



UiT

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Det Helsevitenskapelige Fakultet, 2018

Hjernevevsoksygenering som monitorering hos nevrintensivpasienter med traumatisk hjerneskade En retrospektiv studie og kvalitetssikring ved Universitetssykehuset i Nord-Norge, Tromsø

Ragnar Leiros

Rapport: Masteroppgave (MED-3950)/ kull 2013

Tromsø: Profesjonsstudiet i medisin

Det helsevitenskapelige fakultet ved UiT, Norges arktiske universitet

Veiledere: Jørgen G. Isaksen og biveileder Shirin K. Frisvold



1 Forord

Hensikten med masteroppgaven har vært å retrospektivt kartlegge bruken av intrakraniell partialtrykksoksygenmåler (pbtO₂) for traumatiske hjerneskadde (TBI) ved Universitetssykehuset i Tromsø i del av en kvalitetssikring. Prosjektets forhistorie har rot i et samarbeid fra 2011 mellom nevrokirurgisk avdeling og intensivavdelingen om å innføre pbtO₂ som ledd i nevrintensiv monitorering og behandling. Det er gått syv år siden monitoreringsmetoden ble innført og det stilles dermed rom og disposisjon for sikring av kvaliteten og rutiner ved slik drift. Prosjektet ble opprettet etter intern avtale mellom medisinstudent Leiros og overlege, ph.d., Jørgen G. Isaksen ved nevrokirurgisk avdeling, Tromsø. Studien hadde ingen spesifikk finansiell form ettersom den har inngått i Leiros' profesjonsutdanning i medisin som et krav og læreplanmål for å gjennomføre utdannelsen. Prosjektmedarbeider / biveileder har vært overlege ved intensivavdelingen, Tromsø, Shirin K. Frisvold. Hovedveileder Isaksen har bidratt med veiledning og rådgivning, klinisk ekspertise og ytterligere tolkning av data hvor klinisk skjønn og erfaring var nødvendig. Biveileder Frisvold har bidratt med lignende oppgaver for den respektive avdeling. Førsteamanuensis ved Institutt for samfunnsmedisin (ISM), Charlotta Rylander har bidratt med veiledning i statistisk metode. Takk til min veileder og overlege Jørgen G. Isaksen, biveileder og overlege Shirin K. Frisvold, førsteamanuensis Charlotta Rylander ved UiT, ISM, andre prosjektmedarbeidere, nevrokirurgisk avdeling og intensivavdelingen ved Universitetssykehuset i Tromsø.

Tromsø 04.06.18

Ragnar Leiros
Forfatter

Jørgen G. Isaksen
Veileder

Innholdsfortegnelse

1	Forord.....	i
2	Sammendrag.....	IV
3	Innledning.....	1
3.1	Traumatisk hodeskade.....	1
3.2	Sekundær hjerneskade og nevrofysiologi.....	1
3.3	Hjernevevsoksygeneringen.....	2
3.4	Standard behandling og monitorering av hodeskadepasienter.....	3
3.4.1	Behandling av TBI.....	3
3.4.2	Medikamenter og væskebehandling.....	4
3.4.3	Generelle tiltak for forebygging av øvrige komplikasjoner.....	5
3.4.4	Nevrointensiv overvåking av TBI-pasienter.....	5
3.4.5	ICP, CPP og respirasjon.....	6
3.4.6	Avansert monitorering hos TBI-pasienter.....	6
3.4.7	Praktisk utførelse og funksjon ved pbtO ₂	7
3.4.8	Skille fra standard nevrointensiv overvåking.....	8
3.5	Klinisk bruk av pbtO ₂ ved Universitetssykehuset i Nord-Norge, Tromsø.....	9
4	Formål.....	9
5	Materiale og metode.....	10
5.1	Metode og pasientutvalg.....	10
5.1.1	Inklusjonskriterier.....	11
5.1.2	Eksklusjonskriterier.....	11
5.2	Registrering av variabler.....	11
5.3	Statistiske metoder.....	13
5.4	Etikk, sikkerhet og personvern.....	13
6	Resultater.....	14
6.1	Populasjon og utvalg.....	14
6.2	Forskjeller mellom TBI-pasientene med og uten pbtO ₂	14
6.3	Komplikasjoner og feilplasseringer ved bruk av pbtO ₂	15
6.4	Pålitelig monitorering og behandlingmessig konsekvens av pbtO ₂	15
6.5	Forskjeller i outcome.....	16
6.5.1	TBI-pasienter med pbtO ₂ og prediksjon av mortalitet.....	17
6.5.2	TBI-pasienter med pbtO ₂ og prediksjon av totale liggedøgn på sykehus.....	17
7	Diskusjon.....	18
7.1	Oppgavens viktigste funn.....	18

7.2	Kandidater for pbtO ₂ -moniorering blant TBI-pasienter	19
7.3	TBI-pasienter med pbtO ₂	19
7.4	Liggetid på sykehus for TBI-pasientene (intensiv og sykehuspost)	21
7.5	Mortalitet blant TBI-pasienter med og uten pbtO ₂	22
7.5.1	Prediksjon av mortalitet blant TBI-pasienter med pbtO ₂	23
7.6	Forskjeller mellom TBI-pasienter med og uten pbtO ₂ : klinikk, kjønn og alder	24
7.7	Svake sider ved oppgaven.....	25
8	Konklusjon.....	28
9	Referanser	29
10	Vedlegg.....	31
10.1	Figurer og tabeller	31
	Variabler for TBI-pasienter som var kandidat for pbtO ₂ : Tabell 3	36
	Variabler for TBI-pasienter som fikk implantert pbtO ₂ : Tabell 4	37
10.2	Forkortelser	40
10.3	Kunnskapsevaluering (GRADE): Sammendrag av utvalgte artikler.....	42
10.4	Frekvenstabeller og deskriptiv statistisk analyse	48
10.5	Oversikt over det totale datagrunnlaget	50

2 Sammendrag

Bakgrunn og formål Pasienter med traumatisk hjerneskade (TBI) har økt risiko for cerebral hypoksi som skaper utfordringer ved behandling. Tradisjonelt har trykkmåling (ICP) vært det eneste nevrontensive monitoreringsverktøyet. Ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) ble ICP i 2011 komplementert med hjernevevsoksygenering (pbtO₂) for å registrere og behandle hypoksi i hjernen. Det er usikkert om innføringen av pbtO₂ har ført til endring i behandlingsstrategi og pasientforløp. Formålet med denne oppgaven har dermed vært å kartlegge bruken av, komplikasjoner ved og behandlingmessig konsekvens av pbtO₂.

Materiale og metode Alle TBI-pasienter med forventet langvarig nevrontensivt forløp som var innlagt på intensivavdelingen ved UNN-Tromsø i perioden 01.01.11-31.12.16 ble retrospektivt inkludert i denne studien. Via journalgjennomgang ble det registrert antall pbtO₂-kandidater, innsatte pbtO₂; probe, skadetype, klinisk status ved innkomst, multitraume, komplikasjoner, behandlingmessig konsekvens og mortalitet. Studien ble godkjent som et kvalitetssikringsarbeid av personvernombudet.

Resultater Totalt 46 pasienter var kandidater for pbtO₂ hvorav 29 (63%) mottok slik monitorering. Blant TBI med pbtO₂ hadde 2 av 29 (7%) komplikasjoner ved inngrepet og 12 av 29 (41%) behandlingmessig konsekvens. Mellom TBI-gruppene med eller uten pbtO₂ var det ingen signifikant forskjell ved antall multitraumer, pupilleendringer og Glasgow Coma Scale. Det var signifikant forskjell ved fordeling av kjønn, alder, og fokal nevrologiske utfall ved innkomst mellom TBI-gruppene. Totalt 3 av 29 (10%) med pbtO₂ døde mens blant pasienter uten pbtO₂ døde 4 av 17 (24%) (RR=2,28 og NNT=7,6). Svakheter ved rapporttuttrekning og manglende mulighet for å kombinere prosedyrekode og diagnosekode i DIPS skapte utfordringer ved datainnsamlingen.

Konklusjon Det ble implantert pbtO₂ hos 63 % av TBI-pasienter som var kandidater og det var tilfeldig hvem som mottok slik nevrontensiv monitorering. Det var ingen signifikant forskjell i mortalitet mellom TBI-pasienter med og uten pbtO₂, men det ble observert en trend med bedre utfall hos pbtO₂-gruppen. Bestemmelse av implikasjoner for den kliniske driften krever flere studier og et større pasientutvalg.

Nøkkelord: TBI, hodeskade, nevrontensiv behandling, brain tissue oxygen monitoring, pbtO₂, P_{ti}O₂ og P_rO₂.

3 Innledning

I denne oppgaven er det gjort rede for bruken av partialtrykksoksygenmåler i hjernen (pbtO₂) hos traumatisk hjerneskadde (TBI) pasienter ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN), Tromsø. For å forstå relevansen og formålet med oppgaven, er det behov for bakgrunnsinformasjon rundt traumatiske hodeskader, nevrofysiologi, sekundær hjerneskade, hjernens oksygenbehov og den generelle behandlingen av hodeskader. Avsnittene som følger vil gi en oppsummering av disse temaene.

3.1 Traumatisk hodeskade

Hodeskader er en vanlig årsak til tapte leveår og invaliditet, blant annet fordi det ofte rammer unge personer. TBI er en hodeskade som klassifiseres etter mekanisme, anatomisk lokalisasjon og alvorlighet. Hodeskaden forårsakes av en ytre kraft som skader hjernen og kan deles inn i ulike underkategorier som f.eks. penetrerende, lukket eller rettet mot bestemt topografisk område. Diagnosen stilles klinisk basert på traumemekanisme, anamnese, *Glasgow Coma Scale* (GCS), nevrologisk undersøkelse, kognitiv funksjon, *Computertomografi* (CT), *Magnetresonanstomografi* (MR), biomarkører, *elektroencefalogram* (EEG) med mer. Hodeskade kan klassifiseres som lett (GCS 14-15), moderat (GCS 9-13) eller alvorlig (GCS ≤ 8) (1-3). Behandlingen for de mest alvorlige skadene er operativ og/ eller nevrointensiv håndtering, ofte i kombinasjon (1, 2, 4). Overvåkingen baserer seg på pasientenes kliniske status og fysiologiske parametere, som f.eks. *intrakranielt trykk* (ICP) og *blodtrykk* (BT) (5). Tidlig behandling og overvåking av TBI-pasienter kan senke dødeligheten, liggetid på sykehus og hindre sekundær hjerneskade (1).

3.2 Sekundær hjerneskade og nevrofysiologi

Sekundær hjerneskade kan oppstå som et resultat av hypoksi (oksygenmangel / redusert partialtrykk oksygen (6, 7)), hypoperfusjon, iskemi og/ eller opphopning av toksiske cerebrale metabolitter over lengre tid. Tilgangen til næring og oksygen (O₂) minker i forhold til organismens metabolske behov (8, 9). For å oppfylle det metabolske behovet må *cerebral*

blodfløde (CBF) og blodets arterielle oksygenmetning (SaO_2) holdes innenfor normale grenser (5). CBF holder seg normalt konstant ved *cerebralt perfusjonstrykk* (CPP) > 60 millimeter kvikksølv (mm Hg) pga. hjernens autoregulering. Ved TBI vil balansen for optimal blodtilførsel, oksygen og næring til hjernens ulike strukturer forstyrres på grunn av svekket autoregulering (5, 8-10). Hjerneceller vil dermed kunne endre sine egne cellers ionebalanse og metabolisme som en konsekvens av hypoksi. Iskemi vil kunne forstyrre metabolsk nevronal aktivitet og gi opphopning av nevrotoksiske metabolitter. Dette er skadelig for det intra- og ekstracellulære elektrolyttmiljøet. Ved store skader og progredierende utvikling av sekundære skader kan det tilkomme ødem og økende ICP (8, 11). I ytterste konsekvens kan ICP svare til *middelarterietrykket* (MAP), sirkulasjonen opphører og det oppstår en hjernetamponade (8).

3.3 Hjernevevsoksygeneringen

PbtO_2 ¹ som nevrintensivt monitoreringsverktøy ble introdusert som opsjon i retningslinjer for hodeskadebehandling første gang i 2007 som konsekvens av teorier omkring cerebral hypoksi, dyreforsøk og forskning på pasienter med TBI. Informasjon om oksygenets partialtrykk i hjernevevet er ment å bli brukt som komplementær (12-14) monitorering for opprettholdelse av vitale parametere. Via antatt samvariasjon mellom hypoksi, iskemi, nedsatt CBF og endret vevsoksygenering i hjernen, er det ment at pbtO_2 kan bidra i monitoreringen av TBI-pasienter på sykehus. Dette vil muligens kunne hindre og/eller forutse sekundær hjerneskade (5, 9, 10). Målingen av pbtO_2 baseres på viktigheten av å fange opp forverring av oksygentilbudet og en endring av pasientens tilstand før det utvikles alvorlig hypoksi (10, 13, 15-17) og irreversibel sekundær hjerneskade (9, 18). Derav er proben ment å kunne brukes hos ulike pasienter med skade i sentralnervesystemet (CNS), og ikke bare hos TBI. Dette gjelder for eksempel pasienter med aneurismer, subaraknoidal blødning (SAB), hjernetumor, osv. (9). Partialtrykket av O_2 kan måles på ulike måter. Enten direkte med en intraparenkymal probe som måler O_2 -differanse sammenlignet med jugulær venesaturasjon (SjVO_2), monitorering av hjernens metabolske tilstand ved hjelp av cerebral mikrodialyse, eller estimeres ved hjelp av infrarød spektroskopi (5). Direkte målere finnes i fire ulike typer og

¹ Merk at PbtO_2 også i litteratur kan benevnes som pbO_2 , pBtO_2 , PtO_2 , PbT_2 , BtO_2 .

skilles etter hvor de plasseres i hjernen og hvilke tilleggsvariabler som kan måles (temperatur, ICP, blodets gasstrykk av karbondioksid (pCO₂), surhetsgraden (pH) og pO₂ (9).

3.4 Standard behandling og monitorering av hodeskadepasienter

Det må poengteres at ikke alle retningslinjer er ment å inneholde eller nødvendigvis gi de beste behandlingsoalternativer for alle TBI-pasienter (11). Det kreves også klinisk skjønn, klinisk erfaringer med ulike pasientgrupper og helsepersonell med ulik kompetanse og tverrfaglig bakgrunn. Carney, Totten og O'Reilly et al. publiserte i 2016 *Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury* (11). Som hovedkilde refereres det til denne retningslinjen og *Veileder i nevrontensiv behandling* hentet fra *DocMap* (J. Isaksen, personlig meddelt) ved UNN-Tromsø (19). Samtidig vil det suppleres med andre retningslinjer og studier underveis. Anbefalingene fra *Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury* baserer seg på ulike grader og kvaliteter av evidensbasert kunnskap (herunder Level I, II, IIA og III). Disse nivåene beskriver den evidensbaserte kunnskapen respektivt med høy kvalitet, moderat og lav kvalitet (11).

3.4.1 Behandling av TBI

Behandling av hodeskade avhenger av skademekanisme, alvorlighetsgrad, lokalisasjon og tilgjengelige ressurser. Initialt etter undersøkelse av blant annet nevrokirurg og anestesilege og videre billeddiagnostikk starter behandlingen som oftest med nevrokirurgi, f.eks. hematomevakivering, og/eller implantering av nevrontensiv monitor som ICP-måler, eksternt dren og/ eller pbtO₂ (11). Som et minimum for videre observasjon skal det tas hensyn til GCS, pupillereaksjon, motorikk i over- og underekstremiteter, respirasjonsfrekvens, hjerterefrekvens, BT, temperatur og oksygensaturasjon (1). Senere kan det for de mest alvorlige tilfellene og høy risiko for sekundær hjerneskade med ødem og trykkstigning være aktuelt med dekompressiv kraniektomi (DC). DC kan være fontotemporoparietal (hemikraniektomi) eller bifrontal (bilateral hemikraniektomi) (unntak: alvorlig TBI, diffus hjerneskade (DAI) og økt ICP) (11, 19).

Etter en eventuell kirurgisk behandling for TBI-pasienter, er det aktuelt med nevrointensiv overvåkning og behandling. Intensivavdelingen vil også kunne motta pasienter med hodeskade uten operativt inngrep i forkant. Nevrointensiv behandling har som mål å holde målbare vitale verdier innenfor normalområde eller innenfor et bestemt grenseområde. Dette utføres for å holde stabil homeostase og samtidig forhindre cerebral forverring av pasientens tilstand. Intensivavdelingen vil ta seg av respirasjonen og oksygeneringen (19), ernæring og korrigering av væskebalanse (tilstreber normovolemi), anestesi, analgesi og sedativa (f.eks. propofol, barbiturater, morfinsulfat, fentanyl og midazolam (11, 20)). Det er hensiktsmessig med elevert hodeende, ca. 15-30 grader, for å senke ICP (19, 21). Drenasje av cerebrospinalvæske (CSF) er og et hjelpemiddel for å hindre trykkøkning i hjernen (11). Angående ernæring og elektrolytter er det viktig at tarmen kommer i gang tidlig for å motvirke høyt abdominalt trykk og at all substitusjonsbehandling med elektrolytter baseres på serum- og urinverdier (19).

3.4.2 Medikamenter og væskebehandling

Selv om medikamenter kan være en viktig del av behandlingen, er det viktig å være oppmerksom på at eventuelle bivirkninger kan føre til sekundær skade. Barbiturater er hypnotika/sedativa som kan senke ICP når andre tiltak ikke har effekt og pasienten må være hemodynamisk stabil før og under behandling. Det induseres et såkalt «barbituratkoma» for TBI-pasienten hvor *cerebral metabolsk oksygenratio* ($CMRO_2$, mL O₂ / 100 g hjernevev(9)) og CBF kan falle under normalverdi (9). Det er viktig å nevne at barbiturater ikke har positiv effekt på nevrologisk utfall blant TBI-pasienter, men at det likevel har vist å ha en nevroprotektiv effekt (20). Hyperosmolar terapi (f.eks. natriumklorid (NaCl) og mannitol) brukes for å redusere ødem og trykket i hjernen og steroider for å minske ødemutvikling. Steroider har i tillegg en antiinflammatorisk virkning. For å tilstrebe normovolemi og ved behov for krystalloider, kan f.eks. NaCl gis intravenøst med tillegg av albumin dersom serumverdier faller under 25 g/L (11, 19, 21). Videre mål for behandling tar sikte på å beskytte hjernen mot store nevrofysiologiske endringer, senke hjernens metabolisme, hindre sekundær hjerneskade og iskemi, hindre trykkøkning, holde stabil CPP, tilstrebe tilstrekkelig saturasjon og høyt nok BT (11).

3.4.3 Generelle tiltak for forebygging av øvrige komplikasjoner

Profylaktisk behandling tar utgangspunkt i å hindre forverring av pasientens tilstand og senke risikoen for sekundær hjerneskade og iskemi. Herunder benyttes normotermi for å senke hjernens metabolisme, infeksjonsprofylakse med antibiotika, rene/sterile prosedyrer og antimikrobielt nevrointensivt monitoreringsutstyr og anfallskuperende medikamenter (21). Sengeliggende TBI-pasienter er utsatt for dyp venøs trombose (DVT) som resultat av immobilisering. Derav kan lavmolekylært heparin (LMWH) eller ufraksjonert heparin og støttestrømper ha en god profylaktisk effekt. Herunder må det tas hensyn til risiko for hjerneblødning som alvorlig bivirkning (11, 19). Tromboseprofylakse skal ut i fra det nevrointensive regime på UNN ikke gis før etter 24 timer (19). For å hindre økt metabolisme i hjernevevet er det viktig å opprettholde stabil kroppstemperatur og hindre at TBI-pasientene blir febrile. Temperaturen kan måles kontinuerlig via et blærekateter og holdes stabil med febernedssettende medikamenter, avdekning og kjøledrakt. Hos pasienter med behandlingsrefraktær feber brukes det også i enkelte tilfeller metylprednisolon (19).

3.4.4 Nevrointensiv overvåking av TBI-pasienter

Monitoreringen vil i starten finne sted på intensivavdeling og senere på nevrokirurgisk sengepost eller annen *moderpost*. Hos TBI-pasienter er man opptatt av å overvåke klinisk status, ICP, CPP, BT, sentralt venetrykk (CVP), respirasjon, blodprøver (f.eks. volumstatus, *hemoglobin* (Hb) ≥ 8 , organstatus, elektrolytter og blodgass) og kan bruke invasiv hemodynamisk overvåking med arterietrykkurve og *termodilusjonsmåling* (PiCCO) liberalt (11, 19). CT-bilder kan brukes for å vurdere alvorligheten og lokalisasjon av hjerneskaden og ved å sammenligne bildeserier tatt under innleggelse kan man vurdere endringer av pasientens nevrologiske tilstand. MR-bilder er viktig med tanke på pasientens prognose og brukes ved behov for oppfølging eller mistanke om f.eks. ligamentskade sekundært til collumnaskade og/eller skader på *medulla spinalis* (1). ICP- og CPP-monitorering er anbefalt for å senke mortalitet og antall liggedøgn på sykehus. Hvorvidt pasienten er kandidat for ICP bestemmes ut i fra mistanke om eller forventning av videre forlenget nevrointensivt forløp. Kandidater for monitorering vurderes også ut i fra klinisk skjønn, GCS (3-8), CT-bilder, nevrologiske utfall og systolisk BT (<90) (11).

3.4.5 ICP, CPP og respirasjon

Ved bruk av ICP-måler, skal trykket måles hver time og verdier over 20 mm Hg er patologisk. Ved forhøyet ICP (> 20 mm Hg i bestemt tidsperiode) må en først vurdere grad av tekniske målefeil og sedasjonsdybde. Ekstra- og intrakranielle årsaker til økt ICP må deretter vurderes, hvorav pbtO₂ vil kunne gi svar på en ev. intrakraniell årsak. Ved behov for ytterligere tiltak kan man drenere CSF, hyperventilere til pCO₂ 4-4,5 kPa, bruke osmoterapi (mannitol), vurdere kraniektomi og/eller temperatursenkning til 35 grader celcius og ev. anesthesiindusert koma (propofol/barbiturat) med EEG-monitorering (19, 21). CPP ønskes over eller lik 60 mm Hg hos voksne og over 50 mm Hg hos barn. Respirasjonen til pasienten monitoreres via endetidal karbondioksid (EtCO₂) og/ eller partialtrykk av karbondioksid i arterielt blod (PaCO₂), SaO₂, andre blodgassverdier og positivt endeekspiratorisk trykk (PEEP) som holdes omkring 6 mm Hg (19). PaCO₂ er ønskelig mellom 30-40 mm Hg og SaO₂ > 93% (21). Ved å holde partialtrykk av O₂ (PaO₂) og PaCO₂ innenfor normalområdet, kan dette være med på å forhindre økt ICP hos TBI-pasientene ved å minske eventuell vasodilatasjon av cerebrale blodårer (9). Hypoksi og/eller iskemi i vevet er tenkt å kunne registreres ved hjelp av pbtO₂-måler og derav blant annet føre til en endring av respiratoriske forhold (4).

3.4.6 Avansert monitorering hos TBI-pasienter

Bruk av ICP-monitorering har nylig blitt utfordret av nyere metoder (22). Avansert monitorering vil for enkelte TBI-pasienter være nyttig og krever klinisk skjønn og erfaring for å benytte seg av. Herunder kan man monitorere f.eks. pbtO₂ og arteriojugulære forskjeller i oksygen (AVDO₂), noe som har vist seg å kunne senke mortaliteten (5, 7, 14, 15) og forbedre pasientens utfall (11). Det er diskutert om pbtO₂ vil kunne gjøre nytte innenfor nevrontensiv behandling og om slik monitorering alene og/eller i kombinasjon med annen monitorering (21) vil være hensiktsmessig for TBI-pasienter (5, 13, 23). Spesifikke målområder for terapi og behandlingsstrategi ved lav pbtO₂ står oppført i tabell 1 og tabell 2 under «vedlegg» punkt 10.1. Disse tabellene er hentet fra Maloney-Wilensky et al. 2010 og gir en oversikt over hvordan pbtO₂ for TBI-pasienter kan være en viktig del av monitoreringen ved siden av standard nevrontensiv behandling (4, 7, 10, 12-15, 17, 21, 23-25). Til sammenligning vises det også til en behandlingsalgoritme utviklet av Pascual, JL et al. (figur 1) som har tatt for seg 462 TBI-pasienter i tidsperioden 2001-2008 med pbtO₂ < 20 mm Hg.

Intervensjoner ved fare for hypoksi som har vist seg å ha størst effekt på å øke pbtO₂ og behandlingsmessig konsekvens i pasientens favør er sedasjon, analgesi, vasopressor, økning av fraksjon av inspirert oksygen og positivt endeekspiratorisk trykk (FiO₂ /PEEP) og reposisjonering av pasienten (21). Det er viktig å huske på at høye nivåer av oksygen brukt i behandling kan være assosiert med økt risiko for nevrotoksisitet. Herunder foreligger en grense på PaO₂ > 2 atmosfære (atm.). Andre faktorer som f.eks. CO₂ vil også kunne påvirke toksisiteten av oksygenbehandling (9). Pressorbehandling er assosiert med hurtigst mulig økning i pbtO₂ mens osmoterapi og blodtransfusjon er assosiert med størst mulig økning av oksygenverdien. Derimot har ingen av de overnevnte intervensjonene vist seg å være overlegen når det korreleres for alder, kjønn, skademekanisme og GCS (21). Rhodes et al. har også laget en alternativ behandlingsalgoritme i en observasjonsstudie fra 2016 (figur 2) som kalles «The Edinburgh Treatment Algorithm for the management of brain oxygen tension» (13). Figuren er vedlagt som en oversikt over tiltak som kan iverksettes ved lav pbtO₂ som supplement til algoritmen laget av Maloney-Wilensky et al. Terskelverdier ved nevrintensiv behandling vil kunne variere mellom ulike land og sykehus. Verdier hentet fra de nyeste amerikanske retningslinjer, 2016, som indikerer behov for endret nevrintensiv behandling er som følger: ICP > 20-22 mm Hg (Level IIB), CPP < 60-70 mm Hg, avhengig av pasientens autoregulering (Level IIB), systolisk BT (SBT) < 100-110 (Level III) og S_{jv}O₂ < 50 % (Level III) (11).

3.4.7 Praktisk utførelse og funksjon ved pbtO₂

PbtO₂-proben implanteres via kirurgisk åpning av knokkelhulrom ved hjelp av et sagtagget bor (trepanasjon) (26) i hvit substans og som oftest i høyre frontallapp (se figur 4 under vedlegg, punkt 10.1). Det er viktig at den ikke plasseres inn i kontusjoner, hematomer og i kraniotomert ben (4, 9). CT benyttes i etterkant for å kontrollere oksygenmålerens posisjon (J. Isaksen, personlig meddelelse). Proben fungerer ved at oksygen diffunderer over en permeabel membran mot en katode på oksygenmåleren. Enheten måler forskjellen i spenning mellom referanseelektrode og den målede elektrode som er proporsjonal med mengde O₂-molekyler redusert ved katoden (se figur 3 under vedlegg, punkt 10.1). Partialtrykket av ekstracellulærommets oksygen måles under *steady state* og indikerer hjernecellenes O₂-tilbud. Til sammen vil dette representere oksygen som akkumuleres i hjernevevet og differansen mellom oksygenbehov og forbruk vil til en viss grad vises som endring i pbtO₂ (4,

9). Dette er ment å kunne representere totalt oksygeninnhold i hjernevevet og samtidig gi et bilde av den cerebrale metabolismen (9).

Grenseverdier for hjernevevsoksygenering og hypoksi er et omdiskutert tema, men pbtO₂ under 20 mm Hg er oftest brukt som grenser for patologisk verdi (5). Uenigheter omkring oksygenets terskelverdi kommer blant annet av at pbtO₂ varierer med BT, oksygenets diffusjonsavstand i vevet, PaO₂, SaO₂, Hb, PaCO₂ og CBF (8, 9). En studie fra Philadelphia, USA, 2011 har også tatt hensyn til at pbtO₂ varierer med MAP, hjerterefrekvens (HR), PEEP, FiO₂ og CPP (21). I denne oppgaven er det tatt utgangspunkt i grenseverdi pbtO₂ < 20 mm Hg. Verdier under 20 mm Hg vil kunne kreve intervensjon på nevrointensiv enhet og vil kunne skape anaerob cerebral metabolisme på cellulært nivå (21).

3.4.8 Skille fra standard nevrointensiv overvåking

Standard nevrointensiv monitorering (ICP, CPP, osv.) tar ikke hensyn til CBF og hjernens metabolske behov for O₂, glukose og andre metabolitter, men heller et trykk-volumforhold i hjernen. Behovet for slik monitorering kan eventuelt dekkes gjennom bruken av intrakranielle oksygenmålere (5). Maloney-Wilensky et. al. mener at hjernevevets oksygen er uavhengig av CPP og ICP og redusert hos opptil 70 % av TBI-pasienter (9). Khalili et. al. har vist i sin kohortestudie fra 2016 at selv om ICP-monitorering er anbefalt som standard hos TBI-pasienter, har resultatene vært begrenset av manglende bruk av pbtO₂ og SjVO₂ (27). Slike studier og blant flere andre viser til viktigheten av å monitorere hypoksi i hjernevevet hos blant annet TBI-pasienter. Dette underbygges med at hypoksi og redusert pbtO₂ er assosiert med økt dødelighet og redusert nevrologisk funksjon for TBI-pasienter, herunder blant annet *Glasgow Outcome Scale* (GOS) (5, 7, 14, 15, 28, 29). GOS fra 1-3 anses for eksempel å være beskrivende for et dårlig nevrologisk utfall i etterkant av hodeskaden (2). Videre er dødsfall blant TBI-pasienter assosiert med pbtO₂ < 15 mm Hg avhengig av hypoksisk varighet og pbtO₂ < 6-10 mm Hg uavhengig av hypoksisk varighet. (5). Når pbtO₂ holdes over 25 mm Hg samtidig som CPP og ICP holdes innenfor normalverdier, er det observert nedgang i mortalitet blant TBI-pasienter fra 44% til 25 % (5). Tidligere studier vist at nedsatt CBF eller pbtO₂ via indirekte måling med SjVO₂ og gjentatte målinger med desaturasjon hos TBI-pasienter er assosiert med høyere mortalitet. Derav er det ment av monitorering av

hjernevevsoksygenering kan bidra til å øke sjansene for bedre prognose postoperativ som komplement til standard nevrontensiv overvåking (4, 12, 13, 17, 21, 24, 25).

På en annen side er bruken av pbtO₂ omdiskutert. Dette gjenspeiles i at ulike studier har gitt ulike resultater i forhold til mortalitet, GOS og om avansert monitorering er like effektiv eller bedre enn standard nevrontensiv overvåking. Noen studier basert på nevrontensiv monitorering av TBI-pasienter nevner at det kreves flere kontrollerte prospektive og andre typer av kliniske studier strides omkring bruken og effekten av pbtO₂ (4, 5, 13, 23, 30-33) samtidig som hypoksi ikke alltid er assosiert med et verre pasientutfall og dødelighet (5, 21, 30, 31, 34, 35). Dette skaper rom for empirisk forbedring, krav om flere studier og mer klinisk erfaring omkring bruken av slik nevrontensiv overvåking.

3.5 Klinisk bruk av pbtO₂ ved Universitetssykehuset i Nord-Norge, Tromsø

På Universitetssykehuset i Nord-Norge, Tromsø, har pbtO₂ vært implementert i rutinemessig klinisk drift siden 2011. Alle pasienter med traumatisk hjerneskade, behov for ICP-monitorering og/eller forventet langvarig intensivt forløp kan være kandidater for pbtO₂. TBI-pasienter gjennomgår ulike former for livreddende nevrokirurgi, nevrontensiv behandling, klinisk monitorering og avansert nevromonitorering (11, 19). Innføringen av pbtO₂-måling har medført en kirurgisk læringskurve og introduksjon av nye retningslinjer har medført endret monitorering. Siden pbtO₂ ble innført ved Universitetssykehuset i Nord-Norge, Tromsø, er det enda usikkert om slik monitorering siden oppstart i 2011 har ført til en reell behandlingmessig konsekvens. Det er også ukjent om denne typen nevrontensiv overvåking har vært med å påvirke pasientforløpet. Det har dermed vært et behov for å kartlegge bruken av pbtO₂ som en del av en kvalitetssikring ved UNN-Tromsø.

4 Formål

Oppgavens formål har vært å kartlegge gjennomføringen av og konsekvenser ved implementering av pbtO₂-monitorering hos TBI-pasienter ved Universitetssykehuset i Tromsø. Kartleggingen er foretatt som en del av en kvalitetssikring ved bruken av pbtO₂ som monitorering i det nevrontensive forløpet i perioden 01.01.11-31.12.16. Valg av problemstilling bygges på nevrokirurgisk interesseområde og at medisinstudenten Leiros fant

det hensiktsmessig å benytte masteroppgaven som en anledning for å kvalitetssikre en del av pasientbehandlingen ved Tromsø Universitetssykehus.

5 Materiale og metode

Hovedoppgaven er basert på datasett fra TBI-pasienter ved UNN-Tromsø som er hentet ut fra sykehuset journalsystem i den respektive perioden. Dataene er kontrollert og validert av veileder, J. Isaksen. Oppgaven er en retrospektiv kvalitetssikringsstudie for bruken av pbtO₂.

5.1 Metode og pasientutvalg

Pasientutvalget besto av alle pasienter innlagt ved Universitetssykehuset i Tromsø i tidsrommet 01.01.11 -31.12.16 med TBI og som hadde behov for nevrintensiv behandling. Det ble foretatt systematiske søk etter aktuelle TBI-pasienter ved hjelp av NOMESKO klassifikasjon av kirurgiske prosedyrer (NCSP)-koder i *Distribuert Informasjons- og Pasientdatasystem i Sykehus (DIPS)*. Totalt besto dette av fire ulike pasientlister med fire ulike NCSP-koder. Herunder AAAF02 (eksternt dren), AAA27 (ICP-måler), AAA40 (intrakraniell elektrode / pbtO₂) og AAA99 (annet diagnostisk intrakranielt inngrep). Blant disse pasientene er det ved hjelp av journalgjennomgang redegjort for antall TBI-pasienter som var kandidater for pbtO₂-monitorering. Deretter ble det identifisert antall TBI-pasienter som faktisk fikk implantert pbtO₂. Kandidater for nevrintensiv monitorering ble registrert etter råd og veiledning fra nevrokirurg, Isaksen. Kriterier for kandidater baserte seg på TBI som diagnose, pasienter som ikke ble vekket etter primæroperasjon og hadde et forventet langvarig nevrintensivt forløp. Det ble i tillegg gjennomført dobbeltkontroll av pasientlistene for å forhindre systematiske feil. For alle TBI-pasientene ble det registrert diverse variabler. Noen av variablene for TBI-pasientene som faktisk fikk pbtO₂ skilte seg fra pasientene uten pbtO₂ (se tabell 3 og 4 under vedlegg, punkt 10.1 for oversikt over variablene). Til slutt ble det ved hjelp av ikke-parametriske statistiske tester undersøkt om det eksisterte forskjeller mellom TBI-pasienter som mottok og ikke mottok pbtO₂. Det ble også ved hjelp av statistisk analyse undersøkt hvorvidt tre variabler: komplikasjoner, vellykket monitorering og behandlingsmessig konsekvens hadde betydning for mortalitet og liggetid på sykehuset.

For enkelte av TBI-pasienter ble det foretatt en gjennomgang av aktuelle CT- og MR-bilder tatt før og under det nevrintensive forløpet. Dette ble utført for enten å vurdere korrekt plassering av pbtO₂ eller å avgjøre om TBI-pasienten var kandidat eller ikke. Se for øvrig «Vedlegg» under 10.5 for en oversikt over hele datagrunnlaget for mer utfyllende informasjon. Datainnsamlingen ble loggført i Excel og *International Business Machines Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS) Statistics 24* er programvaren som er benyttet for statistisk metode. Under følger inklusjons- og eksklusjonskriterier for seleksjon av TBI-pasientene.

5.1.1 Inklusjonskriterier

1. TBI-pasient definert ved ICD 10 kode S06.x eller S09.x *eller* annen klinisk og journaldokumentert uttrykkelse for hodeskade *og*
2. Gjennomgått operativ behandling for hodeskaden (NCSP AAD XX) *eller* implantert monitoreringsutstyr intrakranielt (NCSP AAA XX *eller* AAF02), *og*
3. Hadde opphold på intensivavdelingen i det akutte forløpet etter prosedyren *eller*
4. Som ikke ble vekket rett etter primæroperasjonen.

5.1.2 Eksklusjonskriterier

1. Pasienter som ble feilkodet i DIPS *eller*
2. Pasienter som hadde ikke-traumatiske hjerneskader som f.eks. SAB, subduralt hematom (SDH), hjernetumor, intraventrikulære blødninger (IVH) av annen årsak, osv. *eller*
3. Pasienter som ble vekket etter primæroperasjon.

5.2 Registrering av variabler

Informasjon som ble samlet inn besto av både diskret, dikotome og kontinuerlige variabler. Se tabell 3 og 4 under «vedlegg» punkt 10.1 for oversikt over variablene. Diskrete variabler er målt på nominalnivå (skademekanisme, diagnose, prosedyrekode, prosedyrekode for inngrep) og på intervallnivå (alder, årstall og GCS ved innkomst). Dikotome/todelte variabler (ja/nei) besto av kjønn, pupilleforandringer ved innkomst, fokalnevrologiske utfall ved innkomst,

multitraume, komplikasjoner, feilplasseringer, velfungerende monitorering, behandlingsekvens og mortalitet. For dikotome variabler som var vanskelig å bedømme eller ikke var tilgjengelig i journal, ble «ja/nei» erstattet respektivt med «delvis» eller *Not Available* (NA). Kontinuerlige variabler er beskrevet som liggedøgn på intensivavdeling og totalt antall liggedøgn på sykehus for TBI-pasientene. Selv om disse variablene var kontinuerlige, har det allikevel vært hensiktsmessig å gjøre dem om til diskrete ved å avrunde til nærmeste hele døgn.

Objektivt klassifiserbare variabler som implantasjon av pbtO₂ eller ikke, årstall, kjønn, skademekanisme, multitraume eller ikke, diagnose, prosedyrekoder, GCS, pupilleforandringer, liggedøgn på intensiv, liggedøgn totalt og mortalitet er registrert av Leiros (medisinerstudent). Avgjørelsene er basert på en samlet vurdering av pasientforløpet slik det fremsto i journal, inkludert observasjonskurver. Variabler som har forutsett bruk av klinisk skjønn og erfaring som indikasjon for innsetting av ICP-måler og/eller pbtO₂-måler, om inngrepet var vellykket uten komplikasjoner og feilplasseringer, om pbtO₂-proben hadde behandlingssmessig konsekvens og vurdering av CT- og MR-bilder er utført i samarbeid med veileder, herunder nevrokirurg. Bestemmelse av TBI-pasienter som var kandidater for pbtO₂ har basert seg på at alle TBI-pasienter med forventet «langvarig» nevrontensivt forløp burde starte slik nevrontensiv monitorering. Behandlingsmessig konsekvens av pbtO₂ er bedømt ut i fra hvorvidt resultatet fra pbtO₂-monitoreringen påvirket pasientbehandlingen. Herunder gjelder behandlingssmessig påvirkning som man ikke ville blitt utført kun med standard nevrontensiv monitorering (f.eks. endret innstilling på respirator, endret sedasjonsdybde, fremskyndet eller utsatt vekking fra narkose, osv.) Hvorvidt innleggelse av proben og/eller monitoreringsverdier medførte at man foretok ekstra CT- eller MR-bilder, er det også tatt hensyn til.

5.3 Statistiske metoder

Det er benyttet standard deskriptive statistiske analyser (gjennomsnitt/median, standardavvik (SD), variansanalyse og minimum- og maksimumsverdi) og frekvensanalyser for de enkelte variablene alene blant alle TBI-pasientene. Det er også foretatt statistiske analyser og frekvensanalyser (25- og 75-prosentil er benyttet) for å undersøke forskjellen mellom enkelte variabler blant TBI-pasienter med og uten pbtO₂. Kontinuerlige variabler mellom de to pasientgruppene er analysert ved hjelp av medianen i de to gruppene, 25-og 75-prosentilen, Kruskal Wallis test og Mann Withney's test. For diskrete og dikotome variabler er det via 2x2 tabeller foretatt kji-kvadrat tester og/eller Fishers's Exact test hvor $> 1/5$ av celledverdiene var under 5. Phi korrelasjonstest er benyttet for analyse av dikotome variabler for TBI-pasientene med pbtO₂. Slike tester er ikke-parametriske og er valgt ut i fra studiens design, antall pasienter, manglende normalfordeling og variablenes begrensninger. Alle variablene foruten skademekanisme, diagnose og prosedyrekode for inngrep ble omkodet i SPSS ved hjelp av «Value Labels» under «Variable view» funksjonen. $P < 0.05$ ble regnet som signifikant.

5.4 Etikk, sikkerhet og personvern

Datainnsamling og databehandling er utført i henhold til Lov om helsepersonell og Lov om medisinsk og helsefaglig forskning (Helseforskningsloven). Det er tatt hensyn til personvern ovenfor de aktuelle pasientene og det er godkjent søknad angående personvernombud for innhenting av data ved Tromsø Universitetssykehus. Masteroppgaven medførte ingen intervensjon eller påvirkning av behandlingsforløp. Prosjektet ble anset som en kvalitetssikring (forbedring) og derav ikke meldepliktig til REK, jf. Helseforskningsloven. Av samme grunn var ikke nødvendig med samtykke fra pasientene. Data er behandlet aidentifisert hvor koblingsnøkkel kun har vært tilgjengelig for prosjektleder og prosjektmedarbeider. Identifikasjon av pasienter ved eventuell publisering av resultater vil ikke være mulig. Resultatene og kunnskapen som prosjektet frembringer antas å være av stor nytte for pasientgruppen med TBI hvor forløpet bygger på et mål om kontinuerlig forbedring. Kritisk og systematisk gjennomgang ved den kliniske bruken av pbtO₂ ved nevrokirurgisk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge, er anset å være viktig for videre revidering og forbedring av kirurgiske og intensive rutiner for pasienter med TBI.

6 Resultater

6.1 Populasjon og utvalg

Prosedyresøket resulterte i NSCP-kodete pasientlister med totalt 292 pasienter. Herunder AAAF02 (178 pasienter), AAA27 (80 pasienter), AAA40 (27 pasienter) og AAA99 (7 pasienter). 246 (84%) av pasientene oppfulgte ikke inklusjonskriteriene og ble dermed ekskludert fra studien (se 5.1.1 og 5.1.2). Totalt 46 TBI-pasienter var kandidater for pbtO₂-implantasjon og derav aktuelle deltakere for kvalitetssikringen (se figur 5 under punkt 10.1). 35 av 46 (76 %) av utvalget besto av menn. Pasientenes alder varierte totalt fra 16 til 77 år. Median alder for TBI-pasientene uten pbtO₂ var 60 år og varierte totalt fra 16 til 77 år. For TBI-pasientene med pbtO₂ var median alder 35 år og varierte totalt fra 16 til 74 år. Det ble registrert 29 (63%) TBI-pasienter som faktisk fikk implantert pbtO₂. (Se figur 5 og tabell 7 under vedlegg, punkt 10.1 for oversikt over antall TBI-pasienter for de respektive årstallene).

6.2 Forskjeller mellom TBI-pasientene med og uten pbtO₂

Kjønn og alder Blant de kvinnelige pasientene, mottok 10 av 11 (91%) pbtO₂-måler og blant mennene 19 av 35 (54 %) (se tabell 5 under vedlegg, punkt 10.1). Det var en signifikant forskjell i fordelingen av kjønn når det gjaldt hvem som faktisk fikk pbtO₂ av TBI-pasientene ($p=0,028$). 60 % av kvinnelige TBI-pasienter som fikk implantert pbtO₂ var vellykkede, 10 % med komplikasjoner, 20 % feilplassert, 9 % mortalitet og 60 % med behandlingsmessig konsekvens. Blant mennene var 84 % av TBI-pasienter som fikk implantert pbtO₂ vellykkede, 5 % med komplikasjoner, 16 % feilplassert, 17 % mortalitet og 32% hadde behandlingsmessig konsekvens. Blant TBI-pasienter med pbtO₂ var den median alder lavere enn pasientene uten pbtO₂ (35 vs. 60). Det var en signifikant forskjell på aldersfordelingen mellom disse to gruppene ($p=0,046$).

Klinisk status TBI-pasienter med pbtO₂ hadde gjennomsnitt GCS på 6,8 og pasienter uten pbtO₂ 7,2 (se tabell 6 under vedlegg, punkt 10.1). 5 av 29 (17 %) med pbtO₂ og 5 av 17 (29 %) uten pbtO₂ hadde lett-moderat hodeskade (GCS 15-9), mens 20 av 29 (69 %) med pbtO₂ og 12 av 17 (71 %) TBI-pasientene uten pbtO₂ hadde alvorlig hodeskade (GCS ≤ 8) (se tabell 5 og 9 under vedlegg, punkt 10.1). For TBI-pasienter med og uten pbtO₂ var det ingen signifikant forskjell i GCS ved ankomst sykehuset ($p=0,214$). Det var heller ingen signifikant

forskjell i pupilleendringer ved ankomst sykehuset mellom pasientgruppene ($p=0,565$). Det var derimot en signifikant forskjell mellom TBI-pasientenes tegn til fokal neurologiske utfall (FNU) ($p=0,026$). Blant TBI-pasienter uten oksygenmåler hadde 6 av 17 (35 %) pasienter FNU mens 2 av 17 (12 %) ikke hadde FNU ved ankomst sykehuset (NA=9). Blant TBI-pasienter med oksygenmåler hadde 13 av 29 (45 %) FNU og 11 av 29 (38 %) ikke FNU (NA=5).

Multitraumepasienter Blant alle TBI-pasienter ($n=46$) var 28 (61%) multitraumepasienter. 17 (61 %) av multitraumepasientene mottok pbtO₂. Det var ingen signifikant forskjell på antall multitraumepasienter mellom TBI-gruppene med og uten oksygenmåler ($p=0,715$) (se tabell 5 under vedlegg, punkt 10.1).

6.3 Komplikasjoner og feilplasseringer ved bruk av pbtO₂

2 av 29 (7%) TBI-pasienter som fikk implantert pbtO₂ hadde prosedyrerelaterte komplikasjoner og dermed kun delvis vellykkede inngrep. Komplikasjonene besto av probe i elokvent område og hematombildning. PbtO₂ plassert i elokvent område ble korrigert med et sekundært inngrep. 5 av 29 (17%) TBI-pasienter fikk implantert pbtO₂ på feil sted i hjernens parenkym. Herunder var pbtO₂ plassert for nært ICP-måleren, nær en av hjernens ventrikler, i thalamus og i skadet hjernevev. Allikevel hadde to av disse fem pasientene som fikk feilplassert proben behandlingmessig konsekvens av pbtO₂-monitorering og én pasient fikk korrigert plasseringen etter CT-kontroll. Korrigeringen medførte at pbtO₂-proben ble plassert i lengre avstand fra en av hjernens ventrikler.

6.4 Pålitelig monitorering og behandlingmessig konsekvens av pbtO₂

22 av 29 (76%) TBI-pasienter som fikk implantert pbtO₂ var vellykkede. Dette vil si pålitelig monitorering uten komplikasjoner. Totalt 12 av 29 (41%) som fikk implantert oksygenmåler hadde behandlingmessig konsekvens. Herunder ble den nevrontensive behandlingen endret eller korrigert. Slik behandlingendring dreide seg om følgende: økt CPP (x 4), økt FiO₂ (x 5), økt PaO₂ (x 2), farmakologisk sedasjon (x 2), øket blodtrykket (x 1), aksepterte grensehøyt ICP på grunn av stabil pbtO₂ (x 1), bekreftelse av god perfusjon ved tvil på annen

monitorering enn pbtO₂ (x 1) og deteksjon av autonom dysregulering og regulering av vitale parametere selv ved autoreguleringsproblemer (x 1).

15 av 29 (52 %) TBI-pasienter som fikk implantert pbtO₂ hadde ikke åpenbar behandlingsmessig konsekvens av pbtO₂ og 2 av 29 pasienter (7 %) hadde ikke tilstrekkelig informasjon fra journaler for å anta om pasientene hadde effekt av slik monitorering. Se tabell 7 under «Vedlegg», punkt 10.1 for oversikt over behandlingsmessig konsekvens for de respektive årene.

6.5 Forskjeller i outcome²

Liggetid

TBI-pasienter med pbtO₂ hadde i gjennomsnitt 36 liggedøgn på sykehuset totalt mens TBI-pasienter uten pbtO₂ hadde i gjennomsnitt 37 liggedøgn på sykehuset totalt. 5 av 17 (29 %) TBI-pasienter uten pbtO₂ hadde total liggetid i sykehus på mer enn 50 døgn (hvorav én pasient hadde > 100 døgn). For TBI-pasienter med pbtO₂ hadde 15 av 29 (52 %) total liggetid på mer enn 50 døgn (hvorav ni pasienter hadde > 100 døgn). Det var allikevel ingen signifikant sammenheng mellom de to pasientgruppene (p=0,090) (se tabell 5 under vedlegg, punkt 10.1). Totalt hadde 22 av 46 (48 %) TBI-pasienter under 10 liggedøgn på intensivavdelingen, hvorav 16 (73 %) av disse fikk pbtO₂ (LICOX). Seks TBI-pasienter var innlagt intensivavdelingen i over 30 døgn hvorav 3 (50%) mottok pbtO₂. 11 av 29 (38 %) pasienter med oksygenmåler hadde liggetid på intensiv avdeling over 10 døgn hvorav maksimal liggetid for én pasient var 33 døgn. 9 av 17 (53 %) pasienter uten oksygenmåler hadde liggetid på intensiv avdeling over 10 døgn hvorav maks liggetid for én pasient var 30 døgn. Det var derimot ingen forskjell i antall liggetid på intensivavdelingen for de to pasientgruppene (p=0,113). TBI-pasientene uten oksygenmåler med totalt liggedøgn >50 hadde gjennomsnitt GCS 6,2 og TBI-pasientene med pbtO₂ hadde gjennomsnitt GCS 6,8 ved ankomst sykehuset. Samtidig var det ingen forskjell mellom fokalnevrologiske utfall (6 vs. 4) og pupilleendringer (7 vs. 3) ved innkomst blant TBI med og uten pbtO₂ og hvor liggedøgn totalt var >50 (se tabell 9 under vedlegg, punkt 10.1 for nærmere oversikt).

² Utfallet av en hendelse / konsekvens (i oppgaven: mortalitet og liggetid)

Mortalitet

Totalt døde 7 av de 46 (15%) TBI-pasientene i perioden 01.01.11-31.12.16. 3 av 7 dødsfall (mortalitet 10,3 %) var TBI-pasienter med pbtO₂ (RR= 0,44). 4 av 7 dødsfall gjaldt for TBI-pasienter uten pbtO₂ (mortalitet 23,5%, RR=2,28) (se tabell 8 under vedlegg, punkt 10.1 for 2x2-tabell). Det var ingen signifikant forskjell i mortalitet blant de to pasientgruppene (p=0,216). Med hensyn til mortalitetsraten og samvariasjon med bruken av pbtO₂, ble det målt absolutt risikoreduksjon (ARR) = 0,13 og number needed to treat (NNT) = 7,6.

6.5.1 TBI-pasienter med pbtO₂ og prediksjon av mortalitet

Prediksjon av mortalitet er analysert i forhold til tre variabler: den behandlingsmessige konsekvensen av pbtO₂, velfungerende monitorering og komplikasjoner. 1 av 3 dødsfall blant TBI-pasienter med pbtO₂ hadde behandlingsmessig konsekvens av monitoreringen. Det var ingen signifikant sammenheng mellom behandlingsmessig konsekvens av pbtO₂ og lavere grad av mortalitet (p=0,808). Velfungerende monitorering med pbtO₂ ble definert som uten komplikasjoner og feilplasseringer samtidig som proben fungerte teknisk og ikke var preget av feilmålinger. 3 av 3 dødsfall hadde velfungerende monitoreringseffekt. Det er ingen signifikant sammenheng mellom TBI-pasientenes vellykkede overvåking og lavere grad av mortalitet (p=0,587). 3 av 3 dødsfall var uten komplikasjoner/feilplasseringer ved implantasjon av proben. Det var ingen sammenheng mellom antall pasienter som fikk komplikasjoner etter implantasjon av oksygenproben og/eller feilplassering av pbtO₂ og mortalitet (p=0,800).

6.5.2 TBI-pasienter med pbtO₂ og prediksjon av totale liggedøgn på sykehus

Prediksjon av totale liggedøgn på sykehus hos TBI-pasienter med pbtO₂ er sett i forhold til tre variabler: behandlingsmessig konsekvens av pbtO₂ eller ikke, vellykket monitorering eller ikke og antall komplikasjoner. Liggedøgn totalt var i gjennomsnitt 52 døgn for hver TBI-pasient med pbtO₂ hvorpå behandlingsmessig konsekvens av slik monitorering ikke hadde noen signifikant effekt på totalt antall liggedøgn (p=0,901). 5 av 12 (42%) som hadde behandlingsmessig konsekvens hadde liggedøgn totalt under 50 mens 4 av 12 (33%) hadde liggedøgn totalt over 100. 8 av 15 (53%) pasienter som ikke hadde behandlingsmessig konsekvens av pbtO₂ hadde totale liggedøgn under 50. Velfungerende monitorering uten komplikasjoner hadde heller ingen signifikant innvirkning på antall liggedøgn for TBI-

pasienter med pbtO₂ (p=0,056). 12 av totalt 22 (55%) med vellykket overvåking hadde totale antall liggedøgn under 50 døgn. 2 av 22 med vellykket monitorering hadde liggedøgn mellom 50-99 mens 2 av 4 uten vellykket monitorering hadde liggedøgn totalt mellom 50-99. Derimot hadde 2 av 2 TBI-pasientene med komplikasjoner ligget inne på sykehuset over 50 døgn totalt (p=0,0337) og ble regnet som statistisk signifikant. (Se tabell 9 under vedlegg, punkt 10.1 for frekvenstrend blant TBI-pasienter med pbtO₂ og liggedøgn intensivavdeling).

7 Diskusjon

7.1 Oppgavens viktigste funn

Totalt 46 TBI-pasienter var kandidat for pbtO₂-monitorering hvorav 29 (63%) mottok slik nevrointensiv overvåking. 35 pasienter (76 %) av utvalget besto av menn.

Gjennomsnittsalderen for alle kandidatene var på 44,7 år og varierte totalt fra 16 til 77 år (SD= 20,37). 28 (61%) var multitraumepasienter. Blant TBI-pasienter med pbtO₂ var 22 av 29 (76%) vellykkede (pålitelig avlesning uten komplikasjoner/feilplasseringer). 2 av 29 (7%) hadde komplikasjoner ved/etter inngrepet og 5 av 29 (17%) fikk sin oksygenprobe feilplassert. 12 av 29 (41%) pasienter med pbtO₂ hadde behandlingsmessig konsekvens av monitoreringen. Det var ingen forskjell i antall multitraumer (p=0,715), pupilleendringer (p=0,565), GCS (p=0,214), totale antall liggedøgn (p=0,090), liggedøgn på intensiv (p=0,113) eller mortalitet (p=0,216) mellom TBI-pasientene med og uten pbtO₂. Det var derimot forskjell mellom gruppene når det gjaldt fordeling av kjønn (p=0,028), alder (p=0,046) og fokal nevrologiske utfall ved ankomst sykehuset (p=0,026). Blant pasienter med TBI som fikk pbtO₂ døde totalt 3 av 29 (10%) (2 dødsfall på intensiv, NA=1) mens blant pasienter uten pbtO₂ døde 4 av 17 (24%) (2 dødsfall på sykehuspost, NA=2). Blant TBI-pasienter med pbtO₂ kan man ikke signifikant predikere mortalitet ut i fra behandlingsmessig konsekvens (p=0,806), velfungerende monitorering (p=0,587) eller komplikasjoner (p=0,800). Datamaterialet var heterogent, besto av få pasienter og det kunne ikke påvises noen signifikant forskjell i outcome mellom TBI-pasienter med og uten pbtO₂.

7.2 Kandidater for pbtO₂-monitorering blant TBI-pasienter

46 TBI-pasienter ble registrert til å være aktuelle kandidater for slik monitorering hvor 29 (63%) pasienter faktisk fikk implantert oksygenprobe. Dette kan tyde på at 17 (37%) TBI-pasienter ikke fikk nevrointensiv monitorering som potensielt kunne ha bidratt til endret behandlingsforløp. I praksis vil de fleste av pasientene med traumatisk hjerneskade og behov for ICP-monitorering og/eller ventrikkeldren være kandidater for pbtO₂ (13, 17) med unntak fra pasientene som skal vekkes etter primæroperasjonen. Amerikanske retningslinjer fra 2016 at pbtO₂ kan introduseres dersom hyperventilasjonsbehandling er et alternativ (level IIb) (11). Det er i retningslinjene ikke spesifisert hvorvidt slik monitorering vurderes iverksatt i klinikken. Slike observasjoner kan bidra til å gjøre aktuelle behandlere bedre informert og vil kunne bidra til økt fokus på å benytte seg av pbtO₂ hos flere TBI-pasienter i fremtiden.

7.3 TBI-pasienter med pbtO₂

Velfungerende monitorering og komplikasjoner

Blant TBI-pasienter med pbtO₂ var 22 av 29 (76%) velfungerende (pålitelig avlesning uten komplikasjoner/feilplasseringer). 2 av 29 (7%) hadde komplikasjoner ved/etter inngrepet og 5 av 29 (17%) fikk sin oksygenproben feilplassert. Ettersom antall komplikasjoner er forholdsvis lave kan dette bekrefte at UNN-Tromsø har erfaring med pbtO₂ og kan benytte seg av slik nevrointensiv monitorering. Det kan også tyde på at bruken av pbtO₂ gjør seg nyttig i klinikken for pasientene med TBI. Det ble registrert én feilplassering i 2013 og én i 2014. Resterende tre feilplasseringer av pbtO₂ fant sted i 2015. Dette kan tyde på det er behov for mer kunnskap/ nyere forskning og trening i plassering av pbtO₂-prober for å minske graden av feilplasseringer og komplikasjoner.

På en annen side ble én av totalt to komplikasjoner korrigert med et sekundært inngrep. To av fem TBI-pasienter som fikk proben feilplassert hadde allikevel behandlingsmessig konsekvens av pbtO₂-monitorering og én pasient fikk korrigert plasseringen etter CT-kontroll. Resultatet blir da totalt tre komplikasjoner/feilplasseringer fremfor totalt syv. Dette tyder på tverrfaglig bevissthet rundt egne operasjonsprosedyrer og komplikasjoner/feilplasseringer som en konsekvens av nylig introdusert nytt monitoreringsutstyr. Maloney-Wilensky et. al. publiserte i 2010 en studie som viste at komplikasjoner som f.eks. hematomer kun

representerte 1 % av tilfellene ved bruk av pbtO₂ og at dette er et mindre antall enn komplikasjoner ved bruk av f.eks. ICP-målere, etc. (9). To andre studier viser også at andelen ICP-relaterte infeksjoner og blødninger varierer fra 3-8 % og at insidensen av pbtO₂-relaterte komplikasjoner anslås å være lavere (32, 36). Komplikasjoner ved pbtO₂ implantasjon er dermed i dette tilfelle ca. 3,4 % og vil kunne anses som akseptabelt sett ut i fra tidligere viten. Implikasjoner av slike funn vil kunne føre til videre anvendelse og troverdig bruk av pbtO₂ i klinikken.

Behandlingsmessig konsekvens

12 av 29 (41%) pasienter med pbtO₂ hadde behandlingsmessig konsekvens av slik monitorering. Her må det nevnes at det for flere pasienter gjaldt at O₂-proben fungerte deler av tiden etter innleggelse, for så å slutte å virke, eller at den begynte å virke etter hvert. Dette medførte at TBI-pasienter med pbtO₂ som ikke hadde åpenbar behandlingsmessig konsekvens faktisk hadde nytte av slik monitorering. Dette fremkom etter å ha lest grundigere og mer utfyllende i pasientens nevrontensive journaler. Det finnes evidens fra tidligere studier som viser til at monitoreringen av pbtO₂ kan ha god tilleggseffekt i kombinasjon med standard nevrontensiv overvåking (12-14). Amerikanske retningslinjer for behandling av traumatiske hjerneskade anbefaler bruken av pbtO₂ på klasse III nivå. Herunder vises det til at én klasse II studie kom frem til at hypoksi som oppdages via avansert monitorering er assosiert med bedre utfall for pasientene, men at den behandlingsmessige konsekvensen av pbtO₂ ikke er årsakrelatert til et bedre utfall eller overlevelse. Dette underbygges med at seks klasse III studier har motstridende resultater angående effekten av pbtO₂ i klinikken (11). Amerikanske retningslinjer vil dermed kunne understøtte påstanden om begrenset behandlingsmessig konsekvens, men at det i fremtiden kreves mer forskning for å kunne bevise noen klinisk fordel for TBI-pasientene.

Når det data hentes ut fra pasientjournal og brukes i en slik kvalitetssikring, kan man stille spørsmål ved det som ble dokumentert for i den nevrontensive journal er i samsvar med hva som faktisk ble utført ved den nevrontensive enhet på UNN. Herunder kom det frem at 15 av 29 (52 %) av TBI-pasienter med pbtO₂ ikke hadde åpenbar behandlingsmessig konsekvens av pbtO₂ og to pasienter (7 %) hadde ikke tilstrekkelig informasjon fra journaler for å anta behandlingsmessig konsekvens eller ikke (merket NA). I dette tilfelle finnes det rom for at

endringer i pbtO₂ som faktisk hadde innvirkning på videre behandling og monitorering ikke er dokumentert for og derav tatt med i utvalget blant pasienter som ikke kunne dra fordel av slik monitorering.

7.4 Liggetid på sykehus for TBI-pasientene (intensiv og sykehuspost)

9 av 29 (31%) TBI med pbtO₂ og 1 av 17 (6%) TBI uten pbtO₂ hadde mer enn 100 totalt antall liggedøgn på sykehus. Det var allikevel ingen signifikant forskjell i totale antall liggedøgn mellom de to pasientgruppene ($p=0,090$). McCarthy et al. viste i 2009 fra sin prospektive kohorteanalyse at det heller ikke var noen forskjell på antall døgn inneliggende på sykehus for pasienter med og uten pbtO₂ (37). Dette underbygger funnene fra oppgaven. Totalt 28 av 46 (61%) TBI-pasienter var utsatt for multitraume før innleggelsen og 10 av disse multitraumepasientene hadde over 100 liggedøgn på sykehuset. 9 av disse 10 (90%) av multitraumepasientene besto av TBI med pbtO₂ og var blant pasientene med lengst innleggelsestid på sykehus. Dette kunne tyde på at pasienter med oksygenmåler var mer behandlingskrevende og hadde mer komplisert skademekanisme i forkant av innleggelsen.

Samtidig tydet dette på at kriteriene for anleggelse av pbtO₂ særlig ble benyttet for de mest kritiske pasientene og at ikke alle TBI-pasienter egnet seg for slik monitorering. Det fantes ingen tendens til lavere antall døgn på sykehuspost eller intensivavdeling blant pasientene som mottok pbtO₂. Hvilket kan bety at slik monitorering ikke nødvendigvis forkortet behandlingsforløpet. Det var heller ingen forskjell i antall døgn på intensivavdeling mellom TBI-pasienter med og uten pbtO₂ ($p=0,113$). Siden slik monitorering oftest seponeres før pasienten flyttes til moderpost, vil dette forsterke hypotesen om at bruken av pbtO₂ ikke hadde noen innvirkning på antall liggedøgn på sykehusposten. Dette vil i klinisk drift potensielt ha samfunnsøkonomiske betydninger for bruken av pbtO₂, men har ikke betydning for etterlevelse og mortalitet blant TBI-pasienter ettersom kun 1 av 7 (14%) som døde hadde liggetid over 100 døgn. Allikevel vil dette kunne gi nyttig informasjon om hvordan den nåværende kliniske driften kan ha påvirket pasientforløpet og kan ha betydning for videre forskning.

7.5 Mortalitet blant TBI-pasienter med og uten pbtO₂

Blant pasienter med TBI som fikk pbtO₂ døde totalt 3 av 29 (10%) pasienter (2 dødsfall på intensiv, NA=1) mens blant pasienter uten pbtO₂ døde 4 av 17 (24%) (2 dødsfall på sykehuspost, NA=2). Det var ingen signifikant forskjell mellom disse to pasientgruppene når det gjaldt mortalitet ($p=0,216$). Etablert kunnskap og litteratur strides om hvorvidt bruken av slik nevrintensiv monitorering bidrar til å senke mortaliteten. Hypoksi i hjernevevet hos TBI-pasienter kan assosieres til høyere grad av mortalitet(10, 13-15) og ved bruk av pbtO₂ er det studier som viser en reduksjon i antall døde (5, 7, 14, 15, 29). Allikevel viser én retrospektiv kohortestudie med over 1000 pasienter til at partialtrykksmåling av oksygen faktisk er assosiert med verre utfall for pasientene (35). Andre studier viser til uendret mortalitet sammenlignet med ordinær nevrintensiv monitorering (24, 37-39). Man kan ikke med stor sikkerhet si ut i fra kvalitetssikringens analyser at pbtO₂ kan bidra til endret behandlingsforløp hos TBI-pasienter. Dette begrunnes med at behandlingmessig konsekvens av pbtO₂ ikke signifikant ga noe bedre overlevelse for pasientutvalget.

Selv om datagrunnlaget med 46 TBI-pasienter er lavt, ble det observert en relativ tydelig trend i mortalitet når vi sammenlignet pasientene med og uten pbtO₂. Det er ikke sikkert at selve O₂-målingen påvirket pasientutfallet, men da pbtO₂ ble brukt i den nevrintensive overvåkingen ville dette bety økt fokus på og en mer målrettet styring av det nevrintensive forløpet. Dette i seg selv kan ha påvirket pasientforløpet positivt. Tross et lavt pasientutvalg med TBI, kan resultatene gjeldende for mortalitet ha betydning for en mer kritisk bruk av pbtO₂ som nevrintensiv monitorering i fremtiden. Når ny behandling eller monitorering iverksettes, har man som mål å skape bedre etterlevelse for pasienten. Dette er ikke tilfelle for bruken av pbtO₂ og det kreves mer data og flere år til med bruk av pbtO₂ ved UNN-Tromsø for å kunne si noe mer konkret om det er en signifikant forskjell i mortalitet eller ikke.

Samtidig er det viktig å huske på at utvalgets heterogenitet, påvirkning av konfunderende faktorer og komorbiditet kan ha hatt innvirkninger på behandlingsforløpet og mortaliteten. For TBI-pasienter ved en nevrintensiv enhet gjelder det å forhindre sekundær hjerneskade og tilstrebe et så godt utfall som mulig. Spesielt hos de mest alvorlig skadde vil et forsøk på å forhindre sekundær hjerneskade være vanskelig. Pasientene i dette utvalget var forskjellige, med ulike risikofaktorer før, under og etter skade, forskjellig grad av komorbiditet,

skademekanismene var ulike og variablene som spilte inn på et pasientforløp var multifaktorielle. Tilhelingen på en nevrintensiv enhet kan for disse pasientene ha vært progressiv og det gjør det vanskelig å se effekten av en enkelt enhet som pbtO₂ sammenlignet med pasientens behandlingsvalg, utfall og overlevelse. Allikevel har det vist seg at pbtO₂ i visse tilfeller kan fungere som en prediktor for mortalitet og funksjonelt utfall for en TBI-pasient (5, 7, 14, 15, 28-30). Studier, systematiske oversikter og retningslinjer som omtaler pbtO₂ viser ofte til assosiasjoner mellom bruk av slik monitorering og bedre utfall/ mindre dødsfall (10, 13, 15-17). Problemer ved bruk av assosiasjoner kan være at dem ikke viser til insidente tilfeller, men prevalente. I tillegg kan man ikke være sikker på om utfallet er et resultat av bruken av pbtO₂ eller ikke. Forskingen som underbygger et slikt argument viser til at det ikke finnes noen klar årsakssammenheng mellom overlevelse og bruken av slik nevrintensiv monitorering (5, 21, 24, 30, 31, 34, 35, 37-39). Herunder kan det finnes rom for større prospektive og/eller randomiserte eksperimentelle studier for bestemmelse av fordeler og overlevelse ved pbtO₂-monitorering (4, 5, 13, 23, 30-33).

7.5.1 Prediksjon av mortalitet blant TBI-pasienter med pbtO₂

Siden det ikke var noen signifikant forskjell i mortalitet blant TBI med og uten oksygenmåler ut i fra dataene i oppgaven, ble det undersøkt om mortalitet kunne predikeres ut i fra effekten av pbtO₂. Blant TBI-pasienter med pbtO₂ kan man ikke signifikant predikere mortalitet ut i fra behandlingmessig konsekvens ($p=0,806$), velfungerende monitorering ($p=0,587$) eller komplikasjoner ($p=0,800$). Dette er testet ved bruk av Phi korrelasjonstest og Fisher's Exact test. Selv om dataene ikke var normalfordelt, det var kun tre dødsfall blant 29 pasienter med pbtO₂ og det er brukt ikke-parametriske tester for signifikansnivå, er det fremdeles mulighet for at slike variabler allikevel kan ha en betydning for mortaliteten. Det er derimot en sannsynlighet for tilfeldige statistiske feil. Dette kan tyde på at det er behov for nærmere tolking av dataene med eller uten tilleggsinformasjon om de enkelte TBI-pasientene. Implikasjoner av slike funn kan derav brukes videre i forskningen. Herunder er det behov for nyere studier med et større antall pasienter og mer målrettet analyse av hvordan bruken av pbtO₂ påvirker mortaliteten blant pasienter med TBI.

7.6 Forskjeller mellom TBI-pasienter med og uten pbtO₂: klinikk, kjønn og alder

GCS, pupilleendringer og multitraumer

Det var ingen forskjell i antall multitraumer ($p=0,715$) eller GCS ved ankomst sykehuset ($p=0,214$) mellom TBI-pasientene med og uten pbtO₂. Dette kan tyde på at kriterier for bruken av pbtO₂ i nevrontensiv monitorering bestemmes ut i fra klinisk skjønn og erfaring hvor pasientens helhetlige helsetilstand og prognose for videre overlevelse vurderes. Disse funnene underbygges av støtte fra annen litteratur som også har funnet at det ikke er noen forskjell i GCS ved ankomst sykehuset (37). Samtidig har Radolovich et. al. vist i en retrospektiv studie fra 2009 at det ikke er noen signifikant korrelasjon mellom pbtO₂ og GCS. Derimot viser Beynon et al. 2012 og Narotam et al. 2009 at TBI-pasienter som får pbtO₂ har signifikant lavere GCS ved ankomst sykehuset. GCS kan dermed brukes kun som supplement til klinisk status og anamnese ved bestemmelse av pbtO₂ indikasjon. Pupilleforandringer hos TBI-pasienter ved ankomst sykehuset har i motsetning til dataene fra oppgaven vist seg å ha betydning for hvem som får anlagt pbtO₂ (37). GCS og pupilleendringer ved ankomst sykehuset burde dog ikke vektlegges alene eller kun i kombinasjon som kriterier for probeanleggelse. Allikevel viste Maloney-Wilensky et. al. 2010 og McCharty et al. 2009 i hver sin respektive studie at kriterier for pbtO₂ hos TBI-pasienter i praksis bestemmes ut i fra $GCS \leq 8$ (alvorlig hodeskade) (9, 37). Derimot vil en nærmere analyse av spesifikk type multitraume, skademekanisme og andre nevrontensive vitalia muligens kunne bidra til å avgjøre hvilke TBI-pasienter som burde få implantert oksygenprobe. Funnene vedrørende GCS og pupilleforandringer vil ikke nødvendigvis ha noen stor betydning for videre bruk av pbtO₂ ved Universitetssykehuset i Tromsø, men kan ha betydning for eventuell gjennomgang og revidering av klinisk drift omkring slik monitorering.

Når det gjelder multitraume, finnes det muligheter for at flere av TBI-pasientene med multitraume som i utgangspunktet var kandidat for pbtO₂, hadde hatt god behandlingsmessig konsekvens av slik monitorering. Dette kan underbygges med at 11 av 17 (65%) pasienter som ikke fikk oksygenmåler var multitraumepasienter og 17 av 29 (59%) pasienter som fikk pbtO₂ var multitraumepasienter hvorav 53 % hadde behandlingsmessig konsekvens av slik monitorering. Dette kan bety at pbtO₂ burde oftere vurderes tatt i bruk som monitoreringsverktøy ved multitraume.

Kjønn, alder og fokal neurologiske utfall

6 av 11 (55%) kvinnelige og 6 av 35 (17%) mannlige TBI-pasienter som fikk pbtO₂ hadde behandlingsmessig konsekvens. Kjønnsfordelte forskjeller viste at de kvinnelige TBI-pasientene hadde større behandlingsmessig konsekvens av pbtO₂ enn de mannlige, men med flere komplikasjoner og feilplasseringer. Dette kan bety at kvinnelige TBI-pasienter var mindre skadet og hadde bedre prognose, fikk tettere oppfølging enn de mannlige, eller at kvinnelige TBI-pasienter responderte bedre på slik monitorering. Det må også nevnes at det ut i fra valg av metode, antall deltakere og statistisk analyse er fare for systematiske og tilfeldige statistiske feil. Det var allikevel en signifikant forskjell mellom TBI-pasientene når det gjaldt fordeling av kjønn (76 % menn) (p=0,028). Det var også signifikante forskjeller mellom TBI-gruppene når det gjaldt mediane alder (60 år uten pbtO₂ og 35 år med pbtO₂) (p=0,046) og fokal neurologiske utfall (6 av 17 uten pbtO₂ og 13 av 29 med pbtO₂) (p=0,026). «Head Injury Triage, assessment, investigation and early management of head injury in children, young people and adult» fra 2014 kan blant annet vise til at 72 % av alle hodeskader rammer menn og mesteparten av dødsfallene forårsaket av hodeskader skjer i alderen 1-40 år (1). Slike resultater vil kunne anvendes i klinikken eller i videre forskning ved at fokal neurologiske utfall ved ankomst sykehuset, lav alder og ev. preg av kjønn kan være noen av flere viktige momenter som tas med i vurdering for videre nevrointensiv overvåking. Allikevel vil ikke kjønns- og aldersforskjeller ha noen bestemt betydning for den videre kliniske driften, ettersom etiske rammeverk veier tyngre enn pasienten kjønn og alder.

7.7 Svake sider ved oppgaven

Metode og datagrunnlag

Valg av statistiske ikke-parametriske analysemetoder, kji-kvadrattester og frekvenstabeller er basert på pasientgruppens heterogenitet, retrospektiv analyse og et lite pasientutvalg. Samtidig bestod dataene av flest dikotome (diskrete) variabler og det ble dermed undersøkt hvorvidt dataene var normalfordelt. Forutsetningene for å kalle dataene for normalfordelte sviktet når det gjaldt antall pasienter (n=46), forsøk med t-test, medianer og grad av variasjoner. Histogram for de enkelte kontinuerlige og diskrete variabler viste heller ikke tegn til normalfordeling. Mesteparten av dataene i oppgaven var nominelle og i SPSS 24 underlagt gruppe som kalles «string». Dette vil si at dataene ikke var tilgjengelig for undersøkelse av normalfordeling som i utgangspunktet kan benyttes under «Normality Plot with test». Da

dataene ikke var normalfordelte og det var få statistiske tester tilgjengelig å benytte seg av, skapte dette utfordringer for funnenes implikasjoner. Til sammen kan dette bety at datakvaliteten og validiteten er redusert. Dette medfører et behov for flere studier for at resultater i slik forskning skal kunne anvendes med sterk evidens og ha betydning for klinisk drift. Dette er det flere andre studier om pbtO₂ fra Europa og USA som også har diskutert og kommet frem til (4, 13, 30).

Tilfeldige feil, bias og konfunderende faktorer

Det er viktig å ta hensyn til hvorvidt resultatene skyldes assosiasjoner og årsakssammenheng eller tilfeldigheter, konfundering eller bias. Pasientutvalget var i dette tilfelle ikke å anslå som tilfeldig, men fast bestemt ut ifra kodete lister. Det vil dermed være risiko for skjevfordeling. Dette kan ha ført til at samvariasjoner som kom til syne ved analyse ikke var direkte sanne, men kan heller tolkes som bias. Dette kan ha skapte feil ved design, utførelse og analyse. Utvalgets direkthet vil allikevel være gjeldende iallfall i Helse-Nord på bakgrunn av at populasjonen i seg selv besto av et begrenset antall pasienter og at alle de respektive årene med bruk av pbtO₂er gjennomgått. Men informasjonen fra kvalitetssikringen vil ikke kunne brukes som et representativt utvalg basert på Norges befolkning eller på internasjonal skala. Dette underbygges med forbehold at TBI-pasienter kan ha vært feilkodet, ikke mottatt operasjonskode og/eller vært tilknyttet en annen sykehusavdeling på UNN- Tromsø.

Valg av metode og design skaper økt risiko for seleksjonsbias og derav at noen kandidater for studien kan ha blitt oversett. Dette gjelder f.eks. multitraumepasienter som ble innlagt hjerte-, lunge- og karkirurgisk avdeling ved UNN-Tromsø med TBI og som skulle ha vært innlagt på intensivavdelingen. Dette gjelder også for TBI-pasienter som ikke ble registrert med studiens nevnte og spesifikke prosedyrekoder. Slike prosedyrekoder er gjeldende for invasive/operative inngrep og det er mulighet for at TBI-pasienter også har blitt innlagt på intensivavdelingen uten å gjennomgå slike prosedyrer i forkant. Dersom det i perioden 2011-2016 har eksistert pasienter av denne type, er dem ikke registrert ved innsamling av data og skapt frafall av aktuelle pasienter for analyse. Fra en annen side vil retrospektive studiers design og kvalitetssikringens retrospektive utførelse skape bestemte rammer og derav vil det måtte medregnes et visst tap av datamateriale.

Grad av informasjonsbias kan dreie seg om måten dataene har blitt hentet ut fra DIPS-journal og eventuelt oversett viktig informasjon omkring sykkelighet og eksposisjon. Denne graden av informasjonsbias forsterkes da medisinske journaler stort sett kun er lest av medisinerstudenten, Leiros. Graden av seleksjonsbias kan dreie seg om at ikke alle aktuelle TBI-pasienter som var kandidater for pbtO₂ kom med i studien ved UNN-Tromsø (se avsnitt om TBI-kandidater for pbtO₂). Allikevel anses disse formene for bias seg ikke å ha påvirket datasettet i stor grad ettersom at utvalget var nokså lite og på grunn av at det heller ble selektert ut pasienter som ikke var pbtO₂-kandidater fremfor at potensielle kandidater manglet. Et annet poeng er at potensielle konfunderende faktorer kan ha skapt falske samvariasjoner mellom bruk av pbtO₂ og videre forløp, men som ikke nødvendigvis var årsaksrelaterte. Dette kan ha dreid seg om flere multifaktorielle variabler som påvirket pasientens helse, forløpet under og etter behandling og gitt ulike resultater med tanke på GOS og mortalitet. Det er i liten grad tatt i bruk stratifiserende metoder for å minske graden av konfunderende faktorer. Selv om dataene ikke er stokastiske, besto dem av informasjon fra ulike karakteristika som kjønn, alder, etnisitet og tidligere sykdomshistorikk.

Innsamling av data via DIPS

Resultater for antall kandidater for pbtO₂-monitorering må ses i sammenheng med oppgavens metode. I utgangspunktet skulle data ha blitt samlet inn ved å søke opp diagnosekoder med prosedyrekoder for hodeskade (TBI) blant intensivpasienter innlagt i perioden 01.01.2011-31.12.2016. Et alternativ var å søke opp riktig prosedyrekoder fra nevrokirurgiske pasienter og krysskoble disse med TBI-pasienter innlagt ved intensivavdelingen. DIPS ga ikke muligheten til uthenting av rapporter basert på kombinasjonen av prosedyre og diagnose, bare enten prosedyre eller diagnose. Det var heller ikke mulig for medisinerstudenten, Leiros å aktivere spesifikke rapporter for kvalitetssikring via DIPS. Dette skapte utfordringer med å identifisere utvalg av pasienter på en enkel måte. Derav ble det besluttet å søke på bestemte prosedyrekoder (AAA40, AAA27, AAF02 og AAA99) blant nevrokirurgiske pasienter og via journalen finne ut om pasientene var innlagt intensivavdeling eller ikke, om dette dreide seg om TBI, og om pasientene var kandidater for pbtO₂-monitorering. Dette medførte at diagnosekoder S06 og S09 ikke direkte ble brukt i datainnsamlingen slik prosjektbeskrivelsen beskrev. Svakheter ved rapportuttrekning var til hinder for at kvalitetssikring ved UNN-

Tromsø ble gjennomført på en enkel og effektiv måte. Dette skaper rom for forbedring og spørsmål om rutiner i DIPS burde tas opp til revidering.

Til slutt vil det nevnes at resultatene ved denne oppgaven kun gjelder for pasienter med traumatisk hjerneskade, men det påpekes at andre pasienter enn TBI vil være kandidater for pbtO₂ og kan ha potensiell behandlingmessig konsekvens av slik monitorering.

Implikasjonene av kvalitetssikringens funn vil indirekte kunne påvirke den kliniske driften, men det kreves allikevel flere typer studier av mer randomisert og kontrollert design for å kunne svare på spørsmål om indikasjoner mer presist enn amerikanske retningslinjer.

8 Konklusjon

Det ble implantert oksygenmåler hos 63 % av TBI-pasienter som var pbtO₂-kandidater. Det var tilfeldig hvem som mottok slik nevrointensiv monitorering, bortsett fra at en større andel av mottakerne var kvinner. PbtO₂-monitoreringen førte i 41% av tilfellene til en behandlingmessig konsekvens og det oppsto få komplikasjoner. Datautvalget var for lite og heterogent for å kunne gi troverdige resultater for outcome og har dermed ikke gitt tydelige implikasjoner for den kliniske driften. Dette skaper et behov for flere studier med et høyere antall TBI-pasienter. Svakheter ved rapportuttrekning og kombinasjonen av prosedyre og diagnose i DIPS var til hinder for at kvalitetssikringen ble gjennomført på en produktiv måte. Dette skaper rom for forbedring og spørsmål om rutiner i DIPS burde tas opp til revidering.

9 Referanser

1. Davis T, Ings A, National Institute of H, et al. Head injury: triage, assessment, investigation and early management of head injury in children, young people and adults (NICE guideline CG 176). *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015; 100: 97-100.
2. English SW, Turgeon AF, Owen E, et al. Protocol management of severe traumatic brain injury in intensive care units: a systematic review. *Neurocrit Care* 2013; 18: 131-42.
3. Collins D, Goodfellow J, Silva D, et al. *Neurology & neurosurgery*, 1. ed. JP medical publishing: London; 2016.
4. Beynon C, Kiening KL, Orakcioglu B, et al. Brain tissue oxygen monitoring and hyperoxic treatment in patients with traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2012; 29: 2109-23.
5. Brain Trauma F, American Association of Neurological S, Congress of Neurological S, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. X. Brain oxygen monitoring and thresholds. *J Neurotrauma* 2007; 24 Suppl 1: S65-70.
6. Honda M, Ichibayashi R, Yokomuro H, et al. Early Cerebral Circulation Disturbance in Patients Suffering from Severe Traumatic Brain Injury (TBI): A Xenon CT and Perfusion CT Study. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2016; 56: 501-9.
7. Nortje J, Gupta AK. The role of tissue oxygen monitoring in patients with acute brain injury. *Br J Anaesth* 2006; 97: 95-106.
8. Gjerstad L, Herseth E, Rootwelt T, et al. *Nevrologi og nevrokirurgi fra barn til voksen*, 6. ed. Høvik: Vett og Viten; 2014. [Hentet: 12.11.16].
9. Maloney-Wilensky E, Le Roux P. The physiology behind direct brain oxygen monitors and practical aspects of their use. *Childs Nerv Syst* 2010; 26: 419-30.
10. De Georgia MA. Brain Tissue Oxygen Monitoring in Neurocritical Care. *J Intensive Care Med* 2015; 30: 473-83.
11. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. *Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition*. Neurosurgery 2016.
12. Sun H, Zheng M, Wang Y, et al. Brain tissue partial pressure of oxygen predicts the outcome of severe traumatic brain injury under mild hypothermia treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; 12: 2125-9.
13. Rhodes JK, Chandrasekaran S, Andrews PJ. Early Changes in Brain Oxygen Tension May Predict Outcome Following Severe Traumatic Brain Injury. *Acta Neurochir Suppl* 2016; 122: 9-16.
14. Stiefel MF, Spiotta A, Gracias VH, et al. Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. *J Neurosurg* 2005; 103: 805-11.
15. Narotam PK, Morrison JF, Nathoo N. Brain tissue oxygen monitoring in traumatic brain injury and major trauma: outcome analysis of a brain tissue oxygen-directed therapy. *J Neurosurg* 2009; 111: 672-82.
16. Thelin EP. Experimental Models Combining Traumatic Brain Injury and Hypoxia. *Methods Mol Biol* 2016; 1462: 459-79.
17. Myers RB, Lazaridis C, Jermaine CM, et al. Predicting Intracranial Pressure and Brain Tissue Oxygen Crises in Patients With Severe Traumatic Brain Injury. *Crit Care Med* 2016; 44: 1754-61.
18. Koht A, Sloan TB, Hemmer LB. *Neuromonitoring in surgery and anesthesia*. 2016.
19. *Veileder i nevrontensiv behandling*. Universitetssykehuset i Nord-Norge, Docmap [Hentet: 01.10.17]: 3.

20. Brain Trauma F, American Association of Neurological S, Congress of Neurological S, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XI. Anesthetics, analgesics, and sedatives. *J Neurotrauma* 2007; 24 Suppl 1: S71-6.
21. Pascual JL, Georgoff P, Maloney-Wilensky E, et al. Reduced brain tissue oxygen in traumatic brain injury: are most commonly used interventions successful? *J Trauma* 2011; 70: 535-46.
22. Chesnut RM, Temkin N, Carney N, et al. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2012; 367: 2471-81.
23. Kirkness CJ, Thompson HJ. Brain tissue oxygen monitoring in traumatic brain injury: cornerstone of care or another brick in the wall? *Crit Care Med* 2009; 37: 371-2.
24. Lee HC, Chuang HC, Cho DY, et al. Applying cerebral hypothermia and brain oxygen monitoring in treating severe traumatic brain injury. *World Neurosurg* 2010; 74: 654-60.
25. Hession D. Management of traumatic brain injury: nursing practice guidelines for cerebral perfusion and brain tissue oxygenation (PbtO₂) systems. *Pediatr Nurs* 2008; 34: 470-2.
26. Larsen Ø. Trepanasjon. Store medisinske leksikon 2018. [Hentet 22.04.18]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/trepanasjon>.
27. Khalili H, Sadraei N, Niakan A, et al. Role of Intracranial Pressure Monitoring in Management of Patients with Severe Traumatic Brain Injury; Results of a Large Level I Trauma Center in Southern Iran. *World Neurosurg* 2016.
28. Meixensberger J, Vath A, Jaeger M, et al. Monitoring of brain tissue oxygenation following severe subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 2003; 25: 445-50.
29. Spiotta AM, Stiefel MF, Gracias VH, et al. Brain tissue oxygen-directed management and outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2010; 113: 571-80.
30. Green JA, Pellegrini DC, Vanderkolk WE, et al. Goal directed brain tissue oxygen monitoring versus conventional management in traumatic brain injury: an analysis of in hospital recovery. *Neurocrit Care* 2013; 18: 20-5.
31. McCarthy MC, Moncrief H, Sands JM, et al. Neurologic outcomes with cerebral oxygen monitoring in traumatic brain injury. *Surgery* 2009; 146: 585-90; discussion 90-1.
32. Radolovich DK, Czosnyka M, Timofeev I, et al. Reactivity of brain tissue oxygen to change in cerebral perfusion pressure in head injured patients. *Neurocrit Care* 2009; 10: 274-9.
33. Radolovich DK, Czosnyka M, Timofeev I, et al. Transient changes in brain tissue oxygen in response to modifications of cerebral perfusion pressure: an observational study. *Anesth Analg* 2010; 110: 165-73.
34. Grady MS. Brain tissue oxygen monitoring. *J Neurosurg* 2009; 111: 643; discussion
35. Martini RP, Deem S, Yanez ND, et al. Management guided by brain tissue oxygen monitoring and outcome following severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2009; 111: 644-9.
36. You W, Feng J, Tang Q, et al. Intraventricular intracranial pressure monitoring improves the outcome of older adults with severe traumatic brain injury: an observational, prospective study. *BMC Anesthesiol* 2016; 16: 35.
37. McCarthy MC, Moncrief H, Sands JM, et al. Neurologic outcomes with cerebral oxygen monitoring in traumatic brain injury. *Surgery* 2009; 146: 585-90; discussion 90-1.
38. Green JA, Pellegrini DC, Vanderkolk WE, et al. Goal directed brain tissue oxygen monitoring versus conventional management in traumatic brain injury: an analysis of in hospital recovery. *Neurocrit Care* 2013; 18: 20-5.
39. Martini RP, Deem S, Yanez ND, et al. Management guided by brain tissue oxygen monitoring and outcome following severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2009; 111: 644-9.

40. Vist G, Sæterdal I, Vandvik P, et al. Gradering av kvalitet på dokumentasjonen. *Nor J Epidemiol* 2013; 23 (2): 151-156 2013. [Hentet: 05.11.17].
41. Helsedirektoratet, Billington CH. Veileder for utvikling av kunnskapsbaserte retningslinjer, Veileder IS-1870. Oslo: Helsedirektoratet, 2012. [Hentet: 05.11.17]. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/184/Veileder-for-utvikling-av-kunnskapsbaserte-retningslinjer-IS-1870.pdf>: 57.

10 Vedlegg

10.1 Figurer og tabeller

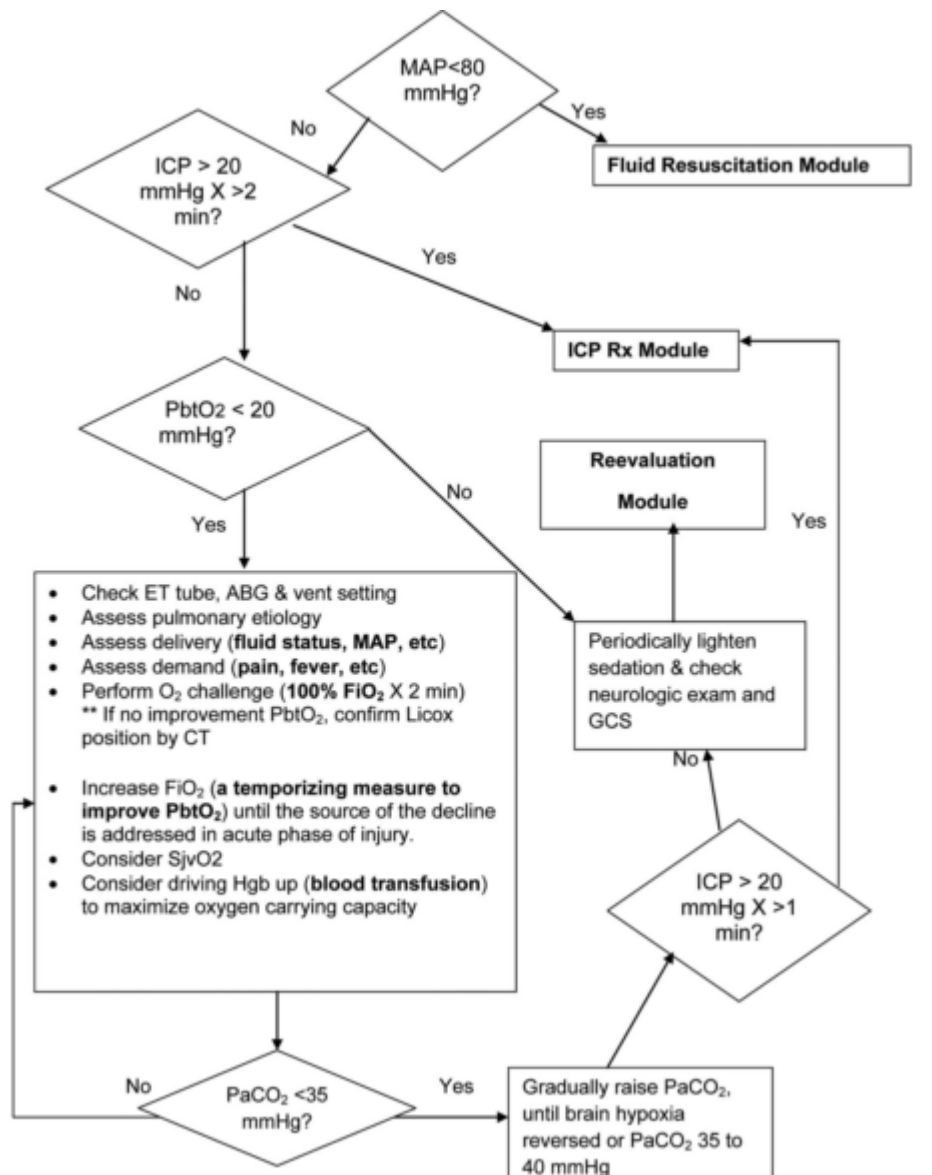
P _{bt} O ₂ Low (<20mmHG)		
Increased Demand	↑ ICP	Treat ICP - diuretics, CSF drainage, sedation (barbiturates, Propofol), craniotomy
	Pain	Give pain medication
	Shivering	Stop shivering- Demerol, Thorazine, paralytic
	Agitation	Give sedation
	Seizures	Give Benzodiazapine & adjunct anticonvulsant
	Fever	Treat fever- Tylenol, NSAID, cooling devices
Decreased Delivery	Hypotension ↓ (CPP)	Isotonic fluids (NS or hypertonic saline), vasopressors
	Hypovolemia	Isotonic fluids (NS or hypertonic saline), blood replacement
	Anemia	Blood replacement
	Hypoxia	Increase FIO ₂ , PEEP, pulmonary toilet
P _{bt} O ₂ high (>50mmHG)		
Increased delivery	Hyperdynamic (hyperemic)	Hyperventilation?
Decreased demand	Hypothermia	Normothermia
	Sedatives Anesthesia Paralysis	Decrease sedation, anesthesia, or paralysis as needed but treatment may not be necessary

Tabell 1. Maloney-Wilensky et al. beskriver intervensjoner som kan utføres for å justere avvikende pbtO₂. Dette er eksempler på hvilke faktorer som kan spille en viktig rolle for kontinuerlige behandlingsmessige vurderinger av TBI-pasienter. Dette er ment som en behandlingsalgoritme for hvilke tiltak som kan iverksettes og hva som kan være årsaken til enten lav eller økt pbtO₂ (9).

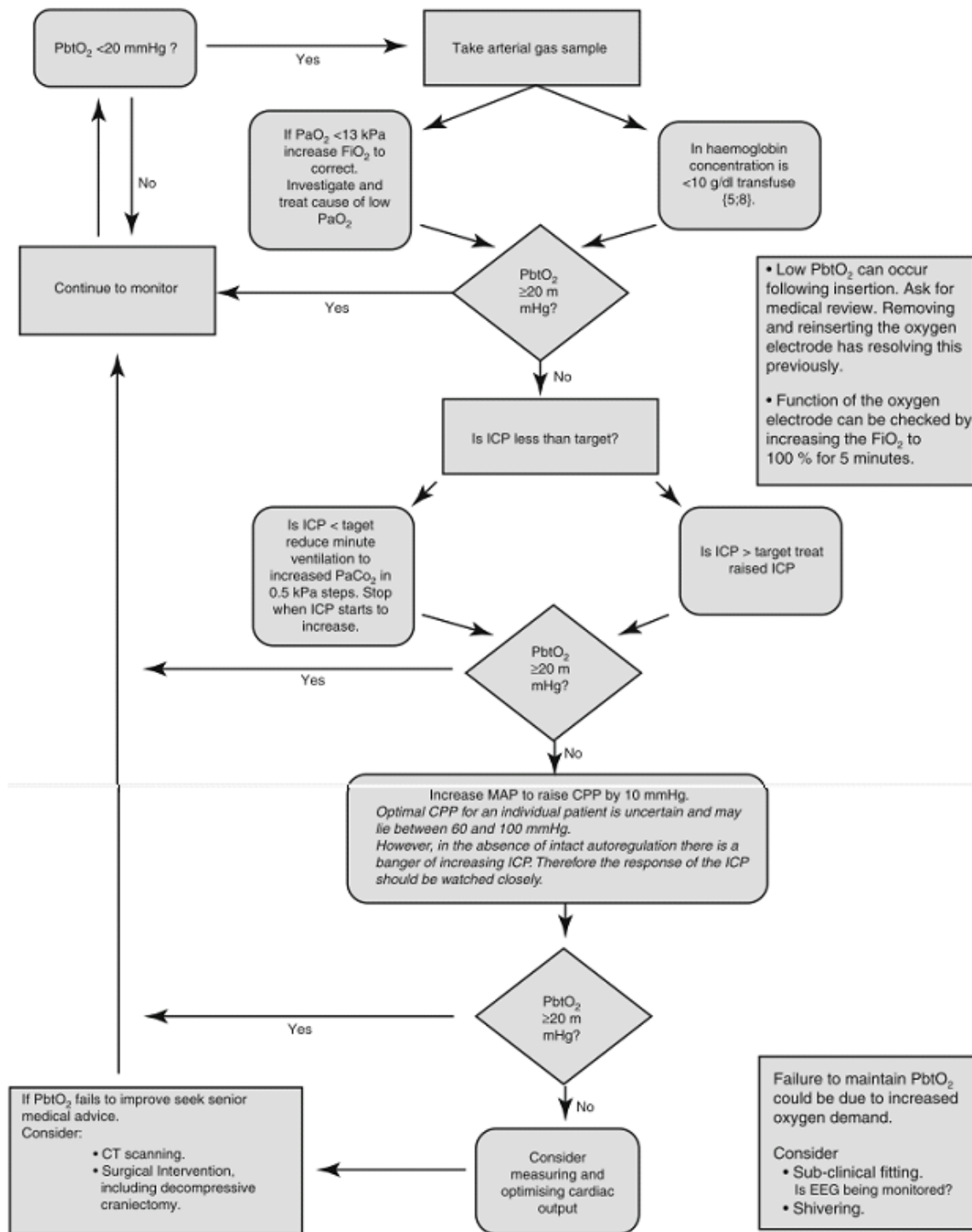
Frequently used therapy	Less frequently used therapy
Adjust ventilator parameters to increase PaO ₂	Ventriculostomy
Increase FiO ₂ (e.g. 50 to 60%)	Continuous or intermittent CSF drainage
Increase PEEP	Blood transfusion
Transient Normobaric Hyperoxia	Neuromuscular paralysis
100% FiO ₂	
Augment CPP	Pancuronium, vecuronium
Colloid bolus	Adjust ventilator rate
Neosynephrine, dopamine	Increase to lower PaCO ₂ (ICP)
Pharmacologic analgesia and sedation	Decrease to increase EtCO ₂ , paCO ₂
Propofol, versed, ativan	Pulmonary toilette and suction
Fentanyl, morphine	Pentothal (barbiturate burst suppression)
Head position or avoid turning, certain positions	Labetalol
ICP control	
Sedation, mannitol, IV lidocaine, HTS	
Insure temperature <38°C	
DC (or other cranial surgery)	

PbtO₂ therapy is targeted and occurs in a physiology based parallel process with ICP management. Therapies are titrated to effect and often occur in various combinations rather than single therapies. PaO₂ partial pressure of oxygen in arterial blood, FIO₂ fraction of inspired O₂, PEEP positive end-expiratory pressure, CPP cerebral perfusion pressure, ICP intracranial pressure, CSF cerebrospinal fluid, PaCO₂ partial pressure of carbon dioxide in blood, EtCO₂ end tidal carbon dioxide, HTS hypertonic saline, DC decompressive craniectomy

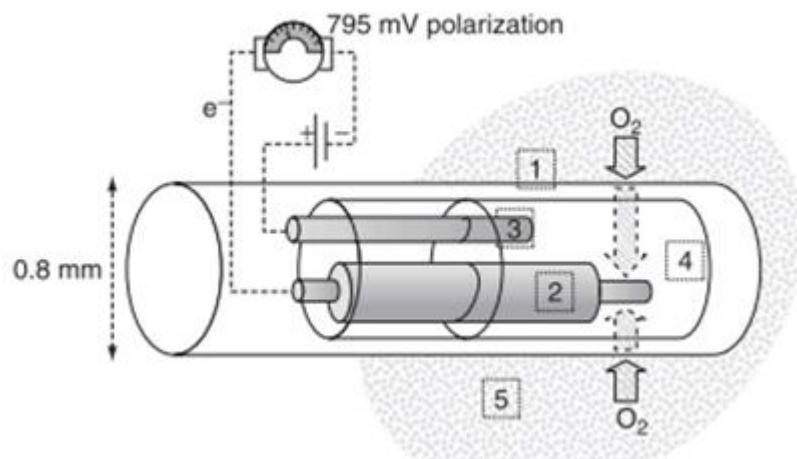
Tabell 2. Maloney-Wilensky et al. beskriver intervensjoner som kan utføres på en intensiv avdeling for å behandle lav pbtO₂. Venstre og høyre kolonne skilles respektivt på hvor hyppig behandlingsmetodene benyttes (9).



Figur 1. Alternativt forslag til behandlingsalgoritme for pasienter med alvorlig TBI hentet fra en retrospektiv studie fra 2010. Algoritmen tar for seg den generelle behandlingen av TBI basert på informasjon fra den nevrontensive overvåkingen og hvor spørsmål vedrørende MAP og ICP kommer først i algoritmen foran pbtO₂ (21).



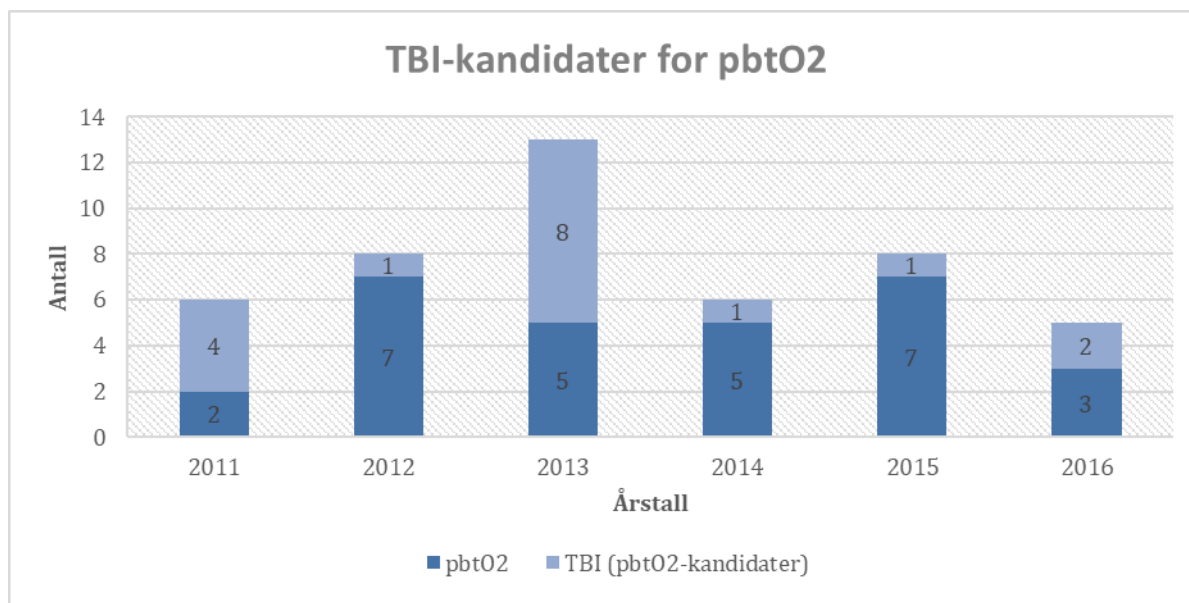
Figur 2 – Flytdiagram som viser hvordan man alternativt kan behandle lav pbtO₂ hos TBI-pasienter ved en neurointensiv enhet. Herunder beskrives fysiologiske endringer av blant annet PaO₂, PaCO₂, CPP, ICP og Hb (13).



Figur 3. Viser dypeste ende av en pbtO₂-probe av typen LICOX. I midten av skissen ses anode (3) og katode (2) omgitt av et elektrolyttkammer. O₂ i hvit substans vil treffe katoden og gi resultat i volt som måler grad av polarisering. Til slutt vil resultatet omdannes til en avlesbar oksygensaturasjon og betegnes da som pbtO₂ (7). Proben måler i tillegg til O₂ også temperatur og i noen tilfeller ICP (9).



Figur 4. Viser CT-Caput og en Neurotrend pbtO₂-probe plassert i hvit substans (pil). Oksygenmåleren er i dette tilfelle plassert i nærheten av ICP-måler som ses som et hvitt sirkulært punkt posteriomedialt for oksygenmåleren (7).



Figur 5 – Diagram med oversikt over antall TBI-pasienter som var kandidater for pbtO₂ fra 2011-2016 ved UNN-Tromsø. Diagrammet viser antall «TBI som var kandidat for pbtO₂» og antall som faktisk mottok pbtO₂. Årstall langs x-aksen og antall kandidater langs y-aksen. For 2013 ble det registrert flest pbtO₂-kandidater som ikke mottok slik monitorering.

Variabler for TBI-pasienter som var kandidat for pbtO₂: Tabell 3

Variabel	Benevnelse
TBI-kandidat for pbtO ₂	Ja/nei
Kjønn (mann/kvinne)	Mann = M, Kvinne = K
Alder	Hele tall
Årstall	Hele år
Implantasjon av pbtO ₂	Ja/nei
Skadetype/diagnose	Fri tekst
Multitraume	Ja/nei/NA
Nevrokirurgisk inngrep	NSCP-kode
GCS	3-15 eller NA
Pupilleendring	Ja/nei/NA
Fokal neurologiske utfall	Ja/nei/NA
Antall dager på intensiv	0 til over 100

Antall dager totalt på UNN-Tromsø	0 til over 100
Mortalitet	Ja/nei
Død i løpet av intensivoppholdet	Ja/nei/NA og årstall
Død i løpet av annet postopphold	Ja/nei/NA og årstall

Tabell 3 – Variabler som er registrert ved journalgjennomgang hos alle TBI-pasientene. Benevnelsene er vist til høyre i tabellen og beskriver hvordan variablene er registrert i Excel.

Variabler for TBI-pasienter som fikk implantert pbtO₂: Tabell 4

Variabel	Benevnelse
Komplikasjoner ved innleggelse av pbtO ₂	Ja/nei og type komplikasjon
Feilplassering av pbtO ₂	Ja/nei og type feilplassering
Pålitelig monitorering (vellykket inngrep)	Ja/nei/delvis/NA
Behandlingsmessig konsekvens	Ja/nei/delvis/NA

Tabell 4 – Variabler som er registrert ved journalgjennomgang hos TBI-pasientene som faktisk mottok pbtO₂.

Variabler	PbtO ₂ (n=29)	Uten PbtO ₂ (n=17)	p-verdi*	Statistisk test
Alder (median, 25-75 prosentil)	35	60	p = 0,046	KW og MW
Kjønn Mann Kvinne	19 10	16 1	p = 0,028	2x2 og kji-kvadrat, Fisher's Exact **
Multitraume Ja Nei NA	17 11 1	11 6	p = 0,715	2x2 og kji-kvadrat
Pupilleendring Ja Nei NA	13 15 1	6 11	p = 0,565	2x2 og kji-kvadrat
GCS (3-15) Lett-Moderat Alvorlig (≤8) NA	5 20 4	5 12	p = 0,214	2x2 og kji-kvadrat
Fokal nevrologiske utfall Ja Nei NA	13 11 5	6 2 9	p = 0,026	2x2 og kji-kvadrat
Liggedøgn totalt (median, 25-75 prosentil) NA	52	34 2	p = 0,090	KW og MW
Liggedøgn intensiv (median, 25-75 prosentil)	9	11	p = 0,113	KW og MW
Mortalitet Ja Nei	3 26	4 13	p = 0,216	Fisher's Exact**
Prosedyrekode AAA40 AAA27 AAF02	18 8 3	0 14 3	p < 0,001	2x3 og kji-kvadrat

Tabell 5 – Oversikt over variabler som er analysert og en sammenligning av TBI-pasienter med og uten pbtO₂.

Nullhypotesen er forkastet i tilfellene med manglende samvariasjon. *p<0,05 ble regnet som statistisk signifikant.

** Fisher's Exact test er benyttet når > 1/5 av rutene i 2x2 tabellen hadde forventede verdier < 5.

KM = Kruskal Wallis test. MW = Mann Whitney's test. 2 x2 og 2x3 representerer aktuelle tabeller som er benyttet ved statistisk analyse.

TBI	Multitraume	GCS	Pupilleendringer	FNU ³	Liggedøgn ⁴	Antall Døde	Totalt
Fikk pbtO ₂	17	6,8*	13	13	36* 9: > 100	3	29 (63%)
Ikke pbtO ₂	11	7,2*	6	6	37* 1: > 100	4	17 (27%)

Tabell 6 - Grov sammenligning mellom TBI-pasienter som mottok og ikke mottok pbtO₂.

*Resultatene er gjennomsnittlige beregninger ut i fra n=46.

Årstall	Antall kandidater	Antall pbtO ₂	Vellykkede	Behandlingsmessig konsekvens	Mortalitet
2011	6	2	2	1	1
2012	8	7	6	5	0
2013	13	5	5	2	4
2014	6	5	5	2	0
2015	8	7	3	1	2
2016	5	3	1	1	0
Totalt	46	29	22	12	7

Tabell 7 - TBI-pasienter i perioden 2011-2016 som fikk implantert pbtO₂ og dem som var kandidat for monitorering. Herunder vises antall kandidater, antall prober som faktisk ble implantert, hvor mange som var vellykkede, om behandlingen hadde konsekvens for pasientforløpet og antall døde for de respektive årene.

Tiltak	Dødsfall	Ingen dødsfall	Totalt
Ikke pbtO ₂	4	13	17
PbtO ₂	3	26	29
Totalt	7	39	46

Tabell 8 - 2 x 2- tabell med oversikt over mortaliteten blant TBI- pasientene med og uten pbtO₂-måler. Eksponert gruppe er definert som TBI-pasienter uten pbtO₂. RR= 2,28 og p=0,216.

³ FNU = Fokal nevrologiske utfall

⁴ Gjennomsnittlig liggedøgn totalt

TBI med pbtO ₂	Feilplassering	Komplikasjoner	Vellykket	Behandlingsmessig ⁵ konsekvens	Total
GCS ≤8	4	2	13	8	20
Liggedøgn intensiv ≥ 10	2	2	9	8	13
Antall døde	0	0	3	1	3
Total	4	2	19	12	29

Tabell 9 - Oversikt over TBI-pasienter med ptO₂ og noen av studiens effektvariabler samt. effektmål for de ulike variablene. Tabellen er ment som en oversikt hvor to og to variabler kan sammenlignes. Totalt er det opplistet 29 TBI-pasienter med oksygenmåler.

10.2 Forkortelser

ARR: Absolutt risikoreduksjon

Atm: Atmosfære

AVDO₂: Arteriojugulære forskjeller i oksygen

BT: Blodtrykk

CBF: Cerebralt blodfløde (Cerebral blood flow)

CMRO₂: Cerebral metabolsk oksygenratio (Cerebral metabolic rate of oxygen)

CPP: Cerebralt perfusjonstrykk (Cerebral perfussion pressure)

CSF: Cerebrospinalvæske

CT: Computertomografi

CVP: Sentralt venetrykk (Central venous pressure)

DAI: Diffus aksonal skade (Diffuse axonal injury)

DC: Dekompressiv kraniektomi

DIPS: Distribuert Informasjons- og Pasientdatasystem i Sykehus

DVT: Dyp venetrombose

EEG: Elektroencefalogram

⁵ Endret nevrontesiv behandlingsstrategi som en konsekvens av pbtO₂-probens verdier.

EtCO₂: Endetidal karbondioksid

FiO₂: Fraksjon av inspirert oksygen

FNU: Fokal nevrologiske utfall

GCS: Glasgow coma scale

GOS: Glasgow outcome scale

Hb: Hemoglobin

HR: Hjerterefrekvens (Heart rate)

IBM SPSS: International Business Machines Statistical Package for the Social Sciences

ICP: Intrakranielt trykk (Intracranial pressure)

IVH: Intraventrikulær blødning

KW: Kruskal Wallis test (statistikk)

LMWH: Lav molekylært vektet heparin (Low molecular weight heparin)

MAP: Middel arterietrykk (Mean arterial pressure)

mm Hg: millimeter kvikksølv

MR: Magnetresonanstomografi

MW: Mann Whitney's test (Statistikk)

NaCl: Natriumklorid

NCSP: NOMESKO klassifisering av kirurgiske prosedyrer

NNT: Number Needed to Treat

O₂: Oksygen

Outcome: Utfallet av en hendelse / konsekvens (i oppgaven: mortalitet, liggetid og GOS)

PaCO₂: Partialtrykk av karbondioksid i arterielt blod

PbtO₂: Partialtrykk av oksygen i hjernevevet

pCO₂: Blodets gasstrykk av karbondioksid

PEEP: Positivt endeekspiratorisk trykk (Positive end expiratory pressure)

pH: pondus Hydrogenii, latin (surhetsgrad)

PiCCO: Invasiv hemodynamisk overvåking med arterietrykkurve og termodilusjonsmåling (Pulse index Continuous Cardiac Output)

SAB: Subaraknoidal blødning

SaO₂: Blodets oksygenmetning

SBT: Systolisk blodtrykk

SD: Standardavvik (Standard deviation) (statistikk)

SDH: Subduralt hematom

SjVO₂: Jugulær venesaturasjon

TBI: Traumatisk hjerneskade (Traumatic Brain Injury)

UNN: Universitetssykehuset i Nord-Norge

10.3 Kunnskapsevaluering (GRADE): Sammendrag av utvalgte artikler

Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) er en metode for å evaluere kunnskap (40). Dokumentasjonens kvalitet og anbefalingenes styrke vurderes. Kvaliteten ved studiene graderes fra høy til svært lav avhengig av hvor stor grad man har tillit til resultatene. Studiedesign spiller også en sentral rolle for utfallet av graderingen. Studier vurdert i denne oppgaven har fulgt GRADE-prinsipper vedrørende opp- og nedgradering. Nedgraderingen baserer seg på studiekvaliteten (planlegging, utførelse, metode, frafall og biasrisiko), konsistens mellom studiene (homogen/ heterogen), direktehet (sammenliknbarhet og representativt populasjonsutvalg), presisjon (resultater, datatilgjengelighet og studiestørrelse) og rapporteringsskjevheter (resultater som publiseres og interessekonflikter). Oppgraderingen er kun brukt dersom studien/oversikten ikke allerede er nedgradert. Herunder er det lagt vekt på om det er sterke assosiasjoner/sammenhenger (skyldes sannsynligvis ikke tilfeldigheter), dose-responseeffekt og forvekslingsfaktorer (konfundere) (40, 41). Ved å bruke GRADE kan også utfallsmål vurderes eksplisitt samtidig som man har kriterier for hvordan kunnskap skal evalueres. En slik metode kan dermed være til hjelp med å vurdere om man kan stole på resultater ved ulike studier og oversikter (40). Resultatene styrke graderes for å undersøke om det «gjør mer nytte enn skade å følge anbefalingene» (41). Artiklene som er valgt besto av enkeltstudier og systematiske oversikter. Dette betyr at dokumentasjonsgrunnlaget og graderingen er basert på ulikt antall studier.

Det stilles krav til minimum fem hovedartikler i referanselisten. Kunnskapsevalueringen er fremhevet ved masteroppgavens innlevering og studenten har selv tatt stilling til hvor stor grad antall artikler skal overskride minimumskravet. Hvilke hovedartikler dette gjaldt er det medisinstudenten selv som har vedtatt. Under følger en oversikt over fem studier/oversikter som er forsøkt gradert ved hjelp av GRADE. Herunder må det nevnes at metoden kan skape vanskeligheter med å dokumentere begrunnelsene for alle vurderinger (40). Samtidig kan det stilles spørsmål ved om undertegnede har tilstrekkelig metodekompetanse til å gjennomføre en slik gradering av kunnskap og om en slik evaluering vil ha betydning for masteroppgavens endepunkter. Under følger sammendragene.

<p>Referanse: Narotam PK, Morrison JF, Nathoo N. Brain tissue oxygen monitoring in traumatic brain injury and major trauma: outcome analysis of a brain tissue oxygen-directed therapy. J Neurosurg 2009; 111: 672-82. 11</p>	
<p>Formål</p> <p>Erfaringer og effekt av PbtO₂ som ledd i monitoring og behandling av TBI pasienter og sammenlignbare PbtO₂ med standard ICP/ICP/ CPP.</p>	<p>Materiale og metode</p> <p>Data som sammenlignes: N=139. Traumepas + TBI. PbtO₂ N=41. Traumepas + TBI. ICP/ICP/ CPP TBI grupperes etter skade og GCS pasienter og sammenlignes etter standard lokal protokoll Licox implantert (PbtO₂, ICP, temp)</p> <p>Konklusjon</p> <p>6 mnd. klinisk utfall baseres på GOS (Glasgow Outcome Scale) Outcome for PbtO₂-protokoll og ICP/ICP-protokoll sammenlignes og mtp. Demografi, billeddiagnostikk, alvorlighetsgrad og klinikk. Scores/stemer: GCS, ISS, RTS og probability of survival.</p> <p>PbtO₂ < 20 mm Hg beh. terskel. PbtO₂ protokoll: - ICP, CPP. hyperoksygenering, trippel-H: hypervolem, hypertensjon og hemodilusjon, hemoglobin og vasodilaterende.</p> <p>USA</p> <p>Land</p> <p>Ar data innsamling</p> <p>1998-2006</p>
<p>Resultater</p> <p>Pasienter med PbtO₂:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beh. respons: 44 % økning gjennomsnitt PbtO₂ - CPP og ICP ikke signifikant årsaksfaktor for cer. ødem - CPP, ICP og PbtO₂ korrelerer ikke. - Initialfase og 2 h: Lav PbtO₂ ikke påvirke 6 mnd GOS - 24 h: Økt ICP signif. assos. med lav PbtO₂ som igjen ga cerebral iskemi. Variasjon i PbtO₂ kun styrt 3,4 % av ICP/ICP/ CPP. - ICP > 20 mm Hg synker fra 30 % til 16 % etter 48 h. - Lav respons tid, < 2 h, betydning for utfall. 2 h PbtO₂-måling sterkest prediktiv variabel. - Lav PbtO₂ for alvorlig TBI og store traumer. Økt risiko for dårlig utfall når målt 2, 24 og 48 h. - Gjennomsnitt GOS 3,55 ±1,75 <p>Pasienter med ICP/ICP-protokoll fra 1998-2000:</p> <ul style="list-style-type: none"> - GOS 4 og 5 respektive OR=2,27 og 4,14 2,27 -4,14 ganger høyere risiko for økt GOS ved PbtO₂. - Gjennomsnitt GOS 2,71 ±1,65 <p>Pasienter med implantert PbtO₂ signifikant forbedret 6 mnd outcome GOS, p < 0,01, sammenlignet ICP/ICP/ CPP. RR for mortalitet ved TBI redusert med 37 % for PbtO₂. ICP < 15, CPP > 75 og PbtO₂ > 25: Bra outcome. Sterk assosiasjon mellom cer. iskemi og neurologisk outcome TBI-pas. høyere risiko for cer. iskemi første 48 h. Vang ICP > 20 mm Hg og lav CPP signif. viktige for outcome Både alvorlig og ikke alvorlig TBI presenteres initialt med lav PbtO₂.</p>	<p>Design: Kohortestudie</p> <p>Dokumentasjonsnivå: II arb</p> <p>Grade: Lav</p> <p>Diskusjon/kommentarer</p> <p>Sjekkliste:</p> <p>Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? JA.</p> <p>Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Usikkert.</p> <p>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? JA.</p> <p>Var studien prospektiv? JA.</p> <p>Ble eksposisjon og utfall målt likt og på tilfelle i de to gruppene? JA.</p> <p>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? JA.</p> <p>Er det utført frafallsanalyser? Til en viss grad, se tabeller.</p> <p>Var oppfølgingsstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? JA, etter som den kritiske perioden er de første 48 timene. Er det tatt hensyn til viktige konfundrende faktorer i design/gjennomføring? NEI. F. eks. CT-bilde som risikofaktor for lav PbtO₂, og økt ICP og komplikasjoner som følger slik bruk av tid. Samtidig CT og kirurgisk korreksjon før Licox implant.</p> <p>Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? NEI.</p> <p>Svake: Få ekskluderte pasienter.</p> <p>Svakhet: Mangler randomisering. Traumemekanisme prediktiv variabel/Bias: (morbid, skuddskade, sjokk og fikserte pupiller), PbtO₂- pas hadde lavere initial GCS, høyere ISS og lavere RTS, p-verdi <0,05-<0,001.</p> <p>20 % av dødsfall ble attribuert av andre multitraumer enn cerebrale.</p>

GRADE-1: Sammendrag av Narotam PK, Morrison JF, Nathoo N. Brain tissue oxygen monitoring in traumatic brain injury and major trauma: outcome analysis of a brain tissue oxygen-directed therapy. J Neurosurg 2009; 111: 672-82. (15).

<p>Referanse: Rhodes JK, Chandrasekaran S, Andrews PJ. Early Changes in Brain Oxygen Tension May Predict Outcome Following Severe Traumatic Brain Injury. Acta Neurochir Suppl 2016; 122: 9-16.</p>		<p>Design: Observasjonsstudie</p>	
<p>Formål</p>		<p>Dokumentasjonsnivå III</p>	
<p>Materiale og metode</p>		<p>Grade: Lav</p>	
<p>Undersøke om registrering av pbtO₂ første 24 h for TBI pasienter kan relateres til utfall</p>		<p>Diskusjon/kommentarer</p>	
<p>Konklusjon</p> <p>PbtO₂ økte over 24 h og de ulike verdiene var ikke total hypoksi. Signifikant assosiasjon mellom økt pbtO₂ og overlevelse. Cerebral hypoksi vanlig tross normal ICP og CPP.</p>		<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? JA. • Var det sikret at utvalget ikke var selektert? JA. • Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? JA. • Er svarprosenten høy nok? NEI. • Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdom? NEI. • Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunktene? NEI. • Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere/validere endepunktene? JA. • Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktors fordeling beskrevet? • Var registreringen av data prospektiv? JA. <p>Svårhet</p> <p>3 feilplasseringer av probe. Total tid av pbtO₂ <20 viste ingen forskjell mellom overlevende og ikke-overlevende. N=25, få pasienter.</p>	
<p>Land</p> <p>Skottland</p>		<p>Første 5 dager: Ingen signif. forskjell i medianlengde med pbtO₂ <20 for overlevende og ikke-overlevende.</p>	
<p>Ar data innsamling</p> <p>2010-2012</p>		<p>Første 5 dager: Ingen signif. forskjell i medianlengde med pbtO₂ <20 for overlevende og ikke-overlevende.</p>	
<p>Statistisk analyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Spearman - Korrelasjonskoeffisienter - 25 og 75-persentil - Mann-Whitney rank sum (uparret data) - Wilcoxon rank test (parret data) - Kruskal Wallis test (multiple grupper) - Data med gjennomsnitt ±SEM og sammenlignet med t-test eller ANOVA. 		<p>Signifikant økning av pbtO₂ og overlevelse: 17 pas. Konsistent økning av pbtO₂ over tid: 13 pas. CC ≥0,5 for alle overlevende.</p> <p>Variasjon av pbtO₂ over tid for alle pasientene med spearman: Korrelasjon hos 22 av 25 pas. 13 pas. med økende pbtO₂ med tiden CC ≥0,5, p<0,005, 100% overlevelse. CC≤0,5: 8 overlevende og 4 ikke-overlevende, p < 0,005. Dette ga signif. overlevelse blant pas med CC ≥0,5 for pbtO₂ over tid, p= 0,039. 18 pas. som overlevde: CC ≥0,5 eller lav total hypoksisisk tid, p=0,003.</p>	
<p>Rapporteres:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PbtO₂ første 24 h, herunder i starten og mot slutten, 2 verdier. Mål: ≥20 mm Hg. - < 20 mm Hg: Hypoksisisk 		<p>N = 30 TBI med ICP, men 5 ekskludert pga. 1 feil, 1 dødstrill innen 2 første h og 3 feilplasseringer. N= 25.</p> <p>Første 4 h: 47,4% pas pbtO₂ < 20 når CPP≥70 og ICP > 20. 37,5% pas. pbtO₂ < 20 når CPP≥80 og ICP >20.</p> <p>Ila. 24 h. pbtO₂ økte jevnt, herunder: PbtO₂ gjennomsnitt: - Ila. første time: 17,4 mm Hg - Siste time: 24,7 mm Hg P = 0,002.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 68 % av pasientene fikk økt pbtO₂, 100 % overlev. - 4 % av pasientene ingen forandring pbtO₂ - 28 % av pasientene fallt i pbtO₂ <p>Dette ga økt overlevelse blant dem som hadde økende pbtO₂ mellom første og siste time vs dem som fallt/hadde uendret verdi, p= 0,006.</p>	
<p>Inklusjon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TBI til intensiv - Intubert og sedert - ICP 		<p>Fast behandlingsalgoritme ble fulgt dersom målinger var avvikende.</p>	
<p>Ekskludert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Første 2 h av monitorering 		<p>Tilleggsfaktorer ble kontrollert: - PaCO₂, CPP ≥60, MAP, ICP ≤20, temp, pas. vitalia</p>	

GRADE-2: Sammendrag av Rhodes JK, Chandrasekaran S, Andrews PJ. Early Changes in Brain Oxygen Tension May Predict Outcome Following Severe Traumatic Brain Injury. Acta Neurochir Suppl 2016; 122: 9-16. (13).

Referanse: De Georgia MA. Brain Tissue Oxygen Monitoring in Neurocritical Care. J Intensive Care Med 2015; 30: 473-83.

Formål		Materiale og metode		Resultater		Design: Oversiktsartikkel			
Skape oversikt over artikler som omhandler overvåking og monitorering av hjemmens oksygenforbruk og behov.		Fysiologi: CMRO ₂ ; økt behov for glukose og oksygen. O ₂ = CBF x arterielt oksygen O ₂ arterielt blod= (1,34 x Hb x SaO ₂) + (0,0031 x PaO ₂). Diffusjonsrate av oksygen over cellen er avh. av forskjell i partialtrykk oksygen. Under hjerneskade vil det oppstå en barriere for diffusjon. O ₂ -tilbud også regulert av forandringer i åreradius og samhandling mellom AV-shunt mellom venyer, arterioler og kapillærnettverk. PbtO ₂ : 20-35 mm Hg. Terskelverdi for iskemi er ikke kjent, men i litteratur 10-19 mm Hg og 10-15 mm Hg ved PET. < 5 mm Hg assosiert med celledød.		Viktigste ved neurointensivbehandling er å opprettholde CBF og oksygenleveranse til vev. For å forhindre sekundær hjerneskade: PbtO ₂ reflekterer oksygentilbud og etterspørsel. Hos pasienter med hjerneskade er hypoksi assosiert med dårligere utfall. For å øke pbtO ₂ kan man f.eks. øke CBF eller arterielt oksygen. Øke oksygentilbudet til hjernen: Øke CBF (øke CPP ved øke MAP eller senke ICP med dekompressiv kraniektomi eller barbitrater, dilatere årene), og/eller øke arterielt oksygen (øke Hb og/eller PaO ₂). CBF: Øke MAP/ CPP med vasopressor. Dette kan fungere fint ved inntakt autoregulering. Når autoreguleringen ikke er inntakt: CBF og pbtO ₂ korrelerer med BT og CPP, for eksempel øke FiO ₂ .		Meixensberger et al. GOS 6 mnd bedre for pbtO ₂ (65%) enn for ICP/ CPP (34%), men p=0,27. Ikke signifikant. Stafel et al. viste at pasienter hadde redusert letalitet ved pbtO ₂ -terapi, p=0,05. Narotam et al. Visste reduksjon i letalitet for pbtO ₂ pasienter vs. ICP/ CPP og GOS høyere. Green et al. viste ingen bedring i letalitet for pbtO ₂ og verre utfall for disse. Adamiades et al. fant ikke forskjell GOS 6 mnd for ICP/ CPP sammenlignet pbtO ₂ . Randomiserte kliniske studier sammenligner bruken av pbtO ₂ med ICP og CPP-relatert terapi. Disse studiene har vist ulike resultater. For å gi noen sikre svar mhp pbtO ₂ evidens og bruk i klinisk praksis, er det behov for flere prospektive randomiserte kliniske forsøk.		Hjemtehypoksi og utfall: TBI – systematisk oversikt 3 observasjonsstudier. Fant hypoksi, < 10 hos 47 %, 71 % av disse døde, mens 43 % uten hypoksi døde, OR = 4,0. 55 % dårligere utfall etter 6 mnd hos pas med hypoksi sammenlignet med 24 % uten hypoksi. OR=4,6. Eksakt årsakssammenheng mellom lav pbtO ₂ og dårlig utfall ikke kjent. Allikevel har pasienter med dårlig utfall og lav oksygen vist høy ICP og lav CPP. ICP alene og pbtO ₂ alene assosiert med dårligere utfall, mens lav CPP assosiert med dårlig utfall kun ved lav pbtO ₂ . Normal ICP og CPP ekskluderte ikke hypoksi.	
Konklusjon		Kontinuerlig pbtO ₂ -måling skaper mulighet for å forstå kompleks hjemmefysiologi i håp om å optimalisere behandlingen og forhåpentligvis forbedre utfallet for TBI-pasienter							
Land		USA							
Ar data innsamling		2013-2014							
		<p>Probe FDA godkjent 2001. Licox plassert ca. 3,5 cm under dura og aktiv sensor 2,5 till 3 cm under dura i frontal hvit substans. For TBI: Licox plasseres i uskadet vev sett på CT. Ved diffus skade: Licox i ikke-dominant hemisfære. Hos SAB: Licox ved siden av rupturt aneurisme eller side hvor hematom er tykkest.</p>		<p>Reaksjon temperaturavhengig. Elektroner går fra anode til katode og prod vann. Rate elektroner er proporsjonal med O₂ og strøm er konvertert til partialtrykk oksygen. Reaksjon temperaturavhengig. Probe FDA godkjent 2001. Licox plassert ca. 3,5 cm under dura og aktiv sensor 2,5 till 3 cm under dura i frontal hvit substans. For TBI: Licox plasseres i uskadet vev sett på CT. Ved diffus skade: Licox i ikke-dominant hemisfære. Hos SAB: Licox ved siden av rupturt aneurisme eller side hvor hematom er tykkest.</p>		<p>Styrke Stort kilderegister Tolker data kritisk Ingen interessekonflikter</p> <p>Svakhet Behov for flere prospektive studier Behov for flere randomiserte forsøk Behov for mer kunnskap om feltet</p>			
				<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> Er formålet med oversikten klart formulert (pop, intervensjon, utfall)? Ja. Søkte forfatterne etter relevante type studier? Ja. Er det sannsynlig at viktige og relevante enkeltstudier er funnet? Ja. Er kvaliteten på de inkluderte studiene tilstrekkelig vurdert? Usikkert Dersom resultater fra de inkluderte studiene er kombinert i en metaanalyse, var dette fornuftig/forsvarlig? Er hovedkonklusjonen forståelig? Ja. Kan resultatene overføres til praksis? Nei. Ble alle viktige utfallsmål vurdert? Usikkert. Er fordeler verdt ulemper og kostnader? Ja. 					

GRADE-3: Sammen drag av De Georgia MA. Brain Tissue Oxygen Monitoring in Neurocritical Care. J Intensive Care Med 2015; 30: 473-83. (10).

Referanse: Stiefel MF, Spiotta A, Gracias VH, et al. Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. J Neurosurg 2005; 103: 805-11.		Design: Kohortestudie
		Dokumentasjonsnivå
		Grade: III/IIb
		Grade: Lav+
Formål	Materiale og metode	Resultater
ICP/CPP-regime vil ikke alltid forhindre cerebral iskemri. Derav se om pbtO ₂ i beh av TBI var assosiert med forbedret utfall blant disse pasientene.	Alvorlig TBI (GCS<8) Level I traumesenter i en prospektiv studie. Gr. 1: ICP og PbtO ₂ n = 28 Gr. 2: ICP/CPP, n = 25 Sammenlignet og matchet for alder, patologi, GCS<8 og ISS≥16.	Glennomsnitt ICP og CPP var likt i begge grupper Ingen forskjell i glennomsnitt maksimal ICP, glennomsnitt minimal CPP og økning i ICP > 20 og minking i CPP < 60 mellom gruppene Gr. 1: 3 pasienter med pbtO ₂ opplevde intrakraniell hypertensjon, beh med barbiturat og DC. Glennomsnitt PbtO ₂ 34,7 +/- 12,3 mm Hg. 142 ep. pbtO ₂ < 25 mm Hg og 35 ep. iskemri < 15 mm Hg. Hypokisk ep. < 15 mm Hg mer frekvent hos dem som døde, p = 0,007. Varigheten av lav pbtO ₂ var lengre hos dem som døde enn dem som overlevde, p = 0,04. Gr. 2: 1 pasient krevde barbiturat for å holde ICP nede.
Konklusjon Det er kritisk å sammenligne pbtO ₂ med ICP alene. PbtO ₂ kan bidra til å bedre forstå endepunktene ved behandling med CPP-regime. Bruk av multimodal monitoring, pbtO ₂ og ICP og terapi rettet mot O ₂ -nivå, kan assosieres med redusert mortalitet etter TBI.	Monitor: frontal lobe, friskt hjernevev på skadet side. CT-kontroll. Tid: 72 timer, unntak ved død. Gr. 1 og 2 fikk lik behandling, unntak gr. 1: pbtO ₂ hvorav øke CPP, FIO ₂ , metabolsk korrigering og transfusjoner. CT dersom ikke økt pbtO ₂ ved behandling DC dersom pbtO ₂ ≤20 lengre enn 15 min	Gr. 1 PbtO ₂ mortalitetsrate: 25 %, p < 0,05. 0 % krevde hjemmebehandling og ble skrevet ut til rehab.senter eller hjem. Gr.2 ICP/CPP mortalitetsrate: 44 %, 17 % krevde videre behandling/ hjemmebehandling.
USA		
Land		
Ar data innsamling 2000-2002	Behandlingsmål begge grupper: ICP < 20 mm Hg og CPP > 60 mm Hg Gr.1: PbtO ₂ > 25 mm Hg	
	Data gr. 1 og 2: dager med monitoring, max ICP, gj.sn. ICP, ant. ICP > 20, min. CPP, gj.sn. min. CPP, ant. CPP < 60. Data gr. 1: PbtO ₂ , gj.sn., ep < 25, iskemri < 15. Mortalitet analysert. Statistikk: Gj.sn med SD. Kruskal-Wallis nonparam, t-test, kjø, mann whitney. Stat signif. p<0,05.	
		Sjekkliste: Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Usikkert. Var studien prospektiv? Ja Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Ja Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Nei. Er det utført frafalsanalyser? Ja. Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja. Er det tatt hensyn til viktige konfundierende faktorer i design/glennomføring? Nei. Er den som vurderer resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Ja.
	Syrke Etisk trygt Subjektene matches Kan standardisere kriterier og vurdering av utfall Lettere og billigere enn RCT Tatt hensyn til bias for pbtO ₂ . Svakhet Vanskelig med blindet forsøk Ingen randomisering Stort antall pas. og/eller lengre oppfølging nødvendig	

Grade-4: Sammen drag av Stiefel MF, Spiotta A, Gracias VH, et al. Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. J Neurosurg 2005; 103: 805-11. (14).

<p>Referanse: Sun H, Zheng M, Wang Y, et al. Brain tissue partial pressure of oxygen predicts the outcome of severe traumatic brain injury under mild hypothermia treatment. Neuropsychiatr Dis Treat 2016; 12: 2125-9.</p>		<p>Design: Pasientserier/kohorte</p>
<p>Dokumentasjonsnivå</p>		<p>III</p>
<p>Grade:</p>		<p>Lav</p>
<p>Diskusjon/kommentarer</p>		
<p>Formål</p> <p>Efterforske klinisk signifikans og forandringer ved pbtO2 ved bruk av mild hypotermi behandling (MHT) for TBI-pasienter</p>	<p>Materiale og metode</p> <p>N= 68 TBI som fikk MHT og pbtO2</p> <p>Inklusjon: TBI aug 2010- sept 2011 + MHT + GCS ≥ 8 + < 3 timer siden ulykke.</p> <p>Ekklusjon: Store skade, f.eks. lunge, abdomen, arytmi, koronar sykdom, D/A</p>	<p>Resultater</p> <p>PbtO2 og ICP negativt lineært korrelert</p> <p>PbtO2 og SJVO2 / CPP positivt lineært korrelert, 24 h etter MHT, $p < 0,05$.</p> <p>Pasienter med lav pbtO2: <ul style="list-style-type: none"> - < 10 mm Hg < 10 min: n = 56. - 67,6 % lav etter fått MHT. </p> <p>Andel TBI-pas med verdier under gjennomsnittsverdi etter MHT: <ul style="list-style-type: none"> - pbtO2: 46, 67,6 % - SJVO2: 21, 30,9 % </p> <p>PbtO2 – prognostisk faktor for TBI: <ul style="list-style-type: none"> - Gr.A n = 46, pbtO2 ≤ 10 (8 døde, 5 veg) - Gr. B n = 22, pbtO2 > 10 (null døde, null veg) - Lav pbtO2, assos med dårlig utfall, $p < 0,01$. </p> <p>Målinger alle variabler: 72 h per pas, 4 ganger per time. PbtO2 og SJVO2: 7 dager. Klinisk utfall vurdert ved: <ul style="list-style-type: none"> - GCS </p> <p>Korrelasjon mellom variabler bestemt for å finne ut hva MHT hadde å si for hjerne O2.</p> <p>Statistikk: SPSS 13.0. Kategorisk Kji-square, Variasjonsanalyse Rank-sum test og p signifi < 0,05.</p>
<p>Konklusjon</p> <p>Kontinuerlig pbtO2 kan ev. introduseres for å evaluere cerebralt oksygenivå og metabolisme i hjernen. Kan være et endret klinisk behandling og predikere utfallet. Lav pbtO2 assos. Med dårlig utfall for TBI.</p>	<p>Land</p> <p>Kina</p>	
<p>Ar data innsamling</p> <p>2010-2011</p>		
<p>Svakhet</p> <p>Har mest sans, ekskludert mange multitraumepas og andre kroniske syke – mistillitt til direktet og rapporteringsskyevhet.</p> <p>PbtO2 probe vansker med helhetlig vurdering av hjerne O2 pga. lokal plassering og begrenset topografi.</p> <p>PbtO2 kan være lav samtidig som SJVO2 er normal.</p> <p>Ingen randomisering eller blindet.</p> <p>Uklart studiedesign.</p>		

GRADE-5: Sammendrag av Sun H, Zheng M, Wang Y, et al. Brain tissue partial pressure of oxygen predicts the outcome of severe traumatic brain injury under mild hypothermia treatment. Neuropsychiatr Dis Treat 2016; 12: 2125-9. (12).

10.4 Frekvenstabeller og deskriptiv statistisk analyse

PbtO₂ med respektive årstall

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	2011	6	13,0	13,0	13,0
	2012	8	17,4	17,4	30,4
	2013	13	28,3	28,3	58,7
	2014	6	13,0	13,0	71,7
	2015	8	17,4	17,4	89,1
	2016	5	10,9	10,9	100,0
	Total	46	100,0	100,0	

Tabell 10 – Oversikt over antall pbtO₂ som er implantert hos TBI-pasienter ved UNN fra 01.01.2011-31.12.2016.

Prosedyrekode og PbtO₂ Krysstabell

Count

Prosedyrekode		PbtO ₂		Total
		Uten PbtO ₂	PbtO ₂	
AAA40	AAA40	0	18	18
	AAA27	14	8	22
	AAAF02	3	3	6
Total		17	29	46

Tabell 11 – Oversikt over hvordan prosedyrekoder er blitt registrert for TBI-pasienter med og uten pbtO₂

PbtO2		Skader				
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent	
Ja	Valid	DAI	1	3,4	3,4	3,4
		Hodeskade	10	34,5	34,5	37,9
		Multitraume	11	37,9	37,9	75,9
		Multitraume	2	6,9	6,9	82,8
		SDH	4	13,8	13,8	96,6
		Skallebasisfraktur	1	3,4	3,4	100,0
		Total	29	100,0	100,0	
Nei	Valid	DAI	2	11,8	11,8	11,8
		Hodeskade	2	11,8	11,8	23,5
		Multitraume	9	52,9	52,9	76,5
		Multitraume	1	5,9	5,9	82,4
		SAB	1	5,9	5,9	88,2
		SDH	2	11,8	11,8	100,0
		Total	17	100,0	100,0	

Tabell 12 – Liste over ulike skader for TBI-pasienter med og uten pbtO2. Enkelte spesifikasjoner ved skademekanismer og sekundære skader er ikke inkludert med hensyn til tabellens størrelse.

10.5 Oversikt over det totale datagrunnlaget

Kjenn	Alder	PreO2	Vellykkt/	Komplikasjon	Feilplassering	Skade	Diagnose	Multitraume	Prosedyr	Imngrep	GCS	Pupillendring	FNiU	Behandling endret	LDI	LDI	Deid	Dps	Dpi	Ar	
1	M	71 Ja	Ja	Nei	Nei	Multitral, Multitraum	Ja	Nei	AAAA0	AAAA0 AAU	3 Nei	Ja	Ja FIO2 økt + CPP	3	2					2012	
2	M	48 Ja	Ja	Nei	Nei	Hodesta SDH	Ja	Nei	AAAA0	AAAD05 AAU	7 Ja	Ja	Nei	4	4					2012	
3	M	60 Ja	Ja	Nei	Nei	Hodesta Multitraum	Ja	Nei	AAAA0	AAA27 AAU	5 Ja	Ja	Nei	5	5					2012	
4	M	75 Ja	Ja	Nei	Nei	Hodesta SDH	Ja	Nei	AAAA0	AAAD05 AAU	3 Nei	Nei	Nei	6	6			Ja		2015	
5	M	32 Ja	Ja	Nei	Nei	Hodesta Hodestade	Ja	Nei	AAAA0	AAAA0 AAU	10 Nei	Ja	Ja CPP og FIO2	7	7					2014	
6	M	35 Ja	Ja	Nei	Nei	Hodesta Hodestade	Ja	Nei	AAAA0	AAAA0 AAU	7 Ja	Ja	Ja (okretter god pd	8	8					2013	
7	M	77 Ja	Ja	Nei	Nei	Hodesta SDH	Nei	Nei	AAAA0	AAA27 AAU	14 Ja	Nei	Ja Økt FIO2 og CPP	9	9					2012	
8	K	61 Ja	Ja	Nei	Nei	Hodesta Multitraum	Ja	Nei	AAAA0	AAAA0 AAU	3 Ja	Ja	Ja (pbro2 og pbxv	11	11			Ja		2015	
9	K	66 Ja	Ja	Nei	Nei	Hodesta Hodestade	Nei	Nei	AAAA0	AAAA0 AAU	8 Nei	Nei	Nei	35	5					2014	
10	M	34 Ja	Ja	Nei	Nei	Hodesta Skallebasis	Nei	Nei	AAAA0	AAAA0 AAU NA	9 Nei	Nei	Nei	42	7					2015	
11	M	32 Ja	Ja	Nei	Nei	Hodesta Hodestade	Ja	Nei	AAAA0	AAAA0 AAU	6 Nei	Ja	Nei	48	8					2016	
12	M	54 Ja	Nei	Nei	Nei	Hodesta SAB	Nei	Nei	AAAA0	AAAA0 AAU	6 Nei	Ja	Nei	67	6					2015	
13	K	72 Ja	Nei	Nei	Nei	Hodesta Hodestade	Nei	Nei	AAAA0	AAAA0 AAU	8 Ja	Ja	Nei	78	6					2015	
14	M	16 Ja	Ja	Nei	Nei	Hodesta Multitraum	Ja	Nei	AAAA0	AAAA0 AAU	3 Ja	Ja	Nei	94	12					2015-2016	
15	M	77 Ja	Ja	Nei	Nei	Hodesta SDH	Nei	Nei	AAAA0	AAAD05 AAU	8 Ja	Ja	Nei	>100	7					2011-2012	
16	M	19 Ja	Ja	Nei	Nei	Hodesta Multitraum	Ja	Nei	AAAA0	AAAD05 AAU	5 Ja	Ja	Nei	>100	33					2013	
17	K	64 Ja	Ja	Nei	Nei	Hode//An Multitraum	Ja	Nei	AAAA0	AAAA0 AAU	15 Nei	Nei	Nei	>100	13				2014	NA	2013-2014
18	M	53 Ja	Delvis	Ja (hematom)	Nei	Hodesta DAI	Ja	Nei	AAAA0	AAAA0 AAU	5 Ja	Ja	Ja (respond på økt f	>100	15						2016
19	K	26 Ja	Ja	Nei	Nei	SDH, krøl Hodestade	Nei	Nei	AAAA27	AAAA27 AAU	5 Ja	Ja	Nei	2	2					2014	
20	K	69 Ja	Nei	Nei	Nei	Ja (mulig i skac kortslj	Hodesta	Nei	AAAA27	AAAA27 AAU	8 Nei	Nei	Nei	47	11					2015	
21	K	57 Ja	Ja	Nei	Nei	Hodesta Hodestade	Nei	Nei	AAAA27	AAAA27 AAU	7 Nei	Nei	Ja (skseptere grens	52	16					2013	
22	M	35 Ja	Ja	Nei	Nei	Hodesta Multitraum	Ja	Nei	AAAA27	AAAA27 AAU NA	5 Ja	Ja	Ja (Økt FIO2/PaO2)	84	10					2012	
23	K	18 Ja	Ja	Nei	Nei	Hodesta Multitraum	Ja	Nei	AAAA27	AAAA27 AAU	8 Nei	Nei	Ja (dekttere auton	>100	22						2011
24	M	48 Ja	Ja	Nei	Nei	DAI	Multitraum	Ja	AAAA27	AAAA0 AAU	9 Nei	Nei	Ja (hypoperf, indik	>100	11						2012
25	M	32 Ja	Ja	Nei	Nei	Multitraume	Ja	Nei	AAAA27	AAAA27 AAU	9 Nei	NA	NA	>100	9						2016
26	M	21 Ja	Ja	Nei	Nei	DAI, SAB, Multitraum	Ja	Nei	AAAA27	AAAA27 AAU	7 NA	Nei	Nei	>100	17						2014
27	M	59 Ja	Ja	Nei	Nei	Skalleba Hodestade	NA	Nei	AAAAF02	AAAAF02 NA	Nei	Nei	Nei	34	2						2012
28	K	35 Ja	Delvis	Nei	Nei	DAI, teml Multitraum	Ja	Nei	AAAAF02	AAAA27 AAU NA	Nei	NA	Ja (Økt FIO2/PaO2)	84	10						2012
29	K	19 Ja	Ja	Nei	Nei	DAI, SDH Multitraum	Ja	Nei	AAAAF02	AAAA80 AAU	3 Ja	Nei	Ja (Økt sedasjon og	>100	30						2014
30	K	71 Nei	Nei	Nei	Nei	SDH	Hodestade	Nei	AAAA27	AAAA27 AAU	4 Nei	NA	NA	2	2					2013	
31	M	21 Nei	Nei	Nei	Nei	Hodesta Hodestade	Nei	Nei	AAAA27	AAAA27 AAU	8 Nei	NA	NA	6	6					2013	
32	M	67 Nei	Nei	Nei	Nei	Hodesta DAI+ (EDH)	Ja	Nei	AAAA27	AAAA27 AAU	3 Nei	NA	NA	11	11					2014	
33	M	27 Nei	Nei	Nei	Nei	SAB, skai Multitraum	Ja	Nei	AAAA27	AAAA27 AAU	6 Ja	NA	NA	23	23					2014	
34	M	74 Nei	Nei	Nei	Nei	Parentch Hodestade	Nei	Nei	AAAA27	AAAA27 AAU	12 Nei	Ja	Ja	24	13					2013	
35	M	37 Nei	Nei	Nei	Nei	SDH, ska Multitraum	Ja	Nei	AAAA27	AAAA27 AAU	3 Ja	Nei	Nei	30	9					2013-2014	
36	M	50 Nei	Nei	Nei	Nei	Hodesta Multitraum	Ja	Nei	AAAA27	AAAA27 AAU	11 Nei	Ja	Ja	34	25					2013	
37	M	27 Nei	Nei	Nei	Nei	Hodesta Multitraum	Ja	Nei	AAAA27	AAAA27 AAU	7 Nei	NA	NA	9	9					2012	
38	M	46 Nei	Nei	Nei	Nei	SAB traur Multitraum	Ja	Nei	AAAA27	AAAA27 AAU	13 Nei	NA	NA	49	14					2011	
39	M	27 Nei	Nei	Nei	Nei	Multitral DAI III, SDH	Ja	Nei	AAAA27	AAAA27 AAU	7 Nei	Ja	Ja	60	18					2013	
40	M	16 Nei	Nei	Nei	Nei	SDH, EDH Multitraum	Ja	Nei	AAAA27	AAAA27 AAU	5 Nei	Ja	Ja	60	14					2013	
41	M	47 Nei	Nei	Nei	Nei	Hodesta DAI	Nei	Nei	AAAA27	AAAA27 AAU	8 Ja	Ja	Ja	75	10					2011	
42	M	72 Nei	Nei	Nei	Nei	Multitral Multitraum	Ja	Nei	AAAA27	AAAA27 AAU	9 Nei	NA	NA	>100	9					2013	
43	M	23 Nei	Nei	Nei	Nei	DAI	Multitraum	Ja	AAAA27	AAAA27 AAU	9 Nei	NA	NA	46	8					2011	
44	M	19 Nei	Nei	Nei	Nei	SAB, ASD Hodestade	Nei	Nei	AAAAF02	AAAD05 AAU	6 Ja	NA	NA	30	30					2015	
45	K	49 Nei	Nei	Nei	Nei	Hodesta Hodestade	Nei	Nei	AAAAF02	AAK80 AAU	10 Nei	Nei	Nei	NA	61						2016
46	K	19 Nei	Nei	Nei	Nei	Hodesta Hodestade	Nei	Nei	AAAAF02	AAK80 AAU	10 Nei	Nei	Nei	NA	11						2016

Tabell 13. Tabellen er laget i Excel og viser en oversikt over det totale datagrunnlaget og hvordan de ulike variablene er registrert.