

# NATIONAL BEHANDLINGSVEJLEDNING FOR BØRN MED SVÆRT HOVEDTRAUME

Udarbejdet af Dansk Neuro Traume Udvalg\*<sup>1</sup> - et udvalg under DNKS og DASAIM

Godkendt af DNKS d.  
Godkendt af DASAIM d.  
Godkendt af DSIT

Korrespondance:  
Bo Bergholt  
Formand for Dansk Neuro Traume Udvalg  
Overlæge  
Hjerne- og Rygkirurgi  
Neurokirurgisk afdeling  
Aarhus Universitetshospital  
[bobergho@rm.dk](mailto:bobergho@rm.dk)

---

<sup>1</sup> Arbejdsgruppen: Speciallæger fra universitetshospitalernes neurokirurgiske (NK) og neuroanæstesiologiske (NA) klinikker: Bo Bergholt, Ann Kathrine Ryberg Sindby (NK) og Klaus Koch (NA), Aarhus; Christina Rosenlund (NA), Karsten Bülow, Rico Schou (NA), Ole Pedersen (pædiatrisk afd), Odense; Jens Jakob Riis, Preben Sørensen (NK), Pernille Haure, Jacob Madsen (NA), Aalborg; Niels Agerlin, Ramona Åstrand (NK), Karen-Lise Welling, Ditte Gry Strange, Niels Risør Hammer og Kirsten Møller (NA), Rigshospitalet

# FORMÅL OG BAGGRUND

---

Denne behandlingsvejledning (BV) er udarbejdet af Dansk Neuro Traume Udvalg, som er et udvalg under DNKS/DASAIM.

Litteratursøgningen er afsluttet maj 2019.

BV bliver efter godkendelse af DNKS, DASAIM og DSIT præsenteret for afdelingsledelserne ved de 5 universitetsafdelinger i Danmark, der varetager neurointensiv terapi af børn, samt Dansk Pædiatrisk Selskab.

Denne BV er primært rettet til afdelinger, der varetager intensiv terapi af børn med svære hovedtraumer. For at afgrænse vejledningens omfang har arbejdsgruppen fokuseret på følgende emner, som omhandler livstruende tilstande:

- Behandling af forhøjet intrakranielt tryk (ICP) og/eller nedsat cerebralt perfusions tryk (CPP)
- Neuromonitorering
- ICP monitorering og behandlingstærskel (ICP/ CPP tærskel)
- Billeddiagnostisk vurdering af barnet med svært hovedtraume
- Medicinsk behandling af forhøjet ICP/nedsat CPP med osmotisk aktive stoffer
- Kirurgisk behandling med drænage af cerebrospinalvæske (CSF)
- Hyperventilation

Vedrørende stabilisering, transport og almen intensiv behandling af børn, luftvejshåndtering, sedation og analgesi samt behandling af kramper hos børn henvises til "National behandlingsvejledning for kritisk syge børn", udarbejdet af en anden arbejdsgruppe under DASAIM.

# INDLEDNING – FORSKELLE FRA VOKSNE

---

Kennard Princippet beskrev i 40'erne det koncept, at den umodne hjerne ser ud til at være mere modstandsdygtig overfor skader, sammenlignet med den fuldt udviklede hjerne - at den har en plasticitet, der gør, at den kan reorganiseres mere effektivt og dermed bevare funktion og dermed også har en bedre evne til at komme sig efter en skade (Kennard et al, 1942). Siden er der beskrevet en enorm variation i outcome efter tidlig hjerneskade og i modsætning til gængs opfattelse er outcome efter TBI hos børn ikke nødvendigvis bedre end hos voksne. På længere sigt ses betydende kognitive og adfærdsmæssige forstyrrelser og en mere begrænset generhvervelse af funktioner, end man tidligere har antaget (Murphy, 2012).

Diffust cerebralt ødem efter svært hovedtraume er mere almindeligt hos småbørn og børn sammenlignet med voksne og forekommer ca 3 gange så hyppigt (Kochanek, 2016). Mekanismerne bag den aldersrelaterede forskel er ikke kendt. Cerebral hypoperfusion ser ud til at spille en vigtig rolle (Philip et al, 2009), ligesom anatomiske og patofysiologiske faktorer kan have betydning. F.eks. kan en diffus hjerneskade lettere udvikle sig, da et lille barns kranium er mere kompliant og kan tolerere større deformation før en fraktur opstår. Desuden tillader den aldersrelaterede hjerneatrofi, der begynder i ung voksenalder, mere plads for den voksne hjerne at ekspandere i. Endelig kan ændringer i det inflammatoriske respons i hjernen, der udvikler sig, og ændringer i blod hjerne barrieren være involveret ([www.uptodate.org](http://www.uptodate.org)).

Diffus axonal skade (DAI) forekommer ligeledes relativt hyppigt hos børn, specielt spædbørn og småbørn. Den højere risiko for DAI hos børn kan skyldes inkomplet myelinisering af axoner og højere hoved:kropsmasse ratio og ses hyppigt ved mishandlingskader. Mishandling ('shaken baby') er den hyppigste skademekanisme hos de helt små børn (< 2 år) og er associeret til dårligere outcome (Metha et al., 2010, Adelson et al., 2011). Børn < 2 år er ofte ekskluderet i studier, men flere har påvist en højere mortalitet i forhold til ældre børn (Adelson et al., 2011, Hockel et al., 2017). Højt intrakranielt tryk (ICP) og insufficient cerebralt perfusionstryk (CPP) ser i den forbindelse ud til at have betydning (Metha et al., 2010, Ferguson et al., 2016), ligesom de helt små børn ser ud til at have større risiko for påvirket autoregulation.

Påvirket autoregulation er beskrevet hos en stor del (29-63%) af pædiatriske patienter med svær TBI. Yngre alder ser ud til at være en risikofaktor og påvirket autoregulation er fundet associeret til dårligt outcome (Murphy, 2012).

Det er fornylig publiceret øget overlevelse ved efterlevelse af ovennævnte retningslinje hos børn med svær TBI (Vavilala et al., 2014).

## Referencer

Adelson PD, Srinivas R, Chang Y, Bell M, Kochanek PM. Cerebrovascular response in children following severe traumatic brain injury.

Childs Nerv Syst 2011;27(9):1465-1476).

Ferguson NM, Shein SL, Kachanek PM, Luther J, Wiesniewski SR, Clark RS, Tyler-Kabara EC, Adelson PD, Bell MJ. Intracranial hypertension and cerebral hypoperfusion in children with severe traumatic brain injury: Thresholds and burden in accidental and abusive insults. *Pediatr Crit Care Med* 2016;17(5):444-450.

Kennard MA. Cortical reorganization on motor function. Studies on series of monkeys of various ages from infancy to maturity. *Arch. Neurol. Psychiatr.* 1942; 48: 227-40.

Kochanek PM. Pediatric traumatic brain injury: quo vadis? *Dev. Neurosci* 2006;28:244-255.

Metha A, Kochanek PM, Tyler-Kabara E, Adelson PD, Wisniewski SR, Berger RP, Sidoni MD, Bell RL, Clark RSB, Bell MJ. Relationship of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure with outcome in young children after severe traumatic brain injury. *Dev Neurosci* 2010;32(5-6):413-419.

Murphy S. Pediatric Neurocritical Care. *Neurotherapeutics* 2012;9:3-16.

Philip S, Chairwat O, Udomphorn Y et al. Variation in cerebral blood flow velocity with cerebral perfusion pressure >40 mmHg in 42 children with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2009;37:2973-2978.

Vavilala M, Kernic M, Wang J et al. Acute care clinical indicators associated with discharge outcomes in children with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2014;42:2258-2266.

# FORKORTELSER

---

AR = Hjernens autoregulation

BBB = *Blood Brain Barrier*, Blod hjerne barriere

CBF = *Cerebralt blod flow*, hjernens perfusionshastighed

CBR = *Cerebral metabolic rate*, cerebral metabolisk hastighed

CBV = *Cerebral blood volume*, cerebral blod volume

CO = *Cardiac output*

CPP = *Cerebral perfusion pressure*, cerebralt perfusions tryk

CVK = Centralt venøst kateter

DC= *Decompressive Craniectomy*, Dekompressiv kraniektomi

DVT = Dyb vene thrombose

EVD = Ekstern ventrikel dræn

GOS = *Glasgow outcome score*

Hgb = Hæmoglobin

HS = *Hypertonic saline*, hyperton NaCl

ICP = *Intracranial pressure*, intrakranielt tryk

MAP = Middel arteriel tryk

PaCO<sub>2</sub> = Arteriel kuldioksid tension

PaO<sub>2</sub> = Arteriel ilttension

PbtO<sub>2</sub> = Cerebral vævs ilttension

RCT = Randomiseret placebo-kontrolleret studie

SAH = *Subarachnoid hemorrhage*, subarachnoidal blødning

TBI = *Traumatic brain injury*, kranietraume

# INDHOLDSFORTEGNELSE

---

<b>NATIONAL BEHANDLINGSVEJLEDNING FOR BØRN MED SVÆRT HOVEDTRAUME .....</b>	<b>1</b>
<b>FORMÅL OG BAGGRUND .....</b>	<b>2</b>
<b>INDLEDNING – FORSKELLE FRA VOKSNE.....</b>	<b>3</b>
Referencer.....	3
<b>FORKORTELSER.....</b>	<b>5</b>
<b>CPP .....</b>	<b>9</b>
Resumé.....	9
Definition.....	9
Søgetermer .....	9
Baggrund .....	9
Forskelle fra voksne .....	10
Kliniske rekommandationer .....	10
Referencer.....	11
<b>Elektrolytter (Natrium undtaget) .....</b>	<b>13</b>
Resume .....	13
Søgetermer .....	13
Gennemgang .....	13
Referencer.....	13
<b>Hyperton NaCl til behandling af forhøjet ICP .....</b>	<b>14</b>
Resumé.....	14
Definition.....	14
Baggrund .....	14
Forskelle fra voksne .....	16
Virkningsmekanismer .....	16
Mulige bivirkninger og komplikationer.....	16
Kliniske rekommandationer .....	17
Referencer.....	17
<b>Hyperventilation .....</b>	<b>19</b>
Resumé.....	19
Definition.....	19
Søgetermer .....	19
Baggrund .....	19
Forskelle fra voksne .....	20
Kliniske rekommandationer .....	20
Referencer .....	20
<b>ICP - behandlingstærskel .....</b>	<b>22</b>
Resumé.....	22
Definition.....	22
Søgetermer .....	22
Baggrund .....	22
Kliniske rekommandationer .....	24
Referencer.....	24

<b>Kirurgisk behandling: Dekompressiv kraniektomi (DC)</b> .....	<b>27</b>
Resumé.....	27
Baggrund .....	27
Dekompressiv kraniektomi (DC) .....	27
Relation til guidelines for voksne .....	28
Referencer.....	28
<b>Kirurgisk behandling: Eksternt ventrikeldræn (EVD)</b> .....	<b>29</b>
Resumé.....	29
Baggrund .....	29
Drænage af cerebrospinalvæske (CSF) via ventrikeldræn (EVD) .....	29
<b>Neuromonitorering</b> .....	<b>30</b>
Resumé.....	30
Baggrund .....	30
Neuromonitorering.....	30
Intracerebral trykmonitorering .....	30
Monitorering af intracerebral oxygenering .....	31
Forskelle fra voksne .....	31
Mikrodialyse .....	31
Forskelle fra voksne .....	32
Andre monitoreringsmuligheder.....	32
Forskelle fra voksne .....	32
Referencer.....	33
<b>Neuroradiologi</b> .....	<b>34</b>
Resumé.....	34
Baggrund .....	34
Kliniske rekommandationer .....	35
Referencer.....	35
<b>Sedation og smertebehandling</b> .....	<b>36</b>
Resumé.....	36
Definition.....	36
Baggrund .....	36
<i>Opioider</i> .....	36
<i>Benzodiazepiner</i> .....	37
<i>Barbiturater</i> .....	37
<i>Propofol</i> .....	37
<i>Etomidat</i> .....	38
<i>Ketamin</i> .....	38
<i>Dexmedetomidin</i> .....	38
<i>Kloralhydrat</i> .....	39
<i>Neuromuskulært blokerende midler (NMBA)</i> .....	39
Forskelle fra voksne .....	39
Kliniske rekommandationer .....	39
Referencer.....	40
<b>Sedering med Thiopental terapi</b> .....	<b>42</b>
Resumé.....	42
Definition.....	42
Baggrund .....	42
Forskelle fra voksne .....	43
Kliniske rekommandationer .....	43

Referencer.....	43
<b>Steroid til pædiatriske patienter med traumatisk hjerneskade .....</b>	<b>45</b>
Resume.....	45
Baggrund .....	45
Voksne .....	45
Kliniske rekommandationer .....	46
Referencer.....	46
<b>Transfusion og anæmi .....</b>	<b>47</b>
Resumé.....	47
Søgetermer .....	47
Baggrund .....	47
Kliniske rekommandationer .....	47
Referencer.....	48
<b>Appendix 1: Flowchart.....</b>	<b>49</b>



# CPP

---

## Resumé

- CPP kontrol hos barnet med svært hovedtraume (TBI) er yderst vigtigt både under operative indgreb, under transport samt under ophold på neurointensivt afsnit.
- CPP måling kræver monitorering af invasivt middelarterie blodtryk (MAP) samt monitorering af intrakranielt tryk (ICP) via enten eksternt ventrikeldræn (EVD) eller tryktransducer i parenkymet – begge anlagt under generel anæstesi.
- CPP korrigeres ved sænkning af forhøjet ICP og/eller øgning af MAP.
- CPP < 40 mmHg kan ikke anbefales til børn med TBI.
- Optimalt CPP hos børn er trods talrige studier ukendt og specielt en øvre grænse er endnu ikke defineret.
- Multimodal monitorering er en mulighed for at optimere og individualisere CPP

## Definition

Cerebralt perfusions tryk (cerebral perfusion pressure – CPP) er defineret som middelarterie trykket (MAP) minus det intrakranielle tryk (ICP) efter følgende ligning  $CPP = MAP - ICP$ . Referenceniveau for nulpunkt (for MAP og ICP) er i DK valgt som øregang - nulpunktet er typisk ikke beskrevet i studierne.

Definition af sekundær cerebral iskæmi er givet ved  $CPP < 40$  mmHg (Kochanek PM et al, 2012; Fujita Y et al, 2014; Hardcastle N et al, 2014; Vavilala MS et al, 2014).

## Søgetermer

Severe head injury OR severe head trauma OR traumatic brain injury AND child OR children OR pediatric AND cerebral perfusion pressure

## Baggrund

Monro-Kellie doktrinen beskriver tryk-volumen forholdet mellem ICP og CPP i den ikke eftergivelige kraniekasse med dennes indhold af blod (arterier og vener), cerebrospinalvæske og hjernevæv (Belisle S et al, 2017). CPP vedligeholdes af hjernens autoregulation (AR) vha. evnen til at dilatere og kontrahere blodkarrerne i hjernen som respons på fysiologiske ændringer i kroppen. Store ændringer i MAP og ICP kan ikke alene korrigeres af AR og kan derfor påvirke CPP givende sekundær hjerneskade. Ligeledes kan skade på blod-hjerne barrieren forværre et cerebralt ødem grundet osmotiske forhold med udsivning af væske til hjernevævet. Behandlingen af et for lavt CPP består af korrektion af et evt. forhøjet ICP samt vasopressor og/eller væske, afhængigt af volumenstatus.

Undersøgelse af bl.a. autoregulation og vævsiltning kan supplere de oplysninger, man får alene ved ICP og blodtryks monitorering. Eksempelvis kan ses lav PbtO<sub>2</sub> og forstyrret autoregulation på trods af ICP og CPP indenfor de vedtagne grænser, ligesom afvigelser fra det beregnede optimale CPP (CPP<sub>opt</sub>) er associeret til dårligere outcome (Lewis et al, 2015). Specielt hos de helt små børn med forstyrret autoregulation kan det være svære at ramme det

optimale CPP niveau, idet intervallet med bevaret vasoreaktivitet kan være meget snævert (Hockel et al., 2017).

Dårlig autoregulation og lavt CPP ser endvidere ud til at give lavere grænse for tålt ICP-byrde (størrelse og varighed) (Guiza et al, 2015).

Multimodal monitorering giver således mulighed for at optimere og individualisere CPP-niveauet og dermed behandlingen.

### Forskelle fra voksne

Kraniekassen hos de helt små børn er i modsætning til voksne mere eftergivelig, da suturerne og fontanellerne endnu ikke har lukket sig. Dette kan i sig selv medvirke til større hjerneskade hos børn efter et hovedtraume. Aldersrelateret hjerneatrofi, som begynder i ung voksenalder, giver de voksnes hjerne mere plads til ekspansion ved en skade. Hos voksne med TBI anbefaler nuværende guidelines et CPP > 60 mmHg, men hos børn anbefales generelt CPP > 40 mmHg (Kochanek PM et al, 2012; Fujita Y et al, 2014; Hardcastle N et al, 2014; Vavilala MS et al, 2014; Kukreti et al, 2014). Visse studier anbefaler alderstratificeret CPP (O'Lynnner TM et al, 2016; Hardcastle et al, 2014), hvilket er i tråd med autoregulations studier, der har målt CPPopt (Lewis et al, 2015).

Herunder forslag til CPP guidelines hos børn (Allen BB et al, 2014).

Alder	CPP(mmHg)
0-5 år	> 40 mmHg
6-17 år	> 50 mmHg
≥18	> 50-60 mmHg

### Kliniske rekommandationer

Ved tilstande med risiko for forhøjet ICP og dermed kompromitteret cerebralt blod flow (CBF) bør hjernens ICP monitoreres. Truende cerebral iskæmi ved for lavt CPP hos børn bør behandles aggressivt med korrektion af hhv. MAP via vasopressor/inotropi behandling og nedsættelse af ICP med kirurgisk behandling eller hyperosmolære væsker fortrinsvis hyperton natriumklorid (Belisle et al, 2017). Ligeledes henledes opmærksomheden på korrekt lejring på ryggen med hovedet i midtlinjen og let eleveret hovedgærde (< 30°). Hyperventilation anbefales ikke, men korrektion af PaCO<sub>2</sub> til 4,0-4,5 kPa (30-35 mm Hg) kan benyttes midlertidigt indtil ovenstående behandling er institueret (Belisle et al, 2017). De tre vigtigste indikatorer for godt outcome hos børn med TBI er CPP > 40 mmHg på operationstuen, CPP > 40 mmHg på intensiv og ingen kirurgi (Vavilala et al, 2014; Kukreti et al, 2014; Guiza et al, 2016; Ferguson et al, 2016). Derudover ICP < 20 mmHg og intakt autoregulation.

## Referencer

Belisle S, Lim R, Hochstadter E et al. Approach to pediatric traumatic brain injury in the emergency department, *Current Pediatric Reviews* 2017;13:00-00.

DelSignore LA, Tasker RC. Treatment options for severe traumatic brain injuries in children: current therapies, challenges, and future prospects, *Expert Rev Neurother* 2017;12:1145-1155.

Hockel K, Diedler J, Neunhoeffler F, et al. Time spent with impaired autoregulation is linked with outcome in severe infant/paediatric traumatic brain injury. *Acta Neurochir* 2017;159:1053-2061.

Güiza F, Meyfroidt G, Milly Lo TY et al. Continuous Optimal CPP Based on Minute-by-Minute Monitoring Data: A Study of a Pediatric Population, *Acta Neurochir Suppl* 2016;122:187-191.

O'Lynnger TM, Shannon CN, Le TM et al. Standardizing ICU management of pediatric traumatic brain injury is associated with improved outcomes at discharge, *J Neurosurg Pediatr* 2016;17:19-26.

Ferguson NM, Shein SL, Kochanek PM et al. Intracranial Hypertension and Cerebral Hypoperfusion in Children with Severe Traumatic Brain Injury: Thresholds and Burden in Accidental and Abusive Insults, *Pediatr Crit Care Med* 2016;17(5):444-450.

Lewis PM, Czosnyka M, Carter BG et al. Cerebrovascular Pressure Reactivity in Children With Traumatic Brain Injury, *Pediatr Crit Care Med* 2015;16(8):739-749.

Browning MK, Clark RS. Under Pressure: Defining Management Goals for Pediatric Traumatic Brain Injury, *Pediatr Crit Care Med* 2015;16(8):777-8.

Hardcastle N, Benzon HA, Vavilala MS. Update on the 2012 guidelines for the management of pediatric traumatic brain injury – information for the anesthesiologist, *Paediatr Anaest* 2014;24(7):703-710.

Allen BB, Chiu Y, Gerber LM. Age-Specific Cerebral Perfusion Pressure Thresholds and Survival in Children and Adolescents With Severe Traumatic Brain Injury, *Pediatr Crit Care Med* 2014;15(1): 62–70.

Fujita Y, Algarra NN, Vavilala MS et al. Intraoperative secondary insults during extracranial surgery in children with traumatic brain injury, *Childs Nerv Syst* 2014;30:1201-1208.

Kukreti V, Mohseni-Bod H, Drake J. Management of raised intracranial pressure in children with traumatic brain injury. *J Pediatr Neurosci* 2014;9:207-15.

Vavilala MS, Kernic MA, Wang J et al. Acute care clinical indicators associated with discharge outcomes in children with severe traumatic brain injury, *Crit Care Med* 2014;42(10):2258-2266.

Kochanek PM, Carney N, Adelson PD, et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents--second edition, Pediatric critical care medicine, Chapter 5 (S24-S29), 13 Suppl 1, p. S1.

[www.uptodate.com](http://www.uptodate.com): Initial approach to severe traumatic brain injury in children.

# Elektrolytter (Natrium undtaget)

---

## Resume

Der er ikke tilstrækkelige data til specifikke anbefalinger vedrørende behandling med elektrolytter eller anbefalede værdier for elektrolytter til børn med TBI.

Det vælges derfor at lægge sig op ad vejledning for voksne med TBI og anbefale, at elektrolytter holdes indenfor normalområdet.

## Søgetermer

Traum\*, brain, head, injury, children, pediatric, magnesium, hypo- og hypermagnesi\*, phosphate, hypo- og hyperphosphat\*, electrolyte\*.

## Gennemgang

TBI hos børn er associeret med en reduktion i plasma total Magnesium, mens ioniseret Magnesium kun er nedsat ved svært kranietraume.

Det konkluderes, at ændringer i plasma ioniseret Mg kan fungere som markør for TBI, men kun i en begrænset periode (Mendez et al, 2005).

Natale's studie (Natale et al, 2007) var et sikkerhedsstudie, hvor målet var at sikre, at magnesium (bolus + efterfølgende infusion) ikke medførte hæmodynamisk instabilitet. Der blev screenet 96 børn med svær TBI, men kun 6 indgik i studiet. 2 fik placebo, mens 4 modtog behandling med Magnesium. Der fandtes ikke ændringer i CPP, ICP, hjerterefrekvens eller korrigeret QT-interval. MAP var uændret indtil den sidste fase af infusionen, hvor det steg.

## Referencer

Mendez DR, Mendez DR1, Corbett R, Macias C, Laptook A.

Total and ionized plasma magnesium concentrations in children after traumatic brain injury. *Pediatr Res.* 2005 Mar;57(3):347-52.

Natale JE, Guerguerian AM, Joseph JG, McCarter R, Shao C, Slomine B, Christensen J, Johnston MV, Shaffner DH.

Pilot study to determine the hemodynamic safety and feasibility of magnesium sulfate infusion in children with severe traumatic brain injury.

*Pediatr Crit Care Med* 2007 Jan;8(1): 1-9.

# Hyperton NaCl til behandling af forhøjet ICP

---

## Resumé

- Ved ICP-forhøjelse, refraktær overfor almindelig neurointensiv behandling, skal HS overvejes.
- Ved akut indgift kan HS indgives i perifer vene. Ved infusion bør det gives via CVK på grund af risiko for thromboflebit.
- I Danmark anvendes koncentrationen 1 mmol/ml.
- Bolus dosering: Ved forhøjet ICP/nedsat CPP 1 mmol/kg.
- Ved truende incarceration 2 mmol/kg.
- Kan gentages.
- Ved tilstrækkelig effekt kan vedligeholdes med yderligere boli eller med infusion 0,1-1,0 mmol/kg/time, startende fx med 0,2 mmol/kg/time
- Der skal titreres til effekt med lavest mulige p-Na, der giver ICP-kontrol.
- Undgå såvidt muligt længerevarende (> 72 timer) p-Na > 160 mmol/l.

## Forkortelser

HS: Hyperton NaCl

3 % HS: 0,513 mmol/ml

5,8 % HS: 1,0 mmol/ml

23,4 % HS: 4,0 mmol/ml

## Definition

Tonicitet er et udtryk for den effektive osmotiske trykgradient af to væsker, adskilt af en semipermeabel membran, i denne forbindelse blod hjerne barrieren.

Trykgradienten bestemmes af plasma-osmolaliteten, som bestemmes af antallet af osmotisk aktive molekyler og ioner. Normal plasma-osmolalitet er ca 290 mOsm/kg (1,85 x (p-Na + p-glu + p-carbamid)).

En væskes indhold af osmotisk aktive stoffer kan anføres som mmol/l eller som en procentsats svarende til g/l opløsning.

'Fysiologisk' saltvand 0,9% indeholder 154 mmol Na/l. Dette er mere end normal p-Na på cirka 140 mmol, men NaCl dissocieres ikke fuldstændig. Korrigeres med den 'osmotiske koefficient' på 0,93, som anvendes til korrektion af ikke-ideale væsker, ses, at den næsten er isoton (= 286,4 mosm/l).

## Baggrund

### American Guidelines

Der er siden sidste revision af American Guidelines (Kochanek 2012) tilkommet nye studier og på baggrund af disse er der suppleret med 2 nye anbefalinger i sidste udgave (Kochanek 2019):

Med evidensniveau 2 (Fischer, Vavilala) anbefales

- Uændret bolus HS til intrakraniell hypertension

Foreslået dosis er

- 2-5 ml/kg af en 3%'s opløsning (sv.t 1-2,6 mmol/kg), indgivet over 10-20 minutter.

Et nyt studie (Shein) undersøgte effekten af bolusdoser af HS (3%), fentanyl og thiopental på ICP-stigninger og fandt, at HS normaliserede ICP dobbelt så hurtigt som fentanyl og thiopental og var det eneste, der også forbedrede CPP.

Det foreslås uændret (med evidensniveau 3, Simma, Peterson)) at anvende

- Kontinuerlig infusion HS ved intrakraniell hypertension.

Foreslåede effektive doser er fortsat

- 3% 0,1-1,0 ml/kg/t svarende til 0,05-0,5 mmol/t.
- Det foreslås at anvende den minimale dosis, der er nødvendig for at holde ICP < 20.

En ny anbefaling (evidensniveau 3, Piper) er

- Bolus 23.4% (4000 mmol/l) HS til refraktær ICP-forhøjelse

Den foreslåede dosis er

- 0.5 ml/kg svarende til 2 mmol/kg med et maximum på 30 ml.

Der er tilkommet en ny sikkerhedsanbefaling (evidensniveau 3), der gælder alle ovennævnte anbefalinger:

Det foreslås at

- Undgå længerevarende (> 72 timer) p--Natrium > 170 mmol/l med henblik på at undgå thrombocytopeni og anæmi (Gonda).

Det foreslås at

- Undgå længerevarende p-Natrium > 160 med henblik på at undgå DVT (Webster).
- Der er heller ikke i de nyeste guidelines fundet evidens for anvendelse af mannitol.

### UpToDate

UpToDate (revideret sept 2018) anbefaler:

- Initial bolus på 5 ml/kg 3% NaCl (svarende til 2,6 mmol/kg),

hvilket ifølge forfatteren svarer til en forventet stigning i se-Na på 5 mmol/l.

De anbefaler, at dosis kan gentages hver time, hvis nødvendigt, indtil se-Na på 160 mmol/l.

De anfører, at HS typisk holder op med at have yderligere ICP-sænkende effekt ved se-Na > 160 mmol/l.

UpToDate foreslår endvidere, efter initial behandling med bolus doser

- Kontinuerlig infusion af 3% NaCl 0,5-1,5 ml/kg/t (svarende til 0,26-7,7 mmol/kg/t), afpasset efter ICP < 20.

### DK

I Danmark anvendes alle steder HS i koncentrationen 1 mmol/l. Dette er valgt for at undgå misforståelser og regnefejl.

For voksne er anbefalingen bolus doser på 1 mmol/kg, evt gentaget (ref. algoritme).

Kan efterfølges af infusion 0,1-1 mmol/kg/t.

Ved truende inkarceration anbefales bolus dosis på 2 mmol/kg.

### Koncentration

Der er (ligesom for voksne) i publicerede studier anvendt mange forskellige koncentrationer af HS. Dette gælder også de studier, der ligger til grund for de nyeste anbefalinger fra Am. Guidelines.

Der er ingen evidens for, at én koncentration er bedre end andre. 3% NaCl anbefales, da det er anvendt i de studier, som evidensen hviler på - af samme grund anbefales 23,4% til bolus ved refraktær ICP-forhøjelse.

### Forskelle fra voksne

Børn kan muligvis tåle højere se-Na end voksne (Gonda, Peterson).

### Virkningsmekanismer

Den intakte blod-hjerne barriere er impermeabel for Natrium.

Ved intakt BBB er hjernens volumen omvendt proportionalt med osmolaliteten, der i praksis bestemmes af p-Na.

Albumin og andre onkotisk aktive stoffer udgør kun ca. 1 mOsm/kg, da der er få af dem. P-albumin har derfor meget lille effekt på vandtransporten over BBB.

Hyperosmolær terapi reducerer forhøjet ICP via to forskellige mekanismer:

Plasma ekspansion medfører faldende hæmatocrit, blodviskositet og CBV. Effekten på ICP ses indenfor få minutter og varer ca 75 minutter.

Der dannes en osmotisk gradient, der trækker væske fra hjernevævet, primært svarende til ikke-skadede områder, ud i kredsløbet. Denne ses indenfor 15-30 minutter, men varer i op til 6 timer.

Herudover har HS en række teoretiske effekter:

Gendannelse af det normale cellulære hvile membran potentiale og cellevolumen, antiinflammatorisk effekt, øgning af CO og stimulation af atrialt natriuretisk peptid.

### Mulige bivirkninger og komplikationer

#### Central pontin myelinolyse

En kendt komplikation ved hurtig stigning i p-Na, primært ved bestående hyponatriæmi, men er ikke rapporteret ved anvendelse af HS til behandling af højt ICP ved svær TBI.

#### Nyreinsufficiens

Ikke rapporteret ved se-osmolalitet < 360 mosm/l og det er usikkert, om de tilfælde, der er set ved højere osmolalitet, har sammenhæng med HS.

#### DVT

Et retrospektiv studie har rejst mistanke om sammenhæng mellem forekomst af DVT og vedvarende højt niveau af p-Na (>160 mmol/l i >72 timer) (Webster). Der er dog flere andre faktorer, der kan have influeret, herunder en association til CVK.

#### Renal Salt Wasting

Nyrerne forsøger at udskille den store mængde natrium som indgives. Over tid reduceres evnen til at reabsorbere natrium, hvilket kan reducere i fald i p-Na, når natriumindgiften reduceres.

#### Regulatory volume increase

Der er i flere studier set toleranceudvikling ved vedligeholdelse af hypernatriæmi i > 3 dage. Dette kan formentlig forklares ved, at hjernens celler over timer/dage opregulerer deres volumen til normal størrelse ved optagelse/produktion af organiske osmolytter.

Derfor skal p-Na titreres til lavest effektive værdi og evt. øges efter 1 til 2 døgn (pga udvikling



af yderligere ødem, og regulatory volume increase).

### Hyperchloræmisk acidose

En kendt bivirkning.

### Thrombocytopeni og anæmi

I et retrospektivt studie af Gonda fandtes p-Na > 170 mmol/l i > 72 timer associeret til thrombocytopeni og behov for blodtransfusion (Gonda).

### Kliniske rekommandationer

- Ved ICP-forhøjelse, refraktær overfor almindelig neurointensiv behandling, skal HS overvejes.
- Ved akut indgift kan HS indgives i perifer vene.
- Ved længerevarende infusion bør HS gives via CVK på grund af risiko for thromboflebit.

I Danmark bibeholdes HS i koncentrationen 1 mmol/l, som vi har god erfaring med til voksne og som minimerer risikoen for regnefejl. Sidstnævnte synes at være et ekstra godt argument, når det drejer sig om børn.

Bolus- og infusions doser er anbefalet med udgangspunkt i ovennævnte anbefalinger fra American Guidelines og UpToDate, kombineret med dansk erfaring for behandling til voksne med svær TBI.

Dosering ved forhøjet ICP:

- Bolus 1 mmol/kg, svarende til 1 ml/kg 1 mmol/ml NaCl.

Kan gentages.

Ved tilstrækkelig effekt måles p-Na og holdes her, enten med gentagne bolusdoser eller med infusion.

- Infusion: 0,1-1,0 mmol/kg/t, svarende til 0,1-1,0 ml/kg/time 1 mmol/ml HS.

Start med lav dosis og titrer op. Brug laveste dosis, der holder acceptabelt ICP.

Dosering ved truende inkarcération:

- Bolus 2 mmol/kg, svarende til 2 ml/kg 1 mmol/ml NaCl.

Kan gentages.

- Det anbefales at undgå længerevarende (> 72 timer) se-na > 160 mmol/l af hensyn til risiko for DVT, thrombocytopeni og anæmi.

### Referencer

Kochanek PM, Carney N, Adelson PD et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children and adolescents, second edition. *Pediatr Crit Care Med* 2013 (Suppl 1):S1-S82

Bell MJ, Kochanek PM

Pediatric traumatic brain injury in 2012:

The year with new guidelines and common data elements

*Crit Care Clin.* 2013 Apr;29(2):223-38.

Bell MJ et al. Differences in medical therapy goals for children with severe traumatic brain injury-an international study. *Pediatr Crit Care Med*. 2013 Oct;14(8):811-8.

Fisher B, Thomas D, Peterson B. Hypertonic saline lowers raised intracranial pressure in children after head trauma. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1992;4:4-10.

Gonda DD, Meltzer HS, Crawford JR, et al. Complications associated with prolonged hypertonic saline therapy in children with elevated intracranial pressure. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14:610-620.

Peterson B et al. Prolonged hypernatremia controls elevated intracranial pressure in head-injured pediatric patients. *Crit Care Med*. 2000 Apr;28(4):1136-43.

Piper, BJ, and Harrigan, PW. Hypertonic saline in paediatric traumatic brain injury: a review of nine years' experience with 23.4% hypertonic saline as standard hyperosmolar therapy. *Anaesth intensive care* 2015;43:204-210.

Roumeliotis N, Dong C, Pettersen G, Crevier L, Emeriaud G. Hyperosmolar therapy in pediatric traumatic brain injury: a retrospective study. *Child nerv syst* 2016 Dec;32(12):2363-2368.

Shein SL, Ferguson NM, Kochanek PM, Bayir H, Clark RS, Fink EL, Tyler-Kabara EC, Wisniewski SR, Tian Y, Balasubramani GK, Bell MJ- Effectiveness of Pharmacological Therapies for Intracranial Hypertension in Children With Severe Traumatic Brain Injury-- Results From an Automated Data Collection System Time-Synched to Drug Administration. *Pediatr Crit Care Med* 2016 Mar;17(3):236-45.

Simma B et al. A prospective, randomized, and controlled study of fluid management in children with severe head injury: lactated Ringer's solution versus hypertonic saline. *Crit Care Med*. 1998 Jul;26(7):1265-70.

Vavilala MS, Kernic MA, Wang J, et al. Pediatric guideline adherence and outcomes study: Acute care clinical indicators associated with discharge outcomes in children with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2014;42:2258-2266.

Webster DL, Fei L, Falcone RA et al. Higher-volume hypertonic saline and increased thrombotic risk in pediatric traumatic brain injury. *J Crit Care* 2015;30:1267-1271.

[www.UpToDate.com](http://www.UpToDate.com). 'Initial approach to severe traumatic brain injury in children' og 'Elevated intracranial pressure (ICP) in children'.

# Hyperventilation

---

## Resumé

- ICP kontrol kræver nøje gennemgang af de multiple faktorer, der kan have indflydelse på målingen og den målte værdi (målemetode for ICP, analgesi, sedation, hovedlejring, kredsløb og væskestatus, ventilation, temperatur).
- Som udgangspunkt anvendes normoventilation
- Aggressiv hyperventilation skal undgås de første 48 timer efter traumet, hvor CBF ofte er kritisk reduceret (niveau III)
- Hvis hyperventilation anvendes, skal avanceret neuromonitorering til vurdering af cerebral iskæmi overvejes (Niveau III)
- Hyperventilation anbefales kun som en kortvarig (15-30 min, til PaCO<sub>2</sub> 4-4,5 kPa) og midlertidig metode til at til at behandle intrakraniell hypertension og reducere ICP efter, at hyperosmolær behandling og anden medicinsk terapi er forsøgt (niveau III)
- Aggressiv hyperventilation (PaCO<sub>2</sub> < 3,3 kPa) anbefales ikke (niveau III)
- Profylaktisk hyperventilation kan ikke anbefales til børn (niveau III)

## Definition

Normoventilation PaCO<sub>2</sub> på 4,5-5,5 kPa (35-41 mm Hg)

Hyperventilation PaCO<sub>2</sub> 4,0-4,5 kPa (30-35 mm Hg)

Aggressiv hyperventilation PaCO<sub>2</sub> < 3,3 kPa (< 25 mm Hg)

## Søgetermer

Severe head injury OR severe head trauma OR traumatic brain injury AND child OR children OR pediatric AND transfusion OR severe head injury OR severe head trauma OR traumatic brain injury AND child OR children OR pediatric AND hyperventilation

## Baggrund

Hyperventilation er en af de metoder, der kan anvendes til at nedsætte det intrakranielle tryk. Da diffust hjerneødem og øget ICP udvikles hos mange børn efter svært hovedtraume, og da højt eller ukontrollabelt ICP er associeret til død og neurologisk skade, har hyperventilation været udbredt som behandling af intrakraniell hypertension (Ghajar et al, 1995, Neumann et al, 2008). Yderligere har aggressiv hyperventilation (PaCO<sub>2</sub> < 3,3 kPa) været benyttet, da det markant reducerer ICP (Muizelaar JP et al, 1989).

Hyperventilation virker ved at kontrahere hjernens blodkar, hvorved ICP hurtigt reduceres, fordi det intrakranielle blodvolumen formindskes, men samtidig reduceres også CBF. CBF det første døgn efter hovedtraume er reduceret til under halvdelen (Vavilala MS et al. 2003, Vavilala MS et al, 2006). Derfor er hyperventilation 24-48 timer efter traumet en potentiel risikabel behandling til reduktion af ICP.

Vasoreaktiviteten for CO<sub>2</sub> varierer fra fraværende til næsten 3 gang normal værdi i hjernevæv omkring kontusioner og omkring subdurale hæmatomer. Derfor kan hyperventilation føre til kritisk reduktion i CBF i grænsezonerne mellem læderet og normale hjernevæv (Vavilala MS, 2006, McLaughlin and Marion, 1996). Nedsat CBF har været associeret med dårligt outcome

hos børn med svært hovedtraume (Vavilala MS et al, 2006) og markant hypokapni ( $\text{PaCO}_3 < 3,3 \text{ kPa}$ ) har været associeret med øget mortalitet (Curry R, et al. 2008) Endelig er der evidens for cerebral iskæmi ved anvendelse af profylaktisk hyperventilation hos børn (Muizelaar et al, 1995).

Hvis hyperventilation benyttes til at behandlet behandlingsrefraktært forhøjet ICP hos børn, bør hjernens oxygenering monitoreres for at undgå cerebral iskæmi, f.eks. ved måling af hjernevævsiltension. Hyperventilation bør kun finde sted midlertidigt, i 15-30 min og til en  $\text{PaCO}_2$  4-4,5 kPa og kun til at behandle en akut neurologisk forværring medførende intrakraniell hypertension, og hvor barnet er refraktært til al anden behandling incl. hypertont saltvand, sedation, relaxantia m.v. (Godey DA et al, 2017). Hyperventilation bør da titreres til det niveau, der har effekt, f.eks. revertering af pupil dilatation (Kochanek et al, 2019).

### Forskelle fra voksne

Diffus cerebralt ødem efter svært hovedtraume er mere almindeligt hos småbørn og børn sammenlignet med voksne (Figaji, 2017). Mekanismerne bag den aldersrelaterede forskel er ikke kendt. Anatomiske og patofysiologiske faktorer kan spille en rolle. F.eks. kan en diffus hjerneskade lettere udvikle sig, da et lille barns kranium er mere kompliant og kan tolerere større deformation, før det frakturerer. Desuden tillader den aldersrelaterede hjerneatrofi, der begynder i ung voksenalder, mere plads for den voksne hjerne at ekspandere i. Endelig kan ændringer i det inflammatoriske respons i hjernen, der udvikler sig, og ændringer i blod hjerne barrieren være involveret (Up to date).

### Kliniske rekommandationer

Truende herniering er en medicinsk katastrofe. Børn med tegn til truende herniering bør initialt behandles med hyperosmolær væske, sedation, relaxation mv frem for hyperventilation (Niveau III). Patienter, der ikke responderer på hyperosmolær terapi, skal kun behandles midlertidigt med hyperventilation ( $\text{PaCO}_2$  30-35 mm Hg) og avanceret neuromonitorering anbefales for at undgå cerebral iskæmi (Mazzola CT & Adelsen PD, 2002, Hardcastle et al, 2012, Godoy et al, 2017, Kochanek et al, 2019). Profylaktisk hyperventilation anbefales ikke. Hyperventilation skal undgås de første 24-48 timer efter traumet.

### Referencer

Curry R, Hollingworth W, Ellenbogen RG et al. Incidence of hypo- and hypercarbia in severe traumatic brain injury before and after 2003 pediatric guidelines. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9:141.

Figaji AA. Anatomical and physiological differences between children and adults relevant to traumatic brain injury and the implications for clinical assessment and care. *Frontiers in Neurology* 2017;8:685.

Gharjar J, Hairi RJ, Narayan RK, et al. Survey of critical care management of comatose, head-injured patients in the United States. *Crit Care Med* 1995; 23:560-567.

Godoy DA, Seifi A, Garza D, et al. Hyperventilation therapy for control of posttraumatic intracranial hypertension. *Frontiers in Neurology* 2017;8:250.

Hardcastle N, Benzon HA & Valvula MS. Update on the 2012 guidelines for the management of pediatric traumatic brain injury – information for the anesthesiologist. *Paediatr Anaesth* 2012;24:703-10.

Kochanek PM, Tasker RC, Carney N et al. Guidelines for the management of pediatric severe traumatic brain injury, third edition: update of the brain trauma foundation guidelines. *Pediatr Crit Care Med* 2019;20 (Suppl 1):S1-S82.

Mazzola CA, Adelsen PD. Critical care management of head trauma in children. *Crit Care Med* 2002;30:S393.

Muizelaar JP, Marmarou A, DeSalles AA, et al. Cerebral bloodflow and metabolism in severely head-injured children. Part 1: relationship with GCS score, outcome, ICP, and PVI. *J Neurosurg* 1989;71:63-71.

Neumann JO, Chambers IR, Citerio G, et al. BrainIT group. The use of hyperventilation therapy after traumatic brain injury in Europe: An analysis of the Brain IT Group. *Intensive Care Med* 2008;34:1676-1682.

Vavilala MS, Browen A, Lam AM, et al. Blood pressure and outcome after severe pediatric traumatic brain injury. *J Trauma* 2003;55:1039.

Vavilala MS, Muangman S, Tontisirin N, et al. Impaired cerebral autoregulation and 6-month outcome in children with severe traumatic brain injury: preliminary findings. *Dev Neurosci* 2006;28:200.

[www.uptodate.com](http://www.uptodate.com): Initial approach to severe traumatic brain injury in children.

# ICP - behandlingstærskel

---

## Resumé

ICP > 20 i > 5 minutter behandles altid.

Foreslår aldersgraderet ICP-grænse:

Alder	ICP(mmHg)
0-5 år	≤15 mmHg
6-17 år	< 16-19 mmHg
≥18	≤ 20 mmHg

Ved manglende autoregulation og utilstrækkeligt CPP er grænsen for tålt ICP-dosis (størrelse og varighed) formentlig lavere.

Multimodal monitorering overvejes, idet ICP kun er en del af sandheden.

## Definition

ICP defineres som trykket intracerebralt dvs af trykket i hjernevævet og måles enten i mmHg eller cmH<sub>2</sub>O.

Ved eksternt dræn kan ICP måles på væskesøjlen, idet ydre øregang er referencepunkt.

## Søgetermer

Head OR Brain, Traum\* OR Injury

Pediatric OR Paediatric OR Child\*

Intra cranial Pressure OR ICP OR Intracranial hypertension limit\*

## Baggrund

### Anatomi/patofysiologi

Kraniet er en ueftergivelig kasse, hvorfor det absolutte volumen intrakranielt er konstant, jævnfør Monroe-Kellie doktrinen. I forbindelse med tilførslen af ekstra volumen (f.eks. hæmatom) vil den ekspanderende proces forskubbe venøst blod og liquor. ICP behøver derfor ikke at stige initialt, men på et tidspunkt opbruges de kompensatoriske reserver, hvorefter ICP stiger eksponentielt, ultimativt med incarceration til følge. Børn 0-2 år har imidlertid stadig åbne suturer, hvorfor kraniet kan give sig. Omvendt vil det også betyde, at et højt ICP hos et barn i denne alder kan være udtryk for en større skade end det vil være hos et større barn.

### Behandlingsgrænser

Der er ikke studier, der sammenligner forskellige ICP-grænser hos børn, men der ses generelt dårligere outcome ved ICP > 20 mmHg, hvilket er det, de amerikanske børneguidelines fra såvel 2012 som de nye fra 2019 anbefaler (Kochanek et al., 2019).

Et prospektivt observationelt studie med 85 børn med svær TBI fra 2016 fandt, at for hver time med ICP > 20, steg risikoen for dårligt outcome med 4,6% (Ferguson et al., 2016).

Små børn har mindre autoregulatorisk reserve end større børn, med samme nedre CPP grænse for autoregulation og har dermed muligvis behov for en lavere grænse for ICP (Vavilala et al., 2003).

Dette er også i tråd med, at normalværdier for BT og muligvis også ICP er aldersrelaterede.

En ret stor del af skaderne i gruppen af børn på 0-2 år skyldes misbrug (shaken baby syndrom). Disse har generelt dårligere outcome (Metha et al, 2010, Adelson et al, 2011), mere påvirket autoregulation og højere mortalitet (Adelson et al., 2011, Hockel, 2017). Metha og Ferguson har vist, at højt ICP og insufficient CPP er associeret til dårligt outcome hos disse børn.

Nogle studier og forfattere støtter en lavere grænse, ned til 15, mens flere anbefaler individuelle og graduerede, aldersrelaterede ICP grænser (15-20 mHg), hvor flere forskellige aldersintervaller er foreslået (Ferguson et al, 2016, Metha et al., 2019) .

#### Varighed før indgriben

I guidelines anføres, at varighed  $\geq 5$  min formentlig retfærdiggør behandling.

Det samme fremgår af review fra 2018 (Young et al, 2018). Dette støttes bl.a af Guizas studie fra 2015, hvor ICP > 20 i > 8 min hos børn (mod 37 min for voksne) var associeret til dårligere outcomes (Guiza et al., 2015).

#### Interaktion med andre parametre

ICP's interaktion med CPP og andre monitoreringsparametre er ikke velundersøgt, men litteratursøgning fra 2011 og frem har vist et større fokus på multimodal monitorering.

ICP er kun en del af sandheden og skal vurderes i større sammenhæng, herunder klinik, radiologiske fund og timing.

Multimodal monitorering kan give yderligere information om bl.a autoregulation og vævsiltning og kunne som hos voksne være en mulig vej frem mod øget individualisering af behandlingen.

Fx kan ses lav PbtO<sub>2</sub> på trods af ICP < 20 og pænt CPP, ligesom der kan ses påvirket autoregulation på samme baggrund. Omvendt er fundet højere PbtO<sub>2</sub> værdier ved ICP < 20 (Stiefel et al., 2006).

ICP's indflydelse på CPP giver sig selv qua definitionen. Et lavt blodtryk kan ligledes medvirke til lavt CPP, men ser ikke ud til at være den fremherskende årsag hos børn; Allen viste i et studie om CPP-grænser, at forhøjet ICP var relateret til alle forekomster af lavt CPP (Allen et al., 2014).

Selv ved god ICP-kontrol, også med ICP < 15 i det meste af tiden, kan ses dårlige outcomes (Metha et al., 2010).

Manglende autoregulation og lavere CPP ser ud til at forværre prognosen (Lewis, Young) og barnet ser i disse tilfælde ud til at tåle et forhøjet ICP dårligere/i kortere tid (Guiza et al, 2015, Hockel 2017).

I CBF-studie på voksne er ICP >20 mm Hg fundet at korreilere negativt til det cerebrale blood flow og positivt til mean transit time. Dette støtter behandling af ICP > 20 hos voksne (Honda et al., 2017). Hos børn ses generelt lavere CBF initialt, lavest hos børn < 5 år, og der ses en korrelation mellem lavt CBF og dårligt outcome (Adelson). Vi har ikke kunnet finde studier på børn, der direkte korreilerer ICP til CBF og som dermed kunne støtte en ICP-grænse hos disse.

### **Kliniske rekommandationer**

Det er af yderste vigtighed, at ICP forsøges holdt i normalområdet hos børn med kranietraume, på alle tidspunkter i forløbet. Børn med TBI tåler formentlig ikke forhøjet ICP i samme grad som voksne, hvorfor hurtig indgriben ved uacceptable ICP værdier er essentielt.

Den ideelle ICP grænse for børn kendes ikke, men man bør nok tilstræbe et ICP på 15 mmHg som mere acceptabelt end ICP på 20 mmHg hos specielt små børn, ligesom der formentlig bør gribes tidligere ind ved ICP stigninger udover det acceptable hos børn end hos voksne. En aldersrelateret graduering foreslås derfor.

Opmærksomhed på, at højt ICP tåles dårligere ved påvirket autoregulation og/eller insufficient CPP.

Ovenstående kan med fordel modificeres via multimodal monitorering (Young et al, 2015, Lovett et al., 2018).

Ukontrollerbar ICP-forhøjelse har meget høj mortalitet, mens der er fundet effekt af ICP behandling på outcome og overlevelse (Jagannathan et al., 2008).

Forhøjet ICP behandles så vidt muligt kausalt (fx kirurgisk fjernelse af hæmatom).

Akut intervention omfatter endvidere den basale neuro intensive behandling med bl.a respiratorbehandling, såvidt mulig opretholdelse af fysiologiske værdier og optimal lejrning, samt sedation og normoventilation, begge sidstnævnte omtalt i andre afsnit i vejledningen.

Er dette utilstrækkeligt, kan suppleres med hypertont NaCl og ekstern liquor drænage, ultimativt kraniektomi.

### **Referencer**

Adelson PD, Srinivas R, Chang Y, Bell M, Kochanek PM. Cerebrovascular response in children following severe traumatic brain injury. *Childs Nerv Syst* 2011;27(9):1465-1476).

Allen B.B., Chiu Y.L., Gerber L.M., Ghajar J., and Greenfield J.P. Age-specific cerebral perfusion pressure thresholds and survival in children and adolescents with severe traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15: pp. 62-70

Ferguson NM, Shein SL, Kochanek PM, Luther J, Wiesniewski SR, Clark RS, Tyler-Kabara EC, Adelson PD, Bell MJ. Intracranial hypertension and cerebral hypoperfusion in children with severe traumatic brain injury: Thresholds and burden in accidental and abusive insults. *Pediatr Crit Care Med* 2016;17(5):444-450.

Guiza F et al. Visualizing the pressure and time burden of intracranial hypertension in adult and paediatric traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 2015;41:1067-1076.



Hockel K et al. Time spent with impaired autoregulation is linked twith outcome in severe infant/pediatic traumatic brain injury. *Acta Neurochir* 2017;159:2053-2061.

Honda M., Ichibayashi R., Suzuki G., et al. Consideration of the intracranial pressure threshold value for the initiation of traumatic brain injury treatment: A Xenon CT and Perfusion CT Study. *Neurocrit Care* 2017; 27: pp. 308-315

Jagannathan J, Okonkwo DO, Yeoh HK, et al. Long-term outcomes and prognostic factors in pediatic patients with severe traumatic brain injury and elevated intracranial pressure. *J Neurosurg Pediatr* 2008;2:240-249.

Kennard MA. Cortical reorganization on motor function. Studies on series of monkeys of various ages from infancy to maturity. *Arch. Neurol. Psychiatr.* 1942; 48: 227-40.

Kochanek PM. Pediatric traumatic brain injury: quo vadis? *Dev. Neurosci* 2006;28:244-255.

Kochanek PM et al. Guidelines for the management of peditric severe traumatic brain injury, third edition: Update of the brain trauma foundation guidelines. *Pediatr Crit Care Med*; 2019:S1-82.

Lewis PM, Czosnyka M, Carter BG, Rosenfeld JV, Paul E, Singhal N, Butt W. Cerebrovascular reactivity in children with traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16(8):739-749.

Lovett M, O'Brien NF, Leonard JR. Children with severe traumatic brain injury, intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, what does it mean? A review of the literature. In press. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.12.003>.

Metha A, Kochanek PM, Tyler-Kabara E, Adelson PD, Wisniewski SR, Berger RP, Sidoni MD, Bell RL, Clark RSB, Bell MJ. Relationship of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure with outcome in young children after severe traumatic brain injury. *Dev Neurosci* 2010;32(5-6):413-419.

Murphy S. Pediatric Neurocritical Care. *Neurotherapeutics* 2012;9:3-16.

Philip S, Chairwat O, Udomphorn Y et al. Variation in cerebral blood flow velocity with cerebral perfusion pressure >40 mmHg in 42 children with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2009;37:2973-2978.

Stiefel M, Udoetuk JD, PB Storm, Sutton LN, Kim H, Dominguez TE, Helfaer M, Huh JW. Brain tissue oxygen monitoring in pediatic patients with severe traumatioc brain injury. *J Neurosurg* 2006 (4 suppl pediatrics);105:281-286.

Vavilala MS, Muangman S, Tontisirin N, et al. Impared cerebral autoregulation and 6-month outcome in children with severe traumatic brain injury: preliminary findings. *Dev Neurosci* 2006;28:200.

Vavilala M, Kernic M, Wang J et al. Acute care clinical indicators associated with discharge outcomes in children with severe traumatic brain injury. Crit Care Med 2014;42:2258-2266.

[www.uptodate.com](http://www.uptodate.com): Initial approach to severe traumatic brain injury in children.

Young AMH, Donnelly J, Czosnyka M et al. Continuous multimodal monitoring in children after traumatic brain injury - preliminary experience. Pediatr Res 2018;83(1):41-49.

# Kirurgisk behandling: Dekompressiv kraniektomi (DC)

---

## Resumé

- Guidelines:
  - Ingen
- Rekommandationer:
  - Ingen
- Options (level III):
  - Dekompressiv kraniektomi (DC) med dura åbning og temporær fjernelse af kraniepladen kan anvendes ved tidlige tegn på herniering eller refraktær (til medicinsk behandling) intrakraniell hypertension (svag evidens, moderat anbefaling).

## Baggrund

Dekompressiv kraniektomi (DC) kan laves i forbindelse med fjernelse af en masselæsion eller senere i behandling af cerebral herniering. Valg af procedure (uni- eller bilateral, frontal etc.) må afhænge af den enkeltes patologi.

## Dekompressiv kraniektomi (DC)

Otte små (klasse III) studier, der indgår i pediatric guidelines fra 2012 antyder, at en stor dekompressiv kraniektomi er effektiv til at nedsætte refraktært forhøjet intrakranielt tryk og modvirke neurologisk forværring. Kun 1 studie er af moderat og de øvrige af lav kvalitet. De ovennævnte otte små (klasse III) studier antyder desuden at en stor dekompressiv kraniektomi med duraplastik vil kunne forbedre outcome.

Et yderligere studie (Taylor et al, 2001) er som det eneste randomiseret, men her er der imidlertid også inkluderet børn med GCS > 8, hvorfor dette studie ikke er medtaget i pediatric guidelines (2012). I dette studie rapporteres favorabelt outcome i 7 af 13 i DC gruppen og 2 af 14 i den medicinsk behandlede gruppe. Man havde her valgt at lave en bitemporal dekompression, men relativt lille kraniektomi uden duraåbning.

Der er siden 2012 publiceret nogle få retrospektive studier (1-6) med 6-34 pædiatriske patienter (< 18 år), som har foretaget dekompressiv kraniektomi. Samtlige studier konkluderer bedre overlevelse ved DC, men flere studier gør opmærksom på høj komplikationsrate ved indgrebet.

Der er begrænset evidens for at fremhæve en teknik frem for en anden. Der er heller ikke data, som kan fastlægge, hvilke patienter, der vil profitere af proceduren. To forskellige indikationer er anvendt, dels en profylaktisk kraniektomi ved samtidig fjernelse af masselæsion og dels ved medicinsk intractabelt forhøjet intrakranielt tryk.

## Relation til guidelines for voksne

Guidelines er ikke etableret for den voksne population.

## Referencer

EP Suárez et al. Decompressive Craniectomy in 14 Children With Severe Head Injury: Clinical Results With Long-Term Follow-Up and Review of the Literature. *J Trauma*. 2011;71: 133–140.

R Glick et al. Initial Observations of Combination Barbiturate Coma and Decompressive Craniectomy for the Management of Severe Pediatric Traumatic Brain Injury . *Pediatr Neurosurg* 2011;47:152–157

E Güresir et al. Decompressive Craniectomy in Children: Single-Center Series and Systematic Review. *Neurosurgery* 70:881–889, 2012.

A Csókay et al. The importance of very early decompressive craniectomy as a prevention to avoid the sudden increase of intracranial pressure in children with severe traumatic brain swelling (retrospective case series). *Childs Nerv Syst* (2012) 28:441–444

N Patel et al. Pediatric traumatic brain injuries treated with decompressive craniectomy. *Surg Neurol Int* 2013;4:128.

SA Khan et al. Predictors of poor outcome of decompressive craniectomy in pediatric patients with severe traumatic brain injury: a retrospective single center study from Pakistan. *Childs Nerv Syst* (2014) 30:277–281

# Kirurgisk behandling: Eksternt ventrikeldræn (EVD)

---

## Resumé

- Guidelines:
  - Ingen
- Rekommandationer:
  - Ingen
- Options (level III):
  - Drænage af cerebrospinalvæske (CSF) gennem et dræn i ventrikelsystemet (EVD) kan anvendes til behandling af forhøjet intrakranielt tryk (svag evidens, stærk anbefaling).

## Baggrund

Et dræn i ventrikelsystemet (EVD) er en almindelig metode til måling af ICP. Drænet giver samtidig mulighed for drænere (kontinuerligt eller intermitterende) CSF og dermed reducere CSF-volumet og sekundært ICP. Der er imidlertid også komplikationer til behandlingen såsom blødning, infektion (ventriculitis) og forkert dræn position.

## Drænage af cerebrospinalvæske (CSF) via ventrikeldræn (EVD)

Kontrol af forhøjet ICP er vigtigt for overlevelse efter svært TBI. Få og ganske små studier (4, alle klasse III) hos børn er basis for anbefaling for anvendelse af CSF drænage til nedsættelse af ICP. De 2 studier omhandler ventrikeldrænage og de andre 2 lumbal drænage. De 3 af studierne er af lav kvalitet. Kun et nyere studie foreligger (Jagannathan et al 2008) og er eneste med moderat kvalitet (klasse III). Her indgår 96 børn. I 20 ud af 23 opnås ICP kontrol med EVD. Af de 3 dør de 2 og 1 får foretaget DC.

Der er ikke væsentlige studier efter 2011.

# Neuromonitorering

---

## Resumé

- Guidelines:
  - Ingen
- Rekommandationer:
  - Ingen
- Options:
  - Intracerebral trykmonitorering kan med fordel anvendes hos børn med svært hovedtraume, hvor der er mistanke om tilstedeværelse eller udvikling af et forhøjet intrakranielt tryk mhp optimering af intensivbehandlingen (level III).
  - Monitorering af ilttension i hjernevævet kan anvendes hos børn med svært hovedtraume mhp at tilstræbe et partialtryk af oxygen (PbtO<sub>2</sub>) > 10 mmHg (level III).

## Baggrund

Avanceret neuromonitorering udover intracerebral trykmonitorering kan give oplysninger om cerebral oxygenering og metabolisme efter svært hovedtraume hos børn og dermed medvirke til at optimere den neurointensive behandling. Valg af modalitet og omfanget heraf skal træffes med omhu i forventning til, at resultaterne fra monitoreringen vil bedre behandlingsmulighederne.

## Neuromonitorering

Den kliniske evaluering ved personale, der har rutine i observation af neuropatienter, er fortsat den bedste form for neuromonitorering. Med faldende GCS bliver denne form for monitorering tiltagende vanskeliggjort og behæftet med større usikkerhed, ligesom patienter med GCS under 9 vil være sederet i respirator. Disse patienter vil have behov for supplerende neuromonitorering.

## Intracerebral trykmonitorering

Monitorering af det intrakranielle tryk (ICP) har gennem dekader været den vigtigste monitoreringsmodalitet – gennem måling af ICP intraventrikulært, epiduralt eller intraparenchymatøst. Den ideelle monitorering er præcis, pålidelig, omkostningseffektiv med minimal ledsagende morbiditet og evidensbaseret anvendelse. Der er ikke evidens for, at anvendelse af ICP-monitorering bedrer overlevelsen, men monitorering af ICP betragtes som standard ved behandling af patienter med svær hjerneskade. Valget af ICP-monitoreringsmodalitet er i dag oftest et spørgsmål om intraparenchymatøs eller intraventrikulær ICP-måling. Ved behov for ventrikeldrænage vælges naturligt ICP-måling via ventrikeldræn evt. suppleret med kontinuerlig intraparenchymatøs måling hos de dårligste patienter. Kontinuerlig måling på ventrikeldræn er som udgangspunkt ikke muligt hvis patienten har drænagebehov.

ICP-måling betragtes som standardmonitorering af neurokritiske børn.

### Monitorering af intracerebral oxygenering

2 klasse III studier indgår i pediatric guidelines fra 2012, hvorpå rekkommendationen til neuromonitorering af ilttension i hjernevæv er understøttet.

Figaji et al, 2009 har inkluderet 52 børn i et prospektivt kohortestudie, hvor der er undersøgt relationen mellem PbtO<sub>2</sub> og outcome og man har behandlet børn med kompromitteret PbtO<sub>2</sub> til en grænseværdi  $\geq 20$  mmHg. Det blev antydnet, at PbtO<sub>2</sub>  $< 5$  mmHg i mere end en time eller PbtO<sub>2</sub>  $< 10$  mmHg i mere end 2 timer er associeret med et signifikant dårligere outcome og større mortalitet uafhængigt af andre signifikant betydende faktorer (ICP, CPP, GCS, CT-klassifikation, hypoxi). Det antydes via dette studie, at i denne patientgruppe havde de med højere PbtO<sub>2</sub> og færre episoder med lave værdier et bedre outcome.

Narotam et al, 2006 relaterer ændringer i PbtO<sub>2</sub> til ændringer i CPP, FiO<sub>2</sub> og PaO<sub>2</sub> hos 16 børn (1,5 . 18 år) i et prospektivt casestudie med GCS  $\leq 8$ . Overlevelse var associeret med et normalt initielt PbtO<sub>2</sub> ( $\geq 10$  mmHg). Målet var at opnå et PbtO<sub>2</sub>  $\geq 20$  mmHg. Slut-PbtO<sub>2</sub> var højere hos overlevende end døde ved 3 mdr. (22.7 +/- 9,05 vs. 7.2 +/- 7, 85 mmHg). Kun 6 patienter havde forhøjet ICP. Det er ikke muligt at konkludere fra disse to studier, at behandlingsrespons og høje ilttensionsværdier bedrer outcome, men derimod beretter begge studier om en sammenhæng mellem PbtO<sub>2</sub>  $< 10$  mmHg og dårligt outcome.

Efter 2012 er der publiceret enkelte små casestudier, som ikke frembringer nyt på området.

Således anbefales at målsætte terapien efter at opnå en værdi, der ligger  $> 10$  mmHg.

### Forskelle fra voksne

Evidens fra den voksne population viser, at ilttensionsværdier mellem 10-20 mmHg er tegn på kritisk tilstand og  $< 15$  mmHg i  $> 30$  min. er associeret med høje mortalitetsrater, hvorfor der i denne population anbefales at tilstræbe PbtO<sub>2</sub>  $\geq 20$  mmHg

### Mikrodialyse

Der foreligger ingen studier på børn med hovestraumer, der undersøger grænseværdi for intervention ved brug af mikrodialyse. Der findes flere mindre studier, der beskriver brugen af monitoreringen. Således foreligger der ikke evidens på dette felt, men kun konsensus.

Mikrodialyse måler biokemien lokalt i det væv, hvori det er placeret og er en teknik, der gør, at man kan følge den ekstracellulære kemi uden forbrug af blod. Der kan analyseres for glukose, laktat, glycerol, pyruvat, glutamat og kan gøres efter 20 min.'s dialyse.

Ved reduceret blodcirkulation vil det medføre mangel på glukose og dermed lav glukosekoncentration. Glukose omdannes til pyruvat, men ved mangel på ilt omdannes glukose til lactat. Således vil lav pyruvat og høj laktat være et resultat af iltmangel. Man anvender laktat/pyruvat-ratio ved analysen. Tilstedeværelsen af glycerol er en indikator for cellededbrydelse/ ødelæggelse af cellemembraner og høj glutamat for høj toxicitet, dvs nerveskade.

Mikrodialyse er ikke standardmonitorering men kan anvendes, hvor der er tale om en kritisk syg patient, hvor der er behov for yderligere monitorering mhp detektering af cerebral iskæmi og hvor monitoreringen kan hjælpe til finjustering af behandling, hvis der er kompetence til at anvende analyseresultaterne.

### Forskelle fra voksne

Der foreligger ikke guidelines for den voksne population.

Normalværdier er: Lactat/pyruvat ratio 15-20 , glycerol 50-100 mikromol/l, glutamat 10-15 mikromol/l, glucose 0,9-2,6 mmol/l (Reinstrup P et al, Neurosurgery 2000)

### Andre monitoreringsmuligheder

Der er flere non-invasive teknologier i anvendelse. Der findes ikke publicerede studier om grænseværdi og behandlingsekvens ved anvendelse af de beskrevne monitoreringsmodaliteter hos børn med hovedtraume.

Near infrared spectroscopy (NIRS) er som PBrO<sub>2</sub> en metode til monitorering af cerebral oxygenering. Her opnås non-invasiv real-time monitorering af hjernevævet under proben ved anvendelse af reflektans spektroskopi, hvor der måles på ændringer i et nær-infrarødt lyssignal. Ved anvendelse af særlige algoritmer kan vævsoxygen saturationen beregnes. Flere studier indikerer at monitoreringen kan være af værdi ved forskellige neurokriske tilstande. Der er ikke studier på børn og teknologien anvendes kun sporadisk i Danmark.

Ved mistanke om kramper, der er en hyppig komplikation til akut hjerneskade hos børn, er EEG indiceret. Da tilgængeligheden er begrænset, kan en kontinuerlig "light" udgave være anvendelig, men teknologiske og fortolkningsmæssige forhold gør at denne modalitet kun sjældent anvendes.

Ultralyd kan anvendes til at vurdere ICP hos ikke invasivt monitorerede patienter – både ved transkranial doppler og måling af nervus opticus diameter. Der er rapporteret om høj specificitet og sensitivitet ved undersøgelserne, der dog er afhængige af tilgængeligt udstyr og uddannet personale. Undersøgelserne giver et øjebliksbillede af de intrakranielle forhold, og kan guide klinikerne i valg af monitorerings- og behandlingsstrategi. Kontinuerlig monitorering er mulig, men sikkerhedsaspekterne er ikke klarlagt.

Der er ikke rapporteret om komplikationer til undersøgelserne, og som non-invasiv teknologi må man forvente øget anvendelse i fremtiden. Anvendes i stigende grad til monitorering af voksne neurokriske patienter og forventeligt også børn. Begrænset kendskab til normalværdier hos børn kan forsinke udbredelse og anvendelse.

### Forskelle fra voksne

Guidelines er ikke etableret for den voksne population.



## Referencer

EP Suárez et al. Decompressive Craniectomy in 14 Children With Severe Head Injury: Clinical Results With Long-Term Follow-Up and Review of the Literature. *J Trauma*. 2011;71: 133–140.

R Glick et al. Initial Observations of Combination Barbiturate Coma and Decompressive Craniectomy for the Management of Severe Pediatric Traumatic Brain Injury. *Pediatr Neurosurg* 2011;47:152–157

E Güresir et al. Decompressive Craniectomy in Children: Single-Center Series and Systematic Review. *Neurosurgery* 70:881–889, 2012.

A Csókay et al. The importance of very early decompressive craniectomy as a prevention to avoid the sudden increase of intracranial pressure in children with severe traumatic brain swelling (retrospective case series). *Childs Nerv Syst* (2012) 28:441–444

N Patel et al. Pediatric traumatic brain injuries treated with decompressive craniectomy. *Surg Neurol Int* 2013;4:128.

SA Khan et al. Predictors of poor outcome of decompressive craniectomy in pediatric patients with severe traumatic brain injury: a retrospective single center study from Pakistan. *Childs Nerv Syst* (2014) 30:277–281

# Neuroradiologi

---

## Resumé

- Guidelines:
  - Ingen
- Rekommandationer:
  - Ingen
- Options:
  - Rutine kontrol CT-scanning af cerebrum anbefales ikke ved fravær af tegn på descensus i tilstand via monitorering eller neurologiske observationer (level III)

## Baggrund

CT-scanning af cerebrum (CT-C) er den vigtigste modalitet for hurtigt og præcist at detektere og diagnosticere de forskellige typer af intrakranielle læsioner, der kan opstå i forbindelse med et svært hovedtraume hos børn. Der er udgivet evidensbaserede retningslinjer fra skandinavisk neurotraume komité vedr. håndtering og timing af CT-C hos børn med milde-minimale hovedtraumer og af disse fremgår, at alle børn med GCS  $\leq$  13 eller GCS 14 med fokale neurologiske udfald, post-traumatiske epileptiske anfald eller kliniske tegn på basis cranii frakturer / impressionsfrakturer skal have lavet primær CT-C.

MR-scanning af cerebrum (MR-C) er i strålehygiejnisk og detaljeret diagnostisk henseende bedre end CT-C, men der foreligger ikke validering af MR i forhold til at beslutte, hvilken behandlings- og monitoreringsmodalitet, man skal vælge. MR-C er i tillæg vanskelig at opnå i den akutte fase efter traumet. Der foreligger aktuelt ikke evidens for, at MR anvendt i den akutte fase vil ændre på håndteringen af børn med svært hovedtraume.

Der er gennemført flere mindre studier på børn med hovedtraumer og anvendelsen af CT-C. Pediatric guidelines fra 2012 refererer til 120 studier, hvoraf kun et opfylder inklusionskriterierne for guidelines vedr. neuroradiologi.

Figg et al, 2006 har publiceret et retrospektivt studie af 40 børn med svært neurotraume (GCS  $<$  8, 2 mdr-17 år, jan 90-dec 03), hvor de undersøgte, om gentagne CT-C førte til neurokirurgisk intervention.

Der blev udført 115 kontrol-CT-C på baggrund af: 76% rutine kontrol, 21% ICP-stigning, 3% ændret neurologi. 53% af CT-C viste uændret status, 34% bedret status, 13% forværring. 5 patienter fik gennemført neurokirurgisk indgreb på baggrund af deres kontrol CT-C. Alle 5 scanninger var bestilt på baggrund af ICP-stigning og/eller ændring i neurologiske observationer og ingen som rutine-kontrol.

Flere studier antyder samme resultat men ingen af dem inkluderede behandlingsrelateret outcome og indgår derfor ikke som evidens for pediatric guidelines. I udarbejdningen af guidelines fra Skandinavisk neurotraume Komité vedr. håndtering af børn med moderat-let-minimalt hovedtraume har gjort samme fund ved gennemgang af ca. 4000 artikler mhp. evidenssøgning for timing og brug af CT-C hos børn med hovedtraumer.

## Kliniske rekommandationer

Det kan således ikke anbefales at gennemføre rutine-kontrol-CT-C efter hovedtraume hos børn, når der ikke er tegn på forværring af tilstanden.

## Referencer

EP Suárez et al. Decompressive Craniectomy in 14 Children With Severe Head Injury: Clinical Results With Long-Term Follow-Up and Review of the Literature. *J Trauma*. 2011;71: 133–140.

R Glick et al. Initial Observations of Combination Barbiturate Coma and Decompressive Craniectomy for the Management of Severe Pediatric Traumatic Brain Injury . *Pediatr Neurosurg* 2011;47:152–157

E Güresir et al. Decompressive Craniectomy in Children: Single-Center Series and Systematic Review. *Neurosurgery* 70:881–889, 2012.

A Csókay et al. The importance of very early decompressive craniectomy as a prevention to avoid the sudden increase of intracranial pressure in children with severe traumatic brain swelling (retrospective case series). *Childs Nerv Syst* (2012) 28:441–444

N Patel et al. Pediatric traumatic brain injuries treated with decompressive craniectomy. *Surg Neurol Int* 2013;4:128.

SA Khan et al. Predictors of poor outcome of decompressive craniectomy in pediatric patients with severe traumatic brain injury: a retrospective single center study from Pakistan. *Childs Nerv Syst* (2014) 30:277–281

# Sedation og smertebehandling

---

## Resumé

- Hyppigst benyttede sedativa er et benzodiazepin kombineret med opioid.
- Enkeltdosis Barbiturat kan overvejes ved intrakraniel hypertension (Level III).
- Enkeltdosis Etomidat kan overvejes ved svær intrakraniel hypertension. Øget opmærksomhed på udvikling af binyrebark insufficiens (Level III).
- Propofolinfusion over 24 timer anbefales normalt ikke til børn under 16 år, men kan være nødvendig som supplement.
- Ketamin kan anvendes.
- Brug af neuromuskulær blokade kan ikke anbefales.

## Definition

Ved traumatisk hjerneskade administreres sedativa og analgetika med det formål at forebygge sekundær hjerneskade ved at reducere cerebral irritabilitet og agitation.

## Baggrund

Kritisk syge børn kræver analgesi og sedation for at lindre den smerte og angst, som deres sygdom kan medføre eller for at opnå et niveau af anæstesi, hvor invasive procedurer, respiratorbehandling og pleje kan gennemføres.

Hos børn med traumatisk hjerneskade er smertebehandling og sedation en del af behandlingen ved forebyggelse af sekundær hjerneskade som følge af nedsat intrakraniel compliance.

De forskellige lægemiddelgrupper, som anvendes til analgesi og sedation af børn med traumatisk hjerneskade, omfatter primært opioider, benzodiazepiner, barbiturater og propofol. Undersøgelser hos voksne med TBI har ikke vist stærk evidens for anvendelse af et bestemt sedativum frem for et andet (Roberts et al, 2011). Hos kritisk syge børn med TBI foreligger der endnu ingen sammenlignende undersøgelser af forskellige sedativa, mens der pågår flere sedationsstudier af kritisk syge børn uden TBI (Baarslag et al, 2016).

De fleste centre benytter en kombination af opioider og benzodiazepiner til smertekontrol og sedation.

Der er stor interindividuel variation i behovet for analgetika og sedativa.

## Opioider

Opioider anvendes primært som analgetika, men ved øget dosis tilkommer sedativ effekt. Opioid administreres som enkelt doser eller kontinuerlig infusion. Fentanyl og morfin er de hyppigst anvendte til kritisk syge børn, men også remifentanyl og sufentanil benyttes. Fentanyl er mere lipofilt end morfin og har hurtigere indsættende virkning, men begge akkumuleres efter længere tids brug og risikoen for abstinensudvikling er stor især hos de mindre børn.

Supplerende bolus af opioider under kriser med intrakraniell hypertention med det formål at afgøre om sedationsniveauet er for lavt, er almindeligt. I et retrospektivt studie af Welch et al (2016) findes, at bolus fentanyl og midazolam er ineffektiv i behandlingen af episoder med intrakraniell hypertention, og der kan ses paradoks stigende ICP. Dette er måske mere et udtryk for sværhedsgraden af den traumatiske hjerneskade, hvor behandlingen i stedet bør intensiveres i form af eksternt dræn, hyperton væskeindgift, og ultimativt måske hyperventilation, og hvis de forskellige behandlingsmodi er introduceret, eventuelt barbituratsedation / barbiturat koma eller dekomprimerende kraniektomi (Tasker, 2016). På trods af den udbredte brug af opioider mangler der i den pædiatriske litteratur evidens til støtte for brugen af disse præparater.

Standard dosering af fentanyl er 1-3 mikrogram/kg som bolus, herefter 1-2 mikrogram/kg/time, infusion (startdosis).  
Morfin 0,05-0,1 mg/kg/dosis, 20-30 mikrogram/kg/time, infusion (startdosis).  
Vigtigste bivirkninger er hæmodynamisk påvirkning, samt at Morfin kan forårsage histaminfrigivelse.

### **Benzodiazepiner**

Benzodiazepiner er GABA receptor agonister medførende reduceret cerebral aktivitet ved aktivering. Midazolam har hurtigere indsættende effekt sammenlignet med lorazepam og diazepam, og ved langvarig infusion sker akkumulering af aktive metabolitter. Benzodiazepiner reducerer den cerebrale metabolisme, den cerebrale blodgennemstrømning og ICP samt øger krampetærsklen. Imidlertid kan benzodiazepiner have negativ virkning på hjertefunktionen i form af nedsat kontraktilitet og derved påvirke middelarterietrykket og CPP (Papazian et al, 1993). Undersøgelserne for børn med TBI mangler.

Standard dosering af Midazolam 0,05-0,2 mg/kg som bolus, herefter infusion 0,05-0,1 mg/kg/time (startdosis). Betydelig større doser er ofte nødvendigt. Vigtigste bivirkninger er hæmodynamisk påvirkning og risiko for udvikling af abstinens og delirium.

### **Barbiturater**

Analogt med benzodiazepiner er barbiturater GABA-agonister. Barbiturater har i årevis været benyttet til patienter med TBI og refraktær intrakraniell hypertention, "barbiturat-koma", se selvstændigt kapitel om højdosis barbiturat terapi.

### **Propofol**

Propofol er et meget anvendt sedativum til voksne. Virkningen er hurtig og halveringstiden kort. Imidlertid er langvarig sedation med propofol til børn ikke anbefalet på grund af risikoen for udvikling af propofol-relateret infusion syndrom (rhabdomyolyse, metabolisk acidose og nyresvigt samt lever/hjertesvigt med stor risiko for dødelig udgang). Propofol kan benyttes til induktion og vedligeholdelse af anæstesi til korte procedurer f.eks. operation og transport. Sedation med propofol til børn under 16 år bør ikke overstige 24 timer og

maksimal dosis er 4 mg/kg/time ([www.pro.medicin.dk](http://www.pro.medicin.dk)). Propofol kan være nødvendigt som supplement til anden sedation.

### Etomidat

Etomidat er en GABA-receptor-agonist, der primært anvendes til induktion ved endotracheal intubation eller generel anæstesi. Flere studier har vist signifikant effekt af etomidat til reduktion af ICP med minimal reduktion i middelartrietrykket og fastholdelse eller stigende CPP (Moss et al, 1979, Bramwell et al, 2006).

Imidlertid er anvendelsen af etomidat begrænset på grund af dets potente virkning på binyrebarken medførende relativ binyrebark insufficiens. På baggrund af bivirkningsprofilen, anbefales etomidat kun til engangsdoser i tilfælde af intrakraniell hypertension.

Standard dosering etomidat 0,2 mg/kg bolus.

Vigtigste bivirkninger Hypertension, laryngospasmer, binyrebarksuppression.

### Ketamin

Ketamin er et N-methyl-D-aspartat-receptor-antagonist og har historisk været undgået til patienter med traumatisk hjerneskade på grund af mistanke om ketamin-induceret intrakraniell hypertension (Shapiro et al, 1972). I en nyere randomiseret undersøgelse blev ketamin-midazolam og sufentanil-midazolam sammenlignet. Ketamin havde ingen signifikant ændring på ICP eller CPP (Bourgoin et al, 2005). Bar-Joseph et al (2009) gennemførte en prospektiv undersøgelse hos børn, hvor ketamin blev administreret til kontrol af refraktær intrakraniell hypertension. Ketamin reducerede ICP med 33 % under opretholdelse af CPP. Imidlertid blev undersøgelsen ikke medtaget i de nuværende amerikanske pædiatriske guidelines (Kochanek et al, 2012), da sværhedsgraden af patienternes hjerneskade ikke var opgivet.

### Dexmedetomidin

Dexmedetomidin er en udtalt selektiv alfa-2-receptoragonist med 7-8 gange højere selektivitet for alfa-2-receptorer sammenlignet med klonidin, hvilket forklarer dets anxiolytiske og sedative virkninger. Dexmedetomidin har en relativ kort halveringstid på 2 timer, hvilket muliggør intravenøs titrering til effekt. Præparatet forårsager ikke respiratorisk depression, så om nødvendigt kan kontinuerlig infusion fortsætte efter ekstubation (Carollo et al, 2008, Martin et al, 2003).

Hyppigst rapporterede bivirkninger er hypotension og bradykardi.

Der findes ingen studier med kritisk syge børn med TBI sederet med dexmedetomidin. I voksenstudier har dexmedetomidin vist at have en besparende effekt på andre sedativa og analgetika, men var som eneste sedativum utilstrækkelig til opnåelse af ICP-kontrol tidligt i sygdomsforløbet, og signifikant flere havde hypotension (Pajoumand et al, 2016). Endnu har dexmedetomin ingen plads i sedation af børn med TBI i den akutte fase.

### **Kloralhydrat**

Kloralhydrat er et sedativum, som i leveren metaboliseres til sin aktive form. Halveringstiden er 8-12 timer. Der findes ingen parenteral formulering, og administrationen sker enten oralt eller rektalt. Af samme årsag indsætter effekten langsomt og begrænser anvendeligheden i tilfælde af akut agitation.

Der er risiko for akkumulering af den aktive metabolit ved gentagne doseringer. Kloralhydrat er brugbart til korte, smertefri procedurer som f.eks. CT-scanning.

Anbefales ikke til sedation af kritisk syge børn på intensiv til kontrol af intrakraniell hypertension.

### **Neuromuskulært blokerende midler (NMBA)**

En mulig reduktion af ICP ved brug af neuromuskulær blokade vurderes at ske ved nedsat intrathorakalt tryk medførende øget venøst tilbageløb foruden at begrænse shivering, modarbejdelse af respirator og nedsættelse af kroppens metaboliske krav, når muskulaturen afslappes. Hvis ikke muskelafslapningen sker under samtidig sedation kan kramper eller stress maskeres. I studier er vist øgede tilfælde af nosokomial pneumoni samt myopati især i kombination med kortikosteroider. Der foreligger ingen effekt eller outcome studier hos børn. Hos voksne indgår NMBA ikke i guidelines. Er sjældent nødvendigt i behandlingen af patienter med intrakraniell hypertension.

### **Forskelle fra voksne**

Farmakologisk er børnepopulationen er en inhomogen gruppe, idet barnets vækst og udvikling påvirker lægemidlernes farmakokinetik og -dynamik. Lægemidlerne virker anderledes på børn sammenlignet med voksne med en glidende overgang i puberteten. Årsagerne hertil er mange. Børns proteinbindingskapacitet er reduceret, de mindste børn består af relativ meget vand, mens spæd- og småbørn til gengæld har relativ meget fedt. Hos de mindste er nyrer og lever umodne medførende forsinket metabolisme og elimination. Senere accelererer metabolisme i takt med øget leverstørrelse og modning af leverenzymaktiviteten. Disse forhold betyder, at lægemidlers dosering og doseringsintervaller må justeres, for at sikre effekt og minimere bivirkninger og toksicitet, især hos de mindste børn.

I behandlingen med sedativa og analgetika til børn på intensiv er den største forskel sammenlignet med voksne, at længerevarende (> 24 timer) sedation med propofol ikke anbefales til børn med traumatisk hjerneskade.

### **Kliniske rekommandationer**

Evidensen for hvilke sedativa og analgetika, der bør benyttes i behandlingen af kritisk syge børn med traumatisk hjerneskade, er stort set fraværende og de generelle rekommandationer svage. I manglen på det ideelle sedativum/analgetikum, er det er i høj grad op til de behandlende læger at udvikle strategier og protokoller for administration af de præparater, de er fortrolige med.

## Referencer

Roberts DJ, Hall RI, Kramer AH et al. Sedation for critically ill adults with severe traumatic brain injury: a systematic review of randomized controlled trials. *Crit Care Med.* 2011 Dec;39(12):2743-51. doi: 10.1097/CCM.0b013e318228236f

Baarslag MA, Allegaert K, Knibbe CA et al. Pharmacological sedation management in the paediatric intensive care unit. *J Pharm Pharmacol.* 2016 Aug 21. doi: 10.1111/jphp.12630. [Epub ahead of print]

Welch TP1, Wallendorf MJ, Kharasch ED et al. Fentanyl and Midazolam Are Ineffective in Reducing Episodic Intracranial Hypertension in Severe Pediatric Traumatic Brain Injury. *Crit Care Med.* 2016 Apr;44(4):809-18. doi: 10.1097/CCM.0000000000001558

Tasker RC. Analgesia, Sedation, and Intracranial Pressure: Questioning Our Approach in Pediatric Traumatic Brain Injury. *Crit Care Med.* 2016 Apr;44(4):851-2. doi: 10.1097/CCM.0000000000001679

Papazian L, Albanese J, Thirion X et al. Effect of bolus doses of midazolam on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients with severe head injury. *Br J Anaesth.* 1993 Aug;71(2):267-71

de Bray JM1, Granry JC, Monrigal JP, Leftheriotis G, Saumet JL. Effects of thiopental on middle cerebral artery blood velocities: a transcranial Doppler study in children. *Childs Nerv Syst.* 1993 Jul;9(4):220-3

Moss E, Powell D, Gibson RM, McDowall DG. Effect of etomidate on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Br J Anaesth.* 1979 Apr;51(4):347-52

Bramwell KJ, Haizlip J, Pribble C et al. The effect of etomidate on intracranial pressure and systemic blood pressure in pediatric patients with severe traumatic brain injury. *Pediatr Emerg Care.* 2006 Feb;22(2):90-3

Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008 Aug;21(4):457-61. doi: 10.1097/ACO.0b013e328305e3ef

Martin E, Ramsay G, Mantz J et al. The role of the alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *J Intensive Care Med.* 2003 Jan-Feb;18(1):29-41

Shaprio HM, Wyte SR, Harris AB. Ketamine anaesthesia in patients with intracranial pathology. *Br J Anaesth.* 1972 Nov;44(11):1200-4

Bourgoin A, Albanèse J, Léone M et al. Effects of sufentanil or ketamine administered in target-controlled infusion on the cerebral hemodynamics of severely brain-injured patients. *Crit Care Med.* 2005 May;33(5):1109-13



Bar-Joseph G, Guilburd Y, Tamir A et al. Effectiveness of ketamine in decreasing intracranial pressure in children with intracranial hypertension. *J Neurosurg Pediatr.* 2009 Jul;4(1):40-6. doi: 10.3171/2009.1.PEDS08319

Kochanek PM, Carney N, Adelson PD et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents--second edition. *Pediatr Crit Care Med.* 2012 Jan;13 Suppl 1:S1-82. doi: 10.1097/PCC.0b013e31823f435c

Pajoumand M, Kufera JA, Bonds BW et al. Dexmedetomidine as an adjunct for sedation in patients with traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016 Aug;81(2):345-51. doi: 10.1097/TA.0000000000001069

# Sedering med Thiopental terapi

---

## Resumé

- Høj dosis thiopental behandling kan overvejes til hæmodynamisk stabile patienter med refraktær intrakraniell hypertension trods maksimal medicinsk og kirurgisk behandling (Level III).
- Ved anvendelse af højdosis thiopental terapi til behandling af refraktær intrakraniell hypertension kræves monitorering med kontinuerlig arterielt blodtryk og kredsløbsstøtte til opretholdelse af sufficient cerebral perfusionstryk (Level III).
- Dosis af thiopental bør afhænge af opnåelse af reduktion til acceptabelt ICP. Hvis ikke det opnås, gives thiopental til burst suppression på elektroencefalogram (EEG) samt færrest mulige bivirkninger.
- Profylaktisk thiopentalbehandling til forebyggelse af intrakraniell hypertension anbefales ikke.

## Definition

Thiopental koma er en behandling af refraktær intrakraniell hypertension med højdosis thiopentalinfusion til opnåelse af ICP kontrol eller hvis ikke det opnås, maksimalt til burst suppression ved EEG.

## Baggrund

Ved refraktær intrakraniell hypertension, som ikke lader sig kontrollere af analgesi og sedation, ekstern drænage og hyperosmolær terapi, er der høj risiko for død eller ringe kognitivt outcome.

Thiopental reducerer metabolismen i hjernevæv. Behovet for cerebralt blood flow mindskes, og der sker en cerebral vasokonstriktion medførende nedsat cerebral blodvolumen og faldende intrakranielt tryk (Kassell et al, 1980). Med faldende ICP og stigende CPP forebygges sekundær hjerneskade. Flere undersøgelser har støttet denne teori ved at vise reduceret dødelighed ved behandling af refraktær intrakraniell hypertension med høj dosis thiopentalbehandling (Lee et al, 1994, Nordby et al, 1984).

Ved højdosis thiopental ses nedsat hjerteminutvolumen, nedsat perifer vaskulær modstand medførende hypotension samt øget intrapulmonal shunt (Kasoff et al, 1988). Når thiopental terapi anvendes, anbefales kontinuerlig monitorering af blodtryk og hjerteminutvolumen. Oftest er der behov for vasoaktiv behandling til opretholdelse af ønsket CPP (Kasoff et al. , 1980).

Induktionsdosis thiopental er 0,5 - 2 mg/kg intravenøst evt. gentaget op til 5 - 10 mg/kg i løbet af 1 til 2 timer, derefter 1-3 mg/kg pr time som infusion til at opnå ICP kontrol og/eller vedligeholde burst suppression på EEG. Der er ringe korrelation mellem cerebral elektrisk aktivitet og serumniveau af thiopental, hvorfor titrering til burst suppression anbefales, da det resulterer i maksimal reduktion af cerebral metabolisme og blod flow, mens systemisk

blodtryk og hjerteminutvolumen bevarer. Hos de mindste børn er der størst risiko for disse bivirkninger (Kassell et al, 1980, Schickendantz et al, 1999). Hvis ikke der opnås ICP kontrol under burst suppression skal udtrapning af thiopental behandling overvejes.

Behandling med højdosis thiopental havde i to mindre retrospektive kohorte studier effekt med opnåelse af kontrolleret ICP (ICP < 20 mmHg) hos henholdsvis 52 % af 27 børn og 28 % af 36 børn. I begge undersøgelser så man høj mortalitet i gruppen af børn som ikke responderede på thiopental behandling (Pittman et al, 1989, Mellion et al, 2013).

### **Forskelle fra voksne**

Thiopentaler har stor affinitet for hjernevæv og opkoncentrerer i CNS. De elimineres hepatiske med dannelse af aktive metabolitter. Grundet en relativ lav clearance og stort fordelingsvolumen er halveringstiden lang, afhængig af thiopentalpræparat, med risiko for akkumulering. Især hos børn ses stor variation i thiopental eliminationen (Russo et al, 1997). Thiopentaler er plasmaproteinbundet, hvorfor nyfødte er mere følsomme, da de har reduceret plasmaprotein bindingskapacitet.

Studier hos voksne viser ingen evidens for profylaktisk anvendelse af thiopentaler for at imødegå intrakraniell hypertension (Roberts et al, 2012). Der foreligger ingen studier hos børn.

### **Kliniske rekommandationer**

Undersøgelserne af højdosis thiopental behandling af børn er få og evidensen lav, hvorfor de kliniske rekommandationer er svage. For at imødegå sekundær hjerneskade, kan der i tilfælde af vedvarende intrakraniell hypertension, trods standard medicinsk og kirurgisk behandling, induceres terapeutisk koma med thiopental-præparat. Da højdosis thiopental terapi med stor sandsynlighed medfører kredsløbspåvirkning, anbefales behandlingen kun til hæmodynamisk stabile patienter, og da samtidig kontinuerlig kredsløbsmonitorering.

### **Referencer**

Kassell NF, Hitchon PW, Gerk MK et al. Alterations in cerebral blood flow, oxygen metabolism, and electrical activity produced by high dose sodium thiopental. *Neurosurgery*. 1980 Dec;7(6):598-603

Lee MW, Deppe SA, Sipperly ME et al. The efficacy of thiopental coma in the management of uncontrolled intracranial hypertension following neurosurgical trauma. *J Neurotrauma*. 1994 Jun;11(3):325-31

Nordby HK, Nesbakken R. The effect of high dose thiopental decompression after severe head injury. A controlled clinical trial. *Acta Neurochir (Wien)*. 1984;72(3-4):157-66

Kasoff SS, Lansen TA, Holder D, Filippo JS. Aggressive physiologic monitoring of pediatric head trauma patients with elevated intracranial pressure. *Pediatr Neurosci*. 1988;14(5):241-9

Schickendantz J, Funk W, Ittner KP et al. Elimination of methohexitone after long-term, high-dose infusion in patients with critically elevated intracranial pressure. *Crit Care Med*. 1999 Aug;27(8):1570-6

Pittman T, Bucholz R, Williams D. Efficacy of thiopentales in the treatment of resistant intracranial hypertension in severely head-injured children. *Pediatr Neurosci*. 1989;15(1):13-7

Mellion SA, Bennett KS, Ellsworth GL, Moore K, Riva-Cambrin J, Metzger RR, Bratton SL. High-dose thiopentales for refractory intracranial hypertension in children with severe traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med*. 2013 Mar;14(3):239-47. doi: 10.1097/PCC.0b013e318271c3b2

Russo H, Bressolle F, Duboin MP. Pharmacokinetics of high-dose thiopental in pediatric patients with increased intracranial pressure. *Ther Drug Monit*. 1997 Feb;19(1):63-70

Roberts I, Sydenham E. Thiopentales for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD000033. doi: 10.1002/14651858.CD000033.pub2

# Steroid til pædiatriske patienter med traumatisk hjerneskade

---

## Resume

Dårlig forståelse og differentiering af underliggende mekanismer, ingen effekt undtagen i subgruppeanalyser i flere studier af voksne patienter men tværtimod øget mortalitet i det største studie med 10008 pt. (Bracken et al, 2005) samt få og små kliniske studier af corticosteroid behandling af børn (Fanconi et al 1988. Kloti et al 1987) medfører, at brugen af corticosteroider ikke anbefales til behandling af ICP og forbedring af outcome hos børn med traumatisk hjerneskade.

## Baggrund

Systemiske corticosteroider anvendes hyppigt til pædiatriske patienter især til astma og forskellige neurologiske lidelser. Effekten skal altid vurderes i forhold til bivirkninger, som er opkast, adfærdsforstyrrelser, søvnforstyrrelser, hæmning af hypofyse-binyreaksen og øget infektionsrisiko.

Steroider har gennem mange år været brugt med god effekt ved cytotoxisk ødem ved hjernetumorer og anvendes i stigende grad i behandlingen af meningitis. Teoretisk kunne anvendelse af steroiders antiinflammatoriske effekt bedre prognosen for neurotraumepatienter. Børneguidelines fra Brain Trauma Organization (Kochanek et al, 2012) er udarbejdet på baggrund af litteratursøgning frem til 2010. Ved søgning med samme søgestrategi hos både børn og voksne fra 2011 til april 2019 fremkommer ikke yderligere kliniske studier.

Børn:

Der er kun et lille klass II studie på pædiatriske patienter (Kloti et al 1987, Fanconi et al, 1988) som kan bidrage til en rekommendation på området. 26 ptt indgik i en RCT. 13 ptt fik Dexamethason 1 mg/kg/d og 13 ptt fik placebo. Der kunne ikke påvises forskelle i ICP-niveau, varighed af ICP-måling, CPP, behov for interventioner, intubationsvarighed eller 6 mdr GOS. Der blev påvist hæmning af endogent cortisolniveau. Udover det ringe antal var studiet udfordret af behandling med væskerestriktion og hyperventilation til PaCO<sub>2</sub> til 25-30 mmHg samt ICP-måling med Richmond bolt.

## Voksne

Ser man på steroidbehandling til voksne patienter er der 5 RCT's (Braakman et al 1983, Grumme et al 1995, Saul et al 1981, Gaab et al 1994, Bracken et al 2005). Sidstnævnte studie blev afbrudt da interimanalyse viste overdødelighed indenfor de første 14 dage hos gruppen af patienter der fik steroid efter kranietraume.

Der er alt-i-alt ikke påvist effekt af steroidbehandling undtagen hos voksne i 2 subgruppe analyser (Grumme et al 1995 og Saul et al 1981). CRASH-studiet (Bracken et al 2005) har derimod påvist en overdødelighed i steroidgruppen. Der foreligger kun ét studie med

pædiatriske patienter. Der er derfor ikke holdepunkter for at anbefale corticosteroider til børn med traumatisk hjerneskade. Det ser ud som om steroider virker bedst på cytotoxisk ødem (tumorødem) og ikke på vasogent ødem. Om der er en subgruppe af børn eller voksne der har cytotoxisk ødem ved vi ikke, med mindre vi forstår mekanismerne bag hjerneskaden og derved evt. kan tilbyde steroid til den rette patient. Man når nok ikke langt med nye randomiserede studier før man har fundet disse mekanismer og måder at adskille patienterne på.

### **Kliniske rekommandationer**

Det anbefales, at man ikke anvender corticosteroider for at reducere ICP eller for at forbedre outcome hos børn med traumatisk hjerneskade.

### **Referencer**

Guidelines for Severe TBI in Infants, Children, & Adolescents, 2nd Ed. *Pediatr crit care med* 2012 vol.13 no1 (Suppl.)

Fanconi S, Kloti J, Meuli M, et al Dexamethasone therapy and endogenous cortisol production in severe pediatric head injury. *Intensive Care Med* 1988;14:163-166

Kloti J, Fanconi S, Zachmann M, et al Dexamethasone therapy and cortisol excretion in severe pediatric head injury, *childs nerve syst* 1987;3:103-105

Braakman R, Schouten HJ, Blaauw-van Dishoeck M et al. Megadose steroid in severe head injury. Results of a prospective double-blinded clinical trial. *J Neurosurg.* 1983;58:326-330

Grumme T, Baethmann A, Kolodziejczyk D et al. Treatment of patients with severe head injury by Triamcinolone: A prospective, controlled multicenter clinical trial of 396 cases. *Res Exp Med.* 1995: 217-229

Saul TG, Ducker TB Salcman M et al. Steroids in svere head injury: A prospective randomized clinical trial. *J Neurosurg.* 1981;54:596-600

Gaab MR, Trost HA, Alcantara A et al. "Ultrahigh" dexamethasone in acute brain injury. Results from a prospective randomized double blind multicenter trial (GUDHIS). German Ultrahigh Dexamethasone Head Injury Study Group. *Zentralbl Neurochir.* 1994;55:135-143

Roberts I, Yates D, Sandercock P et al. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): Randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1321-8,

# Transfusion og anæmi

---

## Resumé

- Der findes ikke dokumentation vedrørende transfusion til børn med svær TBI på niveau I-III.
- En transfusionstrigger på 4,9 mmol/l er muligvis gavnligt (niveau IV)

## Søgetermer

Severe head injury OR severe head trauma OR traumatic brain injury AND child OR children OR pediatric AND transfusion OR severe head injury OR severe head trauma OR traumatic brain injury AND child OR children OR pediatric AND anaemia

## Baggrund

Adskillige undersøgelser har vist en sammenhæng mellem anæmi, blodtransfusion og øget dødelighed samt komplikationer hos voksne patienter med svære hovedtraumer. Jo højere hæmoglobin, der transfunderes ud fra, jo stærkere er associationen (Boutin et al, 2018). Resultaterne kan ikke umiddelbart overføres til at gælde for børn. Der er forskel mellem den cerebrale cirkulation for børn og voksne, både under normale omstændigheder og efter hovedtraumer. CBF og CMR er højere hos børn, der også har øget vasoreaktivitet for CO<sub>2</sub> og en CBF autoregulation, der er mere følsomt – og lettere at påvirke, jf. at diffus cerebralt ødem efter svær TBI er mere almindeligt hos småbørn og børn sammenlignet med voksne. Derfor kan pædiatrisk TBI patienter respondere anderledes til blodtransfusion end voksne. Der er ikke angivet retningslinjer for transfusion hos børn i de amerikanske guidelines fra 2012.

Yee et al, 2016, undersøgte retrospektivt 121 børn med svær TBI og fandt at anæmi og blodtransfusion ikke var associeret med dårliger outcome. Figaji et al, 2010, fandt at 79% af børn med TBI bedrede PBrO<sub>2</sub> efter transfusion, mod kun 57% af voksne. Hos stabile, kritisk syge børn resulterer en transfusionstærskel på 4,3 mmol/l ikke i øget mortalitet, men der blev ikke set specifikt på børn med TBI (Lacroix J et al, 2007). Aldersrelateret er i en retrospektiv undersøgelse på almen intensive patienter påvist, at ældre patienter kan have gavn af transfusion, men yngre ser ud til at klare sig dårligere (Dejam et al, 2014). Sammenlignes tærsklen for transfusion (4,3 vs. 6.3 mmol/l) er der hos voksne vist, at den højere tærskel er forbundet med flere uønskede virkninger (Robertson CS et al, 2014). Acker et al påviste i 2014 at blodkomponent transfusion hos børn med hovedtraume havde ringere overlevelse end børn, der ikke fik transfusion, men at en transfusionstrigger på 4,9 mmol/l (8 g/dL) muligvis var gavnlige. Transfusionstrigger er slet ikke omtalt i de amerikanske guidelines fra 2019 (Kochanek PM et al, 2019).

## Kliniske rekommandationer

Der kan ikke angives en transfusionstrigger hos børn med svært hovedtraume, men et hæmoglobin niveau på 4,9 mmol er vist ikke at være behæftet med øget mortalitet og morbiditet. Børn er i højere grad end voksne udsatte for almene bivirkninger til transfusion (Nystrup KB et al, 2015).

## Referencer

Acker SN, Partrick DA, Ross JT et al. Blood component transfusion increases the risk of death in children with traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;76: 1082-1088.

Boutin A, Moore L, Green RS et al. Hemoglobin thresholds and red blood cell transfusion in adult patients with moderate or severe traumatic brain injuries: A retrospective cohort study. *J Crit Care* 2018;45:133-9.

Dejam A, Malley B, Fent M et al. The effect of age and clinical circumstances on the outcome of red blood cell transfusion in the critically ill patients. *Critical Care* 2014;18:487.

Figaji AA, Zwane E, Kogels M et al. The effect of blood transfusion on brain oxygenation in children with severe traumatic brain injury. *Pediatr Crit Car Med* 2010;11:325-331.

Kochanek PM et al. Guidelines for the management of pediatric severe traumatic brain injury, third edition: Update of the brain trauma foundation guidelines. *Pediatr Crit Care Med*; 2019:S1-82.

Lacroix J, Hébert PC, Hutchinson JS et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *NEJM* 2007;356:1609-1619.

Nystrup KB, Steensballe J, Bøttger M, Johansson PI & Ostrowski SR: Transfusion therapy in paediatric trauma patients: a review of the literature. *Scandinavian J of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2015;23:21 (1-9).

Robertson CS, Hannay HJ, Yamal J et al. Effect of Erythropoietin and transfusion threshold on neurological recovery after traumatic brain injury. *JAMA*, 2014;312:36-47.

Yee KF, Walker AM & Gilfoyle E. The effect of hemoglobin levels on mortality in pediatric patients with severe traumatic brain injury. *Canadian Resp J* 2016.



# Appendix 1: Flowchart

## Behandling af børn med hovedtraume på neurointensiv – GCS 3 - 8



### Generel neurointensiv behandling

Analgesi og sedation  
Normotermi  
Eleveret hovedgærde  $10^\circ - 15^\circ$   
Hoved i neutralstilling  
CPP-monitorering  
CPP  $\geq 40$ -50-60 mmHg aldersafhængig  
A-kanyle nulpunkt øregang  
ICP nulpunkt øregang  
Kredsløbsvurdering  
Oxygenering PaO<sub>2</sub> 10- 12 kPa  
Normoventilation PaCO<sub>2</sub> 4,5 - 5,5 kPa  
ET CO<sub>2</sub> monitorering

Normovolaemi  
Krystalloid fortrinsvis isoton NaCl  
Blodprodukter efter transfusionskriterier  
Elektrolytter  
Na<sup>+</sup> højt i normalområde  
K<sup>+</sup> 4,5 mmol/l

BS = 6-10 mmol/l  
Tidlig enteral ernæring, laksantia  
Tromboseprofy/lakse stillingtagen

CT-scanning

ICP-monitorering

Monitorering af cerebral oxygenering (hvis muligt)

Vedvarende ICP > 15 mm Hg

#### Operation

Fjernelse af hæmatom og/eller kontusion

#### CSF-drænage

Ekstern ventrikel drænage, navigations vejledt, hvis muligt

#### Hyperton NaCl

1 mmol/kg som bolus. Kan gentages. Ved tilstrækkelig effekt måles P-Na og holdes her, evt. med infusion 0,1-1,0 mmol/kg/time

#### Elevation af hovedgærde 30°

Samtidig monitorering af cerebral iltning (15-20 mmHg i PbtO<sub>2</sub>)

#### Let hyper-ventilation

Samtidig monitorering af cerebral iltning (15-20 mmHg i PbtO<sub>2</sub>)

#### Thiopental terapi

Hæmodynamisk stabil patient. Thiopental loading:  
10 mg/kg i.v./30 min → 5 mg/kg/t i 3 timer → 1-3 mg/kg/t.  
Gerne EEG-monitorering mhp. burst suppression. Ved manglende respons efter 30 min seponeres Thiopental

#### Kraniektomi

Ved intraktabel ICP forhøjelse og/eller ensidig eller globalt hurtigt udviklet ødem hos patienter med potentielt favorabelt outcome

ICP kontrol

Forsigtig aftrapning af ICP behandling