

Prognose van postanoxische encefalopathie

E.G.J. Zandbergen, J.H.T.M. Koelman en A. Hijdra

Postanoxisch coma heeft vaak, maar niet altijd een infauste prognose. Er is dan ook grote behoefte aan betrouwbare voorspellers van een slechte uitkomst bij de individuele patiënt.

De betrouwbaarste prognostische factoren zijn een myoclonus status epilepticus tijdens de eerste 24 uur, afwezigheid van pupilreacties of corneareflexen na 72 uur, afwezigheid van motorische reactie op pijn of strekken op pijn na 72 uur, een EEG met een burst-suppressiepatroon of een (vrijwel) vlak EEG na 72 uur, en een bilateraal afwezige N20-respons bij de n. medianus SSEP na 24-72 uur. Met behulp van deze factoren kan de meerderheid van de patiënten met een slechte prognose (overlijden, vegetatieve toestand of ernstige handicap na minimaal 6 maanden) binnen de eerste 3 dagen geïdentificeerd worden. Over de prognostische waarde van de serumspiegel van het neuron-specifieke enolase bestaat nog onzekerheid.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2007;108:363-8)

Inleiding

Postanoxische encefalopathie is een toestand van cerebrale dysfunctie ten gevolge van globale anoxie of ischemie van de hersenen. Het gaat daarbij meestal om cerebrale schade na een reanimatie in verband met een circulatiestilstand. Minder frequente oorzaken zijn ernstige respiratoire insufficiëntie, bijna-verdrinking, ernstige en langdurige hypotensie, en shock.

In zijn ernstigste vorm uit een postanoxische encefalopathie zich in een comateus toestandsbeeld, in minder ernstige gevallen gaat het om een delirant beeld of geïsoleerde cognitieve stoornissen. Met name in het geval van postanoxisch coma dringt zich al gauw de vraag naar de prognose op. De laatste jaren komen hierover in toenemende mate gegevens beschikbaar.

Prognose van postanoxisch coma

Wanneer een gereanimeerde patiënt na herstel van de circulatie en ademhaling comateus blijft, is de prognose in de meeste gevallen slecht. De 1-jaars-overleving van deze groep ligt in de orde van 10-25%,

waarbij de cerebrale schade de belangrijkste oorzaak van de mortaliteit is bij 30-40% van de patiënten.^{1,2} Slechts een heel klein percentage van de overlevenden (minder dan 1%) blijft langdurig comateus, een belangrijker deel van de patiënten blijft in min of meerdere mate geïnvaleerd.

In het PROPAC-onderzoek (prognose van postanoxisch coma), een Nederlands multicenter prospectief cohortonderzoek, werden 407 patiënten onderzocht die 24 uur na reanimatie nog comateus waren.³ Bij 13% van de patiënten trad herstel van het bewustzijn op. Na een jaar was nog 10% in leven (en bij bewustzijn), waarvan circa een derde deel ernstig geïnvaleerd en nog eens ruim een derde deel matig geïnvaleerd. Van de mensen die na 1 maand nog ernstig geïnvaleerd waren, herstelde nog circa een kwart tot een onafhankelijk bestaan. Na 3 maanden vond een dergelijk verder herstel nog incidenteel plaats (zie *Tabel 1*). De resterende invaliditeit betreft zowel motorische als cognitieve beperkingen in de vorm van met name geheugen- en executieve functiestoornissen.⁴

Auteurs: mw. dr. E.G.J. Zandbergen, afdeling Neurologie, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem, dr. J.H.T.M. Koelman, afdeling Klinische Neurofysiologie, en dr. A. Hijdra, afdeling Neurologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan mw. dr. E.G.J. Zandbergen, neuroloog, afdeling Neurologie, Ziekenhuis Rijnstate, postbus 9555, 6800 TA Arnhem, tel: +31 (0)26 378 88 76, e-mailadres: ezandbergen@alysis.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Ontvangen 14 augustus 2007, geaccepteerd 28 oktober 2007.

Tabel 1. Prognose van postanoxisch coma bij 407 patiënten uit het PROPAC-onderzoek die 24 uur na reanimatie nog comateus waren.³ PROPAC=prognose van postanoxisch coma.

Uitkomst	1 maand	3 maanden	1 jaar
overleden	349	365	367
comateus/vegetatief	7	1	0
ernstige invaliditeit	34	16	13
matige invaliditeit	10	16	16
goed herstel	7	9	11

Prognostische factoren

In de loop van de jaren is veel onderzoek gedaan naar de prognostische waarde van een groot aantal variabelen, zoals reanimatiekarakteristieken, onderdelen van het neurologisch onderzoek, klinisch neurofysiologisch onderzoek en biochemische variabelen. De bevindingen zijn samengevat in een aantal systematische reviews.⁵⁻⁹

De eerste van deze reviews richtte zich op de prognostische waarde van onderdelen van het neurologisch en klinisch neurofysiologisch onderzoek voor de uitkomst overlijden of aanhoudend coma.⁵ Hieruit kwam bilaterale afwezigheid van de vroege corticale respons (N20) van de n. medianus somatosensibele geëvoceerde potentialen (SSEP) als betrouwbaarste voorspeller van een dergelijke slechte uitkomst naar voren (0% fout-positieven, betrouwbaarheidsinterval 0-2%). De SSEP heeft bovendien het voordeel dat deze ook betrouwbaar kan worden uitgevoerd tijdens sedatie en bij metabole afwijkingen; ook tijdens een status epilepticus is de SSEP in veel gevallen nog op te wekken.

Afwezige pupilreacties op licht op dag 3 en een afwezige motorische respons op pijn op dag 3 voorspelden ook deze uitkomst met 0% fout-positieven, maar met een wijder betrouwbaarheidsinterval. Een sterk gestoord EEG (burst-suppressiepatroon of een gegeneraliseerd voltage <20 μ V) was ook een goede voorspeller, zij het met een fout-positievenratio van 1,6% (0,2-5,8%). Deze bevindingen werden bevestigd in de latere reviews.⁶⁻⁸ Een review van potentiële biochemische prognostische variabelen toonde dat over de waarde van deze variabelen nog onvoldoende duidelijkheid was.⁹

Uit het eerder genoemde PROPAC-onderzoek kwam naar voren dat de prognostische waarde van de SSEP na 24 en 48 uur voor een slechte uitkomst (overlijden

of aanhoudend coma) even groot was als die van de SSEP na 72 uur.³ Daarnaast is de prognostische waarde van andere variabelen (neurologisch onderzoek, EEG-kenmerken en biochemische variabelen) onderzocht. Opvallend is dat een serumwaarde van neuronspecifiek enolase (NSE) van meer dan 33 μ g/l een slechte uitkomst met evenveel zekerheid voorspelde als een afwezige SSEP dat deed. Inmiddels is deze bevinding op basis van andere onderzoeken minder absoluut gebleken.¹⁰

Andere factoren die een slechte uitkomst met grote zekerheid voorspelden, waren afwezigheid van zowel pupilreacties als corneareflexen en een tijdens de eerste 24 uur optredende myoclonus status epilepticus. Een myoclonus status epilepticus is een toestand van massale, vooral in het gelaat en axiale musculatuur optredende myoclonieën, zodanig dat de patiënt veelal in bed ligt te schudden. Ze worden vaak versterkt door het afzuigen van secreties via de tracheaanule, aanraking of geluidsprikkels en hebben niet het symmetrische en ritmische karakter dat we kennen van tonisch-clonische insulten. Anders dan de benaming suggereert, gaan ze niet altijd gepaard met epileptische activiteit op het EEG. Over de prognostische waarde van een myoclonus status epilepticus na de eerste 24 uur is geen uitspraak te doen, omdat de patiëntenaantallen dan zo laag zijn dat de betrouwbaarheidsintervallen te wijd worden. Andere goede voorspellers van een slechte uitkomst zijn een bijna vlak EEG (<20 μ V) of burst-suppressiebeeld op het EEG, en een serumwaarde van S-100 >0,7 μ g/l na 72 uur (zie *Tabel 2*, pagina 365).

Amerikaanse Practice Parameter

In de in juli 2006 verschenen Amerikaanse Practice Parameter over postanoxisch coma worden vrijwel

Tabel 2. Overzicht van de prognostische variabelen uit het PROPAC-onderzoek.³

Variabele	Percentage patiënten bij wie de factor aanwezig is	Percentage fout-positieven (95% BI)
afwezige SSEP na 24-72 u	135/301 (45%)	0 (0-3)
serumwaarde NSE >33 µg/l na 24-72 u	139/231 (60%)	0 (0-3)
afwezige pupilreacties en cornea-reflexen na 72 u	38/289 (13%)	0 (0-9)
myoclonus status epilepticus eerste 24 u	16/396 (4%)	0 (0-21)
EEG bijna vlak (<20 µV) na 72 u	79/282 (28%)	0 (0-5)
EEG-burst-suppressiebeeld na 72 u	22/276 (8%)	0 (0-15)
serumwaarde S-100 >0,7 µg/l na 72 u	72/207 (35%)	0 (0-5)

PROPAC=prognose van postanoxisch coma, SSEP=somatosensibele geëvoceerde potentialen, en NSE=neuronspecifiek enolase.

alle potentiële prognostische factoren onder de loep genomen.¹¹ Bij de beoordeling van de prognostische waarde wordt uitgegaan van de uitkomstmaat overlijden, aanhoudend coma of ernstige handicap na 6 maanden. Samengevat komen hieruit de volgende conclusies naar voren:

De volgende variabelen voorspellen overlijden, coma of ernstige handicap na 6 maanden met grote zekerheid:

- myoclonus status epilepticus tijdens de eerste 24 uur;
- afwezige pupilreacties op dag 3;
- afwezige corneareflexen op dag 3;
- afwezige motorische reactie op pijn of strekken op pijn op dag 3;
- afwezige N20 bij de n. medianus SSEP na 1-3 dagen.

De volgende variabelen hebben wel een relatie met de uitkomst, maar niet zodanig dat aan de hand hiervan prognostische uitspraken kunnen worden gedaan:

- karakteristieken van circulatiestilstand en reanimatie (zoals type ritme, oorzaak en duur circulatiestilstand en duur reanimatie);
- hyperthermie;
- enkelvoudige myoclonieën of insulsten;
- EEG-karakteristieken (gegeneraliseerde suppressie <20 µV, burst-suppressiepatroon met gegeneraliseerde epileptiforme activiteit of gegeneraliseerde periodieke complexen bij een vlakke achtergrond

zijn sterk, maar niet absoluut, geassocieerd met een slechte uitkomst);

- neurologisch onderzoek vóór de bovengenoemde termijn.

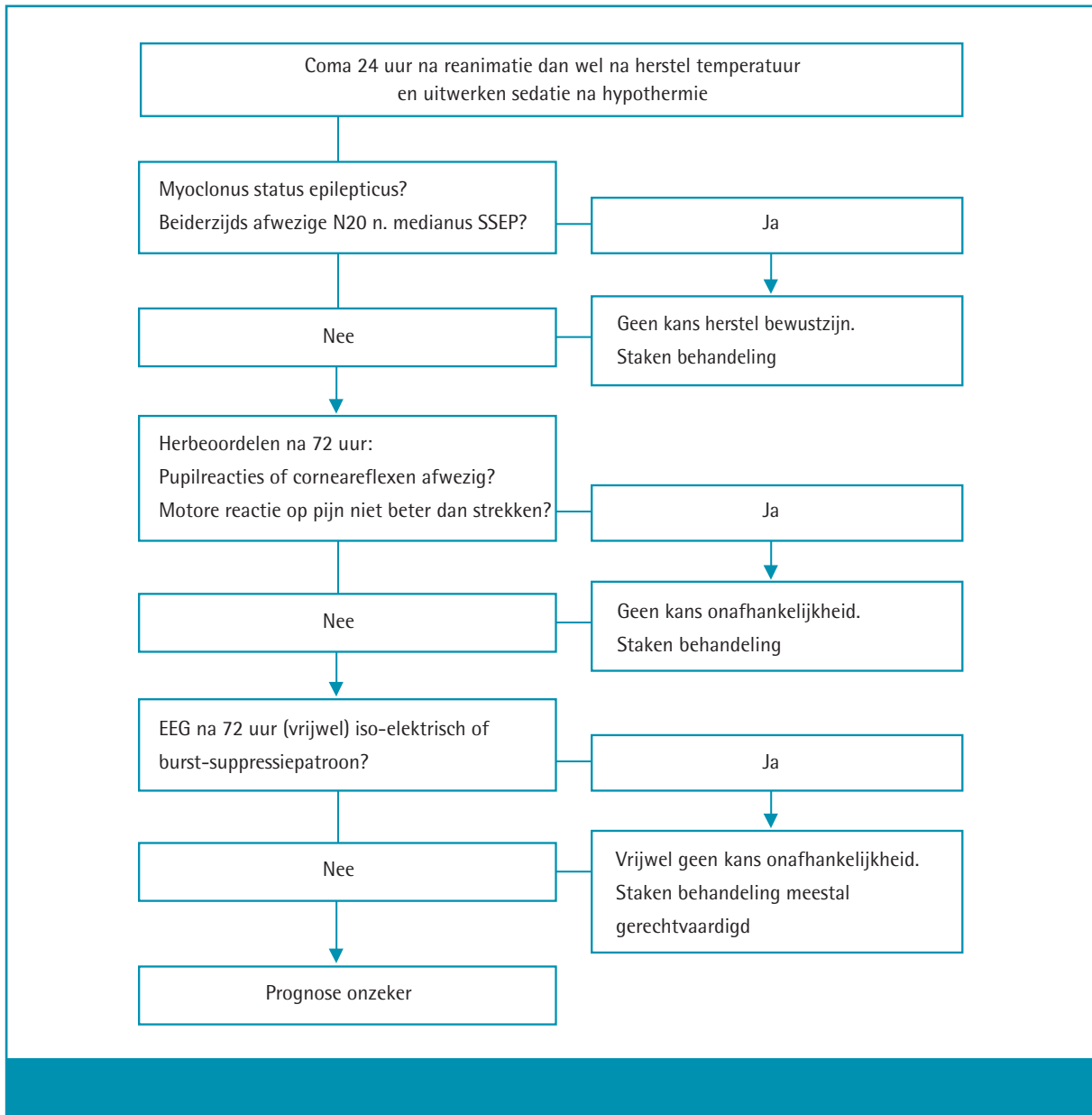
De voorspellende waarde van de volgende variabelen is nog onvoldoende duidelijk:

- biochemische variabelen; in de Practice Parameter wordt de NSE-serumwaarde betrouwbaar geacht, maar hierover bestaat volgens ons onvoldoende zekerheid;¹⁰
- neuro-imaging (CT/MRI van de hersenen).

Behandeling en invloed op prognostische variabelen

Na het herstellen van de circulatie is de neurologische toestand van de patiënt de belangrijkste factor die de prognose van de patiënt bepaalt. Tot enkele jaren geleden was er geen behandeling beschikbaar waarmee de neurologische prognose beïnvloed kon worden. In 2002 verschenen in de *New England Journal of Medicine* 2 artikelen waarin werd aangetoond dat geïnduceerde hypothermie van 32-34°C de prognose van postanoxisch coma positief kan beïnvloeden, in elk geval bij patiënten die zijn gereanimeerd in verband met ventrikelfibrilleren.^{12,13} De complicaties bij patiënten die behandeld waren met hypothermie bleken niet groter te zijn dan bij de normotherme patiënten.

Tijdens de hypothermie en de daarop volgende op-



Figuur 1. Stroomdiagram van het prognostische onderzoek en beleid bij patiënten met een postanoxisch coma.

warmperiode worden de patiënten gesedeerd en verslapt en zijn dus niet neurologisch te beoordelen. De mogelijkheid om in dit stadium prognostische informatie te verkrijgen, is dan ook beperkt. Een mogelijke uitzondering op deze regel vormt de SSEP, aangezien aan- of afwezigheid van de N20 niet essentieel wordt beïnvloed door lichte hypothermie. Tiainen et al. toonden bovendien in een kleine studie aan dat hypothermie evenmin de voorspellende waarde van de SSEP voor een slechte uitkomst lijkt te beïnvloeden.¹⁴ De aantallen onderzochte patiënten zijn echter nog zodanig beperkt dat een harde uitspraak hieromtrent niet mogelijk is. Daarbij ligt het niet voor

de hand om bij patiënten die klinisch niet te beoordelen zijn, puur op basis van een enkele aanvullende test, ingrijpende beslissingen als het beëindigen van de behandeling te nemen. Dat betekent dat prognostische beoordeling van met hypothermie behandelde patiënten over het algemeen pas circa 36 uur na de reanimatie mogelijk is.

Invloed van vroegtijdige behandelingsbeperking

Bij het eerder genoemde PROPAC-onderzoek zijn naast prognostische factoren en uitkomst ook behande-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Beoordeling van de neurologische prognose is niet eerder mogelijk dan 24 uur na reanimatie of in geval van behandeling met hypothermie na het opwarmen en het uitwerken van de sedatie.
2. Indien dan myoclonus status epilepticus, of bilateraal afwezige N20 bij n. medianus SSEP optreedt, is er geen kans op herstel van het bewustzijn en is het staken van de behandeling gerechtvaardigd. Eventueel kan de SSEP, indien de N20 aanvankelijk aanwezig is, op latere tijdstippen herhaald worden. Is de N20 dan wel afwezig, dan is de prognose alsnog infaust. Een dergelijke verandering van aan- naar afwezige N20 treedt echter zelden op.
3. Indien na 72 uur pupilreacties of corneareflexen afwezig zijn, of de motorische reactie op pijn niet beter is dan strekken, dan is er geen kans op herstel tot een onafhankelijk bestaan en is het staken van de behandeling gerechtvaardigd.
4. Indien na 72 uur het EEG (vrijwel) iso-elektrisch is of een burst-suppressiepatroon vertoont, is herstel van bewustzijn zeer onwaarschijnlijk en het staken van de behandeling in de meeste gevallen gerechtvaardigd.
5. In alle andere gevallen is de prognose onzeker.

lingsbeperkingen geregistreerd.³ Hieruit bleek dat bij 24% van de patiënten al binnen 24 uur besloten werd niet meer maximaal te behandelen (meestal betrof het een beslissing niet opnieuw te reanimeren). Tevens bleek dat een dergelijke vroegtijdige behandelingsbeperking een onafhankelijke voorspeller was van een slechte uitkomst. Opvallend was dat het vroegtijdig beperken van de behandeling wel bleek te leiden tot hogere mortaliteit, maar niet, zoals waarschijnlijk werd gedacht, tot een afname van het aantal ernstig geïnvalideerde patiënten. Het beperken van de behandeling binnen de eerste 24 uur, als de prognostische informatie nog niet betrouwbaar is, moet dan ook worden ontraden, tenzij hiertoe aanleiding is op andere dan neurologische gronden.

Vertalen prognose naar beleid

Op basis van de beschikbare literatuur is een zekere gradering aan te geven in de somberheid van de prognose.

Heeft de patiënt tijdens de eerste 24 uur een myoclonus status epilepticus, of is vanaf 24 uur de N20 van de n. medianus SSEP beiderzijds afwezig, dan is er geen kans meer op herstel van het bewustzijn. In deze gevallen is het staken van de behandeling zeker gerechtvaardigd.

Wanneer de patiënt na 72 uur nog steeds comateus is en geen pupilreacties of corneareflexen heeft, of geen betere motorische score op pijn toont dan strekken, dan staat vast dat hij of zij nooit zal herstellen tot een

onafhankelijk bestaan. Dit kan ook gesteld worden voor een EEG met een burst-suppressiepatroon of een (vrijwel) vlak EEG na 72 uur. De keuze voor behandelingsbeperking hangt in deze gevallen mede samen met de waarde die men hecht aan een leven in ernstig geïnvalideerde toestand. Door de meerderheid van de patiënten en families zal overleven in een dergelijke toestand als onwenselijk worden beschouwd en zal ervoor gekozen worden de behandeling te beperken of te staken. Er zijn echter ook mensen voor wie, meestal op grond van culturele of godsdienstige achtergrond, overleven in welke toestand dan ook beter is dan overlijden. In deze gevallen kan ervoor gekozen worden toch door te behandelen ondanks de sombere prognose.

In alle andere gevallen is de prognose onzeker en moeten beslissingen over het al dan niet maximaal doorbehandelen van deze patiënten worden gebaseerd op een combinatie van de neurologische en cardiale prognose, complicaties, en wat bekend is over de behandelingswensen van de patiënt of (indien hierover niets bekend is) de familie. Voor een stroomdiagram van het prognostische onderzoek en het beleid bij patiënten met een postanoxisch coma wordt verwezen naar *Figuur 1*, op pagina 366.

Conclusie

Bij patiënten met postanoxisch coma is het in veel gevallen na 24-72 uur mogelijk een betrouwbare uitspraak te doen over de prognose op basis van klinische

gegevens (pupilreacties, corneareflexen, motore reactie op pijn, myoclonus status epilepticus), de SSEP en het EEG. Bepaling van serumwaardes van NSE en S-100 geeft nuttige, maar minder absolute informatie over de prognose.

Referenties

1. Thomassen A, Wernberg M. Prevalence and prognostic significance of coma after cardiac arrest outside intensive care and coronary care units. *Acta Anaesth Scand* 1979;23:143-8.
2. Longstreth WT Jr, Diehr P, Inui TS. Prediction of awakening after out-of-hospital cardiac arrest. *N Eng J Med* 1983;308:1378-82.
3. Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JH, Hart AA, Vos PE, Verbeek MM, et al. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology* 2006;66:62-8.
4. Lim C, Alexander MP, LaFleche G, Schnyer DM, Verfaellie M. The neurological and cognitive sequelae of cardiac arrest. *Neurology* 2004;63:1774-8.
5. Zandbergen EG, De Haan RJ, Stoutenbeek CP, Koelman JH, Hijdra A. Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma. *Lancet* 1998;352:1808-12.
6. Carter BG, Butt W. Review of the use of somatosensory evoked potentials in the prediction of outcome after severe brain injury. *Crit Care Med* 2001;29:178-86.
7. Robinson LR, Micklesen PJ, Tirschwell DL, Lew HL. Predictive value of somatosensory evoked potentials for awakening from coma. *Crit Care Med* 2003;31:960-7.
8. Booth CM, Boone RH, Tomlinson G, Detsky AS. Is this patient dead, vegetative, or severely neurologically impaired? *JAMA* 2004;291:870-9.
9. Zandbergen EG, De Haan RJ, Hijdra A. Systematic review of prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma with biochemical markers of brain damage. *Intensive Care Med* 2001;27:1661-7.
10. Hijdra A. Will he ever be conscious again? *Eur Heart J* 2007;28:1-2.
11. Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S. Practice parameter: Prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;67:203-10.
12. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-63.
13. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-56.
14. Tainen M, Kovala TT, Takkunen OS, Roine RO. Somatosensory and brainstem evoked potentials in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Crit Care Med* 2005;33:1736-40.

Als informatiebron niet meer weg te denken in de palliatieve zorg: Pallialine



Pallialine is een product van de Integrale Kankercentra. De site biedt toegang tot 38 richtlijnen over diverse onderwerpen uit de palliatieve zorg.

Pallialine: Wat kan het?

- De richtlijnen zijn eenvoudig te raadplegen via internet: www.pallialine.nl;
- De richtlijnen zijn daarnaast gepubliceerd in een richtlijnenboek en in een zakboekje;
- Er kan gemakkelijk worden gezocht in richtlijnen;
- De richtlijnen kunnen worden gedownload voor zakcomputers. Informatie kan dus zelfs aan het bed snel worden geraadpleegd;
- Pallialine verstuurt (indien gewenst) e-mails wanneer een nieuwe versie van de richtlijn beschikbaar komt;
- Vanuit de richtlijn wordt direct gelinkt naar onlineartikelen;
- Momenteel raadplegen dagelijks ruim 600 mensen de richtlijnen;
- Sinds juni zijn 4 richtlijnen in het Engels vertaald.



Voor meer informatie kunt u contact opnemen met Marlene Middelburg, beleidsmedewerker palliatieve zorg bij de Vereniging van Integrale Kankercentra, tel: 030-2305540, e-mailadres: m.middelburg@vikc.nl