

Richtlijn

Prognose van Post-Anoxisch

Coma

Richtlijnwerkgroep Post-anoxisch coma

Richtlijn 2011

Organisatie

Nederlandse Vereniging voor Neurologie

Nederlandse Vereniging voor Intensive Care

Samenstelling werkgroep

- Dr. E.G.J. Zandbergen, neuroloog, voorzitter
- Prof. dr. J.G. van Dijk, neuroloog-klinisch neurofysioloog
- Dr. C. Hoedemaekers, internist-intensivist
- Dr. J. Horn, neuroloog-intensivist
- Dr. A. Hijdra, neuroloog
- Dr. M.A. Kuiper, neuroloog-intensivist
- Dr. J. van der Naalt, neuroloog-intensivist
- Prof. dr. D.F. Zandstra, anaesthesioloog-intensivist

Inhoudsopgave

1. Stroomdiagram
2. Inleiding
3. Doel
4. Vraagstelling
5. Methodologie en classificatie literatuur
6. Neurologisch onderzoek
7. Klinisch neurofysiologisch onderzoek
8. Biochemisch onderzoek
9. Beeldvormend onderzoek
10. Plaats van de verschillende voorspellers
11. Adviezen voor het behandelingsbeleid
12. Slotopmerking
13. Literatuur

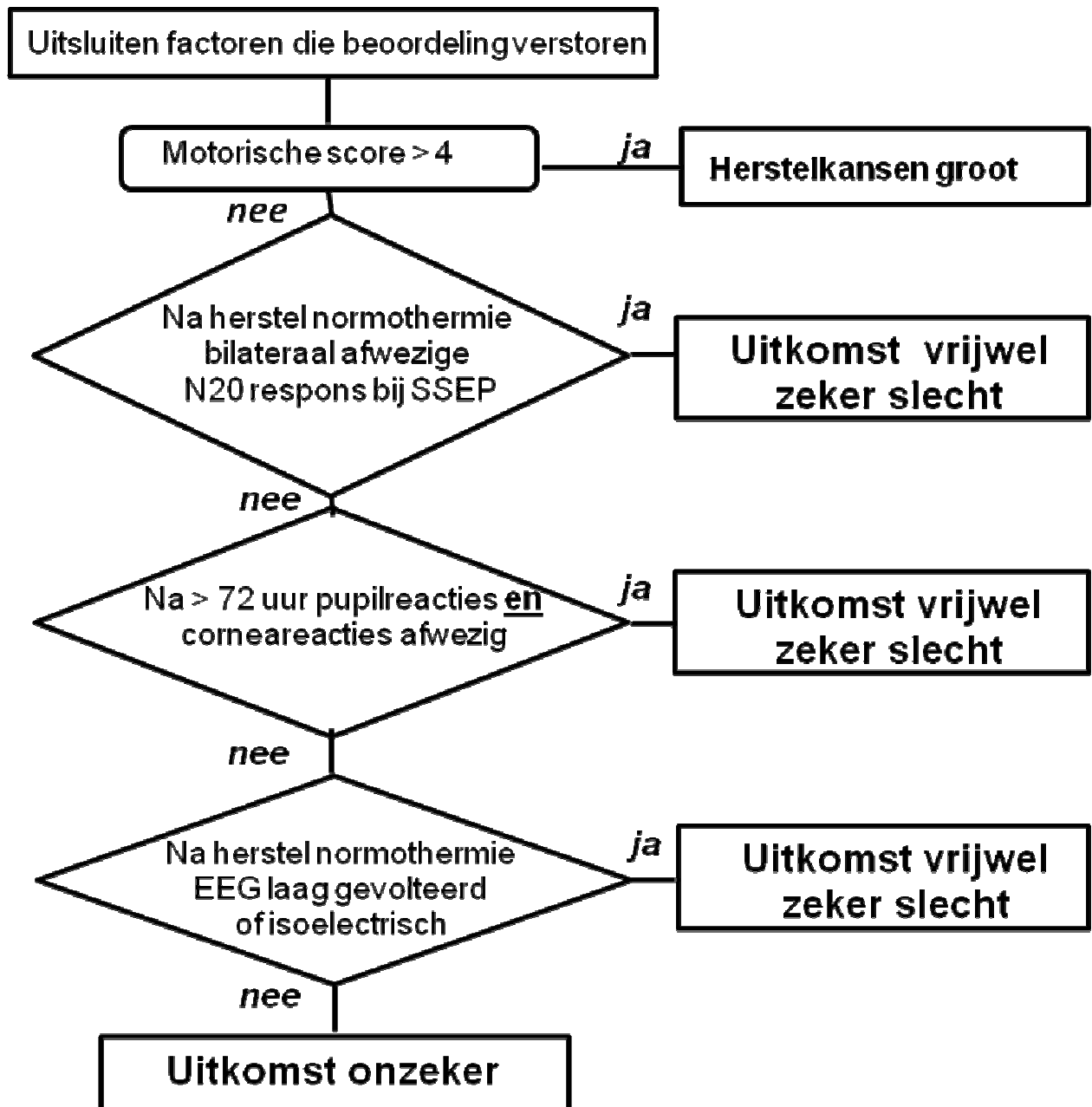
Bijlage 1: methodologische verantwoording

Bijlage 2: neurologische uitkomstmaten

Bijlage 3: aanbevelingen voor SSEP-registratie

1 Stroomdiagrammen

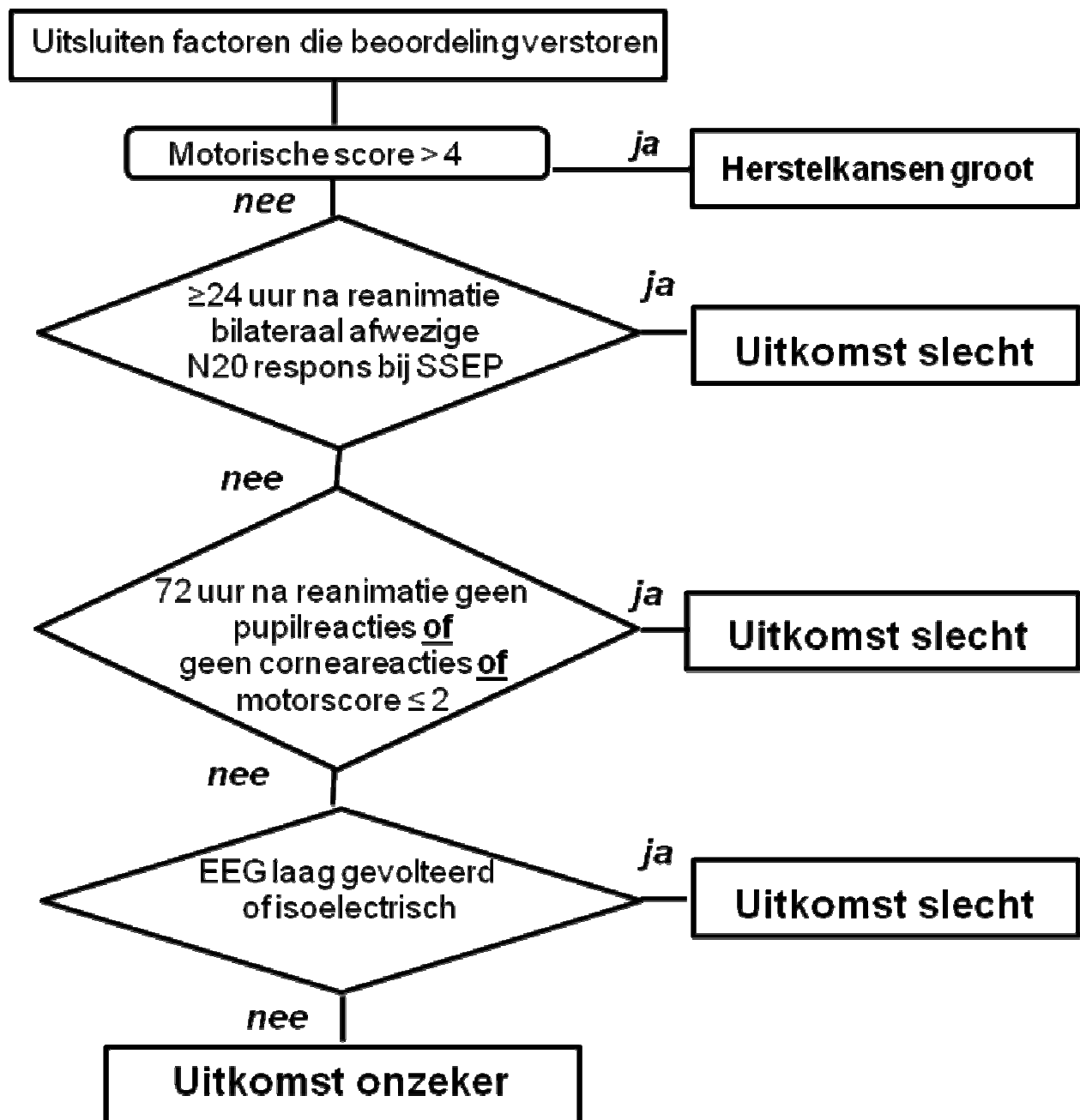
A. patiënten die zijn behandeld met hypothermie



Verstorende factoren (voor neurologisch onderzoek en EEG):

- centrale lichaamstemperatuur $\leq 32^{\circ}\text{C}$
- intoxicaties (waaronder sedatie)
- hypotensie
- blokkade van de neuromusculaire overgang
- ernstige biochemische of metabole stoornis

B. Patiënten die niet zijn behandeld met hypothermie



Verstorende factoren (voor neurologisch onderzoek en EEG):

- centrale lichaamstemperatuur $\leq 32^{\circ}\text{C}$
- intoxicaties (waaronder sedatie)
- hypotensie
- blokkade van de neuromusculaire overgang
- ernstige biochemische of metabole stoornis

2 Inleiding

Een post-anoxisch coma is een frequent voorkomend probleem. Het coma wordt veroorzaakt door globale anoxie of ischemie van de hersenen, met tijdelijk functieverlies of (vaker) blijvende cerebrale schade als gevolg. De meest voorkomende oorzaak is een circulatiestilstand. Andere oorzaken zijn onder andere ernstige en langdurige hypotensie of hypoxemie, veroorzaakt door respiratoire insufficiëntie, bijna-verdrinking en verhangings. Over het algemeen is de prognose somber: circa 70% van deze patiënten komt niet meer bij bewustzijn. In 2002 bleek uit twee klinische trials dat behandeling met hypothermie een absolute toename van een gunstige uitkomst kon bewerkstelligen van ongeveer 15%.^{1,2} Behandeling met hypothermie is inmiddels in de meeste Nederlandse klinieken ingevoerd.³ Duidelijk is dat zowel zónder als mét hypothermie behandeling een hoog percentage patiënten met een postanoxisch coma een slechte uitkomst heeft. Daardoor doet zich snel de vraag voor hoe patiënten met een slechte uitkomst geïdentificeerd kunnen worden, zodat bij hen de behandeling kan worden gestaakt. Hierbij is het van groot belang dat de conclusie 'slechte uitkomst' niet ten onrechte wordt getrokken, om te voorkomen dat de behandeling wordt gestaakt bij patiënten die een reële kans op herstel hebben. Uit de beschikbare literatuur is duidelijk dat aspecten van de reanimatie, zoals het type ritme en de reanimatieduur de individuele prognose niet betrouwbaar helpen vaststellen.⁴ Dit vergt neurologische beoordeling door een neuroloog. Men moet zich hierbij realiseren dat neurologische beoordeling ter vaststelling van de prognose niet zinvol is tijdens de reanimatie en evenmin zolang patiënten hypotherm en/of gesedeerd zijn.

3 Doel

Het doel van deze richtlijn is adviezen te geven voor het betrouwbaar identificeren van patiënten met post-anoxisch coma die een slechte uitkomst hebben. Op basis van deze prognose kunnen beslissingen omtrent het behandelingsbeleid van deze patiënten genomen worden.

4 Vraagstelling

Welke factoren zijn betrouwbare vroege voorspellers van een slechte uitkomst bij post-anoxisch coma?

5 Methodologie en classificatie van de literatuur

Voor beschrijving van de methodologie van opsporen, analyseren en classificatie van de gebruikte literatuur wordt verwezen naar bijlage 1.

5-1 Algemene kanttekeningen bij het literatuuronderzoek

Welke patiënten? De beschikbare literatuur over post-anoxisch coma richtte zich vooral op patiënten die comateus zijn na reanimatie vanwege een hartstilstand. Over post-anoxisch coma door andere oorzaken zoals respiratoir falen, bijna-verdrinking of verhangning zijn weinig gegevens beschikbaar.

Welke uitkomst? Deze richtlijn is voornamelijk gericht op het voorspellen van een *slechte uitkomst* bij postanoxisch coma. Uit de literatuur over dit onderwerp is duidelijk dat het voorspellen van een *goede uitkomst* niet betrouwbaar mogelijk is en een beschrijving hiervan is derhalve achterwege gelaten.

Definitie slechte uitkomst. Alleen literatuur waarin gebruik werd gemaakt van *relevante klinische uitkomstmaten* werd gebruikt (dus niet b.v. 'in-hospital mortality'; zie bijlage 2). Een slechte uitkomst was gedefinieerd als: (1) overlijden of vegetatieve toestand één maand na de circulatiestilstand, of (2) overlijden, vegetatieve toestand, of ernstige invaliditeit zes maanden na de circulatiestilstand. Het onderscheid tussen deze beide definities is van belang, zie paragraaf 6.

Honderd procent (100%) voorspellende waarde. Uitgangspunt bij de analyse van de literatuurgegevens is dat het bij post-anoxisch coma vooral gaat om het voorspellen van een slechte uitkomst, met als consequentie het staken van de behandeling. Omdat het hier gaat om een onomkeerbare beslissing is het van belang dat een dergelijke prognose met grote zekerheid kan worden voorspeld. Er is daarom gezocht naar variabelen met een 100% positief voorspellende waarde voor een slechte uitkomst met een zo klein mogelijk betrouwbaarheidsinterval. Met andere woorden: een voorspeller van een infauste prognose mag zover vaststelbaar geen fout-positief resultaat opleveren. Dit betekent dat bij analyse van de literatuur niet alleen grote en methodologisch goede onderzoeken zijn betrokken (A1 en 2 volgens de in de bijlage genoemde classificatie), maar dat soms bijzonder gewicht moest worden toegekend aan kleinschalig onderzoek of zelfs 'case studies' als deze het bestaan van foutpositieve resultaten aan het licht brachten.

Hypothermie. De meeste beschikbare literatuur is van vóór de introductie van hypothermie als behandeling van patiënten met een postanoxisch coma. Over de consequenties van deze verandering in behandeling voor de prognostische waarde van het neurologisch en aanvullend onderzoek zijn nog maar beperkt gegevens beschikbaar. Kleinschalige

onderzoeken en 'case series' bij patiënten die met hypothermie behandeld zijn wegen voor het geformuleerde advies dan ook relatief zwaar, ook al kunnen de belangrijke waarnemingen die bij deze groep patiënten gedaan zijn niet precies gekwantificeerd worden.

6 Klinisch neurologische verschijnselen

Klinisch neurologische variabelen spelen vanouds een belangrijke rol bij het vaststellen van de prognose.⁵ De afgelopen tien jaar zijn verschillende meta-analyses en gestructureerde overzichten gepubliceerd waarin de bevindingen uit vele primaire onderzoeksgegevens werden samengevat.⁶⁻⁸ Hieruit kwam een beperkt aantal klinische variabelen als zeer betrouwbare voorspellers van een slechte uitkomst naar voren. Deze variabelen worden besproken, onder verwijzing naar de overzichtsartikelen en niet meer naar de oorspronkelijke bronnen. De spaarzame onderzoeken die later nog zijn verschenen worden uiteraard wel apart vermeld. Tenslotte wordt in dit hoofdstuk ingegaan op de status myoclonicus en de status epilepticus.

6-1 Normothermie en hypothermie

Essentieel voor een betrouwbare neurologische beoordeling van de patiënt is dat deze niet mag worden beïnvloed door hypothermie (centrale lichaamstemperatuur $\leq 32^{\circ}\text{C}$), intoxicaties (waaronder sedativa en sederende analgetica), hypotensie, blokkade van de neuromusculaire overgang of een ernstige biochemische of metabole stoornis. Bij de tegenwoordig veel toegepaste behandeling met geïnduceerde hypothermie is voorzichtigheid geboden bij de interpretatie van de klinische kenmerken. Dit is niet zozeer vanwege de hypothermie (waarbij zelden een temperatuur onder 32°C bereikt wordt), maar vanwege de afname van het metabolisme en de klaring van veel gebruikte sedativa en analgetica zoals midazolam, propofol en opiaten (morfine of fentanyl),⁹ middelen waarvan bovendien aannemelijk is dat ze bij de behandeling met hypothermie méér en langduriger gebruikt worden dan bij patiënten onder normothermie. Dit is niet te ondervangen d.m.v. antagonistenen van de medicatie. Ook bepaling van spiegels geeft geen zekerheid over al dan niet aanwezig zijn van sedatie-effect, omdat er het effect vaak mede bepaald wordt door actieve metabolieten. Dit betekent dat de toestand van de patiënt na voltooiing van de behandeling en het bereiken van normothermie níet vergelijkbaar is met die van patiënten die niet met hypothermie behandeld zijn. Daarom zullen in de volgende paragrafen de situaties niet/wel behandeld met hypothermie apart besproken worden.

6-2 Klinisch neurologisch onderzoek

Bij het klinisch neurologisch onderzoek zijn met name de motorische score van de Glasgow Coma Schaal, de lichtreacties van de pupillen en de corneareflexen van belang.

Normothermie

Patiënten die niet met hypothermie behandeld zijn, en die 72 uur na de circulatiestilstand géén pupilreacties hebben **OF** géén corneareflexen **OF** een motorische reactie niet beter dan strekken (d.w.z. géén respons of strekken), zijn zonder uitzondering na een half jaar overleden, in een vegetatieve toestand of ernstig gehandicapt.⁶⁻⁸ Het aantal fout-positieve uitslagen in de gecombineerde studies was 0% met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 0-3%.⁸ Let wel, een klein aantal van deze patiënten blijft in leven, is ernstig gehandicapt en continu afhankelijk van zorg, maar verkeert niet in een permanente vegetatieve toestand. In één onderzoek ging ook de afwezigheid van compensatoire oogbewegingen na 72 uur bij patiënten gepaard met een slechte uitkomst voor alle patiënten, maar hierover zijn geen gegevens uit ander onderzoek beschikbaar, waardoor het betrouwbaarheidsinterval van de false positive rate (FPR) van 0% breed is (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0-41%⁸).

Niveau 1	Patiënten die <i>niet</i> met hypothermie behandeld zijn en bij wie na 72 uur na reanimatie de pupilreacties OF corneareflexen afwezig zijn OF een beste motorische score ≤ 2 , hebben een slechte uitkomst (overleden, vegetatieve toestand of ernstige invaliditeit na een half jaar).
-----------------	---

Hypothermie

Over de prognose bij patiënten die met hypothermie werden behandeld zijn sinds 2006 drie cohortstudies verricht met een prospectieve opzet en een adequate uitkomstmeting.¹⁰⁻¹² (De grootste daarvan is op het moment van het schrijven van deze richtlijn nog niet gepubliceerd.¹² In deze cohortstudies werden in totaal 605 patiënten gevolgd.

Gegevens over de lichtreacties na 72 uur zijn beschikbaar voor 266 patiënten; van 30 patiënten met afwezige pupilreacties had er één een goede uitkomst. Gegevens over de corneareflexen na 72 uur zijn beschikbaar voor 200 patiënten; van 32 patiënten met afwezige corneareflexen had er één een goede uitkomst. Gegevens over de motorische reacties na 72 uur waren beschikbaar voor 455 patiënten; van 198 patiënten met een reactie slechter dan buigen hadden er 29 een goede uitkomst. Soortgelijke bevindingen (géén foutpositieve bevindingen voor pupilreacties en corneareflexen, wèl voor motorische reactie) zijn beschikbaar uit een retrospectief onderzoek bij een kleiner aantal patiënten.¹³ Afwezige pupilreacties of corneareflexen zijn echter bij slechts 10% van de patiënten afwezig na 72

uur en zijn dus bij een klein deel van de patiënten behulpzaam bij het bepalen van de prognose.

In een prospectief onderzoek onderzochten Samiego et al.¹⁴ patiënten die wel of niet met hypothermie behandeld werden. In beide groepen waren er foutpositieve uitslagen voor corneareflexen en motorische reacties bij patiënten die binnen 12 uur voorafgaand aan het klinische onderzoek sedativa hadden gekregen, en geen foutpositieve uitslagen bij patiënten die langer dan 12 uur geen sedativa hadden gekregen. Of deze bevinding voor de klinische praktijk van belang is, is niet te beoordelen, omdat bij een goede uitkomst de categorie 'ernstige invaliditeit na drie maanden' was inbegrepen.

De conclusie is dat de prognose vrijwel zeker slecht is bij afwezigheid van pupilreacties of corneareflexen 72 uur na circulatiestilstand, zoals bij normotherme patiënten. Gezien de nog kleine aantallen beschreven patiënten lijkt het verstandig alleen de combinatie van afwezige pupilreacties en afwezige corneareflexen als prognostische factor te gebruiken. De motorische reactie op pijn is bij deze groep geen betrouwbare voorspeller.

Niveau 2	Patiënten die met hypothermie behandeld zijn en bij wie na 72 uur na reanimatie de pupilreacties EN corneareflexen afwezig zijn, hebben vrijwel zeker een slechte uitkomst (overleden, vegetatieve toestand of ernstige invaliditeit na een half jaar). Deze factoren komen echter slechts bij 10% van de patiënten aanwezig en zijn dus slechts bij een klein deel van de patiënten behulpzaam bij het bepalen van de prognose.
-----------------	---

6-3 Myoclonieën en epilepsie

Spontane (onwillekeurige) spiertrekkingen komen voor in de vorm van myoclonieën en tonisch-clonische epileptische insulten. Voor de diagnose epileptische insulten wordt naast klinische observatie gebruik gemaakt van elektro-encefalografie (EEG), waarmee ook subklinische insulten kunnen worden vastgesteld. In deze paragraaf wordt alleen ingegaan op de waarde van *klinisch* vastgestelde spontane spiertrekkingen.

6-3-1 Myoclonieën

Myoclonieën zijn onwillekeurig optredende kortdurende spierschokken. De myoclonieën bij een postanoxisch coma kunnen verschillende patronen hebben.

- 1 Asynchroon verspreid over het lichaam, nu eens hier, dan weer daar, zonder dat ze tot grove bewegingen van de romp of de ledematen leiden. Er zijn geen aanwijzingen dat

dergelijke myoclonieën, die bij alle metabole encefalopathieën voorkomen, een slechte klinische uitkomst voorspellen.

- 2 Massale myoclonieën in de axiale musculatuur en in het gelaat, maar zonder het symmetrische en ritmische patroon als bij een gegeneraliseerd clonisch epileptisch insult. Deze myoclonieën leiden tot krachtige bewegingen van romp en ledematen, waarbij de patiënt in bed ligt te schudden. Ze worden vaak uitgelokt door aanraking, geluidsprikkels of uitzuigen. Een dergelijke *status myoclonicus* is vaak alleen gedurende de eerste 24 uur na de reanimatie aanwezig. De prevalentie van een postanoxische status myoclonicus wordt wisselend aangegeven, maar is waarschijnlijk erg laag (5%).¹⁵ Het spreekt voor zich dat een status myoclonicus niet kan worden vastgesteld bij sterke sedatie en verslapping, b.v. in het kader van behandeling met hypothermie. Er zijn aanwijzingen dat de incidentie van myoclonieën hoger is bij patiënten na hypothermie.¹⁶ In retrospectieve en prospectieve patiëntenseries ging een status myoclonicus zonder uitzondering gepaard met een slechte uitkomst, ook als deze na de eerste 24 uur weer verdwenen was, en ook na behandeling met hypothermie.¹⁵⁻¹⁸ Wel zijn er in case reports sporadische patiënten beschreven (met en zonder hypothermie) met een goede uitkomst, waarbij in de meeste gevallen de circulatiestilstand het gevolg was van een primaire hypoxemie.¹⁹⁻²²
- 3 Massale myoclonieën komen ook voor na de eerste 24 uur, en zijn dan meestal uiting van epilepsie (zie verder paragraaf 7-2).

Hoewel de status myoclonicus – het hier beschreven type 2 - in de Amerikaanse richtlijn⁸ als betrouwbare voorspeller van een slechte uitkomst is opgenomen, zijn er verschillende argumenten om van dit advies af te wijken. De belangrijkste zijn twijfel aan de betrouwbaarheid van het klinische onderscheid tussen de verschillende typen myoclonieën (zover ons bekend is er nooit onderzoek gedaan naar de ‘interobserver’ variatie in dit onderscheid), en de uitzonderingen die in case reports zijn beschreven. Ook in het recente Propac II onderzoek¹² hebben 7 van de 68 patiënten met myoclonieën een goede uitkomst. Daarnaast is het zicht op deze toch al zeldzame status myoclonicus ontnomen door de sedatie en spierverslapping die in het kader van de behandeling met hypothermie worden toegepast, waardoor het praktische belang van deze voorspeller zeer gering is.

Niveau 4	De betrouwbaarheid van het vaststellen van een status myoclonicus wordt te gering geacht om deze variabele als een betrouwbare voorspeller van een slechte uitkomst te gebruiken
-----------------	--

6-3-2 Epileptische insulten

Over enkel klinisch vastgestelde insulten zijn te weinig gegevens bekend om een uitspraak te doen over de prognostische waarde. In één onderzoek ging het vóórkomen van een klinisch vastgestelde *status epilepticus* in de eerste drie dagen na reanimatie (prevalentie 2%) in alle gevallen gepaard met een slechte uitkomst (FPR 0%, 95%BI 0-14%).¹⁵ Of behandeling van de status epilepticus de prognose gunstig beïnvloedt wordt onderzocht.²³ (Zie ook paragraaf 7-2 over het EEG.)

Niveau 4	Over de prognostische waarde van klinisch waarneembare epileptische insulten of van een status epilepticus zijn onvoldoende gegevens bekend voor een betrouwbare voorspelling van een slechte uitkomst.
-----------------	---

7 Klinisch neurofysiologisch onderzoek

7-1 Evoked potentials

Er is veel onderzoek gedaan naar de waarde van evoked potentials (EPs), en dan met name de somatosensorische evoked potentials (SSEPs) voor het bepalen van de prognose van postanoxisch coma. SSEPs zijn in Nederland ruim beschikbaar, zijn snel toepasbaar, kunnen aan het bed onderzocht worden en worden niet of in geringe mate beïnvloed door veel op IC's voorgeschreven medicatie. Wel moet men bedacht zijn op mogelijk storende invloeden van IC-apparatuur.

7-1-1 Somatosensorische evoked potentials (SSEP)

De afwezigheid beiderzijds van vroege corticale toppen (N20) bij een n. medianus SSEP voorspelt, als met enkele voorwaarden rekening wordt gehouden, een slechte uitkomst gedefinieerd als overlijden of vegetatieve toestand, zonder fout-positieve resultaten.^{8,15} Dit is de conclusie van een viertal gestructureerde reviews, waarin een groot aantal onafhankelijke onderzoeken werd geanalyseerd.^{6,8,24,25} In het meest recente overzicht werd voor de uitkomst dood, vegetatieve toestand of overleven met ernstige invaliditeit een fout-positief percentage vastgesteld van 0,7% (95% BI 0-3,7%)⁸. De test wordt, bij patiënten met een normale lichaamstemperatuur, betrouwbaar geacht vanaf 24 uur na de reanimatie.^{8,15} Hoewel er enkele patiënten beschreven zijn met afwezige SSEPs binnen de eerste 24 uur na reanimatie²⁶ die desondanks herstelden, hadden in vier series met in totaal 242 patiënten

alle 94 patiënten met afwezige SSEPs tussen 40 minuten en 24 uur na de reanimatie een slechte uitkomst.²⁷⁻²⁹

Over het effect van hypothermie op de betrouwbaarheid zijn recent gegevens beschikbaar gekomen. Afwezige corticale responsen bij een registratie *tijdens* de behandeling met hypothermie lijkt een slechte uitkomst betrouwbaar te voorspellen^{30,31} maar hierover zijn nog te weinig gegevens beschikbaar om de test tijdens hypothermie betrouwbaar genoeg te achten voor de dagelijkse praktijk. Registratie van SSEPs bij patiënten die gekoeld zijn geweest, maar bij wie de registratie plaatsvindt bij een normale lichaamstemperatuur, is beschreven in 2 publicaties^{11,32} en 1 nog te publiceren studie.¹² Als de gegevens van deze studies samen genomen worden (n = 207) is het fout-positief percentage van beiderzijds afwezige corticale N20-toppen 1.4% (95% BI 0.2 – 7.6) voor het voorspellen van een slechte uitkomst in dit geval gedefinieerd als overleden, vegetatief of ernstig gehandicapt.

Afwezige corticale toppen komen bij ruwweg een derde van de patiënten voor, met schattingen variërend van 10-60%.⁸ De *aanwezigheid* van toppen betekent niet dat de prognose dan goed is.

Beoordeling van de SSEP dient te worden gedaan door een neurofysioloog of een neuroloog met neurofysiologische ervaring.

Niveau 1	Bij normotherm behandelde patiënten voorspelt de afwezigheid van contralaterale N20-toppen bij een beiderzijds onderzochte n. medianus SSEP minstens 24 uur na reanimatie betrouwbaar een slechte prognose (overleden of vegetatief na een maand). Na hypothermie behandeling heeft de SSEP vanaf herstel van de normothermie dezelfde goede voorspellende waarde.
-----------------	--

7-1-2 Overige evoked potentials

Er is slechts beperkte literatuur beschikbaar over het nut van brainstem auditory evoked potentials (BAEP). Een onderzoek bij 60 patiënten (30 behandeld met hypothermie, 30 niet) toonde weliswaar latentieverschillen tussen hypotherme en normotherme patiënten, maar de BAEP had geen toegevoegde waarde voor het bepalen van de uitkomst. Ook is recent onderzocht de BAEP nut had bij het voorspellen welke patiënten na een reanimatie baat hebben bij een behandeling met hypothermie.³³ Bij 26 patiënten die werden behandeld met hypothermie werd zo snel mogelijk na herstel van de circulatie een BAEP verricht. Geen van de patiënten met een afwezige top V had een goede uitkomst (gedefinieerd als goed hersteld

of matig gehandicapt). Van de patiënten met een aanwezige top V had 50% een goede uitkomst.

Visuele evoked potentials (VEP) zijn bij patiënten na reanimatie niet onderzocht.

Recent is de waarde van de P300 en de mismatch negativity (MMN), onderzocht.³⁴⁻³⁶ Hiermee is het misschien mogelijk om patiënten met een goede uitkomst te identificeren, maar de gegevens staan nog geen eenduidige uitspraak toe.

Niveau 3	Andere evoked potentials (brainstem auditory evoked potentials, P300 en 'mismatch negativity') hebben geen toegevoegde waarde voor het bepalen van de prognose van een postanoxisch coma.
-----------------	---

7-2 Elektro-encefalogram (EEG)

Onderzoek naar de waarde van het EEG voor de prognose van een postanoxisch coma wordt o.a. bemoeilijkt door verschillende beoordelingsmethoden en verschillende tijdstippen van registratie.^{8,37,38} De classificaties worden kort besproken.

Classificatie en terminologie

Enkele veel aangehaalde EEG-classificaties zijn die van Hockaday³⁹ en Synek⁴⁰ met elk vijf ernstklassen. Later werden elementen als trifasische golven en periodieke verschijnselen opgenomen.⁴¹⁻⁴³ De 'interobserver agreement' van het Synek-systeem was 0,75,⁴⁰ en die van het Young-systeem 0,9;⁴¹ dit berust echter op meting door de ontwerpers zelf.⁴⁴ Een recente systematische classificatie⁴⁵ is ontworpen voor wetenschappelijk gebruik op de IC. De 'agreement' voor de aanwezigheid van ritmische en periodieke patronen was matig ('moderate', kappa 0,68) en licht tot redelijk (slight to fair) voor andere fenomenen.⁴⁴ De onderlinge consistentie van deze systemen is onbekend. Het is van belang op te merken dat 'burst-suppressie' verschillend gebruikt wordt; volgens de IFCN (1983) bestaan 'bursts' uit activiteit van gemengde frequenties, maar sommigen rangschikken gegeneraliseerde periodieke complexen er onder.⁴⁶ De bundeling van verschillende beelden in klassen maakt het moeilijk of onmogelijk de waarde van afzonderlijke EEG-patronen te beoordelen. Van patronen zoals 'gegeneraliseerde periodieke ontladingen' is de betekenis onvoldoende bekend. Sommigen beschouwen ze als uiting van een ernstige hersenbeschadiging en anderen als een status epilepticus,^{41,47,48} met de suggestie dat de behandeling die moet zijn van een 'reguliere' status epilepticus. Of deze associaties terecht zijn bij een postanoxisch coma is onbekend.^{48,49}

De plaats van het EEG

Zandbergen et al.⁶ stelden dat een iso-elektrisch of burst-suppressiepatroon een specificiteit had van 100% in 5 van 6 onderzoeken, maar niet in het 6e onderzoek, zodat het foutpositief percentage niet nul was. De bronnen combineerden iso-elektrisch en laag-voltage EEG (<20 microVolt) veelal, zodat de conclusie 'laag-voltage EEG, isoelektrisch EEG of burst-suppressie' betreft. Volgens Wijdicks et al.⁸ wezen 'gegeneraliseerde suppressie' (dwz activiteit <20 microvolt), een 'burst-suppressiepatroon met gegeneraliseerde epileptiforme activiteit' en 'gegeneraliseerde periodieke complexen op een vlakke achtergrond' op een uitkomst niet beter dan een persisterende vegetatieve toestand, maar het fout-positieve percentage was 3%.

Het EEG kan een aanvullende rol hebben bij de aanzienlijke groep patiënten met aanwezige N20-toppen bij de SSEP. Zandbergen et al.¹⁵ beschreven dat een ongunstig EEG (Hockaday-klassen IV en V) bij respectievelijk 276 en 282 patiënten geen fout-positieve resultaten toonden, maar dat dit resultaat bij slechts 8% respectievelijk 28% van de onderzochten gevonden werd. Bij degenen met niet-afwezige N20-toppen werden deze patronen in slechts 13% gevonden, zodat een dergelijk EEG-resultaat slechts bij weinig personen alsnog tot staken van de behandeling kan leiden.

Een grotendeels vergelijkbaar resultaat werd beschreven door Bassetti et al.⁵⁰: beoordeling van de klinische toestand samen met de SSEP voorspelde een slechte uitkomst correct in 75% (36 van 48 patiënten met een slechte uitkomst), en toevoeging van het EEG voegde hier 1 patiënt aan toe (77%).

In een tweetal publicaties^{10,11} wordt ontbreken van reactiviteit van het EEG genoemd als een potentiële prognostische factor. De gegevens zijn echter beperkt en een eenduidige definitie van reactiviteit ontbreekt, zodat gebruik hiervan op dit moment nog niet aanbevolen kan worden.

Gezien de problemen met classificatie en terminologie van het EEG is de werkgroep van mening (bewijs klasse D) dat EEG-klassen, opgebouwd uit verscheidene patronen die niet tussen classificaties overeenkomen, ongeschikt zijn als bewijs om er een beslissing tot staken op te baseren. Daarmee resteert een vlak of zeer laaggevolteerd EEG als patroon met een vermoedelijk goede betrouwbaarheid tussen beoordelaars. Hierbij geldt wel dat er geen sprake mag zijn van andere verklaringen zoals ondertemperatuur, sedatie of metabole afwijkingen.

Niveau 3	De aanwezigheid van een vlak EEG of een laag-voltage EEG (<10-20 microVolt) wijst zeer waarschijnlijk op een slechte prognose.
-----------------	--

Het vaststellen van epileptische insulten en een status epilepticus

Er zijn aanwijzingen dat een postanoxische status epilepticus in het EEG een slechte prognose voorspelt.^{16,47} Indien er klinische uitingen zijn kan de status betrouwbaar vastgesteld worden, maar welke EEG-patronen zonder klinische uitingen als 'nonconvulsieve status' betiteld moeten worden is nog onduidelijk. Ontladingen die in plaats, vorm en amplitude veranderen wijzen vrijwel zeker op epilepsie. Voor periodieke en ritmische ontladingen is dit onduidelijk. De interpretatie van dergelijke patronen als al dan niet wijzend op epilepsie is nog onvoldoende onderbouwd, en de 'inter-observer' overeenkomst is matig.⁵¹ Of behandeling van een non-convulsieve status epilepticus als een 'reguliere' status epilepticus de prognose gunstig beïnvloedt wordt onderzocht.²³

Niveau 4	De betekenis van (continue) epileptische fenomenen op het EEG zonder klinische uitingen ten aanzien van de prognose – met of zonder behandeling - is nog onduidelijk.
-----------------	---

Kwantitatieve analyse

Het 'amplitude intergrated' EEG ('bispectral index'; BIS) betreft een kwantitatieve automatische bewerking van het EEG, ontwikkeld voor anesthesietoepassingen. Het resultaat wordt uitgedrukt in een score van 0 tot 100, waarbij 0 een slechte en 100 een goede hersenactiviteit suggereert. Het algoritme is grotendeels onbekend. BIS-registratie gedurende 3 etmaal toonde dat alle 14 patiënten met een waarde van 0 een slechte afloop hadden, en van de 31 personen met een hogere waarde hadden er 14 een slechte afloop.⁵²

Niveau 3	Metingen van de 'bispectral index' na reanimatie hebben geen nut voor het voorspellen van de prognose. De waarde van het 'amplitude integrated' EEG is nog onbekend.
-----------------	--

8 Biochemische markers

Bij het bepalen van de prognose van patiënten met een post-anoxisch coma (PAC) na een hartstilstand, wordt soms gebruik gemaakt van biochemische markers van neuronale schade in bloed en liquor. In liquor en bloed zijn creatine phosphokinase–Brain-Brain (CK-BB),^{53,54} neuron-specifiek enolase (NSE) en het S-100 β eiwit^{55,56} bestudeerd.

Ondanks initieel veelbelovend onderzoek, zijn CK-BB en S-100 β geen bruikbare markers gebleken. Bij afkapwaarden voor de vereiste hoge specificiteit (dus een voldoende lage fout-positief kans) zijn de tests zo weinig sensitief dat de test in de praktijk maar zelden bruikbare informatie oplevert.

NSE is een cytoplasmatisch glycolytisch enzym voorkomend in neuronen, en cellen en tumoren van neuroendocriene oorsprong; de concentratie van NSE stijgt in serum binnen enige uren na weefselschade. Hoewel de Amerikaanse richtlijn het gebruik van NSE als biochemische marker om de prognose te bepalen aanbeveelt met een grenswaarde van >33 $\mu\text{g/L}$ (fout positief percentage van 0% met een 95% CI van 0-3%),^{8,15} hebben meer recente studies andere resultaten laten zien. Grubb vond een NSE grenswaarde van >71.0 $\mu\text{g/L}$ 24 tot 48 uur na reanimatie, met een kans dat dit fout positief was van 0% (95% CI 0% tot 43%) en een sensitiviteit van 14%.⁵⁷ Verscheidene andere studies lieten grenswaarden van 30 tot 80 $\mu\text{g/L}$ zien voor slechte neurologische uitkomst en sterfte.⁵⁸⁻⁶⁴ Ook is een patiënt met neurologisch goede uitkomst gerapporteerd na langdurige reanimatie met een NSE waarde van 116,8 $\mu\text{g/L}$.⁶⁵

Hypothermie

Als laatste is er de invloed van hypothermie op de serumwaarden van NSE. Tiainen et al. vonden dat de grenswaarden van NSE en S-100 β , 48 uur na reanimatie en behandeling met therapeutische hypothermie 2 tot 3 keer hoger moesten worden gesteld dan bij normotherme patiënten (NSE >25 versus 8.8 $\mu\text{g/L}$; S100 β 0.23 versus 0.12 $\mu\text{g/L}$).⁶¹ Ook Steffen et al. vonden veel hogere grenswaarden na hypothermie (NSE 78.9 versus 26.9 $\mu\text{g/L}$).⁶⁶ Hier tegenover staan studies die een daling hebben laten zien van NSE door hypothermie.⁶⁷

Overweging

Biochemische markers hebben bij het bepalen van de prognose van een post-anoxisch coma een beperkte waarde. Indien er met voldoende zekerheid de uitspraak moet worden gedaan dat de prognose slecht is, waarvoor dus een zeer hoge specificiteit vereist is, zal dit slechts betrekking kunnen hebben op een zeer gering aantal patiënten door de resulterende zeer lage sensitiviteit van de test. Daarnaast moet rekening worden gehouden met een

gebrek aan standaardisering van de bepaling. Er zijn verschillende sets ter bepaling van NSE op de markt, die onderling een verschil tot 40% van de gevonden waarde laten zien.⁶⁸ Ook is er verschil in studieopzet, met verschillen in inclusie criteria en moment van bepaling, die samen met de verschillen in bepalingsmethode mogelijk (deels) de gevonden verschillen verklaren. Dit maakt het ook moeilijk om de resultaten in een systematische review of meta-analyse samen te brengen.

Niveau 3	Op basis van beschikbare literatuur kan niet worden geadviseerd biochemische bepalingen te gebruiken om de prognose te bepalen bij patiënten met postanoxisch coma.
-----------------	---

9 Beeldvormend onderzoek

Voor het bepalen van de prognose van patiënten met postanoxisch coma wordt beeldvorming niet gebruikt. De verschillende technieken zijn niet eenvoudig toe te passen bij comateuze patiënten, die vaak hemodynamisch instabiel zijn en tijdens het scannen continu bewaakt moeten kunnen worden. Toch zijn er verschillende studies gepubliceerd, waarin afwijkingen bij beeldvorming werden beschreven en gerelateerd werden aan de klinische uitkomst. Meestal gaat het om case-reports of om kleine aantallen geselecteerde patiënten, waarbij het onderzoek meestal 2 dagen tot 2 weken na de reanimatie plaatsvond.

CT-scan

Een CT-scan wordt in de klinische praktijk vooral toegepast om andere oorzaken van coma, zoals een subarachnoïdale bloeding of traumatisch hersenletsel, uit te sluiten. Bij patiënten met een postanoxisch coma kan hersenoedeem ontstaan wat zich kan uiten door diffuse hersenzwelling⁶⁹ of verlies van contrast tussen grijze (cortex, basale kernen) en witte stof (centrum semiovale).^{70,71}

MRI-scan

Op MRI-scans, gemaakt op tijdstippen variërend van binnen 24 uur na de reanimatie tot twee weken erna, zijn verschillende afwijkingen beschreven. In de eerste twee weken na reanimatie worden afwijkingen gezien op T2- en FLAIR-opnamen.⁷² Met DWI/ADC-opnamen kunnen echter al binnen de eerste 24 uur afwijkingen passend bij acute multifocale ischemie zichtbaar gemaakt worden in de basale kernen en cerebellum. Later (2-14 dagen) worden ook afwijkingen gezien in de cerebrale cortex en subcorticale witte stof.⁷³⁻⁷⁶ Witte

stofafwijkingen komen soms ook voor in het corpus callosum en de capsula interna.⁷⁷ Met MR-spectroscopie kan binnen 48 uur na reanimatie bij een aantal patiënten een lactaatverhoging vastgesteld worden.⁷⁸

Andere technieken

Cerebrale bloeddorstroming en metabolisme zijn onderzocht met Xenon-CT en PET. Direct na de reanimatie is de cerebrale bloeddorstroming verlaagd, bij sommige patiënten zonder tendens tot herstel.^{79,80} Het metabolisme (gemeten via de CMRO2) kan verlaagd zijn tot 30% van de basiswaarde waarbij toename van metabolisme samenhangt met herstel van coma maar niet met de uiteindelijke uitkomst.^{81,82}

Overwegingen

Op de hier samengevatte studies zijn drie punten van kritiek mogelijk. (1) In elk van de studies zijn *geselecteerde* patiënten onderzocht. Over de prevalentie van de verschillende afwijkingen zijn dan ook geen gegevens beschikbaar. (2) Alle hierboven beschreven afwijkingen gingen gepaard met een 'slechte uitkomst'. Slechte uitkomst had echter in de meeste studies betrekking op de toestand één week na reanimatie of bij ontslag. (3) Het aantal onderzochte patiënten per studie varieerde van 7 tot 53, zodat de betrouwbaarheid van de relatie tussen CT- en MRI-afwijkingen en 'slechte uitkomst' zeer gering is. Op grond van deze overwegingen is onze conclusie dat CT en MRI niet betrouwbaar genoeg zijn voor het bepalen van de prognose.

Niveau 3	Op basis van beschikbare literatuur kan CT en MRI niet gebruikt worden voor het voorspellen van de uitkomst bij patiënten met een postanoxisch coma
-----------------	---

10 Plaats van de verschillende voorspellers

Bij het vaststellen van de prognose van een patiënt met post-anoxisch coma is het in de eerste plaats van belang dat men zich ervan verzekert dat de neurologische toestand van de patiënt betrouwbaar te beoordelen is. Factoren die een klinische beoordeling onbetrouwbaar maken, zoals hypothermie, metabole afwijkingen of invloed van sedativa moeten zoveel mogelijk worden uitgesloten. Bij het bepalen van de prognose is vervolgens een centrale rol weggelegd voor de SSEP. Omdat verrichten van een SSEP geen bruikbare informatie geeft bij patiënten die lokaliseren op pijn of opdrachten uitvoeren wordt de SSEP alleen gedaan

als er sprake is van een motorische score 4 (buigen op pijn) of lager. Bij een betere motorische score is de prognose over het algemeen gunstig en moet men de behandeling voortzetten. Voor een betrouwbare beoordeling van de SSEP is een adequate registratie met zo min mogelijk ruis en een zorgvuldige interpretatie vereist (voor richtlijnen hiervoor zie bijlage 3). Indien de SSEP beiderzijds geen corticale respons (N20) oplevert is de uitkomst zeker slecht. Bij patiënten met aanwezige N20-toppen kan op basis van het klinisch neurologisch onderzoek (motorische score van de GCS, pupilreacties op licht en corneareflexen) 72 uur na reanimatie bij een deel van de patiënten alsnog een slechte uitkomst vastgesteld kan worden. Een bescheidener rol is weggelegd voor het EEG, waarbij een vlak of laag-voltage EEG een slechte uitkomst zeer waarschijnlijk maakt, maar bij een laag aantal patiënten. De waarde van de overige prognostische factoren is onzeker. Zowel voor neurologisch onderzoek als voor EEG geldt dat sedativa moeten zijn uitgewerkt: bij twijfel hierover moet de beoordeling een of meerdere dagen worden uitgesteld.

In het stroomdiagram wordt aangegeven hoe de prognostische factoren in de praktijk gebruikt kunnen worden. Naar de toegevoegde waarde van de verschillende factoren ten opzichte van elkaar en de volgorde van gebruik is weinig onderzoek en dit voorstel kan dan ook niet met bewijsvoering onderbouwd worden.

11 Adviezen voor het behandelingsbeleid

De vaststelling, aan de hand van bepaalde voorspellers of factoren, dat een patiënt een slechte uitkomst zal hebben, leidt in de praktijk natuurlijk tot overwegingen over het al dan niet voortzetten van de behandeling. Het is daarom van belang er op te wijzen dat sommige variabelen een iets andere slechte uitkomst voorspellen dan andere. Voor de SSEP en het EEG geldt dat de afwezigheid van N20-toppen, respectievelijk een voltage < 20 microvolt de uitkomst *overleden of vegetatief na een maand* voorspelt. Aan de hand van klinische variabelen (afwezige pupilreflexen, afwezige corneareflexen, motorische reactie afwezig of strekken) wordt de uitkomst *overleden, vegetatief of ernstig geïnvaleerd na zes maanden* voorspeld. Het onderscheid tussen deze beide slechte uitkomsten is van belang bij het nemen van beleidsbeslissingen, met name omdat de uitkomst *ernstige invaliditeit* aanleiding kan zijn tot verschil in zienswijze tussen behandelaars en familie of mogelijk behandelaars onderling ten aanzien van de vraag of een dergelijke uitkomst staken van de behandeling rechtvaardigt.

Als de uitkomst niet beter zal kunnen zijn dan overleven in een vegetatieve toestand, is het staken van alle behandelingen die niet enkel gericht zijn op het comfort van de patiënt (inclusief beademing) gerechtvaardigd. Deze opvatting is een afgeleide van de opvatting dat bij patiënten die in een permanente vegetatieve toestand verkeren het staken van alle medische handelingen, inclusief de kunstmatige toediening van voeding en vocht, gerechtvaardigd is.⁸³ Als overleven in een ernstig geïnvaleerde toestand tot de mogelijkheden behoort, dan zal in veel gevallen, na consultatie van de vertegenwoordigers van de patiënt, óók gekozen worden van het staken van de behandeling. In sommige gevallen zal men besluiten tot een *terughoudend beleid*, waarmee bedoeld wordt dat – met het oog op de proportionaliteit van behandelingen - behandelingsbeperkingen worden afgesproken. In de praktijk betekent dit dat de patiënt niet opnieuw zal worden gereanimeerd; dat hij van de beademing zal worden ontwend (eventueel met tracheostoma); dat hij naar de verpleegafdeling wordt overgeplaatst; dat hij daarna in principe niet opnieuw zal worden behandeld op de IC. Eventuele verdere behandelingsbeperkingen kunnen worden afgesproken (en in de loop van de tijd aangepast) door het behandelend team.

12 Slotopmerking

Bij het maken van deze richtlijn is uitgegaan van de beschikbare literatuur, waarbij een onderscheid werd gemaakt tussen patiënten die niet en die wel met hypothermie zijn behandeld. Voor deze laatste groep zijn op dit moment slechts zeer beperkt gegevens beschikbaar. De werkgroep koos ervoor de richtlijn te beperken tot adviezen waarvoor adequate bewijsvoering beschikbaar is. De werkgroep is zich ervan bewust dat daardoor in de groep patiënten die behandeld zijn met hypothermie een aanzienlijk percentage van de patiënten overblijft waarbij op basis van deze richtlijn geen uitspraak over de prognose mogelijk is. Dit is weliswaar onbevredigend, maar de beschikbare literatuur op dit moment biedt onvoldoende houvast voor verdergaande (evidence based) richtlijnen.

13 Literatuur

1. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-556
2. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-563
3. Bouwes A, Kuiper MA, Hijdra A, Horn J. Induced hypothermia and determination of neurological outcome after CPR in ICUs in the Netherlands: Results of a survey. *Resuscitation* 2010; epub 30 jan.
4. Kaye P. Early prediction of individual outcome following cardiopulmonary resuscitation: systematic review. *Emerg Med J* 2005;22:700-705
5. Levy DE, Caronna JJ, Singer BH, Lapinski RH, Frydman H, Plum F. Predicting outcome from hypoxic-ischemic coma. *JAMA* 1985;253:1420-1426
6. Zandbergen EGJ, De Haan RJ, Stoutenbeek CP, Koelman JHTM, Hijdra A. Early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma. A systematic review. *Lancet* 1998;352:1808-1812
7. Booth CM, Boone RH, Tomlinson G, Detsky AS. Is this patient dead, vegetative, or severely neurologically impaired? Assessing outcome for comatose survivors of cardiac arrest. *JAMA* 2004;291:870-879
8. 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
9. Tortorici MA, Kochanek PM, Poloyac SM. Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: A focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. *Crit Care Med* 2007;35:2196-2204
10. Fugate JE, Wijdicks EF, Mandrekar J, et al. Predictors of neurologic outcome in hypothermia after cardiac arrest. *Ann Neurol* 2010;68:907-914
11. Rossetti AO, Oddo M, Longroscino G, Kaplan PW. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. *Ann Neurol* 2010;67:301-307
12. Bouwes A, Binnekade JM, Kuiper MA, et al. Prognosis of postanoxic coma after treatment with hypothermia: results of PROPAC II, a multicenter prospective cohort study. Submitted
13. Al Thenayan E, Savard M, Sharpe M, Norton L, Young B. Predictors of poor neurologic outcome after induced mild hypothermia following cardiac arrest. *Neurology* 2008;71:1535-1537
14. Samaniego EA, Mlynash M, Caulfield AF, Eyngorn I, Wijman CAC. Sedation confounds outcome prediction in cardiac arrest survivors treated with hypothermia. *Neurocrit Care* 2010 Aug 3 [Epub ahead of print]
15. Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JHTM, Hart AAM, Vos PE, Verbeek MM, de Haan RJ, for the PROPAC study group. Prediction of poor outcome within the first three days of postanoxic coma. *Neurology* 2006; 66:62-68

16. Rossetti AO, Logroscino G, Liaudet L, Ruffieux C, Ribordy V, Schaller MD, et al. Status epilepticus: an independent outcome predictor after cerebral anoxia. *Neurology* 2007;69:255-60
17. Wijdicks EF, Young GB. Myoclonus status in comatose patients after cardiac arrest. *Lancet* 1994;343:1642-1643
18. English WA, Giffin NJ, Nolan JP. Myoclonus after cardiac arrest: pitfalls in diagnosis and prognosis. *Anaesthesia* 2009;64:908-911
19. Krumholz A, Stern BJ, Weiss HD. Outcome from coma after cardiopulmonary resuscitation: relation to seizures and myoclonus. *Neurology* 1988;38:1378-82
20. Harper SJ, Wilkes RG. Posthypoxic myoclonus (the Lance-Adams syndrome) in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1991;46:199-201
21. Arnoldus EP, Lammers GJ. Postanoxic coma: good recovery despite myoclonus status. *Ann Neurol* 1995;38:697-698
22. Datta S, Hart GK, Opdam H, Gutteridge G, Archer J. Post-hypoxic myoclonic status: the prognosis is not always hopeless. *Crit Care Resusc* 2009;11:39-41
23. Bouwes A, Koelman JHTM, Hijdra A, Horn J. Status epilepticus na reanimatie. *Tijdschr Neurol Neurochir* 2009;110:179-183
24. 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;29:178-186
25. Robinson LR, Micklesen PJ, Tirschwell DL, Lew HL. Predictive Value of Somatosensory Evoked Potentials for Awakening From Coma. *Crit Care Med* 2003;31:960-967
26. Gendo A, Kramer L, Hafner M, Funk GC, Zauner C, Sterz F, et al. Time-Dependency of Sensory Evoked Potentials in Comatose Cardiac Arrest Survivors. *Intensive Care Med* 2001;27:1305-1311
27. Brunko E, Zegers de Beyl D. Prognostic Value of Early Cortical Somatosensory Evoked Potentials After Resuscitation From Cardiac Arrest. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;66:15-24
28. Madl C, Kramer L, Domanovits H, Woolard RH, Gervais H, Gendo A, et al. Improved Outcome Prediction in Unconscious Cardiac Arrest Survivors With Sensory Evoked Potentials Compared With Clinical Assessment. *Crit Care Med* 2000;28:721-726
29. Nakabayashi M, Kurokawa A, Yamamoto Y. Immediate Prediction of Recovery of Consciousness After Cardiac Arrest. *Intensive Care Med* 2001;27:1210-1214
30. Tiainen M, Kovala TT, Takkunen OS, Roine RO. Somatosensory and Brainstem Auditory Evoked Potentials in Cardiac Arrest Patients Treated With Hypothermia. *Crit Care Med* 2005;33:1736-1740
31. Bouwes A, Binnekade JM, Zandstra DF, Koelman JHTM, Van Schaik IN, Hijdra A, Horn J. Somatosensory evoked potentials during induced mild hypothermia after cardiopulmonary resuscitation. *Neurology* 2009;73:1457-1461
32. Leithner C, Ploner CJ, Hasper D, Storm C. Does hypothermia influence the predictive value of bilateral absent N20 after cardiac arrest? *Neurology* 2010;74:965-969
33. Sakurai A, Kinoshita K, Moriya T, Utagawa A, Ebihara T, Furukawa M, Tanjoh K. Reduced Effectiveness of Hypothermia in Patients Lacking the Wave V in Auditory Brainstem Responses Immediately Following Resuscitation From Cardiac Arrest. *Resuscitation* 2006;70:52-58

34. Fischer C, Luaute J, Nemoz C, Morlet D, Kirkorian G, Manguiere F. Improved Prediction of Awakening or Nonawakening From Severe Anoxic Coma Using Tree-Based Classification Analysis. *Crit Care Med* 2006;34:1520-1524
35. Fischer C, Morlet D, Luaute J. Sensory and Cognitive Evoked Potentials in the Prognosis of Coma. *Suppl Clin Neurophysiol* 2004;57:656-661
36. Fischer C, Morlet D, Bouchet P, Luaute J, Jourdan C, Salord F. Mismatch Negativity and Late Auditory Evoked Potentials in Comatose Patients. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1601-1610
37. Geocadin RG, Eleff SM. Cardiac arrest resuscitation: neurologic prognostication and brain death. *Curr Opin Crit Care* 2008;14:261-268
38. Young GB. Clinical practice. Neurologic prognosis after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2009;361:605-611
39. Hockaday JM, Potts F, Epstein E, Bonazzi A, Schwab RS. Electroencephalographic changes in acute cerebral anoxia from cardiac or respiratory arrest. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1965;18:575-586
40. Synek VM. EEG abnormality grades and subdivisions of prognostic importance in traumatic and anoxic coma in adults. *Clin Electroencephalogr* 1988;19:160-166
41. Young GB, McLachlan RS, Kreeft JH, DeMelo JD. An electroencephalographic classification system for coma. *Can J Neurol Sci* 1997;24:320-325
42. Brenner RP, Schaul N. Periodic EEG patterns: classification, clinical correlation, and pathophysiology. *J Clin Neurophysiol* 1990;7:249-267
43. Jirsch J, Hirsch LJ. Nonconvulsive seizures: developing a rational approach to the diagnosis and management in the critically ill population. *Clin Neurophysiol* 2007;118:1660-1670
44. Gerber PA, Chapman KE, Chung SS, Drees C, Maganti RK, Ng YT, et al. Interobserver agreement in the interpretation of EEG patterns in critically ill adults. *J Clin Neurophysiol* 2008;25:241-249
45. Hirsch LJ, Brenner RP, Drislane FW, So E, Kaplan PW, Jordan KG, et al. The ACNS subcommittee on research terminology for continuous EEG monitoring: proposed standardized terminology for rhythmic and periodic EEG patterns encountered in critically ill patients. *J Clin Neurophysiol* 2005;22:128-135
46. Young GB. The EEG in coma. *J Clin Neurophysiol* 2000;17:473-485
47. Rossetti AO, Oddo M, Liaudet L, Kaplan PW. Predictors of awakening from postanoxic status epilepticus after therapeutic hypothermia. *Neurology* 2009;72:744-749
48. van Dijk JG. Terminologie van het EEG. In: Van Dijk JG, Stam CJ, redacteurs. *EEG voor de algemeen neuroloog*. Boerhaave cursus, Leiden, 2008
49. Nuwer MR. ICU EEG monitoring: nonconvulsive seizures, nomenclature, and pathophysiology. *Clin Neurophysiol* 2007;118:1653-1654
50. Bassetti C, Bomio F, Mathis J, Hess CW. Early prognosis in coma after cardiac arrest: a prospective clinical, electrophysiological, and biochemical study of 60 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:610-615
51. Ronner HE, Ponten SC, Stam CJ, Uitdehaag BM. Inter-observer variability of the EEG diagnosis of seizures in comatose patients. *Seizure* 2009;18:257-263

52. Stammer P, Werer C, Mertens L, Lorang C, Hemmer M. Bispectral index (BIS) helps predicting bad neurological outcome in comatose survivors after cardiac arrest and induced therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2009;80:437-442
53. Tirschwell DL, Longstreth WT, Rauch-Matthews ME, Chandler WL, Rothstein T, Wray L, et al. Cerebrospinal fluid creatine kinase BB isoenzyme activity and neurologic prognosis after cardiac arrest. *Neurology* 1997;48:352-357
54. Longstreth WT, Clayson KJ, Sumi SM. Cerebrospinal fluid and serum creatine kinase BB activity after out-of-hospital cardiac arrest. *Neurology* 1981;31:455-458
55. Kärkelä J, Bock E, Kaukinen S. CSF and serum brain-specific creatine kinase isoenzyme (CK-BB), neuron-specific enolase (NSE) and neural cell adhesion molecule (NCAM) as prognostic markers for hypoxic brain injury after cardiac arrest in man. *J Neurol Sci* 1993;116:100-109
56. Böttiger BW, Möbes S, Glätzer R, Bauer H, Gries A, Bärtsch P, et al. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* 2001;103:2694-2698
57. Grubb NR, Simpson C, Sherwood RA, Abraha HD, Cobbe SM, O'Carroll RE, et al. Prediction of cognitive dysfunction after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest using serum neuron-specific enolase and protein S-100. *Heart* 2007;93:1268-1273
58. Martens P, Raabe A, Johnsson P. Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. *Stroke* 1998;29:2363-2366
59. Prohl J, Röther J, Kluge S, De Heer G, Liepert J, Bodenbun S, et al. Prediction of short-term and long-term outcomes after cardiac arrest: a prospective multivariate approach combining biochemical, clinical, electrophysiological, and neuropsychological investigations. *Crit Care Med* 2007;35:1230-1237
60. Usui A, Kato K, Murase M, Hotta T, Tanaka M, Takeuchi E, et al. Neural tissue-related proteins (NSE, G0 alpha, 28-kDa calbindin-D, S100b and CK-BB) in serum and cerebrospinal fluid after cardiac arrest. *J Neurol Sci* 1994;123:134-139
61. Tiainen M, Roine RO, Pettilä V, Takkunen O. Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke* 2003;34:2881-2886
62. Martens P. Serum neuron-specific enolase as a prognostic marker for irreversible brain damage in comatose cardiac arrest survivors. *Acad emerg med* 1996;3:126-131
63. Roine RO, Somer H, Kaste M, Viinikka L, Karonen SL. Neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest. Prediction by cerebrospinal fluid enzyme analysis. *Arch Neurol* 1989;46:753-756
64. Reisinger J, Höllinger K, Lang W, Steiner C, Winter T, Zeindlhofer E, et al. Prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation by serial determination of serum neuron-specific enolase. *Eur Heart J* 2007;28:52-58
65. Krumnikl JJ, Böttiger BW, Strittmatter HJ, Motsch J. Complete recovery after 2 h of cardiopulmonary resuscitation following high-dose prostaglandin treatment for atonic uterine haemorrhage. *Acta anaesthesiol Scand* 2002;46:1168-1170
66. Steffen IG, Hasper D, Ploner CJ, et al. Mild therapeutic hypothermia alters neuron specific enolase as an outcome predictor after resuscitation: 97 prospective hypothermia patients compared to 133 historical non-hypothermia patients. *Crit Care* 2010;14:R69 (Epub 2010 Apr 19)

67. Wolff B, Machill K, Schumacher D, Schulzki I, Werner D. Early achievement of mild therapeutic hypothermia and the neurologic outcome after cardiac arrest. *Int J Cardiol.* 2008;133:223-228 (Epub 2008 Mar 18)
68. Stern P, Bartos V, Uhrova J, Bezdickova D, Vanickova Z, Tichy V, et al. Performance characteristics of seven neuron-specific enolase assays. *Tumour Biol* 2007;28:84-92 (Epub 2007 Jan 26)
69. Morimoto Y, Kemmotsu O, Kitami K, Matsubara I, Tedo I. Acute brain swelling after out-of-hospital cardiac arrest: pathogenesis and outcome. *Crit Care Med* 1993;21:104-110
70. Torbey MT, Selim M, Knorr J, Bigelow C, Recht L. Quantitative analysis of the loss of distinction between grey and white matter in comatose patients after cardiac arrest. *Stroke* 2000;31:2163-2167
71. Choi SP, Park HK, Park KN, Kim YM, Ahn KJ, Choi KH, et al. The density ratio of grey to white matter on computed tomography as an early predictor of vegetative state or death after cardiac arrest. *Emerg Med J* 2008;25:666-669
72. Wijdicks EFM, Campeau NG, Miller GM. MR Imaging in comatose survivors of cardiac resuscitation. *AJNR* 2001;22:1561-1565
73. Arbelaez A, Castillo M, Mukherji SK. Diffusion-weighted MR imaging of global cerebral anoxia. *AJNR* 1999;20:999-1007
74. Els T, Kussabek J, Kubalek R, Klisch J. Diffusion-weighted MRI during early global cerebral hypoxia: a predictor for clinical outcome? *Acta Neur Scand* 2004;110:361-367
75. McKinney AM, Teksam M, Felice R, Casey SO, Cranford R, Truwit CL, Kieffer S. Diffusion-weighted imaging in the setting of diffuse cortical laminar necrosis and hypoxic-ischemic encephalopathy. *AJNR* 2004;25:1659-1665
76. Barrett KM, Freeman WD, Weindling SM, Brott TG, Broderick DF, Heckman MG, et al. Brain injury after cardiopulmonary arrest and its assessment with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Mayo Clin Proc* 2007;82:828-835
77. Chalela JA, Wolf RL, Maldjian JA, Kasner SE. MRI identification of early white matter injury in anoxic-ischemic encephalopathy. *Neurology* 2001;56:481-485
78. Berek K, Lechleitner P, Luef G, Felber S, Saltuari L, Schinnerl A, et al. Early determination of neurological outcome after prehospital cardiopulmonary resuscitation. *Stroke* 1995;26:543-549
79. Nogami K, Fujii M, Kato S, Nishizaki T, Suzuki M, Yamashita S, et al. Analysis of magnetic resonance imaging (MRI) morphometry and cerebral blood flow in patients with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Clin Neurosc* 2004;11:376-380
80. Inoue Y, Shiozaki T, Irasawa T, Mohri T, Yoshiya K, Ikegawa H, et al. Acute cerebral blood flow variations after human cardiac arrest assessed by stable Xenon enhanced computed tomography. *Curr Neurovasc res* 2007;4:49-54
81. Edgren E, Enblad P, Grenvik A, Lilja A, Valind S, Wiklund L, et al. Cerebral blood flow and metabolism after cardiopulmonary resuscitation. A pathophysiological and prognostic positron emission tomography pilot study. *Resuscitation* 2003;57:161-170

82. Schaafsma A, de Jong BM, Bams JL, Haaxma-Reiche H, Pruim J, Zijlstra JG. Cerebral perfusion and metabolism in resuscitated patients with severe Postanoxic encephalopathy. *J Neurol Sc* 2003;210:23-30
83. Gezondheidsraad. Patiënten in een vegetatieve toestand. 1994
84. Horn J, Hijdra A, Koelman JHTM, Zandbergen EGJ. Bepalen van de prognose van een coma na reanimatie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:308-313
85. Safar P. Introduction: on the evolution of brain resuscitation. *Crit Care Med*. 1978;6:199-202
86. Zandbergen EG, Hijdra A, de Haan RJ, van Dijk JG, Ongerboer de Visser B, Spaans F, Tavy DL, Koelman JH. Interobserver Variation in the Interpretation of SSEPs in Anoxic-Ischaemic Coma. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1529-1535.

Bijlage 1: methodologie

In 2006 publiceerde de American Academy of Neurology een richtlijn over de prognose van post-anoxische encefalopathie op basis van de tot dan toe beschikbare literatuur (Wijdicks et al., 2006).⁷ Deze richtlijn geeft een goed overzicht en adequate analyse van de stand van zaken op dat moment, en is voor een belangrijk deel als uitgangspunt gebruikt voor de onderhavige richtlijn. Vervolgens is gezocht naar aanvullende studies op het gebied van de prognose van post-anoxisch coma over de periode 2006 tot juli 2009 en deze is eveneens in de huidige richtlijn verwerkt.

Op drie deelgebieden meenden de auteurs van de huidige richtlijn dat er kritiek mogelijk was op de genoemde Amerikaanse richtlijn. Het betreft de status myoclonicus, de prognostische waarde van het EEG en die van de biochemische variabelen. Op deze gebieden is om deze reden geen gebruik gemaakt van de Amerikaanse richtlijn, maar is een onafhankelijke analyse van alle beschikbare literatuur gedaan.

Voor classificatie van de literatuur naar bewijskracht is gebruik gemaakt van de volgende indeling:

Voor artikelen betreffende: diagnostiek

- A1 onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een van tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
- A2 onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipelen, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
- B vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
- C niet-vergelijkend onderzoek;
- D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Niveau van bewijs van de conclusies

1. 1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2
2. tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3. 1 onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C
4. mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Bijlage 2: Neurologische uitkomsten bij patiënten met een postanoxisch coma^{#1}

Uitkomst ^{#2}	toelichting
goed herstel	herstel tot het niveau van functioneren vóór de circulatiestilstand
matige invaliditeit	lichte stoornissen van geheugen en persoonlijkheid die een zelfstandig bestaan niet in de weg staan
ernstige invaliditeit	ernstige stoornissen van geheugen en persoonlijkheid (apathie, afhankelijkheid), soms in combinatie met motorische stoornissen; zorg en toezicht nodig gedurende het hele etmaal; bij ernstige invaliditeit 6 maanden na het begin van het coma treedt geen verder herstel op ¹⁴
vegetatieve toestand	kan als permanent beschouwd worden 6 maanden na begin van het coma; bij een comaduur van 1 maand is de kans op herstel van het bewustzijn zonder ernstige restschade echter nihil ⁵
overlijden	zelden het directe gevolg van cerebrale schade (inklemming door hersenoedeem), maar meestal door complicaties van coma (infecties, sepsis), vaak in combinatie met behandelingsbeperkingen wegens de op grond van de cardiale of neurologische toestand slecht geachte prognose

#1 Ontleend aan Horn et al.⁸⁴; #2 De uitkomstcategorieën zijn gebaseerd op de *Glasgow Outcome Scale* en de daarvan afgeleide *Cerebral Performance Categories*.⁸⁵

Bijlage 3: Aanbevelingen voor SSEP-registratie

Voor een optimale registratie kunnen een aantal aanbevelingen worden gedaan: ⁸⁶

- Geef meer stimuli dan gebruikelijk (bv 1000) om de signaal-ruisverhouding te verbeteren
- De stimulusintensiteit mag hoger zijn dan bij wakkere patiënten
- Gebruik spierverslapping zeer laagdrempelig: controleer bv met één sessie of het ruisniveau acceptabel is, en gebruik bij enige twijfel verslapping
- Zet bij apparatuurstoringen zo mogelijk storende apparatuur tijdelijk uit, en veranderer zo nodig van stimulatiefrequentie.
- Gebruik een versterking van ten minste 1 μ V/schaaldeel
- Gebruik minimaal 4 kanalen tegelijk: één voor het punt van Erb, één voor de N13/14-top en één elk voor de corticale kanalen (links en rechts). Een vijfde kanaal kan helpen om een N20-top zichtbaar te maken.
- Let bij de beoordeling op het volgende:
 - De N20 kan alleen als afwezig worden afgegeven als er een potentiaal aanwezig is bij het punt van Erb, als waarborg voor intacte perifere geleiding
 - De N20 kan alleen als afwezig worden afgegeven als er een N13/N14 potentiaal aanwezig is als waarborg voor geleiding tot aan de medulla oblongata.
 - Een N20 piek kan alleen afgegeven worden als "aanwezig" als aan de volgende criteria is voldaan:
 - o De latentie dient te kloppen (meestal 6 ms -minimaal 4.5 ms- later dan de bijbehorende N13 piek in normaal gebouwde volwassenen)
 - o De top dient asymmetrisch aanwezig te zijn en op te treden aan de schedelzijde contralateraal aan de stimulatiezijde.
 - o De potentiaal moet reproduceerbaar zijn in een tweede set stimuli.
 - o Let op dat een voortgeleide N14 top bij de gebruikte versterking zeer wel in de corticale kanalen zichtbaar kan zijn: deze heeft dezelfde latentie als de N14 top, en is symmetrisch.
- De uitslag van het onderzoek valt in twee categorieën uiteen: de eerste is 'N20 bdz met zekerheid afwezig' volgens de genoemde kwaliteitseisen, en de tweede bestaat uit elk ander resultaat: hieronder vallen dus aan één of twee zijden aanwezige corticale toppen, afwezige N14 toppen, afwezige toppen bij het punt van Erb of twijfel aan de aanwezigheid van een N20 top. De twijfel-variant suggereert dat het onderzoek technisch verbeterd kan worden. Aangezien termen als 'positief' en 'negatief' uitgelegd kunnen worden als slaand op de prognose in plaats van op de aanwezigheid van toppen, is het raadzaam deze woorden te vermijden en een eenduidige terminologie te gebruiken (bv 'corticale toppen bdz met zekerheid afwezig').