

SBU BEREDER • RAPPORT 290/2018

EEG som stöd för diagnosen total hjärninfarkt hos barn yngre än två år

En systematisk översikt

Rapportserie Denna rapport ingår i serien SBU Bereder. Beredning av frågor för andra myndigheters eller aktörs verksamhet eller beslut, exempelvis till nationella riktlinjer. Vetenskapligt kunskapsunderlag tas fram av medarbetare på SBU i samarbete med ämnessakkunniga. Arbetsprocessen för att ta fram underlaget varierar beroende på frågeställning och behov.

ISSN 1400-1403

Innehållsdeklaration

✓ Utvärdering av ny/etablerad metod	Framtagen i samarbete med sakkunniga
✓ Systematisk litteratursökning	Patienter/brukare medverkat
✓ Relevansgranskning	Etiska aspekter
✓ Kvalitetsgranskning	Ekonomiska aspekter
✓ Sammanvägning av resultat	Sociala aspekter
✓ Evidensgradering gjord av SBU	✓ Granskad av SBU:s kvalitets- och prioriteringsgrupp
Evidensgradering gjord externt	Godkänd av SBU:s nämnd
Baseras på en systematisk litteraturoversikt	
Konsensusprocess	

Nyckelord Brain death, Hjärndöd, Total hjärninfarkt, Total brain infarction, EEG, Electroencephalography, Elektroencefalografi, Evoked potentials, Hjärnreaktionspotentialer, Spädbarn, Infants, Children, Barn

Utgiven Juni 2018

Giltighetstid Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt eller begränsat

Produktion Grafisk produktion av Anna Edling, SBU. Omslagsfoto: Shutterstock

Diarienummer SBU2018/82

Citera denna rapport SBU. EEG som stöd för diagnosen total hjärninfarkt hos barn yngre än två år. En systematisk översikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2018. SBU-rapport nr 290. ISBN 978-91-88437-32-7.

Innehåll

1	Introduktion	5
2	Bakgrund	7
	Diagnostik av total hjärninfarkt i Sverige	7
	Diagnostik av total hjärninfarkt på små barn i Sverige	8
	Diagnostik av total hjärninfarkt på barn i andra länder	8
	EEG, metodologiska aspekter	10
	Diagnostisk tillförlitlighet	11
3	Fråga och metodik för den systematiska översikten	13
	Fråga	13
	Metodik	13
	— Inklusionskriterier	14
	— Litteratursökning	14
	— Metodik för urval av studier	14
	— Metoder för sammanvägning av resultat	15
	— Det vetenskapliga underlagets styrka	15
4	Resultat av den systematiska granskningen	17
	Beskrivning av ingående studier	17
	Bedömning av diagnostisk tillförlitlighet	19
	Bedömning av vetenskapligt stöd	21
5	Kommentarer till resultatet	23
6	Projektgrupp och externa granskare	25
	Projektgrupp	25
	— Sakkunniga	25
	— SBU	25
	Externa granskare	26
	Bindningar och jäv	26
7	Ordförklaringar och förkortningar	27
8	Referenser	29
	Bilaga 1 Sökstrategier	tillgänglig på www.sbu.se/290
	Bilaga 2 Granskningsmallar	tillgänglig på www.sbu.se/290
	Bilaga 3 Tabeller, beskrivning av studier	tillgänglig på www.sbu.se/290

1 Introduktion

Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd SOSFS 2005:10 [1] rör kriterier för att fastställa dödsfall. I 4 kap. 4§ föreskrivs att den kliniska neurologiska undersökningen, som också inkluderar apnétest, i vissa fall ska bekräftas med en konventionell angiografi med kateterteknik av hjärnans blodkärl (fyrkärlsangiografi). Socialstyrelsen har fått en fråga om huruvida elektroencefalografi, EEG, skulle kunna användas istället för fyrkärlsangiografi för mycket små barn. Socialstyrelsen har tillfrågat SBU om att göra en systematisk översikt om den diagnostiska tillförlitligheten för EEG för att bekräfta total hjärninfarkt hos barn under två års ålder.

Denna rapport är ett komplement till en tidigare rapport om bilddiagnostiska metoder för att bekräfta total hjärninfarkt [2].

2 Bakgrund

Diagnostik av total hjärninfarkt i Sverige

I Sverige föreskriver Socialstyrelsen hur döden ska fastställas i "Kriterier för bestämmande av människans död" [1]. Förordningen innehåller inga speciella föreskrifter för barn eller nyfödda. Vid misstänkt total hjärninfarkt hos patienter som behandlas i respirator föreskrivs en klinisk neurologisk undersökning av hjärnstamsreflexer och en undersökning av om patienten kan andas själv (apnétest). Om samtliga kliniska kriterier för total hjärninfarkt är uppfyllda ska undersökningen upprepas efter tidigast två timmar. Om samtliga kliniska kriterier uppfylls även då fastställs dödsfallet.

Enligt föreskriften ska en fyrcärlsangiografi utföras i de fall där de neurologiska undersökningarna inte kan genomföras. Det gäller till exempel om patientens hjärnfunktioner är metaboliskt eller farmakologiskt påverkade, kroppstemperaturen understiger 33°C, eller om det finns misstanke om total hjärninfarkt av oklar orsak.

Diagnostik av total hjärninfarkt på små barn i Sverige

Svenska Intensivvårdsregistret (SIR) rapporterar data från samtliga intensivvårdsavdelningar i Sverige. Mellan år 2012 och år 2017 avled 65 barn under två års ålder med hjärnskada på intensivvårdsavdelning, med en variation mellan fyra och 20 barn per år. Samtliga barn hade en konstaterad svår hjärnskada. Vad gäller neurologisk status tidigt i vårdförloppet hade 42 av barnen grad 7–8 på den åttagradiga RLS-85 skalan för nivå av medvetlöshet och 32 barn andades spontant. Ett begränsat antal barn hade också hostreflex och pupiller som reagerade för ljus (registrerat åren 2012–2015). Klinisk neurologisk undersökning under vårdförloppet finns dokumenterad för totalt 12 barn, med en variation mellan ett och fyra barn per år. Enligt registret utfördes fyrcärlsangiografi på tre barn under perioden, varav ett av dem hade genomgått en klinisk neurologisk undersökning.

Diagnostik av total hjärninfarkt på barn i andra länder

Regelverket för att ställa diagnosen total hjärninfarkt varierar mellan länder och flera har speciella rekommendationer eller föreskrifter som gäller barn. Föreskrifterna kräver två neurologiska undersökningar samt apnétest där tiden mellan undersökningarna beror på barnets ålder. Kompletterande (eng. ancillary) undersökningar tas upp i samtliga rekommendationer och kan vara antingen obligatoriska eller genomföras vid behov. Rekommendationerna i USA [3], Kanada [4], Australien [5], England [6], Tyskland [7], Frankrike [8], Spanien [9] och Kina [10] är sammanfattade i Tabell 2.1. Som framgår av Tabell 2.1 är EEG ett av flera alternativ för kompletterande undersökning, förutom i Kanada och Australien.

Land År Referens	Tid mellan kliniska undersökningar och apnétest för diagnos av total hjärninfarkt	Användning av kompletterande undersökning	Rekommenderade metoder
USA 2011 [3]	37 graviditetsveckan till 30 dagar 24 timmar 30 dagar till 18 år 12 timmar	Vid behov	EEG eller cerebral blodflödesmätning med radionuklider
England 2011 [6]	37 graviditetsveckan till 2 mån Diagnostik utförs sällan då det ofta är omöjligt att uppfylla kriterier för hjärnstamsdöd >2 månader Samma kriterier som för vuxna	Vid behov	EEG, CTA eller fyrcärlsangiografi beroende på omständigheterna. Samråd med lokal neurolog rekommenderas
Kanada 2008 [4]	Framgår inte	Vid behov, specifikt om apnétest inte kan genomföras	Cerebral blodflödesmätning med angiografi (fyrcärl, radionuklid, MRI). EEG togs bort ur rekommendationerna år 2003
Australien 2013 [5]	36 graviditetsveckan till 30 dagar 24 timmar >30 dagar Samma kriterier som för vuxna	Vid behov	Cerebral blodflödesmätning med fyrcärlsangiografi eller radionuklider
Frankrike 2015 [8]	7 dagar till 2 månader 48 timmar 2 månader till 1 år 24 timmar >1 år Samma kriterier som för vuxna	Obligatoriskt, två undersökningstillfällen	CTA för barn under sju dagar; CTA eller EEG när barnen är äldre än sju dagar
Tyskland 2016 [7]	37 graviditetsveckan till 28 dagar 72 timmar 29 dagar till 2 år 24 timmar	Obligatoriskt för barn under två år	CTA, elektriska retningspotentialer (eng. evoked potentials) eller EEG
Spanien 2012 [9]	37 graviditetsveckan till 30 dagar 24 timmar 30 dagar till 24 månader 12 timmar, därefter som för vuxna	Vid behov	Cerebral blodflödesmätning (MRI, CTA, fyrcärlsangiografi, radionuklider), EEG eller elektriska retningspotentialer
Kina 2014 [10]	29 dagar till ett år 24 timmar 1 till 18 år 12 timmar	Obligatoriskt, två av tre undersökningar ska bekräfta total hjärninfarkt	EEG, transkranieell Doppler eller elektriska retningspotentialer

Tabell 2.1
Användning av kompletterande undersökningar för att ställa diagnosen total hjärninfarkt hos barn.

CTA = Angiografi med datortomografi; **EEG** = Elektroencefalografi;
MRI = Magnetkameraundersökning

EEG, metodologiska aspekter

EEG-registrering kan utföras på vård- och intensivvårdsavdelningar med mobil apparatur. EEG utgör synkroniserad synaptisk aktivitet i hjärnbarkens nervceller. Om ingen EEG-aktivitet kan registreras med högsta tekniskt möjliga känslighet (se nedan) föreligger elektrocerebral inaktivitet (eng. electrocerebral silence, tidigare benämnt iso-elektriskt EEG).

American Clinical Neurophysiology Society (ACNS) har gett ut föreskrifter för användning av EEG som del i diagnostik för total hjärninfarkt [11]. Registreringen ska utföras av kvalificerad EEG-tekniker, i Sverige biomedicinsk analytiker med EEG-kompetens och tolkas av EEG-kompetent läkare. Electro-cerebral inaktivitet definieras som en EEG-aktivitet (inte artefakter) med en amplitud lägre än $2\mu\text{V}$, med bipolär registrering med elektrodavstånd 10 cm, fullt elektrodmontage, förstärkning $2\mu\text{V}/\text{cm}$, registreringslängd minst 30 minuter, frånvaro av reaktivitet vid känsel-, ljud- och fotostimulering. Med denna höga förstärkningsgrad kommer registreringen, förutom eventuella EEG-signaler, att innehålla artefakter från omgivande apparatur och från källor som puls, EKG, rörelser och respirator. Det måste framgå av utlåtandet om det finns osäkerhet om huruvida den registrerade signalen har sitt ursprung i hjärnbarken eller inte.

Vid misstänkt total hjärninfarkt inriktas den kliniska neurologiska undersökningen på att fastställa irreversibelt bortfall av hjärnstamsreflexer. Undersökningen kombineras med apnétest för att påvisa upphörd spontanandning vid två tillfällen med minst två timmars intervall [1]. Eftersom EEG inte registrerar några signaler från hjärnstammen kan undersökningen inte direkt belysa frågan om ett irreversibelt bortfall av samtliga hjärnstamsfunktioner. Hjärnbarken har en högre känslighet för ischemisk skada än hjärnstammen. Vid en cerebral katastrof kan alltså en situation uppstå då aktiviteten i hjärnbarken är utsläckt med ett komatillstånd som följd, men med kvarstående hjärnstamsfunktioner [12]. Patienter som drabbats av en svår hypoxisk/ ischemisk hjärnskada och som har abnormt låga amplituder på EEG och kvarstående viss hjärnstamsfunktion avlider oftast av andra skäl [13,14]. Att patienten avlider är alltså inte ett bevis på att patienten haft total hjärninfarkt.

EEG kan också visa cerebral inaktivitet vid djup nersövning (sedering), djup hypotermi eller kraftig metabol påverkan.

Diagnostisk tillförlitlighet

Diagnostisk tillförlitlighet är ett mått på hur väl ett test eller en undersökning kan skilja mellan sjuk och frisk. De vanliga måtten för att bedöma diagnostisk tillförlitlighet är känslighet (sensitivitet) och träffsäkerhet (specificitet) där den metod som utvärderas, indextestet, jämförs med ett referenstest. Referenstestet ska representera bästa möjliga sätt att ställa diagnosen och förutsätts alltid klassificera tillståndet korrekt. Indextestet däremot är inte perfekt utan kan ge såväl falskt positiva som falskt negativa svar.

Studier om diagnostisk tillförlitlighet genomförs oftast så att patienterna genomgår båda testerna med så kort tid emellan som möjligt. Antalet patienter som anses ha eller inte ha tillståndet ifråga, enligt referenstestet respektive indextestet, läggs in i en så kallad fyrfältstabell och därifrån beräknas sensitivitet och specificitet. Tabell 2.2 visar ett exempel på en fyrfältstabell.

	Total hjärninfarkt enligt referensstandard	Inte total hjärninfarkt enligt referensstandard
Elektrocerebral inaktivitet föreligger	TP (sant positiv)	FP (falskt positiv)
Elektrocerebral inaktivitet föreligger inte	FN (falskt negativ)	TN (sant negativ)

Tabell 2.2
Utfallsmått för utvärdering av diagnostisk tillförlitlighet.

$$\text{Sensitivitet} = \frac{TP}{TP+FN} ; \text{Specificitet} = \frac{TN}{FP+TN}$$

3 Fråga och metodik för den systematiska översikten

Detta avsnitt beskriver frågor, urvalskriterier och metodik för den systematiska översikten. En systematisk översikt ska ge en objektiv kartläggning av kunskapsläget. Centralt för en systematisk översikt är att proceduren ska genomföras så att resultatet blir så objektivt som möjligt och att tillvägagångssättet beskrivs på ett transparent sätt.

Fråga

Syftet med rapporten var att utvärdera den diagnostiska tillförlitligheten för EEG för att bekräfta total hjärninfarkt hos barn under två år. Barnen skulle ha misstänkt total hjärninfarkt, där tveksamhet föreligger efter klinisk neurologisk undersökning och apnétest och där kompletterande fyrkärlsangiografi inte kan genomföras. Åldersgränsen sattes till två år.

Metodik

Översikten genomfördes i enlighet med de internationella riktlinjerna PRISMA [15]. För mera utförlig information om metodiken hänvisar vi till SBU:s Metodbok [16].

Inklusionskriterier

Population: I första hand skulle studierna vara avgränsade till barn som var högst två år gamla. Studier på äldre barn kunde inkluderas, även om det är osäkert i vilken utsträckning resultat av EEG på äldre barn är överförbara till små barn.

Indextest: EEG

Referensmetoder: Klinisk diagnos på total hjärninfarkt eller hjärndöd enligt etablerade kriterier, inklusive apnétest. Studier där EEG var en del av den kliniska diagnostiken kunde också inkluderas, även om sådana studier är mindre tillförlitliga.

Utfallsmått: Sensitivitet och specificitet. För att kunna användas i en meta-analys skulle studien redovisa resultaten som sant och falskt positiva respektive sant och falskt negativa. Om samtliga barn hade fått diagnosen total hjärninfarkt går dock inte specificiteten att beräkna.

Litteratursökning

Litteratursökning genomfördes under februari år 2018 i databaserna Medline (Ovid), Embase (Elsevier), Cochrane Central Register for Controlled Trials, Cochrane Database of Reviews of Effects (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effect (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), Scopus (Elsevier) och Google Scholar (de 100 första träffarna sparades). I sökningarna användes kontrollerad vokabulär och fritextord för populationen hjärndöd, kombinerat med motsvarande typ av termer för EEG eller hjärnreaktionspotentialer. Ingen avgränsning till studietyp eller publikationsår gjordes. Artiklarna skulle vara skrivna på engelska, svenska, norska eller danska.

Sökstrategierna togs fram av en av SBU:s informationsspecialister i samverkan med sakkunniga och projektledarna. Litteratursökningen i databaser kompletterades med manuell genomgång av referenslistor för originalstudier och systematiska översikter. Sökstrategierna redovisas i Bilaga 1, www.sbu.se/290.

Metodik för urval av studier

Litteratursökningarna resulterade i artikelsammanfattningar (abstrakts). Två projektledare gallrade oberoende av varandra bort irrelevanta abstrakts med stöd av programmet Rayyan [17]. Potentiellt relevanta artiklar beställdes i fulltext. De sakkunniga bedömde därefter om studierna uppfyllde inklusionskriterierna. Studier som inte uppfyllde inklusionskriterierna exkluderades.

De sakkunniga granskade studierna oberoende av varandra. Därefter diskuterades bedömningarna gemensamt tills alla var överens. Checklistan QUADAS-2 användes som stöd för bedömningen av originalstudier [18] (Bilaga 2, www.sbu.se/290). Granskningen omfattade dels risken för systematiska fel (eng. bias), dels risken att resultaten inte är tillämpliga för svenska förhållanden (eng. applicability). QUADAS-2 består av fyra domäner med

underfrågor som täcker risker avseende val av studiedeltagare, det undersökta testet, referenstestet och den diagnostiska processen (t.ex. tid mellan testerna).

Metoder för sammanvägning av resultat

Sensitivitet och specificitet skulle beräknas i enlighet med rekommendationerna i Cochrane Handbook [19]. I första hand skulle resultatet beräknas på data från barn som var högst två år gamla.

Det vetenskapliga underlagets styrka

Styrkan på det vetenskapliga underlaget ("evidensstyrkan") anger hur tillförlitligt det sammanvägda resultatet är. Tillförlitligheten bedömdes med hjälp av GRADE [20]. Det vetenskapliga underlaget analyserades med avseende på övergripande risk för bias, i vilken grad studiernas resultat inte överensstämde med varandra ("inconsistency"), hur stor osäkerheten i det sammanvägda resultatet var (konfidensintervallets storlek, "imprecision"), risk för problem med tillämplighet (överförbarhet, "indirectness") samt risk för snedvridning av resultatet på grund av att studier med negativa resultat inte publicerats ("publikationsbias").

4 Resultat av den systematiska granskningen

Beskrivning av ingående studier

Sökningen i databaser resulterade i 2 261 abstrakts, varav åtta lästes i fulltext [21–28]. Gallringen av studier presenteras i Figur 4.1.

Tre av studierna exkluderades [24–26]. Två av studierna saknade data om utfall av EEG [25,26] och den tredje redovisade några selekterade fall [24].

Det vetenskapliga underlaget utgjordes därmed av fem studier [21–23,27,28]. Studierna finns sammanställda i Tabell 1, Bilaga 3, www.sbu.se/290. Samtliga var retrospektiva journalstudier. Studierna syftade till att beskriva samtliga barn inom en given tidsperiod som fått diagnosen total hjärninfarkt och att i efterhand undersöka i vilken utsträckning som kriterier för total hjärninfarkt hade uppfyllts vid diagnostiken. Ingen av dem utvärderade alltså hur tillförlitligt EEG är. Studierna redovisade dock uppgifter som gjorde att sensitiviteten kunde beräknas. Studierna hade betydande risker för systematiska fel, framförallt vad gällde hur EEG genomförts och tolkats och hur diagnosen total hjärninfarkt ställts.

Två av studierna var genomförda i USA [22,23] och en vardera i Kanada [28], Mexiko [21] och Turkiet [27]. En av studierna var avgränsad till barn som blivit hjärtdonatorer [22], en genomfördes på barn som kommit till barnakuten [23] medan övriga inkluderade barn som lagts in på barn- eller barnintensivvårdsavdelningar. Studierna omfattade totalt 326 barn men det gick inte att

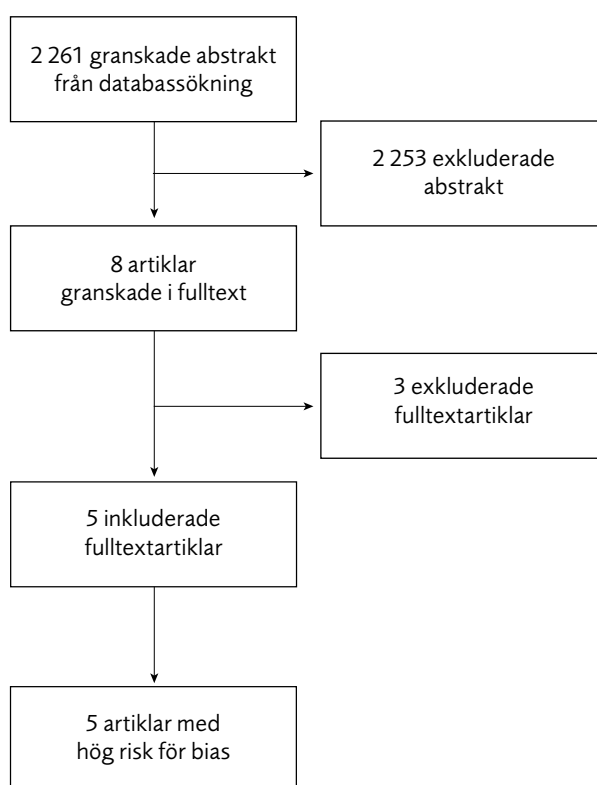
avgöra från beskrivningarna hur stor andel som var under två år. Fyra studier redovisande antalet barn under ett år, totalt 70 patienter [22,23,27,28] medan en studie rapporterade att hälften, 64 barn, var under två år [21].

Diagnosen total hjärninfarkt ställdes i enlighet med olika riktlinjer. Apnétest var en del i diagnostiken i samtliga fem studier. Tre av dem redovisade att testet inte kunnat genomföras på samtliga patienter på grund av hemodynamisk instabilitet eller svår lungsjukdom [22,27,28].

I Mexiko var det obligatoriskt med två kliniska undersökningar, inklusive två EEG-undersökningar med 24 timmars intervall, för att ställa diagnosen total hjärninfarkt. Dock saknades riktlinjer för barn. I den mexikanska studien undersöktes 122/125 barn med EEG [21]. De flesta barn undersöktes även med blodflödesmätning med radionuklider samt mätning av elektriska retningspotentialer. I de andra fyra studierna var EEG inte obligatoriskt och därmed inte utfört på en mindre del av patienterna [22,23,27,28]. Det framgick inte varför kompletterande undersökningar gjorts.

I samtliga fem studier saknades beskrivningar av proceduren och utrustningen även om två hänvisade till internationella riktlinjer för EEG [21,23]. Ingen av studierna redovisade vilka som genomfört och tolkat EEG och vilken kompetens de hade. En oklarhet var också när EEG-undersökningen utförts.

Figur 4.1
Flödesschema för studier om användning av EEG vid diagnostik av total hjärninfarkt på små barn.



Bedömning av diagnostisk tillförlitlighet

Resultaten i de fem studierna är sammanställda i Tabell 4.1. Specificiteten kunde inte beräknas.

Tre av studierna redovisade resultat på individ- eller åldersgrupperad nivå [21,27,28] och det var därför möjligt att beräkna sensitiviteten för små barn. En av studierna hade dock inte undersökt några barn under två år med EEG [27]. En av de två övriga studierna undersökte 61/64 barn under två år [21]. Antalet barn med kvarvarande EEG-aktivitet vid den första mätningen, efter 24 timmar, framgick inte. Fem av barnen hade kvarvarande EEG-aktivitet vid den sista mätningen efter 72 timmar, vilket gav en sensitivitet på 92 procent vid den tidpunkten [21]. I den andra studien undersöktes sju barn som var yngre än ett år [28]. Tidpunkten för EEG varierade men det framgick inte i detalj när EEG utfördes. Inget av barnen hade cerebral aktivitet, det vill säga sensitiviteten var 100 procent, även om ett av barnen inte uppfyllde samtliga kriterier på total hjärninfarkt. Studien är dock så liten att resultatet mycket väl kan bero på slumpen.

Tabell 4.1
Sensitivitet för EEG för att upptäcka upphörd hjärnaktivitet hos barn med klinisk diagnos på total hjärninfarkt.

Författare Land År Referens	Ålder på barnen	Andel barn som undersöktes med EEG	Sensitivitet oavsett ålder (andel EEG-undersökta barn utan EEG aktivitet)	Sensitivitet för barn under två år
Aswhal USA 1993 [22]	1 vecka till nio år	33/52, ingen åldersuppdelning	28/33=85 %, ingen åldersuppdelning, oklar tidpunkt för undersökning	Kan inte beräknas
Drake et al USA 1986 [23]	Nyfödd till 18 år; 23 barn under ett år	47/61, ingen åldersangivelse	33/47=70 % (24 timmar) 43/47=91 % (72 timmar)	Kan inte beräknas
Gençpinar et al Turkiet 2015 [27]	10 till 210 månader, uppdelat i åldersgrupper	4/28, samtliga över fyra år	2/4=50 % (24 timmar)	Kan inte beräknas
Parker et al Kanada 1995 [28]	Graviditetsvecka 35 till 16 år	9/60 varav 7/17 var under ett år	9/9=100 %, oklar tidpunkt för mätning	7/7=100 % för barn under ett år, oklar tidpunkt för mätning
Ruiz-Garcia et al Mexiko 2000 [21]	Upp till 17 år	122/125 varav 61/64 var under två år	88/122=72 % (24 timmar) 111/122=91 % (72 timmar)	Inte rapporterat efter 24 timmar 56/61=92 % (72 timmar)

EEG = Elektroencefalografi

Bedömning av vetenskapligt stöd

Baserat på en studie [21] är sensitiviteten för att bekräfta diagnosen total hjärninfarkt hos barn yngre än två år 92 procent efter 72 timmar. Detta gäller vid undersökning efter upprepade mätningar och med total hjärninfarkt som referens. Det vetenskapliga stödet för resultatet är mycket svagt ($\oplus\circ\circ\circ$). Studien beskriver de barn som fått diagnosen total hjärninfarkt under en femårsperiod samt de procedurer som använts för att ställa diagnosen. Det finns ingen anledning att misstänka att resultaten har redovisats på ett selekterat sätt eller att frånvaron av blindning påverkat tolkningarna av EEG. Däremot finns det hög risk för att data inte är tillförlitliga i och med att det saknas information om hur artefakter och mycket låg aktivitet på EEG har hanterats. Konsekvensen blir att sensitiviteten kan ha underskattats. Det motiverar ett avdrag -1 för risk för snedvridna resultat.

Samtliga barn hade diagnosen total hjärninfarkt. Vår fråga rörde barn där man misstänker tillståndet och det är oklart om sensitiviteten kommer att vara densamma för en sådan grupp. En smärre brist var att en hög andel av barnen diagnostiserats med total hjärninfarkt som följd av infektion, vilket inte överensstämmer med situationen i Sverige. Detta bedömdes dock inte påverka resultatet. Sammantaget bedömde vi att det fanns en allvarlig brist i överförbarhet, vilket ledde till en sänkning -1 .

Slutligen fanns det allvarliga brister i precisionen genom att det bara är en studie med ett relativt litet antal deltagare. Det medförde en ytterligare sänkning med ett steg.

5 Kommentarer till resultatet

Det vetenskapliga underlaget för att bedöma den diagnostiska tillförlitligheten för EEG för att bekräfta misstänkt total hjärninfarkt hos barn under två års ålder består av en enda studie med drygt 60 barn. I och med att det vetenskapliga stödet för sensitiviteten, 92 procent, var mycket svagt och att det inte går att bedöma specificiteten är studien otillräcklig som stöd för en bedömning.

Studier på större barn och på vuxna tyder dock på att det finns problem med såväl sensitivitet som specificitet. En fallstudie redovisade 2 barn (5 år respektive 6 veckor gamla) som hade elektrocerebral inaktivitet men visade viss grad av klinisk återhämtning [29]. Båda avled senare av andra orsaker. Det finns här åter skäl att påminna om att EEG inte kan mäta en eventuell aktivitet i hjärnstammen.

Vad gäller sensitivitet visar sammanställningen i Tabell 4.1 att den ligger på cirka 50–70 procent för barn upp till 18 år vid mätning ett dygn efter klinisk diagnos. En studie på vuxna med total hjärninfarkt noterade att 19,6 procent hade kvarvarande EEG aktivitet när de kliniska kriterierna var uppfyllda. EEG aktivitet kunde registreras i medeltal 36,6 timmar efter klinisk diagnos, i två fall upp till 168 timmar [30]. I dessa fall behövs andra undersökningar för att bekräfta den kliniska diagnosen.

Förutom att den diagnostiska tillförlitligheten inte kan bedömas för yngre barn så finns det praktiska problem med EEG. Ett sådant är att EEG är mycket känsligt för störningar från omgivningen och att det är svårt att skilja artefakter från äkta EEG-aktivitet vid höga förstärkningar. En studie [31] visar också på förhållandevis låg intrarater och interrater reliabilitet för EEG. En för svenskt vidkommande viktig aspekt är att tekniken påverkas av om patienten står under farmakologisk eller metabol påverkan.

Vid en sammanfattande bedömning är det vår uppfattning att EEG inte uppfyller gängse krav för kompletterande undersökningar vid diagnostik av misstänkt total hjärninfarkt [32]. I sökandet efter tillförlitlig kompletterande undersökning av nyfödda och små barn med misstänkt total hjärninfarkt skulle det därför vara värdefullt att granska nuklearmedicinska metoder för bestämning av cerebralt blodflöde.

6 Projektgrupp och externa granskare

Projektgrupp

Sakkunniga

INGMAR ROSÉN
professor emeritus,
Klinisk neurofysiologi, Lund

Silvias barn- och ungdomssjukhus,
Sahlgrenska Universitetssjukhuset,
Göteborg

INGRID OLSSON LINDBERG
docent, överläkare Sahlgrenska
akademin vid Göteborgs universi-
tet och Barnneurologen, Drottning

JOSEFIN NILSSON
docent, överläkare Klinisk
neurofysiologi, Sahlgrenska
universitetssjukhuset, Göteborg

SBU

AGNETA PETTERSSON
projektledare

MAJA KÄRRMAN FREDRIKSSON
informationsspecialist

CLAES LENNMARKEN
biträdande projektledare,
professor emeritus, Anestesi
och intensivvård, Linköping

SARA FUNDELL
projektadministratör

Externa granskare

SBU anlitar externa granskare av sina rapporter. Dessa bidrar med värdefulla kommentarer, som i hög grad kan bidra till att förbättra rapporterna. I slutversionen av rapporten är det möjligt att SBU inte kunnat tillgodose alla ändrings- eller tilläggsförslag från de externa granskarna, bland annat därför att de inte alltid varit samstämmiga. De externa granskarna står därför inte nödvändigtvis bakom samtliga slutsatser eller andra texter i rapporten.

Externa granskare har varit:

JOHAN LUNDGREN
överläkare, barnneurolog,
VO Barnmedicin, Skånes
Universitetssjukhus

KATARINA VON SCHEWELOV
biträdande överläkare, Astrid
Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska
Universitetssjukhuset

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.

7 Ordförklaringar och förkortningar

Apnétest	En undersökning av om patienten kan andas själv
Artefakt	Registrerade signaler som inte har sitt ursprung i hjärnan, t.ex. elektromagnetiska signaler från annan teknisk utrustning eller bristande elektrodkontakt, elektrisk muskelaktivitet, signaler från puls och andning.
Diagnostisk tillförlitlighet	Uttrycks vanligen som sensitivitet och specificitet.
EEG	Elektroencefalografi
Elektrocerebral inaktivitet	Term för att beskriva EEG-bild där aktivitet med ursprung i hjärnbarken inte kan registreras
Hemodynamisk instabilitet	Bristande balans mellan blodtryck och blodflöde
Hypoxisk hjärnskada	Hjärnskada som följd av syrebrist
Interrater reliabilitet	Grad av överensstämmelse mellan olika bedömares tolkning av ett mätvärde
Intrarater reliabilitet (test-retest)	Grad av överensstämmelse mellan resultat när en bedömare gör upprepade mätningar
Ischemisk skada	Skada i en vävnad som följd av otillräcklig blodförsörjning
Metaanalys	Metod att göra en samlad bedömning av ett antal jämförande undersökningar genom att statistiskt sammanföra deras resultat
Precision	Noggrannheten hos en klinisk mätmetod; låg precision innebär stora slumpmässiga avvikelser från sanna värden.
RLS-85	"Reaction Level Scale" från 1985. En svensk klassificering av graden av medvetande eller medvetlöshet. 1 innebär helt vaken, 8 djupt medvetlös och reaktionslös
Sensitivitet	Känsligheten, det vill säga andelen av dem som är sjuka enligt referenstestet som klassificeras som sjuka av indextestet
Specificitet	Träffsäkerhet, det vill säga andelen av dem som är friska enligt referenstestet som klassificeras som friska av indextestet

8 Referenser

1. Socialstyrelsen. Kriterier för bestämmande av människans död, SOSFS 2005:10 (M) Stockholm, Socialstyrelsen; 2005.
2. SBU. Bilddiagnostik vid misstanke om total hjärninfarkt. En systematisk översikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2018. SBU-rapport nr 282. ISBN 978-91-88437-24-2.
3. Nakagawa TA, Ashwal S, Mathur M, Mysore M. Clinical report-Guidelines for the determination of brain death in infants and children: an update of the 1987 task force recommendations. *Pediatrics* 2011;128:e720-40.
4. Shemie SD, Lee D, Sharpe M, Tampieri D, Young B. Brain blood flow in the neurological determination of death: Canadian expert report. *Can J Neurol Sci* 2008;35:140-5.
5. Australian and New Zealand Intensive Care Society. The ANZICS Statement on Death and Organ Donation (Edition 3.2). Melbourne: ANZICS; 2013.
6. Oram J, Murphy P. Diagnosis of death. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 2011;11:77-81.
7. Walter U, Brandt SA, Ferbert A, Förderreuther S, Hansen HC, Hinrichs H, et al. Recommendations of the German Society for Clinical Neurophysiology and Functional Imaging for the Diagnosis of Irreversible Loss of Brain Function. *Klinische Neurophysiologie* 2016;47:16-20.
8. Szurhaj W, Lamblin MD, Kaminska A, Sediri H. EEG guidelines in the diagnosis of brain death. *Neurophysiol Clin* 2015;45:97-104.
9. Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado: Real Decreto 1723/2012, de 28 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad; 2012.
10. Qian S, Su Y. Criteria and practical guidance for determination of brain death in children (BQCC version). *Chinese Medical Journal* 2014;127:4140-4.
11. Stecker MM, Sabau D, Sullivan L, Das RR, Selioutski O, Drislane FW, et al. American Clinical Neurophysiology Society Guideline 6: Minimum Techni-

- cal Standards for EEG Recording in Suspected Cerebral Death. *J Clin Neurophysiol* 2016;33:324-7.
12. Brierley JB, Graham DI, Adams JH, Simpsons JA. Neocortical death after cardiac arrest. A clinical, neurophysiological, and neuropathological report of two cases. *Lancet* 1971;2:560-5.
 13. Holmes GL, Lombroso CT. Prognostic value of background patterns in the neonatal EEG. *J Clin Neurophysiol* 1993;10:323-52.
 14. Westhall E. Electroencephalography as a Prognostic Tool after Cardiac Arrest. *Semin Neurol* 2017;37:48-59.
 15. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The prisma statement. *Ann Intern Med* 2009;151:264-9.
 16. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok. 2 uppl. Stockholm; Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2014.
 17. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016;5:21
 18. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155:529-36.
 19. Macaskill PGC, Deeks J, Harbord R TY. Chapter 10 Analysing and Presenting Results. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. <http://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org.sdt/files/public/uploads/Chapter%2010%20-%20Version%201.0.pdf>: Cochrane Collaboration; 2010.
 20. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
 21. Ruiz-Garcia M, Gonzalez-Astiazaran A, Collado-Corona MA, Rueda-Franco F, Sosa-de-Martinez C. Brain death in children: clinical, neurophysiological and radioisotopic angiography findings in 125 patients. *Childs Nervous System* 2000;16:40-5; discussion 46.
 22. Ashwal S. Brain death in early infancy. *J Heart Transplant* 1993;12:S176-8.
 23. Drake B, Ashwal S, Schneider S. Determination of cerebral death in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics* 1986;78:107-12.
 24. Ashwal S, Schneider S. Failure of electroencephalography to diagnose brain death in comatose children. *Ann Neurol* 1979; 6:512-7.
 25. Alvarez LA, Moshe SL, Belman AL, Maytal J, Resnick TJ, Keilson M. EEG and brain death determination in children. *Neurology* 1988;38:227-30.
 26. Tsai WH, Lee WT, Hung KL. Determination of brain death in children -- a medical center experience. *Acta Paediatr Taiwan* 2005;46:132-7.
 27. Gençpınar P, Dursun O, Tekgüç H, Ünal A, Haspolat Ş, Duman Ö. Pediatric brain death: Experience of a single center. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 2015;35:60-6.
 28. Parker BL, Frewen TC, Levin SD, Ramsay DA, Young GB, Reid RH, et al. Declaring pediatric brain death: current practice in a Canadian pediatric critical care unit. *CMAJ Can Med Assoc J* 1995;153:909-16.
 29. Green JB, Lauber A. Return of EEG activity after electrocerebral silence: two case reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972;35:103-7.
 30. Grigg MM, Kelly MA, Celesia GG. Electroencephalographic activity after brain death. *Arch Neurol* 1987;44: 948-54.
 31. Buchner H, Schuchardt V. Reliability of electroencephalogram in the diagnosis of brain death. *Eur Neurol* 1990;30: 138-41.
 32. Heran MK, Heran NS, Shemie SD. A review of ancillary tests in evaluating brain death. *Can J Neurol Sci* 2008; 35:409-19.

SBU – Statens beredning för medicinsk och social utvärdering

webbplats: www.sbu.se • twitter: @SBU_se • telefon: 08-412 32 00