

Biomarkers bij kinderen met traumatisch hoofd/hersenletsel

Biomarkers in children with traumatic brain injury

dr. G. Hageman^{1,3}, dr. J. Nihom^{2,3}, dr. Z. Metting^{4,5,6}, dr. A. Verrips^{5,7,8}, prof. dr. J. van der Naalt^{2,5,9}

SAMENVATTING

Dit artikel geeft een overzicht van de literatuur over de rol van biomarkers als voorspeller voor CT-afwijkingen en van klinische uitkomst na hersenletsel bij kinderen. Bij kinderen zijn de klinische verschijnselen na een licht traumatisch hoofd/hersenletsel geen betrouwbare voorspellers voor een intracraniele traumatische afwijking. De vraag is of biomarkers wel CT-afwijkingen kunnen voorspellen. Dat zou bijdragen aan een reductie van het aantal CT-scans en van de stralingsbelasting. Met gebruik van leeftijdsafhankelijke afkappwaarden blijken S-100 β en 'ubiquitin c-terminal hydrolase' (UCH-L1) en in mindere mate 'glial fibrillary acidic protein' (GFAP) goede voorspellers voor een negatieve CT-scan. GFAP en UCH-L1 zijn daarnaast veelbelovend als voorspellers voor intracraniele CT-afwijkingen bij kinderen met een licht traumatisch hoofd/hersenletsel. Deze biomarkers correleren ook met de klinische verschijnselen van het hersenletsel en de MRI-afwijkingen. Ook komt de rol van biomarkers aan bod bij kinderen met ernstiger hersenletsel als betrouwbare voorspellers van de uitkomst. Implementatie van combinaties van biomarkers in de diagnostiek van traumatisch hoofdletsel bij kinderen dient een tweeledig doel: betere voorspelling van de uitkomst én het realiseren van minder CT-scans.

(TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIR 2020;121(3):130-5)

SUMMARY

In this paper we review the relevant literature on biomarkers in predicting abnormal cranial CT-scans and outcome in children with traumatic brain injury (TBI). Especially at a young age clinical symptoms and signs are not reliable in the prediction of an abnormal cranial CT-scan, while biomarkers are. Application of biomarkers might diminish CT-scanning and avoid radiation exposure.

S-100 β and UCH-L1 are reliable biomarkers to exclude intracranial lesions applying (cut-off) values adapted for age. Low values of GFAP may also predict a negative CT. There is some evidence that GFAP and UCH-L1 can predict an abnormal cranial CT in children with mild TBI. Increased levels of GFAP and UCH-L1 are known to correlate with relevant brain injury and with MRI-abnormalities.

GFAP, UCH-L1 and probably NSE values are markedly elevated in children with severe TBI and correlate with functional outcome. However, increasing levels of NGF correlate with a favourable neurologic outcome. We recommend the clinical implementation of biomarkers as a diagnostic and prognostic tool in children with TBI.

INLEIDING

Per jaar worden bijna 20.000 jongeren (waarvan 12.000 kinderen onder de 15 jaar) op de afdeling Spoedeisende Hulp (SEH) van Nederlandse ziekenhuizen gezien met een trau-

matisch hoofd/hersenletsel; circa drie kwart van de gevallen betreft een licht traumatisch hoofd/hersenletsel (LTH).¹ Vaak hebben kinderen met een LTH bij presentatie op de SEH geen klachten of symptomen, terwijl met CT toch een

¹(kinder)neuroloog n.p., ²neuroloog, ³afdeling Neurologie, Medisch Spectrum Twente, Enschede, ⁴(kinder)neuroloog, ⁵afdeling Neurologie, ⁶Ommelander Ziekenhuis Groningen, ⁷kinderneuroloog, ⁸Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen, ⁹UMC Groningen.

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

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: biomarkers, CT-scan, kinderen, traumatisch hoofdletsel.

Keywords: biomarkers, children, CT-scan, traumatic brain injury.

ONTVANGEN 17 JUNI 2019, GEACCEPTTEERD 25 NOVEMBER 2019.

TABEL 1. Overzicht biomarkers traumatisch hoofd/hersenletsel bij kinderen.

| | S-100 β | GFAP | UCH-L1 | NSE | IL-6 en IL-8 |
|----------------------------|---|---|--|---|---|
| Oorsprong | Astrocyten, gliacellen en sommige neuronale cellen; ook in chondrocyten | Cytoskelet van astrocyten en gliacellen | Neuronen | Neuronen | Cytokines, geproduceerd door gliacellen en leukocyten |
| Functie | B-subunit van calciumbindend eiwit | Monomeer filamenteiwit, onderdeel cytoskelet | Neuronaal eiwit voor metabolisme van ubiquitine in neuronen | Een van de 5 iso-enzymen in cytoplasma van neuronen en oligodendrocyten | Verantwoordelijk voor herstelmechanisme door NGF-inductie, maar ook voor secundaire schade door verhoging permeabiliteit bloed-hersenbarrière |
| Halfwaardetijd | 2 uur | 48-72 uur | 7-9 uur | 30 uur | Niet bekend |
| Optimale tijd van bepalen | <3 uur en na 36 uur | 36 uur | 6-9 uur | 24-48 uur | 6 uur |
| Specificiteit | Niet CZS specifiek, ook verhoogd bij extracranieële fracturen | CZS specifiek | CZS specifiek, hoewel ook in kleine hoeveelheden in neuromusculaire overgang en endocriene systeem | Niet CZS specifiek, ook in perifere zenuwstelsel, trombocyten, erythrocyten | Niet CZS specifiek, ook verhoogd bij andere verwondingen en orthopedische letsels |
| Relatie met CT-bevindingen | Secundaire piek bij progressie hemorragische CT-afwijkingen | Verhoogd bij focaal letsel, contusiehaard, bloeding | Verhoogd bij diffuus letsel, DAI | Toename bij hypoxie | Hoge waarden correleren met een slechte uitkomst bij ETH |

CZS=centraal zenuwstelsel, DAI=diffuus axonaal letsel, ETH=ernstig traumatisch hoofd/hersenletsel, GFAP='glial fibrillary acidic protein', IL=interleukine, NGF='nerve growth factor', NSE=neuronspecifieke enolase, UCH-L1='ubiquitin c-terminal hydrolase'.

schedelfractuur of intracranieel letsel wordt gevonden.² Vooral bij jonge kinderen kan geen enkel klinisch verschijnsel uit de huidige richtlijn Licht traumatisch hoofd/hersenletsel de kans op intracranieële traumatische afwijkingen voorspellen.^{2,3} Die onzekerheid leidt tot een ongewenste toename van het aantal CT-scans bij kinderen. De vraag is of biomarkers bij kinderen met een LTH een intracranieële bloeding wel kunnen voorspellen dan wel uitsluiten, en daarmee kunnen bijdragen aan een reductie van het aantal CT-scans (en de stralingsbelasting). Bij kinderen met middelzwaar (MTH) en ernstig traumatisch hersenletsel (ETH) is de vraag of biomarkers de mortaliteit en de uitkomst op langere termijn kunnen voorspellen.

De meest onderzochte biomarkers bij kinderen zijn het gliale eiwit S-100 β, 'ubiquitin c-terminal hydrolase' (UCH-L1), 'glial fibrillary acidic protein' (GFAP), neuronspecifieke enolase (NSE), 'myelin basic protein' (MBP) en interleukine (IL)-6 en IL-8.⁴⁻¹¹ NSE, IL-6 en IL-8 lijken vooral bij ETH betrouwbare biomarkers.^{6,13-15} MBP heeft als screenend instrument beperkte toepassing, omdat de concentratie daarvan pas 48-72 uur na het trauma stijgt.¹⁶ Tau-concentraties in serum hebben bij kinderen geen correlatie met CT-afwijkingen.¹⁷ MBP en Tau worden in dit artikel buiten beschouwing gelaten.

In een eerder artikel hebben we de (mogelijke) toepassing van biomarkers bij volwassenen met LTH beschreven.¹⁸ In dit artikel beperken we ons tot traumatisch hoofdletsel bij kinderen. De vraagstellingen zijn: 1) Kan een lage concentratie van biomarkers bij een LTH een negatieve CT-scan voorspellen en daarmee het aantal aangevraagde CT-scans verminderen?, 2) Voorspelt een hoge biomarkerconcentratie bij een LTH intracranieële CT-scanafwijkingen?, en 3) Wat is de rol van biomarkers bij kinderen met MTH of ETH?

BIOMARKERS

Tabel 1 geeft een overzicht van de kenmerken van de verschillende biomarkers, en in Tabel 2 (op pagina 132) zijn de referentiewaarden weergegeven.

S-100 β is bij kinderen met name bij LTH het meest onderzocht.¹⁹⁻²¹ Na een hoofdtrauma komt S-100 β door beschadiging van de bloed-hersenbarrière in de circulatie. Ook komt het vrij bij extracranieële fracturen. De uitslag is binnen 30-45 minuten na bloedafname bekend. Kinderen hebben een hogere (referentie)waarde van S-100 β dan volwassenen. In het eerste levensjaar is het niveau het hoogst, daarna daalt de waarde geleidelijk.

GFAP komt alleen in witte en grijze stof van het centrale zenuwstelsel voor. Daarmee is het een specifiekere marker

TABEL 2. Normale en afwijkende concentraties van S-100 β , GFAP, UCH-L1 en NSE bij kinderen met traumatisch hoofdletsel.* ^{13,20,21,27-30,33,35,37,45-47}

| | S-100 β (spreiding) | GFAP (spreiding) | UCH-L1 (spreiding) | NSE (spreiding) |
|--|--|-------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| Normale concentratie ^a | 0-3 mnd: 0,38 (0,08-0,60) 4-9 mnd: 0,23 (0,07-0,50) 10-24 mnd: 0,16 (0,08-0,50) >2 jaar: 0,11 (0,04-0,50) | 0,02-0,03 (0-0,05) | < 1 jaar: 0,16 > 1 jaar: 0,07 | < 1 jaar: <25 > 1 jaar: <17 |
| LTH | 0,28 (0,14-0,41) ^b | 0,21 (0,08-1,37) ^a | 0,16 (0,08-0,27) ^a | >20 ^a |
| LTH met afwijkingen op CT | 0,57 (0,29-0,90) ^b | 1,01 (0,59-5,13) ^a | 0,44 (0,17-0,99) ^a | 30 (12,5-97,9) ^b |
| Afkapwaarde niet-afwijkende CT-scan ^a | 0-3 mnd: 0,62 4-9 mnd: 0,35 10-24 mnd: 0,23 24-36 mnd: 0,18 >3 jaar: 0,17 | 0,15 | 0,18 | 15,3 |
| ETH | 1,9 (0,46-4,15) ^a | 0,62 (0,12-1,67) ^b | 0,55 (0,2-47,6) ^b | 100 (4,1-722,2) ^a |

* in $\mu\text{g/l}$, ^a gemiddelde, ^b mediaan

ETH=ernstig traumatisch hoofd/hersenletsel, GFAP='glial fibrillary acidic protein', LTH=licht traumatisch hoofd/hersenletsel, NSE=neuronspecifieke enolase, UCH-L1='ubiquitin c-terminal hydrolase'.

voor cerebrale schade dan S-100 β . UCH-L1 is eveneens een specifieke biomarker. De Amerikaanse Food and Drug Administration heeft recentelijk GFAP en UCH-L1 positief beoordeeld als diagnostisch middel bij LTH bij volwassenen. NSE is een veel onderzochte biomarker, ook in Nederlandse studies, maar in tegenstelling tot wat de naam suggereert, niet neuronspecifiek.^{6,13,16}

Cytokines, zoals IL-6 en IL-8, reguleren de inflammatoire respons na traumatisch hoofdletsel en moduleren de synthese van bijvoorbeeld 'nerve growth factor' (NGF) in geactiveerde astrocyten, wat van groot belang is voor regeneratie van neuronen.^{12,22} IL-6 en IL-8 zijn in 1 studie onderzocht bij kinderen met een LTH, verder vooral bij kinderen na ETH.²³⁻²⁷

LAGE BIOMARKERCONCENTRATIE EN VOORSPELLENDE WAARDE VOOR CT-UITSLAG

In een studie bij 109 kinderen (0-18 jaar, gemiddeld 9,5 jaar) met een LTH werd de S-100 β -concentratie onderzocht binnen 6 uur na het trauma. Bij 36 (33%) kinderen was de CT-scan afwijkend; bij hen was de S-100 β -concentratie gemiddeld 0,64 $\mu\text{g/l}$ (spreiding 0,16-3,22).²⁰ Bij kinderen met een niet-afwijkende CT-scan was de S-100 β -concentratie gemiddeld 0,50 $\mu\text{g/l}$ (spreiding 0,06-6,66). Er waren geen fout-negatieve, maar wel 42 fout-positieve testresultaten van S-100 β . Dit resulteerde in een sensitiviteit van 100%, een specificiteit van 42% en een negatief voorspellende waarde van 100%.²⁰ Hoge S-100 β -concentraties bij kinderen met een niet-afwijkende CT-scan bleken - ook in andere studies - vaak het gevolg van extracranieële fracturen.^{20,22,23} Een lage concentratie voorspelt echter nauwkeurig een niet-

afwijkende CT-scan; een concentratie S-100 β <0,16 $\mu\text{g/l}$ sloot een afwijking op CT uit. Over de hoogte van dit afkappunt van 0,16 $\mu\text{g/l}$ bestaat nog wel discussie. Sommige auteurs kiezen een veiligere hogere waarde van 0,18-0,19 $\mu\text{g/l}$. Een lagere afkapwaarde van 0,14 $\mu\text{g/l}$ bleek te leiden tot een lagere specificiteit.^{28,29}

Bij toepassing van de referentiewaarden zoals vermeld in Tabel 2, werden in een studie bij 109 kinderen met een LTH, 4 kinderen met een afwijkende CT-scan gemist.³⁰ Deze 4 kinderen (leeftijd 3 maanden-9 jaar) hadden een subduraal hematoom, traumatisch arachnoïdaal bloed en 2 kinderen met kleine epidurale bloedingen. Bij geen van deze kinderen waren er klinische consequenties. De resultaten van deze studie worden mogelijk verklaard door een latere bloedafname tot 6 uur na het trauma.³⁰ Een recente meta-analyse bevestigt de veiligheid van de voorgestelde leeftijdsafhankelijke referentiewaarden, ook bij zeer jonge kinderen, mits de S-100 β -concentratie binnen 3 uur na het trauma wordt bepaald.³¹ Bepaling van de S-100 β -concentratie zou daarmee kunnen leiden tot een reductie van het aantal CT-scans van 34%.³¹

De voorspellende waarde van GFAP voor CT-afwijkingen is in 2 gecontroleerde studies bij kinderen na een LTH onderzocht. GFAP had bij een afkapwaarde van 0,15 $\mu\text{g/l}$ een sensitiviteit van 94%, een specificiteit van 47% en een negatief voorspellende waarde van 98%.^{11,32}

Over UCH-L1 zijn minder studies beschikbaar dan over S-100 β . In een studie bij 45 kinderen, waarvan de meesten een LTH hadden, bleek een afkapwaarde van 0,09 $\mu\text{g/l}$ niet veilig, met een sensitiviteit van 93% en specificiteit van 25%.³³ In een (andere) recente studie bij 196 kinderen, van wie 193 met een LTH, wordt een afkapwaarde van 0,18 $\mu\text{g/l}$ aangegeven.¹⁰ Bij deze concentratie waren de sensitiviteit en

negatief voorspellende waarde 100% en de specificiteit 47%. Ook bij zuigelingen en kinderen met een Glasgow-comascore (GCS) van 15 bleek UCH-L1 een betrouwbare voorspeller van een negatieve CT-scan. Het gebruik in de klinische praktijk bij LTH zou kunnen leiden tot een (veilige) reductie van het aantal CT-scans met 42%.¹⁰

NSE is onderzocht in een groep kinderen met een LTH, een GCS 13-15 en klachten zoals hoofdpijn en braken. Deze groep werd vergeleken met een groep kinderen met een minimaal hoofdtrauma zonder klachten (GCS 15).²¹ Met NSE bleek het niet goed mogelijk om kinderen met of zonder symptomen te onderscheiden. In deze studie werden kinderen met een afwijkende CT-scan uitgesloten, daarover is dus geen uitspraak te doen. In een andere studie bij kinderen met LTH of met MTH had een afkapwaarde van 15,3 µg/l voor intracraniale CT-scanafwijkingen een sensitiviteit van 77% en een negatief voorspellende waarde van 74%.⁴

IL-6 is slechts in 1 studie bij kinderen met LTH onderzocht.²³ Het betrof 16 kinderen met een GCS-score van 15, naast 20 kinderen zonder hoofdtrauma als controlegroep. De IL-6-concentraties bij de kinderen met LTH waren duidelijk hoger dan bij de controles. In deze studie werd echter niet gekeken naar de voorspellende waarde voor CT-afwijkingen.²³

Samenvattend zijn S-100 β en UCH-L1 betrouwbare biomarkers om een negatieve CT-scan te voorspellen bij kinderen met LTH, als gebruik wordt gemaakt van leeftijdsafhankelijke afkapwaarden. Wij adviseren om bepaling van biomarkerconcentraties in de richtlijn voor traumatisch hoofd/hersenletsel bij kinderen op te nemen. Ook GFAP zou kunnen bijdragen. Er zijn echter meer studies nodig om een definitieve en veilige afkapwaarde van GFAP vast te stellen.

HOGE BIOMARKERCONCENTRATIE ALS VOORSPELLER VAN INTRACRANIËLE AFWIJKINGEN OP CT

In een meta-analyse van 8 studies met in totaal 373 geïncludeerde kinderen werd de voorspellende waarde van S-100 β voor het vinden van intracraniale CT-afwijkingen onderzocht.³⁴ Slechts in 2 van de 8 studies werd de bepaling binnen 3 uur na het trauma verricht; de auteurs benadrukken het belang hiervan vanwege de korte halfwaardetijd van S-100 β.²⁸ Bij kinderen zonder CT-afwijkingen bedroeg de mediane concentratie van S-100 β 0,21 µg/l (spreiding 0,02-6,66 µg/l). Bij kinderen met LTH en CT-afwijkingen lag de mediaan op 0,47 µg/l (spreiding 0,11-5,54 µg/l). Ondanks de brede 'ranges' was het verschil tussen deze groepen statistisch significant. De sensitiviteit in de gehele groep kinderen was slechts 89,9%. Als de sensitiviteit werd berekend over de 2 studies waarin S-100 β binnen 3 uur na het trauma

was bepaald, steeg die naar 97%. Vooral bij kinderen <2 jaar steeg niet alleen de sensitiviteit bij afname binnen 3 uur, maar ook de specificiteit (van 27% naar 53,3%). Desalniettemin blijft de positief voorspellende waarde van S-100 β onzeker en kennen zowel de meta-analyse als separate studies veel methodologische beperkingen.^{9,20,21,29,35,36}

GFAP lijkt - op basis van 1 studie - beter in het voorspellen van CT-afwijkingen dan S-100 β. In deze ene studie werden 112 kinderen en adolescenten met een LTH onderzocht.³² De mediane concentraties van GFAP bleken in de gehele LTH-groep hoger dan in een controlegroep. Bij 91 kinderen werd een CT-scan gemaakt, die bij 8 kinderen afwijkingen liet zien (9%). De mediane GFAP-concentratie bij een afwijkende CT was 1,19 µg/l (spreiding 0,78-5,13 µg/l) en bij een niet-afwijkende CT-scan 0,25 µg/l (spreiding 0,10-0,63 µg/l).³²

UCH-L1 is onderzocht in de eerder genoemde studie bij 196 kinderen, van wie 193 een LTH hadden. Bij 151 van hen werd een CT-scan verricht, die bij 17 kinderen afwijkingen toonde (11%).¹⁰ De mediane UCH-L1-concentratie bij deze 17 kinderen was 0,70 µg/l, significant hoger dan de concentratie bij de 134 kinderen met een niet-afwijkende CT-scan (mediane concentratie 0,18 µg/l, spreiding 0,06-0,36 µg/l). Zowel voor GFAP als voor UCH-L1 wordt aangegeven dat een verhoogde concentratie duidt op cerebrale schade, ook bij een negatieve CT-scan.³⁷ Bij persisterende posttraumatische klachten vormen deze verhoogde concentraties mogelijk een selectie criterium voor verdere diagnostiek, bijvoorbeeld met MRI.^{33,37}

NSE lijkt niet in staat om bij LTH intracraniale CT-scanafwijkingen te voorspellen. In een studie bij 39 kinderen met een LTH had NSE een lage sensitiviteit en specificiteit.⁴ Hetzelfde geldt voor IL-6 en IL-8. Deze biomarkers komen ook vrij bij fractures, waardoor de waarde bij een kind met multitrauma gering is.¹⁴

Samenvattend lijken GFAP en UCH-L1 vooralsnog de enige biomarkers met een goede voorspellende waarde voor intracraniale CT-afwijkingen bij kinderen met een LTH.

BIOMARKERS BIJ KINDEREN MET MTH OF ETH

Bij kinderen met een ETH is de mortaliteit 21-30%.³⁸ Een lage GCS-score is vaak geassocieerd met een slechte uitkomst. De correlatie is echter matig; bijna 40% van de kinderen met een ETH en een GCS ≤5 heeft een goede uitkomst.³⁸ Biomarkers kunnen een rol spelen om de langetermijnprognose en mortaliteit beter te voorspellen.^{15,33} S-100 β bleek goed in staat om de mortaliteit te voorspellen bij een groep van 63 kinderen met MTH en ETH en een GCS 3-12.¹⁵ De S-100 β-concentratie werd (direct) bij binnenkomst op de SEH bepaald. Verhoogde concentraties ble-

ken significant te correleren met een slechte score op de 'Glasgow outcome scale' (GOS) na 6 maanden. Negen kinderen overleden (GOS 1); bij deze kinderen was de S-100 β -concentratie mediaan 1,60 $\mu\text{g/l}$ (spreiding 0,11-31,24). Na 6 maanden scoorden 17 kinderen GOS 3-4 (ernstige tot matige invaliditeit); bij hen was de mediane S-100 β -concentratie 1,33 $\mu\text{g/l}$ (met eenzelfde spreiding van 0,11-31,24). Bij de overige 37 kinderen met een maximale GOS van 5 was de S-100 β -concentratie mediaan 0,32 (spreiding 0,04-7,18).¹⁵ In deze studie werd geen afkapwaarde voor een slechte uitkomst aangegeven. In een vergelijkbare studie naar S-100 β gaf een afkapwaarde van $>2,0 \mu\text{g/l}$ voor een slechte uitkomst een sensitiviteit van 86% en een specificiteit van 95%.⁵ In deze studie werd de S-100 β -concentratie echter pas na gemiddeld 7,7 uur bepaald, waardoor de sensitiviteit lager is.

Met GFAP en UCH-L1 werd een slechte uitkomst dan wel mortaliteit bij kinderen met ETH beter voorspeld dan met S-100 β .^{15,33,39} In een studie bij 19 kinderen met een ETH bleken de afkappunten van 16,97 $\mu\text{g/l}$ voor GFAP en van 2,22 $\mu\text{g/l}$ voor UCH-L1 een specificiteit te hebben van 100%. Dit ging echter ten koste van de sensitiviteit; die was respectievelijk 9% en 27%.³³ In een andere studie bij 27 kinderen met ETH voorspelden lage serum-GFAP-concentraties op dag 1 juist een gunstige uitkomst na 6 maanden.³⁹ De GFAP-concentratie werd bepaald in serum en liquor; een afkapwaarde van 0,6 $\mu\text{g/l}$ in serum had een sensitiviteit van 90% en een specificiteit van 43% voor een slechte uitkomst. De concentraties in liquor bleken ongeveer 25 keer hoger dan die in serum, maar hadden geen aanvullende klinische betekenis.³⁹

De NSE-concentratie bij ETH is in 2 studies in serum onderzocht en in 2 andere studies in de liquor.^{6,10,12,40} De piekconcentratie in serum werd bereikt na 24-48 uur; er bleek geen relatie tussen de NSE-concentraties in serum en de ernst van het hersenletsel.¹⁶ In een studie bij 63 kinderen met ETH was de mediane NSE-concentratie in serum bij opname bij de kinderen die het hersenletsel overleefden, significant lager (33,51 $\mu\text{g/ml}$, spreiding 12,5-97,9) dan de waarden bij kinderen die overleden (61,84 $\mu\text{g/ml}$, spreiding 25,5-271,3).¹⁵ Een verhoogde concentratie op dag 1, met een verdere stijging op dag 2, voorspelde overlijden. Bij kinderen die het hersenletsel overleefden, daalde de concentratie na 1 dag.¹⁵ De 2 studies naar de NSE-concentratie in liquor toonden een hoge correlatie tussen deze concentratie en de ernst van het hersenletsel.^{6,40}

In 2 studies bij 14 en 29 kinderen is de NGF-concentratie in het serum bepaald, in beide studies 2, 24 en 48 uur na het trauma.^{24,26} Patiënten met een goede uitkomst hadden na 2 uur een significant lagere NGF-concentratie, terwijl de concentraties na 24 en 48 uur juist significant hoger bleken dan

bij patiënten met een slechte uitkomst.^{24,26} Dit tegenstrijdige beloop werd bevestigd in studies waarin NGF in de liquor werd onderzocht.^{12,26} Bij 27 kinderen werd liquor afgenomen binnen 2 uur en 48 uur na een ETH. Twee uur na het trauma was de NGF-concentratie gemiddeld 23 keer hoger dan normaal, met een inverse correlatie met de GCS; hoe lager de GCS, hoe hoger de NGF-concentratie.¹² Het oplopen van de NGF-concentratie na 48 uur was juist sterk positief gecorreleerd met een gunstige uitkomst. Hoe groter de stijging van de NGF-concentratie, hoe hoger de GOS, waarmee de neuroprotectieve functie van NGF wordt benadrukt.¹²

IL-6 en IL-8 zijn bij kinderen met MTH en ETH onderzocht. Bij 28 kinderen werden IL-6 en 8 in serum bepaald op dag 1.²⁵ Negentien kinderen hadden een afwijkende CT-scan, 4 van hen ook een slechte uitkomst (GOS 1-3). Als de GCS werd gecombineerd met de IL-8-concentratie, was het mogelijk om een slechte uitkomst te voorspellen met een sensitiviteit van 100% en specificiteit van 96%.²⁵ In een andere studie was een hoge IL-8-concentratie $>500 \text{ pg/ml}$ onafhankelijk geassocieerd met mortaliteit.²⁷ Chiaretti et al. onderzochten de IL-6-concentratie in serum en liquor in 2 studies bij 14 en 29 kinderen; de bepalingen vonden plaats 2, 24 en 48 uur na een ETH.^{24,26} Een hoge IL-6-concentratie en een stijging van de concentratie na 24 en 48 uur correleerden met de ernst van het hersenletsel (GCS <5) en een slechte uitkomst (GOS ≤ 3).^{31,33} IL-6 leidt tot een inductie van NGF; stijging van de NGF-concentratie na 48 uur lijkt juist bij ETH bij te dragen aan neuroprotectie.²⁶

Samenvattend zijn hoge serumconcentraties van GFAP, UCH-L1, IL-6 en IL-8 en in mindere mate S-100 β en NSE, voorspellers van een slechte uitkomst bij kinderen met ETH. Een lage concentratie van NGF na 2 uur in combinatie met een sterke stijging na 24 en 48 uur voorspelt juist een betere uitkomst.

DISCUSSIE

In de afgelopen 20 jaar zijn veel studies verricht naar het gebruik van biomarkers in de diagnostiek van traumatisch hoofdletsel bij kinderen. Ondanks methodologische beperkingen van de vooral observationele cohortstudies, met niet-eenduidige resultaten, is een aantal conclusies te trekken. Allereerst sluiten lage concentraties van S-100 β en UCH-L1, en mogelijk ook van GFAP, een intracraniale complicatie uit. Dat is een zeer belangrijke bevinding, omdat geen enkel klinisch verschijnsel de kans op een afwijkende CT-scan bij kinderen met een LTH kan voorspellen. Gezien de lage voorafkans op een intracraniale complicatie bij LTH en de stralingsbelasting van een CT-scan, rechtvaardigt een lage S-100 β -concentratie een afwachtend beleid. Dat geldt zeker voor kinderen zonder bewustzijnsstoornis en een

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Bij kinderen met een licht traumatisch hoofd/hersenletsel (LTH) voorspellen een S-100 β -concentratie van $<0,17 \mu\text{g/l}$ (mits afgenomen binnen 3 uur na het trauma) en een UCH-L1-concentratie van $<0,18 \mu\text{g/l}$ een niet-afwijkende CT-scan. Invoering van deze bepalingen kan leiden tot een aanzienlijke reductie van het aantal CT-scans en van de medische kosten.
- 2** Hoge concentraties van GFAP en UCH-L1 bij kinderen met een LTH wijzen op hersenletsel, ook bij een niet-afwijkende CT-scan. Daarmee zijn deze biomarkers goede voorspellers voor intracranieële complicaties, zoals diffuus axonaal letsel.
- 3** Bij ernstig traumatisch hoofd/hersenletsel kunnen GFAP, UCH-L1, IL-6 en IL-8 een slechte uitkomst voorspellen. De mate van stijging van de NGF-concentratie 48 uur na het trauma voorspelt een betere uitkomst.

niet-ernstig ongevalmechanisme.⁴¹ In een Australische studie bij bijna 11 miljoen kinderen en adolescenten bleek dat 1 op de 1.800 CT-scans bij een kind leidt tot een maligniteit op latere leeftijd.⁴² Screening met biomarkers op de SEH zou kunnen leiden tot een reductie van het aantal CT-scans met 28-42%.^{10,31,35} Daarnaast blijkt het screenen van LTH-patiënten met biomarkers kosteneffectief, omdat behalve het aantal CT-scans ook het aantal opnamedagen kan worden verminderd.⁴³ In principe kan elk laboratorium deze bepalingen verrichten, maar tot op heden worden de meeste aanvragen gedaan in academische centra.

Een belangrijke bevinding is dat bij kinderen met een LTH en een niet-afwijkende CT-scan, een hoge concentratie van GFAP of van UCH-L1 duidt op substantieel hersenletsel. MRI toont bij circa 40% van hen afwijkingen aan, zoals diffuus axonaal letsel of microbloedingen.^{37,44}

Bij kinderen met een MTH of ETH blijken GFAP, UCH-L1 en NGF goede kandidaten voor het voorspellen van de uitkomst en mortaliteit. Dat geldt waarschijnlijk ook voor verhoogde concentraties van IL-6 en IL-8.^{24,26,27}

REFERENTIES

1. Van Pelt ED, et al. *Europ J Paed Neurol* 2011;15:519-26.
2. Tilma IS, et al. *Ned Tijdschr Geneesk* 2015;159:A8405.
3. Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Richtlijn Licht traumatisch hoofd/hersenletsel. Utrecht: NVN; 2010. Te raadplegen op: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/licht_traumatisch_hoofd_hersenletsel_lth/licht_traumatisch_hoofd_hersenletsel_-_startpagina.html
4. Fridriksson T, et al. *Acad Emerg Med* 2000;7:816-20.
5. Spinella PC, et al. *Crit Care Med* 2003;31:939-45.
6. Berger RP, et al. *Pediatrics* 2002;109:E31.
7. Papa L, et al. *J Neurotrauma* 2013;30:324-38.
8. Rhine T, et al. *Brain Inj* 2016;30:1231-8.
9. Lugones M, et al. *Neurosci Behav Rev* 2018;87:206-17.
10. Papa L, et al. *J Neurotrauma* 2017;34:2132-40.
11. Papa L, et al. *Acad Emerg Med* 2015;22:1274-82.
12. Chiaretti A, et al. *Europ J Paed Neurol* 2008;12:195-204.
13. De Kruijk JR, et al. *Acta Neurol Scand* 2001;103:175-9.
14. Woodcock T, et al. *Front Neurol* 2013;4:18.
15. Zurek J, et al. *Acta Neurochir* 2012;154:93-103.
16. Berger RP, et al. *J Neurosurg (Pediatr 1)* 2005;103:61-8.
17. Stukas S, et al. *Lancet Child Adolesc Health* 2019;3:558-67.
18. Hageman G, et al. *Tijdschr Neurol Neurochir* 2019;120:111-7.
19. Filippidis AS, et al. *Neurosurg Focus* 2010;29(5):E2.
20. Castellani C, et al. *Acta Paediatr* 2009;98:1607-12.
21. Geyer C, et al. *J Neurosurg Pediatr* 2009;4:339-44.
22. Kossmann T, et al. *Brain Res* 1996;713:149-52.
23. Berger RP, et al. *Pediatr Res* 2009;65:97-102.
24. Chiaretti A, et al. *Childs Nerv Syst* 2005;21:185-93.
25. Lo TY, et al. *J Neurotrauma* 2010;27:2139-45.
26. Chiaretti A, et al. *J Neurotrauma* 2008;25:225-34.
27. Whalen MJ, et al. *Crit Care Med* 2000;28:929-34.
28. Bouvier D, et al. *Clin Chem* 2012;58:1116-22.
29. Manzano S, et al. *Emerg Med J* 2016;33:42-6.
30. Simon-Pimmel J, et al. *Shock* 2015;44:410-6.
31. Oris C, et al. *Pediatrics* 2018;141:e20180037.
32. Papa L, et al. *J Neurotrauma* 2016;33:58-64.
33. Mondello S, et al. *Sci Rep* 2016 Jun 20;6:28203.
34. Ingebritsen T, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:103-4.
35. Babcock L, et al. *Brain Inj* 2012;26:1372-80.
36. Piazza O, et al. *Pediatr Neurosurg* 2007;43:258-64.
37. Glushakova OY, et al. *Brain Circ* 2016;2:129-32.
38. Smitherman E, et al. *J Neurotrauma* 2016;33:35-48.
39. Fraser DD, et al. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12:319-24.
40. Varma S, et al. *J Neurotrauma* 2003;20:781-5.
41. Kuppermann N, et al. *Lancet* 2009;374:1160-70.
42. Mathews JD, et al. *BMJ* 2013;345:f2360.
43. Su JR, et al. *J Neurotrauma* 2019;36:2083-91.
44. Lee H, et al. *J Neurotrauma* 2008;25:1049-56.
45. Simon-Pimmel J, et al. *Clin Biochem* 2017;50:1056-60.
46. Bouvier D, et al. *Clin Biochem* 2011;44:927-9.
47. Castellani C, et al. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:1296-9.