

# Mild traumatic brain injury : intervention and prognosis

## Citation for published version (APA):

de Kruijk, J. (2001). *Mild traumatic brain injury : intervention and prognosis*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20011220jk>

## Document status and date:

Published: 01/01/2001

## DOI:

[10.26481/dis.20011220jk](https://doi.org/10.26481/dis.20011220jk)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# CHAPTER 9

## SUMMARY AND CONCLUSIONS



Although traumatic brain injury is an important cause of morbidity and mortality, most cases are classified as mild traumatic brain injury (MTBI). Outcome after MTBI is mainly determined by the severity and persistence of post-traumatic complaints (PTC) like headache, dizziness, poor concentration and depression. Although the severity of most PTC declines during the first three months, their prevalence of PTC six months after the trauma is still appreciable. Predicting the severity of PTC and trying to prevent these complaints is important because they can lead to high costs of health care and to loss of labour productivity work days. Damage to the brain in MTBI patients has been demonstrated by means of elevated serum marker concentrations and abnormalities on Magnetic Resonance Imaging of the brain. However, it is not clear whether PTC are directly caused by brain injury or are rather the result of the trauma experience in combination with psychosomatic, emotional or motivational factors.

In this thesis several studies are presented intending to improve our understanding of the consequences of MTBI for patients.

The first part of the thesis discusses some general topics regarding MTBI. Initially, a literature review of the definitions, diagnostics and treatment used for MTBI was performed. In addition, the frequency of traumatic head and brain injury was estimated by measuring the incidence in a well-defined catchment area in the Netherlands. We also sent questionnaires to neurologists in several European hospitals asking what guidelines they used in their management of MTBI patients.

The second part of the thesis describes follow-up results of a group of MTBI patients from the moment they presented at the emergency room until six months after the trauma. The biochemical serum markers S-100B and Neuron-Specific Enolase (NSE) in the serum of MTBI patients in the acute situation were measured. Additionally, the olfactory function in MTBI patients after two weeks was also measured.

Outcome in MTBI patients was studied in the course of six months after the trauma. During the first days, MTBI patients often show symptoms like headache, neck pain, nausea, dizziness and vomiting. Like biochemical markers, these acute clinical symptoms could be helpful in assessing the severity of the brain damage. They might also be useful in predicting the occurrence of PTC after MTBI. We assessed the association of serum marker concentrations and the pres-

ence of acute symptoms at the emergency room with the severity of PTC six months after the MTBI.

Educating MTBI patients shortly after the accident about possible complications might help to reduce the severity of PTC. In order to determine which MTBI patients require follow-up at the outpatient clinic, we investigated which combination of acute symptoms and serum markers best predicted the presence of PTC after six months.

Bed rest has been found not to improve the prognosis, and even worsened the outcome in several other medical conditions but the effectiveness of bed rest in preventing PTC has hardly been studied. Still, almost half of the 100 Dutch neurologists surveyed recommended one or more days of bed rest after MTBI. To assess the usefulness of bed rest, we conducted a randomised trial on the effectiveness of six days of bed rest versus no bed rest on the outcome after six months. Long-term consequences of MTBI for generic health status had not been investigated before. We therefore evaluated its effect on patients' generic health status after two weeks, three months and six months. We also investigated the association between generic health status and the presence of PTC after six months.

In **Chapter 1** we reviewed the definitions, differential diagnosis and management of MTBI. We concluded that traumatic brain injury should only be classified as mild if the Glasgow Coma Score (GCS) is optimal (EMV=15) within six hours of admission. Post-traumatic amnesia lasting less than one hour and loss of consciousness lasting less than fifteen minutes are suggested as additional diagnostic criteria. These findings were used in the definition of MTBI in the subsequent studies.

In **chapter 2** we measured the incidence of traumatic head and brain injury (THBI) in the catchment area of the University Hospital Maastricht in 1997. The incidence rate of THBI in 1997 was 836/100,000. The frequency of hospital admissions (88/100,000) was extremely low. Head injury without brain injury was diagnosed in 75%. The proportion of THBI patients with mild injuries (head injury and/or MTBI) was 99%. This figure was high compared to those reported by other studies. In the sub-group of patients with brain injury, 95% had MTBI, corresponding to an incidence of 201/100,000.

In **chapter 3** we described the management of MTBI patients in various European hospitals. A short questionnaire was sent to neurologists in several European countries. Almost all respondents (94%) reported that they admitted patients with MTBI to hospital for observation. Forty-one percent of respondents advised patients to take 1 to 14 days of bed rest. Taking sick leave from work was prescribed by 64%, ranging from 1 to 30 days. At least one follow-up visit was considered necessary by 70% of respondents. National guidelines were referred to by 43% of respondents. At present, according to the results, no consensus about criteria for, or management of MTBI in European hospitals.

In **Chapter 4** we measured serum concentrations of Neuron-Specific Enolase (NSE) and S100-B in MTBI patients and controls. Median NSE concentration was only slightly higher in patients (9.8 µg/l; 10 to 90 percentile range 6.9 to 14.3 µg/l) than in controls (9.4 µg/l; 6.3 to 13.3 µg/l). Median S-100B concentration was significantly higher in patients (0.25 µg/l; 0.00 to 0.68 µg/l) than in controls (0.02 µg/l; 0.00 to 0.13 µg/l). An association was found between S-100B concentrations and vomiting in patients. We concluded that S-100B is a potentially useful marker for brain damage in MTBI.

In **Chapter 5** we estimated the prevalence of quantitative olfactory dysfunction after MTBI. Associations of early symptoms and S-100B and NSE serum concentrations with threshold levels of olfactory functions two weeks after MTBI were also examined. The prevalence of olfactory dysfunction two weeks after MTBI was 26%. No associations were found between early symptoms, biochemical marker concentrations and olfactory threshold levels. This was surprising because the study reported in chapter 6 demonstrated acute MTBI parameters to be associated with other outcome variables. We concluded that MTBI is associated with post-traumatic *olfactory dysfunction*, but also that it is important to reproduce our findings and to check the validity of the reference values by including a healthy local control group in future research.

In **Chapter 6** we described the severity of PTC in the course of six months after the trauma and identified parameters known at first presentation after MTBI which can predict the severity of PTC. After six months, 22 of 79 patients (28%) reported more severe PTC compared with the pre-traumatic situation. Head-

ache, dizziness and/or nausea at the ER was found to be strongly associated with the severity of most PTC after six months. The prevalence of full recovery after six months increased from 50% in patients with three symptoms to 78% in those with no symptoms at the ER. Adding biochemical markers showed that all ten patients with no symptoms at the ER and normal markers made a full recovery. We conclude that identifying MTBI patients at the ER without headache, dizziness, nausea and normal serum marker concentrations may be a useful strategy for predicting good outcome.

In **Chapter 7** we evaluated the generic health status of MTBI patients in the course of six months after the trauma by means of the 36-item Short-Form Health Survey Questionnaire (SF-36). Improvements in the sub-scores of physical dimensions were statistically significant between two weeks and three months, while sub-scores of mental dimensions did not change much between these follow-up moments. In contrast, the improvement in the mental sub-score of 'Role-functioning emotional' was statistically significant between three and six months. Although the mean 'General health perception' did not change in the course of six months, all mean SF-36 sub-scores in patients with PTCs were significantly higher than in those without PTC (Mann Whitney U;  $p < 0.0001$ ). We concluded that most MTBI patients have a normal generic health status after six months. However, patients with PTC after six months have a clearly impaired generic health status at that moment. In evaluating the outcome after MTBI, the SF-36 Health Survey Questionnaire seems a useful additional test to estimate the influence of MTBI on activities of daily life.

In **Chapter 8** we described the results of a clinical trial that evaluated the effect of six days of bed rest on the severity of PTC after MTBI. After adjustment for differences in baseline variables, we found that most PTC tended to be somewhat more severe in the bed rest group six months after the trauma. Two weeks after the trauma, most PTC in the bed rest group were slightly less severe than those in the no bed rest group, while the physical sub-scores on the SF-36 in the bed rest group were slightly better. None of these differences were statistically significant. Patients in the bed rest group reported significantly less severe dizziness during the intervention period.

Although the study had insufficient power to fully exclude any benefit of treatment, we concluded that it is very unlikely that six days of bed rest is an effective mean of speeding up recovery after MTBI. Bed rest may have some palliative effect within the first two weeks after the trauma.

In **conclusion**, mild traumatic brain injury is a common traumatic disorder in which signs of brain damage can be demonstrated from early elevated S-100B concentrations and possibly also from olfactory dysfunction. Although the overall outcome is good, about one-fifth of patients have post-traumatic complaints after six months. These complaints are associated with impaired generic health at the same time. The presence of headache, dizziness and/or nausea in the acute situation is predictive of post-traumatic complaints, while early elevated serum markers seem to have additional predictive value. Full bed rest after mild traumatic brain injury is not sufficient to improve the outcome after six months.

**Future research** in MTBI patients should thoroughly investigate the prediction and treatment of post-traumatic complaints after MTBI. Larger studies will be necessary to obtain precise estimates of combinations of parameters that predict which patients will recover completely. Such predictors should reduce needless follow-up, save money and prevent medicalisation of mainly young and healthy people.

In our opinion, larger studies evaluating the effect of bed rest are not useful. Alternative regular interventions such as 'complaints-driven' mobilisation and taking some time off work may be worth evaluating. Conversely, a strict and active mobilisation schedule or education about post-traumatic complaints could also be the subjects of future research.





# CHAPTER 10

## SAMENVATTING EN CONCLUSIES



Hoewel traumatische hersenletsels allerlei klachten en afwijkingen tot gevolg kunnen hebben en zelfs tot de dood kunnen leiden, betreft het meestal lichte traumatische hersenletsels (hersenschudding of commotio). De prognose van een dergelijk licht hersenletsel wordt in belangrijke mate bepaald door het optreden van post-traumatische klachten, zoals hoofdpijn, duizeligheid concentratieproblemen en depressiviteit. De frequentie en de ernst neemt gedurende de eerste drie maanden na het ongeval af, echter een deel van de patiënten heeft na zes maanden nog steeds klachten. Het voorkomen en voorspellen van deze klachten is belangrijk, omdat het optreden ervan tot hoge kosten voor de gezondheidszorg en verlies van arbeidsproductiviteit kan leiden.

Het is echter niet duidelijk of de post-traumatische klachten worden veroorzaakt door hersenbeschadiging of door factoren zoals de ongevalervaring, psychologie, emotionele factoren of motivatie.

Beschadiging van de hersenen bij patiënten met licht traumatisch hersenletsel kan worden aangetoond met behulp van afwijkingen op MRI-onderzoek van de hersenen en van markers in het bloed.

In dit proefschrift worden meerdere studies beschreven waarbij de gevolgen voor patiënten na een licht traumatisch hersenletsel (LTH) op de voorgrond staan. Het eerste gedeelte van het proefschrift bespreekt enkele algemene aspecten van het lichte traumatische hersenletsel. Allereerst wordt een overzicht gegeven over definities, diagnostiek en verschillende therapieën voor het LTH. Daarna is de incidentie berekend van hoofd en hersenletsel in een duidelijk omschreven verzorgingsgebied in Nederland. Verder werd een enquête uitgewerkt die de behandeling van LTH door Europese neurologen evalueert.

Het tweede deel van het proefschrift beschrijft de resultaten verkregen bij het vervolgen van patiënten met LTH vanaf het moment van het ongeval tot zes maanden daarna. De biochemische markers S-100B en Neuron Specific Enolase (NSE) zijn gemeten in bloed dat binnen zes uur was afgenomen bij deze patiënten. De gezondheidstoestand van de patiënten is geëvalueerd gedurende de eerste zes maanden na het ongeval.

Gedurende de eerste dagen na het ongeval hebben LTH patiënten vaak last van hoofdpijn nekpijn, misselijkheid, duizeligheid en braken. Tezamen met biochemische markers zou het aanwezig zijn van deze symptomen gebruikt kunnen worden bij het inschatten van de ernst van de hersenbeschadiging.

Mogelijk is de aanwezigheid van deze symptomen ook bruikbaar voor het voorspellen van de ernst van post-traumatische klachten.

Het is aangetoond dat poliklinische controle en voorlichting van LTH patiënten de ernst van de post-traumatische klachten op langere termijn kan verminderen. Om te beoordelen bij welke patiënten een dergelijke voorlichting noodzakelijk is, is de waarde van acute serum markers en symptomen voor het voorspellen van de ernst van post-traumatische klachten onderzocht.

Het effect van bedrust op post-traumatische klachten is nooit onderzocht. Hoewel aangetoond is dat bedrust de prognose van verschillende medische condities niet verbetert en soms zelfs verslechtert, schrijft in Nederland bijna de helft van 100 ondervraagde neurologen bedrust van een of meerdere dagen voor na een LTH. Om de waarde van bedrust na een LTH te beoordelen, hebben wij een gerandomiseerd onderzoek uitgevoerd waarbij het effect van geen bedrust versus het effect van zes dagen bedrust op de ernst van post-traumatische klachten na zes maanden is onderzocht.

Daarnaast hebben we ook de gevolgen van het LTH voor de algemene gezondheidstoestand van deze patiënten na twee weken, drie en zes maanden geëvalueerd. Deze gegevens zijn eveneens als uitkomst parameter in de bedrust trial gebruikt.

In **hoofdstuk 1** is een overzicht gegeven van de definities, differentiaaldiagnose en behandeling van LTH. We concludeerden dat traumatisch hersenletsel alleen als "licht" gedefinieerd mag worden als de score op Glasgow Coma Schaal (GCS) binnen 6 uur na het ongeval optimaal (EMV = 15) is. Een post-traumatische amnesie van minder dan 6 uur en/of bewusteloosheid van minder dan 15 minuten kunnen worden gebruikt als aanvullende diagnostische criteria. Deze bevindingen hebben wij toegepast bij onze definiëring van LTH in het verdere onderzoek.

In **hoofdstuk 2** is de incidentie van traumatisch schedel/ hersenletsel in het verzorgingsgebied van het academisch ziekenhuis Maastricht in 1997 berekend. Deze incidentie bedroeg 836 per 100.000 inwoners. De frequentie van ziekenhuisopnamen onder deze patiënten was erg laag (88/100.000) in vergelijking met andere landen. In 99% betrof het een relatief licht letsel (hoofdletsel en/of LTH) en in 75% een hoofdletsel zonder hersenletsel. Van de

patiënten met hersenletsel had 95% een LTH hetgeen overeenkomt met een incidentie van 201 LTH patiënten per 100.000 inwoners per jaar.

In **hoofdstuk 3** is onderzoek naar de behandeling van LTH patiënten in verschillende Europese ziekenhuizen verricht. Er werd een korte vragenlijst gestuurd naar neurologen in verschillende landen. Bijna alle responders (94%) hebben geantwoord dat zij patiënten met een LTH opnemen in het ziekenhuis voor een korte observatie. Eenenvoertig neurologen adviseerden de patiënten om 1 tot 14 dagen bedrust te nemen. Door 64% werd geadviseerd het werk neer te leggen voor de duur van 1 tot 30 dagen. Door 70% van de neurologen werd tenminste een poliklinische controle na het ongeval noodzakelijk geacht. Het bestaan van landelijke richtlijnen voor de behandeling van LTH patiënten werd door minder dan de helft van de ondervraagden genoemd. Naar aanleiding van deze resultaten concluderen wij dat er geen consensus bestaat in Europese ziekenhuizen over de behandeling van LTH patiënten.

In **hoofdstuk 4** hebben we de serum concentraties van NSE and S-100B bij LTH patiënten met de concentraties van gezonde mensen vergeleken. De mediane NSE concentratie bij de patiënten was wat hoger (9,8 µg/l; 10 tot 90 percentiel 6,9 tot 14,3 µg/l) dan bij de gezonde patiënten (9,4 µg/l; 6,3 tot 13,3 µg/l). Mediane S-100B concentraties van patiënten waren significant hoger (0,25 µg/l; 0,00 – 0,68 µg/l) dan van controle personen (0,02 µg/l; 0,00 tot 0,13 µg/l). Er is bij LTH patiënten een relatie gevonden tussen verhoogde S-100B concentraties en het symptoom braken vlak na het ongeval. We concluderen dat S-100B mogelijk een marker is voor het aantonen van hersenbeschadiging bij LTH patiënten.

In **hoofdstuk 5** hebben we het voorkomen van kwantitatieve reukstoornissen na een LTH onderzocht. De relatie tussen de aanwezigheid van vroege LTH kenmerken (symptomen en serum markers) en de geurdrempel twee weken na het ongeval zijn ook bestudeerd. De prevalentie van een gestoorde reukzin bij LTH was twee weken na het ongeval 26%. Er werden geen relaties gevonden tussen vroege letselkenmerken en verhoogde geurdrempels. Deze bevinding is opmerkelijk, omdat de resultaten in hoofdstuk 6 aantonen dat andere vroege letselkenmerken wel associëren met uitkomstparameters na zes maanden. LTH

kan mogelijk leiden tot een gestoord reukvermogen. Bij vervolgonderzoek zal een controlegroep moeten worden onderzocht.

In **hoofdstuk 6** hebben we de ernst van post-traumatische klachten in het verloop van de eerste zes maanden na het ongeval onderzocht. Vervolgens hebben we parameters onderzocht die aansluitend aan het ongeval aanwezig waren, en mogelijk de ernst van post-traumatische klachten kunnen voorspellen. Zes maanden na het ongeval rapporteerden 22 van de 79 patiënten (28%) post-traumatische klachten. De aanwezigheid van hoofdpijn, duizeligheid en/of misselijkheid direct aansluitend aan het ongeval was sterk geassocieerd met de ernst van post-traumatische klachten na zes maanden. De kans op volledig herstel na zes maanden nam toe van 50% bij patiënten met drie symptomen tot 78% bij patiënten zonder symptomen direct na het ongeval. Alle patiënten met normale serum markers en zonder symptomen aansluitend aan het ongeval bleken na zes maanden volledig hersteld. We concluderen dat het identificeren van LTH patiënten zonder hoofdpijn, duizeligheid en misselijkheid op de eerste hulp een bruikbare strategie kan zijn bij het voorspellen van een goede prognose.

In **hoofdstuk 7** hebben we de algemene gezondheidstoestand van LTH patiënten gedurende de eerste zes maanden na het ongeval geëvalueerd met behulp van de SF-36 vragenlijst. De verbetering van de fysieke subscores op de SF-36 waren significant tussen twee weken en drie maanden terwijl de mentale subscores amper verbeterden in deze periode. Daartegen was de verbetering van de mentale subscore “functionering emotionele rol” significant tussen de derde en zesde maand. Hoewel de gezondheid in z’n algemeen gedurende de eerste zes maanden gemiddeld niet als verslechterd werd ervaren, waren alle SF-36 subscores slechter bij patiënten met post-traumatische symptomen na zes maanden. We concluderen dat de meeste patiënten zes maanden na een LTH een normale algemene gezondheidstoestand hebben, maar dat de algemene gezondheidstoestand bij patiënten met post-traumatische klachten aanzienlijk slechter is. De SF-36 vragenlijst lijkt een bruikbaar instrument bij het meten van de invloed van een LTH op het dagelijks leven van de patiënten in de eerste zes maanden na het ongeval.

In **hoofdstuk 8** werden de resultaten beschreven van een klinische trial waarbij LTH patiënten aansluitend aan het ongeval gerandomiseerd werd geadviseerd geen bedrust te nemen tegenover zes dagen volledige bedrust. We vonden dat post-traumatische klachten na zes maanden, in de groep die bedrust kreeg geadviseerd, ernstiger leken dan in de groep die dit advies niet kreeg. Twee weken na het ongeval leken de post-traumatische klachten in de bedrust groep wat minder te zijn. Beide verschillen waren niet significant. Patiënten in de bedrust groep rapporteerden minder duizeligheid tijdens de interventie. Hoewel deze studie statistisch niet genoeg “power” had om een gering voordeel van de bedrust interventie uit te sluiten, concluderen wij dat het heel onwaarschijnlijk is dat zes dagen bedrust na een LTH het herstel na zes maanden in positieve zin beïnvloedt. Mogelijk heeft bedrust een tijdelijk positief effect tijdens de eerste twee weken na het ongeval.

**Samenvattend** is LTH een veel voorkomende aandoening, waarbij hersenbeschadiging aangetoond kan worden met behulp van vroeg verhoogde S-100B concentraties in serum. Ook een post-traumatische reukstoornis zou hiermee in verband kunnen worden gebracht.

Hoewel de prognose over het algemeen goed is, heeft ongeveer een kwart van de patiënten met een LTH na zes maanden nog post-traumatische klachten. Deze klachten zijn geassocieerd met een slechtere algemene gezondheidstoestand op dat moment.

De aanwezigheid van hoofdpijn, duizeligheid en/of misselijkheid direct na het ongeval is voorspellend voor de ernst van post-traumatische klachten waarbij serum markers mogelijk nog een aanvullende waarde kunnen hebben.

Volledige bedrust direct na het ongeval is niet zinvol ter verbetering van de prognose van een LTH.

**Toekomstig onderzoek** bij patiënten met LTH is nodig voor het voorspellen en behandelen van post-traumatische klachten na een LTH. Grotere studies zijn nodig om de juiste combinaties van voorspellende parameters voor het wel of niet ontstaan van post-traumatische klachten te bepalen. Dergelijke voorspellende parameters kunnen overbodige follow-up na een LTH beperken, medicalisering van jonge gezonde mensen voorkomen en tevens geld besparen.



Nieuwe studies naar het effect van bedrust op post-traumatische klachten lijken overbodig. Het nut van andere gebruikelijke interventies zoals “klachtgerelateerde” mobilisatie en onderbreking van het werk verdient verder onderzoek. Daarnaast zou ook het effect van minder gebruikelijke interventies zoals een strikt en actief mobilisatieschema of het geven van voorlichting over mogelijke post-traumatische klachten onderwerp van onderzoek kunnen zijn.