

Aus der Abteilung für Kinderchirurgie der Universitätsmedizin Rostock  
Direktorin: Prof. Dr. med. Stefanie Märzheuser

**Können Schädel-Hirn-Traumata bei Säuglingen  
durch Biomarker ausgeschlossen werden?  
Evaluation von S100B, GFAP und D-Dimeren als Alternativen  
zur stationären Überwachung**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
der Universitätsmedizin Rostock



vorgelegt von

**Maximilian Erdmann**

geb. am 21.01.1991 in Lüneburg  
aus Rostock

Rostock, 05.02.2022

[https://doi.org/10.18453/rosdok\\_id00004536](https://doi.org/10.18453/rosdok_id00004536)

Dieses Werk ist lizenziert unter einer  
Creative Commons Namensnennung - Nicht-kommerziell - Weitergabe unter  
gleichen Bedingungen 4.0 International Lizenz.



Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Gerhard Stuhldreier

Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie

Universitätsmedizin Rostock

2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Thomas M. Freiman

Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie

Universitätsmedizin Rostock

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Martin M. Kaiser

Klinik und Poliklinik für Kindertraumatologie und Kinderchirurgie

Universitätsklinikum Halle (Saale)

Einreichung: 05.02.2022

Verteidigung: 04.10.2022

---

**Inhaltsverzeichnis**


---

Inhaltsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
I. Einleitung	1
Kapitel 1.1: Die Epidemiologie der Kopfverletzung im Säuglingsalter	1
Kapitel 1.2: Die Klassifikation der Kopfverletzung	1
Kapitel 1.2.1: Das Schädel-Hirn-Trauma ersten Grades	2
Kapitel 1.2.2: Das Schädel-Hirn-Trauma zweiten und dritten Grades	3
Kapitel 1.3: Die Pathophysiologie des Schädel-Hirn-Traumas	4
Kapitel 1.4: Die klinische Diagnostik des Schädel-Hirn-Traumas	4
Kapitel 1.5: Die bildgebende Diagnostik des Schädel-Hirn-Traumas	5
Kapitel 1.5.1: Die Computertomographie	6
Kapitel 1.5.2: Die Magnetresonanztomographie	6
Kapitel 1.5.3: Die Sonographie	7
Kapitel 1.5.4: Das Röntgen	7
Kapitel 1.6: Das Vorgehen bei Verdacht auf ein Schädel-Hirn-Trauma	8
Kapitel 1.7: Neue Algorithmen zur Diagnostik des SHT ersten Grades	8
Kapitel 1.8: Biomarker des Schädel-Hirn-Traumas	9
Kapitel 1.8.1: S100B	9
Kapitel 1.8.2: GFAP	10
Kapitel 1.8.3: D-Dimer	10
Kapitel 1.8.4: UCH-L1	11
Kapitel 1.9: Biomarker im Algorithmus zur Diagnostik des SHT	12
Kapitel 1.10: Ziele der Studie	12
Kapitel 1.10.1: Referenzwerte	13
Kapitel 1.10.2: Grenzwerte	13
Kapitel 1.10.3: Panel	13
II. Material und Methoden	13
Kapitel 2.1: Ethikantrag	15
Kapitel 2.2: Rekrutierung	15
Kapitel 2.3: Blutgewinnung und -lagerung	15
Kapitel 2.4: Analyse der Biomarker	16
Kapitel 2.4.1: S100B	16

---

Kapitel 2.4.2: GFAP	16
Kapitel 2.4.3: D-Dimer	17
Kapitel 2.5: Dokumentation des klinischen Verlaufes	18
Kapitel 2.6: Bildgebung	18
Kapitel 2.7: Klinische Differenzierung des SHT Grades	18
Kapitel 2.8: Planung der statistischen Auswertung	18
Kapitel 2.9: Statistische Verfahren	19
III. Ergebnisse	20
Kapitel 3.1: Deskriptive Ergebnisse	22
Kapitel 3.1.1: Studiengruppe	24
Kapitel 3.1.2: Kontrollgruppe	24
Kapitel 3.2: Statistische Überlegungen	25
Kapitel 3.2.1: Orientierende Auswertung	25
Kapitel 3.2.2: Störvariablen	26
Kapitel 3.3: Referenzwerte	26
Kapitel 3.4: Grenzwerte	27
Kapitel 3.5: Kombination von Biomarkern zu einem Panel	28
Kapitel 3.6: Biomarker der Studien- und Kontrollgruppe im Vergleich	28
IV. Diskussion	29
Kapitel 4.1: Referenzwerte im Vergleich	30
Kapitel 4.2: Grenzwerte im Vergleich	30
Kapitel 4.3: Vergleich der Referenzwerte mit den Grenzwerten	33
Kapitel 4.4: Kombination von Biomarkern zu einem Panel	34
Kapitel 4.5: Sozioökonomische Kosten im Vergleich	34
Kapitel 4.6: Mögliche Hindernisse in der klinischen Umsetzung	35
Kapitel 4.6.1: Zeitpunkt der Vorstellung	35
Kapitel 4.6.2: Probenvolumen	36
Kapitel 4.6.3: Durchführbarkeit der Konzentrationsbestimmungen	37
Kapitel 4.7: Limitierungen	37
Kapitel 4.7.1: Fallzahl	38
Kapitel 4.7.2: Störvariablen	39
Kapitel 4.7.3: Präzision der GFAP-Analyse	40
Kapitel 4.7.4: Sicherheit der SHT-Diagnose	40
Kapitel 4.7.5: Zeitpunkt der Blutentnahmen	40
Kapitel 4.8: Ausblick auf zukünftige Studien	41
V. Zusammenfassung	41

---

VI. Literaturverzeichnis	41
VII. Anhang	41
Anhang 7.1: Ergänzende Abbildungen	42
Anhang 7.2.1: Informationsschreiben – Studiengruppe	43
Anhang 7.2.2: Informationsschreiben – Kontrollgruppe	43
Anhang 7.3: Einwilligungserklärung	44
Anhang 7.4: Dokumentationsbogen	45
Anhang 7.5: S100B Broschüre	47
Anhang 7.6: GFAP Broschüre	59
Anhang 7.7: D-Dimer Broschüre	59
VIII. Eidesstattliche Erklärung	66
IX. Thesen	67
These 1	68
These 2	72
These 3	73
X. Danksagung	75
XI. Tabellarischer Lebenslauf	78
Persönliche Daten	81
Bildungsweg	82
Publikationen	82
XII. Geplante Publikation	82

**Tabellenverzeichnis**

---

Tabelle 1.1: Die Pediatric Glasgow Coma Scale	3
Tabelle 2.1: Einfluss der Prävalenz auf die Testgütekriterien	6
Tabelle 3.1: Deskriptive Angaben zur Stichprobe	7
Tabelle 3.2: Referenzwerte der Biomarker	8
Tabelle 3.3: Grenzwerte der Biomarker	1
Tabelle 3.4: Kombination der Biomarker zu verschiedenen Panels	1
Tabelle 4.1: Schätzung der sozioökonomischen Kosten	1

---

**Abbildungsverzeichnis**

---

Abb. 1.1: Beispielhafte Darstellung eines idealen Grenzwertes	15
Abb. 3.1: Flussdiagramm zur Selektion der Säuglinge	25
Abb. 3.2: Streudiagramme zur Darstellung der Referenzwerte der Biomarker	30
Abb. 3.3: Veranschaulichung des S100B Grenzwertes anhand eines Streudiagramms und einer Receiver Operating Characteristic Kurve	32
Abb. 3.4: Veranschaulichung des GFAP Grenzwertes anhand eines Streudiagramms und einer Receiver Operating Characteristic Kurve	32
Abb. 3.5: Veranschaulichung des D-Dimer Grenzwertes anhand eines Streudiagramms und einer Receiver Operating Characteristic Kurve	33
Abb. 7.1: Kalibrationskurve der GFAP-Bestimmung	60
Abb. 7.2: Extrapolation der Kalibrationskurve der GFAP Bestimmung	60
Abb. 7.3: Quantil-Quantil-Diagramme zur Überprüfung der Normalverteilung der kontinuierlichen Variablen	61
Abb. 7.4: Quantil-Quantil-Diagramme zur Überprüfung der Normalverteilung der nativen D-Dimer Distribution und der logarithmischen Transformation der D-Dimer Distribution	62
Abb. 7.5: Boxplots zur Darstellung der Altersdistribution und Frühgeburtlichkeit der Säuglinge	63
Abb. 7.6: Boxplots zur Darstellung der Verteilung der Konzentrationen der Biomarker	64
Abb. 7.7: Streudiagramme zur Darstellung der Korrelation zwischen den Konzentrationen der Biomarker und dem Alter der Säuglinge	65

---

**Abkürzungsverzeichnis**

---

4PLR	Vier-Parameter logistische Regression
A	Absorption
$\alpha$	Alpha-Fehler
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Kurve)
Bd.	Band
BE	Blutentnahme
cm	Centimeter
CRTL	Kontrollgruppe
CT	Computertomographie
DOI	Digital Object Identifier
$\Delta t$	Zeitdifferenz
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FEU	Fibrinogen equivalent units (Fibrinogen-äquivalente Einheiten)
G	Grenzwert
GCS	Glasgow Coma Scale
GCSS	Glasgow Coma Scale Score
GFAP	Glial fibrillary acidic protein (saures Gliafaserprotein)
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone (Gonadoliberin)
h	Stunden
hCG	Human chorionic gonadotropin (humanes Choriongonadotropin)
Hg.	Herausgeber
IQA	Interquartilsabstand
kg	Kilogramm
KI95	95% Konfidenzintervall

L	Liter
$\lambda$	Lambda (Wellenlänge)
ln()	Natürlicher Logarithmus
mg	Milligramm
$\mu\text{g}$	Microgramm
mGy	Milligray
ml	Milliliter
$\mu\text{l}$	Microliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
Nr.	Nummer
NV	Negativer Vorhersagewert
OG	Oberer Grenzwert
PECARN	Pediatric Emergency Care Applied Research Network
pGCSS	Pädiatrischer Glasgow Coma Scale Score
PV	Positiver Vorhersagewert
Q <sub>1</sub>	Erstes Quartil
Q <sub>3</sub>	Drittes Quartil
r	Korrelation
R	Referenzwert
R <sup>2</sup>	Determinationskoeffizient
R95	Oberer 95% Referenzwert
ROC	Receiver operating characteristics

s	Standardabweichung
S.	Seite
S100B	S100 calcium-binding protein B (Calcium-bindendes S100B Protein)
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SHT+	SHT mit bestehendem Risiko für Sekundärkomplikationen
SHT-	SHT mit sehr geringem Risiko für Sekundärkomplikationen
SHT I	Schädel-Hirn-Trauma ersten Grades
SHT II	Schädel-Hirn-Trauma zweiten Grades
SHT III	Schädel-Hirn-Trauma dritten Grades
TMB	Tetramethylbenzidin
UCH-L1	Ubiquitin-carboxyl-terminal-hydrolase L1
UG	Unterer Grenzwert
$\bar{x}$	Mittelwert

## **I. Einleitung**

### **Kapitel 1.1: Die Epidemiologie der Kopfverletzung im Säuglingsalter**

Kopfverletzungen stellen die häufigste Verletzung und eine der häufigsten Todesursachen bei Kindern unter fünf Jahren dar [1][2]. Das höchste Risiko für eine Kopfverletzung haben Säuglinge im Alter von unter einem Jahr. Die jährliche Inzidenz beträgt 2.800 stationäre Aufnahmen pro 100.000 Säuglinge. Kopfverletzungen machen mehr als 80% der verletzungsbedingten stationären Aufenthalte bei Säuglingen aus [3].

Einerseits spielen hier säuglingsspezifische Verletzungsmechanismen wie Stürze vom Wickeltisch aber auch Schütteltraumata eine Rolle [4][5]. Andererseits führt der eingeschränkte Einblick in den kognitiven Zustand der Säuglinge zu einer verstärkten Tendenz Säuglinge mit geringfügigen Kopfverletzungen stationär aufzunehmen und für 48 Stunden zu überwachen [6][7]. Dies spiegelt sich darin wider, dass bei 53% der Säuglinge, welche zur Überwachung stationär aufgenommen werden, retrospektiv eine Gehirnerschütterung diagnostiziert wird, während die Rate bei 1 – 4 Jährigen mit 63% und bei 5 – 17 Jährigen mit 82% höher ausfällt [3].

Weiterhin sind 90% der Schädel-Hirn-Traumata (SHT) als leicht einzustufen und verlaufen meist ohne Komplikationen [8]. Dieser aufnahme- und überwachungsorientierte Ansatz folgt dem Ziel, klinisch schwer detektierbare intrakranielle Blutungen möglichst früh zu erkennen und zu therapieren, um zerebrale Einschränkungen und tödliche Verläufe bei Säuglingen zu verhindern [9][10]. Ziel der vorliegenden Studie ist die Untersuchung der Biomarker S100B, GFAP und D-Dimer auf ihre Fähigkeit Säuglinge, welche Kopfverletzungen erlitten haben, jedoch kein erhöhtes Risiko für intrakranielle Verletzungen besitzen, zu erkennen, um ihnen und ihren Familien eine ambulante Weiterversorgung zu ermöglichen.

### **Kapitel 1.2: Die Klassifikation der Kopfverletzung**

Kopfverletzungen werden in leichtes, mittelschweres und schweres Schädel-Hirn-Trauma (SHT) – beziehungsweise SHT ersten, zweiten und dritten Grades (SHT I, SHT II, SHT III) – unterteilt [8]. Diese Unterteilung wird primär anhand der Glasgow Coma Scale (GCS) vorgenommen. Bei Kleinkindern und Säuglingen werden auch weitere anamnestische Faktoren, wie Erbrechen, Bewusstlosigkeit und Wesensveränderung zur Bestimmung des Schweregrades des SHT mit einbezogen.

Die GCS ist ein Instrument zur Beurteilung des Bewusstseinszustandes eines erwachsenen Individuums, welches in modifizierter Form auch für Säuglinge und Kleinkinder Anwendung findet [11][12]. Anhand der drei Subskalen "Augen Öffnen", "Beste Verbale Antwort" und "Beste Motorische Antwort" kann das kindliche Bewusstsein von wach und aktiv (pädiatrischer GCS-Score 14 – 15) bis komatös (pGCSS 3 – 7) eingestuft werden (siehe Tabelle 1.1: *Die Pediatric Glasgow Coma Scale*).

Tabelle 1.1: Die Pediatric Glasgow Coma Scale

Punkte	Verbale Antwort	Motorische Antwort	Augen Öffnen
6	–	spontane Bewegungen	–
5	fixiert, verfolgt, erkennt, lacht	gezielte Abwehr auf Schmerzreize	–
4	Schreien, aber tröstbar	ungezielte Beugebewegungen auf Schmerzreize	spontan
3	Schreien, untröstbar, nur zeitweise erweckbar	abnorme Abwehr auf Schmerzreize	auf Anruf
2	Stöhnen oder unverständliche Laute	Strecksynergismen auf Schmerzreize (Dezerebrationshaltung)	auf Schmerzreiz
1	kein Kontakt zur Umwelt	keine motorische Antwort auf Schmerzreize	keine Reaktion

Der pGSC-Score ergibt sich aus der Summe der maximal erreichten Punkte pro Spalte.

Auch wenn keine einheitlichen Grenzwerte definiert sind, so besteht ein Konsens, dass bei SHT III ein pGCSS von acht oder weniger vorliegt [13][14][15][8]. Bei der Differenzierung zwischen SHT I und II besteht mehr Variabilität. Je nach Studie und Leitlinie wird das SHT I mit einem pGCSS von 15, 15 – 14 oder 15 – 13 definiert ([14][16], [15][17] oder [18][8] respektive). Das SHT II wird folglich als ein pGCSS zwischen 14 und 9, beziehungsweise 12 und 9 festgelegt. Weiterhin besteht kein Konsens, zu welchem Zeitpunkt nach dem Trauma der pGCSS bestimmt werden sollte um längerfristig wegweisend im Patientenmanagement zu sein [19]. Vielmehr scheint es notwendig, regelmäßig Befunde zu erheben und die Therapie dem aktuellen Verlauf anzupassen [20].

Kritikpunkte an der GCS im Kontext der SHT-Diagnostik und -Therapie sind eine hohe intra- und interindividuelle Variabilität, Schwierigkeiten in der Erfassung im Falle von frühen Therapiemaßnahmen wie Intubation oder Sedierung, eine mangelnde prädiktive Aussagekraft über den weiteren Verlauf und somit ein eingeschränkter Nutzen beim Treffen von Therapieentscheidungen [21][22][23].

Neben der GCS werden deshalb auch anamnestische Indizien genutzt, um den Schweregrad eines SHT einzuschätzen. Viele der hier angewandten Symptome, wie Kopfschmerzen, Amnesie und Desorientierung sind bei Säuglingen kaum anwendbar [24]. Möglich ist es jedoch, fremdanamnestisch posttraumatisch stattgefundenere Bewusstlosigkeit, Erbrechen, Krampfanfälle und Wesensveränderung zu erfassen. Nach Rosenthal und Bergman wären die hier aufgeführten Symptome allesamt ein Zeichen für ein SHT II [7].

Zur weiteren Abklärung bei auffälliger Klinik finden bildgebende Verfahren, wie die kraniale Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Sonographie Anwendung [25][26][27]. Weiterhin haben im Management des adulten SHT auch Biomarker, wie S100B und GFAP zum Ausschluss einer Hirnblutung an Relevanz gewonnen [28]. Sämtliche Methoden sind jedoch nicht uneingeschränkt bei Säuglingen anwendbar, sodass die Klassifikation und weitere Therapie bei SHT I und II primär klinisch bestimmt wird [8].

### **Kapitel 1.2.1: Das Schädel-Hirn-Trauma ersten Grades**

SHT im Kindesalter sind zu 90% als erstgradig einzustufen [8]. Neben dem zuvor beschriebenen GCSS zwischen 15 und 13 wird das SHT I als Zustand nach Kopfverletzung ohne ausgeprägte kognitive oder neurologische Auffälligkeiten und ohne Fraktur beschrieben. Im Rahmen des SHT I kann es zu einer bis zu einminütigen Bewusstlosigkeit, einem konsekutiven Krampfanfall oder Erbrechen kommen. Auch längerfristig anhaltende Kopfschmerzen und Lethargie gehören zu der typischen Symptomatik [29]. Ein SHT I verläuft jedoch häufig stumm. Eine auffällige Symptomatik wird nur bei einem Drittel der Kinder beobachtet und ist oft nur von kurzer Dauer [6][23][24].

Bei ca. 90% der Kinder mit SHT I besteht keine intrakranielle Läsion [30]. Da dennoch ein Risiko von 0,5% für eine verzögert auftretende Hirnblutung mit Gefahr des Atemstillstandes besteht, werden Kinder mit Sturzereignis oft auch ohne auffällige Symptome zur stationären neurologischen Überwachung aufgenommen [17][31].

Neue Ansätze, wie der *Pediatric Head Injury/Trauma Algorithm* des Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN), empfehlen, das SHT I weiter zu unterteilen, um das Risiko einer intrakraniellen Verletzung besser einschätzen und das weitere Procedere entsprechend anpassen zu können [32][33]. Petersen und Kollegen fanden keine Anzeichen für Verhaltensauffälligkeiten oder eine Reduktion in Lebensqualität im längeren Verlauf nach Erleiden eines SHT I ohne Komplikationen [34]. Wiederholte SHT I durch Kindesmisshandlung oder Sportarten wie Fußball und American Football stehen jedoch im Zusammenhang mit kognitiven und psychischen Störungen und der chronisch traumatischen Enzephalopathie [35][36].

### **Kapitel 1.2.2: Das Schädel-Hirn-Trauma zweiten und dritten Grades**

Die verbleibenden 10% der SHT im Kindesalter bestehen zu gleichen Teilen aus SHT II und III [8][37]. Generell ähnelt das SHT II dem SHT I in der Symptomatik, welche im Falle des SHT II stärker ausgeprägt ist. Bei kommunikationsfähigen Kindern kommt hier zusätzlich die retrograde oder posttraumatische Amnesie als Indikator für ein SHT II zum Tragen [7]. Zur Abgrenzung dient neben der GCS die Dauer der Bewusstlosigkeit nach dem Trauma. Zeiträume von mehreren Minuten bis Stunden zählen als Indiz für ein SHT II.

Als SHT III werden Schädeltraumata klassifiziert, welche zu komatösen Zuständen von mehr als sechs Stunden führen [38]. Während die generelle Sterblichkeit nach Erleiden eines SHT bei 0,5% liegt, steigt sie beim SHT III auf 14% [8]. Gut zwei Drittel der Kinder mit SHT III entwickeln dauerhafte Entwicklungsstörungen. Hierzu zählen kognitive, motorische, neurologische und visuelle Ausfälle, sowie Lern-, Verhaltens- und Schlafstörungen [9][10]. Da der Fokus der vorliegenden Studie auf der Differenzierung zwischen den verschiedenen Risikogruppen innerhalb des SHT I liegt, werden das SHT II und das SHT III – trotz ihrer selbstverständlich hohen klinischen Relevanz – im Weiteren nicht ausführlich behandelt.

### **Kapitel 1.3: Die Pathophysiologie des Schädel-Hirn-Traumas**

---

Während einerseits der weichere, verformbarere Schädelknochen und die offenen Suturen und Fontanellen bei Säuglingen vor Schädelfrakturen schützen können, so gibt es andererseits auch zusätzliche Risikofaktoren [39]. Aufgrund des höheren Gewichtsverhältnisses zwischen Kopf und Körper und der noch schwach entwickelten zervikalen Muskulatur und vertebrealen Bänder besteht ein erhöhtes Risiko, dass bei

Stürzen der Kopf involviert ist [37]. Entsprechend können Stürze, welche für Kinder und Erwachsene unbedenklich wären, bei Säuglingen bereits zu einem wesentlichen SHT führen. Aufgrund der hohen Kapillardichte, dem höherem zerebralem Blutvolumen und einem höherem Wassergehalt im Gehirn besteht in der Folge ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von intrakraniellen Blutungen und Ödemen [17][40]. Die häufigste intrakranielle Verletzung bei Säuglingen ist das Subduralhämatom [41]. Die Quelle der Blutung sind meist Brückenvenen, welche bei Säuglingen während einer Krafteinwirkung auf den Schädel einer stärkeren Distorsion ausgesetzt werden als bei Erwachsenen. Dies ist dadurch zu erklären, dass das Gehirn von Säuglingen aufgrund der noch fehlenden Myelinisierung weicher ist als das von Erwachsenen [40]. Weiterhin kann es zu subarachnoidalen und intrazerebralen Blutungen kommen [42][39]. Epiduralblutungen sind bei Säuglingen aufgrund des elastischeren Schädelknochens und der noch nicht in die Schädelfurchen eingebetteten Meningealarterien seltener, treten aber dennoch im Zusammenhang mit Frakturen des Schädelknochens auf [40].

Die Gefahr einer intrakraniellen Blutung ist neben den unmittelbaren Folgen einer Erhöhung des intrakraniellen Drucks die Entwicklung eines Hirnödems. Ein Hirnödem kann jedoch auch ohne detektierbare Blutung als Folge eines Schädel-Hirn-Traumas entstehen. Der arterielle Mitteldruck liegt bei Säuglingen durchschnittlich bei 54 mmHg [43]. Ab einem intrakraniellen Druck von 33 mmHg ist der Perfusionsdruck der Gehirngefäße soweit reduziert, dass es zu einer zerebralen Ischämie und konsekutiver Hypoxie kommt [44]. Die darauf folgende Gewebeswellung führt rapide zu einem Hirnödem und somit zu einer weiteren Erhöhung des intrakraniellen Drucks. Weicht das Gehirn in Richtung des Foramen magnum aus, so kommt es zu einer unteren Einklemmung mit Kompression der Medulla oblongata und einer Störung des darin befindlichen Atemzentrums. Es kommt zu einem Atemstillstand welcher bei Säuglingen ohne stationäre Überwachung meist tödlich verläuft [45].

#### **Kapitel 1.4: Die klinische Diagnostik des Schädel-Hirn-Traumas**

Die Vorstellung von Säuglingen mit einem SHT I erfolgt zumeist ambulant durch Erziehungsberechtigte. Da bei Säuglingen die Anamnese zum SHT dadurch limitiert ist, dass das aktuelle Befinden oder Erinnerungslücken nicht abgefragt werden können, muss fremdanamnestisch vorgegangen werden [46]. Erziehungsberechtigte werden nach dem Unfallhergang und konsekutivem Verhalten ihres Kindes befragt.

Hier sind Erbrechen, Weinerlichkeit oder auch auffallend ruhiges Verhalten wegweisend für die Verdachtsdiagnose SHT [29]. In der körperlichen Untersuchung werden der Schädel des Kindes auf Frakturen, Prellmarken und Hämatome untersucht und gegebenenfalls weitere Verletzungen abgeklärt. In der neurologischen Untersuchung wird die Funktionalität aller Hirnnerven und -areale untersucht und der pGCSS bestimmt.

Wie umfassend diese Untersuchung durchgeführt werden kann, hängt stark von der Kooperation des Säuglings und der Eltern ab. Häufig gelingt es nicht, alle Funktionen zu prüfen [46]. Doch auch bei idealen Untersuchungsbedingungen kann die klinische Untersuchung allein nicht zum definitiven Ausschluss eines SHT führen, da nicht alle Säuglinge mit einem wesentlichem SHT eine auffällige Symptomatik aufweisen [6][23]. SHT bergen das Risiko einer verzögert auftretenden Entstehung oder Exazerbation einer Hirnblutung, Liquorstauung oder eines Hirnödems [47][10][45]. Zur Früherkennung und verzögerungsfreien Therapie eines erhöhten Hirndrucks und der Störung des Atemzentrums ist somit nach aktueller Leitlinie eine konstante pulsoximetrische Überwachung für 24 – 48 Stunden indiziert [48].

### **Kapitel 1.5: Die bildgebende Diagnostik des Schädel-Hirn-Traumas**

Zur weiteren Abklärung bei Verdacht auf intrakranielle Verletzungen stehen bildgebende Verfahren zur Verfügung. Neben der Computertomographie (CT) kommen auch die transfontanelle Sonographie und die Magnetresonanztomographie (MRT) in Frage. Keines der Verfahren kann jedoch uneingeschränkt zur SHT-Diagnostik angewandt werden.

#### **Kapitel 1.5.1: Die Computertomographie**

Bei Erwachsenen gilt die kraniale Computertomographie, insbesondere in den USA, als Goldstandard für die Detektion von knöchernen Verletzungen und intrakraniellen Blutungen und ist bei Erwachsenen mit SHT auch bei geringfügiger Symptomatik indiziert [28]. Für Kinder und insbesondere Säuglinge besteht jedoch als Folge der Exposition mit ionisierender Strahlung ein erhöhtes Risiko für Folgeschäden. Für sie entstehen höhere Organdosen von bis zu 120 mGy für das Gehirn und 60 mGy für den Schädelknochen [49]. Somit besteht durch die noch laufende Neurogenese ein erhöhtes Risiko für Störungen der neuronalen Entwicklung [50]. Außerdem besteht wegen der erhöhten Rate an Zellteilungen, der voraussichtlich höheren Anzahl an

Lebensjahren nach der CT und des höheren Anteils an blutbildendem Knochenmark im Hirn- und Gesichtsschädel ein zehnfach erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Malignomen im Vergleich zu Erwachsenen [39][51]. Geschätzt bedeutet dies eine Entwicklung einer letalen Krebserkrankung als Folge von einer kranialen CT bei 80 von 100.000 Säuglingen, 40 von 100.000 Kindern und nur 8 von 100.000 Erwachsenen [51].

Entsprechend wird die CT bei Kindern nur bei starkem Verdacht für intrakranielle Verletzungen und fehlender Verfügbarkeit alternativer diagnostischer Verfahren eingesetzt. Indikationen sind ausschließlich die Untersuchung einer längerfristigen Bewusstseinsstrübung, eines Komas oder neurologischer Ausfälle bei mangelnder Verfügbarkeit einer MRT oder der Verdacht auf eine Schädelbasisfraktur. Fakultative Indikationen sind schwere oder unbeobachtete Stürze, mehrfaches Erbrechen und Gerinnungsstörungen [25].

### **Kapitel 1.5.2: Die Magnetresonanztomographie**

Während die MRT im Säuglingsalter den Standard gegenüber der CT darstellt, bestehen hier eigene Herausforderungen durch eine im Vergleich zur CT geringere Detektionsrate von knöchernen Verletzungen und die aus der langen Aufnahmezeit von 15 – 30 Minuten resultierende Notwendigkeit einer längeren Sedierung der Säuglinge [52]. Aufgrund der im Vergleich zur CT höheren Sensitivität zur Detektion von Gewebeläsionen ist sie zum Beispiel besser geeignet, axonale Scherverletzungen zu erkennen. Speziell gewichtete Verfahren, wie die suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung und die Magnetresonanzspektroskopie finden hier Anwendung [53].

### **Kapitel 1.5.3: Die Sonographie**

Eine sonographische Bildgebung des Gehirns ist bei Säuglingen, deren Fontanellen noch nicht verschlossen sind, gut möglich. Der Verschluss der Fontanellen ist im Alter von ca. 18 Monaten vollzogen [54]. Die transfontanelle sonographische Untersuchung findet als schnelle und nicht-invasive Methode zum Ausschluss raumfordernder intrakranieller Verletzungen Anwendung. Während größere Hämatoome und eine Mittellinienverlagerung erkannt werden können, ist eine intrakranielle Blutung nie sicher auszuschließen, da weder die hintere Schädelgrube noch die Kalotte komplett eingesehen werden können [27][8].

Sind die Fontanellen der Säuglinge bereits verschlossen, besteht die Möglichkeit der transkranialen Doppler-Sonographie. Diese erlaubt die Untersuchung der

Flussverhältnisse der Gehirngefäße und findet explorativ Anwendung bei der Versorgung von Säuglingen mit SHT II oder III [55]. Zum Ausschluss einer intrakraniellen Blutung kann sie aufgrund der eingeschränkten Einsicht nicht genutzt werden. Weiterhin scheint es nicht möglich zu sein, aus den arteriellen Flussverhältnissen, zum Beispiel im Circulus arteriosus Willisii, Rückschlüsse auf das Vorliegen eines SHT I zu ziehen [56].

#### **Kapitel 1.5.4: Das Röntgen**

Da kein Ausschluss einer Blutung möglich ist, sondern allenfalls Frakturen erkannt werden können, ist die Röntgenaufnahme zur Abklärung des SHT heute obsolet [57].

#### **Kapitel 1.6: Das Vorgehen bei Verdacht auf ein Schädel-Hirn-Trauma**

Ziel der SHT-Diagnostik ist die Abklärung der Notwendigkeit einer sofortigen neurochirurgischen Intervention zur Entlastung einer traumatischen intrakraniellen Raumforderung oder engmaschiger neurologischer Überwachung zur Früherkennung einer Exazerbation. Im Fall einer raumfordernden Blutung ist eine sofortige Intervention entscheidend [58]. Während bei einem SHT III eine Beurteilung des Traumas mithilfe von Schnittbildverfahren obligat ist, besteht bei SHT I & II die Alternative einer stationären Überwachung über 24 bis 48 Stunden [8]. Zeigt ein Kind innerhalb der ersten sechs Stunden nach der Kopfverletzung keine Verstärkung der Symptome, so kommt es in nahezu allen Fällen zu keiner weiteren Verschlechterung des Zustandes [59].

Da Säuglinge im Vergleich zu anderen Altersgruppen dennoch das höchste Risiko für die Entwicklung intrakranieller Blutungen haben und diese mit zeitlicher Verzögerung und ohne auffällige Symptomatik verlaufen können, wird für gewöhnlich eine transfontanelle Sonographie zur Detektion ausgeprägter intrakranieller Blutungen und Frakturen sowie eine 48-stündige stationäre Überwachung mit konstanter Messung des arteriellen Sauerstoffgehalts durchgeführt [17][47]. Weiterhin wird bei entsprechendem Unfallmechanismus zur Abklärung einer Schädigung abdominalen Organe Blut für ein Laborpanel bestehend aus einem kleinen Blutbild, Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase und Lipase sowie Urin zum Ausschluss von Erythrozyten im Urin abgenommen.

**Kapitel 1.7: Neue Algorithmen zur Diagnostik des SHT ersten Grades**

---

Neue Ansätze zur Versorgung des SHT I zielen darauf ab, die Anzahl der CT, MRT und der stationären Aufnahmen zu reduzieren. Der PECARN Algorithmus für pädiatrische SHT ermöglicht es, bis zu 90% der CT zu vermeiden [32]. Ziel des Algorithmus ist es, Säuglinge und Kinder zu identifizieren, welche ein SHT I mit sehr geringem Risiko für eine Exazerbation haben. Diese Unterteilung wird im Folgenden als Unterscheidung zwischen SHT I mit sehr geringem Risiko für intrakranielle Komplikationen (SHT-) und SHT mit höherem Risiko für intrakranielle Komplikationen (SHT+) aufgegriffen. In Abwesenheit eines schweren Unfallmechanismus, Hämatomen, Frakturen, Bewusstlosigkeit über fünf Sekunden und neurologischen Auffälligkeiten nach klinischer Untersuchung und elterlicher Einschätzung lag das Risiko für eine klinisch relevante Ausprägung des SHT bei Kindern unter zwei Jahren bei 0% und die Sensitivität und der negative Vorhersagewert entsprechend bei 100% [33]. Eine Bildgebung oder stationäre Überwachung wäre somit in diesen Fällen nicht notwendig. In den ersten drei Lebensmonaten ist der PECARN Algorithmus jedoch weniger sensitiv und identifiziert bis zu 5% der SHT fälschlicherweise als SHT- [60]. Darüber hinaus schränkt der Fokus des PECARN Algorithmus auf fremdanamnestic Faktoren seine Eignung bei Verdacht auf Kindesmisshandlung ein, da elterliche Angaben in diesen Fällen oft unzuverlässig sind [61].

**Kapitel 1.8: Biomarker des Schädel-Hirn-Traumas**

---

Eine potentielle Erweiterung der neuen Algorithmen ist die Analyse von Biomarkern. Hier bieten sich Proteine an, welche für gewöhnlich nur in geringer Konzentration im Serum vorhanden sind und erst durch Unterbrechung der Blut-Hirn-Schranke im Fall einer intrakraniellen Läsion in den Blutkreislauf gelangen. Während eine hohe Anzahl an Biomarkern im Verlauf des letzten Jahrzehnts getestet wurde, hat sich bis jetzt bei Erwachsenen nur das Calcium-bindende S100 Protein B (S100B) zur Risikostratifizierung bei SHT I in manchen Ländern etabliert. Drei weitere Kandidaten, das saure Gliafaserprotein (glial fibrillary acidic protein, GFAP), D-Dimere und Ubiquitin-Carboxy-Terminal-Hydrolase L1 (UCH-L1) werden als potentielle Biomarker für Kinder diskutiert.

**Kapitel 1.8.1: S100B**

S100B ist ein Protein von 21kDa, welches sich vorwiegend im Zytosol von Gliazellen aber auch in Adipozyten, Chondrozyten und Melanozyten befindet. Zu seinen Funktionen zählt die Regulation des intrazellulären Kalziumhaushaltes und die Inhibierung von Proteinphosphorylierungen [62][63][64]. Da es nicht nur nach SHT sondern auch in Folge extrakranieller Traumata wie knöchernen Frakturen oder Kontusionen abdomineller Organe im Serum in erhöhter Konzentration vorliegt, ist es ein sensibler – aber unspezifischer – Biomarker für SHT [65]. Das Protein ist unmittelbar nach einem Trauma im Serum nachweisbar und wird mit einer Halbwertszeit von ca. 100 Minuten über die Nieren eliminiert. Dies ermöglicht ein Zeitfenster von drei bis sechs Stunden nach dem Trauma, um eine intrakranielle Läsion zu detektieren [66][67][68][69].

Der Nutzen von S100B ist für Erwachsene durch eine Meta-Analyse von zwölf Studien gut fundiert. Undén und Romner fanden, dass sich S100B zum Ausschluss von SHT eignet: Ist bei Verdacht auf ein SHT keine Erhöhung der Konzentration von S100B im Serum nachweisbar, ist eine intrakranielle Läsion mit einem negativen Vorhersagewert von 99% nahezu ausgeschlossen [68]. Im Falle einer erhöhten Konzentration von S100B ist eine weitere Abklärung via Bildgebung indiziert. Dieser Ansatz wurde in die skandinavische Leitlinie zum Management von SHT aufgenommen und führte zu einer Reduktion der Nutzung von CT um 30%, ohne dass es zu einem konsekutiven Anstieg an übersehenen SHT kam [70][71].

Oris und Kollegen fanden in einer Meta-Analyse aus acht Studien, dass S100B in gleicher Weise auch bei Kindern angewandt werden kann [72]. Auch hier besticht S100B durch einen negativen Vorhersagewert von 100%. Da die Serumkonzentration von S100B im Rahmen der Neurogenese höher ist, gelten andere Grenzwerte als bei Erwachsenen [73]. Drei Studien zu Referenzwerten bei Säuglingen existieren [74][75][76]. Weitere Studien zu altersspezifischen Referenzwerten und ihre klinische Prüfung erscheinen notwendig [77].

**Kapitel 1.8.2: GFAP**

GFAP ist ein Protein, welches Teil von Typ III Intermediärfilamenten im Zellskelett von Astrozyten ist [78]. Als solches ist es weitaus spezifischer für SHT als S100B und ermöglicht den Ausschluss von SHT bei Patienten mit Multitrauma [79]. Ein Anstieg in der Serumkonzentration von GFAP ist innerhalb der ersten Stunde nach einem SHT detektierbar, hält für 20 Stunden an und fällt danach über sechs Tage ab [80]. Dies

erweitert das Zeitfenster für eine laborgestützte SHT-Diagnostik von drei bis sechs Stunden auf eine Woche. Dies ist nicht nur für SHT infolge von Unfällen relevant, sondern auch für SHT im Rahmen von Kindesmisshandlung, welche oft erst mit Verzögerung ambulant vorgestellt werden [81].

Sowohl für Erwachsene als auch für Kinder existieren Studien, die eine Sensitivität von GFAP für die Detektion von SHT I und II mit Interventionsbedarf im Bereich von 97% bis 100% beobachtet haben [82][80]. Auch hier erscheint es sinnvoll, Referenzwerte zu etablieren und bisherige Studienergebnisse auf Replizierbarkeit zu überprüfen.

### **Kapitel 1.8.3: D-Dimer**

Das D-Dimer ist ein Spaltprodukt von Fibrin. Es besteht aus zwei quervernetzten D-Fragmenten und bildet die kleinste Untereinheit des Fibrinpolymers. Als solches liegt es in Folge von intravaskulärer Gerinnung und konsekutiver Fibrinolyse in erhöhter Konzentration im Serum vor. Es findet seit drei Dekaden Anwendung als Biomarker zur Ausschlussdiagnostik von Phlebothrombosen und Lungenembolien und zur Ausschlussdiagnostik von disseminierten intravasalen Koagulationen [83][84][85]. Aufgrund der hohen Anzahl an möglichen Ursachen für eine erhöhte Konzentration an D-Dimeren im Serum steht auch hier nicht die Sensitivität sondern der negative Vorhersagewert zum Ausschluss einer Verdachtsdiagnose im Vordergrund.

Miner und Kollegen stellten zuerst fest, dass manche Kinder mit einem SHT Koagulopathien im Sinne einer disseminierten intravasalen Koagulation aufweisen und diese Kinder ein vielfach erhöhtes Risiko für ein letalen Verlauf haben [86]. Insbesondere scheinen Koagulopathien nach einem SHT ein Indikator für verzögert auftretende intrakranielle Blutungen zu sein [87]. Dieser Mechanismus ermöglicht die Nutzung von D-Dimeren als Biomarker zur Einschätzung von SHT bei Kindern. Vorteilhaft ist, dass die D-Dimer Konzentration bereits ein etablierter und kostengünstiger Laborwert ist. Auch bei D-Dimeren sind physiologisch erhöhte Konzentrationen im Serum bei Neugeborenen möglich und die Studienlage zur Entwicklung der Referenzwerte im ersten Lebensjahr ist begrenzt [88][89]. Erste Studienergebnisse suggerieren die Möglichkeit einer klinischen Nutzung, mit einem hohen negativen Vorhersagewert im Bereich von 94 – 100% [90][91]. Ein Bedarf für weitere Studien besteht.

**Kapitel 1.8.4: UCH-L1**

Auch UCH-L1 wurde als möglicher Biomarker zur Detektion eines SHT diskutiert. Seine Funktion ist die Hydrolisierung von Adukten am C-terminalen Ende von Ubiquitin, um dieses zu aktivieren. UCH-L1 ist spezifisch für Neuronen und ist somit bei erhöhter Konzentration im Serum ein Indiz für eine neuronale Schädigung [92]. Neuere Studien haben jedoch gezeigt, dass es als alleiniger Indikator für ein SHT eine geringere Sensitivität als GFAP aufweist und in Kombination mit GFAP keine zusätzliche Testqualität generiert [93][94]. Als Resultat wurde es in dieser Studie nicht untersucht.

**Kapitel 1.9: Biomarker im Algorithmus zur Diagnostik des SHT**

---

Die Addition eines Biomarkers oder eines Panels aus mehreren Werten zu dem aktuellen klinischen Algorithmus könnte zu einer Reduktion der stationären Aufnahmen führen, ohne dass es zu einer Zunahme der übersehenen SHT kommt. Im Fall der hier vorgestellten Biomarker steht dabei nicht allein die Sensitivität als Anteil von Säuglingen mit SHT, die durch den Test erfasst werden, im Vordergrund, sondern vielmehr der negative Vorhersagewert. Dieser sagt aus, welcher Anteil von Säuglingen mit einem negativen Testergebnis tatsächlich keine intrakraniellen Verletzungen erlitten haben. Diese Herangehensweise ermöglicht die Nutzung von Biomarkern, welche auch bei nichtkranialen Traumata in erhöhter Konzentration im Serum vorliegen. Während eine erhöhte Konzentration des Biomarkers – zum Beispiel bei Multi-trauma – keine Diagnose eines SHT ermöglicht, so schließt eine geringe Konzentration weiterhin das Vorliegen eines SHT aus.

Sollte es möglich sein eine vergleichbare diagnostische Trennschärfe wie bei Erwachsenen zu erreichen, könnte ein Drittel der stationär versorgten Säuglinge mit SHT in die Häuslichkeit transferiert werden. Als Resultat können die Probleme einer 48-Stündigen Überwachung sowohl den Familien, die durch einen stationären Aufenthalt eingeschränkt werden, als auch den Krankenhäusern durch eine geringere Belegung genommen werden.

**Kapitel 1.10: Ziele der Studie****Kapitel 1.10.1: Referenzwerte**

Aufgrund von erhöhten Konzentrationen S100B und GFAP während der Neurogenese können die Referenzwerte für Erwachsene nicht auf Säuglinge extrapoliert werden. Stattdessen ist es notwendig, für einzelne Altersgruppen Referenzwerte zu erheben. Das erste Ziel dieser Studie ist es, anhand einer Kontrollgruppe (im folgenden als CTRL abgekürzt) Referenzwerte für S100B, GFAP und D-Dimere für Säuglinge ohne SHT im Alter von unter einem Jahr zu etablieren beziehungsweise zu replizieren.

**Kapitel 1.10.2: Grenzwerte**

Weiterhin ist es das Ziel, das Risiko für intrakranielle Komplikationen bei Säuglingen, welche mit Verdacht auf ein SHT vorgestellt werden, abzuschätzen. Die Risikostratifizierung erfolgt anhand des Aufnahmebefundes, des klinischen Verlaufs und gegebenenfalls stattgefundener Bildgebung. Ähnlich des PECARN Algorithmus für pädiatrische SHT werden in der Studiengruppe Säuglinge mit einem SHT I mit sehr geringem Risiko für intrakranielle Komplikationen (SHT-) von Säuglingen mit einem SHT mit höherem Risiko für intrakranielle Komplikationen (SHT+) unterschieden. Die Biomarkerkonzentrationen der drei Subpopulationen CTRL, SHT+ und SHT- werden gegenübergestellt mit dem Ziel, Grenzwerte zu etablieren, welche die SHT+ Gruppe von den restlichen Gruppen differenzieren können (siehe Abb. 1.1: *Beispielhafte Darstellung eines idealen Grenzwertes*). Für alle drei Biomarker ist die Hypothese, dass die Konzentration im Blut höher bei Säuglingen mit SHT+ ausfällt als bei Säuglingen mit SHT- oder Säuglingen der Kontrollgruppe.

**Kapitel 1.10.3: Panel**

Durch eine Kombination von mehreren Biomarkern zu einem Panel kann gegebenenfalls eine Trennschärfe erreicht werden, die über die der einzelnen Biomarker hinaus geht. Folglich soll untersucht werden, ob so eine klinisch relevante Erhöhung der Aussagekraft der diagnostischen Tests erreicht werden kann. Zusätzlich wird eine Kosten-Nutzen-Analyse zum Vergleich der Biomarker untereinander und zum Vergleich des aktuellen SHT-Algorithmus ausgeführt.

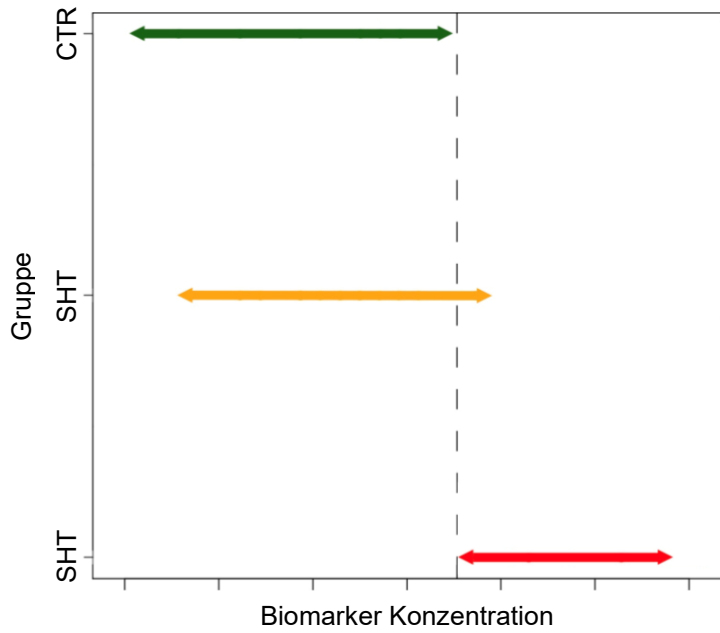


Abb. 1.1: Beispielhaftes Streudiagramm eines idealen Grenzwertes

Die Pfeile stellen hypothetische Verteilungen der Biomarker Konzentrationen der Untergruppen dar.

Die gestrichelte Linie gibt den Grenzwert an.

CTRL = Kontrollgruppe, SHT- = SHT mit sehr geringem Risiko für Komplikationen

SHT+ = SHT mit bestehendem Risiko für Komplikationen

## **II. Material und Methoden**

### **Kapitel 2.1: Ethikantrag**

---

Die Ethikkommission der Universität Rostock hat den Antrag zur Rekrutierung und Untersuchung von 800 Säuglingen genehmigt. Hierbei können je 400 Säuglinge ohne SHT und 400 Säuglinge mit Verdacht auf ein SHT rekrutiert werden (A2019-0217).

### **Kapitel 2.2: Rekrutierung**

---

Eltern, die im Zeitraum zwischen dem 01.03.2020 und dem 31.08.2020 in der kinderchirurgischen Ambulanz der Universität Rostock ihre Säuglinge mit Verdacht auf ein SHT vorstellten, wurden von ihren behandelnden Ärztinnen und Ärzten zu der Teilnahme an der Studie eingeladen. Neben dem direkten Gespräch wurde ein Informationsschreiben zur Verfügung gestellt (Anhang 7.2.1: *Informationsschreiben – Studiengruppe*). Erziehungsberechtigte wurden darauf hingewiesen, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und keine negativen Konsequenzen aus einer Nichtteilnahme entstehen. Im Falle einer Bereitschaft zur Teilnahme wurde mit den Eltern eine Einwilligungserklärung (Anhang 7.3: *Einwilligungserklärung*) und ein Fragebogen zum Erfassen der näheren Umstände (Anhang 7.4: *Dokumentationsbogen*) ausgefüllt. Einschlusskriterien waren hier das Alter unter einem Jahr und eine Krafteinwirkung auf den Kopf, welche nach regulärer Klinikroutine zu einer stationären Aufnahme führte.

Für die Kontrollgruppe wurden in dem selben Zeitraum Eltern, deren Kinder sich im Rahmen einer Voruntersuchung und eines Aufklärungsgespräches für elektive Herniotomien oder Orchidopexien auf der kinderchirurgischen Station befanden, in einem vergleichbaren Verfahren angesprochen (Anhang 7.2.2: *Informationsschreiben – Kontrollgruppe*, Anhang 7.3: *Einwilligungserklärung*, Anhang 7.4: *Dokumentationsbogen*). Das Einschlusskriterium war hier das Alter des Kindes unter einem Jahr. Selektiert wurden Säuglinge mit elektiven Herniotomien und Orchidopexien, da diese häufig durchgeführt werden, eine venöse Punktion im Kontext der Narkose benötigen und mit keiner neuropädiatrischen Erkrankung, Organschädigung oder Entwicklungsverzögerung vergesellschaftet sind.

Zu den Ausschlusskriterien in beiden Gruppen zählten vom Behandlungsgrund unabhängige in den letzten sieben Tagen vorgefallene Krafteinwirkungen auf die Säuglinge, ein Verdacht auf Kindesmisshandlung und bestehende

entwicklungsneurologische und metabolische Erkrankungen sowie Speicherkrankheiten oder Epilepsien.

### **Kapitel 2.3: Blutgewinnung und -lagerung**

Bei Säuglingen der Studiengruppe erfolgte die Blutentnahme im Rahmen der ambulanten Vorstellung. Hier wird standardmäßig ein peripherer Venenkatheter gelegt und im Falle eines entsprechenden Unfallmechanismus Blut zum Ausschluss von Verletzungen abdomineller Organe abgenommen. Säuglingen der Kontrollgruppe wurde zur Einleitung der Narkose ein peripherer Venenkatheter gelegt über welchen vor der elektiven Operation Blut entnommen wurde. Die Blutentnahme erfolgte vor der pharmakologischen Einleitung der Narkose. In beiden Gruppen kam es folglich durch eine Inklusion in die vorliegende Studie zu keiner zusätzlichen Belastung der Säuglinge. Es wurde insgesamt 1 ml Vollblut entnommen, welcher zu gleichen Teilen zu Serum und Citratplasma weiterverarbeitet wurden. Die Proben wurden durch zufällige Vergabe einer Identifikationsnummer anonymisiert und verblindet und an das Labor weitergeleitet. Im Labor wurden die Proben zentrifugiert und bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  eingefroren. Am Ende des Rekrutierungszeitraumes wurden sämtliche Proben zu einem Zeitpunkt analysiert.

### **Kapitel 2.4: Analyse der Biomarker**

#### **Kapitel 2.4.1: S100B**

Die Konzentration von S100B im Serum wurde mit einem Elektrochemilumineszenz-Immunoassay nach einstufigem Sandwichprinzip bestimmt. Die Analyse wurde automatisiert an einem *Cobas e 411* Analyzer der Firma Roche durchgeführt. Die interserielle Unpräzision lag bei 7.1%.

Pro Messung werden 20  $\mu\text{l}$  Serum zeitgleich mit biotinylierten und ruthenylierten monoklonalen Antikörpern inkubiert. Im folgenden Schritt wird eine Lösung mit Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln beigegeben. Zuletzt werden die Mikropartikel des Sandwich-Komplexes magnetisch in der Messkammer fixiert und nichtgebundene Stoffe ausgewaschen. Das Ruthenium im Sandwich-Komplex wird dann durch Anlegen einer Spannung und unter Beteiligung von Tripropylamin zum Chemilumineszieren gebracht. Über die Stärke der Elektrochemilumineszenz wird die

Konzentration des S100B im Serum anhand einer Kalibrationskurve bestimmt (siehe auch Anhang 7.5: *S100B Broschüre*).

### **Kapitel 2.4.2: GFAP**

GFAP wurde manuell aus Citratplasma mithilfe eines sandwich enzyme-linked immunosorbent essay (ELISA) der Firma BioVendor® bestimmt. Die Wiederholpräzision und Zwischenpräzision liegen bei 5,1 und 5,7% respektive. Neben den Citratproben wurde zur Kalibration des Testverfahrens eine Verdünnungsreihe eines mitgelieferten Standards und je eine Testprobe mit hoher und niedriger GFAP-Konzentration zur Qualitätssicherung vorbereitet.

Im Weiteren wurde bei Raumtemperatur gearbeitet und nach jeder Inkubation eine dreifache Waschung durchgeführt. Pro Kavität wurden 50 µl Citratplasma genutzt, die Volumina aller weiteren Reagenzien waren stets 100 µl pro Kavität. Zunächst wurde das Citratplasma mit Pufferlösung verdünnt und für zwei Stunden in den mit polyklonalen GFAP-Antikörpern beschichteten Kavitäten inkubiert. Als nächstes wurde eine Lösung mit biotinylierten monoklonalen GFAP Antikörpern hinzugegeben und eine weitere Stunde inkubiert. Nach Zugabe einer Konjugatlösung mit Streptavidin-Meerrettichperoxidase wurde eine weitere Stunde inkubiert. Zuletzt wurde die Substratlösung aus Tetramethylbenzidin (TMB) und Wasserstoffperoxid hinzugegeben. Durch die Meerrettichperoxidase wird eine Redoxreaktion zwischen TMB und Wasserstoffperoxid katalysiert, welche zu einer Gelbfärbung ( $\lambda = 450 \text{ nm}$ ) von TMB führt. Nach 15 Minuten Inkubationszeit wurde die Redoxreaktion durch Beigabe einer sauren Lösung gestoppt. Die Absorption wurde bei einer Wellenlänge von 450 nm und einer Referenz von 630 nm in einem Epoch Mikroplatten-Spektrophotometer der Firma BioTek Instruments gemessen.

Eine Kalibrationskurve wurde durch eine Vier-Parameter logistische Regression (4PLR) errechnet ( $R^2 = 0,997$ ). Die hoch- und niedrigkonzentrierten Kontrollproben lagen an den erwarteten Punkten auf der Kalibrationskurve (siehe Abb. 7.1: *Kalibrationskurve der GFAP-Bestimmung* in Anhang 7.1: *Ergänzende Abbildungen*). Sämtliche Citratproben der Säuglinge wiesen eine geringere GFAP-Konzentration auf als die geringste Konzentration der Verdünnungsreihe. Mithilfe der errechneten 4PLR wurden die Konzentrationen extrapoliert (Abb. 7.2 *Extrapolation der Kalibrationskurve der GFAP Bestimmung*, siehe auch Anhang 7.6: *GFAP Broschüre*).

### **Kapitel 2.4.3: D-Dimer**

Die Konzentration des D-Dimers wurde aus Citratplasma mithilfe des Innovance® D-Dimer Tests der Firma Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH bestimmt. Hierbei handelt es sich um einen automatisierten partikelverstärkten immunturbidimetrischen Test, welcher an einem BCS XP System der Firma Siemens Healthcare GmbH durchgeführt wurde. Die Wiederholpräzision und Zwischenpräzision liegen bei 4,1 und 4,3% respektive.

In dieser Analyse wird Citratplasma mit Polystyrolpartikeln, welche kovalent mit dem monoklonalen Antikörper 8D3 beladen sind, vermischt. D-Dimere in der Probe aggregierten mit den Antikörpern und führen so zu einer Trübungszunahme, welche turbidimetrisch detektiert werden kann. Die untere Nachweisgrenze liegt hier bei 0,05 mg/L FEU (fibrinogen equivalent units, siehe Anhang 7.7: *D-Dimer Broschüre*).

### **Kapitel 2.5: Dokumentation des klinischen Verlaufes**

---

Grundlegende Daten zum Unfallhergang sowie Stammdaten zu den Säuglingen wurden direkt im Rahmen der Rekrutierung durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt gemeinsam mit den Erziehungsberechtigten dokumentiert. Der stationäre Verlauf wurde durch das diensthabende Personal dokumentiert. Der Verlauf nach Entlassung wurde mithilfe des zuständigen Kinderarztes telefonisch frühestens 14 Tage nach Entlassung festgehalten.

### **Kapitel 2.6: Bildgebung**

---

Zur weiterführenden Diagnostik im Fall einer klinischen Indikation standen in der Radiologie der Universitätsmedizin Rostock ein Magnetom Avanto und ein Magnetom Skyra Fit der Firma Siemens Healthcare GmbH zur Verfügung. Zur sonographischen Abklärung wurde ein Aplio i900 der Firma Canon Medical Systems GmbH verwendet.

### **Kapitel 2.7: Klinische Differenzierung des SHT Grades**

---

Aus Kombination von klinischem Bild und Verlaufsdokumentation wurde retrospektiv zwischen SHT+ (SHT mit bestehendem Risiko für Komplikationen) und SHT- (SHT mit sehr geringem Risiko für Komplikationen) unterschieden.

Folgende Faktoren führten dabei zu der Klassifikation "SHT+":

- Erbrechen nach Krafteinwirkung auf den Schädel nach Ausschluss der Differenzialdiagnose Enteritis
- Bewusstlosigkeit
- Ein pGCSS unter 15
- Vorliegen einer Schädelfraktur
- Zeichen einer Schädel- oder Gehirnverletzung durch bildgebende Verfahren
- Vorliegen von neurologischen Auffälligkeiten in der Nachuntersuchung durch den Kinderarzt 14 Tage nach stationärer Entlassung

### **Kapitel 2.8: Planung der statistischen Auswertung**

---

Sämtliche Daten wurden in anonymisierter Form in einer Microsoft Excel-Datei gesammelt und für die weitere Analyse vorbereitet [95]. Die Daten beinhalteten – neben den demographischen Angaben zum Geburtsdatum, dem Geschlecht der Säuglinge und dem Alter – die Biomarkerkonzentrationen, die Zeitpunkte des Traumas und der Blutentnahme sowie dichotome Variablen der Indikatoren für ein SHT+ (Bewusstlosigkeit, Erbrechen, Kalottenfrakturen, Platzwunden, weitere Verletzungen, Spätkomplikationen und chirurgischen Interventionen). Die Analyse der Daten wurde mit dem Statistikprogramm RStudio durchgeführt [96].

Aufgrund der Implikation von S100B und GFAP in der Neurogenese und möglicher Verzerrung des Alters im Falle von Frühgeburten wurden bei Frühgeborenen die Tage bis zur termingerechten Geburt nach 40 Wochen vom Alter abgezogen.

Normal verteilte Daten wurden mit statistischem Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung ( $s$ ) dokumentiert. Daten, die nicht der Normalverteilung entsprachen, wurden mit Median und Interquartilsabstand (IQA) zusammengefasst.

Die Grundlagen zu den im Folgenden erwähnten statistischen Methoden werden in Kapitel 2.9 *Statistische Verfahren* aufgegriffen.

Die Referenzwerte der Biomarker wurden anhand des oberen 95% Referenzwertes (R95) errechnet.

Zur Errechnung der Grenzwerte wurde zusätzlich zu den Standardmodulen in RStudio das Modul “optimal Cutpoints” verwendet [97]. Dieses Modul stellt über die standardmäßigen Möglichkeiten des Statistikprogramms RStudio hinausgehenden Funktionen wie die Errechnung der Grenzwerte und der dazugehörigen Testgütekriterien zur Verfügung. Die Grenzwerte wurden unter Anwendung des Youden Indexes errechnet.

Zur Errechnung der Grenzwerte wurden Säuglinge aus der Kontrollgruppe ausschließlich mit Säuglingen aus der SHT+ Gruppe verglichen. Die auf diese Weise definierten Grenzwerte wurden daraufhin validiert, indem sie zur Differenzierung zwischen Säuglingen in der SHT+ und SHT- Gruppe genutzt wurden. Die Kontrollgruppe wurde aus der Validierung mit dem Ziel ausgeschlossen, eine Stichprobe zu nutzen, die dem klinischen Alltag möglichst ähnlich ist und die das Risiko einer Überschätzung der Testgütekriterien, wie sie bei der Differenzierung zwischen der Kontrollgruppe und den SHT+ Säuglingen möglich ist, zu vermeiden.

Anhand dieser Stichprobe wurden daraufhin die Testgütekriterien Sensitivität, Spezifität und der negative Vorhersagewert bestimmt. Weiterhin wurden die Receiver operating characteristic Kurve (ROC Kurve) und die dazugehörige Area under the curve (AUC) errechnet.

Zuletzt wurden die Biomarker Konzentrationen der SHT+ Gruppe mit denen der SHT- Gruppe und der Kontrollgruppe verglichen und die Unterschiede mit Hilfe des Mann-Whitney U Tests auf statistische Signifikanz mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 5\%$  untersucht. Die Wahl dieses nichtparametrischen Tests ist mit der geringen Fallzahl, insbesondere der SHT+ Gruppe, begründet.

### **Kapitel 2.9: Statistische Verfahren**

---

Im Folgenden sollen kurz die statistischen Kenntnisse vermittelt werden, welche zum Nachvollziehen der statistischen Herangehensweise und zur Interpretation der Ergebnisse benötigt werden.

Zur Detektion von möglichen Ausreißern wurde die Interquartilsabstand-Methode angewandt. Hiermit wird ein Intervall errechnet, welcher als grobe Richtlinie zur Identifikation von extremen Messwerten dienen kann. Zusätzlich ist es jedoch stets notwendig zu prüfen, ob ein tatsächlicher Anhalt besteht, der den Ausschluss eines Ausreißers aus dem Datensatz berechtigt. Für die IQA-Methode sind das erste Quartil ( $Q_1$ ), das dritte Quartil ( $Q_3$ ) und der Interquartilsabstand (IQA) relevant [98]. Der IQA, der obere Grenzwert (OG) und der untere Grenzwert (UG) der IQA-Methode berechnen sich wie folgt:

$$IQA = Q_3 - Q_1,$$

$$UG = Q_1 - 1,5 * IQA,$$

$$OG = Q_3 + 1,5 * IQA$$

Graphisch ist dies beispielsweise in Abbildung 7.5: *Boxplots zur Darstellung der Altersdistribution und Frühgeburtlichkeit der Säuglinge* dargestellt. Das obere und untere Ende der Box wird von  $Q_1$  und  $Q_3$  gebildet. Der Strich in der Box ist der Median. Die sogenannten Whiskers, also Antennen oder Schnurrhaare, stellen entweder die Spannweite oder im Fall von Ausreißern den höchsten und tiefsten Wert, der noch in dem Intervall der IQA-Methode liegt, dar. In letzterem Fall sind die Ausreißer als Kreise ausserhalb der Whiskers dargestellt.

Der obere 95% Referenzwert (R95) ermöglicht eine Einschätzung, ab welcher Höhe ein Messwert über dem Normbereich für eine Population liegt. Dieser ist hier als Wert definiert, unter welchem 95% der übrigen Observationen liegen [99]. Als mathematische Formel beschrieben handelt es sich also um

$$R95 = \bar{x} + 1,96 * s.$$

Der Youden Index kann als Ansatz genutzt werden um einen optimalen Grenzwert für einen Test zu bestimmen. Er ist am höchsten für Grenzwerte, welche sowohl eine hohe Sensitivität als auch eine hohe Spezifität erreichen [100]. Mathematisch ergibt sich der Youden Index aus

$$YI = (\text{Sensitivität}) + (\text{Spezifität}) - 1.$$

Sensitivität beschreibt den Anteil an kranken Individuen, die durch einen Test korrekt als krank erkannt werden (richtig-positive Ergebnisse). Spezifität beschreibt den Anteil an gesunden Individuen, welche korrekt als gesund erkannt werden (richtig-negative Ergebnisse). Der negative Vorhersagewert gibt dagegen an, wie viele Personen, die ein Test als gesund erkannt hat, tatsächlich gesund sind.

In diesem Kontext soll darauf hingewiesen werden, dass eine alleinige Interpretation des negativen Vorhersagewerts, wie es in manchen Studien vorgenommen wird,

Risiken birgt. Während Sensitivität und Spezifität nicht von der Prävalenz der zu detektierenden Eigenschaft im Kollektiv beeinflusst werden, ist der negative Vorhersagewert bei geringer Prävalenz ungeachtet der Testqualität niedriger als bei hoher Prävalenz. (siehe Tabelle 2.1: *Einfluss der Prävalenz auf Testgütekriterien*). Die Prävalenz beschreibt den Anteil eines bestimmten Vorfalles an einer betrachteten Gesamtheit. Da die Prävalenz von Hirnläsionen infolge eines SHT I bei 10% liegt, hätte bereits ein Test, der SHT nicht präziser diagnostizieren kann als ein Münzwurf (Sensitivität = 50%) einen negativen Vorhersagewert von 90% [30]. Es ist also notwendig sowohl die Sensitivität und Spezifität des Tests als auch die ROC Kurve und die AUC als zusätzliche Qualitätsmerkmale zu betrachten.

Tabelle 2.1: Einfluss der Prävalenz auf die Testgütekriterien

	Prävalenz z 20%				Prävalenz z 80%		
	Testergebnis				Testergebnis		
Status	Positiv	Negativ	Total	Status	Positiv	Negativ	Total
Krank	10	10	20	Krank	40	40	80
Gesund	40	40	80	Gesund	10	10	20
Total	50	50	100	Total	50	50	100
Sensitivität	50%			Sensitivität	50%		
Spezifität	50%			Spezifität	50%		
NV	80%			NV	20%		
PV	20%			PV	80%		

Eine Veränderung der Prävalenz führt bei gleichbleibender Sensitivität und Spezifität zu einer Veränderung des negativen Vorhersagewerts (NV) und des positiven Vorhersagewerts (PV)

Die Receiver operating characteristic Kurve beschreibt die Leistungsfähigkeit eines Testes anhand der Gegenüberstellung von dessen Sensitivität und Spezifität. Bezieht sich ein Test auf nur einen Grenzwert, haben hochspezifische Tests für gewöhnlich eine geringe Sensitivität und hochsensible Tests eine geringe Spezifität. Meist empfiehlt sich die Wahl eines Grenzwertes, welcher ein Optimum aus Sensitivität und Spezifität bildet. Mithilfe der ROC Kurve kann dieses Optimum gefunden und

graphisch dargestellt werden. Die ROC Kurve wird aus den Wertepaaren aus Sensitivität und Spezifität für alle möglichen Grenzwerte eines Testes gebildet [101]. Das Integral der ROC Kurve, also die "area under the curve" (AUC), gibt die Leistungsfähigkeit des Testes an, indem sie ausdrückt, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass das Testergebnis eines Kranken höher ausfällt, als das eines Gesunden. Die AUC kann entsprechend zwischen 0 und 1 liegen. Eine AUC von 0,5 beschreibt einen Test, der nicht besser zwischen Kranken und Gesunden differenziert als ein Münzwurf [101]. Ähnlich wie bei anderen Statistiken für Stichproben wird die AUC für gewöhnlich mit einem 95% Konfidenzintervall (KI95) angegeben, der aussagt, in welchem Bereich sich die tatsächliche AUC der Gesamtpopulation mit 95%er Sicherheit befindet.

Der Mann-Whitney U Test ist das nichtparametrische Äquivalent zum Student's T-Test für zwei unabhängige Stichproben [102]. Die Null-Hypothese, dass die Werte beider Stichproben im Mittel gleich sind, wird hier durch die Hypothese ausgedrückt, dass bei zufälliger Selektion je eines Wertes aus beiden Stichproben die Wahrscheinlichkeit gleich groß ist, dass der eine oder andere Wert größer ausfällt.

### III. Ergebnisse

#### Kapitel 3.1: Deskriptive Ergebnisse

Im Zeitraum vom 01.03.2020 bis 31.08.2020 wurden 50 Säuglinge – 36 für die SHT Gruppe und 14 für die Kontrollgruppe – rekrutiert. In vier Fällen konnten aufgrund von einem zu geringen Abnahmevolumen keine Biomarkerbestimmungen durchgeführt werden. Es handelte sich hierbei um einen Säugling aus der Kontrollgruppe und drei Säuglinge aus der SHT Gruppe. Weiterhin wies ein Säugling der SHT Gruppe erhöhte Serumkonzentrationen von Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase auf und wurde aufgrund des Verdachts auf eine zusätzliche Leberkontusion aus der Analyse ausgeschlossen. In drei Fällen (je ein Fall in der SHT-, SHT+ und Kontrollgruppe) wurde ein ausreichendes Volumen an Citratblut gewonnen während zu wenig Serum für die Bestimmung der S100B Konzentration entnommen wurde. Diese Fälle wurden aus Analysen, die S100B betrafen, ausgeschlossen und in allen weiteren Analysen belassen. Es verblieben 45 Säuglinge, davon 32 Säuglinge in der SHT Gruppe und 13 Säuglinge in der Kontrollgruppe (siehe Abb. 3.1: *Flussdiagramm zur Selektion der Säuglinge*).

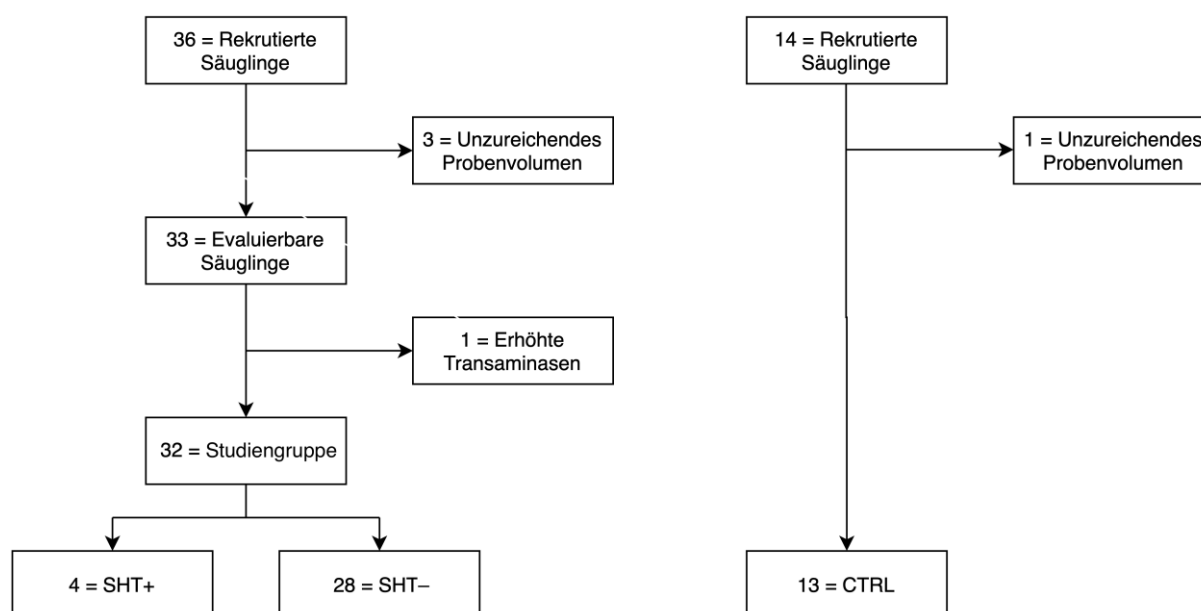


Abb. 3.1: Flussdiagramm zur Selektion der Säuglinge

Die Differenzierung zwischen SHT+ und SHT- fand anhand von fremdanamnестischen und klinischen Kriterien statt.

CTRL = Kontrollgruppe, SHT- = SHT mit sehr geringem Risiko für Komplikationen

SHT+ = SHT mit bestehendem Risiko für Komplikationen

**Kapitel 3.1.1: Studiengruppe**

Zwölf der 32 Säuglinge (38%) mit Verdacht auf ein SHT waren weiblich. Die Säuglinge waren im Durchschnitt 26,7 Wochen alt ( $s = 12,2$  Wochen, siehe Tabelle 3.1: *Deskriptive Angaben zur Stichprobe*). Bei keinem der Säuglinge handelte es sich um eine Frühgeburt. Die Blutentnahme erfolgte im Median 2,5 Stunden nach der Krafteinwirkung auf den Kopf (IQA = 7,7 Stunden). 18 Säuglinge (56%) wurden innerhalb von drei Stunden und 23 (72%) innerhalb von sechs Stunden nach der Krafteinwirkung vorgestellt. Alle Säuglinge wurden mit einem pGCSS von 15 vorgestellt. Bei den Unfallmechanismen aller Säuglinge handelte es sich in um Stürze aus Höhen von bis zu einem Meter. Vorwiegend kam es zu Stürzen von dem elterlichen Bett (8, 25%) und der Couch (6, 19%). Vier Vorfälle wurden als SHT mit Risiko für Komplikationen (SHT+) eingestuft (13%), zwei Säuglinge aufgrund von Erbrechen nach dem Trauma und zwei Säuglinge aufgrund einer klinisch diagnostizierten Kalottenfraktur.

Bei keinem dieser Säuglinge bestand anhand der Anamnese und des Aufnahmebefundes die Notwendigkeit neben der standardmäßigen transfontanelle Sonographie eine MRT oder CT durchzuführen. Weiterhin kam es bei keinem der Säuglinge zu einer neurochirurgischen Intervention. Follow-Up Interviews mit den Kinderärzten der Säuglinge wurden frühestens 14 Tage nach dem stationären Aufenthalt durchgeführt. Alle Säuglinge wurden im Verlauf von ihren Kinderärzten untersucht und es gab bei keinem Säugling Anzeichen von Spätkomplikationen.

**Kapitel 3.1.2: Kontrollgruppe**

Vier der 13 Säuglinge (29%) in der Kontrollgruppe waren weiblich. Das durchschnittliche Alter lag bei neun Wochen ( $s = 13,2$  Wochen). Bei neun Säuglingen (69%) handelte es sich um Frühgeburten (Spannweite: 27+1 bis 36+1). Die Indikation für eine elektive chirurgische Intervention war in zwölf Fällen eine Leistenhernie (92%) und in einem Fall eine Orchidopexie (8%).

Tabelle 3.1: Deskriptive Angaben zur Stichprobe

	<u>Studiengruppe</u>	<u>Kontrollgruppe</u>	<u>Gesamt</u>
N	32	13	45
Alter*	26,70 ± 12,17	9,00 ± 13,23	21,59 ± 14,76
Geschlecht			
Weiblich	11 (34%)	4 (31%)	15 (33%)
Männlich	21 (66%)	9 (69%)	30 (67%)
Frühgeburten	0	8 (62%)	8 (18%)
Unfallmechanismus			
Sturz <50cm	21 (66%)	–	–
Sturz 50 – 100cm	11 (34%)	–	–
Δt Trauma- BE**	2,5 (7,7)	–	–
< 3 h	18 (56%)	–	–
< 6 h	23 (72%)	–	–
pGCS	15	–	–
SHT+	4 (13%)	–	–

\* Alter in Wochen, Mittelwert ± Standardabweichung. Bei Frühgeborenen wurden die Tage bis zur termingerechten Geburt nach 40 Wochen vom Alter abgezogen.

\*\* Dauer zwischen Trauma und Blutentnahme in Stunden, Median (Interquartilsabstand)

Alle weiteren Angaben als *Anzahl (Prozent)*

Δt = Zeitdifferenz, BE = Blutentnahme, pGCSS = pediatric Glasgow Coma Scale Score

SHT+ = SHT mit bestehendem Risiko für Komplikationen

## **Kapitel 3.2: Statistische Überlegungen**

Kontinuierliche Variablen, die in die Analysen mit eingingen, waren das Alter und die Konzentrationen der Biomarker. Die D-Dimer Konzentration war die einzige Variable,

die nicht normalverteilt war (siehe Abb. 7.3: *Quantil-Quantil-Diagramme zur Überprüfung der Normalverteilung der kontinuierlichen Variablen* in Anhang 7.1: *Ergänzende Abbildungen*). Eine Transformation mithilfe des natürlichen Logarithmus wurde genutzt, um die Verteilung anzupassen (siehe Abb. 7.4: *Quantil-Quantil-Diagramme zur Überprüfung der Normalverteilung der nativen D-Dimer Distribution und der logarithmischen Transformation der D-Dimer Distribution*). Alle weiteren Analysen wurden dann mit den transformierten, normalverteilten Werten durchgeführt. Transformationen, wie die hier angewandte logarithmische Transformation, ermöglichen die Nutzung analytischer Methoden, welche eine Normalverteilung voraussetzen, wie zum Beispiel die Errechnung der Referenzwerte und die Nutzung linearer Regressionen. Weiterhin können sie die visuelle Inspektion erleichtern. Zur Interpretation der Referenzwerte werden diese wieder zurücktransformiert [103].

### **Kapitel 3.2.1: Orientierende Auswertung**

Für einen ersten Überblick über die Verteilung der Variablen wurden side-by-side Boxplots erstellt, welche die gesamte Stichprobe und die drei Untergruppen CTRL, SHT- und SHT+ darstellen. Hier fiel zunächst auf, dass die Gruppen deutliche Unterschiede im Alter aufweisen: Während das Alter der Säuglinge in der Kontrollgruppe von zwei Wochen vor der termingerechten Geburt bis 14 Wochen nach der termingerechten Geburt reichte (mit einem Extremwert bei 51 Wochen), lag das Alter bei Säuglingen der SHT+ Gruppe zwischen 24 und 41 Wochen (Siehe Abb. 7.5: *Boxplots zur Darstellung der Altersdistribution und Frühgeburtlichkeit der Säuglinge*). Zwischen beiden Gruppen gab es nahezu keine Überschneidungen im Alter, die Mittelwerte der beiden Gruppen lagen 1,8 Standardabweichungen auseinander ( $p < 0,05$ ,  $d_{\text{Cohen}} = 1,79$ ). Eine zusätzliche Disparität bestand darin, dass es sich bei acht der 13 Säuglinge (62%) in der Kontrollgruppe um Frühgeburten handelte, während keiner der Säuglinge der SHT Gruppe vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche geboren wurde.

Die Betrachtung der Boxplots der Biomarkerkonzentrationen zeigt, dass sich die Verteilungen den Hypothesen entsprechend zu verhalten schienen, jedoch durch die hohe Varianz und die geringe Fallzahl keine statistische Signifikanz zu erwarten ist (Siehe Abb. 7.6: *Boxplots zur Darstellung der Verteilung der Konzentrationen der Biomarker*).

### **Kapitel 3.2.2: Störvariablen**

Um mögliche Störfaktoren kontrollieren zu können, wurden die Effekte von Alter, Geschlecht und der Zeitspanne zwischen Trauma und Blutentnahme auf die Biomarkerkonzentrationen überprüft. Während es keinen Anhalt für einen Effekt des Geschlechts der Säuglinge auf die Konzentration der Biomarker gab (alle  $p > 0,05$ ), hatte das Alter der Säuglinge einen deutlichen Effekt auf die Konzentration von S100B ( $r = -0,32$ ,  $p < 0,05$ , Siehe Abb. 7.7: *Streudiagramme zur Darstellung der Korrelation zwischen den Konzentrationen der Biomarker und dem Alter der Säuglinge*). Dies entsprach der Erwartung, dass S100B im Rahmen der Neurogenese in erhöhter Konzentration im Blut vorliegt [73]. Folglich wurde das Alter als Kontrollvariable in Analysen genutzt. Das Alter hatte keinen signifikanten Einfluss auf GFAP oder D-Dimere (beide  $p > 0,05$ )

Die Zeitspanne zwischen Trauma und Blutentnahme korrelierte schwach mit den Biomarkerkonzentrationen ( $r_{S100B} = -0,15$ ,  $r_{GFAP} = -0,15$ ,  $r_{D-Dimer} = 0,04$ ) und hatte keinen statistisch signifikant Effekt auf sie (alle  $p > 0,05$ ).

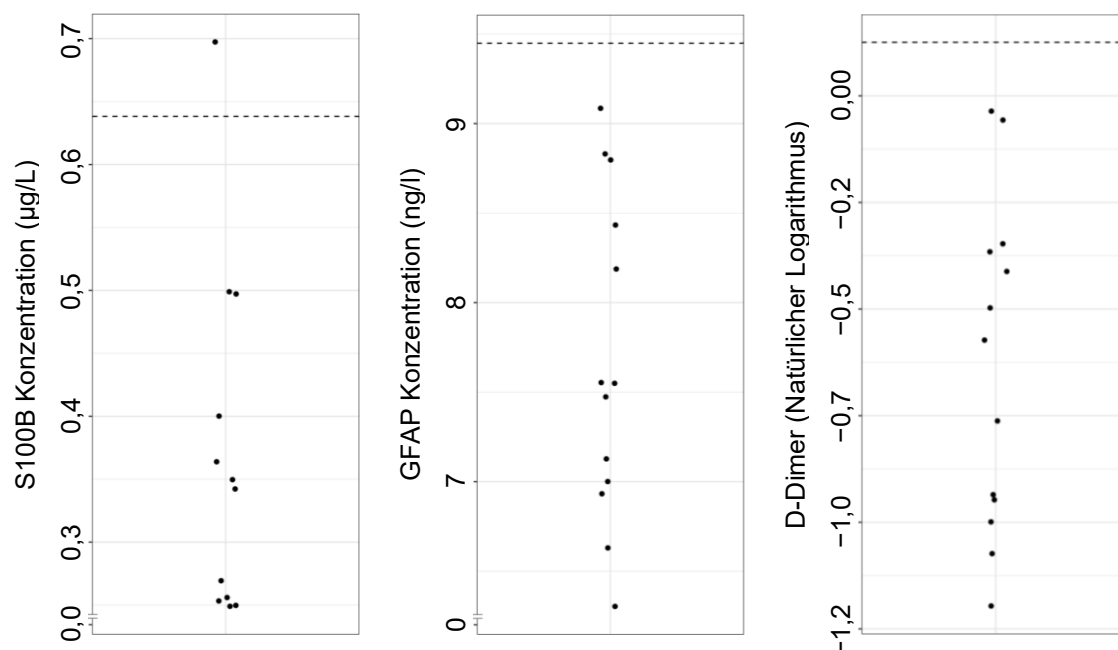
### **Kapitel 3.3: Referenzwerte**

---

Die Distributionen der Biomarker in der Kontrollgruppe sind in Abbildung 3.2: *Streudiagramme zur Darstellung der Referenzwerte der Biomarker* dargestellt.

In der Distribution der S100B-Werte fällt ein potentieller Ausreißer auf, welcher mit einem Wert von  $0.7 \mu\text{g/L}$  weit über den restlichen Werten liegt. Rechnerisch liegt dieser Wert jedoch innerhalb des über die IQA-Methode suggerierten akzeptablen Intervalls von Messwerten [98]. Dies wird auch in Abbildung 7.6: *Boxplots zur Darstellung der Verteilung der Biomarker Konzentrationen* widergespiegelt: Bezogen auf die Kontrollgruppe (CTRL) ist der oberste Messwert nicht als Ausreißer dargestellt. Weiterhin wiesen weder Observationen bezüglich des Säuglings noch der weitere Umgang mit der Blutprobe auf einen Grund zum Ausschluss des Messwertes aus dem Datensatz hin. Die Observation wurde im Datensatz belassen.

Auch auf die Kontrollgruppe begrenzt hatte das Geschlecht der Säuglinge weiterhin keinen Einfluss auf die Biomarkerkonzentration (alle  $p > 0,05$ ). Ein höheres Alter der Säuglinge war innerhalb der Kontrollgruppe ein signifikanter Prädiktor für eine niedrigere Konzentration von D-Dimeren ( $r = -0,64$ ,  $p < 0,05$ ). Während die Korrelation zwischen dem Alter der Säuglinge und der D-Dimer Konzentration eine Stratifizierung der Kontrollgruppe in Altersgruppen nahelegt, musste aufgrund der geringen Fallzahl



von 13 Säuglingen auf eine weitere Unterteilung verzichtet werden. Das Alter hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Konzentration von S100B oder GFAP ( $p > 0,05$ ). Die Referenzwerte für die drei Biomarker sind in Tabelle 3.2: *Referenz-werte der Biomarker* dargestellt.

Die Serumkonzentration von S100B lag im Durchschnitt bei  $0,369 \mu\text{g/L}$  ( $s = 0,137 \mu\text{g/L}$ ), der obere 95% Referenzwert lag bei  $0,638 \mu\text{g/L}$ . Die Konzentration von GFAP lag im Durchschnitt bei  $76,86 \text{ ng/L}$  ( $s = 9,01 \text{ ng/L}$ ), der obere 95% Referenzwert lag bei  $94,50 \text{ ng/L}$ . Die Konzentration von D-Dimeren lag im Durchschnitt bei  $0,57 \text{ mg/L}$  ( $s = 0,22 \text{ mg/L}$ ), der obere 95% Referenzwert lag bei  $1,13 \text{ mg/L}$ .

Abb. 3.2: Streudiagramme zur Darstellung der Referenzwerte der Biomarker

Die Observationen sind auf der Abszisse zur besseren Übersichtlichkeit leicht versetzt angeordnet. Die gestrichelte Linie gibt den oberen 95% Referenzwert (R95) an.

$R95_{S100B} = 0,638 \mu\text{g/L}$ ,  $R95_{GFAP} = 94,50 \text{ ng/L}$ ,  $R95_{\ln(\text{D-Dimer})} = 0,125$ ,  $R95_{\text{D-Dimer}} = 1,13 \text{ mg/L}$ .

Tabelle 3.2: Referenzwerte der Biomarker

	S100B ( $\mu\text{g/L}$ )	GFAP ( $\text{ng/L}$ )	D-Dimer ( $\text{mg/L}$ )
$\bar{x} \pm s$	$0,369 \pm 0,137$	$76,86 \pm 9,01$	$0,57 \pm 0,22$
R95	0,638	94,50	1,13

$\bar{x}$  = Mittelwert,  $s$  = Standardabweichung, R95 = Oberer 95% Referenzwert

### Kapitel 3.4: Grenzwerte

Für jeden der drei Biomarker wurden in dem Statistikprogramm in RStudio Grenzwerte errechnet. Durch Maximierung des Youden Indexes wurden Grenzwerte bestimmt, welche ein Optimum aus Sensitivität und Spezifität besaßen, um Säuglinge aus der Kontrollgruppe von Säuglingen aus der SHT+ Gruppe abzugrenzen.

Für S100B lag dieser Grenzwert bei 0,298 µg/L (siehe Tabelle 3.3: *Grenzwerte der Biomarker*). Wurde dieser Grenzwert zur Differenzierung zwischen Säuglingen der SHT+ und SHT- Gruppe angewandt, so lagen der negative Vorhersagewert und die Sensitivität bei 100% und die Spezifität bei 59%. Die AUC lag bei 0,728 (KI95: 0,509 – 0,948; siehe Abb. 3.3: *Veranschaulichung des S100B Grenzwertes anhand eines Streudiagramms und einer Receiver operating characteristic Kurve*).

Der Grenzwert von GFAP lag bei 77,65 ng/L (siehe Abb. 3.4: *Veranschaulichung des GFAP Grenzwertes anhand eines Streudiagramms und einer Receiver operating characteristic Kurve*). Dieser führte zu einem negativen Vorhersagewert von 95% und einer Sensitivität von 75%. Die Spezifität lag bei 68%. Die AUC lag bei 0,665 (KI95: 0,295 – 1,036).

Bei D-Dimeren lag der Grenzwert bei 0,74 mg/L (logarithmiert: -0.301, siehe Abb. 3.5: *Veranschaulichung des D-Dimer Grenzwertes anhand eines Streudiagramms und einer Receiver operating characteristic Kurve*). Mit diesem Wert lag der negative Vorhersagewert bei 91%, die Sensitivität bei 75% und die Spezifität bei 36%. Die AUC lag bei 0,607 (KI95: 0,144 – 1,070).

Tabelle 3.3: Grenzwerte der Biomarker

S100B				GFAP				D-Dimer			
Testergebnis				Testergebnis				Testergebnis			
Klinik	Pos.	Neg.	Total	Klinik	Pos.	Neg.	Total	Klinik	Pos.	Neg.	Total
SHT+	3	0	3	SHT+	3	1	4	SHT+	3	1	4
SHT-	11	16	27	SHT-	9	19	28	SHT-	18	10	28
Total	14	16	30	Total	12	20	32	Total	21	11	32
Grenzwert	0,298 µg/L			Grenzwert	77,65 ng/L			Grenzwert	0,74 mg/L		
Sensitivität	100%			Sensitivität	75,00%			Sensitivität	75,00%		
Spezifität	59,26%			Spezifität	67,86%			Spezifität	35,71%		
NV	100%			NV	95,00%			NV	90,90%		

PV            21,43%            PV            25,00%            PV            14,29%

SHT+ = SHT mit bestehendem Risiko für Komplikationen, SHT- = SHT mit sehr geringem Risiko für Komplikationen, NV = Negativer Vorhersagewert, PV = Positiver Vorhersagewert

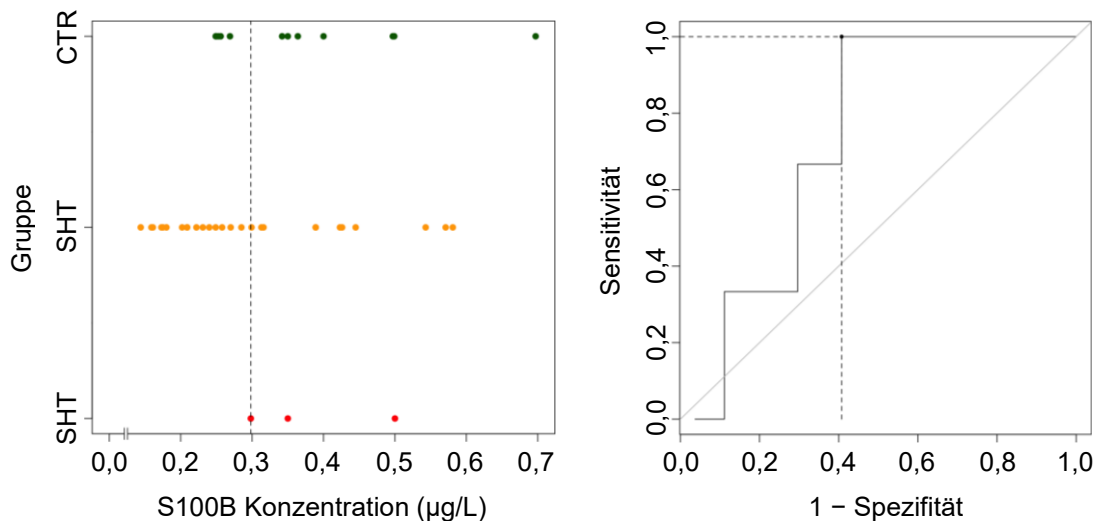


Abb. 3.3: Veranschaulichung des S100B Grenzwertes anhand eines Streudiagramms und einer Receiver Operating Characteristic Kurve

Links: Die gestrichelte Linie gibt den Grenzwert an ( $G_{S100B} = 0,298 \mu\text{g/L}$ ).

Rechts: Die horizontale gestrichelte Linie gibt die Sensitivität an (1,0). Die vertikale Linie die Gegenwahrscheinlichkeit der Spezifität (0,41). Die Fläche unter der Kurve beträgt 0,728 (0,509 – 0,948).

CTRL = Kontrollgruppe, SHT- = SHT mit sehr geringem Risiko für Komplikationen

SHT+ = SHT mit bestehendem Risiko für Komplikationen

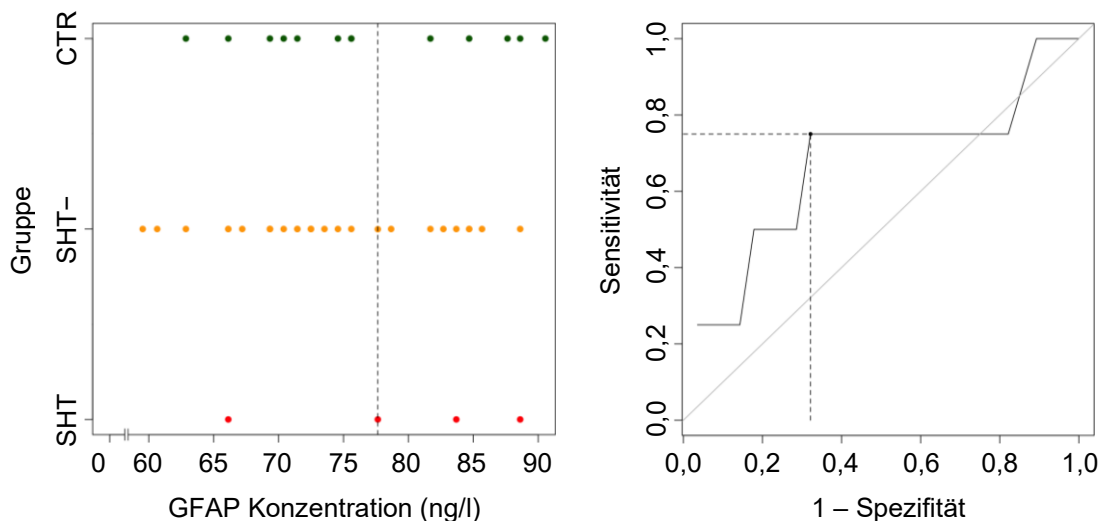
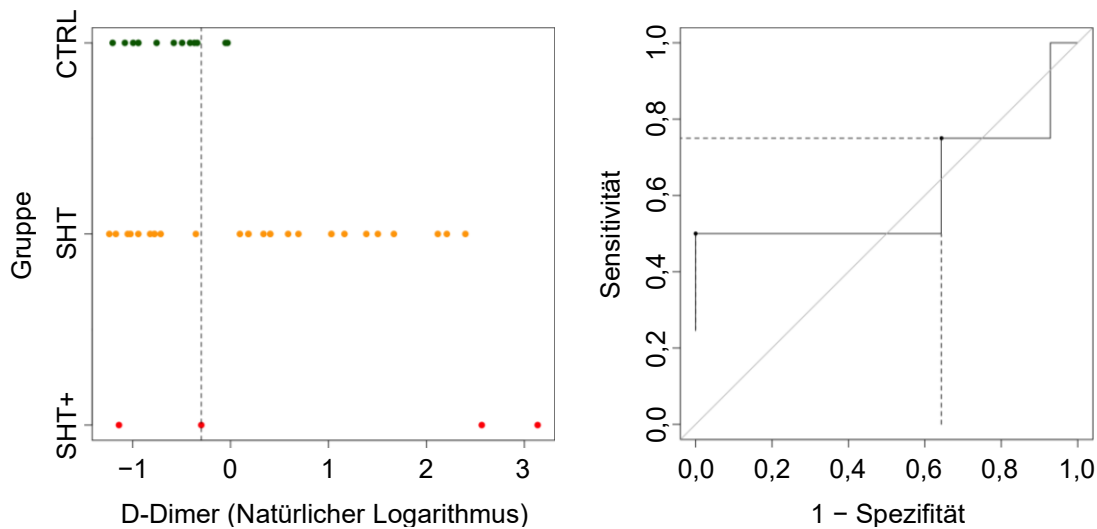


Abb. 3.4: Veranschaulichung des GFAP Grenzwertes anhand eines Streudiagramms und einer Receiver Operating Characteristic Kurve

Links: Die gestrichelte Linie gibt den Grenzwert an ( $G_{GFAP} = 77,65 \text{ ng/L}$ ).

Rechts: Die horizontale gestrichelte Linie gibt die Sensitivität an (0,75). Die vertikale Linie die Gegenwahrscheinlichkeit der Spezifität (0,32). Die Fläche unter der Kurve beträgt 0,665 (0,295 – 1,036).



CTRL = Kontrollgruppe, SHT- = SHT mit sehr geringem Risiko für Komplikationen

SHT+ = SHT mit bestehendem Risiko für Komplikationen

**Abb. 3.5:** Veranschaulichung des D-Dimer Grenzwertes anhand eines Streudiagramms und einer Receiver Operating Characteristic Kurve

Links: Die gestrichelte Linie gibt den Grenzwert an ( $G_{\ln(D-Dimer)} = -0.301$ ,  $G_{D-Dimer} = 0,74$  mg/L).

Rechts: Die horizontale gestrichelte Linie gibt die Sensitivität an (0,75). Die vertikale Linie die Gegenwahrscheinlichkeit der Spezifität (0,64). Die Fläche unter der Kurve beträgt 0,607 (0,144 - 1,070).

CTRL = Kontrollgruppe, SHT- = SHT mit sehr geringem Risiko für Komplikationen

SHT+ = SHT mit bestehendem Risiko für Komplikationen

### **Kapitel 3.5: Kombination von Biomarkern zu einem Panel**

S100B als Prädiktor mit dem höchsten negativen Vorhersagewert, der höchsten Sensitivität und der höchsten AUC wurde in Kombination mit GFAP und D-Dimeren als sekundäre und tertiäre Prädiktoren getestet. Säuglinge, die ein negatives Testergebnis durch S100B erhielten, wurden als gesund eingestuft. Bei Säuglingen mit einem positiven Testergebnis durch S100B wurden zusätzlich GFAP und D-Dimer geprüft, um die Anzahl der falsch-positiven Testergebnisse zu reduzieren.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.4: *Kombination der Biomarker zu verschiedenen Panels* dargestellt. Wurde das positive Testergebnis von S100B durch eine Hinzunahme von GFAP ergänzt, kam es zu einem negativen Vorhersagewert und einer Sensitivität von 100% und zu einer Spezifität von 93%. Eine Kombination aus S100B und D-Dimeren oder eine Kombination von allen drei Biomarkern führte zu geringer ausfallenden Testgütekriterien als die alleinige Nutzung von S100B.

Tabelle 3.4: Kombination der Biomarker zu verschiedenen Panels

S100B und GFAP				S100B und D-Dimer				S100B, GFAP und D-Dimer			
Testergebnis				Testergebnis				Testergebnis			
Klinik	Pos.	Neg.	Total	Klinik	Pos.	Neg.	Total	Klinik	Pos.	Neg.	Total
SHT+	3	0	3	SHT+	2	1	3	SHT+	2	1	3
SHT-	2	25	27	SHT-	7	20	27	SHT-	1	26	27
Total	5	25	30	Total	9	21	30	Total	3	27	30
Sensitivität	100%			Sensitivität	66,67%			Sensitivität	66,67%		
Spezifität	92,59%			Spezifität	74,07%			Spezifität	96,29%		
NV	100%			NV	95,23%			NV	96,29%		
PV	60,00%			PV	22,22%			PV	66,67%		

SHT+ = SHT mit bestehendem Risiko für Komplikationen, SHT- = SHT mit sehr geringem Risiko für Komplikationen, NV = Negativer Vorhersagewert, PV = Positiver Vorhersagewert

### **Kapitel 3.6: Biomarker der Studien- und Kontrollgruppe im Vergleich**

Während die Mittelwerte der Konzentrationen sämtlicher Biomarker im Durchschnitt bei den vier Säuglingen mit SHT+ höher waren als die Mittelwerte der Kontrollgruppe ( $d_{\text{SHT}} = 0,013 \mu\text{g/L}$ ,  $d_{\text{GFAP}} = 2,164 \text{ ng/L}$ ,  $d_{\text{D-Dimer}} = 8,695 \text{ mg/L}$ ), erreichte keine der Differenzen statistische Signifikanz im Mann-Whitney U - Test (alle  $p > 0,05$ ).

#### **IV. Diskussion**

Kinder und insbesondere Säuglinge haben ein höheres Risiko als andere Altersgruppen trotz zunächst unauffälliger Symptomatik an den Spätfolgen eines SHT zu leiden oder sogar zu versterben. Um bildgebende Verfahren mit ihren eigenen jeweiligen Problemen und stationäre Überwachungen zu reduzieren, ist es das Ziel dieser Studie einen Bluttest zum Ausschluss von SHT zu entwickeln. Hierfür sollten in einer Pilotstudie Referenzwerte der Biomarker S100B und GFAP für gesunde Säuglinge etabliert und die bestehenden Referenzwerte für D-Dimere für diese Altersgruppe überprüft werden. Weiterhin war es das Ziel, die Biomarkerkonzentrationen von S100B, GFAP und D-Dimeren zwischen gesunden Säuglingen und denen mit klinisch diagnostiziertem SHT zu vergleichen und Grenzwerte zu bestimmen, welche ein SHT möglichst sicher ausschließen.

Vor sämtlichen weiteren Interpretationen sei explizit auf die geringe Fallzahl insbesondere der Untergruppen und die entsprechend eingeschränkte Aussagekraft der Analysen dieser Pilotstudie hingewiesen.

#### **Kapitel 4.1: Referenzwerte im Vergleich**

Referenzwerte für S100B, GFAP und D-Dimere wurden anhand des oberen 95% Referenzwertes definiert. Dieser lag bei 0,638 µg/L für S100B, bei 94,50 ng/L für GFAP und bei 1,13 mg/L für D-Dimere.

Der Referenzwert für S100B ist dabei höher als in bestehenden Studien, welche Konzentrationen von 0,51 µg/L für Neugeborene bis Viermonatige und 0,49 µg/L für bis zu 24 Monate alte Säuglinge angaben ([76] und [75] respektive).

Da keine Studien für Referenzwerte von GFAP bei Säuglingen bestehen und auch in Studien zur Bestimmung von Grenzwerten keine entsprechenden Angaben über die Kontrollgruppe veröffentlicht wurden, kann hier kein Vergleich angestellt werden.

Der Referenzwert von D-Dimeren ist mit 1,13 mg/L doppelt so hoch wie der Referenzwert von 0,5 mg/L für Erwachsene und Kinder [104]. Eine Etablierung von altersstratifizierten Referenzwerten für D-Dimere, insbesondere für Säuglinge, scheint notwendig.

Dass die Referenzwerte in dieser Studie höher ausfallen als in anderen Studien ist auch ein Resultat der geringen Fallzahl, da die Standardabweichung um den Mittelwert

und somit auch die Referenzwerte stark von der Anzahl der Probanden in der Stichprobe beeinflusst werden [105].

#### **Kapitel 4.2: Grenzwerte im Vergleich**

Der in dieser Studie gefundene Grenzwert zur Detektion eines überwachungspflichtigen SHT für S100B (0,298 µg/L) liegt deutlich über dem aus vier Studien zusammengefassten Grenzwert (0,202 µg/L), der aus der Meta-Analyse von Oris und Kollegen hervorging [72]. Die Altersgruppe der Meta-Analyse schloss jedoch Säuglinge ein, welche bis zu zwei Jahre alt waren. Einzelne Studien, welche das Alter weiter stratifiziert haben, geben höhere Grenzwerte, wie 0,35 µg/L für 0 – 9 Monate oder 4 – 9 Monate an [31][106]. Die in dieser Studie ermittelte Sensitivität und der negative Vorhersagewert von 100% und die AUC von 0,73 sind im Einklang mit den Ergebnissen der oben genannten Studien. Die Spezifität von S100B liegt mit 59% über den Werten von anderen Studien, welche Spezifitäten im Bereich von 27% bis zu 36% angegeben haben ([72] und [31] respektive).

Nur eine Studie zu GFAP im pädiatrischen Kontext publizierte neben Angaben zu der Sensitivität und Spezifität einen Grenzwert [82]. Dieser Wert lag mit 150 ng/L für bis zu Fünfjährige deutlich über dem hier definierten Grenzwert von 77,65 ng/L. Neben einem vergleichbaren negativen Vorhersagewert von 94% fiel die Sensitivität bei Papa und Kollegen mit 94% höher und die Spezifität mit 47% niedriger aus als in der vorliegenden Studie.

Zwischen den bestehenden Studien zu dem Grenzwert der D-Dimer Konzentration bestehen Diskrepanzen. Werte reichen von 0,5 mg/L (Alter 0 – 18 Jahre) über 0,59 mg/L (Alter 0 – 18 Jahre) zu 0,75mg/L (Alter 0 – 17 Jahre, [90], [107] und [91] respektive). Der in dieser Studie gefundene Wert von 0,74 mg/L liegt somit im oberen Bereich der Studien. Auch in den negativen Vorhersagewerten besteht eine hohe Variabilität mit Werten von 88% bis zu 97% ([107] und [91] respektive). Berger und Kollegen berichten darüber hinaus auch über eine höhere Sensitivität (90%) und Spezifität (75%) als in dieser Studie für D-Dimere festgestellt wurden [107].

Die Verteilung der D-Dimer Konzentration der Säuglinge mit SHT+ ist in der vorliegenden Studie auffällig: Während die beiden Säuglinge, welche aufgrund ihrer Kalottenfraktur als SHT+ eingestuft wurden, deutlich erhöhte D-Dimer Konzentrationen aufweisen, sind die D-Dimer Konzentrationen der Säuglinge, welche aufgrund von Erbrechen nach dem Trauma als SHT+ eingestuft wurden, nicht von den Säuglingen

in der Kontrollgruppe zu unterscheiden (Siehe Abb. 3.5: *Veranschaulichung des D-Dimer Grenzwertes anhand eines Streudiagramms und einer Receiver operating characteristic Kurve*). Möglicherweise eignet sich die D-Dimer Konzentration also besser als Biomarker zur Diagnostik stärker ausgeprägter SHT.

### **Kapitel 4.3: Vergleich der Referenzwerte mit den Grenzwerten**

Es fällt auf, dass die Referenzwerte aller drei Biomarker für gesunde Säuglinge über den ermittelten Grenzwerten liegen ( $R_{S100B} = 0,638 \mu\text{g/L}$ ,  $G_{S100B} = 0,298 \mu\text{g/L}$ ;  $R_{GFAP} = 94,50$ ,  $G_{GFAP} = 77,65 \text{ ng/L}$ ;  $R_{D-Dimer} = 1,13 \text{ mg/L}$ ,  $G_{D-Dimer} = 0,74 \text{ mg/L}$ ). Dies impliziert, dass der Grenzwert für einen hohen negativen Vorhersagewert und eine hohe Sensitivität so gering angelegt sein muss, dass auch ein erheblicher Teil von gesunden Säuglingen ein positives Testergebnis erhält. Dies spiegelt sich auch in den geringen Spezifitäten der einzelnen Tests wider ( $S100B = 59\%$ ,  $GFAP = 68\%$ ,  $D-Dimer = 36\%$ ). Im Konsens mit der bestehenden Studienlage unterstreichen diese Daten, dass sich die Biomarker allein also nicht zur Diagnosenstellung eines SHT eignen, da ein hoher Anteil an falsch-positiven Testergebnissen bei gesunden Säuglingen zu erwarten ist. Vielmehr eignen sie sich aufgrund der hohen Sensitivität und des hohen negativen Vorhersagewerts zum Ausschluss von SHT bei Säuglingen, bei denen ein Verdacht auf ein SHT besteht. Könnten rund 60% dieser Säuglinge nach der Anamnese, körperlichen Untersuchung und Blutentnahme in die ambulante Betreuung entlassen werden ohne dass ein Risiko eines übersehenen SHT besteht, wäre dies bereits eine beachtliche Entlastung für Familien, Krankenhäuser und das Gesundheitssystem.

### **Kapitel 4.4: Kombination von Biomarkern zu einem Panel**

Da keiner der Biomarker für sich allein ideale Testgütekriterien aufweist, liegt eine Kombination mehrerer Werte nahe. Die Anwendung der Werte im Panel ist hier hierarchisch konzipiert. Die Auswertung der Grenzwerte erfolgt also nacheinander. Die Betrachtung der AUC der Biomarker zeigt, dass ausschließlich der Grenzwert der S100B Konzentration eine Trennschärfe besitzt, welche auch unter Berücksichtigung des 95% Konfidenzintervalls der AUC besser als eine zufällige Zuteilung der Säuglinge in SHT+ oder SHT- abschneidet ( $AUC_{S100B} = 0,728$ ,  $KI_{95}: 0,509 - 0,948$ ). Zusätzlich besitzt dieser Grenzwert den höchsten negativen Vorhersagewert und die höchste

Sensitivität (je 100%). Aufgrund dieser Kriterien geht der Grenzwert für S100B als erster in das Panel ein.

Säuglinge, welche hier ein negatives Testergebnis erhalten sind folglich mit hoher Sicherheit gesund. Um den Anteil der falsch-positiv diagnostizierten Säuglinge zu reduzieren, wurde im Fall eines positiven Testergebnisses zusätzlich der Grenzwert von GFAP angewandt. Dieses Vorgehen führte zu einer Erhöhung der Spezifität auf 90% bei gleichbleibend hoher Sensitivität und negativem Vorhersagewert von 100%. Eine Inklusion der Konzentration von D-Dimeren als dritten Grenzwert führte zu einer weiteren Erhöhung der Spezifität auf 95% jedoch auch zu einem Abfall der Sensitivität auf 67% und des negativen Vorhersagewerts auf 98%, da bei einem Säugling mit SHT eine D-Dimer Serumkonzentration unterhalb des Grenzwertes vorlag.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass ein Zweierpanel aus S100B und GFAP zielführender zum sicheren Ausschluss eines SHT mit Komplikationsrisiko ist als ein Panel aus allen drei Biomarkern.

Neben einer Studie, welche die Kombination aus GFAP und UCH-L1 prüfte, gibt es noch keine bestehenden Studien zu Nutzung eines Panels aus mehreren Biomarkern [94]. Ein Vergleich mit der aktuellen Datenlage ist somit nicht möglich.

#### **Kapitel 4.5: Sozioökonomische Kosten im Vergleich**

---

Im Angesicht der hohen jährlichen Prävalenz von Stürzen im Kindes- und Säuglingsalter stellt dies einen extremen zeitlichen und finanziellen Aufwand für Erziehungsberechtigte und Krankenhäuser dar. Für die Gesamtheit der Kinder und Jugendlichen kommt es durch die stationären Aufenthalte zu Ausgaben von 158,84 Millionen Euro im Jahr. Die hochgerechneten gesamtgesellschaftlichen Kosten betragen für das SHT in Deutschland ca. 2,8 Milliarden Euro pro Jahr [10].

Die Kosten für eine 48-stündige Überwachung eines Säuglings an der Universitätsmedizin Rostock liegen bei rund 1.300€. Eine Arzt-Patienten Kontakt in der Notfallambulanz wird mit 13,50€ vergütet. Die Kosten pro Konzentrationsbestimmung von S100B und GFAP belaufen sich auf 27,73€ (16,03€ und 11,70€ respektive). Entsprechend lägen die Kosten für eine rein ambulante Diagnostik bestehend aus Anamnese, klinischer Untersuchung und Anwendung des SHT-Panels aus S100B und GFAP bei 41,23€. Für jeden ambulanten Ausschluss eines SHT entstünde eine Kostenreduktion von ca. 1.250€.

2014 wurden 19.844 Säuglinge in Deutschland aufgrund eines Verdachts auf ein SHT stationär aufgenommen, die Kosten für die stationären Aufenthalte beliefen sich auf schätzungsweise 25 Millionen Euro [3]. Der Verdacht bestätigte sich bei 10.549 Säuglingen. Mit einer Spezifität von 90% wäre mithilfe des SHT-Panels bei 8.645 der 9.606 übrigen Säuglinge ein SHT ambulant ausgeschlossen worden. Die Kosten für die stationäre Aufnahme der Säuglinge mit bestätigtem SHT, der Säuglinge mit falsch-positivem Testergebnis und die Kosten für die Nutzung des SHT-Panels bei allen Säuglingen mit Verdacht auf ein SHT beliefen sich auf rund 15 Millionen Euro. Hypothetisch wäre eine Einsparung von bis zu 10 Millionen Euro, beziehungsweise 44% möglich (siehe Tabelle 4.1: *Schätzung der sozioökonomischen Kosten*). Weiterhin wären die kinderchirurgischen Stationen durch die Halbierung der stationären Aufenthalte weitaus weniger ausgelastet gewesen.

*Tabelle 4.1: Schätzung der sozioökonomischen Kosten*

	<u>Überwachung</u>		<u>Biomarker</u>	
	<u>SHT+</u>	<u>SHT-</u>	<u>SHT+</u>	<u>SHT-</u>
Ambulante Untersuchung	–	–	–	13,50
SHT Laborpanel	–	–	27,73	27,73
Stationäre Überwachung	1.278,23	1.278,23	1.278,23	–
Total	1.278,23	1.278,23	1.305,96	41,23
Total für 2014*	25.365.196,12		14.159.804,89	

alle Angaben in €

\* Schätzung der Gesamtkosten für das Jahr 2014 bei 19.844 Verdachtsfällen und 10.549 bestätigten Fällen. Die Nutzung des Biomarkerpanels aus S100B und GFAP hätte hypothetisch zu einer Kostenreduktion von 11.205.381,23€, beziehungsweise 44,17% geführt.

SHT+ = SHT mit bestehendem Risiko für Komplikationen, SHT- = SHT mit sehr geringem Risiko für Komplikationen

Kritisch zu betrachten an einer solchen Schätzung ist die Frage, wie komplikationsbehaftete oder tödliche Verläufe, welche durch ein falsch negatives Testergebnis des Biomarkerpanels entstehen könnten, zu quantifizieren sind. Studien an Erwachsenen mit SHT zeigten, dass die Nutzung von S100B zu keinen übersehenen gefährlichen Verläufen führten [70][71]. Vergleichbare Studien sind

ebenfalls für dieses Panel von Nöten bevor eine klinische Umsetzung zur Debatte steht.

#### **Kapitel 4.6: Mögliche Hindernisse in der klinischen Umsetzung**

Neben der Präzision und den Kosten des Testes ist es notwendig in Betracht zu ziehen, ob dessen Umsetzung komplikationsarm im klinischen Alltag realisierbar ist. Mögliche Herausforderungen werden im Folgenden diskutiert.

##### **Kapitel 4.6.1: Zeitpunkt der Vorstellung**

Insbesondere für S100B ist eine zeitnahe Untersuchung des Serums nach dem Trauma relevant, da die Konzentration bereits sechs Stunden nach dem Trauma auf Normalwerte zurückfallen kann [68][69]. In dieser Studie wurde deutlich, dass ein hoher Anteil (72%) von Säuglingen innerhalb von sechs Stunden durch die Eltern vorgestellt wurde. Insbesondere im Kontext von Kindesmisshandlung kommt es jedoch häufig zu einer verzögerten Vorstellung der Säuglinge durch ihre Eltern [81]. Die Hinzunahme von GFAP ermöglicht eine Vergrößerung des Zeitfensters auf bis zu 72 Stunden ohne Einbußen in der Testqualität. Dieses Zeitfenster schloss in dieser Studie sämtliche Säuglinge mit ein.

##### **Kapitel 4.6.2: Probenvolumen**

In vorherigen Studien wurden den Säuglingen Blutvolumina von bis zu 5 ml entnommen [93]. Aufgrund des geringen zirkulierenden Blutvolumens bei Säuglingen von 80 – 100 ml/kg Körpergewicht sind möglichst kleine Blutproben vorzuziehen [108]. Weiterhin reduziert sich mit kleineren Probenvolumina auch das Risiko der Entnahme eines unzureichenden Blutvolumens, welches in der Laboranalyse nicht verwertbar ist. In dieser Studie wurden alle drei Biomarkerkonzentrationen aus insgesamt 1000 µl Vollblut bestimmt. 500 µl wurden als Serum für die Analyse von S100B und GFAP genutzt und 500 µl als Citratplasma für die Analyse von D-Dimeren. Eine Beschränkung des Panels auf S100B und GFAP könnte das Gesamtvolumen auf 500 µl Vollblut reduzieren.

Zum Vergleich werden an der Universitätsmedizin Rostock im Kontext der SHT-Versorgung 2500 µl Vollblut bei entsprechender Anamnese und Klinik zum Ausschluss von abdominellen Verletzungen entnommen.

**Kapitel 4.6.3: Durchführbarkeit der Konzentrationsbestimmungen**

Zuletzt ist es notwendig, dass die Konzentrationen der Biomarker zeitnah bestimmt werden können. Während für S100B schnelle automatisierte Verfahren in gängigen Geräten zur Verfügung stehen, ist dies für GFAP derzeit zumindest in Rostock noch nicht der Fall.

**Kapitel 4.7: Limitierungen**

---

**Kapitel 4.7.1: Fallzahl**

Aufgrund der geringen Fallzahl insgesamt und insbesondere in der Kontrollgruppe und der SHT+ Gruppe sind die Ergebnisse dieser Pilotstudie nur eingeschränkt interpretierbar. Einerseits kann bei einer geringen Fallzahl jeder weitere Fall die Ergebnisse ausschlaggebend ändern, andererseits sind die Ergebnisse schwer zu verallgemeinern, da die Stichprobe gegebenenfalls nicht repräsentativ für die Gesamtpopulation von Säuglingen ist. Dennoch führt die Studie zu plausibel erscheinenden Ergebnissen, welche im Einklang mit der bestehenden Literatur sind und darüber hinaus neue Ansätze wie die Kombination mehrerer Biomarker zu einem Biomarkerpanel einbringen. Es erscheint sinnvoll, diese Pilotstudie auf eine größere Fallzahl zu erweitern.

**Kapitel 4.7.2: Störvariablen**

Insbesondere bei dem Alter der Säuglinge und dem Anteil an Frühgeborenen gab es deutliche Unterschiede zwischen der Studiengruppe und der Kontrollgruppe (Abb. 7.5: *Boxplots zur Darstellung der Altersdistribution und Frühgeburtlichkeit der Säuglinge*). Diese Unterschiede resultieren primär aus dem empfohlenen Alter für die elektiven Eingriffe der Kontrollgruppe.

Hernien werden auch bei unauffälliger Symptomatik innerhalb des ersten Monats nach der Diagnose operiert und treten gehäuft bei Frühgeborenen auf [109][110]. Orchidopexien werden nach einem sechsmonatigem Abwarten auf einen spontanen Deszensus zunächst hormonell mit GnRH (gonadotropin-releasing hormone) und gegebenenfalls hCG (human chorionic gonadotropin) behandelt und nur bei weiterem Fortbestehen am Ende des ersten Lebensjahres operativ korrigiert [111]. Ziel der Therapie ist ein Erreichen des Deszensus vor dem Vollenden des 12. Lebensmonates [112]. Aus diesen Leitlinien ergibt sich eine bimodale Verteilung im Alter der Kontrollgruppe mit Modi im Bereich des Alters von 0 – 20 Wochen und von 35 – 52

Wochen. In der Rekrutierungsperiode für diese Studie wurde ausschließlich ein Säugling mit einer Orchidopexie behandelt.

Daraus resultierte die Verzerrung der Altersdistribution der Kontrollgruppe in Richtung eines geringeren Alters. Ein mögliches Resultat dieser Verzerrung ist, dass ein Teil der Varianz in der Konzentration der Biomarker, welche dem Vorliegen eines SHT attribuiert wurde, tatsächlich durch den Altersunterschied zwischen den Gruppen hervorgerufen wurde. Während dies in vielen statistischen Modellen berücksichtigt werden kann, ist es nicht möglich, bei der Berechnung der Grenzwerte für das Alter der Säuglinge zu kontrollieren.

Dass eine mögliche Verzerrung zu einer falschen Bestätigung der Hypothesen dieser Studie geführt haben kann, ist jedoch unwahrscheinlich, da ausschließlich für S100B ein signifikanter Effekt vom Alter der Säuglinge auf die Serumkonzentration gefunden wurde ( $r = -0,32$ ,  $p = 0,036$ ) und die Richtung des Effektes den Unterschied zwischen den Gruppen verringert und somit das Finden eines statistisch signifikanten Unterschiedes erschwert hat. Im Umkehrschluss ist das geringe Durchschnittsalter der Kontrollgruppe ein potentieller Faktor, der zu der geringen Spezifität des S100B Grenzwertes geführt haben kann.

Weiterhin schränkt die bimodale Verteilung die Möglichkeit ein, die Referenz- und Grenzwerte bei Säuglingen noch feiner nach Altersgruppen zu stratifizieren.

Während diese Limitierungen durch die Rekrutierung gesunder Säuglinge ohne elektive Operationsindikation zu beheben wären, ist es ethisch nur vertretbar, Säuglingen, welche ohnehin in medizinischer Behandlung sind und in diesem Kontext venös punktiert werden müssen, Blut zu entnehmen.

### **Kapitel 4.7.3: Präzision der GFAP-Analyse**

Während die Analyse der GFAP-Konzentration mithilfe des ELISA an der Universitätsmedizin Rostock möglich war, war die Präzision des Spektrophotometers in den aus dem ELISA resultierenden Extinktionsdifferenzen im Bereich von 40 – 80 eingeschränkt. Dies bedeutet, dass das zur Messung der GFAP Konzentration genutzte Enzym Streptavidin-Meerrettichperoxidase in dem für SHT relevanten Konzentrationsbereich nur eine schwache Redoxreaktion zwischen TMB und Wasserstoffperoxid herbeigeführt hat. Dies führte zu einer geringen Gelbfärbung der Lösung, welche kaum im Spektrophotometer zu detektieren war. Konzentrationsdifferenzen zwischen gesunden Säuglingen und Säuglingen mit SHT

sind somit nur mit eingeschränkter Präzision zu unterscheiden. Eine alternative Methode ist das *digital ELISA*, welches präzise Messungen bei bis zu 1000-fach geringeren Konzentrationen als konventionelle ELISA ermöglicht [113]. Die Apparatur ist an der Universitätsmedizin Rostock nicht vorhanden, wäre aber an anderen Laboren in Deutschland verfügbar.

#### **Kapitel 4.7.4: Sicherheit der SHT-Diagnose**

Den deutschen SHT-Leitlinien entsprechend werden Säuglinge mit Verdacht auf ein SHT ausschließlich klinisch untersucht und überwacht. Eine Indikation für bildgebende Verfahren über die Sonographie hinaus wird nur bei wegweisender Symptomatik gestellt. Als Resultat sind die SHT-Diagnosen in dieser Studie ausschließlich auf den klinischen Verlauf gestützt und eine MRT- oder CT-Abklärung fand nicht statt. Insbesondere bei Säuglingen mit SHT I lässt dies Raum für das Übersehen von symptomatisch stillen aber dennoch stattgehabene kranialen Verletzungen. Insbesondere für die in dieser Studie festgestellten Unterschiede in der D-Dimer Konzentration zwischen den Säuglingen mit und ohne knöchernen Verletzungen wäre eine weitere Abklärung durch eine kraniale MRT oder CT aufschlussreich. Eine generelle Erweiterung der Schnittbildgebung ist jedoch aufgrund der in der Einleitung genannten Gründe nicht vertretbar.

#### **Kapitel 4.7.5: Zeitpunkt der Blutentnahmen**

Für die Nutzung von S100B als Biomarker liegt es nahe zum erstmöglichen Zeitpunkt nach der ambulanten Vorstellung der Säuglinge die Blutentnahme durchzuführen, da die Konzentration unmittelbar nach dem Trauma deutlich ansteigt und innerhalb von 6 Stunden zurück auf physiologische Werte sinkt [68][69]. Während die Serumkonzentration von GFAP ebenfalls unmittelbar nach dem Trauma erhöht ist, wird das Konzentrationsmaximum 20 Stunden nach dem Trauma erreicht. Zur idealen Bestimmung beider Biomarker wäre es also sinnvoll zu zwei Zeitpunkten Blut zu entnehmen. Während dies über den Rahmen dieses Pilotprojektes hinausgeht, sollte es in einer größer angelegten Studie berücksichtigt werden, um das volle Potential von GFAP – insbesondere bei Säuglingen, welche später als sechs Stunden vorgestellt werden – auszuschöpfen. Hier wäre jedoch die ethische Vertretbarkeit zu prüfen, da eine zusätzliche Belastung der Säuglinge durch die zusätzliche Blutentnahme ohne unmittelbaren klinischen Nutzen entstünde.

**Kapitel 4.8: Ausblick auf zukünftige Studien**

---

Für die Umsetzung dieses Pilotprojektes in eine größer angelegte Studie ist primär eine erhöhte Stichprobengröße und folglich längere Studiendauer notwendig. Für die Analyse der im Ethikantrag genehmigten 400 Säuglinge mit Verdacht auf ein SHT und 400 gesunden Säuglinge wären jedoch bei ausschließlicher Durchführung der Studie an der Universitätsmedizin Rostock bei gleichbleibender Fallfrequenz sechs Jahre an Datensammlung für die Studiengruppe, beziehungsweise 15 Jahre für die Kontrollgruppe notwendig. Zur Reduktion dieser Zeitspanne und zusätzlichen Erhöhung der Repräsentativität der Studie wäre ein multizentrischer Ansatz notwendig. Hier wären zum einen kinderchirurgische Abteilungen einzuschließen, die an ein Labor angebunden sind, welches die für eine präzisere Analyse von GFAP notwendige Apparatur besitzt. Weiterhin könnte es von Vorteil sein, die Studie in Länder auszuweiten, in denen routinemäßig kraniale Bildgebung zur Abklärung eines SHT-Verdachts durchgeführt werden.

Diese Pilotstudie lässt annehmen, dass sowohl das Protokoll zur Rekrutierung, Probensammlung und -analyse als auch die Methodologie praxistauglich sind und ausreichend robust und valide zu sein scheinen, um auch mit einer größeren Fallzahl und an mehreren Zentren durchführbar zu sein.

## **V. Zusammenfassung**

---

Kopfverletzungen stellen die häufigste Verletzung und eine der häufigsten Todesursachen bei Kindern unter fünf Jahren dar [1][2]. Das höchste Risiko für eine Kopfverletzung haben Säuglinge im Alter von unter einem Jahr mit einer jährlichen Inzidenz von 2.800 stationären Aufnahmen pro 100.000 Säuglinge [3].

Der Schweregrad eines Schädel-Hirn-Traumas (SHT) wird nach klinischen Gesichtspunkten bestimmt. Diese beruhen auf einer Beurteilung des kognitiven Zustands, welche bei Säuglingen nur eingeschränkt möglich ist [8]. Daher kann das Vorhandensein einer primären intrakraniellen Verletzung sowie das Risiko für Sekundärkomplikationen wie permanenten kognitiven Einschränkungen oder Todesfolge durch Atemstillstand bei Säuglingen nicht sicher eingeschätzt werden [6][17][31]. Säuglinge werden deshalb auch nach geringfügigen Krafterwirkungen auf den Schädel, welche ein sehr geringes Risiko für Sekundärkomplikationen aufweisen, unter der Verdachtsdiagnose eines SHT ersten Grades (SHT I) stationär aufgenommen und für 48 Stunden überwacht [8][7][9][10]. Eine Methode zur Unterscheidung von SHT I mit Risiko für Sekundärkomplikationen (SHT+) und SHT I ohne Risiko für Sekundärkomplikationen (SHT-) würde Säuglingen mit SHT- eine ambulante Weiterbehandlung ermöglichen und damit Säuglinge, Familien und Krankenhäuser entlasten.

Da bildgebende Verfahren, wie die CT, die MRT und die Sonographie jeweils aufgrund von Strahlenbelastung, der Notwendigkeit einer Sedierung und mangelnder Sensitivität respektive nicht zur Risikostratifizierung eines SHT I geeignet sind, ist das Ziel dieser Studie die Untersuchung der Biomarker S100B, GFAP und D-Dimer auf ihre Fähigkeit SHT+ von SHT- zu unterscheiden [39][51][52][27][8]. Hierfür sollen zunächst Referenzwerte der drei Biomarker an einer Stichprobe von gesunden Säuglingen etabliert werden. Weiterhin sollen an einer Stichprobe von Säuglingen mit Verdacht auf ein SHT Grenzwerte der Biomarker gefunden werden, die eine Differenzierung von SHT+ und SHT- ermöglichen.

Eltern, die ihre Säuglinge zwischen dem 01.03.2020 und dem 31.08.2020 in der Universitätsmedizin Rostock mit Verdacht auf ein SHT vorstellten, wurden von ihren behandelnden Ärztinnen und Ärzten zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Für die Kontrollgruppe wurden in demselben Zeitraum Eltern, deren Säuglinge sich im Rahmen einer elektiven Herniotomie oder Orchidopexie auf der kinderchirurgischen Station befanden, angesprochen. Jedem Säugling wurde zur Bestimmung der Biomarker 1ml Blut abgenommen. Die Differenzierung zwischen SHT+ und SHT- erfolgte nach Fremdanamnese, körperlicher und neurologischer Untersuchung,

stationärem Verlauf und einer Nachuntersuchung 14 Tage nach stationärer Entlassung.

Es gingen 45 Säuglinge in die finale Analyse ein, davon 32 Säuglinge aus der SHT Gruppe und 13 Säuglinge aus der Kontrollgruppe. Die Blutentnahme erfolgte in der SHT Gruppe im Median 2,5 Stunden nach der Krafteinwirkung auf den Kopf (IQA = 7,7 Stunden). Vier Vorfälle wurden als SHT+ eingestuft (13%), zwei Fälle aufgrund von Erbrechen nach dem Trauma und zwei Fälle aufgrund einer Kalottenfraktur.

Die Referenzwerte der Kontrollgruppe sind in Tabelle 3.2: *Referenzwerte der Biomarker dargestellt*.

Die Grenzwerte zur Differenzierung zwischen SHT+ und SHT- sind in Tabelle 3.3: *Grenzwerte der Biomarker dargestellt*. S100B wies mit einem negativen Vorhersagewert und einer Sensitivität von 100% sowie einer Spezifität bei 59% die höchste Trennschärfe auf (AUC = 0,728, KI95: 0,509 – 0,948). Ein Panel aus S100B und GFAP konnte die Trennschärfe weiter steigern und besaß einen negativen Vorhersagewert und eine Sensitivität von 100% sowie eine Spezifität von 93%. (siehe Tabelle 3.4: *Kombination der Biomarker zu verschiedenen Panels*).

Die Ergebnisse zeigen, dass die Referenzwerte von S100B, GFAP und D-Dimere bei Säuglingen möglicherweise höher ausfallen, als bei Kindern und Erwachsenen. Es scheint somit notwendig, für diese Altersgruppe gesonderte Referenzwerte zu etablieren. Weiterhin legen die Ergebnisse nahe, dass es möglich ist, anhand von Biomarkern zwischen SHT+ und SHT- zu unterscheiden. Trotz der geringen Fallzahl waren die Ergebnisse in ihren Tendenzen im Einklang mit der bestehenden Studienlage. Diese Studie ist jedoch die Erste, die sich auf das SHT im Säuglingsalter konzentriert. Darüber hinaus wird in dieser Studie zum ersten Mal die Kombination von Biomarkern zu einem aussagekräftigeren Panel untersucht.

Weiterhin wurde deutlich, dass ein hoher Anteil (72%) von Säuglingen innerhalb von sechs Stunden – und somit im Zeitfenster für eine S100B-Bestimmung – durch die Eltern vorgestellt wurde. Die Hinzunahme von GFAP ermöglicht eine Vergrößerung des Zeitfensters auf bis zu 72 Stunden, welches in dieser Studie sämtliche Säuglinge mit einschloss.

Diese Pilotstudie lässt annehmen, dass sowohl das Protokoll zur Rekrutierung, Probensammlung und -analyse als auch die Methodologie praxistauglich sind und ausreichend robust und valide zu sein scheinen, um auch mit einer größeren Fallzahl und an mehreren Zentren durchführbar zu sein.

**VI. Literaturverzeichnis**

---

- [1] JAVOUHEY, E., A. C. GUÉRIN, M. CHIRON und D. FLORET, 2006. Épidémiologie et prévention des traumatismes crâniens de l'enfant. Archives de Pédiatrie [online]. Bd. 13, Nr. 6, S. 528–530. DOI 10.1016/j.arcped.2006.03.017. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0929693X06001084>
- [2] DESTATIS (Statistisches Bundesamt), 2017. Todesursachen in Deutschland 2015, Fachserie 12 Reihe 4. [online]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Publikationen/Downloads-Todesursachen/todesursachen-2120400157004.pdf>
- [3] ELLSÄSSER, G., 2017. Unfälle, Gewalt, Selbstverletzung bei Kindern und Jugendlichen 2017. Ergebnisse der amtlichen Statistik zum Verletzungsgeschehen 2014. [online]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/unfaelle-gewalt-kinder-5230001149004.pdf>
- [4] KIM, P. T., J. MCCAGG, A. DUNDON, Z. ZIESLER, S. MOODY und R. A. FALCONE, 2017. Consistent screening of admitted infants with head injuries reveals high rate of nonaccidental trauma. Journal of Pediatric Surgery [online]. Bd. 52, Nr. 11, S. 1827–1830. DOI 10.1016/j.jpedsurg.2017.02.014. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002234681730146X>
- [5] AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON CHILD ABUSE AND NEGLECT, 2001. Committee on Child Abuse and Neglect Shaken Baby Syndrome : Rotational Cranial Injuries — Technical Report. Pediatrics [online]. Bd. 108, Nr. 1, S. 206–210
- [6] KEENAN, H. T., D. K. RUNYAN, S. W. MARSHALL, M. A. NOCERA und D. F. MERTEN, 2004. A Population-Based Comparison of Clinical and Outcome Characteristics of Young Children With Serious Inflicted and Noninflicted Traumatic Brain Injury. Pediatrics [online]. Bd. 114, Nr. 3, S. 633–639. DOI 10.1542/peds.2003-1020-L. Verfügbar unter: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/114/3/633/67122/A-Population-Based-Comparison-of-Clinical-and>
- [7] ROSENTHAL, B. W. und I. BERGMAN, 1989. Intracranial injury after moderate head trauma in children. The Journal of Pediatrics [online]. Bd. 115, Nr. 3, S. 346–350. DOI 10.1016/S0022-3476(89)80830-3. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347689808303>
- [8] AWMF ONLINE, 2011. Das Schädel-Hirn-Trauma im Kindesalter. Leitlinie [online]. [Zugriff am: 18 April 2021]. Verfügbar unter: [http://www.leitliniensekretariat.de/files/MyLayout/pdf/024-018I\\_S2k\\_Schaedel-Hirn-Trauma\\_im\\_Kindesalter-2011-03.pdf](http://www.leitliniensekretariat.de/files/MyLayout/pdf/024-018I_S2k_Schaedel-Hirn-Trauma_im_Kindesalter-2011-03.pdf)
- [9] BARLOW, K. M., 2005. Late Neurologic and Cognitive Sequelae of Inflicted Traumatic Brain Injury in Infancy. Pediatrics [online]. Bd. 116, Nr. 2, S. e174–e185. DOI 10.1542/peds.2004-2739
- [10] RICKELS, E., K. VON WILD und P. WENZLAFF, 2010. Head injury in Germany: A population-based prospective study on epidemiology, causes, treatment and outcome of all degrees of head-injury severity in two distinct areas. Brain Injury [online]. Bd. 24, Nr. 12, S. 1491–1504. DOI 10.3109/02699052.2010.498006. Verfügbar unter: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02699052.2010.498006>
-

- [11] TEASDALE, G. und B. JENNETT, 1974. Assessment Of Coma And Impaired Consciousness: A Practical Scale. *The Lancet* [online]. Bd. 304, Nr. 7872, S. 81–84. DOI 10.1016/S0140-6736(74)91639-0. Verfügbar unter: <https://linking-hub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673674916390>
- [12] JAMES, H. E., 1986. Neurologic Evaluation and Support in the Child with an Acute Brain Insult. *Pediatric Annals* [online]. Bd. 15, Nr. 1, S. 16–22. DOI 10.3928/0090-4481-19860101-05. Verfügbar unter: <http://journals.healio.com/doi/10.3928/0090-4481-19860101-05>
- [13] KRAUS, J. F., M. A. BLACK, N. HESSOL, P. LEY, W. ROKAW, C. SULLIVAN, S. BOWERS, S. KNOWLTON und A. MARSHALL, 1984. The Incidence Of Acute Brain Injury And Serious Impairment In A Defined Population. *American Journal of Epidemiology* [online]. Bd. 119, Nr. 2, S. 186–201. DOI 10.1093/oxfordjournals.aje.a113737. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/aje/article/117379/THE>
- [14] MAAS, A. I. R., M. DEARDEN, G. M. TEASDALE, R. BRAAKMAN, F. COHADON, F. IANNOTTI, A. KARIMI, F. LAPIERRE, G. MURRAY, J. OHMAN, L. PERSSON, F. SERVADEI, N. STOCCHETTI und A. UNTERBERG, 1997. EBIC-Guidelines for management of severe head injury in adults. *Acta Neurochirurgica* [online]. Bd. 139, Nr. 4, S. 286–294. DOI 10.1007/BF01808823. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/BF01808823>
- [15] BULLOCK, M. R., R. M. CHESTNUT, G. L. CLIFTON, J. GHAJAR, D. W. MARION, R. K. NARAYAN, D. W. NEWELL, L. H. PITTS, M. J. ROSNER, B. C. WALTERS und J. E. WILBERGER, 2000. Management and Prognosis of Severe Traumatic Brain Injury. [online]. Verfügbar unter: <https://icnapedia.org/guidelines/secured/Management%20and%20Prognosis%20of%20Severe%20Traumatic%20Brain%20Injury.pdf>
- [16] BAENZIGER, O., W. BÄR, T. M. BERGER, M. BERNER, J. COTTING, B. FREY, J. HAMMER, J. P. MICALLEF und B. WAGNER, 2006. Empfehlungen zur Behandlung des akuten schweren Schädelhirntraumas beim Kind und Jugendlichen. *Swiss Medical Forum – Schweizerisches Medizin-Forum* [online]. Bd. 6, Nr. 17, S. 393–397. DOI 10.4414/smf.2006.05841
- [17] SCHNADOWER, D., H. VAZQUEZ, J. LEE, P. DAYAN und C. G. ROSKIND, 2007. Controversies in the evaluation and management of minor blunt head trauma in children. *Current Opinion in Pediatrics* [online]. Bd. 19, Nr. 3, S. 258–264. DOI 10.1097/MOP.0b013e3281084e85. Verfügbar unter: <https://journals.lww.com/00008480-200706000-00005>
- [18] KAY, T., D. E. HARRINGTON und R. ADAMS, 1993. Definition of mild traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* [online]. Bd. 8, Nr. 3, S. 86–87. Verfügbar unter: [https://www.acrm.org/images/pdf/acrm\\_mtb\\_i\\_def\\_jhtr93.pdf](https://www.acrm.org/images/pdf/acrm_mtb_i_def_jhtr93.pdf)
- [19] ONG, L. C., B. M. SELLADURAI, M. K. DHILLON, M. ATAN und M. S. LYE, 1996. The Prognostic Value of the Glasgow Coma Scale, Hypoxia and Computerised Tomography in Outcome Prediction of Pediatric Head Injury. *Pediatric Neurosurgery* [online]. Bd. 24, Nr. 6, S. 285–291. DOI 10.1159/000121057. Verfügbar unter: <https://www.karger.com/Article/FullText/121057>
- [20] GABRIEL, E. J., J. GHAJAR, A. JAGODA, P. T PONS, T. SCALEA, B. C WALTERS und BRAIN TRAUMA FOUNDATION, 2002. Guidelines for Prehospital Management of Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma* [online]. Bd. 19,

- Nr. 1, S. 111–174. DOI 10.1089/089771502753460286. Verfügbar unter: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/089771502753460286>
- [21] FORTUNE, P. M. und F. SHANN, 2009. The motor response to stimulation predicts outcome as well as the full Glasgow Coma Scale in children with severe head injury. *Pediatric Critical Care Medicine* [online]. Bd. 11, Nr. 3, S. 1. DOI 10.1097/PCC.0b013e3181c014ab. Verfügbar unter: <http://journals.lww.com/00130478-900000000-99655>
- [22] MARION, D. W. und P. M. CARLIER, 1994. Problems With Initial Glasgow Coma Scale Assessment Caused By Prehospital Treatment Of Patients With Head Injuries. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* [online]. Bd. 36, Nr. 1, S. 89–95. DOI 10.1097/00005373-199401000-00014. Verfügbar unter: <http://journals.lww.com/00005373-199401000-00014>
- [23] BALESTRERI, M., M. CZOSNYKA, D. A. CHATFIELD, L. A. STEINER, E. A. SCHMIDT, P. SMIELEWSKI, B. MATTA und J. D. PICKARD, 2004. Predictive value of Glasgow coma scale after brain trauma: Change in trend over the past ten years. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* [online]. Bd. 75, Nr. 1, S. 161–162
- [24] SATZ, P., 2001. Mild Head Injury in Children and Adolescents. *Current Directions in Psychological Science* [online]. Bd. 10, Nr. 3, S. 106–109. DOI 10.1111/1467-8721.00127. Verfügbar unter: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1111/1467-8721.00127>
- [25] OSMOND, M. H., T. P. KLASSEN, G. A. WELLS, R. CORRELL, A. JARVIS, G. JOUBERT, B. BAILEY, L. CHAUVIN-KIMOFF, M. PUSIC, D. MCCONNELL, C. NIJSSEN-JORDAN, N. SILVER, B. TAYLOR und I. G. STIELL, 2010. CATCH: a clinical decision rule for the use of computed tomography in children with minor head injury. *Canadian Medical Association Journal* [online]. Bd. 182, Nr. 4, S. 341–348. DOI 10.1503/cmaj.091421. Verfügbar unter: <http://www.cmaj.ca/cgi/doi/10.1503/cmaj.091421>
- [26] FIRSCHING, R., D. WOISCHNECK, S. KLEIN, S. REISSBERG, W. DÖHRING und B. PETERS, 2001. Classification of Severe Head Injury Based on Magnetic Resonance Imaging. *Acta Neurochirurgica* [online]. Bd. 143, Nr. 3, S. 263–271. DOI 10.1007/s007010170106. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/s007010170106>
- [27] MANDERA, M., D. LARYSZ und M. WOJTACHA, 2002. Changes in cerebral hemodynamics assessed by transcranial Doppler ultrasonography in children after head injury. *Child's Nervous System* [online]. Bd. 18, Nr. 3–4, S. 124–128. DOI 10.1007/s00381-002-0572-5
- [28] FIRSCHING, R., E. RICKELS, U. M. MAUER, O. W. SAKOWITZ und M. MESSING-JÜNGER, 2015. Leitlinie Schädel-Hirn-Trauma im Erwachsenenalter. Leitlinie Schädel-Hirn-Trauma im Erwachsenenalter, Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie [online]. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/008-001I\\_S2e\\_Schaedelhirntrauma\\_SHT\\_Erwachsene\\_2015-12-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/008-001I_S2e_Schaedelhirntrauma_SHT_Erwachsene_2015-12-abgelaufen.pdf)
- [29] SCHUTZMAN, S. A. und D. S. GREENES, 2001. Pediatric minor head trauma. *Annals of Emergency Medicine* [online]. Bd. 37, Nr. 1, S. 65–74. DOI 10.1067/mem.2001.109440. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196064401524282>

- [30] HOMER, C. J. und L. KLEINMAN, 1999. Technical report: minor head injury in children. *Pediatrics* [online]. Bd. 104, Nr. 6. DOI 10.1542/peds.104.6.e78
- [31] BOUVIER, D., M. FOURNIER, J. B. DAUPHIN, F. AMAT, S. UGHETTO, A. LABBÉ und V. SAPIN, 2012. Serum S100B determination in the management of pediatric mild traumatic brain injury. *Clinical Chemistry* [online]. Bd. 58, Nr. 7, S. 1116–1122. DOI 10.1373/clinchem.2011.180828
- [32] BABL, F. E., M. L. BORLAND, N. PHILLIPS, A. KOCHAR, S. DALTON, M. MCCASKILL, J. A. CHEEK, Y. GILHOTRA, J. FURYK, J. NEUTZE, M. D. LYTLE, S. BRESSAN, S. DONATH, C. MOLESWORTH, K. JACHNO, B. WARD, A. WILLIAMS, A. BAYLIS, L. CROWE, E. OAKLEY und S. R. DALZIEL, 2017. Accuracy of PECARN, CATCH, and CHALICE head injury decision rules in children: a prospective cohort study. *The Lancet* [online]. Bd. 389, Nr. 10087, S. 2393–2402. DOI 10.1016/S0140-6736(17)30555-X. Verfügbar unter: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30555-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30555-X)
- [33] KUPPERMANN, N., J. F. HOLMES, P. S. DAYAN, J. D. HOYLE, S. M. ATABAKI, R. HOLUBKOV, F. M. NADEL, D. MONROE, R. M. STANLEY, D. A. BORGIALLI, M. K. BADAWY, J. E. SCHUNK, K. S. QUAYLE, R. MAHAJAN, R. LICHENSTEIN, K. A. LILLIS, M. G. TUNIK, E. S. JACOBS, J. M. CALLAHAN, M. H. GORELICK, T. F. GLASS, L. K. LEE, M. C. BACHMAN, A. COOPER, E. C. POWELL, M. J. GERARDI, K. A. MELVILLE, J. Paul MUIZELAAR, David H. WISNER, Sally Jo ZUSPAN, J. Michael DEAN und S. L. WOOTTON-GORGES, 2009. Identification of children at very low risk of clinically-important brain injuries after head trauma: a prospective cohort study. *The Lancet* [online]. Bd. 374, Nr. 9696, S. 1160–1170. DOI 10.1016/S0140-6736(09)61558-0. Verfügbar unter: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61558-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61558-0)
- [34] PETERSEN, C., A. SCHERWATH, J. FINK und U. KOCH, 2008. Health-related quality of life and psychosocial consequences after mild traumatic brain injury in children and adolescents. *Brain Injury* [online]. Bd. 22, Nr. 3, S. 215–221. DOI 10.1080/02699050801935245
- [35] FEHILY, B. und M. FITZGERALD, 2017. Repeated mild traumatic brain injury: Potential mechanisms of damage. *Cell Transplantation* [online]. Bd. 26, Nr. 7, S. 1131–1155. DOI 10.1177/0963689717714092
- [36] BELANGER, H. G., E. SPIEGEL und R. D. VANDERPLOEG, 2010. Neuropsychological performance following a history of multiple self-reported concussions: A meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society* [online]. Bd. 16, Nr. 2, S. 262–267. DOI 10.1017/S1355617709991287
- [37] DIETZ, H. G., P. ILLING, P. P. SCHMITTENBECHER, T. SLONGO und D. W. SOMMERFELDT, 2011. *Praxis der Kinder- und Jugendtraumatologie*. 14. Auflage. Heidelberg: Springer. ISBN 9783642129346
- [38] STOCCHETTI, N., V. CONTE, L. GHISONI, K. CANAVESI und C. ZANABONI, 2010. Traumatic brain injury in pediatric patients. *Minerva anesthesiologica* [online]. Bd. 76, Nr. 12, S. 1052–9. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21178914>
- [39] ZIMMER, A. und W. REITH, 2009. Schädel-Hirn-Trauma bei Kindern. *Der Radiologe* [online]. Bd. 49, Nr. 10, S. 918–925. DOI 10.1007/s00117-009-1838-7. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/s00117-009-1838-7>
- [40] STRUFFERT, T., I. GRUNWALD und W. REITH, 2003. Schädel- und Hirntrauma im Kindesalter. *Der Radiologe* [online]. Bd. 43, Nr. 11, S. 967–976.

- DOI 10.1007/s00117-003-0966-8. Verfügbar unter:  
<http://link.springer.com/10.1007/s00117-003-0966-8>
- [41] PIETRZAK, M., A. JAGODA und L. BROWN, 1991. Evaluation of minor head trauma in children younger than two years. *The American Journal of Emergency Medicine* [online]. Bd. 9, Nr. 2, S. 153–156. DOI 10.1016/0735-6757(91)90179-N. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/073567579190179N>
- [42] BEŠENSKI, N., 2002. Traumatic injuries: imaging of head injuries. *European Radiology* [online]. Bd. 12, Nr. 6, S. 1237–1252. DOI 10.1007/s00330-002-1355-9. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/s00330-002-1355-9>
- [43] HAQUE, I. U. und A. L. ZARITSKY, 2007. Analysis of the evidence for the lower limit of systolic and mean arterial pressure in children. *Pediatric Critical Care Medicine* [online]. Bd. 8, Nr. 2, S. 138–144. DOI 10.1097/01.PCC.0000257039.32593.DC
- [44] ABOY, M., J. MCNAMES, W. WAKELAND und B. GOLDSTEIN, 2005. Pulse and mean intracranial pressure analysis in pediatric traumatic brain injury. In: Poon W.S. et al, Hg. *Intracranial Pressure and Brain Monitoring XII. Acta Neurochirurgica Supplementum*, vol 95. Wien: Springer [online]. S. 307–310. Verfügbar unter: [http://link.springer.com/10.1007/3-211-32318-X\\_63](http://link.springer.com/10.1007/3-211-32318-X_63)
- [45] VON SCHWEINITZ, D. und B. URE, 2013. *Kinderchirurgie*. Berlin - Heidelberg: Springer ISBN 978-3-642-29778-6. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-29779-3>
- [46] GILHUS, N. E., M. R. BARNES und M. BRAININ, 2010. *European Handbook of Neurological Management*. 2. Auflage. New York: Wiley-Blackwell. ISBN 978-1-405-18533-2
- [47] SCHUTZMAN, S. A., P. BARNES, A. C. DUHAIME, D. GREENES, C. HOMER, D. JAFFE, R. J. LEWIS, T. G. LUERSSSEN und J. SCHUNK, 2001. Evaluation and Management of Children Younger Than Two Years Old With Apparently Minor Head Trauma: Proposed Guidelines. *Pediatrics* [online]. Bd. 107, Nr. 5, S. 983–993. DOI 10.1542/peds.107.5.983. Verfügbar unter: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/107/5/983/66164/Evaluation-and-Management-of-Children-Younger-Than>
- [48] BADJATIA, N., N. CARNEY, T. J. CROCCO, M. E. FALLAT, H. M. A. HENNES, A. S. JAGODA, S. JERNIGAN, P. B. LETARTE, E. B. LERNER, T. M. MORIARTY, P. T. PONS, S. SASSER, T. SCALEA, C. L. SCHLEIEN und D. W. WRIGHT, 2008. Guidelines for Prehospital Management of Traumatic Brain Injury 2nd Edition. *Prehospital Emergency Care* [online]. Bd. 12, Nr. sup1, S. S1–S52. DOI 10.1080/10903120701732052. Verfügbar unter: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10903120701732052>
- [49] BRENNER, D. J., C. D. ELLISTON, E. J. HALL und W. E. BERDON, 2001. Estimated Risks of Radiation-Induced Fatal Cancer from Pediatric CT. *American Journal of Roentgenology* [online]. Bd. 176, Nr. 2, S. 289–296. DOI 10.2214/ajr.176.2.1760289. Verfügbar unter: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.176.2.1760289>
- [50] PEARCE, M. S., J. A. SALOTTI, M. P. LITTLE, K. MCHUGH, C. LEE, K. P. KIM, N. L. HOWE, C. M. RONCKERS, P. RAJARAMAN, A. W. CRAFT, L. PARKER und A. BERRINGTON DE GONZÁLEZ, 2012. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain

- tumours: a retrospective cohort study. *The Lancet* [online]. Bd. 380, Nr. 9840, S. 499–505. DOI 10.1016/S0140-6736(12)60815-0. Verfügbar unter: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60815-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60815-0)
- [51] BRENNER, D. J. und E. J. HALL, 2007. Computed Tomography — An Increasing Source of Radiation Exposure. *New England Journal of Medicine* [online]. Bd. 357, Nr. 22, S. 2277–2284. DOI 10.1056/NEJMra072149. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756345208791734>
- [52] BERGER, S. und A. BARTENSTEIN, 2018. Schädel-Hirn-Trauma bei Kindern und Jugendlichen. In: *Kinderchirurgie* [online]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. S. 1–13. Verfügbar unter: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-53390-1\\_21-1](http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-53390-1_21-1)
- [53] ASHWAL, S., B. A. HOLSHOUSER und K. A. TONG, 2006. Use of advanced neuroimaging techniques in the evaluation of pediatric traumatic brain injury. *Developmental Neuroscience* [online]. Bd. 28, Nr. 4–5, S. 309–326. DOI 10.1159/000094157
- [54] DATTA, S., 2005. Neuroradiological aspects of subdural haemorrhages. *Archives of Disease in Childhood* [online]. Bd. 90, Nr. 9, S. 947–951. DOI 10.1136/adc.2002.021154. Verfügbar unter: <https://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/adc.2002.021154>
- [55] REUTER-RICE, K., 2017. Transcranial Doppler Ultrasound Use in Pediatric Traumatic Brain Injury. *Journal of Radiology Nursing* [online]. Bd. 36, Nr. 1, S. 3–9. DOI 10.1016/j.jradnu.2016.11.003. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1546084316301900>
- [56] DEINES, J., J. CHANG und K. REUTER-RICE, 2016. 809: Transcranial Doppler Assessment In Mild Pediatric Traumatic Brain Injury. *Critical Care Medicine* [online]. Bd. 44, Nr. 12, S. 278–278. DOI 10.1097/01.ccm.0000509485.91294.28. Verfügbar unter: <https://journals.lww.com/00003246-201612001-00770>
- [57] MASTERS, S. J., P. M. MCCLEAN, J. S. ARCARESE, R. F. BROWN, J. A. CAMPBELL, H. A. FREED, G. H. HESS, J. T. HOFF, A. KOBRINE, D. F. KOZIOL, J. A. MARASCO, D. F. MERTEN, H. METCALF, J. L. MORRISON, J. A. RACHLIN, J. W. SHAVER und J. R. THORNBURY, 1987. Skull X-Ray Examinations after Head Trauma. *New England Journal of Medicine* [online]. Bd. 316, Nr. 2, S. 84–91. DOI 10.1056/NEJM198701083160205. Verfügbar unter: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198701083160205>
- [58] BULLOCK, M. R., R. M. CHESNUT, J. GHAJAR, D. GORDON, R. HARTL, D. W. NEWELL, F. SERVADEI, B. C. WALTERS und J. E. WILBERGER, 2006. Guidelines for the Surgical Management of Traumatic Brain Injury. *Neurosurgery* [online]. Bd. 58, Nr. Supplement, S. S2-1-S2-3. DOI 10.1227/01.NEU.0000210361.83548.D0. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/neurosurgery/article-lookup/doi/10.1227/01.NEU.0000210361.83548.D0>
- [59] SAINSBURY, C. P. Q. und J. R. SIBERT, 1984. How long do we need to observe head injuries in hospital? *Archives of Disease in Childhood* [online]. Bd. 59, Nr. 9, S. 856–859. DOI 10.1136/adc.59.9.856. Verfügbar unter: <https://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/adc.59.9.856>
- [60] ABID, Z., N. KUPPERMANN, D. J. TANCREDI und P. S. DAYAN, 2021. Risk of Traumatic Brain Injuries in Infants Younger than 3 Months With Minor Blunt

- Head Trauma. *Annals of Emergency Medicine* [online]. Bd. 78, Nr. 3, S. 321-330.e1. DOI 10.1016/j.annemergmed.2021.04.015. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2021.04.015>
- [61] MAGANA, J. N. und N. KUPPERMANN, 2017. The PECARN TBI Rules Do Not Apply to Abusive Head Trauma. *Academic Emergency Medicine* [online]. Bd. 24, Nr. 3, S. 382–384. DOI 10.1111/acem.13155. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acem.13155>
- [62] ZIMMER, D. B., E. H. CORNWALL, A. LANDAR und W. SONG, 1995. The S100 protein family: History, function, and expression. *Brain Research Bulletin* [online]. Bd. 37, Nr. 4, S. 417–429. DOI 10.1016/0361-9230(95)00040-2. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0361923095000402>
- [63] DONATO, R., 2001. S100: A multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* [online]. Bd. 33, Nr. 7, S. 637–668. DOI 10.1016/S1357-2725(01)00046-2
- [64] OLSSON, B., H. ZETTERBERG, H. HAMPEL und K. BLENNOW, 2011. Biomarker-based dissection of neurodegenerative diseases. *Progress in Neurobiology* [online]. Bd. 95, Nr. 4, S. 520–534. DOI 10.1016/j.pneurobio.2011.04.006. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.04.006>
- [65] SAVOLA, O., J. PYHTINEN, T. K. LEINO, S. SIITONEN, O. NIEMELA und M. HILLBOM, 2004. Effects of Head and Extracranial Injuries on Serum Protein S100B Levels in Trauma Patients. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* [online]. Bd. 56, Nr. 6, S. 1229–1234. DOI 10.1097/01.TA.0000096644.08735.72. Verfügbar unter: <http://journals.lww.com/00005373-200406000-00011>
- [66] PETZOLD, A., G. KEIR, D. LIM, M. SMITH und E.J. THOMPSON, 2003. Cerebrospinal fluid (CSF) and serum S100B: release and wash-out pattern. *Brain Research Bulletin* [online]. Bd. 61, Nr. 3, S. 281–285. DOI 10.1016/S0361-9230(03)00091-1. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0361923003000911>
- [67] TOWNEND, W., C. DIBBLE, K. ABID, A. VAIL, R. SHERWOOD und F. LECKY, 2006. Rapid Elimination of Protein S-100B from Serum after Minor Head Trauma. *Journal of Neurotrauma* [online]. Bd. 23, Nr. 2, S. 149–155. DOI 10.1089/neu.2006.23.149. Verfügbar unter: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/neu.2006.23.149>
- [68] UNDÉN, J. und B. ROMNER, 2010. Can Low Serum Levels of S100B Predict Normal CT Findings After Minor Head Injury in Adults? *Journal of Head Trauma Rehabilitation* [online]. Bd. 25, Nr. 4, S. 228–240. DOI 10.1097/HTR.0b013e3181e57e22. Verfügbar unter: <https://journals.lww.com/00001199-201007000-00002>
- [69] WELCH, R. D., M. ELLIS, L. M. LEWIS, S. I. AYAZ, V. H. MIKA, S. MILLIS und L. PAPA, 2017. Modeling the Kinetics of Serum Glial Fibrillary Acidic Protein, Ubiquitin Carboxyl-Terminal Hydrolase-L1, and S100B Concentrations in Patients with Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma* [online]. Bd. 34, Nr. 11, S. 1957–1971. DOI 10.1089/neu.2016.4772. Verfügbar unter: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/neu.2016.4772>
- [70] UNDÉN, J., T. INGEBRIGTSEN und B. ROMNER, 2014. Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in

- adults: an evidence and consensus-based update. *Brain Injury* [online]. Bd. 28, Nr. 5–6, S. 517–878. DOI 10.3109/02699052.2014.892379. Verfügbar unter: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02699052.2014.892379>
- [71] UNDÉN, L., O. CALCAGNILE, J. UNDÉN, P. REINSTRUP und J. BAZARIAN, 2015. Validation of the Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate traumatic brain injury in adults. *BMC Medicine* [online]. Bd. 13, Nr. 1, S. 1–9. DOI 10.1186/s12916-015-0533-y. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-015-0533-y>
- [72] ORIS, C., B. PEREIRA, J. DURIF, J. SIMON-PIMMEL, C. CASTELLANI, S. MANZANO, V. SAPIN und D. BOUVIER, 2018. The Biomarker S100B and Mild Traumatic Brain Injury: A Meta-analysis. *Pediatrics* [online]. Bd. 141, Nr. 6. DOI 10.1542/peds.2018-0037. Verfügbar unter: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/141/6/e20180037/37704/The-Biomarker-S100B-and-Mild-Traumatic-Brain>
- [73] THELIN, E. P., D. W. NELSON und B. M. BELLANDER, 2017. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury. *Acta Neurochirurgica* [online]. Bd. 159, Nr. 2, S. 209–225. DOI 10.1007/s00701-016-3046-3. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1007/s00701-016-3046-3>
- [74] ASTRAND, R., B. ROMNER, J. LANKE und J. UNDÉN, 2011. Reference values for venous and capillary S100B in children. *Clinica Chimica Acta* [online]. Bd. 412, Nr. 23–24, S. 2190–2193. DOI 10.1016/j.cca.2011.08.009. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2011.08.009>
- [75] BOUVIER, D., C. CASTELLANI, M. FOURNIER, J. B. DAUPHIN, S. UGHETTO, M. BRETON, A. LABBÉ, A. M. WEINBERG und V. SAPIN, 2011. Reference ranges for serum S100B protein during the first three years of life. *Clinical Biochemistry* [online]. Bd. 44, Nr. 10–11, S. 927–929. DOI 10.1016/j.clinbiochem.2011.05.004. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009912011003559>
- [76] SIMON-PIMMEL, J., F. LORTON, D. MASSON, D. BOUVIER, M. HANF und C. GRAS-LE GUEN, 2017. Reference ranges for serum S100B neuroprotein specific to infants under four months of age. *Clinical Biochemistry* [online]. Bd. 50, Nr. 18, S. 1056–1060. [Zugriff am: 6 Mai 2019]. DOI 10.1016/j.clinbiochem.2017.08.014. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009912017303302?via%3Dihub>
- [77] ASTRAND, R., C. ROSENLUND und J. UNDÉN, 2016. Scandinavian guidelines for initial management of minor and moderate head trauma in children. *BMC Medicine* [online]. Bd. 14, Nr. 1, S. 33. DOI 10.1186/s12916-016-0574-x. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-016-0574-x>
- [78] ENG, L. F., J. J. VANDERHAEGHEN, A. BIGNAMI und B. GERSTL, 1971. An acidic protein isolated from fibrous astrocytes. *Brain Research* [online]. Bd. 28, Nr. 2, S. 351–354. DOI 10.1016/0006-8993(71)90668-8
- [79] PAPA, L., S. SILVESTRI, G. M. BROPHY, P. GIORDANO, J. L. FALK, C. F. BRAGA, C. N. TAN, N. J. AMELI, J. A. DEMERY, N. K. DIXIT, M. E. MENDES, R. L. HAYES, K. K. W. WANG und C. S. ROBERTSON, 2014. GFAP Out-Performs S100 $\beta$  in Detecting Traumatic Intracranial Lesions on Computed Tomography in Trauma Patients with Mild Traumatic Brain Injury and Those with Extracranial Lesions. *Journal of Neurotrauma* [online]. Bd. 31, Nr. 22, S. 1815–1822.

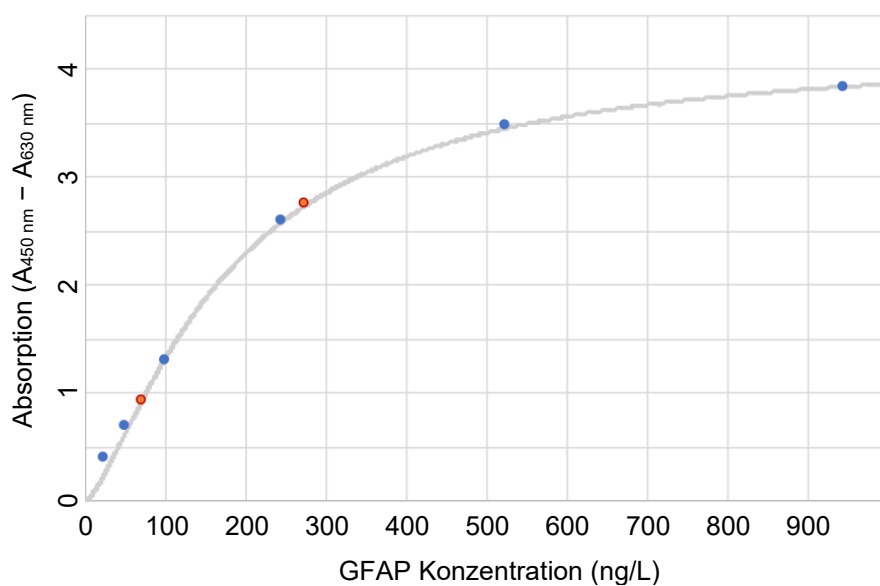
- DOI 10.1089/neu.2013.3245. Verfügbar unter:  
<http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/neu.2013.3245>
- [80] PAPA, L., M. K. MITTAL, J. RAMIREZ, M. RAMIA, S. KIRBY, S. SILVESTRI, P. GIORDANO, K. WEBER, C. F. BRAGA, C. N. TAN, N. J. AMELI, M. LOPEZ und M. R. ZONFRILLO, 2016. In Children and Youth with Mild and Moderate Traumatic Brain Injury, Glial Fibrillary Acidic Protein Out-Performs S100 $\beta$  in Detecting Traumatic Intracranial Lesions on Computed Tomography. *Journal of Neurotrauma* [online]. Bd. 33, Nr. 1, S. 58–64. DOI 10.1089/neu.2015.3869. Verfügbar unter: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/neu.2015.3869>
- [81] KENNEDY, J. M., J. MA, E. R. LYDEN und S. B. HANEY, 2022. Abusive Head Trauma and a Delay in Presentation for Care. *Pediatric Emergency Care* [online]. Bd. 38, Nr. 1, S. e170–e172. DOI 10.1097/PEC.0000000000002197. Verfügbar unter: <https://journals.lww.com/10.1097/PEC.0000000000002197>
- [82] PAPA, L., M. R. ZONFRILLO, J. RAMIREZ, S. SILVESTRI, P. GIORDANO, C. F. BRAGA, C. N. TAN, N. J. AMELI, M. LOPEZ und M. K. MITTAL, 2015. Performance of Glial Fibrillary Acidic Protein in Detecting Traumatic Intracranial Lesions on Computed Tomography in Children and Youth With Mild Head Trauma. *Academic Emergency Medicine* [online]. Bd. 22, Nr. 11, S. 1274–1282. DOI 10.1111/acem.12795. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1111/acem.12795>
- [83] BARNES, D. M., T. W. WAKEFIELD und J. E. RECTENWALD, 2008. Novel Biomarkers Associated with Deep Venous Thrombosis: A Comprehensive Review. *Biomarker Insights* [online]. Bd. 3, Nr. 734, S. 117727190800300. DOI 10.1177/117727190800300004
- [84] CORWIN, M. T., J. H. DONOHOO, R. PARTRIDGE, T. K. EGGLIN und W. W. MAYO-SMITH, 2009. Do emergency physicians use serum D-dimer effectively to determine the need for CT when evaluating patients for pulmonary embolism? Review of 5,344 consecutive patients. *American Journal of Roentgenology* [online]. Bd. 192, Nr. 5, S. 1319–1323. DOI 10.2214/AJR.08.1346
- [85] BOISCLAIR, M. D., D. A. LANE, J. T. WILDE, H. IRELAND, F. E. PRESTON und F. A. OFOSU, 1990. A comparative evaluation of assays for markers of activated coagulation and/or fibrinolysis: thrombin–antithrombin complex, D-dimer and fibrinogen/fibrin fragment E antigen. *British Journal of Haematology* [online]. Bd. 74, Nr. 4, S. 471–479. DOI 10.1111/j.1365-2141.1990.tb06337.x. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2141.1990.tb06337.x>
- [86] MINER, M. E., H. H. KAUFMAN, S. H. GRAHAM, F. H. HAAR und P. L. GILDENBERG, 1982. Disseminated intravascular coagulation fibrinolytic syndrome following head injury in children: Frequency and prognostic implications. *The Journal of Pediatrics* [online]. 100, Nr. 5, S. 687–691. DOI 10.1016/S0022-3476(82)80565-9. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347682805659>
- [87] STEIN, S. C., G. S. YOUNG, R. C. TALUCCI, B. H. GREENBAUM und S. E. ROSS, 1992. Delayed Brain Injury after Head Trauma. *Neurosurgery* [online]. Bd. 30, Nr. 2, S. 160–165. DOI 10.1227/00006123-199202000-00002. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/neurosurgery/article/30/2/160/2752927>
- [88] HUDSON, I. R. B., B. E. S. GIBSON, J. BROWNLIE, B. M. HOLLAND, T. L. TURNER und R. G. WEBBER, 1990. Increased concentrations of D-dimers in newborn infants. *Archives of Disease in Childhood* [online]. Bd. 65, Nr. 4 Spec

- No, S. 383–384. DOI 10.1136/adc.65.4\_Spec\_No.383. Verfügbar unter: [https://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/adc.65.4\\_Spec\\_No.383](https://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/adc.65.4_Spec_No.383)
- [89] CHALMERS, E. A., 2004. Neonatal coagulation problems. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition* [online]. Bd. 89, Nr. 6, S. 475–478. DOI 10.1136/adc.2004.050096
- [90] SWANSON, C. A., J. C. BURNS und B. M. PETERSON, 2010. Low Plasma D-Dimer Concentration Predicts the Absence of Traumatic Brain Injury in Children. *Journal of Trauma: Injury, Infection & Critical Care* [online]. Bd. 68, Nr. 5, S. 1072–1077. DOI 10.1097/TA.0b013e3181d7a6f2. Verfügbar unter: <https://journals.lww.com/00005373-201005000-00009>
- [91] LANGNESS, S., E. WARD, J. HALBACH, R. LIZARDO, K. DAVENPORT, S. BICKLER, K. KLING, H. THANGARAJAH, J. GRABOWSKI und T. FAIRBANKS, 2018. Plasma D-dimer safely reduces unnecessary CT scans obtained in the evaluation of pediatric head trauma. *Journal of Pediatric Surgery* [online]. Bd. 53, Nr. 4, S. 752–757. DOI 10.1016/j.jpedsurg.2017.08.017. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022346817305134?via%3Dihub>
- [92] DORAN, J. F., P. JACKSON, P. A. M. KYNOCH und R. J. THOMPSON, 1983. Isolation of PGP 9.5, a New Human Neurone-Specific Protein Detected by High-Resolution Two-Dimensional Electrophoresis. *Journal of Neurochemistry* [online]. Bd. 40, Nr. 6, S. 1542–1547. DOI 10.1111/j.1471-4159.1983.tb08124.x. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1471-4159.1983.tb08124.x>
- [93] PAPA, L., G. M. BROPHY, R. D. WELCH, L. M. LEWIS, C. F. BRAGA, C. N. TAN, N. J. AMELI, M. A. LOPEZ, C. A. HAEUSSLER, D. I. MENDEZ GIORDANO, S. SILVESTRI, P. GIORDANO, K. D. WEBER, C. HILL-PRYOR und D. C. HACK, 2016. Time Course and Diagnostic Accuracy of Glial and Neuronal Blood Biomarkers GFAP and UCH-L1 in a Large Cohort of Trauma Patients With and Without Mild Traumatic Brain Injury. *JAMA Neurology* [online]. Bd. 73, Nr. 5, S. 551. DOI 10.1001/jamaneurol.2016.0039. Verfügbar unter: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2016.0039>
- [94] DIAZ-ARRASTIA, R., K. K. W. WANG, L. PAPA, M. D. SORANI, J. K. YUE, A. M. PUCCIO, P. J. MCMAHON, T. INOUE, E. L. YUH, H. F. LINGSMA, A. I. R. MAAS, A. B. VALADKA, D. O. OKONKWO, G. T. MANLEY AND THE TRACK-TBI INVESTIGAT, Including S. S. CASEY, M. CHEONG, S. R. COOPER, K. DAMS-O'CONNOR, W. A. GORDON, A. J. HRICIK, D. K. MENON, P. MUKHERJEE, D. M. SCHNYER, T. K. SINHA und M. J. VASSAR, 2014. Acute Biomarkers of Traumatic Brain Injury: Relationship between Plasma Levels of Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 and Glial Fibrillary Acidic Protein. *Journal of Neurotrauma* [online]. Bd. 31, Nr. 1, S. 19–25. DOI 10.1089/neu.2013.3040. Verfügbar unter: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/neu.2013.3040>
- [95] MICROSOFT CORPORATION, 2018. Microsoft Excel [online]. Verfügbar unter: <https://office.microsoft.com/excel>
- [96] R CORE TEAM, 2020. R: A Language and Environment for Statistical Computing [online]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Verfügbar unter: <https://www.r-project.org>

- [97] LÓPEZ-RATÓN, M., M. X. RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ, C. C. SUÁREZ und F. G. SAMPEDRO, 2014. OptimalCutpoints : An R Package for Selecting Optimal Cutpoints in Diagnostic Tests. *Journal of Statistical Software* [online]. Bd. 61, Nr. 8. DOI 10.18637/jss.v061.i08. Verfügbar unter: <http://www.jstatsoft.org/v61/i08/>
- [98] MOORE, D. S., G. P. MCCABE und B. A. CRAIG, 2014. *Introduction to the practice of statistics*. 8. New York: W.H. Freeman and Company, a Macmillan Higher Education Company. ISBN 9781464158933
- [99] WELLEK, S., K. J. LACKNER, C. JENNEN-STEINMETZ, I. REINHARD, I. HOFFMANN und M. BLETNER, 2014. Determination of reference limits: statistical concepts and tools for sample size calculation. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* [online]. Bd. 52, Nr. 12. DOI 10.1515/cclm-2014-0226. Verfügbar unter: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2014-0226/html>
- [100] YODEN, W. J., 1950. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* [online]. Bd. 3, Nr. 1, S. 32–35. DOI 10.1002/1097-0142(1950)3:1<32::AID-CNCR2820030106>3.0.CO;2-3. Verfügbar unter: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(1950\)3:1%3C32::AID-CNCR2820030106%3E3.0.CO;2-3](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(1950)3:1%3C32::AID-CNCR2820030106%3E3.0.CO;2-3)
- [101] ALTMAN, D. G. und J. M. BLAND, 1994. Statistics Notes: Diagnostic tests 3: receiver operating characteristic plots. *BMJ* [online]. Bd. 309, Nr. 6948, S. 188–188. DOI 10.1136/bmj.309.6948.188. Verfügbar unter: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.309.6948.188>
- [102] FAY, M. P. und M. A. PROSCHAN, 2010. Wilcoxon-Mann-Whitney or t-test? On assumptions for hypothesis tests and multiple interpretations of decision rules. *Statistics Surveys* [online]. Bd. 4. DOI 10.1214/09-SS051. Verfügbar unter: <https://projecteuclid.org/journals/statistics-surveys/volume-4/issue-none/Wilcoxon-Mann-Whitney-or-t-test-On-assumptions-for-hypothesis/10.1214/09-SS051.full>
- [103] KUHN, M. und K. JOHNSON, 2013. Data Pre-processing. In: *Applied Predictive Modeling* [online]. New York: Springer. S. 27–59. ISBN 978-1-4614-6849-3. Verfügbar unter: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-6849-3\\_15](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-6849-3_15)
- [104] RIGHINI, M., J. VAN ES, P. L. DEN EXTER, P. M. ROY, F. VERSCHUREN, A. GHUYSEN, O. T. RUTSCHMANN, O. SANCHEZ, M. JAFFRELOT, A. TRINH-DUC, C. LE GALL, F. MOUSTAFA, A. PRINCIPE, A. A. VAN HOUTEN, M. TEN WOLDE, R. A. DOUMA, G. HAZELAAR, P. M. G. ERKENS, K. W. VAN KRALINGEN, M. J. J. H. GROOTENBOERS, M. F. DURIAN, Y. W. CHEUNG, G. MEYER, H. BOUNAMEAUX, M. V. HUISMAN, P. W. KAMPHUISEN und G. LE GAL, 2014. Age-Adjusted D-Dimer Cutoff Levels to Rule Out Pulmonary Embolism. *JAMA* [online]. Bd. 311, Nr. 11, S. 1117. DOI 10.1001/jama.2014.2135. Verfügbar unter: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2014.2135>
- [105] SEN, P. K. und J. M. SINGER, 1993. *Large Sample Methods in Statistics. An Introduction with Applications*. 12. New York - London: Chapman & Hall. ISBN: 978-0412040412
- [106] SIMON-PIMMEL, J., F. LORTON, N. GUIZIOU, K. LEVIEUX, B. VRIGNAUD, D. MASSON, B. DUPAS und C. GRAS-LEGUEN, 2015. Serum S100 $\beta$  Neuroprotein Reduces Use of Cranial Computed Tomography in Children After Minor

- Head Trauma. Shock [online]. Bd. 44, Nr. 5, S. 410–416. DOI 10.1097/SHK.0000000000000442. Verfügbar unter: <http://journals.lww.com/00024382-201511000-00005>
- [107] BERGER, R. P., J. FROMKIN, P. RUBIN, J. SNYDER, R. RICHICHI und P. KOCHANNEK, 2015. Serum D-dimer concentrations are increased after pediatric traumatic brain injury. *Journal of Pediatrics* [online]. Bd. 166, Nr. 2, S. 383–388. DOI 10.1016/j.jpeds.2014.10.036. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.10.036>
- [108] HOWIE, S. R. C., 2011. Blood sample volumes in child health research: review of safe limits. *Bulletin of the World Health Organization* [online]. Bd. 89, Nr. 1, S. 46–53. DOI 10.2471/BLT.10.080010. Verfügbar unter: <http://www.who.int/bulletin/volumes/89/1/10-080010.pdf>
- [109] SANTACRUZ, M. G., J. M. NAVARRO, A. E. GOENECHEA, A. G. CEBALLOS, H. S. ZAPLANA und B. J. COBO, 2007. Low prevalence of complications of delayed herniotomy in the extremely premature infant. *Acta Paediatrica* [online]. Bd. 93, Nr. 1, S. 94–98. DOI 10.1111/j.1651-2227.2004.tb00681.x. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1651-2227.2004.tb00681.x>
- [110] EIN, S. H., I. NJERE und A. EIN, 2006. Six thousand three hundred sixty-one pediatric inguinal hernias: a 35-year review. *Journal of Pediatric Surgery* [online]. Bd. 41, Nr. 5, S. 980–986. DOI 10.1016/j.jpedsurg.2006.01.020. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022346806000297>
- [111] HADZISELIMOVIC, F. und B. HERZOG, 2001. The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. *The Lancet* [online]. Bd. 358, Nr. 9288, S. 1156–1157. DOI 10.1016/S0140-6736(01)06274-2. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673601062742>
- [112] HRIVATAKIS, Georg, Wolfgang ASTFALK, Andreas SCHMIDT, Andreas HARTWIG, Thomas KUGLER, Thomas HEIM, Axel CLAUSNER, Albrecht FRUNDER, Harduin WEBER, Steffan LOFF, Joerg FUCHS und Verena ELLERKAMP, 2014. The Timing of Surgery for Undescended Testis. *Deutsches Ärzteblatt international* [online]. 26 September 2014. Bd. 111, Nr. 39, S. 649–657. DOI 10.3238/arztebl.2014.0649. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2014.0649>
- [113] CHANG, L., D. M. RISSIN, D. R. FOURNIER, T. PIECH, P. P. PATEL, D. H. WILSON und D. C. DUFFY, 2012. Single molecule enzyme-linked immunosorbent assays: Theoretical considerations. *Journal of Immunological Methods* [online]. Bd. 378, Nr. 1–2, S. 102–115. DOI 10.1016/j.jim.2012.02.011. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022175912000464>
- [114] ROCHE DIAGNOSTICS, 2012. Elecsys S100. [online]. [Zugriff am: 21 Februar 2020]. Verfügbar unter: [https://assets.cwp.roche.com/f/94122/x/15f57e3734/22-tumormarker-pdf-s100\\_factsheet.pdf](https://assets.cwp.roche.com/f/94122/x/15f57e3734/22-tumormarker-pdf-s100_factsheet.pdf)
- [115] BIOVENDOR, 2013. HUMAN GFAP ELISA. [online]. [Zugriff am: 18 April 2020]. Verfügbar unter: [https://www.biovendor.com/file/2660/Human\\_GFAP\\_ELISA.pdf?version=201705241028](https://www.biovendor.com/file/2660/Human_GFAP_ELISA.pdf?version=201705241028)
- [116] SIEMENS HEALTHCARE GMBH, 2021. INNOVANCE D-Dimer Assay. [online]. [Zugriff am: 4 Juni 2021]. Verfügbar unter: [https://cdn0.scrvt.com/39b415fb07de4d9656c7b516d8e2d907/6b42f9211fc81488/0c00b0f84eb6/DE-LD\\_Haemostase\\_INNOVANCE-D-Dimer\\_Broschuere.pdf](https://cdn0.scrvt.com/39b415fb07de4d9656c7b516d8e2d907/6b42f9211fc81488/0c00b0f84eb6/DE-LD_Haemostase_INNOVANCE-D-Dimer_Broschuere.pdf)

## VII. Anhang



### Anhang 7.1: Ergänzende Abbildungen

Abb. 7.1: Kalibrationskurve der GFAP-Bestimmung

Mittels Sandwich ELISA und Tetramethylbenzidin Farbreaktion.

Blaue Punkte: Konzentrationen der Eichproben, anhand welcher mittels einer Vier-Parameter logistischen Regression die Kalibrationskurve errechnet wurde.

Orangene Punkte: Konzentration der hoch- und niedrigkonzentrierten Kontrollproben zur Qualitätskontrolle.

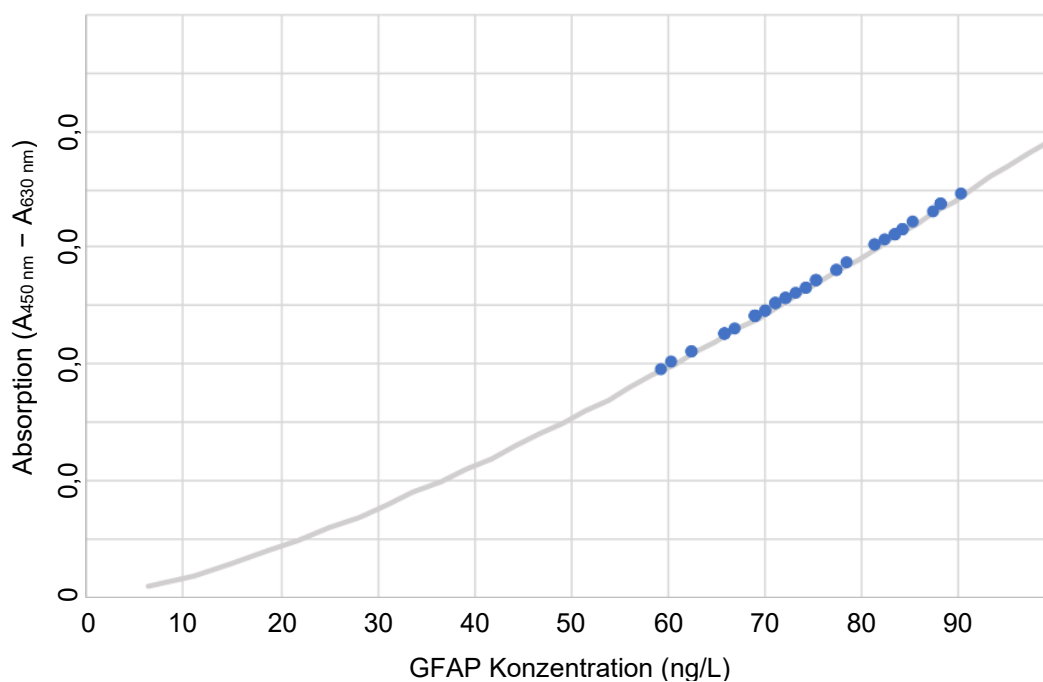


Abb. 7.2: Extrapolation der Kalibrationskurve der GFAP Bestimmung

Vergrößerter Ausschnitt der Kalibrationskurve aus Abb. 7.1.

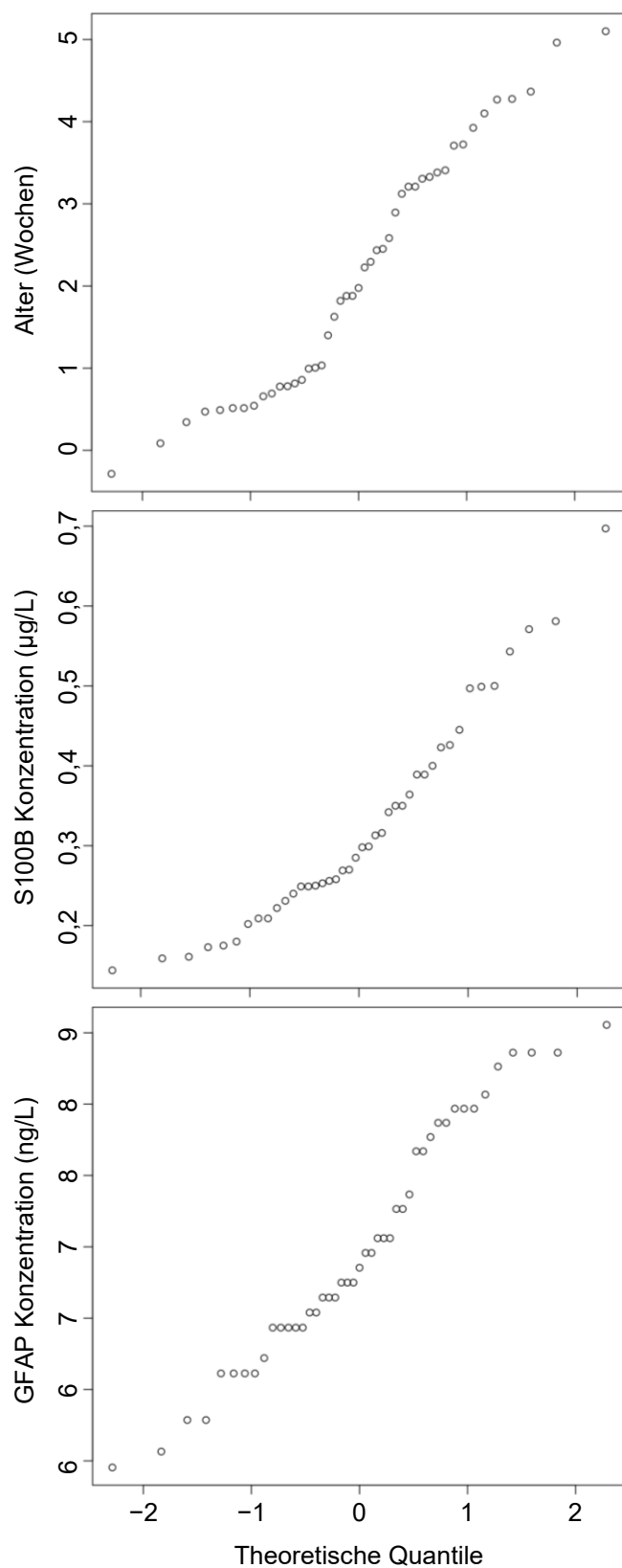


Abb. 7.3: Quantil-Quantil-Diagramme zur Überprüfung der Normalverteilung der kontinuierlichen Variablen

Bei Frühgeborenen wurden die Tage bis zur termingerechten Geburt nach 40 Wochen vom Alter abgezogen.

Die hier dargestellten Distributionen wurden als ungefähr normalverteilt interpretiert.

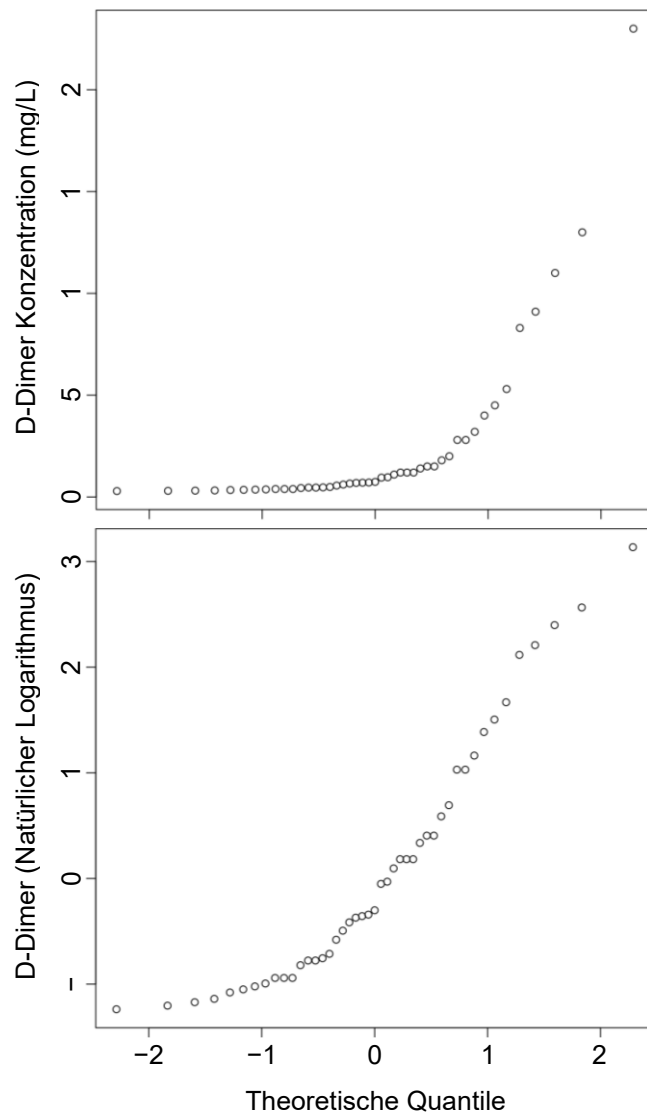


Abb. 7.4: Quantil-Quantil-Diagramme zur Überprüfung der Normalverteilung der nativen D-Dimer Distribution und der logarithmischen Transformation der D-Dimer Distribution

Die native D-Dimer Verteilung wurde als rechtsschief interpretiert.

Nach der Transformation der Distribution mithilfe des natürlichen Logarithmus wurde die Verteilung als ungefähr normalverteilt angesehen.

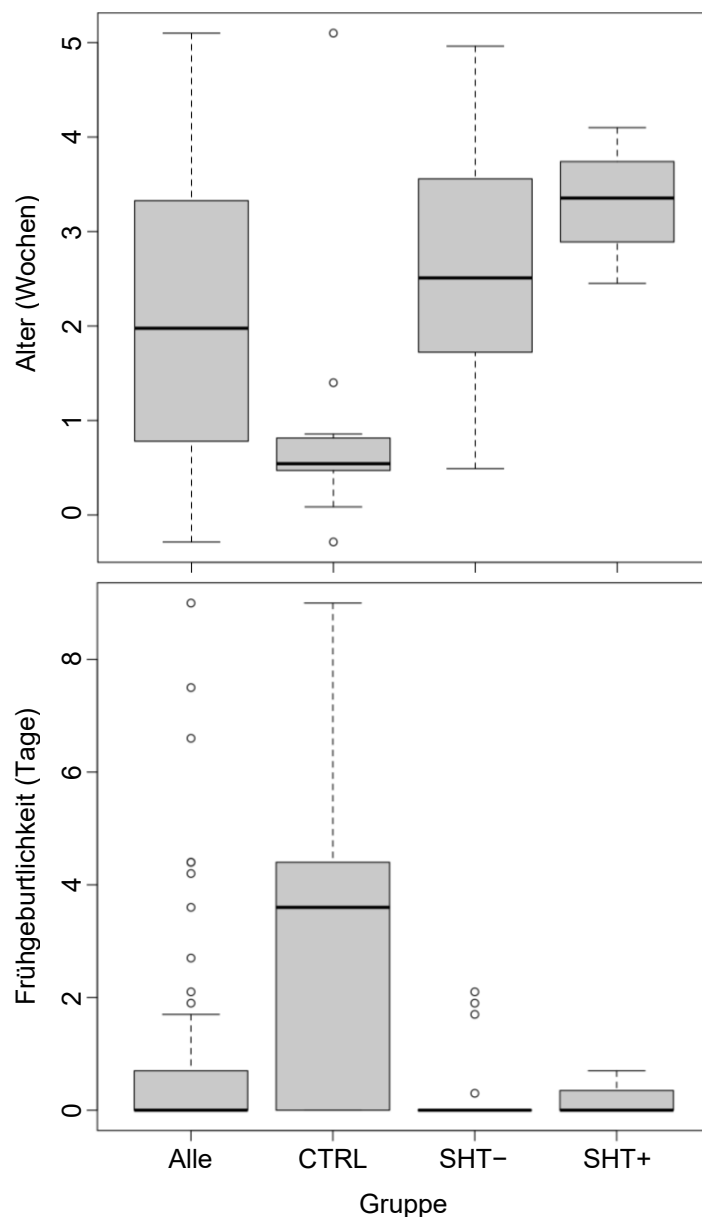


Abb. 7.5: Boxplots zur Darstellung der Altersdistribution und Frühgeburtlichkeit der Säuglinge

Bei Frühgeborenen wurden die Tage bis zur termingerechten Geburt nach 40 Wochen vom Alter abgezogen.

Ausreißer sind als Kreise dargestellt

CTRL = Kontrollgruppe, SHT- = SHT mit sehr geringem Risiko für Komplikationen

SHT+ = SHT mit bestehendem Risiko für Komplikationen

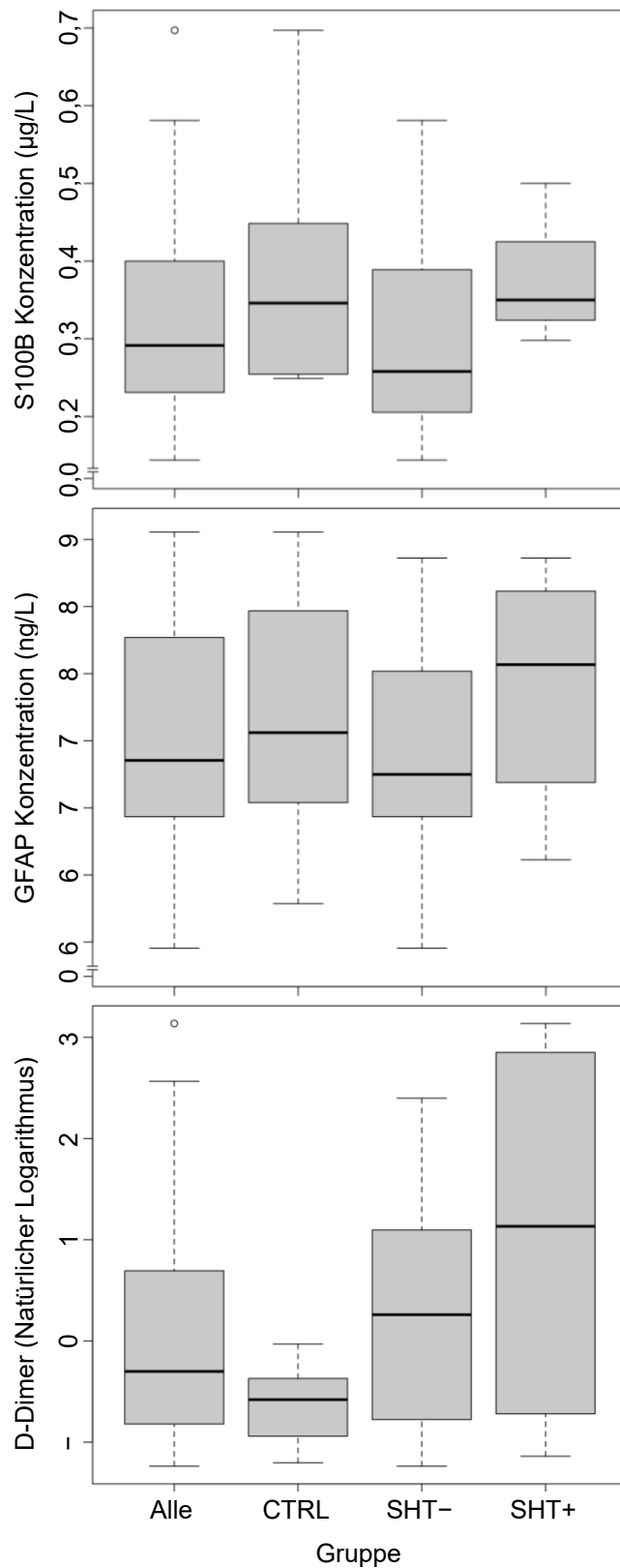


Abb. 7.6: Boxplots zur Darstellung der Verteilung der Konzentrationen der Biomarker

Ausreißer sind als Kreise dargestellt

CTRL = Kontrollgruppe , SHT- = SHT mit sehr geringem Risiko für Komplikationen

SHT+ = SHT mit bestehendem Risiko für Komplikationen

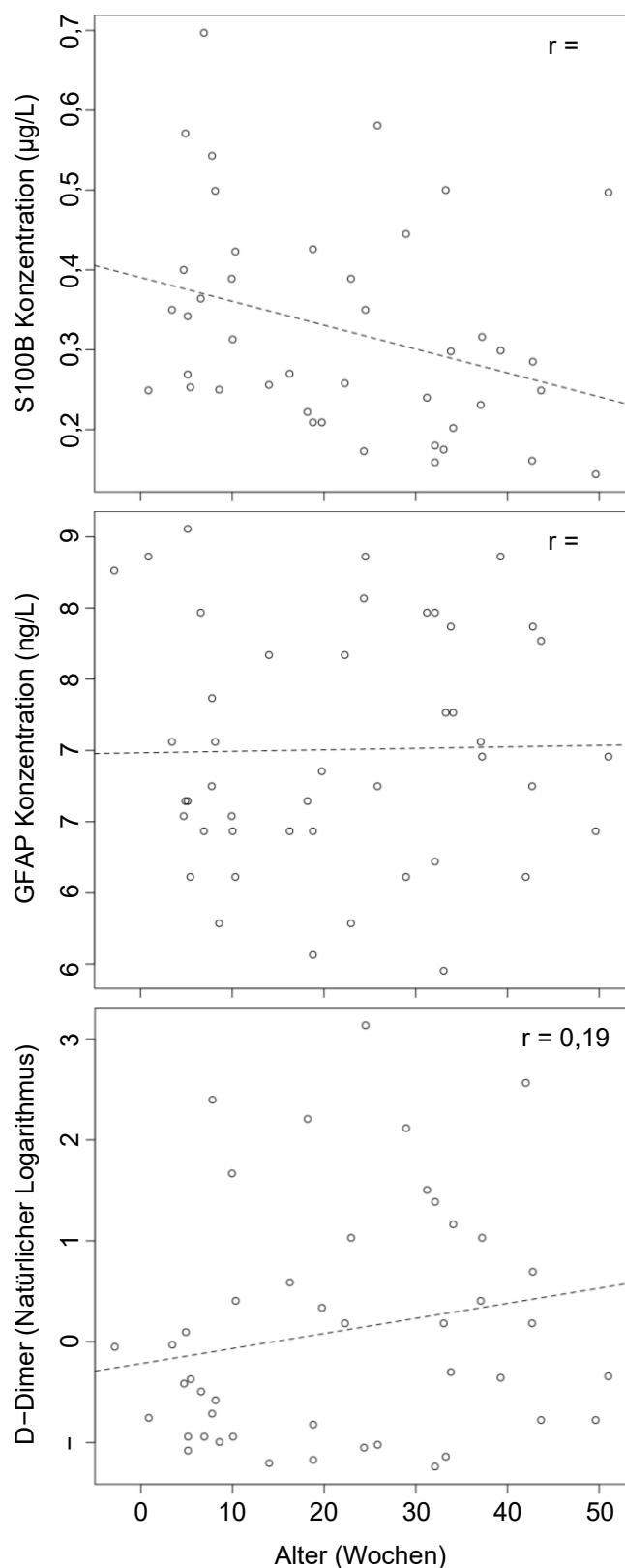


Abb. 7.7: Streudiagramme zur Darstellung der Korrelation zwischen den Konzentrationen der Biomarker und dem Alter der Säuglinge

Bei Frühgeborenen wurden die Tage bis zur termingerechten Geburt nach 40 Wochen vom Alter abgezogen

Die gestrichelte Linie stellt die Regressionslinie mit dem Alter als unabhängige Variable und der Biomarkerkonzentration als abhängige Variable dar.

### **Anhang 7.2.1: Informationsschreiben – Studiengruppe**

---

Liebe Eltern, liebe Erziehungsberechtigte,

Sie befinden sich aktuell im Krankenhaus, um abzuklären, ob Ihr Kind ein Schädel-Hirn-Trauma erlitten hat.

Da wir ihr Kind nicht zu seinem Geisteszustand befragen können, ist es uns unmöglich, genau abzuschätzen, ob oder wie stark es von dem Sturz beeinträchtigt wurde. So können wir zum Beispiel nicht herausfinden, ob als Folge des Sturzes Erinnerungslücken aufgetreten sind. Mögliche bildgebende Verfahren sind leider zu ungenau (Ultraschall), gefährden Ihr Kind durch Strahlenbelastung (Computertomographie) oder erfordern es, Ihr Kind zu betäuben (Magnetresonanztomographie).

Aus diesem Grund geben die aktuellen Leitlinien vor, Säuglinge je nach Intensität ihrer Symptomatik für 24 bis 48 Stunden stationär aufzunehmen und zu überwachen. Die Schwierigkeit ist hier nicht nur, dass dies oft ein großer Aufwand für Sie als Eltern ist, sondern auch, dass ein Viertel der Säuglinge trotz eines Schädel-Hirn-Traumas keine auffälligen Symptome zeigt.

Deshalb bemühen wir uns aktuell, einen Bluttest zu entwickeln, der direkt Aufschluss darüber geben kann, ob eine Gehirnverletzung vorliegt. Zukünftig wäre es dann möglich, mit hoher Sicherheit zu entscheiden, ob eine stationäre Aufnahme vonnöten ist.

Falls sie an der Entwicklung dieses Tests mitwirken möchten, bitten wir Sie, uns zu erlauben, eine zusätzliche Analyse an dem Blut Ihres Kindes durchzuführen und die daraus resultierenden Daten in pseudonymisierter Form zu speichern.

Sollten sie nicht teilnehmen wollen, folgen daraus selbstverständlich keine negativen Konsequenzen für Sie.

Bei weiteren Fragen zögern Sie nicht, sich an Ihren behandelnden Arzt zu wenden oder uns anderweitig zu kontaktieren: *E-Mail, Tel.*

Mit freundlichen Grüßen

Ihr Team der Kinderchirurgie Rostock

### **Anhang 7.2.2: Informationsschreiben – Kontrollgruppe**

---

Liebe Eltern, liebe Erziehungsberechtigte,

in Deutschland erleiden jedes Jahr 70.000 Kinder ein Schädel-Hirn-Trauma. Von diesen sind 7.000 so gefährlich, dass bei ausbleibender Therapie mit einer dauerhaften kognitiven Einschränkung oder dem Tod zu rechnen ist.

Die Stellung der Diagnose ist besonders schwer bei Säuglingen, da wir sie nicht direkt zu ihrem Geisteszustand befragen können. So können wir zum Beispiel nicht herausfinden, ob als Folge des Sturzes Erinnerungslücken aufgetreten sind. Mögliche bildgebende Verfahren sind dagegen entweder ungenau (Ultraschall), gefährden das Kind durch Strahlenbelastung (Computertomographie) oder erfordern es, das Kind zu betäuben (Magnetresonanztomographie).

Aus diesem Grund geben die aktuellen Leitlinien vor, Säuglinge je nach Intensität ihrer Symptomatik für 24 bis 48 Stunden stationär aufzunehmen und zu überwachen. Die Schwierigkeit ist hier nicht nur, dass dies oft ein großer Aufwand für die Eltern ist, sondern auch, dass ein Viertel der Säuglinge trotz eines Schädel-Hirn-Traumas keine auffälligen Symptome zeigt.

Deshalb bemühen wir uns aktuell, einen Bluttest zu entwickeln, der direkt Aufschluss darüber geben kann, ob eine Gehirnverletzung vorliegt. Zukünftig wäre es dann möglich, mit hoher Sicherheit zu entscheiden, ob eine stationäre Aufnahme vonnöten ist. Hierzu benötigen wir auch das Blut von Säuglingen, welche kein Schädel-Hirn-Trauma erlitten haben, um Normalwerte zu bestimmen.

Falls Sie an der Entwicklung dieses Tests mitwirken möchten, bitten wir Sie, uns zu erlauben, Ihrem Kind im Rahmen der bevorstehenden Operation 100 µl Blut zu entnehmen und die daraus resultierenden Daten in pseudonymisierter Form zu speichern. Sollten Sie nicht teilnehmen wollen, folgen daraus selbstverständlich keine negativen Konsequenzen für Sie.

Bei weiteren Fragen zögern Sie nicht, sich an Ihren behandelnden Arzt zu wenden oder uns anderweitig zu kontaktieren: *E-Mail, Tel.*

Mit freundlichen Grüßen

Ihr Team der Kinderchirurgie Rostock

**Anhang 7.3: Einwilligungserklärung**

Einwilligungserklärung zur wissenschaftlichen Verwendung von Blut- bzw. Gewebeproben und personenbezogenen Daten

Durchführendes Institut:

Abteilung für Kinderchirurgie

Klinik und Poliklinik für Chirurgie

Universitätsklinikum Rostock

Ernst-Heydemann-Straße 1

18057 Rostock

Titel der Studie:

Etablierung eines Biomarker-Panels zum Ausschluss von Schädel-Hirn-Traumata

Sehr geehrte(r)..... ,

hiermit bitten wir Sie um Ihr Einverständnis zur wissenschaftlichen Verwendung einer Blutprobe und der personenbezogenen Daten Ihres Kindes ....., wie sie Ihnen in der Probandeninformation näher erläutert worden ist.

**A. Allgemeines**

A 1: Ich bin durch den Prüfarzt über den Zweck, den Ablauf, die Bedeutung der klinischen Studie sowie die Vorteile und Risiken, die damit verbunden sein können, mündlich aufgeklärt worden.

A 2: Die schriftliche Probandeninformation habe ich gelesen.

A 3: Alle meine Fragen sind zu meiner Zufriedenheit beantwortet worden.

A 4: Ich habe eine Kopie der Probandeninformation und Einverständniserklärung ausgehändigt bekommen.

A 5: Ich hatte genügend Zeit, um meine Entscheidung zur Studienteilnahme meines Kindes zu überdenken und frei zu treffen.

A 6: Meine folgenden Erklärungen reichen nur so weit, wie mir dies im Rahmen der schriftlichen Probandeninformation bzw. in der mündlichen Erläuterung näher dargelegt wurde.

A 7: Meine folgenden Erklärungen berechtigen und verpflichten die oben einleitend genannte Institution

### **B. Einwilligung in die Entnahme und Nutzung der Blut- bzw. Gewebeprobe**

B 1: Ich bin mit der Entnahme einer Blut- bzw. Gewebeprobe einverstanden.

B 2: Ich übereigne die meinem Kind entnommene Blutprobe hiermit an die oben genannte Institution. Dabei bin ich mir bewusst, dass dies meine nachfolgend abgegebenen Erklärung hinsichtlich des Persönlichkeitsrechts meines Kindes nicht einschränkt.

B 3: Ich stimme zu, dass die Blut- bzw. Gewebeprobe unter der Verantwortung der oben genannten Institution bzw. Person für die Studie mit der oder genannten Fragestellung in pseudonymisierter Form verwendet wird.

B 4: Folgende Dinge sollen mit der Blutprobe meines Kindes nicht gemacht werden:

.....

B 5: Ich bin damit einverstanden, dass ich keine individuellen Rückinformationen über die getätigte Forschung erhalte.

B 6: Eine Weitergabe der Daten an Dritte ist nicht vorgesehen

B 7: Ich bin mir bewusst, dass ich für die Überlassung der Blutprobe meines Kindes kein Entgelt erhalte.

Ich bin mir bewusst, keinerlei Ansprüche auf Vergütung, Tantiemen oder sonstige Beteiligung an finanziellen Vorteilen und Gewinnen zu haben, die möglicherweise auf der Basis der Forschung mit meiner Blut- bzw. Gewebeprobe erlangt werden.

B 8: Ich weiß, dass ich meine Zustimmung zur Verwendung meiner Blut- bzw. Gewebeprobe jederzeit und ohne Angabe von Gründen gegenüber der oben genannten Institution / Person widerrufen kann und dass dies keinen Einfluss auf meine etwaige weitere ärztliche Behandlung hat.

Im Falle des Widerrufs bin ich damit einverstanden, dass meine Blut- bzw. Gewebeprobe zu Kontrollzwecken weiter aufbewahrt wird. Ich habe jedoch das Recht, deren Vernichtung zu verlangen, sofern gesetzliche Bestimmungen der Vernichtung nicht entgegenstehen.

Ich bin mir bewusst, dass eine Vernichtung der Blut- bzw. Gewebeprobe auf meinen Wunsch nicht möglich ist, wenn sie anonymisiert wurde.

### **C. Datenschutzrechtliche Einwilligungserklärung**

C 1: Soweit die Untersuchung im Zusammenhang mit einer Erkrankung erfolgt:

Ich bin damit einverstanden, dass ein Mitarbeiter der einleitend genannten Institution Einblick in die Krankenunterlagen meines Kindes nimmt.

C 2: Ich stimme zu, dass Daten, die mein Kind betreffen (hierzu gehören insbesondere auch Krankheitsdaten aus den Krankenunterlagen), unter der Verantwortung der oben genannten Institution für die Studie mit der oben genannten Fragestellung in pseudonymisierter Form gespeichert und verarbeitet werden.

C 3: Ich bin mit der Weitergabe der Daten meines Kindes in anonymisierter Form zu Forschungszwecken im Rahmen der oben genannten Fragestellung einverstanden

Ich bin mir bewusst, dass die zuständigen Behörden im Rahmen ihrer gesetzlichen Befugnisse ggf. Einblick in sämtliche Unterlagen nehmen können.

C 4: Ich weiß, dass ich meine Zustimmung zur Verwendung meiner Daten jederzeit und ohne Angabe von Gründen gegenüber der einleitend genannten Institution bzw. Person widerrufen kann und dass dies keinen Einfluss auf meine etwaige weitere ärztliche Behandlung hat.

Im Falle des Widerrufs bin ich damit einverstanden, dass meine Daten zu Kontrollzwecken weiterhin gespeichert bleiben. Ich habe jedoch das Recht, deren Löschung zu verlangen, sofern gesetzliche Bestimmungen der Löschung nicht entgegenstehen.

Ich bin mir bewusst, dass im Falle einer anonymisierten Speicherung meiner Daten deren Löschung auf meinen Wunsch nicht möglich ist.

---

Ort, Datum

Unterschrift

**Patientenbezogene Daten:**

Name, Vorname:

Geboren am:

Schriftliche Einwilligung liegt vor: **Ja**  **Nein** Schweigepflichtsentbindung Kinderarzt liegt vor: **Ja**  **Nein** 

Name, Adresse, Telefonnummer des Kinderarztes:

**Fallbezogene Daten:**

<b>Studiengruppe</b> <input type="checkbox"/>	<b>Kontrollgruppe</b> <input type="checkbox"/>
Frühgeburtlichkeit (SSW) <b>Ja</b> <input type="checkbox"/> <b>Nein</b> <input type="checkbox"/> <b>SSW:</b>	Frühgeburtlichkeit (SSW) <b>Ja</b> <input type="checkbox"/> <b>Nein</b> <input type="checkbox"/> <b>SSW:</b>
Datum und ungefähre Uhrzeit des Traumas:	Unfall oder Sturz innerhalb der letzten 7 Tage? <b>Ja</b> <input type="checkbox"/> <b>Nein</b> <input type="checkbox"/>
Datum und Uhrzeit der Blutentnahme:	Datum und Uhrzeit der Blutentnahme:
Liegen Entwicklungsneurologische Vorerkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, Speicherkrankheiten oder Epilepsie vor: <b>Ja</b> <input type="checkbox"/> <b>Nein</b> <input type="checkbox"/>	Liegen Entwicklungsneurologische Vorerkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, Speicherkrankheiten oder Epilepsie vor: <b>Ja</b> <input type="checkbox"/> <b>Nein</b> <input type="checkbox"/>
Bewusstlosigkeit? <b>Ja</b> <input type="checkbox"/> <b>Nein</b> <input type="checkbox"/> <b>Unbekannt</b> <input type="checkbox"/>	Weitere Verletzungen und Hämatome im Bodycheck: <b>Ja</b> <input type="checkbox"/> <b>Nein</b> <input type="checkbox"/>
Erbrechen? <b>Ja</b> <input type="checkbox"/> <b>Nein</b> <input type="checkbox"/> <b>Unbekannt</b> <input type="checkbox"/>	V.a. Misshandlung (Ausschlusskriterium): <b>Ja</b> <input type="checkbox"/> <b>Nein</b> <input type="checkbox"/>
Pupillenreaktion? <b>Ja</b> <input type="checkbox"/> <b>Nein</b> <input type="checkbox"/>	
Kalottenfraktur? <b>Ja</b> <input type="checkbox"/> <b>Nein</b> <input type="checkbox"/>	
Platzwunde? <b>Ja</b> <input type="checkbox"/> <b>Nein</b> <input type="checkbox"/>	
Weitere Verletzungen und Hämatome im Bodycheck: <b>Ja</b> <input type="checkbox"/> <b>Nein</b> <input type="checkbox"/>	
V.a. Misshandlung (Ausschlusskriterium): <b>Ja</b> <input type="checkbox"/> <b>Nein</b> <input type="checkbox"/>	
Interventionsbedarf (OP, CT, MRT)? <b>Ja</b> <input type="checkbox"/> <b>Nein</b> <input type="checkbox"/> <b>Welche:</b>	

Daten erhoben von:

Am:

**Anhang 7.4: Dokumentationsbogen**

# Elecsys® S100

## Testbeschreibung

Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) zur quantitativen *in-vitro* Bestimmung von S100 in Humanserum<sup>1</sup>.

## Indikation

S100 ist ein dimeres Protein mit einem Molekulargewicht von ca. 10 kDa. Die Heterodimere S100A1 und S100B werden hauptsächlich von Zellen des zentralen Nervensystems, meist astroglialen Zellen, exprimiert. Sie kommen jedoch auch in Melanozyten vor<sup>2</sup>.

Das maligne Melanom entsteht aus pigmentbildenden Melanozyten. Es ist die aggressivste Form des Hautkrebses. Selbst bei einem geringen Tumolvolumen des Primärtumors können im Krankheitsverlauf Metastasen auftreten. Die Prognose verschlechtert sich erheblich mit dem Auftreten von lokoregionalen Metastasen und Fernmetastasen.

## S100 beim malignen Melanom

- S100 ist ein sensibler Marker für die Therapieverlaufskontrolle des malignen Melanoms. Nach erfolgreicher systemischer Therapie oder chirurgischer Entfernung des Tumors kommt es zu einer schnellen Abnahme der S100-Werte<sup>3</sup>. Für die Verlaufsuntersuchung und die Überwachung des Therapieerfolgs ist bei diesen Patienten die regelmäßige Bestimmung von S100 sinnvoll<sup>4</sup>.
- Anhaltend hohe S100-Werte nach Resektion des Primärtumors korrelieren mit dem klinischen Staging (insbesondere Stadium II, III und IV) sowie dem Ausmaß der Metastasierung und der Krankheitsprogression<sup>5</sup>.

## Testprinzip: Einstufiges Sandwichprinzip (Testdauer: 18 Min.)



### Schritt 1 (9 Minuten):

20 µL der Patientenprobe werden mit biotinylierten und mit ruthenylierten monoklonalen Maus-Antikörpern gegen zwei verschiedene S100-Epitope inkubiert. Es bilden sich Sandwich-Komplexe aus S100 mit jeweils einem biotinylierten und einem ruthenylierten Antikörper.

### Schritt 2 (9 Minuten):

Nach Hinzufügen von Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln binden sich die Sandwich-Komplexe über Biotin-Streptavidin an die Festphase.

### Schritt 3 (Messung):

Das Reagenzgemisch wird in die Messkammer überführt, wo die Mikropartikel magnetisch an der Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Die nicht gebundenen Substanzen werden anschließend entfernt. Durch Anlegen einer Spannung wird die Lumineszenzreaktion erzeugt. Dabei wird Licht emittiert und über einen Photomultiplier gemessen. Die Signalstärke verhält sich proportional zur Analytkonzentration in der Probe.



**cobas**<sup>®</sup>  
Life needs answers

## Anhang 7.5: S100B Broschüre

**S100 bei Metastasen**

- In der Nachsorge haben sich neben Ultraschall und bildgebenden Methoden die Bestimmungen von S100 und LDH als klinisch sinnvoll erwiesen.
- Erhöhte S100-Werte können bereits bei lokoregionalen Metastasen festgestellt werden und kommen nahezu regelmäßig bei Fernmetastasen vor<sup>6</sup>.
- In der Nachsorge von Melanompatienten ist die Bestimmung von S100 bei ca. 50% der Fälle der erste Hinweis auf die Entstehung von Fernmetastasen<sup>7</sup>.
- Die Leitlinie empfiehlt daher zur Nachsorge kutaner maligner Melanome in Abhängigkeit vom Tumorstadium ein Untersuchungsintervall von 3 – 6 Monaten<sup>5,8</sup>.

**Elecsys® S100 Testeigenschaften**

Testdauer	18 Min.
Testprinzip	Einstufiges Sandwichprinzip
Rückführbarkeit	Standardisiert zu ausgewogenem S100 BB-Protein. Ein IRP existiert nicht.
Probenmaterial	Serum; kein Plasma verwenden.
Probenvolumen	20 µL
Nachweisgrenze	< 0,005 µg/L
Messbereich	0,005 – 39 µg/L
Wiederholpräzision (Präzision in Serie)	Module <b>cobas e</b> 601 / <b>cobas e</b> 602, E 170: 0,7 – 1,8 % Elecsys® 2010 und <b>cobas e</b> 411 Analyzer: 1,3 – 2,1 %
Zwischenpräzision (Reproduzierbarkeit)	Module <b>cobas e</b> 601 / <b>cobas e</b> 602, E 170: 2,5 – 3,1 % Elecsys® 2010 und <b>cobas e</b> 411 Analyzer: 1,7 – 2,8 %
Erwartete Werte <sup>9</sup>	0,105 µg/L bei offenbar gesunden Erwachsenen (95. Perzentile)

Der Elecsys® S100-Assay bestimmt das Heterodimer S100A1B und das Homodimer S100BB.

**Bestellinformationen**

Elecsys® S100	100 Tests	03 175 243 190
Elecsys® S100 CalSet	4 × 1 mL	03 289 834 190
PreciControl Universal	Jeweils 2 × 3 mL	11 731 416 190
Verdünnungsmedium	Mit Elecsys® S100 Cal1 oder S100-negativem humanem Serum verdünnen	

**Literatur**

- 1 Alber, B. et al. (2005). Multicenter evaluation of the analytical and clinical performance of the Elecsys S100 immunoassay in patients with malignant melanoma. Clin. Chem. and Lab. Med.; 43, 557-563.
- 2 Heizmann, C.W. et al. (2002). S100 Proteins: Structure, Function and Pathology. Frontiers in Bioscience; 7, 1356-1368.
- 3 Egberts, F. et al. (2009). Prospective monitoring of adjuvant treatment in high-risk melanoma patients: lactate dehydrogenase and protein S100B as indicator of relapse. Melanoma Research; 19, 31-34.
- 4 Hauschild, A. et al. (1999). Predictive value of serum S100B for monitoring patients with metastatic melanoma during chemotherapy and/or immunotherapy. Br. J. Dermatol.; 140, 1065-1071.
- 5 Garbe, C. et al. (2010). Diagnosis and treatment of melanoma: European consensusbased interdisciplinary guidelines. Eur. J. Cancer; 46, 270-283.
- 6 Jury, C.S. (2000). Rising levels of serum 100 protein precede other evidence of disease progression in patients with malignant melanoma. Br. J. Dermatol.; 143, 269-274.
- 7 Smit, L.H.M., Nieweg, O.E., Mooi, W.J., Bonfrer, J.M.G., Haanen, J.B.A.G., Kroon, B.B.R., De Gast, G.C. (2008). Value of serum S-100B for prediction of distant relapse and survival in stage IIIB/C melanoma. Anticancer Res.; 28, 2297-302.
- 8 Garbe, C. et al. (2008). Short German guideline: Malignant melanoma. JDDG; 6 (Suppl.1), S9-S14.
- 9 Ergebnisse einer multizentrischen Untersuchung. Archivdaten von Roche.

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

Roche Diagnostics (Schweiz) AG  
Industriestrasse 7  
CH-6343 Rotkreuz  
www.roche.ch

Roche Diagnostics GmbH  
Engelhorngasse 3  
A-1211 Wien  
www.roche.at

COBAS, COBAS E, ELECSYS und LIFE NEEDS  
ANSWERS sind Marken von Roche.

© 2012 Roche Diagnostics. Alle Rechte vorbehalten.

06653731990 ① 0612 - 1.0

## NEURAL TISSUE DAMAGE MARKERS

### Immunoassays



## HUMAN GFAP ELISA

*Cat. No.: RD192072200R*

**RUO**

### Intended use

The RD192072200R Human GFAP ELISA is a sandwich enzyme immunoassay for the quantitative measurement of human Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) in serum, cerebrospinal fluid and plasma.

- › The total assay time is about 5 hours
- › The kit measures GFAP in serum, cerebrospinal fluid (CSF) and plasma
- › Assay format is 96 wells
- › Quality Controls are human serum based
- › Standard is purified native protein based
- › Components of the kit are provided ready to use, concentrated or lyophilized

### Clinical application

- › Brain injury
- › Ischemic stroke



## Immunoassays

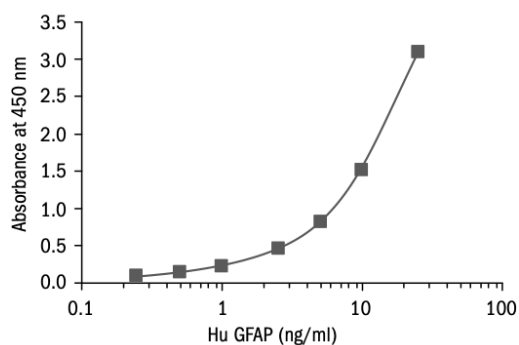
### Test principle

In the BioVendor Human GFAP ELISA, standards, quality controls and samples are incubated in microplate wells pre-coated with polyclonal anti-human GFAP antibody. After 120 minutes incubation and washing, biotin labelled monoclonal anti-human GFAP antibody is added and incubated for 60 minutes with captured GFAP. After another washing, streptavidin-HRP conjugate is added. After 60 minutes incubation and the last washing step, the remaining conjugate is allowed to react

with the substrate solution (TMB). The reaction is stopped by addition of acidic solution and absorbance of the resulting yellow product is measured. The absorbance is proportional to the concentration of GFAP. A standard curve is constructed by plotting absorbance values against concentrations of standards, and concentrations of unknown samples are determined using this standard curve.

#### HUMAN GFAP ELISA Cat.No.: RD192072200R

Assay format	Sandwich ELISA, Biotin-labelled antibody, 96 wells/kit
Samples	Cerebrospinal fluid, Plasma (EDTA, citrate, heparin), Serum
Controls	QC-Low, QC-High
Standards	0.25 to 25 ng/ml
Limit of detection	0.045 ng/ml



### Summary of protocol

- Reconstitute QCs and Master Standard and prepare set of Standards
- Dilute QCs and Standards and samples 3×
- Add 100  $\mu$ l Standards, QCs and samples
- Incubate at RT for 2 hour/300 rpm
- Wash plate 3 times
- Add 100  $\mu$ l Biotin Labelled Antibody
- Incubate at RT for 1 hour/300 rpm
- Wash plate 3 times
- Add 100  $\mu$ l Streptavidin-HRP Conjugate
- Incubate at RT for 1 hour/300 rpm
- Wash plate 3 times
- Add 100  $\mu$ l Substrate Solution
- Incubate at RT for 10-15 min
- Add 100  $\mu$ l stop solution
- Read absorbance and calculate results

### Related products

- S100B Human ELISA RD192090100R

Date of issue September 2013



**BioVendor – Laboratorní medicína a.s.**  
 Karasek 1767/1, 621 00 Brno, Czech Republic  
 Phone: +420 549 124 185, Fax: +420 549 211 460  
 E-mail: info@biovendor.com  
 > [www.biovendor.com](http://www.biovendor.com)

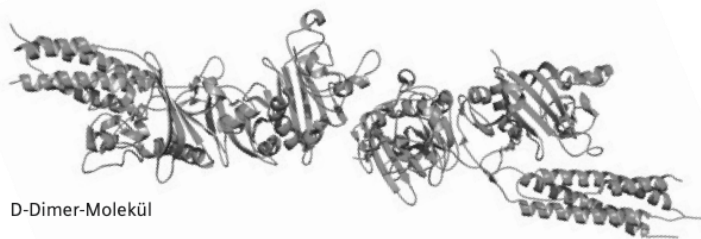
> Visit [www.biovendor.com](http://www.biovendor.com) to find more information about BioVendor products.

## Erweiterung der Präzisionsmedizin durch verbesserte Therapieergebnisse dank bewährter D-Dimer-Tests

D-Dimer ist ein globaler Indikator für die Gerinnungsaktivierung und Fibrinolyse und damit ein indirekter Marker der thrombotischen Aktivität. Niedrige Konzentrationen an D-Dimer sind unter normalen physiologischen Bedingungen im Körper vorhanden, während pathologisch erhöhte Konzentrationen bei allen mit gesteigerter Fibrinbildung und Fibrinolyse einhergehenden Zuständen vorkommen können, so etwa bei venöser Thromboembolie, disseminierter intravasaler Koagulopathie (DIC), Krebs, Operationen, Schwangerschaft, entzündlichen Erkrankungen und mehr.<sup>1</sup> Einen internationalen Standard für D-Dimer-Tests gibt es bislang nicht, was die Wichtigkeit einer bewährten, zuverlässigen Reagenzleistung noch weiter betont.

Die bedeutendste diagnostische Anwendung von D-Dimer-Tests ist der Ausschluss thromboembolischer Ereignisse wie z. B. einer tiefen Venenthrombose (TVT) oder einer Lungenembolie (LE) in Verbindung mit einem klinischen Modell zur Bewertung der Vortestwahrscheinlichkeit (VTW) bei ambulanten Patienten mit Verdacht auf VTE.<sup>2,3</sup> Geschwindigkeit, Zuverlässigkeit und

Linearität der Testergebnisse sind kritische Faktoren für effiziente D-Dimer-Tests, insbesondere bei Hochrisiko-Situationen in der klinischen Praxis. Zudem ist eine effiziente Beurteilung thrombotischer Ereignisse mithilfe von D-Dimer-Tests essenziell, um die Diagnosekosten zu senken und frühzeitig lebensbedrohliche thrombotische Komplikationen zu erkennen.



D-Dimer-Molekül

## Der INNOVANCE D-Dimer-Assay verbindet ein breites Spektrum an klinischen Einsatzmöglichkeiten mit wirtschaftlichem Testen

Geeignet für ein breites Spektrum an klinischen Situationen:

- **Ausschluss von TVT und LE** bei ambulanten Patienten mit einer nicht hohen VTW. Ein altersabhängiger Cutoff kann Anwendung finden.
- **Diagnose und Überwachung hyperkoagulabler Zustände** bei Patienten mit einem Risiko oder Anzeichen für DIC<sup>4</sup> oder COVID-19-assoziierte Koagulopathie.<sup>5</sup>
- **Ausschluss einer VTE in der Schwangerschaft** Schwangerschaftsbezogene Referenzbereiche wurden ermittelt und zeigten eine gute Differenzierung zwischen den Trimestern und von der Normalpopulation.<sup>6,7</sup>

\* Produkt-/laborinterner VK.

†0,17–4,4 mg/l FEU mit dem BCS XP-System

Die ausgezeichnete klinische Leistung ermöglicht schnelle, sensitive und spezifische Ergebnisse zur Unterstützung der Patientenversorgung im Rahmen der Diagnose, Überwachung und Nachbetreuung

- Ein **validierter negativer Vorhersagewert (NPV)** von  $\geq 99\%$  ermöglicht einen sicheren Ausschluss von TVT/LE bei ambulanten Patienten mit Verdacht auf VTE bei Verwendung eines Cutoffs von 0,50 mg/l FEU. Dies wurde in praxisnahen Studien in Übereinstimmung mit der CLSI-Richtlinie H59-A3 und den Anforderungen der FDA demonstriert.
- **Ausgezeichnete Präzision und geringe Variabilität von Charge zu Charge** gewährleisten eine hohe Konsistenz der Ergebnisse:  $\leq 6,7\%$  VK Testpräzision\* und mittlere Varianz von Labor zu Labor von 8,3 % VK (basierend auf 16.936 Antworten von EQA-Teilnehmern über 6 aufeinanderfolgende Jahre).<sup>8</sup>
- **11 Minuten Bearbeitungszeit** oder weniger gewährleistet eine schnelle Ergebnisverfügbarkeit (Siemens Healthineers Applikationen) bei Notfällen.
- **Linearität über einen breiten Messbereich** hilft, Wiederholungs-läufe zu reduzieren. Der Messbereich von 0,19–4,4 mg/l FEU<sup>†</sup> kann durch automatische Nachverdünnung auf bis zu 35,20 mg/l FEU ausgeweitet werden, um  $> 96\%$  der Testergebnisse abzudecken.<sup>9</sup>
- Ein **HAMA-Blocker und die Eliminierung von Interferenzen durch Rheumafaktoren** bis 1330 IU/ml reduzieren falsch positive Ergebnisse und Nachmessungen.

### INNOVANCE D-Dimer-Assay: Geschwindigkeit, Linearität und Zuverlässigkeit für effiziente Tests

Um diesen Anforderungen gerecht zu werden, hat Siemens Healthineers den INNOVANCE® D-Dimer-Assay entwickelt. Dieser Test kombiniert diagnostische Effizienz mit klinischem Nutzen und stabiler Leistung auf Plattformen verschiedener Größen unter Verwendung des jeweils gleichen Cutoffs für alle Plattformen. Der Test hat eine kurze Bearbeitungszeit und lässt sich nahtlos in den Arbeitsablauf Ihres Labors integrieren. Mit seinem breiten Messbereich und seinen Kontrollen, die normale bis pathologische D-Dimer-Konzentrationen abdecken, erlaubt der INNOVANCE D-Dimer-Assay den Nachweis und die Überwachung von D-Dimer für eine Vielzahl von Patientenzuständen. Der Test bietet eine hohe Konsistenz von Charge zu Charge und unterstützt ein verbessertes Patientenmanagement und bessere Ergebnisse.



#### INNOVANCE D-Dimer Test Bestellinformationen

Bezeichnung	REF	SMN
Kleines Kit mit 150 Tests	OPBP03	10445979
Großes Kit mit 300 Tests	OPBP07	10445980
D-Dimer Verdünnungsmedium	OPBR03	10487039
Kontrollen	OPDY03	10446005

Die wirtschaftliche Testlösung für Labore jeder Größe sorgt für besseren Zugang zur Gesundheitsversorgung

- **Vollautomatisierter Test** mit systemübergreifender hoher Korrelation für kleine bis große Labore.
- **Validierte Anwendungen** für Atellica® COAG 360 und BCS® XP Systeme sowie Sysmex® CS-2500, CS-5100 und CA-600 Systeme, mit ausgezeichneter Korrelation und einem gemeinsamen Cutoff von 0,50 mg/l FEU.
- **Lange Stabilität nach dem Öffnen und im System** für den effizienten Gebrauch des Tests rund um die Uhr in Laboren aller Größen: 4 Wochen Stabilität nach dem Öffnen und systemspezifische Stabilität im System, z. B. 14 Tage für das Atellica COAG 360 System und 120 Stunden für Sysmex CS-2500 oder CS-5100 Systeme.
- **Verlängerte Stabilität der Kalibrationskurve** für weniger Arbeit im Labor. Für die Kalibrationskurve wurde eine Gültigkeit von bis zu 12 Monaten demonstriert.
- **Zwei getestete Kontrollen für beide Entscheidungsbereiche:** durchgängig im Normalbereich, unterhalb des Cutoffs (Kontrolle 1) oder oberhalb des Cutoffs im pathologischen Bereich (Kontrolle 2) mit einer Präzision von  $\leq 3,4\%$  VK auf dem Atellica COAG 360 System.

Prospektive Einzel- und multizentrische Studien in Europa, den USA und Asien haben bestätigt, dass der INNOVANCE D-Dimer-Assay TVT/LE mit hoher Sensitivität und Spezifität ausschließt.<sup>10-16</sup>

Siemens Healthineers unterstützt Gesundheitsversorger dabei, mehr zu erreichen: bei dem Ausbau der Präzisionsmedizin, der Neugestaltung der Gesundheitsversorgung, der Verbesserung der Patientenerfahrung und der Digitalisierung im Gesundheitswesen, ohne die all dies nicht möglich wäre.

Jeden Tag profitieren etwa 5 Millionen Patienten weltweit von unseren innovativen Produkten und Dienstleistungen aus den Bereichen der diagnostischen und therapeutischen Bildgebung, Labordiagnostik und molekularen Medizin sowie von unseren Angeboten in den Bereichen digitale Gesundheitservices und Krankenhausmanagement.

Wir sind eines der weltweit führenden Medizintechnikunternehmen mit über 120 Jahren Erfahrung und 18.000 Patenten. Mit unseren mehr als 50.000 engagierten Mitarbeitern in über 75 Ländern werden wir auch weiterhin die Innovation voranbringen und die Zukunft des Gesundheitswesens gestalten.

Atellica, BCS, INNOVANCE und alle assoziierten Marken sind Warenzeichen von Siemens Healthcare Diagnostics Inc. oder ihrer Tochtergesellschaften. Sysmex ist ein eingetragenes Warenzeichen der Sysmex Corporation. Alle anderen Warenzeichen und Marken sind Eigentum der jeweiligen Inhaber.

Die Produktverfügbarkeit kann von Land zu Land variieren und unterliegt unterschiedlichen regulatorischen Anforderungen. Wenden Sie sich bei Fragen zur Verfügbarkeit bitte an Ihren zuständigen Vertriebsmitarbeiter.

#### Literaturhinweise:

1. Bates SM. D-dimer assays in diagnosis and management of thrombotic and bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(7):673-82.
2. Lim W, Le Gal G, Bates SM, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2018;2(22):3226-56.
3. CLSI. Quantitative D-dimer for the Exclusion of Venous Thromboembolic Disease; Approved Guideline. CLSI document H59-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.
4. Suzuki K, Wada H, Imai H et al. A re-evaluation of the D-dimer cut-off value for making a diagnosis according to the ISTH overt-DIC diagnostic criteria: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 1442-4.
5. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol* 2020; 7: e575-82
6. Khalafallah A, Morse M, Al-Barzan A-M, et al. D-Dimer levels at different stages of pregnancy in Australian women: a single centre study using two different immunoturbidimetric assays. *Thromb Res.* 2012;130(3):e171-7.
7. Kessler P, et al. The reference ranges of D-dimer levels are different in pregnant women using various D-dimer assays. *JTH.* 2011;9(suppl. 2):592.
8. CAP CGL-A 2014-2019. ECAT D-Dimer 2014-2019. (Durchschnitt aus 68 Studienergebnissen aus den Antworten von 16.936 Teilnehmern über 6 aufeinanderfolgende Jahre für die quantitative Bestimmung von D-Dimer mit dem INNOVANCE D-Dimer-Assay. Ergebnisse angegeben in FEU.)
9. Daten basierend auf 63.549 Probenergebnissen (nicht charakterisiert) aus Laboren in neun verschiedenen Ländern (Deutschland, Südafrika, Österreich, Spanien und andere), fortlaufend entnommen von Januar bis Juli 2020.
10. Li J, Zhang F, Liang C, et al. The diagnostic efficacy of age-adjusted D-dimer cutoff value and pretest probability scores for deep venous thrombosis. *Clin Appl Thromb Hem.* 2019;25:1-7.
11. Parry AP, Chang AM, Schellong SM, et al. International, multicenter evaluation of a new D-dimer assay for the exclusion of venous thromboembolism using standard and age-adjusted cut-offs. *Thromb Res.* 2018;166:63-70.
12. Farm M, Siddiqui AJ, Onelöv L, et al. Age-adjusted D-dimer cut-off leads to more efficient diagnosis of venous thromboembolism in the emergency department: a comparison of four assays. *JTH.* 2018;16:866-75.
13. Oude Elferink RFM, Loot AE, van de Klashorst CGJ, et al. Clinical evaluation of eight different D-dimer tests for the exclusion of deep venous thrombosis in primary care patients. *Scand J Clin Lab Invest.* 2015;75(3):1-9.
14. Mullier F, Vanpee D, Jamart J, et al. Comparison of five D-dimer reagents and application of an age-adjusted cut-off for the diagnosis of venous thromboembolism in emergency department. *Blood Coag Fibrinol.* 2014;25:309-15.
15. Roggenbuck L, Dörner K. Comparative evaluation of different D-dimer assays for exclusion of venous thromboembolism in a clinical routine setting. *J Lab Med.* 2008;32(3):177-81.
16. De Moerloose P, Palareti G, Aguilar C, et al. A multicenter evaluation of a new quantitative highly sensitive D-dimer assay for exclusion of venous thromboembolism. *Thromb Hemost.* 2008;100:505-12.

#### Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH  
Henkestr. 127  
91052 Erlangen, Germany  
Phone: +49 9131 84-0  
siemens-healthineers.com

#### Legal Manufacturer

Siemens Healthcare Diagnostics  
Products GmbH  
Laboratory Diagnostics  
Emil-von-Behring-Straße 76  
35041 Marburg, Deutschland

#### Local Contact Information

Siemens Healthcare GmbH  
Ludwig-Erhard-Straße 12  
65760 Eschborn, Germany  
Phone: +49 6196 7713-1111  
siemens-healthineers.com/de/  
laboratory-diagnostics

**VIII. Eidesstattliche Erklärung**

---

Ich versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit ist noch nicht veröffentlicht und ist in gleicher oder ähnlicher Weise noch nicht als Studienleistung zur Anerkennung oder Bewertung vorgelegt worden. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

---

Ort und Datum

---

Maximilian Erdmann

## **IX. Thesen**

### **These 1**

---

Die Referenzwerte von S100B und GFAP im Serum fallen bei Säuglingen höher aus als bei Kindern oder Erwachsenen.

### **These 2**

---

Normwertige Konzentrationen von S100B, GFAP oder D-Dimeren im Serum schließen ein SHT mit Risiko für Sekundärkomplikationen (SHT+) mit einem hohen negativen Vorhersagewert aus.

### **These 3**

---

Die Kombination mehrerer Biomarker zu einem Panel erhöht die Sicherheit, mit der ein SHT+ ausgeschlossen werden kann.

## **X. Danksagung**

---

Ich möchte mich zunächst bei meinem Doktorvater, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Gerhard Stuhldreier, für die Betreuung dieser Arbeit sowie die freundliche Hilfe und Unterstützung bedanken. Insbesondere der konstruktive Austausch und die regelmäßigen Gespräche waren eine große Hilfe für mich und haben mich stets positiv beeinflusst und ermutigt.

Besonderer Dank gilt außerdem Dr. med. Carsten Müller, Dr. med. Maike Mohr und allen weiteren Mitarbeitern der Abteilung für Kinderchirurgie der Universitätsmedizin Rostock, ohne welche die Aufnahme und Versorgung der Säuglinge rund um die Uhr nicht möglich gewesen wäre.

Weiterhin möchte ich mich herzlich bei Univ.-Prof. Dr. med. Michael Walter, Dr. rer. nat. Manuela Bastian, Juliane Mensch sowie dem gesamten Team des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Rostock für die fachliche Unterstützung und ein stets offenes Ohr bei technischen Fragen meinerseits danken.

Vielen Dank an PD Dr. habil. Änne Glass und Frank Weber, welche mir halfen, die Methodologie dieser Studie zu entwickeln und die Korrektheit meiner statistischen Überlegungen überprüften.

Ich möchte auch meinen Eltern danken, welche mich in meinem akademischen Werdegang und in der Realisierung dieser Dissertation immens unterstützten. Großer Dank geht an Renée Hain für ihre stetige Geduld und emotionale Unterstützung sowie Bodil Dirkers für ihr kompetentes und rettendes Zeitmanagement.

Zum Abschluss gilt mein größter Dank Frau Dr. med. Nadja Apelt, welche mich nicht nur intellektuell und fachlich, sondern auch persönlich im gesamten Werdegang dieser Dissertation unterstützt hat und mit Geduld, Empathie und Kompetenz half Engpässe zu überwinden.

## **XI. Tabellarischer Lebenslauf**

### **Persönliche Daten**

---

Vorname: Maximilian  
 Nachname: Erdmann  
 Geburtsdatum: 21.01.1991  
 Geburtsort: Lüneburg  
 Familienstand: Ledig

### **Bildungsweg**

---

2002 – 2009 Besuch des Wilhelm Raabe Gymnasiums in Lüneburg  
     07/2009 Erreichen der Allgemeinen Hochschulreife  
 2010 – 2016 Besuch der Rijksuniversiteit Groningen in den Niederlanden  
     07/2013 Abschluss des Bachelor of Science: Psychology  
     03/2016 Abschluss des Research Master of Science: Behavioural and  
                     Social Sciences  
 seit 2016 Besuch der Universitätsmedizin Rostock  
     09/2018 Bestehen des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung  
     04/2019 Beginn der Dissertation in der Kinderchirurgischen  
                     Abteilung der Universitätsmedizin Rostock unter der  
                     Leitung von Univ.-Prof. Dr. med Gerhard  
 Stuhldreier  
     10/2021 Bestehen des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung  
     11/2021 Beginn des Praktischen Jahres

### **Publikationen**

---

DIETZ, H. P., M. ERDMANN und K. L. SHEK, 2011. Mesh contraction: myth or reality? American Journal of Obstetrics and Gynecology [online]. Bd. 204, Nr. 2, S. 173.e1-173.e4. DOI 10.1016/j.ajog.2010.08.058. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937810011130>  
 DIETZ, H. P., M. ERDMANN und K. L. SHEK, 2012. Reflex contraction of the levator ani in women symptomatic for pelvic floor disorders. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology [online]. Bd. 40, Nr. 2, S. 215–218. DOI 10.1002/uog.11087. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/uog.11087>

HASE, A., M. ERDMANN, V. LIMBACH und G. HASLER, 2022. Analysis of recreational psychedelic substance use experiences classified by substance. *Psychopharmacology* [online]. DOI 10.1007/s00213-022-06062-3. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06062-3>

## **XII. Geplante Publikation**

---

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind noch nicht schriftlich veröffentlicht, sie wurden jedoch im September 2021 auf dem 22. European Paediatric Surgeons' Association (EUSPA) Kongress in Athen vorgestellt. Eine Publikation wird angestrebt und steht bereits unter Revision.