

Diagnostik im Dialog

der Roche Diagnostics Deutschland GmbH

Medizin

Schweres Schädel-Hirn-Trauma: Prognosemarker gesucht

Dr. med. Andrea Wodak und Prim. Dr. med. Helmut Trimmel, Landesklinikum Wiener Neustadt

Jährlich versterben in Österreich etwa 2.700 Menschen an den Folgen eines Unfalls, knapp die Hälfte davon ist jünger als 40 Jahre. Nach einem Unfallereignis ist das schwere Schädel-Hirn-Trauma (SHT) – definitionsgemäß eingestuft mit einem Wert zwischen 3 und 9 Punkten des Glasgow Coma Scores (GCS)¹⁾ – die häufigste Ursache von Tod bzw. schwerer Behinderung von Menschen unter 45 Jahren. Internationalen Erfahrungen zufolge zeigen auch Patienten mit mittelschwerem SHT eine signifikante Mortalität (5–10 %) bzw. Morbidität (5–10 % mit teils schweren Behinderungen), wobei der Anteil an vollständig rehabilitierbaren Patienten mit 75–85 % naturgemäß höher ist^{2, 3)}. (Schwere) Schädel-Hirn-Verletzungen sind sowohl aus volkswirtschaftlicher, wie auch aus Sicht der Betroffenen und ihres Umfelds eine enorme Belastung. Oberstes Gebot für den Notarzt ist daher, unmittelbar Behandlungen einzuleiten, um Sekundärschäden zu vermeiden. Ein zweiter Schritt ist die Abschätzung der unfallbedingten Prognose. Prognostische „Marker“ sollen

kritische Entwicklungen aufzeigen und Entscheidungshilfen zur Indikation invasiver Maßnahmen liefern. In Diskussion dafür steht unter anderem das Protein S100B, dessen Studienlage und eigene Erfahrungen im Folgenden besprochen werden.

Erstes Ziel: Sekundärschaden vermeiden

Eine optimale Versorgung Verunfallter trägt dazu bei, ein – orientiert am primären Verletzungsausmaß – bestmögliches Ergebnis zu erzielen⁴⁾. Die primäre Schädigung entsteht durch die unmittelbare Gewalteinwirkung. Sie kann sowohl lokal, durch lokal wirkende Kräfte (Kontusion, Hämatom) als auch diffus, durch Scher- bzw. Zugkräfte (axonale Schädigung, diffuse Blutung) sein; meist liegt eine Kombination vor. Im Fokus der notfall- und intensivmedizinischen Behandlung steht der „Sekundärschaden“, welcher sich vor allem als Folge respiratorischer oder hämodynamischer Einbrüche entwickelt. Auch wenn solche Instabilitäten nur kurzzeitig bestehen, aggravieren sie doch die zerebrale Schädigung. Klini-



sches Korrelat sind Hirnödeme und ansteigender intrakranieller Druck, worauf die sich verschlechternde Perfusion die Gewebeoxygenierung weiter herabsetzt:

Ein *circulus vitiosus* entsteht, der rasch zur vitalen Bedrohung eskalieren kann. Sekundärschäden sind durch frühzeitige und gezielte intensivmedizinische Maßnahmen gegen Hypoxie, Hypotension und Hyperkapnie (überhöhter CO₂-Gehalt im Blut), vollständig oder zumindest teilweise vermeidbar. Idealerweise beginnt die Behandlung noch am Ort des Unfalls.

Zweites Ziel: Prognose kennen

Zur Quantifizierung des Primärschadens, vor allem aber zur Detektion kritischer Entwicklungen – idealerweise noch bevor sich deletäre Folgen entwickeln – sind prognostisch aussagekräftige Parameter von großem Interesse. Sie sollten im Rahmen der weiteren Intensivtherapie von Patienten mit schwerem SHT folgendes leisten:

- aussagekräftige (Früh-) Erkennung kritischer Entwicklungen in Zusammenschau mit einer unmittelbar verfügbaren Bildgebung und invasivem Monitoring (insbesondere des intrakraniellen Drucks)
- Hilfestellung bei der Indikationsstellung zu invasiven Maßnahmen.

Die frühzeitige Detektion des tatsächlichen Ausmaßes der zerebralen Schädigung ist besonders in der Frühphase der klinischen Versorgung wichtig, da hier die zerebrale Computertomographie (CCT) oft noch ein geringeres Schadensausmaß nahelegt als spätere Verlaufskontrollen enthüllen. Nicht zuletzt sind valide Aussagen zur Prognose auch für die Kommunikation mit den Angehörigen des betroffenen Patienten bedeutsam.

Mittlerweile haben sich im Kontext „schweres SHT“ einige biochemische Liquor- bzw. Serum-Marker mit kurzer Ergebnisdauer im klinischen Alltag etabliert:

- Neuronenspezifische Enolase (NSE)
- Glial fibrillary acidic protein (GFAP)
- S100B (kurz: S100)

S100 in Studien

Bereits seit längerer Zeit diskutieren Studienautoren den Biomarker S100 als aussagekräftigen Parameter sowohl zur Quantifizierung der Hirnschädigung als auch zum Monitoring des Krankheitsverlaufs. Petzold beschrieb S100 bereits

2002 als frühen Marker mit hoher Prädiktionskraft für die Entwicklung eines erhöhten Hirndrucks bzw. eines negativen Outcome⁵⁾. Bloomfield et al. sprechen 2007 eine klare Empfehlung für das S100 zum Monitoring von Verletzungsschwere und zur Verlaufskontrolle beim schweren SHT aus⁶⁾. Sie regen jedoch eine Kombination mit den Biomarkern GFAP und NSE an, um die Spezifität zu erhöhen. Eine gute Korrelation zum Hirndruckverlauf fand 2008 auch Kirchhoff⁷⁾. In einer Metaanalyse aus 18 Studien formulieren Townend und Ingebrigtsen 2006 einen Schwellenwert von 2,51 µg/l als Indikator für ein schlechtes neurologisches Ergebnis⁸⁾.

Zahlreiche Arbeiten bestätigen die enge Beziehung zwischen dem Serumspiegel von S100 bzw. der NSE und dem Ausmaß der primären Gehirnschädigung im Rahmen eines schweren SHT^{6, 9, 10)}. Dies wird vor allem als quantitativer Ausdruck der primären Gewebeschädigung interpretiert, aber auch in Zusammenhang mit der posttraumatischen Störung der Bluthirnschranke gesehen. Auch Korfiás wies an 102 Patienten eine klare Beziehung von S100 zum Schweregrad des SHT und einen hohen prädiktiven Wert in Hinblick auf das Outcome nach: Patienten mit Werten > 1 µg/l hatten ein 3-fach höheres Mortalitätsrisiko innerhalb eines Monats nach dem Trauma¹¹⁾.

Bellander et al. verglichen in ihrer prospektiven Untersuchung an 20 Patienten mit schwerem SHT die Spiegel von S100 und NSE in Liquor und Serum. Sie zeigten hochsignifikant positive Korrelationen innerhalb des jeweiligen Kompartiments. Beide Marker erreichten die höchsten Werte innerhalb von 48 h nach Trauma, nur bei S100 bestand jedoch auch eine klare und positive, vom Ausmaß der Blut-Hirnschrankenstörung (Albuminquotient) unabhängige Korrelation zwischen Liquor- und Serumspiegel. Patienten mit Sekundärschäden (Auftreten von Krampfanfällen, respiratorische oder zirkulatorische Einbrüche) während der Versorgung am Notfallort bzw. im weiteren Verlauf, wiesen zeitlich korrelierende Anstiege von S100 auf¹⁰⁾.

2010 beschrieben Murillo-Cabezas et al. S100 als frühen, sensiblen und genauen

Biomarker zur Prädiktion von Morbidität und Mortalität: Zwischen der Höhe von S100 im Serum 48 bzw. 72 h nach Trauma und einem schlechten Outcome (GCS < 1 bzw. 3) bestand eine signifikante Korrelation. Ein primär hoher Wert alleine hatte dagegen wenig Vorhersagekraft. Empfehlenswert ist daher ein Profil des S100-Wertes, beginnend 24 h nach der Verletzung. Zur Differenzierung der Schwere des Traumas und auch zur prognostischen Einschätzung soll die Dynamik des Konzentrationsverlaufs in den ersten 72 h unter Einbeziehung des initialen GCS herangezogen werden. Erst mit dem Absinken des Markers im Verlauf der ersten 2–3 Tage unter einen Schwellenwert ist eine gute Rehabilitationsfähigkeit wahrscheinlich¹²⁾.



Eigene Erfahrungen mit S100

Die S100-Bestimmung wird in unserer Einrichtung routinemäßig im Rahmen der ersten Blutabnahme im Schockraum und dann an jedem folgenden Behandlungstag zum selben Zeitpunkt (ca. 6:45 Uhr) durchgeführt. Als Cut-off-Wert verwenden wir eine S100-Konzentration von 0,105 µg/l. Um die diagnostische Relevanz dieses Parameters in unserem klinischen Alltag zu beurteilen, haben wir aktuell alle Patienten, die im Jahr 2012 mit der Diagnose „schweres Schädel-Hirn-Trauma“ an unserer Abteilung (anästhesiologische Intensivstation 1

mit traumatologisch-neurochirurgischem Behandlungsschwerpunkt) aufgenommen wurden, retrospektiv ausgewertet. Aus der Analyse ausgeschlossen haben wir Patienten, die aus anderen Häusern zu uns verlegt wurden, da in diesen Fällen die erste Blutabnahme erst mehr als 12 h nach dem Unfallzeitpunkt erfolgen konnte.

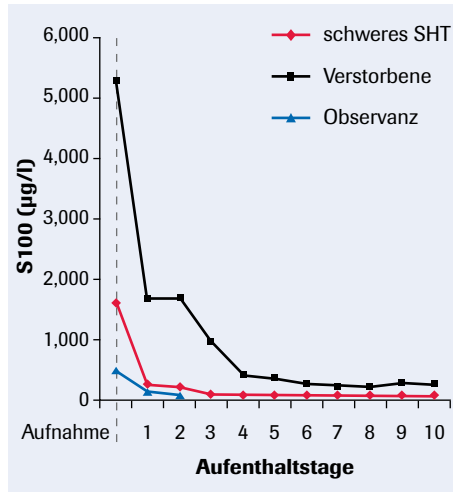


Abb. 1: S100 im zeitlichen Verlauf bei den 43 Patienten der Tab. 1

Von 57 im Beobachtungszeitraum direkt aufgenommenen Patienten wurden 43 in die Analyse einbezogen (Tab. 1), davon 37 Patienten mit schwerem SHT (medianer GCS Median 7) im Alter zwischen 15 und 81 Jahren (Median 58,8). Der Notarzt hatte bereits alle Verunfallten vor Aufnahme intubiert, sie kamen beatmet in den Schockraum. Nach klinischer und radiologischer Erstdiagnostik inkl. CCT erhielten alle Patienten im OP oder auf der Intensivstation eine Parenchymsonde zur Hirndruckmessung (Fa. Raumedic, Münchberg, Deutschland). Weitere sechs Patienten mit mittelschwerem SHT (Gruppe „Observanz“) im Alter zwischen 20 und 74 Jahren (Median 67,0) gelangten zur Überwachung auf die Intensivstation. Sie wiesen eben-

falls ein pathologisches CCT auf, hatten jedoch einen medianen GCS von 13. Die klinische Symptomatik war deutlich geringer ausgeprägt, eine Beatmung nicht erforderlich.

Wir fanden folgende Ergebnisse (Tab. 1, Abb. 1):

- In der Gruppe mit schwerem SHT lagen die initialen Serumwerte von S100 in einem Bereich von 0,072 µg/l bis 12,620 µg/l (Mittel 1,61 µg/l ± 1,9). In sechs Fällen musste noch am Aufnahmetag eine neurochirurgische Intervention erfolgen. Unterschiede bei den S100-Konzentrationen ließen sich in dieser Gruppe nicht nachweisen: Operation 1,622 µg/l ± 1,48 versus konservative Behandlung 1,610 µg/l ± 2,03.
- Patienten der Observanz-Gruppe hatten mit 0,462 µg/l ± 1,45 deutlich niedrigere Anfangswerte von S100.
- Bei den im weiteren Verlauf verstorbenen Patienten (n=11) dagegen war S100 zu Beginn massiv erhöht (5,240 µg/l ± 3,7). Diese Gruppe kennzeichnete ein hoher Prozentsatz an Polytraumen, wogegen die überlebenden Patienten mit schwerem SHT meist eine isolierte Hirnverletzung aufwiesen. Dies deckt sich mit den Erkenntnissen aus anderen Studien^{9, 13}.
- In der Gruppe der Verstorbenen unseres Kollektivs fanden wir die höchsten Werte (in einem Fall bis 13,99 µg/l) bei jenen Patienten, die präklinisch reanimiert werden mussten. Pelinka sieht S100 ebenfalls als Marker für den traumatisch anoxischen Schaden⁹ und auch in einer Übersichtsarbeit aus 24 Publikationen wurde der S100-Verlauf über 48 – 72 h mit einem Cut-off-Wert von 1,2 – 1,5 µg/l als aussagekräftigster Parameter zur Beurteilung eines bleibenden komatösen

Zustandes nach CPR (Cardiopulmonal Reanimation) herausgearbeitet¹⁴.

- Nach 24 h sank die Konzentration in allen Gruppen unseres Kollektivs deutlich: schweres SHT 0,225 µg/l ± 0,5, Verstorbene 1,700 µg/l ± 3,6; Observanz 0,152 µg/l ± 0,1. Auch zu diesem Zeitpunkt fand sich kein Unterschied zwischen operativem und konservativem Kollektiv. Um Patienten mit ungünstiger Prognose mit einer Sensitivität von > 80 % nach 24 h zu identifizieren, kann der von Rainey¹⁵ vorgeschlagene Cut-off-Wert von 0,53 µg/l herangezogen werden.
- In unserer Observanz-Gruppe lag S100 nach 48 h im Normalbereich, in der Gruppe mit schwerem SHT dagegen erst nach 72 h, danach ließen sich keine signifikanten Unterschiede mehr feststellen. In der Gruppe mit den im weiteren Verlauf verstorbenen Patienten sanken die S100-Werte langsamer und blieben konstant über dem Cut-off unseres Labors.

Nutzen für den klinischen Alltag

Auch wenn die Literatur noch etwas widersprüchlich ist: Der prognostische Wert erhöhter S100-Konzentrationen unmittelbar nach SHT ist – unabhängig vom Schweregrad – grundsätzlich unumstritten. Ein anhaltend hoher Wert über die ersten 72 h hinaus ist signifikant mit negativem Outcome (Tod, schwere bleibende Beeinträchtigungen) korreliert. Das bestätigen unsere eigenen Daten, die wir an 37 Patienten mit schwerem SHT erhoben haben. Die Abgrenzung zum mittelschweren SHT ergab sich schon initial. Ein ausgedehntes Gewebs-trauma kann im Einzelfall ebenfalls zu einem Anstieg von S100 führen; dies ist gegebenenfalls bei der Interpretation zu berücksichtigen.

Die Schlussfolgerungen unserer Auswertung sind aufgrund der retrospektiven Herangehensweise und des kleinen Kollektivs limitiert. So können wir derzeit keine Aussage treffen, ob sich S100 zur Detektion einer chirurgischen Interventionsnotwendigkeit eignet und auch nicht hinsichtlich des Schwellenwerts für ein positives oder negatives Outcome im Einzelfall. Eine prospektive Untersuchung zu diesen Fragestellungen ist in Vorbereitung.

Patientenverteilung						
Kollektiv	n	Alter	Aufnahme S100 (µg/l)	Tag 1 S100 (µg/l)	Tag 2 S100 (µg/l)	GCS
schweres SHT	26	57,5 ± 20,5	1,610 ± 1,9	0,225 ± 0,5	0,202 ± 0,3	7 ± 3
Verstorbene	11	60 ± 25,1	5,240 ± 3,7	1,7 ± 3,6	1,7 ± 3,5	4
Observanz	6	67,0 ± 20,1	0,462 ± 1,45	0,152 ± 0,14	0,08 ± 0,01	13 ± 1

Tab. 1: Patientenverteilung der in-house-Untersuchung des Landesklinikums Wiener Neustadt. Cut-off-Wert des Labors 0,105 µg/l S 100

Unser grundsätzliches Resümee lautet heute: S100 spiegelt mit einem raschen Abfall das Potenzial des Patienten für eine gute Erholung wider. Hingegen lassen hohe Serumkonzentrationen bei Aufnahme, verbunden mit verzögertem Rückgang in den Normbereich schwere Beeinträchtigungen bis hin zum letalen Ausgang nach schwerem SHT befürchten. Die höchsten Werte waren in der Gruppe der letztendlich Verstorbenen zu finden.

Literatur:

- 1) Teasdale G, Jennett B: Lancet (1974); 2: 81-84
- 2) Dikmen SS et al.: Arch Phys Med Rehabil (2003); 84:1449-1457
- 3) Vitaz TW et al.: Surg Neurol (2003); 60: 285-291
- 4) Bernard S et al.: Annals of Surgery (2010); 252(6): 959-965
- 5) Petzold A et al.: Crit Care Med. (2002 Dec); 30(12): 2705-2710
- 6) Bloomfield SM et al.: Neurocrit Care (2007); 6(2): 121-138
- 7) Kirchhoff C et al.: Eur J Med Res. (2008) Nov 24;13(11): 511-516
- 8) Townend W, Ingebrigtsen T: Injury (2006) Dec; 37(12): 1098-108
- 9) Pelinka L et al.: Shock (2003); 19: 195-200
- 10) Bellander BM et al.: Acta Neurochir (2011); 153: 90-100
- 11) Korfias S et al.: Intensive Care Med. (2007) Feb; 33(2): 255-260. Epub (2006) Dec 2.
- 12) Murillo-Cabezas F et al.: Brain Injury (2010); 24(4): 609-619
- 13) Savola O et al.: J Trauma (2004) Jun; 56(6): 1229-1234
- 14) Shinozaki K et al.: Critical Care (2009), 13: R121 doi:10.1186/cc7973
- 15) Rainey T et al.: Resuscitation (2009); 80: 341-345

Landesklinikum WIENER NEUSTADT

Die Klinik erfüllt als Schwerpunktkrankenhaus einen überregionalen Versorgungsauftrag für das südliche Niederösterreich sowie das Nord- und Mittelburgenland. Für die Behandlung kritisch kranker bzw. schwerverletzter Patienten stehen 17 anästhesiologische und 8 internistische Intensivbetten der Kategorie III zur Disposition.

An der Abteilung für Anästhesiologie, Notfall- und Allgemeiner Intensivmedizin werden jährlich zwischen 50 und 70 Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma behandelt. In der Therapie dieses Patientenkollektivs folgt die Einrichtung den Leitlinien der Brain Trauma Foundation (www.braintrauma.org) bzw. jener zur Behandlung des „Schädel-Hirn-Traumas im Erwachsenenalter“ (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/008-001.html>).

S100B wird mit einem immunologischen Test (ECLIA) an einem **cobas e** System im Zentrallabor abgearbeitet und ist rund um die Uhr innerhalb von 30 Minuten verfügbar.



Dr. Andrea Wodak



Prim. Dr. Helmut Trimmel

Korrespondenzadresse:

Dr. Andrea Wodak, MSc, MBA
Oberärztin
und
Prim. Dr. Helmut Trimmel, MSc
Chefarzt
Abteilung für Anästhesie, Notfall- und
Allgemeine Intensivmedizin
Karl Landsteiner Institut für Notfallmedizin
Landesklinikum Wiener Neustadt
Corvinusring 3 – 5
A-2700 Wiener Neustadt
helmut.trimmel@wienerneustadt.lknoe.at



Zoom

Oberste Ziele der Notärzte: Sekundärschäden vermeiden & Prognose treffen

- ▶ Sekundärschäden sind durch frühe und gezielte intensivmedizinische Maßnahmen vermeidbar
- ▶ Die Quantifizierung des Primärschadens zur Erkennung kritischer Entwicklungen ist durch prognostische Parameter von großer Bedeutung
- ▶ Der prognostische Wert erhöhter S100-Konzentration unmittelbar nach SHT ist grundsätzlich unumstritten
- ▶ S100 spiegelt mit einem raschen Abfall eine gute Erholung des Patienten wider
- ▶ Hohe Werte verbunden mit einem verzögerten Rückgang in den Normbereich prognostiziert einen schlechten Outcome

Roche Diagnostics Deutschland GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim
www.roche.de/diagnostics

COBAS E ist eine Marke von Roche.

© 2013 Roche Diagnostics.
Alle Rechte vorbehalten.

07039808990 ⓘ 0513 – 1.0