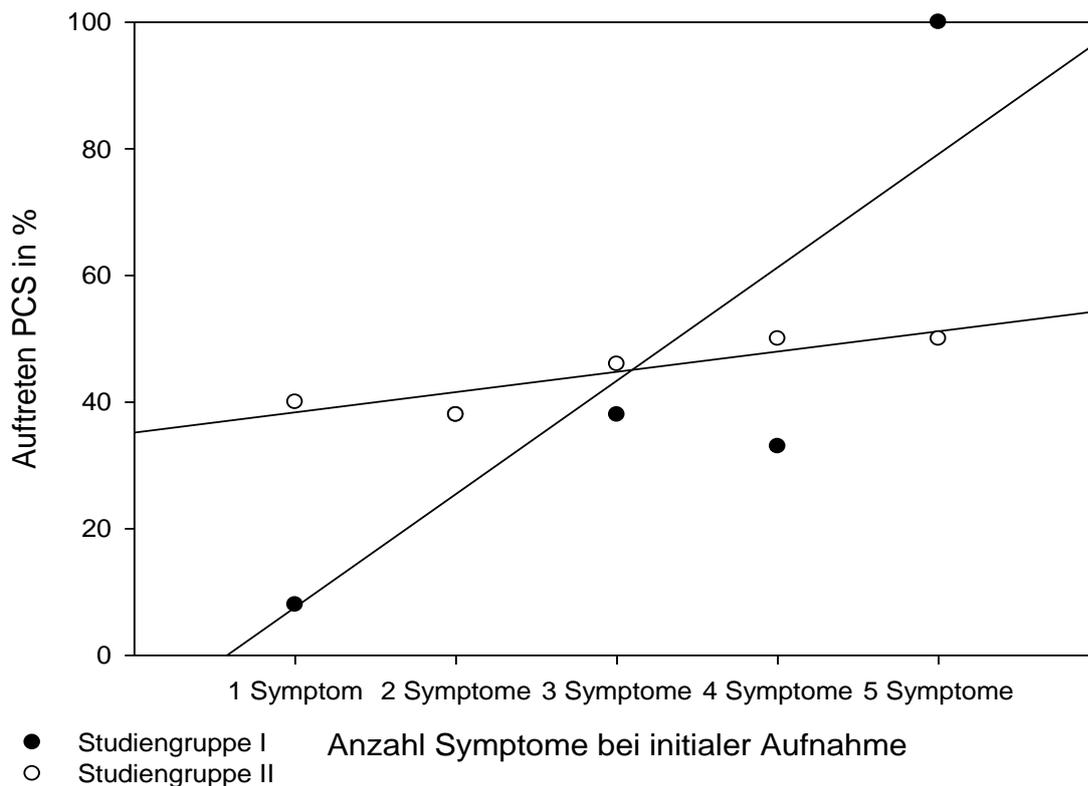


Abb.10 Auftreten des PCS in Prozent (%) für Studiengruppe I und II eingeteilt in Gruppen nach steigender Anzahl der Symptome bei Aufnahme.

Im Bezug auf das Alter der Patienten fiel in den unterschiedlichen Altersgruppen in Studiengruppe I auf, dass Patienten zwischen 30-39 Jahren zu 41% und Patienten zwischen 40-49 Jahren zu 50% ein PCS entwickelten, bei den anderen Altersgruppen zu 18%. Dieser Unterschied ist nicht signifikant. In Studiengruppe II lag das Auftreten eines PCS in allen Altersgruppen zwischen 35 und 60%.

Bei der Analyse der Daten alkoholierter Patienten ergab sich kein signifikanter Zusammenhang. Bei Aufnahme alkoholisierte Patienten entwickelten nicht signifikant häufiger ein PCS, als zum Unfallzeitpunkt nicht alkoholisierte Patienten.

Weiterhin wurde das Kollektiv auf das Auftreten des PCS innerhalb der verschiedenen Gruppen nach Unfallmechanismen untersucht.

In der Studiengruppe I litten 44% aller Patienten nach einer tätlichen Auseinandersetzung an einem PCS, bei Stürzen waren es 22% und bei Unfällen im Straßenverkehr 15%. In der Studiengruppe II entwickelten 67% nach einer tätlichen Auseinandersetzung ein PCS, 100% nach einem Sturz und 22% nach einem Unfall im Straßenverkehr.

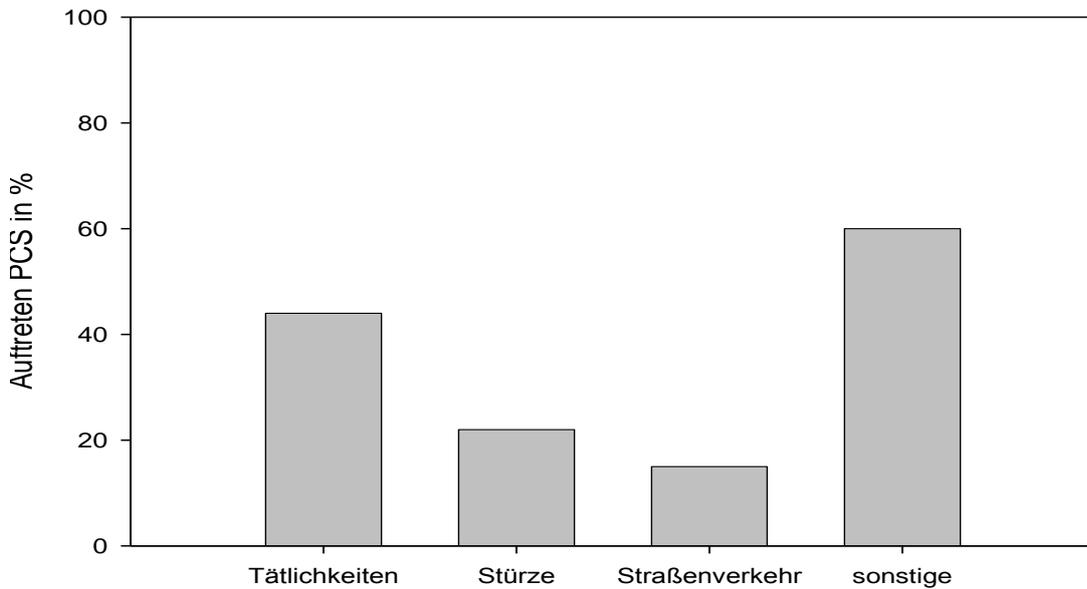


Abb.11 Studiengruppe I: Auftreten PCS in % nach unterschiedlichem Unfallmechanismus

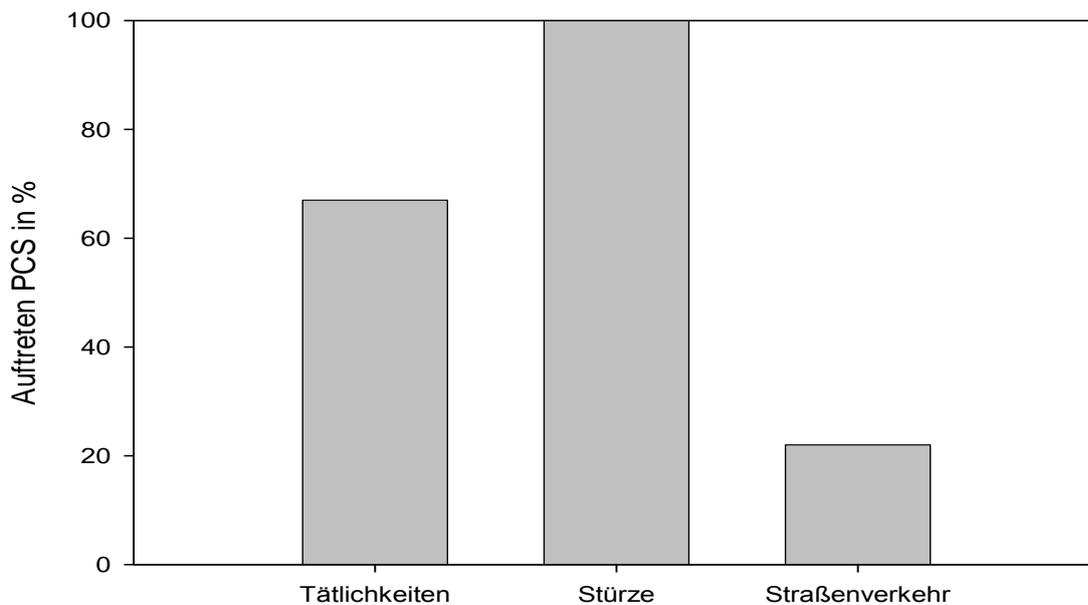


Abb.12 Studiengruppe II: Auftreten PCS in % nach unterschiedlichem Unfallmechanismus

4.2.2 Neurologisches Outcome nach 3 Monaten

3 Monate nach einem leichten Schädel-Hirn-Trauma litten in der Studiengruppe I 29% der Patienten an posttraumatischen Beschwerden im Sinne eines PCS, in der Studiengruppe II 44%.

In nachfolgender Tabelle sind die 16 Symptome des RPQ aufgelistet. Die häufigsten Beschwerden in Studiengruppe I waren Schlafstörungen und Müdigkeit/Erschöpfung, in Studiengruppe II waren es Kopfschmerzen und Vergesslichkeit.

Symptome nach 3 Monaten	Studiengruppe I Prozent (%) von n=66 Patienten	Studiengruppe II Prozent (%) von n=32 Patienten
Kopfschmerzen	9	31
Schwindel	8	13
Übelkeit/Erbrechen	6	3
Geräuschempfindlichkeit	5	16
Schlafstörungen	20	28
Müdigkeit/Erschöpfung	18	28
Leichte Reizbarkeit	12	19
Depressive/weinerliche Stimmung	11	9
Frustration/Ungeduld	9	13
Vergesslichkeit	9	31
Erniedrigte Konzentrationsfähigkeit	8	22
Denkverlangsamung	8	16
Unscharfes Sehen	11	13
Lichtempfindlichkeit	3	13
Doppelbilder	0	3
Rastlosigkeit	6	0

Tab.5 Beschwerden 3 Monate nach einem leichten SHT in %, nach Fragebogen (RPQ) (Selbsteinschätzung) . Die jeweils höchsten Werte sind in der Abbildung fett markiert.

In der Studiengruppe I lag von 66 Patienten nach 3 Monaten bei 21 (32%) eine zusätzliche neurologische Untersuchung vor. 10 von diesen 21 Patienten, also 48% der neurologisch nachuntersuchten Patienten wiesen ein PCS auf.

Hiervon waren 4 Patienten neurologisch auffällig in Form von abgeschwächten Reflexen an der unteren Extremität, vor allem Achilles-Sehnen-Reflex (ASR) und Defiziten im Bereich der Sensibilität und Vibration. Ein Patient wies eine deutliche Gang- und Standataxie, vermutlich alkoholbedingt auf. Ein weiterer Patient klagte über Schwindel, der am ehesten mit einem BPPV (benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel) vereinbar ist und ein anderer Patient klagte über Tinnitus links. 2 weitere Patienten nehmen dauerhaft Codein, Benzodiazepine und Alkohol zu sich.

Von den 10 Patienten mit PCS berichten 4, weder vor noch nach dem Trauma Kopfschmerzen gehabt zu haben, 3 haben seit dem Trauma eine Verschlechterung angegeben, bei 1 trat keine Änderung der Stärke oder Frequenz von Kopfschmerzen ein, und 2 berichteten eine Besserung der Beschwerden seit dem Trauma .

11 der nachuntersuchten Patienten hatten kein PCS entwickelt. Neurologisch auffällig in dieser Gruppe waren 2 Patienten mit geminderten Reflexen an der unteren Extremität und Sensibilitätsstörungen in Form von Pallanästhesien und gemindertem Vibrationsempfinden, so wie Ataxie (Alkohol PNP). 2 andere Patienten wiesen abgesehen von Hypästhesien im Narbenbereich keine weiteren Auffälligkeiten auf.

Bei der ausführlichen Kopfschmerzanamnese der PCS negativen Patienten gaben 64% an weder vor noch nach dem Trauma Beschwerden gehabt zu haben, 36% berichten über schon vor dem Trauma vorhandene Kopfschmerzen (teils Migränekopfschmerz), die seit dem Trauma nicht zugenommen haben.

In der Studiengruppe II wurden von den 32 Patienten nach 3 Monaten 12 (38%) zusätzlich neurologisch nachuntersucht. 9 der 12 nachuntersuchten Patienten (75%) wiesen ein PCS auf. Hiervon waren 4 Patienten neurologisch auffällig. Ein Patient klagte über Schwindel in Form eines BPPV. Die anderen 3 Patienten wiesen Defizite im Bereich der Sensibilität und dem Vibrationsempfinden sowie abgeschwächte Reflexe der unteren Extremität auf. Bei einem dieser Patienten ist regelmäßige Einnahme von Alkohol, Codein und Benzodiazepinen bekannt.

In der Kopfschmerzanamnese gaben 3 der 9 PCS positiven Patienten keine Kopfschmerzen an. Bei einem ist eine deutliche Besserung seit dem Trauma eingetreten. 5 Patienten berichten über tägliche Kopfschmerzen seit dem Trauma.

Bei den 3 Patienten die kein PCS aufwiesen ergaben sich in der Nachuntersuchung keine neurologischen Auffälligkeiten. In der Kopfschmerzanamnese berichtet ein Patient über

initiale Kopfschmerzen, welche zum Nachuntersuchungszeitpunkt nicht mehr vorlagen. Bei den anderen beiden Patienten waren keine Kopfschmerzen aufgetreten.

Die Auswertung des SIDAM Fragebogens (nach SIDAM-Wert und MMS-Wert) im Bezug auf das PCS ist in Abbildung 13 für Studiengruppe I und in Abbildung 14 für Studiengruppe II dargestellt. Es fand sich keine unterschiedliche Häufigkeit zwischen schlechtem Abschneiden der nachuntersuchten Patienten im jeweiligen Test und dem Auftreten des PCS.

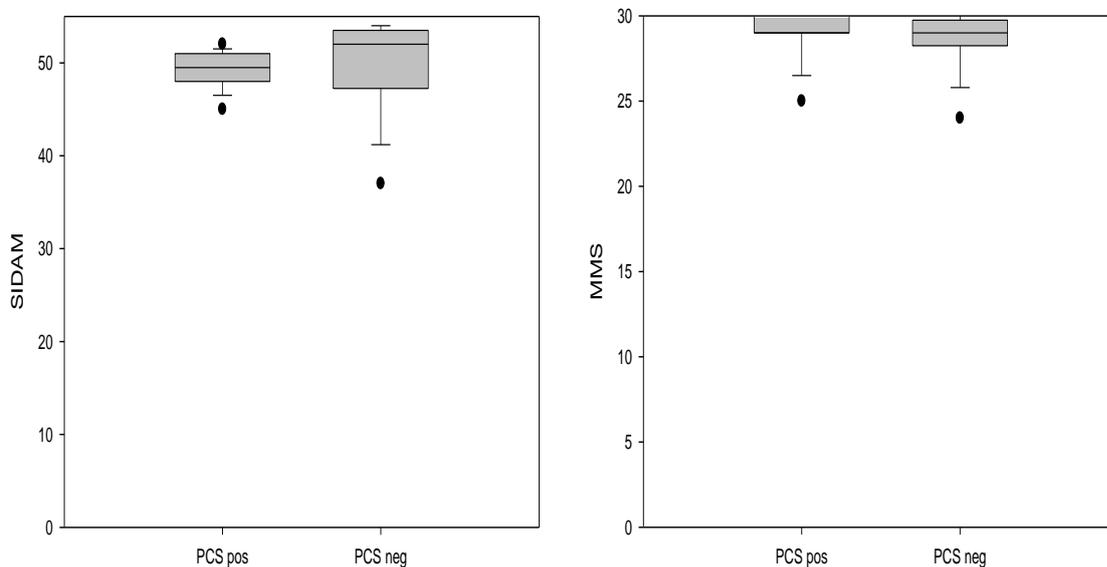


Abb.13 **Studiengruppe I:** Linke Darstellung Höhe des SIDAM Wertes zum Nachuntersuchungszeitpunkt 3 Monate nach dem Trauma im PCS positiven (n=10) und PCS negativen (n=11) Kollektiv. Die Abbildung anhand von „box plots“ zeigt keinen signifikanten Unterschied; $p=0,923$ (T- Test). Rechte Darstellung Höhe des MMS Wertes für die beiden Gruppen. Es besteht kein signifikanter Unterschied; $p= 0,778$ (Mann-Whitney Rank Sum Test).

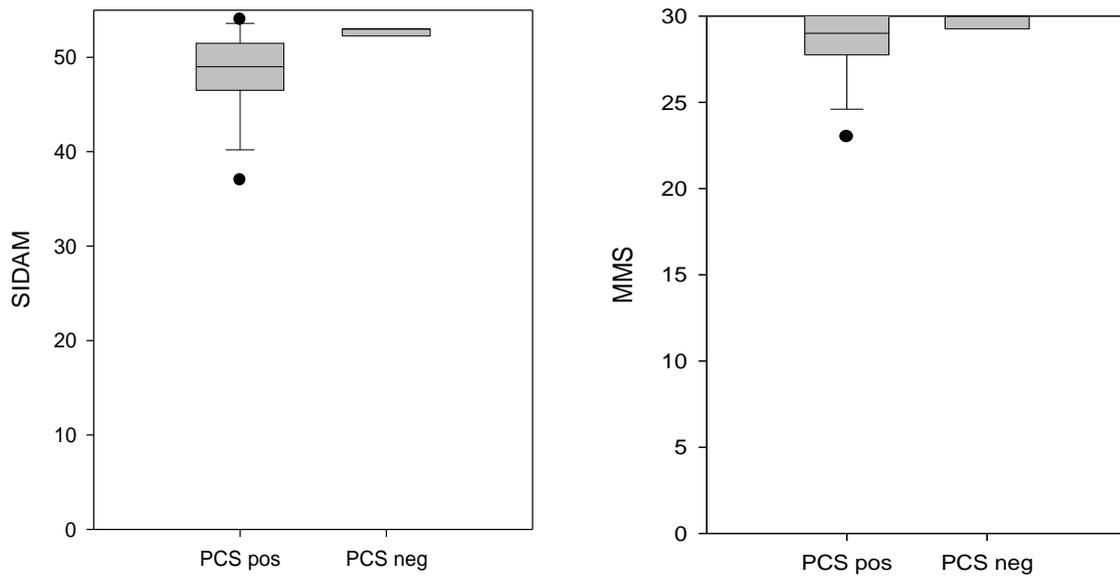


Abb.14 **Studiengruppe II:** Linke Darstellung Höhe des SIDAM Wertes, rechts Höhe des MMS Wertes zum Nachuntersuchungszeitpunkt 3 Monate nach dem Trauma im PCS positiven (n=9) und PCS negativen (n=3) Kollektiv. Es besteht kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen im Bezug auf den SIDAM Wert; $p=0,173$ (T-Test) oder im Bezug auf den MMS Wert; $p=0,345$ (T-Test).

4.3 S-100

4.3.1 Post Concussion Syndrome

In Studiengruppe I lag die durchschnittliche S-100 Konzentration bei Aufnahme bei 0,182 µg/l (SD ± 0,214). Zur Differenzierung zwischen S-100 positiv und S-100 negativ wurde ein Cut-Off-Wert von 0,1 µg/l verwendet. In der Gruppe der S-100 positiven waren 35 Patienten, in der S-100 negativen 31. In der Studiengruppe II lag die durchschnittliche S-100 Konzentration bei Aufnahme bei 0,434 µg/l (SD ± 0,571). In der S-100 positiven Gruppe waren 24 Patienten, in der S-100 negativen 8.

In den folgenden Vierfeldertafeln ist der Zusammenhang zwischen dem Protein S-100 und dem Post Concussion Syndrom für alle Patienten der Studiengruppe I und der Studiengruppe II dargestellt.

Studiengruppe I:

	PCS+	PCS-	
S-100+	7	28	PPV: 20%
S-100-	12	19	NPV: 61%
	Sensitivität 37%	Spezifität 40%	

Studiengruppe II:

	PCS+	PCS-	
S-100+	12	12	PPV: 50%
S-100-	2	6	NPV: 75%
	Sensitivität 86%	Spezifität 33%	

Abb.15 Vierfeldertafeln für Studiengruppe I und II zum Vergleich der Häufigkeiten von Laborwert (S-100) im Vergleich zum Auftreten des PCS nach 3 Monaten

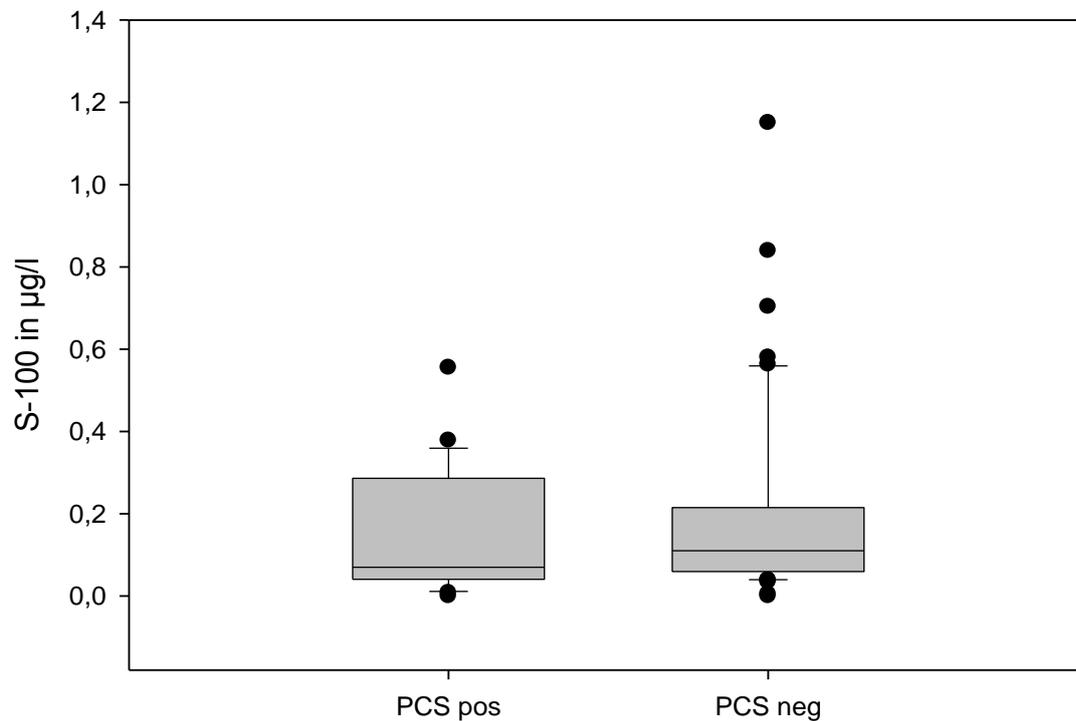


Abb.16 **Studiengruppe I:** Konzentrationen von S-100 in $\mu\text{g/l}$ in PCS positiver und PCS negativer Patientengruppe anhand von „box plots“.

In beiden Gruppen war die S-100 Konzentration annähernd gleich. PCS positive Gruppe (n=19): Median 0,07 $\mu\text{g/l}$ (25% Perzentile 0,041, 75% Perzentile 0,286); PCS negative Gruppe (n=47): Median 0,11 $\mu\text{g/l}$, (25% Perzentile 0,06, 75% Perzentile 0,215). P=0,282 (Mann Withney Rank Sum Test, PCS + gegen PCS -).

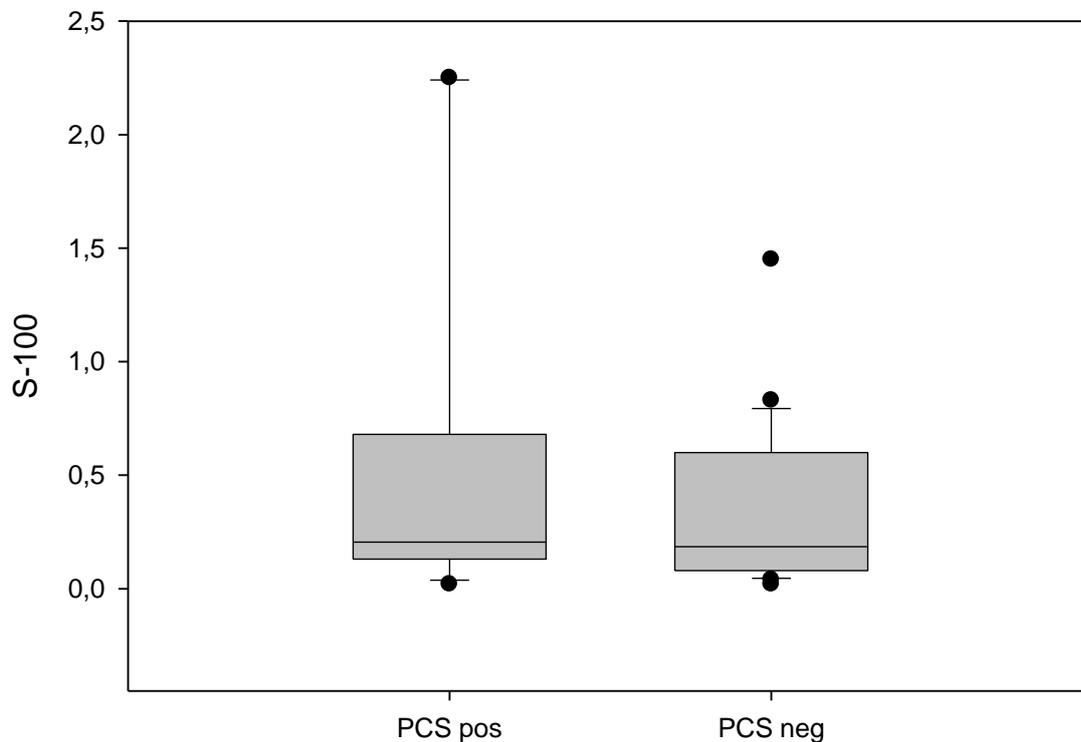


Abb.17 **Studiengruppe II:** Konzentrationen von S-100 in $\mu\text{g/l}$ in PCS positiver und PCS negativer Patientengruppe anhand von „box plots“.

In beiden Gruppen war die S-100 Konzentration annähernd gleich. PCS positive Gruppe (n=14): Median $0,2 \mu\text{g/l}$ (25% Perzentile $0,13$, 75% Perzentile $0,68$); PCS negative Gruppe (n=18): Median $0,19 \mu\text{g/l}$ (25% Perzentile $0,08$, 75% Perzentile $0,6$). $P = 0,531$ (Mann Withney Rank Sum Test, PCS + gegen PCS -).

Wie in Abb. 8 gezeigt lag die S-100 Konzentrationen in der Studiengruppe I bei Aufnahme durchschnittlich bei $0,182 \mu\text{g/l}$ ($SD \pm 0,214$) und in der Gruppe mit Nebenverletzungen bei durchschnittlich $0,434 \mu\text{g/l}$ ($SD \pm 0,571$). Es besteht ein signifikanter Unterschied der initialen S-100 Konzentration zwischen den beiden Gruppen ($P=0,007$).

In der Studiengruppe I trat zu 29% ein PCS auf, in der Studiengruppe II zu 44%. Der Unterschied ist nicht signifikant.

Bei einer Betrachtung der S-100 Konzentrationen in Bezug auf den Unfallmechanismus kamen wir zu nachfolgenden Ergebnissen:

Der durchschnittliche S-100 Wert in der Studiengruppe I lag bei tätlichen Auseinandersetzungen bei $0,109\mu\text{g/l}$ ($\pm 0,145$), bei Stürzen bei $0,200\mu\text{g/l}$ ($\pm 0,243$), bei Unfällen im Straßenverkehr bei $0,228\mu\text{g/l}$ ($\pm 0,230$) und bei sonstigen Unfallmechanismen bei $0,175\mu\text{g/l}$ ($\pm 0,141$). Die durchschnittliche S-100 Konzentration war bei Unfällen im Straßenverkehr höher als in den anderen Gruppen, es besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,106$).

Wie Abb.11 zeigt entwickelten in der Studiengruppe I Patienten nach Unfällen im Straßenverkehr zu 15% ein PCS, bei tätlichen Auseinandersetzungen zu 44%.

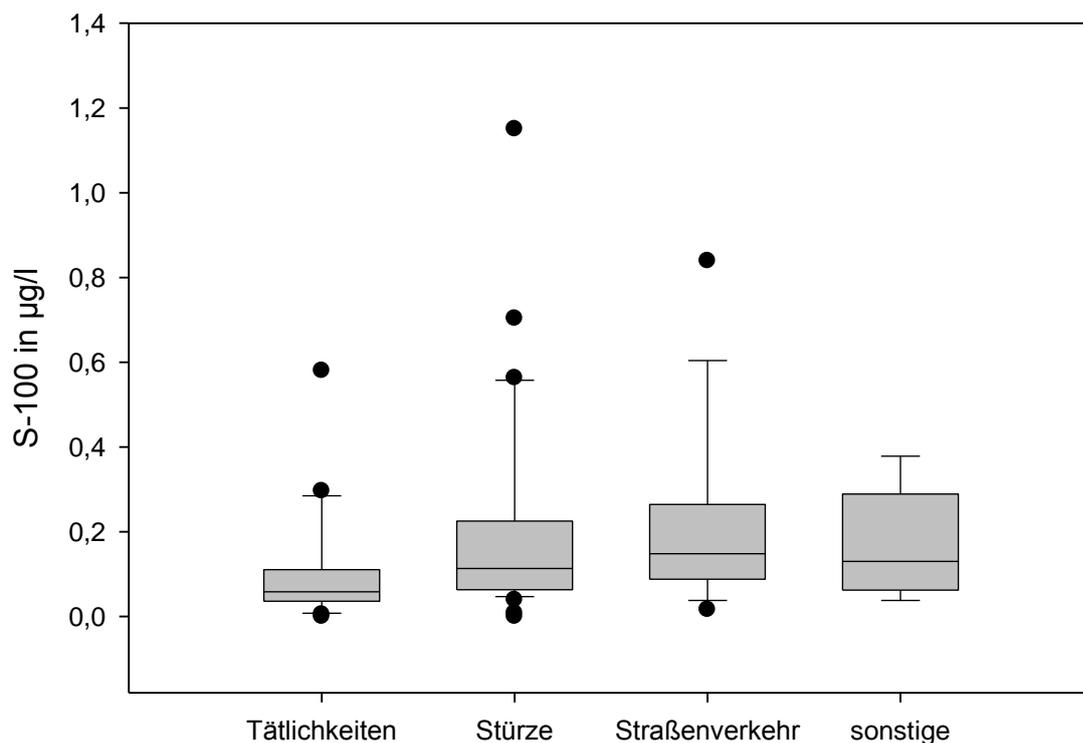


Abb.18 Die Graphik zeigt die initialen S-100 Konzentrationen der Studiengruppe I nach Unfallmechanismus dargestellt in „box plots“.

In Studiengruppe II lag der durchschnittliche S-100 Wert bei tätlichen Auseinandersetzungen bei $0,267\mu\text{g/l}$ ($\text{SD}\pm 0,237$), bei Stürzen bei $0,152\mu\text{g/l}$ ($\text{SD}\pm 0,033$) und bei Unfällen im

Straßenverkehr bei $0,578\mu\text{g/l}$ ($\text{SD}\pm 0,712$). Bei Unfällen im Straßenverkehr lag die durchschnittliche S-100 Konzentration höher als in den beiden anderen Gruppen. Der Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,578$).

Wie Abb.12 zeigt entwickelten in der Studiengruppe II Patienten nach Unfällen im Straßenverkehr zu 22% ein PCS, bei tätlichen Auseinandersetzungen zu 67%.

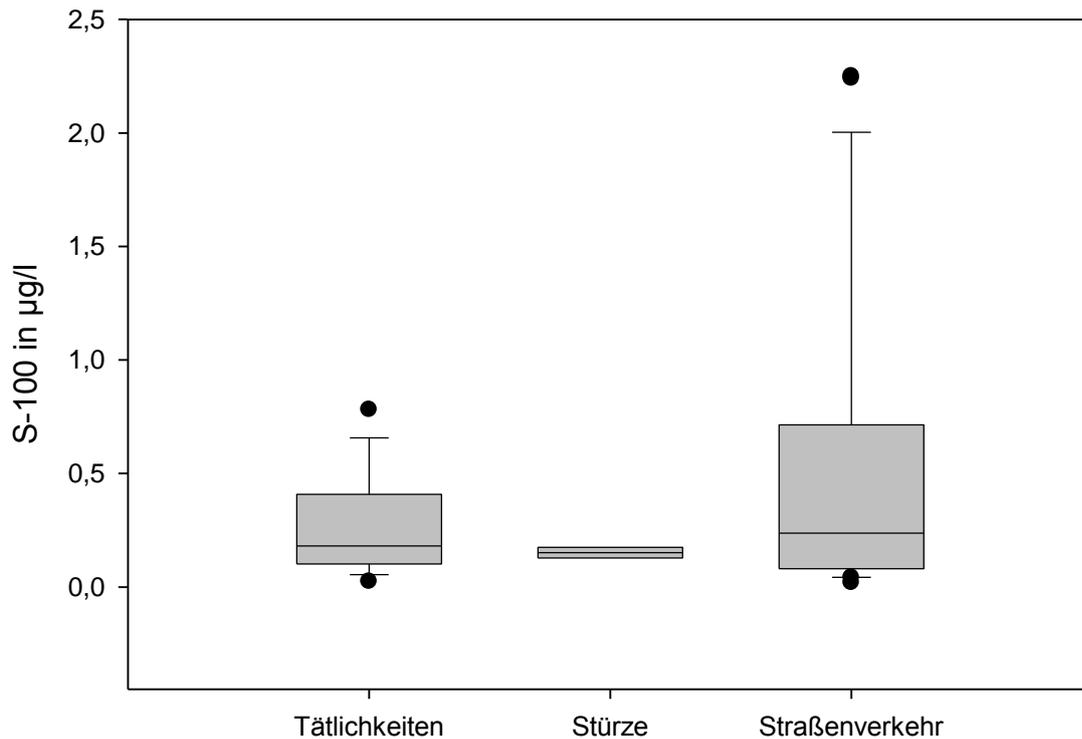


Abb.19 Die Graphik zeigt die initialen S-100 Konzentrationen der Studiengruppe II nach Unfallmechanismus dargestellt in „box plots“.

4.3.2 Neurologische Teilleistungsstörungen nach 3 Monaten

Ordnet man die initialen S-100 Werte von Patienten, die nach 3 Monaten im Fragebogen Beschwerden angaben, nach steigender Anzahl der Symptome zeigt sich, dass Patienten mit 9-16 Beschwerden nach 3 Monaten initial keine signifikant erhöhten S-100 Werte zeigten im Vergleich zu Patienten, die nach 3 Monaten wenig Beschwerden angaben. Studiengruppe I ($p=0,556$), Studiengruppe II ($p=0,453$).

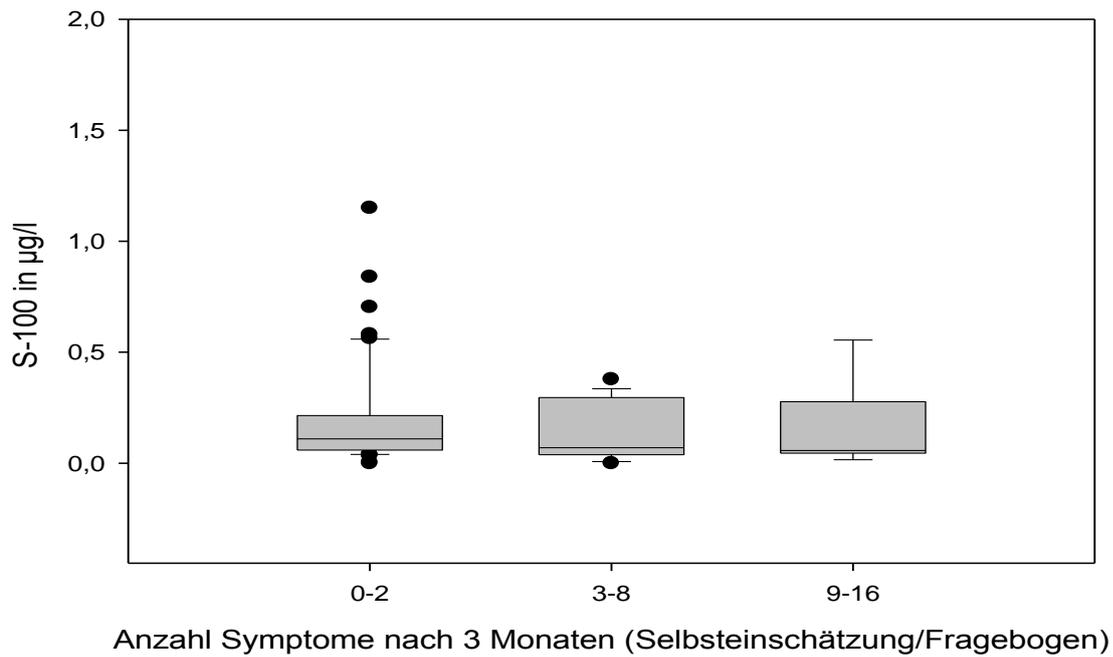


Abb.20 Studiengruppe I: Konzentration von S-100 im Patientenkollektiv mit 0-2 Beschwerden, mit 3-8 Beschwerden und 9-16 Beschwerden 3 Monaten nach einem leichten SHT dargestellt in „box plots“.

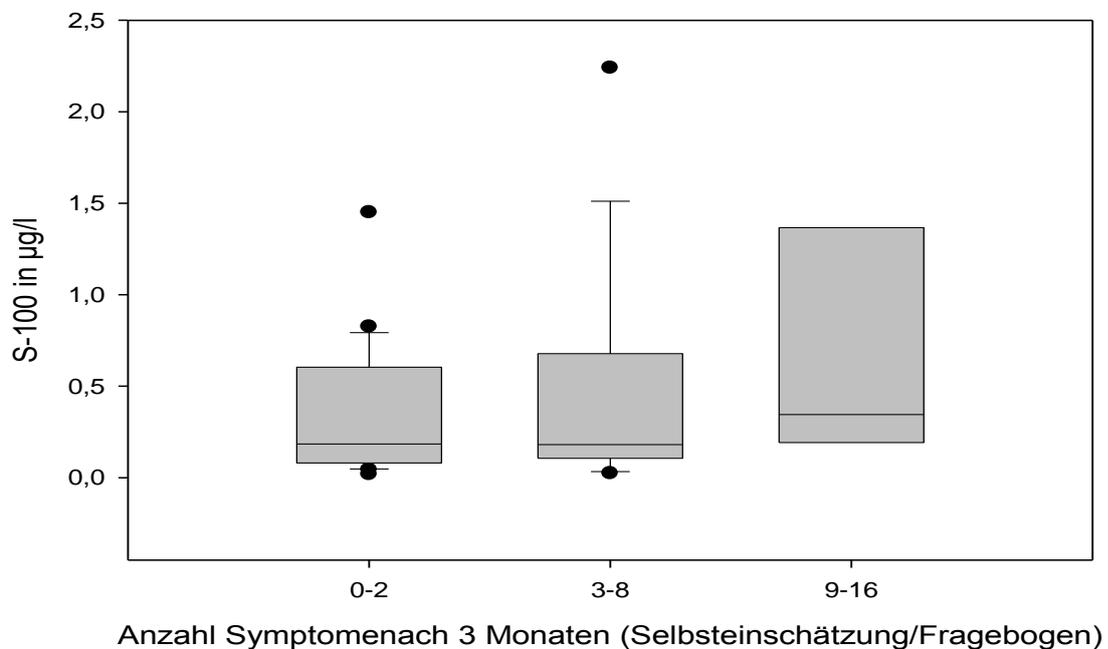


Abb.21 Studiengruppe II: Konzentration von S-100 im Patientenkollektiv mit 0-2 Beschwerden, mit 3-8 Beschwerden und 9-16 Beschwerden 3 Monaten nach einem leichten SHT dargestellt in „box plots“.

Für jeden Patienten wurde nach 3 Monaten der Rivermead Postconcussion Symptoms Score berechnet. Hierbei wurde jedes Symptom des Fragenbogens (RPQ), welches mit größer als eins angegeben wurde zu einem Score summiert. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem RPQ Score und der initialen S-100 Konzentration konnte nicht hergestellt werden.

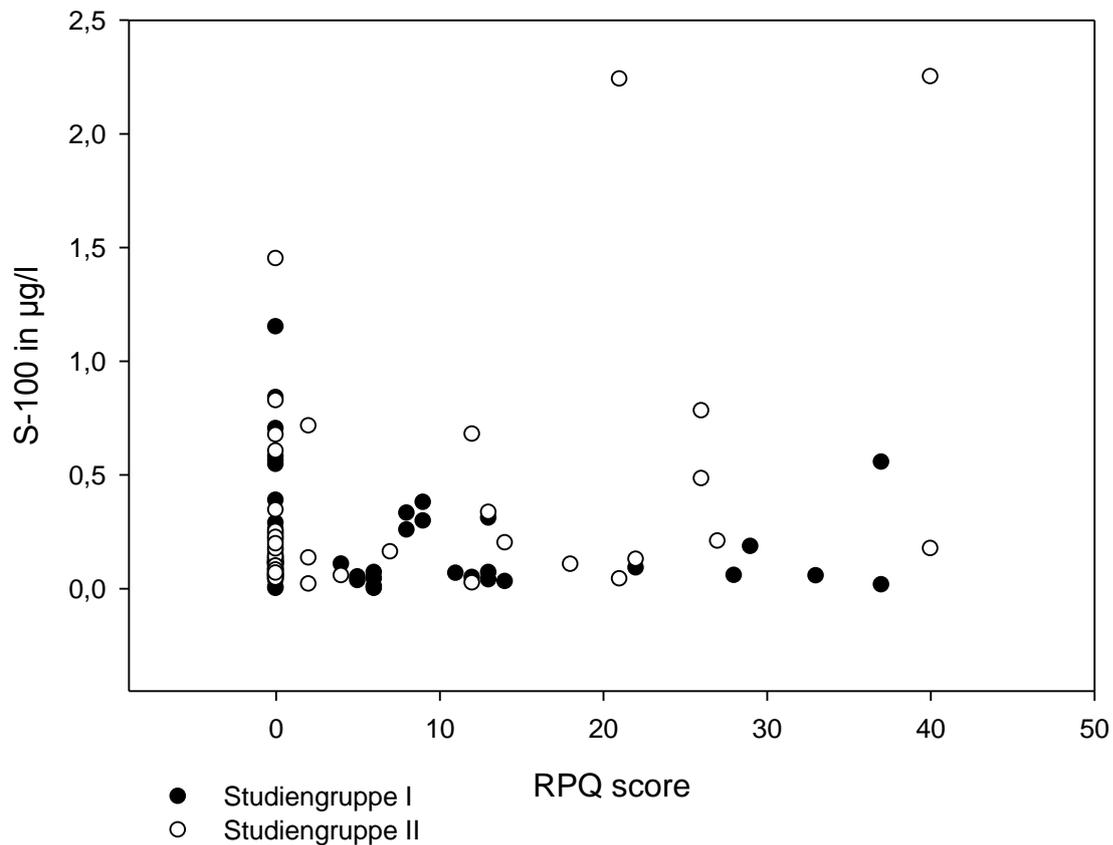


Abb.22 Rivermead Postconcussion Symptoms Score in Studiengruppe I (n=66) und Studiengruppe II (n=32) nach 3 Monaten (x-Achse) zum initialen S-100 Wert (y-Achse).

Nach 3 Monaten wurden 21 Patienten aus Studienkollektiv I und 12 Patienten aus Studienkollektiv II neurologisch nachuntersucht.

Die Patienten, die in der Untersuchung nach 3 Monaten neurologisch leicht auffällig waren (verminderte Reflexe der unteren Extremität und Sensibilitätsdefizite) wiesen keine erhöhten S-100 Werte im Vergleich zu den anderen Patienten auf.

In der Kopfschmerzanamnese der nachuntersuchten Patienten nach 3 Monaten zeigten sich in der Gruppe mit neu aufgetretenen Kopfschmerzen nach dem Trauma erhöhte initiale S-100 Konzentrationen. Der Unterschied ist nicht signifikant Studiengruppe I ($p=0,286$), Studiengruppe II ($p=0,210$).

Kopfschmerzen	Neu / Zunahme	Keine	Unverändert	Besserung
S-100 in $\mu\text{g/l}$ Studiengruppe I	0,165 (SD \pm 0,102)	0,152 (SD \pm 0,115)	0,123 (SD \pm 0,033)	0,01 (SD \pm 0,014)
S-100 in $\mu\text{g/l}$ Studiengruppe II	0,636 (SD \pm 0,934)	0,211 (SD \pm 0,077)		0,05 (SD \pm 0,014)

Tab.6 S-100 Konzentration bei nachuntersuchten Patienten 3 Monate nach Schädel-Hirn-Trauma hinsichtlich der Kopfschmerzanamnese.

4.3.3 Kognitive Störungen anhand standardisierter Tests

Mit allen nachuntersuchten Patienten wurde der SIDAM Test durchgeführt, sowie die Erfassung des Minimal Mental Status (MMS). In den Abbildungen 23 und 24 wurde das Abschneiden im Test 3 Monate nach dem Trauma mit der initial gemessenen S-100 Konzentration verglichen.

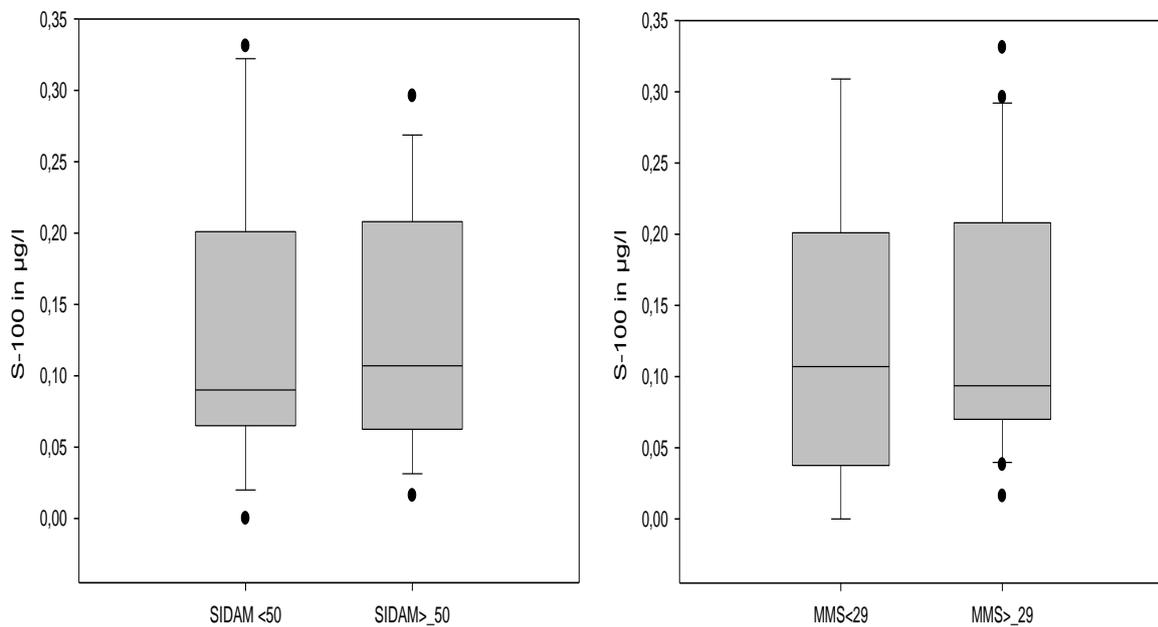


Abb. 23 zeigt die initiale S-100 Konzentration bei Aufnahme und das Abschneiden im SIDAM bzw. MMS Test nach 3 Monaten für **Studiengruppe I** dargestellt in „box plots“.

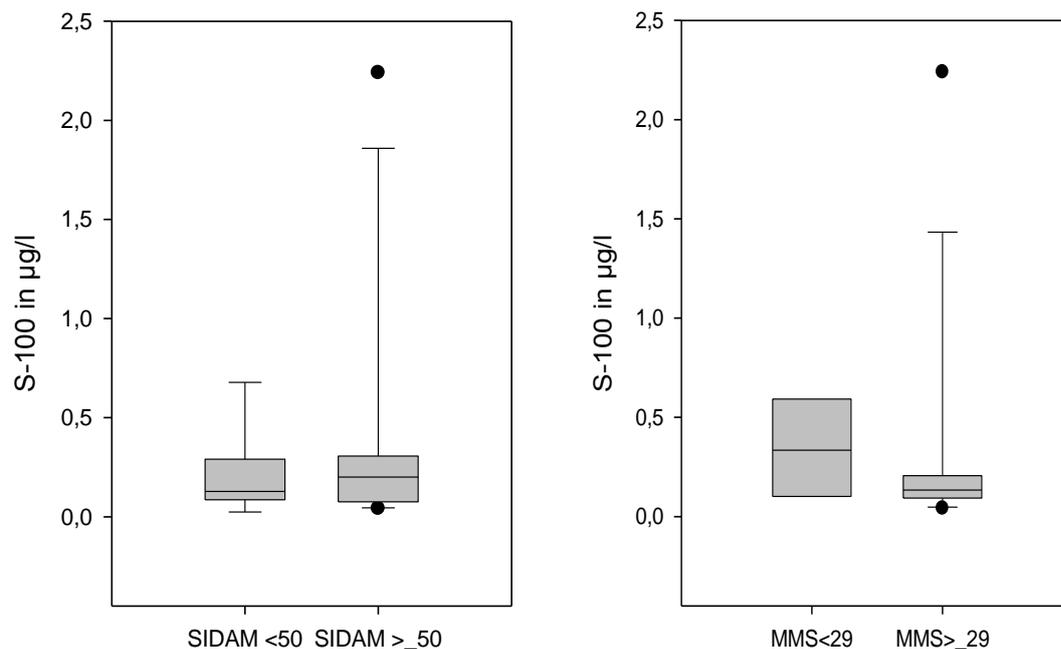


Abb. 24 zeigt die initiale S-100 Konzentration bei Aufnahme und das Abschneiden im SIDAM bzw. MMS Test nach 3 Monaten für **Studiengruppe II** dargestellt in „box plots“.

Patienten, die nach 3 Monaten schlechter im SIDAM Test (<50 Punkte) oder im MMS (<29 Punkte) abschnitten zeigten initial keine erhöhten S-100 Werte; SIDAM $p=0,530$, Mann-Whitney Rank Sum Test bzw. MMS $p=0,712$, Mann-Whitney Rank Sum Test.

Einzelne Symptome oder kognitive Störungen, wie Vergesslichkeit, erniedrigte Konzentrationsfähigkeit, Denkverlangsamung konnten ebenfalls in keinen signifikanten Zusammenhang mit der initialen S-100 Konzentration gebracht werden.

5 Diskussion

In die vorliegende Studie wurden in Studiengruppe I 66 Patienten mit isoliertem leichtem Schädel-Hirn-Trauma aufgenommen, in Studiengruppe II 32 Patienten mit leichtem Schädel-Hirn-Trauma und Zusatzverletzungen. Davon entwickelten 19 bzw. 14 Patienten ein Post Concussion Syndrom (PCS). Es fand sich kein signifikanter Vorhersagewert der Messung von S-100 und der Ausbildung eines PCS. Allerdings ergab sich ein Zusammenhang zwischen der Anzahl klinisch-neurologischer Parameter im Initialstadium der Patienten und dem Auftreten des PCS nach 3 Monaten. Patienten mit mehr als 3 Symptomen stellen somit eine Risikogruppe dar.

5.1 Demographische und epidemiologische Daten

5.1.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv der Studiengruppe I verteilte sich zu 71% auf Männer und zu 29% auf Frauen, in Studiengruppe II zu 72% auf Männer, zu 28% auf Frauen. Bei einer Altersbeschränkung von 18-75 Jahren lag ein durchschnittliches Alter von 42 in Studiengruppe I bzw. 32 Jahren in Studiengruppe II vor. Diese epidemiologischen bzw. demographischen Ergebnisse decken sich mit vergleichbaren Studien der Literatur [64, 66], so dass unsere beiden Kollektive als valide angesehen werden können.

Die meisten Schädel-Hirn-Traumen traten in beiden Kollektiven in der Gruppe der 18-39 jährigen, sowie in der Studiengruppe I bei Patienten über 60 Jahren auf. Diese Ergebnisse decken sich mit den Beobachtungen von Mosenthal [59]. Wie später erläutert wird, waren bei den Patienten über 60 Jahren vor allem Stürze die Ursache für das Trauma. Bei den jüngeren Patienten waren es meist tätliche Auseinandersetzungen. Bisherige Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten zum Traumazeitpunkt und dem Auftreten des PCS finden [77].

Hinsichtlich des Geschlechts gab es in beiden Gruppen keinen Unterschied im Auftreten des PCS. In Studiengruppe I entwickelten 26% der Männer und 37% der Frauen nach 3 Monaten ein PCS, in Studiengruppe II waren es jeweils 44%. Savola [77] beschreibt an seinem Kollektiv, dass Frauen kein erhöhtes Risiko haben, ein PCS zu entwickeln. Allerdings weisen

andere Studien darauf hin, dass das weibliche Geschlecht als Risikofaktor gilt, vor allem wenn intoxikierte Patienten ausgeschlossen wurden [2]. Neben der differenzierten subjektiven Wahrnehmung der Beschwerden wurden hauptsächlich psychologische Faktoren für das ungleiche Ergebnis zwischen den Geschlechtern angeführt [24]. Diese Annahme konnte in unsere Studie nicht bestätigt werden. Die, in der Literatur diskutierten Gründe für den Unterschied zwischen den Geschlechtern konnten in den Studien nicht bewiesen werden.

5.1.2 Unfallmechanismus

Die häufigsten Ursachen für ein leichtes Schädel-Hirn-Trauma in Studiengruppe I waren Stürze und tätliche Auseinandersetzungen. Am häufigsten trat ein PCS nach tätlichen Auseinandersetzungen oder bei sonstigen Unfällen auf. Dabei ist die Gruppe der sonstigen Ursachen (alkoholisiert aufgefunden nach möglichem Sturz, mit Kopfverletzung vorgefunden etc.) aufgrund der kleinen Fallzahl (n=5) nur eingeschränkt aussagekräftig. In Studiengruppe II waren die häufigsten Ursachen tätliche Auseinandersetzungen und Verkehrsunfälle, hier beklagen vor allem Patienten nach tätlichen Auseinandersetzungen und nach Stürzen ein PCS.

Wenn man die Fälle nach dem Alter der Patienten analysiert fällt auf, dass bei den jüngeren Patienten überwiegend tätliche Auseinandersetzungen und Verkehrsunfälle, bei den älteren Patienten Stürze als Unfallursache auftraten. Bei 94% der Patienten in Studiengruppe I die älter als 60 Jahre waren, lag ein Sturz als Unfallursache vor. Diese Tendenz ergab sich auch bei Mosenthal et al. [59]. In seiner Studie von 135 Patienten waren 19% über 65 Jahre. In dieser Gruppe waren meist Stürze die Unfallursache, im Gegensatz zu seiner Gruppe mit jüngeren Patienten, bei denen vor allem tätliche Auseinandersetzungen die Unfallursache waren.

Auf den Zusammenhang zwischen Unfallmechanismus und Auftreten des PCS, sowie den initialen S-100 Wert wird in den jeweiligen Kapiteln näher eingegangen.

5.1.3 Aufnahmeparameter

Zur Einteilung des leichten Schädel-Hirn-Traumas verwendeten wir die Glasgow-Coma-Scale (GCS) [29]. Bei einem Schädel-Hirn-Trauma ersten Grades liegen die Werte zwischen 13 und 15 Punkten. In unserer Studie wiesen 89% der Patienten in Studiengruppe I und 94% in Studiengruppe II initial einen GCS Score von 15 Punkten auf. Bei Patienten mit einem GCS

von 13 oder 14 wurde eine höhere initiale S-100 Konzentration gemessen, als bei Patienten mit GCS Werten von 15. In der Literatur [9] wird ebenfalls beschrieben, dass Patienten mit niedrigen GCS Werten höhere S-100 Konzentrationen aufweisen.

Ein Post Concussion Syndrom trat durchschnittlich häufiger bei Patienten mit initialem GCS von 13 und 14 Punkten auf, als bei Patienten mit einem GCS von 15 Punkten. Jedoch ist dieser Unterschied nicht signifikant. Auch muss beachtet werden, dass die Fallzahl in diesen beiden Gruppen (GCS = 14 und GCS = 13) mit n=3 und n=4 in Studiengruppe I und jeweils einem Patienten in Studiengruppe II sehr klein ist. Shoumitro et al. [79] beobachteten an ihrem Kollektiv von 148 Patienten, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen initialem Glasgow Coma Score und dem posttraumatischen Befinden nach einem Jahr besteht. Das Gleiche berichtet Ingebrigtsen in seiner Studie nach 3 Monaten. Er verwendete ebenfalls den RPQ zur Diagnose eines PCS und konnte keinen Zusammenhang zwischen RPQ Score und GCS nachweisen [34].

In unserer Studie wurde neben dem GCS zur Bewertung der Schwere des Schädel-Hirn-Traumas mittels eines Befundbogens die häufigsten Symptome nach einem solchen Trauma bestimmt. Eines der Einschlusskriterien unserer Studie war, dass bei Aufnahme mindestens ein Symptom wie Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, retro- oder anterograde Amnesie oder kurze Bewusstlosigkeit vorliegen musste. Die meisten Patienten in unserer Studie litten an 1- 3 Symptomen. Meist waren dies Kopfschmerzen, Schwindel, kurzzeitige Bewusstlosigkeit oder Amnesie (retro- und/oder anterograd). Auch in anderen Studien waren Kopfschmerzen und Schwindel die häufigsten Symptome direkt nach einem leichtem Schädel-Hirn-Trauma [20, 77].

Einige Studien geben Hinweise darauf, dass die initialen Symptome einen Zusammenhang mit dem Auftreten des PCS haben. Savola beschreibt Schwindel und Kopfschmerzen als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung eine PCS [77]. Der Zusammenhang zwischen den initialen Symptomen bei Aufnahme und dem Auftreten des PCS nach 3 Monaten wird im nächsten Kapiteln ausführlicher besprochen.

In der vorliegenden Studie waren mehr als 60% der Patienten in Studiengruppe I alkohlintoxikiert. Der Einfluss von Alkohol auf zerebrale Veränderungen, die sich sowohl auf die Höhe des S-100 Spiegel, als auch auf neuropsychologische Beschwerden auswirken können, wird kontrovers diskutiert [11, 23].

Biberthaler et al. [11] konnten nachweisen, dass weder mittlere, noch starke Alkoholintoxikation Einfluss auf die S-100 Konzentration bei leichten Schädel-Hirn-Traumen

hat. Auch andere Arbeiten [62, 66, 98] weisen darauf hin, dass die potentiell neurotoxische Substanz Alkohol bei schwer Intoxikierten oder chronisch Abhängigen keine Auswirkungen auf die Höhe der S-100 Konzentration besitzt. In der obengenannten Arbeit von Biberthaler et al. [11] konnte in 2 Studien nachgewiesen werden, dass Alkohol zu keiner Erhöhung der S-100 Konzentration bei Patienten mit leichtem Schädel-Hirn-Trauma führt. Dabei wurden sowohl Patienten mit leichtem Schädel-Hirn-Trauma mit und ohne Alkoholintoxikation, als auch Probanden ohne Trauma aber mit und ohne Alkoholintoxikation hinsichtlich der S-100 Konzentration untersucht.

Dennoch gibt es Hinweise, dass chronischer Alkoholabusus bei Patienten mit Fettleber oder Fettleberzirrhose zu einer Vermehrung der Sternzellen im Hypophysenvorderlappen führt. Ishikawa et al. [36] untersuchten 36 Hypophysenproben von chronischen Alkoholikern und 12 von Kontrollpatienten im Alter zwischen 40 und 50 Jahren im Hinblick auf S-100-haltige Zellen. Zwar konnten sie feststellen, dass die Sternzellen vergrößert und die Anzahl erhöht war, aber dies traf nicht für alle Hypophysenzellen zu; so waren zum Beispiel die Zellen in der Pars intermedia nicht vermehrt. Ishikawa schloss daraus, dass die S-100 produzierenden Zellen der Adenohypophyse und der Pars intermedia unterschiedliche Funktionen besitzen. Dies lässt vermuten, dass Alkohol keinen direkten Einfluss auf die Höhe des S-100 hat, aber chronischer Alkoholabusus über eine Gehirnatrophie zu Veränderungen führt. Wilde [98] fand heraus, dass Schädel-Hirn-Trauma Patienten mit Alkoholintoxikation größere atrophische Gehirnveränderungen aufweisen, als Patienten ohne Alkoholabusus.

Trotz der allgemein bekannten hirntoxischen Wirkungsweise von Alkohol vor allem bei chronischem Abusus, konnten wir in unserer Studie keinen Einfluss von Alkohol auf den S-100 Wert nachweisen.

5.2 Post Concussion Syndrom (PCS)

Während der ersten Tage und Wochen nach einem leichten Schädel-Hirn-Trauma sind sensomotorische Beschwerden sehr häufig und verschwinden meist innerhalb von 6-12 Wochen [42, 82]. Trotzdem entwickeln ungefähr ein Drittel der Patienten ein Post Concussion Syndrom. Nach einem Jahr leiden noch ca. 10% an solchen Beschwerden [75, 76].

In unserer Studie berichteten 35% in Studiengruppe I und 56% in Studiengruppe II über ein oder mehr Symptome nach 3 Monaten, 29% in Studiengruppe I und 44% in Studiengruppe II sogar über 3 oder mehr Symptome nach 3 Monaten und erfüllten damit die, in unserer Studie festgelegten diagnostischen Kriterien für ein Post Concussion Syndrom [34, 99].

Die Definition des PCS ist Teil aktueller Diskussion [34, 77, 82, 96]. Das Auftreten des PCS liegt in der Literatur zwischen 20% und 50%. Zum einen ist diese Variationsbreite abhängig vom Untersuchungszeitpunkt. So gelten Nachuntersuchungszeiten von 3, 6 sowie 12 Monaten nach dem Unfall als Standard [15, 34, 44, 66, 96]. Zum anderen besteht kein eindeutiger Konsens über die Anzahl der neurologischen Symptome, die für die Diagnosestellung herangezogen werden müssen [34, 77]. Verschiedene Arbeiten definieren das Post Concussion Syndrom unter anderen Bedingungen. Teils spricht man schon bei dem Vorhandensein von einem Symptom nach einem Monat von einem Post Concussion Syndrom, teils bei dem Vorhandensein von mindestens 3 Symptomen über einen definierten Zeitraum nach dem Trauma.

Ein Zeitraum von 3 Monaten nach dem Trauma zur Untersuchung posttraumatischer Beschwerden erscheint sinnvoll, weil zu einem früheren Zeitpunkt oft Schmerzen, Besorgnis und Stress nicht unerheblichen und daher nicht zu vernachlässigbaren Einfluss auf neuropsychologisches Verhalten haben [12, 82]. Das sind häufige Reaktionen auf traumatische Schädel-Hirn-Verletzungen, die aber meist innerhalb der ersten Wochen wieder verschwinden. Somit konnten mögliche Einflüsse dieser Symptome auf das neurokognitive Verhalten verkleinert werden. King et al. [42, 43, 44] konnten in mehreren Studien herausfinden, dass die Aussagekraft von neuropsychologischen Tests und vor allem des RPQ (Rivermead Postconcussion Symptomes Questionnaire) nach 3 Monaten am höchsten ist. Levin [51] beschreibt ebenfalls, dass 3 Monate nach einem Schädel-Hirn-Trauma die meisten Symptome nachlassen und die Aussagekraft bezüglich des PCS dann am größten ist. Daher führten wir unsere Nachuntersuchung nach 3 Monaten durch.

5.2.1 Klinische Symptome bei Aufnahme

Neben gehirnspezifischen Markern, wie dem S-100 werden auch initiale Symptome als prädiktive Faktoren für neurologische Spätkomplikationen diskutiert. Im vorliegend untersuchten Kollektiv klagten die meisten Patienten bei Aufnahme über Kopfschmerzen und Schwindel. Savola et al. [77] beschreiben, dass sowohl Kopfschmerzen als auch Schwindel ein verlässliches diagnostisches Mittel zur Voraussage eines PCS sind. Das Vorhandensein eines einzelnen Symptoms in unserer Studie hatte jedoch keinen Aussagewert hinsichtlich des Auftretens chronischer posttraumatischer Beschwerden.

In unserem Studienkollektiv I liegt zum Beispiel die Sensitivität für das Auftreten eines PCS von Kopfschmerzen bei 68%, die Spezifität lediglich bei 40%; für initiale Bewusstlosigkeit bei 42 bzw. 61%. Auch klagten von 41 Patienten mit initialem Kopfschmerz in Studiengruppe I nach 3 Monaten nur noch 4 über Kopfschmerzen, bei 2 Patienten waren Kopfschmerzen initial nicht vorhanden und erst im Verlauf nach dem Trauma aufgetreten. In Studiengruppe II klagten initial 29 Patienten über Kopfschmerzen, davon gaben nach 3 Monaten noch 9 Patienten solche Beschwerden an. Der Zusammenhang, den Savola et al. finden konnten hängt eventuell damit zusammen, dass sie ein PCS bereits nach einem Monat und bei Vorhandensein von lediglich einem Symptom diagnostizierten.

Die Dauer posttraumatischer Amnesie wird häufig mit dem Befinden von Patienten nach Schädel-Hirn-Traumen in Verbindung gebracht [16, 77]. Chan et al. fanden einen Zusammenhang zwischen Amnesie und schlechtem posttraumatischen Verlauf. Dies lies sich in unserer Studie nicht nachweisen. Chan et al. [16] untersuchten ihre Patienten 2 Jahre nach dem Trauma und verwendeten dabei die Glasgow Outcome Scale – Extendet (GOSE), zur Beurteilung des Befindens. Mit dem GOSE wird der Verlauf eines Schädel-Hirn-Traumas in 8 vegetative Zustände eingeteilt. Das GOSE ist die erweiterte Version des GOS, der nur 5 Zustände kennt.

De Kruijk et al. [20] konnten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen einzelnen Symptomen und dem PCS feststellen. Sie beschreiben sowohl Kopfschmerzen, Schwindel als auch Übelkeit als stark assoziiert mit der Stärke des PCS. Auch konnten sie nachweisen, dass Patienten, die initial keine Beschwerden hatten, eher einen guten Krankheitsverlauf vorwiesen, als Patienten mit initialen Beschwerden. In unserer Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die mindestens ein Symptom, wie Kopfschmerz, Übelkeit, Schwindel, Erbrechen, Amnesie oder Bewusstlosigkeit aufwiesen. Patienten die initial beschwerdefrei waren, wurden nicht nachuntersucht.

Im Gegensatz dazu fiel in unserer Studie auf, dass Patienten die initial über viele Symptome klagten häufiger an neurologischen Spätkomplikationen litten, als diejenigen mit wenigen Symptomen. In der Studiengruppe I entwickelten 100% der Patienten, die bei Aufnahme 5 der Symptome Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, antero- und/oder retrograde Amnesie und kurzzeitige Bewusstlosigkeit aufwiesen ein PCS nach 3 Monaten. Patienten mit nur einem Symptome bei Aufnahme entwickelten nur zu 8% ein PCS. Dieser Unterschied ist signifikant. Auch Savola et al. wiesen auf diese Tendenz hin [77]. In Studiengruppe II ist der Unterschied nicht signifikant. Hier entwickelten Patienten, die initial nur ein Symptom beklagten zu 40% und Patienten, die initial 5 Symptome beklagten zu 50% ein PCS. Savola et al. beschreiben zusätzlich, dass eine Korrelation zwischen der Anzahl der initial vorhandenen Symptome und dem S-100 Wert besteht. Dies konnten wir am vorliegend untersuchten Kollektiv nicht nachweisen.

Für die Praxis bedeutet dies, dass Patienten nach einem leichten SHT, die bei der Aufnahme an einer Vielzahl der oben genannten Symptome leiden, ein hohes Risiko haben, im späteren Verlauf ein PCS zu entwickeln. Bei diesen Patienten sollte die Vermeidung einer Chronifizierung dieser Beschwerden im Vordergrund stehen. Demnach ist es wichtig im Initialstadium besonders Patienten mit einer Vielzahl klinischer Symptome entsprechend zu betreuen und aufzuklären.

Auffällig ist, dass 44% der Traumen in Studiengruppe I und 67% der Traumen in Studiengruppe II, welche durch tätliche Auseinandersetzungen (Schlägereien, Bierkrugverletzungen etc.) verursacht wurden ein PCS entwickelten. In wieweit psychische Einflüsse dies begünstigen, lässt sich schwer nachvollziehen. Im Gespräch mit den nachuntersuchten Patienten ergaben sich Hinweise auf diese Einflüsse dadurch, dass die Patienten von einer andauernden psychischen Belastung, durch zum Beispiel laufende Gerichtsverfahren oder Auseinandersetzungen mit dem früheren Partner die sie weiterhin belasten, berichteten. In der Literatur [94] werden psychische wie physische Auslöser für das Auftreten des PCS verantwortlich gemacht. Townend berichtet ebenfalls, dass Schlägereien oft höhere psychologische Auswirkungen haben als einfache Stürze, unabhängig vom Ausmaß der Gehirngewebsverletzung [94]. Einen ähnlichen Standpunkt vertritt De Leon [21] indem er einen Zusammenhang zwischen fortbestehenden Streitigkeiten und dem initialen Trauma beschreibt. Stulemeijer et al. [86] untersuchten ihr Kollektiv zwar mit dem Rivermead Postconcussion Questionnaire, konnten aber keinen Zusammenhang zum

Unfallmechanismus herstellen. Jedoch bestand ein Zusammenhang zu traumaunabhängigen Faktoren, wie niedrigem Bildungsniveau, emotionalem Stress und persönlichen Ursachen.

In unserem Patientenkollektiv der Studiengruppe I fällt auf, dass die Gruppe der 30-39 und 40-49-jährigen zu ca. 50% ein PCS entwickeln, die jüngeren bzw. älteren Patienten nur zu etwa 18%. Da dies in der bisherigen Literatur nicht berichtet wurde [34, 59, 77] ist es möglich, dass dieser Zusammenhang rein zufällig aufgetreten ist. In der Studiengruppe II lag das Auftreten eines PCS in allen Altersgruppen zwischen 35 und 60%. Die Patientenzahl in der Studiengruppe I ist in den Gruppen 30-39 und 40-49 Jahren mit n=22 und n=6 niedrig und daher sollte dies an einem größeren Kollektiv untersucht werden. Möglicherweise könnte bei Patienten im Alter zwischen 30 und 49 jedoch auch beruflicher und/oder familiärer Stress eine Rolle für das erhöhte Auftreten eines PCS sein. De Leon [21] beschreibt, dass allgemeine Erschöpfung durch beruflichen und/oder familiären Stress signifikanten Einfluss auf das Befinden 12 Monate nach dem Trauma hat.

Zusammenfassend lässt sich über die Ergebnisse der Studien und Theorien zur Entstehung und Therapie des PCS [34, 42] feststellen, dass die meisten Autoren der übereinstimmenden Meinung sind, dass sowohl organische als auch emotionale Faktoren an der Entstehung und dem Persistieren solcher Beschwerden nicht unerheblich beteiligt sind [75,82].

Neben den psychologischen Faktoren für ein Fortbestehen der Beschwerden im Rahmen der Weiterbehandlung und eventuell auch darüber hinaus, gibt es physische Verletzungen, die das Persistieren negativ beeinflussen können. Stalnacke [81] zum Beispiel vermutet einen Zusammenhang von strukturellen Hirnschäden und Langzeitkomplikationen nach einem leichten Schädel-Hirn-Trauma. Um dies nachzuweisen, wäre es nötig, nicht nur Blutungen mittels initialem CCT auszuschließen, sondern mit Hilfe der MRT nach anderen intrazerebralen Schäden zu suchen. Ingebrigtsen konnte in einer seiner Studien einen Zusammenhang zwischen im MRT nachgewiesener Kontusion und erhöhten Serumwerten von S-100 nachweisen [32]. Logistische Hindernisse und Kosten-Nutzen Erwägungen haben dazu geführt, dass im Rahmen unserer Studie keine kernspintomographischen Daten erhoben wurden. Es kann jedoch nach Auswertung der in der Literatur dokumentierten Untersuchungen und Erhebungen zu dem Thema davon ausgegangen werden, dass es morphologische Veränderungen gibt, die in der CCT nicht, aber ggf. in der MRT, erkennbar sind [32, 49, 92]. Um diese Vermutung in der Praxis belegen zu können, wäre allerdings eine Untersuchung an einem größeren Kollektiv nötig.

5.2.2 Neurologisches Outcome nach 3 Monaten

In dieser Studie konnte ermittelt werden, dass 29% der untersuchten Patienten mit isoliertem Schädel-Hirn Trauma nach 3 Monaten an 3 oder mehr Beschwerden litten, bei den Patienten mit Zusatzverletzungen waren es 44%.

Diese Prozentwerte wurden mit Hilfe des in den vorherigen Kapiteln näher erläuterten Rivermead Postconcussion Symptoms Questionnaire (RPQ) aus den darin beschriebenen Beschwerden ermittelt. In diesem Fragebogen werden die 16 häufigsten Beschwerden nach einem Schädel-Hirn-Trauma abgefragt. Das Problem bei dieser Form der Datenerhebung liegt, wie sich auch in den aktuellen Diskussionen zu diesem Thema wiederfinden lässt, in der Verlässlichkeit der abgefragten Informationen. Da die Studienteilnehmer den Fragebogen selbständig ausgefüllt haben und die Daten daher das subjektive Empfinden jedes einzelnen Patienten widerspiegeln, ist eine Vergleichbarkeit der erzielten Ergebnisse untereinander nur in einem begrenzten Umfang möglich [80, 86]. So kann schon etwa eine Konzentration auf ein bestimmtes Symptom, beispielsweise aufgrund einer Nachfrage des Arztes, den individuell gefühlten Grad der Ausprägung dieser Beschwerden bei einem Patienten negativ beeinflussen [34]. Wenn man das je Patient unterschiedliche persönliche Schmerzempfinden berücksichtigt, so muss von einem nicht zu unterschätzenden Risiko der Unter – bzw. Überbewertung ausgegangen werden. Allerdings ist dieses Risiko wahrscheinlich noch höher bei standardisierten Interviews, als bei selbstausgefüllten Fragebögen [34].

In vielen Studien über die Häufigkeit des PCS wird zum Abfragen der Daten auf patienteneigene Berichte über die absolute oder relative Zunahme von Beschwerden anhand von einfachen Kontrolllisten zurückgegriffen [15, 40, 47, 52]. Forschungen über die Ursachen und die Behandlung des PCS benötigen ein verlässliches Mittel, um die Symptome zu quantifizieren. Auch der von einigen Autoren verwendete GOSE reicht nicht aus, um ein PCS zu diagnostizieren [16]. Der Rivermead Postconcussion Symptoms Questionnaire scheint einfachen Kontrolllisten überlegen zu sein, da er eine Gewichtung der einzelnen Beschwerden vornimmt und so eine differenzierte Einstufung ermöglicht. Darüber hinaus ist ein weiterer Vorteil des RPQ, dass er einen internationalen Standard im Bereich der Diagnostik des PCS darstellt und so die Voraussetzung für eine Vergleichbarkeit der erzielten Ergebnisse unserer Studie mit den Resultaten anderer ermöglicht. Er ist für die Diagnostik und die Bestimmung der Schwere des PCS sicher eines der besten zur Zeit verfügbaren Mittel für den klinischen Alltag. Um zum Beispiel die kognitiven Störungen nach einem Schädel-Hirn-Trauma

differenzierter analysieren zu können, reicht der RPQ nicht aus und es müssten größere neuropsychologische Tests oder Untersuchungen durchgeführt werden.

Einige posttraumatische Beschwerden, wie Kopfschmerzen, Reizbarkeit, Müdigkeit und Erschöpfung treten häufig in der Normalbevölkerung auf [34, 37, 54, 80] und müssen nicht zwangsläufig eine Folge des Schädel-Hirn-Traumas sein. Smith-Seemiller et al. verglichen chronische Schmerzpatienten mit Schädel-Hirn-Trauma Patienten und verwendeten zur Diagnostik den RPQ. Es gab keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Bezug auf den RPQ Score. Es fiel jedoch auf, dass Schädel-Hirn-Trauma Patienten vermehrt an kognitiven Beschwerden, wie Geräuschempfindlichkeit, erniedrigte Konzentrationsfähigkeit, Vergesslichkeit oder Denkverlangsamung litten und chronische Schmerzpatienten vermehrt an Schlafstörungen und Rastlosigkeit [80]. Daraus lässt sich ableiten, dass die meisten Beschwerden nach einem Schädel-Hirn-Trauma nicht unbedingt spezifisch sind.

Die Vermutung, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem RPQ Score und dem Auftreten des PCS besteht, konnte anhand der Ergebnisse unserer Studie belegt werden. Der Wert wird ermittelt, indem die vom Patienten angegebenen Schweregrade aller 16 Symptome summiert werden. Für die Studiengruppe I lag in der PCS positiven Gruppe ein durchschnittlicher RPQ Score von 16,5 ($SD \pm 10,8$) Punkten und in der in der PCS negativen von 0,4 ($SD \pm 1,4$) Punkten vor, der Unterschied ist mit $p < 0,001$ signifikant, dasselbe gilt für Studiengruppe II mit 21,4 ($SD \pm 10$) und 0,6 ($SD \pm 1,2$) Punkten. Der direkte Zusammenhang zwischen RPQ Score und PCS erlaubt es, dass der RPQ als ein zuverlässiges Mittel zur PCS Diagnose verwendet werden kann. Ingebrigtsen [34] kommt in seinen Untersuchungen zu einem deckungsgleichen Ergebnis, wobei er zusätzlich einen Zusammenhang zwischen Krankschreibung und RPQ Score herausfand. Dies ließ sich in der aktuell untersuchten Studie nicht nachweisen, da diese Daten nicht erfasst wurden. Auch Stalnacke [81] untersuchte an seinem Kollektiv von Patienten mit einem leichten SHT in der Akutphase die S-100 und neuronenspezifische Enolase (NSE) Konzentration und im späteren Verlauf bei einem Auftreten eines PCS, die Arbeitsunfähigkeit und die allgemeine Zufriedenheit. Insgesamt war in seinem Kollektiv die Rate der Patienten, die 3 Monate nach einem leichten SHT noch arbeitsunfähig waren, sehr gering.

In unserem Studienkollektiv I klagten nach 3 Monaten die meisten Patienten über Schlafstörungen, Müdigkeit/Erschöpfung, sowie leichte Reizbarkeit, in unserem

Studienkollektiv II am Häufigsten über Kopfschmerzen, Vergesslichkeit sowie Schlafstörungen und Müdigkeit/Erschöpfung. Bei Savola waren es depressive/weinerliche Stimmung, Schwindel, Müdigkeit/Erschöpfung, sowie Kopfschmerzen. Die meisten Studien beschreiben ein vermehrtes Auftreten von vor allem kognitiven Störungen, wie erniedrigte Konzentrationsfähigkeit, Vergesslichkeit oder Denkverlangsamung. Røe [73] untersuchte seine Patienten nach einem Zeitraum von 3, 6 und 12 Monaten mit dem RPQ. Er unterteilte die Beschwerden zusätzlich in kognitive und physische Symptome, sowie Verhaltensstörungen. Dominierend waren zu allen Nachuntersuchungszeitpunkten kognitive Beschwerden. In unserem Kollektiv litten in Studiengruppe I 12% und in Studiengruppe II 34% an kognitiven Störungen. Stulemeijer [86] beschreibt, dass kognitive Beschwerden in selbstausgefüllten Fragebögen häufig beschrieben werden, in psychologischen Tests jedoch nicht quantifizierbar sind. In seiner Studie empfiehlt er, zusätzliche neurologische und psychologische Untersuchungen durchzuführen, um kognitive Störungen zu diagnostizieren. Diese Aussage deckt sich mit der oben erläuterten Problematik bei der Datenerhebung mittels selbstausgefüllter Fragebögen.

In der vorliegenden Studie wurden 21 Patienten der Studiengruppe I und 12 Patienten der Studiengruppe II neurologisch nachuntersucht und es wurde zusätzlich der SIDAM Test durchgeführt und der MMS (Minimal Mental Score) ermittelt. Von den 21 Patienten der Studiengruppe I litten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 10 an einem PCS, in der Studiengruppe II waren es 9 von 12 Patienten.

In den Untertests des SIDAM zeigten sich keine Auffälligkeiten bezüglich kognitiver Störungen. Diese Untertest beinhalteten Fragenkomplexe zu den Bereichen Kurz- und Langzeitgedächtnis, sowie kognitive und abstrakte Denkleistungen. Es fiel auf, dass Patienten mit PCS nicht schlechter, als Patienten ohne PCS abschnitten.

Im Rahmen der Nachuntersuchungen fanden sich nur bei Nebenbefunden neurologische Auffälligkeiten, wie zum Beispiel alkoholbedingte Gang- und Standataxie oder Schwindel bei benignem paroxysmalem Lagerungsschwindel. Posttraumatische Kopfschmerzen lagen jedoch meist bei Patienten mit PCS vor. Die Hälfte berichtet über vermehrte Kopfschmerzen seit dem Trauma oder langsame Besserung nach 3 Monaten. Die daraus abzulesende Tendenz in der Besserung der Kopfschmerzbeschwerden scheint sich mit den Aussagen von Keidel [39] zu decken, der allerdings einen Betrachtungszeitraum von einem Jahr gewählt hat. Er beschreibt, dass ca. 90% aller Schädel-Hirn-Trauma Patienten initial an Kopfschmerzen

leiden, nach einem Jahr aber wieder 80% kopfschmerzfrei seien. Häufig tritt auch ein Medikamenten-induzierter Dauerkopfschmerz ein, sowie ein posttraumatischer Kopfschmerz vom Migräne-Typ, dieser meist bei vorbestehendem Migräneleiden. Zur Linderung der Beschwerden stehen verschiedene medikamentöse und neuropsychologische Therapieansätze zur Verfügung, auf deren Wirkungsweise und Behandlungsansätze an dieser Stelle nicht näher eingegangen wird [30, 39].

Aus den vorherigen Untersuchungsergebnissen lässt sich ableiten, dass das Persistieren des PCS sowohl von kognitiven, emotionalen, als auch persönlichen Faktoren beeinflusst wird [28, 97]. Es wurden eine Reihe von prämorbidem Risikofaktoren identifiziert, unter anderem zuvor schon existierende psychologische Probleme, sowie Patientenalter, prämorbidem Persönlichkeit, Bildungsniveau, Familienstruktur, geographische Lage, anhängige Rechtsstreitigkeiten oder frühere Schädel-Hirn-Traumen [7, 25, 37, 87, 97]. Die meisten Autoren der Studien zum Thema stimmen darin überein, dass das PCS eine multifaktorielle Entität ist, die von organischen, psychologischen und Verhaltensfaktoren beeinflusst wird [44, 75].

Derzeit werden Patienten in der Notaufnahme nur minimal oder gar nicht auf die Risiken der Entwicklung eines PCS hingewiesen. Einige Studien legen dar, dass eine Aufklärung der Patienten über mögliche Effekte leichter Schädel-Hirn-Traumen, Anweisungen über das Verhalten nach der Entlassung und den Nachuntersuchungen während des Heilungsprozesses, ein langanhaltendes PCS verhindern können [15, 19, 39, 41, 56, 87, 97].

5.3 S-100

Bisherige Studien konnten nachweisen, dass das gliale Protein S-100 in der initialen Schädel-Hirn-Trauma Diagnostik von hoher Bedeutung ist. Es ist ein hoch sensitiver, aber nicht sehr spezifischer Marker in der Akutdiagnostik intrazerebraler Verletzungen [3, 22, 23, 55]. Eine starke Korrelation besteht zwischen der S-100 Konzentration und dem Outcome mittlerer und schwerer Schädel-Hirn-Traumen sowie Patienten mit zerebraler Hypoxie [3, 53, 74]. Rothoerl et al. [74] fanden bei Patienten mit leichtem und mittelschwerem Schädel-Hirn-Trauma signifikante Zusammenhänge im posttraumatischen Verlauf. Sie verwendeten dabei die Glasgow Outcome Scale (GOS) und konnten so feststellen, dass Patienten mit niedrigen S-100 Konzentrationen ($< 2 \mu\text{g/l}$) einen signifikant besseren Krankheitsverlauf hatten. So weisen mehrere Studien darauf hin, dass S-100 ein verlässlicher Marker für die Schwere von Gehirnverletzungen nach traumatischem Schädel-Hirn-Trauma ist [22, 56, 57, 74]. Es gibt Hinweise, dass S-100 nicht nur bei sichtbarer Kontusion erhöht ist, sondern auch bei Patienten mit diffusem axonalen Schäden [14, 23, 59, 81].

5.3.1 Post Concussion Syndrome

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der S-100 Konzentration und dem Auftreten des Post Concussion Syndrom gefunden werden. Bei einem Cut-Off-Wert von $0,1 \mu\text{g/l}$ bestand in Studiengruppe I eine Sensitivität von 37% und eine Spezifität von 40% für das Auftreten des Post Concussion Syndrom, in Studiengruppe II waren es 86% und 33%.

Das S-100 gilt als verlässlicher hirnspezifischer Marker, der allerdings in geringen Mengen auch in Fettgewebe, Skelettmuskelgewebe, Melanom- und Glioblastomzellen exprimiert wird und bei Patienten, die β -adrenergen Agonisten oder Phosphodiesterasehemmern einnehmen erhöht ist [50, 80]. Mussak et al. fanden heraus, dass länger erhöhte S-100 Werte zu neurologischen Defiziten führen können. An einem Kollektiv von Patienten, an denen eine Carotisendarterektomie CEA durchgeführt wurde, konnten sie sowohl erhöhte S-100 Werte, als auch bei länger erhöhtem S-100, Veränderungen an somatosensorisch evozierten Potentialen (SSEP) messen [63].

Mehrere Studien untersuchten darüber hinaus noch andere Isoformen, sowie andere hirnspezifische Proteine im Vergleich zum S-100 hinsichtlich ihrer prädiktiven Fähigkeit für das PCS.

So untersuchten zum Beispiel Nygren et al. [66] verschiedene Isoformen des S-100 und konnten bei keiner der Formen (S-100B, S-100A1B, S-100BB) einen Zusammenhang mit Symptomen des PCS finden. In einer zweiten Studie [67] untersuchten sie den Zusammenhang von kognitiven Störungen nach 3 Monaten bei Patienten mit leichtem Schädel-Hirn-Trauma (GCS 14 und 15). Hierbei wurde initial die S-100B und S-100A1B Konzentration gemessen und ebenfalls der Rivermead Postconcussion Symptoms Questionnaire (RPQ) verwendet. Zusätzlich wurden auch neuropsychologische Testverfahren angewendet. Sie konnten jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der S-100 Konzentration und kognitiven Störungen 3 Monate nach einem leichten Schädel-Hirn-Trauma herstellen.

Ingebrigtsen sah ebenfalls das S-100 als den vielversprechendsten Serummarker, um traumatische Hirnverletzungen bei einem leichten Schädel-Hirn-Trauma einzuschätzen. Er und sein Team untersuchten Studien über die Kreatinkinase Isoenzym BB (CK-BB), die neuronenspezifische Enolase (NSE) und das S-100B Protein. Die meisten Studien, die sie überprüften fanden hohe Korrelationen zu bildgebenden Verfahren, wie der CT oder der MRT, weniger hohe bei neuropsychologischen Untersuchungen oder Testverfahren zur PCS Diagnostik. Dies erklärten sie sich aufgrund der Komplexität des menschlichen Gehirnes und dadurch, dass ähnliche Verletzungen an unterschiedlichen Stellen des Gehirns unterschiedliche und verschieden starke Auswirkungen haben können [32].

Auch Bazarian et al. [4] fand keinen signifikanten Zusammenhang, er untersuchte zusätzlich zum S-100 das Cleaved Tau Protein (CTP), fand jedoch auch hier keinen signifikanten Zusammenhang zum Auftreten eines PCS. In einer anderen Studie [3] untersuchte er das S-100 Protein und die Kreatinkinase (CK). Er entwickelte einen Korrekturfaktor, um die Auswirkungen der extrakraniellen S-100 Freisetzung auf die Schädel-Hirn-Trauma Diagnostik zu vermindern. Hiermit konnte er die Vorhersagekraft des S-100 in der initialen Schädel-Hirn-Trauma Diagnostik und in der Prognostik für den weiteren Verlauf verbessern. Jedoch war unter diesen Bedingungen die Aussagekraft für den posttraumatischen Verlauf gering.

Auch andere Gruppen untersuchten verschiedene hirnspezifische Marker. Sowohl Begaz et al. [5], als auch Ingebrigtsen [35] überprüften frühere Studien zu biochemischen Serummarkern bei Schädel-Hirn-Verletzungen. Begaz et al. untersuchten 3 verschiedene biochemische Marker und deren Vorhersagekraft für ein PCS bei einem leichten Schädel-Hirn-Trauma. Sie überprüften das S-100 Protein, die neuronenspezifische Enolase (NSE) und das Cleaved Tau

Protein (CTP) und fanden, dass keiner der Marker ein PCS sicher vorhersagen kann, wobei das S-100 Protein hierbei jedoch die besten Werte erzielte.

Über die diagnostische Wertigkeit des S-100 im Bezug auf das Post Concussion Syndrom gibt es bisher keine eindeutigen Ergebnisse. In unserer Studie wurden in der Studiengruppe I erhöhte S-100 Werte bei 37% der Patienten gemessen, die später ein Post Concussion Syndrom entwickelten, aber auch bei 60% derer, die kein Post Concussion Syndrom entwickelten. In Studiengruppe II wurden erhöhte S-100Werte bei 86% der Patienten gemessen, die später ein Post Concussion Syndrom entwickelten, aber auch bei 67%, die kein Post Concussion Syndrom entwickelten. Savola et al. [77] untersuchten in ihrer Studie ein Kollektiv von 172 Patienten, von denen 135 kein PCS und 37 ein PCS entwickelten. Diese Werte verglichen sie mit ihren gemessenen S-100 Werten und berechneten, dass bei 27% der Patienten, die ein PCS entwickelten, der initiale S-100 Wert erhöht war. Bei 7% der Patienten, bei denen kein PCS auftrat, lagen ebenfalls erhöhte initiale S-100 Werte vor. Allerdings diagnostizierte Savola ein PCS bereits bei einem Vorliegen von einem Symptom ein Monat nach dem Trauma und bei einem Cut-Off-Wert von $0,5\mu\text{g/l}$.

In unserem gesamten Kollektiv lag in der Studiengruppe I der durchschnittliche S-100 Wert bei $0,182 \pm 0,214 \mu\text{g/l}$, in der Studiengruppe II bei $0,434 \pm 0,571\mu\text{g/l}$. Unserer Studie liegt ein Cut-Off-Wert von $0,1 \mu\text{g/l}$ zugrunde. Der Cut-Off-Wert ist der Wert in einem quantitativen diagnostischen Test, der zwischen zwei Testergebnissen (positiv, negativ) unterscheidet und damit einem Patienten einen der zwei untersuchten Krankheitszuständen (z.B. krank vs. nicht krank bzw. hier S-100 positiv vs. S-100 negativ) zuordnet. Ein Vergleich von in der Vergangenheit durchgeführten Studien ergab, dass es bisher keine einheitliche Festlegung des Cut-Off-Wertes gibt. Andere Studien mit Schädel-Hirn-Trauma Patienten verwendeten unterschiedliche Referenzbereiche. Die Bereiche in diesen Untersuchungen lagen meist zwischen $0,1$ und $0,5\mu\text{g/l}$ [33, 96], was zum einen an den unterschiedlichen Testverfahren (Roche, Sangtec) und zum anderen am Abnahmezeitpunkt liegen kann. Neben der Definition des Cut-Off-Wertes fällt der Festlegung des spätesten Abnahmezeitpunktes eine entscheidende Rolle zu. Da die physiologische Halbwertszeit des S-100 bei etwa $1 \frac{1}{2}$ Stunden liegt, sollten deshalb S-100 Werte maximal 3 Stunden nach dem Trauma gemessen werden. Aus diesen Rahmenbedingungen leiteten wir für unsere Studie die Vorgabe ab, dass nur Patienten eingeschlossen wurden, deren Unfallzeitpunkt nicht länger als 2 Stunden zurücklag.

Um trotz dieser, zwischen den bekannten Studien herrschenden Unterschiede in der Definition der Grenzwerte, wenigstens eine rudimentäre Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu ermöglichen, haben wir für die Auswertung unserer Daten exemplarisch die Werte aus Savola et al. angenommen. In ihrer Studie verwendeten sie einen Cut-Off-Wert von 0,5 µg/l und fanden eine Spezifität von 93% für das Auftreten des PCS, sowie eine Sensitivität von 27%. Sie diagnostizierten ein PCS, ab dem Vorhandensein von einem Symptom nach einem Monat nach dem Trauma. Da wir den Zeitraum nachträglich nicht von drei auf einen Monat reduzieren können, lassen wir für den Vergleich die Zeitachse außer acht und verringern unseren Symptomgrenzwert ebenfalls von drei auf eins. Danach ergibt sich für unsere Studiengruppe I eine Spezifität von 87% und eine Sensitivität von nur 5%, für die Studiengruppe II ergibt sich eine Spezifität von 72% und eine Sensitivität von 29%.

Bei der Auswertung unserer Daten nach den von uns eingangs erwähnten Grenzwerten mit einem Cut-Off-Wert von 0,1µg/l ergibt sich in Studiengruppe I eine Sensitivität von 37% und eine Spezifität von 40% für die Voraussage von neurologischen Spätkomplikationen nach 3 Monaten. In Studiengruppe II lag die Sensitivität bei 86% und die Spezifität bei 33%. Im Gegensatz zu der in der aktuellen Literatur vertretenen Auffassung konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des S-100 Wertes und dem Auftreten des PCS nach 3 Monaten gefunden werden (Likelihood Ratio für Studiengruppe I 0,62; für Studiengruppe II 1,29) [31, 32, 76, 96]. In der PCS positiven Gruppe der Studiengruppe I wurde eine mittlere S-100 Konzentration von $0,150 \pm 0,158\mu\text{g/l}$ und in der PCS negativen Gruppe von $0,194 \pm 0,234\mu\text{g/l}$ gemessen. Aus diesen Messwerten kann man errechnen, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen gibt.

In der vorliegenden Studie wurden sowohl Patienten mit isolierter Kopfverletzung, als auch Patienten mit zusätzlich extrakraniellen Verletzungen untersucht. Studiengruppe I besteht aus 66 Patienten mit isoliertem leichtem Schädel-Hirn-Trauma und Studiengruppe II aus 32 Patienten mit zusätzlichen extrakraniellen Verletzungen. Da aus der Literatur bekannt ist, dass extrakranielle Verletzungen Einfluss auf die S-100 Konzentration haben [1, 54, 59, 70], analysierten wir unser Kollektiv nach diesen Gesichtspunkten.

Es konnte auch an unserem Kollektiv beobachtet werden, dass der initiale S-100 Wert in der Gruppe der Patienten mit Zusatzverletzungen signifikant höher ist, als in der Gruppe mit rein isoliertem Schädel-Hirn-Trauma. Dies liegt vermutlich daran, dass S-100 auch teilweise in anderen Zellen des Körpers, wie Fettgewebe, Skelettmuskelgewebe exprimiert wird. Diese

Beobachtungen decken sich teilweise mit den Ergebnissen von Savola et al. Sie untersuchten in einer ihrer Studien die Art der extrakraniellen Verletzungen, die das S-100 zusätzlich erhöhen. Seine Gruppe fand heraus, dass zwar alle zusätzlichen Verletzungen den S-100 Wert erhöhen, aber nur große extrakranielle Verletzungen, wie zum Beispiel große Frakturen oder Abdomenverletzungen den S-100 Wert signifikant erhöhen. In einer Kontrollgruppe von Patienten, die keine Kopfverletzungen aufwiesen, konnten sie bei rein extrakraniellen Verletzungen S-100 Werte von 0,17 bis zu 0,72 µg/l nachweisen [76]. Bei kleineren Verletzungen, wie zum Beispiel Weichteilverletzungen, Wunden, Luxationen oder kleineren Frakturen stieg das S-100 kaum merkbar an. In diesem Punkt stimmen unsere Beobachtungen nicht mehr mit den Ergebnissen von Savola et al. überein. In unserer Studie zeigten sich auch bei kleineren Frakturen und Weichteilverletzungen signifikant höhere S-100 Werte. Aus den Ergebnissen einer Studie von Nygren et al. [67] lässt sich ableiten, dass auch unfallchirurgischen Verletzungen unabhängig vom Vorhandensein eines Schädel-Hirn-Traumas zu einer Erhöhung des S-100 Werts führen. In ihrer Untersuchung verglichen sie die S-100 Werte von drei Gruppen, bestehend aus einer reinen Schädel-Hirn-Trauma Gruppe, einer Gruppe mit unfallchirurgischen Verletzungen ohne ein SHT und einer verletzungsfreien Kontrollgruppe miteinander. Dabei fanden sie in der Gruppe mit den unfallchirurgischen Verletzungen signifikant erhöhte S-100 Werte im Vergleich zu der vollständig verletzungsfreien Kontrollgruppe. Zwischen der unfallchirurgischen Gruppe und der Schädel-Hirn-Trauma Gruppe konnte bei den S-100 Werten kein Unterschied festgestellt werden.

Bisherige Studien stimmen überein, dass akute Schädel-Hirn-Traumen die Blut-Liquor-Schranke öffnen und so S-100 in die Zirkulation gelangt [4, 23, 57, 59]. Eine positive Korrelation besteht zwischen S-100 und dem schlechten Akutverlauf von Schädel-Hirn-Trauma Patienten [57]. In bisherigen von Biberthaler et al. durchgeführten Studien über das S-100 konnte nachgewiesen werden, dass das Protein in der Akutdiagnostik des leichten SHT eine Sensitivität von 100% besitzt, was bedeutet, dass kein Hochrisikopatient für einen schlechten klinischen Verlauf „übersehen“ werden kann [10]. Auch Raabe et al. beschreiben in ihren Studien, dass eine Korrelation zwischen S-100 und schlechtem akut posttraumatischen Verlauf besteht [69, 70]. Jedoch ist die Spezifität, im Vergleich zur hohen Sensitivität, niedrig. Eine extrakranielle Quelle des S-100 könnte in diesem Fall eine der Erklärungen für die relativ hohe Rate der fälschlicherweise als positiv diagnostizierten Patienten sein.

In Studiengruppe II liegt eine niedrigere Spezifität sowie die höhere Sensitivität als in Studiengruppe I vor. Dieser Unterschied könnte somit über die erhöhten S-100 Werte in der Gruppe mit Zusatzverletzungen erklärt werden. Insgesamt ist die Fallzahl in dieser Gruppe gering, so dass keine sichere Aussage über das Auftreten des PCS getroffen werden kann. Erschwerend kommt hinzu, dass sich in der Fachliteratur bisher keine vergleichbaren Studien zu diesem Thema finden lassen.

Zusätzlich ergab sich bei der Analyse der Ergebnisse, dass in Studiengruppe II 44% ein PCS ausprägten, wohingegen in Studiengruppe I nur 29% der Patienten nach 3 Monaten an einem PCS litten. Darauf aufbauend lässt sich die Annahme treffen, dass eine Zusatzverletzung und die daraus resultierenden zusätzlichen psychischen und physischen Belastungen für den Patienten, das Auftreten eines PCS begünstigen.

Bei der Auswertung der initialen S-100 Konzentration in Bezug auf das Zustandekommen des Schädel-Hirn-Traumas fällt auf, dass die Werte nach Verkehrsunfällen höher sind, als bei anderen Unfallmechanismen. Der durchschnittliche S-100 Wert lag nach Verkehrsunfällen in Studiengruppe I bei $0,228\mu\text{g/l}$ ($\pm 0,230$) und in Studiengruppe II bei $0,578\mu\text{g/l}$ ($\pm 0,712$), nach tätlichen Auseinandersetzungen in Studiengruppe I bei $0,109\mu\text{g/l}$ ($\pm 0,145$) und in Studiengruppe II bei $0,267\mu\text{g/l}$ ($\pm 0,237$), nach Stürzen in Studiengruppe I bei $0,200\mu\text{g/l}$ ($\pm 0,243$) und in Studiengruppe II bei $0,152\mu\text{g/l}$ ($\pm 0,033$). Der daraus abzulesende Unterschied ist als nicht signifikant zu bezeichnen. Eine Ursache für die erhöhten Werte kann eventuell in dem, in der Regel, stärkeren Trauma als Folge von Verkehrsunfällen, als zum Beispiel im Vergleich zu tätlichen Auseinandersetzungen, begründet liegen. Auf eine Vergleichsbasis in Form von Studien aus der Literatur kann in diesem Zusammenhang nicht zurückgegriffen werden, da bisher diese Betrachtungsweise nicht beschrieben wurde.

In Abhängigkeit vom Unfallhergang konnte kein Zusammenhang zwischen dem initial gemessenen S-100 Wert und dem Auftreten eines PCS nach 3 Monaten gefunden werden. Es entwickelten in Studiengruppe I lediglich 15% der Patienten nach einem Trauma im Straßenverkehr ein PCS nach dem Kontrollzeitraum von 3 Monaten. In der Gruppe der Patienten nach tätlicher Auseinandersetzung waren es hingegen 44%. Ähnliches lässt sich in Studiengruppe II beschreiben, hier entwickelten nach Unfällen im Straßenverkehr 22% ein PCS, nach tätlichen Auseinandersetzungen waren es 67%. An dieser Stelle lässt sich über den Zusammenhang zwischen den gemessenen Werten, dem Zustandekommen des Schädel-Hirn-Traumas und dem Ausprägen eines PCS nur spekulativ diskutieren. Es wird deutlich, dass die Komplexität der Einflussfaktoren auf die Genesung des Patienten hier keine Eingrenzung auf

rein physische Größen zulässt. Vielmehr scheint es von den bereits vorhergehend erläuterten psychischen Faktoren abzuhängen, nach denen die Psyche des Patienten einen großen Einfluss auf die Entwicklung des PCS hat. Gerade nach tätlichen Auseinandersetzungen und anhängenden Rechtsstreitigkeiten und den daraus resultierenden Belastungen für die Patienten, ist die Rate hoch [21]. Aus diesen Beobachtungen lässt sich ableiten, dass die Art des Unfallgeschehens nur dann Einfluss auf das Entstehen von posttraumatischen Beschwerden hatte, wenn das Trauma langandauernde psychische Probleme für den Patienten bedingte.

5.3.2 Neurologische Teilleistungsstörungen nach 3 Monaten

In der Akutdiagnostik stellt S-100 zusammen mit der Klinik einen verlässlichen Parameter zur Identifizierung von Hochrisikopatienten dar, jedoch ist eine Aussage über den weiteren Verlauf aufgrund der initialen S-100 Konzentration nach unserer Studie nicht möglich. Die Literatur liefert Hinweise, dass S-100 auch in der Vorhersage von neurologischen Teilleistungsstörungen, wie neuropsychologischen Beschwerden eine Rolle spielt [59, 75]. Die in der vorliegenden Studie ermittelten Ergebnisse konnten diese Einschätzungen nicht bestätigen. Die Untersuchungen von Stapert et al. [82] kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass der S-100 Wert zu solch einer Vorhersage nicht herangezogen werden kann. Wir konnten während unserer Arbeit beobachten, dass bei Patienten, die vor allem an kognitiven Beschwerden oder Verhaltensstörungen, wie Unruhe, Rastlosigkeit, Gereiztheit litten, keine initial erhöhten S-100 Werte vorlagen.

Untersucht man die Anzahl der Symptome, die bei Patienten nach 3 Monaten auftraten, so zeigt sich, dass es keinen Zusammenhang mit dem initialen S-100 Wert gibt.

Die Auswertung unserer Daten ergibt, dass in Studiengruppe I 35% und in Studiengruppe II 56% der Patienten über ein oder mehr Symptome 3 Monate nach der Kopfverletzung litten. In 29% in Studiengruppe I und in 44% in Studiengruppe II traten 3 oder mehr Symptomen auf und erfüllten dadurch die diagnostischen Kriterien eines PCS [34, 99]. Bei der Untersuchung der initialen S-100 Werte und der Anzahl der festgestellten Symptome nach 3 Monaten findet sich keinen Zusammenhang. Patienten in Studiengruppe I die über 9 oder mehr Beschwerden nach 3 Monaten klagen wiesen einen durchschnittlichen S-100 Wert von $0,173\mu\text{g/l}$ ($\pm 0,223$) auf, Patienten mit 3 bis 8 Symptomen $0,142\mu\text{g/l}$ ($\pm 0,137$) und Patienten mit 0 bis 2

Symptomen, also bei denen nach Definition kein PCS vorlag $0,194\mu\text{g/l}$ ($\pm 0,234$). Ähnlich verteilte Werte ergeben sich auch für Studiengruppe II.

Die Stärke eines PCS wird mit Hilfe des RPQ Score angegeben. Dieser Wert berechnet sich aus der Summe der 16 Symptome, die mit dem Rivermead Postconcussion Symptoms Questionnaire abgefragt werden. In diese Berechnung fließen nur die Symptome ein, die mit einer Gewichtung von mindestens 2 bewertet wurden. In unserer Studie fanden sich bei Patienten mit hohem RPQ Score keine signifikant höheren S-100 Werte, als bei Patienten mit niedrigem Gesamtwert. Darüber hinaus gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der S-100 positiven und der S-100 negativen Gruppe. Insgesamt lag der RPQ Score in der S-100 positiven Gruppe über dem der S-100 negativen, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Ingebrigtsen [33] kommt in seinen Untersuchungen an seinem Kollektiv, bestehend aus 182 Patienten, zu einem deckungsgleichen Ergebnis. Bei seinen Schlussfolgerungen vermutet er andere Ursachen als die S-100 Konzentration, welche die Entwicklung eines PCS begünstigen. Dies sind zum Beispiel soziale und psychische Probleme, die schon vor dem Trauma ausgeprägt waren.

Bei einem Vergleich der Rangordnung der Beschwerden nach 3 Monaten zwischen unseren Studienergebnissen und den Daten von Ingebrigtsen [34] konnte eine einheitliche Tendenz festgestellt werden (s. Tab.5). Bei den häufigsten Beschwerden finden sich größtenteils dieselben Symptome wieder, wenn auch die Reihenfolge differiert. In unserer Studie waren in Studiengruppe I Schlafstörungen das häufigste Symptom nach 3 Monaten, wobei Ingebrigtsen Kopfschmerzen an erster Stelle aufführt, dies war auch das häufigste Symptom in Studiengruppe II. Wir untersuchten zusätzlich den initialen S-100 Wert im Bezug auf Kopfschmerzen. In Studiengruppe I sowie in Studiengruppe II war der initiale S-100 Wert in der Gruppe mit seit dem Trauma neu aufgetretenen Kopfschmerzen höher als in den anderen Symptomgruppen. Dieser Zusammenhang ist jedoch nicht signifikant. Ingebrigtsen vermutet, dass posttraumatische Kopfschmerzen nach 3 Monaten noch häufig sind, sich allerdings im Verlauf bessern. Bei dieser Annahme stützt er sich auf die Ergebnisse der Studie von King [43], der nach 6 Monaten Kopfschmerzen an zweiter Stelle listet. Unsere Rangordnungstabelle spiegelt diese Annahme nur teilweise wieder, da wir das Symptom Kopfschmerzen nur in Studiengruppe II an 1. Stelle führen. Mickeviciene [55] beschreibt, dass 96% seiner Patienten initial über Kopfschmerzen klagten, diese aber meist innerhalb des ersten Monats nach dem Trauma verschwanden. Auch Yang [100] beschreibt Kopfschmerzen vor allem in den ersten beiden Wochen nach dem Trauma, in späteren Stadien eher

psychosoziale Beschwerden, wie Depressionen und Reizbarkeit. Da Patienten, die auch zu einem späteren Zeitpunkt an Kopfschmerzen litten, die Kopfschmerzen als weniger stark als initial beschrieben, muss man davon ausgehen, dass längst nicht so viele Patienten, wie in der Literatur beschrieben an posttraumatischen Kopfschmerzen leiden [39]. Gurr et al. [30] untersuchten in einer ihrer Studien nur den posttraumatischen Kopfschmerz und dessen Therapie mittels kognitiver Verhaltenstherapie. Sie vermuten, dass psychologische Faktoren eine entscheidende Rolle bei der Ursache, dem Verlauf und der Genesung von posttraumatischen Kopfschmerzen spielen. Die kognitive Verhaltenstherapie brachte in ihrem Kollektiv eine deutliche Besserung der Beschwerden. In einer Studie von Tiersky et al. [90] wurde eine Patientengruppe nach Schädel-Hirn-Trauma ebenfalls teilweise intensiv mit kognitiver Verhaltenstherapie und kognitivem Training betreut. Im Gegensatz dazu fand bei einer Kontrollgruppe keine Betreuung im Untersuchungszeitraum statt. Hier zeigte sich, dass in der betreuten Gruppe eine geringere psychologische Belastung durch das Trauma auftrat und die kognitiven Funktionen verbessert wurden.

5.3.3 Kognitive Störungen anhand standardisierter Tests

In der aktuell untersuchten Studie konnten kognitive Störungen, wie Vergesslichkeit, erniedrigte Konzentrationsfähigkeit und Denkverlangsamung in keinen signifikanten Zusammenhang mit dem initialen S-100 Wert gebracht werden. Auch wiesen Patienten mit niedrigerem SIDAM oder MMS (Minimal Mental Score) keine initial erhöhten S-100 Werte auf. In den Untertests des SIDAM konnten keine größeren Defizite zum Beispiel im kognitiven Untersuchungsteil festgestellt werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Stapert et al. [82], die keinen Unterschied zwischen der S-100 positiven und S-100 negativen Gruppe im Bezug auf kognitive Funktionen und Gedächtnisfunktion fanden. Mehrere Studien [33] weisen jedoch darauf hin, dass somatische oder kognitive Symptome einen Zusammenhang mit dem S-100 haben. De Kruijk et al. [20] beschreiben einen Zusammenhang zwischen den beiden Symptomen Kopfschmerzen und Vergesslichkeit und der Höhe des S-100. Sie gehen ebenfalls von einer Korrelation zwischen kognitiven Funktionen und dem S-100 Wert aus. Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung kommt auch Waterloo [96], der an einem kleinen Kollektiv nach einem Jahr forschte. Er vermutet dass, S-100 einen Hinweis auf diffusen Hirnschaden bei Schädel-Hirn-Trauma Patienten geben könnte, dies sei aber nicht spezifisch. Des Weiteren beobachtete er, dass Patienten mit erhöhtem S-100 vor allem im Bereich Reaktionsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit und

Informationsverarbeitung Defizite aufwiesen. Durch die niedrige Fallzahl (n=7) sind die Ergebnisse jedoch mit Vorsicht zu interpretieren und können allenfalls als Hinweis für zukünftige Untersuchungen dienen.

Um fundierte Aussagen über die möglichen Zusammenhänge zwischen kognitive Störungen und Hirnschäden, sowie hirnspezifischen Markern treffen zu können, müssten größere Studien mit hinreichender Fallzahl durchgeführt werden. Dabei sollte ein besonderes Augenmerk auf die kognitiven Störungen gelegt werden.

Zusammenfassend bleibt anzumerken, dass das S-100 in der Akutdiagnostik ein verlässlicher Marker ist, um zusammen mit der Klinik die Gefahr intrakranieller Verletzungen abzuschätzen, aber für die Vorhersage neurologischer Spätkomplikationen nicht sensitiv genug ist. Daher sollte die klinische Untersuchung des Patientenstatus immer zur Interpretation erhöhter S-100 Werte hinzugezogen werden

6 Zusammenfassung

Das Schädel-Hirn-Trauma zählt zu den häufigsten unfallchirurgischen Verletzungen, von denen vor allem auf das leichte Schädel-Hirn-Trauma mit bis zu 80% der größte Anteil entfällt. Die sehr inhomogene Gruppe der leichten Schädel-Hirn-Traumen stellt in der Erstdiagnostik und im besonderen Maße auch in der Weiterbehandlung, ein sowohl logistisches, als auch sozioökonomisches Problem dar. Die jüngere Literatur beschreibt das gliale Protein S-100 als Marker zur Identifikation von Hochrisikopatienten innerhalb der Gruppe der leichten Schädel-Hirn-Traumen. Die meisten Patienten genesen nach dem Trauma innerhalb von 1-2 Wochen, jedoch treten bei einigen längeranhaltende Beschwerden auf. Diese Patienten leiden an einem Post Concussion Syndrome (PCS), hierbei handelt es sich meist um kognitive, sensorische und neurasthenische Beschwerden. Sowohl für die Ärzte, als auch für die Betroffenen stellt die Ausbildung eines PCS ein relevantes Problem dar. Bisher ist unbekannt, ob anhand der initialen S-100 Konzentration ein Einfluss auf die Entwicklung eines PCS nachgewiesen werden kann. Ziel der vorliegenden Studie war es zu überprüfen, ob die Häufigkeit des PCS anhand des initialen S-100 Wertes bestimmt werden kann, ob potentielle neurologische Teilleistungsstörungen anhand des initialen S-100 Wertes erkannt werden können und ob kognitive Beeinträchtigungen mittels S-100 identifiziert werden können.

Es wurden insgesamt 169 Patienten mit leichtem Schädel-Hirn-Trauma (GCS 13-15) und dem Vorliegen von initial mindestens einem der Symptome wie kurzzeitige Bewusstlosigkeit, retrograde und/oder anterograde Amnesie, Erbrechen, Übelkeit, Schwindel oder Kopfschmerzen in die Studie eingeschlossen. Bei allen Patienten wurde initial der S-100 Wert bestimmt und eine CCT durchgeführt, welche einen negativen Befund zeigen musste. Das Kollektiv wurde in eine Studiengruppe I mit isolierten leichtem Schädel-Hirn-Trauma und eine Studiengruppe II mit leichtem Schädel-Hirn-Trauma und Zusatzverletzungen eingeteilt. Nach 3 Monaten lag in Studiengruppe I von 66 Patienten und in Studiengruppe II von 32 Patienten ein ausgefüllter Fragebogen (Rivermead Postconcussion Symptoms Questionnaire) vor. In Studiengruppe I wurden 21 Patienten und in Studiengruppe II 12 Patienten nach 3 Monaten neurologisch nachuntersucht. Es wurde ein Cut-Off-Wert von 0,1 µg/l verwendet. In Studiengruppe I waren 53% S-100 positiv, in Studiengruppe II waren es 75%. Insgesamt litten in Studiengruppe I 29%, in Studiengruppe II 44% an posttraumatischen Beschwerden. S-100 besaß in Studiengruppe I eine Sensitivität von 37% und eine Spezifität von 40% für die Vorhersage des PCS, in Studiengruppe II eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität von

33%. Patienten, die nach 3 Monaten an einer Vielzahl von Beschwerden litten, wiesen keine signifikant erhöhten S-100 Werte auf. Es konnte jedoch unabhängig vom S-100 Wert beobachtet werden, dass Patienten mit isoliertem Schädel-Hirn-Trauma, die initial an mehreren Symptomen wie Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, retro- und/oder anterograde Amnesie, sowie kurze Bewusstlosigkeit litten signifikant häufiger ein PCS entwickelten. Kognitive Störungen oder einzelne Symptome zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit dem initial gemessenen S-100 Wert.

Die wesentlichen Ergebnisse der vorliegenden Studie sind:

1. Der initial gemessene S-100 Wert besitzt kein prädiktives Potential für die Entwicklung eines PCS. In der Akutdiagnostik ist das S-100 ein verlässlicher Marker zur Bestimmung intrakranieller Läsionen, jedoch für die Verlaufsdagnostik ist sein Aussagewert nicht ausreichend.
2. Es zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang bei isolierten Schädel-Hirn-Traumen zwischen den klinischen Parametern bei der Aufnahme und der späteren Ausprägung eines PCS. Patienten mit einer Vielzahl von Symptomen zum Unfallzeitpunkt entwickelten signifikant häufiger ein PCS als Patienten mit nur einem Symptom.
3. Es ergaben sich Hinweise darauf, dass ein Zusammenhang zwischen strukturellen Hirnschäden, wie diffuse axonale Schäden und Langzeitkomplikationen nach einem leichten Schädel-Hirn-Trauma besteht. Hierfür reicht die in der Studie angewandte Diagnostik mittels CCT nicht aus, dies könnte aber anhand von MRT Untersuchungen überprüft werden.

Der RPQ stellt trotz seiner beschriebenen Mängel bei der subjektiven Symptombewertung durch die Patienten ein probates diagnostisches Mittel zur Erfassung und Bewertung eines PCS dar. Zur Beurteilung von neuropsychologische Störungen ist seine Aussagekraft nicht ausreichend, ebenso wie der in der Studie angewandte SIDAM. Es zeigte sich, dass an dieser Stelle noch weiterreichende neuropsychologische Tests zur Identifikation dieser Störungen durchgeführt werden müssen.

Generell sollten Patienten mit einer Vielzahl von Beschwerden in der Akutbehandlung entsprechend betreut und über die Gefahr der Entwicklung eines PCS rechtzeitig und umfassend aufgeklärt werden.

7 Literaturverzeichnis

- 1 Anderson RE, Hansson L-O, Nilsson O, et al. High serum S-100B levels for trauma patient without head injuries. *Neurosurgery* 2001 48:1255-8
- 2 Bazarian JJ. Epidemiology and predictors of post-concussive syndrome after minor head injury in an emergency population. *Brain Inj.* 1999 13:173-189
- 3 Bazarian JJ, Beck C, Blyth B, von Ahsen N, Hasselblatt M. Impact of creatine kinase correction on the predictive value of S-100B after mild traumatic brain injury. *Restor Neurol Neurosci.* 2006 24 (3): 163-172
- 4 Bazarian JJ, Zemlan FP, Mookerjee S, Stigbrand T. Serum S-100B and cleaved-tau are poor predictors of long-term outcome after mild traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2006 20 (7): 759-765
- 5 Begaz T, Kyriacou DN, Segal J, Bazarian JJ. Serum biochemical markers for Post Concussion Syndrom in patients with mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2006 23 (8): 1201-1210
- 6 Berlit P.: *Klinische Neurologie.* Springer, Berlin Heidelberg 1999, S. 1094-1117
- 7 Biasca N, Lovell MR, Collins MW, Jordan BD, Matser E, Weber J, Slemmer JE, Piccininni P, Maxwell W, Agosti R, Wirth S, Schneider TO. Die unerkannte Hirnverletzung im Sport- Das leichte Schädel-Hirn-Trauma und seine Folgen. *Unfallchir.* 2006 109:101-111
- 8 Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer KJ, Kroetz M, Mussack T, Kanz KG, Hoecherl EF, Jonas F, Marzi I, Leucht P, Jochum M, Mutschler W. Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study. *Shock* 2006 25(5): 446-53

- 9 Biberthaler P, Mussack T, Wiedemann E, Kanz KG, Koelsch M, Gippner-Steppert C, Jochum M. Evaluation of S-100b as a specific marker for neuronal damage due to minor head trauma. *World J Surg.* 2001 25(1): 93-7

- 10 Biberthaler P, Mussack T, Kanz KG, Linsenmaier U, Pfeifer KJ, Mutschler W, Jochum M, Identifikation von Hochrisikopatienten nach leichtem Schädel-Hirn-Trauma: Messung des neuroglialen Proteins S-100. *Unfallchirurg* 2004 107:197-202

- 11 Biberthaler P, Mussak T, Wiedemann E, Gilg T, Soyka M, Koller G, Pfeifer KJ, Linsenmaier U, Mutschler W, Gippner-Steppert C, Jochum M. Elevated serum levels of S-100B reflect the extent of brain injury in alcohol intoxicated patients after mild head trauma. *Shock* 2001 16(2): 97-101

- 12 Binder LM. A review of mild head trauma. II. Clinical implications. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997 ; 19 :432-457

- 13 Borg J, Holm L, Peloso PM, Cassidy JD, Carroll LJ, Non-surgical intervention and cost for mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Med* 2004 (Suppl 43): 76-83

- 14 Busse A, Aurich C, Zaudig M. Alter- und bildungsspezifische Normierung des kognitiven Tests des SIDAM. *Z Gerontol Geriat* 2002 35: 565-574

- 15 Chambers J, Cohen SS, Hemminger L, Prall JA, Nichols JS. Mild traumatic brain injuries in low-risk trauma patients. *J Trauma* 1996 41(6): 976-80

- 16 Chan Ho-Fung, Chor CM, Ling, WY, Wong GKC, Chi-Ping S, Poon WS. Long-term disability in the local population 2 years after mild head injury: prospective cohort study. *Sur Prac* 2005 9: 8-11

- 17 Colantonio A, Ratcliff G, Chase S, Kelsey S, Escobar M, Vernich L. Long-term outcomes after moderate to severe traumatic brain injury. 2004 *Diabil Rehabil* 26(5): 253-61

- 18 Coonley-Hoganson R, Sachs N, Desai BT, Whitman S. Sequelae associated with head injuries in patients who were not hospitalized: a follow-up survey. *Neurosurgery* 1984 14(3): 315-317
- 19 De Kruijk JR, Twijnstra A, Leffers P. Diagnostic criteria and differential diagnosis of mild traumatic brain injury. *Brai Inj* 2001 15(2): 99-106
- 20 De Kruijk JR, Leffers P, Menheere PP, Meerhoff S, Rutten J, Twijnstra A. Prediction of post-traumatic complaints after mild traumatic brain injury: early symptoms and biochemical markers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 73(6):727-32
- 21 De Leon MB, Kirsch NL, Maio RF, Tan-Schriner CU, Millis SR, Frederiksen S, Tanner CL, Breer ML. Baseline predictors of fatigue 1 year after mild head injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2009 90(6):956-65
- 22 Dikmen S, Machamer J, Temkin N, Mild Head Injury: Facts and Artifacts. *J Clin Exp Neuropsychology* 2001 23: 729-738
- 23 Enochsson L, Carlsson-Sanz S, van der Linden J. The influence of alcohol and time on the S-100B levels of patients with minor head injury. *Europ J Neurol* 2005 12: 445-448
- 24 Farace Elana PhD, Alves Wayne M. Do women fare worse? A metaanalysis of gender differences in outcome after traumatic brain injury. *Neurosurgical Focus* 2000 8(1): e6
- 25 Ferrari R, Constantoyannis C, Papadakis N. Cross-cultural study of symptom expectation following minor head injury in Canada and Greece. *Clin Neurol Neurosurg* 2001 103: 254-259
- 26 Foreman BP, Caesar RR, Parks J, Madden C, Gentilello LM, Shafi S, Carlile MC, Harper CR, Diaz-Arrastia RR. Usefulness of the abbreviated injury score and the injury severity score in comparison to the glasgow come scale in predicting outcome after traumatic brain injury. *J Trauma* 2007 62 (4) : 946-950

- 27 Garbuglia M, Verzini M, Giambanco I, Spreca A, Donato R. Effects of calcium-binding proteins (S-100a(o), S-100a, S-100b) on desmin assembly in vitro. *FASEB J.* 1996 10(2) : 317-324
- 28 Gasquoine PG. Postconcussion symptoms. *Neuropsychol Rev* 1997 7: 77-85
- 29 George L, Sternbach MD. The Glasgow Coma Scale. *J Emerg Med* 2000; 19 : 67-71
- 30 Gurr B, Coetzer BR. The effectiveness of cognitive-behavioral therapy for post-traumatic headaches. *Brain Inj.* 2005 19(7): 481-491
- 31 Herrmann M, Curio N, Grubich C, Ebert AD, Fork ML, Synowitz H. Release of biochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue is associated with short and long term neuropsychological outcome after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 70: 95-100
- 32 Ingebrigsten T, Waterloo K, Jacobsen EA, Langbakk B, Romner B. Traumatic Brain Damage in Minor Head Injury: Relation of serum s-100 protein measurements to Magnetic Resonance imaging and neurobehavioral outcome. *Neurosurgery* 1999 45 (3): 468-483
- 33 Ingebrigtsen T, Romner B, Marup-Jensen S, Dons M, Lundquist C, Beller J, Alling C, Borgesen SE. The clinical value of serum S-100 protein measurements in minor head injury: a Scandinavian multicentre study. *Brain Injury* 2000 14(12): 1047-55
- 34 Ingebrigtsen T, Waterloo K, Marup-Jensen S, Attner E, Romner B. Quantification of post-concussion symptoms 3 months after minor head injury in 100 consecutive patients. *J Neurol.* 1998 245(9): 609-12
- 35 Ingebrigtsen T, Romner B. Biochemical serum markers for brain damage: A short review with emphasis on clinical utility in mild head injury. *Restor Neurol Neuroscience* 2003 21(3,4):171-176

- 36 Ishikawa T, Tachibana T, Ishikawa H, Miyaishi S, Ishizu H. Increase of S-100 Protein-positive Stellate cells in the anterior pituitary of chronic alcoholic patients with fatty liver or fatty cirrhosis. *Acta Med* 2003 57: 53-58
- 37 Iverson GL, Lange RT. Examination of “postconcussion-like” symptoms in a healthy sample. *Appl Neuropsychol*. 2003 10: 137-44
- 38 Jagoda AS, Bazarian JJ, Bruns JJ Jr, Cantrill SV, Gean AD, Howard PK, Ghajar J, Riggio S, Wright DW, Wears RL, Bakshy A, Burgess P, Wald MM, Whitson RR. Clinical policy: neuroimaging and decisionmaking in adult mild traumatic brain injury in the acute setting. *Ann Emerg Med* 2008 52(6): 714-48
- 39 Keidel M, Neu I. Therapie des posttraumatischen Kopfschmerzes nach Schädel-Hirn-Trauma und HWS-Distorsion: Empfehlung der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. *Schmerz* 1998 12: 352-372
- 40 Keith D, Azulay J. Diagnostic utility of attention measures in postconcussion syndrome. *Clin Neuropsychologist* 2002 16: 280-289
- 41 Kibby MY, Long CJ. Effective treatment of minor head injury and understanding its neurological consequences. *Appl Neuropsychol* 1997 4: 34-42
- 42 King NS. Emotional, neuropsychological, and organic factors: their use in the prediction of persisting postconcussion symptoms after moderate and mild head injuries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996 61:75-81
- 43 King NS, Crawford S, Wenden FJ. The Rivermead Post Concussion Symptoms Questionnaire: a measure of symptoms commonly experienced after head injury and its reliability *Neurol* 1995 242 587-592
- 44 King NS, Crawford S, Wenden FJ, Caldwell FE, Wade DT. Early prediction of persisting post-concussion symptoms following mild and moderate head injuries. 1999 *Br J Clin Psycho* 38: 15-25

- 45 Korfias S, Stranjalis G, Papadimitriou A, Psachoulia C, Daskalakis G, Antsaklis A, Sakas DE. Serum S-100B protein as a biochemical marker of brain injury: a review of current concepts. *Curr Med Chem* 2006 13(30): 3719-31
- 46 Kraus JF, Nourjah P. The epidemiology of mild uncomplicated brain injury. *J Trauma* 1988 28:1637-1643
- 47 Landy P. Neurological sequelae of minor head and neck injuries. *Injury* 1998 29: 199-206
- 48 Lausberg G. Pathophysiological aspects of the brain stem in closed head injuries. *Eur J Pediatr Surg* 1981 33(7): 200-206
- 49 Lee H, Wintermark M, Gean AD, Ghajar J, Manley GT, Mukherjee P. Focal lesions in acute mild traumatic brain injury and neurocognitive outcome: CT versus 3T MRI. *J Neurotrauma* 2008 25(9): 1049-56.
- 50 Levack W, McPherson H, McNaughton H. Success in the workplace following traumatic brain injury: are we evaluating what is most important? *Disabil Rehabil* 2004 26 (5): 290-298
- 51 Levin HS, Mattis S, Ruff RM, Eisenberg HM, Marschall LF, Tabaddor K, High WM Jr, Frankowski RF. Neurobehavioral outcome following minor head injury: a three-center study. *J Neurosurg.* 1987 66 (2): 234-243
- 52 Livingston DH, Loder PA, Hunt CD. Minimal head injury: is admission necessary? *Am Surg* 1991 57(1):14-7
- 53 McCauley SR, Boake C, Pedroza C, Brown SA, Levin HS, Goodmann HS, Merritt SG. Postconcussional disorder: Are the DSM-IV criteria an improvement over the ICD-10? *J Nerv Ment Dis.* 2005 193 (8) : 540-540
- 54 McLean A, Dikmen SS, Temkin NR. Psychological recovery after head injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1993 74: 1041-1046

- 55 Mickeviciene D, Schrader H, Nestvold K, Surkiene D, Kunickas R, Stovner LJ, Sand T. A controlled historical cohort study on the Post Concussion Syndrom. *Eur J Neurol* 2002 9(6): 581-7
- 56 Mittenberg W, Canary EM, Condit D, Patton C. Treatment of Post Concussion Syndrom following Mild Head Injury. *J Clin Exp Neuropsychol* 2001 23: 829-836
- 57 Mittenberg W, Strauman S. Diagnosis of Mild Head Injury and the Postconcussion Syndrome. *J Head Trauma Rehabil* 2000 15: 783-791
- 58 Moore BW. A soluble protein characteristic of nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* (1965) 19:739-744
- 59 Mosenthal AC, Livingston DH, Lavery RF, Kundson MM. The effect of age on functional outcome in mild traumatic brain injury: 6-month report of a prospective multicenter trial. *J Trauma* 2004, 56: 1042-8
- 60 Müller K, Townend W, Biasca N, Uden J, Waterloo K, Romner B, Ingebrigtsen T. S100B serum level predicts computed tomography findings after minor head injury. *J Trauma* 2007 62(6): 1452-56
- 61 Müller K, Waterloo K, Romner B, Wester K, Ingebrigtsen T. Mild Head Injuries: Impact of a National Strategy for Implementation of Management Guidelines. *J Trauma* 2003 55: 1029-1034
- 62 Mussack T, Biberthaler P, Kanz KG, Heckl U, Gruber R, Linsenmaier U, Mutschler W, Jochum M. Immediate S-100B and neuro-specific enolase plasma measurements for rapid evaluation of primary brain damage in alcohol-intoxicated, minor head-injured patients. *Shock* 2002 18: 395-400
- 63 Mussack T, Biberthaler P, Geisenberger T, Gippner-Steppert C, Steckmeier B, Mutschler W, Jochum M. Assessment of early brain damage in carotid endarterectomy: Evaluation of S-100B serum levels and somatosensory evoked potentials in a pilot study. *World J Surg* 2002 26: 1251-1255

- 64 Mussack T, Biberthaler P, Gippner-Steppert C, Kanz G. Early cellular brain damage and systemic inflammatory response after cardiopulmonary resuscitation or isolated severe head trauma: a comparative pilot study on common pathomechanisms. *Resuscitation* 49 (2001) 193-199
- 65 Mussack T, Biberthaler P, Kanz KG, Wiedemann E, Gippner-Steppert C, Jochum M. S-100b, sE-selectin, and sP-selectin for evaluation of hypoxic brain damage in patients after cardiopulmonary resuscitation: pilot study. *World J Surg* 2001 25(5): 539-43
- 66 Nygren De Boussard C, Fredman P, Lundin A, Andersson K, Edman G, Borg J. S-100 in mild traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2004 18(7): 671-83
- 67 Nygren De Boussard C, Lundin A, Karlstedt D, Edmann G, Bartfai A, Borg J. S 100 and cognitive impairment after mild traumatic brain injury. *J Rehabil Med.* 2005 37 (1): 53-57
- 68 Pineda JA, Wang KK, Hayes RL. Biomarkers of proteolytic damage following traumatic brain injury. *Brain Pathol.* 2004 14(2): 202-9
- 69 Raabe A, Grolms C, Seifert V. Serum markers of brain damage and outcome prediction in patients after severe head injury. *Br J Neurosurg* 1999 13: 56-9
- 70 Raabe A, Kopetsch O, Woszczyk A, Lang J. Serum S-100B protein as a molecular marker in severe head injury. *Neurosurgery* 1999 45:477-83
- 71 Renner C., Meixensberger J. Schädel-Hirn-Trauma. *Notf.med. up2date* 2007 2(2): 121-137
- 72 Roche Diagnostics, Product Information: Elecsys S100 (Elecsys® 1010/2010/modular analytics E170; Elecsys®S100 immunoassay). December 2004.
- 73 Røe C, Sveen U, Alvsåker K, Bautz-Holter E. Post-concussion symptoms after mild traumatic brain injury: influence of demographic factors and injury severity in a 1-year cohort study. *Disabil Rehabil* 2008 29:1-9

- 74 Rotherl RD, Woertgen C, Brawanski A. S-100 serum levels and outcome after severe head injury. *Acta Neurochir Suppl* 2000 76: 97-100
- 75 Ryan LM, Warden DL. Post Concussion Syndrom. *Int Rev Psychiatry* 2003 15: 310-6
- 76 Savola O, Pyhtinen J, Leino TK, Siitonen S, Niemelä O, Hillbom M. Effects of Head and Extracranial Injuries on Serum Protein S-100B Levels in Trauma Patients. *J Trauma* 2004 56: 1229-1234
- 77 Savola O, Hillbom M. Early predictors of post-concussion symptoms in patients with mild head injury. *Europ J Neurol* 2003 10:175-181
- 78 Sherer M, Madison CF, Hannay HJ. A review of outcome after moderate and severe closed head injury with an introduction to life care planning. *J Head Trauma Rehabil* 2000 15(2): 767-782
- 79 Shoumitro D, Lyons I, Koutzoukis C. Neuropsychiatric sequelae one year after a minor head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 65: 899-902
- 80 Smith-Seemiller L, Fow NR, Kant R, Franzen MD. Presence of Post Concussion Syndrom symptoms in patients with chronic pain vs mild traumatic brain injury. *Brain Inj* 2003 17: 199-206
- 81 Stalnacke BM, Bjornstig U, Karlsson K, Sojka P. One-year follow-up of mild traumatic brain injury: post-concussion symptoms, disabilities and life satisfaction in relation to serum levels of S-100B and neurone-specific enolase in acute phase. *J Rehabil Med.* 2005 37: 300-305.
- 82 Stapert S, De Kruijk J, Houx P, Menheere P, Twijnstra A, Jolles J. S-100B concentration is not related to neurocognitive performance in the first month after mild traumatic brain injury. *Eur Neurol* 2005 53: 22-26

- 83 Stiell G, Lesiuk H, Wells G, McKnight RD. The Canadian CT Head Rule Study for patients with minor head injury: rationale, objectives, and methodology for phase I (Derivation) *Ann Emerg Med* 2001 38:2 160-169
- 84 Stranjalis G, Korfias S, Papapetrou C, Kouyialis A. Elevated serum S-100B protein as a predictor of failure to short-term return to work or activities after mild head injury. *J Neurotrauma* 2004 21: 1070-1075
- 85 Stuke L, Diaz-Arrastia R, Gentilello LM, Shafi S. Effect of alcohol on Glasgow Coma Scale in head-injured patients. *Ann. Surg.* 2007 245(4): 651-655
- 86 Stulemeijer M, Vos PE, Bleijenberg G, van der Werf SP. Cognitive complaints after mild traumatic brain injury: things are not always what they seem. *J Psychosom Res* 2007 63 (6): 637-45
- 87 Szymanski HV, Linn R. A review of the postconcussion syndrome. *Int J Psychiatry Med* 1992 22: 357-75
- 88 Taheri PA, Karamanoukian H, Gibbons K, Waldamn N. Can patients with minor head injuries be safely discharged home? *Arch Surg* 1993 128: 289-292
- 89 Teasdale G, Jannett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A Practical scale. *Lancet* 1974; 2: 81-84
- 90 Tiersky LA, Anselmi V, Johnston MV, Kurtyka J, Roosen E, Schwartz T, Deluca J. A trial of neuropsychologic rehabilitation in mild-spectrum traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2005 86 (8): 1565-1574
- 91 Tönnis W, Loew F. Einteilung der gedeckten Hirnschädigungen. *Ärztliche Praxis* 1953 5: 13-14
- 92 Topal NB, Hakyemez B, Erdogan C, Bulut M, Koksall O, Akkose S, Dogan S, Parlak M, Ozguc H, Korfali E. MR imaging in the detection of diffuse axonal injury with mild traumatic brain injury. *Neurol Res* 2008 30(9): 974-8

- 93 Toschlog EA, MacElligot J, Sagraves SG, Schenarts PJ, Bard MR, Goettler CE, Rotondo MF, Swanson MS. The relationship of Injury Severity Score and Glasgow Coma Score to rehabilitative potential in patients suffering traumatic brain injury. *Am Surg.* 2003 69 (6): 491-497, discussion 497-498
- 94 Townend WJ, Guy MJ, Pani MA, Martin B, Yates DW. Head injury outcome prediction in the emergency department: a role for S-100B? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 73: 542-546
- 95 Vos P, Verbeek MM. Brain Specific proteins in serum: do they reliably reflect brain damage? *Shock* 2002 18(5): 481-482
- 96 Waterloo K, Ingebrigsten T, Romner B. Neuropsychological function in patients with increased serum levels of protein S-100 after minor head injury. *Acta Neurochir* 1997 139(1): 26-31
- 97 Whittaker R, Kemp S, House A. Illness perceptions and outcome in mild head injury: a longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 78(6):552
- 98 Wilde EA, Bigler ED, Gandhi PV, Lowry CM, Blatter DD, Brooks J, Ryser DK. Alcohol abuse and traumatic brain injury: quantitative magnetic resonance imaging and neuropsychological outcome. *J Neurotrauma* 2004 21(2): 137-47
- 99 World Health Organisation. International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems. 10th ed. Geneva, Switzerland: World Health Organisation; 1992
- 100 Yang CC, Tu YK, Hua MS, Huang SJ. The association between the postconcussion symptoms and clinical outcomes for patients with mild traumatic brain injury. *J trauma* 2007 62 (3): 657-663
- 101 Zaudig M, Mittelhammer J, Hiller W. SIDAM- Strukturiertes Interview für die Diagnose der Demenz vom Alzheimer Typ, der Multifinfarkt-Demenz und Demenzen anderer Ätiologie nach DSM-III-R und IVD-10-Manual. Logomed, München

- 102 Zaudig M, Mittelhammer J, Hiller W, Pauls A, Thora C, Morinigo A, Mombour W. SIDAM: A structured interview for the diagnosis of dementia of the Alzheimer type, multiinfarct dementia and dementias of other aetiology according to ICD-10 and DSM-III-R. *Psychol Med* 1991 21: 225-236
- 103 Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S-100 protein family: history, function and expression. *Brain Res Bull* 1995 37:417-429

8 Anhang

Chirurgische Klinik und Poliklinik –
Innenstadt
Klinikum der Universität München
80336 München
Tel: 089-5160-2350
Fax: 089-5160-2585

Patientennummer: 000

Name, Vorname
Geb. Datum
Datum der Untersuchung

Nach leichten Kopfverletzungen oder Unfällen leiden einige Patienten an störenden oder besorgniserregenden Symptomen. Uns interessiert, ob Sie an einigen der unten aufgelisteten Symptomen leiden. Da viele dieser Symptome im Allgemeinen oft auftreten, bitten wir Sie sich mit Ihrem aktuellen Zustand und dem vor dem Unfall zu vergleichen. Wählen Sie die Nummer, die Ihrer Antwort am Nächsten ist.

0 = Nie aufgetreten
1 = Stellt kein Problem mehr dar
2 = ein leichtes Problem
3 = ein mäßiges Problem
4 = ein schweres Problem

Verglichen mit vor dem Unfall, leiden Sie jetzt (z.B. über die letzten 24 Stunden) an:

Kopfschmerzen	0	1	2	3	4
Schwindelgefühlen	0	1	2	3	4
Übelkeit und/oder Erbrechen	0	1	2	3	4
Geräuschempfindlichkeit	0	1	2	3	4
Schlafstörungen	0	1	2	3	4
Müdigkeit/Erschöpfung	0	1	2	3	4
Leichte Reizbarkeit	0	1	2	3	4
Depressiver oder weinerlicher Stimmung	0	1	2	3	4
Frustrationsgefühl oder Ungeduld	0	1	2	3	4
Vergesslichkeit	0	1	2	3	4
Erniedrigte Konzentrationsfähigkeit	0	1	2	3	4
Denkverlangsamung	0	1	2	3	4

Unscharfes oder verschwommenes Sehen	0	1	2	3	4
Lichtempfindlichkeit	0	1	2	3	4
Doppelbilder	0	1	2	3	4
Rastlosigkeit	0	1	2	3	4

Sind irgendwelche anderen Schwierigkeiten aufgetreten?

Spezifizieren Sie diese und schätzen Sie sie ein wie oben.

- | | | | | | |
|----------|---|---|---|---|---|
| 1. _____ | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. _____ | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

Rivermead Postconcussion Symptoms Fragebogen

9 Danksagung

Mein größter Dank gilt Herrn PD Dr. med. P. Biberthaler und Herrn Dr. med. T. Vogel für ihre geduldige Anleitung in das wissenschaftliche Arbeiten, ihre immer währende engagierte Förderung und Unterstützung während der ganzen Zeit, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke Herrn Prof. Dr. W. Mutschler ganz herzlich für seine freundliche Unterstützung und für die Möglichkeit, die Arbeit an seinem Haus durchführen zu können.

Ganz herzlichen Dank schulde ich auch Frau PD Dr. med. Förderreuther für ihre Mühe und Geduld; und die zusätzliche Zeit, die sie für diese Studie investierte.

Allen Mitarbeitern des chirurgischen Forschungsinstitutes, die mich bei der Literaturarbeit, und Erstellung von Tabellen und Diagrammen tatkräftig unterstützt haben, gilt mein besonderer Dank. Der Firma Roche und vor allem Frau Wehnl für die Beratung bei allen chemisch-analytischen Fragen und die Bereitstellung von Messdaten.

Allen Probanden danke ich für die Kooperationsbereitschaft. Bedanken möchte ich mich auch bei allen anderen, die mich bei der Durchführung und Ausarbeitung der Studie unterstützt haben und hier nicht genannt wurden.