



LUNDS
UNIVERSITET

 **Skånes universitetssjukhus**
En del av Region Skåne

Kognition efter plötsligt hjärtstopp – Tid är liv, men vad händer sen?

ERIK BLENNOW NORDSTRÖM, DR MED. VET. & LEG. PSYKOLOG
IKVL NEUROLOGI ■ SUS REHABILITERINGSMEDICIN
SNPF SÖDRA REGIONEN 2023-02-15

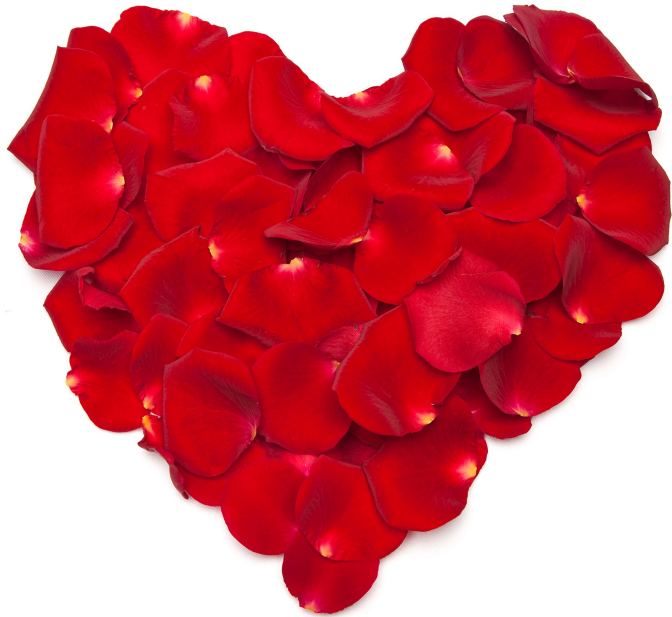


Disposition

- Bakgrund (från akut skede till uppföljning av funktion och kognition)
- Delar av min avhandling och dess resultat
- Diskussion (långtidsuppföljning, regionalt omhändertagande)

Disposition

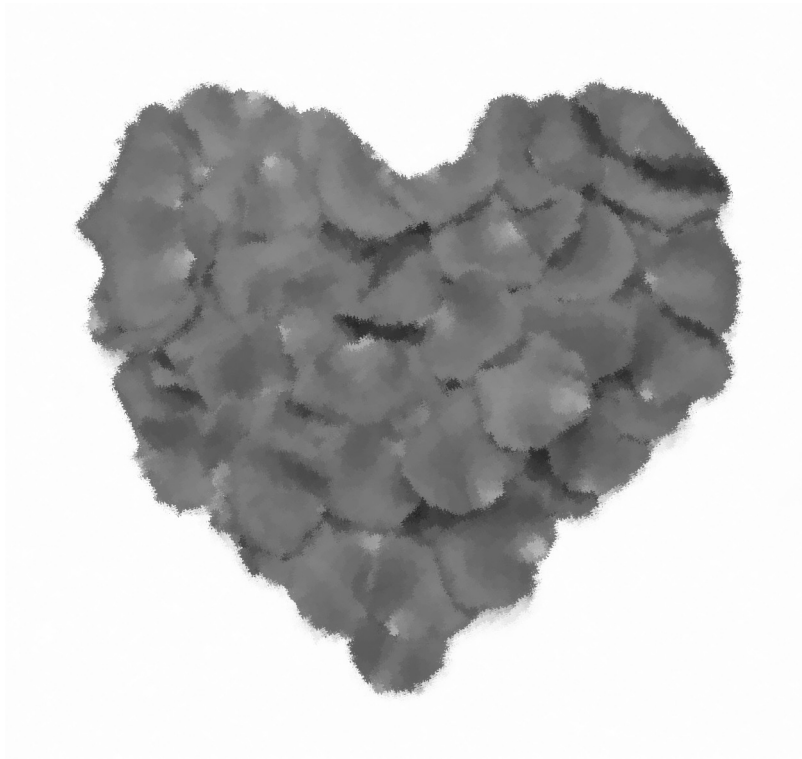
- Bakgrund (från akut skede till uppföljning av funktion och kognition)
- Delar av min avhandling och dess resultat
- Diskussion (långtidsuppföljning, regionalt omhändertagande)



Vad är hjärtstopp?

*”Cardiac arrest is the cessation of cardiac mechanical activity,
confirmed by the absence of signs of circulation”*

Chamberlain & Cummings (1992). *European Journal of Anaesthesiology*, 9(3).
Jacobs et al (2004). *Resuscitation*, 63(3).



Två sorter:

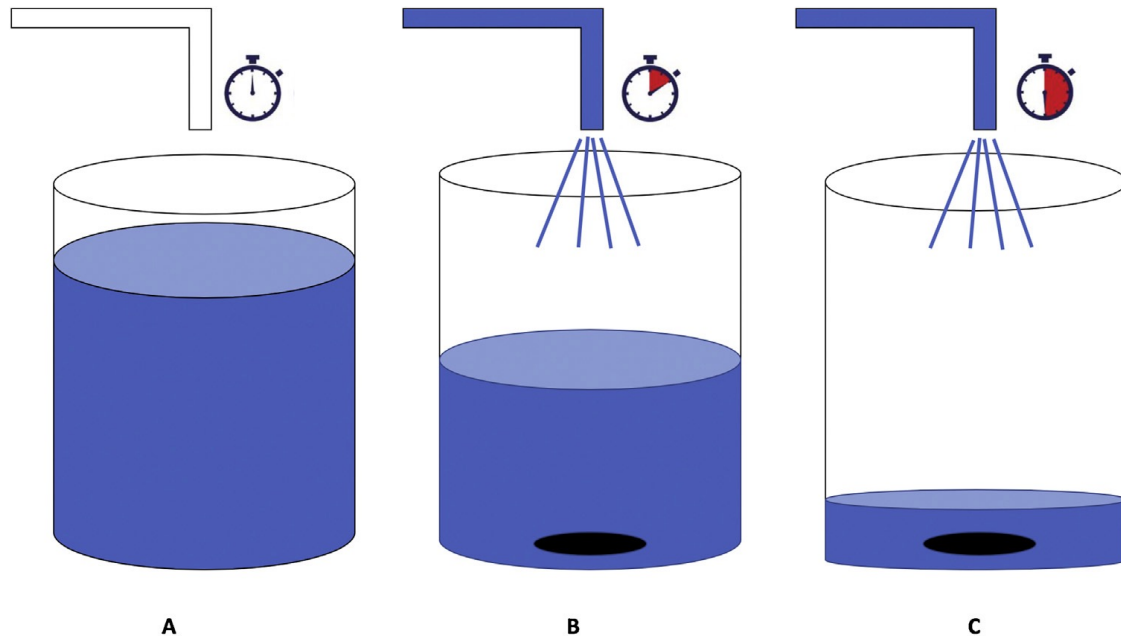
Out-of-hospital cardiac arrest (OHCA),
hjärtstopp utanför sjukhus

In-hospital cardiac arrest (IHCA),
hjärtstopp på sjukhus

Vad är hjärtstopp?

"Cardiac arrest is the cessation of cardiac mechanical activity, confirmed by the absence of signs of circulation"

Chamberlain & Cummings (1992). *European Journal of Anaesthesiology*, 9(3).
Jacobs et al (2004). *Resuscitation*, 63(3).



Reynolds (2020). *Resuscitation*, 155.

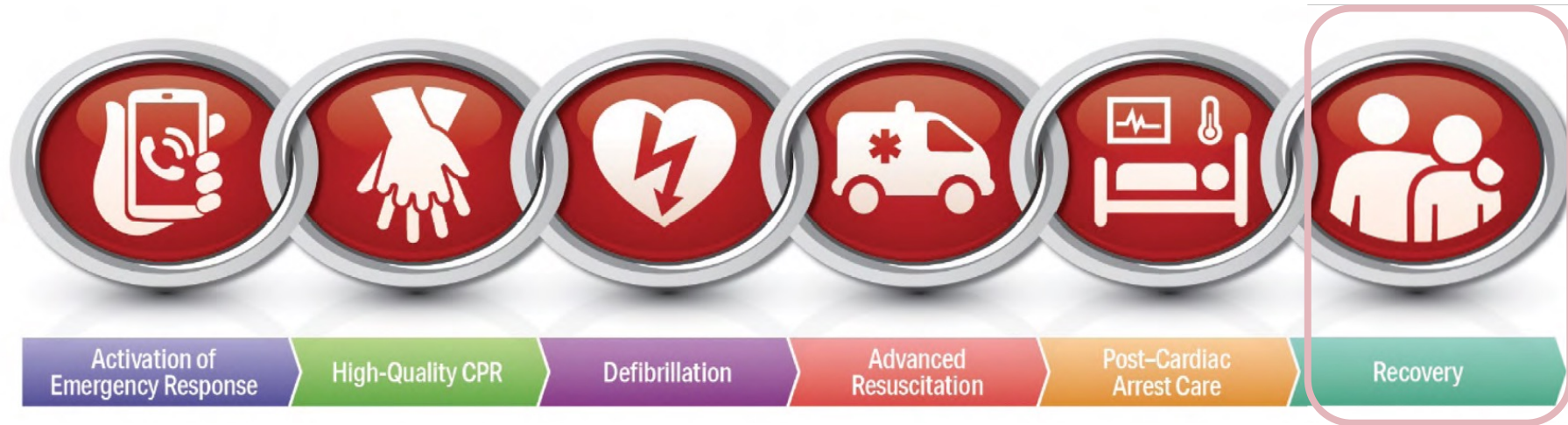
Två sorter:

Out-of-hospital cardiac arrest (OHCA),
hjärtstopp utanför sjukhus

In-hospital cardiac arrest (IHCA),
hjärtstopp på sjukhus

**Tidiga insatser viktig faktor
för överlevnad**

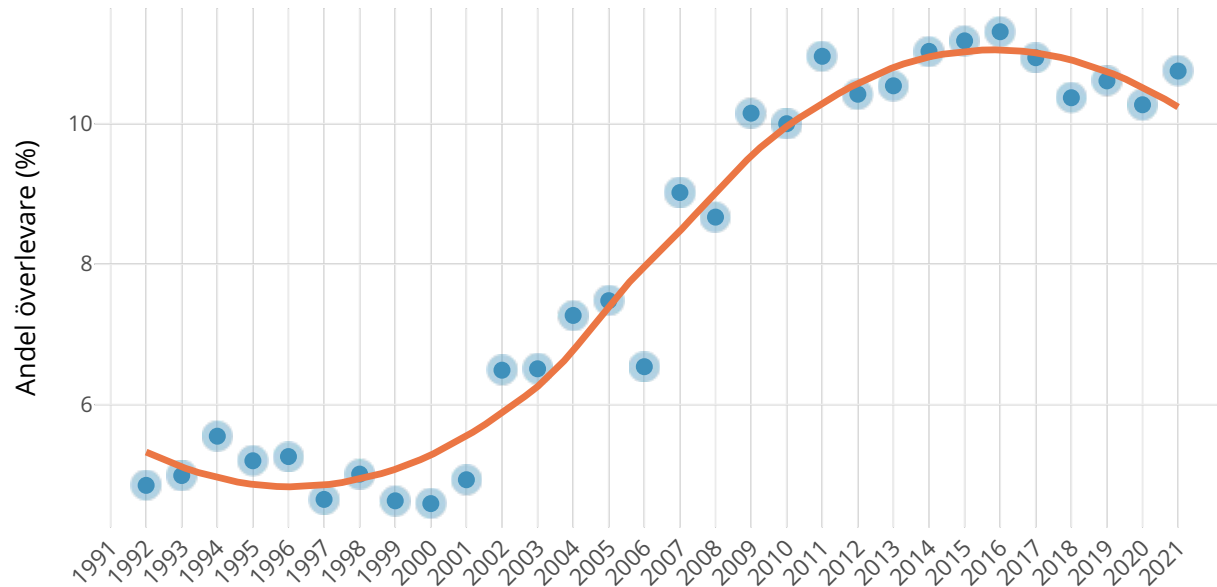
Kedjan som räddar liv



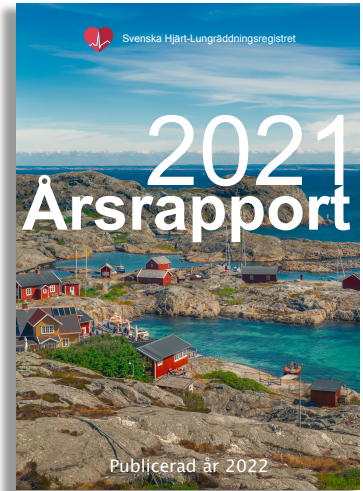
Överlevnad viktigast, men stöd i återhämningsfasen har beskrivits ha en nyckelroll för funktion efter överlevnad

“There is a need for more research and greater provision of post-resuscitation rehabilitation services”

Hjärtstopp i Sverige



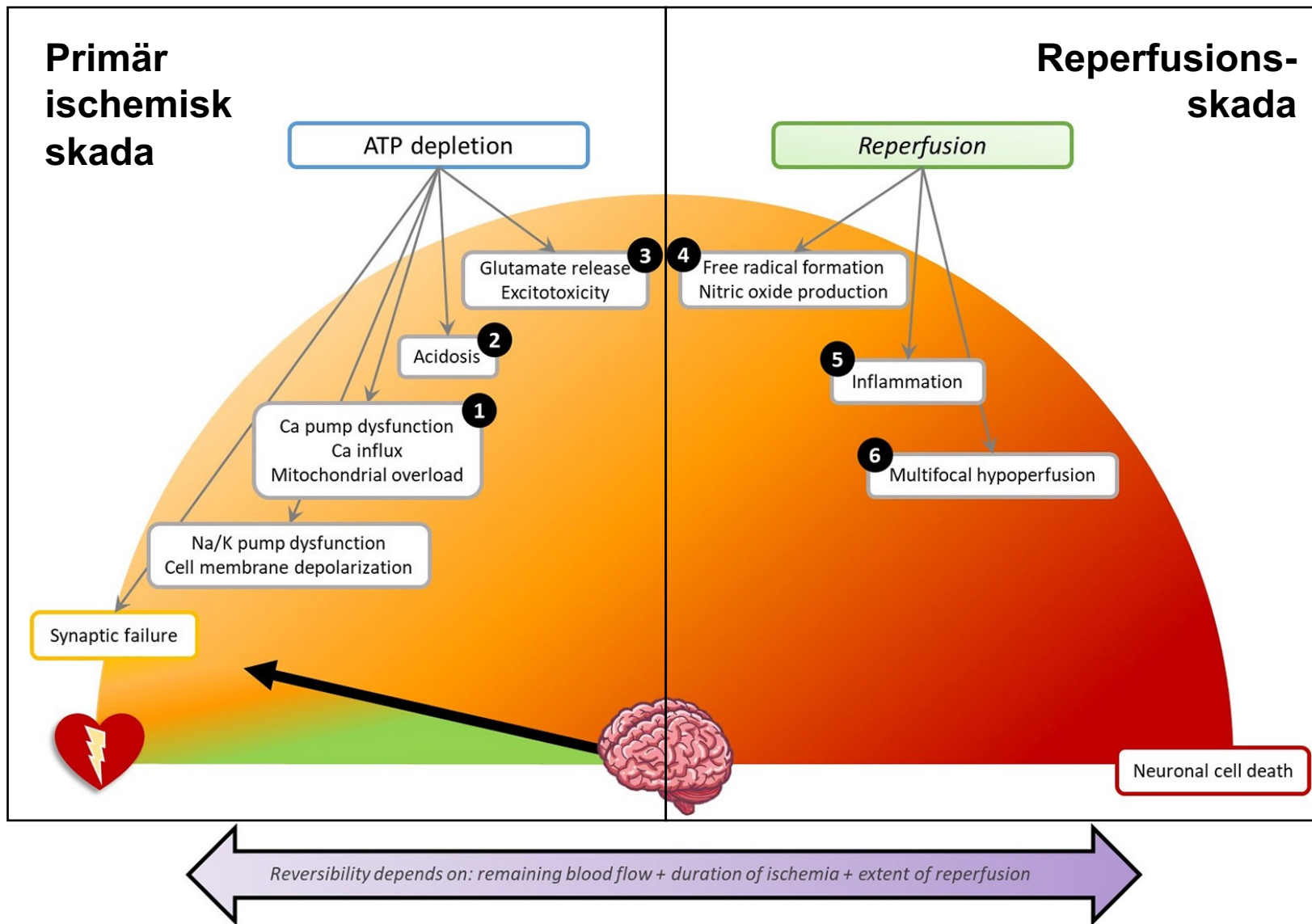
Svenska Hjärt-Lungräddningsregistret (SHLR) (2022). Årsrapport för år 2021.



- År 2021 genomfördes 601 framgångsrika HLR-försök
 - Fortsatt hög mortalitet, men fler överlever nu
- Fler yngre än äldre överlever
- De möjliga orsakerna till plötsligt hjärtstopp är många
 - Hjärtsjukdom som kranskärslsjukdom eller akut hjärtinfarkt vanligast

Hjärtstopp och hjärnskada

- Hjärnan har konstant syrebehov för att fungera
- Otillräckliga **syrenivåer i blodet** (anoxi/hypoxi) och otillräckligt **blodflöde till hjärnan** (ischemi)
- Möjlig **hypoxisk-ischemisk hjärnskada** efter hjärtstoppet, huvudkomponenten i **post-cardiac arrest syndrome**



Hjärnskadans patofysiologi de första 72 timmarna efter hjärtstopp

Nutma, le Feber & Hofmeijer (2021). *Frontiers in Neurology*, 12.

Tid är hjärna – tid är liv

A3

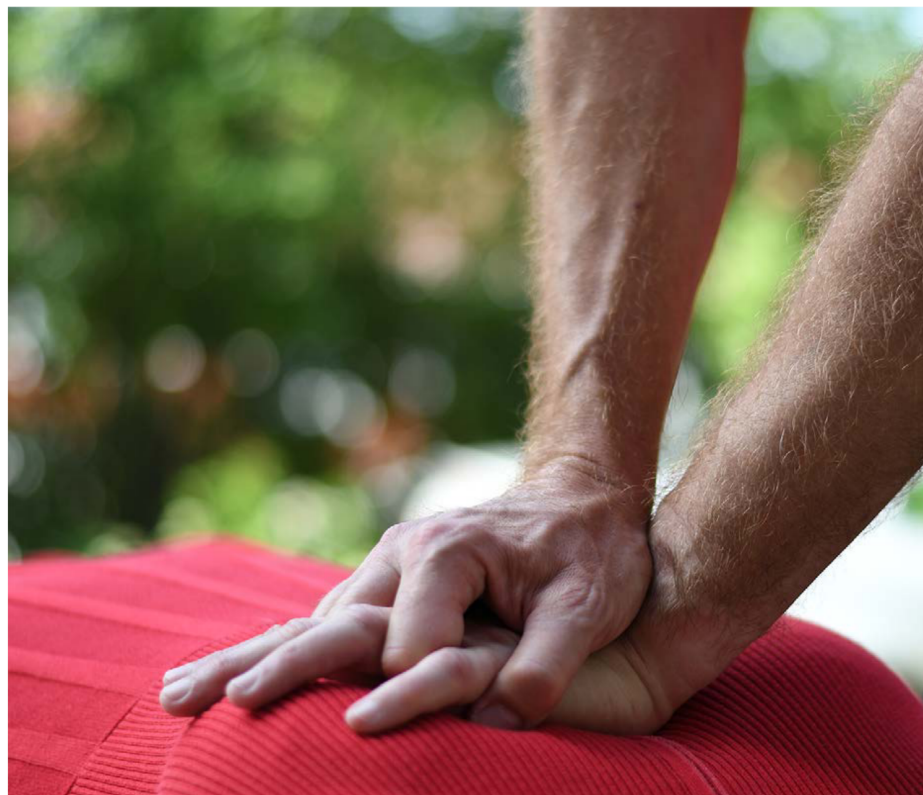
OPINION

AKTUELLA FRÅGOR

Debattredaktör: Eva Rothstein aktuella@sydsvenskan.se 040-28 10 13
Twitter @aktuella Fler debattartiklar på sydsvenskan.se/opinion



FOTO: HEARTRUNNER SWEDEN AB



Systemet med sms-livräddare finns både utomlands och i drygt hälften av Sveriges 21 regioner, skriver artikelförfattarna.

”Tid är liv – därför bör Skåne införa sms-livräddning nu.”

■ Varje minuts fördröjning av hjärt-lungräddning minskar chansen till överlevnad med 10 procent, skriver åtta forskare vid Centrum för hjärtstopp vid Lunds universitet.

Plöttligt hjärtstopp drabbar årligen 600 personer i Skåne. När hjärtat stannat betyder tiden allt – varje minuts fördröjning av hjärt-lungräddning minskar chansen till överlevnad med 10 procent.

Väntetiden på ambulans har fördubblats sedan millennieskiftet och ligger idag på i genomsnitt 10 minuter. Det innebär att personer som drabbas av plöttligt hjärtstopp utanför sjukhus är beroende av att någon annan i närheten påbörjar hjärt-lungräddning i väntan på ambulans.

Sms-livräddning är ett sätt att öka chanserna för att hjärt-lungräddning kan påbörjas tidigt. Privilliga som anmält sig till tjänsten kan larmas ut av larmcentral för att hjälpa till med hjärt-lungräddning till dess att ambulans anländer. Sms-livräddarna kan också hämta en hjärtstartare för att i vissa fall starta hjärtat redan innan ambulanspersonal finns på plats, och de kan även vara ett stöd för den drabbades närstående.

Sms-livräddare finns både utomlands och i Sverige: I Stockholm infördes sms-livräddning som ett forskningsprojekt 2010 och permanentades 2018. Idag finns systemet i drygt

hälften av landets 21 regioner – men inte i Skåne. Regionrådet Gilbert Tribos (L) anser att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt och Jesper Petersson, forskningschef i Region Skåne, har uttryckt oro för hur sms-livräddare kan må efter ett larm om hjärtstopp. Tribos och Peterssons invändningar är relevanta, men det finns goda anledningar till att sms-livräddning bör införas i Skåne redan nu.

Även om mer forskning är nödvändig för att säkert kunna avgöra om sms-livräddning leder till att fler personer räddas efter hjärtstopp, är det redan bevisat att sms-livräddning ger både tidigare hjärt-lungräddning och tidigare användning av hjärtstartare. För om det är något vi vet med säkerhet inom hjärtstoppsforskningen så är det att tidigare insatser leder till att fler personer överlever. Därför finns det mycket att vinna med att införa sms-livräddning.

Vi välkomnar fler studier inom området, bland annat den stora danska studie som regionfullmäktige uppgett vänta på. Dessvärre beräknas den vara färdig först 2026, något som skulle innebära ett möjligt införande av sms-livräddning i Skåne tidigast 2027–2028. Så länge borde hjärtstoppspatienter i Skåne inte behöva vänta. Visst måste tänkbara risker beaktas. Men redan idag finns det forskning som tyder på att frivilliga livräddare i liten utsträckning far illa – bland annat visade en studie från Karolin-

ska institutet tidigare i år att sms-livräddare inte upplevde några negativa emotionella effekter av att ha deltagit i hjärtstoppslarm.

För att få veta mer behövs fler erfarenheter och därför bör systemet med sms-livräddare införas redan nu i Skåne – tillsammans med en plan för uppföljning.

Trots att systemet med sms-livräddning alltså inte finns i Skåne är ungefär 9 000 skåningar ändå registrerade som sms-livräddare och därmed redo att hjälpa till med hjärt-lungräddning när de reser utanför Skånes gränser. Det visar att det finns ett starkt skånskt engagemang i sms-livräddning. Vi önskar att Region Skåne samlar engagemanget och omprövar sin bedömning av underlaget för den potentiellt livräddande insatsen.

Cecilia Andréll

medicin doktor, anestesijurkoterska

Simon Schmidbauer

medicin doktor, ST-läkare anestesi och intensivvård

Anna Lybeck

medicin doktor, överläkare anestesi och intensivvård

Josef Dankiewicz

medicin doktor, ST-läkare kardiologi

Marion Moseby-Knappe

medicin doktor, specialistläkare neurologi

Gisela Lilja

medicin doktor, arbetsterapeut

Katarina Heimborg

doktorand, specialistfysioterapeut

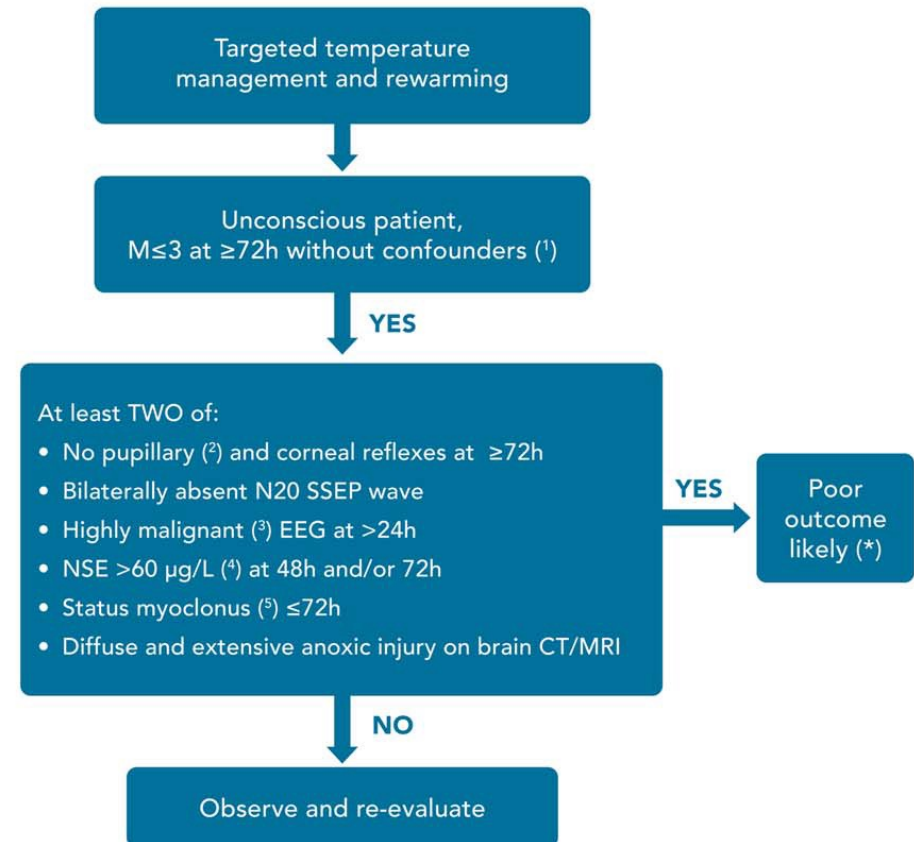
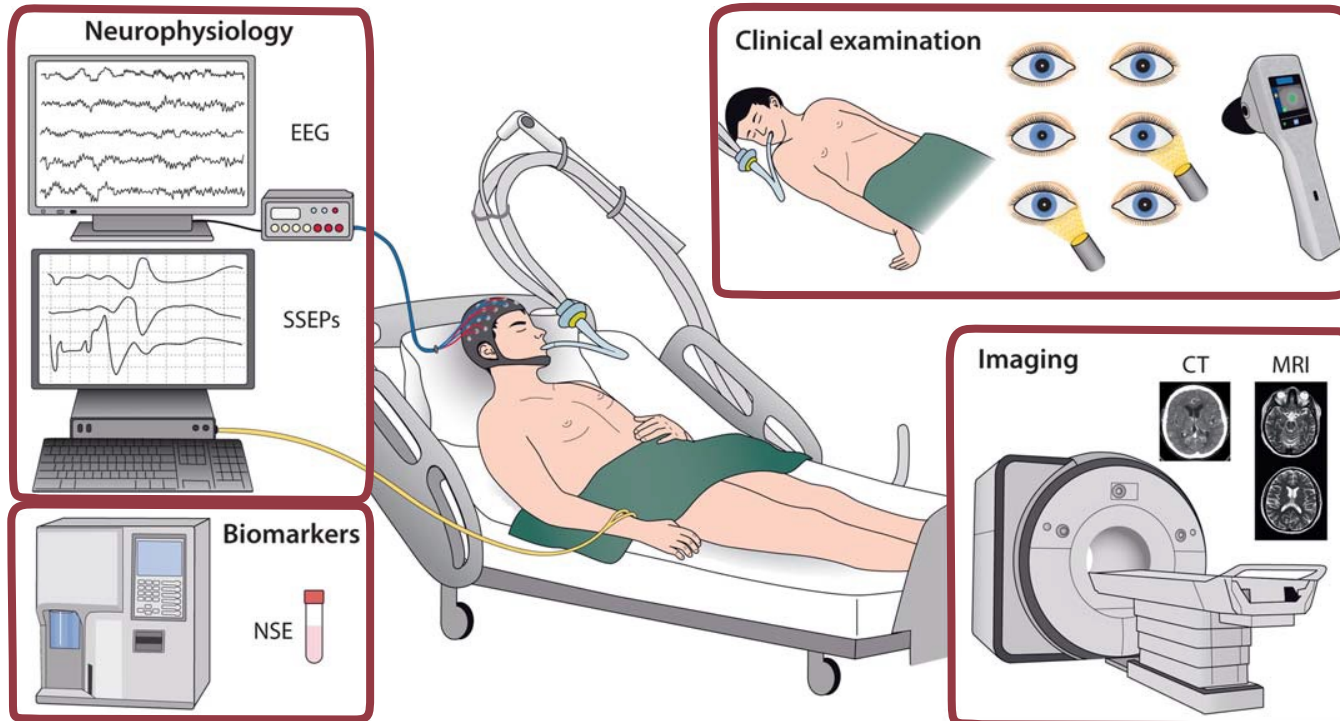
Erik Blennow Nordström

medicin doktor, neuropsykolog

Samtliga är forskare vid Centrum för hjärtstopp vid Lunds universitet.



Neuroprognosticering



¹ Major confounders may include analgo-sedation, neuromuscular blockade, hypothermia, severe hypotension, hypoglycaemia, sepsis, and metabolic and respiratory derangements

² Use an automated pupillometer, when available, to assess pupillary light reflex

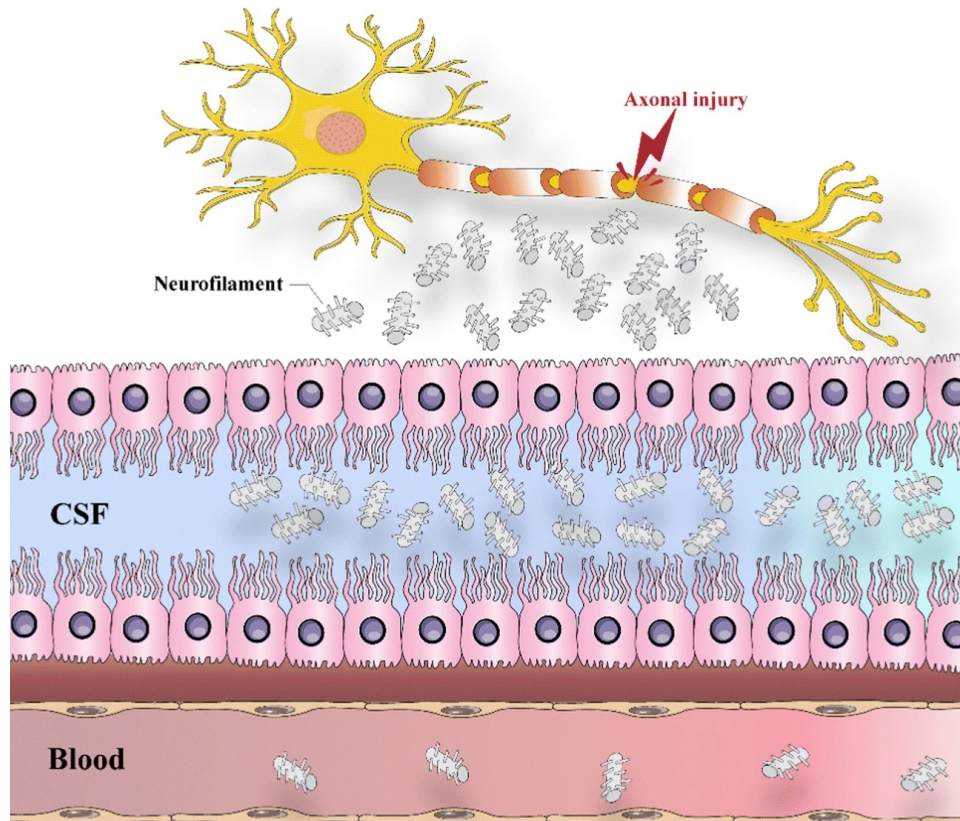
³ Suppressed background ± periodic discharges or burst-suppression, according to American Clinical Neurophysiology Society

⁴ Increasing NSE levels between 24h-48h or 24/48 and 72h further support a likely poor outcome

⁵ Defined as a continuous and generalised myoclonus persisting for 30 minutes or more

* Caution in case of discordant signs indicating a potentially good outcome (see text for details).

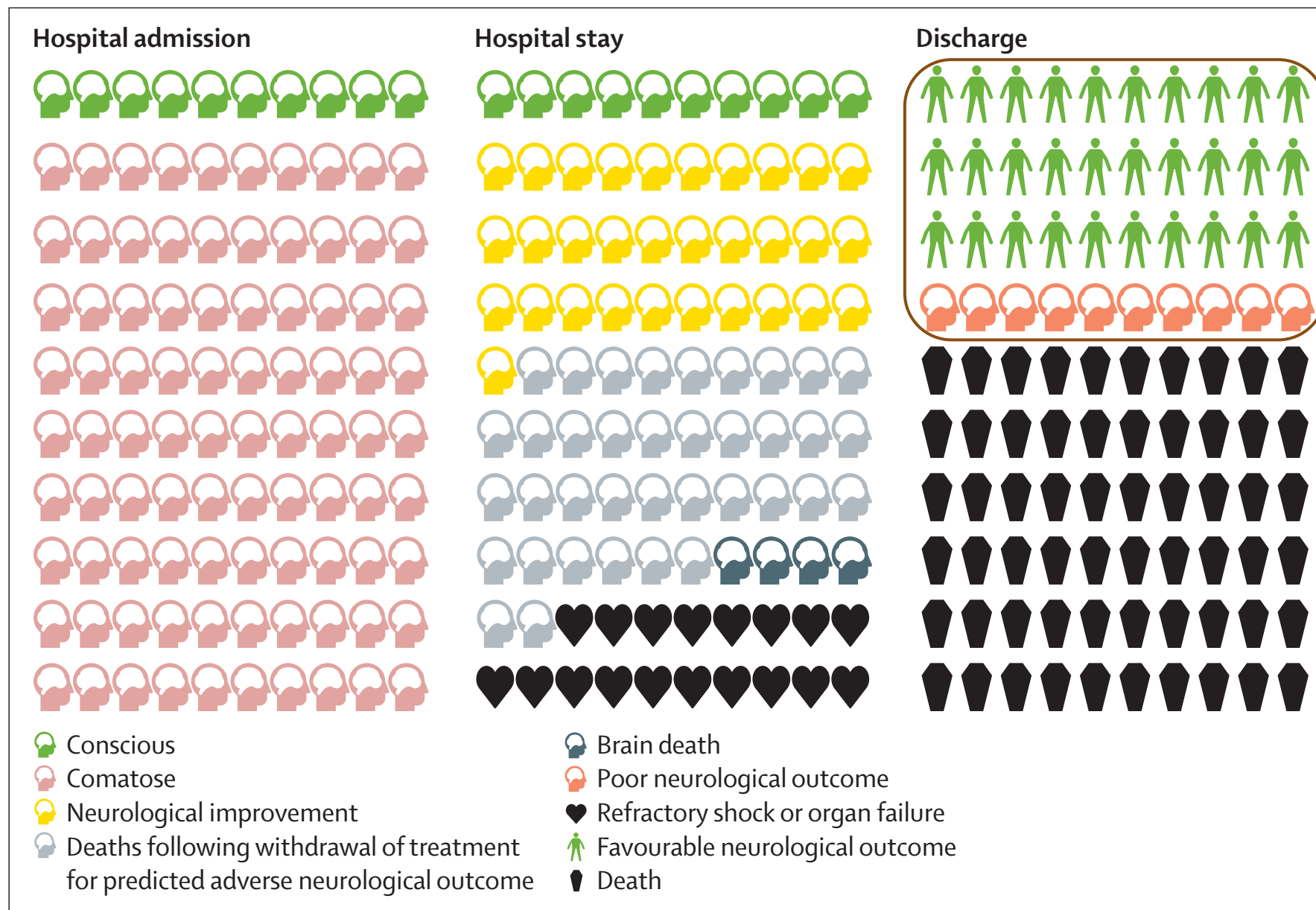
Neurofilament light (NFL) efter hjärtstopp



Alirezaei et al (2020). *Molecular Neurobiology*, 57.

- En mycket sensitiv men icke-specifik markör på hjärnskada
- Kliniskt används dock fortsatt NSE
- Ökat intresse för NFL inom neuroprognosticering efter hjärtstopp
- Den hittills mest tillförlitliga markören för att indikera hjärnskada efter hjärtstopp

Moseby-Knappe, Mattsson, Cronberg et al (2019). *JAMA Neurology*, 76(1).
Wihersaari, Ashton, Skrifvars et al (2021). *Intensive Care Medicine*, 47(1).
Hunziker, Quinto, Kuhle et al (2021). *Critical Care*, 25(1).



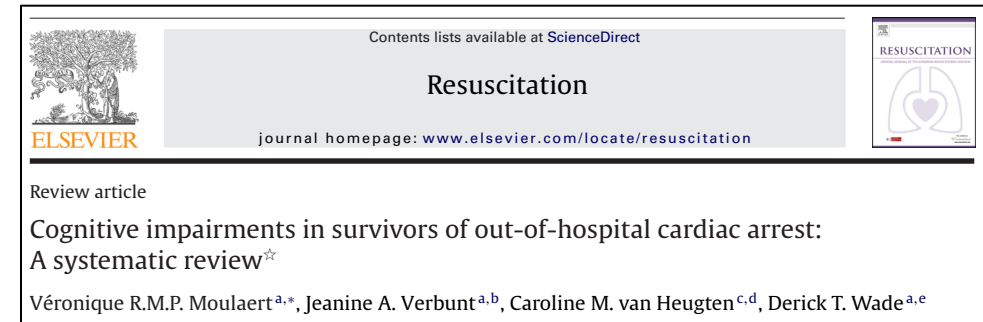
?

Utfall efter
sjukhusinläggning
för hjärtstopp
utanför sjukhus

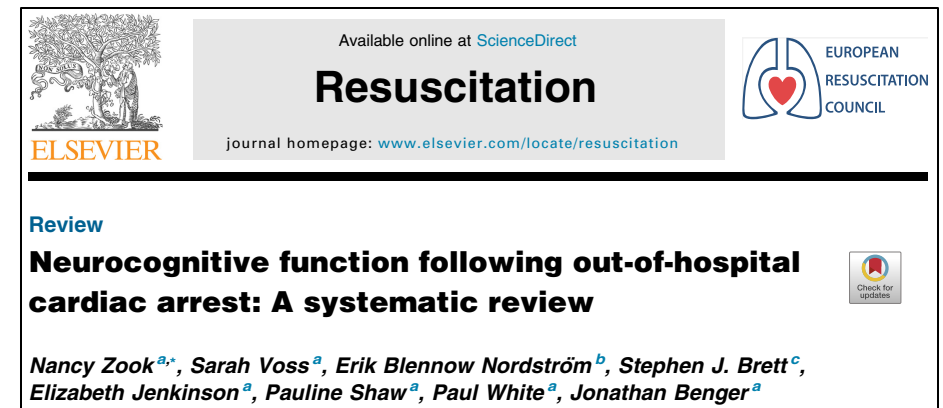
Kognition efter hjärtstopp

- Kognitiva domäner som vanligen påverkas
 - Minne
 - Uppmärksamhet och processhastighet
 - Exekutiva funktioner, som planering och organisering
- Men även viss risk för annan påverkan som språk, visuospatiala funktioner, insikt
- Kognitiv nedsättning efter hjärtstopp är associerat med andra livsaspekter
 - Ökad risk för psykisk ohälsa
 - Lägre delaktighet i samhället
 - Ökad belastning på närstående

Lilja, Nielsen, Cronberg et al (2018). *Circulation Cardiovascular Quality and Outcomes*, 11(1).
Bohm, Cronberg, Lilja et al (2021). *Resuscitation*, 167.



Moulaert et al. (2009). *Resuscitation*, 80(3).



Zook et al. (2022). *Resuscitation*, 170.

Kunskapsluckor kognition efter hjärtstopp

- Brist på detaljerad bedömning med valida och reliabla instrument
 - Stort *N*, litet antal undersökta funktioner
 - Litet *N*, större antal undersökta funktioner

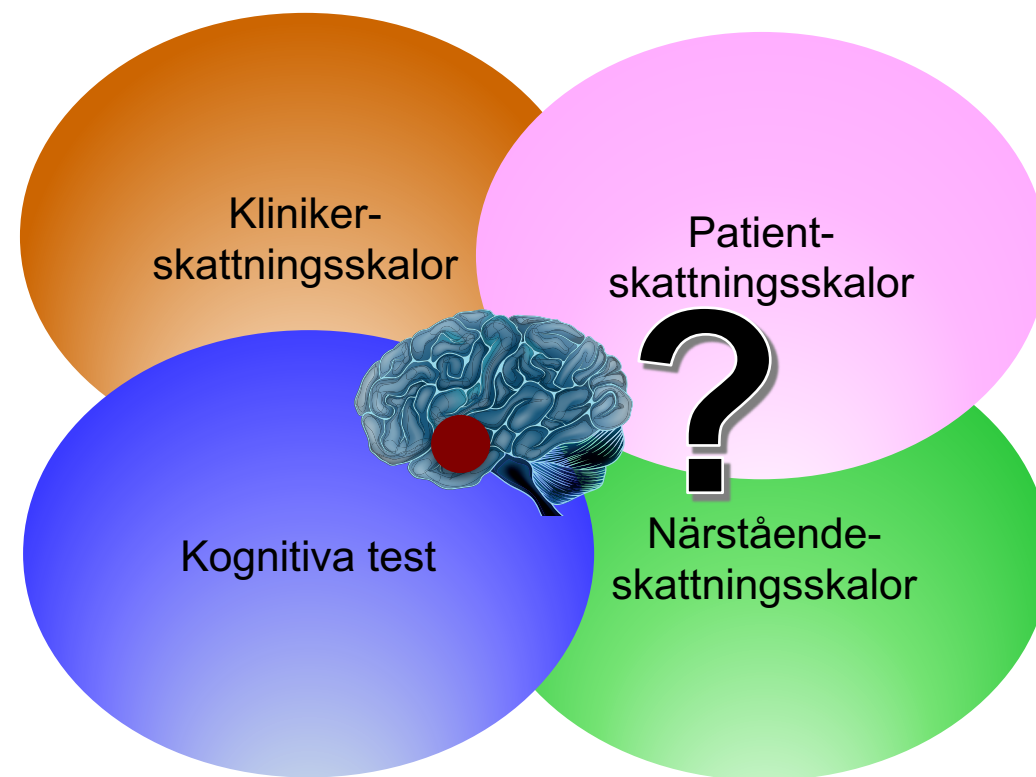
Highlighted articles of interest	Included participants	Neurocognitive assessment time-point	Neurocognitive assessments
Blennow Nordström <i>et al.</i>	268	6 months	IQCODE-CA; MMSE; RBMT
Evald <i>et al.</i>	79 (36 + 43)	6 months	WAIS-IV Digit Span, Vocabulary; RAVLT; RCFT; TMT A and B; D-KEFS Verbal Fluency
Juan <i>et al.</i>	42	6 months	WAIS-IV Digit Span forward, Digit Symbol; WMS-III Spatial Span forward; Lexis Naming; CVLT; Doors And People Test; Five-Points Test; Test Battery For Attentional Performance Alert, Divided Attention; Verbal Fluency; TMT A and B, Stroop
Koller <i>et al.</i>	38/50/114	Discharge from the ICU	CAMCI; MoCA; 41 Cent Test
Lilja <i>et al.</i>	270	6 months	RBMT; SDMT; FAB
Örbo <i>et al.</i>	33	3 months, 12 months	WASI Matrix Reasoning, Vocabulary; CVLT-II; RCFT; D-KEFS TMT 4-5, Verbal Fluency; Grooved Pegboard
Steinbusch <i>et al.</i>	140/120/110	2 weeks, 3 months, 6 months	CogLog; Adult Memory and Information Processing Task A; Verbal Fluency; TMT A and B; Paragraph Recall Test
Verberne <i>et al.</i>	141/120/110	2 weeks	CogLog

CAMCI, Computer Assessment of Mild Cognitive Impairment; CogLog, Cognitive Log; CVLT, California Verbal Learning Test; D-KEFS, Delis-Kaplan Executive Function System; FAB, Frontal Assessment Battery; IQCODE-CA, Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly-Cardiac Arrest; MMSE, Mini Mental State Examination; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test; RBMT, Rivermead Behavioural Memory Test; RCFT, Rey Complex Figure Test and Recognition Trial; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; TMT, Trail Making Test; WAIS-IV, Wechsler Adult Intelligence Scale – Fourth Edition; WASI, Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence; WMS-III, Wechsler Memory Scale – Third Edition.

Blennow Nordström & Lilja (2019). *Current Opinion of Critical Care*, 25(3).

Kunskapsluckor kognition efter hjärtstopp

- Brist på detaljerad bedömning med valida och reliabla instrument
 - Stort *N*, litet antal undersökta funktioner
 - Litet *N*, större antal undersökta funktioner
- Hur relaterar metoder för att utvärdera kognition till varandra, till hjärnskadan, och till andra faktorer som ofta existerar samtidigt med nedsatt kognition efter hjärtstopp?



Acquadro et al (2003). *Value Health*, 6.

Kunskapsluckor kognition efter hjärtstopp

- Brist på detaljerad bedömning med valida och reliabla instrument
 - Stort *N*, litet antal undersökta funktioner
 - Litet *N*, större antal undersökta funktioner
- Hur relaterar metoder för att utvärdera kognition till varandra, till hjärnskadan, och till andra faktorer som ofta existerar samtidigt med nedsatt kognition efter hjärtstopp?
- Orsakas den möjliga kognitiva nedsättningen av akut hypoxisk skada eller något annat, såsom långsam kardiovaskulär degeneration?

Cognitive Function in Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest After Target Temperature Management at 33°C Versus 36°C

Gisela Lilja, OT; Niklas Nielsen, MD, PhD; Hans Friberg, MD, PhD; Janneke Horn, MD, PhD; Jesper Kjaergaard, MD, DMSci; Fredrik Nilsson, PhD; Tommaso Pellis, MD; Jørn Wetterslev, MD, PhD; Matt. P. Wise, MD, DPhil; Frank Bosch, MD, PhD; John Bro-Jeppesen, MD, PhD; Iole Brunetti, MD; Azul Forti Buratti, MD; Christian Hassager, MD, DMSci; Caisa Hofgren, PhD; Angelo Insorsi, MD; Michael Kuiper, MD, PhD; Alice Martini, PsyD; Nicki Palmer, RN; Malin Rundgren, MD, PhD; Christian Rylander, MD, PhD; Annelou van der Veen, RN; Michael Wanscher, MD, PhD; Helen Watkins, DClinPsy; Tobias Cronberg, MD, PhD

Background—Target temperature management is recommended as a neuroprotective strategy after out-of-hospital cardiac arrest. Potential effects of different target temperatures on cognitive impairment commonly described in survivors have not been investigated sufficiently. The primary aim of this study was to evaluate whether a target temperature of 33°C compared with 36°C was favorable for cognitive function; the secondary aim was to describe cognitive impairment in cardiac arrest survivors in general.

Methods and Results—Study sites included 652 cardiac arrest survivors originally randomized and stratified for site to temperature control at 33°C or 36°C within the Target Temperature Management trial. Survival until 180 days after the arrest was 52% (33°C, n=178/328; 36°C, n=164/324). Survivors were invited to a face-to-face follow-up, and 287 cardiac arrest survivors (33°C, n=148/36°C, n=139) were assessed with tests for memory (Rivermead Behavioural Memory Test), executive functions (Frontal Assessment Battery), and attention/mental speed (Symbol Digit Modalities Test). A control group of 119 matched patients hospitalized for acute ST-segment-elevation myocardial infarction without cardiac arrest performed the same assessments. Half of the cardiac arrest survivors had cognitive impairment, which was mostly mild. Cognitive outcome did not differ ($P>0.30$) between the 2 temperature groups (33°C/36°C). Compared with control subjects with ST-segment-elevation myocardial infarction, attention/mental speed was more affected among cardiac arrest patients, but results for memory and executive functioning were similar.

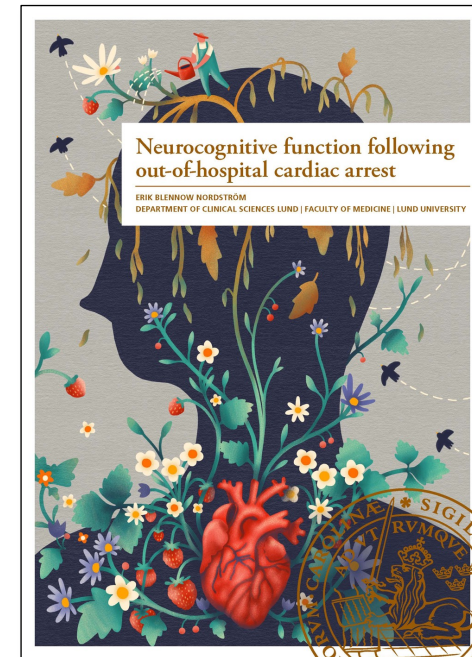
Conclusions—Cognitive function was comparable in survivors of out-of-hospital cardiac arrest when a temperature of 33°C and 36°C was targeted. Cognitive impairment detected in cardiac arrest survivors was also common in matched control subjects with ST-segment-elevation myocardial infarction not having had a cardiac arrest.

Clinical Trial Registration—URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT01946932. (*Circulation*. 2015;131:1340-1349. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014414.)

Lilja, Nielsen, Cronberg et al (2015). *Circulation*, 131(5).

Disposition

- ~~Bakgrund (från akut skede till uppföljning av funktion och kognition)~~
- Delar av min avhandling och dess resultat
- Diskussion (långtidsuppföljning, regionalt omhändertagande)

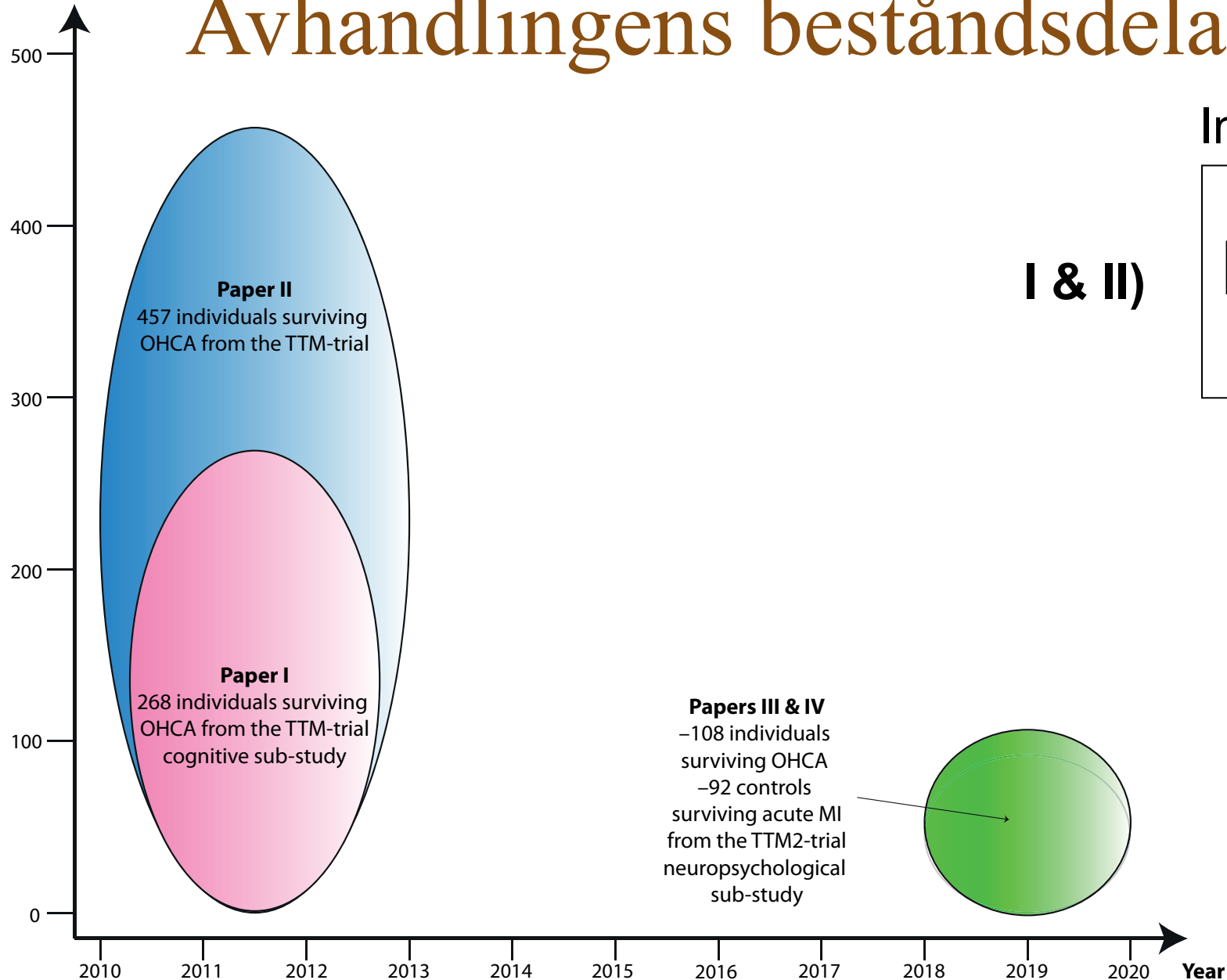


Avhandlingens huvudsakliga syfte

Utforska förekomsten av kognitiv nedsättning hos överlevare av hjärtstopp utanför sjukhus (out-of-hospital cardiac arrest, OHCA) i den sena återhämtningsfasen



Number of
included
participants



Avhandlingens beståndsdelar och infrastruktur

I & II)

Infrastruktur

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Targeted Temperature Management
at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

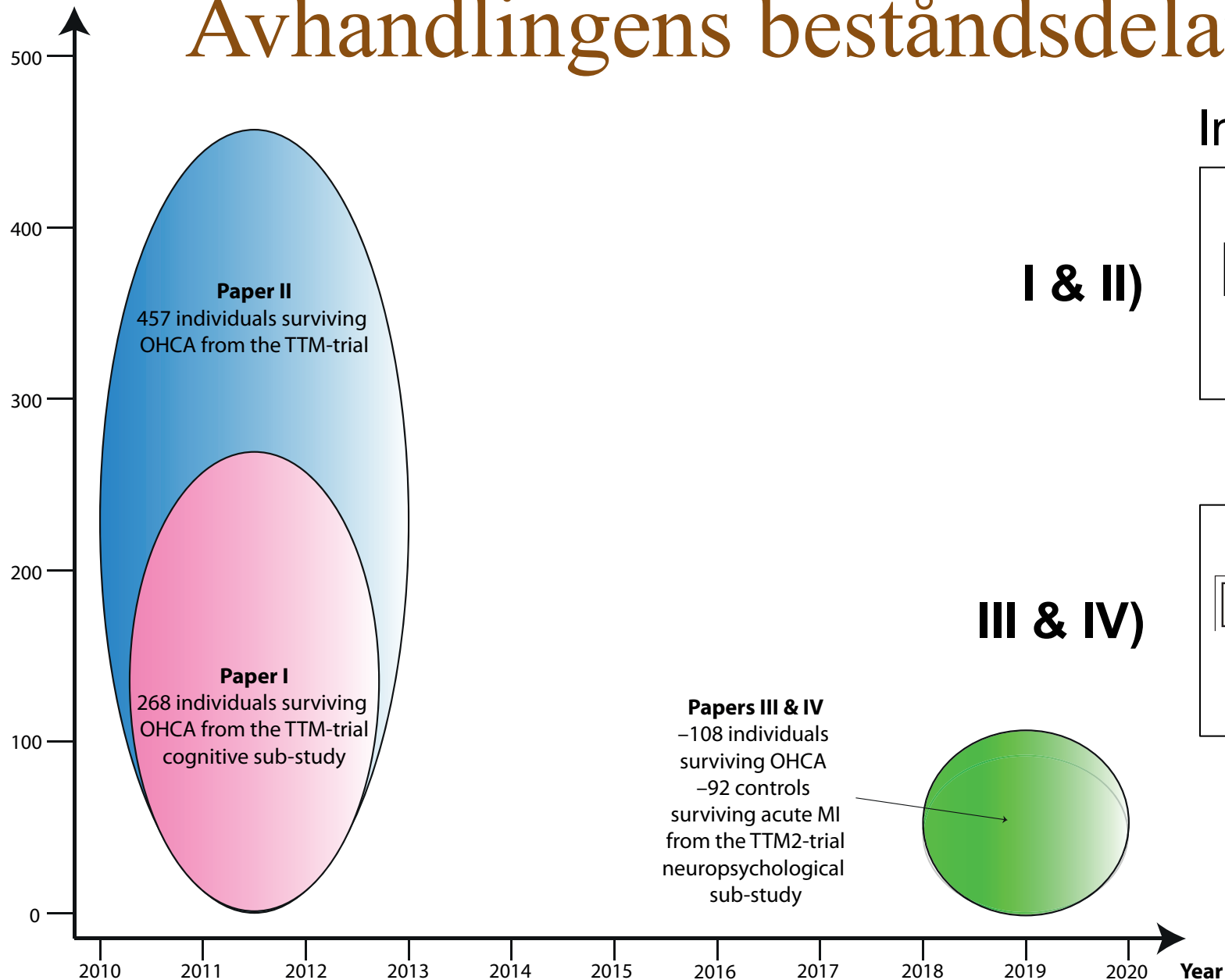
ORIGINAL ARTICLE

Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest

Ingen skillnad avseende mortalitet, livskvalitet
eller kognitiv funktion mellan grupperna

Nielsen, Wetterslev, Friberg et al (2013). *NEJM*, 369(23).
Cronberg, Lilja, Nielsen et al (2015). *JAMA Neurology*, 72(6).

Number of
included
participants



Infrastruktur

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Targeted Temperature Management
at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Hypothermia versus Normothermia
after Out-of-Hospital Cardiac Arrest



LUND
UNIVERSITY

Hypothermia vs. Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest

OPEN-LABEL TRIAL WITH BLINDED OUTCOME ASSESSMENT

1850

Comatose adults after
out-of-hospital cardiac arrest

Hypothermia

(target body temperature, 33°C)
N=925

Normothermia

(target body temperature, $\leq 37.5^\circ\text{C}$)
N=925

Death from any cause
at 6 mo

50%

48%

RR, 1.04; 95% CI, 0.94 to 1.14; P=0.37

Modified Rankin scale score
 ≥ 4 at 6 mo

55%

55%

RR, 1.00; 95% CI, 0.92 to 1.09

Arrhythmia with
hemodynamic compromise

24%

17%

Hypothermia did not lead to a lower 6-mo incidence of death than normothermia.

J. Dankiewicz et al. 10.1056/NEJMoa2100591

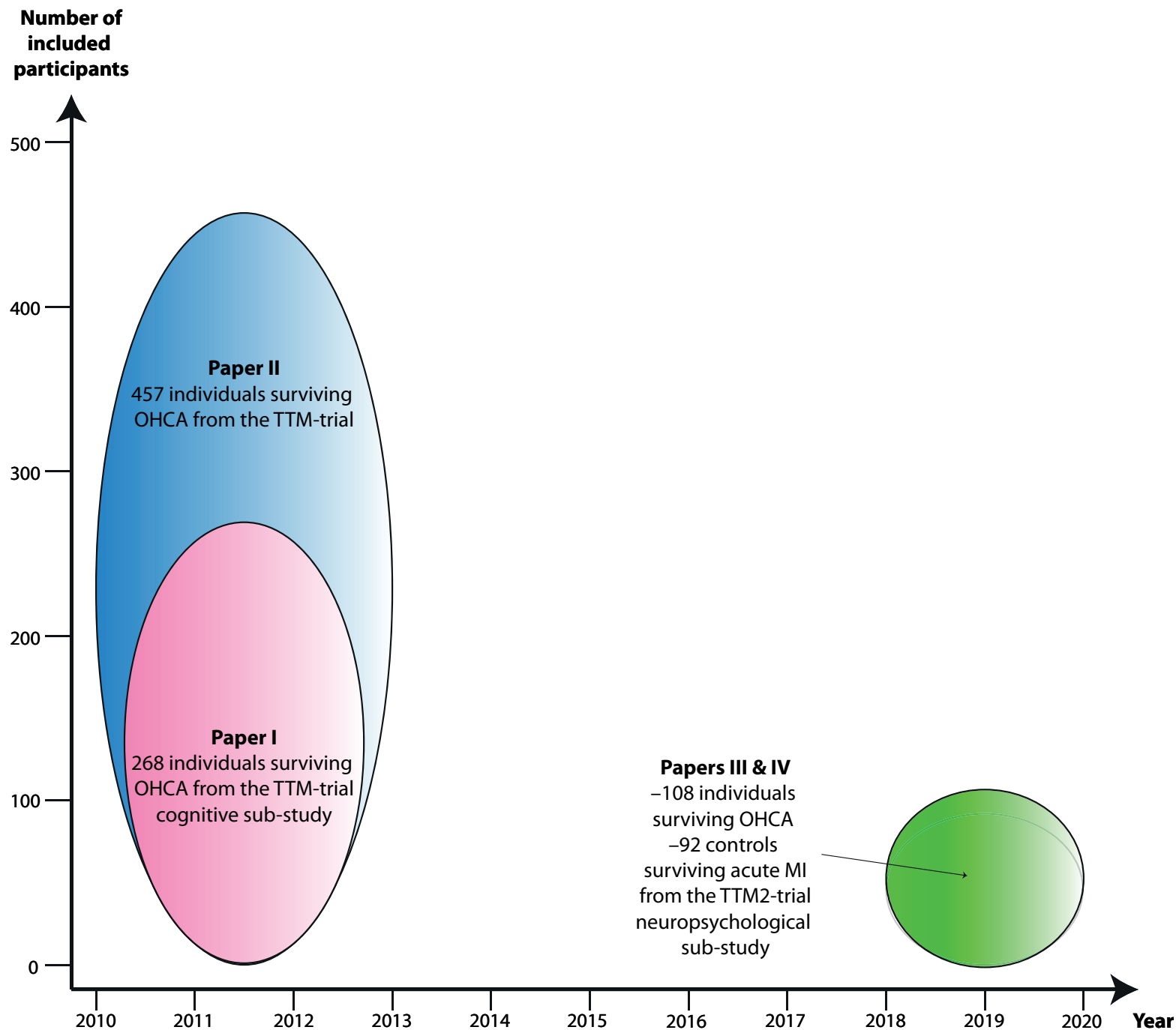
Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society

Ingen skillnad avseende mortalitet, livskvalitet
eller funktionellt utfall mellan grupperna

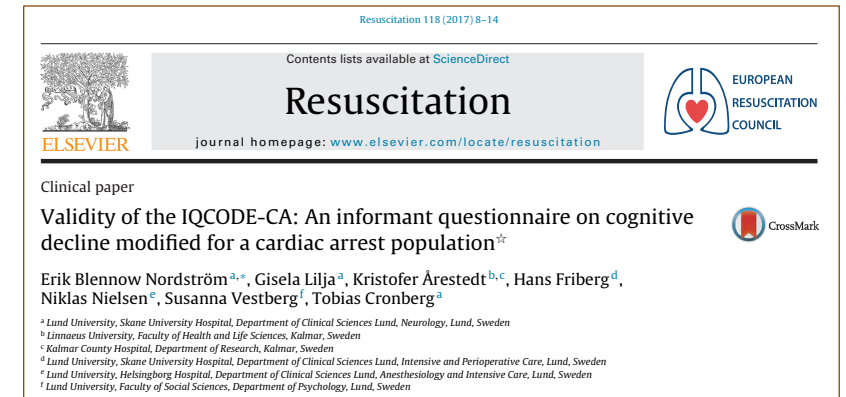
Dankiewicz, Cronberg, Nielsen et al (2021). *NEJM*, 384(24).



LUND
UNIVERSITY



Delarbete I



Blennow Nordström, Lilja, Cronberg et al (2017). *Resuscitation*, 118.

Rational

Deskriptiv *post hoc*-studie utifrån hjärtstoppsöverlevarna i TTM-studiens kognitiva substudie, med uppföljning sex månader efter hjärtstopp

Syfte

Psykometrisk utvärdering av närståendeskattningskalan IQCODE som avser att mäta förändrad kognition i vardagen, anpassat för en hjärtstoppspopulation

Metod

Delarbete I

Instrument

- Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly-Cardiac Arrest

IQCODE-CA

- Mini-Mental State Examination

MMSE

- Rivermead Behavioural Memory Test

RBMT

- Hospital Anxiety and Depression Scale

HADS

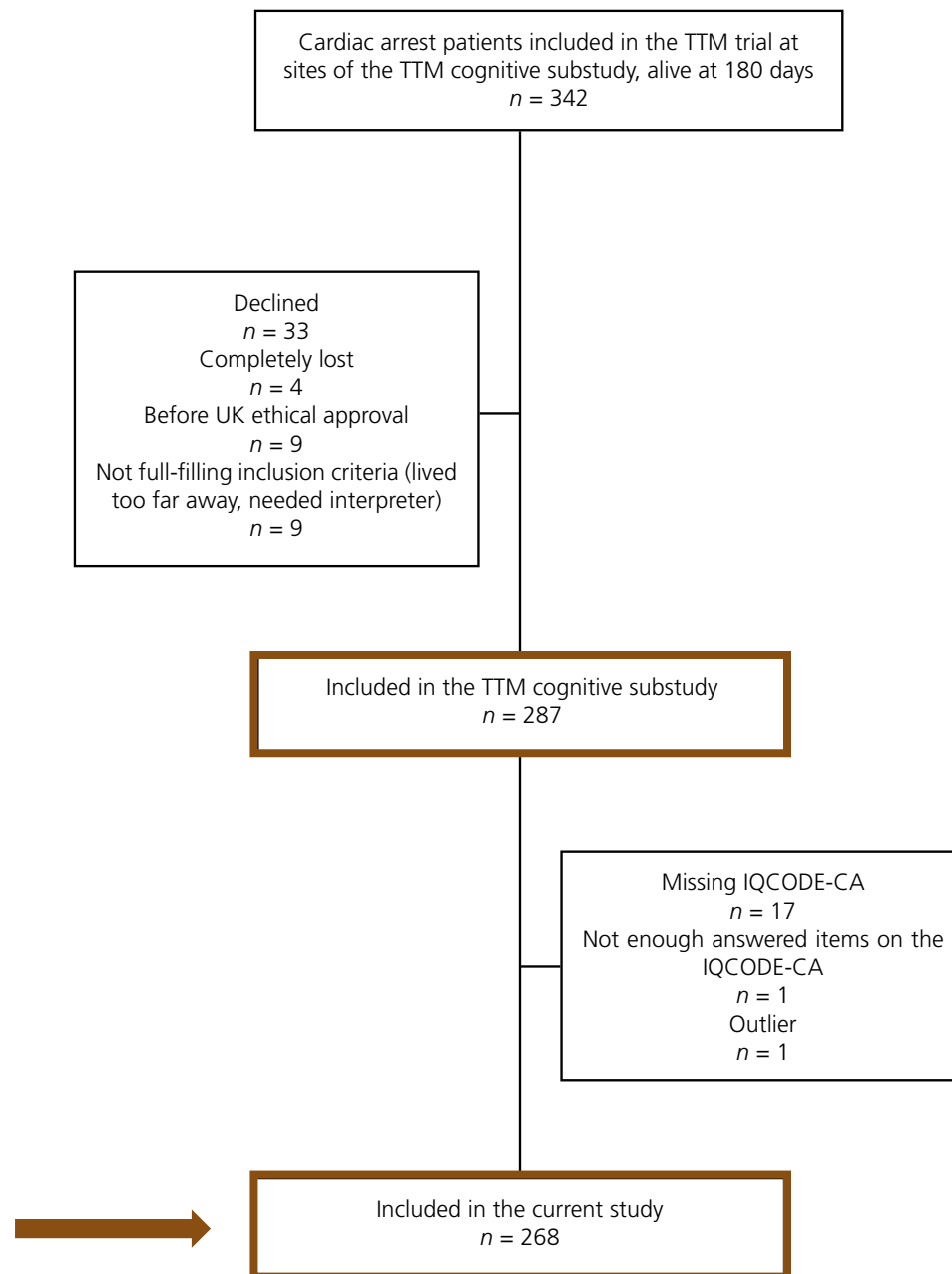
Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly Cardiac Arrest (IQCODE-CA)

Delarbete I

När du besvarar frågorna nedan, skall du tänka på hur han/hon var före hjärtstoppet och jämföra med hur han/hon är idag. Nedanför är det angivet några situationer där denna person behöver använda hans/hennes minne eller intellekt och vi vill att du värderar om detta har förbättrats, är oförändrat eller blivit sämre sedan hjärtstoppet. Tänk på betydelsen av att jämföra med hans/hennes tidigare *utförande som det var före hjärtstoppet*. Så om denna person före hjärtstoppet alltid glömde var han/hon lagt saker, och det är samma idag, då skall detta besvaras med ”icke särskilt förändrat”. Vänligen ange svaret med att *sätta en ring runt det alternativ som ni menar passar bäst*.

Jämfört med före hjärtstoppet hur fungerar personen idag:

	1	2	3	4	5
1. Känner igen ansiktet på familj och vänner	Mycket bättre	Lite Bättre	Inte särskilt förändrat	Lite sämre	Mycket sämre
2. Kommer ihåg namn på familj och vänner	Mycket bättre	Lite Bättre	Inte särskilt förändrat	Lite sämre	Mycket sämre
3. Kommer ihåg saker om familj och vänner ex. yrke, födelsedagar, adresser	Mycket bättre	Lite Bättre	Inte särskilt förändrat	Lite sämre	Mycket sämre
4. Kommer ihåg saker som nyligen har hänt	Mycket bättre	Lite Bättre	Inte särskilt förändrat	Lite sämre	Mycket sämre



Resultat

- De 16 itemen i Short IQCODE predicerade resultaten på IQCODE-CA väl ($R^2 = .97; p < .001$)
- Ordinal $\alpha = .95$, dvs itemen hängde ihop

Delarbete I

Table 3
Item statistics and data quality.

	Median	Q ₁ –Q ₃	Item score distribution, %					Missing, %
			1	2	3	4	5	
Item 1: Recognizing the faces of family and friends	3	3–3	1.5	0.7	92.2	3.4	2.2	0
Item 2: Remembering the names of family and friends	3	3–3	1.1	0.7	86.2	9.3	2.6	0
Item 3: Remembering things about family and friends e.g. occupations, birthdays, addresses	3	3–3	0.4	0.4	80.2	14.2	4.9	0
Item 4: Remembering things that have happened recently	3	3–4	0.4	1.9	58.2	31.7	7.8	0
Item 5: Recalling conversations a few days later	3	3–4	0.4	0.7	58.6	31.3	9.0	0
Item 6: Forgetting what he/she wanted to say in the middle of a conversation	3	3–4	0.7	0.7	71.6	21.3	5.6	0
Item 7: Remembering his/her address and telephone number	3	3–3	0	0.7	93.3	1.5	4.5	0
Item 8: Remembering what day and month it is	3	3–3	0.4	0.7	85.8	8.2	4.9	0
Item 9: Remembering where things are usually kept	3	3–4	0	0.4	76.1	18.7	4.9	0
Item 10: Remembering where to find things which have been put in a different place from usual	3	3–4	0	0	63.5	21.9	5.6	0
Item 11: Adjusting to any change in his/her day-to-day routine	3	3–3	0.7	4.9	73.9	16.0	4.5	0
Item 12: Knowing how to work familiar machines around the house	3	3–3	1.1	0.4	88.4	4.1	6.0	0
Item 13: Learning to use a new gadget or machine around the house	3	3–3	0.7	1.9	78.4	11.6	6.3	1.1
Item 14: Learning new things in general	3	3–3	0	2.2	76.5	14.9	6.0	0.4
Item 15: Remembering things that happened to him/her when he/she was young	3	3–3	0.7	1.9	88.8	5.6	3.0	0
Item 16: Remembering things he/she learned when he/she was young	3	3–3	1.1	0.7	89.9	4.9	3.0	0.4
Item 17: Understanding the meaning of unusual words	3	3–3	0.7	1.5	84.7	9.0	3.4	0.7
Item 18: Understanding magazine or newspaper articles	3	3–3	0.4	1.5	89.2	5.2	3.7	0
Item 19: Following a story in a book or on TV	3	3–3	0.4	1.1	83.2	10.4	4.9	0
Item 20: Composing a letter to friends or for business purposes	3	3–3	0	1.5	83.6	8.2	6.0	0
Item 21: Knowing about important historical events of the past	3	3–3	0	1.9	88.1	5.6	4.5	0
Item 22: Making decisions on everyday matters	3	3–3	0	1.5	75.4	17.2	6.0	0
Item 23: Handling money for shopping	3	3–3	0	1.1	87.7	6.7	4.5	0
Item 24: Handling financial matters, e.g. the pension, dealing with the bank	3	3–3	0	1.1	83.6	8.2	7.1	0
Item 25: Handling other everyday arithmetic problems, e.g. knowing how much food to buy, knowing how long between visits from family or friends	3	3–3	0	1.5	85.8	6.3	6.3	0
Item 26: Using his/her intelligence to understand what's going on and to reason things through	3	3–3	0.4	1.1	80.2	12.3	6.0	0

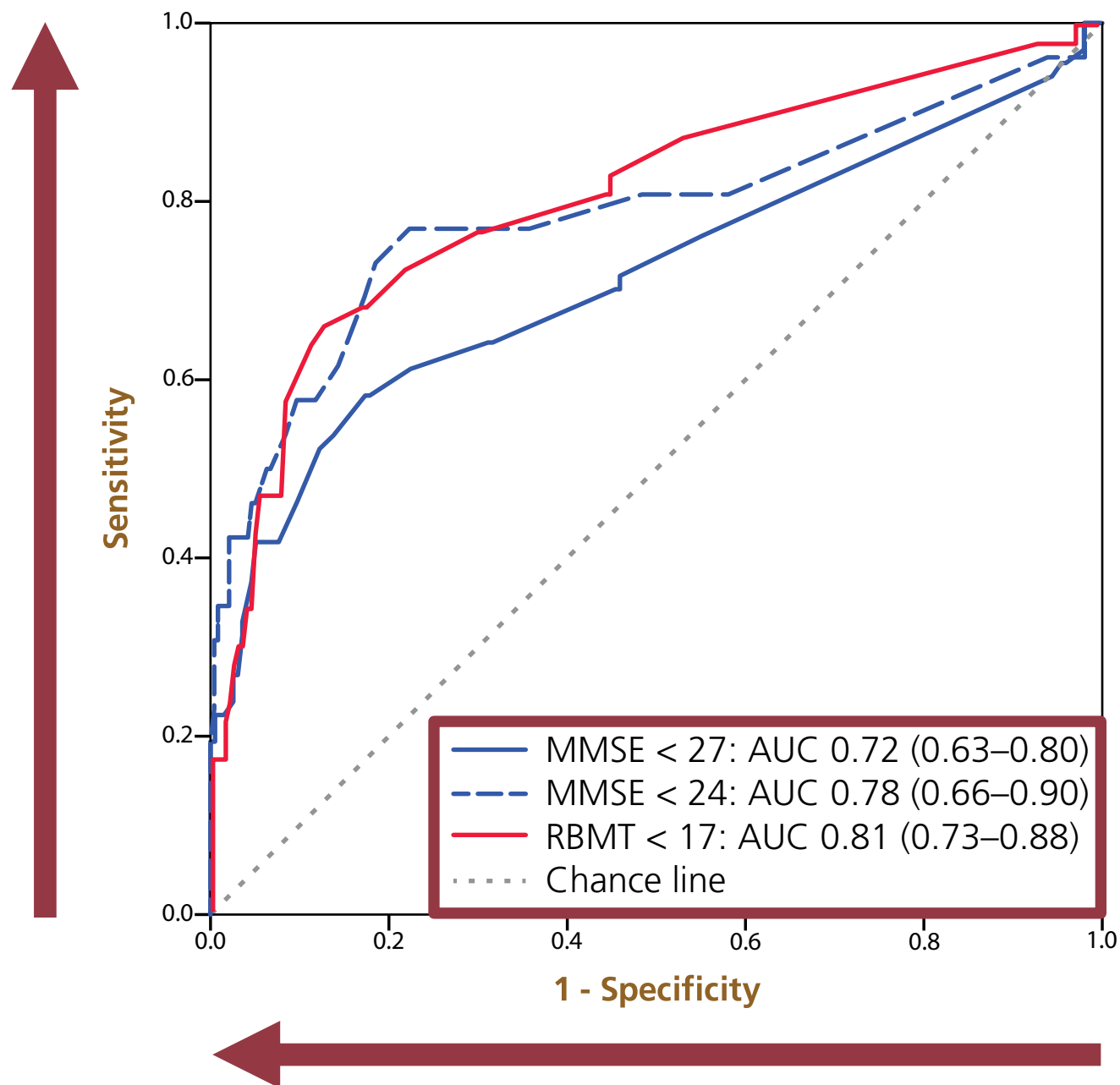
Q₁–Q₃, quartile 1 to quartile 3.

Note: Items included in the Short IQCODE appear in bold.

Resultat

ROC-kurvor med area under the curve (AUC) för att identifiera lämplig cut-off för närståendeindikerad kognitiv nedsättning

Delarbete I

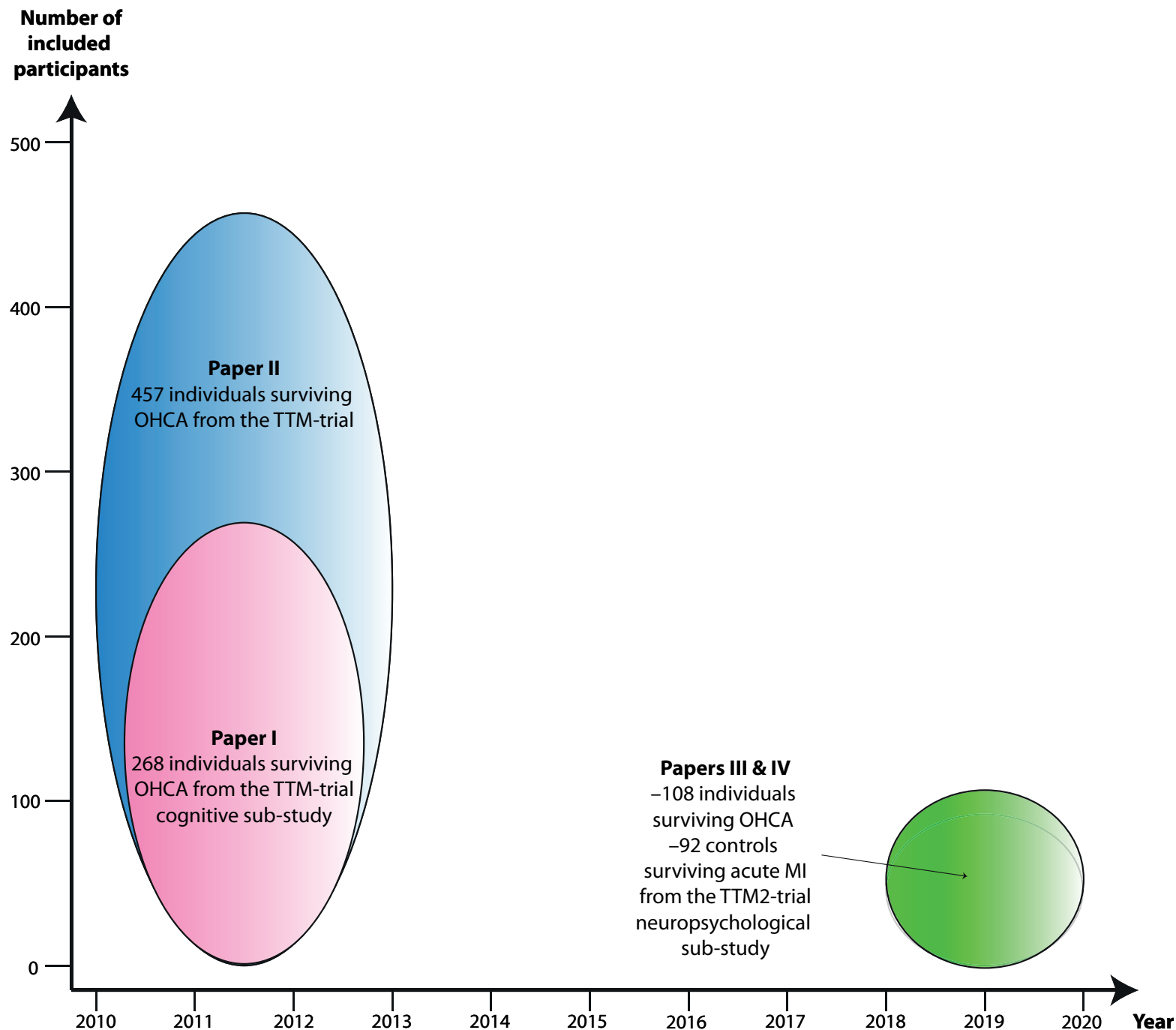


- Efter ROC-analys:
 - Cut-off 3.04 lämpligt vid både MMSE < 27 och RBMT < 17
 - Med denna cut-off ansågs 53% av överlevarna ha tecken på försämrad kognition efter hjärtstoppet
- Inget signifikant samband mellan IQCODE-CA och överlevarnas kön ($p = .64$), utbildningsnivå ($p = .36$), eller ålder ($p = .97$), men med HADS ($p < .01$)
- Enfaktorlösning att föredra: En signifikant faktor med eigenvalue 11,3 på första faktorn (och 0,8 på andra). Första faktorn svarade för 48,4% av variansen.

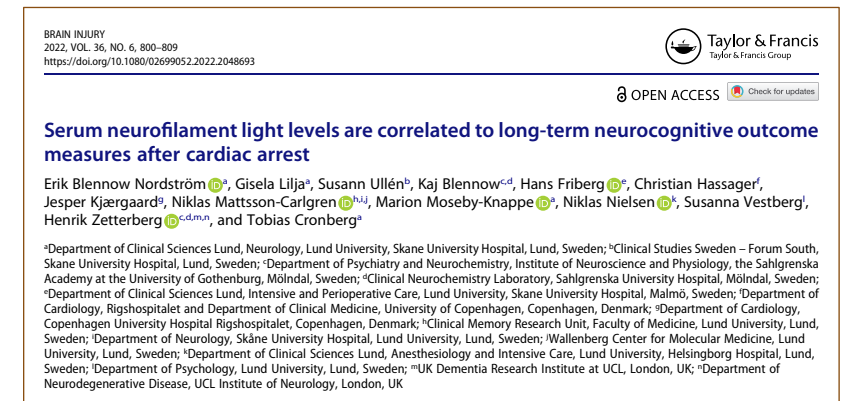
Slutsatser

Delarbete I

- IQCODE-CA uppvisar acceptabla psykometriska egenskaper
- Värdefullt instrument vid screening av kognitiv nedsättning efter hjärtstopp
- Används tillsammans med kognitiva tester för att förbättra träffsäkerheten



Delarbete II



Blennow Nordström, Lilja, Cronberg et al (2022). *Brain Injury*, 36(6).

Rational

Explorativ *post hoc*-studie utifrån TTM-huvudstudien och dess biobank –
hjärnskademarkören serum NFL 48/72 h efter hjärtstopp, samt
uppföljningsbatteriet sex månader efter hjärtstopp

Syfte

Utforska sambandet mellan tidig hypoxisk-ischemisk hjärnskada representerat
av NFL och outcomeinstrument efter hjärtstopp, samt associationer mellan de
fyra outcomemetoderna

Metod

Instrument

- Serum NFL
- Cerebral Performance Category

CPC

- Mini-Mental State Examination

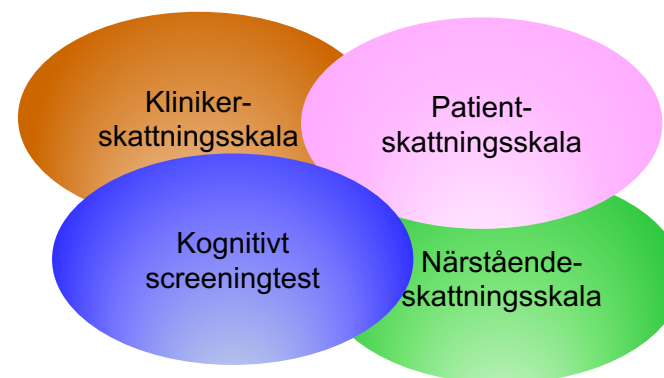
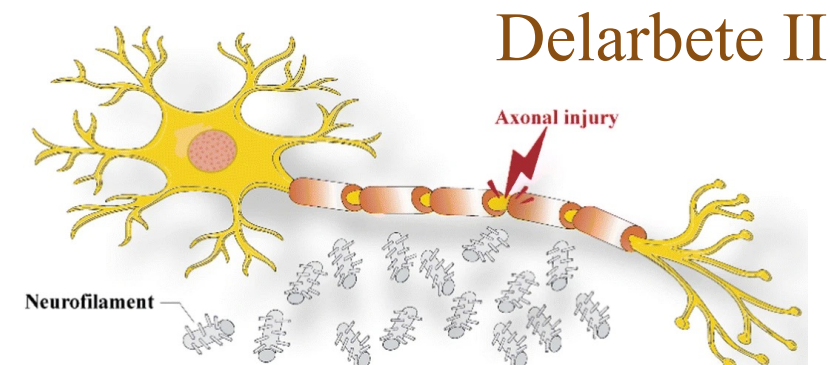
MMSE

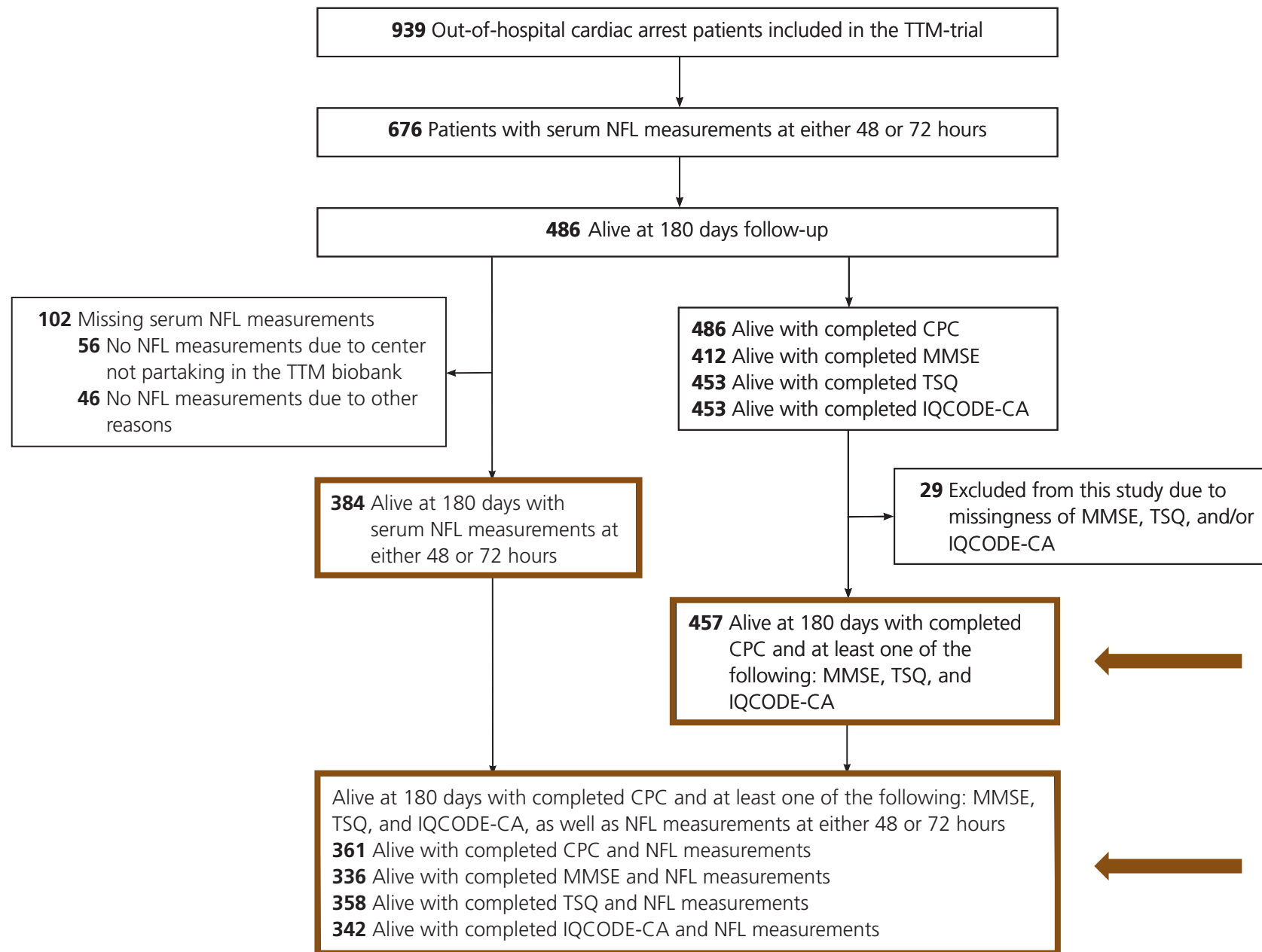
- Two Simple Questions

TSQ

- Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly-Cardiac Arrest

IQCODE-CA





Resultat

Regressionsanalyser där NFL-värden 48 eller 72 timmar efter hjärtstoppet fick predicera utfall på outcomeinstrumenten 180 dagar efter hjärtstoppet:

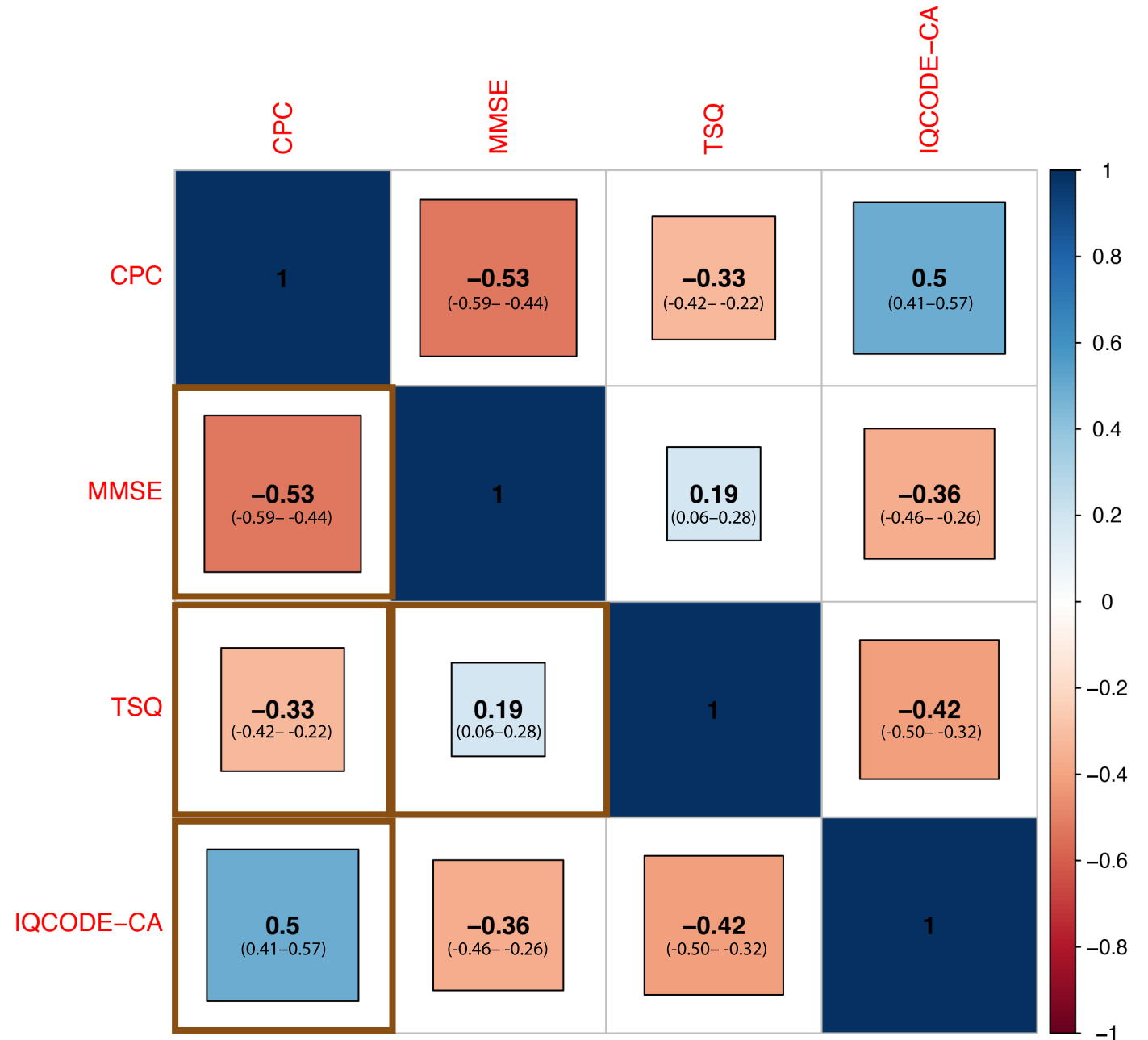
- NFL-värdena var höggradigt signifikanta i relation till varje outcomeinstrument i de ojusterade analyserna ($p < .001$)
- NFL hade högst predicerbarhet på klinikerskattningsskalan CPC, framför allt i justerade analyser (CPC 1–2 vs CPC 3–4: OR 67.5, 95% CI [12.8, 694.4]), men CPC uppvisade en takeffekt (CPC 1: 79%)
- I de justerade analyserna kunde NFL fortsatt signifikant ($p < .001$) predicera outcome, med ett undantag – Vitality och Mental Health ur SF-36 var starkare prediktorer för patientskattningsskalan TSQ, så att NFL blev icke-signifikant ($p = .06$)



Resultat

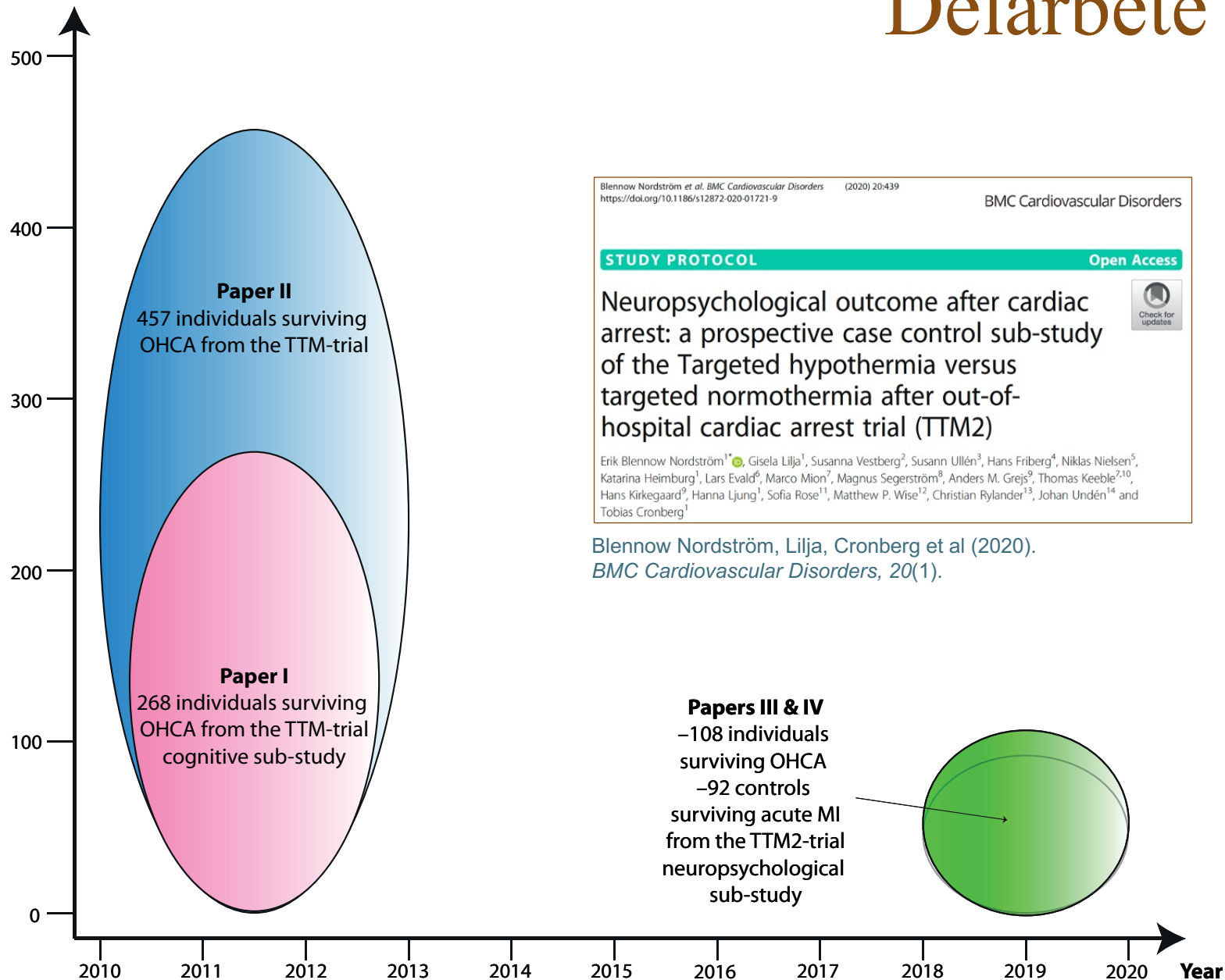
Korrelationsmatris för
outcomeinstrumenten vid
180-dagarsuppföljningen,
beräknad med Spearmans
rho. Konfidensintervall, 95%,
inom parenteser.

Delarbete II

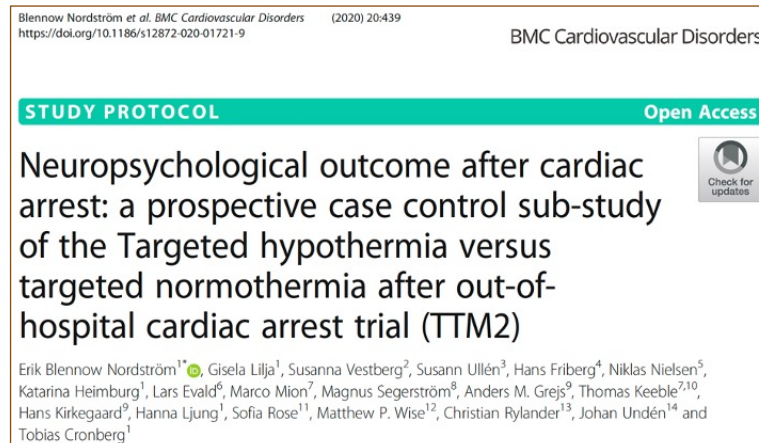


- NFL i serum var en höggradigt signifikant prediktor för outcome, men outcomemetoderna tycks inte avspegla hypoxisk-ischemisk hjärnskada i samma utsträckning
- Samtliga outcomemetoder kan vara användbara för att undersöka outcome efter hjärtstopp, den konvergenta validiteten är acceptabel
- Mer studier behövs om vad outcomeinstrumenten representerar och hur de ska kombineras i en uppföljningsmodell

Number of
included
participants



Delarbete III och IV



Blennow Nordström, Lilja, Cronberg et al (2020).
BMC Cardiovascular Disorders, 20(1).

Draft version: Do not cite or circulate without permission of the first author

Neuropsychological outcome after cardiac arrest: Results from a sub-study of the Targeted hypothermia versus targeted normothermia after out-of-hospital cardiac arrest (TTM2) trial

Erik Blennow Nordström¹, Susanna Vestberg², Lars Evald³, Marco Mion^{4,5}, Magnus Segerström⁶, Susann Ullén⁷, John Bro-Jeppesen⁸, Hans Friberg⁹, Katarina Heimborg¹, Anders M. Grejs¹⁰, Thomas R. Keeble^{4,5}, Hans Kirkegaard¹¹, Hanna Ljung¹, Sofia Rose¹², Matthew P. Wise¹³, Christian Rylander¹⁴, Johan Undén^{9,15}, Niklas Nielsen¹⁶, Tobias Cronberg¹, Gisela Lilja¹

Blennow Nordström, Vestberg, Lilja et al. Unpublished manuscript.

Rational

Prospektiv fall-kontroll-studie inom den neuropsykologiska substudien till TTM2-studien, uppföljning **IV**) cirka sju månader efter hjärtstopp

Syfte

Att **III**) beskriva rationalen och, **IV**) rapportera de första resultaten:

- A. Detaljerad undersökning av neurokognitiv nedsättning hos hjärtstoppsoverlevare
- B. Jämföra kognition mellan hjärtstoppsoverlevare och matchad kohort hjärtinfarktkontroller (acute myocardial infarction, MI)
- C. Undersöka samband mellan kognition och de förmodat relaterade faktorerna depression, ångest, fatigue, sömnsvärigheter, hypertoni och diabetes

Metod

Instrument

Neuropsykologiska test

Cognitive domain	Test
Verbal	WAIS-IV Vocabulary
	D-KEFS Verbal Fluency
Visual/constructive	WAIS-IV Block Design
	WAIS-IV Matrix Reasoning
Working memory	WAIS-IV Digit Span
	WMS-III Spatial Span
Episodic memory	Rey Auditory Verbal Learning Test
	WMS-III Logical Memory
	Brief Visuospatial Memory Test-Revised
Processing speed	Trail Making Test A
	D-KEFS Color Word Interference Test 1-2
Executive functions	Trail Making Test B
	D-KEFS Color Word Interference Test 3

Delarbete III och IV

Självskattningsskalor

HADS (screening av depression och ångest),
MFI-20 (fatigue) och MISS (sömnsvårigheter)

Kardiovaskulära riskfaktorer

Hypertoni, diabetes

Tillvägagångssätt syfte B

Linjära regressioner

1. Ojusterade
2. Justerade för utbildningsnivå och kön
3. Justerade för utbildningsnivå, kön, hypertoni, diabetes, symtom på depression, ångest, fatigue och sömnsvårigheter



Avhandlingens begränsningar

- Kognitiv förändring 0–6 månader efter hjärtstoppet ej undersökt
- Resultaten kan inte överföras till länder med annan intensivvårdspraxis, heller inte till alla sorters hjärtstopp
- Multipla jämförelser ökar risken för falska positiva fynd
- Låg andel bortfall men screeningbetonade tester (I & II) vs hög andel bortfall och detaljerade tester (IV)
- Ingen information om premorbid kognitiv kapacitet, ingen metod för att säkerställa sanningshalten i närståendes skattningar (I & II)

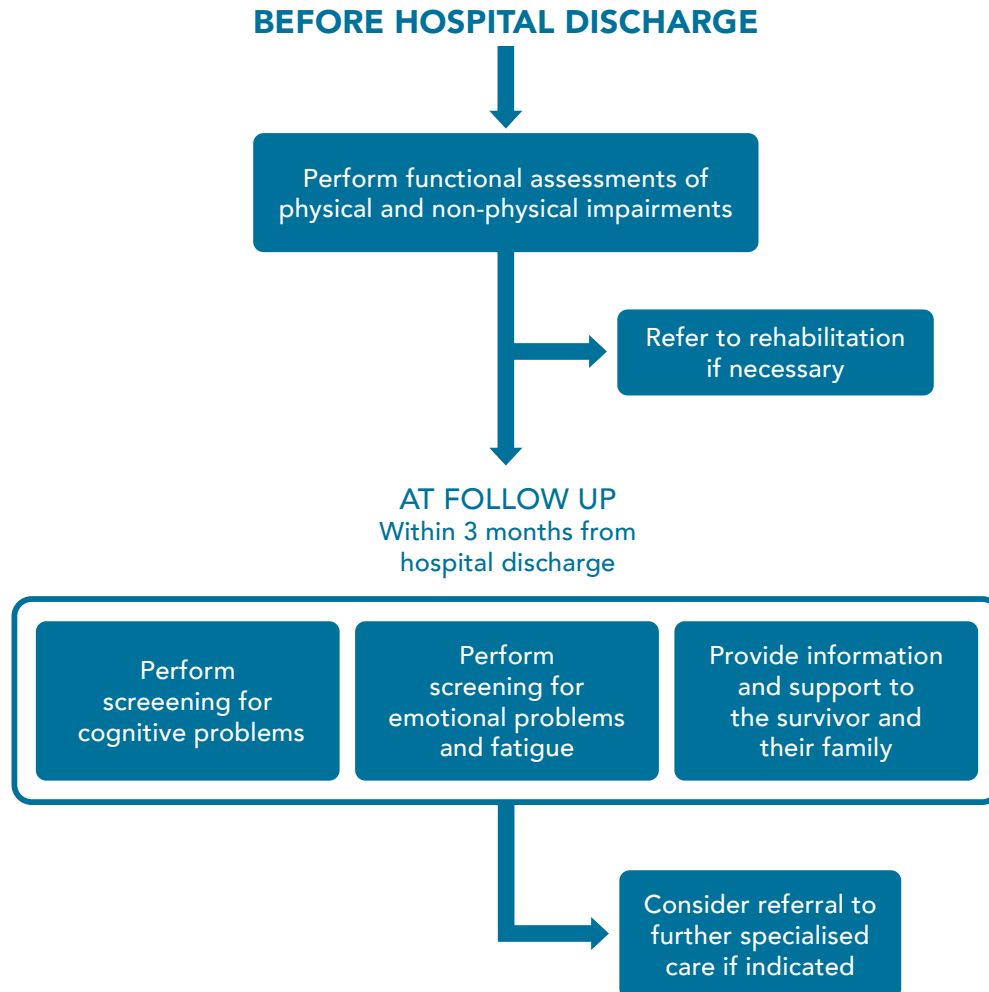


Disposition

- ~~Bakgrund (från akut skede till uppföljning av funktion och kognition)~~
- ~~Delar av min avhandling och dess resultat~~
- Diskussion (uppföljning, omhändertagande)

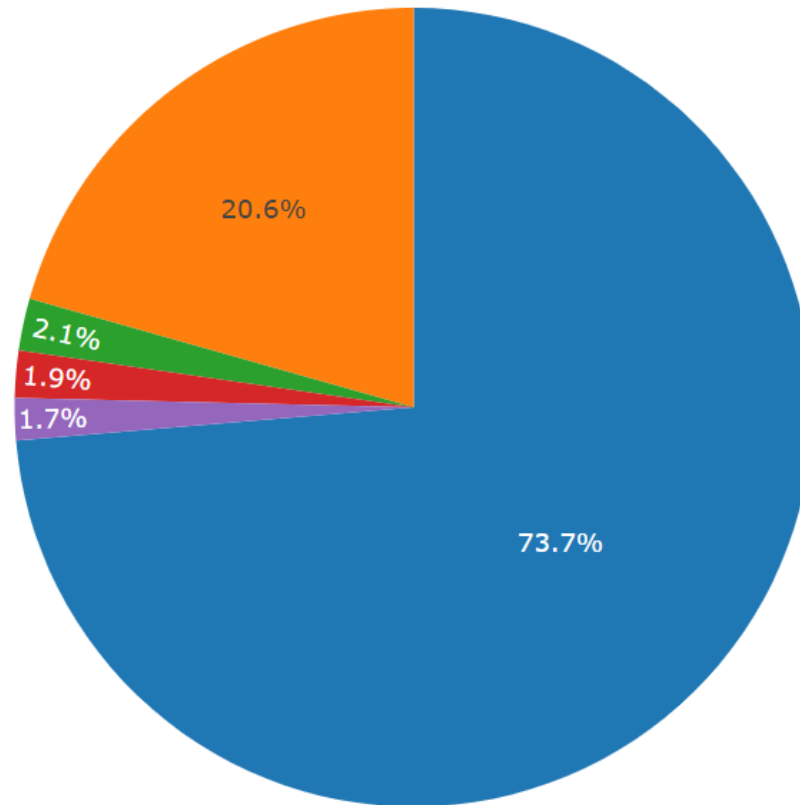


Identifiera behov av uppföljning



- Europeiska och svenska uppföljningsrekommendationer
- "Accurate and timely assessment is vital to identify the need for long-term interventions following OHCA"
- Därigenom kan patienter erhålla remiss till kardiologisk/neurologisk rehabilitering vid behov

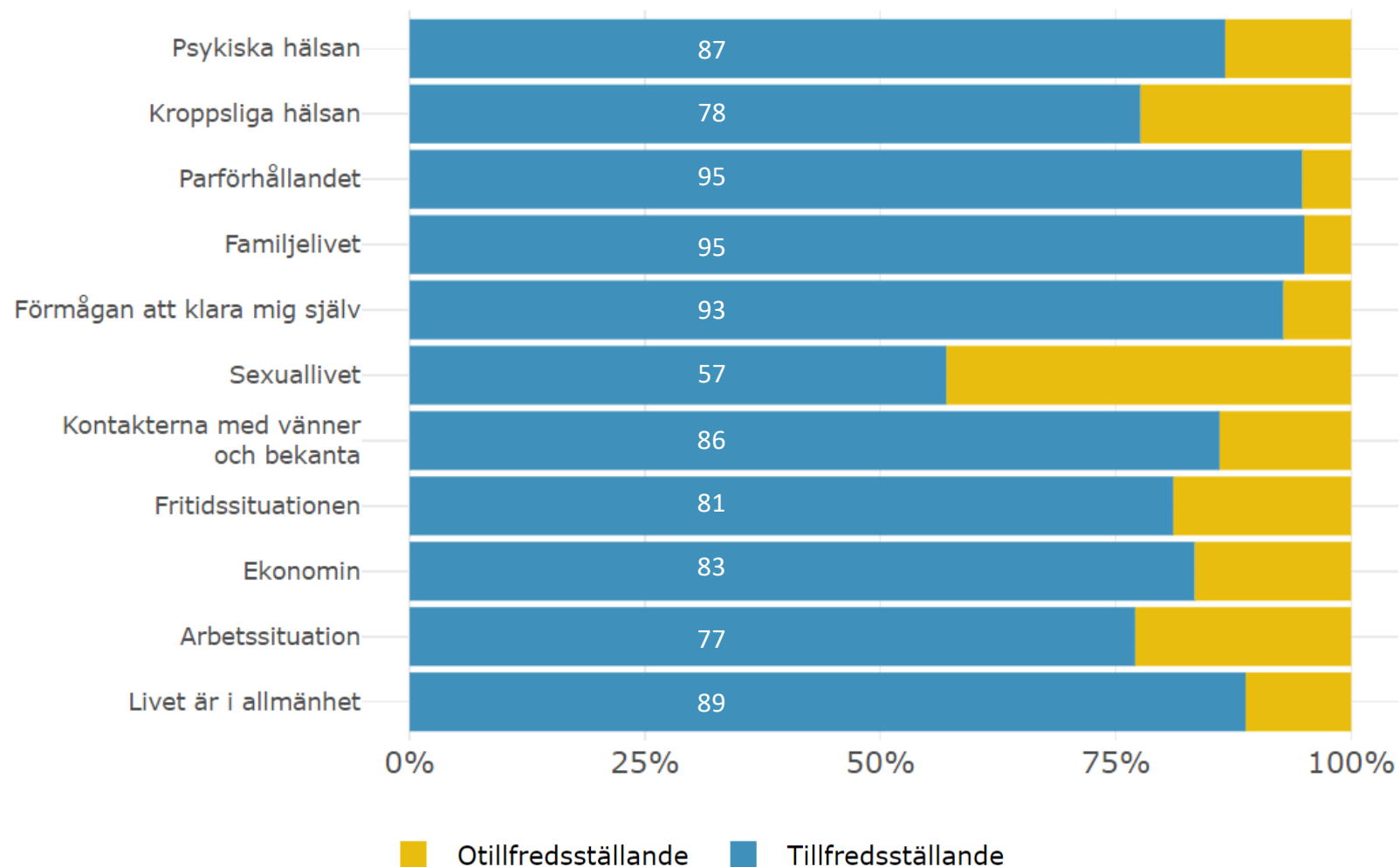
Minne, koncentration och planeringsförmåga (utanför sjukhus)



Data från Svenska
Hjärt-Lungräddningsregistret
2021, $n = 147$.

■ Oförändrad ■ Sämre ■ Mycket sämre ■ Bättre ■ Mycket bättre

Livstillfredsställelse mätt med LiSat-11 (utanför sjukhus)



Data från Svenska
Hjärt-Lungräddnings-
registret
2021, $n = 147$.

Kognition och hjärnavbildningar

- Relationen kognition–hjärnstrukturer inte vidare undersökt med hjärnavbildningstekniker efter hjärtstopp
- Resultaten från Delarbete IV stämmer överens med tidigare studier om hippocampus-påverkan
- Tidigare teori om att anoxisk hjärnskada manifesteras i isolerat amnestiskt syndrom, ännu omdebatterad
 - Hypotesen om selektiv vulnerabilitet på hippocampus
- Skador på hippocampus, men också basala ganglierna, thalamus, cerebellum och watershed cortex

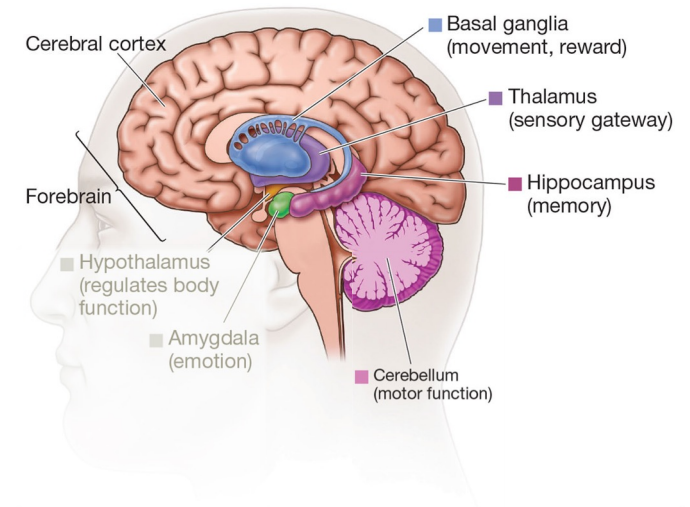
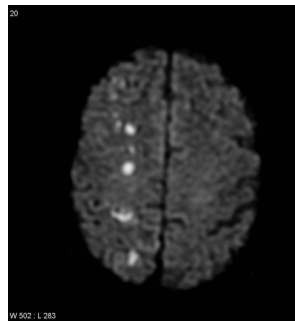


Illustration ur Gazzaniga (2018).
Psychological science (6. uppl.). New
York/London: W. W. Norton.



Case courtesy of A.Prof Frank Gaillard,
Radiopaedia.org, rID: 5199

Kognition och hjärnavbildningar

MRI 3 månader efter hjärtstopp
($n = 13$) vs friska kontroller:
signifikant tunnare cortex, nedsatt
minne och finmotorisk koordination

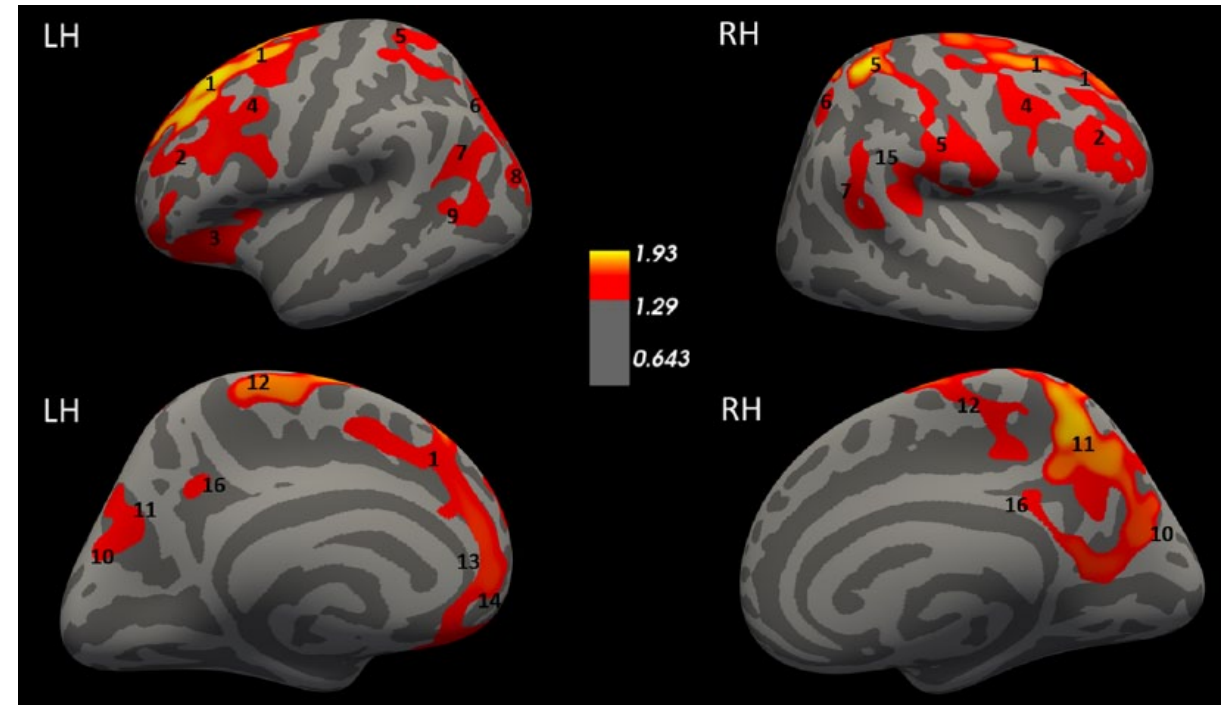
"These observations suggest a widespread pattern of brain damage induced by transient global cerebral ischemia"

Horstmann et al (2010). *Neurology*, 74(4).

"As diffuse cortical and deep gray matter lesions were the most common findings on neuroimaging, cognitive domains involved in executive functions, memory, and processing speed needs to be addressed"

Hagberg et al (2022). *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14.

Skillnader i kortikal tjocklek hjärtstoppsoverlevare–friska kontroller



Ørbo, Aslaksen, Vangberg et al (2019). *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 33(4).

Tiden läker alla sår – eller?

- Tämligen oklart kring långtidsöverlevnad (tioårsöverlevnad ca 60%?)
- Oklart läge även kring långtidskognition
 - Steinbusch: **Mest markant kognitiv återhämtning de tre första månaderna**
 - Buanes: 29% kognitiv nedsättning fyra år efter hjärtstoppet ($N = 30$)
 - Drysdale: Patienter med måttlig–svår minnesnedsättning vid åtta månader hade kvar problematiken tre år efter hjärtstoppet
 - Andersson: 7 av 8 hade MOCA < 26 i uppföljning ca 17 år efter hjärtstoppet
- Om fortsatt sänkning sker är svikten på vaskulär bas snarare än hypoxisk
- Intensiv och tidig/postakut neurologisk rehabilitering rekommenderas vid förvärvade hjärnskador, torde gälla även efter hjärtstopp vid indikation

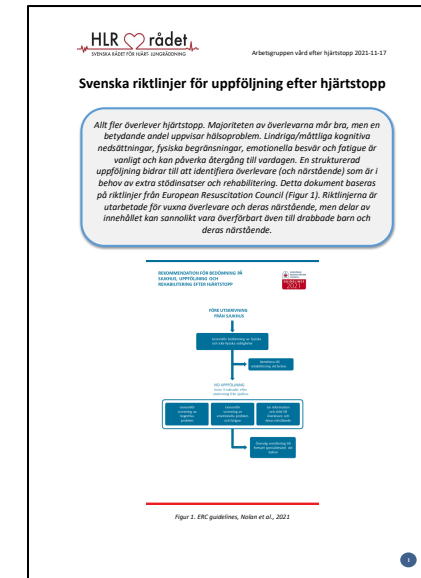
Amacher et al (2022). *JAMA Cardiology*, 7(6).
Steinbusch et al (2017). *Resuscitation*, 120.
Buanes et al (2015). *Resuscitation*, 89.
Drysdale et al (2000). *Resuscitation*, 49(1).
Andersson, Rosén & Sunnerhagen (2015). *Resuscitation*, 91.



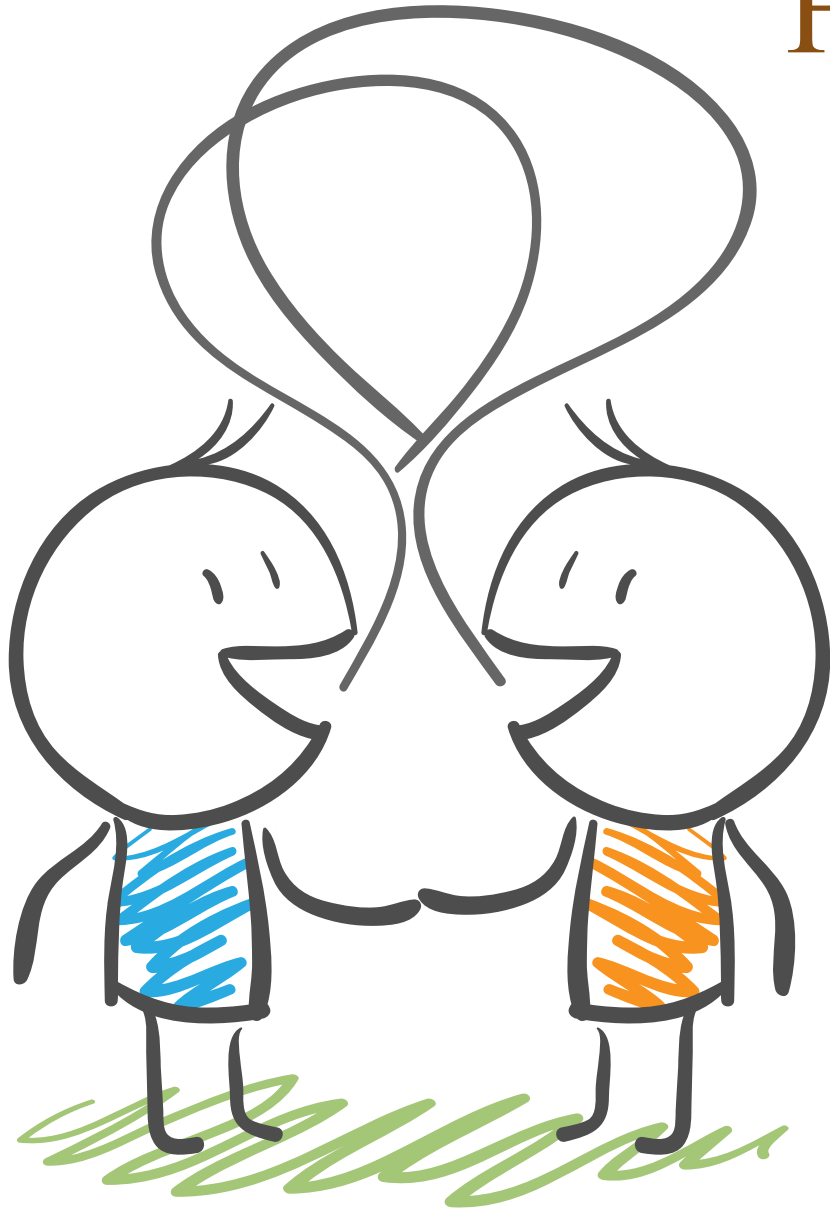
Andra insatser viktiga

- Insatser för fatigue och psykiskt mående?
 - Primärvård (t ex psykolog, kurator, arbetsterapeut)
 - Rehabiliteringsmedicin
- Muntlig och skriftlig information?
- Nätverksstöd?
 - Nätverk för hjärtstoppsoverlevare och närstående
 - Riksförbundet HjärtLung
 - Hjärnskadeförbundet Hjärnkraft
- Mer information i de svenska riktlinjerna på hlr.nu

<http://www.hlr.nu/vard-efter-hjartstopp/>
<https://www.suddencardiacarrestuk.org/>
<https://brainfatigue.se/information/>
<https://www.hjart-lung.se/natverket-for-overlevare/>
<https://hjernkraft.se/>



Förhoppning med forskningen



Synliggöra behov av standardiserad uppföljning, psykoedukation och/eller rehabiliteringsprogram av kognition, psykisk ohälsa och fatigue för hjärtstoppsoverlevare samt närstående

- Effektiv och jämlik vård
- Integrerad kardiologisk och neurologisk rehabilitering vid behov

Nästa steg

- Handerar arbete om själv- och närståendeskattningsformuläret DEX
- Biträder arbete om nytt självskattningsformulär kognitiva besvär
- 24-månadersuppföljningen i den neuropsykologiska substudien
- Post doc?
- Utvärdering MOCA, SDMT, IQCODE-CA och TSQ utifrån de neuropsykologiska testresultaten
- Delarbete IV till tidskrift





Övergripande konklusion

- Kognitiv nedsättning efter hjärtstopp är relativt vanligt och associerat med andra funktioner som tillsammans kan påverka överlevarens aktivitet och delaktighet
- Alla hjärtstoppsoverlevare behöver därför genomgå en kortare screening för kognitiv nedsättning, gärna innefattande flera metoder som är sensitiva
- Patienter med tecken på kognitiv nedsättning måste fångas upp för att remitteras till fördjupad neuropsykologisk utredning och/eller teambaserad rehabilitering för att optimera återhämtning



LUNDS
UNIVERSITET

Tack för
uppmärksamheten!

erik.blennow_nordstrom@med.lu.se

Finansiärer:

- Södra sjukvårdsregionen
- Sus
Psykologiprojektmedel
- Hans-Gabriel och Alice
Trolle-Wachtmeisters
stiftelse för medicinsk
forskning
- Sus stiftelser och
donationer
- Sveriges
Neuropsykologers
Förenings
forskningsstipendium
- Kungliga Fysiografiska
Sällskapet i Lund
- Marianne Frostrups
minnesfond
- Stiftelsen Rut och Erik
Hardebos donation

