



Min forskning: Traumatisk hjärnskada – en livslång sjukdom?

RAHUL RAJ

Som ung medicine kandidat i tredje årskursen fick jag för mig att jag ska bli neurokirurg när jag blir stor. Ivrigt berättade jag om mina planer för kompisarna under en lunch då en god vän slängde ur sig: "Det är ganska svårt att komma in på neurokirurgen. Hur tänkte du göra? Du borde säkert vara klar med doktorsavhandlingen för att komma in". Sagt och gjort. Efter en kort e-postkorrespondens, några möten och lite planerande började jag samla in material för min första studie. Det var våren 2012. Våren 2013 blev min första artikel (om störningar i koagulationen och prognosen efter traumatisk hjärnskada (1)) publicerad i den nordamerikanska tidskriften *Neurosurgery*. Efter det har det mer eller mindre rullat på och i skrivande stund (hösten 2016) har vår forskningsgrupp publicerat cirka 25 artiklar inom flera områden. Svåra traumatiska hjärnskador har hittills varit mitt huvudsakliga forskningsområde (doktorsavhandling: "Prognostic Models in Traumatic Brain Injury", <http://urn.fi/URN:ISBN:978-951-51-0130-3>) fastän jag nu mer och mer börjat gå in på diverse sidospår.

SKRIBENTEN

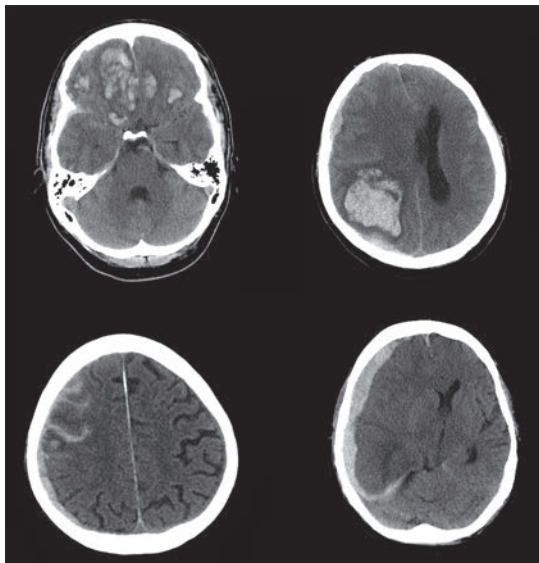
Rahul Raj är född i Jakobstad 1990. Han flyttade till Helsingfors för att studera medicin vid Helsingfors universitet 2009 och blev färdig med grundstudierna 2015. Vid sidan av studierna skrev han sin doktorsavhandling 2012–2015 (disputerade 2014). Rahul Raj påbörjade sin specialisering inom neurokirurgi vid neurokirurgiska kliniken i Helsingfors direkt efter grundstudierna. Under drygt fyra år inom klinisk forskning har han publicerat omkring 25 artiklar och blev docent inom experimentell neurokirurgi vid Helsingfors universitet i september 2016.

De flesta forskare kan säkert skriva under att "mitt område är mycket komplicerat och man vet ytterst lite om det". Vad beträffar hjärnskadeforskning vågar jag nästan påstå att det till en stor del stämmer. De flesta läkare som jobbar kliniskt har stött på patienter med hjärnskada. Den stora utmaningen med hjärnskador är att spektrumet av svårighetsgrader är extremt brett (Figur 1). Från en

mild hjärnskakning utan följder (tveksamt om det ska kallas för hjärnskada eller inte, enligt mig ska det inte) till svår hjärnskada och omedelbar död.

Ännu för 25 år sedan var det unga personer i trafikolyckor som var det typiska offret för en traumatisk hjärnskada (2). I dag är det typiska hjärnskadeoffret ramlande medelålders män, som ofta är alkoholpåverkade (Figur 2). En stor del av alla patienter som behandlas på intensivvårdsavdelning för svår hjärnskada i Finland är alkoholpåverkade. På neurokirurgiska intensivvårdsavdelningen vid Tölö sjukhus har ungefär hälften av alla hjärnskadepatienter varit alkoholpåverkade vid skadeögonblicket (3). Att risken för hjärnskada ökar av alkoholkonsumtion är ett obestriddigt faktum, och en stor del av hjärnskadorna kunde undvikas om befolkningens alkoholanvändning minskade (4, 5).

Den åldrande befolkningen och den ökade användningen av antitrombotisk medicinering avspeglas bland hjärnskadade patienter. Andelen patienter som är äldre än 75 år och som vårdats på intensivvårdsavdelning för svår hjärnskada har de tio senaste åren stigit



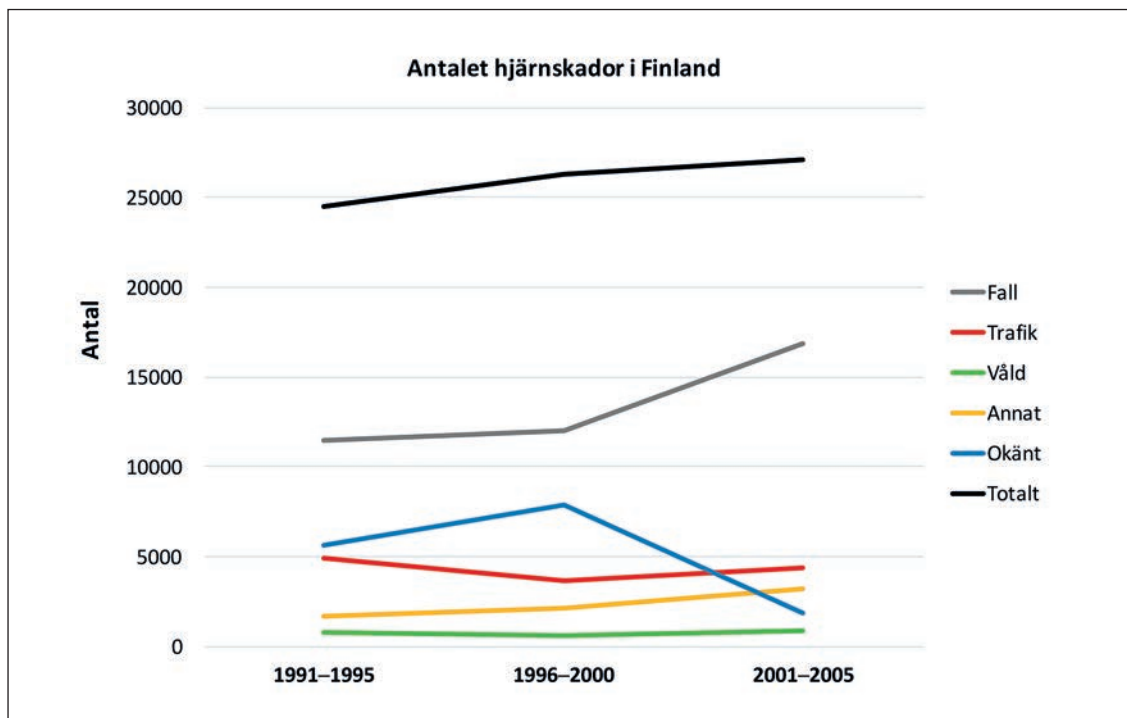
Figur 1. Fyra olika exempel som visar vilken heterogen grupp hjärnskador är. Alla bilder visar patienter med "svår hjärnskada", som vårdats på intensivvårdsavdelning. Uppe till vänster bifrontala kontusioner; uppe till höger en traumatiskt intraparenkymal blödning samt en liten akut subduralblödning; nere till vänster traumatiskt subaraknoidalblödning samt liten akut subduralblödning; nere till höger en stor akut subduralblödning. Trots att hjärnskadorna är väldigt olika behandlas de idag i stort sett enligt samma mönster, vilket troligtvis kommer att förändras i framtiden.

från 10 till 15 procent (data från databasen Finlands intensivvårdskonsortium). Hög ålder och störningar i koagulationssystemet hör till de starkaste riskfaktorerna för dåligt utfall efter traumatisk hjärnskada (1, 6). På många ställen i världen är man försiktig med att operera äldre personer för svåra hjärnskador på grund av deras dåliga prognos. På Tölö sjukhus har man varit mer liberal än på många andra ställen (vårdbesluten fattas självfallet individuellt) och opererat äldre personer med traumatiska hjärnblödningar. Vår grupp var den första att undersöka utfallet hos patienter äldre än 75 år, som opererats för akut subduralblödning. Trots att patienterna var noggrant utvalda dog hälften inom ett år efter operationen. Det bör noteras att alla av de patienter som var medvetlösa vid ankomst, som fick fortlöpande antitrombotisk mediciner eller som levde ett osjälvständigt liv före skadan dog inom ett år efter operationen (7). Detta visar vikten av att i ett tidigt stadium kunna förutspå vilka patienter som mest sannolikt har nytta av tung neurokirurgisk behandling och neurointensivvård för att kunna maximera resursanvändningen inom hälso- och sjukvårdssystemet. Resursanvändning

inom vården och kostnadseffektivitet inom neurokirurgi är teman som inte tidigare har diskuterats. Detta är ett av de centrala temana för vår grupps kommande forskning (projektet BRINJURY-FINICU). Vårt mål är att undersöka kostnadseffektiviteten för patienter som vårdats på intensivvårdsavdelning för akut hjärnskada (inkluderar traumatisk hjärnskada för barn och vuxna, spontan hjärnblödning, aneurysmatisk subaraknoidalblödning och anoxisk hjärnskada efter hjärtstillestånd).

Patofysiologin vid hjärnskador delas grovt in i två grupper: primär skada och sekundär skada. Den primära skadan sker vid själva skadeögonblicket och kan inte påverkas. Den sekundära skadan börjar utvecklas kort efter den primära skadan och håller på i flera dagar eller veckor. Patienter med svår hjärnskada vårdas på intensivvårdsavdelningar (IVA) med neurointensiv och neurokirurgisk kompetens. Målet med behandlingen är att förhindra att den sekundära hjärnskadan progredierar, vilket förenklat sagt betyder att förhindra uppkomsten av hjärniskemi genom att behandla förhöjt intrakraniellt tryck och säkerställa hjärnans blodperfusion och syresättning. Ett kontroversiellt sätt att åstadkomma detta på är att ge patienten en väldigt hög syrefraktion (genom ventilatorbehandling) för att uppnå väldigt höga nivåer av upplöst syre i blodet. Vår grupp har visat att det är säkert och rentav kan förbättra patientutfallet, om höga fraktioner av syre ges patienter med traumatisk hjärnskada (8), spontan hjärnblödning (9) eller subaraknoidalblödning (10).

Nyare rön påvisar även en typ av tertiär inflammatorisk skada som kan hålla i sig i årtal efter den primära skadan (11). Betydelsen av detta är dock okänd. Långtidseffekterna av hjärnskador är okända vatten. Trots att tidningarna på sina löpsedlar skriver om "kronisk traumatisk hjärnskada" (eng. "chronic traumatic encephalopathy" [CTE], "punch-drunk syndrome" eller "dementia pugilistica") som en ny, tidigare okänd sjukdom, har sjukdomen varit känd ända sedan 1928 (12). Det "revolutionerade" som skett på 2000-talet är att man funnit CTE hos amerikanska fotbollsspelare, vilket förstas fick medierna (och den amerikanska befolkningen) att reagera (13, 14). Karakteristiskt för CTE är onormal perivaskulär ansamling av hyperfosforylerade tau-proteiner. Det är mycket liknande patofysiologi som den man ser hos patienter med Alzheimers sjukdom, men vid CTE sker proteinansamlingen aningen ytligare än vid Alz-



Figur 2. Förändringar i epidemiologin för hjärnskadors skademekanism i Finland de senaste tre decennierna. Antalet fallolyckor har ökat dramatiskt och detta främst som en följd av den åldrande befolkningen. Informationen härstammar från Koskinen et al. *Brain Injury* 2008;22:205-2014, tabell 3.

heimers sjukdom (15). Kliniska kännetecken för CTE är neuropsykologiska störningar, motoriska störningar, beteendestörningar och demens, det vill säga mycket liknande symtom som vid andra neurodegenerativa sjukdomar som t.ex. Alzheimers sjukdom och Parkinsons sjukdom (16). Det är än så länge oklart om en enda hjärnskada kan aktivera patofysiologin för CTE eller om det krävs upprepade slag mot huvudet. Utmaningen med CTE är att diagnosen grundar sig på post mortem cortexbiopsi. Man vet att hjärnskador triggar mikroglia-celler i hjärnan, som till en början har proinflammatoriska egenskaper men som efter en tid börjar uppvisa reparativa egenskaper. Det är just vid reparation av skadad vävnad som tau-proteinerna ansamlas, och en kausalitet mellan tau-proteinansamlingen och den kliniska diagnosen av CTE har inte konstaterats, eftersom tau-proteiner även konstaterats hos asymtomatiska patienter med typiska CTE-biopsiförändringar (17). Dessutom har det i dagens läge endast konstaterats 153 fall av CTE (18) trots att det finns ungefär 18 000 före detta professionella amerikanska fotbollsspelare och 3-4 miljoner spelare på olika nivåer i Nordamerika. För att inte nämna deltagare i

övriga kontaktsporter som ishockey, brottning med flera. Det hela ifrågasätter relevansen och existensen av CTE. Framför allt relevansen av CTE och neurodegenerativa sjukdomar efter hjärnskada kan också ifrågasättas av det faktum att pensionerade NFL-spelare har en 0,5 gånger lägre dödlighet i cancersjukdomar och kardiovaskulära sjukdomar än den normala befolkningen, trots att risken för att få en neurodegenerativ sjukdom är en aning högre. För att göra det hela mer komplicerat kan en onormal tau-ansamling även ses hos patienter med Alzheimers sjukdom, Parkinsons sjukdom eller frontotemporal demens och efter opiatmissbruk (19). Detta har lett till att ingen egentligen kan se skillnad mellan CTE och övriga neurodegenerativa sjukdomar.

Ett av vår grupp:s viktigaste kommande projekt är att definiera riskfaktorer för neurodegenerativa sjukdomar hos patienter som fått hjärnskada. Detta görs genom att först undersöka sambandet mellan hjärnskada och uppkomsten av neurodegenerativ sjukdom på populationsnivå. Sedan ska vi undersöka miljöfaktorernas roll och genetikens roll genom att analysera tvillingmaterial. Vi hoppas således kunna få större klarhet i det komplexa

sambandet mellan hjärnskada, miljöfaktorer och genetiska faktorer vid uppkomsten av neurodegenerativa sjukdomar.

Ung forskare i klinisk miljö

Det blir allt viktigare att kombinera akademiskt och kliniskt arbete. Konkurrensen om specialiseringsplatser ökar hela tiden och speciellt inom neurokirurgi är en doktorsavhandling så gott som ett måste (senast under specialiseringstiden). Att kombinera forskning med kliniskt arbete är en utmaning, och den största utmaningen är utan tvekan tidsbristen. Jag började med min doktorsavhandling redan det tredje läsåret (2012) under grundstudierna och blev färdig med den det sista studieåret (2014). Det här möjliggjorde att jag för det första som färsk licentiat fick påbörja min specialisering och att jag för det andra i högre grad kunde koncentrera mig på det kliniska arbetet under specialiseringen utan att i bakhuvudet stressa över allt ogjort forskningsarbete. Nyttan av det senare påståendet är kanske inte så påtagligt i mitt fall, eftersom mängden forskningsarbete tycks öka exponentiellt med åren.

Vad krävs för att kunna ägna sig åt forskning under studietiden? Den första frågan man borde ställa sig själv är: klinisk forskning eller grundforskning? Mitt personliga resonemang var att grundforskning är mer tidskrävande men har potentialen att ge mer banbrytande resultat. Genom klinisk forskning å andra sidan lär man sig (speciellt i början) massor om det riktiga kliniska arbetet som diagnostisering,

behandling och prognostisering. Klinisk forskning genererar i allmänhet också snabbare resultat är grundforskning, vilket troligtvis är min generations stora förbannelse (mycket och snabbt). Jag valde som sagt den kliniska vägen och har inte ångrat mig (fastän jag är en stor beundrare av grundforskare och anser dem vara de riktiga vetenskapsmännen). Sedan måste man förstås välja forskningsområde. Att börja forska inom någonting som senare inte kommer att bli ens egen specialitet är suboptimalt. Om man ger sig in på forskningsbanan under studietiden ska man vara ganska säker på vad man vill göra när man "blir stor". Vet man det är det inte så stor skillnad vad det exakta området blir.

En bra handledare är den absolut viktigaste faktorn när man som ung forskare börjar med sitt projekt! Det är svårt att definiera en bra handledare och definitionen varierar säkert från individ till individ och från projekt till projekt. Jag hade turen att bli handledd av docent Markus Skrifvars (anestesiolog) och docent Jari Siironen (neurokirurg). Vårt samarbete flöt på från början och fortsätter aktivt även efter att avhandlingen blivit färdig. Att vara noga med valet av handledare och att byta handledare om det inte känns rätt är säkert det bästa tipset jag kan ge unga kolleger som funderar på forskningsarbete. Med bra handledare har du allt att vinna, men med dåliga handledare har du ännu mera att förlora.

Rahul Raj
rahul.raj@helsinki.fi

Referenser

1. Raj R, Siironen J, Kivisaari R, Hernesniemi J, Tanskanen P, Handolin L, et al. External Validation of the IMPACT Model and the Role of Markers of Coagulation. *Neurosurgery*. 2013;73:305–311.
2. Koskinen S, Alaranta H. Traumatic brain injury in Finland 1991-2005: a nationwide register study of hospitalized and fatal TBI. *Brain Inj*. 2008;22:205–214.
3. Raj R, Skrifvars MB, Kivisaari R, Hernesniemi J, Lappalainen J, Siironen J. Acute alcohol intoxication and long-term outcome in patients with traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2015;32:95–100.
4. Puljula J, Lesonen S, Kortelainen M-L, Juvela S, Hillbom M. Mortality from traumatic brain injury after reduction of alcohol prices: a population-based study from northern Finland. *Scand J Public Health*. 2013;41:524–530.
5. Skog OJ. Alcohol consumption and mortality rates from traffic accidents, accidental falls, and other accidents in 14 European countries. *Addiction*. 2001;96 Suppl 1:S49–58.
6. Raj R, Skrifvars MB, Bendel S, Selander T, Kivisaari R, Siironen J, et al. Predicting six-month mortality of patients with traumatic brain injury: usefulness of common intensive care severity scores. *Critical Care*. 2014;18(R60).
7. Raj R, Mikkonen ED, Kivisaari R, Skrifvars MB, Korja M, Siironen J. Mortality in Elderly Patients Operated for an Acute Subdural Hematoma: A Surgical Case Series. *World Neurosurg*. 2015 5;0(0).
8. Raj R, Bendel S, Reinikainen M, Kivisaari R, Siironen J, Lång M, et al. Hyperoxemia and long-term outcome after traumatic brain injury. *Crit Care*. 2013;17:R177.
9. Fallenius M, Raj R, Reinikainen M, Bendel S, Skrifvars MB. Association Between High Arterial Oxygen Tension and Long-Term Survival After Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Crit Care Med*. 2016;44:180–187.
10. Lång M, Raj R, Skrifvars MB, Koivisto T, Lehto H, Kivisaari R, et al. Early Moderate Hyperoxemia Does Not Predict Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*. 2016;78:540–545.
11. Corps KN, Roth TL, McGavern DB. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury. *JAMA Neurol*. American Medical Association; 2015;72:355–362.
12. Martland HS. Punch Drunk. *JAMA*. 91:1103–7.
13. Omalu BI, DeKosky ST, Minster RL, Kamboh MI, Hamilton RL, Wecht CH. Chronic traumatic encephalopathy in a National Football League player. *Neurosurgery*. 2005;57:128–34-discussion128–34.
14. Omalu BI, DeKosky ST, Hamilton RL, Minster RL, Kamboh MI, Shakir AM, et al. Chronic traumatic encephalopathy in a national football league player: part II. *Neurosurgery*. 2006;59:1086–93.
15. McKee AC, Cairns NJ, Dickson DW, Folkerth RD, Keene CD, Litvan I, et al. The first NINDS/NIBIB consensus meeting to define neuropathological criteria for the diagnosis of chronic traumatic encephalopathy. *Acta Neuropathol*. 2016;131:75–86.
16. Lehman EJ, Hein MJ, Baron SL, Gersic CM. Neurodegenerative causes of death among retired National Football League players. *Neurology*. 2012;79:1970–4.
17. McKee AC, Stern RA, Nowinski CJ, Stein TD, Alvarez VE, Daneshvar DH, et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. 2013;136(Pt 1):43–64.
18. Maroon JC, Winkelman R, Bost J, Amos A, Mathyssek C, Miele V. Chronic traumatic encephalopathy in contact sports: a systematic review of all reported pathological cases. Lewis P, editor. *PLoS ONE*. 2015;10:e0117338.
19. Ramage SN, Anthony IC, Carnie FW, Busuttill A, Robertson R, Bell JE. Hyperphosphorylated tau and amyloid precursor protein deposition is increased in the brains of young drug abusers. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2005;31:439–448.

Summary

My research: traumatic brain injury – a life-long disease?

Traumatic brain injury (TBI) is a major healthcare and socio-economic problem. The complex pathophysiological pathways of TBI - if not treated properly - ultimately lead to brain ischemia. If adequately treated, brain ischemia can often, if not always, be prevented, and the patient survives, often at the cost of various neurological deficits. Furthermore, growing evidence suggests a tertiary form of brain injury, lasting years to decades after the injury itself. The emerging epidemic of TBI puts stress on healthcare systems throughout the world. Thus, to improve TBI care, proper prognostication, resource allocation, and knowledge regarding long-term consequences are imperative.