

## Προγνωστικοί παράγοντες έκβασης μετά την ανακοπή

ΜΑΡΙΑ Σ. ΜΠΟΝΟΥ, ΜΑΡΙΝΑ ΣΚΟΥΛΟΥΔΗ

Καρδιολογικό τμήμα, ΓΝΑ Λαϊκό

**Λέξεις Ευρετηρίου:** Καρδιακή ανακοπή, Κώμα, Πρόγνωση, Εγκεφαλική βλάβη

Τα 2/3 των ασθενών που νοσηλεύονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας σε κωματώδη κατάσταση μετά από καρδιακή ανακοπή (ΚΑ) θα πεθάνουν από υποξαιμική-ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη. Οι τρέχουσες οδηγίες συνιστούν η νευρολογική πρόγνωση να γίνεται στις 72 ώρες μετά την ΚΑ. Η πλειονότητα των μελετών νευρολογικής πρόγνωσης έχουν χαμηλή ποιότητα αποδεικτικών στοιχείων, τα λάθη είναι πολύ πιθανά και αυτό οδήγησε τις τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές ERC-ESICM να προτείνουν ένα πολυπαραγοντικό προγνωστικό αλγόριθμο ο οποίος συνδυάζει τα αποτελέσματα της κλινικής εξέτασης με αυτά της ηλεκτροφυσιολογίας, των βιοδεικτών και της απεικόνισης του εγκεφάλου. Πριν από την εκτίμηση, θα πρέπει να αποκλειστούν παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν το αποτέλεσμα. Η αμφοτερόπλευρη απουσία των ανακλαστικών της κόρης για διάστημα  $\geq 72$  ωρών μετά από την ΚΑ και/ή η αμφοτερόπλευρη απουσία του N<sub>2</sub>O SSEP κύματος 72 ώρες μετά την ΚΑ ή μετά την επαναθέρμανση, αποτελούν τους πιο ισχυρούς προγνωστικούς δείκτες. Βιοδείκτες, ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ), απεικόνιση και status epilepticus αποτελούν λιγότερο αξιόπιστους δείκτες και για

αυτό προτείνεται μόνο ο συνδυασμός τους. Η πολυπαραγοντική και έγκαιρη νευρολογική πρόγνωση μειώνει τον κίνδυνο των ψευδών προβλέψεων των ασθενών μετά από ΚΑ.

### Εισαγωγή

Παρά τις πρόσφατες εξελίξεις στην επείγουσα ιατρική και στην αναζωογόνηση, μόνο το 30% των θυμάτων της καρδιακής ανακοπής (ΚΑ) εξέρχεται από το νοσοκομείο έχοντας καλή νευρολογική κατάσταση [1]. Τα 2/3 των ασθενών που νοσηλεύονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας σε κωματώδη κατάσταση μετά από ΚΑ θα πεθάνουν από υποξαιμική-ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη, η οποία είναι η κύρια αιτία θανάτου 4-15 ημέρες μετά την ανακοπή, ενώ τα καρδιολογικά αίτια είναι κυρίως υπεύθυνα για τους θανάτους τις 3 πρώτες ημέρες [2,3]. Από αυτούς όμως τους θανάτους μόνο η μειονότητα οφείλεται σε μεγάλη εγκεφαλική βλάβη, ενώ η πλειονότητα οφείλεται στην απόφαση των θεραπόντων ιατρών να αποσύρουν τη θεραπεία διατήρησης της ζωής (withdrawal of life-sustaining treatment) μετά από αξιολόγηση δυσμενών προβλεπτικών παραγόντων[4]. Το ερώτημα λοιπόν που τίθεται είναι αν οι ιατροί ακολουθούν τις κατευθυντήριες οδηγίες. Οι τρέχουσες οδηγίες συνιστούν η νευρολογική

πρόγνωση να γίνεται στις 72 ώρες μετά την ΚΑ[4]. Ωστόσο, η απόσυρση της θεραπείας διατήρησης της ζωής φαίνεται να γίνεται συχνά από τους θεράποντες ιατρούς πριν τις 72 ώρες, με αποτέλεσμα να αυξάνεται το ποσοστό της θνητότητας στους επιζώντες από ΚΑ. Προσφατη μελέτη έδειξε ότι το 26% των ασθενών στους οποίους έγινε πρώιμα απόσυρση της θεραπείας, μπορούσε να έχει επιβιώσει και ότι το 64% αυτών των ασθενών θα μπορούσε να έχει καλή λειτουργική έκβαση. Επιπλέον, η απόσυρση της θεραπείας γινόταν συχνά εντός της πρώτης ημέρας από την αυτόματη ανάκτηση της κυκλοφορίας (AAK) [5].

Για να αποφευχθεί επομένως ο κίνδυνος των ψευδών προβλέψεων, απαιτείται έγκαιρη και ακριβής πρόγνωση. Θα πρέπει να γνωρίζουμε αφενός μεν ποια είναι τα δυσμενή προβλεπτικά σημεία, αφετέρου δε πότε θα πρέπει να τα αξιολογούμε. Το ιδανικό θα ήταν οι προγνωστικές εξετάσεις να έχουν 100% ειδικότητα ή 0% ψευδώς θετικά ευρήματα, δηλαδή ψευδώς θετική αξία 0% (False Positive Rate, FPR). Ως ψευδώς θετική αξία ορίζεται η σχέση μεταξύ του αριθμού των ασθενών με ψευδώς κακή πρόβλεψη προς τον αριθμό των ασθενών με καλή νευρολογική έκβαση. Ακόμα όμως και οι πιο ισχυροί προγνωστικοί παράγοντες δεν έχουν ειδικότητα 100%, με αποτέλεσμα οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες να δέχονται ότι μια εξέταση έχει ισχυρή δυσμενή προβλεπτική αξία όταν έχει FPR <5 % με στενά διαστήματα εμπιστοσύνης και να προτείνουν συνδυασμό παραγόντων προκειμένου να εκτιμηθεί η νευρολογική έκβαση των ασθενών [6,7].

### **Εγκεφαλική βλάβη μετά την ανακοπή**

Εγκεφαλική βλάβη επέρχεται μετά από κάθε κατάσταση με ακατάλληλη ή ανεπαρκή αιματική ροή στον εγκέφαλο για >5 λεπτά. Σε αυτές τις περιπτώσεις πυροδοτείται καταρράκτης βλαπτικών επιδράσεων, όπως εξάντληση της ενέργειας του ATP, ανεπάρκεια της αντλίας ιόντων, απελευθέρωση ελευθέρων ριζών και εξωκυττάρων παραγόντων, όπως το ασβέστιο. Οι πιο ευάλωτες περιοχές είναι ο εγκεφαλικός φλοιός, η παρεγκεφαλίδα, ο ιππόκαμπος και τα βασικά γάγγλια, ενώ το εγκεφαλικό στέλεχος, ο θάλαμος και ο υποθάλαμος να είναι λιγότερο ευάλωτες ζώνες [8,9].

Η εγκεφαλική βλάβη μπορεί να εκδηλώνεται με κώμα, σπασμούς, μυοκλονίες, ποικίλου βαθμού νευρογνωστική δυσπραγία ή ως εγκεφαλικός θάνατος. Είναι η κύρια αιτία θανάτου όταν η ΚΑ συμβαίνει εκτός νοσοκομείου (63% των περιπτώσεων) ενώ κατάγράφεται στο 23% των ΚΑ που συμβαίνουν εντός νοσοκομείου [2].

### **Κλίμακες εκτίμησης της νευρολογικής κατάστασης**

Για την εκτίμηση της νευρολογικής κατάστασης ενός θύματος ανακοπής έχουν προταθεί διάφορες κλίμακες όπως η Cerebral Performance Category (CPC), η Glasgow Outcome Scale, η τροποποιημένη Rankin Scale και άλλες [10]. Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη είναι η κλίμακα CPC (πίνακας 1), όπου το στάδιο 1 υποδηλώνει καθόλου ή μικρή αναπηρία, ενώ το στάδιο 5 αντιστοιχεί σε θάνατο. Κύριο μειονέκτημα της κλίμακας CPC είναι ότι εστιάζεται κυρίως στη νοητική

**Πίνακας 1. Κλίμακα Cerebral Performance Category (CPC)**

Στάδιο CPC	Ανικανότητα	Συνειδητός	Ανεξάρτητος	Χαρακτηριστικά
1	Όχι ή μικρή	Ναι	Ναι	Φυσιολογική εγκεφαλική λειτουργία (ίσως ήπια δυσφασία), μπορεί να ζήσει μια φυσιολογική ζωή.
2	Ήπια	Ναι	Ναι	Εγκεφαλική δυσλειτουργία αλλά ικανοποιητική λειτουργικότητα για ανεξάρτητες δραστηριότητες καθημερινής
3	Σοβαρή	Όχι	Όχι	Σοβαρή αναπηρία, περιορισμένη γνωστική λειτουργία, ανικανότητα να ζήσει ανεξάρτητος.
4	Αναίσθητος	Όχι	Όχι	Κώμα
5	Νεκρός	-	-	Εγκεφαλικός θάνατος

λειτουργία δίνοντας λιγότερες πληροφορίες για τις σωματικές λειτουργίες, τη δραστηριότητα και τη συμμετοχή. Οι πρόσφατες Utstein κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν την κλίμακα CPC 3-5 ως δείκτη πτωχής νευρο-

λογικής έκβασης μετά από εξωνοσο-κομειακή ΚΑ, ενώ θα πρέπει να γνωρίζουμε ότι και η χρονική περίοδος που γίνεται η νευρολογική εκτίμηση μπορεί να επηρεάσει την κατάταξη, αφού η νευρολογική κατάσταση μπορεί

**Πίνακας 2. Εκτίμηση νευρολογικής πρόγνωσης μετά ΚΑ**

Εξετάσεις	Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες
<b>Κλινική εξέταση</b>	Αμφοτερόπλευρη απουσία για χρονικό διάστημα $\geq 72$ h από την ΚΑ <ul style="list-style-type: none"> <li>- του αντανακλαστικού της κόρης στο φώς<sup>1</sup> και</li> <li>- του κερατοειδούς<sup>1</sup></li> </ul> Πρώιμο ( $\leq 48$ ώρες μετά την ΚΑ) status epilepticus.
<b>Νευρο-ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες</b>	A. Σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά (SSEPs) <ul style="list-style-type: none"> <li>- αμφοτερόπλευρη απουσία του κύματος N<sub>2</sub>O SSEP για χρονικό διάστημα <math>\geq 72</math> ώρες από την ΚΑ ή μετά την επαναθέρμανση<sup>1</sup></li> </ul> B. Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα <ul style="list-style-type: none"> <li>- καοήθεις καταγραφές status epilepticus, burst suppression μετά επαναθέρμανση</li> </ul>
<b>Βιοδείκτες</b>	Ειδική Νευρωνική Ενολάση 48-72 ώρες μετά την ΚΑ
<b>Απεικονιστικές εξετάσεις</b>	A. Αξονική τομογραφία εγκεφάλου <ul style="list-style-type: none"> <li>- εγκεφαλικό οίδημα,</li> <li>- αναστροφή των πυκνοτήτων φαιάς ουσίας/λευκής ουσίας</li> </ul> B. Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου <ul style="list-style-type: none"> <li>- διάχυτη ισχαιμική βλάβη 2-5 ημέρες μετά την ΚΑ.</li> </ul>

ΚΑ: καρδιακή ανακοπή,<sup>1</sup>οι πιο αξιόπιστοι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες

να βελτιώνεται έως και 6 μήνες από την ανακοπή [11,12]. Παρότι η νευρολογική κατάσταση δεν αντικατοπτρίζει άμεσα τη συνολική λειτουργική κατάσταση του θύματος μετά την ΚΑ, παραμένει ένας από τους πιο καθοριστικούς παράγοντες αυτής. Ο απώτερος στόχος της ανάνηψης είναι η διατήρηση της προ-ανακοπής ποιότητας της ζωής [13]?

### **Πως εκτιμούμε ένα κακό νευρολογικό αποτέλεσμα;**

Στην εκτίμηση της νευρολογικής πρόγνωσης μας βοηθούν: i. η κλινική εξέταση, ii. οι νευροηλεκτροφυσιολογικές μελέτες, iii. οι βιοδείκτες και iv. εξετάσεις απεικόνισης του εγκεφάλου (πίνακας 2).

#### ***i. Κλινική εξέταση***

Η καθημερινή κλινική νευρολογική εξέταση αποτελεί τη βάση για την πρόγνωση. Σύμφωνα με τις ERC-ESICM 2015 κατευθυντήριες οδηγίες, από τα πιο αξιόπιστα δυσμενή κλινικά νευρολογικά σημεία είναι η αμφοτερόπλευρη απουσία των αντανακλαστικών της κόρης και/ή του κερατοειδούς στο φως για χρονικό διάστημα  $\geq 72h$  από την ΑΑΚ [6,7]. Το αντανακλαστικό της κόρης στο φως έχει ελαφρώς υψηλότερη ειδικότητα (FPR < 5%, με στενά διαστήματα εμπιστοσύνης) από το αντανακλαστικό του κερατοειδούς, πιθανώς γιατί το τελευταίο επηρεάζεται περισσότερο από τα κατασταλτικά φάρμακα ή τους νευρομυϊκούς αποκλειστές [6,14].

Οι μυοκλονίες είναι πιο ασθενές αρνητικό προβλεπτικό σημείο και συστήνεται η αξιολόγηση τους μόνο σε συνδυασμό με άλλους δεί-

κτες, κυρίως με το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα [15]. Από τις μυοκλονίες μόνο το πρώιμο ( $\leq 48$  ώρες μετά την ΚΑ) status epilepticus, που ορίζεται ως συνεχείς και γενικευμένες μυοκλονίες οι οποίες διαρκούν  $\geq 30$  λεπτά, σχετίζεται σχεδόν πάντα με πτωχή έκβαση [7].

Η απουσία του αιθουσοοφθαλμικού αντανακλαστικού  $\geq 24h$  και η κινητική απάντηση με βαθμό  $\leq 2$  σύμφωνα με την κλίμακα Γλασκώβης (Glasgow Coma Scale) είναι λιγότερο αξιόπιστα. Η κινητική απάντηση  $\leq 2$  κατά GCS, λόγω του ότι έχει χαμηλή ειδικότητα αλλά υψηλή ευαισθησία (70-80%), μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να εντοπιστούν ποιοι από τους ασθενείς που έχουν πιο σοβαρή Υποξαιμική-Ισχαιμική Εγκεφαλική Βλάβη [16].

Πολύ σημαντικό επίσης είναι να γνωρίζουμε, ότι η κλινική εξέταση επηρεάζεται από τη θερμοκρασία του σώματος και τη χορήγηση κατάσταλτικών ή νευρομυϊκών αποκλειστών [6]. Με βάση τα παραπάνω οι κατευθυντήριες οδηγίες American Heart Association 2015 συστήνουν η κλινική εξέταση να γίνεται [17]:

- 72 ώρες μετά την καρδιακή ανακοπή, σε ασθενείς που δεν αντιμετωπίζονται με θεραπευτική υποθερμία (targeted temperature management), αλλά το διάστημα αυτό μπορεί να είναι ακόμη μεγαλύτερο, εάν υπάρχει υπολειμματική επίδραση της καταστολής ή της παράλυσης, η οποία αλλοιώνει την κλινική εξέταση. (Class I, LOEB-NR)

- έως και 72 ώρες μετά την επιστροφή στην νορμοθερμία, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπευτική υποθερμία. (Class IIb, LOEC-EO)

Επίσης όλοι οι ασθενείς που καταλήγουν σε εγκεφαλικό θάνατο ή σε κυκλοφορικό θανάτου μετά την αρχική ΚΑ θα πρέπει να θεωρούνται εν δυνάμει δωρητές οργάνων. (*Class I, LOE B-NR*)

### **ii. Νευρο-ηλεκτροφυσιολογικές μέθοδοι**

Ο νευρο-ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος γίνεται:  
Α. με τα σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά και Β. με το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα.

#### *A. Σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά (short-latency somatosensory evoked potentials, SSEPs)*

Στα σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά καταγράφεται η απάντηση του σωματοαισθητικού φλοιού  $20 \pm 2$  msec μετά τον ερεθισμό του μέσου νεύρου. Αμφοτερόπλευρη απουσία του κύματος N<sub>20</sub> SSEP 72 ώρες μετά την ΑΑΚ ή μετά την επαναθέρμανση, προβλέπει με ακρίβεια πτωχή έκβαση και θεωρείται ένας από τους πιο αξιόπιστους δυσμενείς δείκτες (FPR 0.4%) σύμφωνα με τις ERC-ESICM 2015 κατευθυντήριες οδηγίες [7]. Θα πρέπει να γνωρίζουμε ότι τα εν λόγω δυναμικά δεν επηρεάζονται από την μέτρια καταστολή ή από μεταβολικές διαταραχές, είναι παρόντα ακόμα και σε επίπεδο καταστολής που προκαλεί ισοηλεκτρική γραμμή στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, η ευαισθησία τους σπάνια ξεπερνά το 50%, ενώ για την ερμηνεία τους απαιτείται εκπαίδευση και εμπειρία.

#### *B. Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEΓ)*

Λόγω του ότι δεν υπάρχει συμφωνία από τους ειδικούς όσον αφορά την ταξινόμηση και την προγνωστική αξία των διαφόρων καταγραφών στο ΗΕΓ, οι κατευθυντήριες οδηγίες ERC-

ESICM 2015 προτείνουν ότι για την νευρολογική αξιολόγηση των ασθενών μετά από ΚΑ, να λαμβάνονται υπόψη οι κακοήθεις καταγραφές στο ΗΕΓ μόνο σε συνδυασμό με άλλους προγνωστικούς δείκτες [7]. Ως κακοήθεις καταγραφές θεωρούνται προς το παρόν το status epilepticus και επίμονη burst suppression μετά επαναθέρμανση, με ειδικότητα 100% και ευαισθησία 50% ως προς την πρόγνωση δυσμενούς έκβασης.

Αξιόπιστοι δυσμενείς προγνωστικοί δείκτες φαίνεται να είναι και νεότερες μέθοδοι όπως, η μέθοδος συνεχούς ηλεκτροεγκεφαλογραφικής παρακολούθησης (amplitude-integrated electroencephalography, aEEG) με 93.5-100% ειδικότητα, και ο διφασικός δείκτης της δραστηριότητας του εγκεφάλου (bispectral index, BIS) που παρακολουθεί το βάθος της αναισθησίας με 0 (0-6)% FPR [18,19].

### **iii. Βιοδείκτες**

Οι βιοδείκτες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως προγνωστικοί δείκτες πάντα σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες. Η ειδική νευρωνική ενολάση (Neuron specific enolase, NSE) είναι μια πρωτεΐνη που ελευθερώνεται μετά από βλάβη των νευρώνων και είναι ο πιο ευρέως διαθέσιμος και καλύτερα τεκμηριωμένος βιοδείκτης αρνητικής πρόγνωσης (<5% FPR) 24-72 ώρες από την ΚΑ [4,20].

Παρότι οι συγκεντρώσεις των βιοδεικτών είναι απίθανο να επηρεαστούν από τα κατασταλτικά φάρμακα και ως εκ τούτου αποφεύγονται ψευδώς δυσμενή αποτελέσματα, ένα από τα σημαντικότερα μειονεκτήματα τους είναι ότι δεν είναι δυνατόν να οριστεί ένα κατώτερο



όριο που να μπορεί να προγνώσει πτωχή έκβαση, αφού οι τιμές του αίματος ενός βιοδείκτη είναι συνεχείς μεταβλητές που διαφέρουν ανάλογα με το χρόνο της μέτρησης, αντικατοπτρίζοντας την κινητική του μετά την απελευθέρωσή του στο αίμα. Επίσης υπάρχει μεταβλητότητα στις τιμές των βιοδεικτών ανάλογα με την τεχνική που χρησιμοποιείται.

Ειδικότερα, όσον αφορά στην ειδική νευρωνική ενολάση οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές δεν προτείνουν κάποιο συγκεκριμένο κατώτατο όριο, ενώ συνιστούν να γίνεται δειγματοληψία σε πολλαπλά χρονικά σημεία (24,48 και 72 ώρες), προκειμένου να εκτιμηθεί η αναπαραγωγιμότητα και να μειωθεί ο κίνδυνος ενός ψευδούς αποτελέσματος. Στη μεγαλύτερη μελέτη που διεξήχθη σε επιζώντες από ΚΑ σε κώμα, τιμές ειδικής νευρωνικής ενολάσης 61, 46, και 35 ng / ml στις 24, 48 και 72 ώρες αντίστοιχα από την ΑΑΚ, αντιστοιχούσαν σε ψευδώς θετικό ποσοστό <5%[7]. Επιπλέον πρόβλημα αποτελεί η χαμηλή διαθεσιμότητα της εξέτασης στα περισσότερα εργαστήρια.

Άλλοι υποσχόμενοι βιοδείκτες είναι η πρωτεΐνη tau και το microRNA 124-3p [21-22].

#### ***iv. Απεικονιστικές εξετάσεις του εγκεφάλου***

Η απεικόνιση του εγκεφάλου περιλαμβάνει την αξονική και μαγνητική τομογραφία, την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (positron emission tomography, PET) και την τομογραφία εκπομπής μονού φωτονίου (single photon emission computed tomography, SPECT).

#### ***A. Αξονική τομογραφία εγκεφάλου***

Η αξονική τομογραφία συνήθως εκτελείται νωρίς στην εισαγωγή για να αποκλείσει ότι η ανακοπή ήταν εγκεφαλικής αιτιολογίας (π.χ. ενδοεγκεφαλική αιμορραγία) αλλά πρακτικά δεν είναι χρήσιμη για την πρόγνωση μέχρι αρκετές ημέρες μετά την ΚΑ, δεδομένου του ότι η εμφάνιση των υποξαιμικών/ισχαιμικών αλλαγών τυπικά καθυστερεί να εμφανιστεί μέχρι και τρεις ημέρες [4].

Το κύριο εύρημα στην αξονική τομογραφία είναι το εγκεφαλικό οίδημα που εμφανίζεται ως αναστροφή των πυκνοτήτων φαιάς ουσίας/-λευκής ουσίας (greymatter / whitematter, GM / WM), λόγω μειωμένης πυκνότητας της φαιάς ουσίας. Ο λόγος (GWR) μεταξύ των πυκνοτήτων της φαιάς/λευκής ουσίας προτείνεται από την American Heart Association 2015 να χρησιμοποιείται ως δείκτης πτωχής νευρολογικής έκβασης [17]. Ωστόσο, μια πρόσφατη προοπτική πολυκεντρική μελέτη που συμπεριλάμβανε 512 ασθενείς, ανέφερε ότι η GWR που αξιολογήθηκε με αξονική τομογραφία εντός 2 ωρών μετά την ΑΑΚ, δεν ήταν ανεξάρτητος προβλεπτικός παράγοντας δυσμενούς νευρολογικής πορείας [23]. Το αποτέλεσμα αυτό δείχνει ότι ο χρόνος των 2 ωρών μετά την ΚΑ πιθανόν να μην είναι επαρκής για το σχηματισμό εγκεφαλικού οιδήματος και αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης. Εντούτοις, η συγκριτική αξιολόγηση του GWR σε επαναλαμβανόμενες αξονικές τομογραφίες μπορεί να δώσει επιπρόσθετες προγνωστικές πληροφορίες. Επιπλέον, αυτή η μέθοδος έχει χαμηλή ευαισθησία και σημαντική απόκλιση

ανάλογα με την εμπειρία του ιατρού που κάνει τη διάγνωση [24]. Δεν υπάρχει επί του παρόντος συμφωνία για το ποιά είναι η βέλτιστη τεχνική για τη μέτρηση του GWR ούτε για το χρονικό διάστημα που πρέπει να γίνεται η αξονική τομογραφία ώστε να αποτελεί αξιόπιστο προγνωστικό νευρολογικό δείκτη, αν και στις περισσότερες μελέτες το διάστημα ήταν λιγότερο από 24 ώρες μετά από ΚΑ.

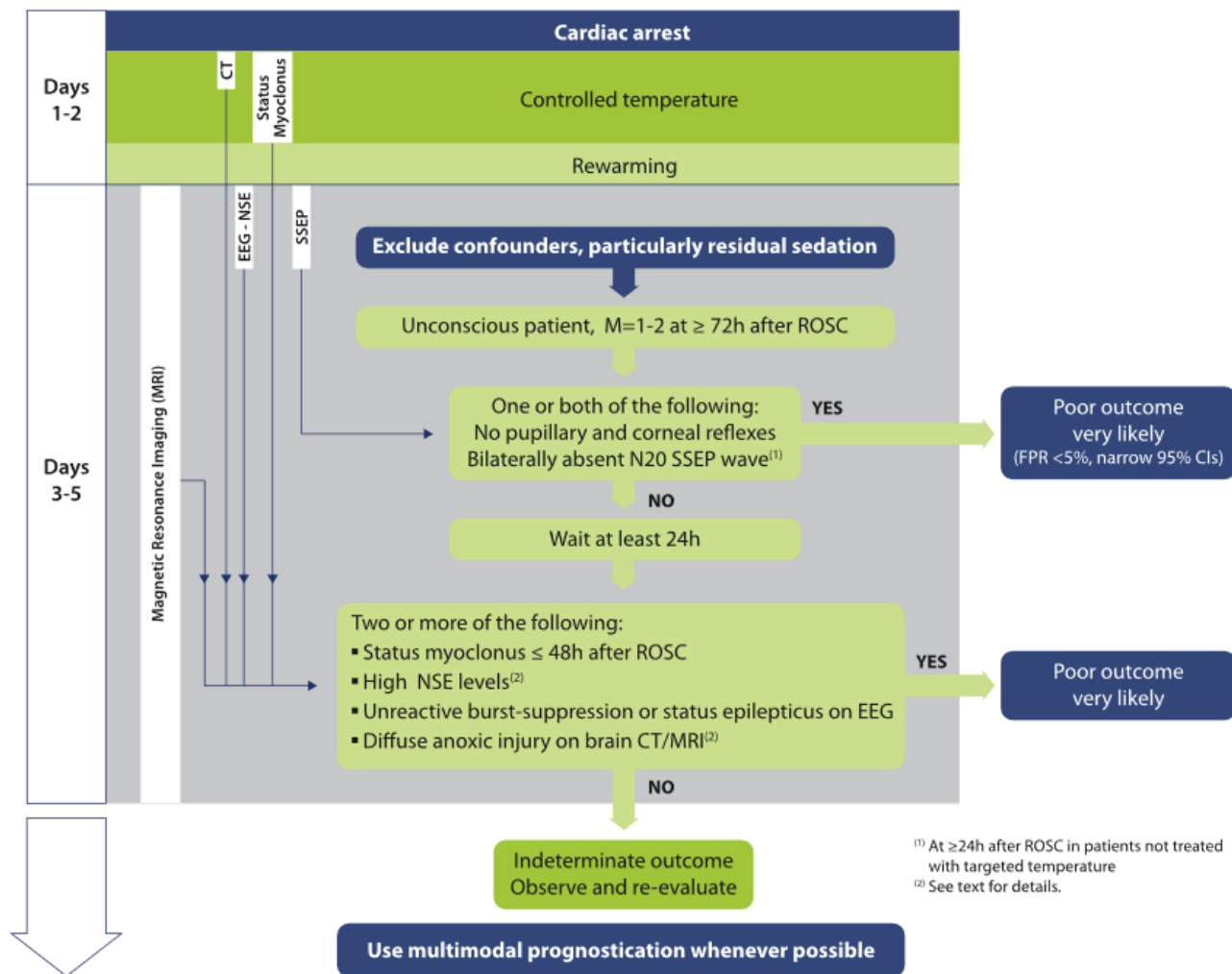
### *B. Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου*

Παρόλο που η μαγνητική τομογραφία, και ιδιαίτερα η απεικόνιση με διάχυση, είναι πολύ πιο ευαίσθητη από την αξονική τομογραφία για την ανίχνευση οξείας ισχαιμίας, μπορεί να είναι φυσιολογική κατά τις πρώτες 1-2 ημέρες μετά την ΚΑ. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, βασιζόμενες σε παλαιότερες μελέτες, προτείνουν τη διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου 2-5 ημέρες μετά την ΚΑ [7]. Ωστόσο, πρόσφατες εργασίες έδειξαν ότι η μαγνητική τομογραφία μπορεί να προβλέψει τη νευρολογική έκβαση ακόμα και 3 ώρες μετά την ΚΑ [25,26]. Η μαγνητική τομογραφία μας έχει βοηθήσει να κατανοήσουμε την αλληλουχία των δομικών βλαβών που γίνονται στον εγκέφαλο. Ο χρονισμός των μεταβολών στη μαγνητική απεικόνιση αντανακλά το πρότυπο της διαδοχικής βλάβης που παρατηρείται σε δομική βάση [27]. Στις πρώτες 24 έως 48 ώρες μετά την ΚΑ, οι μεταβολές λόγω διάχυσης, είναι πιο έντονες στα βασικά γάγγλια και την παρεγκεφαλίδα, αντανακλώντας τον υψηλό μεταβολικό ρυθμό τους και την ευαισθησία τους στον πρώιμο τραυματισμό. Μετά από 3 έως 5 ημέρες, η συμμετοχή του εγκεφαλικού

φλοιού είναι πιο εμφανής, ιδιαίτερα στους βρεγματικούς και ινιακούς φλοιούς. Στις 10 έως 14 ημέρες μετά την ΚΑ, παθολογικά ευρήματα στη λευκή ουσία αντανακλούν μεταβολές λόγω διάχυσης, ενώ οι προηγούμενες μεταβολές καθίστανται πιο εμφανείς στις ακολουθίες αποκατάστασης αναστροφής καταστολής σήματος υγρών, αντανακλώντας πιο μόνιμο τραυματισμό. Τέλος προτείνεται οι μελέτες νευροαπεικόνισης να πραγματοποιούνται αρκετές φορές κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του ασθενούς για την παρακολούθηση της εξέλιξης της εγκεφαλικής βλάβης. Το PET και το SPECT μπορεί να είναι χρήσιμες για την αξιολόγηση των ασθενών σε χρόνιες καταστάσεις αλλά συνήθως δεν είναι χρήσιμες ή εφικτές στην οξεία φάση.

### **Προγνωστικός Αλγόριθμος ERC-ESICM 2015 (εικόνα 1)**

Λόγω του ότι η πλειονότητα των μελετών νευρολογικής πρόγνωσης μετά από ΚΑ έχουν χαμηλή ποιότητα αποδεικτικών στοιχείων (low quality of evidence), τα λάθη είναι πολύ πιθανά. Αυτό οδήγησε τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες ERC-ESICM να προτείνουν ένα πολύ-παραγοντικό αλγόριθμο ο οποίος συνδυάζει τα αποτελέσματα της κλινικής εξέτασης με αυτά της ηλεκτροφυσιολογίας, των βιοδεικτών και της απεικόνισης [7]. Ωστόσο, η προσέγγιση αυτή βασίζεται στη γνώμη των ειδικών και θα χρειαστούν προοπτικές μελέτες στο μέλλον για να επιβεβαιωθεί αν αυτός ο αλγόριθμος μπορεί να αυξήσει την ειδικότητα χωρίς να μειώσει σημαντικά την ευαισθησία.



Εικόνα 1. Προγνωστικός Αλγόριθμος ERC-ESICM 2015 (7)

Ο προγνωστικός αλγόριθμος αφορά τους ασθενείς που παραμένουν σε κωματώδη κατάσταση, με απουσία οποιασδήποτε κινητικής απάντησης ή εμφάνιση έκτασης (απεγκεφαλισμός) στον πόνο για χρονικό διάστημα  $\geq 72$  ώρες μετά την ΚΑ. Πριν από την προγνωστική εκτίμηση, θα πρέπει να αποκλειστούν παράγοντες που μπορούν να δημιουργήσουν σύγχυση και να επηρεάσουν το αποτέλεσμα όπως, καταστολή, νευρομυϊκοί αποκλειστές, υποθερμία, σοβαρή υπόταση και μεταβολικές ή αναπνευστικές διαταραχές.

Πρώτα ελέγχεται η παρουσία των πιο αξιόπιστων δεικτών (με FPR <5% για την πρόβλεψη κακής έκβασης, με περιορισμένα διαστήματα εμπιστοσύνης, που έχουν τεκμηριωθεί σε περισσότερες από 5 μελέτες, από τουλάχιστον τρεις διαφορετικές ομάδες ερευνητών) που είναι η αμφοτερόπλευρη απουσία των ανακλαστικών της κόρης για διάστημα  $\geq 72$  ωρών μετά από την ΚΑ και/ή η αμφοτερόπλευρη απουσία του N<sub>2</sub>O SSEP κύματος 72 ώρες μετά την ΑΑΚ ή μετά την επαναθέρμανση.



Εάν δεν υπάρχει κανένα από αυτά τα σημεία, εξετάζονται λιγότεροι ισχυροί προγνωστικοί δείκτες με ευρύτερα διαστήματα εμπιστοσύνης όπως: η εμφάνιση πρώιμων μυοκλονιών ( $\leq 48$  ώρες) τύπου status epilepticus, αυξημένες τιμές NSE σε 48-72 ώρες μετά από ΑΑΚ, κακοήθεις καταγραφές στο ΗΕΓ (burst suppression, status epilepticus) μετά την αναθέρμανση και η παρουσία διάχυτης ισχαιμικής βλάβης στην αξονική τομογραφία ή στην μαγνητική τομογραφία 2-5 ημέρες μετά την ΚΑ. Εάν δύο τουλάχιστον από αυτούς τους προγνωστικούς δείκτες είναι παρόντες τότε η έκβαση είναι πολύ πιθανόν να είναι κακή. Εάν κανένα από αυτά τα κριτήρια δεν είναι παρών ή εάν τα αποτελέσματα τους είναι αντιφατικά, τότε δεν μπορεί να γίνει πρόβλεψη, συνεχίζεται η θεραπεία και ο ασθενής επανεξετάζεται καθημερινά. Σε 15-30% των ασθενών με καλή πρόγνωση, η αφύπνιση γίνεται μεταξύ 48 ωρών και 10-12 ημερών μετά τη διακοπή της καταστολής. Ηλικιωμένοι ασθενείς και ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, συχνά αφυπνίζονται σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

## Συμπέρασμα

Τα 2/3 των ασθενών που νοσηλεύονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας σε κωματώδη κατάσταση μετά από ΚΑ θα πεθάνουν από υποξαιμική-ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη. Οι τρέχουσες οδηγίες συνιστούν η νευρολογική πρόγνωση να γίνεται στις 72 ώρες μετά την ΚΑ. Η πλειονότητα των μελετών νευρολογικής πρόγνωσης έχουν χαμηλή ποιότητα απόδεικτικών στοιχείων, τα λάθη είναι πολύ πιθανά και αυτό οδήγησε τις τρέχουσες κατευ-

θυντήριες γραμμές ERC-ESICM να προτείνουν ένα πολυπαραγοντικό προγνωστικό αλγόριθμο ο οποίος συνδυάζει τα αποτελέσματα της κλινικής εξέτασης με αυτά της ηλεκτροφυσιολογίας, των βιοδεικτών και της απεικόνισης του εγκεφάλου. Πριν από την εκτίμηση, θα πρέπει να αποκλειστούν παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν το αποτέλεσμα. Η αμφοτερόπλευρη απουσία των ανακλαστικών της κόρης για διάστημα  $\geq 72$  ωρών μετά από την ΚΑ και/ή η αμφοτερόπλευρη απουσία του N<sub>2</sub>O SSEP κύματος 72 ώρες μετά την ΑΑΚ ή μετά την επαναθέρμανση, αποτελούν τους πιο ισχυρούς προγνωστικούς δείκτες. Βιοδείκτες, ΗΕΓ, απεικόνιση και status epilepticus αποτελούν λιγότερο αξιόπιστους δείκτες και για αυτό προτείνεται μόνο ο συνδυασμός τους. Η πολυπαραγοντική και έγκαιρη νευρολογική πρόγνωση μειώνει τον κίνδυνο των ψευδών προβλέψεων και τη θνητότητα των ασθενών μετά από ΚΑ.

## Βιβλιογραφία

1. Zandbergen EG, de Haan RJ, Reitsma JB, Hijdra A. Survival and recovery of consciousness in anoxic-ischemic coma after cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med.* 2003;29:1911–1915.
2. Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med.* 2004;30:2126–8.
3. Dragancea I, Rundgren M, Englund E, Friberg H, Cronberg T. The influence of induced hypothermia and delayed prognostication on

the mode of death after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013;84:337–42.

Geocadin RG, Callaway CW, Fink EL, Golan E, Greer DM, Ko NU, et al. Standards for Studies of Neurological Prognostication in Comatose Survivors of Cardiac Arrest: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;140:e517–e542.

4. Elmer J, Torres C, Aufderheide TP, Austin MA, Callaway CW, Golan E, et al. Association of early withdrawal of life-sustaining therapy for perceived neurological prognosis with mortality after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2016;102:127-35.

5. Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F, Cronberg T, Friberg H, Hoedemaekers C, et al. Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: an advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Resuscitation*. 2014;85:1779–89.

6. Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moolaert VR, Deakin CD, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation*. 2015;95:202–22.

7. Geocadin RG, Koenig MA, Jia X, Stevens RD, Peberdy MA. Management of brain injury after resuscitation from cardiac arrest. *Neurol Clin*. 2008;26:487-506

8. Sekhon MS, Ainslie PN, Griesdale DE. Clinical pathophysiology of hypoxic ischemic

brain injury after cardiac arrest: a "two-hit" model. *Crit Care*. 2017 Apr 13;21(1):90.

9. Rittenberger JC, Raina K, Holm MB, Kim YJ, Callaway CW. Association between Cerebral Performance Category, Modified Rankin Scale, and discharge disposition after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2011;82:1036–40.

10. Perkins GD, Jacobs IG, Nadkarni VM, Berg RA, Bhanji F, Biarent D, et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update of the Utstein Resuscitation Registry Templates for Out-of-Hospital Cardiac Arrest: a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia); and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. *Circulation*. 2015;132:1286-300.

11. Tong JT, Eyngorn I, Mlynash M, Albers GW, Hirsch KG. Functional neurologic outcomes change over the first 6 months after cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2016;44:e1202–7.

12. Haywood K, Whitehead L, Nadkarni V, Beesems S, Bottinger BW, Brooks A, et al. Core Outcome Set for Cardiac Arrest (COSCA) in adults: An Advisory Statement From the International Liaison Committee on

Resuscitation. *Circulation*. 2018;137:e783-e801.

13. Sandroni C, Cavallaro F, Callaway CW, Sanna T, D'Arrigo S, Kuiper M, et al. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Part 1: patients not treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2013;84:1310-23.

14. English WA, Giffin NJ, Nolan JP. Myoclonus after cardiac arrest: pitfalls in diagnosis and prognosis. *Anaesthesia*. 2009;64:908-11.

15. Sandroni C, Cavallaro F, Callaway CW, D'Arrigo S, Sanna T, Kuiper MA, et al. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Part 2: patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2013;84:1324-38.

16. Callaway CW, Donnino MW, Fink EL, Geocadin RG, Golan E, Kern KB, et al. Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015 Nov 3;132(18 Suppl 2):S465-82. *Circulation*. 2015;132:S465-82.

17. Oh SH, Park KN, Shon YM, Kim YM, Kim HJ, Youn CS, et al. Continuous amplitude-integrated electroencephalographic monitoring is a useful prognostic tool for hypothermia-treated cardiac arrest patients. *Circulation*. 2015;132:1094-103.

18. Eertmans W, Genbrugge C, Haesevoets G, Dens J, Boer W, Jans F, et al. Recorded time

periods of bispectral index values equal to zero predict neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care*. 2017;21:221.

19. Stammet P, Collignon O, Hassager C, Wise MP, Hovdenes J, Aneman A, et al. Investigators. Neuron-Specific Enolase as a Predictor of Death or Poor Neurological Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest and Targeted Temperature Management at 33 degrees C and 36 degrees C. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(19):2104-2114.

20. Mattsson N, Zetterberg H, Nielsen N, Blennow K, Dankiewicz J, Friberg H, et al. Serum tau and neurological outcome in cardiac arrest. *Ann Neurol*. 2017;82:665-75.

21. Devaux Y, Dankiewicz J, Salgado-Somoza A, Stammet P, Collignon O, Gilje P, et al. Association of Circulating MicroRNA-124-3p Levels with Outcomes after Out-of-Hospital Cardiac Arrest: a substudy of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1:305-13.

22. Hong JY, Lee DH, Oh JH, Lee SH, Choi YH, Kim SH, et al; Korean Hypothermia Network Investigators. Grey-white matter ratio measured using early unenhanced brain computed tomography shows no correlation with neurological outcomes in patients undergoing targeted temperature management after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2019;140:161-169.

23. You Y, Park J, Min J, Yoo I, Jeong W, Cho Y, et al. Relationship between time related serum albumin concentration, optic nerve sheath diameter, cerebrospinal fluid pressure,

and neurological prognosis in cardiac arrest survivors. *Resuscitation*. 2018;131:42-47.

24. Jeon CH, Park JS, Lee JH, Kim H, Kim SC, Park KH, et al. Comparison of brain computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging to predict early neurologic outcome before target temperature management comatose cardiac arrest survivors. *Resuscitation*. 2017;118:21-6.

25. Park JS, Lee SW, Kim H, Min JH, Kang JH, Yi KS, Park KH, et al. Efficacy of diffusion-

weighted magnetic resonance imaging performed before therapeutic hypothermia in predicting clinical outcome in comatose cardiopulmonary arrest survivors. *Resuscitation*. 2015;88:132-7.

26. Oren NC, Chang E, Yang CW, Lee SK. Brain Diffusion Imaging Findings May Predict Clinical Outcome after Cardiac Arrest. *J Neuroimaging*. 2019;29:540-547.

**Υπεύθυνος Επικοινωνίας:** Μαρία Σ. Μπόνου  
Καρδιολογικό τμήμα, ΓΝΑ Λαϊκό  
Αγίου Θωμά 17, ΤΚ 11527  
Γουδί, Αθήνα, Ελλάδα  
Τηλ: +306972423906  
e-mail: bonou.maria@yahoo.com