

Biomarkers bij licht traumatisch hoofdletsel

Biomarkers in mild traumatic brain injury

G. Hageman¹, J. Nihom¹, M.E. de Koning², J. van der Naalt³

SAMENVATTING

In de diagnostiek van licht traumatisch hoofdletsel (LTH) op de afdeling Spoedeisende Hulp zijn vooral het neurologisch onderzoek en de CT-scan van de hersenen van belang. Biomarkers worden in Nederland niet standaard gebruikt, hoewel meerdere zijn onderzocht om intracraniele complicaties na een LTH te voorspellen. In Scandinavische traumarichtlijnen is S-100 β als biomarker opgenomen. In dit artikel wordt de waarde van dit gliale eiwit bij de diagnostiek van LTH bij volwassenen beschreven, evenals de rol van 'glial fibrillary acidic protein' (GFAP), 'ubiquitin c-terminal hydrolase' (UCH-L1), tau en 'neurofilament light'. Lage concentraties van S-100 β , GFAP en UCH-L1 voorspellen nauwkeurig een niet-afwijkende CT-scan. Klinische toepassing van deze biomarkers zou kunnen leiden tot een reductie van het aantal CT-scans. Het is daarom aan te bevelen dat biomarkers worden opgenomen in een revisie van de richtlijn 'Opvang van patiënten met licht traumatisch hoofd/hersenletsel'. Hoge waarden van GFAP en UCH-L1 kunnen mogelijk intracraniele complicaties voorspellen, maar daarvoor is het bewijs nog onvoldoende.

(TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIR 2019;120(3):111-7)

SUMMARY

Clinical neurological investigation and brain CT scanning in the Emergency Department are most important in the assessment of patients with mild traumatic brain injury (mTBI). In the Netherlands biomarkers are not used routinely. However, several biomarkers have been investigated in predicting intracranial complications after mTBI. Specifically, the glial protein S-100 beta is part of the Scandinavian guidelines of traumatic brain injury. In this paper we review the results of S-100 beta, glial fibrillary acidic protein (GFAP), ubiquitin c-terminal hydrolase (UCH-L1), tau and neurofilament light in the assessment of patients with mTBI. Low values of S-100 beta, GFAP and UCH-L1 accurately predict a normal brain CT-scan in mTBI. Clinical application could lead to a reduction of the number of CT-scans. We therefore recommend these biomarkers to become part of the upcoming revision of the Dutch guideline for mild traumatic brain injury. High values of GFAP and UCH-L1 may predict intracranial complications, although there is still insufficient evidence.

INLEIDING

In de diagnostiek van licht traumatisch hoofdletsel (LTH) zijn vooral het neurologisch onderzoek en de CT-scan van de hersenen van belang.¹ Voor de diagnose LTH worden de criteria van de Nederlandse richtlijn 'Opvang van patiënten met licht traumatisch hoofd/hersenletsel' gebruikt, te weten:

1) Glasgow Coma Scale (GCS)-score van 13-15, 2) indien posttraumatisch bewustzijnsverlies, maximaal 30 minuten, 3) indien posttraumatische (anterograde) amnesie, maximaal 24 uur.¹ In de jaren na de introductie van deze richtlijn (2010) bleek het aantal CT-scans, maar ook het aantal opnames sterk toe te nemen.² Dit heeft als nadeel onno-

¹neuroloog, Medisch Spectrum Twente, ziekenhuis Enschede, ²aios neurologie, Medisch Spectrum Twente, ³neuroloog, UMC Groningen.

Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. G. Hageman, neuroloog, Medisch Spectrum Twente, Postbus 50000, 7500 KA Enschede, tel.: 053 487 20 00, e-mail-adres: G.Hageman6@kpnplanet.nl

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: biomarkers, CT-scan, intracraniele complicaties, licht traumatisch hoofdletsel.

Keywords: biomarkers, CT, intracranial complications, mild traumatic brain injury.

ONTVANGEN 24 JANUARI 2019, GEACCEPTEERD 14 MAART 2019.

TABEL 1. Overzicht van de normale en afwijkende serumwaarden van de verschillende biomarkers na licht traumatisch hoofdletsel.

Biomarker	Te bepalen binnen tijd na trauma	Referentiewaarden	Afkappunt negatieve CT-scan	NPV (%)	Referenties
S-100 β	<3 uur	0,05-0,10 $\mu\text{g/l}$	0,10-0,11 $\mu\text{g/l}$	99	6,7,17,27,28,30
GFAP	<6 uur	0,02-0,35 $\mu\text{g/l}$	0,35 $\mu\text{g/l}$	99,6*	6,7,8,17,39
UCH-L1	<24 uur	0,03-0,09 $\mu\text{g/l}$	0,09 $\mu\text{g/l}$	99,6*	6,7,8,19,23
Tau	<24 uur	0,06-22,0 ng/l	n.b.	n.b.	21,36
NFL	<48 uur	1,80-13,0 ng/l	n.b.	n.b.	11,22,53

*GFAP='glial fibrillary acidic protein', UCH-L1='ubiquitin c-terminal hydrolase', NFL='neurofilament light', n.b.=niet bekend, NPV=negatief voorspellende waarde (niet-afwijkende CT-scan), *= GFAP in combinatie met UCH-L1*

dig gebruik van dure diagnostische middelen, langere doortijden op de afdeling Spoedeisende Hulp (SEH) en stralingsbelasting voor de patiënt. Bij meer dan 80% van de patiënten met LTH op een SEH wordt nu een CT-scan verricht.³ Biomarkers, te bepalen bij binnenkomst op de SEH, kunnen mogelijk de ernst van LTH inschatten en daarmee het aantal CT-scans reduceren. Een specifieke biomarker, vergelijkbaar met troponine en CK-MB in serum bij een acute hartaandoening, wordt in Nederland echter niet standaard gebruikt.

In dit artikel wordt de negatief en positief voorspellende waarde van het gliale eiwit S-100 β , 'glial fibrillary acidic protein' (GFAP), 'ubiquitin c-terminal hydrolase' (UCH-L1), tau en 'neurofilament light' (NFL) voor CT-afwijkingen van patiënten met LTH besproken.

BIOMARKERS VOOR LTH

Er bestaan verscheidene kandidaat-biomarkers voor LTH, zoals het gliale eiwit S-100 β , GFAP, UCH-L1, tau en NFL. Reeds in de jaren 80 en 90 van de vorige eeuw verschenen de eerste studies naar S-100 β , de bèta-subunit van een calciumbindend eiwit dat zich onder andere bevindt in gliacellen en astrocyten van het centrale zenuwstelsel, maar ook in chondrocyten.⁴ Na een hoofdtrauma met beschadiging van de bloed-hersenbarrière komt S-100 β in de bloedcirculatie. S-100 β is in een lage concentratie tot 0,10 $\mu\text{g/l}$ aantoonbaar bij gezonde personen, maar deze concentratie stijgt snel na een hoofdtrauma en bij extracraniale fracturen. Het heeft een halfwaardetijd van 3-12 uur; de bepaling moet bij voorkeur binnen 3 uur na het trauma plaatsvinden. Deze bepaling is eenvoudig en de uitslag kan binnen 30 minuten bekend zijn. De waarde wordt niet beïnvloed door alcoholgebruik.⁵ In Tabel 1 staan de referentiewaarden van de verschillende biomarkers weergegeven.^{6,7}

GFAP is een monomeer filamenteiwit en een belangrijk onderdeel van het astroglia-cytoskelet. Het komt voor in zowel de witte als grijze stof en is een specifiekere marker voor hersenletsel dan S-100 β . UCH-L1 is een cytoplasmatisch

enzym dat betrokken is bij het metabolisme van ubiquitine in neuronen. Dit is eveneens een specifieke biomarker en wordt vaak toegepast in combinatie met GFAP.⁸

Tau is een microtubuligeassocieerd eiwit. Het komt vooral voor in dunne, ongemyeliniseerde axonen van corticale interneuronen en wordt beschouwd als biomarker van axonale en neuronale schade in de grijze stof.⁹ Zowel onder fysiologische als pathologische omstandigheden wordt tau gefosforyleerd tot p-tau. Na een hoofdtrauma wordt het tau-eiwit door proteolyse gekleefd en dit 'cleaved tau' (c-tau) komt in serum en liquor. Onder andere vanwege de rol die p-tau speelt bij de ziekte van Alzheimer, is het een van de meest onderzochte biomarkers in de liquor.⁹

Een andere biomarker voor axonale schade is NFL, dat in tegenstelling tot tau juist voorkomt in groter kaliber gemyeliniseerde subcorticale axonale vezels.¹⁰ Bij American-footballspelers bleek het gehalte NFL in serum verhoogd.¹¹ In studies bij LTH-patiënten worden eveneens verhoogde tau- en NFL-waarden in de liquor gevonden, hoewel de concentratie van NFL veel meer toeneemt dan die van tau. Dat zou erop kunnen wijzen dat langere subcorticale gemyeliniseerde axonen bij een hoofdtrauma meer worden aangedaan dan de dunnere corticale axonen.^{10,12}

Na de eerste internationale ervaringen met biomarkers zijn er vele Nederlandse studies uitgevoerd. Eerst werd de waarde van biomarkers onderzocht bij neurodegeneratieve aandoeningen en bij gliomen.^{13,14} Later werd ook de rol bij traumatisch hoofdletsel onderzocht, met de nadruk op het voorspellen van intracraniale complicaties.¹⁵⁻¹⁷ Lage concentraties van S-100 β , GFAP en UCH-L1 lijken zeer nauwkeurig een niet-afwijkende CT-scan van de hersenen te voorspellen.^{18,19}

S-100 β wordt routinematig gebruikt in Scandinavische en Franse traumacentra en is opgenomen in Scandinavische traumarichtlijnen. Door toepassing van deze biomarkers bij LTH zou het aantal CT-scans met circa 30% kunnen worden verminderd.¹⁸ In de Verenigde Staten en Zweden worden tau- en NFL-waarden in plasma toegepast om te beoordelen

op welke termijn sporters na een hoofdletsel (ijshockey, American football, boksen) weer kunnen spelen; verhoogde waarden vormen een argument tegen vervroegde terugkeer.²⁰⁻²² GFAP en UCH-L1 hebben mogelijk voorspellende waarde voor de noodzaak tot een neurochirurgische interventie na LTH.^{23,24} Deze eigenschappen faciliteren het gebruik van deze biomarkers in de toekomst op Nederlandse SEH's.

BETEKENIS VAN EEN LAGE CONCENTRATIE BIOMARKERS

Van de LTH-patiënten die de SEH bezoeken heeft minder dan 10% traumatische intracraniele afwijkingen. Neurochirurgisch ingrijpen is bij minder dan 1% noodzakelijk. Bij een recente wijziging van de LTH-richtlijn wordt gewezen op het triviale trauma, waarvoor geen CT-scan noodzakelijk is. Deze aanpassing moet het sterk toegenomen aantal CT-scans verminderen.²

De vraag is of het gebruik van biomarkers voor een verdere reductie kan zorgen. In een Franse studie bij 1.560 LTH-patiënten van 15 jaar en ouder werden bij 111 van hen (7%) afwijkingen op een CT-scan gevonden. Deze laatste groep had een gemiddelde S-100 β -waarde van 0,46 $\mu\text{g/l}$, terwijl de overige 1.449 patiënten - zonder afwijkingen op een CT-scan - een gemiddelde waarde hadden van 0,22 $\mu\text{g/l}$.²⁵ Bij een afkapwaarde van S-100 β <0,12 $\mu\text{g/l}$ was er een negatief voorspellende waarde van 99,7%. De afkapwaarde voor S-100 β is echter nog een discussiepunt. In een andere Franse studie bij 431 LTH-patiënten hadden 27 (6,3%) een afwijkende CT-scan, waarbij een S-100 β -waarde van <0,15 $\mu\text{g/l}$ een negatief voorspellende waarde van 99,4% had.²⁶ In een recente Spaanse studie werd een lagere afkapwaarde van <0,10 $\mu\text{g/l}$ gebruikt, met een negatief voorspellende waarde van 98,6%.²⁷ Toepassing van S-100 β zou in deze studie hebben geleid tot een vermindering van het aantal CT-scans met 27%.²⁷

In een andere studie bij 102 LTH-patiënten, met bij 18 (17,6%) een afwijkende CT-scan, had deze afkapwaarde van <0,10 $\mu\text{g/l}$ een negatief voorspellende waarde van 89,3%.²⁸ Deze studie beschrijft 3 patiënten met een lage S-100 β -waarde, maar toch een afwijkende CT-scan, waarvoor 2 patiënten een neurochirurgische ingreep ondergingen. Het betrof een meisje van 13 jaar met een epiduraal hematoom na een fietsongeval en een vrouw van 83 jaar met een subduraal hematoom na een hoofdtrauma in huis. Deze ingrepen vonden respectievelijk 13 en 17 dagen na het trauma plaats. Deze studie was onderdeel van een meta-analyse van in totaal 12 studies en 2.466 volwassen patiënten met een LTH, waarin een cumulatieve negatief voorspellende waarde (i.e. een niet-afwijkende CT-scan) van S-100 β van 99% werd

aangetoond, bij een concentratie van S-100 β <0,10 $\mu\text{g/l}$ als afkapwaarde.¹⁸ Vanwege de leeftijd werd het meisje van 13 jaar buiten beschouwing gelaten, waardoor de negatief voorspellende waarde hoger uitviel.¹⁸

Andere auteurs pleiten voor een nog lagere afkapwaarde van 0,06 $\mu\text{g/l}$, of juist voor een hogere waarde van 0,11 $\mu\text{g/l}$.^{29,30} In een recente systematische review en meta-analyse van 22 studies met totaal 7.754 patiënten wordt een afkappunt voor S-100 β van 0,10-0,11 $\mu\text{g/l}$ aangegeven.³³ Deze afkapwaarde geldt ook voor ouderen met een LTH, bij alcoholgebruik en bij gebruik van trombocytenuitremmers.^{5,32} Concluderend kan het gebruik van S-100 β als biomarker leiden tot een aanzienlijke reductie (30-45%) van het aantal CT-scans bij LTH-patiënten.^{18,27}

UCH-L1 en GFAP zijn eveneens in prospectieve multicenterstudies onderzocht in het voorspellen van een niet-afwijkende CT-scan.^{19,23,33} UCH-L1 had in 1 studie bij een afkapwaarde van <0,09 ng/ml zelfs een negatief voorspellende waarde van 100%.¹⁹ UCH-L1 kan in combinatie met GFAP (afkapwaarde <0,35 $\mu\text{g/l}$) een negatieve CT-scan voorspellen met een zekerheid van 99,6%. Deze biomarkers zijn dan ook door de Amerikaanse Food and Drug Administration geautoriseerd als screeningsmethode.³⁴

Van serum-tau daarentegen zijn geen waarden bekend die een negatieve CT-scan voorspellen. In een studie bij 21 LTH-patiënten met een afwijkende CT-scan werd de concentratie tau in serum bepaald binnen 24 uur, na 30 en 90 dagen. De waarden bleken ook na 90 dagen nog verhoogd, maar er was geen correlatie met de CT-bevindingen.³⁵ In een grotere studie bij 88 LTH-patiënten, van wie 33 met een afwijkende CT-scan, was er geen significant verschil in tau-waarden tussen de patiënten met een afwijkende en niet-afwijkende CT-scan.³⁶

Van NFL zijn evenmin waarden bekend die een negatieve CT-scan voorspellen.

BETEKENIS VAN EEN HOGE CONCENTRATIE BIOMARKERS

Van alle CT-scans die jaarlijks verricht worden in verband met een LTH, worden in minder dan 10% van de gevallen traumatische intracraniele afwijkingen gezien. Klinische voorspellers hiervoor zijn onder andere: leeftijd >65 jaar, GCS <15, een ernstig traumamechanisme, braken, focaal neurologische afwijkingen, een insult, een posttraumatische amnesie >4 uur, klinische tekenen van een schedel(basis)-fractuur en antistollingsmedicatie.^{2,37,38}

In een Nederlandse studie bij 94 patiënten met een LTH werden S-100 β en GFAP direct na het trauma bepaald.¹⁶ Van deze 94 patiënten hadden er 19 afwijkingen op een CT-scan van de hersenen, in combinatie met een gemiddelde

TABEL 2. Mogelijkheden voor serum- en liquordiagnostiek van de verschillende biomarkers bij licht traumatisch hoofdletsel.

Biomarker	Oorsprong	Serumbepaling	Liquorbepaling
S-100 β	Astroglia-cellen en sommige neuronale cellen, ook in chondrocyten	Niet CZS-specifiek; ook bij extracranieële fracturen verhoogd	Goede weergave letsel; geen verstoring door orthopedische letsels; slechts enkele studies bij LTH ¹²
GFAP	Astroglia-cellen	CZS-specifiek; vaak gebruikt samen met UCH-L1	Goede weergave letsel; hersenspecifiek; nog maar weinig studies bij LTH ^{9,12}
UCH-L1	CZS-neuronen, ook in kleine hoeveelheden in neuromusculaire overgang en endocriene systeem	CZS-specifiek; goede voorspeller voor een neurochirurgische ingreep ²³	Vooraf liquorstudies bij ernstig traumatisch hoofdletsel; ventrikel- of drainliquor
Tau p-tau, c-tau	Dunne, ongemyliniseerde axonen van corticale interneuronen	Komt ook buiten het CZS voor, onder andere in de lever; geen verschil in tau-waarden tussen LTH-patiënten met een niet-afwijkende of afwijkende CT-scan ³⁶	Een van de meest onderzochte biomarkers in de liquor, onder andere bij bokkers en ijshockeyspelers met LTH ^{9,12,45}
NFL	Grotere, langere gemyeliniseerde subcorticale axonen	CZS-specifiek; NFL in serum is volledig afkomstig uit het CZS	Goede correlatie tussen liquor- en serumwaarden ⁹ ; vooral onderzocht bij sportgerelateerde LTH ^{11,22}

GFAP='glial fibrillary acidic protein', UCH-L1='ubiquitin c-terminal hydrolase', NFL='neurofilament light', CZS=centraal zenuwstelsel, LTH=licht traumatisch hersenletsel

GFAP-waarde van 1,20 $\mu\text{g/l}$. De overige 75 patiënten zonder CT-afwijkingen hadden een gemiddelde GFAP-waarde van 0,05 $\mu\text{g/l}$. Bij een contusiehaard was de GFAP-waarde gemiddeld hoger dan bij axonaal letsel. De S-100 β -waarden bleken echter niet te differentiëren tussen een afwijkende en niet-afwijkende scan, waarschijnlijk door veel extracranieel letsel met fracturen. Dat GFAP bij LTH-patiënten een veel betere voorspeller is van CT-afwijkingen dan S-100 β was ook de conclusie van andere studies.³⁹ De bevindingen betreffende S-100 β zijn echter niet eensluidend. In de eerdergenoemde Franse studie had S-100 β bij een afkapwaarde van 0,15 $\mu\text{g/l}$ een negatief voorspellende waarde van 99,4%. Boven die waarde is de sensitiviteit voor het aantonen van intracranieële complicaties 96,3%.²⁶ Een systematische review en meta-analyse van 26 studies met totaal 5.777 patiënten, van wie 1.295 (22%) patiënten een afwijkende CT-scan hadden, laat echter een goede positieve voorspellende waarde van S-100 β zien.⁴⁰

UCH-L1 is onderzocht in een studie waarin 86 patiënten met LTH en 10 patiënten met matig-ernstig traumatisch hoofdletsel werden vergeleken met een controlegroep van 176 gezonde proefpersonen en een kleinere groep van 23 traumapatiënten zonder hoofdletsel.²³ In de LTH-groep was de waarde van UCH-L1 significant hoger. Daarbij hadden patiënten met een GCS-score van 13-14 een hogere waarde dan die met een GCS-score van 15. De gemiddelde waarde bij LTH-patiënten met een niet-afwijkende CT-scan was 0,620 ng/ml en met een afwijkende CT-scan 1,618 ng/ml.²³

In deze zelfde studie bleek een verhoogde UCH-L1-waarde een goede voorspeller voor een neurochirurgische ingreep.²³ Er waren 28 (29%) patiënten met een afwijkende CT-scan, waarvan bij 14 patiënten een neurochirurgische interventie nodig was. Deze patiënten hadden een gemiddelde UCH-L1-waarde van 2,568 ng/ml, ten opzichte van een UCH-L1-waarde van 0,627 ng/ml bij de patiënten die geen neurochirurgische ingreep nodig hadden.

Samenvattend lijken GFAP en UCH-L1 bij LTH de beste voorspellers voor intracranieële complicaties. De combinatie van deze biomarkers heeft een hogere sensitiviteit (97,5%) en specificiteit (99,6%) voor het vaststellen van intracranieële complicaties dan de biomarkers afzonderlijk.³³

In studies uit 2007 en 2008 bij LTH-patiënten bleken tau en c-tau in serum niet in staat om patiënten met een afwijkende CT-scan te identificeren.^{36,41} Destijds werd echter nog gebruikgemaakt van minder sensitieve assays.⁴² Uit een recente studie bij 169 LTH-patiënten bleek dat de concentraties totaal tau en p-tau mogelijk wel kunnen discrimineren tussen wel of geen afwijkingen op CT.⁴³ Andere recente studies laten zien dat serum p-tau beter is dan (totaal) tau in het identificeren van een afwijkende CT-scan.^{21,44} Er is relatief veel onderzoek naar tau gedaan bij sportgerelateerde hoofdtraumata. In 2014 is voor het eerst (bij professionele ijshockeyspelers uit Zweden) een verhoging van de tau-concentratie in serum aangetoond.²¹ In de jaren daarvoor was al aangetoond dat de concentratie tau in lumbale liquor verhoogd was bij amateurbokkers met LTH.^{12,45} C-Tau is in

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Bij licht traumatisch hoofdletsel (LTH) zijn een S-100 β -waarde $<0,11 \mu\text{g/l}$, een GFAP-waarde $<0,35 \mu\text{g/l}$ en een UCH-L1-waarde $<0,09 \mu\text{g/l}$ voorspellers voor een niet-afwijkende CT-scan. Toepassing kan leiden tot een reductie van het aantal CT-scans en daarmee van medische kosten.
- 2** GFAP en UCH-L1 lijken bij LTH de beste voorspellers voor intracranieële complicaties, maar verder wetenschappelijk onderzoek moet dit bevestigen.
- 3** Tau en NFL zijn als biomarker vooral onderzocht bij sportgerelateerd LTH. De waarde bij het identificeren van CT-scanafwijkingen bij LTH is nog niet duidelijk.
- 4** Er is meer onderzoek nodig naar het klinische gebruik van (een panel van) biomarkers in de liquor bij LTH en naar de relatie tussen hoge waarden van biomarkers met MRI-afwijkingen.

(ventrikel-)liquor met name bij ernstig traumatisch hersenletsel onderzocht.⁴⁶ Tau-spiegels in ventrikel-liquor correleren met de ernst van het traumatisch letsel.⁴⁷

Er is 1 studie bij 277 LTH-patiënten waarin tau, NFL, GFAP en UCH-L1 met elkaar zijn vergeleken in hun voorspellende waarde voor afwijkingen op CT of MRI.⁴⁸ De concentraties van alle biomarkers waren verhoogd bij intracranieële CT-afwijkingen, maar alleen van GFAP was de toename significant. Dit gold ook ten aanzien van afwijkingen op MRI, behalve voor UCH-L1. Ook voor MRI-afwijkingen was GFAP de gevoeligste voorspeller. Een gecombineerd gebruik van GFAP, tau en NFL voorspelde MRI-afwijkingen nauwkeurig, ook bij een negatieve CT-scan.⁴⁸

Concluderend lijkt GFAP, vooral in combinatie met UCH-L1, beter dan S-100 β in het voorspellen van intracranieële CT-afwijkingen. Verdere studies moeten uitwijzen of verhoogde waarden van tau, p-tau of c-tau in serum een rol hebben bij het voorspellen van een afwijkende CT-scan bij LTH. Daarnaast is NFL beter dan tau bij sportgerelateerde hoofdletsels in het voorspellen wanneer wedstrijd sport kan worden hervat. Een recente meta-analyse laat echter zien dat verhoogde waarden van deze biomarkers nog voorzichtig moeten worden gebruikt in de klinische praktijk: de meeste LTH-cohortstudies hebben methodologische tekortkomingen, zoals onvoldoende correctie voor variabelen en onvoldoende onderscheid van patiënten met ernstig hersenletsel.^{31,43}

DISCUSSIE

De oorzaak van symptomen na een LTH is in eerste instantie een verstoring van de bloed-hersenbarrière en axonaal letsel door versnellings- of rotatiekrachten op het hersenparenchym. Dit wordt gevolgd door activatie van astrocyten en microglia.¹⁰ S-100 β en GFAP zijn astrocytspecifieke eiwitten, UCH-L1 is min of meer neuronspecifiek, en tau en NFL zijn gerelateerd aan axonale schade. Al deze typen eiwitten

kunnen bij een traumatisch hoofdletsel in de bloedbaan komen ten gevolge van de verminderde functie van de bloed-hersenbarrière. Bij LTH is de bloed-hersenbarrière maar licht verstoord. Dat verklaart waarom liquorwaarden van biomarkers bij LTH een betrouwbaarder beeld geven van de ernst van LTH dan serumwaarden (zie Tabel 2).

Een lage serumwaarde van S-100 β , GFAP en UCH-L1 is nauwkeurig in het voorspellen van een niet-afwijkende CT-scan en kan daarmee helpen om het aantal CT-scans te reduceren.^{23,26,27,33} Deze biomarkers kunnen met name worden toegepast bij patiënten bij wie liever geen CT-scan wordt gemaakt, zoals zwangere vrouwen, kinderen of adolescenten met een LTH. S-100 β , GFAP, UCH-L1, tau en NFL kunnen snel na een trauma worden bepaald. Hoge waarden van GFAP en UCH-L1 lijken intracranieële afwijkingen en de noodzaak van een neurochirurgische ingreep te kunnen voorspellen.^{23,24} Van belang is dat de waarden van GFAP en UCH-L1 niet worden beïnvloed door extracranieel letsel. Tau en NFL zijn met name onderzocht bij patiënten met sportgerelateerd LTH, vooral bij boksen, American football en ijshockey. Al met al is de klinische relevantie van hoge waarden van biomarkers na LTH nog onzeker. Met name moet duidelijker worden wat de oorzaak is van hoge waarden bij een niet-afwijkende CT-scan. Een CT-scan heeft een lage sensitiviteit voor microbloedingen en diffuse axonale schade (DAI). Juist deze schade - die met MRI wel detecteerbaar is - wordt verondersteld de fout-positieve hoge waarden van biomarkers te veroorzaken.^{17,31} Dit verklaart mogelijk de prognostische waarde van biomarkers, aangezien microbloedingen en DAI zijn geassocieerd met een slechtere uitkomst. Er wordt nu al meer dan 40 jaar wetenschappelijk onderzoek gedaan naar het klinisch gebruik van biomarkers bij traumatisch hoofdletsel.⁴⁹ De implementatie in de klinische praktijk staat echter nog in de kinderschoenen. Serumconcentraties van biomarkers bij een LTH zijn afhankelijk van de mate

van neuronale, gliale of axonale schade en de mate van verstoring van de bloed-hersenbarrière. Liquorwaarden geven vanzelfsprekend een betrouwbaarder beeld van de ernst van een hoofdtrauma, omdat deze onafhankelijk zijn van de permeabiliteit van de bloed-hersenbarrière. Tegelijkertijd zijn liquorwaarden minder eenvoudig klinisch toepasbaar.

Het is aan te bevelen om een lage waarde van S-100 β , GFAP en UCH-L1 op te nemen in een revisie van de richtlijn 'Opvang van patiënten met licht traumatisch hoofd/hersenletsel'. Hoewel er nog twijfels zijn of een lage waarde van deze biomarkers werkelijk zal leiden tot minder CT-scans en minder ziekenhuiskosten, heeft een dergelijke stap in Scandinavië geleid tot een aanzienlijke reductie van de medische kosten.^{50,51} Biomarkerscreening bij LTH is ook in een recente studie kosteneffectief gebleken.⁵² Het is nog onduidelijk of hoge waarden van (een panel van) biomarkers in serum of liquor in de klinische praktijk moeten worden geïntroduceerd. Er dient meer onderzoek te worden gedaan of deze biomarkers beter dan klinische parameters CT-afwijkingen kunnen voorspellen.

REFERENTIES

- Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Richtlijn Opvang patiënten met licht traumatisch hoofd/hersenletsel. Utrecht: NVN; 2010. Te raadplegen op: www.neurologie.nl/publiek/beroepsinformatie/richtlijnen/NVN-richtlijnen
- Van den Brand CL, van der Naalt J, Hageman G, et al. Addendum richtlijn licht traumatisch hoofd-hersenletsel. *Ned Tijdschr Geneesk* 2017;161:D2258.
- Foks KA, van den Brand CL, Lingsma HF, et al. External validation of computed tomography decision rules for minor head injury: prospective, multicentre cohort study in the Netherlands. *BMJ* 2018;362:k362.
- Ingebritsen T, Romner B, Kongstad P, et al. Increased serum concentrations of protein S-100 after minor head injury: a biochemical serum marker with prognostic value? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:103-4.
- Calcagnile O, Holmén A, Chew M, et al. S100B levels are affected by older age but not by alcohol intoxication following mild traumatic brain injury. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2013;21:52.
- Thelin EP, Zeiler FA, Ercole A, et al. Serial sampling of serum protein biomarkers for monitoring human traumatic brain injury dynamics: a systematic review. *Frontiers Neurol* 2017;8:300.
- Forde CT, Karri SK, Young AM, et al. Predictive markers in traumatic brain injury: opportunities for a serum biosignature. *Br J Neurosurg* 2014;28:8-15.
- Papa L, Brophy GM, Welch RD, et al. 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 Neurol* 2016;73:551-60.
- Zetterberg H, Smith DH, Blennow K. Biomarkers of mild traumatic brain injury in cerebrospinal fluid and blood. *Nat Rev Neurol* 2013;9:201-10.
- Zetterberg H, Blennow K. Fluid biomarkers for mild traumatic brain injury and related conditions. *Nature Rev Neurol* 2016;12:563-74.
- Oliver JM, Jones MT, Kirk KM, et al. Serum neurofilament light in American football athletes over the course of a season. *J Neurotrauma* 2016;33:1784-9.
- Neselius S, Brisby H, Theodorsson A, et al. CSF-biomarkers in Olympic boxing: diagnosis and effects of repetitive head trauma. *PLoS One* 2012;7:e33606.
- Van den Doel EM, Rijkse G, Staal GE. Value and limitations of the study of gamma enolase in cerebrospinal fluid as evidence of neuronal degeneration. *Rev Neurol* 1988;144:452-5.
- Van den Doel EM, Rijkse G, Roholl PJ, et al. Enolase isoenzymes in human gliomas. *J Neurosurg* 1986;65:345-53.
- De Kruijk JR, Leffers P, Menheere PP, et al. S-100B and neuron-specific enolase in serum of mild traumatic brain injury patients. *Acta Neurol Scand* 2001;103:175-9.
- Vos PE, Jacobs B, Andriessen TM, et al. GFAP and S100B are biomarkers of traumatic brain injury. An observational study. *Neurology* 2010;75:1786-93.
- Metting Z, Wilczak N, Rodiger LA, et al. GFAP and S100B in the acute phase of mild traumatic brain injury. *Neurology* 2012;78:1428-33.
- Undén J, Romner B. Can low serum levels of S100B predict normal CT findings after minor head injury in adults? An evidence-based review and meta-analysis. *J Head Trauma Rehabil* 2010;25:228-40.
- Welch RD, Ayaz SI, Lewis LM, et al. Ability of serum glial fibrillary acidic protein, ubiquitin C-terminal hydrolase-L1, and S100B to differentiate normal and abnormal head computed tomography findings in patients with suspected mild to moderate traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2016;33:203-14.
- Gill J, Merchant-Borna K, Jeromin A, et al. Acute plasma tau relates to prolonged return to play after concussion. *Neurology* 2017;88:595-602.
- Shahim P, Tegner Y, Wilson DH, et al. Blood biomarkers for brain injury in concussed professional ice hockey players. *JAMA Neurol* 2014;71:684-92.
- Shahim P, Tegner Y, Marklund N, et al. Neurofilament light and tau as blood biomarkers for sports-related concussion. *Neurology* 2018;90:e1780-8.
- Papa L, Lewis LM, Silvestri S, et al. Serum levels of ubiquitin C-terminal hydrolase distinguish mild traumatic brain injury from trauma controls and are elevated in mild and moderate traumatic brain injury patients with intracranial lesions and neurosurgical intervention. *J Trauma* 2012;72:1335-44.
- Papa L, Lewis LM, Falk JL, et al. Elevated levels of serum glial fibrillary acidic protein breakdown products in mild and moderate traumatic brain injury are associated with intracranial lesions and neurosurgical intervention. *Ann Emerg Med* 2012;59:471-83.
- Zongo D, Ribéreau-Gayon R, Masson F, et al. S100-B protein as a screening tool for the early assessment of minor head injury. *Ann Emerg Med* 2012;59:209-18.
- Laribi S, Kansao J, Borderie D, et al. S100B blood level measurement to exclude cerebral lesions after minor head injury: the multicenter STIC-S100 French study. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:527-36.
- Egea-Guerrero JJ, Rodríguez-Rodríguez A, Quintana-Díaz M, et al. Validation of S-100 B in a cohort of Spanish patients with mild traumatic brain injury: a multicentre study. *Brain Inj* 2018;32:459-63.
- Morochovic R, Rácz O, Kitka M, et al. Serum S100B protein in early manage-

- ment of patients after mild traumatic brain injury. *Eur J Neurol* 2009;16:1112-7.
29. Bazarian JJ, Blyth BJ, He H, et al. Classification accuracy of serum apo A-1 and S100B for the diagnosis of mild traumatic brain injury and prediction of abnormal initial head computed tomography scan. *J Neurotrauma* 2013;30:1747-54.
30. Asadollahi S, Heidari K, Taghizadeh M, et al. Reducing head computed tomography after mild traumatic brain injury: screening value of clinical findings and S100B protein levels. *Brain Inj* 2016;30:172-8.
31. Mondello S, Sorinola A, Czeiter E, et al. Blood-based protein biomarkers for the management of traumatic brain injuries in adults presenting with mild head injury to emergency departments: a living systematic review and meta-analysis. *J Neurotrauma* 2018; epub ahead of print.
32. Thaler HW, Schmidtsfeld J, Pusch M, et al. Evaluation of S100B in the diagnosis of suspected intracranial hemorrhage after minor head injury in patients who are receiving platelet aggregation inhibitors and in patients 65 years of age and older. *J Neurosurg* 2015;123:1202-8.
33. Diaz-Arrastia R, Wang KK, Papa L, et al. Acute biomarkers of traumatic brain injury: relationship between plasma levels of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and glial fibrillary acidic protein. *J Neurotrauma* 2014;31:19-25.
34. U.S. Food & Drug Administration (2018). FDA authorizes marketing of first blood test to aid in the evaluation of concussion in adults.
35. Bogoslovsky T, Wilson D, Chen Y, et al. Increases of plasma levels of glial fibrillary acidic protein, tau, and amyloid β up to 90 days after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2017;34:66-73.
36. Kavalci C, Pekdemir M, Durukan P, et al. The value of serum tau protein for the diagnosis of intracranial injury in minor head trauma. *Am J Emerg Med* 2007;25:391-5.
37. Marincowitz C, Lecky FE, Townend W, et al. The risk of deterioration in GCS 13-15 patients with traumatic brain injury identified by computed tomography imaging: a systematic review and meta-analysis. *J Neurotrauma* 2018;35:1-16.
38. Choudhry OJ, Prestigiacomo CJ, Gala N, et al. Delayed neurological deterioration after mild head injury: cause, temporal course and outcomes. *Neurosurgery* 2013;73:753-60.
39. Papa L, Silvestri S, Brophy GM, et al. GFAP out-performs S100B in detecting traumatic intracranial lesions on computed tomography in trauma patients with mild traumatic brain injury with extracranial lesions. *J Neurotrauma* 2014;31:1815-22.
40. Heidari K, Vafaee A, Rastekenari AM, et al. S100B protein as a screening tool for computed tomography findings after mild traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis. *Brain Inj* 2015;29:1146-57.
41. Ma M, Lindsell CJ, Rosenberry CM, et al. Serum cleaved tau does not predict postconcussion syndrome after mild traumatic brain injury. *Am J Emerg Med* 2008;26:763-8.
42. Rubenstein R, Chang B, Yue JK, et al. Comparing plasma phospho-tau-total tau ratio as acute and chronic traumatic brain injury biomarkers. *JAMA Neurol* 2017;74:1063-72.
43. Gardner RC, Rubenstein R, Wang KK, et al. Age-related differences in diagnostic accuracy of plasma GFAP and tau for identifying acute intracranial trauma on CT: a TRACK-TBI study. *J Neurotrauma* 2018;35:2341-50.
44. Rubenstein R, Chang B, Davies P, et al. A novel, ultrasensitive assay for tau: potential for assessing traumatic brain injury in tissues and biofluids. *J Neurotrauma* 2015;32:342-52.
45. Zetterberg H, Hietala A, Jonsson M, et al. Neurochemical aftermath of amateur boxing. *Arch Neurol* 2006;63:1277-80.
46. Zemlan FP, Jauch EC, Mulchahey JJ, et al. C-tau biomarker of neuronal damage in severe brain injured patients: association with elevated intracranial pressure and clinical outcome. *Brain Res* 2002;947:131-9.
47. Öst M, Nylén K, Csajbok L, et al. Initial CSF total tau correlates with 1-year outcome in patients with traumatic brain injury. *Neurology* 2006;67:1600-4.
48. Gill J, Latour L, Diaz-Arrastia R, et al. Glial fibrillary acidic protein elevations relate to neuroimaging abnormalities after mild TBI. *Neurology* 2018;91:e1385-9.
49. Schmechel D, Marangos PJ, Brightman M. Neurone-specific enolase is a molecular marker for peripheral and central neuroendocrine cells. *Nature* 1978;276:834-6.
50. Ruan S, Noyes K, Bazarian JJ. The economic impact of S-100B as a pre-head CT screening test on emergency department management of adult patients with mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2009;26:1655-64.
51. Calcagnile O, Anell A, Uнден J. The addition of S100 B to guidelines for management of mild head injury is potentially cost saving. *BMC Neurol* 2016;16:200.
52. Su YS, Schuster JM, Smith DH, et al. Cost effectiveness of biomarker screening for traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2019; epub ahead of print.
53. Al Nimer F, Thelin E, Nyström H, et al. Comparative assessment of the prognostic value of biomarkers in traumatic brain injury reveals an independent role for serum levels of neurofilament light. *PLoS One* 2015;10:e0132177.