



SBU BEREDER

PUBLIKATION NR: 310

ISBN: 978-91-88437-52-5

PUBLICERAD: 3 MAJ 2020

NEDLADDAD: 7 MAJ 2026

Apnétest vid diagnostik av total hjärninfarkt

En systematisk översikt

Innehåll

Sammanfattning	4
Bakgrund	4
Resultat	4
Diskussion	5
1. Introduktion	6
2. Bakgrund	7
2.1 Begreppet total hjärninfarkt har funnits i mer än 50 år	7
2.2 Apnétestet	8
2.3 Förberedelser	9
2.4 Risker och komplikationer i samband med apnétestet	10
3. Metod för den systematiska översikten	15
3.1 Frågor	15
3.2 Inklusionskriterier	15
3.3 Litteratursökning	16
3.4 Urval av studier	16
3.5 Sammanvägning av resultat	17
3.6 Resultatens tillförlitlighet	17
4. Flödesschema över ingående studier	19
4.1 Beskrivning av ingående studier	19
5. Säkerhet	21
5.1 Andel patienter där apnétest inte prövas	21
5.2 Andel patienter där apnétestet avbryts	21
5.3 Andel patienter som får allvarliga komplikationer	22
5.4 Andel patienter med mildare påverkan av apnétestet	23
6. Apnétest på speciella grupper	24
6.1 Barn under två år	24
6.2 Barn mellan två och tio år	24
6.3 Patienter som vårdas i ECMO	24
6.4 Barn som vårdas i HFO	25
7. Tekniska aspekter på apnétestet	26
7.1 Syrgastillförsel under apnétestet	26
7.2 Basal koldioxidnivå	26
7.3 Intrakraniell tryckstegring under apnétestet	27

8. Sammanfattande resultattabell	28
9. Diskussion	29
10. Projektgrupp och externa granskare	32
10.1 Projektgruppen	32
10.2 Externa granskare	32
10.3 Bindningar och jäv	33
11. Referenser	34
Bilaga 1 Sökstrategier	38
Bilaga 2 Granskningsmallar	41
Checklista för granskning av studier av metoder för syresättning vid apnétest	41
Checklista för granskning av studier av apnétestets säkerhet i samband med diagnostik av total hjärninfarkt	42
Bilaga 3 Exkluderade studier	44
Exkluderade studier	44
Risk för bias	49
Bilaga 4 Praktiska synpunkter	50
Välja rätt patient	50
Förberedelser och genomförande	51
Tolkning	53
Säkerhet	53
Referenser	54
Bilaga 5 Tabeller, beskrivning av studier	56

Observera att det är möjligt att ladda ner hela eller delar av en publikation. Denna pdf/utskrift behöver därför inte vara komplett. Hela publikationen och den senaste versionen hittar ni på www.sbu.se/310

ISBN 978-91-88437-52-5

Sammanfattning

Bakgrund

En del i diagnostiken av total hjärninfarkt är att säkerställa att patienten inte kan andas spontant. Det görs med ett apnétest. Apnétestet innebär att patienten efter tillförsel av syrgas kopplas bort från respiratorn. Eventuell förekomst av andningsrörelser observeras under en kortare period under fortsatt tillförsel av syrgas. Samtidigt mäts halten koldioxid i blodet.

Syftet med denna systematiska översikt var att utvärdera risken för komplikationer i samband med apnétestet.

Resultat

Riskerna för allvarliga komplikationer i samband med apnétest som del av diagnostik av total hjärninfarkt hos vuxna är små. Risken för arytmier, hjärtinfarkt eller hjärtstopp är lägre än 3 procent under förutsättning att patienten inte har riskfaktorer som sviktande cirkulation och kroniska lungproblem och också är väl förberedd (⊕⊕⊕○). Risken för pneumothorax är försumbar om syrgas tillförs med hjälp av CPAP-liknande teknik (⊕⊕⊕⊕). De fall av pneumothorax som redovisas i litteraturen har varit förknippade med att syrgas tillförts genom en för grov kateter i endotrakealtuben. Det går däremot inte att bedöma risken för mindre allvarliga komplikationer i form av sänkt blodtryck, sänkt syrgasmättnad och förhöjda koldioxidhalter i blodet eftersom resultaten i studierna haft en spridning mellan 0 och 30 procent (⊕○○○).

Det går inte att bedöma om riskerna för komplikationer är högre för barn under två år respektive för barn mellan två och 10 års ålder än för vuxna eftersom det finns för få studier (⊕○○○). Även om underlaget för de yngsta barnen, under två år, är litet fann vi inget som antydde eller pekade mot att risken för komplikationer skulle skilja mellan olika åldersgrupper, det vill säga att åldern i sig skulle påverka risken. Däremot kan vissa trauman och komplicerande sjukdomar vara vanligare i vissa åldersgrupper, men då är det dessa faktorer och inte åldern i sig som påverkar risken.

Diskussion

Den systematiska översikten visar att apnétestet är förenat med små risker för vuxna. Men, det kräver att patienten inte har riskfaktorer som till exempel lungsjukdom som gör apnétestet olämpligt, att patienten är väl förberedd, att optimal metod för syresättning används och att det finns tydliga kriterier för när ett apnétest ska avbrytas. De retrospektiva studier som ingår i den systematiska översynen och som speglar den kliniska vardagen, tyder på att så inte alltid är fallet. Kliniker skulle vara betjänta av tydliga nationella anvisningar att stödja sig på om förberedelser och genomförande av testet samt i vilka fall apnétest inte ska påbörjas respektive avbrytas för att undvika allvarliga komplikationer.

- Strukturerad litteratursökning
- Strukturerad och uttömmande litteratursökning
- Granskning av studiernas relevans
- Bedömning av risk för snedvridning
- Sammanvägning av resultaten
- Tillförlitligheten i de sammanvägda resultaten bedömd av SBU
- Tillförlitligheten i de sammanvägda resultaten bedömd av annan aktör än SBU
- ~~Granskning av andras systematiska översikter~~
- Prioritering utförd med hjälp av konsensus
- Medverkan av ämnessakkunniga
- Patient- eller brukarmedverkan
- ~~Etiska och sociala aspekter ingår~~
- Ekonomiska aspekter ingår
- Granskning utförd av externa ämnessakkunniga
- Granskning utförd av SBU:s kvalitetsgrupp
- Granskning utförd av SBU:s vetenskapliga råd
- Slutsatser godkända av SBU:s nämnd

1. Introduktion

Vid misstänkt total hjärninfarkt genomförs två neurologiska undersökningar med två timmars mellanrum. En del av undersökningen är ett så kallat apnétest för att undersöka om patienten kan andas själv när respiratorn kopplas bort. I samband med det finns det risk för sviktande cirkulation och sämre syresättning, framför allt om inte testen görs på rätt sätt och på rätt patienter. Det är också oklart om riskerna är större för mycket små barn.

Nationellt Donationscentrum på Socialstyrelsen har tillfrågat SBU om att ta fram ett vetenskapligt underlag beträffande risken för komplikationer vid användning av apnétest på barn under fyra år. Underlaget kommer att vara ett stöd för Socialstyrelsens kommande uppdatering av föreskrifterna SOSFS 2005:10 om att fastställa människans död.

SBU beslutade att utvidga projektet till att avse såväl barn i alla åldrar som vuxna.

Denna rapport är ett komplement till två tidigare rapporter om diagnostiska metoder för att bekräfta total hjärninfarkt [1] [2].

2. Bakgrund

2.1 Begreppet total hjärninfarkt har funnits i mer än 50 år

Begreppet total hjärninfarkt har funnits i mer än 50 år och uppstod ur ett flertal parallella utvecklingslinjer. Framsteg inom intensivvården gjorde det möjligt att upprätthålla andningen hos medvetslösa patienter. Samtidigt utvecklades diagnostik och bedömning av prognos för hjärnskadade patienter. Organtransplantation som möjlighet började ta form under 50-talet. En viktig aspekt var att etiken rörande vård i livets slutskede och medicinskt meningslösa åtgärder började diskuteras.

Kriterier för total hjärninfarkt beskrevs först av den amerikanske neurologen Robert Schwab, som bedömde en djupt medvetslös patient med hjärnskada som var kopplad till respirator. Hans kriterier var brist på reflexer, frånvaro av andning och ingen aktivitet på EEG [3]. Några år senare gjorde de franska neurologerna Wertheimer och Jouvet en liknande bedömning och talade om "nervsystemets död". År 1959 beskrev Mollaret och Goulon det som kom att kallas "le coma depasse", djup medvetslöshet, som det inte gick att bli återställd ifrån. Det var en prognos om att patienten skulle avlida men inte likställd med död [3].

De etiska frågorna kring att vårda medvetslösa patienter som bedömdes vara utan möjlighet till att återfå medvetandet kulminerade i att en kommitté tillsattes vid Harvard år 1968. Kommitténs syfte var att definiera dödsbegreppet [4]. De så kallade Harvardkriterierna bygger på att hela hjärnans funktioner är oåterkalleligt förlorade. Läkare i Storbritannien har emellertid parallellt fokuserat på hjärnstammen och dess funktioner [4]. Den kliniska diagnostiken genomförs dock på samma sätt oavsett vilken definition som används [5].

Idag har många länder och organisationer utvecklat egna riktlinjer med kriterier för total hjärninfarkt men riktlinjerna har många gemensamma drag. Grundförutsättningen är alltid att det ska finnas en klarlagd medicinsk förklaring till patientens tillstånd. Tillståndet ska bedömas som irreversibelt, vilket innebär att patienten ska observeras under en period som varierar från fyra till 24 timmar mellan olika riktlinjer. Som beskrivs i SBU:s rapport om EEG har många länder speciella riktlinjer för barn, där observationstiden beror på barnets ålder [2].

2.2 Apnétestet

Apnétestet ligger oftast som den avslutande delen av undersökningen. Syftet med apnétestet är att säkerställa att andningscentrum som finns i hjärnstammen upphört att fungera. Det är värt att notera att bland alla de reflexer som testas i samband med diagnostiken kring total hjärninfarkt är det apnétestet som det finns flest variationer på gällande det praktiska utförandet. Övriga kranialnervstest är den medicinska professionen oftast eniga om eftersom de utgår från vedertagna neurologiska undersökningar.

Det finns flera internationella riktlinjer för hur apnétestet ska genomföras. Riktlinjerna anger att ett apnétest är konklusivt om inga andningsrörelser ses vid $\text{PaCO}_2 \geq 8$ kPa (60 mmHg) och att PaCO_2 stigit med minst 2,7 kPa (20 mmHg). Den antagna ökningen av PaCO_2 är 3 mmHg per minut, vilket leder till att testet kan beräknas ta mellan 5 och 10 minuter [6] [7].

Inför testet ska patienten ha normal koldioxidhalt i blodet och blodtrycket vara stabilt och normalt för åldern. Innan testet påbörjas ska patienten tillföras syrgas (preoxygenering) under minst fem minuter, upp till 20 minuter. Syftet är att skölja ut kvävgas samt att maximera patientens förråd av syrgas. De flesta riktlinjer rekommenderar också fortsatt syrgastillförsel under själva apnétesten, en så kallad apnoisk oxygenering, det vill säga en syresättning utan andningsrörelser.

Vid preoxygeneringen ska PaO_2 helst överstiga 26,7 kPa. Ventilationsstödet ska justeras så att koldioxidhalten ligger inom normalt intervall. Ofta rekommenderas ett PaCO_2 på cirka 5 kPa. Man vill framför allt undvika överventilation med lågt PaCO_2 vid start av apnétestet eftersom koldioxidhalten stiger med nästan samma takt oavsett basalnivå, lite snabbare de första fem minuterna, sedan något långsammare. Om apnétestet startar vid ett lågt PaCO_2 finns det därför större risk för att undersökningen tar längre tid innan man når tröskelnivån 8 kPa (60 mmHg) [8] [9].

Vid apnétestet kopplas respiratorn bort. Den uteblivna andningen leder till att halten koldioxid i blodet ökar, något som normalt sett stimulerar andningsreflexerna. Blodprover ska tas vid minst två tillfällen, när undersökningen startar samt när man tror att koldioxidhalten ökat tillräckligt för att analysera halterna koldioxid och syrgas.

De svenska riktlinjerna för apnétest ingår i Socialstyrelsens protokoll SoSB76000 för bestämmande av människans död med hjälp av direkta kriterier [10]. Anvisningarna är kortfattade och föreskriver att 100 procent syrgas ska tillföras under minst fem minuter innan apnétestet påbörjas. Vid problem med syresättning ska apnoisk tillförsel av syrgas göras via en kateter i endotrakealtuben. Utgångsvärdet för ventilationen ska vara PaCO_2 5,3 kPa och halten ska ha stigit med 2,7 kPa för att testet ska vara

konklusivt. Patienter med kroniskt habituellt förhöjt PaCO₂ eller med en lungdysfunktion som inte medger en ventilation som kan ge ett startvärde på PaCO₂ 5,3 kPa ska inte genomgå ett apnétest [10].

2.3 Förberedelser

Inför ett apnétest måste flera faktorer vara uppfyllda för att testet ska kunna genomföras på ett säkert sätt och kunna tolkas entydigt. Hemodynamiken måste vara stabil med adekvat blodtryck utifrån patientens ålder, vilket kan medföra att en eventuell hypovolemi måste korrigeras. Metabolismen ska vara normal utan avvikelser i till exempel pH, elektrolyter och glukos, liksom njur- och leverfunktionen. Kroppstemperaturen ska vara normal (>35 °C [11]).

Läkemedel som sömnmedel, smärtstillande och muskelavslappnande medel kan ha kvarstående effekt och därmed påverka andningsfunktionen.

Läkemedel som kan påverka andningen bör inför ett apnétest justeras till doser eller serumkoncentrationer som man erfarenhetsmässigt vet inte påverkar andningen till den grad att det försvårar tolkningen av apnétestet. Särskilt svår kan bedömningen vara då läkemedlen ofta ges i kombination, inte sällan under lång tid. Vid osäkerhet bör läkemedlen tillfälligt sättas ut under en tid som motsvarar minst fem halveringstider innan apnétestet påbörjas.

Vid tveksamhet om kvardröjande läkemedelseffekt, som skulle kunna påverka tolkningen, behöver undersökningen kombineras med fyrkärlsangiografi.

Metabolism och utsöndring av läkemedel kan också påverkas av kroppstemperaturen och vid hypotermi finns risk för högre läkemedelskoncentrationer med andningsdeprimerande effekt. Terapeutisk hypotermibehandling används i viss omfattning för dess förmodade neuroprotektiva effekt, en behandling som i sig kan medföra en ändrad metabolism av rutinmässigt använda läkemedel som barbiturater, bensodiazepiner och muskelavslappnande medel [12] [13] [14].

I svensk intensivvård används muskelavslappnande medel i undantagsfall och problemen med eventuell kvarstående effekt av dem förekommer därför sällan. Eventuell kvarstående effekt kan mätas med så kallad perifer muskelstimulering (eng. train of four).

Förgiftning och så kallad pseudokoma (eng. locked-in syndrome) är andra faktorer som kan påverka andningen negativt och sådana faktorer måste uteslutas [11] [15].

2.4 Risker och komplikationer i samband med apnétestet

Under apnétestet kan patienten drabbas av sänkt blodtryck (medelartärtryck eller systoliskt tryck) och sänkt syrgasmättnad i blodet under apnétestet. För att undvika allvarliga konsekvenser som hjärtstopp, arytmier eller pneumothorax kan testet behöva avbrytas. Numera finns det rekommendationer om att avbryta testet om det inte går att upprätthålla ett systoliskt blodtryck ≥ 90 mmHg (vuxna och barn ≥ 10 år, yngre barn – se UpToDate för definition av hypotension [16]), eller om syresättningen sjunker under 85 procent under minst 30 sekunder [15]. Apnétestet ska också avbrytas om pCO₂ inte stiger över 8 kPa (60 mmHg).

En återkommande fråga är om apnétestet kan vara riskfyllt för hjärnan, i och med att höga mängder koldioxid i blodet (hyperkapni) kan medföra att hjärnans blodkärl vidgas och därmed ger ökat intrakraniellt tryck. Frågan aktualiseras i det fall då apnétestet inte är konklusivt. Risken skulle i så fall vara att apnétestet i sig kan vara en bidragande faktor till att orsaka total hjärninfarkt genom så kallad inklämning.

Några andra oklarheter är om det finns patientgrupper där apnétestet är för riskfyllt att användas och om metoden för att tillföra syrgas under testet påverkar säkerheten.

2.4.1 Särskilda patientgrupper

2.4.1.1 Barn

För småbarn gäller diskussionen om testet är möjligt att genomföra eller om risken för syresättnings- eller cirkulationsproblem blir för stor. Diskussionen har huvudsakligen gällt barn som är yngre än fyra år och speciellt barn under de första levnadsmånaderna. En fråga är om allvarlig hypoxi hinner utvecklas innan koldioxidhalten stigit till de tröskelvärden som behövs för att värdera apnétestet. En låg syrgasmättnad medför ökad risk för kritiskt låg puls och lågt blodtryck. En annan fråga är om den apnoiska oxygeneringen är så effektiv att det tar längre tid att uppnå ett signifikant PaCO₂-värde.

I åldersgruppen 0–2 år utvecklas fortfarande många organsystem. Det kardiovaskulära organsystemet mognar och utvecklas i perioden upp till ett års ålder. Kombinationen av en lungkapacitet som inte ger möjlighet till god preoxygenering och ett kardiovaskulärt system med ökad risk för bradykardier har gjort att risken för komplikationer i samband med att syresättningen sjunker har ansetts hög. En annan aspekt är att varken lever eller njurar är fullt utvecklade under de första levnadsmånaderna vilket gör att eliminationen av läkemedel som kan störa diagnostiken inte kan säkerställas helt. En praktisk aspekt och risk är svårigheten med att tillföra

syrgas via kateter i en liten endotrakealtub vid preoxygeneringen. Det är svårt att få rätt dimensioner och risken för att luftflödena i tuben blockeras (ocklusion) i samband med preoxygeneringen har lyfts fram som en fara.

Efter två års ålder bör de flesta organsystem vara mogna, med undantag av luftvägarna som inte är fullt utvecklade förrän vid sju till åtta års ålder. Det medför att barnets reservkapacitet i lungorna är fortsatt minskad och att det inte helt går att förlita sig på det klassiska sättet att preoxygenera. Barn över tio år kan ur organsystemsmognad liknas vid den vuxna patienten.

Avseende apnétestet har det antagits att koldioxidnivåerna som stimulerar andningsrörelser är de samma som hos den vuxna patienten, studierna som detta baseras på är daterade 20 till 30 år tillbaka i tiden [9].

2.4.1.2 Andra patientgrupper

För några specifika patientgrupper kan apnétestet bli mer komplicerat eller olämpligt.

Desaturerade patienter och kroniskt lungsjuka. Hit hör personer med exempelvis hjärtfel som gör att de inte har en normal syresättning och personer med lungsjukdom som påverkar koldioxidnivåerna i blodet. Det gemensamma för dem är att de lever med en syresättning utanför de normala referensvärdena eller har förhöjda koldioxidnivåer. Cyanotiska patienter kan inte preoxygeneras på ett adekvat sätt. Det innebär att syresättningen inte kan garanteras utan de kan snabbt få svåra komplikationer. De kroniskt lungsjuka patienterna med högt basalt CO₂-värde kan ibland genomföra apnétest utifrån att man har en förväntad stigning av koldioxidvärdet gentemot deras grundnivå. Det är inte helt tydligt hur deras andningsreglering styrs av koldioxidnivån.

Patienter med *hög cervikal skada* och misstänkt eller bekräftad påverkan på andningsregleringen kan inte genomföra apnétestet.

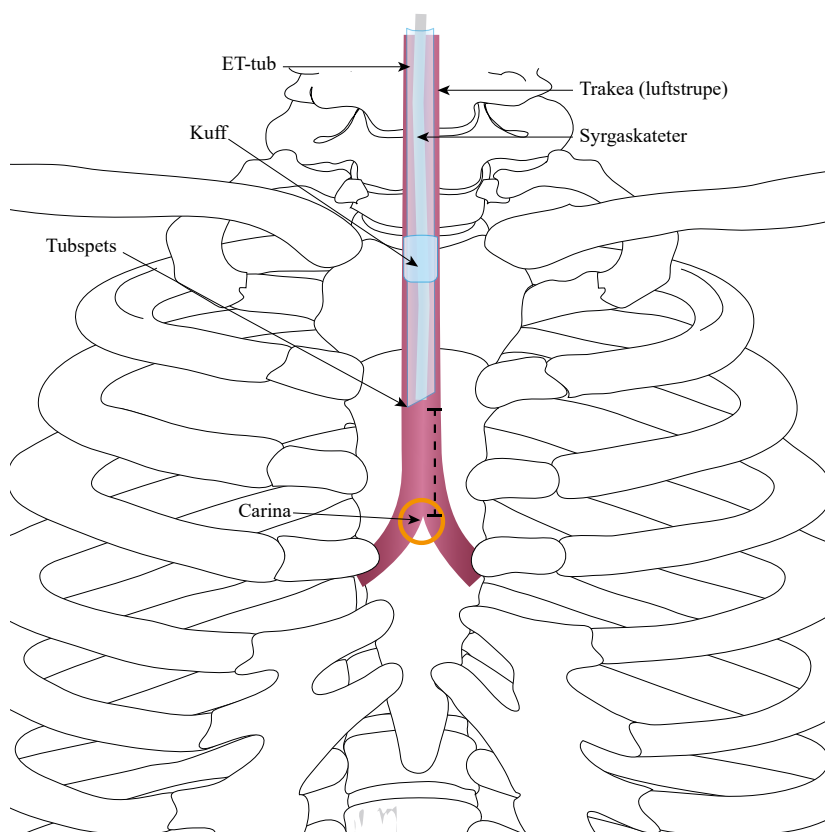
Barn som är förtidigt födda och som får svårt med syresättning och utvädring av koldioxid ventilatorbehandlas i vissa fall med en metod som kallas högfrekvent oscillation, HFO. Sådana barn klarar inte av ett uppehåll i ventilationen och därigenom är det inte möjligt att genomföra apnétestet.

Mycket svårt sjuka patienter inom intensivvården kan bli föremål för *ECMO*, extracorporeal membran oxygenering, en typ av hjärt-lungmaskin. Patienterna har lungskador som gör att de behöver syresättas direkt via blodet samt att koldioxid kan vädras ut. Här rör det sig om patientgrupper med tidigare normala lungor och syresättning som försämrats i det akuta skeendet. I de studier som ingår i granskningen har sådana

patienter bedömts ha kvar möjligheten att uppvisa andningsrörelser om de får ett förhöjt koldioxidvärde och i övrigt uppfyller kriterierna för genomförandet av apnétestet.

2.4.2 Metoder för att tillföra syrgas under apnétestet

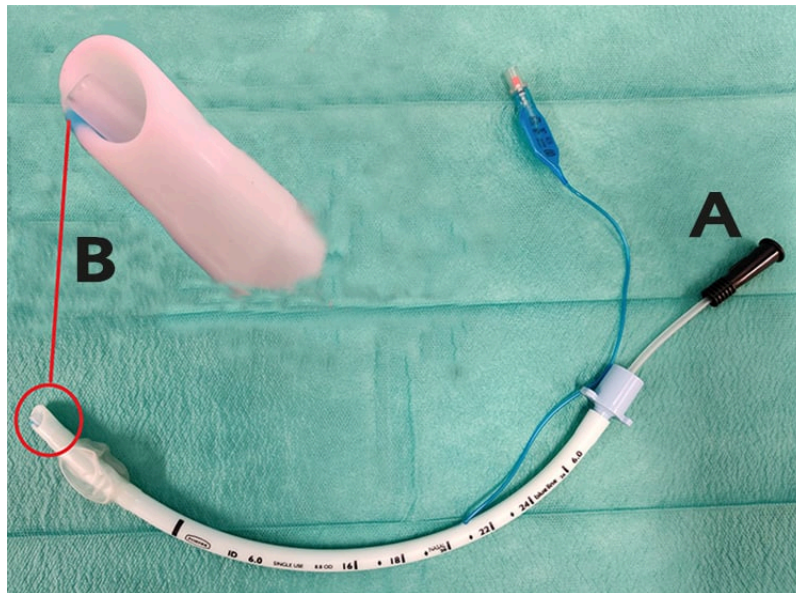
I litteraturen beskrivs tre tekniska lösningar för att tillföra syrgas. Den äldsta och hittills mest använda metoden är att föra ner en kateter i endotrakealtuben sedan respiratorn kopplats bort. Kateterspetsen bör stanna vid endotrakealtubens mynning och klart ovanför carina så att inte bronkslemhinnan och bronkväggen skadas av kateterspetsen (se Figur 1). Diametern på katetern kontra diametern på endotrakealtuben är också av vikt för att man ska kunna få ett utflöde av luftflödet runt katetern och inte skapa ett övertryck i lungorna. Genom katetern leds 100 procent syrgas, oftast med ett flöde på 6 l/minut.



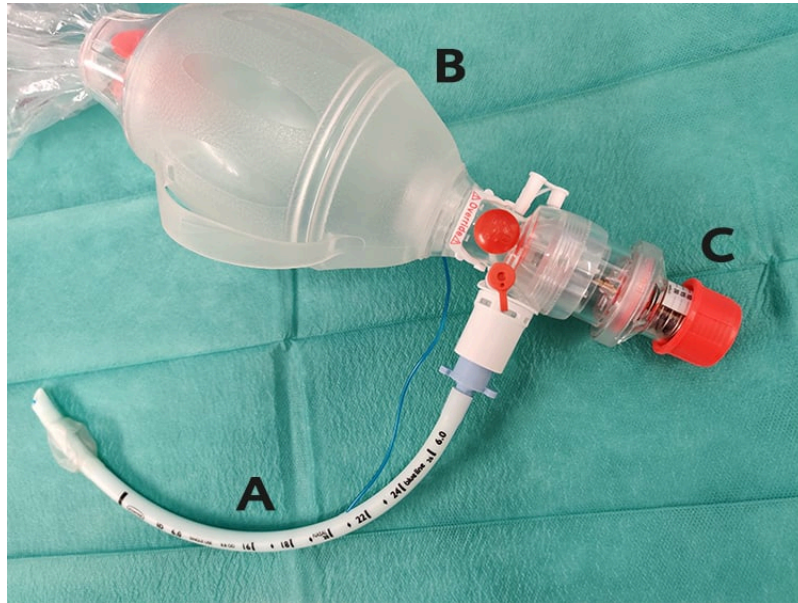
Figur 1 Placering av kateter för preoxygenering vid apnétest.

Metoden har varit förenad med komplikationer, särskilt övertryckspneumothorax. Därför har andra syresättningsmetoder tagits fram. En av dem är att tillföra syrgas direkt till endotrakealtuben via ett T-stycke med fritt utflöde i ena ändan i syfte att minska risken för övertryckspneumothorax.

Syrgas kan också tillföras via olika typer av CPAP-system (continuous positive airway pressure), det vill säga system som reglerar PEEP-trycket (positive end-expiratory pressure) i endotrakealtuben (se [Figur 2.1a](#) och [2.1b](#)). Det kan antingen ske med regelrätt CPAP-funktion på ventilatorn, eller att man till exempel tillför syrgas via en självvupplåsande andningsblåsa (AMBU-blåsa) med PEEP-ventil kopplad till endotrakealtuben. Det kan finnas tekniska problem med att bibehålla CPAP-funktionen på ventilatorn. Ett problem är att inte alla ventilatorer har kunnat ställas in så att de inte ger några andetag. Den så kallade ”back-up”-funktionen kan då inte kopplas bort utan respiratorn kommer alltid att ge några andetag till patienten. Ett annat problem har varit att ventilatorn ger ett andetag till patienten på grund av att den felaktigt detekterar ett andetag utan att ett sådant har funnits, så kallad auto-trigging. Detta har skett till exempel på grund av att hjärtslag utlöste ett andetag från respiratorn och i vissa fall kan ansamlad fukt i respiratorslangarna leda till att andetag avges.



Figur 2.1a Endotrakealtub där man fört ner en kateter (A) för tillförsel av syrgas. Syrgaskatetern ska ha ändhål och spetsen på syrgaskatetern bör inte passera endotrakealtubens distala ände (B).



Figur 2.1b Endotrakealtub (A) kopplad till AMBU-blåsa (B) med PEEP-ventil (C). Syrgas tillförs via AMBU-blåsan till endotrakealtuben så att trycket kan regleras med den justerbara PEEP-ventilen.

3. Metod för den systematiska översikten

Detta avsnitt beskriver frågor, urvalskriterier och metodik för den systematiska översikten. 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. Översikten genomfördes i enlighet med de internationella riktlinjerna PRISMA [17]. För mera utförlig information om metodiken hänvisar vi till SBU:s handbok [18].

3.1 Frågor

1. Hur stor andel av patienter med misstänkt total hjärninfarkt har riskfaktorer som medför att apnétestet inte kan genomföras?
2. Hur stor är risken för att apnétestet måste avbrytas i förtid för att undvika svåra komplikationer?
3. Hur stor är risken för komplikationer vid ett apnétest?
4. Finns det några skillnader i frekvens och typ av komplikationer mellan olika ålderskategorier?
5. Har apnétestets tekniska utformning någon betydelse för hur patienten påverkas under testet?

3.2 Inklusionskriterier

Population

Patienter som ska genomgå apnétest som del i diagnostik av total hjärninfarkt i åldrar från fullgångna nyfödda (graviditetsvecka 37) och uppåt.

Intervention

Apnétest. Metoder som bygger på att koldioxid tillförs för att korta ner observationstiden ska exkluderas eftersom de inte används i Sverige.

Jämförelse

Annan teknisk utformning av apnétestet för fråga 5.

Utfallsmått

Andel patienter som drabbas av svårare eller lindrigare komplikationer i samband med apnétest (primärt mått).

Andel patienter där testet måste avbrytas för att förhindra svåra komplikationer.

Andel patienter där diagnosen total hjärninfarkt inte kan fastställas på grund av att patienten har sådana riskfaktorer att apnétestet inte påbörjas.

Studiedesign

Kontrollerade studier eller fallserier med minst fyra patienter för frågorna 1–4. Såväl prospektiva som retrospektiva studier accepterades.

Prospektiva eller retrospektiva kontrollerade studier för fråga 5.

3.3 Litteratursökning

Litteratursökningarna genomfördes 17 juni 2019 i följande databaser:

- Medline (Ovid),
- Embase (Elsevier),
- Scopus (Elsevier) och Google Scholar

I sökningarna användes kontrollerad vokabulär och fritextord för populationen total hjärninfarkt, kombinerat med motsvarande typ av termer för apnétest. Artiklarna skulle vara skrivna på engelska, tyska, franska eller skandinaviska språk. Ingen avgränsning för publikationsår gjordes.

Sökstrategierna togs fram av en av SBU:s informationsspecialister i samverkan med sakkunniga och projektledare. Litteratursökningen i databaser kompletterades med manuell genomgång av referenslistor för originalstudier och systematiska översikter. Sökstrategierna redovisas i [Bilaga 1](#).

3.4 Urval av studier

Litteratursökningarna resulterade i artikelsammanfattningar (abstrakts). Två projektledare gallrade bort uppenbart irrelevanta abstrakts med stöd av programmet Rayyan [19], först oberoende av varandra och därefter gemensamt. De sakkunniga valde ut vilka artiklar som skulle läsas i fulltext från den nerkortade listan av abstrakts. Här räckte det att en sakkunnig valde en artikel för att den skulle beställas.

Studierna bedömdes av de sakkunniga, först oberoende av varandra, och därefter gemensamt (konsensus). I ett första steg gallrade de bort studier som inte uppfyllde inklusionskriterierna. Kvarvarande studier bedömdes vara relevanta.

Därefter granskade de risken för att studierna över- eller underskattade frekvensen komplikationer som följd av brister i design eller genomförande, så kallad risk för bias. Som stöd för en konsekvent bedömning av samtliga studier använde de sakkunniga två checklistor som byggde på SBU:s mall för att granska kontrollerade interventionsstudier. Den ena användes för frågorna om komplikationer och den andra för frågan om teknisk utformning av metoden. Båda checklistorna omfattade risker i samband med urvalet av patienter, huruvida det fanns kriterier för när testet skulle avbrytas och om det fanns risk för att data var ofullständiga eller feltolkade. Granskningsmallarna finns i [Bilaga 2](#).

De studier som hade låg eller måttlig risk för bias utgör det vetenskapliga underlaget. Studier med hög risk kunde enbart användas i känslighetsanalyser, det vill säga om de visade samma eller annorlunda resultat.

3.5 Sammanvägning av resultat

Resultaten från studierna sammanfattades deskriptivt. Studier på barn under två år respektive mellan två och tio års ålder skulle redovisas separat.

3.6 Resultatens tillförlitlighet

Till sist klassificerade projektgruppen gemensamt hur tillförlitliga resultaten är med hjälp av GRADE [20]. GRADE tar hänsyn till fem aspekter av det vetenskapliga underlaget ([Faktaruta 3.1](#)).

Faktaruta 3.1 Aspekter som ingår i GRADE [20].

En systematisk litteraturoversikt väger samman resultat från olika studier. SBU använder det internationellt utarbetade GRADE-systemet (<http://www.gradeworkinggroup.org>) för att göra en strukturerad bedömning av tillförlitligheten (evidensstyrkan) hos varje sammanvägt delresultat (utfall) i översikten. Den sakliga grunden för värderingen ska redovisas tydligt så att det är möjligt för andra att granska och göra sin egen bedömning.

Bedömningen av tillförlitlighet innefattar, för varje sammanvägt delresultat:

- hur stor risken är för systematiska fel i studierna (engelska: *bias*, snedvridning),
- hur mycket studierna motsäger varandra (engelska: *inconsistency*, bristande samstämmighet),
- i vilken grad som de studerade förhållandena skiljer sig från den aktuella frågan (engelska: *indirectness*, bristande överförbarhet),
- hur stor den statistiska osäkerheten är (engelska: *imprecision*, bristande precision) samt
- hur stor risken är för snedvriden publicering av studier och resultat (engelska: *publication bias*).

Hänsyn tas också till storleken på delresultatet, eventuellt samband mellan dos och respons samt i vilken riktning som tänkbara snedvridande faktorer kan förväntas verka.

För mer detaljerad beskrivning, se handboken [18].

Tillförlitligheten graderas i fyra nivåer:

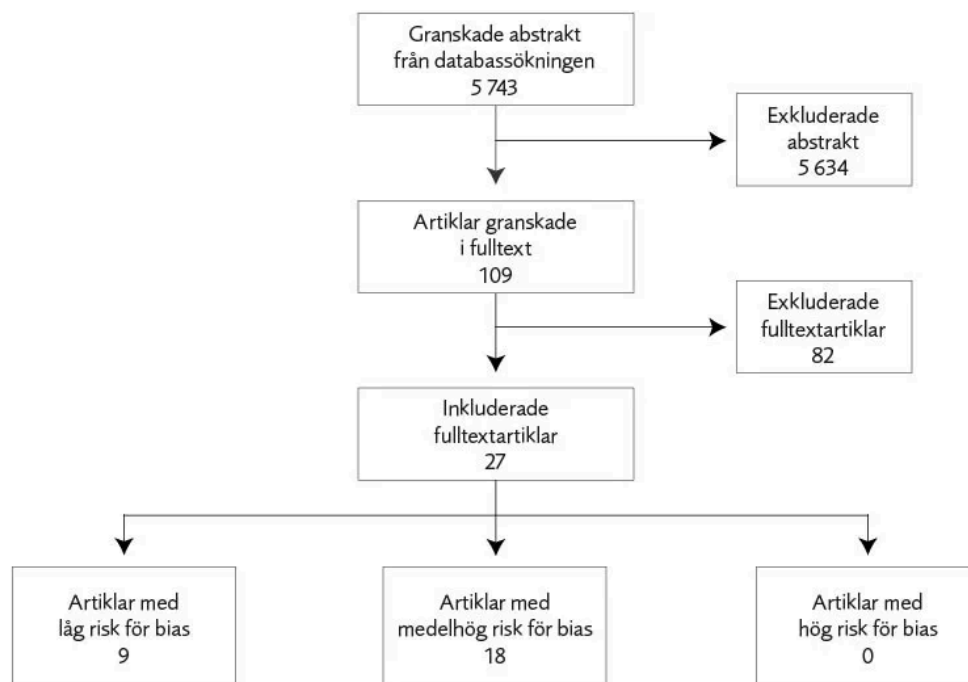
- Det sammanvägda resultatet har **hög tillförlitlighet** (⊕⊕⊕⊕)
- Det sammanvägda resultatet har **måttlig tillförlitlighet** (⊕⊕⊕○)
- Det sammanvägda resultatet har **låg tillförlitlighet** (⊕⊕○○)
- Det sammanvägda resultatet har **mycket låg tillförlitlighet** (⊕○○○)
(Det går inte att bedöma om resultatet stämmer)

När det helt saknas studier som uppfyller inklusionskriterierna anges "studier saknas", utan gradering av tillförlitligheten.

4. Flödesschema över ingående studier

4.1 Beskrivning av ingående studier

Gallringen av studier presenteras i Figur 4.1. Sökningen i databaser resulterade i 5 743 abstrakts, varav 109 lästes i fulltext. Av dem bedömdes 27 studier publicerade i 28 artiklar vara relevanta och 82 studier exkluderades.



Figur 4.1 Flödesschema.

Den vanligaste orsaken till att artiklar exkluderades var att de handlade om andra frågor, i huvudsak diagnostisering av total hjärninfarkt och riktlinjer för diagnostiken (n=25). Nio artiklar var översikter om apnétest, de flesta av äldre datum. Av de övriga tog sex studier upp andra aspekter på apnétestet, arton artiklar var fallbeskrivningar, sex artiklar rörde apnétest enligt andra principer än de som används i Sverige, tolv uppfyllde inte kriterier på språk eller publikationsformat, två var modellstudier utan patienter och två var dubbelpublicationer. De exkluderade artiklarna finns sammanställda i [Bilaga 3](#).

Vi bedömde att samtliga 27 studier hade låg eller måttlig risk för bias. Studierna utgör rapportens vetenskapliga underlag och de finns sammanfattade i en tabell i Bilaga 5. Bedömningarna av risken för bias finns sammanställd i [Bilaga 3](#).

Studierna spänner över 33 år, och var publicerade från år 1986 till 2019. Fjorton studier i femton artiklar syftade till att utvärdera testets säkerhet [8,9,21–33]. Andra syften var att utvärdera i vilken utsträckning de ingående klinikerna följde riktlinjer för antingen apnétestet som sådant eller för diagnostik av total hjärninfarkt [34] [35] [36], att undersöka hur CO2-trycket när testet påbörjades påverkade säkerheten [6] [37] eller hur blodgaserna mättes [38]. Sju studier utvärderade metoder för apnoisk oxygenering [39–45].

Studiedesignen varierade. Tretton var prospektiva [6,8,9,21,25,27,28,35,37,-38,41,42,44] medan de övriga fjorton var retrospektiva och byggde på patientjournaler eller databaser över organdonation [22–24,26,29–32,34,36,39,40,43,45].

Sex av studierna inkluderade enbart barn [9] [22] [26] [34] [35] [38] med totalt 176 barn och ungdomar upp till 17 års ålder. De övriga 21 avsåg enbart vuxna patienter från 18 till 90 års ålder, totalt 1 680 personer.

Nära hälften av studierna var genomförda i USA [8,21,23,24,26,27,31,34,36–38,40]. Övriga var genomförda i Kanada [41] [42], Tyskland [6] [28] [29], Polen [45], Frankrike [22], Italien [39], Argentina [30] [43], Israel [9], Sydkorea [44], Japan [25], Kina [32] och Thailand [35].

5. Säkerhet

5.1 Andel patienter där apnétest inte prövas

Endast sju av de ingående studierna redovisade hur stor andel av patienterna som av olika skäl inte kunde genomgå apnétestet [22–24,30,31,34,42].

Ännu färre rapporterade orsaker till att apnétesten inte genomfördes.

Andelen varierade från några få procent upp till drygt hälften. I fyra av studierna valde man att avstå från apnétest på en mindre andel, mellan 5 och 10 procent, av patienterna [23] [24] [31] [42]. Vanligen berodde det på att patienterna var cirkulatoriskt instabila eller svåra att syresätta. I de tre andra studierna gjordes apnétest endast på cirka hälften av patienterna [22] [30] [34]. En av studierna uppgav att apnétestet inte genomförts på grund av antingen hypotension eller att patienterna inte uppfyllt AAN-kriterierna för att göra ett apnétest [30]. De två andra studierna beskrev inte orsakerna till att så många inte genomfört testet [22] [34].

Vi bedömde att uppgifterna var för knapphändiga för att ge någon uppfattning om hur vanligt det är att apnétestet inte prövas och orsakerna till det.

5.2 Andel patienter där apnétestet avbryts

Samtliga 27 studier redovisade uppgifter om apnétest som avbröts i förväg [6,8,9,21–32,34–45]. Testet räknades som avbrutet om det påverkade bedömningen, det vill säga att diagnosen total hjärninfarkt inte kunde ställas. Huvuddelen av studierna rapporterade andelen patienter medan några istället redovisade andelen apnétester. Testet avbröts ofta på grund av sjunkande blodtryck eller minskad syrgasmättnad.

Andelen tillfällen (eller patienter) där testen inte kan fullföljas är mycket låg, få patienter hade fått så allvarliga problem att testet måste avbrytas. Totalt avbröts testen för 50 patienter av de 1 732 som genomgick apnétesten, det vill säga i genomsnitt 2,9 procent.

Fjorton studier som omfattade totalt 731 patienter rapporterade att apnétestet inte avbrutits någon gång [6,8,21,25,26,28–30,35–37,39,40,43]. I sex andra studier med totalt 704 patienter avbröts apnétestet för 2 procent eller lägre av patienterna [23] [24] [31] [32] [44] [45] och för ytterligare tre studier med 139 patienter avbröts testen för 7 procent av patienterna eller lägre [22] [41] [42]. De återstående fyra studierna fann att testen hade avbrutits för mellan 10 och 30 procent av patienterna, totalt 28 patienter av 158 [9] [27] [34] [38]. I en av dessa studier berodde 10 av 14 fall på att ansvarig läkare

valt att inte åtgärda ett under testen sjunkande blodtryck [27], och i en studie var pCO₂ redan över 8 kPa vid start av apnétesten för fem av de åtta patienterna där testen avbröts [9].

I de sju studier där man för att undvika allvarliga komplikationer använt tydliga kriterier för att avbryta apnétesten, hade 14 av 653 (2,1 %) avbrutits [23,24,28,32,41,42,45].

Vi bedömde att risken för att apnétestet måste avbrytas för att undvika komplikationer är låg, cirka 3 procent av patienterna måste troligen avbrytas under förutsättning att patienten är väl förberedd. Vi bedömde att resultatet har måttlig tillförlitlighet (⊕⊕⊕○). En osäkerhet är att det finns en viss heterogenitet även om den till en viss del kan förklaras av att patienterna inte var tillräckligt väl förberedda i några studier. Detta leder till en liten överskattning av andelen avbrott. En annan osäkerhet är att de flesta studierna saknade kriterier för när testet skulle avbrytas, det vill säga det var läkaren som själv avgjorde när och om testen skulle avbrytas. Detta kan leda till såväl en över- som underskattning av andelen avbrott. Dessa brister motiverar ett sammanlagt avdrag –1 för heterogenitet och risk för bias.

5.3 Andel patienter som får allvarliga komplikationer

De allvarliga komplikationer som följdes i studierna var arytmier, hjärtstopp och pneumothorax. Fem av de ingående 27 studierna rapporterade allvarliga komplikationer [9] [22] [30] [36] [43]. En av studierna redovisade fyra patienter som fått hjärtstopp, hjärtinfarkt, pneumothorax och bradykardi [30]. Samtliga hade dock haft riskfaktorer i form av acidosis, hypoxi och hypotension redan innan testen startade och enligt vår bedömning borde patienterna inte ha genomgått testet utan försök att normalisera värdena. Vi räknar därför inte med resultaten från denna studie. På samma sätt uppgav en studie att ett barn hade fått hjärtstopp under apnétestet men barnet var uttalat cirkulatoriskt instabil när testet påbörjades [9]. Inte heller detta resultat är relevant för en bedömning av risken för komplikationer. De tre övriga studierna redovisade att 3 procent av deras patienter fick arytmier eller hjärtstopp [22] [36] [43].

Förutom den studie där patienterna hade riskfaktorer som inte åtgärdats [30] har ingen av de ingående kliniska studierna sett något fall av pneumothorax. Vi har dock i fallrapporter identifierat 14 patienter som utvecklat pneumothorax, ofta övertryckspneumothorax, i samband med apnétest med kateter [46] [47] [48] [49]. Vi har inte kunnat identifiera några rapporter om pneumothorax som komplikation till apnétest då syret tillförts med ett CPAP-system.

Vi bedömde att risken för arytmier och hjärtstopp är mycket låg, sannolikt under 3 procent under förutsättning att testet görs på väl förberedda patienter (⊕⊕⊕⊕). Vi bedömde också att risken för pneumothorax är försumbar om syrgas tillförs med en metod som minskar risken för övertryckspneumothorax, det vill säga med ett CPAP-system alternativt med rätt storlek på katetern i förhållande till endotrakealtub och syrgasflöde, samt rätt placering av katetern (⊕⊕⊕⊕).

5.4 Andel patienter med mildare påverkan av apnétestet

Även om blodtryck, syresättning och blodets pH-värde påverkas behöver inte påverkan vara så allvarlig att testet behöver avbrytas. Vi bedömde att det var svårt att avgöra från studierna i vilken utsträckning som testet kunnat fullföljas trots sänkt blodtryck, minskad syremättnad och sänkt pH-värde. I de ingående studierna varierade andelen som fick hypoxi eller desaturation mellan 0 och 20 procent och andelen som fick hypotension eller kardiovaskulär påverkan mellan 0 och 29 procent.

Sammanfattningsvis bedömde vi att det inte är meningsfullt att uppskatta andelen som får mildare påverkan av apnétestet. Det är inte säkert att mindre försämringar av blodtryck, syremättnad och pH-värde noterats i journalerna vilket leder till en mycket allvarlig risk för att andelen har underskattats. Det medför ett avdrag, -2 för risk för bias. Vidare är studierna mycket heterogena och med en stor spridning på resultatet. Det leder till mycket allvarliga brister i precision, med ett avdrag, -2.

6. Apnétest på speciella grupper

6.1 Barn under två år

Sex av de ingående studierna inkluderade enbart barn [9] [22] [26] [34] [35] [38]. Totalt ingick 219 barn i åldrarna från tre veckor för tidigt födda upp till 17 år. Endast en av studierna, med totalt 43 barn, jämförde komplikationer och avbrott mellan barn över och under två år [22]. Studien såg inga signifikanta skillnader vad gäller andelen som avbröts (13 respektive 4 %). Vi bedömde att resultatet har mycket låg tillförlitlighet eftersom det bara bygger på en liten studie (-3 för brister i precision) (⊕○○○○).

Det finns fallrapporter [50] [51] [52] [53] där man ifrågasätter om tröskelvärdet för pCO₂ borde vara högre för småbarn. Det finns dock inga studier i den systematiska översikten som specifikt undersökt detta, varför frågan inte gått att besvara.

6.2 Barn mellan två och tio år

Det fanns inga studier som redovisade sina resultat så att riskerna för denna ålderskategori kunde uppskattas.

6.3 Patienter som vårdas i ECMO

Ett allt ökande antal svårt skadade patienter behandlas i ECMO, vilket har inneburit problem då diagnostik av total hjärninfarkt ska göras, särskilt då apnétest ska användas. Två studier uppfyllde våra inklusionskriterier [26] [39]. I den ena studien ingick 25 vuxna patienter [39] och i den andra åtta barn [26]. Forskarna observerade inga allvarliga komplikationer och inga tester behövde avbrytas. Dessutom finns fem publicerade fallbeskrivningar med sammanlagt åtta patienter [54] [55] [56] [57] [58]. Goswami och medarbetare [54] rapporterade om två fall, och Smilevitch och medarbetare ett fall [58], där man tekniskt framgångsrikt utfört apnétest på patienter i ECMO genom att koppla bort ventilatorn, tillföra syrgas, bibehålla god syrgasmättnad i blodet med hjälp av ECMO:n, och höja koldioxidtensionen i blodet genom att minska svepgasflödet, det flöde som reglerar pCO₂. Jarrah och medarbetare använde samma metod för tre barn [56]. Ett av barnen fick avbryta apnétesten på grund av hemodynamisk instabilitet. Två senare fallbeskrivningar med en patient vardera har också visat att metoden fungerar [55] [57].

Vi bedömde att apnétest kan genomföras på barn och vuxna som vårdas i ECMO. Andelen som måste avbrytas är i samma storleksordning som för patienter utan ECMO. Tillförlitligheten för resultatet är låg (⊕⊕○○) eftersom antalet studier fortfarande är litet. Det medför ett avdrag -2 för bristande precision.

6.4 Barn som vårdas i HFO

Det saknas studier som undersöker om apnétestet kan användas på förtidigt födda barn som behandlas i HFO. Inga fallrapporter eller artiklar har gett stöd för att det är möjligt med apnétest på dessa patienter [59].

7. Tekniska aspekter på apnétestet

7.1 Syrgastillförsel under apnétestet

Fem studier med totalt 382 patienter har undersökt om påverkan på patienterna minskar om katetern ersätts med andra metoder att tillföra syrgas framför allt olika CPAP-system [40] [41] [42] [44] [60]. Tre av dem kom fram till att syrgasmättnaden bibehölls bättre med CPAP [40] [42] [60] medan de två andra inte kunde påvisa någon skillnad mellan metoderna [41] [44].

Vi bedömde att tillförlitligheten för att CPAP förbättrar syresättningen i samband med apnétest är mycket låg (⊕○○○○). Underlaget har en betydande heterogenitet, vilket leder till ett avdrag -1. Endast en av studierna har en adekvat studiedesign, det vill säga är randomiserad, medan övriga använt historiska kontroller. Det motiverar dock endast ett stegs avdrag för risk för bias. Underlaget består bara av fem studier med 382 deltagare vilket leder till avdrag, -1, för bristande precision.

7.2 Basal koldioxidnivå

Enligt riktlinjer för apnétestet ska PaCO₂ vara normaliserat före apnétestet. Ett lågt basalvärde på PaCO₂ kan innebära en förlängd apnéstetid innan tröskelvärdet på 8 kPa nås [8] [9] [37]. Men också ett högt utgångsvärde på PaCO₂ ökar risken för komplikationer och det försvårar tolkningen, särskilt om PaCO₂ redan från start är högre än brytpunkten 8 kPa. Betydelsen av ett normalt PaCO₂ har undersökts i två studier [6] [25].

En studie av Rudolf och medarbetare jämförde två grupper, där den ena hade ett pCO₂ på 6 kPa vid start av apnétest, och den andra 8 kPa [6]. Efter fem minuters apnétest hade den förra gruppen pCO₂ på 10 kPa och pH på 7,18. I den senare gruppen var pCO₂ efter fem minuter 12 kPa och pH 7,13. Författarna drog slutsatsen att ett förhöjt pCO₂ vid start av apnétesten innebär att pCO₂ riskerar stiga till den nivå på 13,3 kPa då andningen kan hämmas av kolsyrenarkos. Ett högt pCO₂ under testen innebär också ett onödigt lågt pH, vilket i sig kan innebära risk för sekundär organskada.

Den andra studien av Ebata och medarbetare stödde vikten av att undvika höga pCO₂-värden och lågt pH under apnétesten [25]. Den visade att eventuella hemodynamiska förändringar blev minimala om pCO₂ inte översteg 10,7 kPa och acidosen inte understeg pH 7,17 (+/-0,2) [25].

Vi bedömde att det finns ett vetenskapligt stöd för att PaCO₂ ska vara på normal nivå vid start av apnétestet. Resultatet har låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) eftersom det bara bygger på två små studier. Å andra sidan är resultatet rimligt ur ett fysiologiskt perspektiv.

7.3 Intrakraniell tryckstegring under apnétestet

Två studier har undersökt om det intrakraniella trycket ökar under apnétestet, något som kan orsaka ytterligare hjärnskada [28] [29]. I den ena studien fann författarna att det intrakraniella trycket följde medelartärtrycket, det vill säga att om medelartärtrycket steg under apnétesten så steg även det intrakraniella trycket [28]. Den andra studien fann att det intrakraniella trycket förblev stabilt under apnétesten om medelartärtrycket var stabilt [29].

Vi bedömde att det inte går att avgöra om det finns en risk för att ett ökat intrakraniellt tryck under apnétestet orsakar hjärnskada utifrån det vetenskapliga underlaget. Studierna besvarar inte den frågan.

8. Sammanfattande resultattabell

Nedan sammanfattas våra resultat från den systematiska översikten och deras tillförlitlighet uttryckt i GRADE.

Utfall	Antal studier Antal deltagare	Resultat	Tillförlitlighet (GRADE)	Avdrag
Andel som inte startar apnétesten	7 studier [22–24,30,31,34,42] n=688	Andelen går inte att avgöra	⊕○○○	Heterogenitet –2 Precision –1
Andel vuxna patienter där apnétesten avbryts	27 studier [6,8,9,21–32,34–45] n=1 732	3 %	⊕⊕⊕○	Risk för bias: –1/2 Heterogenitet: –1/2
Andel barn under 2 år där apnétesten avbryts	1 studie [22] n=43	Jämförbart med barn i åldrar upp till 17 år	⊕○○○	Precision –3
Andel barn mellan 2 och 10 år där apnétesten avbryts		Andelen går inte att avgöra, studier saknas		
Andel patienter i ECMO där apnétesten avbryts	Två studier [26] [39] n=33	Jämförbart med vuxna	⊕⊕○○	Precision: –2
Andel patienter med arytmier eller hjärtstopp	27 studier [6,8,9,21–32,34–45] n=1 732	3 %, under förutsättning att patienten är väl förberedd	⊕⊕⊕⊕	
Andel patienter med pneumothorax	27 studier [6,8,9,21–32,34–45] n=1 732	Försumbar, under förutsättning att patienten är väl förberedd	⊕⊕⊕⊕	
Andel patienter med hypoxi/hypotoni som inte kräver att testet avbryts	27 studier [6,8,9,21–32,34–45] n=1 732	Går inte att avgöra	⊕○○○	Risk för bias: –2 Precision: –2
Syretillförsel med CPAP istället för kateter	5 studier [40] [41] [42] [44] [60] n=383	Förbättrad syresättning	⊕○○○	Risk för bias –1 Heterogenitet –1 Precision –1
Basalt CO ₂ -tryck	2 studier [6] [25]	Risk för komplikationer	⊕⊕○○	Precision –2
Risk för ökat intrakraniellt tryck	0 studier	Intrakraniellt tryck		

CPAP = Continuous positive airway pressure; ECMO = Extracorporeal membran oxygenation

9. Diskussion

I uppdraget ingick att besvara fem frågor, vilka redovisas var för sig med efterföljande kommentar. En mer kliniskt inriktad kommentar finns i [Bilaga 4](#).

Fråga 1. Vilken andel av patienter med misstänkt total hjärninfarkt har riskfaktorer som medför att apnétestet inte kan genomföras?

Svar: Frågan gick inte att besvara då underlaget inte tillåter en sådan analys.

Kommentar: Studierna redovisar sällan andelen som inte gjort apnétest och i de fall uppgift finns saknas ofta förklaring till varför apnétest inte gjorts, om det berott på patientens kliniska tillstånd eller av andra orsaker. Men det finns center som beskrivit att apnétest gjorts på drygt 80 procent av patienterna varför en rimlig skattning skulle vara att högst 20 procent av patienterna har riskfaktorer som begränsar användandet av apnétest.

Fråga 2. Vilken är risken för att apnétestet måste avbrytas i förtid för att undvika svåra komplikationer?

Svar: Den systematiska översikten visade att få patienter påverkas så allvarligt av apnétestet att det måste avbrytas. I genomsnitt fick 3 procent av apnétesterna avbrytas, där andelen var på samma nivå oavsett om patienten behandlades i ECMO eller i konventionell ventilator. Resultatet var också på samma nivå för barn upp till två år, med begränsningen att analysen baseras på ett begränsat underlag.

Kommentar: Ett avbrutet apnétest kan betraktas på två sätt: att patienten får så allvarlig påverkan på syresättning och cirkulation att testet måste avbrytas, eller att testet avbryts i god tid för att förhindra allvarliga komplikationer. I det förra fallet beror sådana avbrott oftast på att patienten inte varit väl förberedd innan testet påbörjats (väl syresatt, adekvat blodtryck, normalt pH och pCO₂). I det senare på att man använt fördefinierade kriterier för när testet ska avbrytas. En väl förberedd patient tillsammans med fördefinierade avbrottskriterier minskar risken för allvarliga komplikationer. Se även [Bilaga 4](#) som närmare beskriver hur risker kan minskas.

Fråga 3. Vilken är risken för svåra och lindrigare komplikationer vid ett apnétest?

Svar: Allvarliga komplikationer vid apnétest såsom hjärtstopp, arytmier och pneumothorax är ovanliga, i genomsnitt drabbas 3 procent av patienterna.

Kommentar: Hjärtstopp och hjärtarytmi kan förekomma som komplikation till apnétest men risken är klart lägre om patienten är väl förberedd (väl syresatt, adekvat blodtryck, normalt pH och pCO₂). En väl förberedd patient innebär inte bara att de klarar den "påfrestning" som apnétestet kan innebära, ett normaliserat pCO₂ innan testet påbörjas innebär också att tiden i apné inte behöver vara längre än nödvändigt. Risken för pneumothorax och pneumomediastinum är i princip försumbar om man vid syrgastillförseln beaktar risken för auto-PEEP.

Fråga 4. Finns det några skillnader i frekvens och typ av komplikationer mellan olika åldersgrupper?

Svar: Nej, vi har i den systematiska översikten inte funnit något som tyder på att risken för komplikationer skulle skilja mellan olika åldersgrupper.

Kommentar: Även om underlaget för de yngsta barnen (under 2 år) är begränsat fann vi inget som antydde eller pekade mot att risken för komplikationer skulle skilja mellan olika åldersgrupper, det vill säga att åldern i sig skulle påverka risken. Däremot kan vissa trauman och komplicerande sjukdomar vara vanligare i vissa åldersgrupper, men då är det dessa faktorer och inte åldern i sig som påverkar risken för komplikationer.

Fråga 5. Har apnétestets tekniska utformning någon betydelse för hur patienten påverkas under testet?

Svar: Det är framför allt metoden att tillföra syrgas efter att ventilatorn kopplats bort som har betydelse. Ifall syrgaskateter genom endotrakealtuben används kan så kallad auto-PEEP uppstå, med risk för pneumothorax, om för grov syrgaskateter används i förhållande till syrgasflöde och endotrakealtubens innerdiameter. Med CPAP eller andra metoder som reglerar trycket i lungorna minimeras denna risk. Dessa metoder har också en viss positiv effekt på syresättningen, särskilt för vissa subgrupper.

Kommentar: Det finns flera fallrapporter om pneumothorax i samband med apnétest, och i samtliga dessa fall har syrgastillförseln skett med syrgaskateter i endotrakealtuben. I den systematiska översikten har vi inte funnit några rapporter om pneumothorax då CPAP eller liknande system använts för syresättning under själva apnéfasen.

Sammanfattande kommentar

Den systematiska granskningen visar att apnétest kan användas på såväl barn som vuxna men det kräver att rätt patient inkluderas, att patienten är väl förberedd, att rätt syresättningsmetod används och att det finns tydliga

kriterier för när en apnétest ska avbrytas. I genomgången av de retrospektiva studier som ingår i den systematiska översynen, studier som speglar den kliniska vardagen, framgår att så inte alltid är fallet.

Internationella guidelines [11] är visserligen detaljerade men det finns också ett behov av tydliga nationella riktlinjer och anvisningar. Sådana riktlinjer skulle kunna innehålla inklusions- och exklusionskriterier, hur patienten ska förberedas och hur apnétesten praktiskt ska genomföras. Anvisningarna får gärna kompletteras med bilder som visa hur syrgas kan tillföras på ett säkert sätt. Dessutom bör man ange vilka kriterier som ska användas för att avbryta ett apnétest innan allvarliga komplikationer riskerar tillstå.

10. Projektgrupp och externa granskare

10.1 Projektgruppen

10.1.1 Sakkunniga

- Anders Aronsson, överläkare, specialist i Barnanestesi och Barnintensivvård, Barnhjärtcentrum vid Skånes Universitetssjukhus i Lund
- Bill Hesselmar, docent, överläkare, Lungmottagningen, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg

10.1.2 SBU

- Agneta Pettersson, projektledare
- Claes Lenmarken, biträdande projektledare, professor
- Maja Kärrman Fredriksson, informationsspecialist
- Sara Fundell, projektadministratör

10.2 Externa granskare

SBU anlitar externa granskare av sina rapporter. Dessa har kommit med värdefulla kommentarer, som i hög grad bidragit till att förbättra rapporten. 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:

- Fredrik Ginstman, överläkare, Neurokirurgiska kliniken och ANOPIVA, Universitetssjukhuset, Linköping
- Marianne Berg, biträdande överläkare, Barn PMI, Astrid Lindgrens barnsjukhus

10.3 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. I arbetet med att relevans- och kvalitetsgranska studier bedömde de sakkunniga inte artiklar där de själva var första författare, medförfattare eller på annat sätt var jäviga.

11. Referenser

1. 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.
2. 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.
3. De Georgia MA. History of brain death as death: 1968 to the present. *J Crit Care* 2014;29:673-8.
4. Drake M, Bernard A, Hessel E. Brain death. *Surg Clin North Am* 2017;97:1255-73.
5. Gardiner D, Shemie S, Manara A, Opdam H. International perspective on the diagnosis of death. *Br J Anaesth* 2012;108:i14-i28.
6. Rudolf J, Haupt WF, Neveling M, Grond M. Potential pitfalls in apnea testing. *Acta Neurochir (Wien)* 1998;140:659-63.
7. Shapiro BA. The apnea-PaCO₂ relationship: Some clinical and medico-legal considerations. *J Clin Anesth* 1989;1:323-7.
8. Benzel EC, Gross CD, Hadden TA, Kesterson L, Landreneau MD. The apnea test for the determination of brain death. *J Neurosurg* 1989;71:191-4.
9. Paret G, Barzilay Z. Apnea testing in suspected brain dead children--physiological and mathematical modelling. *Intensive Care Med* 1995;21:247-52.
10. Socialstyrelsen. Protokoll för bestämmande av människans död med hjälp av direkta kriterier (SoSB 76000 2005-05 PEE). Stockholm, Socialstyrelsen; 2005. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/dokument-webb/blankett/blankett-protokoll-for-bestammande-av-manniskans-dod-med-hjalp-kriterier.pdf>.
11. 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.
12. Anderson KB, Poloyac SM. Therapeutic hypothermia: Implications on drug therapy, therapeutic hypothermia in brain injury. Farid Sadaka, IntechOpen, DOI: 10.5772/52667. Available from: <https://www.intechopen.com/books/therapeutic-hypothermia-in-brain-injury/therapeutic-hypothermia-implications-on-drug-therapy>; 2013.
13. Meinitzer A, Zink M, Marz W, Baumgartner A, Halwachs-Baumann G. Midazolam and its metabolites in brain death diagnosis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005;43:517-26.
14. Zanelli S, Buck M, Fairchild K. Physiologic and pharmacologic considerations for hypothermia therapy in neonates. *J Perinatol* 2011;31:377-86.

15. Scott JB, Gentile MA, Bennett SN, Couture M, MacIntyre NR. Apnea testing during brain death assessment: a review of clinical practice and published literature. *Respir Care* 2013;58:532-8.
16. Pomerantz WJ. Pathophysiology and classification of shock in children. Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc. [cited 2020 Feb 19]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-classification-of-shock-in-children?search=vital%20signs%20pediatrics&topicRef=6396&source=see_link
17. 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.
18. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok. 2 uppl. Stockholm; Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2014.
19. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016;5:210.
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. Belsh JM, Blatt R, Schiffman PL. Apnea testing in brain death. *Arch Intern Med* 1986;146:2385-8.
22. Blanot S, Montmayeur J, Salvadori A, Ottonello G, Orliaguet G. Retrospective evaluation of apnea testing in brain dead children. *Resuscitation* 2016;25:171-8.
23. Daneshmand A, Rabinstein AA, Wijdicks EFM. The apnea test in brain death determination using oxygen diffusion method remains safe. *Neurology* 2019;92:386-7.
24. Datar S, Fugate J, Rabinstein A, Couillard P, Wijdicks EF. Completing the apnea test: decline in complications. *Neurocrit Care* 2014;21:392-6.
25. Ebata T, Watanabe Y, Amaha K, Hosaka Y, Takagi S. Haemodynamic changes during the apnoea test for diagnosis of brain death. *Can J Anaesth* 1991;38:436-40.
26. Harrar DB, Kukreti V, Dean NP, Berger JT, 3rd, Carpenter JL. Clinical determination of brain death in children supported by extracorporeal membrane oxygenation. *Neurocrit Care* 2019;19:19.
27. Jeret JS, Benjamin JL. Risk of hypotension during apnea testing. *Arch Neurol* 1994;51:595-9.
28. Roth C, Deinsberger W, Kleffmann J, Ferbert A. Intracranial pressure and cerebral perfusion pressure during apnoea testing for the diagnosis of brain death - an observational study. *Eur J Neurol* 2015;22:1208-14.
29. Salih F, Hoffmann O, Brandt SA, Masuhr F, Schreiber S, Weissinger F, et al. Safety of apnea testing for the diagnosis of brain death: a comprehensive study on neuromonitoring data and blood gas analysis. *Eur J Neurol* 2019;26:887-92.
30. Saposnik G, Rizzo G, Vega A, Sabbatiello R, Deluca JL. Problems associated with the apnea test in the diagnosis of brain death. *Neurol India* 2004;52:342-5.
31. Wijdicks EF, Rabinstein AA, Manno EM, Atkinson JD. Pronouncing brain death: Contemporary practice and safety of the apnea test. *Neurology* 2008;71:1240-4.

32. Wu XL, Fang Q, Li L, Qiu YQ, Luo BY. Complications associated with the apnea test in the determination of the brain death. *Chin Med J* 2008;121:1169-72.
33. Yee AH, Mandrekar J, Rabinstein AA, Wijdicks EF. Predictors of apnea test failure during brain death determination. *Neurocritical Care* 2010;12:352-5.
34. Ashwal S. Brain death in early infancy. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:S176-8.
35. Chantarojanasiri T, Preutthipan A. Apnea documentation for determination of brain death in Thai children. *J Med Assoc Thai* 1993;76 Suppl 2:165-8.
36. Goudreau JL, Wijdicks EF, Emery SF. Complications during apnea testing in the determination of brain death: predisposing factors. *Neurology* 2000;55:1045-8.
37. Benzel EC, Mashburn JP, Conrad S, Modling D. Apnea testing for the determination of brain death: a modified protocol. Technical note. *J Neurosurg* 1992;76:1029-31.
38. Fathi A, Lake JL. Use of Venous PCO₂ in Determination of Death by Neurological Criteria in Children. *Pediatr Neurol* 2019;93:17-20.
39. Giani M, Scaravilli V, Colombo SM, Confalonieri A, Leo R, Maggioni E, et al. Apnea test during brain death assessment in mechanically ventilated and ECMO patients. *Intensive Care Med* 2016;42:72-81.
40. Hubbard JL, Dirks RC, Veneman WL, Davis JW. Novel method of delivery of continuous positive airway pressure for apnea testing during brain death evaluation. *Trauma surg* 2016;1:e000046.
41. Kramer AH, Couillard P, Bader R, Dhillon P, Kutsogiannis DJ, Doig CJ. Prevention of hypoxemia during apnea testing: A comparison of oxygen insufflation and continuous positive airway pressure. *Neurocrit Care* 2017;27:60-7.
42. Levesque S, Lessard MR, Nicole PC, Langevin S, LeBlanc F, Lauzier F, et al. Efficacy of a T-piece system and a continuous positive airway pressure system for apnea testing in the diagnosis of brain death. *Crit Care Med* 2006;34:2213-6.
43. Melano R, Adum ME, Scarlatti A, Bazzano R, Araujo JL. Apnea test in diagnosis of brain death: comparison of two methods and analysis of complications. *Transplant Proc* 2002;34:11-2.
44. Park J, Lee YJ, Hong KS. Proposed safe apnea test using positive end-expiratory pressure valve and short-term blood gas analysis: Observational study. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e15602.
45. Solek-Pastuszka J, Biernawska J, Iwanczuk W, Kojder K, Chelstowski K, Bohatyrewicz R, et al. Comparison of two apnea test methods, oxygen insufflation and continuous positive airway pressure during diagnosis of brain death: Final Report. *Neurocrit Care* 2019;30:348-54.
46. Gorton LE, Dhar R, Woodworth L, Anand NJ, Hayes B, Ramiro JI, et al. Pneumothorax as a complication of apnea testing for brain death. *Neurocrit Care* 2016;25:282-7.
47. Mayordomo-Colunga J, Rey C, Medina A, Concha A. Iatrogenic tension pneumothorax in children: two case reports. *J Med Case Reports* 2009;3:7390.
48. Monterrubio-Villar J, Cordoba-Lopez A. Barotrauma during apnoea testing for brain death determination in a five-year-old boy. *Anaesth*

- Intensive Care 2008;36:462-3.
49. Saposnik G, Rizzo G, Deluca JL. Pneumothorax and pneumoperitoneum during the apnea test: how safe is this procedure? *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:905-8.
 50. Brilli RJ, Bigos D. Altered apnea threshold in a child with suspected brain death. *J Child Neurol* 1995;10:245-6.
 51. Joffe AR, Kolski H, Duff J, deCaen AR. A 10-month-old infant with reversible findings of brain death. *Pediatr Neurol* 2009;41:378-82.
 52. Sosa T, Berrens Z, Conway S, Stalets EL. Apnea threshold in pediatric brain death: A case with variable results across serial examinations. *J Pediatr Intensive Care* 2019;8:108-12.
 53. Vardis R, Pollack MM. Increased apnea threshold in a pediatric patient with suspected brain death. *Crit Care Med* 1998;26:1917-9.
 54. Goswami S, Evans A, Das B, Prager K, Sladen RN, Wagener G. Determination of brain death by apnea test adapted to extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27:312-4.
 55. Hoskote SS, Fugate JE, Wijdicks EF. Performance of an apnea test for brain death determination in a patient receiving venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;28:1027-9.
 56. Jarrah RJ, Ajizian SJ, Agarwal S, Copus SC, Nakagawa TA. Developing a standard method for apnea testing in the determination of brain death for patients on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: a pediatric case series. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15:e38-43.
 57. Shah V, Lazaridis C. Apnea testing on extracorporeal membrane oxygenation: Case report and literature review. *J Crit Care* 2015;30:784-6.
 58. Smilevitch P, Lonjaret L, Fourcade O, Geeraerts T. Apnea test for brain death determination in a patient on extracorporeal membrane oxygenation. *Neurocrit Care* 2013;19:215-7.
 59. Gillson N, Weisleder P, Ream MA. A brain death dilemma: apnea testing while on high-frequency oscillatory ventilation. *Pediatrics* 2015;135:e5-6.
 60. Solek-Pastuszka J, Sawicki M, Iwanczuk W, Kojder K, Saucha W, Czajkowski Z, et al. Apnea testing using the oxygen insufflation method for diagnosis of brain death may compromise pulmonary function. *J Crit Care* 2018;44:175-8.

Bilaga 1 Sökstrategier

Medline via OvidSP 17 June 2019

Title: Total brain infarction – neurologic examination, apnea test

Search terms	Items found
Population: Total brain infarction	
1. exp Brain Death/	8276
2. (braindea* or "brain dea*" or "brainstem dea*" or "brain stem dea*" or "total brain infarction" or "cerebral death" or "coma depasse" or "irreversible coma" or "neurologic death").ab,kf,kw,ti.	8192
3. (("irreversible loss" or "total loss" or lack or cessat* or absen*) adj3 ("brain function" or "brain activity" or "brain circulation" or "cerebral activity" or "cerebral circulation" or "intracranial circulation" or "cerebral activity" or "intracranial activity").ab,kf,kw,ti.	160
4. ((cerebral* or brain) ADJ2 arrest*).ab,kf,kw,ti.	619
5. ((complete or total or irreversib*) adj2 cessation adj3 (brain* or cerebral or intracranial)).ab,kf,kw,ti.	47
6. 1-5 (OR)	12060
Index test: Brain death determination- neurologic examination, apnea test	
7. exp Brain Death/di [Diagnosis] or exp Brain Death/bl [Blood] or diagnostic techniques, neurological/ or physical examination/ or exp neurologic examination/ or Apnea/bl, di [Blood, Diagnosis] or Oxygen/bl [Blood] or exp Blood Gas Analysis/ or Carbon Dioxide/ bl [Blood] OR exp Respiration/ OR Capnography/ or "work of breathing"/	389888
8. ((neurolog* or clinic*) adj3 (criteria* or examinat* or diagnos* or test* or determin* or evaluat* or confirm*)).ab,kf,kw,ti.	480447
9. (brain* adj2 dea* adj2 (criteria* or examinat* or diagnos* or test* or determin* or evaluat* or confirm* or declar*)).ab,kf,kw,ti.	2040
10. ((apn?ea or apn?eic) adj10 (test* or threshold* or durat* or persist* or absolut*)).ab,kf,kw,ti.	3597
11. ((direct or "brain function*") adj3 criteria).ab,kf,kw,ti.	272
12. (Paco2 or PCO2 or "blood gas analy*").ab,kf,kw,ti.	25287
13. 7-12 (OR)	865433
Limits: Human studies	
14. exp Animals/ not exp Humans/	4591888
Combined sets	
15. (6 AND 13) NOT 14	3546
The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.; .ab. = Abstract; .ab.ti. = Abstract or title; .af. = All fields; Exp = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy; .sh. = Term from the Medline controlled vocabulary; .ti. = Title; / = Term from the Medline controlled vocabulary, but	

does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy; * = Focus (if found in front of a MeSH-term); * or \$ = Truncation (if found at the end of a free text term); .mp = text, heading word, subject area node, title

Embase via Elsevier 17 June 2019

Title: Total brain infarction – neurologic examination, apnea test

Search terms	Items found
Population: Total brain infarction	
1. 'brain death'/exp	14,031
2. ((braindea* or brain dea** or "brainstem dea** or "brain stem dea**"):ab,kw,ti,cl,de,lnk) OR 'total brain infarction':ab,kw,ti,cl,de,lnk OR 'cerebral death':ab,kw,ti,cl,de,lnk OR 'coma depasse':ab,kw,ti,cl,de,lnk OR 'irreversible coma':ab,kw,ti,cl,de,lnk OR 'neurologic death':ab,kw,ti,cl,de,lnk	17,289
3. (('irreversible loss' OR 'total loss' OR lack OR cessat* OR absen*) NEAR/4 ('brain function' OR 'brain activity' OR 'brain circulation' OR 'cerebral activity' OR 'cerebral circulation' OR 'intracranial circulation')):ab,kw,ti,de,lnk	283
4. ((cerebral* OR brain) NEAR/2 arrest*):ab,kw,ti,de,lnk	1,526
5. ((complete OR total OR irreversib*) NEAR/2 cessation NEAR/3 (brain* OR cerebral OR intracranial)):ab,kw,ti,de,lnk	71
6. 1-5 (OR)	18,684
Index test: Brain death determination- neurologic examination, apnea test	
7. 'brain death'/dm_di OR 'neurologic examination'/de OR 'physical examination'/de OR 'clinical examination'/exp OR 'apnea'/dm_di OR 'blood gas analysis'/exp OR 'breathing'/exp	564,700
8. ((neurolog* OR clinic*) NEAR/3 (criteria* OR examinat* OR diagnos* OR test* OR determin* OR evaluat* OR confirm*)):ab,ti,lnk,de,cl	1,216,084
9. (brain* NEAR/2 dea* NEAR/2 (criteria* OR examinat* OR diagnos* OR test* OR determin* OR evaluat* OR confirm* OR declar*)):ab,ti,lnk,de,cl	3,394
10. ((apn?ea OR apn?eic) NEAR/10 (test* OR threshold* OR durat* OR persist* OR absolut*)):ab,ti,lnk,de,cl	875
11. ((direct OR 'brain function*') NEAR/3 criteria):ab,ti,lnk,de,cl	415
12. paco2:ab,ti,lnk,de,cl OR pco2:ab,ti,lnk,de,cl OR 'blood gas analy*':ab,ti,lnk,de,cl	32,702
13. 7-12 (OR)	1,599,560
Limits: human studies	
14. 'animal'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	5,261,890
Combined sets	
15. (6 AND 13) NOT 14	4,790

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.; /de = Term from the Emtree controlled vocabulary; /exp = Includes terms found below this term in the Emtree hierarchy; /mj = Major Topic; :ab = Abstract; :au = Author; :ti = Article Title; :ti:ab = Title or abstract; * = Truncation; ** = Citation Marks; searches for an exact phrase

Search terms	Items found
Population: Total brain infarction	
1. (TITLE-ABS-KEY ("brain dea*" OR "braindea*" OR "brain stem dea*" OR "brainstem dea*" OR "cerebral death" OR "irreversible coma" OR "coma depasse" OR "total brain infarction" OR "irreversible loss of brain function" OR "lack of cerebral circulation") OR TITLE-ABS-KEY ("cessation of cerebral circulation" OR "lack of intracranial circulation" OR "cessation of intracranial circulation" OR "absence of cerebral circulation" OR "absence of intracranial circulation") OR TITLE-ABS-KEY ("absence of cerebral circulation" OR "absence of intracranial circulation" OR "neurologic death"))	15,205
2. TITLE-ABS-KEY ("cerebral arrest" OR "brain arrest")	20
3. TITLE-ABS-KEY ((("irreversible loss" OR "total loss" OR lack OR cessation OR absen*) W/3 ("brain function" OR "brain activity" OR "brain circulation" OR "cerebral activity" OR "cerebral circulation" OR "intracranial circulation")))	292
4. (TITLE-ABS-KEY ("complete circulatory cessation" W/1 (brain* OR cerebral OR intracranial)) OR TITLE-ABS-KEY ("total circulatory cessation" W/1 (brain* OR cerebral OR intracranial)) OR TITLE-ABS-KEY ("irreversible circulatory cessation" W/1 (brain* OR cerebral OR intracranial)))	0
5. 1-4 (OR)	15,340
Index test: Brain death determination- neurologic examination, apnea test	
6. TITLE-ABS-KEY (((neurolog* OR clinic*) W/3 (criteria* OR examinat* OR diagnos* OR test* OR determin* OR evaluat* OR confirm*)))	892,828
7. TITLE-ABS-KEY (((brain* W/2 dea* OR braindea*) W/2 (criteria* OR examinat* OR diagnos* OR test* OR determin* OR evaluat* OR confirm* OR declar*)))	2,735
8. TITLE-ABS-KEY (((apnea OR apnoea OR apneic OR apnoeic) W/10 (test* OR threshold* OR durat* OR persist* OR absolut*)))	4,615
9. TITLE-ABS-KEY ("direct criteria" OR "brain function criteria")	112
10. TITLE-ABS-KEY ((paco2 OR pco2 OR "blood gas analy*"))	53,024
11. 6-10 (OR)	949,371
Limits: human studies	
12. (KEY (animal*) AND NOT KEY (human*))	4,834,961
Combined sets	
13. (5 AND 11) NOT 12	3478
The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.; TITLE-ABS-KEY = Title or abstract or keywords; ALL = All fields; PRE/n = "precedes by". The first term in the search must precede the second by a specified number of terms (n).; W/n = "within". The terms in the search must be within a specified number of terms (n) in any order.; * = Truncation; " " = Citation Marks; searches for an exact phrase; LIMIT-TO (SRCTYPE , "j" = Limit to source type journal; LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar" = Limit to document type article; LIMIT-TO (DOCTYPE , "re" = Limit to document type review	

Bilaga 2 Granskningsmallar

Checklista för granskning av studier av metoder för syresättning vid apnétest

Denna checklista är avsedd som stöd för att bedöma risken för bias. Gör först en individuell bedömning och därefter en gemensam bedömning. Utfallsmåtten ska vara relaterade till risker och komplikationer.

Artikelns författare:

År:

Studiedesign:

Riskområde Selektion

- Vilken är patientgruppen?
- Hur har patienterna valts ut? (Konsekutivt, alla etcetera)
- Har samtliga relevanta patienter inkluderats? (ja/nej/oklart)
- Finns det en allvarlig risk för att selektion av patienter leder till att utfallet påverkas? (specificera om det finns risk för över- eller underskattning) (ja/nej/oklart)

Riskområde Klassificering av tillståndet

- Användes en rimlig kontrollgrupp? (ja/nej samt beskriv vilken)
- Finns det en allvarlig risk för att utfallet påverkades av valet av kontrollgrupp? (ja/nej)
- Om studien undersökte andel avbrott, fanns det kriterier på när testet skulle avbrytas?
- Finns det en allvarlig risk för att frekvensen avbrott över- eller underskattas på grund av hur beslut om avbrott fattades? (ja/nej/oklart)

Riskområde Avvikelser från planerad intervention (endast för kontrollerade studier)

- Finns det en allvarlig risk för att läkarens kännedom om metod för syresättning påverkade bedömningen av det studerade utfallet? (ja/nej/oklart)

Sammanfattande bedömning av risk för bias

Sammantaget, hur stor är risken för att utfallet påverkats av brister i design och genomförande av studien? Välj ett alternativ och motivera det.

- Låg risk
- Måttlig risk
- Hög risk

Checklista för granskning av studier av apnétestets säkerhet i samband med diagnostik av total hjärninfarkt

Artikelns författare:

År:

Studiedesign:

Riskområde Confounding

- Förbereddes patienterna på ett ändamålsenligt sätt?
- Finns det en allvarlig risk för att otillräckliga förberedelser leder till att frekvensen avbrott överskattades? (ja/nej)

Riskområde Selektion

- Vilken är patientgruppen?
- Hur har patienterna valts ut?
- Har samtliga relevanta patienter inkluderats? (ja/nej/oklart)
- Finns det en allvarlig risk för att selektion av patienter leder till att frekvensen avbrott blir över- eller underskattad? (specificera om det finns risk för över- eller underskattning) (ja/nej/oklart)

Riskområde Klassificering av tillståndet

- Hade studien några kriterier för när ett apnétest skulle avbrytas?
- Finns det en allvarlig risk för att frekvensen avbrott över- eller underskattas på grund av hur beslut om avbrott fattades? (ja/nej/oklart)

Riskområde Avvikelse från planerad intervention (endast för kontrollerade studier)

- Finns det en allvarlig risk för att läkarens kännedom om metod för syresättning påverkade bedömningen av när apnétestet måste avbrytas? (ja/nej/oklart)

Riskområde Mätning av utfallet

- Hur gick datainsamlingen till?
- Finns det en allvarlig risk för att frekvensen avbrott underskattas på grund av ofullständiga eller svårtolkade data (dvs hur mycket kan man t ex lita på att journalanteckningar är kompletta i en retrospektiv studie)? (ja/nej/oklart)

Sammanfattande bedömning av risk för bias

Sammantaget, hur stor är risken för att frekvensen avbrott är över- eller underskattad? Välj ett alternativ och motivera det.

- Låg risk
- Måttlig risk
- Hög risk (studien kommer inte att ingå i det vetenskapliga underlaget, ”exkluderas”, men kan användas i en sensitivitetsanalys)

Bilaga 3 Exkluderade studier

Exkluderade studier

Referens	Orsak till exkludering
Ammar A, Awada A, al-Luwami I. Reversibility of severe brain stem dysfunction in children. <i>Acta Neurochir (Wien)</i> 1993;124:86-91.	Annan fråga
Ashwal S, Schneider S. Brain death in children: Part I. <i>Pediatr Neurol</i> 1987;3:5-11.	Annan fråga
Ashwal S, Schneider S. Brain death in children: Part II. <i>Pediatr Neurol</i> 1987;3:69-77.	Annan fråga
Ashwal S, Serna-Fonseca T. Brain death in infants and children. <i>Crit Care Nurse</i> 2006;26:117-24, 126-8.	Annan fråga
Banasiak KJ, Lister G. Brain death in children. <i>Curr Opin Pediatr</i> 2003;15:288-93.	Annan fråga
Bar-Joseph G, Bar-Lavie Y, Zonis Z. Tension pneumothorax during apnea testing for the determination of brain death. <i>Anesthesiology</i> 1998;89:1250-1.	Fallbeskrivning
Beltramello A, Ricciardi GK, Pizzini FB, Piovan E. Updates in the determination of brain death. <i>Neuroradiol</i> 2010;23:145-50.	Annan fråga
Bonetto G, Taffarel P, Gamerman M, Jorro Baron F, Gavina C, Flores L, et al. Brain death and organ donation in Argentine pediatric intensive care units. A multicenter study. <i>Arch Argent Pediatr</i> 2018;116:e54-e60.	Annan fråga
Brandstetter RD, Choi MY, Mallepalli VN, Klass S. An unusual cause of pulmonary barotrauma during apneic oxygenation testing. <i>Heart Lung</i> 1994;23:88-9.	Fallbeskrivning
Brilli RJ, Bigos D. Altered apnea threshold in a child with suspected brain death. <i>J Child Neurol</i> 1995;10:245-6.	Fallbeskrivning
Brilli RJ, Bigos D. Apnea threshold and pediatric brain death. <i>Crit Care Med</i> 2000;28:1257.	Publikationsform
Burns JD, Russell JA. Tension pneumothorax complicating apnea testing during brain death evaluation. <i>J Clin Neurosci</i> 2008;15:580-2.	Fallbeskrivning
Cacciatori A, Godino M, Mizraji R. Utility of Transcranial Doppler in the Coordination of Transplants: 10 Years of Experience. <i>Transplant Proc</i> 2018;50:408-11.	Annan fråga
Carneiro BV, Garcia GH, Isensee LP, Besen B. Optimization of conditions for apnea testing in a hypoxemic brain dead patient. <i>Rev Bras Ter Intensiva</i> 2019;31:106-10.	Fallbeskrivning
Chasse M, Glen P, Doyle MA, McIntyre L, English SW, Knoll G, et al. Ancillary testing for diagnosis of brain death: a protocol for a systematic review and meta-analysis. <i>Syst Rev</i> 2013;2:100.	Publikationsform

Colreavy F. Brain death diagnosis in 2018. <i>Ir J Med Sci</i> 2019;188:711-2.	Publikationsform
Combes JC, Nicolas F, Lenfant F, Cros N, Athis PD, Freysz M. Haemodynamic changes during the apnoea test in patients with brain death. <i>Ann Fr Anesth Reanim</i> 1996;15:1173-7.	Annan fråga
Crain N. Pediatric brain death. <i>Pediatr Rev</i> 2002;23:222-3; discussion 222-3.	Annan fråga
Denny JT, Burr A, Tse J, Denny JE, Chyu D, Cohen S, et al. A new technique for avoiding barotrauma-induced complications in apnea testing for brain death. <i>J Clin Neurosci</i> 2015;22:1021-4.	Annan fråga
Dosemeci L, Dora B, Yilmaz M, Cengiz M, Balkan S, Ramazanoglu A. Utility of transcranial doppler ultrasonography for confirmatory diagnosis of brain death: two sides of the coin. <i>Transplantation</i> 2004;77:71-5.	Annan fråga
Fackler JC, Troncoco JC, Gioia FR. Age-specific characteristics of brain death in children. <i>Am J Dis Child</i> 1988;142:999-1003.	Annan fråga
Flowers WM, Jr., Patel BR. Accuracy of clinical evaluation in the determination of brain death. <i>South Med J</i> 2000;93:203-6.	Annan fråga
Ghoshal S, Greer DM. Why is diagnosing brain death so confusing? <i>Curr Opin Crit Care</i> 2015;21:107-12.	Annan fråga
Gillson N, Weisleder P, Ream MA. A brain death dilemma: apnea testing while on high-frequency oscillatory ventilation. <i>Pediatrics</i> 2015;135:e5-6.	Fallbeskrivning
Goh AY, Mok Q. Clinical course and determination of brainstem death in a children's hospital. <i>Acta Paediatr</i> 2004;93:47-52.	Annan fråga
Gonzalez-Gomez JM, Morales Martinez A, Camacho Alonso JM, Milano Manso G. [Apnea test in brain death. Is it safe to perform with CPAP using conventional respirators?]. <i>Med Intensiva</i> 2016;40:60-1.	Språk
Goswami S, Evans A, Das B, Prager K, Sladen RN, Wagener G. Determination of brain death by apnea test adapted to extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. <i>J Cardiothorac Vasc Anesth</i> 2013;27:312-4.	Fallbeskrivning
Gotay-Cruz F, Fernandez-Sein A. Pediatric experience with brain death determination. <i>P R Health Sci J</i> 2002;21:11-5.	Annan fråga
Gunduz R, Sahin S, Uysal Yazici M, Ayar G, Yakut H, Oden Akman A, et al. Brain death and organ donation of children. <i>Arch Dis Child</i> 2014;99:A339-A340.	Publikationsform
Hansen HC, Gunther U. [New guidelines for the diagnosis of irreversible loss of brain function : Concept and limitations, organizational demands, and implementation]. <i>Med Klin Intensivmed Notfmed</i> 2019;114:114-21.	Annan fråga
Henry NR, Marshall SG. Apnea testing: the effects of insufflation catheter size and flow on pressure and volume in a test lung. <i>Respiratory Care</i> 2014;59:406-10.	Fel population (in vitro)
Hoskote SS, Fugate JE, Wijdicks EF. Performance of an apnea test for brain death determination in a patient receiving venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. <i>J Cardiothorac Vasc Anesth</i> 2014;28:1027-9.	Fallbeskrivning
Jarrah RJ, Ajizian SJ, Agarwal S, Copus SC, Nakagawa TA. Developing a standard method for apnea testing in the determination of brain death for	Fallbeskrivning

patients on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: a pediatric case series. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15:e38-43.

Joffe AR, Anton NR, Duff JP. The apnea test: rationale, confounders, and criticism. <i>J Child Neurol</i> 2010;25:1435-43.	Gammal översikt
Joffe AR, Kolski H, Duff J, deCaen AR. A 10-month-old infant with reversible findings of brain death. <i>Pediatric Neurology</i> 2009;41:378-82.	Fallbeskrivning
Joffe AR, Shemie SD, Farrell C, Hutchison J, McCarthy-Tamblyn L. Brain death in Canadian PICUs: demographics, timing, and irreversibility. <i>Pediatr Crit Care Med</i> 2013;14:1-9.	Annan fråga
Kawamoto M, Sera A, Kaneko K, Yuge O, Ohtani M. Parasympathetic activity in brain death: effect of apnea on heart rate variability. <i>Acta Anaesthesiol Scand</i> 1998;42:47-51.	Annan fråga
Lacroix G, d'Aranda E, Cotte J, Esnault P, Romanat PE, Goutorbe P. Recruitment maneuver after apnea test or continuous positive airway pressure apnea test? <i>Crit Care</i> 2012;16:445.	Publikationsform
Lang CJ. Apnea testing by artificial CO2 augmentation. <i>Neurology</i> 1995;45:966-9.	Annan metod
Lang CJ. Blood pressure and heart rate changes during apnoea testing with or without CO2 insufflation. <i>Intensive Care Med</i> 1997;23:903-7.	Annan metod
Lang CJ, Heckmann JG. How should testing for apnea be performed in diagnosing brain death? <i>Adv Exp Med Biol</i> 2004;550:169-74.	Gammal översikt
Lang CJ, Heckmann JG. Apnea testing for the diagnosis of brain death. <i>Acta Neurol Scand</i> 2005;112:358-69.	Gammal översikt
Lewis A, Adams N, Chopra A, Kirschen MP. Use of Ancillary Tests When Determining Brain Death in Pediatric Patients in the United States. <i>J Child Neurol</i> 2017;32:975-80.	Annan fråga
Lie SA, Hwang NC. Challenges of Brain Death and Apnea Testing in Adult Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation-A Review. <i>J Cardiothorac Vasc Anesth</i> 2019;17:17.	Översikt
Ma PL, Yang MS, Li Q, Ou H, Peng Y, Su JW, et al. [Study on safety of apnea test in clinical determination of brain death]. <i>Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue</i> 2006;18:260-3.	Språk
Machado C, Perez J, Scherle C, Areu A, Pando A. Brain death diagnosis and apnea test safety. <i>Ann Indian Acad Neurol</i> 2009;12:197-200.	Gammal översikt
Marks SJ, Zisfein J. Apneic oxygenation in apnea tests for brain death. A controlled trial. <i>Arch Neurol</i> 1990;47:1066-8.	Fel metod, använder högre pCO2
Martin SD, Porter MB. Performing the Brain Death Examination and the Declaration of Pediatric Brain Death. <i>J Pediatr Intensive Care</i> 2017;6:229-33.	Annan fråga
Mathur M, Ashwal S. Pediatric brain death determination. <i>Seminars in Neurology</i> 2015;35:116-24.	Annan fråga
Mathur M, Petersen L, Stadtler M, Rose C, Ejike JC, Petersen F, et al. Variability in pediatric brain death determination and documentation in southern California. <i>Pediatrics</i> 2008;121:988-93.	Annan fråga

Mayordomo-Colunga J, Rey C, Medina A, Concha A. Iatrogenic tension pneumothorax in children: two case reports. <i>Journal of Medical Case Reports</i> [Electronic Resource] 2009;3:7390.	Fallbeskrivning
McNamara MJ, Hardman JG. Hypoxaemia during open-airway apnoea: a computational modelling analysis. <i>Anaesthesia</i> 2005;60:741-6.	Annan fråga
Monterrubio-Villar J, Cordoba-Lopez A. Barotrauma during apnoea testing for brain death determination in a five-year-old boy. <i>Anaesthesia & Intensive Care</i> 2008;36:462-3.	Fallbeskrivning
Mullen JE. Pediatric brain death: updated guidelines. <i>AACN Advanced Critical Care</i> 2013;24:33-7.	Annan fråga
Muralidharan R, Mateen FJ, Shinohara RT, Schears GJ, Wijdicks EF. The challenges with brain death determination in adult patients on extracorporeal membrane oxygenation. <i>Neurocritical Care</i> 2011;14:423-6.	Annan fråga
Nakagawa TA, Ashwal S, Mathur M, Mysore M, Committee For Determination Of Brain Death In Infants C. Guidelines for the determination of brain death in infants and children: an update of the 1987 task force recommendations-executive summary. <i>Annals of Neurology</i> 2012;71:573-85.	Riktlinjer
Nakagawa TA, Ashwal S, Mathur M, Mysore M, Society of Critical Care Medicine SoCC, Section on Neurology of American Academy of P, et al. Clinical report-Guidelines for the determination of brain death in infants and children: an update of the 1987 task force recommendations. <i>Pediatrics</i> 2011;128:e720-40.	Dubbelpublikation
Olguner C, Koca U, Akan M, Karci A, Elar Z. The safe limits of mechanical factors in the apnea testing for the diagnosis of brain death. <i>Tohoku Journal of Experimental Medicine</i> 2007;211:115-20.	Fel population (in vitro)
Ropper AH, Kennedy SK, Russell L. Apnea testing in the diagnosis of brain death. Clinical and physiological observations. <i>Journal of Neurosurgery</i> 1981;55:942-6.	Annan metod, högre gränser för pO ₂ används idag
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. <i>Childs Nervous System</i> 2000;16:40-5; discussion 46.	Annan fråga
Saposnik G, Rizzo G, Deluca JL. Pneumothorax and pneumoperitoneum during the apnea test: how safe is this procedure? <i>Arquivos de Neuro-Psiquiatria</i> 2000;58:905-8.	Fallbeskrivning
Scott JB, Gentile MA, Bennett SN, Couture M, MacIntyre NR. Apnea testing during brain death assessment: a review of clinical practice and published literature. <i>Respiratory Care</i> 2013;58:532-8.	Översikt
Shah V, Lazaridis C. Apnea testing on extracorporeal membrane oxygenation: Case report and literature review. <i>J Crit Care</i> 2015;30:784-6.	Fallbeskrivning
Shewmon DA. False-Positive Diagnosis of Brain Death Following the Pediatric Guidelines: Case Report and Discussion. <i>J Child Neurol</i> 2017;32:1104-17.	Fallbeskrivning
Shrestha GS, Shrestha PS, Acharya SP, Sedain G, Bhandari S, Aryal D, et al. Apnea testing with continuous positive airway pressure for the	Annan metod

diagnosis of brain death in a patient with poor baseline oxygenation status. *Indian J Crit Care Med* 2014;18:331-3.

Smilevitch P, Lonjaret L, Fourcade O, Geeraerts T. Apnea test for brain death determination in a patient on extracorporeal membrane oxygenation. <i>Neurocrit Care</i> 2013;19:215-7.	Fallbeskrivning
Solek-Pastuszka J, Saucha W, Iwanczuk W, Bohatyrewicz R. Evolution of apnoea test in brain death diagnostics. <i>Anestezjol Intens Ter</i> 2015;47:363-7.	Översikt
Solek-Pastuszka J, Sawicki M, Iwanczuk W, Kojder K, Saucha W, Czajkowski Z, et al. Apnea testing using the oxygen insufflation method for diagnosis of brain death may compromise pulmonary function. <i>J Crit Care</i> 2018;44:175-8.	Interimsrapport
Sosa T, Berrens Z, Conway S, Stalets EL. Apnea Threshold in Pediatric Brain Death: A Case with Variable Results Across Serial Examinations. <i>J Pediatr Intensive Care</i> 2019;8:108-12.	Fallbeskrivning
Spinello IM. Brain Death Determination. <i>J Intensive Care Med</i> 2015;30:326-37.	Annan fråga
Telleria-Diaz A. [Apnea testing to establish death based on brain criteria]. <i>Rev Neurol</i> 1998;27:108-10.	Språk
They G, Rosman J, Julien G, Chaix F, Mateu P. Brain death: Bilateral pneumothorax and pneumoperitoneum after an apnoea test. <i>Anaesth Crit Care Pain Med</i> 2019;38:89-90.	Publikationsformat
Tibballs J. A critique of the apneic oxygenation test for the diagnosis of "brain death". <i>Pediatr Crit Care Med</i> 2010;11:475-8.	Översikt
Tsai WH, Lee WT, Hung KL. Determination of brain death in children - A medical center experience. <i>Acta Paediatr Taiwan</i> 2005;46:132-7+182.	Annan metod
Vardis R, Pollack MM. Increased apnea threshold in a pediatric patient with suspected brain death. <i>Crit Care Med</i> 1998;26:1917-9.	Fallbeskrivning
Winter S, Groesdonk HV, Beiderlinden M. [Apnea test for assessment of brain death under extracorporeal life support]. <i>Med Klin Intensivmed Notfmed</i> 2019;114:15-20.	Riktlinjer

Risk för bias

Författare	Avbrott				
	Confounding	Selektion	Klassificering	Mätning	Totalt
Ashwal 1993	Låg	Låg	Låg	Låg	Måttlig
Belsh 1986	Oklar	Oklar	Låg	Oklar	Låg
Benzel 1992	Låg	Oklar	Låg	Oklar	Låg-måttlig
Benzel 1989	Låg	Oklar	Låg	Oklar	Låg-måttlig
Blanot 2016	Oklar	Oklar	Oklar	Låg	Låg-måttlig
Chantorojanasiri 1993	Oklar	Oklar	Låg	Oklar	Låg-måttlig
Daneshmand 2019	Oklar	Oklar	Oklar	Låg	Låg
Datar 2014	Oklar	Oklar	Oklar	Låg	Måttlig
Ebata 1991	Oklar	Låg	Låg	Oklar	Låg
Fathi	Låg	Låg	Låg	Oklar	Måttlig
Giani 2016	Oklar	Oklar	Låg	Oklar	Låg
Goudreau	Hög	Oklar	Låg	Låg	Måttlig
Harrar 2019	Oklar	Oklar	Låg	Oklar	Låg
Hubbard 2016	Låg	Oklar	Låg	Låg	Måttlig
Jeret 1994	Oklar	Oklar	Låg	Låg	Måttlig
Kramer 2017	Oklar	Oklar	Låg	Oklar	Låg
Levesque 2006	Oklar	Oklar	Oklar	Oklar	Måttlig
Melano	Hög	Låg	Låg	Låg	Måttlig
Paret 1995	Hög	Oklar	Oklar	Oklar	Måttlig
Park 2019	Oklar	Oklar	Låg	Oklar	Låg-måttlig
Roth 2015	Oklar	Låg	Oklar	Oklar	Låg
Salih 2019	Oklar	Låg	Låg	Låg	Låg
Saposnik 2004	Oklar	Oklar	Låg	Låg	Måttlig
Solek-Pastuszka 2019	Oklar	Låg	Oklar	Låg	Måttlig
Wijdicks 2008 samt Yee 2010	Oklar	Oklar	Oklar	Låg	Måttlig
Wu 2008	Oklar	Oklar	Hög	Låg	Måttlig

Bilaga 4 Praktiska synpunkter

Välja rätt patient

Apnétest är en av hörnstenarna i hjärndödsdiagnostiken och testet används rutinmässigt på såväl vuxna som barn, men variationen är stor i hur ofta apnétest används i hjärndödsdiagnostik av barn. I olika sammanställningar varierar användandet mellan 50 procent och drygt 80 procent [1] [2] [3] [4]. Den stora variationen i hur ofta apnétest används på barn kan till viss del bero på osäkerhet i hur testet ska användas och tolkas, varför tydliga riktlinjer och instruktioner behövs. De nuvarande internationella riktlinjerna för hjärndödsdiagnostik från år 2011 är i många avseenden tydliga men lättillgängliga nationella beskrivningar och vägledningar över själva genomförandet kan behövas som komplement [5].

Även om apnétest är en viktig del i hjärndödsdiagnostiken så finns undantag och begränsningar som måste beaktas. En förutsättning för att påbörja ett apnétest är att kraven för hjärndödsdiagnostik är uppfyllda, det vill säga att den neurologiska undersökningen tyder på att patienten är i koma av känd och icke-reversibel orsak [5] [6]. Inte heller ska apnétest eller hjärndödsdiagnostik göras för nära inpå hjärt-lungräddning eller akut hjärnskada eftersom det försvårar tolkningen av den neurologiska undersökningen. I sådana fall bör man vänta minst 24–48 timmar efter skadan innan hjärndödsdiagnostik påbörjas [5]. Patientens tillstånd ska också vara sådant att cirkulation, blodtryck, syresättning, koldioxidnivå och metabolism går att stabilisera innan testet påbörjas, i annat fall ska annan metod än apnétest väljas.

Utöver dessa allmänna förutsättningar finns vissa grupper av patienter där apnétest inte kan eller bör användas. Apnétest kan i dagsläget inte användas i hjärndödsdiagnostik av prematurfödda barn eftersom kunskapsläget är osäkert om hur deras andning regleras, ifall preoxygeneringen påverkar andningsdriven negativt och vilken tröskelnivå på pCO₂ som skulle indikera positiv test. Testet kan inte heller användas vid lungsjukdom eller annan sjukdom som medför kroniskt förhöjt PCO₂ eftersom andningsdriven hos dessa patienter inte säkert styrs av koldioxidnivån och då båda de diagnostiska kraven på apnétest inte kan värderas (att pCO₂ stiger över 8 kPa och mer än 2,7 kPa). Vid cyanotiska hjärtfel och intrapulmonella shuntar med kronisk hypoxi bör apnétest inte göras eftersom syresättningen inte kan garanteras, vilket ökar risken för allvarliga komplikationer. Inte heller bör apnétest användas vid hjärnstamsskada eftersom kompression av hjärnstammen kan innebära hämning av hjärnstamsfunktioner, vilket innebär att hjärnstamsreflexer och andningsreglering inte kan bedömas.

Hjärndödsdiagnostik, inklusive apnétest, gjord på en patient med hjärnstamspåverkan kan således bli falskt positiv, det vill säga att patienten felaktigt klassificeras som hjärndöd.

Förberedelser och genomförande

Som ovan nämnts är det viktigt att patienten stabiliseras innan man startar ett apnétest. Det innebär att kroppstemperaturen ska vara över 35 grader, att patienten är väl syresatt, att blodtryck är normalt eller nära normalt för åldern, att pH och pCO₂ normaliserats, och att inga metabola störningar förvärrar tolkningen. Ett annat problem som måste beaktas är sömnmedel, smärtstillande mediciner och andra läkemedel som kan påverka andningen. Eventuell kvarstående effekt av muskelrelaxerande läkemedel kan mätas med perifer så kallad train-of-four stimulering (muskelstimulering). Läkemedel som kan påverka andningen bör inför ett apnétest justeras till doser eller serumkoncentrationer som man erfarenhetsmässigt vet inte påverkar andningen till den grad att det försvårar tolkningen av apnétestet. Vid osäkerhet bör läkemedlen tillfälligt seponeras motsvarande fem halveringstider innan apnétestet påbörjas.

Vikten av god preoxygenering och god syresättning under apnétestet har visats i ett flertal studier, där dålig syresättning ofta är en orsak till att apnétestet får avbrytas i förtid [4] [7] [8] [9] [10] [11]. Effekten blir än tydligare hos patienter med samtidig lungskada eller lungsjukdom. I en subanalys av patienterna i Wijdick och medarbetares studie från år 2008 [10] fann man att apnétestet oftare fick avbrytas hos patienter med försämrat gasutbyte i lungorna (störd ventilation/perfusionskvot, höger-vänstershunt) [12].

Syresättning i samband med apnétest innefattar två steg: dels ”preoxygenering” med 100 procent syrgas under 5–10 minuter innan apnétesten startar och sedan fortsatt syrgastillförsel under själva apnétestet. Den första delen, det vill säga ”preoxygenering”, innebär som regel inte några problem såvida inte patienten har lungsjukdom, lungskada eller hjärtsjukdom som påverkar syresättningen. Det är istället den andra delen, den fortsatta syresättning under själva apnétestet som varit problematisk. Den dominerande metoden för syresättning under själva apnétestet har varit att tillföra syrgas via en kateter som förts ner genom endotrakealtuben efter att ventilatorn kopplats ifrån. Metod har dock varit behäftad med problem, framför allt risk för pneumothorax [13] [14] [15] [16] [17]. Mekanismerna har dels varit att kateterspetsen hamnat nedanför endotrakealtubens mynning och mekaniskt skadat luftvägarna, eller att katetern varit för grov i förhållande till syrgasflödet och endotrakealtubens innerdiameter vilket givit ett auto-PEEP med risk för övertryckspneumothorax. Risken för auto-PEEP kan dock minska om syrgaskateterns ytterdiameter inte är för grov i förhållande till syrgasflöde och endotrakealtubens innerdiameter. Används

syrgasflöden på 6 l/minut kan kvoten 0,7 (syrgaskateterns ytterdiameter/endotrakealtubens innerdiameter) vara tillräcklig. Används högre flöden kan kvoten behöva minska till 0,5 [18] [19] men då riskerar man att få en kraftig jetstråle som kan ge pneumothorax.

För att komma förbi problemet med auto-PEEP vid syrgastillförsel via kateter har olika system med kontrollerad PEEP provats. Ett har varit att använda CPAP-funktion på ventilatorn, ett annat att via ett T-stycke på endotrakealtuben ansluta en AMBU-blåsa med PEEP-ventil. Även om det inte specifikt undersökts verkar dessa system säkrare såtillvida att vi inte hittat någon rapport om pneumothorax när de använts. I subgruppsanalyser verkar de också ha vissa syresättningsfördelar jämfört med katetermetoden, särskilt när man använt apnétest på patienter med övervikt och på patienter som genomgår hjärndödsdiagnostik på grund av hängning [20].

På senare år har också metoder för apnétest i samband med ECMO-behandling utvecklats vilket betyder att även i dessa situationer kan apnétest utföras på ett säkert sätt.

Blodtryck, syresättning och pCO₂ bör kontrolleras fortlöpande under apnétestet så att komplikationer förhindras och så att apnétestet inte pågår längre än nödvändigt, det vill säga att man avbryter när de två tröskelvärdena för pCO₂ uppnåts.

Även om patienten är väl förberedd och apnétestet genomförs på ett adekvat sätt kan problem uppstå och testet behöva avbrytas. Utöver uppenbara komplikationer som skäl för att avbryta pågående apnétest rekommenderas ofta att testet avbryts ifall systoliskt blodtryck inte går att bibehålla ≥ 90 mmHg (vuxna och barn ≥ 10 år, yngre barn – se UpToDate för definition av hypotension [21]), eller om syresättningen sjunker < 85 procent under minst 30 sekunder [22]. Apnétestet ska också avbrytas om pCO₂ inte stiger över 8 kPa (60 mmHg).

Tolkning

Ett apnétest anses som positivt om inga andningsrörelser ses då pCO₂ stigit till minst 8 kPa (60 mmHg) och ökat med minst 2,7 kPa (20 mmHg). Dessa tröskelvärden är framför allt baserade på studier av vuxna, men också på små studier på barn. Det finns dock fallrapporter [23] [24] [25] [26] där man ifrågasätter om dessa tröskelvärden också ska gälla för de yngsta barnen.

Några av fallbeskrivningarna är av äldre datum, det vill säga innan nuvarande riktlinjer från American Academy of Neurology (AAN) publicerades år 2011 vilka kräver att två apnétester görs med vissa tidsintervall beroende på patientens ålder, och att de båda ska vara positiva. Det gör att det blir svårt att värdera betydelsen av de beskrivna fallen eftersom endast ett apnétest gjordes i fallet beskrivet av Brill och medarbetare [23], att en av de två apnésterna i fallet beskrivet av Vardis och medarbetare [26] aldrig skulle påbörjats då basalt pCO₂ var över 8 kPa, och då endast en av två apnésterna var positiva i fallet beskrivet av Joffe och medarbetare [24]. I fallet beskrivet av Sosa och medarbetare gjordes däremot tre apnétester där en var positiv och två negativa [25]. Det är framför allt hur man ska tolka det första "negativa" testet som är problematiskt. Den tio månader gamla pojken började andas efter sex minuter. Hans pCO₂ hade då stigit med 4,4 kPa till 10,3 kPa, och frågan är hur man skulle bedömt apnétestet om man tagit en tidigare blodgas då pCO₂ precis passerat 8 kPa?

I vår granskning har vi dock inte funnit något tydligt stöd för att andra tröskelvärden ska gälla för barn.

Säkerhet

En apnétest kan vara förenat med risker, särskilt om det inte utförs på rätt sätt. Allvarliga komplikationer är trots allt ovanliga, och om man följer nuvarande rekommendationer [5] kan risken för komplikationer hållas mycket låg.

De viktigaste stegen i utförandet av ett säkert apnétest är att:

- Inkludera rätt patient
- Förbereda patienten väl, det vill säga normalisera blodtryck, syresättning, pH och pCO₂
- Välja rätt syresättningsmetod
- Använda fördefinierade avbrottskriterier så att apnétestet vid behov kan avbrytas innan komplikationer tillstöter

Referenser

1. Ashwal S. Brain death in early infancy. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:S176-8.
2. Bonetto G, Taffarel P, Gamerman M, Jorro Baron F, Gavina C, Flores L, et al. Brain death and organ donation in Argentine pediatric intensive care units. A multicenter study. *Arch Argent Pediatr* 2018;116:e54-e60.
3. Joffe AR, Shemie SD, Farrell C, Hutchison J, McCarthy-Tamblyn L. Brain death in Canadian PICUs: demographics, timing, and irreversibility. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14:1-9.
4. Saposnik G, Rizzo G, Vega A, Sabbatiello R, Deluca JL. Problems associated with the apnea test in the diagnosis of brain death. *Neurol India* 2004;52:342-5.
5. Nakagawa TA, Ashwal S, Mathur M, Mysore M, Society of Critical Care Medicine SoCC, Section on Neurology of American Academy of P, et al. 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.
6. Socialstyrelsen. Kriterier för bestämmande av människans död, SOSFS 2005:10 (M) Stockholm, Socialstyrelsen; 2005.
7. Datar S, Fugate J, Rabinstein A, Couillard P, Wijdicks EF. Completing the apnea test: decline in complications. *Neurocrit Care* 2014;21:392-6.
8. Fathi A, Lake JL. Use of venous PCO₂ in determination of death by neurological criteria in children. *Pediatr Neurol* 2019;93:17-20.
9. Goudreau JL, Wijdicks EF, Emery SF. Complications during apnea testing in the determination of brain death: predisposing factors. *Neurology* 2000;55:1045-8.
10. Wijdicks EF, Rabinstein AA, Manno EM, Atkinson JD. Pronouncing brain death: Contemporary practice and safety of the apnea test. *Neurology* 2008;71:1240-4.
11. Wu XL, Fang Q, Li L, Qiu YQ, Luo BY. Complications associated with the apnea test in the determination of the brain death. *Chin Med J (Engl)* 2008;121:1169-72.
12. Yee AH, Mandrekar J, Rabinstein AA, Wijdicks EF. Predictors of apnea test failure during brain death determination. *Neurocrit Care* 2010;12:352-5.
13. Burns JD, Russell JA. Tension pneumothorax complicating apnea testing during brain death evaluation. *J Clin Neurosci* 2008;15:580-2.
14. Gorton LE, Dhar R, Woodworth L, Anand NJ, Hayes B, Ramiro JI, et al. Pneumothorax as a complication of apnea testing for brain death. *Neurocrit Care* 2016;25:282-7.
15. Mayordomo-Colunga J, Rey C, Medina A, Concha A. Iatrogenic tension pneumothorax in children: two case reports. *J Med Case Rep* 2009;3:7390.
16. Monterrubio-Villar J, Cordoba-Lopez A. Barotrauma during apnoea testing for brain death determination in a five-year-old boy. *Anaesth Intensive Care* 2008;36:462-3.
17. Saposnik G, Rizzo G, Deluca JL. Pneumothorax and pneumoperitoneum during the apnea test: how safe is this procedure? *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:905-8.

18. Henry NR, Marshall SG. Apnea testing: the effects of insufflation catheter size and flow on pressure and volume in a test lung. *Respir Care* 2014;59:406-10.
19. Olguner C, Koca U, Akan M, Karci A, Elar Z. The safe limits of mechanical factors in the apnea testing for the diagnosis of brain death. *Tohoku J Exp Med* 2007;211:115-20.
20. Park J, Lee YJ, Hong KS. Proposed safe apnea test using positive end-expiratory pressure valve and short-term blood gas analysis: Observational study. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e15602.
21. Pomerantz WJ. Pathophysiology and classification of shock in children. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [cited 2020 Feb 19]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-classification-of-shock-in-children?search=vital%20signs%20pediatrics&topicRef=6396&source=see_link
22. Scott JB, Gentile MA, Bennett SN, Couture M, MacIntyre NR. Apnea testing during brain death assessment: a review of clinical practice and published literature. *Respir Care* 2013;58:532-8.
23. Brilli RJ, Bigos D. Altered apnea threshold in a child with suspected brain death. *J Child Neurol* 1995;10:245-6.
24. Joffe AR, Kolski H, Duff J, deCaen AR. A 10-month-old infant with reversible findings of brain death. *Pediatr Neurol* 2009;41:378-82.
25. Sosa T, Berrens Z, Conway S, Stalets EL. Apnea threshold in pediatric brain death: A case with variable results across serial examinations. *J Pediatr Intensive Care* 2019;8:108-12.
26. Vardis R, Pollack MM. Increased apnea threshold in a pediatric patient with suspected brain death. *Crit Care Med* 1998;26:1917-9.

Bilaga 5 Tabeller, beskrivning av studier

[Bilaga 5 Tabeller, beskrivning av studier](#) (PDF)