

Hjerneskademarkøren S100B kan mindske brugen af computertomografi ved lette hovedtraumer – sekundærpublikation

1. reservelæge Jacob Bertram Springborg, læge Johan Undén, professor Tor Ingebrigtsen & professor Bertil Romner

Rigshospitalet, Neurokirurgisk Klinik

Resume

Risikoen for komplikationer efter et let hovedtraume er lav, men da disse er potentielt livstruende, sker der i dag en betydelig overdiagnostik. Computertomografi (CT) eller indlæggelse med henblik på observation er den aktuelle anbefaling, men begge muligheder har ulemper. Kliniske studier har vist, at hjerneskademarkøren S100B har en mulig plads i diagnostikken. Specificiteten af S100B er lav, men en høj sensitivitet resulterer i en klinisk anvendelig høj negativ prædiktiv værdi. Brugen af S100B vil kunne mindske anvendelsen af CT eller indlæggelse med henblik på observation med over 30%.

I Danmark behandler alle sygehuse med akutmodtagelse patienter med hovedtraumer. Disse traumer er årsag til betydelig mortalitet og morbiditet og er den vigtigste årsag til død hos yngre mennesker [1]. Lette hovedtraumer (*mild head injury*), ofte benævnt »commotio cerebri« eller »hjernerystelse«, udgør op til 95% af hovedtraumerne [1]. Hos disse patienter anbefales i dag computertomografi (CT) eller indlæggelse mhp. observation [1]. Retningslinjerne er valideret mhp. sikkerhed og sundhedsøkonomiske forhold, men er ofte blevet kritiseret og bygger på en potentiel usikker patientanamnese og objektiv undersøgelse. Flere nyere studier har vist, at proteinet S100B kan have en plads i udredningen af disse patienter [2-7].

Definition af lettere hovedtraume

Der findes flere klassifikationer af hovedtraumer, men alle har

til hensigt at stratificere risikoen for intrakranielle komplikationer. Disse komplikationer er kun klinisk relevante, hvis de kræver specifik behandling – dvs. i første omgang neurokirurgisk intervention. De mildeste hovedtraumer, ofte benævnt »minimale hovedtraumer«, indebærer ingen risiko for relevante intrakranielle komplikationer, mens »middelsvære og svære hovedtraumer« har en betydelig komplikationsrisiko [1]. Mellem disse grupper findes »lette hovedtraumer«, hvor risikoen for betydelige intrakranielle komplikationer er lav, men da disse sjældne komplikationer er potentielt livstruende, sker der i dag en betydelig overdiagnostik.

De fleste definitioner af lette hovedtraumer inkluderer en kortere periode med bevidsthedstab og/eller amnesi, samt et nedsat bevidsthedsniveau. I 1995 publicerede *Stein & Spettell* deres klassifikation af hovedtraumepatienter, der er baseret på 25.000 patienter, hvor *Glasgow Coma Scale* (GCS) 14-15 indgik i kriterierne for et let hovedtraume. Denne klassifikation er brugbar, idet de patienter, der efter denne klassifikation havde et let hovedtraume, havde en lav, omend ikke betydningsløs risiko for relevante intrakranielle komplikationer (2,5% risiko for akut behov for neurokirurgisk intervention). Definitionen fra *Stein & Spettell* indgår i Skandinavisk Neurotraumekomites retningslinjer for behandling af patienter med hovedtraume [1].

Nuværende visitationskriterier

Retningslinjer vedrørende udredning af patienter ved hjælp af en klinisk test er altid en balance mellem sensitivitet og specificitet og – mere klinisk relevant – positiv prædiktiv værdi (PPV) og negativ prædiktiv værdi (NPV). Behovet for høj PPV (og dermed lavere NPV) eller høj NPV (og dermed lavere PPV) beror på sygdommens natur. Hos den aktuelle patientgruppe er der behov for en høj NPV, så man med høj sikkerhed kan udelukke intrakranielle komplikationer. Dette medfører en lavere PPV, hvilket i klinisk praksis indebærer en beregnet overdiagnostik. Denne overdiagnostik må inden for rimelige grænser accepteres for at opnå målet om ikke at overse potentielt livstruende komplikationer. Risikoen for disse komplikationer er lav efter et let hovedtraume; i litteraturen er den ca. 1% for neurokirurgiskkrævende intrakranielle komplikationer og 5-10% for patologiske CT-fund [1, 8].

Et klinisk relevant problem i akutmodtagelsen af patienter med lette hovedtraumer er, om man skal foretage CT af cerebrum, om disse patienter bør indlægges til observation, eller om de kan udskrives. Skandinavisk Neurotraumekomites ret-

Forkortelser

CCHR = *Canadian CT Head Rule*
 CHIP = *CT in Head Injured Patients*
 CT = Computertomografi
 GCS = *Glasgow Coma Scale*
 NOC = *New Orleans Criteria*
 NPV = Negativ prædiktiv værdi
 PPV = Positiv prædiktiv værdi

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

ningslinjer er, at patienterne skal gennemgå CT af cerebrum, og at patienten kan udskrives med vejledning, såfremt skanningen er normal [1]. Indlæggelse til observation er andetvalg, da dette er mere resursekrævende personale- og omkostningsmæssigt og rent klinisk ikke er bedre end CT. Da komplikationsfrekvensen efter lette hovedtraumer er lav, indebærer de aktuelle retningslinjer, at flertallet af CT'erne er normale.

Mindre børn er ofte vanskelige at vurdere klinisk. CT og overvågning på afdelingen kan også indebære praktiske vanskeligheder. Strålingshygiejneaspektet er vigtigt og er blevet endnu mere aktuelt efter rapporter om skadelige seneffekter af CT hos mindre børn. Lette hovedtraumer hos denne patientgruppe bør derfor håndteres efter tilpassede retningslinjer med en strengere CT-indikation og lavere stråledosis.

Nyere forslag til retningslinjer

For at mindske antallet af CT'er og indlæggelser mhp. observation har flere grupper forsøgt at videreudvikle eksisterende retningslinjer. Baseret på anamnese og klinisk undersøgelse findes f.eks. *CT in Head Injured Patients* (CHIP) [8], *Canadian CT Head Rule* (CCHR) [9] og *New Orleans Criteria* (NOC) [10]. I teorien kan disse retningslinjer med høj sikkerhed identificere patienter med klinisk relevante intrakranielle komplikationer og dermed reducere anvendelse af CT med 23-46%. I en omfattende vurdering noteredes det dog, at 10% af lægerne anså CCHR og NOC for ubehagelige at applicere på visse patienter, og at 5% af lægerne misforstod retningslinjerne, så de ikke bestilte CT, når det var indiceret. Retningslinjer har endvidere generelt begrænset effekt på lægers håndtering af patienter, specielt når disse baseres på subjektive parametre som anamnese og klinisk vurdering. Endelig er 30-50% af patienter med hovedtraume påvirkede af ethanol, hvilket yderligere komplicerer anamneseoptaget, den klinisk undersøgelse og videre håndtering af patienten.

Hjerneskademarkører

Blodprøver anvendes klinisk til at diagnosticere sygdomme med eller bedømme sandsynlighed for sygdom. Selv om de ikke kan erstatte den kliniske vurdering af patienten, kan blodprøver tilføre et objektive supplement til patientudredningen. Velkendte eksempler på sådanne blodprøver er D-dimer ved venøs tromboemboli, kreatinkinase ved muskel-

skade, alaninamnotransferase ved leverskade og troponin ved myokardieiskæmi. I dag findes der ingen markører for hjerneske i rutinemæssig klinisk brug.

S100B er et protein, der hovedsageligt dannes i hjernens støttevæv (glia-celler), og proteinet kan lække via blod-hjernebarrieren ved hjerneske [2-7]. S100B findes i lave koncentrationer hos raske personer (øvre 95%-referenceinterval 0,10 mikrogram/l), fremkommer hurtigt i blodet efter et hovedtraume og har en kort halveringstid på 30-90 minutter [7]. Muligheden for at anvende S100B ved visitationen af patienter med lette hovedtraumer er beskrevet siden 1996 [7].

Seks studier, som indbefattede næsten 2.000 prospektivt inkluderede patienter, hvor S100B er anvendt til visitation af patienter med lette hovedtraumer, har vist, at S100B kan anvendes til at selekttere patienter, som ikke behøver CT eller indlæggelse (3-8). NPV (med S100B < 0,10 mikrogram/l inden tre timer efter traumet) er over 99,5% for alle patologiske CT-fund og 100% for klinisk relevante CT-fund med behov for neurokirurgisk intervention (Tabel 1). Ved hjælp af S100B kan man teoretisk reducere CT-anvendelsen med over 30% med uændret patientsikkerhed. Disse tal er sammenlignelige – om ikke bedre – end de tidligere nævnte nyere kliniske retningslinjer (Tabel 2). S100B er desuden fri for subjektive tolkningsfejl og påvirkes ikke af alkoholindtag ved hovedtraume [6].

En praktisk anvendelig biomarkør kræver analysemulighed hele døgnet samt hurtig analysesvartid. I dag findes appa-

Tabel 1. Validiteten af S100B som biomarkør for hjerneske ved lette hovedtraumer. Sammenfatning af seks kliniske studier og beregnet sensitivitet, specificitet, positiv prædiktiv værdi og negativ prædiktiv værdi for alle positive computertomografiske fund. I parentes vises værdierne for klinisk relevante computertomografiske fund.

| S100B, mikrogram/l | Computertomografi | | | beregnete værdier |
|--------------------|--------------------|------------|----------|--|
| | positiv, n | negativ, n | i alt, n | |
| ≥ 0,10 | 161 | 1.173 | 1.334 | |
| < 0,10 | 3 ^a (0) | 621 (624) | 624 | |
| I alt | 164 | 1.794 | 1.958 | PPV = 12% NPV > 99,5% (100%) Sens = 98% (100%) Spec = 35% |

Sens = sensitivitet; spec = specificitet; se i øvrigt forkortelsesboksen.

a) En minimal traumatisk subaraknoidalblødning, en ukompliceret kraniefraktur og en lille kontusionsblødning.

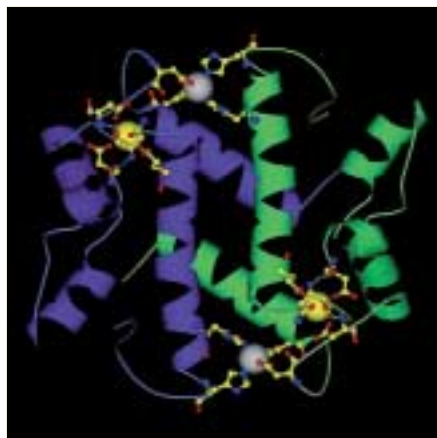
Tabel 2. Sammenligning af forskellige metoder til mindskning af brugen af computertomografi hos patienter med lette hovedtraumer. Tabellen viser sensitivitet, specificitet, positiv prædiktiv værdi og negativ prædiktiv værdi for klinisk relevante komplikationer og alle patologiske computertomografiske fund. S100B er sammenlignelig eller bedre end tidligere publicerede kliniske retningslinjer.

| Metode | GCS | CT-reduktion, % | Klinisk relevante komplikationer, % | | | | Patologiske computertomografiske fund, % | | | |
|----------|-------|-----------------|-------------------------------------|-----|------|------|--|-----|------|------|
| | | | NPV | PPV | Sens | Spec | NPV | PPV | Sens | Spec |
| CCHR [9] | 13-15 | 46 | 99,7 | 15 | 98 | 50 | – | – | – | – |
| NOC [10] | 15 | 23 | – | – | – | – | 100 | 8 | 100 | 25 |
| CHIP [8] | 14-15 | 30 | 100 | 8 | 100 | 30 | 98,5 | 10 | 94 | 32 |
| S100B | 14-15 | 32 | 100 | 12 | 100 | 98 | 99,5 | 12 | 98 | 35 |

Sens = sensitivitet; Spec = specificitet; se i øvrigt forkortelsesboksen.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Model af et S-100-protein.



ratur til S100B-analyse på de fleste danske hospitaler. Analysetiden for S100B er 30-45 minutter, hvortil kommer tid til transport og prøvehåndtering. Dette svarer til en veletableret blodprøve som C-reaktivt protein. S100B, der er bestilt som akutprøve, koster ca. 150-200 kr., mens en CT koster 1.500-2.000 kr. og et døgn observation 5.000-7.000 kr. Den potentielle sundhedsøkonomiske gevinst er åbenbar.

Specificiteten af S100B er lav. Høje koncentrationer af S100B er påvist ved knoglefrakturer og multitraumer uden påviselig hjerneskade [7], hvilket begrænser den PPV (Tabel 1).

S100Bs evne til at identificere patienter med epidural blødning er blevet betvivlet, da disse patienter i den tidlige fase ikke behøver at have parenkymskade. Alle patienter med

epidurale blødninger i de refererede studier har dog haft S100B > 0,10 mikrogram/l. Blandt de næsten 2.000 patienter havde totalt set kun tre patienter med patologiske CT-fund S100B < 0,10 mikrogram/l, og ingen af disse patienter behøvede neurokirurgisk intervention (en minimal traumatisk subaraknoidalblødning, en lille traumatisk kontusionsblødning og en ukompliceret kraniefaktur). Ingen af disse skader ville blive regnet for klinisk relevante efter CCHR-klassifikationen [9]. Således er S100B's følsomhed for hjerneskade høj, og S100B har i et studie faktisk vist højere sensitivitet for hjerneskade end CT [7].

På grund af de tidligere nævnte problemer omkring håndteringen af børn er der behov for nye objektive vurderingsredskaber hos denne patientgruppe. Børn har højere normal-koncentrationer af S100B i blodet end voksne [7], hvilket vil indebære højere afskæringsgrænser, og området er ikke studeret i samme grad som hos voksne. Vi har derfor initieret studier af hjerneskademarkører hos børn, hvor også muligheden for at analysere S100B i kapillærblod undersøges.

Andre hjerneskademarkører er blevet undersøgt efter hovedtraume. Neuronspecifik enolase har ikke vist sig tilstrækkelig pålidelig [6]. *Glial Fibrillary Acidic Protein* har derimod stort potentiale på grund af høj sensitivitet og specificitet, men flere studier er nødvendige. Også andre hjerneskademarkører bliver undersøgt, og et muligt resultat er et panel af prøver, som det kendes fra lever og hjerte. Yderligere vil anvendelse af proteomanalyse med stor sandsynlighed identificere endnu ikke erkendte markører, ligesom det formentligt i fremtiden vil blive muligt at skelne mellem forskellige typer af hjerneskade ud fra både et anatomisk og funktionelt synspunkt.

Konklusion

Prospektive studier af patienter med lette hovedtraumer viser, at klinisk vurdering suppleret med hjerneskademarkøren S100B kan selekttere patienter, som ikke behøver CT eller indlæggelse. Teoretisk kan man mindske behovet for CT eller indlæggelse med over 30%, hvilket har væsentlige sundhedsøkonomiske fordele.

Korrespondance: *Jacob Bertram Springborg*, Neurokirurgisk Klinik, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: jacob.springborg@rh.regionh.dk

Antaget: 4. oktober 2008
Interessekonflikter: Ingen

This article is based on a study first reported in *Läkartidningen* 2008;105:1846-9.

En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

- Romner B, Ingebrigtsen T, Kock-Jensen C. Scandinavian guidelines for management of head injuries. Evidence-based management of minimal, mild and moderate head injuries. *Ugeskr Læger* 2000;162:3839-45.
- Muller K, Townend W, Biasca N et al. S100B serum level predicts computed tomography findings after minor head injury. *J Trauma* 2007;62:1452-6.
- Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer KJ et al. Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study. *Shock* 2006;25:446-53.

Faktaboks

Risikoen for akutte klinisk relevante intrakranielle komplikationer efter lette hovedtraumer er lav.

Da disse sjældne komplikationer er potentielt livstruende, sker der i dag en betydelig overdiagnostik i udredningsfasen.

Trods flere store prospektive studier er der fortsat uenighed om, hvordan patienter med lette hovedtraumer skal håndteres.

De to primære udredningsmuligheder – computertomografi og klinisk observation – har begge ulemper.

En blodprøve med bestemmelse af hjerneskademarkøren S100B kan sammen med klinisk undersøgelse med høj sikkerhed identificere patienter, som ikke behøver computertomografi eller indlæggelse.

Ved hjælp af S100B kan computertomografi eller indlæggelse efter lette hovedtraumer reduceres med over 30%, hvilket har åbenlyse sundhedsøkonomiske fordele.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

- Poli-de-Figueiredo LF, Biberthaler P, Simao FC et al. Measurement of S100B for risk classification of victims sustaining minor head injury – first pilot study in Brazil. *Clinics* 2006;61:41-6.
- Biberthaler P, Mussack T, Wiedemann E et al. Evaluation of S-100b as a specific marker for neuronal damage due to minor head trauma. *World J Surg* 2001;25:93-7.
- Mussack T, Biberthaler P, Kanz KG et al. Immediate S-100B and neuron-specific enolase plasma measurements for rapid evaluation of primary brain damage in alcohol-intoxicated, minor head-injured patients. *Shock* 2002; 18:395-400.
- Ingebrigtsen T, Romner B, Marup-Jensen S et al. The clinical value of serum S-100 protein measurements in minor head injury: a Scandinavian multicentre study. *Brain Inj* 2000;14:1047-55.
- Smits M, Dippel DW, Steyerberg EW et al. Predicting intracranial traumatic findings on computed tomography in patients with minor head injury: the CHIP prediction rule. *Ann Intern Med* 2007;146:397-405.
- Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *Lancet* 2001;357:1391-6.
- Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ et al. Indications for computed tomography in patients with minor head injury. *N Engl J Med* 2000;343:100-5.

Betydning af opholdstid og antal flytninger på asylbørns psykiske helbred – sekundærpublikation

Cand.scient.san.publ. Signe Smith Nielsen,
læge Marie Nørredam,
psykosocial konsulent Karen Louise Christiansen,
lektor Carsten Obel, lektor Jørgen Hilden &
professor Allan Krasnik

Københavns Universitet, Institut for Folkesundhedsvidenskab,
Afdeling for Sundhedstjenesteforskning

Resume

Blandt 4-16-årige asylbørn, der var bosiddende på Dansk Røde Kors' asylcentre i 2006, undersøgte vi det psykiske helbred i relation til opholdstid og antal flytninger. Til vurdering af psykisk helbred anvendtes *Strengths and Difficulties Questionnaire*. Vi fandt, at børn, der havde været asylsøgende i mere end et år, havde øget risiko for psykiske problemer (oddsratio 5,5; 95%-konfidensinterval 1,8-16,3). Fire eller flere flytninger i asylsystemet var også forbundet med en højere risiko for psykiske problemer (oddsratio 3,0; 1,4-6,7).

Asylbørn er ikke kun belastede af konfliktrelaterede oplevelser før migration. I løbet af asylprocessen kan organisatoriske forhold i modtagerlandet også påvirke deres psykiske helbred [1-3]. Især langvarige ophold i asylsystemet har vist sig at have betydning for det psykiske helbred for både børn og voksne [3-4]. Imidlertid er der kun sparsom viden om betydningen af forskellige organisatoriske faktorer i asylsystemet for asylbørns psykiske helbred [1, 3].

I de danske asylcentre blev den gennemsnitlige opholdstid tredoblet fra 2001 til 2005 (fra 313 dage til 927 dage i sammenlignelige tal) [5], og blandt de asylansøgende børn var der et stigende antal, der henvistes til psykologisk behandling [5]. Formålet med undersøgelsen var at udforske sammenhængen mellem opholdstid og antallet af flytninger i asylsystemet og asylbørns psykiske helbred, idet der allerede er publiceret data i Ugeskriftet angående asylbørns psykiske helbred i Danmark [6].

Materiale og metoder

Materiale

Undersøgelsen omfattede alle forældreledsagede 4-16-årige asylsøgende børn, der var bosiddende på Dansk Røde Kors' asylcentre i oktober-december 2006. Ud af 260 børn modtog vi besvarelser for 246 børn (95%): 239 pædagog- og lærerbesvarede spørgeskemaer (92%), der var suppleret af selvrappor-tering fra 88 af de 11-16-årige (79%).

Metoder

Til vurdering af psykisk helbred i dette tværnsnitstudie anvendtes *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ), som kan påvise børnepsykiatrisk lidelse med god specificitet og sensitivitet [7, 8].

SDQ består af 25 udsagn om barnets adfærd, der er opdelt på fem subskalaer samt tillægsspørgsmål om overordnet belastning. Som mål for psykisk helbred anvendte vi det samlede udfaldsmål psykopatologi, som er beregnet ved en anbefalet algoritme, der er baseret på en kombination af fire ud af de fem subskalaer samt den overordnede belastning [9]. Her-



Fotograf: Mikkel Østergaard.