

Cardiac arrest and the use of CK_{BB} as a prognostic marker

Siri Wadd¹, Arild Mangschau², Dag Jacobsen¹

Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2006; **14**: 21-25

Corresponding Address:

Siri Wadd

Department of Acute Medicine

Division of Medicine

Ullevaal University Hospital, NO-0407 Oslo

swadd@student.matnat.uio.no

¹ Akuttmedisinsk avdeling, Medisinsk divisjon, Ullevål universitetssykehus

² Hjertemedisinsk avdeling, Hjerte- lungesenteret

ABSTRACT:

BACKGROUND: Survivors after cardiac arrest may develop anoxic brain damage. Evaluation of the cerebral prognosis after successful resuscitation may be difficult due to long lasting mechanical ventilation. The activity of creatin kinase BB isoenzyme (CK_{BB}) in the cerebrospinal fluid (CSF) 48 hours after cardiac arrest may be of prognostic value regarding the degree of possible brain damage. We have investigated the clinical relevance of this method in our hospital.

MATERIALS AND METHODS: 117 patients were admitted to Ullevaal University Hospital due to cardiac arrest in the period from January 1.2001 to July 1.2004. All patients were initially successfully resuscitated outside hospital. In a combined retrospective and prospective design, we investigated the correlation between degree of brain damage and CK_{BB} levels.

RESULTS: Out of 117 patients, 65 (56%) died in hospital. Ventricular fibrillation was the most frequent cause of cardiac arrest (73%) and this group had the best survival rate (52%). Among the patients with asystoli, 15 out of 20 died (75%). In total, CK_{BB} levels were measured in 34 patients (29%). Among these 34, 25 (74%) died, with mean CK_{BB} level of 96 U/L. Corresponding mean level among the survivors was 4 U/L.

49 of the 117 patients (42%) presented severe brain damage, out of which 24 (49%) were spinal tapped with a mean CK_{BB} value of 100 U/L. All patients with severe brain damage died. 45 patients survived without any sign of brain damage. Only 8 of these patients were spinal tapped, with a mean CK_{BB} value of 4 U/L.

CONCLUSION: The CK_{BB} level in CSF correlates well with the cerebral prognosis, where high CK_{BB} value was associated with poor prognosis. However, low sensitivity and specificity makes the method unreliable in the individual case.

Furthermore, increased risk of bleeding due to percutan coronary intervention (PCI) and therapeutic hypothermia reduce the number of patients suitable for spinal tapping.

KEY WORDS: Cardiac arrest. Brain damage. CK_{BB}.

Innledning

De 6000-8000 personer som årlig rammes av uventet hjertestans, utgjør en stor og viktig pasientgruppe i norske sykehus(1). Avgjørende for prognosen er raskest mulig gjenopprettelse av pulsgivende hjerterytme som sikrer adekvat cerebral perfusjon. Etter dette kan ulik behandling mellom sykehus påvirke prognosen. En nylig utført studie viste at overlevelsen hos dem som ble innlagt hjerteovervåknings-/intensivavdeling etter vellykket resuscitering var 56 % i Stavanger, 44 % i Østfold, 36% i Akershus og 34% i Oslo (2). Selv om mange pasienter blir primært vellykket resuscitert, utvikler flere varierende grader av hjerneskade pga. lang anoksidid til hjernen før opprettelse av spontan sirkulasjon (ROSC).

Hos de fleste pasienter med hjertestans – uten ytterligere komplikasjoner – får man innen de to første døgn klare prognostiske tegn på en eventuell hjerneskade, slik at vurderingen av ytterligere behandling eller avslutning av behandling ofte er ukomplisert (3).

Noen pasienter utvikler imidlertid komplikasjoner i

form av pneumoni eller sepsis. Dette medfører langvarig respiratorbehandling og vanskeliggjør vurderingen av den cerebrale prognosen. Man har derfor søkt etter gode metoder til å forutsi det nevrologiske utfallet etter hjertestans.

Hjernen inneholder store konsentrasjoner av Kreatin Kinase BB isoenzym (CK_{BB}) som normalt ikke finnes i spinalvæsken. Ved hodetraume eller langvarig hjertestans kan CK_{BB} lekke fra cytoplasmaet i ødelagte hjerneceller og over i cerebrospinalvæsken (CSF). Ved hjertestans med påfølgende hjerneskade når CK_{BB}-nivået i spinalvæsken en topp 48-72 timer senere (5, 9). Nivået av denne markøren påvirkes ikke av ulik behandling, slik som sedativa (4).

Flere studier har vist at bruk av CK_{BB}-bestemmelse i spinalvæske og måling av spinaltrykk to døgn etter resuscitering kan være en prognostisk markør for grad av hjerneskade (3,5,6,7,8,9,10). Hensikten med denne studien er å se på utfallet ved hjertestans samt gjøre en evaluering av bruken av CK_{BB} som prognostisk markør ved vårt sykehus.

Materiale og metode

Studien inkluderte 117 pasienter med hjertestans som alle var primært vellykket resuscitert utenfor sykehus. Alle var innlagt Ullevål universitetssykehus i perioden 01.01.01 til og med 30.06.04. De første 1,5 årene ble data innsamlet retrospektivt, mens siste året var en prospektiv studie.

Alle pasientene er forsøkt behandlet etter en standardisert protokoll med respiratorbehandling i minst 1-2 døgn med sedering med propofol og eventuelt fentanyl. Mot slutten av studien ble perkutan koronar intervensjon (PCI) og terapeutisk hypotermi i økende grad tatt i bruk hos disse pasientene (1).

Den standardiserte registreringen omfattet årsak til hjertestans (infarkt, annen hjertesykdom, annet), type hjertestans (ventrikkelflimmer, asystole, elektromekanisk dissosiasjon), anoksitid, resultat av resuscitering, respiratorbehandling, grad av ev. hjerneskade (alvorlig, moderat, ingen) og ev. andre registrerte komplikasjoner. Det ble også anført om pasienten var spinalpunktert, og eventuelle verdier for spinaltrykk og CKBB ble registrert. Den prospektive registreringen fulgte samme enkle mal slik at metodeforskjellen skulle bli minst mulig i forhold til den retrospektive delen.

Noen pasienter ble overflyttet sektorsykehus før den cerebrale prognosen var kjent. Disse ble vurdert fra epikrise og/eller direkte kontakt med behandlende lege.

Grad av hjerneskade ble vurdert på bakgrunn av nevrologisk undersøkelse, EEG, CT-funn, Glasgow Coma Scale (GCS) og tilstedeværelse/fravær av oppvåkning. Gjenvinning av bevissthet ble basert på om pasienten hadde forståelig tale, adlød oppfordringer eller begge.

Pasientene ble ut fra dette inndelt i grupper etter graden av hjerneskade. Pasienter uten påvist hjerneskade representerer gruppe 1, moderat skade gruppe 2 (kun hukommelsessvikt), og pasienter med alvorlig skade gruppe 3 (svikt i flere kognitive funksjoner). 13 pasienter i denne studien var ikke rubrisert med hensyn på sequele i form av hjerneskade og er dermed ikke tatt med i noen av disse gruppene: 5 av disse døde første døgn, 6 etter 1 døgn og 2 pasienter i løpet av 2. døgn. Gjennomsnittsalderen hos disse 13 var 68 år.

Spinalpunksjon med måling av spinaltrykk og CKBB ble utført så nær 48 timer som mulig etter hjertestans. Vanligste kontraindikasjoner for spinalpunksjon var høyt CSF-trykk eller økt blødningstendens på grunn av intensiv antitrombotisk behandling eller antikoagulasjonsbehandling. Terapeutisk hypotermi medførte også økt blødningstendens. CKBB aktivitet under 4 U/L betraktes som normalt, mens normalt spinaltrykk er mindre enn ca 15 cm H₂O.

Resultater

Figur 1 viser at andelen menn var 96(82 %) og den samlede gjennomsnittsalderen var 62 år (18-90 år). Gjennomsnittsalder

for kvinner og menn var henholdsvis 58 og 63 år. Tabell 1 viser fordelingen av type hjertestans. Forløpet ved de ulike typer er presentert som flytediagram i figur 3. Av de totalt 117 pasientene døde 65 (56 %). Gjennomsnittsalderen hos disse pasientene var 64 år (25 - 96) sammenliknet med 60 år (18 - 90) blant de overlevende.

Hos 56 pasienter (49 %) ble det utført koronarangiografi og av disse ble 36 (64 %) blokket og stentet. Hos 11 (20 %) ble det påvist patologi i karene, men man avsto fra akutt intervensjon, og 9 (16 %) hadde normale kar.

Respiratorbehandling ble påbegynt etter initial resuscitering hos 95 pasienter (81 %).

Hos 47 pasienter (40 %) opptrådte komplikasjoner i form av aspirasjonspneumoni og sepsis (36 %) og kardiogent sjokk (4 %) i behandlingsforløpet. Av disse 47 døde 53 %.13 pasienter (11 %) hadde behandlingstrengende arytmi som ble behandlet medikamentelt (amiodarone) eller ved ytterligere likestrømsstøt.

Av de 34 spinalpunkterte, ble CKBB-verdi bestemt hos 34 og spinaltrykk hos 27.

25 (74 %) av de 34 spinalpunkterte døde. Disse 25 hadde en gjennomsnittlig CKBB-verdi på 96 U/L og spinaltrykk på 35 cm H₂O. Tilsvarende verdier for de overlevende (n=9) var henholdsvis 4 U/L og 28 cm H₂O.

Gruppe 1 (ingen hjerneskade) omfattet 45 pasienter med gjennomsnittsalder 60 år hvor to døde. CKBB-verdi ble bestemt hos de 8 spinalpunkterte med en gjennomsnittlig verdi på 4 U/L (tabell 2). 7 av disse hadde verdier under 4 U/L, mens en hadde CKBB-verdi på 19 U/L). Spinaltrykk var målt hos 7 pasienter med et gjennomsnitt på 29 (17 - 41) cm H₂O.

Gruppe 2 (moderat hjerneskade) besto av 10 pasienter med gjennomsnittsalder 62 år.

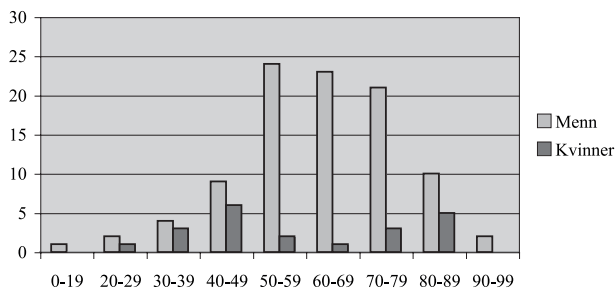
En pasient døde. CKBB verdien hos de to spinalpunkterte var henholdsvis 1 og 3 U/L, mens spinaltrykket hos den ene pasienten var 20 cm H₂O. Begge disse overlevde.

Gruppe 3 (alvorlig hjerneskade) omfattet 49 pasienter med gjennomsnittsalder 62 år hvor alle døde. Gjennomsnittlig CKBB verdi hos de 24 spinalpunkterte var 100 U/L (1- 250). En pasient hadde normal CKBB (1 U/L), mens resten hadde verdier fra 6 U/L og høyere.

Spinaltrykket målt hos 18 pasienter hadde en gjennomsnittsverdi på 36 cm H₂O (23-47).

Diskusjon

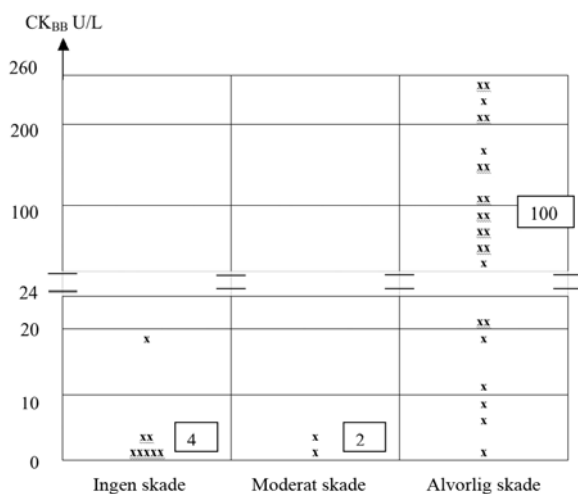
Flere tidligere studier har vist at forhøyet CKBB aktivitet målt i CSF 48-72 timer etter hjertestans korrelerer med en dårlig cerebral prognose (3,5,6,7,8,9,10). Resultatene i vår studie bekrefter denne sammenhengen mellom forhøyet CKBB aktivitet og den cerebrale prognosen etter hjertestans.



Figur 1: Aldersfordeling

ÅRSAKER TIL HJERTESTANS	Menn	Kvinner	Totalt
Akutt hjerteinfarkt	59 (61,5%)	12 (57,0%)	71 (60,5%)
Annen hjertesykdom	25 (26,0%)	4 (19,0%)	29 (25,0%)
Annen årsak	12 (12,5%)	5 (24,0%)	17 (14,5%)
Forgiftning	8 (8,3%)	1 (4,8%)	9 (7,70%)
Hodeskade/sykdom	1 (1,0%)	1 (4,8%)	2 (1,70%)
Drukningssulykke	1 (1,0%)	0 (0,0%)	1 (0,85%)
Dykkerulykke	1 (1,0%)	0 (0,0%)	1 (0,85%)
Hypoksi	0 (0,0%)	1 (4,8%)	1 (0,85%)
Elektrolyttforstyrrelser	1 (1,0%)	0 (0,0%)	1 (0,85%)
Ukjent	0 (0,0%)	2 (9,5%)	2 (1,71%)
Totalt	96 (100,0%)	21 (100,0%)	117(100%)

Tabell 1. Årsak til hjertestans hos 114 pasienter



Figur 2. CKBB verdier i de tre ulike gruppene. Gjennomsnittet for hver gruppe er markert i egen boks.

	Totalt	Ingen hjerneskeade	Moderat hjerneskeade	Alvorlig hjerneskeade
Antall pasienter	117	45	10	49
Gjennomsnittsalder	62	60	62	62
Mors	65 (56 %)	2 (4,5%)	1 (10%)	49 (100%)
Antall med CKBB verdi	34	8	2	24
Gjennomsnittlig CKBB (U/L)	67	4 (1-19)	2 (1,3)	100 (1-250)
Antall med målt CSF trykk	27	7	1	18
Gjennomsnitt CSF trykk (cm H₂O)	32	29 (17-41)	20	36 (23-47)

Tabell 2. Resultater. Antall pasienter som ikke ble rubrisert: 13 (gjennomsnittsalder 68 år)

Gjennomsnittsalderen i vår studie på 62 år og andelen menn på 82 % korrelerer bra med andre studier (2, 3, 5, 6, 8, 9). Det samme gjelder for årsak til hjertestans der akutt hjerteinfarkt utgjorde 61 % av tilfellene, mens annen hjertesykdom utgjorde 25 % og annen årsak 15 %. I en annen studie var disse tallene henholdsvis 68, 15 og 18 % (9). Mortaliteten ved hjertestans utenfor sykehus er høy. I denne studien døde 56 % av pasientene, og de fleste (42%) grunnet stor anoksisk hjerneskeade. Det er dog viktig å merke seg at flere (21 %) også døde grunnet andre komplikasjoner som aspirasjonspneumoni, sepsis og kardiogent sjokk. Våre funn bekrefter også at asystole fortsatt har høyere mortalitet enn ventrikkelflimmer; 75 versus 48 %.

Av de 34 som var spinalpunktert døde 25 (74 %). Gjennomsnittlig CKBB-verdi hos de som døde var 93 mot de overlevende som var 4 U/L. Vi fant at for pasientene uten hjerneskeade (gruppe 1), var gjennomsnittlig CKBB lik 4 U/L. Alle verdiene var mindre/lik 4 U/L med unntak av en pasient, der CKBB verdien var 19 U/L. Denne pasienten var en mann på 47 år med hypertensiv hjertesykdom. Ved ankomst ambulanse hadde han ventrikkelflimmer. Spinaltrykk var målt til 17 cm H₂O. Han lå to døgn i respirator og hans tilstand ble oppfattet som primær ventrikkelflimmer. To pasienter døde uten at det forelå anoksisk hjerneskeade (gruppe 1). Den ene av disse to pasientene døde i et bilde av svær sirkulasjonssvikt, der pasientens kompliserende sepsis ble antatt å være hovedproblemet. Den andre pasienten døde på sykehuset grunnet fall med stort kompliserende subduralt hematoma.

To pasienter fikk moderat hjerneskeade (gruppe 2). CKBB verdiene var henholdsvis 1 og 3 U/L. Selv om gruppen bare omfatter to pasienter, indikerer dette at metoden er lite egnet til å påvise lette/moderate grader av hukommelsessvikt. Pasientene med alvorlig hjerneskeade (gruppe 3) hadde en gjennomsnittsverdi på 100 U/L. Alle hadde verdier som lå over 4 U/L, med unntak av en pasient med CKBB lik 1 U/L. Denne pasienten var en 60 år gammel dame, som hadde gjennomgått et akutt nedreveggs infarkt. Type stans var ukjent. Hun var dypt komatøs med lysstive pupiller i midtstilling og CT caput viste forandringer forenlig med betydelig ødemutvikling. Hun ble liggende på respirator frem til hun døde fire dager senere. Spinaltrykket var 29 cm H₂O. Vi har ingen god forklaring på hennes lave CKBB verdi. En mulig årsak kan være hjerneødem og herniering med påfølgende forhindret kommunikasjon mellom øvre og nedre spinalrom.

To pasienter avvek fra resten: Den ene døde i et bilde av alvorlig anoksisk hjerneskeade med en CKBB på 1 U/L. Selv om hennes hjerneskeade ikke ble vurdert i våken tilstand ble klassifiseringen antatt å være sikker. Den andre hadde en CKBB verdi på 19 U/L uten hjerneskeade. Dersom vi i vår studie setter en grense for referanseverdien av CKBB på større/lik 19 U/L, finner vi en sensitivitet på 83 % og en spesifisitet på 90 %. Dette gir en positiv predikativ verdi på 95 % og en negativ predikativ verdi på 69 %. Ved å redusere denne grensen til referanseverdien for CKBB, > 4 U/L, blir sensitiviteten 96 % og

spesifisiteten 90 %. Dette gir en positiv predikativ verdi på 96 % og en negativ predikativ verdi på 90 %. (Sensitivitet spesifisitet uttrykker hvor stor andel av de henholdsvis syke og friske testen identifiserer) CKBB som prognostisk markør etter hjertestans, kan derfor ikke brukes alene, men kun som en "veileder" der høy CKBB-verdi er forbundet med dårlig prognose. Dette samsvarer med tidligere studier (3,5,6,7,8,9,10), der man ved CKBB verdi større/lik 205 U/L har funnet en spesifisitet på 100 % for ikke å våkne opp igjen etter hjertestans (5, 8).

En hovedinnvending mot vår studie er at hele 82 pasienter ikke ble spinalpunkttert. De med åpenbar god prognose og som våkner tidlig i sykehusforløpet, blir ikke spinalpunkttert. I de fleste tilfeller hvor det utføres spinalpunksjon mistenkes således en hjerneskade i utgangspunktet. Dette illustreres av at bare 8 av 45 pasienter (18 %) i gruppe 1 (ingen hjerneskade) ble spinalpunkttert, mot 24 av 49 (49 %) i gruppe 3 (alvorlig hjerneskade).

Videre dør en del pasienter tidlig i forløpet slik at man ikke rekker spinalpunksjon. Så mange som 13 pasienter ble ikke rubrisert da de døde tidlig i forløpet. Det er nok rimelig å anta at flere av disse hadde en dårlig cerebral prognose.

Andre årsaker til det lave antallet spinalpunkterte var kontraindikasjoner som forhøyet intrakranielt trykk eller kritisk syk pasient.. Økt bruk av perkutan koronar intervensjon (PCI) med etterfølgende intensiv antitrombotisk behandling begrenser også anledningen til spinalpunksjon på grunn av økt blødningsrisiko. I vår studie gikk totalt 56 pasienter (49 %) til koronarangiografi. Mot slutten av vår studie ble pasientene i økende grad behandlet med hypotermi som i tillegg til å bedre prognosen, også fremmer blødningstendens (1, 12, 13, 14). Selv om akutt PCI ved hjertestans bare gjennomføres ved få sykehus i Norge, er bruken av hypotermi enklere og kan gjennomføres ved alle sykehus. Dette reduserer ytterligere muligheten av å bruke CKBB bestemmelse i vurderingen av pasientenes cerebrale prognose.

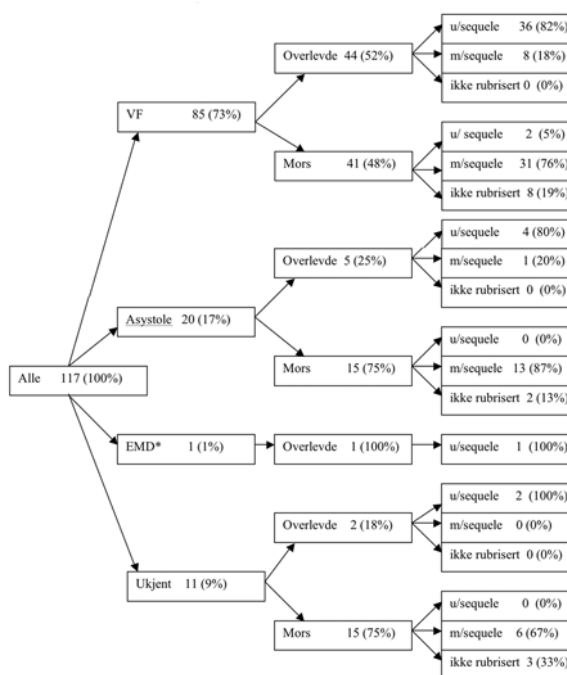
Nyere studier har vist at bruken av somatosensorisk "evoked" potensial (SEP) er en god prognostisk markør, der fravær av SEP kan identifisere pasienter som ikke våkner fra koma med en spesifisitet på 100 %. (5, 11, 12). Vi har nå i vår videre praksis valgt å satse på EEG og SEP som hjelpemidler i den kliniske vurderingen av pasientens cerebrale prognose etter hjertestans. Dette betyr at spinalpunksjon ikke lenger rutinemessig vurderes, men at det kan være aktuelt i spesielle situasjoner.

Dødeligheten er fremdeles svært høy blant hjertestans-pasienter. I denne studien døde 56 % og 42 % fikk en alvorlig hjerneskade. I etterkant av vår studie er det imidlertid innført ny rutine i behandlingen av hjertestans pasienter. Det gjennomføres nå hypotermibehandling det første døgnet etter innleggelse. Flere studier viser en betydelig bedre prognose med denne behandlingsformen (1, 12, 13, 14).

Konklusjon

Mortaliteten ved hjertestans er høy og flesteparten av pasientene dør grunnet anoksisk hjerneskade. CKBB-aktiviteten i spinalvæsken korrelerer bra med den cerebrale prognosen, der høy CKBB-aktivitet er forbundet med dårlig prognose. Bruken av CKBB er den siste tiden likevel redusert grunnet økt blødningsrisiko etter perkutan koronar intervensjon (PCI) og terapeutisk hypotermi. Samtidig er nyere og sikrere metoder, som somatosensorisk "evoked" potensial (SEP) tatt i bruk.

- Pasienter med hjertestans har en dårlig prognose og flere utvikler varierende grader av anoksisk hjerneskade.
- Ved en hjerneskade kan CKBB i spinalvæsken være forhøyet og dermed også være en prognostisk markør for graden av hjerneskade.
- Vi fant at CKBB-aktiviteten i spinalvæsken korrelerer bra med den cerebrale prognosen, der høy CKBB-aktivitet er forbundet med dårlig prognose.
- Lav sensitivitet og spesifisitet gjør metoden usikker til bruk hos den enkelte pasient.
- PCI og terapeutisk hypotermi medfører økt blødningsrisiko og dermed begrenset anledning til spinalpunksjon.



Figur 3: Flytediagram. Sequele defineres som alvorlig eller moderat hjerneskade. *EMD = Elektromekanisk dissosiasjon.

Litteratur

1. Sunde K, Søreide E, Jacobsen D, Steen PA.. Terapeutisk hypotermi etter hjertestans redder flere liv. *Tidsskrift Nor Lægeforening* 2004; **124**: 925-663..
2. Langhelle A, Tyvold SS, Lexow K, Hapnes S, 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; **56**: 247-263.
3. Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S, Sutton-Tyrrell K, Safar P. Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. *Lancet* 1994; **343**: 1055 – 1059.

4. Chandler WL, Clayson KJ, Longstreth WT, Jr, Fine JS. Creatine kinase isoenzymes in human cerebrospinal fluid and brain. *Clinical chemistry* 1984; **30**: 1804-1806.
5. Tirschwell DL, Longstreth WT Jr, Rauch-Matthews ME, et al. Cerebrospinal fluid creatine kinase BB isoenzyme activity and neurologic prognosis after cardiac arrest. *Neurology* 1997; **48**: 352-357.
6. Longstreth WT, Jr, Clayson KJ, Sumi SM. Cerebrospinal fluid and serum creatine kinase BB activity after out-of-hospital cardiac arrest. *Neurology* 1981; **31**: 455-458.
7. Longstreth WT, Jr, Clayson KJ, Chandler WL, Sumi SM. Cerebrospinal fluid creatine kinase activity and neurologic recovery after cardiac arrest. *Neurology* 1984; **34**: 834-837.
8. Sherman AL, Tirschwell DL, Micklesen PJ, Longstreth WT Jr, Robinson LR. Somatosensory potentials, CSF creatine kinase BB activity, and the awakening after cardiac arrest. *Neurology* 2000; **54**: 889-894.
9. Vaagenes P, Kjekshus J, Torvik A. The relationship between Cerebrospinal fluid creatine kinase and morphologic changes in the brain after transient cardiac arrest. *Circulation* 1980; **61**: 1194-1199.
10. Roine RO, Somer H, Kaste M, Viinikka L, Karonen S-L. Neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest. Prediction by cerebrospinal fluid enzyme analysis. *Arch Neurol* 1989; **46**: 753-756.
11. 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.
12. Madl C, Holzer M. Brain function after resuscitation from cardiac arrest. *Critical Care* 2004; **10**: 213-217.
13. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; **346**: 549-556.
14. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002; **346**: 557-563.