

Nevrointensiv behandling av traumatisk hjerneskode



(1)

Helene B. Kvernmo, MK-09. helenekvernmo@hotmail.com.

Veileder: Shirin K. Frisvold, overlege Operasjons- og Intensivklinikken, UNN Tromsø.

Juni 2014, Tromsø

Innhold

Resymé	3
Introduksjon	4
Metode og arbeidsprosess	5
Patofysiologi.....	6
Litteraturstudie	11
Blodtrykk og oksygenering	11
Hyperosmolar terapi	14
Hypotermi	16
Infeksjonsprofylakse.....	20
Profylakse mot venøs tromboembolisme	22
Indikasjoner for måling av intrakranielt trykk, ICP	24
Måleteknologi for intrakranielt trykk	26
ICP og terskler for intervensjon.....	27
Cerebralt perfusjonstrykk, CPP	28
Cerebral oksygenering.....	30
Anestetika, analgetika og sedativa.....	32
Ernæringsbehandling	35
Profylakse mot epileptiske anfall	38
Hyperventilering	40
Kortikosteroider.....	41
En pasienthistorie	42
Avslutning	49
Referanser.....	50

Resymé

Traumatiske hjerneskader vil stadig bli en viktigere årsak til mortalitet og morbiditet i vår del av verden. Nevrointensiv behandling tar sikte på å redusere og attenuere de skadelige konsekvensene av slike skader. Målet for denne oppgaven var todelt. Det første var å identifisere hvilken evidens som finnes i litteraturen for nevrointensiv behandling, med fokus på traumatisk hjerneskade. Det andre var å undersøke hvilken behandling og monitorering som benyttes på UNN Tromsø, og sammenlikne med vitenskapelige anbefalinger. Den første delen ble gjort ved søk i vitenskapelige databaser og funn av viktige artikler, og deretter en kritisk gjennomgang av resultatene. Den andre delen ble gjort ved å besøke en utvalgt pasient med traumatisk hjerneskade innlagt på intensivavdelingen i Tromsø, og senere gjennomgang av pasientjournalen. Litteraturstudien resulterte i funn av mange forskningsartikler av varierende kvalitet. I blant dette fant jeg en del ny evidens som supplerer eller endrer noen av anbefalingene som sist ble utgitt. Jeg har også identifisert områder som krever ytterligere forskning før anbefalinger kan gis. Pasientstudien demonstrerte at nevrointensiv behandling ved UNN Tromsø har flere styrker og svakheter, og at på bakgrunn av forskning kan behandlingen optimaliseres på noen områder.

Introduksjon

En traumatisk hjerneskade (TBI) er en dysfunksjon i hjernen forårsaket av en ytre mekanisk kraft. Alvorlighetsgraden graderes ofte etter Glasgow Coma Scale: GCS 14-15 er mild, GCS 9-13 er moderat, og GCS 3-8 er alvorlig (2). I Norge er fall den vanligste årsaken til alvorlig hjerneskade hos eldre, og trafikkulykker er vanligst blant de yngre (3). Den økende andelen eldre i befolkningen vil sannsynligvis føre til økt insidens av alvorlige hjerneskader, og Verdens Helseorganisasjon anslår at trafikkulykker vil være tredje viktigste årsak til død og uførhet innen år 2020 (4). På grunn av dette blir det stadig viktigere å forhindre slike skader. De utvikles ikke bare ved sammenstøtet, men også i minuttene og timene etterpå.

Den primære hjerneskaden er irreversibel. Forebygging av årsakene er derfor avgjørende for å forhindre skade. Den sekundære hjerneskaden utvikles i tiden etter sammenstøtet. Denne er både mulig å behandle og, til en viss grad, forhindre (5). Skadene som skjer i denne tiden har store konsekvenser for pasienten, og er sentrale årsaker til mortalitet og morbiditet ved traumatisk hjerneskade (TBI). Nevrointensiv behandling av TBI tar sikte på å redusere og forhindre disse patologiske prosessene. I Norge er det kun universitetssykehusene som har kompetanse på dette feltet, og Universitetssykehuset Nord-Norge i Tromsø er mottakende sykehus for hele Nord-Norge.

Brain Trauma Foundation (BTF) har gitt ut flere retningslinjer for behandling av alvorlig traumatisk hjerneskade. De siste kom i 2007 (6), og er de høyest ansette blant retningslinjer for denne pasientgruppen (7, 8). Siden 2007 har forskningen kommet mange skritt videre, og det er funnet ny evidens som berettiger en revurdering BTF sine anbefalinger. Denne oppgaven er todelt, hvor første del er en kritisk litteraturgjennomgang som tar sikte på å finne

Forkortelser brukt i oppgaven:

BTF: Brain Trauma Foundation
TBI: traumatic brain injury = traumatisk hjerneskade
GOS: Glasgow Outcome Score
GCS: Glasgow Coma Scale
ICP: intracranial pressure = intrakranielt trykk
ICH: intracranial hypertension = intrakraniell hypertensjon
CPP: cerebral perfusion pressure = cerebrale perfusjonstrykk
MAP: middle arterial pressure = middelarterietrykk
CBF: cerebral blood flow = cerebral blodstrøm
PbO₂: brain tissue oxygen partial pressure = partialtrykk av oksygen i hjernevev
pO₂/CO₂: partialtrykk av oksygen/karbondioksid
PaO₂/CO₂: partialtrykk av oksygen/karbondioksid i arterielt blod
SpO₂: oksygensaturasjonen i perifert blod
FiO₂: fraksjon av oksygen i inspirasjonsluften
PEEP: positive end-expiratory pressure

hvilken evidens for nevrointensiv behandling som finnes i litteraturen. Den andre delen er gjennomgang av en pasientkasus fra UNN Tromsø hvor monitorering og behandling gjennomgås, og deres samsvar med vitenskapelige anbefalinger.

Metode og arbeidsprosess

I pasientstudien har jeg valgt ut en egnet pasient fra intensivavdelingen i Tromsø, med traumatisk hjerneskade som fikk behandling etter nevrointensive retningslinjer. Jeg har både gjort pasientbesøk under intensivoppholdet, og senere en gjennomgang av pasientjournalen. For litteraturoppgaven har jeg tatt utgangspunkt i kapitlene fra Brain Trauma Foundations sist utgitte retningslinjer (6). Det var egentlig meningen å ta med flere momenter enn disse for å gi et mer helhetlig bilde av nevrointensiv behandling. Etter hvert ble det derimot klart at tiden ikke ville strekke til, og derfor ble kun de opprinnelige kapitlene inkludert. Systematiske søk av PubMed og The Cochrane Library ble brukt for å finne review-artikler, metaanalyser og viktige studier utgitt etter 2007. Funnene her ble supplert med Science Direct sin «Recommended articles»-funksjon, referanselistene til aktuelle artikler, nøkkelartikler fra veileder, og referanser fra EuroNeuro-kongressen i Istanbul, hvor den nyeste evidensen ble presentert. Viktige artikler som faller noe utenfor inklusjonskriteriene er derfor også inkludert der det syntes relevant for å belyse et emne bedre. Jeg valgte å ta utgangspunkt i review-artikler og metaanalyser for å unngå å gå gjennom hver eneste publiserte studie på et svært omfangsrikt tema.

Review-artikler og metaanalyser søker å finne alle tilgjengelige studier på et emne, og si noe om hva de samlet kan fortelle oss. En review kan være deskriptiv eller systematisk. The Cochrane Collaboration angir at systematiske review-artikler har et klart definert mål, definerte inklusjonskriterier for valg av studier, nøyaktig metodologi, og vurderer kvaliteten på evidensen de finner (9). En metaanalyse er en statistisk framstilling av de samlede resultatene av flere studier.

Søkeord MESH:

brain injuries, critical care, intensive care, review, guideline, metaanalysis, prognosis, infection, venous thrombosis, nutrition therapy, seizures, prevention and control, venous thromboembolism.

Søkeord PubMed:

traumatic brain injury, brain injury, critical care, intensive care, review, guideline, metaanalysis, treatment, neurocritical care, neurointensive care, blood pressure, infection prophylaxis, infection, ICP threshold, intracranial pressure threshold, cerebral perfusion pressure threshold, CPP threshold, brain tissue oxygenation, nutrition therapy, seizures, prevention and control, lund concept, infection

Søkeord The Cochrane Library:

Traumatic brain injury, brain injury, critical care, intensive care, neurocritical care, neurointensive care, treatment.

Inklusjonskriterier:

Traumatisk hjerneskade, behandling i intensiv avdeling, engelsk eller skandinavisk språk, (siste søk medio mars 2014).

Eksklusjonskriterier:

Hvis etter gjennomgang av tittel eller abstract: utelukkende undersøker kirurgisk behandling, barn, milde hodeskader, dyrestudier, prehospitalt tiltak, kognitiv funksjon, rehabilitering, sykepleierutiner, diagnostisering av tilstander eller komplikasjoner, eller hvis epidemiologiske studier. For utvalgte artikler ble kun delene som omhandlet menneskelige, voksne TBI-pasienter inkludert.

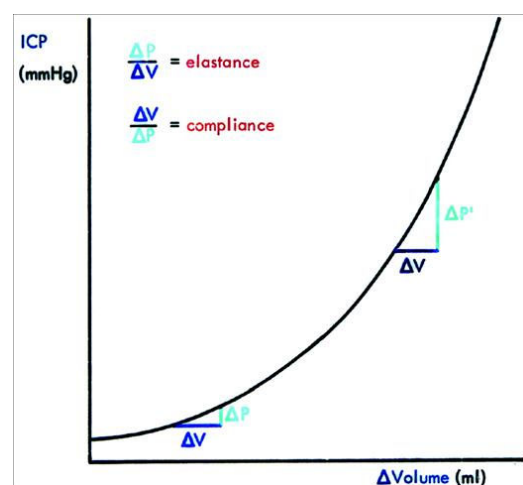
GRADE (10) er et system for å vurdere kvaliteten av evidensen en står foran. Den inkluderer fem kategorier: risiko for bias, publikasjonsbias, unøyaktighet, inkonsekvens, og indirekte fremgangsmåte. Kort fortalt vil evidens av høy kvalitet være basert på store randomiserte studier uten stor risiko for bias, som undersøker aktuell intervensjon i aktuell populasjon (direkte), som har statistisk signifikante resultater (nøyaktig), og som finner resultater som ikke er veldig ulike hverandre (konsekvens). Høy evidensgrad betyr her at de observerte resultatene med stor sannsynlighet ligger nært den faktiske effekten.

Brain Trauma Foundation oppgir liknende kriterier for sine anbefalinger (6). Nivå 1 er basert på randomiserte kontrollerte studier (RCT) av god kvalitet (se referanse for nærmere beskrivelse). Nivå 2 er basert på RCT med moderat kvalitet, gode kohort- eller case/kontrollstudier. Nivå 3 er basert på lavere kvalitet av disse tre studietypene, i tillegg til «case series», databaser eller registre.

I arbeidet med oppgaven startet veileder og jeg med å definere mål og problemstilling for oppgaven. Jeg gjorde en gjennomgang av Brain Trauma Foundations retningslinjer fra 2007 og andre relevante bakgrunnsartikler. De fire første ukene ble også brukt til pasientbesøk. Utover høsten på femte studieår startet jeg med litteratursøk, under oppfølging av veileder i forhold til søkemetoder og resultater. Av de siste 12 ukene ble til sammen halvannen uke brukt til litteratursøk, og resten var en kontinuerlig prosess, som ikke kan tidsbestemmes nærmere. Litteraturoppgaven ble utformet kapittel for kapittel; lesing av aktuelle artikler, skriving av førsteutkast, tilbakemelding fra veileder, supplering med flere artikler fra veileder, referanselister og mer spesifiserte søk (MESH), og til slutt ny skriving. Pasientjournalen for ukene på intensiv ble gjennomgått delvis sammen med veileder, og deretter oppsummert og kommentert på bakgrunn av litteraturstudien.

Patofysiologi

Det intrakranielle volumet er sammensatt av hjerneparenchymet, blod og cerebrospinalvæske (8). Kraniet er hos voksne et hardt skall uten evne til ekspansjon (11), slik at enhver økning i intrakranielt volum vil føre til en økning i intrakranielt trykk (ICP). Konsekvensene av slik ICP-økning kan være fatale (11). For å unngå ICP-stigning vil



Figur 1. Monro-Kellie doktrinen: ICP øker eksponentielt med endringer i intrakranielt volum (12)

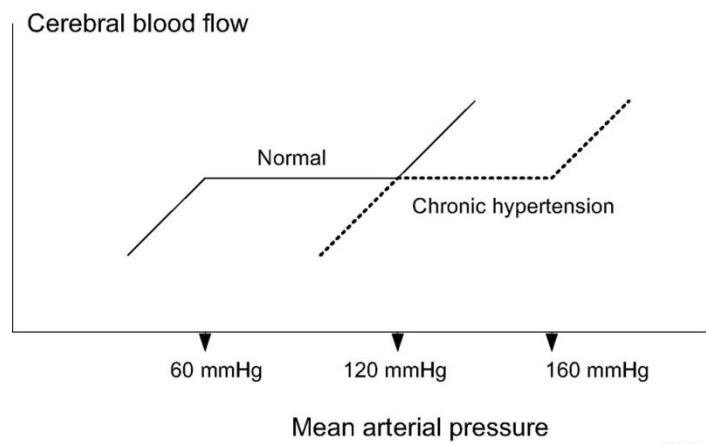
volumøkning av én komponent kompenseres ved å redusere de andre (Monro-Kellie doktrinen) (8). Det er påvist at ICP øker eksponentielt med volumet (8), altså blir den kompensatoriske evnen (compliance) stadig dårligere ved økende volum (Figur 1 (12)). ICP-regulering er en svært viktig del av TBI-behandling, og henger nøye sammen med flere andre fysiologiske parametre.

Fysiologi

Cerebralt blodvolum, og dermed ICP, er blant annet bestemt av cerebral blodstrøm (CBF) (8). Under fysiologiske forhold er CBF tett regulert av lokal metabolsk aktivitet (13). Økning i den arterielle konsentrasjonen av CO₂ (CaCO₂) og H⁺ eller kraftig reduksjon i

konsentrasjonen av O₂ vil raskt gi vasodilatasjon for å øke CBF (14),

mens fall i CaCO₂ vil gi vasokonstriksjon. PaO₂ må synke under ~6,6 kPa før CBF påvirkes (5). CBF er sett å være proporsjonal til cerebralt perfusjonstrykk (CPP), og inverst proporsjonalt med cerebral vaskulær motstand (CVR) (15). Fordi CBF og CVR er vanskeligere å bestemme, brukes gjerne CPP som mål på blodstrøm (15). CPP er i sin tur bestemt av intrakranielt trykk (ICP) og middel arterietrykk (MAP): $CPP = MAP - ICP$ (15). Variasjoner i CPP under fysiologiske forhold vil føre til vasodilatasjon eller -konstriksjon, slik at blodstrøm i hjernen holdes helt stabil uavhengig av for eksempel blodtrykksfall. Dette kalles cerebrovaskulær autoregulering (Figur 2 (16)) (15). Autoregulering virker ved MAP fra omtrent 50 til 150 mmHg (15, 17), og øvre grense kan være enda høyere nivåer ved kronisk hypertensjon (14). Denne funksjonen beskytter hjernen mot hypertensjon, som kan gi økning av ICP og hjerneblødning, og mot hypotensjon, som kan gi ischemi (17). I senere år er det sett at denne autoreguleringskurven ikke er så statisk som en først trodde. Under anestesi er det beskrevet at kurven både venstreforskyves og flyttes nedover fordi sympatisk aktivitet hemmes (18), og det er sett at den nedre grensen for autoregulering kan bestemmes ved transkraniell Doppler (19). Ved økt sympatisk aktivitet kan en så tenke seg at autoreguleringskurven endres i motsatt retning. Dette betyr at det ikke er nok å vite blodtrykket for å bestemme om en er innenfor grensene.



Figur 2. Kurven for cerebrovaskulær autoregulering hos normotensive og kronisk hypertensive personer (15).

Primær og sekundær skade

Ved traumatisk hjerneskade oppstår det en rekke skader på hjernen og omkringliggende vev ved sammenstøtet (15). Roterende akselerasjon/deselerasjonskrefter kan gi betydelig avriving, strekk og press på nerveceller, og forårsake diffus aksonal skade (DAI) (15). Samlet kalles dette den primære hjerneskaden, og er en irreversibel prosess (5, 20). Ved DAI er ikke hjerneskaden begrenset til området rundt støtpunktet, men strekker seg ut over hele hjernen (15). Intrakranielle blødninger er heller ikke uvanlige ved traumatisk hjerneskade (15). Blødningen kan skje ut i subarachnoidalrommet, som er vanligst; den kan forårsake hematomer subduralt eller epiduralt; eller den kan oppstå i selve hjernevevet (15). Siden kraniet er ikke-ekspanderende vil hematomer presse på omkringliggende hjernevev, og kan slik forårsake betydelig skade (15). DAI og blødninger er assosiert med betydelig mortalitet ved TBI (15).

I timene og dagene etter sammenstøtet starter flere patologiske prosesser i hjernen (21). Sammen med systemiske forstyrrelser, som hypoksi og hypotensjon, forårsaker de den sekundære hjerneskaden (22). Prosessene er ikke fullstendig klarlagte, men innebærer kroppens inflammatoriske respons, frigjøring av neurotransmittere, oksidativt stress, mitokondriell dysfunksjon, ioneubalanse, metabolske forstyrrelser, hjerneødem og påfølgende intrakraniell hypertensjon (15, 20-22). Utviklingen fører til tap av nervevev gjennom nekrose og apoptose (22). Ved traumatisk hjerneskade utsettes hjernen for ischemi. Ofte vil det være et kjerneområde hvor ischmien er størst, og hvor celler dør raskt (5). Det finnes evidens for at man har en «traumatisk penumbra» rundt kjernen, som kjent fra slagmodeller (20). Penumbra er et område med nok oksygentilførsel til å opprettholde ioneubalanse, men ikke nødvendigvis metabolisme og cellefunksjon (5, 20, 23). Mens kjernen er tapt hjernevev, ansees endringene i penumbra for å være reversible og mottakelige for behandling (5).

Oksygenering

Hypoksemi er en stor trussel ved TBI (24). TBI-pasienter har ofte andre traumer eller utvikler lungekomplikasjoner etter skaden, som gjør dem spesielt utsatte (24). Mye av det vi vet om cerebral ischmi kommer fra studier på ischemisk slag, og passer ikke nødvendigvis for TBI, da patofysiologien er svært annerledes (8). Likevel er ischmi sett å være en vanlig komplikasjon til TBI, assosiert med dårlig utfall, og tegn på cerebral ischmi er tilstede hos de fleste som dør av hodeskade (5, 15, 25). Hjernens oksygenering bestemmes av PaO₂, CBF og CMRO₂ (cerebral metabolic rate of oxygen consumption) (25). CMRO₂ er en indikasjon på mitokondriefunksjon, da en reduksjon indikerer redusert metabolisme, eller skifte mot

anaerob metabolisme og ischemi (20). Ved fall i PaO₂ kan hjernen øke oksygenekstraksjonen (OEF) så lenge CBF er bevart (5). Ved redusert CBF øker også OEF, med mindre det er et uttrykk for redusert metabolisme (13, 20, 25). Dette bevarer CMRO₂, og ved maksimal vasodilatasjon eller manglende autoregulering er dette avgjørende (13). Cerebral ischemi vil utvikles hvis tilstanden er dyp og langvarig nok (13). Ved TBI kan denne evnen til å regulere OEF være forstyrret, og alle faktorene som bestemmer oksygenering kan være endret, som for eksempel lav PaO₂ (20, 24). Studier har vist at PaO₂ under 8 kPa er både vanlig ved TBI, og korrelert med svært dårlige utfall (26).

Cerebral blodstrøm

CBF er som nevnt regulert av metabolisme og normalt ufølsom for endringer i perfusjonstrykk. Gjennomsnittlig CBF er 50 ml/100 g hjernevev/min (17). Fall under 20 ml/100 g/min gir risiko for nevronal dysfunksjon, og under 15 ml/100 g/min utvikles irreversibel celledskade på grunn av ischemi (17, 20). Som vi har sett faller CBF ofte etter TBI. Faktisk er det vist at CBF er redusert hos hele 60 % av pasienter i de første timene (17). For en stor andel ligger CBF nært ischemiske nivåer i flere døgn (27). Tilstanden er ikke lik i hele hjernen, da det er vist at CBF er lavere i områder rundt kontusjoner og hematomer (15, 27). Forskere har demonstrert tre ulike faser for CBF etter hjerneskade (28). I den første dominerer vasokonstriksjon og ischemi, og varer minutter til timer etter skade. Deretter kommer en fase med hyperemi, altså økt blodtilførsel, og etter noen dager synker CBF. På grunn av hemmet autoregulering vil ikke CBF kunne avgjøres ved CPP, og forskning har vist at det har fordeler å ta hensyn til begge i TBI-behandling (25).

Autoregulering

TBI forstyrrer hjernens iboende fysiologiske mekanismer. Ved store intrakranielle volum tåler hjernen endringer i MAP dårlig, da et blodtrykksfall vil gi autoregulatorisk vasodilatasjon og økt ICP (17). På den andre siden er autoregulering ofte nedsatt eller fraværende ved TBI (8, 17), noe som er vanligere og mer uttalt ved økende alvorlighetsgrad av skaden (5). Ulike deler av hjernen er vist å ha ulik grad av autoregulering etter TBI (17); den er særlig nedsatt rundt kontusjoner og hematomer (17). Uten autoregulering blir CBF "trykkpassiv", altså endres den i samsvar med MAP. Videre er nedsatt MAP og økt ICP vanlige komplikasjoner ved TBI, sistnevnte på grunn av blant annet cerebralt ødem og blødning (15). Sammen gir de et dramatisk fall i CPP (15). Trykkpassive CBF reduseres i samme takt, og hjernen utsettes for ischemi (15, 17). Tilfeller med hypertensjon kan også være skadelige, da CBF og dermed ICP øker, og denne økningen i hydrostatisk trykk kan forverre cerebralt ødem (8). Høy ICP kan til

gjengjeld øke MAP, ved den såkalte Cushings refleks (8). «Refleksen» utløses når hjernen utsettes for ischemi, og fører til økt sympaticusaktivitet, som øker blodtrykk og hjertefrekvens. I tillegg er vasospasme og nevnte cerebralt ødem ikke uvanlig etter TBI, og forverrer CBF ytterligere (15).

Cerebralt ødem

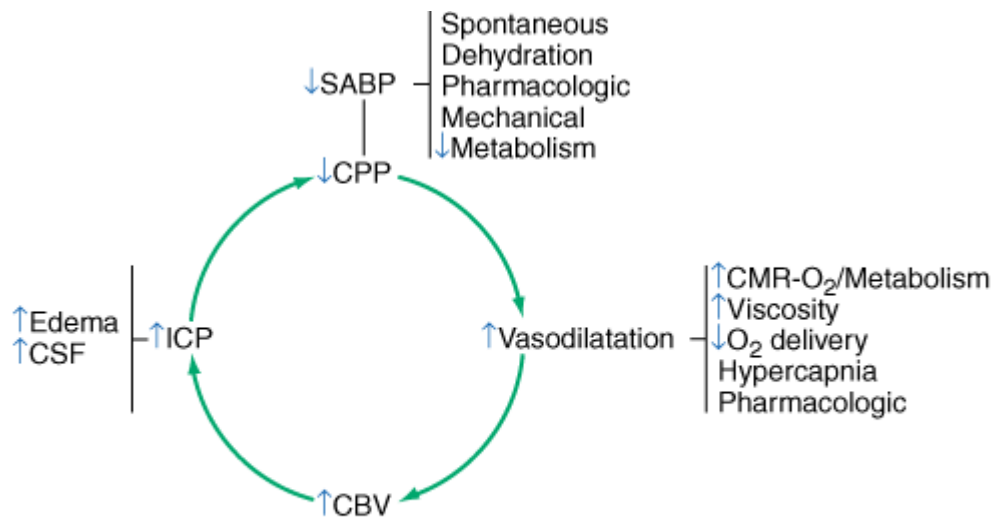
Cerebralt ødem oppstår ved traumatisk hjerneskade på bakgrunn av flere mekanismer.

1. Den initiale skaden vil ofte ødelegge blod-hjerne-barrieren (BBB) (15) og føre til at væske lekker over i interstitiet (11).
2. Som nevnt er blodtilførselen nedsatt og anaerob metabolisme økt. Dette fører til akkumulasjon av laktat som forårsaker acidose, ioneforstyrrelser, membranskade, skader BBB ytterligere, og gir intracellulært ødem (5, 15, 20).
3. Ved TBI vil også selve vevsskaden forårsake ødem ved å ødelegge cellemembraner og ionebalansen (11).

Ødemet øker ICP, komprimerer blodkar som reduserer CBF og cerebral perfusjon, og induserer ischemi (14, 22). Ischemi øker permeabiliteten av kapillærer, som gir økt væskelekkasje til interstitiet (14). Ischemien vil i nærvær av autoregulering også gi vasodilatasjon, som øker det hydrostatiske trykket, og forårsaker ennå større ødemdannelse (14). Cerebralt ødem forvrenger hjernevevet og kan føre til en så stor volumekspansjon at herniering oppstår. Figur 3(29) illustrerer flere av de ovennevnte poeng.

Eksitotoksisitet

Nevronal celledød ved traumatisk hjerneskade er selvforsterkende. Døde nevroner frigjør eksitatoriske neurotransmittere, i hovedsak glutamat (5), til interstitiet og synapsene i toksiske mengder (15). Dette fører til depolarisering av nevroner og påfølgende ioneforstyrrelser (15). I et forsøk på å gjenopprette ionebalansen aktiveres ATPaser, som øker cellens metabolske behov (15). På grunn av ischemi og nedsatt CBF kan ikke dette økte behovet kompenseres for, og en får ioneforstyrrelser, mitokondriell dysfunksjon, anaerob metabolisme, og til slutt ytterligere celledød (5, 15, 22). Slik øker såkalte eksitotoksiske prosesser den opprinnelige skaden (15).



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Figur 3. Patofysiologien ved TBI er en ond sirkel (28).

Litteraturstudie

Blodtrykk og oksygenering

Forskning viser at hypotensjon og hypoksemi bidrar i stor grad til sekundær hjerneskade ved TBI (30, 31). Dessuten ser det ut til at effektene er større for traumepasienter med hjerneskade enn for de uten (32). De er begge sett å være uavhengige prediktorer for mortalitet og morbiditet (30-32); faktisk har en sett signifikant økt mortalitet ved selv én enkelthendelse med hypotensjon (systolisk blodtrykk < 90 mmHg) etter TBI (33).

Blodtrykk

Hypotensjon er ikke uvanlig ved TBI, og skyldes som regel blodtap fra ekstrakraniale skader (31). Flere medikamenter som gis til TBI-pasienter forårsaker dessuten blodtrykksfall, for eksempel anestesimidler og mannitol. På grunn at svekket autoregulering er TBI-pasienter særlig utsatt for skade ved hypotensive episoder (31). Selv om det er kjent at hypotensjon fører til økt mortalitet og morbiditet, er det ikke bevist at dette kan bedres ved behandling (32, 34).

Terskel for hypotensjon

Definisjonen av hypotensjon er systolisk blodtrykk (SBT) under 90 mmHg (31, 32). Studier på emnet har ofte ikke brukt MAP som mål for blodtrykk, selv om det er denne som bestemmer CPP. Tilstedeværelsen av hypotensjon er avgjørende ved mange kliniske

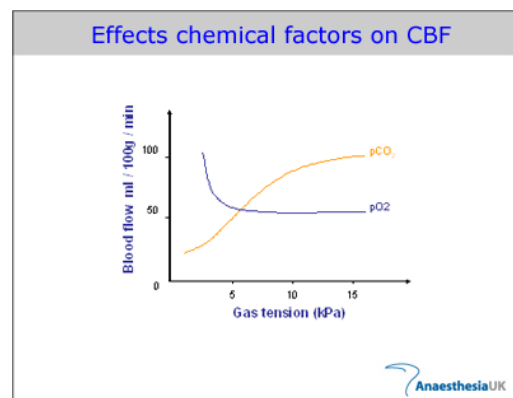
beslutninger, som for eksempel triagering og oppstart av ICP-monitorering (31). Nyere forskning har antydnet at grensen bør økes (31). En retrospektiv analyse av 15 733 pasienter med isolert TBI viste at SBT under 110 mmHg var den grensen for hypotensjon som ga lavest mortalitet for de fleste pasienter (pasienter mellom 50-69 år hadde grense ved 100 mmHg) (31). Forfatterne konkluderte derfor med at hypotensjon ved TBI bør defineres som SBT under 110 mmHg. Fuller et al. (35) publiserte i 2014 en multisenter kohortstudie på 5057 pasienter for å undersøke sammenhengen mellom SBT ved innkomst og mortalitet. De demonstrerte en u-formet korrelasjon, hvor mortaliteten økte i begge ender av skalaen, uten at en spesifikk terskel kunne demonstreres. Sammenliknet med SBT 130-139 hadde SBT under 90 mmHg en tredobling i odds for død, og under 120 mmHg ga 1,5 gang større odds. Mortaliteten ved SBT over 190 mmHg var også økt. Forfatterne oppsummerte at deres resultater støttet et nedre blodtrykksmål på 120 mmHg.

Behandling av hypotensjon

Behandling av hypotensjon (SBT < 90 mmHg) er sett å bedre utfall etter traumer (36). Det er vanlig å bruke krystalloide væsker og vasopressorer. Ulempen med dette, foruten kjente bivirkninger, er at hjernen kan utsettes for skade. Vasopressorer øker CBF, og ved manglende autoregulering vil dette gi økt ICP og redusert CPP (34). Dette forutsetter intakt BBB, da skade på den potensielt kan gi vasokonstriksjon cerebralt, som øker faren for ischemi. Dessuten har denne behandlingen vist seg å kunne øke insidensen av ARDS ved TBI (30, 34). I en review fra 2010 (30) anbefaler forfatterne å bruke noradrenalin eller fenylefrin, da de har vist mer stabil effekt og mindre ICP-stigning enn dopamin.

Oksygenering

Ischemi er funnet å være en viktig årsak til død og uførhet ved TBI, og en essensiell del av behandlingen er å sørge for at hjernen får nok oksygen (21). Endotrakeal intubasjon og mekanisk ventilasjon er rutine ved bevisstløse hodeskadepasienter (30). Foruten å sikre oksygenleveransen bidrar også dette til å kontrollere CO₂-nivå, ICP og CPP (30), ved tidligere beskrevne mekanismer. Verdien hvor PaO₂ begynner å påvirke cerebral blodflow (via vasodilatasjon) er som nevnt ment å være



Figur 4. Sammenhengen mellom CBF og O₂ og CO₂ i blodet (36).

~6,6 kPa (Figur 4 (37)). I en review (30) påpekes det at dette tallet kommer fra dyrestudier, og at studier på friske voksne viser at dette punktet ligger nærmere 8 kPa eller en SpO₂ på 90 %. De anbefaler derfor å opprettholde normoxemi hos TBI-pasienter, og å unngå verdier under 8 kPa for enhver pris. Dessuten beskriver de vanskelighetene ved å opprettholde ønskelige blodgassverdier ved TBI og samtidig unngå å skade lungene. Foruten effekten av blodtrykksbehandling kan ventilering til lave CO₂-nivåer (de angir at det er vanlig å behandle til nedre normalområde) for å begrense ICP være ugunstig for lungevevet, og kan utvikle eller forverre ARDS (30). De anbefaler multimodal monitorering av hjernen med vevsoksygenering for å bestemme akseptabelt CO₂-nivå (30).

Hyperoksi

Hyperoksi er høye nivåer av oksygen i blodet, og kommer av økt oksygenfraksjon i inspirert luft (FiO₂). Det har vært foreslått at en skadet hjerne er avhengig av det løste oksygenet i blodet i mye større grad enn annet vev (38). Flere studier viser til de positive effektene av hyperoksi på hjernen. En review fra 2012 viste at vevsoksygeneringen økte i alle studier, men effekten på metabolismen varierte (20). Forfatterne mener hyperoksi kan være fordelaktig for undergrupper av TBI-pasienter, at vev under risiko for ischemi har størst nytte, og at timing av slik behandling etter skaden er viktig. Hyperoksisk behandling med høyt trykk (hyperbar) kan øke PaO₂ ennå mer enn normobar behandling (20). En studie fra 2001 (39) viste reduksjon i mortalitet, men ikke morbiditet, for pasienter som mottok hyperbar oksygenbehandling. De samme forfatterne viste i en nyere studie (40) at hyperbar oksygenbehandling forbedrer aerob metabolisme, men kan føre til økt oksygenforbruk, og at den mest fordelaktige effekten oppnås ved PbO₂ over 25 kPa. Disse resultatene peker i retning av at TBI-pasienter kan ha nytte av slik behandling, men er ikke tilstrekkelige for en definitiv konklusjon. Hyperoksisk behandling har flere potensielle bivirkninger, inkludert cerebral vasokonstriksjon og nedsatt CBF, dannelse av reaktive oksygenspesier, og lungeskader som ved ARDS (20, 38).

PEEP

Bruk av PEEP ved TBI er også noe kontroversielt. PEEP øker det intrathorakale trykket, kan redusere venøs tilbakestrøm og dermed øke ICP. Flere studier har undersøkt denne effekten, og i en review fra 2010 (30) oppsummeres det at PEEP først og fremst senker MAP, og dermed CPP, men ikke er vist å gi betydelig økning av ICP så lenge PEEP var lavere enn ICP-verdien. De anbefalte å holde PEEP så lav som mulig. Fall i MAP kan gi behov for økt bruk av vasopressorer og væske, som vi har sett kan være uheldig. En studie har vist at PEEP ikke

påvirket ICP hvis det førte til alveolær rekruttering, noe som også forbedret PaO₂ og reduserte PaCO₂ (41). Alveolær hyperinflatering (autopeep på respirator), derimot, ga økt ICP og PaCO₂. Samlet ser det ut til at PEEP trygt kan brukes ved TBI ved behov for rekruttering, men at en må nøye overvåke MAP, ICP og CPP.

Ventilering med tracheostomi

Tidlig tracheostomi har vært anbefalt for traumepasienter for å redusere insidensen av pneumoni (42). En RCT og metaanalyse fra tidligere i år (43) fant at tidlig tracheostomi kan være skadelig. De beskrev at varigheten av mekanisk ventilering sank, men at insidensen av pneumoni ikke ble endret. De rapporterte også en økning i mortalitet. Dette funnet, sett ved analyse av alle RCT på emnet, ble støttet av en analyse av retrospektive studier, som også viste signifikant økt mortalitet ved tidlig tracheostomi. De angir ikke hvorfor mortaliteten økte, men viser til at i andre studier på TBI-pasienter med tracheostomi (som ikke ble inkludert fordi mortalitet ikke var et endepunkt) ble det sett ICH og endret CPP. Forfatterne av denne artikkelen anbefaler at tracheostomi ikke rutinemessig utføres den første uken etter TBI.

Konklusjon:

Studier har vist at for traumepasienter burde grensen for hypotensjon gå ved 100-110 mmHg (31). Flere studier på TBI-pasienter viser liknende resultater, med en nedre grense ved 110-120 mmHg. Denne grensen vil sannsynligvis bidra til at flere pasienter med uheldig lavt blodtrykk fanges opp, men kan øke komplikasjonsraten ved økt bruk av vasopressorer og væske. Vi har ennå ikke fullstendig forstått vasopressorerers cerebrale effekt, men vet at sammen med væske kan de gi lungeskade. Også hyperoksi og bruk av PEEP kan skade lunger og hjerne, men resultatene av slik bruk er så langt lovende. Nyten versus risikoen er likevel ikke godt nok klarlagt, og bør kartlegges i studier med høy kvalitet. Rutinemessig tidlig anleggelse av tracheostomi kan føre til økt mortalitet, og bør den første uken kun gjøres på indikasjon.

Hyperosmolar terapi

Væskeskift gjennom en frisk BBB påvirkes av osmolalitet mer enn osmotisk trykk. Derfor må hypoton væske unngås, framfor alt glukose. Hyperosmolar terapi er hjørnesteinen i den medisinske behandlingen av høyt intrakranielt trykk (44). To ulike midler brukes: mannitol og hypertont saltvann (HTS) (45). Brain Trauma Foundation anbefalte mannitol i bestemte doser

for å kontrollere høyt ICP, men at det måtte unngås før ICP-monitorering for de pasientene som ikke viser tegn på transtentoriell herniering eller nevrologisk forverring (46). På tidspunktet da Guidelines ble skrevet var det ikke nok evidens for å anbefale hypertont saltvann, men studier hadde vist god effekt på ICP, selv ved refraktær økt ICP (46).

Mannitol:

Mannitol er et osmotisk diuretikum som har vært i bruk for TBI-pasienter i over 50 år (47). Til tross for manglende høykvalitetsevidens er det akseptert som en effektiv behandling(48). Den osmotiske effekten tiltar gradvis, men mannitol antas også å fungere ved å midlertidig øke plasmavolumet, CBF og cerebral oksygenleveranse, noe som senker ICP raskt ved intakt autoregulering (47). En Cochrane review fra 2009 (48) fant at mannitol ikke kunne anbefales på grunn av. for lite evidens, da tilgjengelig litteratur hadde vist sprikende resultater med tanke på mortalitet, og ingen statistisk signifikans.

Bivirkninger

Bivirkningene av mannitol er flere. Det midlertidig økte plasmavolumet kan gi væskeoverload, hjertesvikt og lungeødem (47). På grunn av osmotisk diurese kan mannitol senke blodtrykket til hypotensive nivå (49), og dessuten forårsake elektrolyttforstyrrelser (47). Den høye osmolaritet kan også forårsake akutt nyresvikt (47). En bekymring ved bruk av mannitol er såkalt «rebound» ICP-stigning. Hvis BBB er lekk kan mannitol gå over til hjernen og utlikne osmolaritetsgradienten, eller faktisk snu den helt når mannitol renses fra blodbanen (47). På den måten trekkes vann tilbake til hjernen og øker ICP igjen.

Hypertont saltvann:

Økende evidens tyder på at hypertont saltvann (HTS) bør være foretrukket middel ved hyperosmolar behandling av TBI (44, 49). Det senker selv refraktær ICP trygt og effektivt (44, 46), og har vist seg å kunne ha antiinflammatoriske egenskaper (50). Ulike konsentrasjoner fra 2-23,4 % er i bruk, både som bolus og kontinuerlig infusjon (45). Flere eldre studier har vist at HTS er effektiv ved hemorragisk sjokk etter multitraume (50), og at undergrupper med TBI-pasienter hadde størst gevinst (46).

En systematisk review fra 2013 (45) demonstrerte at 23,4 % HTS kan redusere høy ICP resistent mot standard behandling. Samlet sett senket hypertont saltvann ICP med hele 55,6 %. Dessuten ble det sett økt vevsoksygenering i hjernen, og rapporterte bivirkninger var ikke høyere enn for mannitol. Flere av de inkluderte studiene viste god effekt uavhengig av osmolaritet og s-Na, som peker i retning av en ikke-osmotisk virkningsmekanisme av HTS,

og at økte verdier av disse ikke er absolutte kontraindikasjoner. I en studie ble HTS med lavere konsentrasjon (7,5 %) sett å kunne redusere refraktær ICP med over 40 % (50). CPP økte signifikant i seks timer etter infusjon, og PbO₂ ble også forbedret. Det ble ikke sett hemodynamisk påvirkning av infusjonen eller væskerelaterte komplikasjoner.

Bivirkninger:

Som ved mannitol kan plasmaøkningen ved HTS forårsake hjertesvikt og lungeødem (47). Ved kontinuerlig bruk av HTS risikerer en «rebound» ICP-stigning som ved mannitol (47), og kan forverre cerebralt ødem (51). Vanligere problem er elektrolyttforstyrrelser og hyperkloremisk acidose (47). Sentral pontin myelinolyse er en svært alvorlig, potensiell komplikasjon ved rask økning av natriumnivået i blodet (47). Det er derfor antydnet at HTS bør unngås for pasienter med kronisk hyponatremi.

Konklusjon:

Mannitol mangler god evidens, men er stadig i bruk. Det er fortsatt ikke klarlagt hvorvidt HTS er bedre enn andre ICP-senkende midler for TBI (44). Selv om studier tyder på at det senker ICP effektivt, er det få som rapporterer effekt på mortalitet. Det er viktig å ha i mente at tiltak som effektivt senker ICP kan samtidig ha skadelig effekt på hjernen via andre mekanismer (se kapittel om hyperventilering). Det trengs flere gode studier på området, da hyperosmolar behandling fortsetter å være en viktig del av TBI-behandlingen.

Studier som sammenlikner mannitol og HTS for behandling av høy ICP har ulike resultater (49), men begge midler ser ut til å være effektive og relativt sikre (47). Studier på kontinuerlig infusjon av HTS for å opprettholde en hyperosmolar tilstand har vist positiv effekt på ICP og CPP, men ikke uten komplikasjoner (49, 51). Konklusjonene går i begge retninger, og mer forskning anbefales før en kan anbefale slik behandling.

Hypotermi

Hypotermi er foreslått å være nevroprotektivt etter global cerebral ischemi, som ved hjertestans (52). De foreslåtte mekanismene for den protektive effekten av hypotermi innebærer blant annet nedsatt cerebral metabolisme, redusert henfall av vev, redusert påvirkning av frie radikaler og eksitotoksiske substanser, redusert forstyrrelse av blod-hjernebarrieren (53-56). Interessant er det at alle disse protektive effektene er sett å reverseres ved

rask gjenoppvarming, og i noen tilfeller forverres faktisk den opprinnelige skaden (53). Sakte oppvarming har ikke denne effekten (53).

Profylaktisk hypotermi

Brain Trauma Foundations anbefalinger (57) omhandler bruken av hypotermi profylaktisk, altså nevroprotektivt. Deres analyser av studier de klassifiserte som moderat kvalitet viser at hypotermi gir ingen signifikant nedgang i mortalitet, men at behandling over 48 timer muligens kan ha en slik effekt (58-63). Analysen viste at angående funksjonelt utfall hadde hypotermibehandlede pasienter signifikant høyere GOS ved oppfølging, sammenliknet med normotermie. En Cochrane review fra 2009 konkluderte med det samme (55). Nyere review-artikler anmoder klinikere om å unngå hypotermi-behandling, da evidensgrunlaget for effekt og sikkerhet fortsatt er dårlig (64, 65). En av disse klassifiserer faktisk fire av BTF sine seks studier som lav eller veldig lav kvalitet (64). Studier av høyere kvalitet har ikke vist signifikant effekt på verken mortalitet eller funksjonelt utfall (55, 64, 66). Av den grunn har ikke hypotermi vært ansett som en aktuell behandling ved TBI (54).

Årsaker til manglende resultater

Det har kommet frem mange teorier om hvorfor hypotermi ikke er bevist effektivt ved TBI. TBI er en heterogen sykdomsgruppe, hvor hjerneskaden ikke bare skyldes ischemi, men også kontusjoner, blødninger og aksonal skade. Slike prosesser er kanskje ikke temperatursensitive (65). For kort varighet av hypotermien og for rask gjenoppvarming er foreslått av flere (67, 68), Gjenoppvarming kan gi vasodilatasjon, og dermed forverre ødemdannelsen og øke ICP (53, 65). Studier med lengre varighet av hypotermi har vist bedre resultater (68).

En studie som etter GRADE har høy kvalitet demonstrerte signifikant bedre nevrologisk utfall for de hypotermibehandlede pasientene som allerede var hypotermie ved innkomst (61).

Derfor har det vært en hypotese om at tidligere hypotermi kanskje kan ha effekt. Den samme gruppen gjorde derfor en ny studie (69), hvor hypotermi ble induisert innen 2,5 time etter skade, med tid til endelig måltemperatur (33°C) var ca. 4 timer. Det ble ikke funnet forskjell i mortalitet eller nevrologisk utfall. I steden ble det notert flere episoder med økt ICP over to timer og episoder med PaCO₂ under 4 kPa i hypotermigruppen. Forfatterne konkluderte med at dette måtte skyldes at hypotermi ga mer hypotensjon, og dermed økt bruk av væsker og vasopressorer for den gruppen.

Hypertermi og normotermi

Feber er assosiert med dårlig utfall etter TBI (68). I en studie på barn med hodeskade (70) fant

en overraskende høy overlevelse for hele pasientgruppen. Det har i ettertid vært foreslått at dette kunne skyldes at pasientene i kontrollgruppen ble holdt strengt normoterm, slik at ingen ble utsatt for de skadelige effektene av hypertermi (64). En nylig studie på hjertestanspasienter sammenliknet måltemperatur ved 33°C mot 36°C for å unngå feber («TTM trial» (66)). De fant ingen forskjell i utfall ved kjøling til 33°C i forhold til 36°C. Sammen med TBI-studien over antyder disse resultatene at streng unngåelse av feber, snarere enn lav kroppstemperatur i seg selv, er den virkelige fordelene ved hypotermibehandling.

Svakheter ved hypotermiforskning

De ulike studiene på emnet er vanskelige å sammenlikne med hverandre. De tar utgangspunkt i ulike pasientgrupper (med eller uten intrakraniell hypertensjon), initierer kjøling på ulike tidspunkt, varmer opp til ulike tidspunkt og på ulike indikasjoner (68). Metaanalyser og review-artikler har ikke alle tatt hensyn til dette i tolkningen av studiene, noe som svekker konklusjonene deres. Det kan også tenkes at hypotermi ikke passer for alle TBI-pasienter, slik Clifton et al. (69) antyder i sin nyeste studie, hvor de oppdaget at pasienter med diffus hjerneskade i hypotermigruppen viste trend mot dårligere overlevelse sammenliknet med pasientene med intracerebralt hematoma. En fase III studie på profylaktisk hypotermi planlegges å være ferdig i 2017(64, 71), og vil forhåpentligvis kunne gi definitiv evidens for eller mot profylaktisk hypotermibehandling ved TBI.

Komplikasjoner

Potensielle komplikasjoner av hypotermi ved TBI er flere.

- Cerebral sirkulasjon senkes sammen med metabolismen og forverrer blodtilførselen til skadde områder (56). Kroppen vil motsette seg temperaturfallet og forsøke å øke temperaturen med skjelving og frigjøring av katekolaminer (56). Den første vil gi økt metabolsk behov, mens den andre kan øke cerebral vasokonstriksjon.
- I en review fra 2013 (64) ble det beskrevet at hypotermibehandling kunne senke MAP og CPP, og øke forbruket av vasopressorer.
- Immunforsvaret blir også hemmet ved hypotermi (54, 67), og insidensen av infeksjoner kan øke. Dette er særlig en bekymring ved langvarig behandling (54). Økt insidens av pneumoni for hypotermibehandlede ble sett i den ovennevnte artikkelen og i en Cochrane review, men kun for studier av lav kvalitet, som hadde uklar eller manglende blinding (55).
- Koagulasjonskaskaden påvirkes, og kan øke risikoen for blødning (54, 67).

- Myokardischemi og atrieflimmer kan oppstå (55).
- Gjenoppvarming kan gi vasodilatasjon og dermed øke ICP, og det er skadelig å la pasienten bli for varm (56). Slike negative effekter kan ha utliknet de ønskelige effektene av hypotermi i studier.

Alle disse faktorene kan påvirke utfallet av TBI ved bruk av hypotermibehandling, og alle er mulige å avhjelpe i en intensivavdeling. En studie har funnet at en kan forutse økt cerebralt ødem ved oppvarming, ved å se etter hyperemi med transkraniell Doppler (72). De har anbefalt at pasienter med et slikt funn får lengre hypotermibehandling og saktere oppvarming. Studier av moderat og høy kvalitet (GRADE) rapporterer komplikasjoner som de ovennevnte (60, 61, 69, 70), vanligst er infeksjoner, hemodynamiske- og koagulasjonsforstyrrelser, men angir at de ikke var alvorlige eller ikke signifikant forskjellige fra kontrollgruppen.

Hypotermi som ICP-behandling

På tross av manglende effekt på utfall ser det ut til å være bred enighet om at hypotermi effektivt senker høy ICP (68). Omtrent alle studier på hypotermi ved TBI har demonstrert dette (54), og effekten sees selv ved intrakraniell hypertensjon (ICH) som er resistent mot andre intervensjoner (54, 65). Mekanismen bak er antatt å være reduksjonen i cerebralt blodvolum (56). I en review (54) vises det til at ICP-reduksjon har blitt oppnådd ved kjøling til 35°C, men uten ytterligere reduksjon under denne grensen, og anbefaler derfor 35°C som et behandlingsmål.

I en pågående stor europeisk studie, "Eurotherm3235", skal forskere se på effekten av hypotermi på mortalitet og morbiditet etter TBI (73). Pasientene kjøles til 32-35°C i minst 48 timer, eller så lenge som nødvendig for å holde ICP under 20 mmHg. Studien er forventet fullført i 2017.

Konklusjoner:

Ingen studier av høy kvalitet viser effekt av hypotermi på utfall etter TBI. Andre studier har ikke funnet definitive svar, prosedyrene deres har ikke vært optimale, og naturlige komplikasjoner av hypotermi kan ha påvirket resultatene. Flere studier peker i retning av at unngåelse av feber kan være den viktigste faktoren, og det er viktig at pasienten holdes strengt normoterm. Det er ingen tvil om at det senker ICP effektivt, men ikke at det er bedre enn andre ICP-senkende midler. Potensielle komplikasjoner ved både nedkjøling og gjenoppvarming kan også utlikne enhver positiv effekt, og gjør behandlingen risikabel. Pasienter som allerede er hypotermie ved innkomst representerer en utfordring for klinikerne,

og krever en nøye vurdering av tidspunkt og fremgangsmåte for gjenoppvarming, for å unngå for eksempel hyperemi og økt ICP. Pågående studier vil forhåpentligvis kunne gi sikre resultater og anbefalinger i den ene eller den andre retningen. I mellomtiden er det ikke evidens for rutinebruk av hypotermi.

Infeksjonsprofylakse

Traumatisk hjerneskade (TBI) er assosiert med hemming av immunforsvaret (74). Risikoen for infeksjoner er økt, og med det følger økt risiko for morbiditet og mortalitet (75). Lengre varighet av mekanisk ventilasjon og invasiv monitorering øker insidensen (75), og økende alvorlighetsgrad av TBI er en betydelig risikofaktor (74). Intraventrikulære katetre kan føre med seg bakterier direkte inn i parenchymet, eller retrograd koloniseres og forårsake CNS-infeksjoner og sepsis (76, 77). Ventilator-assosiert pneumoni er ikke uvanlig, og utvikles når kolonisert sekret i munnhulen aspireres rundt endotrachealtuben (78). Mitt artikkelsøk ga svært få resultater for infeksjonsprofylakse ved TBI, de fleste artiklene er derfor ikke utelukkende på TBI-pasienter, noe som må tas i betraktning.

Generell infeksjonsprofylakse

Probiotika har i en studie vært forsøkt for å bedre utfall etter TBI (79). Immunresponsen etter TBI ble endret i mindre grad enn det som er vanlig, insidensen av infeksjoner tenderte mot reduksjon, men effekten på mortalitet uteble.

ICP-monitorering

Insidensen av infeksjoner ved ICP-monitorering er usikker fordi kriteriene for infeksjon varierer mellom studier. Noen bruker en enkelt positiv CSF-kultur, noen krever funn av hvite blodceller i CSF, og andre igjen krever kliniske symptomer (80). Flere angir at insidensen generelt sett ligger rundt 9 % (81). De fleste studiene på infeksjoner ved ICP-monitorering har brukt ventrikulære katetre. Infeksjonsfaren er sett å øke med varigheten av monitorering (23), særlig over fem dager (82), ved håndtering av katetre, og ved andre samtidige infeksjoner (75, 83). Det er derfor viktig å fjerne unødvendige katetre, manipulere de minst mulig, og alltid jobbe aseptisk (77). Fjernede katetre bør sendes til dyrkning, da oppvekst er assosiert med sekundær meningitt (77, 80), og det gir mulighet for riktig antibiotikabehandling på et tidlig tidspunkt. Profylaktisk kateterbytting ved gitte tidspunkt har ikke vist seg å redusere infeksjoner (76, 83). I en studie ble pasienter med kun intraparenchymal ICP-probe sammenliknet med de som også hadde et ventrikkelkateter (82). Her fant de at gruppen med

kateter hadde nesten fire ganger økt insidens av infeksjoner sammenliknet med gruppen med kun ICP-probe. For ICP-probe gruppen fant de ingen økt infeksjonsrate med økt varighet av monitorering. Disse funnene antyder at intraparenchymale prober kan være å foretrekke til fordel for ventrikkkatetre ved ICP-monitorering. Riktignok hadde pasientene flere ulike patologier, de ble ikke randomisert til de ulike gruppene, og fordeling av patologier innenfor gruppene ble ikke rapportert. Resultatene er derfor heftet med noe usikkerhet.

Antibiotika

Profylaktisk antibiotikabehandling reduserer signifikant insidensen av kateterrelaterte infeksjoner (84), men er sett å gi høyere insidens av resistente bakterieinfeksjoner. Det bedrer heller ikke mortalitet etter TBI (75, 77). Beer et al. (76) mener derfor at profylaktisk antibiotikabehandling er mer til skade enn nytte. Det har senere blitt utviklet katetre impregnert med antibiotika. Også de har vist seg å redusere kateterrelatert infeksjon (75, 77, 84, 85). Utvikling av resistens er, som ved antibiotikaprofylakse, en potensiell risiko (76).

Sølvkatetre

Et annet kateteralternativ er de innsatt med sølvpartikler. De har flere ganger vist seg effektive i forebygging av CSF-infeksjoner (76, 77). SILVER-studien (83), en RCT fra 2012, viste signifikant reduksjon av infeksjonsrisiko ved bruk av sølvimpregnerte katetre, sammenliknet med vanlige. Dette støttes av en retrospektiv analyse, som også viser til sikkerheten ved bruk av slike katetre (81).

Profylaktiske regimer

Den sist nevnte retrospektive studien (81) fant dessuten at infeksjonsraten både i gruppen med sølvkatetre og kontrollgruppen var veldig lave sammenliknet med vanlige infeksjonsrater. De mente dette skyldtes veletablerte protokoller for innsetting og håndtering av slike katetre, og understreket at gode rutiner er viktige uavhengig av katetertype. Dette er sett i flere studier (77). En av disse er en multisenter kohortstudie som viste inntil 66 % reduksjon i kateterrelaterte (alle typer katetre) infeksjoner (86). En studie fra Hellas publisert tidligere i år (87) rapporterte 57 % mindre ventrikulitt ved EVD-bruk etter oppstart av et profylaktisk regime. Pasientene fikk standard antibiotikaprofylakse ved nedleggelse av første ventrikkeldren, men ikke senere. Regimet besto av:

- nøye opplæring av personell i infeksjonskontroll ved ventrikkkatetre,
- innføring av detaljerte protokoller for håndtering av katetre,
- CSF-prøver kun når klinisk nødvendig,

- kateterbytte etter syv dager.

En slik studie kan ikke si noe om hvilke komponenter som var avgjørende eller viktigere enn andre, men den understreker viktigheten av gode, detaljerte rutiner.

Luftveishåndtering

For å unngå aspirasjon er det anbefalt at pasienter med GCS under 8 intuberes (88). Langvarig mekanisk ventilering er likevel en risikofaktor for infeksjon hos TBI-pasienter. Ventilator-assosiert pneumoni (VAP) er den vanligste nosokomiale infeksjonen, særlig hos pasienter med alvorlig hjerneskade (78, 89). BTF anbefaler at profylaktisk antibiotika gis ved intubering av TBI-pasienter for å unngå pneumoni (75, 90). Men slik behandling gir økt resistens og har ikke slått gjennom.

Flere studier har forsøkt orale antiseptika for intuberte pasienter med god effekt mot infeksjoner (91, 92). Men tidligere i år ble en annen RCT publisert på pasienter med TBI og cerebral blødning (78). Her brukte de povidonjod som antiseptika, men så ingen effekt på insidensen av pneumoni. Snarere tvert imot var ARDS-forekomsten høyere i behandlingsgruppen. Flere gode studier på antiseptika trengs før en kan konkludere definitivt.

Konklusjoner:

Luftveishåndtering og invasiv monitorering vil stadig utgjøre en infeksjonsrisiko for TBI-pasienter. Ved ICP-måling ser intraparenchymale prober ut til å være bedre enn intraventrikulære katetre, men hvis sistnevnte likevel velges har bruk av sølvimpregnerte katetre vist mest lovende resultater. Antibiotikaproylaks er ikke indisert på generelt grunnlag, da det kan øke insidensen av infeksjoner med resistente mikrober. Orale antiseptika kan være et hjelpemiddel for å redusere ventilatorassosiert pneumoni, men trenger mer forskning. En viss infeksjonsrisiko kommer en ikke utenom hos TBI-pasienter, og det er avgjørende at personell jobber aseptisk og har gode infeksjonsforebyggende rutiner på avdelingen.

Profylakse mot venøs tromboembolisme

Pasienter med traumatisk hjerneskade (TBI) har betydelig økt risiko for å utvikle venøs tromboembolisme (VTE) (93). Det er omdiskutert om hjerneskaden i seg selv er en risikofaktor (94), eller om det er andre faktorer som er årsaken, eks. immobilisering. Faktisk har en studie sett økt insidens av VTE for traumepasienter med TBI sammenliknet med uten,

uansett om pasientene mottok profylaktisk behandling eller ikke (95). De ulike studiene som har undersøkt VTE ved TBI varierer i metode, hvor noen inkluderer asymptomatisk DVT oppdaget ved screening av pasienter med antatt høy risiko, mens andre kun inkluderer klinisk manifest DVT eller lungeemboli (LE) (93). Dette bidrar til at insidensen varierer mellom studier, og det kan se ut til at insidensen av asymptomatisk VTE er høy, mens insidensen av symptomatisk er lav (94). Dessuten har mange studier inkludert TBI-pasienter med varierende grad av alvorlighet (GCS 3-15), noe som kan påvirke resultatene (96).

Venøs tromboembolisme gir i seg selv økt risiko for morbiditet og mortalitet, og det er klar indikasjon for å behandle slike tilstander (94). Hvorvidt profylaktisk behandling for VTE er gunstig for utfall ved TBI er ikke klarlagt, og behandlere er ofte tilbakeholdne på grunn av risiko for ekspansjon av intrakranielle hematomer (94). Brain Trauma Foundation anbefaler (93) at alle pasienter får støttestrømper eller intermitterende pneumatisk kompresjon til de er mobile, med mindre skader på underekstremitetene hindrer det. I tillegg bør pasienter få lavmolekylærvekts heparin (LMWH) eller lavdose ufraksjonert heparin, men det er risiko for å ekspandere et intrakranielt hematom. Det er også påpeket at det ikke finnes evidens for å anbefale tidspunkt, dosering eller type medikamentell profylakse. Flere studier har i etterkant prøvd å finne svar på dette.

LMWH og ufraksjonert heparin

Flere studier demonstrerer positive resultater for profylakse med LMWH for pasienter med moderat til alvorlig TBI for oppstart en til tre dager etter skade (96-100), Andre studier viser ingen forskjell (101). Noen har vist det motsatte resultatet, hvor pasienter som fikk LMWH hadde høyere risiko for progresjon av blødning (102), men studien har betydelige begrensninger. Det var en retrospektiv studie, og gruppene som ble sammenliknet var svært forskjellige i antall, alvorlighetsgrad av skade, og behov for kirurgisk intervensjon. Disse forskjellene kan i seg selv ha bidratt til økning av hematomer, uavhengig av LMWH-profylakse. En review og metaanalyse fra 2013 (103) undersøkte fem retrospektive kohortstudier, og fant at farmakologisk profylakse reduserte VTE-insidensen uten å signifikant øke risikoen for hematomekspansjon. Forfatterne anbefalte oppstart innen 72 timer etter skade hvis CT-funn var stabile. Det er interessant å merke seg at en studie på postoperative onkologiske pasienter, som er regnet for å ha svært høy risiko for DVT, viste at pneumatisk kompresjon var like effektivt som LMWH for DVT-profylakse (104). Denne metoden vil heller ikke øke risiko for blødning.

Vena cava filtere

En annen metode for tromboseprofylakse er vena cava filtere. Det har ikke vært undersøkt spesifikt i forhold til TBI, men det er studier på effektiviteten av dette hos traumepasienter. I en review fra 2008 (94) anbefaler forfatterne å ikke rutinemessig bruke dette profylaktisk, da en ikke har klart å redusere insidensen av LE, og filtrene i seg selv gir risiko for nye komplikasjoner.

Konklusjon:

Flere studier har bekreftet anbefalingene om bruk av LMWH eller ufraksjonert heparin som profylakse mot VTE etter TBI. De viser at pasienter som ikke har koagulopati og hvor påfølgende CT-undersøkelser ikke viser progresjon av hematom, trygt kan motta slik behandling i tillegg til mekanisk profylakse. Ingen type LMWH ser ut til å være bedre enn andre. Behandlingen bør startes fra 24 til 72 timer etter skade. Pneumatisk kompresjon kan være et rimelig alternativ, som ikke utgjør noen blødningsrisiko. Det mangler fortsatt gode RCT på området, og de trengs snarest for å bekrefte de ovennevnte funn.

Indikasjoner for måling av intrakranielt trykk, ICP

Måling av intrakranielt trykk har blitt vanlig praksis ved mange sentere som behandler TBI (23). Sammenhengen mellom økt intrakranielt trykk og mortalitet har blitt demonstrert flere ganger (23, 77, 105). Intrakraniell hypertensjon (ICH) er den viktigste dødsårsaken ved TBI, sammen med hypotensjon (105), og komatøse TBI-pasienter har størst risiko for å utvikle ICH. Dessuten er kontinuerlig ICP-måling nødvendig for å indirekte overvåke hjernens perfusjon, ved å beregne det cerebrale perfusjonstrykket (Se kapittel om CPP). BTF anbefaler ICP-monitorering hos alle pasienter med alvorlig TBI og patologisk CT, som en tror kan overleve. Alvorlige TBI-pasienter med normal CT anbefales også å få ICP-monitorering ved to av følgende kriterier: alder over 40 år, systolisk blodtrykk under 90 mmHg, motorisk utfall på GCS.

Viktigheten av ICP-monitorering

Studier har vist at selv om det finnes ekspertanbefalinger er bruken av ICP-monitorering svært variabel (23, 77). Det finnes mye motstridende evidens, hvor viktigheten av ICP-monitorering for behandling og utfall understrekes av noen (106), mens andre har vist ingen forbedring eller faktisk forverring av resultater etter TBI (8, 23, 77, 107). Kritikken av disse studiene går blant annet ut på dårlig studiedesign og gjennomføring (8, 106). Manglende randomisering

kan for eksempel føre til at pasientgruppen som mottok ICP-behandling gjorde det fordi disse pasientene i utgangspunktet var dårligere, eller hadde andre samtidige skader som kan forverre prognosen etter TBI. Da vil naturlig nok denne pasientgruppen ha høyere mortalitet, og en kan ikke si at det skyldes ICP-monitoreringen i seg selv.

Det er vanskelig å se for seg at ICP-monitorering er uviktig, siden vi vet ICP-nivåets betydning for overlevelse, og at selv mindre økninger kan ha fatale konsekvenser (77). Tegn på økt ICP kan være vanskelig å oppdage hos sederte pasienter (77). Dessuten kan ustabil ICP være et tegn på manglende evne til å kompensere ved endringer i intrakranielt volum, og dermed indikere behov for videre intervensjon (77). ICP-monitorering er eneste mulighet for rask, fortløpende vurdering av trykkforhold og behandlingsindikasjon. Dette betyr også at behandling potensielt kan seponeres tidligere, noe en studie nylig demonstrerte (108).

Nye studier

Farahvar et al. (106) sammenliknet to grupper TBI-pasienter som ble behandlet for ICH, hvor den ene gruppen hadde ICP-monitor, og den andre ikke. De rapporterte en signifikant reduksjon i to ukers-mortalitet for hele pasientgruppen med ICP-monitor, og for den voksne andelen en trend mot samme resultat. Forfatterne påpekte likevel et behov for en randomisert, kontrollert studie på emnet. En slik studie gjennomførte Chesnut et al. (108) i Bolivia og Ecuador. De viste at invasiv monitorering av ICP og behandling mot et nivå ≤ 20 mmHg ikke var bedre enn behandling basert på klinisk og radiologisk undersøkelse. Forfatterne understreker at studien kun sier noe om nødvendigheten for måling av verdien, ikke behandling av høyt ICP, da begge gruppene ble behandlet for dette. Studien har i ettertid høstet mye kritikk, blant annet fordi den ble gjennomført i land hvor kvaliteten av prehospital- og intensivbehandling er dårlig; fordi de brukte teknologi som ikke er gullstandard; fordi enkelte medikamenter ikke er optimale i følge anbefalinger; og fordi det avgjørende ikke er hvilket tall ICP-måleren viser, men hva man gjør med dette tallet (109-114).

Begrensninger ved ICP-monitorering

En annen viktig faktor å huske på er at normale fysiologiske kompensasjonsmekanismer ikke nødvendigvis er bevart ved TBI. Dette kan føre til cerebral ischemi selv ved ICP og CPP innenfor normalområdet, noe flere studier støtter (23, 77). Sammen med studiene over peker dette i retning av at monitorering og behandling av ICP ikke bør stå alene i behandlingen av TBI (23, 108), heller enn at en burde unngå ICP-monitorering fullstendig.

Konklusjon:

Det er bred enighet om at økt intrakranielt trykk er farlig, og at det raskt må behandles. Standard behandling av TBI-pasienter inkluderer blant annet sedering, noe som vanskeliggjør klinisk vurdering av intrakranielle trykkforhold. ICP-monitorering er en trygg og pålitelig metode for å vurdere dette trykket raskt og kontinuerlig. Flere studier har bekreftet at ICP-monitorering bidrar til økt overlevelse. En ny banebrytende studie demonstrerte at ICP-monitorering likevel ikke er overlegen klinisk undersøkelse og radiologi. På tross av kritikken i etterkant tvinger denne studien en revurdering av hva nåværende evidens egentlig kan si oss, og hva vi kan akseptere for sannhet. Det som stadig blir mer klart er nødvendigheten av flere monitoreringsmodaliteter for et mer helhetlig bilde av TBI-pasientens tilstand og behov.

Måleteknologi for intrakranielt trykk

Da BTF skrev sine retningslinjer (115) konkluderte de med at det ventrikulære kateteret (EVD) koblet til en ytre motstandsmåler var den mest nøyaktige, pålitelige og billigste metoden for å måle ICP. De har en fordel ved at de tillater samtidig CSF-drenasje, og at de kan recalibreres underveis. Ventrikulære katetere med motstandsmålere intraluminalt har de samme fordelene. De intraparenchymale målerne ble også vurdert til å være nøyaktige over tid, men kan ikke recalibreres under monitorering. Vanlige komplikasjoner av intraventrikulære katetere og intraparenchymale målere som blødning har ofte ingen klinisk betydning, men infeksjoner kan være livstruende (77).

Eksterne ventrikulærkatetere (EVD)

EVD regnes fortsatt som gullstandard for å måle ICP (8, 23, 107). I 2011 publiserte Lavinio og Menon (77) en review med oppdateringer i teknologien. De argumenterte for at tradisjonelle EVD, med ekstern måler, var mindre fordelaktige fordi en kun kan måle ICP når drenet er stengt. Ventrikulære katetere med intraluminale målere tillater samtidig drenasje og måling (107). Ulempen er at hvis kateterspissen skulle blokkeres under drenasje, noe som ikke er uvanlig, risikerer man at ICP-verdien underestimeres betydelig (77). I slike tilfeller vil ofte skylling av systemet ha god effekt, men dette kan igjen øke risikoen for infeksjon.

Intraparenchymale målere

Intraparenchymale ICP-målere blir stadig vanligere i bruk (107). Disse kan overvåke både ICP, mikrodialyse og PbO₂ (77). Disse målerne er ansett for å være pålitelige (8, 23), men feilmålinger kan oppstå, og de kan vanligvis ikke recalibreres etter at de er satt inn (77, 107).

Foretrukket plassering av probene angis å være perikontusjonelt for fokale skader, eventuelt ikke-dominant frontal hvit substans (77). En intraparenchymal probe vil komme til kort om det finnes trykkgradienter innenfor kraniet, noe som ikke er uvanlig (23). Feil plassering er sett å kunne føre til at alvorlige hendelser, som herniering, går uoppdaget (77). Dessuten kan intraparenchymale målere ikke behandle høy ICP slik som ventrikulære katetre kan, ved drenering av CSF. En stor studie på bruk av intraparenchymal ICP-måler viste ingen forskjell i alvorlige komplikasjoner mellom gruppen med måler og gruppen uten (108).

Konklusjon:

EVD er fortsatt gullstandard for ICP-måling, men de har flere ulemper. Noen studier antyder at de utgjør en større infeksjonsfare enn intraparenchymale målere (se infeksjonskapittel), og mange velger nå sistnevnte teknologi. Fordeler inkluderer at de tillater måling av flere parametere enn ICP, noe som stadig blir viktigere for TBI-pasienter. I motsetning til EVD kan ikke intraparenchymale målere nødvendigvis vise globalt ICP, slik at feil plassering av proben kan ha fatale konsekvenser. Likevel er begge under normale forhold trygge og pålitelige, så lenge man tar hensyn til deres begrensninger.

ICP og terskler for intervensjon

Brain Trauma Foundation (BTF) anbefaler i sine retningslinjer at behandling iverksettes når ICP overstiger 20 mmHg (116). Bakgrunnen for dette er at studier hadde vist økt mortalitet ved ICP over 15 til 25 mmHg. Interessant nok har kun én god studie vist at å senke ICP har effekt på utfall (117). BTF anbefaler at ICP-nivået kombineres med kliniske og radiologiske funn i vurdering av behandlingsbehov.

Noe som er viktig å merke seg er at det ikke er funnet en kritisk verdi for ICP, altså et trykk hvor herniering oppstår (77). Pasienter kan herniere ved ICP lavere enn 20-25 mmHg (115), og det er vist at noen tåler ICP over disse tersklene (115). Det ser altså ut til at en slik kritisk verdi varierer mellom pasienter, men at den også varierer i forløpet etter TBI (77).

Sammenhengen mellom kritisk ICP og CPP, SjO₂, PbtO₂, og CBF er heller ikke funnet (116). Noen behandlinger som effektivt senker ICP kan skade hjernen på andre måter, ved å forstyrre hjernemetabolismen (77) eller cerebral blodflow (se kapittel om hyperventilering).

Resultatet av mitt litteratursøk ga ingen artikler som stiller spørsmålstegn ved ICP-verdien anbefalt av BTF, og heller ingen forskning som sikter på å finne nye terskler. Slike studier er

usannsynlige å bli gjennomført, siden det finnes en slik bred konsensus og at behandling mot andre mål potensielt kan ha alvorlige konsekvenser.

Konklusjon:

Dagens anbefalinger for behandling av ICP er at det iverksettes ved verdier over 20 mmHg, men også at verdien skal sees i sammenheng med andre undersøkelser. Det er ikke funnet en kritisk ICP-verdi, og pasienter kan både tåle høyere verdier, og ta skade ved langt lavere verdier. Teknologien vi bruker for å måle ICP har dessuten sine begrensinger, og man må ta høyde for at målingen kan være feil. Stadig flere anbefaler at ICP ikke står alene i å guide behandlingen av TBI-pasienter, som tidligere kapitler også har demonstrert.

Cerebralt perfusjonstrykk, CPP

CPP-nivået har blitt en av de vanligste behandlingsmål for TBI, etter at studier viste at å holde CPP over 70 mmHg ga forbedret utfall (118). Men senere studier har vist at CPP over 70 mmHg kan gi økt risiko for ARDS (119). Anbefalingene anga at behandlingsmålet for CPP ligger mellom 50-70 mmHg, men at pasienter med intakt autoregulering tåler høyere nivåer. Samtidig burde nivåer under 50 mmHg unngås. BTF foreslo en generell nedre terskel på ca. 60 mmHg, da studier hadde vist en kritisk terskel for ischemi rundt 50-60 mmHg, og det kunne tenkes å være hensiktsmessig å sikte på en verdi i overkant av dette (118). Lund modellen (se under) tolererer CPP helt ned mot 50 mmHg og rapporterer gode resultater. Ennå hersker det tvil om hvilket CPP-nivå som er optimalt etter TBI (13, 25, 118, 120).

Å beregne CPP

Interessant nok er det en forvirring angående CPP (120, 121). CPP er bestemt av MAP og ICP. Siden pasienter med TBI ofte behandles med elevasjon av sengens hodeende vil MAP, og dermed CPP, variere avhengig av hvor den måles fra. Ved elevasjon av hodet til 30 grader vil MAP målt fra hodenivå være hele over 10 mmHg lavere enn om det var målt fra hjertenivå (120, 121). I en artikkel fra 2013 ble litteraturen lagt til grunn for CPP-anbefalingene i Guidelines gjennomgått, og man fant at metode for å måle MAP varierte betydelig (120). To målte fra hodenivå, én fra hjertenivå, én "i forhold til hodets helning", og én i midtaksillærlinjen. En siste hadde pasientene liggende strak på rygg, og hadde dermed ingen nivåforskjeller. I artikkelen undersøkte en også hva praksisen var på ulike neurokirurgiske sentere i Europa. En fant da betydelige forskjeller i målemetode, og i forhold til hvilket CPP-nivå som var målet (50-70 mmHg eller > 60 mmHg). Det er ikke vist noen korrelasjon

mellom målemetode og ønsket CPP-nivå. Dette viser at om man legger målverdien på CPP 60, så får man ulike verdier avhengig av hvor man har nullverdien. For eksempel er CPP 50 i Lund CPP 60 i Tromsø.

Optimal CPP

Pasienter med TBI utgjør en heterogen pasientgruppe, og det er sannsynlig at optimal CPP kan individualiseres. Dette gjør det vanskelig å tenke seg at én CPP-verdi vil passe for alle (25). Flere har påpekt at et individualisert behandlingsregime kan være å foretrekke (25), da hjernens behov varierer i forløpet etter TBI, og dermed også optimalt CPP-nivå (13). Optimal CPP har blitt studert i forhold til MAP, CBF, PbO₂, PET-målinger og mikrodialyse (13, 25). Optimal CPP (CPPopt) med hensyn på intakt cerebrovaskulær reaktivitet, indirekte målt med PrX (pressure reactivity index), har til nå vist mest lovende resultater (122). PrX er basert på forholdet mellom blodtrykk og ICP, og måler altså indirekte autoreguleringen. CPPopt reflekterer ved hvilke CPP-verdier PrX er best. For de fleste lå CPPopt i nærheten av de anbefalte 50-70 mmHg, men noen ganger var det mye høyere. De viste en signifikant sammenheng mellom målt CPP og CPPopt, hvor CPP nært CPPopt ga størst sjanse for et fordelaktig resultat (GOS 4-5), mens pasienter med verdier under eller over CPPopt hadde henholdsvis økt mortalitet og morbiditet.

«Lund-modellen»

«Lund-modellen» ble utviklet i Sverige for mer enn 25 år siden (123), og har en noe annen tilnærming til nevrokrittisk behandling. Fokuset er her på reduksjon av intrakranielt volum for å kontrollere ICP (13). De hevder at å senke vaskulær motstand er viktigere enn å øke CPP for å bevare adekvat perfusjon av hjernen (124), og at sistnevnte kan forverre hjerneødem(123). Dette oppnås blant annet ved euvolemi, slik at katekolaminfrigjøring og vasokonstriksjon unngås, og ICP-kontroll med normalt blodtrykk og onkotisk trykk (123). CPP-kontroll kommer i andre rekke, da verdier ned mot 50 mmHg må aksepteres ved svært høye ICP-nivå (124). En spesifikk CPP-verdi er ikke i bruk, da de mener at optimal CPP-verdi er individuell, men for de fleste er den innenfor 60-70 mmHg (124, 125). De anbefaler at lav CPP ikke korrigeres med vasopressorer, men ved å korrigere hypovolemi og redusere blodtrykksbehandling og sedasjon (124). Modellen er ikke uten kritikk. Blant annet påpekes at den baseres på usikkert grunnlag, og kritiserer den omfattende bruken av ulike farmaka uten tilstrekkelig rapportering av komplikasjoner, inkludert albumin og steroider (125). En Cochrane review fra 2013 (126) fant ingen høykvalitetsstudier som validerer effektiviteten av Lund-modellen.

Konklusjon:

Det er på nåværende tidspunkt ingen evidens for å anbefale en spesifikk optimal CPP-verdi etter TBI. Målemetode for MAP er heller ikke standardisert, hvilket gir forvirring i tolkning av resultater. Et problem med slike terskelverdier for CPP er at det ikke finnes noen standard for hvordan man skal bestemme den, og målemetode blir ofte ikke rapportert i studier som omhandler optimal CPP-verdi (120). Artiklene nevnt over viser likevel at CPP-behandling er av nytte, selv om den eksakte verdien varierer mellom 50 og 70 mmHg i studier med godt utfall. Trenden går mot at det kan være for enkelt å bruke én verdi, men at verdien må individualiseres, såkalt «optimal CPP». Studier antyder at mer individualisert behandling gir bedre resultater, men også dette må klarlegges i prospektive, randomiserte studier. Korrelasjon av data fra flere cerebrale monitoreringsverktøy kan bidra til økt forståelse av patofysiologi og valg av CPP-verdi.

Cerebral oksygenering

Målinger av oksygeneringen i hjernen er en av komponentene i multimodalitetsmonitorering som det er mest forsket på. De vanligste metodene er jugulærvenesaturasjon (SjO₂) og hjernevevsoksygenering (PbO₂) (127). Brain Trauma Foundation anbefaler (127) monitorering av en av disse i tillegg til ICP-måling, og legger tersklene for behandling ved SjO₂ under 50 % eller PbO₂ under 15 mmHg. Som nevnt i et tidligere kapittel er det sett at cerebral ischemi kan oppstå ved normale ICP- og CPP-verdier (23, 77), noe som demonstrerer et behov for flere monitoreringsmodaliteter. Studier har vist at lavere verdier enn de ovennevnte betydelig øker mortaliteten etter TBI (127).

Jugulærvenesaturasjon (SjO₂):

Måling av oksygenmetning i vena jugularis er en enkel prosedyre for å vurdere hjernens oksygennivå (20). Lave SjO₂-verdier (< 50 %) er assosiert med dårlig utfall etter TBI (20), og er funnet å forekomme hos relativt mange TBI-pasienter (127). SjO₂-verdien har sammenheng med cerebral perfusjon, oksygenleveranse og -ekstraksjon, og jugulærvenepøver gir nyttig tilleggsinformasjon ved TBI-behandling (128). Høy SjO₂ har også vært assosiert med dårlig utfall, da det sees ved hyperemi eller infarkt, hvor dødt vev ikke forbruker oksygen (127). Ulempen med denne metoden er at den kun kan si noe om global oksygenering. TBI er en tilstand med varierende grad av skade utover i hjernen (se bakgrunn), og SjO₂ kan dårlig representere tilstanden i fokale lesjoner (20). En studie har vist

at hele 13 % av hjernen må være ischemisk før SjO₂ når grensen på 50 % (129), mens en annen har vist god korrelasjon mellom SjO₂ og PbO₂-målinger (130). En annen bakdel er rapporteringer om tekniske problemer i samband med bruk. Lite forskning ser ut til å ha blitt gjort de siste årene, da et litteratursøk ikke ga noen aktuelle resultater.

Hjernevevsoksygenering (PbO₂):

PbO₂-måling innebærer å sette inn et kateter i hjerneparenchymet for å måle oksygeneringen i vevet (20). Det er uklart nøyaktig hvilket aspekt ved oksygeneringen PbO₂ representerer (24), men assosiasjonen med mortalitet og morbiditet er veletablert (20, 24). Grensene ser ut til å gå ved 10 mmHg for etablert ischemi, og ved 15 mmHg for truende ischemi, men både dybde og varighet er viktige faktorer (20, 24). Det varierer ved hvilket nivå behandling iverksettes, men som regel brukes 20 mmHg (24).

Plassering

Komplikasjoner ved PbO₂-måling forekommer, men ser ut til å være sjeldne (24). Ulempen med metoden er at den kun reflekterer oksygeneringen i umiddelbar nærhet til kateterspissen (20, 24). Ved TBI er hjernevevet skadet i ulik grad, og dermed under ulik risiko for ischemi (se bakgrunn). CBF er også vist å variere fra grå substans til hvit substans (20). Det gjør plassering av kateteret svært viktig. Studier har vist at målinger fra skadet vev effektivt forutser utfall, men at målinger fra normalt vev ikke har denne egenskapen (131). Dette gir klar indikasjon på at kateteret bør plasseres i ischemi-utsatt vev.

PbO₂ versus andre cerebrale parametere

Relasjonen mellom PbO₂ og andre parametere er ikke klar (24). PbO₂ er i studier sett å være lineært korrelert med CBF, så lenge PaO₂ er konstant (132). Siden PbO₂ er en regional måling, vil den representere regional CBF. Riktignok har ikke alle funnet denne sammenhengen mellom PbO₂ og regional CBF (133). Unormal ICP eller CPP følger ikke alltid en lav PbO₂-verdi (20), men den er likevel assosiert med økt mortalitet (20), noe som indikerer at ischemi kan oppstå til tross for normalt trykk og perfusjon. Både CPP-rettet behandling og dekompressiv kraniektomi forbedrer likevel PbO₂ (20).

PbO₂ og utfall etter TBI

Det er anbefalt at PbO₂-målinger alltid kombineres med andre modaliteter, som ICP, og at verdiene sees i lys av hverandre (20). I en systematisk review fra 2011 (134) ble pasienter som fikk kombinert PbO₂ og ICP/ CPP-rettet behandling sammenliknet med pasienter som kun fikk ICP/ CPP-rettet behandling. Konklusjonen var at en kombinert behandling ga

signifikant bedre neurologiske utfall, sammenliknet med ICP/ CPP-rettet behandling. Forfatterne påpekte at nøyaktige terskler og innhold i en slik behandlingsplan ikke er definert (134). Andre studier har vist sprikende resultater (20, 24). I en review fra 2013 (24) diskuteres at vanlige strategier for å øke en lav PbO₂ kan være uheldige; både økt FiO₂ og PEEP er demonstrert å kunne være skadelig ved TBI, og tiltak som sammenfaller med CPP-økende behandling kan gi lungeskade. I skrivende stund rekrutterer den første randomiserte kontrollerte studien på PbO₂-måling for TBI-pasienter (135). Målet er i første omgang å undersøke om PbO₂-rettet behandling kan redusere varigheten av cerebral ischemi (PbO₂ < 20 mmHg), men den legger grunnlaget for en senere vurdering av effekten av slik behandling på utfall.

Konklusjon:

Det er demonstrert at ischemi kan oppstå til tross for normal ICP og CPP, og måling av cerebral oksygenering kan være den manglende brikken i puslespillet. Direkte måling ved PbO₂ har i en studie vist seg å være bedre enn jugulærvenesaturasjon for langtidsmålinger (130), og dessuten en trygg metode. Gitt sammenhengen mellom cerebral oksygenering og mortalitet må en finne ut om behandling av lave nivåer vil føre til en bedring i mortalitet. Det kan tenkes at hjerneoksygenering kun er en indikator på alvorligheten av skade, og ikke en konsekvens mottakelig for behandlingstiltak (24). Den begrensede mengden evidens til nå peker i retning av at PbO₂-rettet behandling sammen med monitorering av andre parametere bidrar til forbedret utfall. Det mangler likevel en konsensus for terskelverdi og behandlingsalgoritme. En ny høykvalitetsstudie vil bringe oss nærmere noen svar.

Anestetika, analgetika og sedativa

Ulike anestetika har i lang tid blitt brukt for å behandle angst, agitasjon og smerte hos pasienter med traumatisk hjerneskade (TBI) (136). Slike forhold kan føre til økt ICP, blodtrykk og kroppstemperatur, som kan være farlige for den skadde hjernen (137). Sedativa er tenkt å kunne redusere hjernens metabolisme og CBF, og dermed senke ICP (138). Ulempene er at de vanskeliggjør en god neurologisk undersøkelse, og at de kan forårsake hemodynamiske endringer som potensielt kan forverre den sekundære skaden.

Barbiturater

Barbiturater er kjent å kunne senke ICP (137). Virkningsmåten er antatt å være reduksjon i cerebral metabolisme og kobling til cerebral blodstrøm, slik at blodstrømmen samtidig

reduseres, og dermed også blodvolumet (137, 139). På den andre siden er hypotensjon en viktig komplikasjon ved barbituratbruk (139). Dette påvirker CPP i negativ retning, og utlikner kanskje den positive ICP-senkende effekten. Signifikante fall i CPP og blodtrykk ved barbituratbehandling har blitt demonstrert i studier (139). Andre har også vist fall i ICP, selv ved refraktær intrakraniell hypertensjon, men likevel ingen signifikant effekt på mortalitet (139). Sammenliknet med mannitol har barbiturater vist seg å være mindre effektiv for å behandle intrakraniell hypertensjon, og pasientene har oftere krevd flere medikamenter for å senke ICP (139). Likevel ble det ikke sett forskjell i mortalitet mellom de to gruppene. Brain Trauma Foundation fastslår at barbiturater kan brukes for å kontrollere økt ICP når maksimal standard medisinsk og kirurgisk behandling ikke er tilstrekkelig (137). Hemodynamisk stabilitet ved behandling er vesentlig, og pasienter bør overvåkes med EEG for å se etter såkalt "burst suppression". Siden BTFs retningslinjer ble gitt ut har det vært få nye studier på området. The Cochrane Collaboration oppdaterte sin review i 2012 (139), men fant fortsatt ingen evidens for at barbiturater senker mortalitet eller morbiditet. Flower og Hellings anbefalte i sin review fra 2012 (140) at bruken fortsatt begrenses til behandling av refraktær høy ICP.

Propofol

En rekke andre stoffer er i bruk hos TBI-pasienter, viktigst av disse er propofol. Stoffet brukes også i svært stor grad i generell anestesi, og har store fordeler ved kort anslagstid og oppvåkningstid (137, 138, 141). For TBI-pasienter er sistnevnte viktig da det gjør at en raskt kan lette sedasjonen for å gjøre en nevrologisk vurdering (141). Propofol har også blitt tillagt nevroprotektive egenskaper. Studier har vist at det kan hemme cerebral elektriske aktivitet, senke oksygenforbruk og metabolisme, og bevare cerebrovaskulær autoregulering og respons på CO₂ (5, 141). Propofol er vasodilaterende, senker MAP, CBF, CMRO₂ og ICP (138, 140). Fordi både MAP og ICP synker har ikke propofol nødvendigvis positiv effekt på CPP, og krever økt bruk av vasopressorer og væsker for å unngå hypotensjon (140). BTF har anbefalt propofol for kontroll av ICP, men understreker at det ikke forbedrer mortalitet, og at det ikke finnes evidens for effekten på ICP. En uvanlig, men potensielt livstruende, komplikasjon ved langvarig infusjon av høye doser propofol er «Propofol infusjonssyndrom»(141). Hos TBI-pasienter må man være ekstra oppmerksomme på dette, da en har sett at akutt nevrologisk skade er en risikofaktor.

Midazolam

Midazolam er et benzodiazepin som ofte brukes blant annet på grunn av sin korte

halveringstid (138). Det senker CMRO₂ og CBF pålitelig, men reduserer ikke ICP, og kan gi hypotensjon (138). Midazolam og propofol har blitt sammenliknet for langvarige infusjoner, hvor det i en systematisk review ikke er funnet forskjell i mortalitet, ICP, CPP eller MAP (136). Studiene demonstrerte derimot oftere terapivikt for propofol, på grunn av hypertriglyceridemi eller behov for høye doser. Totalt sett er midazolam og propofol like effektive og trygge (138).

Opioider

Opioider er ofte brukt i kombinasjon med et annet sedativum. Det er demonstrert at bolusdoser signifikant og pålitelig øker ICP og senker MAP, noe som gir et stort utslag på CPP (136). I den eneste RCT som ikke har vist at opioider senker ICP ga man så små doser at MAP ikke ble påvirket (142). I 1999 registrerte Kelly et al. (143) en signifikant lavere ICP og mindre behov for ICP/ CPP-behandling på dag tre etter skade når propofol ble sammenliknet med morfin. På den andre siden var det en trend mot økt vasopressor- og mannitolbruk for propofol-gruppen, og forfatterne fant ingen signifikant forskjell i mortalitet eller funksjonelt utfall. Tachyfylaksi er en annen viktig faktor ved bruk av opioider, og ved rask reversering/seponering av opioider kan hypertensjon, myokardischemi og ICP-stigning følge (138, 140).

Andre

Andre sedativa, som ketamin, etomidat, dexmedetomidin og klonidin er ikke inkludert i anbefalinger for TBI-pasienter. Ketamin har man tidligere trodd økte ICP, men nyere studier viser til uendret eller redusert ICP, økt MAP, økt CBF og forbedret CPP (140). Etomidat kan senke ICP og MAP (136), og har alvorlige bivirkninger i form av binyrenesuppresjon (140). Dexmedetomidin har mange potensielt fordelaktige virkninger (140), men kan senke MAP og CPP, og er ikke godt undersøkt for TBI-pasienter (138). Klonidin gir cerebral vasokonstriksjon, men studier har vist ulik effekt på ICP og hemodynamiske parametre (138).

Konklusjon:

Studier har ikke demonstrert noen overlegenhet blant ulike sedativa. Alle har lik effekt på mortalitet og morbiditet. Flere kan senke ICP, men effekten på CPP utliknes ofte av samtidig hypotensjon. Hvert medikament har sine fordeler og ulemper. I mangelen på definitiv evidens virker det rimelig å legge til grunn de ulike medikamentenes egenskaper foruten sedasjon, og velge det som passer den enkelte pasientens aktuelle behov.

Ernæringsbehandling

Traumatisk hjerneskade (TBI) er kjent å forårsake betydelige endringer i metabolismen. De viktigste elementene er hypermetabolisme som gir hyperkatabolisme, nitrogentap og hyperglykemi (144-147). Disse endringene er sett å bidra til forverring av den sekundære hjerneskaden og er assosiert med dårligere utfall (146-148). Graden av hypermetabolisme og proteinkatabolisme er vist å ha sammenheng med alvorligheten av hjerneskaden, og dessuten en viktig årsak til økt morbiditet etter TBI (148). Tidlig ernæringsbehandling er tenkt å kunne redusere nedbrytningen av endogene substrater (148), og har blitt vist å kunne forbedre infeksjonsrate, nevrologisk utfall og mortalitetsrate etter TBI (144, 145). Det er ennå relativt få studier på betydningen av ernæring for TBI-pasienter, men siden siste retningslinjer fra Brain Trauma Foundation (BTF) ble gitt ut har det kommet noen nye (149-156). Disse og flere har blitt nøye gjennomgått i review-artikler og metaanalyser, som diskuteres under.

Administrasjon

Ernæring kan gis både enteralt og parenteralt. Enteral ernæring kan deles inn i gastrisk, hvor næringen føres til ventrikkelen, eller intestinal, hvor næringen føres til duodenum eller jejunum. Enteral ernæring har relativt få komplikasjoner, gir lav risiko for hyperglykemi og overernæring, og næringsblandingen har substrater som hjelper tarmslimhinnens absorpsjon og barrierefunksjon (146). Selv små mengder enteral ernæring har sannsynligvis positive følger etter TBI (148). Parenteral ernæring krever ikke en fungerende fordøyelseskanal (147), har god biotilgjengelighet, og unngår enteral intoleranse (146). Ulempen er risiko for blant annet tarmatrofi, kateterkomplikasjoner, overernæring og hypervolemi (146, 148).

Enteral intoleranse

En viktig utfordring ved enteral ernæring er risikoen for intoleranse, som kan føre til underernæring. Dette gjelder i størst grad gastrisk ernæring, da intestinale tilganger ser ut til å tolereres bedre tidlig etter skade (144, 146, 147). Absorpsjonen og motiliteten i fordøyelseskanalen er endret (145). Dette kan forklares av blant annet forstyrrelser i det autonome nervesystem, forstyrrede endokrine akser, og høyt forbruk av opioider (148). Våkne pasienter kan i tillegg begrenses av svelgvansker, ansiktsfrakturer og andre mekaniske hindre (148). Intoleransen sees blant annet som refluks, oppkast, diaré, og utspilt abdomen (145). Tidligere ventet man ofte med enteral ernæringsbehandling til tegn på tarmmotilitet var tilstede, som tarmlyder, avføring eller luftavgang (145), noe som ofte resulterte i oppstart ved dag 3 til 5 etter skade (144). Senere har man sett at dette ikke er avgjørende for intoleranse, og

at tidlig enteral ernæring forbedrer blodstrøm, motilitet, opprettholder normalfloraen, og forebygger atrofi av tarmslimhinnen (145, 148). Studier har vist at TBI-pasienter ofte tåler å få minst 50 % av sitt kaloribehov enteralt allerede fra dag to (148). En studie på traumepasienter med og uten TBI (152) viste at ikke bare har TBI-pasienter høyere insidens av intoleranse, men de responderer også dårligere på motilitetsstimulerende behandling med metoklopramid. Det som imidlertid viste seg effektivt var kombinasjonen av metoklopramid og erytromycin, og anbefaler dette som førstelinjebehandling mot intoleranse.

Manglende evidens for anbefalinger

Brain Trauma Foundation (BTF) har ikke funnet evidens for anbefalinger angående administrasjonsmåte, da ingen viser seg klart bedre i forhold til nitrogenretensjon, komplikasjoner eller utfall (147). Begge ser ut til å tolereres innen den første uken. De fant heller ingen evidens for å anbefale prokinetiske midler for å øke toleranse. Flere studier har vist økt overlevelse ved tidlig enteral ernæring (149-151), og andre har vist ingen forskjell mellom parenteral og enteral (146, 155).

Metabolisme og kaloribehov

Viktigheten av et tilstrekkelig kaloriinntak virker intuitivt, og en vet at underernæring kan gi blant annet nedsatt organfunksjon og immunforsvar (148), noe som øker risikoen for dårlig utfall etter TBI. Vurdering av kaloribehovet blir derfor svært viktig. TBI-pasienter bruker i snitt 140 % av sitt estimerte basale kaloribehov, med variasjon fra 85 til 250 % (147, 153). Dette skyldes i stor grad økt muskeltonus, men også feber og "sympathetic storming" (147, 148). Dessuten kan vanlige medikamenter gitt ved TBI, som sedativa og paralytika, endre energiforbruket betydelig (147). Medikamenter og næringsløsninger kan interagere med hverandre slik at de obstruerer ernæringstuben, eller absorpsjonen av medikamenter kan reduseres (148). I sin review fra 2008 angir Cook et al. at ernæringsbehandling med 140 % av beregnet kaloribehov sannsynligvis vil være adekvat for TBI-pasienter (148). Risikoen en løper med høyt kaloriinntak er overernæring av pasienten, som kan gi hyperglykemi, hypertriglyceridemi og elektrolyttforstyrrelser (148). Cook angir ikke ved hvilket tidspunkt dette målet bør nås. Studier har demonstrert at TBI-pasienters kaloribehov varierer voldsomt, og at matematiske beregninger av dem er for upresise til å anbefales (153, 156). Indirekte kalorimetri kan være nødvendig (156).

Tidspunkt for oppstart av ernæringsbehandling

Tidlig ernæring er som nevnt fordelaktig. Ulike studier varierer noe i hva de definerer som "tidlig" og "sen" oppstart, noe man må være oppmerksom på i artikler på emnet. Noen skiller på 72 timer etter skade, noen på fem dager, andre på syv dager. BTF anbefaler at fullernæring nås innen syv dager, og angir at ernæringsbehandling ofte må startes innen 72 timer for å klare dette (147). En studie fra 2008 fastslår at ernæring er en uavhengig prediktor for mortalitet (154), og at det bør startes innen fem dager. En annen studie fra 2012 viste til betydelig dårligere utfall for pasienter som fikk fullernæring enteralt senere enn tre dager, sammenliknet med de som fikk før. Særlig pasientene som fikk fullernæring senere enn syv dager hadde dårligere utfall, og forfatterne antydte et behov for tillegg av parenteral ernæring på dette tidspunktet (151). Andre igjen har vist at full erstatning innen tre dager ikke gir redusert morbiditet sammenliknet med ni dager. Det er fortsatt et behov for studier av høy kvalitet på tidspunkt for ernæring for TBI-pasienter.

Næringsinnhold

Da BTF sine anbefalinger ble skrevet fant de ingen studier som sammenliknet typer næringsblandinger for TBI-pasienter (147). For å forhindre stort nitrogentap og muskelsvinn anbefaler de at proteiner utgjør 15 % av kalorimengden. I tidligere nevnte artikkel av Wang et al. (146), fant en at immun-modulerende næringsblandinger var assosiert med en statistisk signifikant reduksjon i infeksjose komplikasjoner sammenliknet med standard blanding. Forfatterne anbefaler mer forskning spesifikt på TBI-pasienter, da dette er manglende.

Nyeste evidens for intensivpasienter

2011 ble det gjort en stor studie på voksne intensivpasienter (157) som har endret retningslinjer for oppstart av enteral ernæring. De undersøkte effekten av parenteral ernæring tidlig versus sent i forløpet. Alle pasienter som ikke kunne spise innen dag to mottok enteral ernæring. «Tidlig»-gruppen fikk parenteral ernæring til beregnet kaloribehov fra dag tre, mens «sent»-gruppen fikk fra dag åtte hvis enteral ernæring ikke var tilstrekkelig. De fant ingen forskjeller i mortalitet, men færre infeksjoner, mindre mekanisk ventilasjon, og kortere sykehusopphold for pasientene i «sent»-gruppen. Studien taler mot tidlig parenteral ernæring og motsier resultater fra tidligere studier som har hevdet at kalorisk måloppnåelse innen den første uken bedrer utfall.

I motsetning til EPaNIC fant Heidegger et al. i 2013 (158) at parenteral ernæring burde legges til enteral ernæring etter fire dager, da dette førte til lavere infeksjonsrate. Studiene er ikke umiddelbart sammenliknbare. Dette var en mye mindre studie som også inkluderte yngre

aldersgrupper, og pasientene ble kun inkludert hvis de var forventet innlagt mer enn fem dager, og hvis GI-tractus var fungerende. Derfor kan det tenkes at anbefalingene bør være forskjellige for de ulike gruppene.

For TBI-pasienter finnes få anbefalinger. En review av Cook et al. nevnt over (148) støtter tidlig oppstart av enteral ernæring for TBI-pasienter, med behandling av enteral intoleranse før parenteral ernæring startes. I metaanalysen av Wang et al. (146) fant de også støtte for tidlig ernæring ved TBI, men deres resultater viste ingen signifikant forskjell mellom enteral og parenteral ernæring.

Konklusjon:

TBI er en hypermetabolsk tilstand. Det er vanskelig å beregne nøyaktige kaloribehov, og en risikerer enten under- eller overernæring, begge med hver sine komplikasjoner. For TBI-pasienter er det heller ikke nok evidens på verken tidspunkt eller administrasjonsrute for ernæringstilskudd. Data på intensivpasienter angir at man bør starte tidlig etter skade med enteral ernæring, og at det ikke bør suppleres med parenteral ernæring før etter fire til syv dager. Enteral intoleranse vil være et problem i større eller mindre grad, men bør og kan effektivt behandles med motilitetsstimulerende og laksantia, da det er fordeler ved selv små mengder enteral ernæring. Det er ingen overbevisende evidens for at TBI-pasienter bør behandles annerledes enn andre på intensivten, men dette skyldes nok i størst grad et begrenset antall gode studier. Immunmodulerende ernæringsblandinger kan potensielt påvirke effekten av ernæring etter TBI, men også her trengs mer forskning. Inntil videre er det rimelig å behandle TBI-pasienter likt som intensivpasienter for øvrig.

Profylakse mot epileptiske anfall

Epilepsi i etterkant av et hodetraume er ikke uvanlig; insidensen av pasienter som opplever anfall etter traumatisk hjerneskade (TBI) er sett å være inntil 50 % (159). Flere forhold ved TBI er funnet å være risikofaktorer for anfall. Disse inkluderer (160):

- GCS \leq 10,
- subdurale, epidurale og intracerebrale hematomer,
- nedtrykt skallefraktur og kortikal kontusjon.

Slike posttraumatiske anfall (PTS) klassifiseres som tidlige eller sene, avhengig av om de oppstår innen eller etter den første uken etter skade (159). PTS kan forverre den sekundære hjerneskaden, ved at de blant annet endrer hjernens metabolske behov, oksygenleveranse og det intrakranielle trykket, noe som er svært risikabelt for en allerede lidende hjerne (159). Det er derfor ønskelig å forhindre anfall, og antiepileptiske medikamenter har vært en viktig del av TBI-behandlingen i mange år (159, 161). I Brain Trauma Foundations Guidelines fra 2007 (159) anbefaler de fenytoin og valproat som profylakse mot tidlig PTS, men angir at det ikke finnes evidens for profylakse mot sene anfall.

Fenytoin

Det antiepileptiske medikamentet som har blitt forsket mest på er fenytoin (159, 160, 162). Studier har vist at det senker insidensen av tidlige anfall betydelig (161), men ulemper inkluderer at serumspeil jevnlig må kontrolleres, vesentlige bivirkninger som for eksempel hypotensjon og induksjon av Cytokrom P450-systemet (160). Andre eldre medikamenter som har vært undersøkt inkluderer fenobarbital, karbamazepin, og valproat. Sistnevnte er sett å kunne ha samme effekt på tidlige anfall som fenytoin, men kan være assosiert med høyere mortalitet (159). Det er forsket lite på disse medikamentene, men resultatene som finnes gjør at de ikke kan anbefales til fordel for fenytoin (160, 162). Ennå er fenytoin det mest undersøkte medikamentet for profylakse ved PTS, og det er enighet i at det effektivt forhindrer tidlige anfall. Det er dog viktig å ha in mente at tidlig PTS ikke er assosiert med dårlig utfall, noe også Brain Trauma Foundation påpeker (159), som tvinger spørsmålet om man utsetter pasienter før unødig risiko ved slik profylakse. På den andre siden er det kjent at tidlig PTS er en risikofaktor for sen PTS (160), og sen PTS er faktisk assosiert med økt morbiditet etter TBI (163). Det kan tenkes fordelaktig å begrense profylaktisk behandling til de som har flere risikofaktorer eller som har vist tegn på epileptisk aktivitet.

Levetiracetam

I de senere år har et nytt medikament vunnet fram som et mulig alternativ til fenytoin. Levetiracetam er ikke enzym-induserende, har relativt få bivirkninger, og har et bredt terapeutisk vindu som ikke krever monitorering av serumspeil (161). Studier har vist at levetiracetam har like god effekt på posttraumatiske anfall som fenytoin (161) og tolereres bedre av pasienter med hensyn til bivirkninger. Dessuten har en studie sett bedre compliance etter 12 mnd. behandling med levetiracetam sammenliknet med fenytoin (164). Men pasienter kan utvikle mer epileptogen aktivitet på EEG (160). På tross av flere positive resultater er det

per dags dato ikke nok evidens for å kunne anbefale levetiracetam til fordel for fenytoin (160, 161).

Konklusjon:

Nåværende anbefalinger inkluderer fenytoin og valproat som profylakse mot tidlig PTS. Levetiracetam seiler frem som et mulig alternativ, da det er trygt, enkelt i bruk og like effektivt som fenytoin. Mer evidens trengs ennå for å anbefale den til fordel for fenytoin. En Cochrane review (165) er underveis, og har som mål å sammenlikne ulike farmakologiske intervensjoner for å forhindre epilepsi etter TBI. Å forhindre PTS har et logisk rasjonale, men er ikke sett å forbedre utfall. Inntil det finnes bedre evidens bør en på grunn av bivirkninger vurdere å begrense profylaktisk behandling til pasienter som viser tegn på epileptisk aktivitet, eller som har flere risikofaktorer for epileptiske anfall.

Hyperventilering

Hyperventilering var i mange år en essensiell del av behandlingen av høyt intrakranielt trykk (ICP) (27, 166). En hadde funnet at hyperventilering reduserte ICP raskt og effektivt, ved å inducere hypokapni som gir cerebral vasokonstriksjon og senket cerebral blodstrøm. Høy ICP var allerede kjent som en viktig dødsårsak ved TBI (27). Målverdien ved hyperventilering var PaCO₂ under 3,3 kPa. Senere økte mengden evidens for at cerebral blodstrøm kan være betydelig redusert etter TBI, og at hyperventilering kan senke den ytterligere til iskemiske nivåer (27). Dessuten vil alkalosen som følger forskyve oxy-hemoglobinkurven til høyre, og dermed senke oksygenleveransen til vevet (167). Det manglet også studier som viste at å senke ICP ved hyperventilering hadde noen positiv effekt på utfall (166). En RCT fra 1991 viste signifikant dårligere utfall ved 3 og 6 mnd. etter skade ved bruk av profylaktisk hyperventilering (168). Brain Trauma Foundations Guidelines (27) anbefaler nå at profylaktisk hyperventilering som sikter på PaCO₂ ≤ 3,3 kPa ikke brukes. Ved høy ICP anbefales derimot hyperventilering for å vinne tid, men det bør likevel unngås de første 24 timer etter skade, når CBF ofte er kritisk redusert. De anbefaler også at en bruker SjO₂- eller PbrO₂-målinger underveis for å måle oksygenleveranse. Andre studier har vist en betydelig økt hypoperfusjon ved PaCO₂ under 4,5 kPa (169), og antyder at dette er en grense å unngå.

Luftveishåndtering fortsetter å være en av de viktigste elementene i behandlingen av TBI, og intubering anbefales for alle pasienter som ikke er våkne (88). Slike pasienter kan ha svekket

svelgrefleks, som øker risiko for aspirasjon, og ventilasjonen kan være forstyrret på grunn av den cerebrale skaden. I en review fra 2007 (167) peker forfatteren på at intubering ofte fører til at TBI-pasienten hyperventileres, særlig ved lav oksygensaturasjon. Flere studier hadde vist at en betydelig andel av pasienter med TBI hadde ETCO₂-verdier under 4 kPa prehospitalt, og at dette var assosiert med et dårligere utfall. De undergruppene som hadde bedret utfall av tidlig intubering var de som hadde blitt transportert i luftambulansse, hvor en i mange år har brukt kapnometri for å styre ventilering. Kapnometri kan derfor være et godt hjelpemiddel for å unngå hyperventilering, og dermed dårligere utfall.

Konklusjon:

Hyperventilering utsetter pasienten for redusert cerebral blodstrøm og risiko for ischemi. Ventilering av pasienten bør styres etter kapnometri og jevnlig blodgassundersøkelser for å unngå dette. For å senke en kritisk høy ICP er hyperventilering en effektiv og enkel metode, men andre tiltak for ICP-reduksjon er sannsynligvis tryggere.

Kortikosteroider

Bruk av kortikosteroider ved traumatisk hjerneskade (TBI) var i mange år omdiskutert og uten klare resultater. Allerede på 1960-tallet ble kortikosteroider tatt i bruk for å behandle hjerneødem, særlig for pasienter med hjernetumor (170). Raske og gode kliniske resultater ble rapportert, og bruken av kortikosteroider ble utvidet til også andre nevrokirurgiske tilstander, inkludert TBI (171). Studier i de påfølgende årene viste motstridende resultater (172-176). I 2005 ble resultatene av en stor randomisert, kontrollert studie publisert i *The Lancet* (177). Effekten av høydose metylprednisolon for hodeskadepasienter ble undersøkt. Studien ble stoppet tidlig fordi interimanalyser viste signifikant økning i mortalitet for gruppen som mottok steroid-behandling. Forfatterne fant ingen nærmere forklaring på den økte mortaliteten. På grunn av studiens størrelse og høye metodologiske kvalitet ble disse resultatene lagt til grunn da en Cochrane review i 2006 ble oppdatert med anbefalingen om å ikke bruke steroider ved hodeskader på grunn av økt mortalitet (170).

Det er kjent at en andel TBI-pasienter har hypofysesvikt som følge av skaden, og at dette er assosiert med økt mortalitet (178, 179). Nyere studier har vist at pasienter med kortikosteroid-insuffisiens ved kritisk sykdom kan ha positiv effekt av stress-dose hydrokortison (180). Effekten var særlig stor for TBI-pasientene, og det økte ikke mortaliteten. En meta-analyse fra

2013 (181) konkluderte at mens høydose- og korttidsbehandling med glukokortikoider har negativ effekt, viser lavdose- og langtidsbehandling trend mot økt overlevelse.

Konklusjon:

Kortikosteroider er ikke anbefalt ved TBI på grunn av betydelig økt mortalitet. Det kan tenkes at lave doser og andre preparater enn metylprednisolon vil ha positiv effekt, eller at undergrupper av TBI-pasienter vil kunne dra nytte av behandling med glukokortikoider. Det ventes nå resultater fra en fase III studie på effekten av kortikosteroidbehandling med hydrokortison og fludrokortison på pneumoni og neurologisk utfall etter TBI (182).

En pasienthistorie

Pasienten er en 18 år gammel gutt som kjørte i grøfta med motorsykkel en høstmorgen. Med seg hadde han en passasjer som satt bakpå, de brukte ikke hjelm. Passasjeren varslet AMK, og innen en time etter ulykken var ambulansen på stedet.

Prehospitale data:

GCS ble vurdert til 8. Gutten var hypoksisk, og ambulanspersonellet klarte ikke holde fri luftvei. En annen ambulanse kommer til, og har med seg anestesilege. Legen fikk inn en nesekantarell, og saturasjonen normalisertes. Sirkulatorisk var pasienten stabil. Han transporteres inn til nærmeste lokalsykehus, hvor traumeteamet sto klart.

På akuttmottaket:

A blod, sår og hevelse i ansikt, og det mistenkes ansiktsfrakturer

B Saturasjon normal

C Normal blodtrykk

D GCS5. Pasienten er ikke kontaktbar. Personalet har sett pasienten bevege sin venstre arm, og antar at dette kan være reaksjon på smerte.

Pasienten sederes med propofol og fentanyl, intuberes,

Temperaturen måles til 34-35°C. Det angis ikke hvordan denne hypotermien ble håndtert, og om det kan ha hatt negative konsekvenser for pasienten.

Traume CT etter innkomst viser betydelige hjerneskader og hjerneødem.

Tre timer etter ulykken overflyttes pasienten med ambulansfly ukomplisert til Universitetssykehuset Nord Norge. Pasienten ligger på respirator, men det benyttes ikke kapnograf, slik at en ikke kan si noe om ventileringen.

Ved ankomst UNN beskriver lege i mottak brillehematom på høyre side, hematomer høyre underekstremitet, venstre lår og høyre overarm. Pupillene er dilaterte og lysstive.

CT hodeviser tegn på uttalt masseeffekt, skallebasisfraktur, og hjerneødem. Pasienten tas til operasjon to timer etter innkomst, hvor det blir lagt inn en intracerebral trykkmåler i høyre frontallapp. Deretter legges pasienten på intensiv.

Intensivoppholdet uke 1:

CNS:

Sedering: opioider og midazolam. Propofol ble brukt ved behov:

- a. for mer sedasjon,
- b. for å holde ICP under 20
- c. for å senke en veldig høy CPP (> 80) via vasodilatasjon.

Hodeenden eleveres mellom 15 og 30*.

Dag seks ble det forsøkt en vekking, og all sedering ble stanset. Pasienten ble ikke kontaktbar, og fikk episoder med tachypné, tachykardi, hypertensjon, decerebral posturering, og svetting. Dette vurderes som autonom dysregulering som sees ved mesencephalonskade. Som behandling mot autonom dysregulering ble det gitt: klonidin, gabapentin. Fentanyl plaster. Morfin. En ville unngå ytterligere sedasjon for å kunne starte rehabilitering, og å unngå cerebral atrofi. Senere på dagen fikk pasienten noen spontane ICP-topper, og det ble økt av klonidin og gitt remifentanyl uten effekt. Forut for ICP-toppene ble det sett en liten bevegelse i munnvikene, og en mistenkte kramper. Stesolid ble gitt med god effekt. Nevrologisk tilsyn vurderte dette som epileptisk aktivitet med påfølgende trykkstigning, og ordinerte metningsdose fenytoin.

ICP lå lavt, 6-10 mmHg, men etter oppstart med fenytoin så man noen ICP-stigninger til maksimalt 17. CPP var 65-75 mmHg og ble styrt med blodtrykkssenkende og noradrenalin (NA). Pupillene var stadig dilaterte og lysstive, fiksert i primærposisjon. Dette ble brukt i prognosevurdering, men på grunn av normal TCD og lav ICP vurdertes full satsing. Fra dag fire så man noe tegn til lysreaksjon på høyre side.

Pasienten hadde fra første dag noe spontan bevegelse, og reagerte med avvergerbevegelser i alle ekstremiteter. Babinski var patologisk høyre side. Etter hvert tilkom mer målrettede bevegelser, særlig i venstre arm. Midt i uken ble det sett ekstensjonsspasmer som kom spontant og ved stimuli.

Diagnostiske undersøkelser og avansert cerebral monitorering:

Dag 3 viste CT caput dag tegn på at hjerneødem var under utvikling. Det ble da lagt en PbO₂-måler, som ikke fungerte før etter noen dager, da det oppsto et koagel rundt proben ved innsetting. Transkraniell Doppler (TCD) viste normale funn for blodflow. PRx hadde vist svingende autoregulering, men var ved dag fire restituert. MR ved dag seks viste gode

plassforhold, men skader forenlig med DAI grad tre, med skader i hjernen og hjernestammen. *Kommentarer: Angående sedasjon ser retningslinjer og siste evidens ut til å ha blitt fulgt. ICP ble monitorert med intraparenchymal probe i frontallappen, som er i henhold til anbefalinger. ICP var lav uten ytterligere intervensjoner, og CPP ble holdt over den anbefalte nedre grensen. Da indisier på autoregulering viste varierende funksjon, kan det tenkes at CPP var for høy i perioder, og at dette kan ha ført til hyperperfusjon. Beregning av PrX som mål på autoregulering og optimal CPP er i samsvar med frontlinje forskning. Behandlingen ser ikke ut til å ha blitt rettet mot denne, men snarere mot et tradisjonelt CPP-mål på over 60. PbO₂-probe anbefales som komplement til ICP, hvilket gjøres her. Pupillerespons på lys er sett å være en av de viktigste faktorer for prognose etter TBI (183). For pasienten ble denne vektlagt, men var ikke avgjørende i beslutningen om å fortsette eller avslutte behandling, da en hadde andre tegn som pekte i motsatt retning. GCS er også standard ved vurdering av pasienter med nevrologiske skader, men FOUR score er sett å bedre korrelere med mortalitet, og burde her vært vurdert (184). Anfallsprofylakse med fenytoin følger retningslinjer.*

Respirasjon: Pasienten lå på respirator (volumkontroll) med endotrachealtube til dag seks. PEEP 5, FiO₂ 0,3-0,4, EtCO₂ 3,5-4,5, og SpO₂ 99-100. pO₂ 10-20. pCO₂ 3,5-5,0, altså lett hyperventilering. Den sjettede dagen, etter et mislykket vekkeforsøk og tegn på autonom dysregulering, ble det lagt tracheostomi.

Kommentarer: Det er ikke fullstendig klarlagt om fordelene ved hyperoksi og PEEP utveier ulempene, men oksygeneringsverdiene samsvarer med nåværende anbefalinger. PEEP var som regel lavere enn ICP, noe som er beskrevet som trygt. Pasienten hyperventileres, noe som ikke er i følge retningslinjer for pasienter med normalt ICP. Hyperventilering kan brukes for å senke en høy ICP, men på grunn av risiko for ischemi bør en prøve å unngå verdier under 4,5 kPa. Tidspunktet for tracheostomi er ikke i konflikt med siste evidens, da det utføres på indikasjon, og dessuten mot slutten av første uke.

Sirkulasjon: Transduseren for invasiv ABP nulles i hjertehøyde. MAP verdi bestemmes av CPP-mål. Hypovolemi, nedsatt sedasjon med økt ICP, og økt sedasjon med vasodilatasjon, ga etter hvert behov for NA.

Kommentarer: Det er uklart om det riktige nivået for nulling av arterietrykket er ved hjertehøyde eller hodehøyde for TBI-pasienter. Pasientens hodeende var elevert 15-30, og hvor en nuller vil ha betydelig effekt på den beregnede CPP. I dette tilfellet kan beregnet CPP ha vært omtrent 10 mmHg for høyt, noe som kan ha store konsekvenser. Vasopressorer er vanlig i behandlingen av lavt MAP, og noradrenalin er sett av noen å være bedre enn andre*

typer. Man må være obs på mulige pulmonale komplikasjoner, og den potensielle cerebrale påvirkningen som kan føre til ischemi.

Nyrer/elektrolytter: Pasienten hadde polyuri den første dagen. Ringer Acetat ble brukt som erstatning, og det mistenktes diabetes insipidus på bakgrunn av labprøver. Dette snudde imidlertid, og pasienten hadde i hovedsak positiv væskebalanse, på tross av ønsket euvolemi. Dag tre ble det sett hypernatremi, og det ble gitt vann på sonde for å sakte redusere denne. Diabetes insipidus korrigeres spontant dag 5. På grunn av væskeoverskudd ble det gitt diuretika.

Kommentarer: Økning av natrium er i følge evidens kun indisert som bolusdoser av hypertont NaCl for å senke en høy ICP. Hypernatremien burde med andre ord korrigeres, som gjøres her. Den positive væskebalansen burde imidlertid også ha vært unngått, da det utsetter pasienten for økt risiko for lungekomplikasjoner og potensielt cerebralt ødem.

GIT/ernæring: Fra første dag får pasienten NG-sonde og CVK, men ingen ernæring ble startet opp før dag to. Det ble da gitt både parenteral og enteral ernæring, de første fem dagene til 20 kcal/kg og fra dag seks til 30 kcal/dag. Det ble trappet opp svært sakte, og parenteral ble kun litt redusert. På tross av ventrikkretensjon ble enteral ernæring økt noe, og det ble gitt laksantia, metoklopramid og erytromycin. På grunn av tachyfykasi ble metoklopramid seponert etter noen dagers bruk. Med økende hypernatremi ernæring til lav salt-løsninger.

Kommentater: Den sikreste måten å beregne kaloribehovet hos TBI-pasienter er ved indirekte kalorimetri, noe som ikke ble utført her. Kaloribehovet ble beregnet i forhold til anbefalinger for intensivpasienter(185). Evidensen viser at TBI-pasienter ofte tåler 50 % av kaloribehovet allerede dag to, men her økes ikke kalorimålet før dag seks. Anbefalinger for intensivpasienter innebærer også tidlig enteral ernæring, og tilskudd av parenteral for å nå næringsmålet først etter syv dager. Opptrappingen for denne pasienten er svært sakte, og parenteral ble startet samtidig som enteral. Sannsynligvis ble det gitt for få kalorier, da pasienten stadig hadde feber og perioder med «sympathetic storming» (autonom dysregulering), som er kjent å øke kaloribehovet. Tiltak mot ventrikkretensjon og fortsatt enteral ernæring følger nyeste evidens for TBI-pasienter, da det er fordelene ved tidlig enteral ernæring, selv i begrensede mengder.

Infeksjon: Fra dag 1 startes det opp med antibiotikaproylaks på grunn av pasientens skallebasisfraktur. Kjernetemperatur viser subfebrilitet og pasienten får paracetamol. Dag fire mistenkes pneumoni og empirisk antibiotikabehandling ordineres. Feber forsøkes senket med

paracetamol, avkledning, fukting, kjøleteppe, isvann i lysker og armhuler, bairhugger.

Ingenting har fullstendig effekt.

Kommentarer: Feber er vist å ha negative konsekvenser for TBI-pasienter og bør unngås.

Data fra hypotermistudier kan tyde på at streng normotermi gir høyere overlevelse. Feberen ble ikke effektivt senket, og en burde vurdert andre tiltak, for eksempel kjøledekt med kalde væsker. Det ble ikke angitt bruk av orale antiseptika, men bruk av dette kunne ha avverget pneumonien. Tilskudd av probiotika kunne også ha bidratt til et bedre immunforsvar.

Pasienten fikk antibiotikaprofylakse på grunn av sin basalfraktur, men slik praksis finner imidlertid ikke støtte i litteraturen(186, 187).

Koagulasjon: Ingen koagulasjon første dag, og nevrokirurger ønsket ingen dag to. Deretter Dalteparin. Fra dag to fikk også pasienten støttestrømper.

Kommentarer: Mekanisk profylakse og tillegg av LMWH er i tråd med BTF sine anbefalinger og nyeste forskning. Imidlertid burde støttestrømpene ha blitt brukt fra første dag siden pasienten ikke hadde noen kontraindikasjoner. Pneumatisk kompresjon burde dessuten blitt brukt, da det har vist seg å ha like store fordeler som LMWH, men uten den samme risikoen.

Intensivoppholdet uke 2

CNS:

Sedasjon: klonidininfusjonen forsøktes seponeres, men ble startet igjen på grunn av abstinens eller autonom dysregulering. Han fikk flere sitringer og virket mer «stresset». Propofol ble brukt ved stell, og fentanylplasteret ble seponert i slutten av uken. GCS 7 (Ø1V1M5) initialt. Ingen tegn til kramper eller epileptisk aktivitet til tross for lave fenytoin-speil, slik at denne seponertes. Utover uken viste han gradvis motorisk bedring. Han holdt armen opp når noen snakket, hadde åpnet øynene et par ganger, og ble beskrevet som «mer våken».

Pupillene var som før, til tross for stadig lav ICP. Øyelege vurderte dag 12 at en skade i synsbanene bak chiasma var sannsynlig, enten ved affeksjon av mesencephalon eller pons. Pasienten trengte tidvis vasopressorer for å holde oppe CPP, men den kunne også øke til 90 mmHg. ICP var forøvrig stabilt lavt, og probe ble seponert denne uke.

PbO₂ hadde ligget ~20 mmHg, og hadde vist forandringer i forhold til temperaturstigning, hypertensjon og ICP. Også den ble seponert.

Første del av denne uken viste han ingen tegn til autonom dysregulering, men dag 13 tilkom en del sitringer og spasmer. Ofte var de ledsaget av puls- og blodtrykksstigning, og de kom

uavhengig av temperatur. Gabapentin ble kontinuert, og morfin gitt med noe effekt. EEG viste fortsatt ingen epileptiform-/anfallsaktivitet, selv under sitringer.

Endokrinolog vurderte dag 11 at pasienten hadde hypofysesvikt, sannsynlig på grunn av skader nært hypofysen. Det var svikt i kortisol, thyroxin og gonadeaksen, og pasienten ble satt på Solu-Cortef, Levaxin og testosteron.

Kommentarer: CPP så høyt som 90 mmHg er angitt å kunne tolereres for pasienter med intakt autoregulering, noe pasienten er rapportert å ha på dette tidspunkt. ICP-monitor ble seponert etter lang overvåkning med hovedsakelig stabile ICP-nivå, noe som er i følge retningslinjer ved at indikasjonen faller bort, og at å begrense invasiv monitorering er positivt for infeksjonsforebygging. PbO₂-monitorering ble brukt, men det ble ikke rapportert behandling rettet mot dens målinger. Selvsagt kan dette skyldes at målingene viste normale verdier. Det ble midt i uken startet med hydrokortison. Kortikosteroider er omdiskutert ved TBI, men det finnes positive resultater for hydrokortison i bruk mot kortikosteroid-insuffisiens, som hos denne pasienten. EEG ble bestilt på grunn av pasientens krampetegn for å utelukke ikke konvulsive epileptiske anfall. Dette er viktig, da det har konsekvens for behandlingen.

Respirasjon: Respirator ble endret til trykkstøtte. Pasienten startet å hyperventilere spontant, men økt sedasjon med klonidin hadde ingen effekt. pCO₂-verdien på 4,0 kPa ble imidlertid akseptert. PO₂ fortsatt 10-20 og god saturasjon. Pasienten hoster med god kraft, og den mekaniske ventileringen ble seponert dag ni. I stedet bruktes en "fransk nese" med 1-2 L O₂. Pasienten holdt initialt fine verdier, tross hyperventilering til PaCO₂ 3,9-4,5 kPa. Dag 11 forekom derimot flere episoder med desaturering (SpO₂ 87 %). Røntgen thorax viste atelektaser, og det ble startet med trykkstøtte, FiO₂ 0,8, og PEEP 10. Tilstanden bedret seg etter hvert, og det ble i stedet gitt profylaktisk intermitterende trykkstøtte. Hodeleiet ble elevvert inntil 45* så lenge blodtrykket tålte det.

Kommentarer: Stadig er pasienten hyperventilert, og den lave PaCO₂-verdien utgjør en risiko for hypoperfusjon og ischemi. Mot atelektasene ble PEEP og FiO₂ økt, noe studier sier kan aksepteres for å rekruttere lungevev. Episodene med desaturering er derimot uakseptabelt da det er assosiert med økt mortalitet. Det kan tenkes at en gikk over til fransk nese for tidlig, og at man kunne unngått desatureringer ved fortsatt respiratorbehandling. På den andre siden er det sett at lengre varighet av mekanisk ventilering øker risikoen for infeksjoner og lungeskader.

Sirkulasjon: I løpet av uken ble det noe behov for NA, på grunn av initialt lav CPP, økt sedering, og tegn på hypovolemi, som hypotensjon og tachykardi. Fra dag ti var sirkulasjonen

hovedsakelig stabil. Som nevnt ble det sett topper med hypertensjon og tachykardi. Det ble gitt morfin eller klonidin ved behov.

Nyrer/elektrolytter: Fra dag åtte igjen polyuri. Klinik og blod-/urinverdier tydet ikke på forventet diabetes insipidus, men cerebralt salttap. Polyurien ble vurdert som verken iatrogen eller normal fysiologi, da pasienten hadde negativ væskebalanse og ikke hadde fått hyperton, men isoton NaCl. Det ble derfor startet med fludrokortison, og væskeerstatning med NaCl. Målet var euvolemi. Dag 10 så det av labprøver ut som tilstanden hadde snudd fra renalt salttap til diabetes insipidus. Desmopressin ble derfor startet. Ved slutten av uken var væskebalansen omtrent i null.

Kommentar: Kortikosteroider er, som nevnt, ikke sikkert trygt etter TBI, men evidensen omhandler ikke fludrokortison. Det ventes resultater av en stor studie på nettopp dette. Fludrokortison ble her brukt på grunn av cerebralt salttap. Dette har vist seg å være effektivt for flere pasienter(188), og er angitt å være vanlig behandling(189).

GIT/ernæring: Pasienten hadde tidvis store vandige avføringer, som bidro til væsketapet, og tidvis sparsomt. Pasienten fikk fortsatt erytromycin, ulike laksantia, og en opioidantagonist. Ved bedring av ventrikelretensjon nulles alt foruten erytromycin og ett laksantia. Dag 11 skiftes til ernæringssonde. Utover uken ble parenteral ernæring redusert noe, mens enteral ble økt uten problemer. Kalorimål uendret. Man forsøker justering av ernæringsblandingen på grunn av diaré. På grunn av sitringer og spasmer ble det gitt ekstra proteiner.

Kommentar: På grunn av de store avføringene burde man vurdert å begrense motilitetsstimulerende og laksantia tidligere. Det kan tenkes at en gir unødvendig mye. Denne uken har man delvis tatt hensyn til økt metabolisme ved muskelspasmer ved å øke innholdet av proteiner i næringen. Beregnet kaloribehov er likevel ikke økt, og det kan tenkes at pasienten har behov for mer i denne fasen.

Infeksjon: Kjernetemperatur viste stadig høyfebrilitet første halvdel av uken. Bairhugger, paracetamol, kjøleteppe, spritvask og isposer ble brukt med varierende effekt. Pasienten sto på cefotaxim, men på grunn av fortsatt pneumonimistanke ble det skiftet til tazobactam på dag ti. Det var ingen kliniske tegn til CNS-infeksjon, men det ble tatt spinalpunksjon som viste lav glukose. Derfor ble det startet cefuroxim i påvente av dyrknings svar, men de viste seg å være negative, og cefuroxim ble seponert. Fordi feberen steg igjen etter seponering ble den startet på nytt. Dyrkning av trachealsekret bekreftet infeksjon, og det ble endret antibiotika etter resistensbestemmelse.

Koagulasjon: Fortsatt dalteparin.

Pasienten ble overflyttet til vanlig sengepost, og startet på et lengre rehabiliteringsforløp som fremdeles pågår. Han har ennå noen motoriske og sensoriske sekveler, og pådro seg en permanent hypofyseskade i ulykken, men han har gjort stor fremgang og hatt et godt utfall etter forholdene.

Konklusjon:

Gjennomgang av denne pasienthistorien demonstrerer at nevrintensiv behandling i Tromsø følger de siste anbefalinger på flere områder. Monitorering og behandling av viktige parametere som ICP, CPP og PbO₂ er i samsvar med den nyeste evidensen. Det finnes dog forbedringspotensial angående ernæring, temperaturkontroll, respiratorbehov og infeksjonsprofylakse. Dessuten finnes flere viktige momenter ved nevrintensiv behandling som ikke berøres her, men som like fullt kan ha stor innvirkning på utfallet etter TBI. Et eksempel er tidlig rehabilitering, som ikke fantes på tidspunktet hvor denne pasienten var innlagt, men som i senere tid er startet opp i avdelingen.

Avslutning

Nevrintensiv behandling av pasienter med traumatisk hjerneskade er kompleks. Til tross for mengder av forskning og stadige framskritt er det fortsatt mange ting vi ikke vet, og med mer evidens følger paradoksalt nok flere spørsmål. Det slående er likevel mangelen på forskning. Særlig studier av høy kvalitet er i underskudd, noe som er svært uheldig da det er disse som i størst grad kan legge grunnlaget for anbefalinger om behandling. Mange review-artikler konkluderer med «trender» mot et resultat uten statistisk signifikans, og anbefaler videre forskning for å finne de endelige svar. Her kommer selvsagt det etiske aspektet inn. Selv om det mangler konkret evidens fra gode studier har studier av lavere kvalitet funnet flere faktorer som er forbundet med økt mortalitet og morbiditet, og forbedring av disse står sentralt i vår behandling. Å randomisere pasienter til å ikke motta slik behandling vil være utenkelig. Vi må derfor akseptere at håndfaste bevis ikke alltid vil finnes. I denne oppgaven har jeg gjort en kritisk gjennomgang av tilgjengelig litteratur, og funnet at siden Brain Trauma Foundations retningslinjer ble gitt ut har det kommet en del ny evidens for optimalisering av nevrintensiv behandling av TBI. Ved gjennomgang av en pasienthistorie har jeg identifisert styrker og svakheter ved nevrintensiv behandling på UNN Tromsø.

Referanser

1. Brain. Available from: <http://www.nwvisiontherapy.com/wp-content/uploads/2012/04/brain-injury.jpg>.
2. Mena JH, Sanchez AI, Rubiano AM, Peitzman AB, Sperry JL, Gutierrez MI, et al. Effect of the modified Glasgow Coma Scale score criteria for mild traumatic brain injury on mortality prediction: comparing classic and modified Glasgow Coma Scale score model scores of 13. *The Journal of trauma*. 2011;71(5):1185-92; discussion 93.
3. Andelic N, Anke A, Skandsen T, Sigurdardottir S, Sandhaug M, Ader T, et al. Incidence of hospital-admitted severe traumatic brain injury and in-hospital fatality in Norway: a national cohort study. *Neuroepidemiology*. 2012;38(4):259-67.
4. Organization WH. Neurological disorders, public health challenges. In: Organization WH, editor. 2006.
5. Tawfeeq NA, Halawani MM, Al-Faridi K, Aal-Shaya WA, Taha WS. Traumatic brain injury: neuroprotective anaesthetic techniques, an update. *Injury*. 2009;40 Suppl 4:S75-81.
6. Brain Trauma F, American Association of Neurological S, Congress of Neurological S. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S1-106.
7. Robertsen A SK. Behandling av pasienter med alvorlige hodeskader. *NAForum*. 2011;24(1):58-67.
8. Padayachy LC, Figaji AA, Bullock MR. Intracranial pressure monitoring for traumatic brain injury in the modern era. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2010;26(4):441-52.
9. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
10. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):401-6.
11. Lukaszewicz AC, Soyer B, Payen D. Water, water, everywhere: sodium and water balance and the injured brain. *Current opinion in anaesthesiology*. 2011;24(2):138-43.
12. Stocchetti N, Maas AI, Chieregato A, van der Plas AA. Hyperventilation in head injury: a review. *Chest*. 2005;127(5):1812-27.
13. Trivedi M, Coles JP. Blood pressure management in acute head injury. *Journal of intensive care medicine*. 2009;24(2):96-107.
14. Hall JE. Cerebral Blood Flow, Cerebrospinal Fluid, and Brain Metabolism. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 12th ed.: Saunders, Elsevier; 2011. p. 743-50.
15. Mustafa AG, Alshboul OA. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Neurosciences*. 2013;18(3):222-34.
16. Varon J, Marik PE. Clinical review: the management of hypertensive crises. *Critical care*. 2003;7(5):374-84.
17. Rangel-Castilla L, Gasco J, Nauta HJ, Okonkwo DO, Robertson CS. Cerebral pressure autoregulation in traumatic brain injury. *Neurosurgical focus*. 2008;25(4):E7.
18. Meng L, Gelb AW, McDonagh DL. Changes in cerebral tissue oxygen saturation during anaesthetic-induced hypotension: an interpretation based on neurovascular coupling and cerebral autoregulation. *Anaesthesia*. 2013;68(7):736-41.
19. Larsen FS, Olsen KS, Hansen BA, Paulson OB, Knudsen GM. Transcranial Doppler is valid for determination of the lower limit of cerebral blood flow autoregulation. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1994;25(10):1985-8.
20. Beynon C, Kiening KL, Orakcioglu B, Unterberg AW, Sakowitz OW. Brain tissue oxygen monitoring and hyperoxic treatment in patients with traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2012;29(12):2109-23.
21. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet neurology*. 2008;7(8):728-41.
22. Rosenfeld JV, Maas AI, Bragge P, Morganti-Kossmann MC, Manley GT, Gruen RL. Early management of severe traumatic brain injury. *Lancet*. 2012;380(9847):1088-98.

23. Kirkman MA, Smith M. Intracranial pressure monitoring, cerebral perfusion pressure estimation, and ICP/ CPP-guided therapy: a standard of care or optional extra after brain injury? *British journal of anaesthesia*. 2014;112(1):35-46.
24. Martini RP, Deem S, Treggiari MM. Targeting brain tissue oxygenation in traumatic brain injury. *Respiratory care*. 2013;58(1):162-72.
25. White H, Venkatesh B. Cerebral perfusion pressure in neurotrauma: a review. *Anesthesia and analgesia*. 2008;107(3):979-88.
26. Martini RP, Deem S, Yanez ND, Chesnut RM, Weiss NS, Daniel S, et al. Management guided by brain tissue oxygen monitoring and outcome following severe traumatic brain injury. *Journal of neurosurgery*. 2009;111(4):644-9.
27. Brain Trauma F, American Association of Neurological S, Congress of Neurological S, Joint Section on N, Critical Care AC, Bratton SL, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XIV. Hyperventilation. *Journal of neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S87-90.
28. Martin NA, Patwardhan RV, Alexander MJ, Africk CZ, Lee JH, Shalmon E, et al. Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm. *Journal of neurosurgery*. 1997;87(1):9-19.
29. Pathophysiology. Available from: <http://dualibra.com/wp-content/uploads/2012/04/037800~1/Part%2011.%20Critical%20Care%20Medicine/Section%203.%20Neurologic%20Critical%20Care/269.htm>.
30. Young N, Rhodes JK, Mascia L, Andrews PJ. Ventilatory strategies for patients with acute brain injury. *Current opinion in critical care*. 2010;16(1):45-52.
31. Berry C, Ley EJ, Bukur M, Malinoski D, Margulies DR, Mirocha J, et al. Redefining hypotension in traumatic brain injury. *Injury*. 2012;43(11):1833-7.
32. Brain Trauma F, American Association of Neurological S, Congress of Neurological S, Joint Section on N, Critical Care AC, Bratton SL, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. I. Blood pressure and oxygenation. *Journal of neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S7-13.
33. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, Blunt BA, Baldwin N, Eisenberg HM, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *The Journal of trauma*. 1993;34(2):216-22.
34. Muzevich KM, Voils SA. Role of vasopressor administration in patients with acute neurologic injury. *Neurocritical care*. 2009;11(1):112-9.
35. Fuller G, Hasler RM, Mealing N, Lawrence T, Woodford M, Juni P, et al. The association between admission systolic blood pressure and mortality in significant traumatic brain injury: a multi-centre cohort study. *Injury*. 2014;45(3):612-7.
36. Vassar MJ, Fischer RP, O'Brien PE, Bachulis BL, Chambers JA, Hoyt DB, et al. A multicenter trial for resuscitation of injured patients with 7.5% sodium chloride. The effect of added dextran 70. The Multicenter Group for the Study of Hypertonic Saline in Trauma Patients. *Archives of surgery*. 1993;128(9):1003-11; discussion 11-3.
37. O2 CO2. Available from: http://www.frca.co.uk/images_main/resources/Neuro/pCO2.gif.
38. Maloney-Wilensky E, Le Roux P. The physiology behind direct brain oxygen monitors and practical aspects of their use. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2010;26(4):419-30.
39. Rockswold SB, Rockswold GL, Vargo JM, Erickson CA, Sutton RL, Bergman TA, et al. Effects of hyperbaric oxygenation therapy on cerebral metabolism and intracranial pressure in severely brain injured patients. *Journal of neurosurgery*. 2001;94(3):403-11.
40. Rockswold SB, Rockswold GL, Zaun DA, Zhang X, Cerra CE, Bergman TA, et al. A prospective, randomized clinical trial to compare the effect of hyperbaric to normobaric hyperoxia on cerebral metabolism, intracranial pressure, and oxygen toxicity in severe traumatic brain injury. *Journal of neurosurgery*. 2010;112(5):1080-94.
41. Mascia L, Grasso S, Fiore T, Bruno F, Berardino M, Ducati A. Cerebro-pulmonary interactions during the application of low levels of positive end-expiratory pressure. *Intensive care medicine*. 2005;31(3):373-9.
42. Kluger Y, Paul DB, Lucke J, Cox P, Colella JJ, Townsend RN, et al. Early tracheostomy in trauma patients. *European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine*. 1996;3(2):95-101.

43. Dunham CM, Cutrona AF, Gruber BS, Calderon JE, Ransom KJ, Flowers LL. Early tracheostomy in severe traumatic brain injury: evidence for decreased mechanical ventilation and increased hospital mortality. *International journal of burns and trauma*. 2014;4(1):14-24.
44. Chen H SZ. Hypertonic saline versus other intracranial pressure-lowering agents for people with acute traumatic brain injury (Protocol). *The Cochrane Library* 2014. 2014(2).
45. Lazaridis C, Neyens R, Bodle J, DeSantis SM. High-osmolarity saline in neurocritical care: systematic review and meta-analysis. *Critical care medicine*. 2013;41(5):1353-60.
46. Brain Trauma F, American Association of Neurological S, Congress of Neurological S, Joint Section on N, Critical Care AC, Bratton SL, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. II. Hyperosmolar therapy. *Journal of neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S14-20.
47. Fink ME. Osmotherapy for intracranial hypertension: mannitol versus hypertonic saline. *Continuum*. 2012;18(3):640-54.
48. Wakai A, McCabe A, Roberts I, Schierhout G. Mannitol for acute traumatic brain injury. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;8:CD001049.
49. Diringer MN. New trends in hyperosmolar therapy? *Current opinion in critical care*. 2013;19(2):77-82.
50. Pascual JL, Maloney-Wilensky E, Reilly PM, Sicoutris C, Keutmann MK, Stein SC, et al. Resuscitation of hypotensive head-injured patients: is hypertonic saline the answer? *The American surgeon*. 2008;74(3):253-9.
51. Ryu JH, Walcott BP, Kahle KT, Sheth SA, Peterson RT, Nahed BV, et al. Induced and sustained hypernatremia for the prevention and treatment of cerebral edema following brain injury. *Neurocritical care*. 2013;19(2):222-31.
52. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *The New England journal of medicine*. 2002;346(8):557-63.
53. Povlishock JT, Wei EP. Posthypothermic rewarming considerations following traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2009;26(3):333-40.
54. Schreckinger M, Marion DW. Contemporary management of traumatic intracranial hypertension: is there a role for therapeutic hypothermia? *Neurocritical care*. 2009;11(3):427-36.
55. Sydenham E, Roberts I, Alderson P. Hypothermia for traumatic head injury. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009(2):CD001048.
56. Grande PO, Reinstrup P, Romner B. Active cooling in traumatic brain-injured patients: a questionable therapy? *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2009;53(10):1233-8.
57. Brain Trauma F, American Association of Neurological S, Congress of Neurological S, Joint Section on N, Critical Care AC, Bratton SL, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. III. Prophylactic hypothermia. *Journal of neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S21-5.
58. Aibiki M, Maekawa S, Yokono S. Moderate hypothermia improves imbalances of thromboxane A2 and prostaglandin I2 production after traumatic brain injury in humans. *Critical care medicine*. 2000;28(12):3902-6.
59. Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, Obrist WD, Kochanek PM, Palmer AM, et al. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *The New England journal of medicine*. 1997;336(8):540-6.
60. Clifton GL, Allen S, Barrrodale P, Plenger P, Berry J, Koch S, et al. A phase II study of moderate hypothermia in severe brain injury. *Journal of neurotrauma*. 1993;10(3):263-71; discussion 73.
61. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith KR, Jr., et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *The New England journal of medicine*. 2001;344(8):556-63.
62. Jiang J, Yu M, Zhu C. Effect of long-term mild hypothermia therapy in patients with severe traumatic brain injury: 1-year follow-up review of 87 cases. *Journal of neurosurgery*. 2000;93(4):546-9.
63. Qiu WS, Liu WG, Shen H, Wang WM, Hang ZL, Zhang Y, et al. Therapeutic effect of mild hypothermia on severe traumatic head injury. *Chinese journal of traumatology = Zhonghua chuang shang za zhi / Chinese Medical Association*. 2005;8(1):27-32.

64. Georgiou AP, Manara AR. Role of therapeutic hypothermia in improving outcome after traumatic brain injury: a systematic review. *British journal of anaesthesia*. 2013;110(3):357-67.
65. Choi HA, Badjatia N, Mayer SA. Hypothermia for acute brain injury--mechanisms and practical aspects. *Nature reviews Neurology*. 2012;8(4):214-22.
66. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *The New England journal of medicine*. 2013;369(23):2197-206.
67. Nichol AD, Cooper DJ, Group PSIobotA-CT, Group EPOSIobotA-CT. Can we improve neurological outcomes in severe traumatic brain injury? Something old (early prophylactic hypothermia) and something new (erythropoietin). *Injury*. 2009;40(5):471-8.
68. Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet*. 2008;371(9628):1955-69.
69. Clifton GL, Valadka A, Zygun D, Coffey CS, Drever P, Fourwinds S, et al. Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial. *Lancet neurology*. 2011;10(2):131-9.
70. Hutchison JS, Ward RE, Lacroix J, Hebert PC, Barnes MA, Bohn DJ, et al. Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *The New England journal of medicine*. 2008;358(23):2447-56.
71. POLAR-RCT. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00987688>.
72. Iida K, Kurisu K, Arita K, Ohtani M. Hyperemia prior to acute brain swelling during rewarming of patients who have been treated with moderate hypothermia for severe head injuries. *Journal of neurosurgery*. 2003;98(4):793-9.
73. Andrews PJ, Sinclair HL, Battison CG, Polderman KH, Citerio G, Mascia L, et al. European society of intensive care medicine study of therapeutic hypothermia (32-35 degrees C) for intracranial pressure reduction after traumatic brain injury (the Eurotherm3235Trial). *Trials*. 2011;12:8.
74. Karnatovskaia LV, Festic E. Sepsis: a review for the neurohospitalist. *The Neurohospitalist*. 2012;2(4):144-53.
75. Brain Trauma F, American Association of Neurological S, Congress of Neurological S, Joint Section on N, Critical Care AC, Bratton SL, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. IV. Infection prophylaxis. *Journal of neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S26-31.
76. Beer R, Lackner P, Pfausler B, Schmutzhard E. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. *Journal of neurology*. 2008;255(11):1617-24.
77. Lavinio A, Menon DK. Intracranial pressure: why we monitor it, how to monitor it, what to do with the number and what's the future? *Current opinion in anaesthesiology*. 2011;24(2):117-23.
78. Seguin P, Laviolle B, Dahyot-Fizelier C, Dumont R, Veber B, Gergaud S, et al. Effect of oropharyngeal povidone-iodine preventive oral care on ventilator-associated pneumonia in severely brain-injured or cerebral hemorrhage patients: a multicenter, randomized controlled trial. *Critical care medicine*. 2014;42(1):1-8.
79. Tan M, Zhu JC, Du J, Zhang LM, Yin HH. Effects of probiotics on serum levels of Th1/Th2 cytokine and clinical outcomes in severe traumatic brain-injured patients: a prospective randomized pilot study. *Critical care*. 2011;15(6):R290.
80. Hetem DJ, Woerdeman PA, Bonten MJ, Ekkelenkamp MB. Relationship between bacterial colonization of external cerebrospinal fluid drains and secondary meningitis: a retrospective analysis of an 8-year period. *Journal of neurosurgery*. 2010;113(6):1309-13.
81. Fichtner J, Guresir E, Seifert V, Raabe A. Efficacy of silver-bearing external ventricular drainage catheters: a retrospective analysis. *Journal of neurosurgery*. 2010;112(4):840-6.
82. Bekar A, Dogan S, Abas F, Caner B, Korfali G, Kocaeli H, et al. Risk factors and complications of intracranial pressure monitoring with a fiberoptic device. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2009;16(2):236-40.
83. Keong NC, Bulters DO, Richards HK, Farrington M, Sparrow OC, Pickard JD, et al. The SILVER (Silver Impregnated Line Versus EVD Randomized trial): a double-blind, prospective, randomized, controlled trial of an intervention to reduce the rate of external ventricular drain infection. *Neurosurgery*. 2012;71(2):394-403; discussion -4.

84. Sonabend AM, Korenfeld Y, Crisman C, Badjatia N, Mayer SA, Connolly ES, Jr. Prevention of ventriculostomy-related infections with prophylactic antibiotics and antibiotic-coated external ventricular drains: a systematic review. *Neurosurgery*. 2011;68(4):996-1005.
85. Muttaiyah S, Ritchie S, John S, Mee E, Roberts S. Efficacy of antibiotic-impregnated external ventricular drain catheters. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2010;17(3):296-8.
86. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *The New England journal of medicine*. 2006;355(26):2725-32.
87. Chatzi M, Karvouniaris M, Makris D, Tsimitrea E, Gatos C, Tasiou A, et al. Bundle of measures for external cerebral ventricular drainage-associated ventriculitis. *Critical care medicine*. 2014;42(1):66-73.
88. Gentleman D, Dearden M, Midgley S, Maclean D. Guidelines for resuscitation and transfer of patients with serious head injury. *Bmj*. 1993;307(6903):547-52.
89. Hsieh AH, Bishop MJ, Kubilis PS, Newell DW, Pierson DJ. Pneumonia following closed head injury. *The American review of respiratory disease*. 1992;146(2):290-4.
90. Sirvent JM, Torres A, El-Ebiary M, Castro P, de Batlle J, Bonet A. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;155(5):1729-34.
91. Cabov T, Macan D, Husedzinovic I, Skrlin-Subic J, Bosnjak D, Sestan-Crnek S, et al. The impact of oral health and 0.2% chlorhexidine oral gel on the prevalence of nosocomial infections in surgical intensive-care patients: a randomized placebo-controlled study. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2010;122(13-14):397-404.
92. Labeau SO, Van de Vyver K, Brusselaers N, Vogelaers D, Blot SI. Prevention of ventilator-associated pneumonia with oral antiseptics: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*. 2011;11(11):845-54.
93. Brain Trauma F, American Association of Neurological S, Congress of Neurological S, Joint Section on N, Critical Care AC, Bratton SL, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. V. Deep vein thrombosis prophylaxis. *Journal of neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S32-6.
94. Vergouwen MD, Roos YB, Kamphuisen PW. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with acute stroke and traumatic brain injury. *Current opinion in critical care*. 2008;14(2):149-55.
95. Reiff DA, Haricharan RN, Bullington NM, Griffin RL, McGwin G, Jr., Rue LW, 3rd. Traumatic brain injury is associated with the development of deep vein thrombosis independent of pharmacological prophylaxis. *The Journal of trauma*. 2009;66(5):1436-40.
96. Dudley RR, Aziz I, Bonnici A, Saluja RS, Lamoureux J, Kalmovitch B, et al. Early venous thromboembolic event prophylaxis in traumatic brain injury with low-molecular-weight heparin: risks and benefits. *Journal of neurotrauma*. 2010;27(12):2165-72.
97. Cothren CC, Smith WR, Moore EE, Morgan SJ. Utility of once-daily dose of low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in multisystem trauma patients. *World journal of surgery*. 2007;31(1):98-104.
98. Farooqui A, Hiser B, Barnes SL, Litofsky NS. Safety and efficacy of early thromboembolism chemoprophylaxis after intracranial hemorrhage from traumatic brain injury. *Journal of neurosurgery*. 2013;119(6):1576-82.
99. Saadeh Y, Gohil K, Bill C, Smith C, Morrison C, Mosher B, et al. Chemical venous thromboembolic prophylaxis is safe and effective for patients with traumatic brain injury when started 24 hours after the absence of hemorrhage progression on head CT. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2012;73(2):426-30.
100. Scudday T, Brasel K, Webb T, Codner P, Somberg L, Weigelt J, et al. Safety and efficacy of prophylactic anticoagulation in patients with traumatic brain injury. *Journal of the American College of Surgeons*. 2011;213(1):148-53; discussion 53-4.
101. Lin M, Davis JV, Wong DT. Evaluation of heparin prophylaxis protocol on deep venous thrombosis and pulmonary embolism in traumatic brain injury. *The American surgeon*. 2013;79(10):1050-3.

102. Kwiatk ME, Patel MS, Ross SE, Lachant MT, MacNew HG, Ochsner MG, et al. Is low-molecular-weight heparin safe for venous thromboembolism prophylaxis in patients with traumatic brain injury? A Western Trauma Association multicenter study. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2012;73(3):625-8.
103. Jamjoom AA, Jamjoom AB. Safety and efficacy of early pharmacological thromboprophylaxis in traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis. *Journal of neurotrauma*. 2013;30(7):503-11.
104. Maxwell GL, Synan I, Dodge R, Carroll B, Clarke-Pearson DL. Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: a randomized trial. *Obstetrics and gynecology*. 2001;98(6):989-95.
105. Brain Trauma F, American Association of Neurological S, Congress of Neurological S, Joint Section on N, Critical Care AC, Bratton SL, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VI. Indications for intracranial pressure monitoring. *Journal of neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S37-44.
106. Farahvar A, Gerber LM, Chiu YL, Carney N, Hartl R, Ghajar J. Increased mortality in patients with severe traumatic brain injury treated without intracranial pressure monitoring. *Journal of neurosurgery*. 2012;117(4):729-34.
107. Farahvar A, Huang JH, Papadakos PJ. Intracranial monitoring in traumatic brain injury. *Current opinion in anaesthesiology*. 2011;24(2):209-13.
108. Chesnut RM, Temkin N, Carney N, Dikmen S, Rondina C, Videtta W, et al. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *The New England journal of medicine*. 2012;367(26):2471-81.
109. De Bonis P, Anile C, Honeybul S. Intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *The New England journal of medicine*. 2013;368(18):1749-50.
110. Dubost C, Pasquier P, Merat S. Intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *The New England journal of medicine*. 2013;368(18):1750-1.
111. Ghajar J, Carney N. Intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *The New England journal of medicine*. 2013;368(18):1749.
112. Kahle KT, Duhaime AC. Intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *The New England journal of medicine*. 2013;368(18):1750.
113. Mukherjee D, Sarmiento JM, Patil CG. Intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *The New England journal of medicine*. 2013;368(18):1748-9.
114. Rubiano AM, Puyana JC. Intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *The New England journal of medicine*. 2013;368(18):1748.
115. Brain Trauma F, American Association of Neurological S, Congress of Neurological S, Joint Section on N, Critical Care AC, Bratton SL, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VII. Intracranial pressure monitoring technology. *Journal of neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S45-54.
116. Brain Trauma F, American Association of Neurological S, Congress of Neurological S, Joint Section on N, Critical Care AC, Bratton SL, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VIII. Intracranial pressure thresholds. *Journal of neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S55-8.
117. Eisenberg HM, Frankowski RF, Contant CF, Marshall LF, Walker MD. High-dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *Journal of neurosurgery*. 1988;69(1):15-23.
118. Brain Trauma F, American Association of Neurological S, Congress of Neurological S, Joint Section on N, Critical Care AC, Bratton SL, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. IX. Cerebral perfusion thresholds. *Journal of neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S59-64.
119. Robertson CS, Valadka AB, Hannay HJ, Contant CF, Gopinath SP, Cormio M, et al. Prevention of secondary ischemic insults after severe head injury. *Critical care medicine*. 1999;27(10):2086-95.
120. Rao V, Klepstad P, Losvik OK, Solheim O. Confusion with cerebral perfusion pressure in a literature review of current guidelines and survey of clinical practise. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2013;21(1):78.
121. Jones HA. Arterial transducer placement and cerebral perfusion pressure monitoring: a discussion. *Nursing in critical care*. 2009;14(6):303-10.

122. Aries MJ, Czosnyka M, Budohoski KP, Steiner LA, Lavinio A, Koliass AG, et al. Continuous determination of optimal cerebral perfusion pressure in traumatic brain injury. *Critical care medicine*. 2012;40(8):2456-63.
123. Grande PO. The Lund concept for the treatment of patients with severe traumatic brain injury. *Journal of neurosurgical anesthesiology*. 2011;23(4):358-62.
124. Grande PO. The "Lund Concept" for the treatment of severe head trauma--physiological principles and clinical application. *Intensive care medicine*. 2006;32(10):1475-84.
125. Sharma D, Vavilala MS. Lund concept for the management of traumatic brain injury: a physiological principle awaiting stronger evidence. *Journal of neurosurgical anesthesiology*. 2011;23(4):363-7.
126. Muzevic D, Splavski B. The Lund concept for severe traumatic brain injury. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;12:CD010193.
127. Brain Trauma F, American Association of Neurological S, Congress of Neurological S, Joint Section on N, Critical Care AC, Bratton SL, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. X. Brain oxygen monitoring and thresholds. *Journal of neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S65-70.
128. Stover JF. Actual evidence for neuromonitoring-guided intensive care following severe traumatic brain injury. *Swiss medical weekly*. 2011;141:w13245.
129. Coles JP, Fryer TD, Smielewski P, Chatfield DA, Steiner LA, Johnston AJ, et al. Incidence and mechanisms of cerebral ischemia in early clinical head injury. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2004;24(2):202-11.
130. Kiening KL, Unterberg AW, Bardt TF, Schneider GH, Lanksch WR. Monitoring of cerebral oxygenation in patients with severe head injuries: brain tissue PO₂ versus jugular vein oxygen saturation. *Journal of neurosurgery*. 1996;85(5):751-7.
131. Ponce LL, Pillai S, Cruz J, Li X, Julia H, Gopinath S, et al. Position of probe determines prognostic information of brain tissue PO₂ in severe traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2012;70(6):1492-502; discussion 502-3.
132. Doppenberg EM, Zauner A, Bullock R, Ward JD, Fatouros PP, Young HF. Correlations between brain tissue oxygen tension, carbon dioxide tension, pH, and cerebral blood flow--a better way of monitoring the severely injured brain? *Surgical neurology*. 1998;49(6):650-4.
133. Gupta AK, Hutchinson PJ, Fryer T, Al-Rawi PG, Parry DA, Minhas PS, et al. Measurement of brain tissue oxygenation performed using positron emission tomography scanning to validate a novel monitoring method. *Journal of neurosurgery*. 2002;96(2):263-8.
134. Nangunoori R, Maloney-Wilensky E, Stiefel M, Park S, Andrew Kofke W, Levine JM, et al. Brain tissue oxygen-based therapy and outcome after severe traumatic brain injury: a systematic literature review. *Neurocritical care*. 2012;17(1):131-8.
135. BOOST 2. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00974259?term=NCT00974259&rank=1>.
136. Roberts DJ, Hall RI, Kramer AH, Robertson HL, Gallagher CN, Zygun DA. Sedation for critically ill adults with severe traumatic brain injury: a systematic review of randomized controlled trials. *Critical care medicine*. 2011;39(12):2743-51.
137. Brain Trauma F, American Association of Neurological S, Congress of Neurological S, Joint Section on N, Critical Care AC, Bratton SL, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XI. Anesthetics, analgesics, and sedatives. *Journal of neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S71-6.
138. Urwin SC, Menon DK. Comparative tolerability of sedative agents in head-injured adults. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2004;27(2):107-33.
139. Roberts I, Sydenham E. Barbiturates for acute traumatic brain injury. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;12:CD000033.
140. Flower O, Hellings S. Sedation in traumatic brain injury. *Emergency medicine international*. 2012;2012:637171.
141. Otterspoor LC, Kalkman CJ, Cremer OL. Update on the propofol infusion syndrome in ICU management of patients with head injury. *Current opinion in anaesthesiology*. 2008;21(5):544-51.

142. Lauer KK, Connolly LA, Schmeling WT. Opioid sedation does not alter intracranial pressure in head injured patients. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 1997;44(9):929-33.
143. Kelly DF, Goodale DB, Williams J, Herr DL, Chappell ET, Rosner MJ, et al. Propofol in the treatment of moderate and severe head injury: a randomized, prospective double-blinded pilot trial. *Journal of neurosurgery*. 1999;90(6):1042-52.
144. Perel P, Yanagawa T, Bunn F, Roberts I, Wentz R, Pierro A. Nutritional support for head-injured patients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(4):CD001530.
145. Tan M, Zhu JC, Yin HH. Enteral nutrition in patients with severe traumatic brain injury: reasons for intolerance and medical management. *British journal of neurosurgery*. 2011;25(1):2-8.
146. Wang X, Dong Y, Han X, Qi XQ, Huang CG, Hou LJ. Nutritional support for patients sustaining traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *PloS one*. 2013;8(3):e58838.
147. Brain Trauma F, American Association of Neurological S, Congress of Neurological S, Joint Section on N, Critical Care AC, Bratton SL, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XII. Nutrition. *Journal of neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S77-82.
148. Cook AM, Peppard A, Magnuson B. Nutrition considerations in traumatic brain injury. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2008;23(6):608-20.
149. Chiang YH, Chao DP, Chu SF, Lin HW, Huang SY, Yeh YS, et al. Early enteral nutrition and clinical outcomes of severe traumatic brain injury patients in acute stage: a multi-center cohort study. *Journal of neurotrauma*. 2012;29(1):75-80.
150. Chourdakis M, Kraus MM, Tzellos T, Sardeli C, Peftoulidou M, Vassilakos D, et al. Effect of early compared with delayed enteral nutrition on endocrine function in patients with traumatic brain injury: an open-labeled randomized trial. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2012;36(1):108-16.
151. Dhandapani S, Dhandapani M, Agarwal M, Chutani AM, Subbiah V, Sharma BS, et al. The prognostic significance of the timing of total enteral feeding in traumatic brain injury. *Surgical neurology international*. 2012;3:31.
152. Dickerson RN, Mitchell JN, Morgan LM, Maish GO, 3rd, Croce MA, Minard G, et al. Disparate response to metoclopramide therapy for gastric feeding intolerance in trauma patients with and without traumatic brain injury. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2009;33(6):646-55.
153. Foley N, Marshall S, Pikul J, Salter K, Teasell R. Hypermetabolism following moderate to severe traumatic acute brain injury: a systematic review. *Journal of neurotrauma*. 2008;25(12):1415-31.
154. Hartl R, Gerber LM, Ni Q, Ghajar J. Effect of early nutrition on deaths due to severe traumatic brain injury. *Journal of neurosurgery*. 2008;109(1):50-6.
155. Justo Meirelles CM, de Aguilar-Nascimento JE. Enteral or parenteral nutrition in traumatic brain injury: a prospective randomised trial. *Nutricion hospitalaria*. 2011;26(5):1120-4.
156. McEvoy CT, Cran GW, Cooke SR, Young IS. Resting energy expenditure in non-ventilated, non-sedated patients recovering from serious traumatic brain injury: comparison of prediction equations with indirect calorimetry values. *Clinical nutrition*. 2009;28(5):526-32.
157. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *The New England journal of medicine*. 2011;365(6):506-17.
158. Heidegger CP, Berger MM, Graf S, Zingg W, Darmon P, Costanza MC, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet*. 2013;381(9864):385-93.
159. Brain Trauma F, American Association of Neurological S, Congress of Neurological S, Joint Section on N, Critical Care AC, Bratton SL, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XIII. Antiseizure prophylaxis. *Journal of neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S83-6.
160. Torbic H, Forni AA, Anger KE, Degrado JR, Greenwood BC. Use of antiepileptics for seizure prophylaxis after traumatic brain injury. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2013;70(9):759-66.

161. Zafar SN, Khan AA, Ghauri AA, Shamim MS. Phenytoin versus Levetiracetam for seizure prophylaxis after brain injury - a meta analysis. *BMC neurology*. 2012;12:30.
162. Temkin NR. Preventing and treating posttraumatic seizures: the human experience. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 2:10-3.
163. Klimek M, Dammers R. Antiepileptic drug therapy in the perioperative course of neurosurgical patients. *Current opinion in anaesthesiology*. 2010;23(5):564-7.
164. Milligan TA, Hurwitz S, Bromfield EB. Efficacy and tolerability of levetiracetam versus phenytoin after supratentorial neurosurgery. *Neurology*. 2008;71(9):665-9.
165. Thompson K P-EB, Campbell LA. Pharmacological treatments for preventing epilepsy following traumatic head injury. *The Cochrane Library*. 2012(6):18.
166. Schierhout G, Roberts I. Hyperventilation therapy for acute traumatic brain injury. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000(2):CD000566.
167. Davis DP. Early ventilation in traumatic brain injury. *Resuscitation*. 2008;76(3):333-40.
168. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, Kontos HA, Choi SC, Becker DP, et al. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *Journal of neurosurgery*. 1991;75(5):731-9.
169. Coles JP, Minhas PS, Fryer TD, Smielewski P, Aigbirihio F, Donovan T, et al. Effect of hyperventilation on cerebral blood flow in traumatic head injury: clinical relevance and monitoring correlates. *Critical care medicine*. 2002;30(9):1950-9.
170. Alderson P, Roberts I. Corticosteroids for acute traumatic brain injury. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005(1):CD000196.
171. Brain Trauma F, American Association of Neurological S, Congress of Neurological S, Joint Section on N, Critical Care AC, Bratton SL, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XV. Steroids. *Journal of neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S91-5.
172. Zagara G, Scaravilli P, Bellucci MC, Seveso M. Effect of dexamethasone on nitrogen metabolism in brain-injured patients. *Journal of neurosurgical sciences*. 1987;31(4):207-12.
173. Dearden NM, Gibson JS, McDowall DG, Gibson RM, Cameron MM. Effect of high-dose dexamethasone on outcome from severe head injury. *Journal of neurosurgery*. 1986;64(1):81-8.
174. Gaab MR, Trost HA, Alcantara A, Karimi-Nejad A, Moskopp D, Schultheiss R, et al. "Ultra-high" dexamethasone in acute brain injury. Results from a prospective randomized double-blind multicenter trial (GUDHIS). German Ultra-high Dexamethasone Head Injury Study Group. *Zentralblatt für Neurochirurgie*. 1994;55(3):135-43.
175. Giannotta SL, Weiss MH, Apuzzo ML, Martin E. High dose glucocorticoids in the management of severe head injury. *Neurosurgery*. 1984;15(4):497-501.
176. Grumme T, Baethmann A, Kolodziejczyk D, Krimmer J, Fischer M, von Eisenhart Rothe B, et al. Treatment of patients with severe head injury by triamcinolone: a prospective, controlled multicenter clinical trial of 396 cases. *Research in experimental medicine Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin einschliesslich experimenteller Chirurgie*. 1995;195(4):217-29.
177. Roberts I, Yates D, Sandercock P, Farrell B, Wasserberg J, Lomas G, et al. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9442):1321-8.
178. Chen X, Zhang B, Chai Y, Dong B, Lei P, Jiang R, et al. Methylprednisolone exacerbates acute critical illness-related corticosteroid insufficiency associated with traumatic brain injury in rats. *Brain research*. 2011;1382:298-307.
179. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Critical care medicine*. 2008;36(6):1937-49.
180. Roquilly A, Mahe PJ, Seguin P, Guitton C, Floch H, Tellier AC, et al. Hydrocortisone therapy for patients with multiple trauma: the randomized controlled HYPOLYTE study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011;305(12):1201-9.
181. Zhao ZL, Chen X, Zhu H, Zhang BL, Chai Y, Li XY, et al. Effects of glucocorticoids on traumatic brain injury related critical illness-related corticosteroid insufficiency. *Chinese medical journal*. 2013;126(19):3754-61.

182. Asehnoune K, Roquilly A, Sebille V, Corti TCtg. Corticotherapy for traumatic brain-injured patients--the Corti-TC trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2011;12:228.
183. Murray GD, Butcher I, McHugh GS, Lu J, Mushkudiani NA, Maas AI, et al. Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *Journal of neurotrauma*. 2007;24(2):329-37.
184. Okasha AS, Fayed AM, Saleh AS. The FOUR Score Predicts Mortality, Endotracheal Intubation and ICU Length of Stay After Traumatic Brain Injury. *Neurocritical care*. 2014.
185. Jolliet P, Pichard C, Biolo G, Chiolerio R, Grimble G, Leverve X, et al. Enteral nutrition in intensive care patients: a practical approach. Working Group on Nutrition and Metabolism, ESICM. European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine*. 1998;24(8):848-59.
186. Ratilal BO, Costa J, Sampaio C, Pappamikail L. Antibiotic prophylaxis for preventing meningitis in patients with basilar skull fractures. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(8):CD004884.
187. Nellis JC, Kesser BW, Park SS. What is the efficacy of prophylactic antibiotics in basilar skull fractures? *The Laryngoscope*. 2014;124(1):8-9.
188. Taplin CE, Cowell CT, Silink M, Ambler GR. Fludrocortisone therapy in cerebral salt wasting. *Pediatrics*. 2006;118(6):e1904-8.
189. Hwang JJ, Hwang DY. Treatment of endocrine disorders in the neuroscience intensive care unit. *Current treatment options in neurology*. 2014;16(2):271.