

Bättre prognostisering av patienter nya **DT-klassificeringssystem**

Datortomografi av skallen är något alla patienter med traumatisk hjärnskada genomgår om man misstänker en hjärnblödning. Denna undersökning gör att man kan se eventuella behandlingskrävande blödningar och tillför även annan information avseende hjärnans tillstånd. Man har därför konstruerat olika klassificeringssystem för bedömning av hjärn-skadorna man ser vid denna undersökning. I Norden har man vidareutvecklat tidigare system och skapat två nya klassifikationssystem: Stockholm CT Score respektive Helsinki CT Score. Dessa har visat sig vara bättre på att diagnostisera hjärn-skadans allvarlighetsgrad. Läs mer i denna artikel av **Eric Thelin**, läkare och forskare vid Institutionen för Klinisk Neurovetenskap,




med **traumatisk hjärnskada** med

Traumatisk hjärnskada (traumatic brain injury, TBI) är den vanligaste dödsorsaken hos barn och unga vuxna, men då populationen blir allt äldre så är har medelåldern för de som drabbas stigit. Patienter som misstänks ha en hjärnblödning diagnostiseras i första hand med en skiktröntgenundersökning av hjärnan (datortomografi, DT, eller computerized tomography, CT).

DT-undersökningen ger ett underlag för snabb diagnos och en bild av hjärnblödningar som kräver neurokirurgiska ingrepp. DT-undersökningar ger även annan information såsom hur olika delar av hjärnan är påverkade av blödningar, blödningarnas plats i förhållande till hjärnhinnor och om blödningarna är lokaliserade i grå eller vit substans. Informationen som fås av en DT-undersökning hjälper med andra ord inte bara neurokirurgen i dennes operationspla-

nering utan den kan även ge underlag för att beräkna utfallet för patienten, risken för död och sänkt livskvalitet.

I dag finns det ett antal olika DT-klassifikationer för patienter med traumatisk hjärnskada. Marshall CT classification är den vanligaste.¹ Den introducerades 1991 och delar in hjärnskadan i 6 olika grader, 1–4 för diffusa skador och 5–6 för fokala, sammansatta blödningar (större än 25 cm³). För diffusa blödningar ökar allvarlighetsgraden om de basala cisternerna (cerebrospinalvätskeutrymmen mellan hjärnan och skallbasen) är komprimerade samt om med-



“Informationen som fås av en DT-undersökning hjälper med andra ord inte bara neurokirurgen i dennes operationsplanering utan den kan även ge underlag för att beräkna utfallet för patienten, risken för död och sänkt livskvalitet.”

ellinjeöverskjutningen av en hjärnhemisfär åt en sida är större än 5 mm på grund av en blödning som tar plats.

2005 konstruerades ett nytt system av Andrew Maas med kollegor i Rotterdam, det så kallade Rotterdam CT score.² Denna använder flera komponenter från Marshall CT-klassificeringen, såsom medellinjeöverskjutning större än 5 mm och kompression av basala cisterner, och lägger även till förekomsten av traumatiskt subaraknoidalt blod alternativt blod i hjärnans ventriklar samt information om det finns epiduralhematom eller ej (detta för att epidurala blödningar om de utryms fort oftast har en god prognos, jämfört med till exempel subdurala blödningar som har en sämre prognos). Detta skapar en ordinal skala från 1 till 6, där 1 representerar den lägsta risken för mortalitet vid 6 månader (0%) medan 6 är den högsta (61%). Komponenter från Rotterdam CT score används i IMPACT (International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in TBI), de mest väletablerade utfallsprediktorerna vid traumatisk hjärnskada.³

Mer nyligen har nya klassificeringssystem utvecklats av läkare och forskare i Norden. Stockholm CT score var först av dessa och publicerades 2010.⁴ Denna använder medellinjeöverskjutningen som en kontinuerlig variabel. För att justera om det är subduralhematom på båda sidor vilket inte ger någon överskjutning, ges även separat poäng för detta. Den har även ett eget system för att gradera allvarlighetsgraden av traumatiska subaraknoidala blödningar, beroende på lokaliseringen och storleken av dessa. Stockholm CT score är även den enda klassificeringen som tar hänsyn till diffus axonal skada (DAI), en typ av vitsubstansskada som uppträder främst vid högenergivåld (såsom bilolyckor). Helsingfors CT score är baserad på komponenter från både Rotterdam- och Marshall CT-klassifikationer, såsom blödning över 25 cm³ och kompression av basala cisterner, och ger en viktad poäng till alla olika typer av hjärnblödningar.⁵

Såsom det ser ut nu, är de starkaste oberoende parametrarna för att förutse utfallet för patienter med traumatisk hjärnskada deras ålder, medvetandegrad samt pupillreaktion.⁶ Bortsett ålder är dessa enbart indirekta markörer för en

eventuell bakomliggande hjärnskada. Tidigare radiologiska klassificeringssystem har inte kunnat medföra en bättre möjlighet att förutse utfallet. Med andra ord saknas en direkt markör för hjärnskadans svårighetsgrad i många prognostiska utfallsmodeller. Om mer träffsäkra utfallsmodeller användes skulle man bättre kunna prioritera resurser för patienter och genomföra mer avancerad behandlingsbaserad forskning på patienter med traumatisk hjärnskada.

Målet med denna studie var att se hur de olika klassificeringssystemen står sig mot varandra när det gäller att förutse nivåer av Glasgow Outcome Score (GOS) (1=död, 2=vegetativt tillstånd, 3=beroende av andra för att klara vardagen, 4=oberoende liv men ej helt återställd eller 5=återställd med smärre

emot patienter i behov av neurokirurgisk- och neurointensivvård (vård på neurointensivvårdsavdelning, NIVA). Båda sjukhusen har ett patientupptagningsområde på ungefär 2 miljoner människor vardera.

Patienter inkluderades i studien om de hade vårdats för en akut traumatisk hjärnskada på NIVA, hade korrekt insamlade utfallsdata och om skadan orsakats av trubbigt våld (spetsigt, penetrerande våld såsom skottsador och knivhugg exkluderas, då inget av de olika klassificeringssystemen är framtagna för bedömning av dessa slags skador). De inkluderade grupperna utgör både en karaktäristisk (mer aktuella patienter från samma center) och en geografisk (nya patienter från ett annat center) evaluering av samtliga DT-klassifikationssystem.

“Vi tittade även på hur sedan tidigare kända variabler för dåligt utfall, såsom hög ålder, lågt GCS och avsaknad av pupillreaktion, stod sig emot DT-klassifikationssystemen.”

eller inga problem), mellan vad som brukar kallas för ofördelaktigt (GOS1-3) och fördelaktigt (GOS4-5) utfall, samt överlevnaden efter 6 till 12 månader. Vi ville även se vilken komponent av de olika klassificeringssystemen som tydligast korrelerade med hur det gick för patienterna samt hur mycket de nya klassificeringssystemen Stockholm och Helsingfors CT score gav som utfallsprediktioner om andra kända utfallsparametrar var med i de statistiska modellerna, det vill säga hur mycket oberoende information bidrog de med.

MATERIAL OCH METOD

Studiedesign

Detta var en retrospektiv studie, alla patienters data vad gäller uppföljning och röntgenundersökning fanns redan när studien planerades.

Karolinska Universitetssjukhuset Solna och Tölö Sjukhus (Helsingfors Universitetssjukhus) är båda de enda sjukhusen i respektive region som tar

Behandling av patienterna på neurointensivvårdsavdelningen

Både Karolinska Universitetssjukhuset och Helsingfors Universitetssjukhus följer riktlinjer liknande de för vård som lagts fram av Brain Trauma Foundation.⁷ Med detta menas att hjärnblödningar opereras om det bedöms förbättra patientens hälsotillstånd. Medvetlösa patienter intuberas för att upprätthålla luftvägen och försätts i en inducerad koma. För att mäta intrakraniellt tryck (intracranial pressure, ICP) används framförallt ventrikeldränage, men även intrakraniella tryckmätare om det bedöms svårt att få ett ventrikeldränage insatt på korrekt plats. Målet för intrakraniellt tryck är under 20 mmHg. För att uppnå detta höjs huvudändan till en 30 gradig vinkel, patienter sövs med propofol och/eller midazolam i kombination med opioder. Vid för högt intrakraniellt tryck eller vid autonom störning av hjärnans blodtillförsel används det cerebrala perfusionstrycket för

att styra behandlingen, vilket ska ligga mellan 50–70 mmHg. Kontroll av cerebrala perfusionstrycket sker med hjälp av administrering av vasopressorer och intravenösa infusioner. För patienter som trots detta har högt intrakraniellt tryck släpper man ut cerebrospinalvätska, ökar sövningen med tillägg av barbiturater (tiopental) vilket övervakas med EEG för att se till att hjärnan inte försätts i för djup sedering. Vid okontrollerbar förhöjning av intrakraniellt tryck genomförs dekompressiv hemikraniectomi som en sista utväg där skallbenet plockas bort så att hjärnan kan svullna ut. Temperaturen hålls kring 36–37 °C med aggressiv behandling av feber med paracetamol och parecoxib (vid behov) samt olika externa kylningslösningar. Vid Karolinska Universitetssjukhuset genomgår även patienter med traumatisk subaraknoidalblödning undersökning med transkraniell doppler för att utesluta att de har drabbats av kärlspasm liknande det man kan se vid en spontan aneurysmal subaraknoidalblödning. Om man ser tecken på kärlspasm ges kalciumflödeshämmare (nimodipin).

Bedömning av datortomografiundersökningar

Den första DT-undersökningen efter att patienten inkommit till ett sjukhus (antingen något av de behandlande sjukhusen eller dit patienten transporterades först) bedömdes enligt samtliga DT-klassificeringssystem. En av forskarna från Stockholm bedömde samtliga patienters Stockholm CT score och en forskare från Helsingfors genomförde Helsinki CT score-bedömningarna. Detta gjordes utan någon som helst vetenskap om patienternas utfall. Marshall CT classification och Rotterdam CT score bedömdes tillsammans och eventuell diskrepans av resultaten diskuterades mellan forskarna för att nå en så bra bedömning som möjligt. För att bedöma diskrepansen av DT-bildbedömningen mellan forskarna bedömde stockholmsforskaren 50 stycken DT-undersökningar enligt Helsinki CT score och vice versa för forskaren från Helsingfors. Man såg att det var en väldigt hög grad av överensstämmelse mellan forskarnas bedömning.

Långtidsuppföljningar av patienternas utfall

På Karolinska Universitetssjukhuset Solna bedömdes utfallet enligt GOS kring 12 månader. Detta görs strukturerat för samtliga patienter med hjälp av frågeformulär som skickas till patienten och anhöriga alternativt via uppföljande mottagningsbesök vid Neurokirurgiska kliniken. Vid Helsingfors Universitetssjukhus görs denna uppföljning oftast via telefonintervju med patient eller anhörig mellan 3 och 12 månader efter olyckan.

Statistisk analys

Vi använde regressionsanalyser för att undersöka hur de DT-klassifikationer kunde kopplas till bra och dåligt funktionellt långtidsutfall. Vi tittade på de olika sjukhusens patienter, men främst på en samlad patientgrupp där samtliga inkluderades. Vi tittade även på hur sedan tidigare kända variabler för dåligt utfall, såsom hög ålder, låg GCS och avsaknad av pupillreaktion, stod sig emot DT-klassifikationssystemen. För att återge resultaten för hur bra de olika modellerna var använde vi både något som heter "Nagelkerkes pseudo-R²" samt "area under the receiver operating characteristic curve" (brukar förkortas AUC). Detta för att tidigare forskning använt båda dessa sätt att bedöma träffsäkerheten hos utfallsmodeller. Nagelkerkes pseudo-R² ger ett värde på mellan 0 och 1 för hur väl till exempel en DT-klassifikation förklarade ett utfall där 1 innebär att 100 procent av utfallet förklaras av modellen medan 0 innebär att 0 procent av utfallet förklaras av modellen. Detta kan jämföras med AUC som ger ett värde på mellan 0,5 till 1, där 1 innebär en perfekt modell och 0,5 att modellen inte förklarar något mer än slumpen. De flesta DT-klassifikationerna var konstruerade för att åtskilja mellan ofördelaktigt och fördelaktigt utfall (GOS1–3 vs GOS4–5) så detta var vad som huvudsakligen fokuserades på i studien.

RESULTAT

Patientdemografi

Totalt kunde 1.115 patienter inkluderas i studien. På grund av att så många patienter från Helsingfors nyligen inkluderats för att skapa Helsinki CT score,

ledde det till att majoriteten (720 patienter, 65%) var från Karolinska Universitetssjukhuset. Patienterna från Helsingfors var äldre (medianålder 59 år mot 52 år i Stockholm) och hade fler fall i samma plan som huvudsaklig olycksorsak (hela 56% mot 34% i Stockholm). I Stockholm var trafikolyckor vanligare (24% mot 15% i Helsingfors), samt att patienterna oftare drabbades av skador på övriga delar i kroppen (31% mot 14% i Helsingfors). Om man tittar på medvetandegraden (GCS) vid ankomst till sjukhus var det fler medvetlösa (GCS 3–8) i Stockholm jämfört med Helsingfors, men de verkade ha ungefär samma grad av avsaknad av pupillreaktion.

Om man ser till den neurokirurgiska vården var det fler som fick övervakningskirurgi som enda kirurgi (där man för in exempelvis ICP-monitöring utan att utrymma en eventuell blödning) i Stockholm, 28 procent jämfört med 8 procent i Helsingfors.

Avseende hur allvarliga hjärnskadorna var på patienterna för de olika sjukhusen så hade de båda väldigt lika "poäng" enligt de olika DT-klassifikationssystemen. Fler patienter hade dock sammansatta, större blödningar i Helsingfors (63% mot 51% i Stockholm). Vad gäller långtidsutfallet var det fler patienter som avled i Helsingfors (23% mot 17% i Stockholm). Å andra sidan hade man färre patienter som efter 3–12 månader levde ett liv beroende av andra för att klara sin vardag (GOS3, 16% mot 27% i Stockholm) och fler som kom tillbaka till vad man anser vara ett fördelaktigt utfall (GOS4–5, 61% i Helsingfors jämfört med 55% i Stockholm).

Sammanfattningsvis tycker vi att detta är väl representativa grupper för svåra traumatiska hjärnskador som kräver NIVA-vård.

Association mellan långtidsutfall och DT-klassifikationssystemen

Stockholm och Helsinki CT score-systemen var bättre än Rotterdam och Marshall CT classification/score-systemen i samtliga utfallsmodeller. I den sammanslagna gruppen av 1.115 patienter var Stockholm CT score konstant något bättre än Helsinki CT score. I vissa modeller kunde Stockholm CT score förklara hela 0,35 (35%) av utfallet för patienterna med ett motsvarande

DT-KLASSIFIKATIONSSYSTEMENS FÖRMÅGA ATT FÖRUTSE UTFALLET I OLIKA POPULATIONER

	Stockholm (n=720)		Helsinki (n=395)		Kombinerad (n=1.115)	
	pseudo-R ²	AUC (95% CI)	pseudo-R ²	AUC (95% CI)	pseudo-R ²	AUC (95% CI)
Proportional odds (där olika nivåer av Glasgow Outcome Score (GOS) jämförs, d.v.s 1 vs 2 vs 3 vs 4 vs 5)						
Stockholm CT	0,23	NA	0,30	NA	0,26	NA
Helsinki CT	0,10	NA	0,18	NA	0,18	NA
Rotterdam CT	0,09	NA	0,22	NA	0,13	NA
Marshall CT	0,02	NA	0,08	NA	0,03	NA
GOS 1-3 vs 4-5 (ofördelaktig vs fördelaktigt utfall)						
Stockholm CT	0,25	0,75 (0,71-0,79)	0,35	0,80 (0,75-0,84)	0,28	0,77 (0,74-0,79)
Helsinki CT	0,21	0,71 (0,67-0,74)	0,30	0,75 (0,71-0,80)	0,22	0,72 (0,69-0,75)
Rotterdam CT	0,12	0,66 (0,62-0,70)	0,25	0,73 (0,68-0,78)	0,15	0,68 (0,65-0,71)
Marshall CT	0,02	0,56 (0,52-0,60)	0,10	0,63 (0,57-0,68)	0,03	0,58 (0,55-0,61)
GOS 1 vs 2-5 (död vs överlevande)						
Stockholm CT	0,21	0,76 (0,71-0,81)	0,27	0,78 (0,73-0,84)	0,24	0,77 (0,73-0,80)
Helsinki CT	0,18	0,74 (0,69-0,79)	0,26	0,73 (0,67-0,79)	0,19	0,74 (0,70-0,77)
Rotterdam CT	0,09	0,66 (0,61-0,71)	0,22	0,72 (0,65-0,78)	0,13	0,68 (0,64-0,72)
Marshall CT	0,03	0,59 (0,53-0,64)	0,09	0,63 (0,57-0,69)	0,05	0,61 (0,57-0,65)

Tabell 1. En redovisning för hur DT-klassifikationssystemen presterade per center och i en sammanslagen kohort, mot olika typer av uppdelning av utfallet. Data presenteras som både Nagelkerkes pseudo-R² och AUC och jämförs mellan sjukhusen. Denna tabell publicerades i original av Thelin et al. PLoS Med 2017; 14(8):e1002368 © 2017 Författarna.

AUC på 0,80. Generellt förklarade Stockholm och Helsinki CT score kring 20–25 procent av utfallet i modellerna medan Rotterdam CT score kunde förklara kring 10–20 procent och Marshall-klassifikationen enbart kring 5 procent, vilket kan ses tydligare i Tabell 1.

I modeller som innehöll patienter endast från Helsingfors förklarade DT-klassifikationen mer av utfallet än modeller som inkluderade patienter endast från Stockholm. Av detta kan man tyda att patienter från Helsingfors hade en starkare koppling mellan skadan man såg på DT-undersökningar och utfallet. Hur långtidsutfallet fördelades på de olika nivåerna för samtliga DT-klassifikationssystem finns illustrerat i Figur 1.

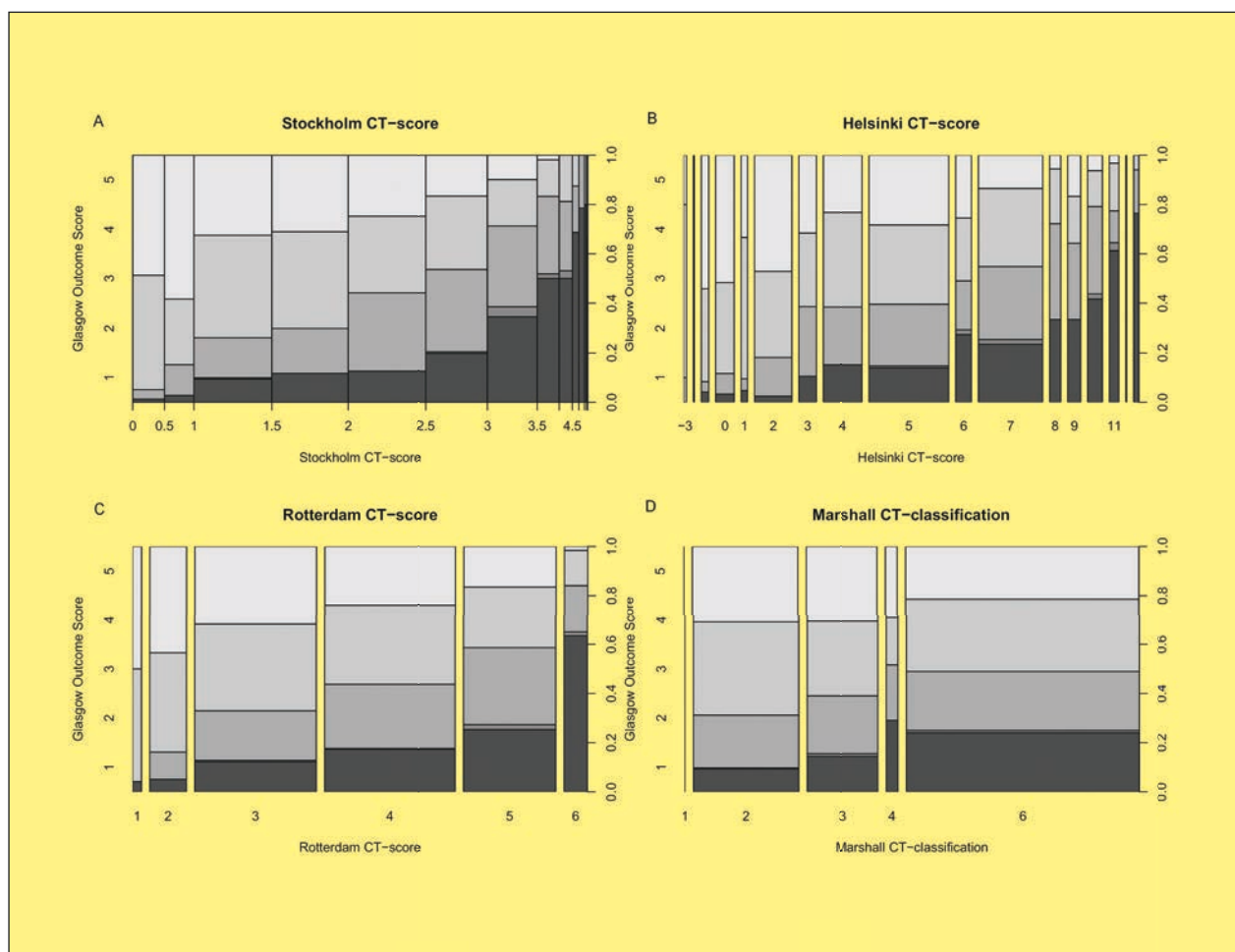
Olika komponenter av klassifikationssystemen och deras association med långtidsutfall

Den individuellt starkaste komponenten av de olika klassifikationssystemen i utfallsmodellerna var Stockholm CT scores traumatiska subaraknoidalblödningsscore. Andra komponenter som hade en viktig påverkan på utfallet var kompressioner av basala cisterner, förekomst av blod i ventriklarna och om patienten hade ett epiduralhematom eller inte. Värt att notera är att värdet av komponenten medellinjöverskjutning på DT var markant skilt mellan Stockholm och Helsingforspatienter (4% förklarades av utfallet i Stockholm mot hela 20% i Helsingfors). De andra kän-

da utfallsprediktorerna ålder, medvetandegrad och avsaknad av pupillreaktion kunde alla relativt väl förklara utfallet (mer än 10%).

Prediktion av långtidsutfall för DT-klassifikationssystemen och andra variabler tillsammans

Vi konstruerade en basmodell bestående av ålder, pupillreaktion, medvetandegrad, hemoglobin- och glukoskoncentration vid patientens ankomst till sjukhus. Dessa kunde tillsammans förklara 38 procent av utfallet om man analyserade patienter som hade ett ofördelaktigt (GOS1–3) eller fördelaktigt (GOS4–5) utfall. Om man lade till Marshall CT classification gavs ingen



Figur 1. En visualisering av hur de olika DT-klassifikationssystemen (Stockholm (A), Helsinki (B), och Rotterdam (C) CT scores och Marshall CT classification (D)) är associerade till utfallet (GOS) med hjälp av så kallad "spine plots". Glasgow Outcome Score kan ses på vänster y-axel (mörkare sämre utfall och ljusare bättre), DT-klassifikationens "score/classification" på x-axeln och utfallsproportionen på höger y-axel. Stockholm CT score representeras av en kontinuerlig skala medan de övriga är ordinala staplar. Storleken på de olika fälten/staplarna är proportionerligt till andel patienter i respektive kategori. Denna figur publicerades i original av Thelin et al. PLoS Med 2017; 14(8):e1002368 © 2017 Författarna.

DT-KLASSIFIKATIONSSYSTEMENS FÖRMÅGA ATT FÖRUTSE UTFALL I NÄRVARO AV ANDRA KÄNDA UTFALLSPARAMETRAR

Modell	Nagelkerkes pseudo-R ²
Basmodell	0,38
Basmodell + Marshall CT	0,39 (p=0,34)
Basmodell + Rotterdam CT	0,40 (p<0,01)
Basmodell + Helsinki CT	0,42 (p<0,01)
Basmodell + Stockholm CT	0,44 (p<0,01)

Tabell 2. Basmodellen utgörs av ålder, pupillrespons, Glasgow Coma Scale, hemoglobin- och glukosnivå vid ankomst till sjukhus. Nagelkerkes pseudo-R² används för att beskriva hur väl modellen förklarar långtidsutfallet för patienten (här ofördelaktigt (GOS1–3) mot fördelaktigt (GOS4–5)). P-värdet indikerar om DT-klassifikationen gav någon signifikant oberoende information till modellen. Denna tabell publicerades i original av Thelin et al. PLoS Med 2017; 14(8):e1002368 © 2017 Författarna.

ytterligare oberoende information kring patienternas utfall. Adderade man däremot Rotterdam, Helsinki och Stockholm CT score till basmodellen kunde man förklara 40 procent, 42 procent respektive 44 procent av utfallet. Således ger Helsinki och Stockholm CT score en 4 procent respektive 6 procent ökad förklaringsgrad till utfallsmodellerna utöver de redan kända utfallsprediktorerna (redovisas i Tabell 2).

DISKUSSION OCH TOLKNING AV RESULTATEN

Vi har genomfört den mest omfattande granskning av DT-klassifikationssystem för patienter med traumatisk hjärnskada samt analyserat hur väl de olika DT-

klassifikationssystemen (samt dess individuella komponenter) korresponderar mot långtidsutfallet. Studien visar tydligt att de nyare DT-klassifikationssystemen Stockholm och Helsinki CT score, som tar betydligt mer information från DT-undersökning i beaktande, är betydligt bättre än tidigare använda system för att predicera utfall hos patienter med signifikant traumatisk hjärnskada som kräver neurokirurgisk- och neurointensivvård (med Stockholm CT score något starkare i samtliga modeller). Denna styrka för de nya klassifikationssystemen var inte bara tydlig när man analyserade dem var för sig i univariata regressionsmodeller där Stockholm och Helsinki CT score utklassade tidigare kända utfallsprediktorer vid traumatisk hjärnskada, utan även i multivariatanalys där de bidrog med mest oberoende information.

Samtliga DT-klassifikationer visade en bättre koppling till utfallet i Helsingforspatienterna. Detta beror troligen av att patienterna skiljde sig en aning åt gällande demografi och skadepanorama. Till exempel var patienterna äldre i Helsingforsmaterialet. Betydelsen av medellinjeöverskjutningen skilde sig också markant mellan sjukhusen, vilket knappt förklarade något om hur det gick för patienterna i Stockholm medan det hade en betydande roll i Helsingfors. En förklaring kan vara att man hade en större operationsfrekvens hos Stockholmspatienterna vad gäller både monitoreringskirurgi samt kirurgi för att utrymma hjärnblödningar. En förklaring till att detta var mindre frekvent i Helsingfors är troligen den ganska höga andelen patienter med GCS 14–15 där man på andra sätt enkelt kan följa neurologiskt status och inte behöver operera in monitorering. Vår känsla är även, efter att ha gått igenom patienterna, att Helsingfors hade fler patienter som var bortom räddning med stora subduralhematom, en patientkategori som troligen i mindre utsträckning erhöll NIVA-vård i Stockholm. Sammanfattningsvis kan det vara så att det finns ett samspel mellan DT-klassifikationssystemen och behandlingsstrategier vilket kan leda till att nya, modifierade klassificeringssystem behövs framöver.

Rotterdam CT score som baseras på DT-undersökningar genomförda på

2.249 patienter 1991–1994 (från en multicenterstudie som prövade läkemedlet tirilazad), visade ungefär samma förklarande varians för utfallet som i tidigare publicerade studier där man validerat klassifikationssystemet. Marshall CT classification som konstruerades genom att använda Traumatic Coma Data Bank i USA inkluderade DT-undersökningar från 746 patienter mellan 1984–1987 som var medvetslösa vid ankomst till sjukhus.

“När man tittade på enskilda komponenter av de olika klassifikationssystemen såg man att ökande mängd traumatisk subaraknoidalt blod var den starkaste faktorn till att patienterna skulle få ett dåligt utfall.”

Tidigare studier har visat att Marshall CT classification är sämre än Rotterdam CT score på att predicera utfall för patienter med traumatisk hjärnskada, men aldrig riktigt så dålig som de resultat vi fick i vår studie. Vi har ingen direkt förklaring till varför det är så, men givet att befolkning som drabbas av traumatisk hjärnskada, neurokirurgiska interventioner, NIVA-vården och den generella kvalitén av traumadatabaser har förändrats sedan 1980-talet, så finns det flera förklaringar till att Marshall CT classification inte är lika bra som de andra klassifikationssystemen. Värt att notera är att Marshall CT classification aldrig var gjord för utfallsprediktion, även om den flitigt används för det. Författarna till Marshall var noga med att poängtera detta, då grad 4 (diffusa skador med medellinjeöverskjutning och komprimerade basala cisterner men blödning mindre än 25 cm³) är värre än grad 6 (blödning större än 25 cm³). Marshall begränsas också av att den inte tar hänsyn till förekomsten av traumatisk subaraknoidalt blod eller om blödningen består av epiduralt blod eller ej, två faktorer som visade sig vara viktiga prediktorer för utfallet i denna studie. Dessutom är dess gräns för vad som är en ”stor” sammansatt blödning något arbiträrt vid 25 cm³, då detta leder till

att nästan alla epiduralhematom och subduralhematom blir Marshall grad 6. Sammantaget leder detta till en problematisk kategorisering av patienter och i sin tur till ett mer trubbigt DT-klassifikationssystem. Original Marshall CT classification innehåller även en grad 5 vilket utgörs av patienter med bortopererade blödningar, vilket gör det svårt att jämföra den med andra klassifikationssystem om man inte som vi slår samman grad 5 och 6 (alla patienter

med blödningar över 25 cm³) vilket brukar vara normalt inom forskningsfältet. Sammanfattningsvis var Helsinki och Stockholm CT score bättre än både Rotterdam och Marshall CT score/classification vilket kan bero på att de komponenter som ingår i dessa äldre klassifikationssystem inte längre är lika kliniskt relevanta som de en gång var.

När man tittade på enskilda komponenter av de olika klassifikationssystemen såg man att ökande mängd traumatisk subaraknoidalt blod var den starkaste faktorn till att patienterna skulle få ett dåligt utfall. I de tre DT-klassifikationerna där det ingick poäng för subaraknoidalt blod, Rotterdam, Helsinki och Stockholm CT score, såg man att det var en påtagligt ökad risk för dåligt utfall om denna fanns med på DT-bilden. Till skillnad från Rotterdam (Ja/Nej) och Helsinki (Ja, men enbart om blodet är i ventrikulerna) tar Stockholm CT score hänsyn till betydligt mer än om det bara finns subaraknoidalt blod eller ej. Den diffusa skada som uppstår i samband med en subaraknoidal blödning är sedan tidigare en känd faktor för dåligt utfall vid svårare traumatiska hjärnskador. Det har visats att denna typ av blödning kan leda till att hjärnans kärl drar ihop sig, så kallad vasospasm, samt ge syrebrist-

skador, liknande den patologi man ser vid aneurysmal subaraknoidalblödning. Troligen leder detta till att man initierar en underliggande kaskadreaktion med tilltagande neuroinflammation och andra neurotoxiska processer som följd. Många tänkbara läkemedel mot traumatisk hjärnskada, ett tillstånd där det i dag saknas farmakologiska behandlingsmetoder, har just dessa processer som angreppspunkt. Även om nimodipin, en kalciumflödeshämmare som minskar vasospasmfrekvensen, är godkänt mot subaraknoidalblödning, så råder ingen konsensus om att medicinen skulle ha någon förbättrande effekt vid traumatisk hjärnskada. Allt som allt såg man att det traumatiska subaraknoidala blodet var en stark faktor för ett försämrat utfall och nog har en viktigare roll vid patofysiologin vid traumatisk hjärnskada än vad man tidigare visste.

Även om diffus axonal skada som man såg på DT vid ankomst tidigare har visat sig vara kopplat till ett sämre utfall kunde vi inte se det i vår studie. Detta liknar originalstudien för Stockholm CT score där diffus axonal skada

ej bidrog något i univariat analys för att predicera utfallet, även om det förbättrade den multivariata analysen i det fallet,⁴ något vi dock inte heller kunde se i vår studie.

Masseffekt-indikatorer, det vill säga tecken på att blödningar och andra skador är omfattande (såsom medellinj-överskjutning och att blödningar var större än 25 cm³), hade en låg förklaring av utfallet, i synnerhet hos Stockholmspatienterna. Detta är troligen ett tecken på den trend att masslesjoner (större blödningar) inte är lika farliga som de en gång var, genom att den prehospitla vården, diagnostiken och den neurokirurgiska operationen går både smidigare och snabbare jämfört med tidigare. I teorin borde en längre tid med en stor masseffekt vara sämre för utfallet, även om detta också i dag är debatterat. De senaste 15 åren har man i USA noterat en sjunkande frekvens av neurokirurgiska operationer där man tar ut blödningar, men trots detta ett förbättrat utfall för patienterna (med bättre monitoring samt medicinska metoder att minska det intrakraniella trycket som

en möjlig bidragande orsak).⁸ Sammanfattningsvis spelade masslesjoner en mindre roll avseende utfallet jämfört med vad man sett tidigare, troligen på grund av en förbättrad vård för dessa patienter.

Även om Stockholm CT score var bättre, måste man vara ärlig gällande användarvänligheten och säga att den är något mer komplex att beräkna än till exempel Helsinki CT score. Detta framför allt för att den inkluderar diffus axonal skada samt en gradering av det subaraknoidala blodet vilket kräver en något mer tränad DT-granskare. Helsinki CT score går lite fortare att beräkna, även om dess komponent "intracerebralt hematoma/kontusionsblödning" ledde till svårighet för forskarna sinsemellan i studien gällande bestämmandet om blödningen verkligen var i hjärnparenkymet eller om den var subaraknoidal (vilket ger skillnad i poäng). Helsinki och Rotterdam CT score har även en mer subjektiv parameter gällande basala cisterner då det måste bestämmas om dessa enbart är "komprimerade" eller om de är "oblitererade"/

medicininstruktioner.se

- ▶ **Instruktionsfilmer** för **rätt användning** av läkemedel
- ▶ **Kostnadsfritt stöd** för vårdpersonal och patienter
- ▶ **Enkelt** – inget inlogg eller lösenord
- ▶ Även som **APP** – laddas ner gratis på App Store eller Google Play



Beställ kostnadsfria påminnelsekort via info@medicininstruktioner.se

Instruktionsfilmer inom mer än 40 terapiområden
NEUROLOGI: migrän, multipel skleros och parkinsons sjukdom

Läkemedel har ingen effekt om de inte används rätt



helt uttraderade (det vill säga ett så stort tryck mot dessa att de inte längre syns) vilket det inte finns någon tydlig manual för var denna gräns ska gå. Trots detta visade jämförelsen som gjordes mellan de bilder som båda forskarna granskade att det förelåg en stor grad av samstämmighet för samtliga DT-klassifikationssystem.

Begränsningar

Denna studie har ett antal begränsningar man ska ta hänsyn till. Då det är en retrospektiv analys gick det inte att justera för alla parametrar utan vi fick klara oss med dem som var insamlade.

Såsom studien designats, utgör denna en typ av extern validering av DT-klassifikationerna då material från andra patienter än de som var med i originalarbetena och patienter från andra sjukhus använts. Dock så undersöktes DT undersökningarna av forskare från de centra där de konstruerades, vilket kan anses leda till viss partiskhet. Framtida studier får som sagt visa om dessa nya system är bättre då oberoende personer granskar dem, såsom är planerat i den nya europeiska multicenterstudien CENTER-TBI.⁹

Slutligen, till skillnad från många andra studier, inkluderade vi alla NIVA-vårdade TBI-patienter i studien och därmed blandade vi vad som vanligen brukar kallas svåra (GCS 3–8), medelsvåra (GCS 9–13) och lätta (GCS 14–15) skallskador, baserat på medvetandegrad vid ankomst till sjukhus. GCS kan påverkas och influeras av bland annat alkohol, droger och sederande läkemedel, dess subjektiva natur (skillnad mellan olika undersökare) och att den ändrar sig väldigt mycket de första 24 timmarna efter skada. Vi tror därför att en patientgrupp bestående av TBI-patienter som bedömts att ha varit i behov av NIVA-vård är en kliniskt mer giltig grupp, vilken vi i denna studie vill kalla ”signifikant” traumatisk hjärnskada. Vi gjorde även en subgruppsanalys där vi undersökte enbart patienter som var medvetslösa (GCS 3–8, n=586 patienter) för att se hur väl deras DT-klassifikationer kunde korreleras mot utfallet och fick i princip identiska resultat för hela patientgruppen.

SLUTSATS

I denna extensiva externa valideringsstudie kunde vi se att Stockholm och Helsinki CT score bättre förklarade patientutfallet för TBI-patienter än vad Rotterdam och Marshall CT score/klassifikation gjorde, så vi rekommenderar en användning av någondera av dessa mer detaljerade DT-klassifikationssystemen. Vi noterade även att Stockholm CT scores noggranna definition av traumatiskt subarahnoidalt blod utgjorde den starkaste enskilda faktorn för utfallet, vilket spelar en större roll än vad man tidigare trott vid traumatisk hjärnskada och kan öppna upp för nya eventuella behandlingsalternativ. Vi ämnar fortsätta att förbättra användarvänligheten och graderingen av DT-klassifikationer i framtida studier.

Detta är en översatt och förkortad version av en artikel som publicerades i PLoS Medicine 2017.¹⁰ För mer information, utförligare referenslista, rådata, protokoll och annan information hänvisas till denna originalartikel. Jag skulle vilja tacka Rahul Raj och Sophie Ankarcróna Thelin för hjälp med vetenskaplig och språklig granskning.



ERIC THELIN

Läkare och forskare, Institutionen för Klinisk Neurovetenskap, Karolinska Institutet
Clinical Postdoc/Research Fellow, Division of Neurosurgery, Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge
eric.thelin@ki.se

REFERENSER

1. Marshall LF, et al. A new classification of head-injury based on computerized-tomography. *Journal of Neurosurgery* 1991; 75:S14-S20.
2. Maas AI, et al. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. *Neurosurgery* 2005; 57(6):1173-82; discussion 1173-82.

3. Steyerberg EW, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Med* 2008; 5(8):e165; discussion e165.
4. Nelson DW, et al. Extended analysis of early computed tomography scans of traumatic brain injured patients and relations to outcome. *J Neurotrauma* 2010; 27(1):51-64.
5. Raj R, et al. Predicting outcome in traumatic brain injury: development of a novel computerized tomography classification system (Helsinki computerized tomography score). *Neurosurgery* 2014; 75(6):632-46; discussion 646-7.
6. McHugh GS, et al. Statistical approaches to the univariate prognostic analysis of the IMPACT database on traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007; 24(2):251-8.
7. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, and Congress of Neurological Surgeons. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007; 24 Suppl 1:S1-106.
8. Flynn-O'Brien KT, et al. Temporal Trends in Surgical Intervention for Severe Traumatic Brain Injury Caused by Extra-axial Hemorrhage, 1995 to 2012. *Neurosurgery* 2015; 76(4):451-60.
9. Maas AI, et al. Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury (CENTER-TBI): a prospective longitudinal observational study. *Neurosurgery* 2015; 76(1):67-80.
10. Thelin EP, et al. Evaluation of novel computerized tomography scoring systems in human traumatic brain injury: An observational, multicenter study. *PLoS Med* 2017; 14(8):e1002368.