

Možnosti odhadu dlouhodobé prognózy pacienta po kranio cerebrálním poranění

P.LAVIČKA, NEUROCHIRURGICKÁ KLINIKA FN PLZEŇ





„Žádné poranění hlavy není tak vážné, aby mělo být považováno za zoufalé, ale ani tak triviální, aby jej bylo možno ignorovat.“ Hippokrates

„Proroctví je obtížné, zejména pokud jde o budoucnost“ Yogi Berra

„Medicína je věda nejistého a umění možného“ William Osler

Epidemiologie v Evropě (The Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic brain injury CENTER-TBI)

- ▶ **2,5 mil.poranění CNS/rok**
- ▶ **1 mil.přijatých do nemocnice**
- ▶ **75 tis.pacientů s TBI zemře**
- ▶ **První místo v příčině smrti a invaliditě do 45 let věku**
- ▶ **Stoupá incidence starých pacientů (nad 65 let)**
- ▶ **Středně těžké a těžké poranění mozku je spojeno s 2,3x resp.4,5x vyšším rizikem rozvoje Alzheimerovy nemoci**

Co je trauma mozku

- ▶ **Spící epidemie**
- ▶ **Smrtící zabiják**
- ▶ **Může postihnout kohokoli z nás**
- ▶ **Změny vyvolané poraněním CNS jsou celoživotní**

Charakteristika pacienta s poraněním CNS

- ▶ **Pro hodnocení pacientů je zásadní problém heterogenita pacientů**
- ▶ **Obtížné klinické hodnocení**
 - ▶ **Poškození důležitých center, vliv alkoholu, šok, farmakologické ovlivnění**
 - ▶ **Dlohodobá farmakologická sedace po úrazu a ev.chirurgickém zákroku**
- ▶ **Péče o pacienty s kraniotraumatem je velmi náročná odborně i finančně**
- ▶ **Výsledek může být pro pacienta i jeho rodinu ale i ošetřující personál velmi frustrující**
- ▶ **Závažné sociální důsledky pro pacienta i jeho rodinu**

CENTER-TBI

- ▶ **Stále existují pacienti s TBI, kteří při přijetí “mluví a zemřou“ stejně jako pacienti s GCS 3-5, kteří se uzdraví**
- ▶ **U pacientů s TBI je obecně častěji a delší dobu zvažováno odnětí či zadržení péče**
- ▶ **86% pacientů, kteří zemřou na JIP, zemřou po rozhodnutí o odnětí život podporujících opatřeních**
- ▶ **Rozhodnutí o ukončení péče bylo u poloviny pacientů provedeno do 72 hod. od přijetí**
- ▶ **Je to velmi znepokojivé vzhledem k riziku chyby v odhadu prognózy, který je založen na nedokonalých prognostických modelech**

Možnosti odhadu prognózy

- ▶ **Dnes jsou stále odhady lékařů v prognóze pacientů s TBI v rozsahu přehnaně optimistického po nepřiměřeně pesimistický, to ovlivňuje i přístup lékaře k pacientovi**
- ▶ **Intenzivní výzkum v posledních 20 letech zlepšil pravděpodobnost odhadu prognózy**
- ▶ **Pokroky v prognóze umožnil rozvoj metod kategorizujících outcome a časnou tíži poranění**
- ▶ **Proběhla řada multicentrických a multinárodních studií, které identifikovaly rysy pacientů, rysy poranění, ranný klinický průběh a nálezy, které mají vztah k outcome**



„Člověče, nerozčilujte mě ! Kdybych věděl co vám je tak vám něco předepíšu a pošlu vás domů. ne ?.”

5 zásadních faktorů ovlivňujících prognózu

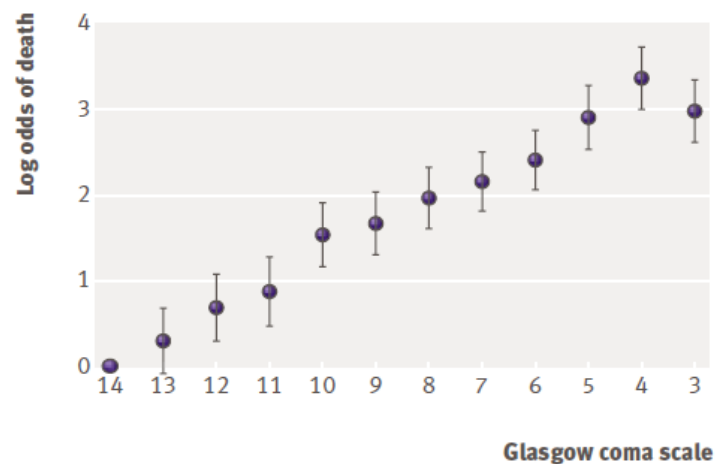
- ▶ **Iniciální GCS**
- ▶ **Věk**
- ▶ **Reaktivita a velikost zornic**
- ▶ **Přítomnost hypotenze a hypoxie**
- ▶ **CT nález**

Early Indicators of Prognosis in Severe Traumatic Brain Injury, Chesnut, Ghajar, Maas, Marion, Teasdale, Unterberg et al.

Obecné prognostické faktory - GCS

- ▶ U zhruba **50%** pacientů přijímaných do nemocnic je v důsledku přednemocniční péče odhad GCS nepřesný až nemožný (sedace, relaxace, intubace).
- ▶ Odhad European Brain Injury Consortium (EBIC): nehodnotitelná motorická odpověď při prvním kontaktu neurochirurga s pacientem je ve **44%**
- ▶ Traumatic Data Bank doporučuje u intubovaných pacientů hodnotit verbální odpověď jako **1**
Gale et al.: přesné hodnocení GCS 3-5: mortalita **88%**, verbální odpověď **1** pro intubaci: mortalita **65%** - prognostická předpověď není přesná

Outcome a GCS



No of patients

No of deaths

Fig 2 | Relation between Glasgow coma scale and mortality at 14 days

- ▶ **Vztah mezi mortalitou a GCS je prakticky lineární**
- ▶ **Naprosto zásadní je správný odhad GCS, nejlépe na místě zásahu**
- ▶ **Je důležité opakovat vyšetření GCS po stabilizaci pacienta**
- ▶ **U intubovaných pacientů se doporučuje hodnotit pouze motorickou odpověď**

Obecné prognostické faktory - věk

- ▶ **V současné době neexistuje daná hranice věku pro nepříznivou prognózu**
- ▶ **Od 30 roku věku sledujeme lineární růst mortality a morbidity s prudkým zlomem od 45 let**
- ▶ **Od 45 let věku můžeme počítat se zhoršováním prognózy 2,2-2,6x na decennium**
- ▶ **Mění se charakteristika resp.důvod poranění CNS**
 - ▶ **Autonehoda vs pád v kat. 15-25 let 55% vs 5%**
 - ▶ **Autonehoda vs pád v kat. nad 55 let 15% vs 45%**

Outcome a věk (Alberico et al., CRASH, IMPACT, Center TBI)

- ▶ **Prediktory pro nepříznivý outcome**
 - ▶ **Systemové onemocnění před úrazem**
 - ▶ **Stav kognitivních funkcí pacienta**
 - ▶ **Úroveň vzdělání**
- ▶ **Vyšší věk má vysokou mortalitu, ale přeživší mají stejnou kvalitu života jako před úrazem**

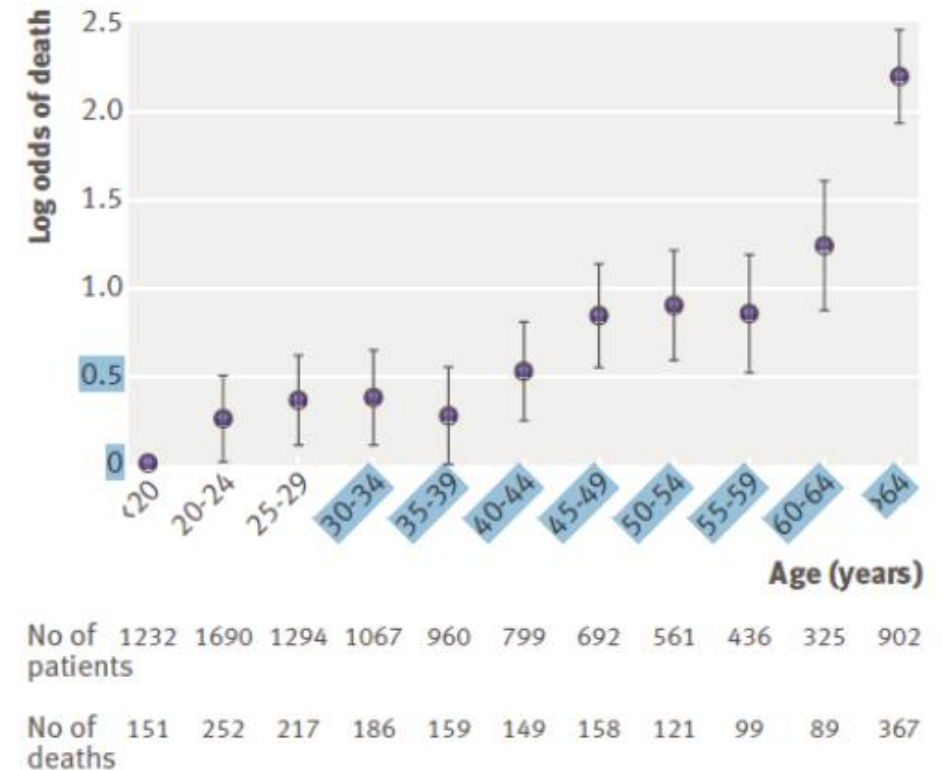


Fig 1 | Relation between age and mortality at 14 days

Obecné prognostické faktory - zornice

- ▶ **Doporučení TDB při hodnocení zornic**
 - ▶ Rozdíl velikosti o více než 1 mm hodnotit jako asymetrii
 - ▶ Dokumentovat délku fixované resp.mydriatické zornice
 - ▶ Zornice pod 1 mm hodnotit vždy jako nereagující
 - ▶ Zornice nad 4mm hodnotit jako mydriatické
 - ▶ Přímé poškození bulbu či očné vyřadit danou zornici z hodnocení
 - ▶ Při hodnocení vyloučit vliv hypotenzi a hypoxii
- ▶ **Kdy možno hodnotit: po stabilizaci oběhu a ventilace, po ukončení KPCR**
- ▶ **Kdo může hodnotit:**
 - ▶ **trénovaný personál**
 - ▶ **pupilometr** – spolehlivě hodnotí reakci zornic+poskytuje hodnotu pupilárního indexu

Obecné prognostické faktory - CT nálezy

- ▶ **Abnormální CT nález má 68-94% pacientů**
- ▶ **Normální CT nález při přijetí má 41% pacientů, kteří následně potřebují léčbu zvýšeného ICP a 85% z těchto pacientů má přidružené poranění hrudníku nebo/a pórůrazovou epizodu hypotenze**
- ▶ **Abnormální CT v kombinaci s GCS pod 8 má 78% PPV pro nepříznivý outcome**
- ▶ **Normální vstupní CT má 62% PPV pro příznivý outcome**

Individuální hodnocení CT nálezů

- ▶ **Komprese bazálních cisteren**
 - ▶ Stlačené nebo chybějící BC mají 2-3x vyšší mortalitu
 - ▶ Komprese BC v kombinaci s GCS pod 8 69% pravděpodobnost smrti
 - ▶ Úzký vztah zornice a komprese BC
- ▶ **Traumatický SAK**
 - ▶ Nezávislý prognostický faktor
 - ▶ Přítomen u 40% úrazů
 - ▶ Zodpovědný na DID
 - ▶ Pokud v supraselární nebo ambientní cisterně pak má PPV 72% pro nepříznivý outcome
- ▶ **Midline shift**
 - ▶ Jak velký, obecně za prognosticky nepříznivý se počítá MLS nad 10mm
 - ▶ Kotwica et al. Do 15 mm mortalita 39%, nad 15 mm 76%
 - ▶ Yanaka MLS do 2,9mm příznivý outcome, nad 12,8 nepříznivý outcome
- ▶ **Velká intrakraniální léze**
 - ▶ Přítomnost velké léze a věk nad 45let: outcome ve 100% vegetativní stav nebo smrt

Obecné prognostické faktory - hypotenze

- ▶ **Systolický krevní tlak pod 90 mmHg má 67% PPV pro nepříznivý outcome, v kombinaci s hypoxií 79% PPV pro nepříznivý outcome**
Hypotenze u dětí: 0-9 let STK < $70 + (\text{věk} \times 2)$ mmHg, nad 10 let STK < 90 mmHg
- ▶ **Hodnota systolického krevního tlaku je silný nezávislý prediktor outcome**
- ▶ **Jedna nebo více epizod hypotenze během iniciální resuscitace dvojnásobuje mortalitu a několikanásobně zvyšuje morbiditu**
- ▶ **Pouze hypotenzi můžeme bezprostředně ovlivnit léčbou**

Hypotenze

- ▶ **Frekvence a rozvoj sekundárního poškození mozku je vyšší, pokud je přítomna časná či pozdní hypotenze (časná 14%, pozdní 32%)**
- ▶ **Každé zvýšení TK o 10 mmHg v iniciální fázi poranění snižuje riziko smrti o 18,8%**
- ▶ **Ideální hodnota tlaku: 144mmHg (EPIC study)**
- ▶ **Smrt nebo vegetativní stav nastává u:**
 - ▶ **17% pacientů bez anamnézy hypotenze**
 - ▶ **47% pacientů s časnou hypotenzí**
 - ▶ **60% pacientů s pozdní hypotenzí**
 - ▶ **77% pacientů s časnou i pozdní hypotenzí**

Kombinace hypotenze a hypoxie (EPIC study)

- ▶ V multivariačním matematickém modelu hypoxie 4xvyšší riziko smrti, hypotenze 3xvyšší riziko smrti, kombinace 14xvyšší riziko smrti

Chestnut et al. J Trauma 1993

secondary injury	number	good outcome	bad outcome	death
none	456	51,1%	21,9%	27,0%
hypoxia	78	44,9%	21,8%	33,3%
hypotension	113	25,7%	14,1%	60,2%
both	52	5,8%	19,2%	75%

Influence of secondary injury on outcome after TBI

Spaite et al.:EPIC study

	mortalita
Není	5,6%
Hypotenze	20,7%
Hypoxie	28,1%
Obě modality	43,9%

Multiparametrické modely odhadu prognózy

- ▶ **Popsáno přes 30 různých prognostických modelů: GCS, ISS, APACHE II**
- ▶ **Dva vytvářeny čistě na trauma CNS: CRASH a IMPACT**
- ▶ **National Trauma Data Bank ověřoval prognostické modely CRASH a IMPACT, zařazeno 26 228 pacientů**
- ▶ **Závěry:**
 - ▶ **dobrá schopnost rozlišit přežijí x zemřou**
 - ▶ **IMPACT nadhodnocuje při nízkém GCS a podhodnocuje při vysokém GCS**
 - ▶ **CRASH nadhodnocuje mortalitu**

Traumatické klasifikace: TBI IMPACT

(Trauma Brain Injury-International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials)

- ▶ Zařazeno 8509 pac. z 11 studií, tři úrovně hodnocení
- ▶ Základní parametry: věk, motorické GCS, reakce zornic
- ▶ Základní parametry+CT: přidává se přítomnost hypoxie, hypotenze a CT klasifikace
 - ▶ t SAK
 - ▶ přítomnost intrakraniální masy
 - ▶ středočarový posun
- ▶ Základní parametry+CT nález+laboratoř
 - ▶ Glucose (3-20 mmol/l)
 - ▶ Hb (6-17 g/dL)
 - ▶ www.tbi-impact.org/?p=impact/calc3calresults

Prediction models for 6 month outcome after TBI

Admission Characteristics	Value
Core	
Age (14-99 years)	48
Motor Score	Localizes
Pupils	One
Core+CT	
Hypoxia	No
Hypotension	No
CT Classification	Evacuated Mass Lesion
tSAH on CT	Yes
Epidural mass on CT	No
Core+CT+Lab	
Glucose (3-20 mmol/L)	6.2 mmol/L
Hb (6-17 g/dL)	13.9 g/dL
<input type="button" value="Calculate"/>	<input type="button" value="Reset"/>

This model predicts outcome in the following patients:
Adults with head injury, Glasgow Coma Scale 12 or less.

Prognostic Results:

Predicted probability of 6 month mortality: Core model: 28%
Predicted probability of 6 month unfavourable outcome: Core model: 44%
Predicted probability of 6 month mortality: Core+CT model: 34%
Predicted probability of 6 month unfavourable outcome: Core+CT model: 52%
Predicted probability of 6 month mortality: Core+CT+Lab model: 25%
Predicted probability of 6 month unfavourable outcome: Core+CT+Lab model: 42%

Traumatická klasifikace: Head Injury Prognosis

CRASH (Corticosteroid Randomisation After Significant Head Injury)

- ▶ **Země: nízkopříjmová x vysokopříjmová, zařazeno 10 008 pacientů**
- ▶ **Vstupní GCS**
- ▶ **Velikost a reakce zornic na světlo**
- ▶ **Velké extrakraniální poranění**
- ▶ **Dostupnost CT vyšetření, pokud ano:**
 - ▶ **Přítomnost potencionálního krvácení**
 - ▶ **Obliterace III.komory nebo bazálních cisteren**
 - ▶ **Subarachnoidální krvácení**
 - ▶ **Středočarový posun**
 - ▶ **Neevakuovaný hematom**
- ▶ **www.crash2.lshtm.ac.uk**

Prognostic model for patients with traumatic bleeding

This prognostic model may be used as an aid to estimate mortality at 28 days in patients with traumatic bleeding.

Country: High income

Age, years:

Hours since injury:

Glasgow coma score:

Systolic blood pressure:


Respiratory rate:

Heart rate:

Type of injury: Blunt Penetrating

Risk of 28 day mortality 12%

Online calculator by: Sealed Envelope



(red sad face) death (green smiley face) alive
12 out of 100 patients with these characteristics will die according to this prognostic model

Prognostické markery

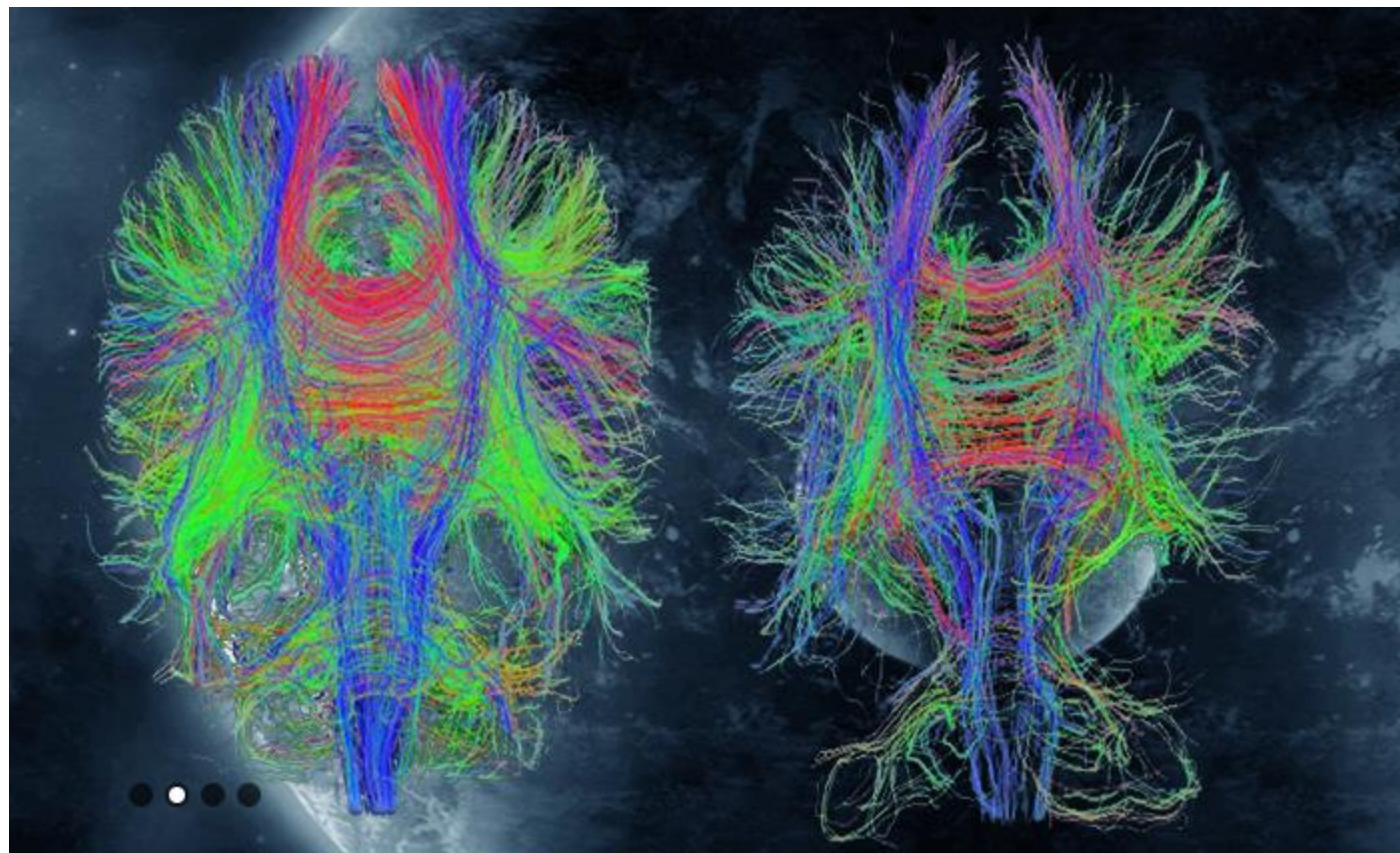
- ▶ **Není jednoznačné doporučení, který marker má ten nejlepší prognostický potenciál**
- ▶ **S100B protein, NSE, mRNA, MMP, volná DNA, GFAP, UCH-L1, cTnl,**
- ▶ **Neurofilament light chain (NFL, axonální poranění) – je spojen s rozsahem neurodegenerace bílé hmoty a s funkčním jednoletým outcome**
- ▶ **Obecně u markerů platí, že spíše než absolutní hodnotu je nutno hodnotit trend hladin vybraného markeru**

Elektrofyzilogická vyšetření

- ▶ **Nevýhoda: minimálně 24 hod.vysazení léčby ovlivňující výsledek**
- ▶ **EEG je schopno identifikovat mozkovou aktivitu resp.reaktivitu pozadí a potenciální přínos intenzivní neurorehabilitace**
- ▶ **Evokované potenciály: hodnocení kognitivních funkcí - P300, N100, sluchové krátce latentní.**
- ▶ **Vyšetření by mělo být hodnoceno vždy opakovaně v odstupu 7-10 dnů.**

Diffusion Tensor Imaging MRI

- ▶ **Nález koreluje s jednoročním outcome**



CENTRUM - TBI

- ▶ **Stále existují pacienti s TBI, kteří při přijetí “mluví a zemřou“ stejně jako pacienti s GCS 3-5, kteří se uzdraví**
- ▶ **U pacientů s TBI je obecně častěji a delší dobu zvažováno odnětí či zadržení péče**
- ▶ **86% pacientů, kteří zemřou na JIP, zemřou po rozhodnutí o odnětí život podporujících opatřeních**
- ▶ **Rozhodnutí o ukončení péče bylo u poloviny pacientů provedeno do 72 hod. od přijetí**
- ▶ **Je to velmi znepokojivé vzhledem k riziku chyby v odhadu prognózy, který je založen na nedokonalých prognostických modelech**

Studie TRACK-TBI (Transforming Research and Clinical Knowledge in TBI)

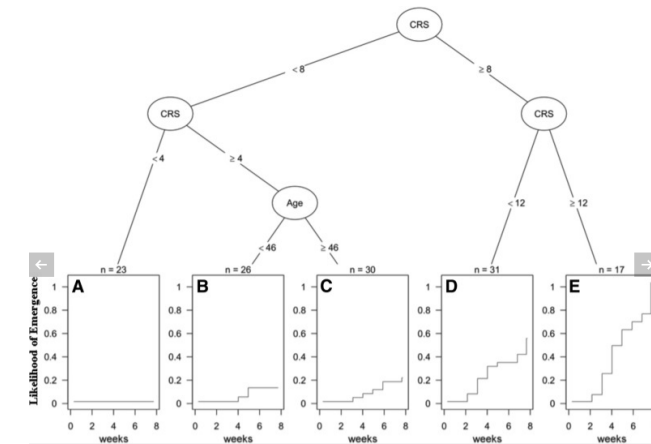
- ▶ **Kognitivní problém mělo 13,5% pacientů rok po lehkém úrazu mozku**
- ▶ **Pacienti ve vegetativním stavu 14 dní po úrazu – do jednoho roku od úrazu 77% nabylo určitou kvalitu vědomí, 25% z nich mělo GOS-E 4 a více**
- ▶ **Závěr studie: lékaři by se měli u pacientů s TBI zdržet časných nebo definitivních prognostických zobecnění o pravděpodobnosti špatných funkčních výsledků**

Recovery of Consciousness and Functional Outcome in Moderate and Severe Traumatic brain Injury (Kowalski et al. 2021)

- ▶ **1989-2019: 17 970 pac., 7547 pacientů s poruchou vědomí při přijetí do nemocnice**
- ▶ **2058 pac. (12%) s poruchou vědomí po ukončení akutní péče (medián 25 dní)**
- ▶ **Následná intenzivní rehabilitační péče, na konci 1674 pac. (82%) pacientů při vědomí, z toho 803 (40%) nezávislých částečně nebo úplně (medián 37 dní)**
- ▶ **Faktory svědčící pro návrat vědomí**
 - ▶ Absence intraventrikulárního krvácení
 - ▶ Menší nitrolební expanze
 - ▶ Nebyla provedena kraniotomie či kraniektomie
 - ▶ Mužské pohlaví
 - ▶ Mladší věk
 - ▶ Nejednalo se o vysokorychlostní poranění

Práce proti časnému přijetí rozhodnutí o odebrání podpory

- ▶ **Lucca et al.:** 123 pacientů ve vegetativním stavu a 57 pacientů ve stavu minimálního vědomí se podrobilo 8 týdenní intenzivní rehabilitaci
 - ▶ 3,9% zemřelo, **35,5% se zlepšilo do obnovení vědomí**, 66,7% zůstalo ve VS nebo MCS
 - ▶ Nejlepší prediktor zlepšování: revised Coma Remission Scale (CRS-r)
- ▶ **Jochems et al.:** 179 pac., 55 pac. (33%) zemřelo při přijetí z toho 45 (**82%**) po zavedení WLST, 33% rozhodnutí na ER **71% přeživších mělo uspokojivý outcome**
- ▶ **Malone et al.:** z **333** pacientů přijatých na intenzivní RHC s poruchou vědomí se **229** zotavilo do minimálně vyhovění výzvě
- ▶ **Roberts et al.:** rozhodnutí o omezení léčby je **v 70% případů přijímáno do 48 hodin po zranění**, **14% déle než 7.den**, **20% prvních rozhodnutí bylo revidováno**. Při rozhodnutí o odnětí podpory byla průměrná doba přežití 2 dny



Doporučení před limitací léčby – odebrání či zadržení léčby

- ▶ **Pacienti s těžkým poraněním mozku by měli mít minimálně po dobu 72 hod. plnou léčbu pokud nejde o devastační poranění či nejsou jasné známky rozvoje smrti mozku**
- ▶ **Věk samotný by neměl být důvodem limitace péče**
- ▶ **Doporučuje se velká opatrnost při rozhodování o odebrání podpory na podkladě prognostických modelů**
- ▶ **Důrazně se doporučuje, aby každá nemocnice měla jasný standart určení mozkové smrti, který vychází z národních norem**

Hodnocení výsledného klinického stavu a kvality života po poranění mozku (CENTER-TBI)

- ▶ **Posouzení a hodnocení výsledků léčby je zásadní pro srovnání kvality péče o pacienty s TBI**
- ▶ **Pro hodnocení pacientů po TBI se za standardizované považuje hodnocení pomocí **GOS-E skóre** provedené 6 měsíců po traumatu mozku**
- ▶ **Pro zlepšení výsledků dlouhodobého outcome u pacientů po středně těžkém a těžkém poranění mozku bude nutno vytvořit jednotný **protokol následné péče s cílenou neurorehabilitací****

Závěr

- ▶ **Odhad prognózy u pacientů s TBI nikdy nemá a nebude mít charakter EBM**
- ▶ **Nikdy nevycházíme jen z jedné modality, vždy nutno kombinovat**
 - ▶ **Obecné prognostické faktory – GCS, věk, komorbidity, sdružená poranění**
 - ▶ **Skórovací protokoly – GCS, APACHE II, ISS, TRISS, Head Injury Prognosis CRASH, TBI IMPACT**
 - ▶ **Prognostické markery – S100B, NSE, MMP, volná DNA, m-PNA, GFAP, troponin**
 - ▶ **Elektrofyzilogická vyšetření**
- ▶ **Odhad prognózy by nikdy neměl být jediným a pouze výjimečně hlavním faktorem, který ovlivní naše klinické rozhodnutí**