

Intérêt clinique des concentrations sériques de la protéine S100 β dans l'évaluation des patients traumatisés crâniens

Clinical utility of serum S100 β protein levels in the assessment of traumatic brain injury

R. Genre Grandpierre · X. Bobbia · J.-E. de La Coussaye · P.-G. Claret

Reçu le 16 janvier 2018 ; accepté le 6 avril 2018
© SFMU et Lavoisier SAS 2018

Résumé Les recommandations de la Société française de médecine d'urgence concernant la prise en charge des patients traumatisés crâniens légers ont été éditées en 2012, complétées par des recommandations sur la bonne utilisation du biomarqueur S100 β deux ans plus tard. Grâce à son excellente valeur prédictive négative, la protéine S100 β utilisée à travers des règles strictes de prescription a été définie comme une alternative solide à la tomodensitométrie. Cependant, plusieurs questions restent en suspens concernant le délai maximum de réalisation du prélèvement par rapport à l'heure du traumatisme, l'impact médicoéconomique, les variations en rapport avec l'âge du patient, l'impact des agents anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires et l'utilité du dosage sérique de cette protéine dans d'autres cadres nosologiques.

Mots clés Biomarqueur · S100 β · Sérum · Traumatisme crânien

Abstract The French Society of Emergency Medicine's recommendations for the management of mild head injury patients were published in 2012, completed by recommendations on the proper use of the S100 β biomarker two years later. Due to its excellent negative predictive value, the S100 β protein used under strict prescribing rules has been defined as a strong alternative to computed tomography. However, several questions remain unanswered concerning the maximum time frame for collection compared to the time of the traumatic event, the medical and economic impact,

variations in relation to the patient's age, the impact of anti-coagulant or platelet aggregation agents, and the usefulness of the serum assay of this protein in other settings.

Keywords Biomarker · S100 β · Serum · Traumatic brain injury

État de l'art

Les recommandations de la Société française de médecine d'urgence (SFMU) concernant la prise en charge des patients traumatisés crâniens légers (TCL) ont été éditées en 2012 [1]. Le cadre nosologique du TCL est défini par un traumatisme direct au niveau de la boîte crânienne avec un score de Glasgow à 14 ou 15 et l'existence de signes associés (convulsions post-traumatiques, déficit neurologique focal, prise d'anticoagulants ou d'antiagrégants, troubles de l'hémostase connus, perte de connaissance suspectée ou avérée, âge supérieur à 65 ans, vomissements supérieurs à deux). En l'absence de ces signes et pour un score de Glasgow à 15, on parle de TC minime. Pour un Glasgow inférieur à 14, on parle de TC modéré [9 à 13] ou sévère (< 9). Des recommandations sur la bonne utilisation du biomarqueur S100 β sont venues les compléter deux ans plus tard [2]. Grâce à son excellente valeur prédictive négative, la protéine S100 β utilisée à travers des règles strictes de prescription (Fig. 1) a été définie comme une alternative solide à la tomodensitométrie (TDM) et permet, dans le cadre strict des TCL, de diminuer d'un tiers le nombre des patients exposés aux radiations ionisantes. La protéine S100 β est une holoprotéine dimérique de 21 K Dalton dont les fonctions sont multiples (maintien du cytosquelette, transduction des signaux, métabolisme énergétique) [3]. À l'état physiologique, 95 % du capital protéique est retrouvé au niveau du tissu cérébral (cellules gliales et cellules de la gaine de Schwann), mais aussi à des taux 30 à 100 fois inférieurs dans d'autres cellules non neurologiques (histiocytes, adipocytes, mélanocytes). Les 5 %

R. Genre Grandpierre (✉) · X. Bobbia · J.-E. de La Coussaye · P.-G. Claret
Pôle anesthésie-réanimation-douleur-urgences,
CHU de Nîmes, place du Professeur-Robert-Debré,
F-30000 Nîmes, France
e-mail : romain.genregrandpierre@chu-nimes.fr

J.-E. de La Coussaye
Université Montpellier-Nîmes, 2, rue École-de-médecine,
F-34060 Montpellier, France

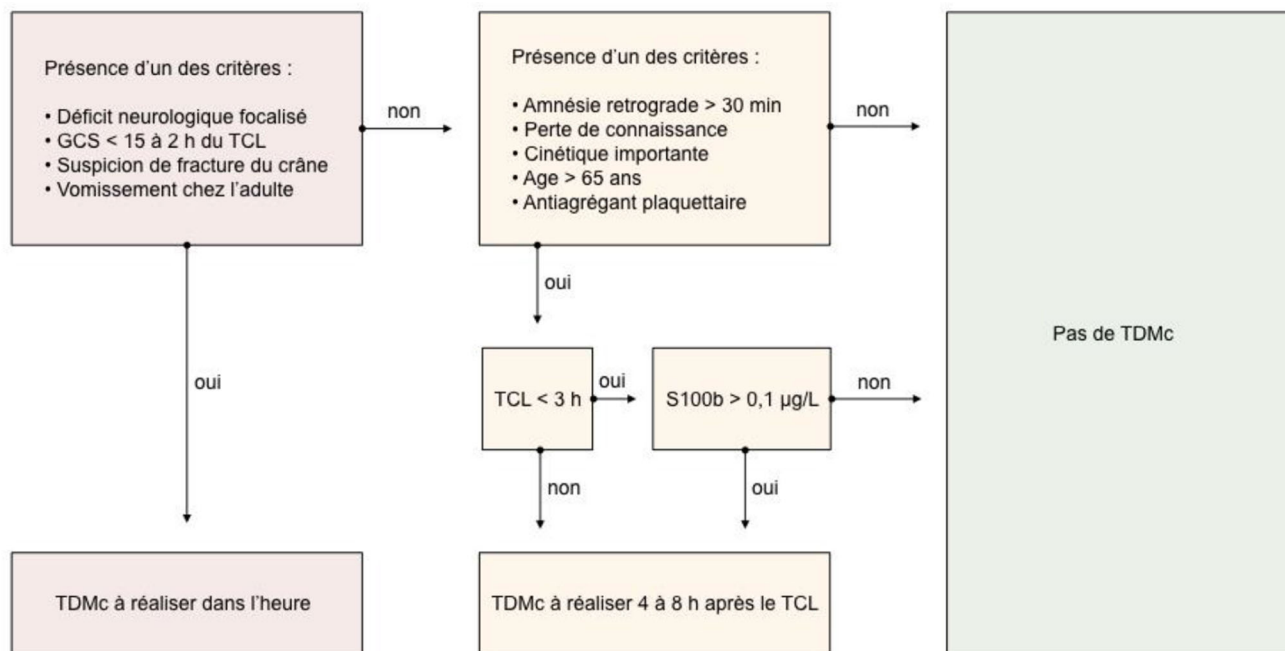


Fig. 1 Proposition d'utilisation de la protéine S100 β et de son intégration en clinique (selon Jhelé et al. [2]) GCS : score de Glasgow ; TCL : traumatisme crânien léger ; TDMc : tomodensitométrie cérébrale

Tableau 1 Performance analytique du dosage sérique de la protéine S100 β Cobas (Roche Diagnostics®, Bâle, Suisse) par test ECLIA (électrochimiluminescence)

Spécificité analytique de l'anticorps	Réaction croisée avec isoforme S100A < 1 %
Domaine de mesure	0,005 à 39 $\mu\text{g/l}$
Sensibilité fonctionnelle	< 0,02 $\mu\text{g/l}$
Coefficient de variation proche du seuil	1,6 % entre 0,089 $\mu\text{g/l}$ et 0,216 $\mu\text{g/l}$
Stabilité selon les températures	8 heures entre 15 et 25 °C 2 jours entre 2 et 8 °C 3 mois à -20 °C Plus de 3 mois à -80 °C
Volume de sérum nécessaire	20 μl
Durée de l'analyse	18 min
Coût	32 €

restant sont présents au niveau extracellulaire (concentrations de 0,1 à 0,2 $\mu\text{g/l}$). Cette présence au sein du secteur circulant résulte du processus d'élimination de la protéine lié au renouvellement cellulaire et assure des fonctions d'interactions intercellulaires, notamment grâce à des domaines de fixation à l'ion calcium [4]. Après apoptose cellulaire, la protéine S100 β est libérée dans le liquide céphalorachidien (LCR), puis passe la barrière hématoencéphalique pour ensuite atteindre le milieu circulant à des concentrations dix fois inférieures au LCR. Sa demi-vie est

courte (30 à 90 minutes), et son élimination est rénale. Les performances analytiques du dosage S100 β Cobas (Roche Diagnostics®, Bâle, Suisse) par test ECLIA (électrochimiluminescence) sont reportées dans le tableau 1. Des taux élevés dans le sérum proviennent de deux mécanismes : soit on observe une surexpression de la synthèse de la protéine comme c'est le cas pour certaines pathologies (mélanome [5], maladie de Creutzfeldt-Jakob [6]) ou certains phototypes cutanés (peau noire) ; soit des taux plasmatiques élevés proviennent d'une libération dans le secteur extracellulaire de la protéine S100 β par destruction massive des cellules hôtes. Ce second mécanisme est la base du raisonnement pour les TCL. En effet, l'objectif des examens paracliniques lors des TCL est de détecter les lésions neurologiques hémorragiques : 9 % de lésions cérébrales, dont 1 % de recours à la chirurgie [7]. La protéine S100 β est donc un reflet de la destruction cellulaire ; et ainsi, le taux sérique va augmenter en quelques minutes et devenir maximal en quelques heures. Si le processus de destruction cellulaire s'arrête, elle se normalisera rapidement. Le dosage de cette protéine ne figure pas dans les recommandations SFMU de 2012 [1]. La TDM cérébrale reste l'examen de référence pour les TCL avec certains critères : convulsion post-traumatique, déficit neurologique focal, traitement par anticoagulants ou antiagrégants, troubles de l'hémostase connus, perte de connaissance suspectée ou avérée, âge supérieur à 65 ans, vomissements [8]. Cet examen dans ce cadre précis garde une bonne sensibilité (proche des 100 %), mais une spécificité moyenne de 80 % [9]. Néanmoins, il existe à ce jour trois études chez

l'adulte [10–12], ayant inclus plus de 2 500 patients, qui démontrent que la sensibilité de la protéine S100 β pour éliminer une complication hémorragique est proche de 100 % avec une valeur prédictive négative proche de 100 % également pour un seuil plasmatique de 0,1 $\mu\text{g/l}$. De plus, les recommandations scandinaves [13] incluent l'utilisation de la protéine S100 β dans l'algorithme décisionnel pour les patients présentant un score de Glasgow de 14 et 15 avec un délai entre le traumatisme et le dosage inférieur à six heures. Ce délai peut être ramené à trois heures selon certains travaux [12–14] et par crainte qu'un résultat négatif, car trop tardif, soit interprété comme une absence de lésions cérébrales. Donc, l'utilisation de ce biomarqueur validé par les sociétés savantes en 2014 est utile, car il permet de diminuer le nombre de TDM cérébrale. Cependant, les conditions de réalisation étant strictes, il nous semble nécessaire d'évaluer l'impact lié à son utilisation pour élargir et valider ses conditions de prescription.

Apport des nouvelles publications

Depuis quatre ans, la recherche fondamentale et clinique sur la S100 β a permis d'identifier un intérêt diagnostique ou pronostique à de nombreuses pathologies. Des liens ont été clairement établis en dermatologie (vitiligo [15]), en cancérologie [16], notamment pulmonaire [17] et digestive [18–19], mais aussi sur certaines pathologies inflammatoires comme le lupus [20] ou la maladie de Crohn [21]. Il semblerait également que le taux sérique de protéine S100 β puisse augmenter en cas de privation de sommeil [22]. Ces études, même si elles semblent loin du domaine d'expertise du médecin urgentiste, sont à ne pas méconnaître afin d'exclure certains patients de la procédure de dosage. Pour la recherche en soins critiques, les publications ont visé à l'assouplissement des conditions de réalisation de dosage, à la recherche de la valeur pronostique du marqueur et à l'impact médicoéconomique.

Assouplissement des conditions de réalisation de la S100 β

Les personnes âgées sont des patients qui chutent souvent et de manière répétée. Pour chacune de leur chute, le passage en service d'urgence est quasi systématique avec réalisation d'examen d'imagerie [23]. Si l'on suit les recommandations françaises [1] et internationales [13], le dosage de la protéine S100 β n'est pas indiqué pour un âge supérieur à 65 ans. Cela conduit certainement à une surutilisation de la TDM cérébrale avec un impact en termes de coût [24], de risque de néoplasie radio-induite [25], de cataracte [26] et de temps passé aux urgences avec secondairement le risque de morbimortalité inhérent [27–28]. En 2015, Thaler et al. [29]

ont évalué l'utilisation de la protéine S100 β dans une cohorte de patients de plus de 65 ans, avec ou sans antiagrégant plaquettaire (AAP). Sur les 782 patients, il retrouve des résultats identiques aux autres études chez le patient de moins de 65 ans en termes de sensibilité (98 % ; intervalle de confiance 95 % : [89–99]) et de valeur prédictive négative (99 % [98–99]) pour un seuil de 0,105 $\mu\text{g/l}$, en évitant également un tiers des examens. Sur une cohorte plus petite de 308 patients, David et al. [30] retrouvent les mêmes résultats. À la lumière de ces études, il semblait licite aux auteurs de rediscuter des recommandations. Mais si en termes d'utilisation des AAP cette étude montre des résultats prometteurs, il faut prendre en compte plusieurs autres paramètres concernant l'âge. Il a été montré que les maladies dégénératives de type démence frontotemporale [31] ou maladie d'Alzheimer [32] ont un taux sérique de protéine S100 β plus élevé. De plus, il semblerait qu'on observe un rapport inversement proportionnel entre la masse cérébrale et le biomarqueur en question [33]. Plus la masse cérébrale est faible, plus le taux sérique de protéine S100 β est élevé, probablement en rapport à une destruction cellulaire plus importante liée à la vieillesse ou à la pathologie. Enfin, considérant la prévalence plus importante chez la personne âgée de certaines maladies neurodégénératives et de certains cancers, les résultats en termes de spécificité et de valeur prédictive positive seraient sûrement abaissés chez la personne âgée connaissant ou méconnaissant ces pathologies. Il faudrait donc une étude évaluant l'âge comme facteur indépendant avec une évaluation médicoéconomique. Concernant les autres conditions de réalisation de la S100 β retenues par les recommandations françaises (amnésie rétrograde, cinétique du choc), nous n'avons pas retrouvé dans la littérature scientifique d'articles sur ces thématiques.

Évaluation de la gravité et du pronostic

Le dosage sérique de la protéine S100 β chez les patients traumatisés modérés à sévères peut également être utile à l'évaluation pronostique. En effet, les modèles expérimentaux ont montré l'intérêt de ce dosage comme marqueur de gravité de l'atteinte cérébrale [34,35]. Les taux sériques de la protéine ont été associés à la sévérité clinique, à la sévérité radiologique et à une évolution défavorable [36–39]. Pendant longtemps, il n'a pu être établi de valeur seuil prédictive de mortalité ; mais en 2016, Kellerman et al. [40] ont établi ce seuil : ils retrouvent une mortalité de 100 % pour un taux supérieur à 0,7 $\mu\text{g/l}$. Le pronostic fonctionnel est déterminé quant à lui par la survenue et l'étendue de lésions secondaires et des modifications de la pression intracrânienne. Des taux élevés de protéine S100 β seraient prédictifs de la survenue de ces lésions [41,42]. Un taux sérique supérieur à 0,53 $\mu\text{g/l}$ serait même spécifique, mais peu sensible, de la survenue d'un déficit neurologique et d'une évolution

défavorable à court et moyen termes [43]. La surveillance au cours du temps est également intéressante pour la valeur pronostique. Ainsi, la persistance de taux élevés à la 36^e heure ainsi qu'un deuxième pic à distance est de mauvais pronostic [4]. Cette cinétique permettrait également d'évaluer l'efficacité du traitement neurochirurgical [38] et, sous réserve d'études complémentaires, de détecter les patients pouvant évoluer vers un état de mort encéphalique [37]. Cependant, il faut nuancer la place de ce dosage dans l'évaluation pronostique par le simple fait, non négligeable, que la protéine S100 β n'est pas un marqueur spécifique du système nerveux central. Ainsi, les patients polytraumatisés peuvent présenter des élévations sériques de la protéine, bien que les concentrations reviennent à la normale dans les six heures suivant un traumatisme [44]. Par conséquent, un dosage précoce de cette protéine doit être évité chez les patients présentant des lésions extracrâniennes associées à un TC [45].

Impact médicoéconomique

Actuellement, le dosage de la S100 β est coté BHN120, soit 32 €. L'article de 2012 [1] des *Annales françaises de médecine d'urgence* se projetait en cas de respect strict des recommandations sur un gain de 80 € de moyenne par patient avec un gain envisagé de 900 000 € sur une année pour la France. Une étude suédoise [46] montre qu'actuellement l'utilisation de la protéine S100 β permet une économie de 39 € par patient. Si les recommandations étaient rigoureusement suivies et strictement appliquées, l'économie serait presque doublée à 71 € par patient.

Pédiatrie

Se fondant sur l'étude de Kuppermann et al. [47] sur l'analyse de 42 412 TCL de moins de 18 ans, la SFMU a édité un chapitre spécifique à la pédiatrie dans ces recommandations de 2012 [1–2]. Deux algorithmes de prises en charge en fonction de l'âge (plus de deux ans et moins de deux ans) sont définis. Ils permettent au praticien de stratifier le risque de survenue de lésions intracrâniennes, et, à partir de là, les modalités de réalisation d'une TDM cérébrale. L'enjeu dans ce cadre est de diminuer le nombre de TDM puisque chez l'enfant, de nombreuses études font le lien entre exposition radiologique et survenue de tumeurs [48–50]. La protéine S100 β aurait donc toute sa place en diminuant de plus d'un tiers les TDM et les hospitalisations [51]. De plus, ce dosage en pédiatrie présente, comme chez l'adulte, un intérêt pronostique puisque la concentration sérique de la protéine augmente de façon significative avec la sévérité [51]. Cependant, l'efficacité du dosage est conditionnée par le délai de prélèvement inférieur à trois heures pour une sensibilité de 100 % [51–52] qui décroît si le prélèvement est porté à

moins de six heures [53–54] et la connaissance des variations en fonction de l'âge de l'enfant (0 à 3 mois : 0,62 $\mu\text{g/l}$; 4 à 9 mois : 0,35 $\mu\text{g/l}$; 10 à 24 mois : 0,23 $\mu\text{g/l}$; 25 mois à 18 ans : 0,18 $\mu\text{g/l}$).

Depuis 2014, les nouvelles publications portent essentiellement sur l'intérêt pronostique du biomarqueur. Son dosage chez l'enfant détermine précocement un mauvais pronostic fonctionnel [55], mais aussi vital que ce soit dans les arrêts cardiaques [56], les TC sévères [51] et les processus infectieux du système nerveux central [57]. Manzano et al. [58] ont confirmé pour l'enfant une sensibilité de 95 % pour les enfants de moins de 16 ans et de 100 % pour les enfants de moins de deux ans de ce biomarqueur pour les TC avec un score de Glasgow supérieur ou égal à 13.

Conclusion

Les promesses entrevues lors des premières évaluations du biomarqueur S100 β dans les TCL ont été confirmées aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. L'intérêt pronostique est également important concernant le risque de décès et l'évaluation précoce du pronostic fonctionnel dans les traumatismes sévères. Les règles d'utilisation sembleraient s'assouplir concernant la personne âgée et les traitements antiagrégants. Cependant, le respect du délai de prélèvement (moins de trois heures), la connaissance des nombreux faux positifs (maladie d'Alzheimer, mélanome) et le respect des recommandations restent primordiaux pour gagner en efficacité et restent encore largement perfectibles en pratique. En médecine d'urgence, les perspectives en termes de recherche de ce biomarqueur semblent importantes que ce soit sur l'épilepsie, les céphalées non traumatiques ou la détection précoce d'hémorragie méningée par exemple. Le développement de dosage délocalisé ou urinaire pourrait être des formes utiles dans nos pratiques.

Conflits d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- Jehlé E, Honnart D, Grasleguen C, et al (2012) Traumatisme crânien léger (score de Glasgow de 13 à 15) : triage, évaluation, examens complémentaires et prise en charge précoce chez le nouveau-né, l'enfant et l'adulte. *Ann Fr Med Urgence* 2:199–214
- Jehlé E, Ray P, Tazarourte K, et al (2014) Intérêt du dosage sérique de la protéine S100 β dans la prise en charge du traumatisme crânien léger. *Ann Fr Med Urgence* 4:S1–S10
- Kuberappa PH, Bagalad BS, Ananthaneni A, et al (2016) Certainty of S100 β from physiology to pathology. *J Clin Diagn Res* 10:ZE10–5

4. Pelinka LE, Kroepfl A, Leixnering M, et al (2004) GFAP versus S100 β in serum after traumatic brain injury: relationship to brain damage and outcome. *J Neurotrauma* 21:1553–61
5. Harpio R, Einarsson R (2004) S100 proteins as cancer biomarkers with focus on S100 β in malignant melanoma. *Clin Biochem* 37:512–8
6. Coulthart MB, Jansen GH, Olsen E, et al (2011) Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid protein markers for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Canada: a 6-year prospective study. *BMC Neurol* 11:133
7. Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, et al (2001) The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *Lancet* 357:1391–6
8. Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ, et al (2000) Indications for computed tomography in patients with minor head injury. *N Engl J Med* 343:100–5
9. Smits M, Dippel DW, de Haan GG, et al (2005) External validation of the Canadian CT Head Rule and the New Orleans Criteria for CT scanning in patients with minor head injury. *JAMA* 294:1519–25
10. Zongo D, Ribéreau-Gayon R, Masson F, et al (2012) S100 β protein as a screening tool for the early assessment of minor head injury. *Ann Emerg Med* 59:209–18
11. Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer KJ, et al (2006) Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study. *Shock* 25:446–53
12. Calcagnile O, Undén L, Undén J (2012) Clinical validation of S100 β use in management of mild head injury. *BMC Emerg Med* 27:13
13. Undén J, Ingebrigtsen T, Romner B, Scandinavian Neurotrauma Committee (SNC) (2013) Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update. *BMC Med* 11:50
14. Laribi S, Kansao J, Borderie D, et al (2014) S100 β blood level measurement to exclude cerebral lesions after minor head injury: the multicenter STIC-S100 French study. *Clin Chem Lab Med* 52:527–36
15. Birlea SA (2017) S100 β : correlation with active vitiligo depigmentation. *J Invest Dermatol* 137:1408–10
16. Bresnick AR, Weber DJ, Zimmer DB (2015) S100 proteins in cancer. *Nat Rev Cancer* 15:96–109
17. Li F, Men X, Zhang W (2014) S100 protein in breast tumor. *Indian J Cancer* 3:e67–e71
18. Leclerc E, Vetter SW (2015) The role of S100 proteins and their receptor RAGE in pancreatic cancer. *Biochim Biophys Acta* 1852:2706–11
19. Moravkova P, Kohoutova D, Rejchrt S (2016) Role of S100 proteins in colorectal carcinogenesis. *Gastroenterol Res Pract* 2016:2632703
20. Tydén H, Lood C, Gullstrand B, et al (2017) Pro-inflammatory S100 proteins are associated with glomerulonephritis and anti-dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 26:139–49
21. Boschetti G, Garnero P, Moussata D, et al (2015) Accuracies of serum and fecal S100 proteins (calprotectin and calgranulin C) to predict the response to TNF antagonists in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 21:331–6
22. Benedict C, Cedernaes J, Giedraitis V, et al (2014) Acute sleep deprivation increases serum levels of neuron-specific enolase (NSE) and S100 calcium binding protein B (S-100B) in healthy young men. *Sleep* 37:195–8
23. Roudsari B, Psoter KJ, Fine GC, Jarvik JG (2012) Falls, older adults, and the trend in utilization of CT in a level I trauma center. *AJR Am J Roentgenol* 198:985–91
24. United States Government Accountability Office (2008) Rapid spending growth and shift to physician offices indicate need for CMS to consider additional management practices. <https://www.gao.gov/new.items/d08452.pdf> (Dernier accès le 8 janvier 2018)
25. Brenner DJ, Hall EJ (2007) Computed tomography: an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 357:2277–84
26. Yuan MK, Tsai DC, Chang SC, et al (2013) The risk of cataract associated with repeated head and neck CT studies: a nationwide population-based study. *AJR Am J Roentgenol* 201:626–30
27. Richardson DB (2006) Increase in patient mortality at 10 days associated with emergency department overcrowding. *Med J Aust* 184:213–6
28. Sprivilis PC, Da Silva JA, Jacobs IG, et al (2006) The association between hospital overcrowding and mortality among patients admitted via Western Australian emergency departments. *Med J Aust* 184:208–12
29. Thaler HW, Schmidsfeld J, Pusch M, et al (2015) Evaluation of S100 β in the diagnosis of suspected intracranial haemorrhage after minor head injury in patients who are receiving platelet aggregation inhibitors and in patients 65 years of age and older. *J Neurosurg* 123:1202–8
30. David A, Mari C, Vignaud F, et al (2017) Evaluation of S100 β blood level as a biomarker to avoid computed tomography in patients with mild head trauma under antithrombotic medication. *Diagn Interv Imaging* 98:551–6
31. Green AJ, Harvey RJ, Thompson EJ, Rossor MN (1997) Increased S100 β in the cerebrospinal fluid of patients with frontotemporal dementia. *Neurosci Lett* 235:5–8
32. Peskind ER, Griffin WS, Akama KT, et al (2001) Cerebrospinal fluid S100 β is elevated in the earlier stages of Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 39:409–13
33. Petzold A, Jenkins R, Watt HC, et al (2003) Cerebrospinal fluid S100 β correlates with brain atrophy in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 336:167–70
34. Woertgen C, Rothoerl RD, Wiesmann M, et al (2002) Glial and neuronal serum markers after controlled cortical impact injury in the rat. *Acta Neurochir Suppl* 81:205–7
35. Egea-Guerrero JJ, Murillo-Cabezas F, Rodríguez-Rodríguez A, et al (2014) An experimental model of mass-type brain damage in the rat: expression of brain damage based on neurospecific enolase and protein S100 β . *Med Intensiva* 38:218–25
36. Tolia CM, Bullock MR (2004) Critical appraisal of neuroprotection trials in head injury: what have we learned? *NeuroRx* 1:71–9
37. Egea-Guerrero JJ, Revuelto-Rey J, Murillo-Cabezas F, et al (2012) Accuracy of the S100 β protein as a marker of brain damage in traumatic brain injury. *Brain Inj* 26:76–82
38. Korfiatis S, Stranjalis G, Boviatisis E, et al (2007) Serum S-100B protein monitoring in patients with severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 33:255–60
39. Nylén K, Ost M, Csajbok LZ, et al (2008) Serum levels of S100 β , S100A1 β and S100 β are all related to outcome after severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)* 150:221–7
40. Kellermann I, Kleindienst A, Hore N, et al (2016) Early CSF and serum S100 β concentrations for outcome prediction in traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 145:79–83
41. Herrmann M, Jost S, Kutz S, et al (2000) Temporal profile of release of neurobiochemical markers of brain damage after traumatic brain injury is associated with intracranial pathology as demonstrated in cranial computerized tomography. *J Neurotrauma* 17:113–22
42. González-Mao MC, Repáraz-Andrade A, Del Campo-Pérez V, et al (2011) Model predicting survival/exitus after traumatic brain injury: biomarker S100 β 24 h. *Clin Lab* 57:587–97

43. Knapik P, Knapik M, Partyka R, et al (2016) Utility of serum concentration of protein S100 at admission to the medical intensive care unit in prediction of permanent neurological injury. *Kardiochir Torakochirurgia Pol* 13:347–52
44. Da Rocha AB, Schneider RF, de Freitas GR, et al (2006) Role of serum S100 β as a predictive marker of fatal outcome following isolated severe head injury or multitrauma in males. *Clin Chem Lab Med* 44:1234–42
45. Egea-Guerrero JJ, Murillo-Cabezas F, Gordillo-Escobar E, et al (2013) S100 β protein may detect brain death development after severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 30:1762–9
46. Calcagnile O, Anell A, Undén J (2016) The addition of S100 β to guidelines for management of mild head injury is potentially cost saving. *BMC Neurol* 16:200
47. Kuppermann N, Holmes JF, Dayan PS, et al (2009) Identification of children at very low risk of clinically-important brain injuries after head trauma: a prospective cohort study. *Lancet* 374:1160–70
48. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al (2012) Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumors: a retrospective cohort study. *Lancet* 380:499–505
49. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, et al (2013) Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ* 346:f2360
50. Miglioretti DL, Johnson E, Williams A, et al (2013) The use of computed tomography in pediatrics and the associated radiation exposure and estimated cancer risk. *JAMA Pediatr* 167:700–7
51. Bouvier D, Fournier M, Dauphin JB, et al (2012) Serum S100 β determination in the management of pediatric mild traumatic brain injury. *Clin Chem* 58:1116–22
52. Castellani C, Bimbashi P, Ruttenstock E, et al (2009) Neuroprotein S100 β : a useful parameter in paediatric patients with mild traumatic brain injury? *Acta Paediatr* 98:1607–12
53. Babcock L, Byczkowski T, Mookerjee S, et al (2012) Ability of S-100B to predict severity and cranial CT results in children with TBI. *Brain Inj* 26:1372–80
54. Bechtel K, Frasure S, Marshall C, et al (2009) Relationship of serum S100 β levels and intracranial injury in children with closed head trauma. *Pediatrics* 124:e697–e704
55. Au AK, Bell MJ, Fink EL, et al (2018) Brain-specific serum biomarkers predict neurological morbidity in diagnostically diverse pediatric intensive care unit patients. *Neurocrit Care* 28:26–34. doi: 10.1007/s12028-017-0414-7
56. Kramer P, Miera O, Berger F, et al (2018) Prognostic value of serum biomarkers of cerebral injury in classifying neurological outcome after paediatric resuscitation. *Resuscitation* 122:113–20
57. Peng QL, Tao SH, Yu N, et al (2017) Elevated levels of cerebrospinal fluid S100 β are associated with brain injury and unfavorable outcomes in children with central nervous system infections. *Int J Neurosci* 1127:1
58. Manzano S, Holzinger IB, Kellenberger CJ, et al (2016) Diagnostic performance of S100 β protein serum measurement in detecting intracranial injury in children with mild head trauma. *Emerg Med J* 33:42–6