

Prosjektoppgave
Profesjonsstudiet medisin 2003-2005.

Status etter innføring av en standardisert
behandlingsprotokoll, inklusive terapeutisk
hypotermi, etter vellykket gjenopplivet pre-
hospital hjertestans ved UUS.

Lars Petter Jensen, stud.med.

Christian Smedsrud, stud.med.

Veileder:

Kjetil Sunde, dr.med, Institutt for eksperimentell
medisinsk forskning, UUS.

INNLEDNING

Vi hadde et ønske om å skrive vår prosjektoppgave innen akuttmedisin, og vi tok derfor kontakt med anestesivdelingen ved Ullevål Universitetssykehus (UUS) våren 2003. Det viste seg at overlege dr. med. Kjetil Sunde hadde et interessant prosjekt i startfasen. Dette omhandlet innføring av terapeutisk hypotermi hos komatøse pasienter etter vellykket resuscitering etter prehospital hjertestans inkludert i en ny standardisert behandlingsprotokoll (se vedlegg 1). I en studie fra Norge publisert av Langhelle et al. i 2002 fant man at Oslo kom dårligst ut av fire regioner når det gjaldt overlevelse etter prehospital hjertestans med kardial årsak (1). I tillegg viser nyere publiserte forskningsdata om terapeutisk hypotermi at dette bedrer prognosen etter pre-hospital hjertestans (2,3). Dette var noen av årsakene til at ny behandlingsprotokoll ble innført ved UUS.

BAKGRUNN

Hvert år rammes 3500-5000 personer av hjertestans i Norge, og ca 2/3 av disse skjer utenfor sykehus (4,5,6). I Oslo er det ca. 200-250 hjertestans i året (5).

Hovedparten av de som skrives ut av sykehus i live, får tilbake sin mentale kapasitet og funksjonsevne (1,7). Av de som dør på sykehus etter vellykket resuscitering er hjerneskode den viktigste dødsårsaken (8).

Tidligere har fokus vedrørende hjertestans og hjerte/lungeredning vært på den pre-hospitale behandlingen. Imidlertid tyder nyere forskning på at behandling i sykehus etter etablert egensirkulasjon i stor grad påvirker resultatet (1).

FORMÅL

Formålet var gjennom en retrospektiv gjennomgang av pasientjournaler å se på resultatene etter innføringen av ny behandlingsprotokoll inklusive terapeutisk hypotermi for vellykket resusciterte pre-hospitale hjertestanspasienter.

Samtidig var det interessant å se nærmere på hvordan nedkjølingen og behandlingsprosedyrene ble gjennomført i praksis.

Påvirker det overlevelse og nevrologisk funksjon?

Hva slags komplikasjoner/bivirkninger forekommer?

TEORETISK BAKGRUNN

Sen mortalitet og morbiditet etter hjertestans skyldes oftest post-anoksiske nevrologiske skader (8), mens tidlig mortalitet skyldes ofte hemodynamisk instabilitet etter myokardial dysfunksjon (9). Selv om denne er reversibel etter noen dager kan den føre til multiorgansvikt (9). Omfanget av den cerebrale skaden er oftest avgjørende for det endelige resultatet, og en rekke patofysiologiske mekanismer som oppstår på grunn av den iskemiske skaden er ansvarlig for dette (8).

Dessuten er feber veldig vanlig hos nevrontensiv pasienter, fra 30-60% av pasienter med iskemiske slag, og hos flertallet av pasienter med hodeskader og hjerneblødninger (10).

Hypertermi er vist å være skadelig for en post-iskemisk/hypoksisk hjerne (11,12) og flere studier viser forverret nevrologisk prognose hos mennesker som har hatt feber etter hjerneslag (13,14,15), hjerteinfarkt (16) eller hjertestans (1,17).

Mekanismer for redusert skade ved kjøling

Man vet fortsatt ikke alt vedrørende den kontrollerte hypotermiens gunstige effekt, men det foregår intens forskning på dette.

Hypotermi senker metabolismen og dermed oksygenbehovet, og man får økning i vevs- pO_2 samt bevart ATP (18). Videre senker hypotermi oksygenbehovet for hjernen, reduserer produksjonen av eksitatoriske aminosyrer (18) og reduserer produksjonen av frie oksygen radikaler og reduserer apoptoseutvikling (19). Dette er patofysiologiske mekanismer som alle er assosiert med økt hjerneskade etter hjertestans (8). Dessuten reduserer hypotermi det intrakranielle trykket (20) som kan være forhøyet hos noen pasienter etter resuscitering etter hjertestans (21).

Bedret prognose etter nedkjøling?

Det har nå vist seg i randomiserte, kontrollerte studier at mild terapeutisk hypotermi i første døgn etter pre-hospital hjertestans fører til bedre nevrologiske funksjoner (2,3,22). I en studie fra Australia publisert i New England Journal of Medicine i 2002 ble pasientene kun nedkjølt med eksterne metoder til en kjernetemperatur på $33^{\circ}C$ og holdt der i tolv timer. Nedkjølingen ble begynt innen to timer etter ROSC (return of spontaneous circulation). Under hele kjøleperioden samt den seks timer lange oppvarmingen var de muskelrelaksert. For de som overlevde var ratioen for god prognose og funksjon for de nedkjølte over fem (5.25, med 95% konfidensintervall, 1.47 til 18,76; $p=0,011$) sammenlignet med dem som ikke ble nedkjølt (3).

I en blindet, randomisert multisenter-studie fra Europa publisert i 2002 ble pasienter etter resuscitering etter hjertestans som følge av ventrikkelflimmer randomisert til terapeutisk hypotermi (target temperatur på 32°C-34°C, målt i blæren) eller normaltemperatur. Varigheten av nedkjølingen ble satt til 24 timer. Resultatene viste at 55% av de nedkjølte hadde en normal til tilnærmet hjernefunksjon etter seks måneder versus 39% i den normoterme gruppen (risk ratio, 1.40, $p < 0,009$). Dødeligheten for de nedkjølte etter seks måneder var 41% mot 55% i den normoterme gruppen (risk ratio, 0.74, $p < 0,02$) Komplikasjonsraten var ikke signifikant endret mellom de to gruppene (2).

Holzer et al publiserte i februar 2005 en metaanalyse der de tok for seg studier av nedkjølte hjertestanspasienter. De ønsket å se nærmere på om induisert hypotermi fører til bedre neurologisk prognose hos overlevende etter hjertestans, og baserte seg primært på resultater fra HACA-studien (2) etter 6 måneders overlevelse. Resultatene viste signifikant bedring hos pasienter som ble nedkjølt. Å være i live etter 6 måneder med bedret neurologisk funksjon var mer sannsynlig i den hypoterme gruppen (risk ratio 1.44) (23). For å forhindre at en pasient får dårlig neurologisk resultat må seks pasienter behandles med hypotermi (2,23).

Hvilke pasienter skal kjøles?

På grunnlag av data fram til nå har Advanced Life Support (ALS) Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) laget følgende anbefalinger i oktober 2002 (fritt oversatt):

Komatøse voksne pasienter med ROSC etter pre-hospital hjertestans bør kjøles til 32-34°C i 12-24 timer dersom den initielle rytmen er ventrikkelflimmer (VF). Slik kjøling kan også være gunstig for andre rytmer eller in-hospitale hjertestanser (24).

Det diskuteres også i dag at indikasjonene for bruk av kjøling i kritiske faser kanskje også bør vurderes for pasienter med for eksempel hjerneslag, alvorlig ARDS, status epilepticus, fødselsasfyksi, ryggmargsskader og store hodeskader (25).

Selv om det viser seg at terapeutisk hypotermi får større og større aksept og innpass i intensivbehandling, viser det seg at det tar tid å få engasjement og oppmerksomhet rundt dette. I en amerikansk undersøkelse publisert i februar 2005 svarer hele 87% av relevante sykehusleger (41% akuttmedisin, 24% kardiologi og 13% intensivmedisin) at de aldri har benyttet seg av terapeutisk hypotermi etter hjertestans. Nesten 50% mente det fantes for lite data rundt temaet, og 32% påpekte manglende innføring av hypotermi i standardiserte behandlingsprotokoller (26).

I Europa har man kommet noe lenger, og det finnes i dag to internasjonale registreringsdatabaser, ERCHACA Registry og Northern Hypothermia Network, som allerede inneholder over 600 pasienter (per mars 2005).

Hvor kaldt og hvordan?

Det har vist seg at ikke bare kjølingen i seg selv er viktig, men også hvilket temperaturnivå pasientene bør ligge på (27). Mild hypotermi (33°C - 36°C) er det som i dag synes å være riktig. Moderat hypotermi (28°C - 32°C) kan forårsake arrytmier (28) eller tilogmed ventrikkelflimmer. Lengre perioder kan også føre til koagulopater og infeksjoner (29,30). Tingen og varigheten er også viktig, mild hypotermi bør helst initieres så fort som mulig etter resuscitering (31-35), men selv etter timers forsinkelse har det vist seg å ha fordeler i dyremodeller med global iskemi eller hjertestans (31,36). Tilsvarende forhold gjelder sannsynligvis også for mennesker (2), dette er imidlertid ennå ikke godt nok undersøkt. En studie av rotter med induert hjertestans der det ble fokusert på kjøling *før* resuscitering viste signifikant bedre 72-timers overlevelse samt bedret

nevrologiske funksjoner sammenlignet med to andre grupper; dyr som fikk normoterm resuscitering og dyr som fikk forsinket nedkjøling.

Det kan være et tegn på at ikke bare kjølingen i seg selv, men nettopp tidspunktet for kjølingen er essensielt (11).

Et viktig problem har vært å få temperaturen fort nok ned til terapeutisk nivå. Den billigste metoden er å pakke pasientene inn med ispakninger og våte og kalde omslag, eventuelt spritomslag (3). Studier der slike eksterne metoder (3,37) eller luftkjøling (2) er brukt har vist at disse metodene er trege; fra $0.3^{\circ}\text{C}/\text{time}$ (37) til $0.9^{\circ}\text{C}/\text{time}$ (2). I tillegg tar disse teknikkene belegg i mye tid og ressurser fra personalet.

Ved en klinisk amerikansk studie publisert i 2001 brukte man et kjøleteppe med sirkulerende luft. Der fant man at teppet ikke klarte å redusere kroppstemperaturen godt nok hos febrile intensivpasienter (38).

En annen metode er administrering av intravenøs væske. Bernard et al. publiserte i 2002 at etter infusjon av iskald (4°C) Ringeracetat over en halvtimes periode (30ml/kg) forekom det en gjennomsnittlig reduksjon i temperaur på $1,6^{\circ}\text{C}$. De konkluderte med at infusjon av iskalde væsker var en billig og effektiv måte å initiere nedkjøling på (39). Høye nedkjølingshastigheter fant også Rajek et al., som infunderte iskald (4°C) NaCl (40ml/kg) over en halvtime. De fant en snittsnedgang på $2,5^{\circ}\text{C}$ i kjernetemperaturen (40).

Etterhvert har man også sett nytten av endovaskulære nedkjølingsteknikker. Til sammenlikning av de konvensjonelle metodene har man ved bruk av en temperaturstyrende maskin ("Coolgard", Alsius Corporation) i pilotstudier benyttet seg av en nedkjølingshastighet på $1,4^{\circ}\text{C}/\text{time}$ (41).

Det har også kommet nyere metoder for ekstern kjøling. En randomisert, ikke-blind, kontrollert studie publisert desember 2004 beskriver et eksternt vannbårent kjølesystem, "Arctic Sun Temperature Management System", som viser til gode resultater

sammenlignet med konvensjonelle eksterne metoder (42), og en kjølehastighet tilsvarende Coolgard.

Problem med kjøling

Hypotermi kan påvirke legemidlers farmakokinetikk og farmakodynamikk, og dette får større klinisk betydning ettersom terapeutisk hypotermi blir mer og mer vanlig. I tillegg kan også legemidlene i seg selv forstyrre og senke selve kroppstemperaturen, eksempelvis ulike nevroleptika, benzodiazepiner og antidepressiva (43).

Etter gjennomgått hjertestans har man også sett problemer med forbigående nedsatt nyrefunksjon etter 24 timers induisert terapeutisk hypotermi . Det har derimot vist seg å være fullstendig reversibelt innen 28 dager, og krevde heller ingen intervensjon (44).

Bivirkninger som diskuteres er pneumoni, sepsis, blødninger og arrytmier, og selv om det ikke var noen signifikante forskjeller i HACA-studien, observerte man en trend i retning av større forekomst av disse komplikasjonene (2). Hypotermi i seg selv svekker immunsystemet, og kan dermed teoretisk sett føre til økt infeksjonsrisiko (45). Risikoen øker ytterligere dersom pasienten har aspirert, noe som er vanlig i forbindelse med hjertestans.

MATERIALE OG METODER

Innsamling og behandling av data.

Innsamling og behandling av data er godkjent av Datatilsynet.

I dette arbeidet har vi tatt for oss samtlige pasienter som ble innlagt ved UUS etter prehospital hjertestans i perioden 01.09.03 til 01.12.04. Dette inkluderer både pasienter som ble innlagt ved UUS direkte, og pasienter primært lagt inn ved annet sykehus, og senere overflyttet til UUS for PCI og videre intensivbehandling.

For de pasientene som overlevde forbi akuttmottaket, og ble innlagt ved en intensivavdeling, har vi sett nærmere på en rekke faktorer knyttet til behandlingen de påfølgende dagene.

Før innsamlingen av data startet, ble det utarbeidet et skjema hvor behandling og oppfølging av hver enkelt pasient skulle registreres. Dette skjemaet skulle følge pasientene de første døgnene etter innleggelse.

For å identifisere de aktuelle pasientene ble alle loggbøker i akuttmottaket og de ulike intensivavdelingene sjekket. Journalene ble så sporet opp i medisinsk eller kirurgisk arkiv eller i hovedarkivet, samt på ulike skrivestuer og avdelinger på UUS. Det nødvendige materialet ble deretter kopiert fra journalene. For de pasientene som ble overflyttet til andre institusjoner ble epikriser fra de aktuelle institusjoner innhentet.

På grunnlag av journalnotat, epikriser, intensivskjema, ambulansejournal og registreringsskjema, der disse var fylt ut, ble følgende faktorer registrert for hver enkelt pasient:

- Kjønn.
- Alder
- Prehospital data: Tid fra stans til gjenopprettet spontansirkulasjon (ROSC), tid fra stans til ankomst akuttmottak og om det ble utført BHLR av tilskuere.
- Hvilken intensivavdeling vedkommende var lagt inn på.
- Antall intensivdøgn
- Respiratortid, definert som tid fra intubering til extubering / dekanylering.
- Om det ble utført coronar angiografi, og om det eventuelt ble gjort noen intervensjon (PCI).
- Hvilken initial rytme som forelå.
- Årsak til hjertestansen. Stans ble klassifisert som kardial dersom ingen annen åpenbar grunn forelå. Det ble også registrert om det ble påvist infarkt.
- Om pasienten var komatøs ved ankomst i akuttmottaket.
- Temperatur i akuttmottaket.
- Om pasienten ble inkludert til kjøling, og hvilken metode som ble benyttet. For pasienter som ble overflyttet fra andre sykehus ble det registrert om kjøling var startet før overflytting.
- For de pasientene som ble kjølt ble det registrert tid fra ankomst i akuttmottaket til temperatur mellom 33°C og 34°C ble oppnådd, hvor lenge de ble holdt mellom 33°C og 34°C og hvor lang tid det tok å varme dem opp til 37°C igjen.
- Hvorvidt pasienten ble skrevet ut i live eller ikke.
- CPC / OPC ved utskrivelse (se vedlegg 2).
- Hvorvidt registreringsskjema var fylt ut eller ikke.
- Om det ble gitt muskelrelaxantia eller pressor / inotrope medikamenter, og i tilfelle hvilken type.
- Om det ble gitt actrapid med tanke på regulering av blodsukker.
- Om pasienten ble behandlet med aorta ballong pumpe (IABP).

- Om det forelå kramper, om det ble tatt EEG, og eventuelt hvilken behandling som ble iverksatt.
- Om det forelå komplikasjoner. Her ble det særlig lagt vekt på pneumoni, blødning og arrytmier. Arrytmier som bivirkning ble registrert der det var spesifikt beskrevet i journalene samt de tilfellene der kun begrepet arrytmi ble nevnt. For pneumoni har vi registrert både de tilfellene der behandlende lege har anført pneumoni og sannsynlig pneumoni i journalen.

Alle uklarheter i forbindelse med registrering av data ble gått gjennom sammen med veileder.

Statistiske metoder.

For normalfordelte verdier er resultatene presentert som gjennomsnitt \pm standardavvik. For ikke-normalfordelte verdier presenteres median, med 25% og 75% percentilen i parentes.

Tellevariabler er presentert som antall og prosent av totalen.

Ved sammenligning av grupper er student t-test (ved normalfordelte data) eller kji-kvadrat test benyttet. To-sidige tester ble benyttet. En p-verdi $\leq 0,05$ ble betraktet som signifikant.

Registreringsskjema.

Se vedlegg 3.

RESULTATER

Samtlige pasienter.

Totalt 92 pasienter ble bragt til akuttmottaket ved UUS. Av disse døde 25 i mottaket (dvs. man fikk aldri reetablert spontan sirkulasjon), en døde under PCI-prosedyren. Totalt 66 pasienter ble lagt inn ved ulike intensiv / overvåkingsavdelinger, og 34 av disse (52%) ble utskrevet i live.

Av de 66 pasientene som ble innlagt intensiv / overvåkning hadde 51 pasienter (77%) kardial årsak til sin hjertestans, og av disse ble 32 (63%) utskrevet i live.

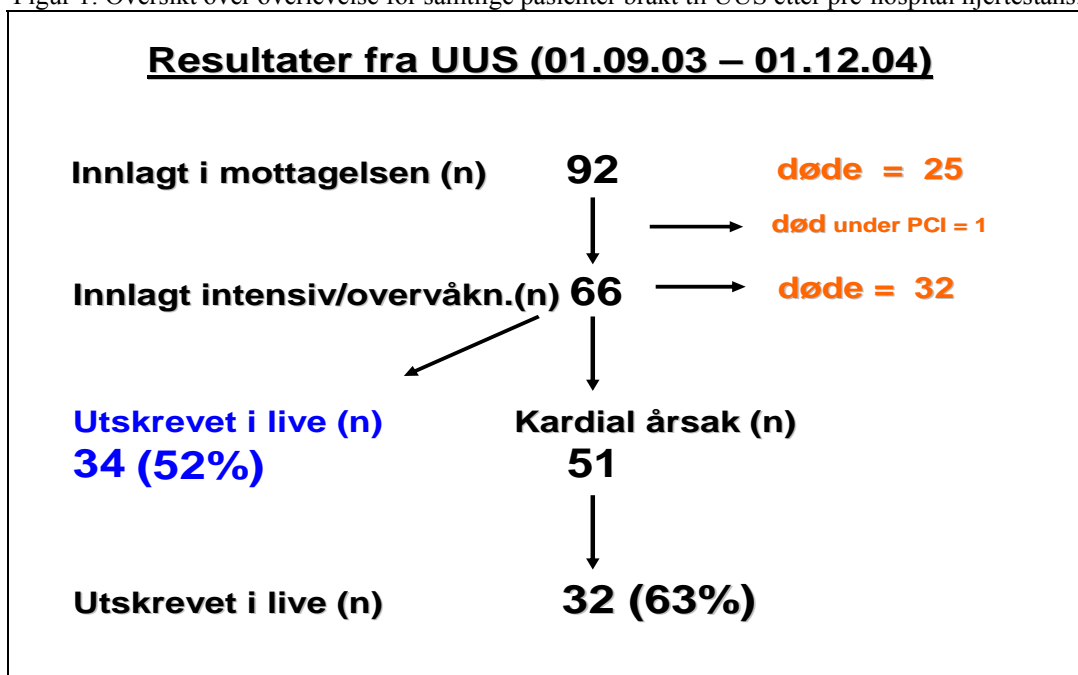
Av samtlige utskrevne pasienter hadde 79,4 % en CPC-score på 1, 5,9 % hadde 1-2, 11,8% hadde 2 og 2,9% hadde 3.

Av de nedkjølte pasientene hadde 78,9 % en CPC-score på 1, mens hos de ikke-kjølte hadde 80,0 % en CPC-score på 1.

Hos de ikke-kjølte, *komatøse* pasientene hadde 75,0 % en CPC-score på 1.

Av de 66 pasientene ble 46 % innlagt på medisinsk intensiv, avdeling 117, mens 39 % ble lagt på hjerteovervåkningen, avdeling 127. De resterende 15% gikk til ulike avdelinger.

Figur 1: Oversikt over overlevelse for samtlige pasienter bragt til UUS etter pre-hospital hjertestans.



Kardial årsak.

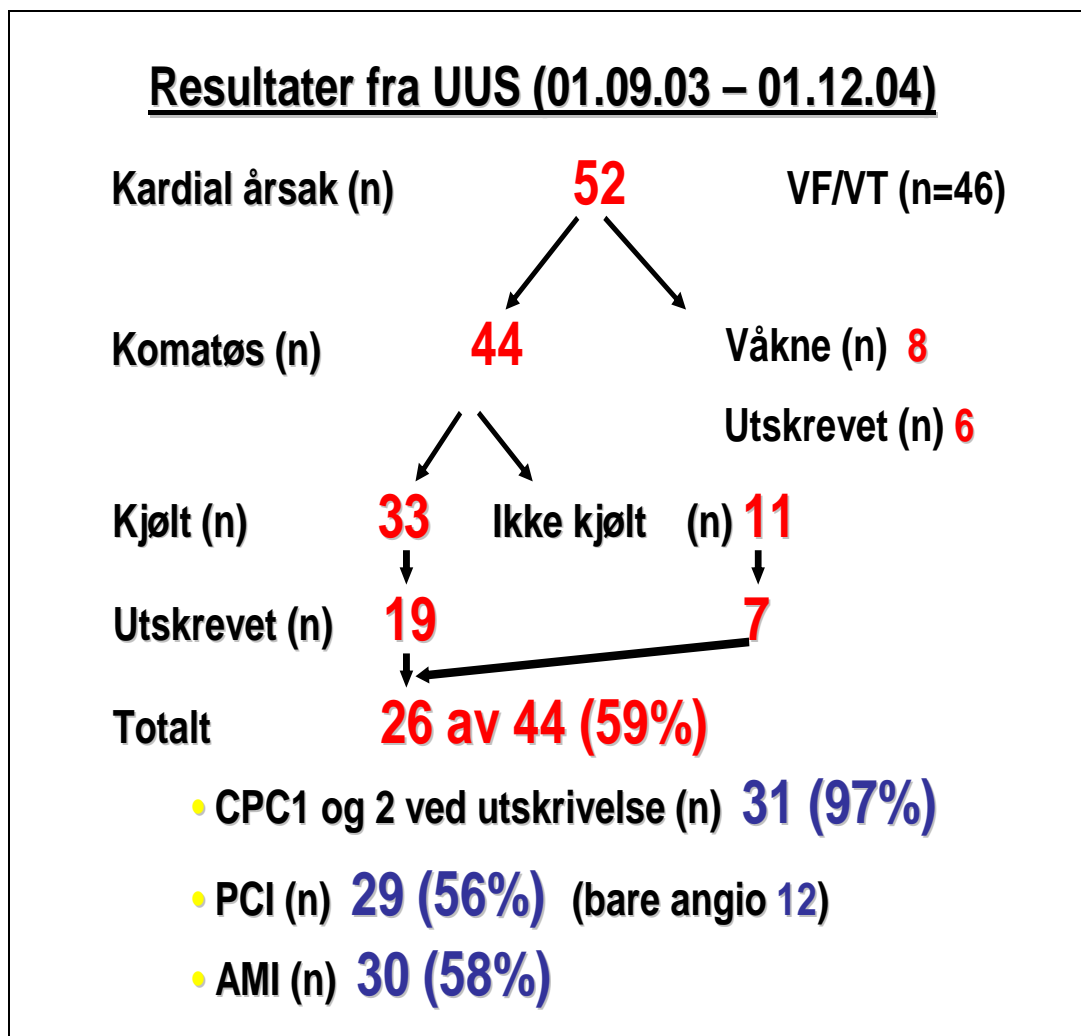
Totalt 52 av pasientene hadde kardial årsak til sin hjertestans. Av disse var 44 komatøse i mottaket. Hos 33 av disse pasientene ble det iverksatt kjøling.

Av komatøse pasienter med kardial årsak ble 26 (59%) utskrevet.

30 pasienter (58%) fikk påvist hjerteinfarkt og 29 (56%) fikk utført PCI.

Av samtlige 52 pasienter ble 32 utskrevet i live, og 31 (97%) av disse var CPC 1 eller 2 ved utskrivelse.

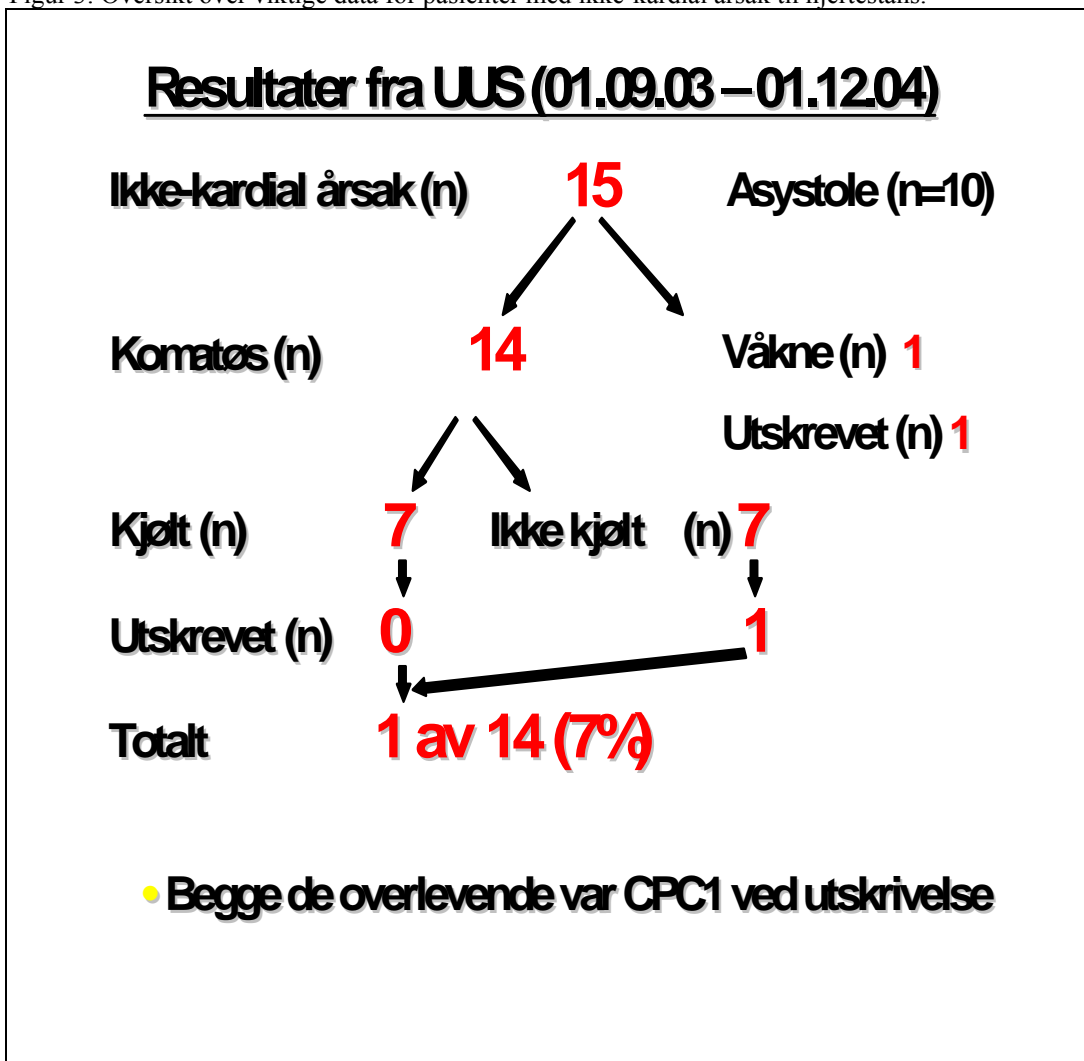
Figur 2: Oversikt over viktige data for pasienter med kardial årsak til hjertestans.



Ikke-kardial årsak.

Totalt 15 av pasientene (23%) hadde ikke-kardial årsak til sin hjertestans. Av disse var 14 komatøse i akuttmottaket. Kjøling ble iverksatt hos syv pasienter. Ingen av disse overlevde. Totalt overlevde to (13%) av pasientene med ikke-kardial årsak til hjertestans. Begge disse var CPC 1 ved utskrivelse. Sannsynlig årsak hos disse to pasientene var h.h.v. overdosering av β -blokker kombinert med alkohol, og subglottisk ødem med sekundær respirasjons- og sirkulasjonsstans.

Figur 3: Oversikt over viktige data for pasienter med ikke-kardial årsak til hjertestans.



Pasientkarakteristika og faktorer i behandlingen.

Tabell 1: Fordeling av ulike behandlingstiltak.

Behandling	
Avdeling:	
117:	31 (46%)
127:	26 (39%)
Andre / ukjent:	10 (15%)
Intensivdøgn (median (25%-75%))**	3 (1,25 – 8)
Respiratortid (median (25%-75%))	2 (0,5 - 4)
PCI:	
Ja:	29 (43%)
Nei:	25 (37%)
Kun coronar angiografi:	13 (19%)
IABP:	8 (12%)
Kjøling iverksatt:	41 (61%)
Muskelrelaxantia:***	
Ingen:	36 (54%)
Nimbex:	17 (25%)
Pavulon:	7 (10%)
Andre:	9 (13%)
Pressor / inotropi:	
Ingen:	23 (34%)
Dopamin:	39 (58%)
Noradrenalin:	17 (25%)
Adrenalin:	7 (10%)
Dobutamin:	6 (9%)
Simdax:	4 (6%)
Efedrin:	2 (3%)
Actrapid gitt:****	37 (55%)

Tabell 2: Karakteristika ved pasientene.

Karakteristika	
Antall pasienter:	67
Menn:	51 (76%)
Kvinner:	16 (24%)
Alder (gjennomsnitt ± SD):	61,6 ± 15,2
Årsak:	
Infarkt:	30 (45%)
Annen sannsynlig kardial årsak:	22 (33%)
Sannsynlig ikke-kardial årsak:	15 (22%)
1. rytme:	
VF/VT:	46 (67%)
Asystole:	16 (24%)
Andre (PEA, bradykardi etc.):	5 (7%)
Komatøs ved innkomst:	58 (87%)
Utfall:	
Utskrevet:	34 (51%)
Mors:	33 (49%)

Sammenligning av overlevende og døde ga følgende signifikante resultater:

Høyere forekomst blant døde:

- Ikke-kardial årsak til stans ($p < 0,01$).
- Annen initial rytme enn VF eller VT ($p < 0,01$).

** Opplysninger mangler for en av pasientene.

*** Opplysninger mangler for to av pasientene.

**** Opplysninger mangler for to av pasientene.

Pre-hospitale data.

Tabell 3: Oversikt over prehospitale data.

	Overlevende (n = 34)	Døde (n = 33)
Tid stans-ROSC (gjennomsnitt ± SD)* (n = 21)	(18,1 ± 9,6) min	(27,3 ± 9,5) min
Tid stans-ankomst akuttmottak (gjennomsnitt ± SD)* (n = 41)	(43,7 ± 24,0) min	(56,4 ± 29,4) min
BHLR utført av tilskuere * (n = 58)	17 (55%)**	21 (78%)**

* Data mangler

** Angir prosentandelen av hhv. overlevende og døde.

For tiden fra stans til ROSC har vi data for 21 pasienter (31%). Av disse pasientene ble ni (43%) utskrevet i live, med signifikant lenger tid til ROSC hos de som døde sammenlignet med overlevende.

Gjennomsnittlig tid fra stans til ROSC hos pasientene som ble inkludert til terapeutisk hypotermi var (24,4 ± 12,1) min, og (21,1 ± 5,9) hos de som ikke ble kjølt (ingen signifikant forskjell).

For tiden fra stans til ankomst akuttmottak har vi data for 41 pasienter (61%).

Når det gjelder hvorvidt pasienten mottok BHLR av tilskuere har vi data fra 58 pasienter (87%). Av disse ble 31 (53%) utskrevet i live.

Intensivdøgn / respiratortid.

For samtlige pasienter er median respiratortid 2 døgn (1,25 – 8 døgn). Medianverdien for antall intensivdøgn er 3 døgn (0,5 – 4 døgn).

Median respiratortid for overlevende er 2 døgn (0,625 – 3,75 døgn). Medianverdien for antall intensivdøgn er 4 døgn (2 – 8 døgn). Hvis vi ser utelukkende på overlevende med kardial årsak er tallene henholdsvis 4 døgn (3 – 9 døgn) og 2 døgn (1 – 4 døgn).

Det var 29 pasienter som lå mer enn to døgn på respirator. Median respiratortid var 5 døgn (3 – 10 døgn) og medianverdien for antall intensivdøgn var 8 (4 - 13 døgn).

For disse pasientene er det ingen signifikant forskjell verken i respiratortid eller antall intensivdøgn for de som overlevde og de som døde.

Coronar angiografi og PCI.

Totalt 52 pasienter hadde kardial årsak til hjertestans. Av disse pasientene fikk 41(79%) utført coronar angiografi. Hos 29 (56%) ble det funnet indikasjon for intervensjon på stenoser, og PCI utført. Hos de resterende 12 pasientene (23%) var det med andre ord ingen signifikante funn på koronarkarene.

Kjøledata.

Det var 11 pasienter som ble overflyttet til UUS fra andre sykehus. Seks ble brakt inn med luftambulans fra områder utenfor Oslo. For tre pasienter var kjøling påbegynt ved det sykehuset de primært ble innlagt. En pasient var hypoterm ved innkomst etter drukningsulykke.

Temperatur i mottak var anført for kun 25 (37%) av pasientene. Gjennomsnittlig temperatur var $(35,4 \pm 1,3) ^\circ\text{C}$.

Av de 67 pasientene som overlevde forbi akuttmottaket ble kjøling iverksatt hos 41 pasienter (61%).

Av disse ble fire pasienter ufullstendig kjølt, to av ukjent årsak og to fordi de døde kort tid etter at kjøling var iverksatt. For ytterligere fire pasienter fremgår ikke alle tidspunkter av journal eller intensivskjema. For de pasientene som ble fullstendig kjølt, og hvor alle data foreligger, presenteres tallene og de forskjellige kjøle metodene i tabell 4.

Tabell 4: Fordeling av metoder, og viktige tider i forbindelse med kjøling.

Metode	Antall	Ankomst - target-temp.	Tid 33°C – 34°C.	Avsluttet kjøling – 37°C
1	20 (49%)	(5,1 ± 2,3) t	(23,4 ± 3,1) t	(8,1 ± 1,8) t
2	3 (7%)	-	-	-
3	3 (7%)	-	-	-
1,2	7 (17%)	(3,3 ± 2,0) t	(19,4 ± 6,6) t	(7,0 ± 0) t
2,3	4 (10%)	(5,9 ± 1,4) t	(17,5 ± 6,5) t	(9,3 ± 2,8) t
1,3	2 (5%)	-	-	-
1,2,3	2 (5%)	-	-	-
Totalt	41	(4,9 ± 2,9) t	(21,3 ± 5,5) t	(8,3 ± 2,0) t

Metode: 1 = endovaskulær kjøling, 2 = kalde infusjonsvæsker, 3 = ekstern kjøling.

Til sammen fikk 16 pasienter kalde infusjonsvæsker, 31 pasienter ble kjølt endovaskulært. Ni pasienter ble kjølt med begge metodene. Hos pasienter som ble kjølt med kombinasjon av kalde infusjoner og endovaskulær kjøling var tid til targettemperatur signifikant kortere ($p = 0,03$), enn pasienter som ikke ble kjølt med denne kombinasjonen.

Hos 26 pasienter ble det ikke iverksatt kjøling. Av disse var åtte våkne ved innkomst. Av de resterende 18 var det ni komatøse pasienter med kardial årsak og VF/VT som første rytme. I tillegg var det to pasienter med kardial årsak, hvor første rytme var asystole.

Skjemaer.

Registreringsskjemaet ble fylt ut for 21 (31%) av pasientene, de var til dels svært ufullstendig utfylt.

Kramper og patologisk EEG.

Tabell 5: Fordeling mellom døde og overlevende m.h.t forekomst av kramper og patologisk EEG.

	Døde	Overlevende
Observerte kramper	10	3
Patologisk EEG	10	2
Medikamentell behandling	11	1

EEG er utført på totalt 17 pasienter, og åtte av disse pasientene hadde observerte kramper, mens ni er tatt uten at det er observert kramper.

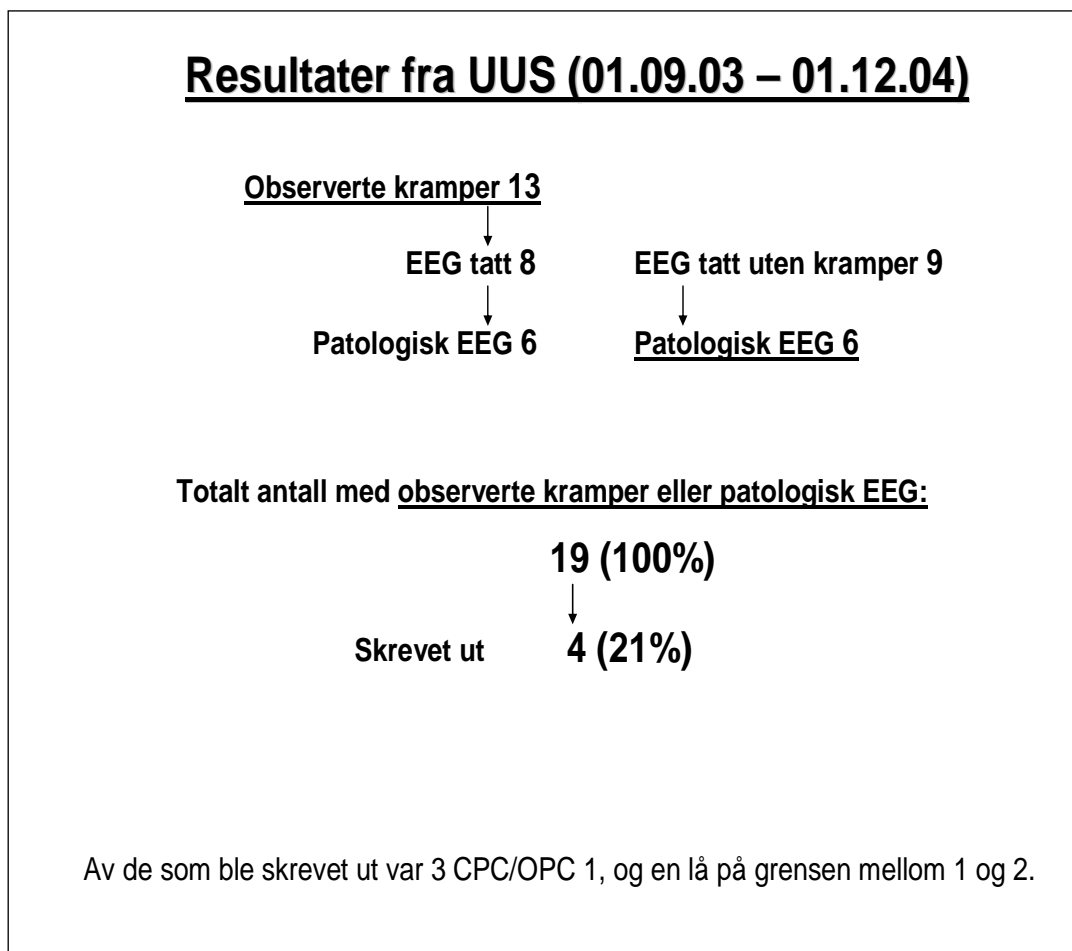
Både observerte kramper og patologisk EEG er assosiert med dårlig prognose (p-verdi h.h.v. 0,03 og $< 0,01$ for døde vs. overlevende.).

Av pasientene med patologisk EEG eller observerte kramper ble 12 stykker behandlet. Fenytoin ble benyttet hos 10 pasienter, pentothal hos to, rivotril hos to, og orfiril og stesolid hos en. Enkelte av pasientene fikk flere medikamenter i kombinasjon.

Av alle som ble behandlet på grunn av observerte kramper eller patologisk EEG, var det to som overlevde (begge var imidlertid CPC 1-2).

Tre pasienter hadde kjent epilepsi, og to av disse fikk kramper i forløpet. Alle fikk antikonvulsiv behandling. Alle disse tre pasientene døde.

Figur 4: Oversikt over pasienter med observerte kramper og patologisk EEG



Bivirkninger / komplikasjoner.

Tabellene 6 og 7 beskriver forekomsten av de bivirkningene vi har valgt å fokusere på. Forekomsten av pneumoni var signifikant høyere i gruppen som ble kjølt i forhold til de som ikke ble kjølt ($p < 0,01$).

Tabell 6: Fordelingen av komplikasjoner mellom kjølte og ikke kjølte pasienter. P-verdi er angitt dersom den er signifikant.

Komplikasjoner	Kjølt (n = 41)	ikke kjølt (n = 26)	p-verdi
Arrytmi	15 (37%)	5 (19%)	
Pneumoni	24 (59%)	6 (23%)	< 0,01
Blødning	4 (10%)	0	

Tabell 7: Fordelingen av komplikasjoner mellom overlevende og døde pasienter. P-verdi er angitt dersom den er signifikant.

Komplikasjoner	Overlevende (n = 34)	Døde (n = 33)	p-verdi
Arrytmi	13 (38%)	7 (21%)	
Pneumoni	14 (41%)	16 (48%)	
Blødning	3 (9%)	1 (3%)	

DISKUSJON

Overlevelse og nevrologisk funksjon.

Vi fant at overlevelsen for samtlige pasienter som ble innlagt med pre-hospital hjertestans ved UUS i perioden 01.09.03 - 01.12.04 var 52%, og for pasienter med kardial årsak var overlevelsen på 63%. Til sammenligning fant Langhelle et al. i 2003 at overlevelsen i perioden 1996-1998 var 34% for pasienter med kardial årsak i Oslo, der UUS riktignok var kun ett av flere sykehus. UUS håndterte mellom 70 og 80% av pasientene i regionen, slik at materialet er representativt for UUS. (1). Dette representerer en signifikant bedring i overlevelse ($p < 0,01$).

I en studie publisert i 2004 påviste Bendz et al. (46) bedret overlevelse etter PCI hos selekterte stanspasienter. Ingen av pasientene i Langhelles studie mottok denne typen behandling, mens i vårt materiale ble det utført PCI på 56% av pasientene med kardial årsak til stans. Denne mer aggressive behandlingen av årsaken til hjertestans kan med andre ord være en del av forklaringen bak den bedringen i overlevelse som vi observerer. I tillegg har den cerebrale funksjonen for overlevende ved utskrivelse blitt betydelig bedret sammenlignet med tidligere (1, 7, 46).

I forhold til Langhelles materiale (1), og også materialet til Bendz et al (46) hvor ingen av pasientene ble nedkjølt, ser det altså ut som nevrologisk funksjon er vesentlig bedre for de som overlever.

I HACA-studien der de tok for seg stans etter VF hadde 55% av de nedkjølte en CPC på 1, mot 39 % i den normoterme gruppen (2).

Flere andre publikasjoner støtter dessuten opp om at terapeutisk hypotermi er gunstig med tanke på å bevare nevrologisk funksjon (3,22,23), og det er som sagt anbefalt behandling (24).

Pre-hospitale data

Når det gjelder de pre-hospitale data fant vi en signifikant forskjell mellom døde og overlevende i tid fra stans til ROSC. En åpenbar svakhet er at vi kun fant data for 31% av pasientene. Samme problem dukker opp når vi ser på tiden fra stans til ankomst akuttmottak, med data for kun 61% av pasientene. Her finner vi dog ingen signifikant forskjell.

Det ligger også stor usikkerhet i tallene fordi det i mange tilfeller er vanskelig å fastslå nøyaktig tidspunkt for stans. Mye av dataene for tidspunkt for stans er basert på når nødansrop er mottatt, og med enkle korreksjoner.

Tilskuer- BHLR er tidligere vist å være assosiert med økt overlevelse (47), og fra det svenske nasjonale hjertestansregisteret vet vi at overlevelsen dobles dersom BHLR er blitt utført.

Vi fant imidlertid ingen signifikant forskjell mellom døde og overlevende. Det kan tilføyes at det er svært vanskelig å vurdere kvaliteten (og varigheten) av BHLR på grunnlag av journalen, selv om dette noen ganger er notert ned av ambulanspersonellet.

Kjøling

Temperatur i mottak ble kun målt for 37% av pasientene. Dette er noe overraskende og skuffende, da det i retningslinjene er satt fokus på kroppstemperatur og nedkjøling ved behandling av hjertestanspasienter.

Tid fra ankomst akuttmottak til oppnådd terapeutisk temperatur var i en del tilfeller vanskelig å fastslå med sikkerhet siden ankomst akuttmottak utifra ambulansejournal ikke alltid var notert. I tillegg var nedtegning av temperatur i både registreringsskjema og intensivskjema ofte mangelfullt utført, og vanskelig avlesbart.

Totalt fikk 16 pasienter (39%) kalde væsker. Kun 22% fikk både kalde væsker og endovaskulær kjøling. Disse tallene kan virke unødvendig lave da tidligere undersøkelser har vist at infusjon av kalde væsker er en rask og billig måte å initiere kjøling på (39,40), og det står i retningslinjene for terapeutisk hypotermi for UUS (vedlegg 1). Rask og tidlig nedkjøling har vist seg å være viktig (11, 31-35).

Våre tall viser en signifikant forskjell i tid til target-temperatur mellom de som har fått nettopp denne kombinasjonen sammenlignet med de resterende gruppene ($3,4 \pm 1,9$ timer mot $5,7 \pm 2,7$, $p < 0,03$). Det er interessant å merke seg siden begrensningene ikke ligger i bruken av endovaskulær kjøling, men bruken av kalde væsker. Av alle som ble kjølt ble 49% kjølt endovaskulært uten kalde væsker. På grunnlag av dette kan man spekulere i om man er noe utstyrsfiksert.

Det må også taes med i betraktning at selv om informasjon om foreløpige behandlingstilbud og terapeutisk hypotermi ble gjort kjent i løpet av 2003, ble ikke de endelige prosedyrene underskrevet og sendt ut før 01.03.04. Vår registrering startet allerede 01.09.03, slik at det ikke er sikkert at budskapet hadde nådd fram til alle.

Når vi sammenlignet overlevelsen hos de nedkjølte med de ikke-kjølte fant vi ingen signifikant forskjell. Dette kan imidlertid ikke brukes til å si at kjøling ikke bedrer prognosen fordi pasienter som blir inkludert til kjøling i mange tilfeller er i dårligere forfatning enn de som ikke blir inkludert.

En skjevfordeling mellom gruppen som ble inkludert til terapeutisk hypotermi og de øvrige, med tanke på pasienter med annen initial rytme enn VF/VT og ikke-kardial årsak ville påvirke prognosen betraktelig. Vi finner imidlertid ingen slik skjevfordeling, og det kan dermed ikke brukes til å forklare den manglende forskjellen mellom kjølte og ikke-kjølte.

Vi fant heller ingen forskjell mellom de kjølte og ikke-kjølte når det gjelder tid fra stans til ROSC, så dette kan heller ikke benyttes til å forklare forskjellen i overlevelse.

Det viste seg at flere pasienter ikke ble kjølt selv om de fylte inklusjonskriteriene, som for øvrig også er basert på ILCORs anbefalinger (24).

Ulike begrunnelse var oppgitt som årsak til dette. En refererte til et åpenbart kort og dårlig forløp (mors), to iverksatte ikke full intensivbehandling (selv der den ene var oppgitt med langvarig anoksitid og langvarig resuscitering) (mors), en med stans rett ved sykehus med meget kort anoksitid (overlevende), en begrunnet med at ”Coolgard”-maskinen var opptatt (mors), samt seks tilfeller der grunn ikke var oppgitt (overlevende).

For seks av disse komatøse pasientene som ikke ble inkludert til kjøling finner vi altså ingen spesifikk grunn oppgitt i journalen, og samtlige seks overlevde. Man kan spekulere i om disse ikke har vært dypt komatøse, eller vært sedert/analgesert, og at man derfor har avstått fra kjøling.

Dette kan i så fall muligens bidra til en skjevfordeling der de ikke-kjølte pasientene får en ”ufortjent” større andel overlevende.

Dersom vi ser på forekomsten av observerte kramper/patologisk EEG hos de kjølte og ikke-kjølte finner vi en nær-signifikant ($p=0,06$) økning hos de kjølte. Dette kan også være en grunn til den manglende forskjellen mellom de kjølte og ikke-kjølte med tanke på overlevelse, og kan også forklare at disse pasientene kanskje var ”mer syke” enn de ikke-kjølte.

Det kan se ut som om alle de komatøse pasientene sett under ett har en dårligere prognose med tanke på overlevelse. Dette er kjent fra tidligere (8). Komatøse pasienter har generelt lengre anoxi-tid enn våkne, og dermed større global iskemisk skade, og følgelig dårligere prognose. Vi finner derimot ingen signifikant forskjell siden antallet ikke-komatøse var for lavt til å gi en sikker beregning. Vi fant heller ingen forskjell når vi sammenlignet de kjølte med de ikke-kjølte i gruppen komatøse pasienter.

Avdeling

Målsetningen var å unngå stor spredning av pasientene til ulike avdelinger. Det foreligger fortsatt en viss spredning av pasientene, men 85% ligger fordelt på 117/127, noe som er en klar forbedring. Dette vil muligens også bidra til å bedre resultatene, i og med at man får to spesialtrente avdelinger for denne pasientgruppen. Dessuten vil økt fokus på pasientgruppen, og entusiasme i behandlingen kunne bidra til en ytterligere bedring av resultatene. (Hawthorne-effekt (48)).

Kramper

Kramper er en fryktet komplikasjon hos overlevende etter hjertestans (49), med en insidens opp mot 30% (50). Pasienter med kramper har dårligere prognose (1,8, 49).

Vi fant signifikant forskjell mellom overlevende og døde som hadde observerte kramper og/eller patologisk EEG. Likevel ligger det en usikkerhet i disse tallene da to av pasientene med observerte kramper viste seg å ha negativt EEG. Det er altså vanskelig å vite sikkert om det faktisk foreligger epileptisk aktivitet hos pasientene selv om man mener å ha observert kramper. Muskelskjelvinger kan ha blitt feilaktig oppfattet som kramper. Problematisk kan det også være å oppdage kramper klinisk når mange av pasientene er muskelrelaksert. Nedkjølte pasienter som ikke er godt sedert eller muskelrelaksert kan få skjelvinger, noe som feilaktig kan oppfattes som kramper.

Før terapeutisk hypotermi ble innført regnet man at kramper etter to døgn var assosiert med redusert overlevelse og nevrologisk funksjon (8).

Etter innføring av hypotermi er det fortsatt usikkert, men det er mulig de kliniske, prognostiske kriteriene må revurderes. Vi hadde en pasient med status epilepticus en uke etter stans som overlevde med tilnærmet normal nevrologisk funksjon ved utskrivelse, og som i dag (ett år etter) er tilbake i jobb.

Respiratortid/intensivdøgn

For overlevende med kardial årsak fant vi en gjennomsnittlig intensivperiode på 8,9 døgn (median 3). I perioden 1971-1992 fant Næss og Steen for samme gruppe en gjennomsnittlig intensivperiode på 3,4 døgn (7). Man kan spekulere i om dette skyldes at flere pasienter enn tidligere blir intensivpasienter; at den totale intensivbehandlingen har blitt mer ressurskrevende og dermed totalt sett tar lengre tid.

I behandlingsprotokollen står det at man ønsker å unngå langvarig respiratorbehandling hos pasienter som har en åpenbar dårlig prognose (vedlegg 1). Det var 16 pasienter som døde etter å ha ligget mer enn to døgn på respirator. Gjennomsnittlig respiratortid for disse var 6,8 døgn.

Noe som kan ha bidratt til lengre respiratortid var at 13 av disse 16 pasientene fikk aspirasjonspneumoni under forløpet, noe som naturlig nok forlenger den totale respiratortiden.

Komplikasjoner

Vi fokuserte registreringen på arrytmier, pneumoni og blødning.

Pneumoni viste seg å være signifikant hyppigere ($p < 0,01$) hos kjølte enn ikke-kjølte.

Likevel viser sammenligning av overlevende og døde ingen forskjell i forekomsten av pneumoni.

I HACA-studien fant de ingen signifikante forskjeller (2), selv om det var en klar trend i retning av økt forekomst av pneumoni og sepsis blant de kjølte pasientene. Kjølning reduserer den inflammatoriske responsen (45), og mange hjertestanspasienter aspirerer. Disse to faktorene kan forklare at pneumoni lettere kan oppstå hos kjølte stanspasienter. Profylaktisk antibiotika til disse pasientene diskuteres i dag, og bør seriøst vurderes.

Andre funn

Alder

Gjennomsnittlig alder for overlevende var 58,7 år mot 64,5 år for de døde. Det foreligger her ingen signifikant forskjell. Hvis vi ser på pasientgruppen med kardial årsak var gjennomsnittlig alder 62,7. Som Langhelle et al.(1) fant vi at alder er nært knyttet til overlevelse hos de med kardial årsak Gjennomsnittet for overlevende var 57,7 år mot 70,7 år for de som døde ($p < 0,01$).

Behandling av blodsukker

Høyt blodsukker er assosiert med økt mortalitet hos hjertestanspasienter (1,51), og aggressiv behandling med Actrapid er vist å bedre overlevelse hos kritisk syke pasienter (52). Vi fant ingen signifikante forskjeller mellom døde og overlevende når vi så på om actrapidbehandling ble gitt ($p = 0,09$), men for å et bedre bilde av situasjonen hadde vi trengt en grundigere gjennomgang av blod-glukosemålinger, noe som ikke var hovedfokus for vår oppgave.

Skjema

Få registreringsskjemaer ble fylt ut selv etter gjentatte oppfordringer av veileder. I tillegg var det i noen tilfeller vanskelig å få ut gode data, da skjemaene var mangelfullt fylt ut. En årsak til mangelfulle skjemaer kan være at personale har andre viktigere oppgaver i en akutt/intensivsituasjon. Dessuten er mange forskjellige personer involvert i avdelingen, det kan være usikkerhet om hvem som har ansvaret for å følge opp skjemaene. Dette til tross for at skjemaet var enkelt og oversiktlig utformet.

KONKLUSJON

Det viktigste funnet var at overlevelsen etter vellykket resuscitering etter prehospital hjertestans er betydelig bedret ved UUS.

Mulige årsaker til dette kan være:

- Innføring av en standardisert behandlingsprotokoll med aggressiv behandling og fokus på optimal sirkulasjon for både hjerne og hjerte.
- Økt fokus på pasientgruppen, og økt entusiasme i behandlingen.
- Mindre spredning av pasientene.
- Behandling av årsak – reperfusjonsbehandling – PCI.
- Terapeutisk hypotermi.
- Bedre prehospital HLR.

Det er imidlertid ikke mulig, med grunnlag i våre data, å si noe nærmere om disse faktorenes innbyrdes betydning. Det er rimelig å anta at det er en samlet effekt av de forskjellige faktorene i de nye behandlingsrutinene.

For samtlige pasienter inkludert i studien fant vi signifikante forskjeller mellom overlevende og døde ved følgende faktorer, og disse var assosiert med redusert overlevelse:

- Ikke-kardial årsak til stans
- Annen initial rytme enn VF/VT
- Observerte kramper/patologisk EEG
- Lengre tid fra stans til ROSC

Dette er i overensstemmelse med funn som er beskrevet tidligere (1,5,7,8,50).

Vi fant en signifikant kortere tid til target-temperatur for gruppen som ble kjølt med kombinasjonen kalde væsker og endovaskulær kjøling. Her er det åpenbart et potensiale for forbedring, da kalde væsker forholdsvis sjelden ble benyttet selv om dette er en rask og billig metode.

Takk

Vi vil først og fremst takke Kjetil Sunde for interessant, positivt og hyggelig samarbeid og veiledning de siste to årene. I tillegg retter vi en stor takk til personalet ved medisinsk og kirurgisk arkiv ved Ullevål Universitetssykehus for all hjelp vi har fått.

Referanser

1. Langhelle A, Tyvold SS, Lexow K, Hapnes SA, Sunde K, Steen PA. "In-hospital factors associated with improved outcome after out-of-hospital cardiac arrest. A comparison between four regions in Norway". *Resuscitation* 2003, Mar;56(3):247-63.
2. The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group. "Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest". *N Engl J Med*, Vol. 346, No 8, Feb 21, 2002.
3. 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*, Vol. 346, No. 8, 557-63, Feb 21, 2002.
4. Norges offentlige utredninger. Hvis det haster...., Faglige krav til akuttmedisinsk beredskap NOU 1998 : 9. Oslo: Statens forvaltningstjeneste, Seksjon statens trykning, 1998.
5. Sunde K, Eftestøl T, Askenberg C, Steen PA. "Quality assesment of defibrillation and ALS using data from the medical control module of the defibrillator." *Resuscitation* 1999; 41: 237-247.
6. "Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care." *Resuscitation* 2001; 46:1-448.
7. Næss AC, Steen PA. "Long term survival and costs per life year gained after out-of-hospital cardiac arrest" *Resuscitation* 2004.
8. Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S, Sutton-Tyrrel K, Safar P. "Assesment of neurological prognosis of comatose survivors of cardiac arrest". *Lancet* 1994; 343:1055-1059.
9. Laurent I, Monchi M, Chiche JD, Joly LM, Spaulding C, Bourgeois B, Cariou A, Rozenberg A, Carli P, Weber S, Dhainaut JF. "Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest". *JACC* Vol 40, No 12, 2002, 2120-16.
10. Dinger M. "Reducing neurologic injury from hyperthermia" *Neurology* 2001;56:286-7.

11. Zhao et al. "Intra-arrest hypothermia prior to resuscitation confers improved survival in a mouse model of cardiac arrest". Abstracts from Scientific Sessions 2002, Supplement II, *Circulation*, Vol 106, No. 19, Nov 2002.
12. Coimbra C, Boris-Moller F, Drake M, Wieloch T. "Diminished neuronal damage in the rat brain by late treatment with the antipyretic drug dipyron or cooling following cerebral ischemia." *Acta Neuropathol (BERL)* 1996; 92; 447-53.
13. Azzimondi G, Bassein L, Nonino F, Fiorani L, Vignatelli L, Re G, et al. "Fever in acute stroke worsens prognosis. A prospective Study". *Stroke* 1995;26:2040-3.
14. Hindfelt B. "The prognostic significance of subfebrility and fever in ischaemic cerebral infarction." *Acta Neurol Scand* 1976;53:72-9.
15. Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL, et al. "Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome." *Lancet* 1996;347:422-5.
16. Takino M, Okada Y. "Hyperthermia following cardiopulmonary resuscitation." *Intensive Care Med* 1991;17:419-20.
17. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Schorkhuber W, Eisenburger P, Havel C, Kliegel A, Laggner AN. "Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome." *Arch Intern Med*. 2001 Sep 10;161(16):2007-12.
18. Berger C, Schäbitz WR, Georgiadis D, Steiner T, Aschoff A, Schwab S. "Effects of Hypothermia on Excitatory Amino Acids and Metabolism in Stroke Patients" *Stroke*, 2002;33:519.
19. Busto R, Globus MY, Dietrich WD, Martinez E., Valdes I., Ginsberg MD. "Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain" *Stroke* 1989;20:904-10.
20. 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; 21:104-10.
21. Marion DW, Penrod I.E, Kelsey SF, et al. "Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia." *N Engl J Med* 1997; 336:540-6.

22. Shirai et al. "Mild hypothermia for brain resuscitation after cardiac arrest". Abstracts from Scientific Sessions 2002, Supplement II, Circulation, Vol 106, No. 19, Nov 2002.
23. Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S, Roine RO, Sterz F, Mullner M; on behalf of the Collaborative Group on Induced Hypothermia for Neuroprotection After Cardiac Arrest. "Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: Systematic review and individual patient data meta-analysis." Crit Care Med. 2005 Feb;33(2):414-418.
24. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW, ALS Task Force. "Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation" Resuscitation 57 (2003) 231-235.
25. Bernard S. "New indications for the use of therapeutic hypothermia." Crit Care. 2004 Dec;8(6):E1.
26. Abella BS, Rhee JW, Huang KN, Vanden Hoek TL, Becker LB. "Induced hypothermia is underused after resuscitation from cardiac arrest: a current practice survey." Resuscitation. 2005 Feb;64(2):181-6.
27. Safar P, Kochanek, P. Editorial. "Therapeutic hypothermia after cardiac arrest" N Engl J Med, Vol. 346, No 8, Feb 21, 2002.
28. Lexow K. "Aksidentiell hypotermi" Tidsskr nor legef., nr 30, 1989.
29. Dripps RD, ed. "The physiology of induced hypothermia: proceedings of a symposium, 28-29 October 1955." Washington DC: National Academy of Sciences, 1956.
30. Tisherman SA, Rodriguez A, Safar P. "Therapeutic hypothermia in traumatology." Surg Clin North Am 1999; 79:1269-89.
31. Safar P. "Resuscitation of the ischemic brain." In: Albin MS , ed. Textbook of neuroanesthesia: with neurosurgical and neuroscience perspectives. New York: McGraw-Hill, 1997:557-93.
32. Safar P, Xiao F, Radovsky A, et al. "Improved cerebral resuscitation from cardiac arrest in dogs with mild hypothermia plus blood flow promotion." Stroke 1996; 27:105-13.

33. Dietrich WD, Busto R, Valdes I, Loor Y. "Effects of normothermic versus mild hyperthermic forebrain ischemia in rats." *Stroke* 1990;21:1318-25.
34. Xiao F, Safar P, Radovsky A. "Mild protective and resuscitative hypothermia for asphyxial cardiac arrest in rats." *Am J Emerg Med* 1998;16:17-25.
35. Eisenburger P, Safar P. "Life supporting first aid training of the public- review and recommendations." *Resuscitation* 1999;41:3-18.
36. Hickey RW, Ferimer H, Alexander HL, et al. "Delayed, spontaneous hypothermia reduces neuronal damage after asphyxial cardiac arrest in rats." *Crit Care Med* 2000;28:3511-6.
37. Bernard SA, Jones BM, Horne MK. "A clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of prehospital cardiac arrest." *Ann Emerg Med* 1997;30:146-53.
38. Mayer SA, Commichau C, Scarmeas N, Prescutti M, Bates J, Copeland D. "Clinical trial of an air-circulating cooling blanket for fever control in critically ill neurologic pasients." *Neurology* 2001; 56:292-298.
39. Bernard S, Buist M, Monterio O, Smith K. "Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report." *Resuscitation* 00 (2002) 1-4.
40. Rajek A, Grief R, Sessler DI, Baumgardner J, Laciny S, Bastanmehr H. "Core 4cooling by central venous infusion of ice-cold (4°C or 20°C) fluid: isolation of core and peripheral thermal compartments." *Anesthesiology* 2000;93:629-37.
41. Georgiadis D, Schwarz S, Kollmar R, Schwab S. "Endovascular cooling for moderate hypothermia in patients with acute stroke." *Stroke* 2001 Vol 32 Nov;2550-3.
42. Mayer SA, Kowalski RG, Presciutti M, Ostapkovich ND, McGann E, Fitzsimmons BF, Yavagal DR, Du YE, Naidech AM, Janjua NA, Claassen J, Kreiter KT, Parra A, Commichau C. "Clinical trial of a novel surface cooling system for fever control in neurocritical care patients." *Crit Care Med*. 2004 Dec;32(12):2558-60.
43. Johansson BW. "Läkemedel påverkar och påverkas av kroppstemperaturen." *Läkartidningen* Vol 98, nr. 18, 2001
44. Zeiner et al. "The effect of mild therapeutic hypothermia on renal function after cardiopulmonary resuscitation in men." *Abstracts from Scientific Sessions 2002, Supplement II, Circulation, Vol 106, No. 19, Nov 2002.*

45. Polderman KH. "Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit. Opportunities and pitfalls of a promising treatment modality--Part 2: Practical aspects and side effects." *Intensive Care Med.* 2004 May;30(5):757-69.
46. Bendz B, Eritsland J, Nakstad AR, Brekke M, Klow NE, Steen PA, Mangschau A. "Long-term prognosis after out-of-hospital cardiac arrest and primary percutaneous coronary intervention." *Resuscitation.* 2004 Oct;63(1):49-53.
47. Lund I, Skulberg A. "Cardiopulmonary resuscitation by lay people." *Lancet.* 1976 Oct 2;2(7988):702-4.
48. Campbell JP, Maxey VA, Watson WA. "Hawthorne effect: implications for prehospital research." *Ann Emerg Med.* 1995 Nov;26(5):590-4.
49. Bjork RJ, Snyder BD, Campion BC, Loewenson RB. "Medical complications of cardiopulmonary arrest." *Arch Intern Med.* 1982 Mar;142(3):500-3.
50. Krumholz A, Stern BJ, Weiss HD. "Outcome from coma after cardiopulmonary resuscitation: relation to seizures and myoclonus." *Neurology.* 1988 Mar;38(3):401-5.
51. Skrifvars MB, Pettila V, Rosenberg PH, Castren M. "A multiple logistic regression analysis of in-hospital factors related to survival at six months in patients resuscitated from out-of-hospital ventricular fibrillation." *Resuscitation.* 2003 Dec;59(3):319-28.
52. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. "Intensive insulin therapy in the critically ill patients." *N Engl J Med.* 2001 Nov 8;345(19):1359-67.

Vedlegg

1. Behandlingsprotokoll
2. CPC/OPC
3. Registreringsskjema

Vedlegg 1

HJERTESTANS

Behandling etter gjenopprettet spontansirkulasjon

Målsetning: Redusere organskadene (hjerne, hjerte) ved:

- 1. Initial optimalisering av hemodynamikk og oksygenering i 1-2 døgn**
- 2. Behandle årsak, f.eks reperfusjonsbehandling ved STEMI (PCI)**
- 3. Nedkjøling (33 °C av komatøse pasienter i 24 h)**
- 4. Unngå langvarig respiratorbehandling (max 2-3 døgn)**

Behandling og monitoreringsplan:

1. Behandling	Mål	Tiltak
- Reperfusjon		Ved ankomst (STEMI)
- Blodtrykk:	MAP > 65 – 70 mmHg	Volum, pressor, inotropi
- Sentralt venetrykk (Glyc.nitr.)	CVP 8 – 12 mmHg	Volum, vasodilatasjon
- EKG, frekvens/iskemi beta-bl.	60 – 100 slag/min	Volum, sedasjon, Glyc.nitr,
- Temperatur	33 °C av komatøse pasienter i 24 h, unngå tp > 37 °C	Coolgard 3000, antipyretika, evtl is- og spritomslag
- Respirator	SO ₂ > 95 pCO ₂ 5 – 6 kPa (NB! unngå hypervent.)	Respiratorinnstillinger, PEEP
- Blodsukker	5 – 9 mmol/l	Actrapid/NaCl 1 IE/ml + Glc 5% 500 ml (obs Kalium)
- Elektrolytter	Normalverdier	Evtl. substitusjon
- Hb	> 9-10 g/dl	
- Diurese	> 0.5 ml/kg/h	
- Buffer	pH>7.1, BE>-10	Evtl. Tribonat 125-250 ml
- Kramper	Øk sedasjon, evtl. Pentothal, Fenytoin eller benzo (kontakt evtl. nevrolog)	
2. Sedasjon:	Fentanyl og Propofol	
3. Monitorering:	Arteriekran O ₂ -metning Telemetry Sentralt venekateter → sentralt venetrykk Temperatur (blære, rektalt) Arterielle blodgasser (pH, BE, pCO ₂ , pO ₂) Blodsukker og elektrolytter Evtl. Ekko cor, rtg thorax	

4. Pumpesvikt:

- vurder aortaballongpumpe

- Valg av pressor/inotropi:

Førstevalg: Dopamin 3-10 µg/kg/min

Ved tachykardi, sjekk volumstatus, evt
bytt til Noradrenalin (0.03 – 0.3

µg/kg/min)

Ved pumpesvikt/kardiogent sjokk:

Adrenalin (0.03 – 0.3 µg/kg/min) + evt.
Dobutamin (5-10 µg/kg/min)

5. Vekking: Ved hypotermi-behandling gradvis oppvarming etter 24h, når $tp > 35$ °C sep. sedasjon og pas. kan våkne med tanke på ekstubering. Unngå langvarig respiratorbehandling hos de som ikke våkner.

Behandling av pasienter med egensirkulasjon etter hjertestans ved UUS, fra 01.03.04

1. ”Medisinsk traumeteam” varsles fra akuttmottak og møter umiddelbart. Hvis (evt. forhåndssendt) EKG viser hjerteinfarkt som skal til PCI, følges egen prosedyre for dette.
2. **Pasienter som ikke er våkne i akuttmottak skal kjøles ned, sederes, muskelrelakseres og legges på respirator hvis det ikke er etiske grunner for å avslutte behandling** (se sykehusets rutiner for Res minus og for prognosevurdering eget skriv). Våkne pasienter skal ikke nedkjøles. Eksklusjonskriterier for nedkjøling er hjertestans av traumatisk årsak eller generell blødningsproblematikk.
3. Ta EKG, BT, Tp, SaO₂, arteriell blodgass. Anlegg to gode veneveier, ev. arteriekanyler (OBS! Bruk ve. arm da hø. brukes ved angio).
4. Deretter startes terapeutisk hypotermi ved perifer i.v.infusjon av 1-2 l iskald NaCl over 20-30 min, *evt mer (max 30 ml/kg)*. Bruk isposer i tillegg. Iskald NaCl ligger i blodkjøleskapet på akuttstua. Obs hjertesvikt/lungeødem, særlig ved mistanke om FVI. Pas. stabiliseres hemodynamisk og respiratorisk (se Behandlings-skjema), og fraktes evt til angiolab for PCI (tilstreb fortsatt kort Door-to-ballon-tid). Pas. skal holdes så kjølig som mulig (ikke under 33 °C) med kalde væsker. Legg inn spesialkateter for monitorering av blæretemperatur så tidlig som mulig.
5. **Logistikk:** Sykepleier fra mottak følger pas. initialt. Ved ustabil /intubert pas. til PCI skal anestesisykepleier følge. Ansvarlige leger er B-lags-lege, anestesilege 861 og konfererings-vakt, evt hjertebakvakt. Pas. skal legges på 117.
6. **Tilstreb rask optimalisering. De første timene er viktig for å redde hjernen.** Ved ankomst 117 skal anestesivakt 861 (ev. annen hvis delegert) sørge for:

- innleggelse av arteriekanyler & CVK
 - legge inn Icy-kateter i høyre eller venstre lyskevene (hvis ikke lagt inn på rtg.)
 - måle aktuell temperatur
7. Terapeutisk hypotermi: Bruk Coolgard. Vanlige prosedyrer; Start-up-kit, Icy-kateter, blæreteperatur, temp. 33 °C, max-rate kjølehastighet. *Hvis Coolgard ikke er tilgjengelig, kjøles alternativt med: kalde omslag/isposer i lyske, armhuler, nakke, hals, spritomslag, kalde infusjoner.*
 8. For videre oppfølging se Behandlingskjema. Vær spesielt oppmerksom på hemodynamikk, respiratorbehandling (blodgasser), blodsukker-nivå og elektrolytter.
 9. Pasienten holdes sedert ved 33°C i 24 h (evtl. Muskelrelaksering, så lenge som nødvendig), hvoretter aktiv varming med 0.5°C/h til 37°C. Ved Tp > 35.5°C kan sedasjon seponeres (først Fentanyl) med tanke på oppvåkning og ekstubasjon (*dersom ingen kontra-indikasjoner /komplikasjoner foreligger*)- se Behandlingskjema og Prognostiske kriterier.
 10. Data registreres på eget registrerings- og oppfølgingskjema.
 11. Deretter videre oppfølging/behandling av kardiologer på 127 eller hjertepost.

Terje Dybvik Dag Jacobsen Jan Magne Linnsund Arne Westheim Harald Moen

Scoring Definitions

Cerebral Performance Categories

CPC Scale

Note: If patient is anesthetized, paralyzed, or intubated, use “as is” clinical condition to calculate scores.

CPC 1 or 2. Good cerebral performance: conscious, alert, able to work, might have mild neurologic or psychologic deficit; or moderate cerebral disability: conscious, sufficient cerebral function for independent activities of daily life. Able to work in sheltered environment.

CPC 3. Severe cerebral disability: conscious, dependent on others for daily support because of impaired brain function. Ranges from ambulatory state to severe dementia or paralysis.

CPC 4. Coma or vegetative state: any degree of coma without the presence of all brain death criteria. Unawareness, even if appears awake (vegetative state) without interaction with environment; may have spontaneous eye opening and sleep/awake cycles. Cerebral unresponsiveness.

CPC 5. Brain death: apnea, areflexia, EEG silence, etc.

Overall Performance Categories

OPC Scale

Note: If patient is anesthetized, paralyzed with neuromuscular blockade, or intubated, use “as is” clinical condition to calculate scores.

OPC 1 or 2. Good overall performance: healthy, alert, capable of normal life; or moderate overall performance: performs independent activities of daily life, but is disabled for competitive work (CPC 1 or 2).

OPC 3. Severe overall disability: severe cerebral disability (CPC 3), or severe disability from non-cerebral organ systems dysfunction alone, (CPC 1 or 2) or both. Dependent on others for daily support.

OPC 4. Coma or vegetative state: same as CPC 4.

OPC 5. Brain death: same as CPC 5.

Vedlegg 3

Løpenr:

Prosedyrer for registrering av behandling ved hjertestans ved UUS

Pasientdata

Alder:	Kjønn:	Vekt(kg):	Høyde(m):
Etiologi:			
Antatt kardial:	<input type="checkbox"/>	Ikke-kardial:	<input type="checkbox"/>
Bevitnet stans:	<input type="checkbox"/>	Tilskuer BHLR:	<input type="checkbox"/>

Viktige tidspunkter

Tidspunkt for stans:
Nødanrop mottatt:
Første BHLR forsøk (tilskuer):
Første defibrillering:
ROSC:
Ankomst akuttmottak:

Årsaksbehandling

PCI	Ja <input type="checkbox"/>	nei <input type="checkbox"/>	
Tidspunkt start angiolab:			
Tidspunkt ballong:			
Trombolyse	Ja <input type="checkbox"/>	nei <input type="checkbox"/>	Hvis ja, tidspunkt:
Annet	Ja <input type="checkbox"/>	nei <input type="checkbox"/>	

NB! Skal fylles ut for alle pasienter med hjertestans og følge pas. intensivskjema de første dager
Ferdig utfylt skjema legges i egen hylle på vaktrommet.

Inklusjon / eksklusjon for terapeutisk hypotermi:

Inklusjon: Komatøs hjertestanspasient som skal behandles aktivt.

Eksklusjon: Hjertestans av traumatisk årsak, generell blødningsproblematikk, terminal sykdom, graviditet, ingen aktiv behandling av etiske eller andre grunner.

Hypotermi-data:

Blir pasienten inkludert til kjøling ?	Ja	nei
Hvis nei, hvorfor ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hvis ja, metode (inkl. valg av type kateter ved bruk av coolgard 3000):		
Temperatur i mottak (hvor er temperaturen målt ?):		
Iskald NaCl (total dose):		
Tid fra stans til start av iskald NaCl:		
Tid fra stans til start av Coolgard:		
Tid til oppnådd temperatur 33°C:		
Tidspunkt for avbrutt kjøling:		
Tidspunkt for oppnådd normotermi:		

Temperatur protokoll (registreres hvert femtende minutt inntil 33°C er nådd).

Tid								
Temperatur								

Tid								
Temperatur								

Tid								
Temperatur								

Monitorering – sjekkliste:

	Ja	nei
Arteriekran	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
O ₂ - metning	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Telemetri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CVK → sentralt venetrykk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Temperaturkontroll	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arterielle blodgasser	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blodsukker	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elektrolytter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ekko cor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Røntgen thorax	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sedasjon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pressor / inotropi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aortaballongpumpe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Komplikasjoner og bivirkninger:

Arytmi

Ja nei

Tidspunkt og type: _____

Behandling: _____

Infeksjon

Ja nei

Tidspunkt og lokalisasjon: _____

Behandling: _____

Blødning

Ja nei

Tidspunkt og lokalisasjon: _____

Behandling: _____

Kramper

Ja nei

Tidspunkt og type: _____

Behandling: _____

Nyresvikt

Ja nei

Tidspunkt: _____

Behandling: _____

Lungeødem

Ja nei

Tidspunkt: _____

Behandling: _____

Annet

Ja nei

Tidspunkt og type komplikasjon: _____

Behandling: _____

Annet: