



Juho Vehviläinen

LT, FM, erikoistuva lääkäri
Anestesiologia ja tehohoito, Helsingin yliopisto
HUS, Leikkaus- ja tehohoitokeskus
juho.vehvilainen@hus.fi

Early prognostic factors and psychiatric sequelae after traumatic brain injury

Juho Vehviläinen

Helsingin yliopisto 27.9.2024

Vastaväittäjä

Professori Niklas Marklund, Lunds Universitet

Esitarkastajat

Dosentti Jukka Huttunen, Kuopion yliopistollinen sairaala
Associate Professor Janne Koskimäki, The University of Chicago

Kustos

Professori Mika Niemelä, Helsingin yliopisto ja HUS

► Aivovammat ovat monimutkaisia ja mahdollisesti hyvin vakavia vammoja. Maailmalla yli 50 miljoonaa ihmistä saa pään vamman vuoden aikana (1).

Aivovammoista suurin osa on lieviä, toisaalta vakavat aivovammat ovat johtava kuolinsyy nuorilla aikuisilla sekä merkittävä kuolleisuutta ja

vaikeaa vammautumista lisäävä tekijä kaikissa ikäryhmissä (2). Vaikeiden aivovammojen kuolleisuus on edelleen suurta ja vaihtelee valikoitumattomassa potilasaineistossa 30 % ja 40 % välillä (1).

Ennustetekijöiden tunteminen varhaisessa vaiheessa auttaa aivovammapotilaiden oikean ja tehokkaan hoidon valitsemisessa (3). Kliinisistä parametreista Glasgow Coma Scale (GCS), yhdessä pupillien valoreaktion kanssa, määrittää alkuvaiheessa aivovamman vaikeusastetta (4). GCS-arvolla on kliinistä kuvailevaa arvoa, mutta se ei sisällä tietoa kallon sisäisistä rakenteellisista leesioista. Merkittävin huonoa ennustetta merkitsevä tekijä GCS:n komponenteista on matala motorinen pistemäärä (5).

Pään tietokonetomografiakuvaus (TT) on aivovammapotilaan tärkein diagnostinen tutkimus sairaalaan tullessa (6). Uusia TT-kuvaukseen perustuvia pisteytysmenetelmiä (mm. Helsinki ja Stockholm CT score sekä Neurolmaging Radiological Interpretation System, NIRIS) on kehitetty viime vuosina aivovammapotilaiden ennusteen paremman arvioinnin mahdollistamiseksi, mutta näitä menetelmiä ei oltu vielä laajasti vertailtu keskenään

Väitöskirja

Aivovammojen varhaiset ennustetekijät tehohoidetuilla potilailla

Osatyöt

- I Thelin EP, Nelson DW, Vehviläinen J, Nyström H, Kivisaari R, Siironen J, Svensson M, Skrifvars MB, Bellander B-M, Raj R. Evaluation of novel computerized tomography scoring systems in human traumatic brain injury: An observational, multicenter study. *PLoS Med* 2017;14(8):e1002368.
- II Vehviläinen J, Skrifvars MB, Reinikainen M, Bendel S, Laitio R, Hoppu S, Ala-Kokko T, Siironen J, Raj R. External validation of the Neurolmaging Radiological Interpretation System and Helsinki computed tomography score for mortality prediction in patients with traumatic brain injury treated in the intensive care unit: a Finnish intensive care consortium study. *Acta Neurochir* 2022;164:2709-2717.
- III Vehviläinen J, Virta JJ, Skrifvars MB, Reinikainen M, Bendel S, Ala-Kokko T, Hoppu S, Laitio R, Siironen J, Raj R. Effect of antiplatelet and anticoagulant medication use on injury severity and mortality in patients with traumatic brain injury treated in the intensive care unit. *Acta Neurochir* 2023;165:4003-4012.
- IV Vehviläinen J, Brinck T, Lindfors M, Numminen J, Siironen J, Raj R. Occurrence and prognostic effect of cervical spine injuries and cervical artery injuries with concomitant severe head injury. *Acta Neurochir* 2020;162:1445-1453.
- IVb Vehviläinen J, Brinck T, Lindfors M, Numminen J, Siironen J, Raj R. In reply: Concomitant cranio-spinal trauma: additional risk from a cerebrovascular injury. *Acta Neurochir* 2021;163:47.
- V Vehviläinen J, Skrifvars MB, Reinikainen M, Bendel S, Marinkovic I, Ala-Kokko T, Hoppu S, Laitio R, Siironen J, Raj R. Psychotropic medication use among patients with a traumatic brain injury treated in the intensive care unit: a multi-centre observational study. *Acta Neurochir* 2021;163:2909-2917.

erilaisissa potilasaineistoissa (7–9). Menetelmien avulla voidaan pään TT-kuvasta määrittää pistemäärä, joka ennustaa potilaan kuolleisuutta. Pisteteiden määrä riippuu leesioon tyypistä sekä laajuudesta. Osa pisteytyksistä ottaa huomioon myös diffuusit vammamat (7–9).

TT-kuvien tuottaman informaation lisäksi aivovammapotilaiden ennusteeseen vaikuttavat antitromboottinen lääkitys (verihutaleisiin vaikuttava sekä antikoagulaatiolääkitys), muut samanaikaiset vammat sekä aikaisemmat sairaudet (10–12). Aivovammojen lukumäärä on lisääntynyt maailmanlaajuisesti (13), kuten ovat myös antitromboottisten (14,15) ja psyyken lääkkeiden (16) käyttö – erityisesti korkean tulotason maissa. Antitromboottinen lääkitys lisää koagulopatiaa, joka usein kytkeytyy vuotojen koon kasvuun ja suurentuneeseen kuolleisuuteen aivovammapotilailla (17–19). Psykiat-

riset liitännäissairaudet taas ovat yksi merkittävimmistä ennustetekijöistä aivovammapotilaiden kuolleisuuteen vuoden kuluttua vammasta (11).

Liitännäisvammoista kaulan alueen luiset vammat (cervical spine injury, CSI) sekä tylpät verisuonivammat (blunt cerebrovascular injury, BCVI) voivat huonontaa aivovammapotilaan ennustetta (10,20). Näiden vammojen ilmaantuvuus on suurempaa aivovammapotilailla (CSI 4–13 %, BCVI 9 %) verrattuna muihin vammapotilaisiin (CSI 4 %, BCVI 1–3 %) (10,21–23). Tylppien kaulasuonivammojen diagnostiikka on haastavaa ja nykyinen arvio on, että noin 20 % kyseisistä vammoista jää diagnosoimatta käytössä olevilla seulontaprotokollilla (Denver protocol sekä Memphis screening criteria) (24). Kaulasuonivammapotilailla hoitotavoitteet ovat usein ristiriidassa aivovamman hoitotavoitteiden kanssa.

Kaulasuonivammapotilaat tarvitsevat antitromboottista lääkitystä, mutta samanaikaisessa aivovammassa pyritään veren hyytymisen optimoimaan ja vuodot minimoimaan. Aivovammapotilaiden kaulasuonten vammoja, ja näiden vaikutusta ennusteeseen, on tutkittu yllättävän vähän.

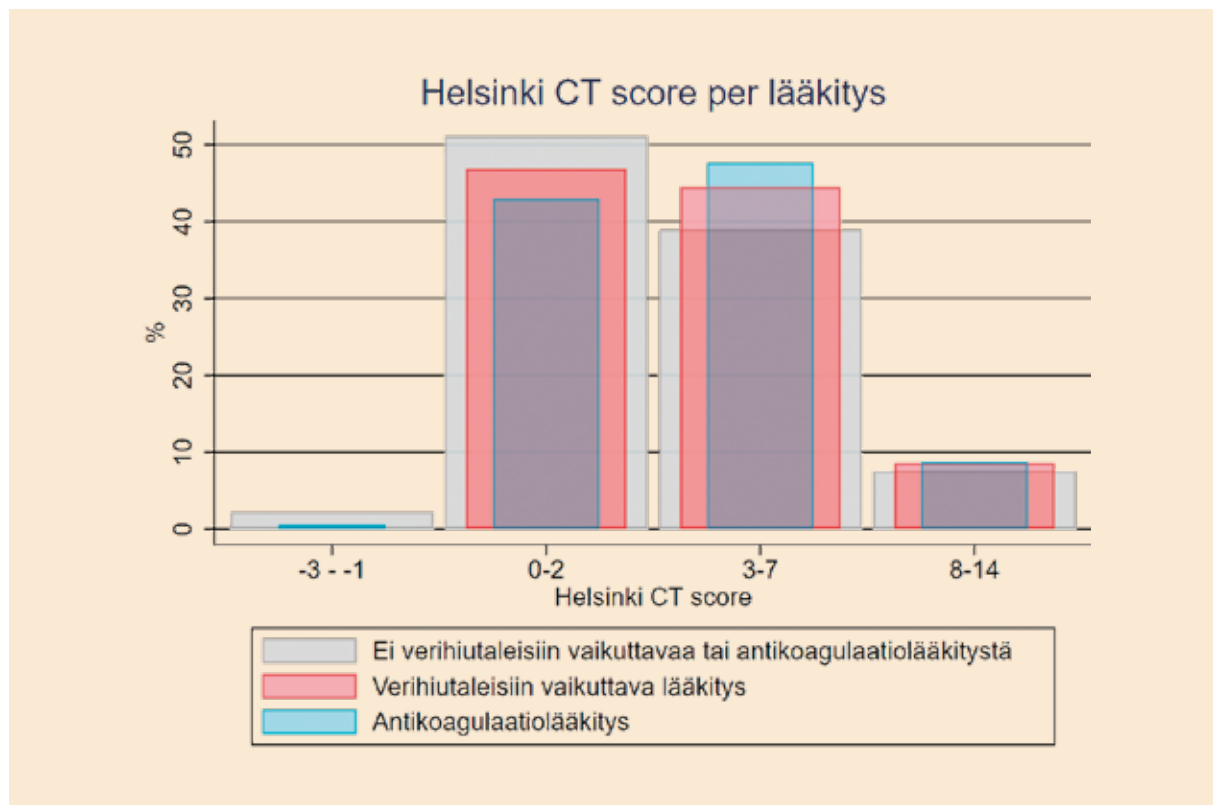
Tavoite

Väitöskirjan tavoitteena oli tutkia varhaisia ennustetekijöitä, jotka vaikuttavat aivovammapotilaiden selviytymiseen. Lisätavoitteena oli määrittää psyykenlääkkeiden vaikutus aivovammapotilaiden pitkäaikaiseen kuolleisuuteen (enemmän kuin vuosi aivovammasta). Psyykenlääkkeiden käytön oletettiin olevan osoitus mielenterveyden häiriön diagnosoista.

Menetelmät

Tutkimus hyödynsi kolmea aivovammapotilaita sisältävää

>>



Kuva 1. Potilaiden suhteelliset osuudet Helsinki CT score (8) -pisteytyksen mukaan jaoteltuna alaryhmiin ennustetun aivovamman jälkeisen kuolleisuuden mukaan (-3 - -1, ei kuolleita; 0–2, 10–15 %; 3–7, 17–25 %; 8–14, 30–80 %) sekä antitromboottisen lääkityksen tyypin perusteella. Huomaa, että kuvaajan laatikoiden vaihteleva leveys on ainoastaan kuvaajan luettavuutta parantava ominaisuus.



Kuva 2. Väitöksen jälkeen 27.9.2024. Vasemmalta väitöskirjan ohjaaja dosentti Rahul Raj, vastaväittäjä professori Niklas Marklund, väittelijä Juho Vehviläinen, kustos professori Mika Niemelä, väitöskirjan ohjaaja dosentti Jari Siironen. Kuva Rahul Raj, 2024.

tietokantaa (Finnish Intensive Care Consortium, Helsinki Trauma Registry sekä Karoliinisen instituutin ja HUSin potilastietojärjestelmät) varhaisten ennustetekijöiden tunnistamiseen verraten potilaiden päätapahtumiin viittä eri TT-kuvien pisteytysjärjestelmää, erityyppisiä antitromboottisia lääkityksiä ja kaulan alueen vammoja. Finnish Intensive Care Consortium -tietokanta yhdistettiin Kelan lääkekorvausrekisterin tietoihin, määrittäen aivovammapotilaiden käyttämän antitromboottisen lääkityksen ja psyykenlääkityksen vaikutus kuolleisuuteen.

TT-pisteytysmenetelmiä verrattiin toisiinsa käyttäen receiver operating

characteristic (ROC) -analyysiä. Ennustetekijöiden tunnistamisessa hyödynnettiin monimuuttuja-analyysiä sekä vetosuhteita (OR). Pääte-tapahtumat tutkimuksessa olivat toiminnallinen kunto (Glasgow Outcome Score, GOS) sekä kuolleisuus.

Tulokset

Tutkimusaineistojen koko vaihteli 280 potilaasta 3 061 potilaaseen, joista valtaosa vaati teho-osasto-hoitoa. Helsinki ja Stockholm CT score -menetelmien käyrän alle jäävä pinta-ala (AUC-arvo) oli välillä 0,72–0,77. Pidempään käytössä olleiden Marshall CT classification ja Rotterdam CT score -menetel-

mien AUC-arvot olivat 0,58–0,68. Verrattuna NIRIS-TT-pisteytysmenetelmään, Helsinki CT score pystyi erottelamaan kuuden kuukauden kuolleisuuden paremmin (AUC 0,73 vs. 0,70).

Verihiutaleiden toimintaa estävä lääkitys (OR 1,62) ja antikoagulaatiolääkitys (OR 1,43) assosioituivat korkeampaan kuolleisuuteen vuoden kohdalla vammasta. Antikoagulaatiolääkitys lisäsi kuolleisuutta myös sairaalahoidon aikana sekä ensimmäisen 30 päivän aikana vammasta. Molemmissa lääkeryhmissä potilaiden pään TT-kuvien löydökset olivat vakavampia sairaalaan tullessa Helsinki CT score -pisteytyksellä mitattuna

(Kuva 1). Potilaat, joilla ei ollut aivovammaa edeltävää antitromboottista lääkitystä, erosivat tilastollisesti merkitsevästi potilaista, joilla oli vammaa edeltävä antikoagulaatiohoito Helsinki CT score -pisteytyksen alaryhmissä 0–2 (mallin ennustama kuolleisuus 10–15 %) ja 3–7 (17–25 %).

Tylpät kaulan verisuonivammat, joiden esiintyvyys aineistossa oli 8 %, assosioituivat huonompaan toiminnalliseen kuntoon (OR 6,0) sekä korkeampaan kuuden kuukauden kuolleisuuteen (OR 7,9) aivovampapotilailla. Kaularangan luiset vammat eivät vaikuttaneet kuolleisuuteen.

Tutkimuksen aivovampapotilaista 39 %:lla oli psyykenlääkitys ennen vammaa ja 28 % potilaista ilman aikaisempaa psyykenlääkitystä sai uuden psyykenlääkityksen. Uusi psyykenlääkitys aivovamman jälkeen assosioitui myöhemmän kuolleisuuden kanssa (OR 1,19).

Johtopäätökset

Uudet pään TT-kuvien pisteytysmenetelmät Helsinki ja Stockholm CT score ennustivat aikaisempia pisteytysmenetelmiä paremmin aivovampapotilaiden toiminnallista kuntoa ja kuolleisuutta. Helsinki CT score ennusti kuuden kuukauden kuolleisuutta paremmin kuin NIRIS. Stockholm CT scoren sisältämän traumaattinen lukinkalvonalainen verenvuoto (tSAV) oli merkittävä tekijä ennusteen määrittämisessä. tSAV-löydökset toiminevat kokoavana muuttujana merkiten vaikeampaa vammaa ja suurempaa vammaenergiaa.

Antitromboottinen lääkitys (verihutaleisiin vaikuttava sekä antikoagulaatiolääkitys) on itsenäinen riskitekijä tehohoidettujen aivovampapotilaiden kuolleisuudelle. Ensimmäisen 30 päivän kuolleisuus vamman jälkeen vaikuttaa olevan antikoagulaatioryhmässä riippuvainen pääasiassa aivovamman ja kallonsisäisen vuodon laajuudesta eikä niinkään vammaa edeltävästä sairastavuudesta. Väestön ikäntyessä antitromboottisen lääkityksen

käyttö lisääntyy, mikä edelleen lisää kyseisten lääkkeiden merkitystä aivovampapotilaiden akuuttihoitossa.

Tylpät kaulasuonivammat ovat itsenäisiä riskitekijöitä aivovampapotilaiden kuolleisuudelle, mutta luisen kaularangan vamma ei assosioitunut huonompaan toiminnalliseen kuntoon tai suurempaan kuolleisuuteen.

Psyykenlääkkeiden käyttö aivovamman jälkeen on yleistä, sillä kolme potilasta kymmenestä sai uuden psyykenlääkityksen uuden lääkityksen. Uusi psyykenlääkitys tehohoitotuilla aivovampapotilailla, jotka ovat elossa vuosi vamman jälkeen, assosioituu korkeampaan myöhemmän kuolleisuuteen. ■

Viitteet

1. Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, ym. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol* 2017;16(12):987–1048.
2. Rubiano AM, Carney N, Chesnut R, Puyana JC. Global neurotrauma research challenges and opportunities. *Nature* 2015;527(7578):S193–7.
3. Lingsma HF, Roozenbeek B, Steyerberg EW, ym. Early prognosis in traumatic brain injury: from prophecies to predictions. *Lancet Neurol* 2010;9(5):543–54.
4. Teasdale G, Maas A, Lecky F, ym. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. *Lancet Neurol* 2014;13(8):844–54.
5. Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, ym. Predicting Outcome after Traumatic Brain Injury: Development and International Validation of Prognostic Scores Based on Admission Characteristics. *PLoS Med* 2008;5(8):e165.
6. Rakhit S, Nordness MF, Lombardo SR, ym. Management and Challenges of Severe Traumatic Brain Injury. *Semin Respir Crit Care Med* 2021;42(1):127–44.
7. Nelson DW, Nyström H, MacCallum RM, ym. Extended Analysis of Early Computed Tomography Scans of Traumatic Brain Injured Patients and Relations to Outcome. *J Neurotrauma* 2010;27(1):51–64.
8. Raj R, Siironen J, Skrifvars MB, ym. Predicting outcome in traumatic brain injury: Development of a novel computerized tomography classification system (Helsinki Computerized Tomography Score). *Neurosurgery* 2014;75(6):632–46.
9. Wintermark M, Li Y, Ding VY, ym. Neuroimaging Radiological Interpretation System for Acute Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma* 2018;35(22):2665–72.
10. Esnault P, Cardinale M, Boret H, ym. Blunt cerebrovascular injuries in severe traumatic brain injury: incidence, risk factors, and evolution. *J Neurosurg* 2017;127(1):16–22.
11. Colantonio A, Escobar MD, Chipman M, ym. Predictors of Postacute Mortality Following Traumatic Brain Injury in a Seriously Injured Population. *J Trauma Inj Infect Crit Care* 2008;64(4):876–82.
12. Lim XT, Ang E, Lee ZX, ym. Prognostic significance of preinjury anticoagulation in patients with traumatic brain injury: A systematic

review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg* 2021;90(1):191.

13. James SL, Theadom A, Ellenbogen RG, ym. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019;18(1):56–87.
14. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146(12):857.
15. Lehto M, Halminen O, Mustonen P, ym. The nationwide Finnish anticoagulation in atrial fibrillation (FinACAF): study rationale, design, and patient characteristics. *Eur J Epidemiol* 2022;37(1):95–102.
16. Lewer D, O'Reilly C, Mojtabai R, Evans-Lacko S. Antidepressant use in 27 European countries: Associations with sociodemographic, cultural and economic factors. *Br J Psychiatry* 2015;207(3):221–6.
17. Maegele M, Schöchl H, Menovsky T, ym. Coagulopathy and haemorrhagic progression in traumatic brain injury: advances in mechanisms, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2017;16(8):630–47.
18. Franko J, Kish KJ, O'Connell BG, ym. Advanced Age and Preinjury Warfarin Anticoagulation Increase the Risk of Mortality After Head Trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2006;61(1):107.
19. Batchelor JS, Grayson A. A meta-analysis to determine the effect of preinjury antiplatelet agents on mortality in patients with blunt head trauma. *Br J Neurosurg* 2013;27(1):12–8.
20. Harrop JS, Sharan AD, Vaccaro AR, Przybylski GJ. The cause of neurologic deterioration after acute cervical spinal cord injury. *Spine* 2001;26(4):340–6.
21. Ghobrial GM, Amenta PS, Maltenfort M, ym. Longitudinal incidence and concurrence rates for traumatic brain injury and spine injury – A twenty year analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2014;123:174–80.
22. Grossman MD, Reilly PM, Gillett T, Gillett D. National survey of the incidence of cervical spine injury and approach to cervical spine clearance in U.S. Trauma Centers. *J Trauma - Inj Infect Crit Care* 1999;47(4):684–90.
23. Weber CD, Lefering R, Kobbe P, ym. Blunt Cerebrovascular Artery Injury and Stroke in Severely Injured Patients: An International Multicenter Analysis. *World J Surg* 2018;42(7):2043–53.
24. Malhotra A, Wu X, Seifert K. Blunt Cerebrovascular Injuries: Advances in Screening, Imaging, and Management Trends. *Am J Neuroradiol* 2018;39(9):E103–E103.

Sidonnaisuudet

1. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, henkilökohtainen apuraha
2. Maire Taposen säätiö, henkilökohtainen apuraha
3. Helsingin yliopistollinen sairaala, tutkimusrahoitus