

## **Center-TBI og traumatiske hjerneskader**

Prinsipper for behandling av traumatiske hjerneskader og diagnostikk av respirasjonssvikt som en del av CENTER-TBI.

**Maria Johansdatter Kramvik**

MED 3950 – 5.årsoppgave/Kull 2012

Det helsevitenskapelige fakultet UiT Norges arktiske universitet 2018

Veileder: Shirin Frisvold, overlege anestesi, intensivavdelingen UNN

Biveileder: Audny Anke, professor II, IKM, Det helsevitenskapelige fakultet, UiT Norges arktiske universitet



## Forord

Hensikten med denne oppgaven er å kartlegge amerikanske Brain Trauma Foundation sine retningslinjer for behandling av traumatiske hjerneskader og undersøke om variablene som er lagt vekt på i disse er tilstede i den europeiske multisenterstudien Center-TBI sitt tilhørende elektroniske pasientskjema, eCRF. Jeg ønsker også å undersøke om respiratoriske variabler for å fange opp pasienter med de alvorlige komplikasjonene respirasjonssvikt og ARDS er tilstede.

Utforming av oppgavens problemstilling var ett samarbeid mellom meg og mine veiledere Shirin Frisvold og Audny Anke. Gjennomgang av Brain Trauma Foundation sine retningslinjer og eCRF er utført av meg selv.

Jeg ønsker å uttrykke en stor takknemlighet til mine to veiledere. Tusen takk for all tålmodighet, veiledning og god hjelp.

Lørdag 02.juni 2018

Maria Johansdatter Kramvik

## Sammendrag

**Bakgrunn og formål:** Amerikanske Brain Trauma Foundation (BTF) har utarbeidet retningslinjer for behandling av traumatiske hjerneskader (THS). Den europeiske multisenter studien Center- TBI har som mål å kartlegge patofysiologien bak og behandlingen av pasienter med denne skadetyper. Det er usikkert hvorvidt studien har inkludert sentrale variabler fra BTF retningslinjer i sitt eCRF. Når en skal sammenligne forløp og behandlingsresultat mellom sentre kan det være viktig å vite om de ulike sentrene følger BTF retningslinjer. Dermed vil en kunne vurdere i hvilken grad det å følge retningslinjene hadde konsekvens for pasientens utfall. Respirasjonssvikt og akutt lungesviktsyndrom (ARDS), er vanlige komplikasjoner etter THS og koblet til økt mortalitet. Det er derfor av interesse at observasjonsstudier dokumenterer respiratoriske komplikasjoner etter hjerneskade.

**Metode:** BTF retningslinjer er kartlagt og videre er det notert om variablene som er lagt vekt på i denne er tilstede i Center-TBI sitt tilhørende eCRF. Respiratoriske variabler for respirasjonssvikt og ARDS er identifisert i eCRF for å vurdere om disse variablene er tilstrekkelige til å vurdere akutt respirasjonssvikt hos pasienter med alvorlig traumatisk hjerneskade

**Resultat:** Flere av BTF retningslinjer for behandling av THS har lav grad av evidens. På området hyperosmolar terapi er det ingen retningslinjer tilgjengelig da studier ikke møter BTF sine krav for evidens. Center-TBI sitt tilhørende eCRF dekket de sentrale variabler fra BTF retningslinjene, med det var en mangelfull standardisering av registrering av medikamenter. Særlig viktig er det at det kan bli feil i forhold til registrering av bruken av steroider. De respiratoriske variabler som behøves diagnostisering av respirasjonssvikt er til stede. Foruten positivt endeekspiratorisk trykk (PEEP) er alle variabler for å identifisere pasienter med ARDS tilstede.

**Konklusjon:** Center-TBI har inkludert variablene fra BTF retningslinjer i sitt eCRF, men det var mangelfull standardisering av registrering av medikamenter. De respiratoriske variablene som er tilstede i eCRF er tilstrekkelige for å identifisere pasienter med respirasjonssvikt og i stor grad også til å identifisere pasienter med ARDS.

## Forkortelser

Forkortelse	Engelsk/Norsk ord
Engelsk: TBI Norsk: THS	Traumatic brain injury Norsk: Traumatisk hjerneskade
BTF	Brain Trauma Foundation
GCS	Glasgow Coma Scale
UNN	Universitetssykehuset Nord-Norge
ARDS	Acute respiratory distress syndrome Norsk: Akutt lungesviktsyndrom
ICP	Intracranial pressure Norsk: Intrakranielt trykk
CSF	Cerebrospinal fluid Norsk: Cerebrospinalvæske
CBV	Cerebral blood volum Norsk: Cerebralt blodvolum
CPP	Cerebral perfusion pressure Norsk: Cerebralt perfusjonstrykk
PaCO <sub>2</sub>	Partialtrykket av karbondioksid i arterielt blod
PaO <sub>2</sub>	Partialtrykket av oksygen i arterielt blod
H <sub>2</sub> O	Vann
MAP	Mean arterial pressure Norsk: Middel arterietrykk
PEEP	Positive end expiratory pressure Positivt endeekspiratorisk trykk
Center-TBI	The Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury
eCRF	Electronic Case Report Form Norsk: Elektronisk pasientskjema
RCT	Randomised Controlled Trial Norsk: Randomisert kontrollert studie
DIPS	Distribuert Informasjons- og Pasientdatasystem i Sykehus
CRP	C-reaktivt protein
DC	Decompressive Craniectomy Norsk: Trykkavlastende kraniektomi

## Innholdsfortegnelse

<b>Forord</b>	<b>I</b>
<b>Sammendrag</b>	<b>II</b>
<b>Forkortelser</b>	<b>III</b>
<b>Innledning</b>	<b>1</b>
Traumatisk hjerneskade og retningslinjer for behandling	1
Vurdering av skadens alvorlighetsgrad	1
Prehospital håndtering av traumatisk hjerneskade	2
Intrakranielt trykk og cerebral blodstrøm	2
Primære og sekundære skader	3
Respirasjonssvikt	4
Traumatisk hjerneskade og respirasjonssvikt	4
Akutt lungesviktsyndrom	5
Respiratorbehandling	6
PEEP	7
Brain Trauma Foundation	7
Center-TBI studien	7
Oppgavens formål	9
<b>Materiale og metode</b>	<b>10</b>
eCRF	10
BTF retningslinjer og tilstedeværelse i eCRF for Center-TBI	10
Respiratoriske variabler og tilstedeværelse i eCRF for Center-TBI	11
Godkjenning/tilgang	11
<b>Resultat</b>	<b>12</b>
BTF retningslinjer for behandling av alvorlige traumatiske hjerneskader	12
Behandling	12
Monitorering	19
Grenseverdier	21
BTF retningslinjer og deres tilstedeværelse i eCRF	23
Respiratoriske variabler og deres tilstedeværelse i eCRF	26
Risikofaktorer for utvikling av respirasjonssvikt	26
Symptomer på respirasjonssvikt og ARDS	28
<b>Diskusjon</b>	<b>29</b>
Medikamenter	29
Steroider	30
Profylakse mot epileptiske anfall	31
Tilstedeværelse av respiratoriske variabler i eCRF	33
Svakheter ved oppgaven	36
Mulige implikasjoner av funnene	37
<b>Konklusjon</b>	<b>38</b>
<b>Referanseliste</b>	<b>39</b>
<b>Vedlegg</b>	<b>45</b>

## Innledning

Traumatisk hjerneskade (THS) er en skade mot hjernen forårsaket av en ytre mekanisk kraft og kan lede til permanent eller midlertidig nedsettelse av fysiske, kognitive og psykososiale funksjoner. Store ressurser brukes på utredning og behandling og i Norge rammes årlig omkring 12 000 mennesker av denne typen skade. Dette resulterer i 450-500 årlige dødsfall (1).

## Traumatisk hjerneskade og retningslinjer for behandling

Det er laget internasjonale retningslinjer for behandling av THS for å standardisere behandlingen og redusere mortaliteten. Den mest anerkjente er utarbeidet av organisasjonen Brain Trauma Foundation (BTF) og ble oppdatert i 2016 (2). Til tross for lett tilgjengelige retningslinjer er det stor variasjon og usikkerhet i hva som er gjeldene praksis når det gjelder nevrointensiv behandling av pasienter med traumatisk hjerneskade i de ulike sykehusene både internasjonalt og nasjonalt. Dette har resultert i etableringen av to store multisenterstudier; Track TBI (3) og Center-TBI (4). Gjennom innsamling av en stor datamengde har disse studiene som mål å kartlegge patofysiologien bak og behandlingen av pasienter med traumatisk hjerneskade. Det er ukjent i hvilken grad de innsamlede datavariablene samsvarer med de retningslinjer som er gitt av BTF for behandling av THS.

## Vurdering av skadens alvorlighetsgrad

Skadens alvorlighetsgrad og omfang kan beskrives på flere ulike måter, men kategoriseres oftest ved bruk av Glasgow Coma Scale (GCS). Den ble utviklet i 1974 (5), men er fortsatt svært aktuell (6). Skalaen går fra 3-15 og brukes for å vurdere pasientens bevissthetsnivå. Skåren legger 3 kategorier til grunn: øyeåpning, motoriske respons og verbal respons. Det gis en skår etter hvor godt eller dårlig pasienten reagerer på stimuli og resultatet av de tre legges sammen. GCS 14 og 15 definerer lett hodeskade, GCS 9-13 moderat hodeskade og GCS under 8 er definert som alvorlig hodeskade (6, 7). I denne oppgaven diskuteres kun behandlingen av alvorlige hodeskader.

En pasient med en alvorlig hodeskade vil i tillegg til å ha en  $GCS < 8$ , ha en lengre periode med bevisstløshet og er ofte i behov for akutt kirurgi og opphold på intensivavdeling. I Norge er det universitetssykehusene som har størst kompetanse på å behandle alvorlige hodeskader. I

Helse Nord er det Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) med nevrokirurgisk avdeling som er referansesenter i akuttfasen (8).

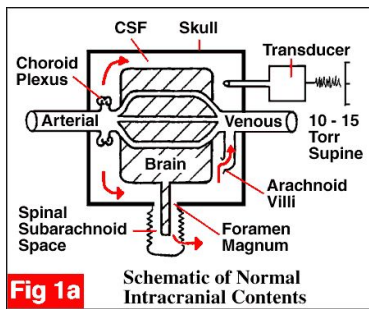
### Prehospital håndtering av traumatisk hjerneskade

Fall og trafikkulykker er de vanligste skademekanismene som fører til THS og det er spesielt unge menn og eldre som er utsatt (9). Prehospitalt vil fokus være å unngå hypoksi og hypotensjon som begge er viktige prognostiske faktorer hos voksne med alvorlig hodeskade (2, 10). Hypoksi defineres vanligvis som saturasjon under 95% og måles med pulsoksymetri. Hypotensjon defineres som systolisk blodtrykk  $< 90$  mmHg (11). Etter stabilisering av luftveier og sikret oksygenering og sirkulasjon skåres pasienten med GCS og pupillene undersøke. Dilatert(e) og lysstiv(e) pupiller, ekstensjon ved smertestimulering og bevissthet som faller er viktige funn å være oppmerksom på da dette kan være symptomer på cerebral herniering (12).

### Intrakranielt trykk og cerebral blodstrøm

Det intrakranielle volumet består av blod, cerebrospinalvæske (CSF) og selve hjerneparenkymet (Bilde 1). Det intrakranielle trykket er væsketrykket i Cerebrospinal væsken (CSF) og er normalt under 15 mmHg. Kraniet kan ikke ekspandere, derfor er det slik at hvis en av bestanddelene inne i kraniet øker i volum, som ved tilstedeværelse av en romopplyllende lesjon som hematom eller ett hjerneødem, vil dette føre til en økning av ICP (13). Det er vist at de med høyt ICP etter en THS har dårligere prognoser (14) og derfor er reduksjon av ICP et viktig behandlingstiltak. Kontinuerlig monitorering av ICP er anerkjent som standard behandling av pasienter med TBI (15), men nylig har dette dogmet blitt utfordret av Chestnut *et al.* (16). De har i sin studie vist at det kan gå like bra med pasienter med alvorlige traumatiske hodeskader når de monitoreres med kliniske undersøkelser og bildediagnostikk som ved kontinuerlig ICP måling med dren.

Bilde 1: Figuren beskriver de ulike komponentene i hjernen med cerebrospinalvæske, hjernevev og blod. (<http://www.cram.com/flashcards/neuro-physiology-2496350>)



Hjernens sirkulasjon har stor grad av autoregulering. Ved endring i fysiologiske forhold vil dette forsøkes stabilisert ved hjelp av vasokonstriksjon eller vasodilatasjon med påfølgende minket eller økt blodgjennomstrømning. Cerebralt blodvolum (CBV) er blant annet bestemt av cerebral blodstrøm (CBF) som er blodtilførselen til hjernen og benevnes ml/100 g hjernevev/min (17).

Regulering av CBF skjer med trykkregulering eller kjemoregulering. Kjemoregulering styres primært av innholdet av karbondioksid ( $\text{CO}_2$ ) i blodet. Hvis det skjer en økning av den arterielle  $\text{CO}_2$  konsentrasjonen vil det gi vasodilatasjon og økt CBF (13, 17) med samtidig økt ICP. Ved lav konsentrasjon av  $\text{CO}_2$  med vasokonstriksjon faller CBF og dette gir risiko for irreversibel celledskade grunnet iskemi (18).

Cerebralt perfusjonstrykk (CPP) er drivtrykket i hjernen. CPP bestemmes av ICP og middel arterietrykket (MAP) ved likningen  $\text{CPP} = \text{MAP} - \text{ICP}$ . Trykket vil altså synke dersom ICP stiger (19). Lav CPP under 50 mmHg gir fall i CBF og fare for iskemi (7, 11).

### Primære og sekundære skader

Det skilles mellom primær- og sekundærskade. Primærskaden oppstår samtidig som traumet, i sammenstøtet. Det kan være knusningsskade (kontusjon) eller strekk på og avrivning av nervefibrene i hvit substans, diffus aksonal skade (DAI). I tiden etter skaden er hjernen sårbar og det kan oppstå sekundære skader som følge av at hjernen ikke får tilstrekkelig med oksygen, enten grunnet nedsatt respirasjon eller dårlig sirkulasjon. Blødninger fra ødelagte blodårer og knust vev, kraniefrakturer, blødninger fra membranene (epidural, subdural og subaraknoidalblødning), cerebralt ødem, økt intrakranielt trykk, kramper, infeksjoner og hypertermi bidrar også til sekundære skader (11, 20).



Intensivbehandling etter TBI retter seg mot å minimere utviklingen av sekundære skader. Respiratoriske komplikasjoner som pneumoni, respirasjonssvikt og akutt lungenesviktssyndrom (ARDS) er de vanligste ekstrakranielle komplikasjonene for pasienter med THS. Hypoksi og hypoventilasjon på grunn av disse komplikasjonene er en vanlig årsak til sekundær hjerneskade (21).

### Respirasjonssvikt

Respirasjonssvikt er en svikt i respirasjonssystemets gassutveksling. Dette vil gi nedsatt oksygeninnhold i det arterielle blodet (hypoksi). Vanligvis settes grensen ved en  $\text{PaO}_2$  på 8 kPa. Det skilles mellom to typer svikt, men det er ikke uvanlig at pasienter har en kombinasjon av disse.

- Type I

Respirasjonssvikt med kun hypoksi uten opphopning av  $\text{CO}_2$  ( $\text{PaO}_2 < 8\text{kPa}$ ). Ventilasjonen er tilfredsstillende da utåndingen av  $\text{CO}_2$  er normal. Årsaken til svikten ligger oftest i lungevev og luftveier. Pneumoni og akutt lungenesviktssyndrom (22) er eksempler på tilstander som gir denne typen svikt.

- Type II

Respirasjonssvikt med hypoksi og opphopning av  $\text{CO}_2$  (hyperkapni). Ventilasjonen svikter, utåndingen av  $\text{CO}_2$  fra alveolene svekkes og  $\text{PaCO}_2$  vil stige (18).

### Traumatisk hjerneskade og respirasjonssvikt

Traumet som førte til hodeskaden kan i skadeøyeblikket også ha skadet lungene, lungekontusjon. I tillegg vil nedsatt bevissthet, sedasjon og intubasjon i etterkant av skaden gjøre luftveiene sårbare for aspirasjon av ventrikkelinhold og kolonisering av bakterier som kan føre til utvikling av pneumoni og respirasjonssvikt (23). Lav GCS og aspirasjon av ventrikkelinhold vil derfor være risikofaktorer for utvikling av respirasjonssvikt. Klinisk kan respirasjonssvikt type I og ARDS manifestere seg ved takypne, dyspne, cyanose og endret bevissthet. Det kan også være forhøyet temperatur og fremmedlyder over lungene (18).

## Akutt lungesviktsyndrom

Uavhengig av om skaden omfatter lungene kan det etter alvorlige skader og sjokktilstander utvikles ARDS. Dette er en inflammatorisk prosess i lungene som gir en livstruende hypoksemisk respirasjonssvikt (18).

Når vev utsettes for mekanisk/kjemisk skade, infeksjon eller hypoksi vil det induseres en generell inflammatorisk respons og vevet skiller ut molekyler med proinflammatoriske egenskaper som kan følge blodstrømmen til lungene. Endotelcellene som utgjør karveggen i kapillærene i lungene kan ta skade og vann og proteiner kan lekke ut i vevet og alveolene rundt. Dette kalles permeabilitetsbetinget lungeødem. Proteiner som er en del av koagulasjonskaskaden lekker også ut og når makrofager og monocytter stimulerer koagulasjonen blir væsken i alveolene som en gel. Det tar omkring 6-48 timer før pasienten får symptomer. Lungevevet blir stivere og tyngre og vil falle sammen basalt, dette kan sees som infiltrater på CT og røntgen thorax. I løpet av 2-3 dager endrer cellebildet seg fra ødem til inflammasjon og videre til fibrosedannelse. Det er da ofte nødvendig med intubasjon og mekanisk ventilasjon (18).

ARDS hos voksne ble først beskrevet i 1967 av Ashebaugh (24). Tilstanden ble sist i 2013 definert i Berlin definisjonen av «an initiative of the European Society of Intensive Care Medicine endorsed by the American Thoracic Society and the Society of Critical Care Medicine». Her er den definert som en *”akutt, diffus og inflammatorisk lungeskade som gir økt pulmonal vaskulær permeabilitet, økt lungevekt og tap av sirkulert lungevev”*. Følgende kriterier må være tilstede for å kunne sette diagnosen:

1. Akutt debut i løpet av 1 uke etter kjent klinisk hendelse.
2. Ved CT eller røntgen thorax skal det sees diffuse bilaterale fortetninger som ved ødem.
3. Respirasjonssvikten skal ikke helt kunne forklares av hjertesvikt eller stort væskeoverskudd. Dersom det ikke foreligger noen risikofaktorer må diagnosen bekreftes ved en objektiv undersøkelse som f.eks. ekkokardiografi for å utelukke hydrostatisk pulmonalt ødem.

4. PF- ratio < 40 kPa med ett minimum av 5 cm H<sub>2</sub>O positivt endeekspiratorisk trykk, PEEP (25). PF ratio er forholdet mellom oksygennivået i blodet og konsentrasjonen av oksygen i luften som blir pustet inn, PaO<sub>2</sub> og FiO<sub>2</sub>. Denne kan beskrive grad av hypoksemi (18).

En amerikansk retrospektiv studie viste at insidensen for ARDS hos pasienter med THS var 22% i 2008 og dødsfall relatert til ARDS hos den samme pasientgruppen var 28% (26).

## Respiratorbehandling

Sviktende oksygeneringsevne som gir hypoksemi er den vanligste indikasjonen for å starte respiratorbehandling. Dette vil vise seg som lavt oksygeninnhold i blodet målt ved pulsoksymeter (SaO<sub>2</sub>) og/eller arteriell blodgass (PaO<sub>2</sub> og SaO<sub>2</sub>). Årsaken til slik hypoksemi kan for eksempel være hjertesvikt, pneumoni eller ARDS. Respiratorbehandling kan også være indisert som ledd i svikt av andre organer, til tross for at lungenes oksygenerings- og/eller ventilasjonsevne i utgangspunktet er intakt, som for eksempel ved neurokirurgisk intensivbehandling etter en THS (18). Grunnet selve skaden og sedering vil pasienter innlagt på intensivavdelinger med alvorlige hodeskader som regel ha nedsatt bevissthet og være i behov av luftveisstøtte med intubering og mekanisk ventilasjon. For disse pasientene er respiratorens hovedoppgave å sikre frie luftveier og sikre at pasienten har tilstrekkelig O<sub>2</sub>-opptak og CO<sub>2</sub>-eliminering i lungene (27).

Respiratoren består av en gassleveringsdel og et kontrollpanel.

Gassleveringsdelen består av en inspirasjonsdel og en ekspirasjonsdel. Ved inspirasjon vil lungene ved hjelp av ett overtrykk fra respiratoren fylles med en gassblanding.

Gassblandingen justeres slik at fraksjonen av tilført oksygen (FiO<sub>2</sub>) kan varieres fra 0,21 (ren luft) til 1,00 (rent oksygen). Ved ekspirasjon tømmes lungene passivt for gass ved at en ventil åpnes. Ofte benyttes et positivt endeekspiratorisk trykk (PEEP), det vil si et kontinuerlig overtrykk i hele ekspirasjonsfasen. Dette benyttes for å hindre at alveoler kollapser ved utpust slik at pasienten får atelektase. I kontrollpanelet velger behandleren respiratormodus og innstiller ønskede variabler som FiO<sub>2</sub>, trykk, volum, frekvens og PEEP. De to vanligste modusene er trykkkontroll og volumkontroll. I avlesningsdelen gir maskinen i tillegg informasjon om hvilken respiratorbehandling pasienten faktisk får, det vil si avleste

verdier for FiO<sub>2</sub>, trykk og volum. Respiratoren stilles inn og justeres individuelt, tilpasset den enkelte pasient (11).

### PEEP

PEEP øker det intrathorakale trykket slik at det opprettholdes ett kontinuerlig overtrykk i luftveiene og på denne måten forsøkes det å forhindre kollaps av nedre lungeavsnitt i ekspirasjonen. Ved å bruke PEEP som er høyere enn ICP sammen med ett lavt tidal volum er det fare for en økning i ICP grunnet økt intrathorakalt trykk og påvirket SaCO<sub>2</sub> grunnet redusert venøs tilbakestrømming.

### Brain Trauma Foundation

Det er utarbeidet flere nasjonale og internasjonale retningslinjer for behandling av traumatisk hjerneskade (2, 28). Etter stabilisering av ventilasjon og sirkulasjon har mange av retningslinjene evakuering av hematom som førsteprioritet, samt kontroll og regulering av ICP.

BTF har publisert flere retningslinjer for behandling av alvorlig traumatisk hjerneskade hos voksne og barn i tillegg til retningslinjer for prehospital håndtering og håndtering av hjerneskader i kampsituasjoner under krig. De første retningslinjene for behandling av THS kom i 1995 og ble revidert i 2000, 2007 og sist i 2016. Intensjonen med retningslinjene er at de kan brukes av andre til å utvikle behandlingsprotokoller hvor det også må innlemmes konsensus og klinisk skjønn på områder hvor det mangler evidens for å kunne lage retningslinjer på dette området (2). Etter at BTF først gav ut sine retningslinjer har mortaliteten for traumatisk hjerneskade blitt redusert (29).

De fleste retningslinjer for behandling av traumatisk hjerneskade har lav evidensgrad. Av denne grunn er monitorering og behandlingsprotokoller for traumatisk hjerneskade i ulike nevrokirurgiske sentre derfor foreløpig ikke standardisert og variasjonen lite dokumentert.

### Center-TBI studien

The Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury (Center-TBI) er en multisenterstudie hvor det for første gang i Europa gjennomføres en

detaljert kartlegging av behandling av hodeskader fra prehospita status til oppfølging to år senere.

En multisenterstudie er et forskningsprosjekt som finner sted ved flere virksomheter samtidig og etter samme forskningsprotokoll. Center-TBI ønsker å forbedre defineringen og inndelingen av THS. Videre vil de kartlegge behandlingen av THS og finne den mest effektive kliniske behandlingen. De ønsker å finne bedre prognostiske markører, kartlegge overgangen for behandling fra akuttmottaket til hjemmet og analysere behandlingens forhold til utfall. Det er en prospektiv langsgående observasjonsstudie hvor pasienter fra 60 sentre fordelt på 22 land i Europa, i tillegg til Israel, deltar. I hovedstudien er det inkludert 5400 pasienter som fyller inklusjonskriteriene. Pasienter vurderes for inklusjon hvis de innlegges innen 24 timer etter skade med en klinisk traumatisk hjerneskade diagnose og det er indikasjon for CT (4).

Electronic Case Report Form (eCRF) er et elektronisk skjema som brukes til å registrere data i kliniske forskningsprosjekter. Alle pasienter inkludert i Center-TBI har ett tilhørende eCRF hvor det aktuelle senteret registrerer detaljert pasientdata fra prehospita status til utskrivelse. Mangelfull informasjon innhentes i etterkant fra pasientens fastlege, ambulansejournal, tidligere medisinsk journal og journal under innleggelsen, fra familie og ved personlig intervju.

Det elektroniske skjemaet er bygget opp av hovedkategorier som videre har underkategorier. Første kategori heter pre-Hospital and Presentation. I dette skjemaet registreres detaljert informasjon om demografi, tidligere medisinsk historie, detaljert info om primærskaden, pasientens tilstand når helsehjelp ankommer og behandlingen som ble gjort på skadestedet. I tillegg registreres pasientens tilstand under transport og ved ankomst akuttmottak og undersøkelser og behandling som ble gitt der.

Under hele sykehusoppholdet skal det registreres blodgasser, ordinære blodprøver, kirurgi, radiologi og gitte medisiner. Det skal også registreres hver gang pasienten blir flyttet på, hvor pasienten skulle og om transporten skjedde som planlagt eller ble forsinket. Det er også skjemaer hvor det skal registreres informasjon om pasienten ved oppfølging etter 3, 6 og 12 måneder. Videre skal det registreres informasjon fra intensivoppholdet og oppholdet på

ordinær avdeling som beskrevet nedenfor:

- Intensivavdeling: Detaljert informasjon om pasientens tilstand ved innkomst og overføring til ordinær avdeling registreres. Det stilles spørsmål om hvordan pasienten monitoreres og daglig er det spørsmål om pasientens vitalia, nevrologisk status, behandling, væskebalanse og ernæring. Hvis pasienten er under ICP monitorering registreres blodtrykk og ICP hver time og også eventuelle tiltak som blir gjort.
- Normal post/avdeling: Her registreres det informasjon om pasientens tilstand når han/hun ble overført til en ordinær avdeling og også ved utskrivelse. Hver dag skal det registreres detaljert informasjon om vitalia og nevrologisk status.

Det er ikke angitt i protokollen og det er derfor usikkert i hvor stor grad Center-TBI har tatt hensyn til BTF retningslinjer og inkludert sentrale variabler for behandling og monitorering THS og komplikasjonene respirasjonssvikt og ARDS i studiens eCRF.

### Oppgavens formål

1. Kartlegge retningslinjer for behandling av alvorlig traumatisk hjerneskade i amerikanske BTF retningslinjer utgitt i 2016.
2. Med utgangspunkt i BTF retningslinjer vurdere om eCRF for Center-TBI inkluderer sentrale variabler for behandling og monitorering av pasienter med alvorlig hjerneskade.
3. Identifisere respiratoriske variabler i eCRF, og vurdere om variablene er tilstrekkelige til å vurdere akutt respirasjonssvikt hos pasienter med alvorlig traumatisk hjerneskade.

Oppgaven er avgrenset til å gjelde alvorlig traumatisk hjerneskade og respirasjonssvikt i denne pasientgruppen. Behandling av respirasjonssvikt og ARDS blir ikke tatt opp.

## Materiale og metode

### eCRF

En betydelig del av arbeidet med denne oppgaven ble brukt til å fylle inn Center-TBI sitt tilhørende eCRF for bedre å bli kjent med innholdet og bruken av eCRF samt forstå pasientforløpet for pasienter med traumatisk hjerneskade. Data fra 6 nevrointensivpasienter med THS som var innlagt på intensivavdelingen i Tromsø fra juni til desember 2016 er lagt inn i eCRF under pågående studie. Pasientdata ble hentet fra *Distribuert Informasjons- og Pasientdatasystem i Sykehus (DIPS)* i tillegg til intensivskjema, kurveark, blodprøver og radiologiske beskrivelser. Dataene er ikke inkludert i oppgaven.

### BTF retningslinjer og tilstedeværelse i eCRF for Center-TBI

Retningslinjene for intrahospital behandling av THS i 4. versjon av BTF retningslinjer fra 2016 er kartlagt ved en gjennomgang av disse. BTF har laget retningslinjer for 18 ulike områder og disse er fordelt innenfor de 3 kategoriene; behandling, monitorering og grenseverdier.

Det er 189 publikasjoner som er utgangspunkt for retningslinjene. Kvaliteten på de ulike studiene er av BTF vurdert til å være fra nivå I til III hvor studiene som møter nivå I har høyest kvalitet (2). For at en studie skal oppfylle dette nivået må det være en randomisert kontrollert studie (RCT) av høy kvalitet. RCT av moderat kvalitet og gode kasus-kontrollstudier og kohortestudier tilfredsstillende kriteriene for nivå II. Nivå III er studier av alle disse studiedesignene, men av lavere kvalitet (se referanse for nærmere beskrivelse av dette). Av de 189 publikasjonene var det 5 klasse I studier, 46 klasse II, 136 klasse III og 2 metaanalyser.

Kvaliteten på retningslinjene blir videre vurdert til å være av evidensnivå I, IIA, IIB eller nivå III.

- Retningslinjer på nivå I er basert på evidens av høy kvalitet.
- Retningslinjer på nivå II A er basert på evidens av moderat kvalitet.
- Retningslinjer på nivå II B og III er basert på evidens av lav kvalitet.
- For noen retningslinjer konkluderer BTF at det mangler evidens for å gi retningslinjer

på det gitte nivået. Da er det i følge BTF enten manglende studier å bygge retningslinjer på eller for lav kvalitet på eksisterende studier (2).

I gjennomgangen av retningslinjene er det sett på hvor mange artikler som har lagt grunnlaget for disse, hva studiene har undersøkt og hvilket nivå av evidens de har. Ved hjelp av lærebøker og artikler hentet fra referanselisten til BTF retningslinjer ble det laget en kort innledning til hver av retningslinjene.

Videre er det sett på pre- og intrahospital eCRF hvor hvert skjema ble gjennomgått for å identifisere tilstedeværelsen av de variabler for monitorering og behandling som beskriver de ulike punktene i BTF retningslinjer.

### Respiratoriske variabler og tilstedeværelse i eCRF for Center-TBI

For å identifisere hvilke variabler som definerer respirasjonssvikt og ARDS ble det hentet informasjon fra forelesninger fra undervisningen ved UIT, 2. utgave av boken *Lungesykdommer* og artikler funnet ved et ikke systematisk litteratursøk i biblioteksdatabasen og søkemotoren pubmed. Jeg fikk av veiledere anbefalt søkeordene «acute respiratory distress syndrome, acute respiratory distress syndrome, ARDS, acute lung injury, og ALI».

I tillegg til MESH termene «brain injuries, traumatic, respiratory distress syndrome, Adult/therapy og respiratory insufficiency». Disse ble brukt for å finne relevante artikler som omhandlet respirasjonssvikt og THS. For å innsnevre mengden artikler leste jeg i hovedsak review artikler og artikler skrevet på engelsk, publisert fra 2000 til 2017. Følgende variabler ble inkludert i søket: PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub>, PEEP, CT/røntgen thorax med karakteriske funn og væskebalanse. I tillegg ble det funnet at intubasjon, traumatisk lungeskade, pneumoni og aspirasjon av ventrikkelinhold er risikofaktorer for utvikling av respirasjonssvikt og ARDS. Dyspne, takypne, takykardi, cyanose, feber, forhøyet CRP og fallende bevissthet kan være symptomer på respiratoriske komplikasjoner.

### Godkjenning/tilgang

Center-TBI er et godkjent prosjekt i REK. Jeg ble av veileder meldt som medarbeider i prosjektet.



## Resultat

### BTF retningslinjer for behandling av alvorlige traumatiske hjerneskader

#### Behandling

Under kategorien behandling er det laget retningslinjer omkring 11 behandlingsmetoder som enten er spesifikk for intrahospital behandling av alvorlig THS eller er mulig behandling mot komplikasjoner som pasienter med alvorlig THS har høy risiko for.

#### 1. Trykkavlastende kraniektomi

Noen pasienter med THS vil få komplikasjonen cerebralt ødem. Dette er en økt utsiving av væske fra hjernens kapillærer som gir ødem og forhøyet trykk i skallen (13). En av de tilgjengelige behandlingsmetodene ved denne tilstanden er en nevrokirurgisk prosedyre kalt trykkavlastende kraniektomi (30). En del av skallen blir fjernet for å tillate at deler av hjernen kan øke i volum uten at det oppstår herniering (21).

BTF retningslinjer konkluderer på bakgrunn av 10 studier; 1 klasse I, 2 klasse II og 7 klasse III studier. Studiene som er lagt til grunn gjør ulike sammenlikninger

1. Sammenlikner DC og medikamentell behandling
2. Sammenlikner DC av ulike størrelser og hvordan dette påvirker mortalitet og pasientens funksjonalitet.
3. Sammenlikner DC og kraniotomi, en prosedyre hvor man fjerner en del av skallen, uten å sette den tilbake.
4. Ser på når i behandlingsforløpet DC blir gjennomført.

Ved publisering av retningslinjene foregikk studien RESCUEicp (31) som ble publisert like etter retningslinjene og resultatet av denne har derfor ikke påvirket retningslinjene (2).

Evidensnivå I	Evidensnivå IIA:
BTF retningslinjer konkluderer med at det mangler evidens for å gi retningslinjer på nivå I.	<ul style="list-style-type: none"><li>• For pasienter med alvorlig THS og diffus skade (uten masselesjon) med ICP over 20 mm Hg i over 15 minutt er bifrontal DC ikke indusert for å bedre utfallet når dette er målt med Glasgow outcome scale -utvidet (GCS-E) 6 mnd. Prosedyren har likevel vist seg å senke ICP og redusere antall liggedøgn på intensiv avdeling.</li><li>• Retningslinjene anbefaler en stor frontotemporoparietal DC (ikke er mindre enn 12x 15 cm eller 15 cm i diameter) fremfor en</li></ul>

liten DC for å redusere mortalitet og forbedre nevrologisk utfall hos pasienter med alvorlig THS.
---

## 2. Profylaktisk hypotermi

Ved hypotermi settes den metabolske raten ned og oksygenbehovet synker. Dette er kjent å være nevroprotektivt etter global cerebral iskemi og er brukt på pasienter med hjertestans som forblir komatøse etter hjerte-lunge redning (32). Det har blitt utført mange studier for å finne ut om hypotermi kan minske vevsskade assosiert ved skader i sentralnervesystemet på en liknende måte (33) (34, 35). Behandling med hypotermi til pasienter med THS beskrives av BTF som profylaktisk- eller terapeutisk hypotermi. Profylaktisk hypotermi defineres som hypotermi som gis få timer etter skaden for å forhindre høyt ICP. Terapeutisk hypotermi brukes for å redusere trykket ved oppstått høyt ICP (2).

BTF retningslinjer konkluderer på bakgrunn av 9 studier; 1 klasse I, 2 klasse II og 6 klasse III studier. Studiene som BTF legger til grunn gjør tre ulike sammenlikninger:

1. Profylaktisk hypotermi versus normotermi.
2. Kortere versus lengre perioder med nedkjøling.
3. Nedkjøling av kun hodet versus systemisk nedkjøling (2).

I retningslinjene defineres det ikke hvilken temperatur som er grensen for hypotermi, men klasse I studien de bruker som evidens definerer dette som en kjerne kroppstemperatur under 35 grader celsius (36), dette samsvarer med definisjonen man finner i norsk elektronisk legehåndbok (NEL) (37), andre studier gjort på området (38) og forelesninger på medisinstudiet.

Evidensnivå I	Klasse IIB
BTF konkluderer med at det mangler evidens for å gi retningslinjer på nivå I.	Studier konkluderer med at det ikke anbefalt med tidlig (innen 2,5 t) profylaktisk hypotermi for å forbedre utfallet for pasienter med diffus skade. Dette støttes opp av en klasse I studie hvor det ikke sees forskjell i utfall mellom hypotermi og normotermigrupper.

## 3. Hyperosmolar terapi

Dersom pasienter med THS utvikler hyponatremi ( $s\text{-Na} < 135 \text{ mmol/L}$ ) vil det kunne skape en osmotisk gradient fra blodet til hjernecellene og gi utvikling av ødem, økt ICP og

herniering. Væskebehandling er sentralt i behandlingen av pasienter med alvorlig THS og intrakraniell hypertensjon eller symptomer på herniering. Hyperosmolar terapi med mannitol og hypertont saltvann brukes for å trekke væske ut fra hjernevevet for å redusere ødem samt redusere blodets viskositet som har vist seg å lede til vasokonstriksjon og nedsatt cerebral blodstrøm (39, 40).

I BTF sin 3. versjon av retningslinjene fra 2007 ble mannitol gitt for kontroll av økt ICP ved doser på 0,25 g/kg til 1 g/kg. Arteriell hypotensjon (systolisk blodtrykk < 90) ble anbefalt unngått for pasienter med tegn på transtentoriell herniering eller progressiv neurologisk forverring som ikke kunne tilskrives ekstrakranielle årsaker (40). I de siste retningslinjene møter i følge BTF ikke nåværende forskning de strenge kriteriene for evidens, men de har likevel valgt å nevne de overnevnte tidligere retningslinjene. Dette for å belyse det mulige behovet for å bruke hyperosmolar terapi, men samtidig anerkjenne at det behøves ytterligere studier for å etablere nye retningslinjer (2).

#### Evidensnivå I-III

På tross av at hyperosmolær terapi kan senke ICP og at det i komiteen for retningslinjene er bred enighet i at hyperosmolær terapi er nyttig for pasientene, finnes det ikke klasse I-III evidens for å lage retningslinjer eller støtte bruken av en spesiell hyperosmolær væske for pasienter med alvorlig THS.

#### 4.Drenasje av Cerebrospinal væske

Det intrakranielle trykket er, som nevnt innledningsvis, væsketrykket i CSV og dette er normalt under 15 mmHg. ICP-nivåer over 25 mmHg er hos pasienter med THS i følge Schirmer *et al.* signifikant assosiert med dårligere utfall (21). En metode for å senke ICP er å drenere CSV. Det finnes ulike strategier for drenering og det er i følge BTF ulik klinisk praksis for hvordan dette utføres. Et ventrikkeldren (EVD) gir mulighet for måling av ICP når drenet er lukket og drenering av CSF når det åpnes. Det er i følge BTF ulike praksis når det komme til bruken og plassering av dren:

1. Kontinuerlig åpent EVD.
2. Lukket dren med kontinuerlig måling av ICP og drenasje etter behov
3. Eksternt ventrikkeldren i tillegg til en interparenkymal sensor som kontinuerlig monitorerer trykket (2).

Retningslinjene for dreناسje av CSV er basert på resultatene av 2 klasse III studier. Studiene ser på spørsmålet om kontinuerlig eller periodisk dreناسje av CSV er best for å redusere ICP og om bruk av CSV-dreناسje er assosiert med senket mortalitet. Det siste spørsmålet behøver i følge BTF ytterligere forskning for å la seg besvare (2, 41).

Evidensnivå I-II	Evidensnivå III
BTF konkluderer med at det mangler evidens for å lage retningslinjer på nivå I-II.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studiene viser at et eksternt system for dreناسje som er basert i midthjernen med kontinuerlig dreناسje av CSF kan senke ICP bedre enn ved periodisk drenering.</li> <li>• For pasienter med en initial GCS &lt; 6 kan det i løpet av de første 12 timene vurderes dreناسje av CSV for å senke ICP.</li> </ul>

### 5.Ventileringsstrategier

Ved å indusere hypokapni og vasokonstriksjon senker hyperventilering den cerebrale blodstrømmen. Dette var tidligere en viktig del av behandlingen av forhøyet ICP hos pasienter med THS. Det er senere kommet evidens for at dette kan være uheldig da blodstrømmen allerede kan være svekket ved THS og hyperventilering kan ytterligere senke den til ett nivå hvor det er fare for iskemi (42). Normoventilering er målet for pasienter med THS uten tegn på cerebral herniering og normal PaCO<sub>2</sub>. Det finnes svært lite forskning med tilstrekkelig evidens på dette området.

Retningslinjene er basert på en klasse II studie.

Evidensnivå I-II	Evidensnivå IIB
BTF konkluderer med at det mangler evidens for å gi retningslinjer på nivå I-II.	Det er ikke anbefalt med forlenget profylaktisk hyperventilasjon ved PaCO <sub>2</sub> mindre// 3,3 kPa.

Til tross for manglende evidens har BTF valgt å gi anbefalinger om hyperventilering:

- Hyperventilering kan midlertidig brukes for å redusere forhøyet ICP.
- De første 24 timene etter skaden er CBF ofte redusert og hyperventilering skal unngås.
- Ved bruk av hyperventilering anbefales det å monitorere oksygentilførselen ved kontroll av jugular vene oksygen saturasjon (SjO<sub>2</sub>) eller Partialtrykket av O<sub>2</sub> i hjernen (BtpO<sub>2</sub>) (2).

## 6. Anestetika, analgetika og sedativa

Etter en akutt THS er anestetika og analgetika viktig og hyppig brukt.

Barbiturater er en gruppe medikamenter som har en dempende effekt på sentralnervesystemet og senker den cerebrale metabolismen. De kan i forbindelse med en THS brukes for å kontrollere ICP og indusere et EEG mønster, burst suppression, som tyder på dyp sedering. Barbiturater gir ofte også hypotensjon slik at den totale effekten på den cerebrale blodtilførselen er usikker (43).

Studiene som er lagt til grunn for retningslinjene fokuserer på tre spørsmål;

*1: Forbedrer profylaktisk bruk av barbiturater utfallet?*

*2: Kan barbiturater brukes for å redusere intrakraniell hypertensjon?*

*3: Forbedrer bruken av sedativer utfallet?*

Retningslinjene er basert på tre klasse III studier, en for hver av de tre spørsmålene (2).

Evidensnivå I	Evidensnivå IIB
BTF konkluderer med at det mangler evidens for å gi retningslinjer på nivå I.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Det er ikke anbefalt profylaktisk administrasjon av barbiturater for å indusere burst-suppression og hindre utvikling av intrakraniell hypertensjon.</li><li>• Barbiturater i høye doser er anbefalt for å behandle høyt ICP som ikke reagerer på optimalisert medisinsk og kirurgisk behandling (som kraniotomi). Det er essensielt med hemodynamisk stabilitet under behandlingen.</li><li>• Propofol er anbefalt for kontroll av ICP.</li></ul>

## 7. Steroider

Kortikosteroider var tidligere vanlig i behandlingen av cerebralt ødem hos pasienter med THS. Nyere forskning har vist betydelig høyere mortalitet ved administrasjon av steroider. Retningslinjene legger en klasse I studie og to klasse II studier, alle RCT til grunn for retningslinjene (2).

Evidensnivå I
Det anbefales ikke bruk av steroider for å redusere ICP og for forbedret prognose. Høydose prednisolon er assosiert med høy mortalitet hos pasienter med alvorlig THS og er kontraindisert.

## 8. Ernæring

THS er assosiert med økt energiforbruk og fokus på ernæring etter en slik skade ansees som viktig (44). Artikkelen BTF refererer til stiller spørsmål som; hva er det optimale antall kalorier for optimal tilheling, hvordan bør kaloriene tilføres, når skal ernæringen startes opp, hva er den optimale sammensetningen av innhold og hvilken rolle spiller insulin i reguleringen av glukose hos denne pasientgruppen. Retningslinjene er basert på 10 klasse II studier og 13 klasse III studier. I retningslinjene spesifiseres det at det er behov for ytterligere forskning på området alvorlig THS og ernæring (2).

Evidensnivå I	Evidensnivå IIA	Evidensnivå IIB
BTF konkluderer med at det mangler evidens for å gi retningslinjer på nivå I.	For å redusere mortalitet anbefales det for pasienter med alvorlig THS oppstart av ernæring for å dekke det basale kaloribehovet helst innen 5 dager etter skaden og senest innen 7 dager.	For å redusere risiko for ventilator assosiert pneumoni anbefales enteral gastrisk administrasjon til jejunum.

### 9. Infeksjonsprofylakse

Pasienter med en alvorlig THS og mekanisk ventilasjon og invasiv monitorering har høy insidens av infeksjoner (45). Risiko for ventilator assosiert pneumoni (VAP) (46) og bakteremi assosiert med sentralt venekateter (CVK) er økt hos alle kritisk syke pasienter. En multisenterstudie av Cook *et al.* (1998) fant at 17,5 % av alle mekanisk ventilerte pasienter på intensivavdelinger utviklet VAP (47, 48). I følge BTF er det få studier på teknikker for å forhindre VAP som er spesifikke for pasientgruppen med alvorlig THS. I arbeidet med retningslinjene valgte BTF å fokusere på studier som omhandlet VAP og eksterne ventrikkeldren. Retningslinjene er basert på en klasse I studie, tre klasse II studier og 7 klasse III studier (2).

Evidensnivå I	Evidensnivå IIA	Evidensnivå III
BTF konkluderer med at det mangler evidens for å gi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Når fordelene er større enn risikoen med prosedyren anbefales det tidlig trakeostomi for å redusere antall dager med mekanisk ventilasjon. Det er ikke evidens for at dette reduserer</li> </ul>	Ved bruk av EVD kan ventrikkeldren som er impregnert med antimikrobielt middel forhindre kateter-relaterte infeksjoner.

retningslinjer på nivå I.	mortalitet eller risiko for nosokomial pneumoni. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bruk av oral povidone-iodine anbefales ikke for å redusere ventilator assosiert pneumoni (VAP) og det kan øke risiko for å utvikle ARDS.</li> </ul>	
---------------------------	---	--

### 10. Profylakse mot venøs tromboembolisme

Etter en alvorlig THS er det økt risiko for utvikling av venøs tromboembolisme. Dette kan være grunnet immobilisering eller hypoerkoagulopati etter den primære skaden (49). Dersom en slik tilstand forblir ubehandlet er det fare for utvikling av lungeemboli. Høy alder, tilstedeværelse av subaraknoidal blødning og ekstremitetsskader har vist seg å være faktorer som øker risikoen (50). For å forhindre at tilstanden utvikler seg kan det gjøres profylaktiske tiltak i form av mekaniske kompresjonsstrømper og behandling med medikamenter. Studier har vist at en kombinasjon av disse har større effekt enn kompresjonsstrømper alene.

Uten profylakse har alvorlig THS vært assosiert med en insidens for utvikling av DVT opp til 54% (51).

BTF retningslinjer er basert på syv klasse III studier

Evidensnivå I-II	Evidensnivå III
BTF konkluderer med at det mangler evidens for å gi retningslinjer på nivå I-II.	Lavmolekylært heparin(LMWH) eller lavdose ufraksjonert heparin kan brukes i kombinasjon med mekanisk profylakse i form av støttestrømper. Det er en økt risiko for ekspansjon av intrakranielt hematom ved bruk av heparin, men det kan vurderes dersom hjerneskaden er stabil og fordelene av profylaksen er vurdert til å være større enn risikoen.

Det finnes ikke studier med tilstrekkelig evidens til at det kan gis retningslinjer for optimal dose eller beste tidspunkt for administrasjon (2).

### 11. Profylakse mot epileptiske anfall

Etter en alvorlig THS er det ikke uvanlig at det oppstår post-traumatiske-anfall (PTS) og med anfallsprofylakse menes administrering av ett antiepileptikum til pasienter med THS for å unngå dette. Anfallene klassifiseres som tidlige dersom de kommer innen en uke etter traumet og sene dersom de oppstår etter dette. Tilbakevendende anfall en uke etter traumet kalles posttraumatisk- epilepsi (2). GCS<10, post traumatisk amnesi med en varighet på >30

minutter, alder >65 år og intrakranielt hematome er noen av faktorene ved THS som er risikofaktorer for tidlig PTS (52). Levetiracetam er i følge BTF hyppig brukt som anfallsprofylaktisk etter en THS (2). De tilgjengelige sammenliknende studier er ikke tilstrekkelig for å kunne gi en evidensbasert retningslinje for eller i mot bruken. BTF påpeker at det trengs ytterligere studier for å forstå de potensielle fordelene og ulempene ved administrering av medikamentet til pasienter med en THS.

Retningslinjene er basert på fem klasse II studier og 6 klasse III studier (2).

Evidensnivå I	Evidensnivå IIA
BTF konkluderer med at det mangler evidens for å gi retningslinjer på nivå I.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profylaktisk bruk av fenytoin og valproat er ikke anbefalt for å forebygge sene PTS.</li> <li>• Når fordelene er vurdert til å være større enn risikoen ved bruken er Fenytoin anbefalt for å minske insidensen av tidlig PTS. Tidlig PTS er ikke assosiert med dårlig utfall.</li> </ul>

## Monitorering

### 12. Intrakranielt trykk

Forhøyet ICP etter en THS er assosiert med forhøyet mortalitet. For denne pasientgruppen er behandlingens grunnmur monitorering og behandling av ICP, det er en sentral del av de ulike retningslinjer for behandling (2, 53) og brukes rutinemessig i hele den vestlige delen av verden. Monitorering av ICP er også nødvendig for å beregne den cerebrale blodtilførselen (se kapittel om cerebral blodtilførsel i innledningen).

Som nevnt innledningsvis har Chesnut *et al.* utført en RCT på dette området i Bolivia og Ecuador. De viste at invasiv kontinuerlig monitorering av ICP og behandling mot et nivå  $\leq 20$  mmHg ikke var bedre enn behandling basert på klinisk og radiologisk undersøkelse.

Forfatterne understreker at studien kun sier noe om nødvendigheten for måling av verdien, ikke behandling av høyt ICP, da begge gruppene ble behandlet for dette. Studien har i ettertid fått kritikk på flere områder.

Evidensnivå I	Evidensnivå IIB
BTF konkluderer med at det mangler evidens for å gi retningslinjer på nivå I og IIA.	Håndtering av pasienter med alvorlig THS ved bruk av informasjon om ICP er anbefalt for å redusere



	intrahospital mortalitet og mortalitet de to første ukene etter skaden.
--	---

Til tross for manglende evidens har BTF valgt å angi retningslinjer om ICP monitorering. Dette begrunnes med at de ønsker å opprettholde anerkjennelse for de faktorer forbundet med økt risiko for forhøyet ICP.

- Det intrakranielle trykket bør overvåkes hos alle pasienter med alvorlig traumatisk hjerneskade og unormal CT. En unormal CT er en som viser hematom, kontusjon, hevelse, herniering eller sammenpresset basal cisterne.
- ICP overvåkning er indisert hos pasienter med alvorlig THS og normal CT dersom en av disse faktorene foreligger ved ankomst; alder >40 år, systolisk blodtrykk < 40 mmHg eller unilateral eller bilaterale unormal fleksjon/ekstensjon.

### 13. Cerebralt perfusjonstrykk

Dette er en ny kategori i den siste versjonen av BTF retningslinjer, tidligere var CPP monitorering kommentert sammen med CPP grenseverdier. Spørsmålet BTF stilte var om faktoren monitorering av CPP i seg selv kan påvirke utfallet, uavhengig av monitorering av ICP og MAP. Retningslinjene er basert på en klasse II og seks klasse III studier (2).

Evidensnivå I	Evidensnivå IIB
BTF konkluderer med at det mangler evidens for å gi retningslinjer på nivå I.	Håndtering av pasienter med alvorlig THS ved bruk av retningslinjer for CPP er anbefalt for å redusere 2 ukers mortalitet.

### 14. Avansert cerebral monitorering

Det primære målet etter en THS er å forhindre sekundære skader. Når tilførselen av oksygen eller glukose faller under hva hjernen har behov for vil dette påvirke metabolismen og celler vil dø. Avansert cerebral monitorering for blodstrøm og oksygen inkluderer: transkranial doppler, duplex sonografi, arterievenøs oksygendifferanse (AVDO<sub>2</sub>) og måling av hjernevevets oksygen (PbrO<sub>2</sub>). Teknikker for mikrodialyse som gjør at man kan måle

metabolitter i hjernens ekstracellulærvæske er også utviklet, men brukes fortsatt hovedsakelig i forskningssammenheng (2). Med unntak av duplex sonografi var også disse monitoreringsalternativene tilgjengelige de studier BTF så på undersøkte (2).

Fire prospektive, singelsenter studier undersøkte arterievenøs oksygendifferanse ved bulbus inferior i vena jugularis interna. De ble vurdert til å være klasse III studier. Alle fire rapporterte om forbedret utfall for pasientene som mottok AVDO<sub>2</sub> monitorering og deretter tiltak ved episoder med desaturering (54-57). Det er disse studiene som gir utgangspunktet for retningslinjen innen dette feltet (58).

Evidensnivå I-II	Evidensnivå III
BTF konkluderer med at det mangler evidens for å gi retningslinjer på nivå I- II.	Jugular monitorering av arterievenøst oksygendifferanse (AVDO <sub>2</sub> ) som en informasjonskilde for å kunne ta beslutninger kan vurderes for å redusere mortalitet og forbedre utfallet 3 og 6 mnd. etter skaden.

## Grenseverdier

### 15. Blodtrykk

Grunnet blødning, medikamenter som senker blodtrykket og svekket autoregulering er pasienter med THS særlig utsatt for hypotensjon og dette er en viktig faktor i utvikling av sekundære skader (59, 60).

Den tradisjonelle definisjonen på hypotensjon er SBP <90 mmHg. Monitorering av blodtrykk og det å forsøke å unngå hypotensjon er forventet behandling på en intensivavdeling og er ikke en del av retningslinjene. En klasse II studie og 18 klasse III studier gir retningslinjene om terskler for blodtrykk (2).

Evidensnivå I-II	Evidensnivå III
BTF konkluderer med at det mangler evidens for å gi retningslinjer på nivå I- II	Opprettholdelse av SBP > 100 mmHg for pasienter mellom 50- 69 år og >=110 mmHg for pasienter mellom 15 og 49 år og for de over 70 år kan minske mortalitet og forbedre utfallet.

## 16. Intrakranielt trykk

Normalt er ICP på 7-15 mmHg (13) i liggende stilling. Tidligere retningslinjer anbefalte behandling ved ICP over 20 mmHg etter THS, dette er nå økt ytterligere til 22 mmHg (2). De eksakte grenseverdiene for øvre ICP og nedre ICP som gir tilstrekkelig CPP til å oksygenere og sirkulere hjernen er ikke kjent. BTF anbefaler at CPP ligger mellom 50-60 mmHg, men dette er basert på få studier av lav kvalitet.

Studiene som BTF har lagt til grunn for sine retningslinjer tar opp to ulike spørsmål.

1. Hvilke terskler for ICP bør man tilstrebe å holde seg innenfor?
2. I tillegg til ICP, hvilke viktige faktorer bør vurderes når beslutninger skal tas?

Det er en klasse II studie som gir retningslinjen om ICP terskel. Denne var fra en singelsenterstudie fra England hvor data ble samlet over 17 år (61). To singelsenter klasse III studier gav retningslinjene med evidensnivå III (2).

Evidensnivå I-II	Evidensnivå IIB	Evidensnivå III
BTF konkluderer med at det mangler evidens for å gi retningslinjer på nivå I- IIA.	ICP verdier over 22 mm Hg er assosiert med økt mortalitet og anbefales derfor behandlet.	En kombinasjon av ICP nivå, klinikken og CT caput kan brukes til å ta beslutninger om behandling.

## 17. cerebralt perfusjonstrykk

CPP er kjent for å være en nyttig variabel for å optimalisere behandlingen av pasienter med THS, men det har vært usikkerhet omkring hva som er det optimale nivået. Tidligere ble det anbefalt å etter en THS å holde CPP over 70 mmHg for forbedret utfall (62), men senere viste dette seg å øke risikoen for ARDS (63) og retningslinjene ble endret.

BTF retningslinjer er basert på to klasse II studier, en klasse III RCT og 1 klasse III kohortestudier. I følge BTF er det et problem at det er stor variasjon i hva studiene tester og hva de konkluderer med (2).

Evidensnivå I-II	Evidensnivå IIB	Evidensnivå III
BTF konkluderer med at det mangler evidens for å gi retningslinjer på nivå I- II.	Anbefalt CPP er mellom 60-70 mm Hg.	Unngå aggressive tiltak for å holde CPP over 70 mmHg med væske og pressorer grunnet risiko for ARDS.

### 18. Avansert cerebral monitorering

BTF presiserer at det fortsatt er stor mangel på studier som viser hvordan man kan bruke informasjonen som avansert cerebral monitorering får frem. Saturasjon i jugular venen (SjVO<sub>2</sub>) kan kanskje si noe om hjernens den globale oksygen levering og bruk i hjernen og på den måten kan man forsøke å finne terskler for hypo og hyperperfusjon.

Det er ingen studier som møter evidensnivå I og II. To klasse II studier og 11 klasse III studier var utgangspunktet for retningslinjene (2).

Evidensnivå I-II	Evidensnivå III
BTF konkluderer med at det mangler evidens for å gi retningslinjer på nivå I- II.	En terskel for saturasjon på minimum 50% i jugularvenen kan redusere mortalitet og forbedre utfallet.

### BTF retningslinjer og deres tilstedeværelse i eCRF

I tabell 1-3 presenteres hovedområdene for retningslinjene sammen med eventuell tilstedeværelse i eCRF.

**Tabell 1. Tilstedeværelse av variabler for monitorering fra BTF retningslinjer i eCRF**

Retningslinjer for behandling av THS	eCRF-skjema	Tilstede i eCRF
Trykkavlastende kraniektomi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surgeries</li> <li>• Pre- hospital Care and transport</li> </ul>	Tilstede

<b>Profylaktisk hypotermi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ICU; Therapy intensity level. Daily TIL and fluid balance</li> </ul>	<b>Tilstede</b>
<b>Hyperosmolar terapi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prehospital care and transport</li> <li>• ICU; Therapy intensity level. Daily TIL and fluid balance</li> </ul>	<b>Tilstede</b>
<b>Drenasje av CSF</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ER therapy</li> <li>• ICU; Therapy intensity level. Daily TIL and fluid balance</li> <li>• ICU monitoring, monitoring devices.</li> <li>• ICU: hourly values</li> </ul>	<b>Tilstede</b>
<b>Ventilering</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ICU monitoring, monitoring devices.</li> <li>• Medications</li> </ul>	<b>Tilstede</b>
<b>Anestetika, analgetika og sedetiva</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ICU; Therapy intensity level. Daily TIL and fluid balance</li> <li>• Medications</li> <li>• ICU discharge</li> </ul>	<b>Tilstede</b>
<b>Steroider</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medications</li> </ul>	<b>Delvis tilstede</b>
<b>Ernæring</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ICU; Therapy intensity level. Daily TIL and fluid balance</li> <li>• Medications</li> </ul>	<b>Tilstede</b>
<b>Infeksjonsprofylakse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medications</li> <li>• ICU monitoring, monitoring devices</li> </ul>	<b>Tilstede</b>
<b>Profylakse mot epileptiske anfall</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medications</li> </ul>	<b>Delvis tilstede</b>

Som vist i tabell 1 ble det identifisert variabler for behandling i eCRF innen alle hovedområder i BTF retningslinjer. For medikamenter er det i eCRF et eget skjema for administrert medisin under sykehusoppholdet. Her kan utfyller manuelt registrere alle medikamenter som pasienten har fått, dose og årsak for administrering av disse. Det er ingen

spesifikke spørsmål om de overnevnte medikamentgruppene i eCRF og skjemaet vil bli registrert som ferdig utfyllt uavhengig av om alle medikamenter fylles inn.

**Tabell 2: Tilstedeværelse av variabler for monitorering fra BTF retningslinjer i eCRF**

Retningslinjer for behandling av THS	eCRF-skjema	Tilstede i eCRF
Monitorering av ICP	<ul style="list-style-type: none"> <li>ICU monitoring, monitoring devices</li> </ul>	Tilstede
Monitorering av CPP	<ul style="list-style-type: none"> <li>ICU monitoring, monitoring devices</li> </ul>	Tilstede
Avansert cerebral monitorering	<ul style="list-style-type: none"> <li>ICU monitoring, monitoring devices</li> </ul>	Tilstede

Som vist i tabell 2 ble alle variablene under hovedområder monitorering i BTF retningslinjer identifisert i eCRF.

**Tabell 3: Tilstedeværelse av variabler for grenseverdier fra BTF retningslinjer i eCRF**

Retningslinjer for behandling av THS	eCRF-skjema	Tilstede i eCRF
Grenseverdier for blodtrykk	<ul style="list-style-type: none"> <li>ICU, daily vitals, second insult and neuro assmts</li> </ul>	Tilstede
Grenseverdier for intrakranielt trykk	<ul style="list-style-type: none"> <li>ICU, hourly values</li> </ul>	Tilstede
Grenseverdier for cerebralt perfusjonstrykk	<ul style="list-style-type: none"> <li>ICU monitoring; monitoring devices</li> </ul>	Tilstede
Avansert cerebral monitorering	<ul style="list-style-type: none"> <li>ICU monitoring; monitoring devices</li> </ul>	Tilstede

Som vist i tabell 3 er variablene under hovedområdet grenseverdier i BTF retningslinjer

identifisert i eCRF.

### Respiratoriske variabler og deres tilstedeværelse i eCRF

Som forklart innledningsvis kan respirasjonssvikt diagnostiseres dersom man kjenner til  $\text{PaO}_2$  og  $\text{PaCO}_2$ . Disse finner man enkelt med en blodgassanalyse. For å bestemme at en pasient har ARDS behøves det i følge Berlin- definisjonen, se kapittelet ARDS i innledningen, en dato for den kliniske hendelsen, CT eller røntgen thorax med bestemte funn, en PF-ratio på mindre 40 kPa med et minimum av 5 cm  $\text{H}_2\text{O}$  PEEP og svikten skal ikke kunne forklares av hjertesvikt eller stort væskeoverskudd (25).

I tabellen under er de respiratoriske variablene presentert sammen med en eventuell tilstedeværelse i eCRF pre- og/eller intrahospitalt.

**Tabell 4: Respiratoriske variabler for diagnostisering av respirasjonssvikt og ARDS og deres tilstedeværelse i eCRF prehospitalt og intrahospitalt.**

Respiratorisk variabel	Tilstede i eCRF prehospitalt	Tilstede eCRF intrahospitalt
Dato for hendelse	Tilstede	Tilstede
$\text{PaO}_2$ og $\text{PaCO}_2$	Ikke tilstede	Tilstede
$\text{FiO}_2$	Ikke tilstede	Tilstede
CT/røntgen thorax	Ikke tilstede	Tilstede
Væskebalanse	Ikke tilstede	Tilstede
PEEP	Ikke tilstede	Ikke tilstede

Av tabell 4 sees det at den respiratoriske variabelen PEEP ikke er tilstede i eCRF, de resterende respiratoriske variablene som ble identifisert er tilstede i eCRF intrahospitalt.

### Risikofaktorer for utvikling av respirasjonssvikt

Grunnet risiko for aspirasjon av ventrikelinnhold og kolonisering av luftveiene med patogene bakterier er pasienter med alvorlige hodeskader utsatt for komplikasjonen ventilator assistert pneumoni (VAP) (64). Infeksjonen kan gi sepsis som videre kan utløse ARDS.

Woratyla fant i 1995 en insidens på 60% (65) og en studie fra Trondheim publisert i 2007 viste en insidens på 49% (48). Klinisk skiller ventilator assistert pneumoni seg lite fra annen pneumoni og man vil kunne få feber, CRP økning, mer og/eller endret ekspektorat, røntgenforandringer og stagnasjon (18, 23, 64). Intubasjon, traumatisk lungeskade, påvist pneumoni og aspirasjon av ventrikkelinhold vil derfor disponere for respirasjonssvikt og ARDS.

Direkte skade mot brystkassen som kan gi pneumo/hemo thorax, frakturer i ribbein og lungekontusjoner gir økt risiko for utvikling av respiratoriske komplikasjoner under intensivoppholdet (11).

**Tabell 5: Risikofaktorer for utvikling av respirasjonssvikt og deres tilstedeværelse i eCRF prehospitalt og intrahospitalt.**

Risikofaktorer for utvikling av respirasjonssvikt	Registreres i eCRF prehospitalt	Registreres i eCRF intrahospitalt
Intubasjon	Tilstede	Tilstede
Traumatisk lungeskade.	Ikke tilstede	Tilstede
Pneumoni	Ikke tilstede	Delvis tilstede
Aspirasjon av ventrikkelinhold	Ikke tilstede	Ikke tilstede

I tabell 5 kan man se at aspirasjon av ventrikkelinhold ikke registreres pre- eller intrahospitalt. I skjemaet utskrivelse er det i eCRF spørsmål om pasienten har hatt alvorlige respiratoriske komplikasjoner og eventuelle ICD-10 koder samt om pasienten har hatt en VAP. Det presiseres ikke nærmere hva en alvorlig respiratorisk komplikasjon er og heller ikke hva de diagnostiske kriteriene for en VAP er.



## Symptomer på respirasjonssvikt og ARDS

Ved respirasjonssvikt og ARDS likner det kliniske bildet det ved pneumoni. Man kan se anstrengt ventilasjon, takykardi og cyanose. Pasienten kan få feber og forhøyet C-reaktivt protein (CRP) og ved alvorlig respirasjonssvikt og ARDS kan man se fallende bevissthet, som vurderes ved hjelp av GCS.

**Tabell 6: Kliniske tegn på respirasjonssvikt og deres tilstedeværelse i eCRF prehospitalt og intrahospitalt.**

Kliniske symptomer på respirasjonssvikt	Tilstede i eCRF prehospitalt	Tilstede i eCRF intrahospitalt
Dyspne	Tilstede	Tilstede
Respirasjonsfrekvens	Ikke tilstede	Tilstede
Puls	Ikke tilstede	Tilstede
Hudfarge (blek/cyanotisk)	Ikke tilstede	Ikke tilstede
Temperatur	Tilstede	Tilstede
CRP	Ikke tilstede	Tilstede
GCS	Tilstede	Tilstede

I tabell 6 kan man se at mange av variablene er tilstede pre- eller intrahospitalt. Cyanose er ikke nevnt i eCRF, prehospital puls og respirasjonsfrekvens registreres heller ikke.

## Diskusjon

Denne oppgaven har kartlagt amerikanske BTF retningslinjer for behandling av traumatiske hjerneskader, og notert om variablene som er lagt vekt på i disse er tilstede i den europeiske multisenter studien Center-TBI sitt tilhørende eCRF. Under arbeidet med oppgaven ble jeg klar over at mange av retningslinjene innenfor behandling, monitorering og grenseverdier ved THS som BTF beskriver har svært varierende grad av evidens og noen er bygget på studier av lav kvalitet. Dette gjelder særlig retningslinjene for følgende områder: drenering av cerebrospinalvæske, ventilering, profylakse mot dyp venetrombose, avansert cerebral monitorering og grenseverdier for blodtrykk. På området hyperosmolar terapi er det ingen retningslinjer tilgjengelig da studier ikke møter BTF sine nåværende krav for evidens (2).

Center-TBI sitt tilhørende eCRF dekker i hovedsak sentrale variabler fra BTF retningslinjer, men det er mangelfull standardisering av registrering av medikamenter. Spesielt viktig er det at det kan forekomme feil registrering i bruken av steroider.

I forhold til hypoksi og respirasjonssvikt som kan forverre skadeomfanget etter en THS er de fleste av de respiratoriske variabler som behøves for diagnostisering til stede.

Respiratorinnstillinger registreres ikke i eCRF og dermed reduseres muligheten til å fange opp pasienter som utvikler de alvorlige komplikasjonene respirasjonssvikt og ARDS i forløpet og ikke minst hvilke respiratorinnstillinger som gav hvilket utfall.

## Medikamenter

Det er en del usikkerhet tilknyttet dokumentasjon i eCRF både med tanke på å retrospektivt finne informasjon og på hvilke variabler som er tilstede. Dette gjelder spesielt for medikamenter. Administrasjon av steroider og profylakse mot epileptiske anfall registreres i eCRF sammen med andre administrerte medikamenter i skjemaet medikamenter. Her må utfyller manuelt velge at det skal registreres ett nytt medikament. Videre kan det velges i de forhåndsbestemte kategoriene for medikamentklasse, virkestoff og administrasjonsmåte før det fylles inn start og stoppdato for administrasjon og høyeste gitte dagsdose. Dersom årsaken til administrering ikke er blant valgalternativene kan dette registreres med tekst.

Selv om utfyller har intensjon om å registrere alle medikamenter, vil det naturligvis kunne forekomme feil dersom informasjonen er vanskelig å finne. Av egen erfaring vet jeg at av praktiske årsaker blir ikke eCRF alltid utfylt fortløpende og utfyller har ikke nødvendigvis annen kjennskap til pasienten og forløpet enn den man opparbeider seg ved å lese journalen under utfyllingen. De gitte medikamentene må av utfyller leses av pasientens skannede papirjournal og kopiene fra intensivavdelingen og sengeposten kunne i enkelte tilfeller være av så dårlig kvalitet at noe var svært vanskelig å lese. I tillegg kan det grunnet forskjeller i håndskrift være vanskelig å tyde både hvilket medikament som ble gitt og spesielt hvilken dose som ble administrert. Ikke alle medikamenter gis kontinuerlig og det er ett stort arbeid å finne den høyeste gitte dagsdosen. For å kunne fylle ut rubrikken om årsak til administrasjon av medikamentet måtte det letes i pasientens elektroniske journal for den aktuelle dagen. Det varierte om informasjonen var skrevet av lege eller sykepleier og dokumentasjonen var ofte mangelfull. Det kan dermed oppstå feil både med hensyn til type medikament og dosering, som resulterer i at datakvaliteten i forhold til medikamenter sannsynligvis er lav.

Intensivpasienter mottar ett stort antall medikamenter og arbeidet med å fylle ut medisindelen av eCRF var tidskrevende. I tillegg er ikke dette en registrering hvor studieledelsen vil oppdage at det er mangelfulle eller manglende data. Dersom medikamenter unnlates å registreres eller det ikke blir gjort korrekt vil eCRF fortsatt kunne godkjennes som ferdig utfylt og feilen vil derfor ikke oppdages. Kanskje kunne det vært en mer spesifikk måte å registrere medikamenter på hvor skjema ikke kunne blitt registrert som ferdig utfylt før det var valgt ja/nei for administrering av spesifikke medikamentgrupper. Da kunne man videre fylle ut informasjon på de medikamentene man hadde administrert og dette hadde muligens gjort data fra denne delen av studien mer pålitelig (4).

## Steroider

I følge BTF retningslinjer er steroider kontraindisert da steroider er vist å kunne forverre utfallet og øke ICP hos pasienter med THS. De viser blant annet til studien The Corticosteroid Randomization After Significant Head Injury Trial (CRASH) (66), en RCT som inkluderte over 10 000 pasienter. Den ble stoppet prematurt da den viste at høy-dose metylprednisolon var assosiert med økt mortalitet hos pasienter med THS.

En review artikkel av Hoside *et al.* (2016) (67) tar for seg bruken av steroider i behandling THS og viser til 5 RCT, inkludert CRASH, som alle omhandler bruk av steroider for behandling ved THS. Alle studiene konkluderer med at steroider ikke gir betydelig fordel når det blir administrert til denne pasientgruppen.

Forfatterne av artikkelen diskuterer videre at det ikke er etisk forsvarlig å organisere ytterligere RCT som involverer administrasjon av steroider da det har vært assosiert med økt mortalitet. Forfatterne presiserer likevel at de fleste praktiserende nevrokirurger har opplevd å administrere steroider til traumepasienter med stort hell, selv om dette ikke er ett hyppig fenomen (67). Til tross for en kjent assosiasjon mellom administrasjon av steroider til pasienter med alvorlig THS og økt mortalitet ble i 2014 ble de siste resultatene av studien Cortico-TS av Asehnoune *et al* publisert i JAMA (68). Den så på effekten av kombinasjonen av hydrokortison og fludrokortison for å forebygge pneumoni under sykehusoppholdet hos pasienter med alvorlig traumatisk hjerneskade. Studiene viste tilnærmet lik insidens av pneumoni i begge gruppene, men med en 2% høyere mortalitet. Denne var ikke statistisk signifikant, men funnet var likevel likt med det mortaliteten funnet i CRASH studien (66).

Grunnet etiske utfordringer med RCT for bruken av steroider kunne det i en internasjonal multisenterstudie vært interessant å få nøyaktige registreringer av bruken av steroider, indikasjon for bruken og brukt dose hos pasienter med THS. I Center-TBI studien registreres steroidbruk i skjemaet «medikamenter», men det er stor risiko for mangelfull utfylling og dermed vanskelig å vite sikkert om steroider har vært gitt og i hvilken dose. Skjemaet kan registreres for å være ferdig som utfylt før det er komplett og slike feil vil ikke oppdages av studieledelsen. Det vil av disse årsakene være meget vanskelig å få gode nok data til at en kan gjøre sammenlikninger mellom sentre med hensyn til bruk av dette medikamentet.

### Profylakse mot epileptiske anfall

Etter en THS er man ekstra utsatt for epileptiske anfall grunnet forhøyet ICP og skader på hjernen (11) og profylakse mot epileptiske anfall er å administrere antiepileptika for å forebygge dette. Insidensen av posttraumatisk epilepsi varierer i studier mellom 2% og 50% (69).

I følge BTF retningslinjer er Levetiracepam ett hyppig brukt antiepileptikum etter THS, men de påpeker at det er for få komparative studier på medikamentet til at dette kan inkluderes i retningslinjene. En RCT som ble publisert i 2016 av Khan *et.al* (70) sammenlikner effekten av Phenytoin og Levetiracepam som profylakse mot tidlige posttraumatiske anfall hos pasienter med moderat til alvorlig THS. Studien fant ingen statistisk signifikant forskjell mellom de to preparatene. BTF anbefaler videre ikke profylaktisk bruk av Phenytoin eller valproat for å forebygge sene posttraumatiske anfall. Phenytoin er imidlertid anbefalt for å senke insidensen av tidlige anfall (innen 7 dager etter skaden) (58).

I liket med steroider registreres bruk av profylaktisk antiepileptika i skjemaet Medisiner i eCRF, og det er også her stor risiko for mangelfull utfylling samt at det er vanskelig å vite sikkert om medikamentene har blitt gitt og i hvilken dose. I tillegg til registrering om medikamentet er gitt registreres det også daglig om pasienten hadde anfall samt om den behandlende legen var bekymret for fremtidige anfall. Center-TBI kan på bakgrunn av denne informasjonen kanskje konkludere med en insidens av tidlige og sene posttraumatiske anfall hos pasienter med THS i de ulike alvorlighetsgradene og sammenlikne dette mellom sentrene. I tillegg vil man fra registreringen av medikamenter få en ide om hvilke medikamenter som hyppigst er i bruk, hvor i behandlingsforløpet medisinene ble administrert og hvordan det utfallet var. Det er i midlertidig en heterogen gruppe og det vil være vanskelig å direkte trekke konklusjoner uten å gjøre videre studier.

Det er usikkert hvilken betydning ytterligere registrering av antiepileptika ville hatt i Center-TBI. For optimalisering av profylaktisk behandling mot epileptiske anfall for pasienter med THS behøves komparative studier som sammenlikner de ulike medikamentene å finne effekt på anfall, utfall og mortalitet. Phenytoin har ett smalt terapeutisk vindu og selv en liten økning i dose kan gi en stor økning i plasmakonsentrasjon. For å kunne vurdere effekten av de ulike medikamentene trengs det studier hvor ikke bare medikament og dose registreres, men også plasmakonsentrasjonen for å kontrollere at denne er innenfor det terapeutiske vinduet. Selv om det i en stor studie som Center-TBI ville vært interessant å få ytterligere data på dette området dekker multisenterstudier som dette allerede ett stort felt og vil ikke ha ressurser til å se på alle de mulige ulike variablene for behandling.

## Tilstedeværelse av respiratoriske variabler i eCRF

Kombinasjon av THS og respirasjonsvikt, der i blant ARDS, er hyppig forekommende og koblet til økt mortalitet og antall dager på respirator (26). Det er derfor viktig at observasjonsstudier dokumenterer respiratoriske komplikasjoner etter hjerneskade.

Da den første beskrivelsen av ARDS kom i 1967 ble tilstanden beskrevet som ett klinisk syndrom med dyspne, takypne, cyanose, stive lunger og diffuse alveolære infiltrater på røntgen thorax, men det var ingen spesifikke kriterier for diagnosen (24). Berlin definisjonen som ble publisert i 2012 gir diagnostiske kriterier for ARDS og erstattet den tidligere American-European Consensus Conference (AECC) definisjonen som ble formulert i 1994. Berlin definisjonen er beskrevet i oppgavens innledning og er utgangspunktet for de respiratoriske variablene som eCRF ble undersøkt for (25). I en review artikkel av Eddy *et al.* publisert i 2018 (71) diskuteres det om en mulig svakhet med Berlin definisjonen er at den ikke identifiserer pasienter i risiko som kunne vært mottagelig for behandling før ARDS utviklet seg. ARDS har høy mortalitet og det vil være av høy prognostisk verdi dersom det er mulig å identifisere disse pasientene så tidlig som mulig.

I mine undersøkelser var  $SaO_2$ ,  $SaCO_2$ ,  $FiO_2$ , PEEP, CT/røntgen thorax med karakteristiske funn og væskebalanse de respiratoriske variablene eCRF ble kontrollert for. I tillegg undersøkte jeg for variabler som er typiske symptomer på ARDS og respirasjonssvikt samt noen aktuelle risikofaktorer som pasientene med THS har for å utvikle respiratoriske komplikasjoner. Med unntak av PEEP kunne alle ovenfor nevnte variabler gjenfinnes i eCRF.

I Berlin definisjonen på ARDS er en av kriteriene PF-ratio  $<40$  kPa med ett minimum av 5 cm  $H_2O$  positivt endeekspiratorisk trykk (25). Dette registreres ikke eCRF og det er derfor ikke mulig å vite hvilken PEEP pasienten har hatt. Det har blitt gjort mange studier på PEEP og ARDS da PEEP, som oppsummert i en review artikkel fra 2018 (72) kan forbedre oksygeneringen og forhindre kollapsede alveoler på slutten av ekspirasjonen, men samtidig også kan føre til sirkulasjons depresjon, gi ventilator assistert lungeskade ved over-ekstensjon av alveolene og i teorien kan PEEP også gi en økning av ICP.

PEEP er nyttig hos pasienter med THS fordi det holder alveolene åpne, men det kan samtidig være svært uheldig dersom det gir en økning i ICP og PEEP har av denne grunn vært omdiskutert hos denne pasientgruppen. En studie av Nemer *et al* fra 2016 viste likevel ingen økning av ICP hos pasienter med THS og ARDS ved økning av PEEP fra 5 til 15 cm H<sub>2</sub>O og i en review artikkel fra 2010 oppsummeres det at det anbefales å holde PEEP så lavt som mulig, men at PEEP ikke gir betydelig økning av ICP så lenge verdien holdes lavere enn ICP verdien (27).

For å identifisere de pasientene som oppfylte kriteriene for ARDS er det av interesse å vite om PEEP ble brukt og hva nivået var. På nåværende tidspunkt finnes det få behandlingsalternativer for pasienter med ARDS, men en av de tilgjengelige er respiratorinnstillinger (73). BTF gir retningslinjer i forhold til det ønskede nivået av PaO<sub>2</sub> og PaCO<sub>2</sub>, men det finnes ikke retningslinjer for nivå av PEEP eller andre respiratorinnstillinger (7). For å optimalisere behandlingen for pasienter med THS og komplikasjonen respirasjonssvikt eller ARDS hadde PEEP vært en interessant variabel å inkludere i en stor multisenterstudie.

Når det gjelder risikofaktorer for utvikling av respirasjonssvikt og ARDS ble det oppdaget at det i eCRF manglet registrering av at pasienten har hatt risikofaktoren aspirasjon av ventrikkelinhold. En studie viste at aspirasjon av ventrikkelinhold sammen med administrasjon av barbiturater og det å være bærer av nasale gule stafylokokker er selvstendige risikofaktorer for utvikling av tidlig pneumoni hos pasienter med THS (23). Pneumoni er assosiert med økt lengde på intensivoppholdet (74) og er en viktig risikofaktor for utvikling av ARDS (75).

Center-TBI har inkludert andre svært viktige respiratoriske variabler i sitt eCRF, men med tanke på den økte mortaliteten assosiert med ARDS (26) er det en viktig variabel som burde dokumenteres da det er av verdi om man retrospektivt skal se på årsakene til at pasienten fikk respirasjonssvikt.

I den første definisjonen av ARDS (24) samt senere publikasjoner og lærebøker hvor symptomer på respirasjonssvikt og ARDS beskrives (18) finner jeg variabelen cyanose. I

eCRF stilles det ikke spørsmål ved om det har vært observert cyanose gjennom pasientforløpet.

Cyanose kan i midlertidig være svært lite spesifikt og et tegn på lav saturasjon og ettersom saturasjon er en egen variabel så kan det være de som utformet eCRF ikke så på det som en nødvendig selvstendig variabel.

Etter å ha gjennomgått studier som omhandler THS noterer jeg at tidligere observasjonsstudier av forløpet etter THS mangler en like omfattende dokumentasjon av respiratoriske variabler (10). Det innebærer at Center-TBI studien kan komme til å bli sentral i forhold til å vurdere kombinasjonen av THS og respirasjonsvikt, og for å analysere respiratoriske variabler som prediktorer ved THS. Men selv om de fleste respiratoriske variablene for å diagnostisere respirasjonssvikt er til stede er det likevel mulighet for feilkilder som kan føre til at pasienter med ARDS ikke blir registret i eCRF.

Ved utskrivelse fra intensivavdeling registreres komplikasjoner og eventuelt tilhørende ICD-10 koder i skjemaet utskrivelse. Under alvorlige respiratoriske komplikasjoner kan det krysses av om pasienten har hatt ARDS eller VAP. Videre skal man ved utskrivelse fra sengepost også der i det tilhørende skjemaet utskrivelse registrere om pasienten har hatt respiratoriske komplikasjoner, da med ja/nei. Dette er i utgangspunktet en mulighet for å identifisere de pasientene som hadde disse komplikasjonene, men i eCRF er det ingen videre spesifisering av hva kriteriene for VAP og andre alvorlig respiratorisk komplikasjon er. Av erfaring kunne det være vanskelig å vite hva som skulle og ikke skulle kategoriseres som alvorlig. Pasientens utfall og respons på behandling kan også påvirke hvor alvorlig komplikasjoner i forløpet hadde vært. Avhengig av ulike definisjoner på disse diagnosene kan man derfor registrere ulikt både innenfor ett senter og mellom flere senter.

Ovenfor har jeg beskrevet hvilke variabler som er tilstede i eCRF, men det er ikke gitt at selv om variablene er tilstede så vil en eventuell konklusjon om forekomst av respirasjonsvikt bli riktig i et multisenter studie som Center-TBI. Dette kan være situasjonen når det ikke finnes en tydelig definisjon av respirasjonssvikt som flere sentre er enige om å bruke.

Ved utskrivelse fra intensivavdeling registreres komplikasjoner og eventuelt tilhørende ICD-10 koder i skjemaet «utskrivelse». Under alvorlige respiratoriske komplikasjoner kan det



krysses av for om pasienten har hatt ARDS eller VAP. Videre skal man ved utskrivelse fra sengepost også der i det tilhørende skjemaet «utskrivelse» registrere om pasienten har hatt respiratoriske komplikasjoner, da med ja/nei. Dette er kan i utgangspunktet være en mulighet for å få plukket ut de som faktisk hadde disse komplikasjonene. Men i eCRF er det ingen videre spesifisering av hva kriteriene for VAP og andre alvorlige respiratoriske komplikasjoner. Av erfaring kunne det være vanskelig å vite hva som skulle kategoriseres som alvorlig og hva som ikke kunne det. Avhengig av ulike definisjoner av disse kan man derfor registrere ulikt både innenfor et senter og mellom flere senter.

På grunn av den usikkerheten som finnes i retningslinjene kan det være at store observasjonsstudier ikke ser verdien av å registrere disse variablene i sin studie. Samtidig beskriver BTF at flere studier behøves og BTF retningslinjer er så nær en retningslinje for behandling av nevrointensiv pasienter som man kan komme. I eCRF fantes mange av variablene for respirasjonssvikt og ARDS og kanskje Center -TBI vil kunne dokumentere hvilke pasienter som fikk respirasjonssvikt, men det mangler fortsatt informasjon for å kunne dokumentere hvorfor, samt viktig informasjon om hvilken behandling denne gruppen fikk, f.eks. med respiratorinnstillinger. Når en skal sammenligne forløp og behandlingsresultat mellom sentre kan det være viktig å vite om de ulike sentrene følger BTF retningslinjer. Dermed ville en kunne vurdere i hvilken grad det å følge retningslinjene hadde konsekvens for hvordan det gikk med pasienten.

### Svakheter ved oppgaven

Litteratursøket som ble gjort i forhold til å finne aktuelle respiratoriske variabler kunne vært gjort bredere og mer systematisk. Med ett bredere søk kunne en kanskje funnet ytterligere respiratoriske variabler som kunne blitt inkludert som potensielt viktige. Dette kan medføre en seleksjonsbias som ville følge oppgaven som helhet. I midlertidig tror vi, støttet av veileder med bred klinisk og vitenskapelig kompetanse og som har godkjent utvalget, at det ble brukt etablerte definisjoner for respirasjonssvikt og ARDS, og at de viktigste respiratoriske variabler er inkludert.

## Mulige implikasjoner av funnene

Funnene ved gjennomgang av BTF retningslinjene viser at det til tross for økende oppmerksomhet på THS fortsatt er stor mangel på studier av høy kvalitet som kan legge grunnlag for utbedring av eksisterende retningslinjer og etablering av nye. Denne studien kan inspirere senere større observasjonelle studier til å benytte anerkjente retningslinjer for behandling og monitorering av en tilstand, som THS, før en bestemmer hvilke variabler som skal inkluderes i studien. Videre har denne studien vist at registrering av medikamenter er et svakt område i Center-TBI, og dette funnet vil kunne være viktig som en svakhet i kommende sammenlignbare utfalls-studier mellom sentre. Særlig vil bruk av steroider kunne være en faktor en ikke kan kontrollere tilfredsstillende for. I denne studien er det også en svakhet at man ikke kan stole på om alle diagnoser som pasienten har/har hatt registreres i eCRF. Denne usikkerheten unngår man i prospektiv studie der det er laget en felles enighet om hvilke variabler man skal ha fokus på med enigheter om definisjoner.

## Konklusjon

I denne oppgaven er BTF retningslinjer gjennomgått og det er vist at flere av retningslinjer er bygget på studier av dårlig kvalitet. Center-TBI har inkludert variablene fra BTF retningslinjer i sitt eCRF, men det var mangelfull standardisering av registrering av medikamenter. De identifiserte respiratoriske variablene som er tilstede i eCRF er tilstrekkelige for å identifisere pasienter med respirasjonssvikt og i stor grad også til å identifisere pasienter med ARDS.

## Referanseliste

1. Andelic N, Anke A, Skandsen T, Sigurdardottir S, Sandhaug M, Ader T, et al. Incidence of hospital-admitted severe traumatic brain injury and in-hospital fatality in Norway: a national cohort study. *Neuroepidemiology*. 2012;38(4):259-67.
2. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*. 2017;80(1):6-15.
3. Vieira RC, Paiva WS, de Oliveira DV, Teixeira MJ, de Andrade AF, de Sousa RM. Diffuse Axonal Injury: Epidemiology, Outcome and Associated Risk Factors. *Frontiers in neurology*. 2016;7:178.
4. Maas AI, Menon DK, Steyerberg EW, Citerio G, Lecky F, Manley GT, et al. Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury (CENTER-TBI): a prospective longitudinal observational study. *Neurosurgery*. 2015;76(1):67-80.
5. Teasdale G, Jennett B. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. *Lancet (London, England)*. 1974;2(7872):81-4.
6. Teasdale G, Maas A, Lecky F, Manley G, Stocchetti N, Murray G. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. *The Lancet Neurology*. 2014;13(8):844-54.
7. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *The Lancet Neurology*. 2008;7(8):728-41.
8. Collins AJ, Foley R, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2007 annual data report. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(1 Suppl 1):S1-320.
9. Sundstrom T, Sollid S, Wentzel-Larsen T, Wester K. Head injury mortality in the Nordic countries. *Journal of neurotrauma*. 2007;24(1):147-53.
10. Murray GD, Butcher I, McHugh GS, Lu J, Mushkudiani NA, Maas AI, et al. Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *Journal of neurotrauma*. 2007;24(2):329-37.
11. Webb AA, D. Finfer, S. Gattinoni, L. Singer, M. . Oxford Textbook of Critical Care: Oxford University Press; 2016 26. mai 2016. 1960 p.
12. Gjerstad LH, E. Rootwelt, T. Nevrologi og Nevrokirurgi fra barn til voksen. 6. utgave: Forlaget Vett & Viten as; 2014. p. 72.
13. Brodal P. Sentralnervesystemet: Universitetsforlaget; 2007. 620 p.
14. Stocchetti N, Zanaboni C, Colombo A, Citerio G, Beretta L, Ghisoni L, et al. Refractory intracranial hypertension and "second-tier" therapies in traumatic brain injury. *Intensive care medicine*. 2008;34(3):461-7.
15. Stocchetti N, Penny KI, Dearden M, Braakman R, Cohadon F, Iannotti F, et al. Intensive care management of head-injured patients in Europe: a survey from the European brain injury consortium. *Intensive care medicine*. 2001;27(2):400-6.

16. Chesnut RM, Temkin N, Carney N, Dikmen S, Rondina C, Videtta W, et al. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *The New England journal of medicine*. 2012;367(26):2471-81.
17. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral blood flow and its pathophysiology in hypertension. *American journal of hypertension*. 1989;2(6 Pt 1):486-92.
18. P G. Lungesykdømmer. Universitetsforlaget: Universitetsforlaget; 2011. 252 p.
19. Trivedi M, Coles JP. Blood pressure management in acute head injury. *Journal of intensive care medicine*. 2009;24(2):96-107.
20. JC H. Traumatic brain injury; Epidemiology, classification and pathophysiology Up to date2017 [29.05.17:[]
21. Schirmer-Mikalsen K, Moen KG, Skandsen T, Vik A, Klepstad P. Intensive care and traumatic brain injury after the introduction of a treatment protocol: a prospective study. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2013;57(1):46-55.
22. Panwar A, Smith R, Lydiatt D, Lindau R, Wieland A, Richards A, et al. Vascularized tissue transfer in head and neck surgery: Is intensive care unit-based management necessary? *Laryngoscope*. 2016;126(1):73-9.
23. Bronchard R, Albaladejo P, Brezac G, Geffroy A, Seince PF, Morris W, et al. Early onset pneumonia: risk factors and consequences in head trauma patients. *Anesthesiology*. 2004;100(2):234-9.
24. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet (London, England)*. 1967;2(7511):319-23.
25. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *Jama*. 2012;307(23):2526-33.
26. Rincon F, Ghosh S, Dey S, Maltenfort M, Vibbert M, Urtecho J, et al. Impact of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome after traumatic brain injury in the United States. *Neurosurgery*. 2012;71(4):795-803.
27. Young N, Rhodes JK, Mascia L, Andrews PJ. Ventilatory strategies for patients with acute brain injury. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16(1):45-52.
28. Grande PO. The "Lund Concept" for the treatment of severe head trauma--physiological principles and clinical application. *Intensive care medicine*. 2006;32(10):1475-84.
29. Clayton TJ, Nelson RJ, Manara AR. Reduction in mortality from severe head injury following introduction of a protocol for intensive care management. *Br J Anaesth*. 2004;93(6):761-7.
30. Magalhaes PAF, Padilha GA, Moraes L, Santos CL, Maia LA, Braga CL, et al. Effects of pressure support ventilation on ventilator-induced lung injury in mild acute respiratory distress syndrome depend on level of positive end-expiratory pressure: A randomised animal study. *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35(4):298-306.
31. Hutchinson PJ, Kolias AG, Timofeev IS, Corteen EA, Czosnyka M, Timothy J, et al. Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension. *The New England journal of medicine*. 2016;375(12):1119-30.

32. Karnatovskaia LV, Wartenberg KE, Freeman WD. Therapeutic hypothermia for neuroprotection: history, mechanisms, risks, and clinical applications. *Neurohospitalist*. 2014;4(3):153-63.
33. Hutchison JS, Ward RE, Lacroix J, Hebert PC, Barnes MA, Bohn DJ, et al. Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *The New England journal of medicine*. 2008;358(23):2447-56.
34. Urbano LA, Oddo M. Therapeutic hypothermia for traumatic brain injury. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012;12(5):580-91.
35. Smrcka M, Vidlak M, Maca K, Smrcka V, Gal R. The influence of mild hypothermia on ICP, CPP and outcome in patients with primary and secondary brain injury. *Acta Neurochir Suppl*. 2005;95:273-5.
36. Clifton GL, Valadka A, Zygun D, Coffey CS, Drever P, Fourwinds S, et al. Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial. *The Lancet Neurology*. 2011;10(2):131-9.
37. Danzl DF, Pozos RS. Accidental hypothermia. *The New England journal of medicine*. 1994;331(26):1756-60.
38. Andrews PJ, Sinclair HL, Rodriguez A, Harris BA, Battison CG, Rhodes JK, et al. Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury. *The New England journal of medicine*. 2015;373(25):2403-12.
39. Muizelaar JP, Wei EP, Kontos HA, Becker DP. Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilation in response to blood viscosity changes. *Journal of neurosurgery*. 1983;59(5):822-8.
40. Brain Trauma F, American Association of Neurological S, Congress of Neurological S, Joint Section on N, Critical Care AC, Bratton SL, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. II. Hyperosmolar therapy. *Journal of neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S14-20.
41. Griesdale DE, McEwen J, Kurth T, Chittock DR. External ventricular drains and mortality in patients with severe traumatic brain injury. *Can J Neurol Sci*. 2010;37(1):43-8.
42. Brain Trauma F, American Association of Neurological S, Congress of Neurological S, Joint Section on N, Critical Care AC, Bratton SL, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XIV. Hyperventilation. *Journal of neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S87-90.
43. Majdan M, Mauritz W, Wilbacher I, Brazinova A, Rusnak M, Leitgeb J. Barbiturates use and its effects in patients with severe traumatic brain injury in five European countries. *Journal of neurotrauma*. 2013;30(1):23-9.
44. Clifton GL, Robertson CS, Choi SC. Assessment of nutritional requirements of head-injured patients. *Journal of neurosurgery*. 1986;64(6):895-901.
45. KarnatovskaiTraumatic brain injury is associated with the developmena LV, Festic E. Sepsis: a review for the neurohospitalist. *Neurohospitalist*. 2012;2(4):144-53.
46. Pelosi P, Rocco PR. Ventilator-induced lung injury in healthy and diseased lungs: better to prevent than cure! *Anesthesiology*. 2011;115(5):923-5.

47. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med.* 1998;129(6):433-40.
48. Schirmer-Mikalsen K, Vik A, Gisvold SE, Skandsen T, Hynne H, Klepstad P. Severe head injury: control of physiological variables, organ failure and complications in the intensive care unit. *Acta anaesthesiologica Scandinavica.* 2007;51(9):1194-201.
49. Reiff DA, Haricharan RN, Bullington NM, Griffin RL, McGwin G, Jr., Rue LW, 3rd. Traumatic brain injury is associated with the development of deep vein thrombosis independent of pharmacological prophylaxis. *The Journal of trauma.* 2009;66(5):1436-40.
50. Ekeh AP, Dominguez KM, Markert RJ, McCarthy MC. Incidence and risk factors for deep venous thrombosis after moderate and severe brain injury. *The Journal of trauma.* 2010;68(4):912-5.
51. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *The New England journal of medicine.* 1994;331(24):1601-6.
52. Torbic H, Forni AA, Anger KE, Degrado JR, Greenwood BC. Use of antiepileptics for seizure prophylaxis after traumatic brain injury. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(9):759-66.
53. Grande PO. The "Lund Concept" for the treatment of severe head trauma - physiological principles and clinical application. *Intensive care medicine.* 2007;33(1):205.
54. Cruz J. The first decade of continuous monitoring of jugular bulb oxyhemoglobinsaturation: management strategies and clinical outcome. *Crit Care Med.* 1998;26(2):344-51.
55. Le Roux PD, Newell DW, Lam AM, Grady MS, Winn HR. Cerebral arteriovenous oxygen difference: a predictor of cerebral infarction and outcome in patients with severe head injury. *Journal of neurosurgery.* 1997;87(1):1-8.
56. Robertson C. Desaturation episodes after severe head injury: influence on outcome. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 1993;59:98-101.
57. Robertson CS, Gopinath SP, Goodman JC, Contant CF, Valadka AB, Narayan RK. SjvO<sub>2</sub> monitoring in head-injured patients. *Journal of neurotrauma.* 1995;12(5):891-6.
58. Ramesh VJ, Chakrabarti D. Letter: Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery.* 2018;82(5):E143.
59. Eisenberg HM, Gary HE, Jr., Aldrich EF, Saydjari C, Turner B, Foulkes MA, et al. Initial CT findings in 753 patients with severe head injury. A report from the NIH Traumatic Coma Data Bank. *Journal of neurosurgery.* 1990;73(5):688-98.
60. Berry C, Ley EJ, Bukur M, Malinoski D, Margulies DR, Mirocha J, et al. Redefining hypotension in traumatic brain injury. *Injury.* 2012;43(11):1833-7.
61. Sorrentino E, Diedler J, Kasprowicz M, Budohoski KP, Haubrich C, Smielewski P, et al. Critical thresholds for cerebrovascular reactivity after traumatic brain injury. *Neurocritical care.* 2012;16(2):258-66.

62. Brain Trauma F, American Association of Neurological S, Congress of Neurological S, Joint Section on N, Critical Care AC, Bratton SL, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. IX. Cerebral perfusion thresholds. *Journal of neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S59-64.
63. Robertson CS, Valadka AB, Hannay HJ, Contant CF, Gopinath SP, Cormio M, et al. Prevention of secondary ischemic insults after severe head injury. *Crit Care Med*. 1999;27(10):2086-95.
64. Kollef MH. What is ventilator-associated pneumonia and why is it important? *Respir Care*. 2005;50(6):714-21; discussion 21-4.
65. Woratyla SP, Morgan AS, Mackay L, Bernstein B, Barba C. Factors associated with early onset pneumonia in the severely brain-injured patient. *Conn Med*. 1995;59(11):643-7.
66. Edwards P, Arango M, Balica L, Cottingham R, El-Sayed H, Farrell B, et al. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury-outcomes at 6 months. *Lancet (London, England)*. 2005;365(9475):1957-9.
67. Hoshide R, Cheung V, Marshall L, Kasper E, Chen CC. Do corticosteroids play a role in the management of traumatic brain injury? *Surg Neurol Int*. 2016;7:84.
68. Asehnoune K, Roquilly A, Sebillé V, Corti TCtg. Corticotherapy for traumatic brain-injured patients--the Corti-TC trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2011;12:228.
69. Friedman A, Kaufer D. Blood-brain barrier breakdown and blood-brain communication in neurological and psychiatric diseases. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2011;2011:431470.
70. Khan SA, Bhatti SN, Khan AA, Khan Afridi EA, Muhammad G, Gul N, et al. Comparison Of Efficacy Of Phenytoin And Levetiracetam For Prevention Of Early Post Traumatic Seizures. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2016;28(3):455-60.
71. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. *Jama*. 2018;319(7):698-710.
72. Sahetya SK, Goligher EC, Brower RG. Fifty Years of Research in ARDS. Setting Positive End-Expiratory Pressure in Acute Respiratory Distress Syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;195(11):1429-38.
73. Acute Respiratory Distress Syndrome N, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine*. 2000;342(18):1301-8.
74. Josephson SA, Moheet AM, Gropper MA, Nichols AD, Smith WS. Ventilator-associated pneumonia in a neurologic intensive care unit does not lead to increased mortality. *Neurocritical care*. 2010;12(2):155-8.
75. Sloane PJ, Gee MH, Gottlieb JE, Albertine KH, Peters SP, Burns JR, et al. A multicenter registry of patients with acute respiratory distress syndrome. Physiology and outcome. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(2):419-26.



## Vedlegg

Referanse:			GRADE
<b>Incidence of hospital-admitted severe traumatic brain injury and in-hospital fatality in Norway: a national cohort study.</b> <b>Publisert:</b> Neuroepidemiology: 2012;38(5):259-67. doi: 10.1159/000338032. Epub 2012 Jun 5. <b>Forfattere:</b> Andelic N, Anke Am Skandsen T, Sigurdardottir S, Sandhaug N, Ader T, Roe C			<b>Dokumentasjon</b> III <b>Anbefaling</b> Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>To assess the incidence of hospital-admitted severe traumatic brain injury (TBI) in the adult population in Norway, and to determine whether there were differences in the epidemiological characteristics of severe TBI between rural and urban regions.</p>	<p><b>Design:</b>Kohortestudie.  <b>Pasienter inkludert:</b></p> <p>Metode:</p> <p><b>Inklusjonskriterier:</b></p> <p>Admitted to the Norwegian Trauma Referral Centres during the period 2009–2010.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>The incidence of severe TBI, age adjusted to the Norwegian adult population in 2009 and 2010 was estimated at 5.2/100,000 and 4.1/100,000.</li> <li>The annual incidence rates in the north/central regions (rural) were 5.9/100,000 and 4.3/100,000, and in the west/southeast regions (urban) 5.0/100,000 and 4.1/100,000.</li> </ul> <p><b>Bifunn</b></p> <p>-Evidence of substance use at the time of injury was found in 32% of the patients. Alcohol -Eighty patients (29%) died after hospital admission,</p> <p>-giving an average in-hospital fatality rate of 29 per 100 hospitalized patients included in the study.</p> <p>-A majority of patients died within 48 h after admission (73%), and 15% died 3–7 days after admission (the -Falls were the most common external cause of injury in this study</p>	<p><b>Svakheter ved studien:</b> Det var ikke tilgjengelig data fra andre halvdel av 2010 og disse ble derfor estimert.</p> <p>Definisjonen på rurale og urbane områder er bestemt ut fra befolkningstall, tetthet og distansen mellom byer. Det tas ikke hensyn til utnyttelse av jord, arbeidsmarked og sosio-kulturelle karakteristikk.</p> <p><b>Annen litteratur som styrker funnene?</b></p> <p>Rates are comparable with recent Norwegian incidence rate estimates for hospital-treated severe TBI from Oslo (5/100,000) and the central region of Norway (4/100,000).</p> <p>The rates are also comparable with data from the Norwegian Patient Registry when only ICD-10 diagnoses defining severe TBI are included.</p>
Konklusjon	<p>Glasgow Coma Scale Score of 8 or less during the first 24 h after injury</p> <p><b>Exklusjonskriterier:</b></p> <p>-Children</p> <p>-Patients who had not been transferred from a local hospital</p> <p>-Patients who died at the accident site or during transportation to hospital.</p>		
<p>The overall incidence rate of severe TBI age adjusted to the Norwegian adult population in 2009 and 2010 was estimated at 5.2/100,000 and 4.1/100,000.</p> <p>No major differences were found in epidemiological characteristics between the urban and rural parts of Norway.</p>			
Land	Norway		
År data innsamling	2009-2010		

Referanse:			GRADE
<b>The incidence of ARDS and associated Mortality in severe TBI utilizing the Berlin Definition</b>			<b>Dokumentasjon</b> III
<b>Publisert:</b> J Trauma Acute Care Surg. Author manuscript; available in PMC 2017 February 01. <b>Forfattere:</b> IP Aisiku, J-M Yamal, P Doshi, ML Rubin, JS Benoit, HJ Hannay, BC Tilley, S Gopinath, CS Robertson			<b>Anbefaling</b> Lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Beskrive insidens og assosiert mortalitet ved ARDS hos pasienter med TBI. Er det forskjell på insidens og mortalitet ved bruk av den nye Berlin definisjonen på ARDS kontra bruk av AECC definisjonen?</p>	<p><b>Design:</b> Retrospektiv pasientserie  <b>Pasienter inkludert:</b> 200  <b>Metode:</b>  Pasientene ble hentet fra en studie hvor det ble gjort en analyse av sikkerheten ved og transfusjonsterskelen til administrasjon av erythropoietin til pasienter med alvorlig TBI.</p>	<p><b>Hovedfunn:</b>  21% (41/200) and 26% (52/200) of patients developed ARDS using the AECC and Berlin definitions with a median time of 3 days after injury.</p> <p>When the mild ARDS group was removed from the Berlin criteria group, the incidence was almost identical, 20% (38/200) and 21% (41/200) in the Berlin and AECC criteria.</p> <p>The overall mortality in the trial was 15.5% (31/200). Among subjects who developed ARDS, mortality was 25.0% (13/52, 95% confidence interval 14%-39%). ARDS by either definition was associated with increased mortality (p=0.04) but not with differences in functional outcome as measured by the GOS at 6 months</p> <p><b>Bifunn:</b>  There were no detectable differences in median tidal volume between the ARDS and non-ARDS groups irrespective of ARDS criteria  Studien viser at insidensen av ARDS var tilnærmet den samme med Berlin-definisjonen og AECC definisjonen på ARDS.</p>	<p><b>Styrker ved studien:</b>  Stort antall pasienter</p> <p><b>Svakheter ved studien:</b>  Inklusjonskriterien var alvorlig hodeskade med GCS &lt; 5. I andre studier er det tidvis vanlig å bruke GCS &lt;8 som grensen for alvorlig hodeskade. Dette gjør at insidensen ikke kan direkte overføres til å gjelde for pasienter med alvorlig hodeskader.</p> <p><b>Annen litteratur som støtter funnene?</b>  -Impact of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome after brain injury in the United States.  <a href="#">Neurosurgery</a>. 2012 Oct;71(5):795-803.  <a href="#">Rincon E<sup>1</sup>, Ghosh S, Dey S, Maltenfort M, Vibbert M, Urtecho J, McBride W, Moussouttas M, Bell R, Ratliff JK, Jallo J.</a></p>
<p><b>Konklusjon</b></p> <p>Insidensen av ARDS hos pasienter med alvorlig TBI er 20-25%. For pasienter med TBI er ARDS er assosiert med økt mortalitet, men ytterligere studier behøves for å validere funnene.  Insidensen er sammenliknbar mellom Berlin og AECC definisjonen.</p>	<p>Three reviewers independently assessed all patients enrolled in the original study for ALI/ARDS using the Berlin and the AECC definitions. A Cox proportional-hazards model was used to assess the relationship between ARDS and mortality and 6 month GOS.</p> <p><b>Inklusjonskriterier:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pasientene med alvorlig hodeskade</li> <li>2. GCS &lt; 5,</li> <li>3. alder &gt;15 år</li> <li>4. Senest inkludert i studien 6 timer etter skaden.</li> </ol> <p><b>Eksklusjonskriterier:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. GCS på 3 med fikserte og dilaterte pupiller.</li> <li>2. penetrerende traume</li> <li>3. livstruende, systemiske skader.</li> <li>4. tidligere alvorlig sykdommer og/eller graviditet.</li> </ol>		
<p><b>Land:</b> USA</p>			
<p><b>År datainnsamling</b>  Mai 2006- august 2012</p>			

<b>Referanse:</b> <b>Severe head injury: control of physiological variables, organ failure and compliations in the intensive care unit.</b>			<b>GRADE</b>	
			<b>Dokumentasjon</b>	<b>III</b>
<b>Publisert:</b> Acta Anaesthesiol Scand. 2007 Oct; 51 (9): 1194-201. Epub 2007 Aug 15 <b>Forfattere:</b> <a href="#">Schirmer-Mikalsen K<sup>1</sup></a> , <a href="#">Vik A</a> , <a href="#">Gisvold SE</a> , <a href="#">Skandsen T</a> , <a href="#">Hynne H</a> , <a href="#">Klepstad P</a> .			<b>Anbefaling</b>	<b>Lav</b>
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer</b>	
<p>To evaluate deviations of physiological variables in patients with severe head injury and see if these variables could be related to outcome at 6 months. They also studied the incidence of extracranial complications in patients with severe brain injury.</p>	<p><b>Design:</b> Retrospektiv observasjonsstudie  <b>Antall pasienter inkludert:</b> 133  81% av deltagerne var menn. Median age 32.  <b>Metode:</b>  133 pasienter ble i løpet av 5 år inkludert i studien. Avvik fra behandlingsmålene for de følgende variablene ble studert: Blodtrykk, hemoglobin, blodsukker, natrium, albumin og temperatur. Ekstracerebrale komplikasjoner og utfall etter 6 mnd ble også registrert.</p>	<p><b>Hovedfunn</b>  - Pneumonia was diagnosed in 71% and Acute Lung Injury(ALI)/Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in 25% of the patients.</p> <p>-The frequencies of severe deviations from the desired values for at least one treatment day were: hypotensive episodes (systolic BP &lt; 90 mmHg): 20%, anaemia (hgb &lt;8 g/dL): 22%, blood glucose &gt; 10 mmol/l: 26%, serum sodium concentration &lt; 130 mmol/l- 10%, serum albumin &lt; 25 g/l: 31% and hyperthermia &gt; 39 degreeed C: 24%</p>	<p><b>Styrker:</b>  På publiseringstidspunktet var det få studier innen dette temaet, bidro til økt fokus.</p>	
<b>Konklusjon</b>	<p><b>Inklusjonskriterier:</b>  Pasienter med alvorlig TBI definert som GCS &lt;_8 før eller etter ankomst sykehus  Pasienter med en initial GCS &gt;8 før intubasjon ble inkludert dersom tilstanden forverret seg.</p>	<p><b>Bifunn:</b>  Other complications such as severe sepsis (6%), renal failure /1,5%), a coagulation disorder (6%) and liver failure (one patient) were infrequent. Age, GCS, hypotension during the first day of treatment, elevated blood sugar and low albumin predicted an unfavourable outcome.</p>	<p><b>Svakheter:</b>  I studien er det kun registret avvik fra ønskede verdier under intensivoppholdet. Det ville være interessant å vite hvilken behandling pasientene fikk på skadestedet, under transport og eventuell kirurgisk behandling.</p>	
<p>Deviations of key physiological variables and pulmonary complications were frequent. During intensive care treatment, hypotension, elevated blood sugar and hypoalbuminemia are possible independent predictors of an unfavourable outcome.</p>	<p><b>Eksklusjonskriterier:</b>  Pasienter med skader som gjorde at behandlingen ble holdt tilbake ved innleggelse grunnet manglende håp om overlevelse  Pasienter som døde av ekstrakranielle skader innen 24 timer etter innleggelse</p>		<p>81% av deltagerne i studien er menn.</p>	
<b>Land</b>			<p>Studien er kun gjort på ett senter.</p>	
<p>Norge</p>			<p><b>Annen litteratur som styrker funnene?</b></p>	
<b>År data innsamling</b> 1998 - 2002				

<b>Referanse:</b> <b>Adult respiratory distress syndrome: a complication of induced hypertension after severe head injury</b>		<b>GRADE</b>	
Publisert: <b>Journal of Neurosurgery, October 2001 / Vol. 95 / No. 4: Pages 560-568</b> Forfattere: Charles F. Contant, Alex B. Valadka, Shankar P. Gopinath, H. Julia Hannay, Claudia S. Robertson,		<b>GRADE:</b> <b>Dokumentasjon</b>	IIb
		<b>Anbefaling</b>	Middels
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer</b>
To study the factors involved in the development of adult respiratory distress syndrome (ARDS) after severe head injury.	<b>Design:</b> Randomisert klinisk studie. <b>Antall pasienter:</b> 190 <b>Metode:</b> Injury severity, physiological data, and treatment data in 18 patients in whom ARDS had developed were compared with the remaining 171 patients in the randomized trial in whom it had not developed. Logistic regression analysis was used to study the interaction of the factors that were related to the development of ARDS	<b>Hovedfunn:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Overall, 18 (10%) of the 189 patients enrolled in the trial experienced ARDS.</li> <li>• The development of ARDS after severe head injury was associated with a significantly worse neurological outcome</li> <li>• I-n the final exact logistic regression model, several factors were found to be significantly associated with an increased risk of ARDS: administration of epinephrine(5.7 fold increased risk), administration of dopamine in a larger than median dose (10,8 fold increased risk) and a history of drug abuse (3.2-fold increased risk)</li> <li>• There were no significant differences in the types of injury between the two groups of patients, either on the admission CT scan or on the worst CT scan</li> </ul>	<b>Styrker:</b>  <b>Svakheter:</b> Bruken av regresjonsanalyse. Få ulike utfall og mange ulike variabler som kunne være løsningen  Mange av variablene er nært beslektet
<b>Konklusjon</b>	<b>Inklusjonskriterier:</b> <b>1)</b> Comatose patient due to head injury (motor GCS score 5 on admission or deterioration to motor GCS score 5 within 48 hours postinjury) <b>2)</b> age 15 years or older <b>3)</b> admission within 12 hours of injury		<b>Annen litteratur som styrker funnene?</b> The overall 10% incidence of ARDS in the current study is slightly lower than in other published studies, but this may be partially due to the differences in diagnostic criteria for ARDS among the different studies.
Although this clinical trial was not designed to study the association of management strategy and the occurrence of ARDS, the data strongly indicated that induced hypertension in this high-risk group of patients is associated with the development of symptomatic ARDS.	<b>Eksklusjonskriterier:</b> <b>1)</b> GCS Score 3 with fixed and dilated pupils after resuscitation <b>2)</b> contraindication to placement of jugular bulb catheter <b>3)</b> severe associated systemic injury		
<b>Land</b>			
USA			
<b>År data innsamling</b> 1999			

<b>Referanse:</b> A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury <b>Forfatter: Chestnut et.al</b> <b>Publisert:</b> <a href="#">N Engl J Med. 2012 Dec 27; 367(26): 2471-2481.</a>		<b>GRADE</b> <b>Dokumentasjon</b> Ib <b>Anbefaling</b> Høy	
<b>Formål</b> Intercranial- pressure monitoring is considered the standard of care for severe traumatic brain injury. The aim of this study is to determine whether the information derived from the monitoring of intracranial pressure in patients with severe traumatic brain injury improves medical practice and patient outcome.	<b>Materiale og metode</b> <b>Design:</b> Randomisert kontrollert parallellgruppe multisenterstudie. <b>Antall pasienter:</b> 324 <b>Metode:</b> Randomisering av 324 pasienter med alvorlig TBI under behandling ved intensivavdeling i Bolivia eller Equador til en av to grupper med spesifikke protokoller for behandling. <ol style="list-style-type: none"> <li>Trykk-monitoreringsgruppen</li> <li>Radiologi- kliniskundersøkelses gruppen.</li> </ol>	<b>Resultater</b> <b>Hovedfunn</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mortaliteten etter 14 dager var 21% i gruppe 1 og 30% i gruppe 2.</li> <li>6 mnd overlevelse var 39% i gr. 1 og 41% i gruppe 2.</li> </ul> Medial lengde av opphold på intensivavdeling var tilnærmet likt.	<b>Diskusjon/kommentarer</b> <b>Styrke:</b> Mange pasienter <b>Svakhet:</b> Lite beskrevet prehospital transport og behandling. Også svak registrering av tidlige komplikasjoner som hypoksemi og hypotensjon.
<b>Konklusjon</b> For pasienter med alvorlig TBI så er behandling basert på å monitorere og opprettholde ICP på 20 mm Hg eller mindre ikke bedre enn behandling som er basert på radiologi og klinisk undersøkelser.	Av de pasientene som ble randomisert ble 92% fulgt i 6 mnd eller til døden intraff. <b>Inklusjonskriterier</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>TBI</li> <li>&gt;12 år</li> <li>GCS 3-8</li> </ul>	<b>Bifunn</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Trafikklykker var vanligste skademekanisme.</li> <li>I gruppe 1 var det 12% som fikk liggesår, for gruppe 2 var det 5%.</li> </ul>	<b>Hva diskuterer forfatterne?</b> Intracranial- pressure monitoring is the cornerstone of treatment for severe traumatic brain injury, but the result do not support the superiority of management guided by intracranial-pressure monitoring over management guided by neurologic examination and serial CT imaging.
<b>Land</b> Bolivia Equador	<b>Eksklusjonskriterier</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pasienter med GCS 3 og bilaterale fikserte og dilaterte pupiller</li> <li>Usansynlig at pasienten ville overleve skadene.</li> <li>Gravid</li> <li>Ingen ICP-monitorering tilgjengelig</li> <li>Ikke samtykke</li> </ul>		
<b>År data innsamling</b> September 2008- Oktober 2011 Siste pasientoppfølging i Mai 2012			