

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

- transient ischemic attack discharge diagnoses in The Danish National Registry of Patients. *J Clin Epidemiol* 2002;55:602-7.
5. Gaist D, Væth M, Tsiropoulos I et al. Risk of subarachnoid haemorrhage in first degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage: follow-up study based on national registries in Denmark. *BMJ* 2000; 320:141-5.
  6. Ingall T, Asplund K, Mähönen M et al. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA Stroke study. *Stroke* 2000;31:1054-61.
  7. Nilsson OG, Lindgren A, Ståhl N et al. Incidence of intracerebral and subarachnoid haemorrhage in southern Sweden. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:601-7.
  8. Teunissen LL, Rinkel GJE, Algra A et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1996;27:544-9.
  9. Giskes K, Kunst AE, Benach J et al. Trends in smoking behaviour between 1985 and 2000 in nine European countries by education. *J Epidemiol Community Health* 2005;59:395-401.
  10. Andersen UO, Jensen G. Decreasing population blood pressure: 15 years of follow-up in the Copenhagen City Heart Study (CCHS). *Blood Press* 2004;13:176-82.
  11. Buch P, Lippert F, Pehrson S et al. Hjertestop uden for hospital i Danmark. En statusrapport. København: Dansk Hjertestopregister, 2003.
  12. Rewers M, Tilgreen RE, Crawford ME et al. One-year survival after out-of-hospital cardiac arrest in Copenhagen according to the "Utstein style". *Resuscitation* 2000;47:137-46.
  13. Laver S, Farrow C, Turner D et al. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Int Care Med* 2004;30:2126-8.
  14. Nielsen JR, Gram L, Larsen CF et al. Intensivering af præhospital hjertestop-behandling øger antallet af overlevende med god cerebral funktion. *Ugeskr Læger* 1990;152:1901-4.
  15. Engberg AW, Teasdale TW. Epidemiologi og behandling af hovedtraumer i Danmark 1994-2002, belyst ved sygestatistik. *Ugeskr Læger* 2007;169:199-203.

## Traumatisk hjerneskade – patofysiologi og klinik set fra et neurokirurgisk synspunkt

Overlæge Vagn Nørgaard Eskesen

Rigshospitalet, Neurokirurgisk Klinik

Traumatiske hjerneskader inddeles praktisk klinisk i primær og sekundær hjerneskade, og den første vurdering og behandling af stort set alle (hårdt) kvæstede foregår på skadesteder og skadestuer, hvor uhensigtsmæssig håndtering meget let kan forværre tilstanden.

Den primære hjerneskade opstår i traumeøjeblikket, den kliniske effekt ses umiddelbart og kan med den nuværende viden ikke behandles. I modsætning hertil opstår den sekundære hjerneskade minutter, timer eller dage efter traumetidspunktet på grund af patofysiologiske forhold, der ved optimal håndtering vil kunne forhindres eller minimeres. Ideelt set ville prognosen efter traumatisk hjerneskade udelukkende være bestemt af art og omfang af den primære skade. En sekundær hjerneskade forværre prognosen, fordi den »adderes« til den primære skade (**Figur 1**).

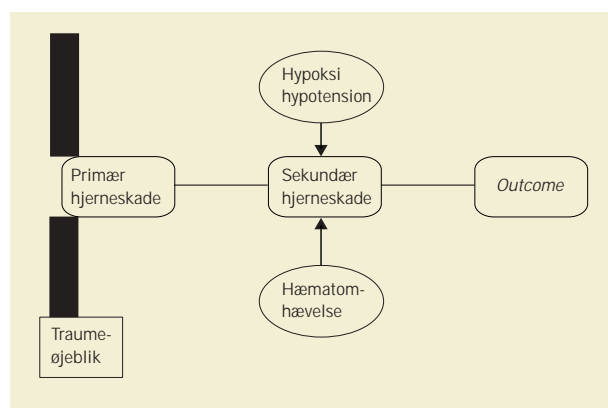
### Primær hjerneskade

Ved et hovedtraume opstår der læsioner i hjernevævet i traumeøjeblikket, hvor energi transmitteres og absorberes. Energiopsætningen opstår ved enten direkte kontakt mellem hoved og en fast genstand eller ved de forskellige inertibetingede kræfter såsom acceleration, deceleration med rotation, translation og vinkling. Læsionerne opstår enten fokalt, evt. multifokalt eller diffus.

Den fokale skade omfatter kontusioner, der er afgrænsede læsioner af neuroner og småkar, hyppigst i den grå substans

og i overgangszonen til hvid substans. Den diffuse skade omfatter læsioner af nervecellelegemer og aksoner, typisk i den subkorticale hvide substans og mere dybt i corpus callosum, basalganglier, thalamus, hypothalamus eller hjerne-stamme. Den diffuse skade på aksonerne opstår som en mekanisk betinget læsion af axolemma, hvorved den normale aksonale transport forstyrres eller umuliggøres med ledsagende deafferentiering og denervering. Resultatet af både fokalt og diffus skade er neuronød, enten som en hurtigt udviklet nekrose (minutter til timer) eller en langsommere auto-programmeret (apoptotisk) neuronød (dage til uger).

Den nekrotiske celledød forårsages af mekanisk destruktivering og af energimangel med efterfølgende cellemembransvigt, forstyrrelser i ionbalancen, nedbrydning af cellemembraner og komponenter i cytoplasmaet, specielt mitokondrier.



Figur 1. Forløb ved traumatisk hjerneskade.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Den autoprogrammerede død menes forårsaget af neuroexcitation, DNA-skade, dannelse af frie radikaler, mitokondrieabnormiteter og en reduktion i ekspression af genetisk betingede trofiske faktorer [1].

Foruden de cellulære forstyrrelser ledsages den primære hjernepåvirkning ofte af en reduktion i den cerebrale blodgennemstrømning, en reduktion eller ophævelse af den kemisk regulerede og trykregulerede autoregulation og af ændringer i den cerebrale metabolisme. Ved koma efter et hovedtraume reduceres den cerebrale blodgennemstrømning (CBF) i de første 6-12- (24) timer til 50% af det normale hos omkring 35% af patienterne. Glukosemetabolismen øges i de første døgn hos omkring 30-40%. Da glukose er hovedkilden til produktion af energirigt fosfat (ATP) i nervevæv, kan den øgede metaboliske aktivitet ses som et forsøg på at reetablere normal funktion i de beskadigede neuroner. Ved samtidig forekomst af lav CBF og høj metabolisme øges risikoen for »sekundær« celledød på grund af oxygenmangel og ledsagende laktacidose. I et forsøg på at »redde« beskadigede neuroner/aksoner er der i de seneste årtier udviklet og afprøvet 10-15 neuronprotektive stoffer med forskellige angrebepunkter i de kaskader, der fører til neuronød. Desværre har ingen af stofferne i større kontrollerede forsøg haft effekt på prognosen [2].

### Sekundær hjerneskade

På grund af neuroners ekstreme følsomhed for oxygenmangel vil hypoksi og/eller iskæmi i hjernen medføre celledød og dermed sekundær hjerneskade. Cerebral hypoksi/iskæmi efter et traume kan have både systemiske (ekstrakranielle) og intrakranielle årsager (Tabel 1). For begge er et enten regionalt eller globalt fald i det cerebrale perfusionstryk (CPP) den hyppigste »fællesnævner« for den sekundære hjerneskade. CPP er forskellen mellem middeltrykket i det ekstrakranielle kredsløb (MAP) og det intrakranielle tryk (ICP):  $CPP = MAP - ICP$  [4].

### Systemiske årsager

For de systemiske tilstande er det MAP, der sammen med blodets oxygeneringsgrad indgår som den vigtigste variabel. Mange undersøgelser, både neuropatologiske og kliniske, har vist signifikant sammenhæng mellem forekomst af hypoksi/hypotension og en dårligere prognose efter en samtidig traumatisk hjerneskade [3]. Hypotension (systolisk blodtryk  $\leq 90$  mmHg) i det allertidligste forløb er forbundet med en fordobling af mortaliteten i forhold til normotension (60% vs. 27%), mens kombinationen hypotension/hypoksi ( $PaO_2 \leq 8$  kPa) øger mortaliteten til omkring 75%.

### Intrakranielle årsager

Ved sværere traumatisk hjerneskade får 40-50% af patienterne forhøjet ICP. Herved reduceres CPP undertiden til iskæmiske niveauer, enten regionalt eller globalt. Årsagen til ICP-stigninger er ikke den primære hjerneskade per se, men udviklingen af rumopfyldende »processer« - hæmatomer og/eller hævelse

Tabel 1. Årsager til sekundær hjerneskade.

#### Ekstrakranielle årsager

Hypoksi  
Hypotension  
Hyponatriæmi  
Hypertermi  
Hypoglykæmi

#### Intrakranielle årsager

Hæmatom  
- Epiduralt  
- Subduralt  
- Intracerebralt  
Hævelse  
- Ødem  
- Hyperæmi/venøs stase  
Infektion (meningitis, hjerneabsces)

(*swelling*) af dele af eller hele hjernen. Procesudviklingen, der kan begynde umiddelbart efter traumet eller op til dage senere, vil i begyndelsen kunne kompenseres volumenmæssigt, dvs. uden ledsagende ICP-stigning. Ved fortsat »procesvækst« nås grænsen for yderligere kompensation, hvorefter ICP stiger med ledsagende fald i det cerebrale perfusionstryk.

De traumatiske hæmatomer er lokaliseret epiduralt, subduralt eller intracerebralt (store kontusioner) og har hver især deres kliniske karakteristika. Fælles er imidlertid den rumopfyldende effekt, der ubehandlet kan medføre sekundær hjerneskade.

Hjerne hævelse skyldes ødem og/eller øget cerebralt blodvolumen (hyperæmi) på grund af traumatisk betinget vasoparalyse og venøs stase. Ødemet skyldes øgning af vandindholdet i det interstitielle rum, i neuroner og gliaceller og har forskellige mekanismer. Hyppigst er cytotoxisk ødem, der opstår, fordi hypoksi og iskæmi medfører ATP-fald, cellemembransvigt og forstyrret ionbalance, hvorved vand trænger ind i cellerne. Det vasogene ødem forårsages formentlig af defekter i blod-hjerne-barrieren, hvorved store molekyler (proteiner) ledsaget af vand trænger ind i det interstitielle rum. Ødem kan uanset type og årsag udvikle sig inden for timer til dage både regionalt, f.eks. omkring kontusioner, og globalt. I daglig klinik er det i øjeblikket ikke muligt med sikkerhed at vurdere, om en hævelse, som man kan se billeddiagnostisk skyldes ødem, hyperæmi eller en kombination.

### Initial behandling

#### Skadested eller skadestue

Behandling af traumatisk hjerneskade bør begynde så tidligt som muligt, dvs. allerede på skadestedet, under transport til skadestuen eller på denne. Da hypoksi og hypotension har den største betydning for prognosen, er det vigtigst først at påvise og behandle læsioner, der medfører disse tilstande. Advanced Trauma Life Support (ATLS) er en amerikansk udviklet, men internationalt vidt udbredt traumevurderings- og behandlingsmetode, og med den kan man så hurtigt som muligt og på en standardiseret måde diagnosticere og behandle

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

patienter med livstruende læsioner [5]. ATLS anvender det mnemotekniske ABCDE, der angiver den rækkefølge, som primær vurdering og behandling af enhver traumepatient bør følge:

- a. luftveje og samtidig immobilisation af halshvirvelsøjlen
- b. respiration
- c. kredsløb
- d. hjerne
- e. forebyggelse af bl.a. hypotermi

Hvis ATLS-principperne følges, reduceres risikoen for sekundære hjerneskader i de første timer efter traumat. D indebærer vurdering af bevidsthedsplan ud fra Glasgow Coma Scale, pupilforhold og motorisk funktion i ekstremiteter, både spontant og på stimulation. Glasgow Coma Score-værdien (GCS) anvendes operationelt, idet alle med GCS 3-13 bør have foretaget computertomografi (CT) af hjernen. Herved opnås en visuel vurdering af mulige kontusioner (primær skade) og hæmatomer/hævelser (mulighed for sekundær skade), der efter påvisning vil kunne behandles »optimalt«. Endvidere bør alle med GCS 3-8, dvs. alle komatøse patienter, intuberes, og der bør påbegyndes kontrolleret ventilation, idet koma uanset årsag er forbundet med risiko for cerebralt betinget respirationsinsufficiens eller aspiration på grund af svækkede svælgreflekser – tilstande, der begge indbærer risiko for hypoksi.

### Ikkeneurokirurgisk afdeling

Ved svær traumatisk hjerneskade, GCS 3-8, er der på grund af risikoen for udvikling af forhøjet ICP behov for neurointensiv monitorering. Akut overflytning til en neurokirurgisk afdeling er derfor hovedreglen. Ved GCS 9-13 og ved patienter, hvor CT er normal, er indlæggelse til observation i mindst 12 timer nødvendig, fordi der kan udvikle sig »forsinkede« hæmatomer/hævelser, som efterfølgende nødvendiggør operation eller neurointensiv monitorering, for at man kan undgå sekundære hjerneskader. Ved fald i GCS på  $\geq 2$ , udvikling af pupilabnormiteter og/eller fokale udfald, typisk ekstremitetsparese og afasi, bør der straks foretages CT, fordi den cerebrale forværring i de fleste tilfælde skyldes tilstande, der kan korrigeres (hæmatomer/hævelser).

### Neurokirurgisk/neurointensiv behandling

Den neurokirurgiske behandling ved traumatisk hjerneskade omfatter operativ fjernelse af intrakraniale hæmatomer og neurointensiv monitorering af den cerebrale patofysiologi. Som et minimum foretages monitorering af ICP og CPP. De seneste år er nye monitoreringsmetoder taget i anvendelse, f.eks. mikrodialyse, måling af oxygens partialtryk i hjernen og oxygensaturationen i veneblod fra hjernen (SjO<sub>2</sub>) [6, 7].

Ved ICP  $\geq 20$ -25 mmHg eller CPP  $\leq 60$ -70 mmHg, og hvor årsagen ikke er et rumopfyldende hæmatom/kontusion, er reduktion af intrakraniale volumina nødvendig for at mini-

mere risikoen for iskæmi. Dette opnås ved sedation/analgesi, drænage af cerebrospinalvæske via indlagt kateter i ventrikelsystemet, mannitol/hyperton NaCl, hyperventilation og barbitursyrecoma. Desværre foreligger der ingen stærkere videnskabelig evidens for de enkelte behandlingsrækkefølge, kombination og varighed, hvorfor der internationalt er en vis variation i både behandlingsmål og behandlingsmetoder. I nogle centre anvendes ICP  $\geq 20$  mmHg uanset CPP-niveau som behandlingsgrænse, mens den amerikanske Brain Trauma Foundation i 2000 efter en kritisk litteraturgennemgang anbefalede CPP  $\geq 60$  mmHg som monitorerings- og behandlingsmål med den tilføjelse, at aggressive forsøg på at opretholde CPP over 70 mmHg med væske og pressorstoffer burde undgås på grund af risikoen for *adult respiratory distress syndrome* [8, 9]. Lund-konceptet (udviklet i Lund i Sverige), er en tredje anvendt behandling (og forebyggelse) af forhøjet ICP. Metoden, hvorefter man tillader CPP-værdier under 60 mmHg, indebærer fysiologisk regulation af intrakraniale volumina ved hjælp af en række farmaka (benzodiazepin, thiopental, metoprolol, clonidin og dihydroergotamin) samt plasmagift af albumin og blodtransfusioner [10].

Uanset metode forekommer der behandlingsrefraktære ICP-stigninger/ CPP-fald. I disse tilfælde forsøges i nogle centre dekompressiv kraniektomi, dvs. fjernelse af dele af kraniet for at få plads til »den hævede« hjerne. For denne behandling er der heller ingen stærk videnskabelig evidens.

Når der i den akutte fase (dage til uger) efter traumat ikke længere er sandsynlig risiko for cerebral hypoksi/iskæmi, og respiratorbehandling ikke længere er nødvendig, kan den neurointensive monitorering og behandling ophøre. Uanset bevidsthedsniveau kan man overgå til en rehabiliteringsfase.

Korrespondance: Vagn Nørgaard Eskesen, Goldschmidtsvej 9, DK-2000 Frederiksberg. E-mail: eske@dadlnet.dk

Antaget: 24. maj 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

1. Povlishock JT, Katz DI. Update of neuropathology and neurological recovery after traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 2005;20:76-94.
2. Narayan RK, Michel ME, Ansell B et al. Clinical trials in head injury. *J Neurotrauma* 2002;19:503-57.
3. Teasdale GM, Graham DI. Craniocerebral trauma: Protection and retrieval of the neuronal population after injury. *Neurosurg* 1998;43:723-38.
4. Ling GSF, Neal CJ. Maintaining cerebral perfusion pressure is a worthy clinical goal. *Neurocritical Care* 2005;2:75-82.
5. Advanced Trauma Life Support for Doctors. Student course manual. American College of Surgeons. Chicago: 2004:7th edition.
6. Mulvey JM, Dorsch NWC, Mudaliar Y et al. Multimodality monitoring in severe traumatic brain injury. *Neurocritical Care* 2004;4:391-402.
7. Bellander BM, Cantaius E, Enblad P et al. Consensus meeting on microdialysis in neurointensive care. *Intensive Care Med* 2004;30:2166-9.
8. Guidelines for the management of severe head injury. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. *J Neurotrauma* 1996;13:641-734.
9. Guidelines for the management of severe head injury. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Cerebral perfusion pressure. *J Neurotrauma* 2000;17:507-11.
10. Nordström C-H. Physiological and biochemical principles underlying volume-targeted therapy – the "Lund Concept". *Neurocritical Care* 2005;5:83-96.