

Prognosticering af cerebralt outcome hos patienter med manglende opvågning efter hjertestop

-udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af
Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin (DASAIM)
og Dansk Selskab for Intensiv Terapi (DSIT)
2013
Revideret 2021. ver 2



DASAIM

Dansk Selskab
for Anæstesiologi
og Intensiv Medicin

Dansk Selskab for Intensiv Terapi

Danish Society of Intensive Care Medicine



Redaktører: Anette Marianne Fedder, a.fedder@dadlnet.dk
Stig Eric Dyrskog, stig.dyrskog@gmail.com

Arbejdsgruppens sammensætning

2. revideret udgave 2021

Arbejdsgruppe i alfabetisk rækkefølge:

John Bro-Jepesen, Afdelingslæge, ph.d., dr.med., Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital

Niels Sanderhoff Degn, Afdelingslæge, ph.d., Neurologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital.

Stig Eric Dyrskog, Overlæge, ph.d., Intensiv, Aarhus Universitetshospital

Anette Marianne Fedder, Afdelingslæge, Akutafdelingen., Aarhus Universitetshospital

Anders Grejs, Afdelingslæge, ph.d., Intensiv, Aarhus Universitetshospital

Christian Hassager, Professor, Overlæge, dr.med., Kardiologisk Klinik B, Rigshospitalet

Joachim Torp Hoffmann-Petersen, Overlæge, Anæstesi og Intensiv afdeling V, Svendborg

Birger Johnsen, Overlæge, ph.d., Neurofysiologisk Klinik, Aarhus Universitetshospital

Hans Kirkegaard, Professor, Overlæge, dr.med., Center for Akutforskning, Aarhus

Universitetshospital

Lars Kjærsgaard, Overlæge, Thoraxintensivt Afsnit, Aalborg Universitetshospital

Niels Heden Larsen, Overlæge, Intensiv afdeling V, Odense Universitetshospital

Freddy K. Lippert, Direktør, Den Præhospitale Virksomhed–Akutberedskabet, Region Hovedstaden

Emilie Ramberg, Reservelæge, Medicinsk afdeling, Amager-Hvidovre Hospital

Claus Z. Simonsen, Overlæge, ph.d., Neurologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ditte Gry Strange, Overlæge, Intensiv afdeling ZIT, Bispebjerg Hospital

1.udgave 2013

Arbejdsgruppe i alfabetisk rækkefølge:

Niels Sanderhoff Degn, Reservelæge, Neurologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital.
Stig Eric Dyrskog, Afdelingslæge, ph.d., Intensiv Terapi Afsnit, Aarhus Universitetshospital
Anette Marianne Fedder, Afdelingslæge, Intensiv afd I., Aarhus Universitetshospital
Christian Hassager, Overlæge, dr.med., Kardiologisk Klinik B, Rigshospitalet
Joachim Torp Hoffmann-Petersen, 1. Reservelæge, Anæstesiaafdelingen, Vejle Sygehus
Reinhold Jensen, Overlæge, Intensiv afd I., Aarhus Universitetshospital
Hans Kirkegaard, Prof. Overlæge, dr.med., Intensiv afd. I, Aarhus Universitetshospital
Niels Heden Larsen, Overlæge, Intensiv afd. V, Odense Universitetshospital
Freddy K. Lippert, Direktør, Den Præhospitale Virksomhed–Akutberedskabet, Region Hovedstaden
Emilie Ramberg, Reservelæge, Anæstesiologisk afd., Hvidovre Hospital
Morten Sonne, Afdelingslæge, Neuroanæstesiologisk Klinik, Rigshospitalet
Ditte Gry Strange, Overlæge, Intensiv afdeling ZIT, Bispebjerg Hospital
Sven Weber, Overlæge, Thoraxintensiv Afsnit, Aalborg Universitetshospital

Repræsentanter fra øvrige selskaber:

Dansk Cardiologisk Selskab:	Christian Hassager, Overlæge, dr.med.
Dansk Neurologisk Selskab:	Niels Sanderhoff Degn
Dansk Råd for Genoplivning	Freddy K. Lippert

Neurofysiologisk konsulent:	Birger Johnsen, Overlæge, ph.d., Neurofysiologisk afdeling Aarhus Universitetshospital
-----------------------------	--

Neurologisk konsulenter:	Flemming Winther Bach, klinisk professor, Overlæge, dr.med. Neurologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
--------------------------	--

	Lorenz Oppel, dr.med. Univ. Kiel, Germany, Overlæge Neurologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
--	---

Indholdsfortegnelse

Arbejdsgruppens sammensætning	2
Formål og baggrund for guideline.....	5
Epidemiologi	5
Patofysiologi	5
Metodologiske betragtninger	6
Tidlige faktorer af betydning for prognosen	6
Neurologisk undersøgelse	7
Tidspunkt for neurologisk undersøgelse	10
Myoklonier	10
Neurofysiologiske undersøgelser	11
EEG	11
EEG klassifikationer.....	11
EEG terminologi	12
EEG kategorisering med prognostisk betydning	13
EEG mønstre associeret med dårlig prognose:	13
EEG mønstre associeret med god prognose:.....	14
EEG mønstre med mindre sikker prognostisk betydning:.....	15
Tidspunkt for EEG undersøgelse	16
SSEP	17
Billeddiagnostiske undersøgelser	19
CT	19
MR.....	19
Biomarkører	20
Neuron specifik enolase (NSE).....	20
TAU og NFL	20
Tidspunkt for prognostisering	21
Rekommandationer	22
Kombinerede undersøgelsesmodaliteter:.....	22
Ethiske og juridiske forhold	23
Algoritme for prognostisering	24
Litteratursøgningsmetode	25
Resume for ikke-sundhedsprofessionelle – lægmandsresume	25
Liste over forkortelser	26
Litteratur.....	27

Formål og baggrund for guideline

Formålet med denne guideline er at forbedre og ensarte prognostisering af cerebralt outcome hos patienter med manglende opvågning efter hjertestop i Danmark.

Arbejdsgruppen til udarbejdelse af guideline blev nedsat i fællesskab af Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin (DASAIM) samt Dansk Selskab for Intensiv Medicin (DSIT) i forbindelse med det årlige Intensiv Symposium Hindsgavl januar 2012, ISH 2012

Arbejdet med guideline er foregået januar 2012 til januar 2013 – litteratursøgning er afsluttet december 2012.

Udnævnt formand for gruppen Anette Marianne Fedder.

Redaktører og koordinatører for guidelines har været; Anette Marianne Fedder og Stig Eric Dyrskog.

Guideline er godkendt på det Nationale guideline møde 24. januar 2013, afholdt i forbindelse med ISH 2013.

Revideret udgave godkendt på det Nationale Guideline møde januar 2021.

Epidemiologi

I Danmark er der ca. 5200¹ præhospitale uventede hjertestop om året, dertil kommer ca. 2200 hjertestop på hospitalerne. Tredive dages overlevelsen efter hjertestop udenfor hospitalerne i Danmark er 16%². Overlevelsen efter hjertestop, opstået på et hospital, veksler i litteraturen mellem 13 % og 59 % inden for de første 24 timer, mens kun 3-27 % udskrives fra hospitalet i live³⁻⁶. I Danmark er 30 dages og et årsoverlevelsen henholdsvis 28 og 22 %¹. Der er varierende data for det neurologiske outcome og neurologiske sequelae⁷⁻¹¹.

Patofysiologi

Ved hjertestop og cirkulatorisk svigt, vil hjernens energidepoter (glukose og ATP) blive brugt inden for ca. 5 min¹². Vævshypoxi og energi-mangel fører til tab af den elektrokemiske transmembrane gradient og svigt af synaptisk transmission samt generering af aktionspotentialer¹³. Der frigives glutamat og intracellulært akkumuleres calcium, førende til celledød¹⁴. Efter reetablering af cirkulation kan reperfusion og reoxygenering føre til yderligere nervecelleskade (reperfusions skade). Den cerebrale mikrocirkulation svigter med primær hyperæmi til følge og senere global og multifokal hypoperfusion¹⁵. Reoxygenering starter desuden en kemisk kaskade med produktion af reaktive oxygen radikaler, som forårsager oxidativ skade. Ændringer i det inflammatoriske respons kan forårsage endothel aktivering, leukocyt infiltration og yderligere vævsskade i samtlige organsystemer¹⁶⁻¹⁹. Den synergistiske effekt af samtidig organskade reducerer det enkelte organs tolerance overfor iskæmi, og organer berørt af I/R (iskæmi/ reperfusion) frigiver inflammatoriske mediatorer, der er skadelige for andre organsystemer^{20,21}. Nyere publikationer indeholder ikke afgørende ny viden men sumerer fint den tilgængelige viden^{22,23}. Der fokuseres nu mere på den patofysiologiske effekt af mild TTM^{24,25}.

Metodologiske betragtninger

Cerebral Performance Category (CPC) score er anerkendt brugt ved kvantificering af cerebral status hos patienter genoplivet efter hjertestop²⁶.

CPC korrelerer, i nogen grad, med livskvalitet og funktionel status opgjort ved mere ressourcekrævende evalueringer^{27,28}. CPC er dog en grov gradering og ofte grupperes der i CPC 1,2 vs, CPC 3,4,5.

Der er store begrænsninger på den nuværende evidens. Ingen undersøgelser er lavet blindet, hvorfor et formodet prognostisk negativt udfald af en neurofysiologisk test kan have medvirket til indstilling af aktiv terapi og dermed kunstigt forbedret den prognostiske værdi.

Konfidensintervallet for en falsk positiv rate (FPR) for en prognostisk test afspejler blot stikprøvestørrelsen. Hvis der ikke er nogen falsk positive, kan den øvre grænse for 95% konfidensintervallet, ved små stikprøver, groft estimeres som $3/n^{29}$. Således vil den øvre grænse for 95% konfidensintervallet hvis der ikke er nogen falsk positive blandt 50 patienter være $3/50=6\%$. Dette skal have i mente ved vurdering af ekstern validitet af mange relativt små undersøgelser.

Cerebral Performance Categories Scale CPC Scale	
Safar P. Resuscitation after Brain Ischemia, in Grenvik A and Safar P Eds: Brain Failure and Resuscitation, Churchill Livingstone, New York, 1981; 155-184.	
CPC 1: Good cerebral performance: conscious, alert, able to work, might have mild neurologic or psychologic deficit.	
CPC 2: Moderate cerebral disability: conscious, sufficient cerebral function for independent activities of daily life. Able to work in sheltered environment.	
CPC 3: Severe cerebral disability: conscious, dependent on others for daily support because of impaired brain function. Ranges from ambulatory state to severe dementia or paralysis.	
CPC 4: Coma or vegetative state: any degree of coma without the presence of all brain death criteria. Unawareness, even if appears awake (vegetative state) without interaction with environment; may have spontaneous eye opening and sleep/awake cycles. Cerebral unresponsiveness.	
CPC 5: Brain death: apnea, areflexia, EEG silence, etc.	

Tidlige faktorer af betydning for prognosen

En række kendte tidlige faktorer har betydning for et godt outcome.

Disse faktorer som primært er baseret på omstændighederne ved hjertestoppet og den tidlige behandling indgår ofte i den initiale kliniske vurdering af behandlingsmulighederne og i en samlet vurdering af om en behandling skønnes udsigtsløs.

Fra større databasestudier³⁰ er det kendt at følgende faktorer er associeret med et godt outcome:

- Bevidnet hjertestop
- HLR før ambulancens ankomst
- Kort responstid til ambulancens ankomst
- Ventrikelflimmer som først registrerede rytme
- Lav alder
- Anvendelse af AED

Der er imidlertid ingen af disse faktorer der enkeltvis kan anvendes som indikator for prognosen. Ved en samlet vurdering styrkes beslutningsgrundlaget væsentligt, men er ingen garanti for hverken en god eller dårlig prognose. Disse oplysninger er dog væsentlige og der bør altid gøres forsøg på at dokumentere og bruge så valide oplysninger om omstændighederne ved hjertestop som muligt.

I det videre forløb er det oftest det individuelle respons på behandling, der har betydning for en vurdering af chancerne for et godt outcome og dermed behandlingsaktiviteten.

De tidlige faktorer af betydning for prognosen vil sammenholdt med det kliniske forløb og den efterfølgende udredning være med til at give et samlet billede af chancerne for et godt outcome for den enkelte patient.

Neurologisk undersøgelse

Indførslen af Targeted Temperature Management (TTM) har gjort den neurologiske prognostisering af komatøse hjertestopoverlevende mere udfordrende. Både TTM i sig selv, samt sedativa og muskel relaksantia administreret i forbindelse med den, dæmper aktiviteten i CNS og hæmmer det motoriske respons. Pålideligheden af objektiv undersøgelse er således nedsat indtil patienten er normoterm og uden sedation³¹⁻³⁵. TTM behandling påvirker den diagnostiske værdi af de objektive fund, som tidligere er vist med stor sikkerhed at forudsige dårligt outcome hos ikke TTM behandlede hjertestopoverlevende³³⁻³⁶.

Hjernestammen er betydeligt mere resistent overfor hypoxisk-iskæmiske skader i forbindelse med hjertestop end cerebrum. Manglende hjernestamme reflekser er derfor stærke prædiktorer for et dårligt outcome, mens bevarede hjernestamme reflekser ikke nødvendigvis indebærer bevarelse af subkortikale eller kortikale funktioner^{34,37,38}. Objektiv neurologisk undersøgelse af komatøse hjertestopoverlevende fokuserer på bevidsthedsniveau og hjernestamme funktion. Herunder er specielt det motoriske respons, der vurderes som en del af Glasgow Coma Scale (GCS) eller Full Outline of UnResponsiveness score (FOUR score)³⁹, samt pupillernes lysrefleks, cornea reflekser og oculocephale reflekser vist at have prognostisk værdi^{34,40}.

Et tidligere omfattende review som dannede grundlag for American Academy og Neurology's guideline fra 2006 fandt at for ikke TTM-behandlede komatøse patienter, genoplivet efter hjertestop, forudsiges dårligt outcome defineret som død, koma eller svær hjerneskade med fuld plejkrævende tilstand med en Falsk Positiv Rate (FPR) på 0% ved manglende motorisk respons eller decerebrerings-rigiditet (95 % CI:0-6), manglende pupil lysrefleks, manglende cornearefleks eller manglende oculocephale-reflekser 72 timer efter genoplivning. Kombinationen af manglende motorisk respons eller decerebrerings-rigiditet og manglende hjernestamme reflekser har en FPR på 0 med (95% CI:0-3)⁴⁰.

For TTM behandlede komatøse patienter efter hjertestop, er manglende motorisk respons eller decerebrerings-rigiditet fortsat associeret med dårlig prognose, men grundet høj FPR og brede konfidens intervaller er motorisk respons ikke en pålidelig prognostisk faktor og bør ikke lægges til grund for afslutning af behandling^{31,32,34,38,41-50}. Derimod er abnormt motorisk respons et vigtigt kriterie i udvælgelsen af de patienter hvor det er relevant at foretage neuroprognostisering^{51,52}.

Manglende oculocephale-reflekser er associerede med dårlig prognose men er for TTM behandlede patienter kun undersøgt i relativt få studier^{41,43,47}, og bør således ikke alene lægges til grund for afslutning af behandling.

Manglende pupil lysreflekser og manglende corneareflekser 72 timer efter hjertestop eller senere er robuste prognostiske faktorer for dårligt cerebralt outcome. Ud fra den foreliggende evidens for TTM behandlede patienter, hvor undersøgelsen lidt varierende i de enkelte studier er foretaget fra 72 timer efter hjertestop til 72 timer efter normotermi, gælder dette fortsat^{32,35,41,43-46,48,50,53}. Der er dog for begge beskrevet enkelte falsk positive^{32,49,50,54,55}, og da antallet af undersøgte TTM-behandlede patienter i mange studier er relativt begrænset, med tilsvarende bredde af konfidensintervaller, kan de ikke alene forudsige død, koma eller persisterende vegetativ tilstand med absolut sikkerhed. De bør derfor kombineres med andre prognostiske parametre i en multimodal tilgang inden en eventuel beslutning om at afslutte behandling^{31,34,37,52,56}. Automatiseret infrarød pupillometri ser ud til at have både større specificitet og sensitivitet⁵⁴, men er de fleste steder endnu ikke tilgængelig.

Ved neurologisk undersøgelse vurderes bevidstheds niveau, herunder motorisk respons på smertestimuli, samt hjernestamme-reflekser (pupil lys reflekser, cornea reflekser og oculocephale reflekser) som er vist at have prognostisk betydning.

Bevidsthedsniveau og motorisk respons:

Bedømmes ved Glasgow Coma Scale og FOUR score. Selv en minimal grad af bevaret øjenåbnings respons eller verbalt respons indebærer oftest en vis grad af bevaret bevidsthed og dermed umiddelbart bedre prognose. Patienter hvor dette er til stede udgør derfor vanligvis ikke nogen prognostisk udfordring forudsat det ikke er tale om et rent refleksivt respons. Hertil kommer at det verbale respons ikke kan testes hos en intuberet patient. Det er derfor især det motoriske respons på smertestimuli, og specielt hvorvidt der er decerebrerings rigiditet eller fuldstændigt manglende respons, som er klinisk relevant ved prognostisering af komatøse hjertestopoverlevende³⁴. Decerebrerings rigiditet, ofte også refereret til som ekstensions rigiditet, er et abnormt bevægelsesmønster med ekstension, adduktion og pronation af overekstremiteterne, eventuelt også ekstension og plantarfleksion af underekstremiteter, tænderskæren og opistotonus. Dette mønster optræder enten spontant eller oftere som respons på smerte eller anden stimulation. Patofysiologien er ikke fuldstændig afklaret men er formentlig et udtryk for påvirket integritet af corticopontine baner i mesencephalon under nucleus ruber eller øvre del af pons medførende disinhibering af reticulo- og vestibulospinale baner^{38,57}.

Pupil lys reflekser: Direkte samt konsensuel kontraktion af pupiller som reaktion på lys. Afspejler integriteten af både nervus opticus, chiasma, tractus opticus, strukturer i mesencephalon og nervus oculomotorius⁵⁷. Nyere studier forsøger at afklare betydningen af automatiseret infrarød pupillometer⁵⁴.

Cornea refleks: Reflektorisk kontraktion af øjenlågene som reaktion på berøring af cornea. Udløses ved at føre f.eks. en tilspidset vattot fra lateralsiden af sclera ind over cornea. Afspejler integriteten af nervus trigeminus, strukturer i pons og nervus facialis⁵⁷.

Oculocephale reflekser (Doll's eyes): Reflektorisk konjungeret bevægelse af øjnene i modsat retning af hovedets drejning hvorefter de langsomt retunerer til udgangsstilling. Undersøges ved at holde patientens øjne åbne og passivt dreje patientens hoved rykvist fra

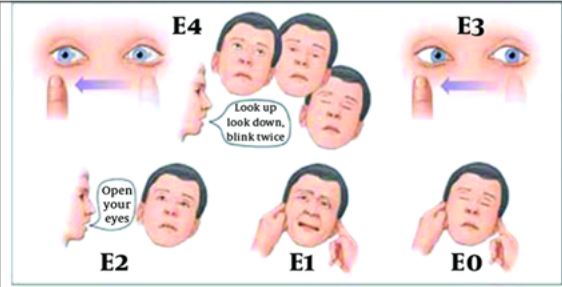
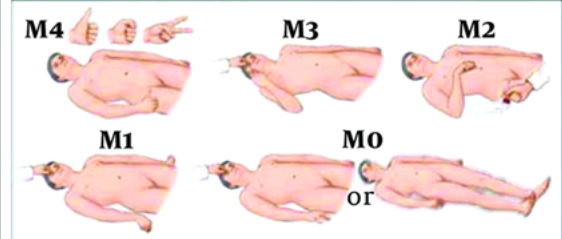
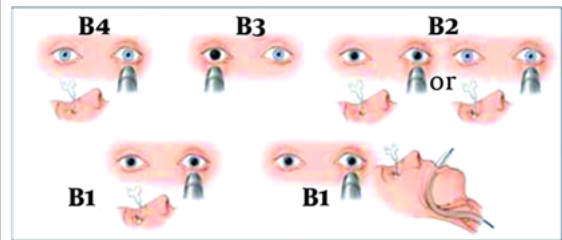
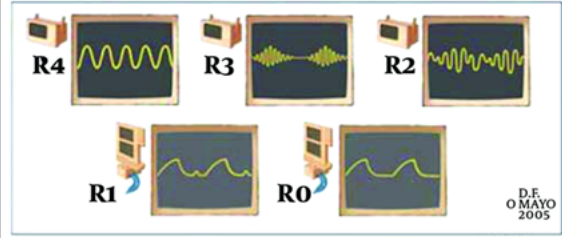
Neurologisk undersøgelse

- Bevidsthedsniveau inklusiv motorisk respons vurderet ved
 - Glasgow Coma Scale/FOUR score
- Pupil lys refleks
- Cornea refleks
- Oculocephale reflekser (Doll's eyes)
- Hosterefleks /respons på sugning
- Respiratorisk drive
- Tonus, refleksforhold, øjendrejning

side til side og op og ned. Herved udløses bevægelse af endolymfen i buegangene og via nervus vestibularis, vestibulærkerne i pons, facialis longitudinalis medialis, abducens- og oculomotorius kerner og nerver udløses de reflekse øjenbevægelser. Oculocephale reflekser afspejler således integriteten af strukturer i både pons og mesencephalon. Ved ophævede oculocephale reflekser er øjnene fikserede i orbita ved hoveddrejning. I dette tilfælde kan foretages supplerende undersøgelse af samme refleksbue ved undersøgelse af vestibulooculære reflekser (kalorisk test) som er mere robuste end oculocephale reflekser. Med patienten eleveret 30° skylles ydre øregang med isvand for at udløse bevægelse af endolymfen i laterale buegang. Ved bevarede vestibulooculære reflekser udløses herved en langsom tonisk konjugeret øjenbevægelse mod det skyllede øre. Den kompensatoriske nystagmus som ses hos vågne patienter ved kalorisk test ses ikke hos komatøse patienter⁵⁷.

Herudover bør observeres for hosterefleks/respons på sugning og respiratorisk drive⁴⁶ samt vurderes tonus, refleksforhold og eventuel øjendrejning som kan indikere mere fokale cerebrale skade eller epileptiske anfalds fænomener - desuden vurderes tilstedeværelse af myoklonier³⁴. Den prognostiske betydning af sidstnævnte er omtalt i andet afsnit. De største internationale studier på OHCA patienter bruger nu FOUR Score, der stort set undersøger samme motoriske respons, øjenreaktion, vejtrækning og hjernestammereflekser, men systematisk og med numerisk scoring af hver undersøgelse. Dette er specielt vigtigt med det motoriske respons, da en score på M≤2 har stor betydning for at kunne opstarte neuroprognosticeringen efter 72 timer.

FOUR score

	<p>EYE RESPONSE</p> <p>4 = Eyelids open or opened, tracking or blinking to command</p> <p>3 = Eyelids open but not to tracking</p> <p>2 = Eyelids closed but opens to loud voice</p> <p>1 = Eyelids closed but opens to pain</p> <p>0 = Eyelids remain closed with pain stimuli</p>
	<p>MOTOR RESPONSE</p> <p>4 = Thumbs up, fist, or peace sign</p> <p>3 = Localizing to pain</p> <p>2 = Flexion response to pain</p> <p>1 = Extension response</p> <p>0 = No response to pain or generalized Myoclonus status</p>
	<p>BRAINSTEM REFLEXES</p> <p>4 = Pupil and corneal reflexes present</p> <p>3 = One pupil wide and fixed</p> <p>2 = Pupil or corneal reflexes absent</p> <p>1 = Pupil and corneal reflexes absent</p> <p>0 = Absent pupil, corneal, or cough reflex</p>
	<p>RESPIRATION</p> <p>4 = Regular breathing pattern</p> <p>3 = Cheyne-Stokes breathing pattern</p> <p>2 = Irregular breathing</p> <p>1 = Triggers ventilator or breathes above ventilator rate</p> <p>0 = Apnea or breathes at ventilator rate</p>

FOUR score (Figur fra Shalaby et al *American Journal of Nursing Research*. 2019, 7(1), 79-86.)

Tidspunkt for neurologisk undersøgelse

Neurologisk undersøgelse med fokus på bevidsthedsniveau, pupil lysreflekser, cornea- og oculocephale-reflekser anbefales udført dagligt i forbindelse med den løbende vurdering og behandling af patienten^{34,58}. Et nyligt omfattende review fandt at falsk positiv raten for pupil og cornea reflekser først entydigt var 0% omkring 4-5 dage efter ROSC⁵².

Den definitive neurologiske undersøgelse som lægges til grund for beslutning om afslutning af behandling bør tidligst foretages 72 timer efter opnåelse af ROSC, og på patienter som med sikkerhed ikke længere er påvirkede af sedativa^{34,38}.

Herudover bør tages hensyn til andre potentielt reversible metaboliske tilstande som kan tænkes at påvirke den objektive undersøgelse, e.g. lever og nyre funktion, elektrolytforstyrrelser med videre⁴⁶.

Myoklonier

Myoklonier er gentagne ufrivillige muskelkontraktioner.

Myoklonier kan være:

1. Fokale hvor blot nogle få muskler er involveret.
2. Multifokale hvor mange muskler kontraherer sig asynkront.
3. Generaliserede hvor de fleste muskler i kroppen er involverede på en synkroniseret måde.

Myoklonier kan opdeles i tre niveauer

1. Kortvarige asynkrone, spredte muskelkontraktioner uden sikker prognostisk værdi.
2. Massiv myoklonus i ansigt og den aksiale muskulatur.
3. Fulminant myoklon status (Status myoklonicus).

Ved myoklon status kan rykningerne være så kraftige at patienten ryster i sengen, men ikke nødvendigvis med det symmetriske og generaliserede mønster som ses ved et generaliseret klonisk anfald.

Myoklonier kan være spontane eller udløst ved stimulation (berøring, sugning eller lyd stimulation), og opstår ofte indenfor de første 24 timer efter hjertestop men opdages ofte først når sedationen seponeres^{38,40}.

Myoklonier opdeles i en cortical og en sub-cortical form baseret på kliniske og elektrofysiologiske karakteristika. Corticalt udløste myoklonier er ofte fokale eller multifokale og inddrager ofte ansigt og hænder, svarende til områder med stor cortical repræsentation. Sub-cortical myoklonier er generaliserede og inddrager ofte overekstremiteter og den axiale muskulatur. Ved corticalt udløste myoklonier kan registreres samtidig epileptiform aktivitet på EEG, medens der ikke er samme konsistente forandringer ved den sub-cortical form^{59,60}. Varierende behandling er forsøgt anvendt ved myoklonier, men især den sub-cortical form er behandlingsrefraktær⁶¹⁻⁶⁴.

Den rapporterede incidens af postanoksisk myoklon status er varierende, men formentlig lav (5%)⁶⁵ – den er dog muligvis højere hos patienter efter TTM⁶⁶.

Myoklon status kan ikke sikkert udelukkes ved dyb sedation og muskel relaxation, for eksempel i forbindelse med TTM. Generaliserede myoklonier kan behandles med f.eks. propofol sedation⁶⁴, men dette ser ikke ud til sikkert at ændre prognosen⁶⁴, der i højere grad afspejler sværhedsgrad af hjerneskaden.

Tidlig og vedvarende generaliseret myoklon status er i både retro- og prospektive undersøgelser vist at være prædikator for et dårligt outcome, selv hvis myoklonierne ophører indenfor de første 24 timer, også efter TTM^{53,65-68}. Der er dog ikke fundet en FPR på 0%. I et studie overlevede to patienter hvoraf den ene opnåede CPC 1-2⁴⁷, og andre har rapporteret FPR på henholdsvis 3%⁴⁷ og 11%³⁵ for myoklonier.

Der er sporadiske rapporter om patienter (med og uden TTM) med et godt resultat til trods for tidlige myoklonier. Disse rapporter har det fællestræk, som nævnt under EEG, at der i de fleste tilfælde er tale om hjertestop på primært hypoksisk basis^{67,69-72}.

Neurofysiologiske undersøgelser

EEG

Monitoreringsproces

Et elektroencefalogram (EEG) er en optagelse af elektriske potentialer fra cortex, optaget med elektroder på skalpen. Det afspejler således funktionen af de corticale neuroner, der er de mest følsomme for hypoxisk-iskæmisk skade⁷³. EEG kan anvendes både diagnostisk med henblik på status epilepticus (SE) eller prognostisk som en del af en multimodal tilgang.

EEG udføres ved standardiseret procedure med op til 25 elektroder, eller evt. færre ved simplificerede procedurer som beskrevet i litteraturen^{31,38,74,75}. Optagelserne strækker sig typisk fra en halv til en hel time ved standard EEG. Ved længerevarende monitorering benævnes undersøgelsen kontinuerlig EEG (cEEG).

Anvendelsen af tidlig EEG/cEEG har potentialet til at detektere non-konvulsiv status epilepticus (NCSE) også under TTM og ledsagende sedation indenfor de første 12-24 timer efter ROSC^{38,40}. Nyere studier har vist, at tidligt EEG tillige kan anvendes prognostisk specielt med hensyn til prædiktation af et godt outcome^{41,76,77}.

Et enkelt studie har vist, at cEEG er mere sensitivitet end intermitterende standardiserede EEG optagelser for detektion af SE, men ikke bedre prognostisk⁷⁸.

Ved cEEG kan der, af ressourcehensyn, benyttes et simplificeret cEEG med et begrænset antal elektroder, kombineret med en algoritme for visualisering af langsommere ændringer i EEG, for eksempel amplitude integreret EEG (aEEG). En svensk gruppe har vist at aEEG kan have klinisk værdi hos komatøse patienter^{75,79} - især til at monitorere for NCSE der kan være skjult hos den sederede og eventuelt relaxerede patient⁷⁹. Ændringer og udvikling i aEEG mønstre er vist at have prædiktiv værdi både for godt og dårligt outcome efter hjertestop^{75,79}. Det er fundet, at optagelser med 10 elektroder kan klassificere EEG og kan anvendes til prognostisering lige så godt som med 21 elektroder⁸⁰.

Der bør dog benyttes konventionelt EEG med fuldt antal elektroder og standardiserede afledninger ved behov for yderligere diagnostik, herunder bedømmelse af EEG reaktivitet ved stimulation^{81,82}.

EEG klassifikationer

Et forslag til standardiseret EEG terminologi for kritisk syge fremsat af American Clinical Neurophysiology Society (ACNS)⁸³ har vundet stor udbredelse og anbefales anvendt ved beskrivelse af EEG efter anoksisk hjerneskade.

EEG terminologi

Baggrundsaktivitet EEG ⁸³

Amplitude

Isoelektrisk: Ingen registrerbar EEG aktivitet, amplitude < 2 μ V.

Supprimeret: amplitude < 10 μ V.

Fladt (low voltage): amplitude < 20 μ V, men hovedparten af aktiviteten > 10 μ V.

Kontinuitet

Kontinuerligt: Kontinuerlig aktivitet indenfor delta, theta og/eller alfa frekvensområdet.

Næsten kontinuerligt: Kontinuerligt, men med perioder (< 10% af optagelsen) med dæmpning (> 10 μ V) eller suppression (< 10 μ V).

Diskontinuerligt: 10-49% af optagelsen med dæmpning eller suppression.

Burst-Suppression: \geq 50% af optagelsen med dæmpning eller suppression.

EEG reaktivitet

Ændring i amplitude eller frekvens ved nociceptive eller auditive stimuli. Induceret rytmisk eller periodisk aktivitet eller muskelaktivitet regnes ikke som reaktivitet.

Patologisk EEG aktivitet ⁸³

Rytmiske eller periodiske mønstre

Rytmisk delta aktivitet (RDA): Rytmisk aktivitet \leq 4Hz uden kvantificerbart interval mellem udladninger.

Spike-and-wave eller sharp-and-wave (SWs): Repetitive polyspikes, spikes eller sharpwaves fulgt af en slow-wave.

Periodiske udladninger (discharges) (PDs): Periodisk (eller pseudoperiodisk) optrædende bølger (< 3 faser og \leq 0,5 sek. varighed) med relativt ensartet morfologi og med kvantificerbart interval mellem udladningerne.

Utvetydige elektrografiske anfald: Generaliserede spike-waves \geq 3 Hz eller fokale eller generaliserede udladninger med dynamik og frekvens > 4 Hz.

Tabel 1

Mange studier, for eksempel⁸⁴⁻⁸⁶, har samlet visse EEG mønstre i kategorier "highly malignant" eller "malignant". Forskellige studier har dog ikke anvendt denne kategorisering konsistent⁵² og det anbefales at vurdere de respektive EEG mønstre for sig. Et nyere prospektivt studie af 850 hjertestoppatienter har anvendt en kategorisering som sammenholdt med tidspunkt efter hjertestop synes anvendelig både for prognostisering af godt og dårligt outcome⁷⁶.

EEG kategorisering med prognostisk betydning⁷⁶

EEG mønstre utvetydigt associeret med en dårlig prognose:

- Suppression (<10 μ V)
- Synkron mønstre med $\geq 50\%$ suppression
 - Burst-Suppression med generaliserede abrupt startende bursts på supprimeret baggrund (inkluderer Burst-Suppression med identiske bursts og stærkt epileptiforme bursts)
 - GPDs på supprimeret baggrund

EEG mønstre associeret med en god prognose:

- Kontinuerlig eller næsten kontinuerlig aktivitet (Delta, Theta og Alpha)
- Tilstedeværelse af EEG reaktivitet

EEG mønstre som ikke med sikkerhed kan udsige prognosen:

- Fladt (low voltage < 20 μ V)
- Epileptiform
- Burst-Suppression heterogent mønster
- Diskontinuerligt

Tabel 2

EEG mønstre associeret med dårlig prognose:

Isoelektrisk EEG

Isoelektrisk EEG findes sjældent hos hjertestoppatienter. Et nyere studie fandt 100% specificitet både 12 og 72 timer efter hjertestop med lav sensitivitet på henholdsvis 12,9 og 7,2 %⁸⁷.

Supprimeret EEG

Tidligere studier som ikke anvendte standardiseret terminologi vurderede ofte isoelektrisk supprimeret og fladt (low voltage) EEG under et. Inden indførelse af TTM behandling fandtes at fladt eller isoelektrisk EEG betragtet under ét var stærkt, men ikke entydigt, associeret med dårligt outcome⁴⁰.

I tidligere studier af fladt eller isoelektrisk EEG under TTM fandtes det med kontinuerlig EEG monitorering at disse mønstre var uden sikker prognostisk betydning^{73,75,79}. Fladt EEG udviklede sig hos nogle patienter gradvist over et burst-suppression mønster til kontinuerlig aktivitet, hvilket dog kun var associeret med godt outcome hvis det skete indenfor de første 24 timer⁷³. Selv efter opnåelse af normotermi var der i det ene studie, som anvendte et simplificeret to kanals og aEEG, en FPR på 3/9 = 33% for fladt EEG^{75,79}, mens det andet studie som anvendte kontinuerligt standard EEG fandt en FPR på 0% (95%CI 0-14)⁷³.

Af nyere studier, som anvender den standardiserede ACNS terminologi, viser de fleste 100 % sensitivitet^{76,88}, dog finder enkelte studier helt tidligt i forløbet inden for de første 8 timer og 12 timer enkelte falsk positive^{87,88}.

Sammenfattende må isoelektrisk eller supprimeret EEG 24 timer efter hjertestop eller senere betragtes som et meget dårligt prognostisk tegn.

Synkroner mønstre med $\geq 50\%$ suppression

Disse mønstre omfatter Burst-Suppression (B-S) med identiske bursts, B-S med stærkt epileptiforme bursts og generaliserede periodiske udladninger (GPDs) på en supprimeret baggrund og er i et studie omfattende 850 patienter fundet at have en specificitet på 100% for dårligt outcome allerede fra 6 timer efter hjertestop og frem⁷⁶. B-S med identiske bursts er tidligere fundet at have en specificitet på 100%⁸⁹ og GPDs på en supprimeret baggrund er ligeledes tidligere fundet af have 100% specificitet^{84,90}.

Tidligere studier skelnede ikke mellem forskellige typer af B-S og fandt, at B-S under et var stærkt associeret med dårlig prognose også for TTM behandlede patienter når det optræder efter patienten er blevet normoterm^{47,73,75,79}. B-S kan derimod godt optræde under TTM hos patienter som senere udvikler kontinuert EEG mønster og ender med godt outcome. I et studie er således beskrevet fire ud af 28 patienter med burst-suppression mønster under TTM som efterfølgende vågnede op, og hvoraf de to opnåede CPC ≤ 2 ⁹¹. Flere nyere studier bekræfter, at B-S med "heterogene" bursts kan ses indenfor de første 48 timer efter hjertestop hos patienter med godt outcome^{86,90}. GPDs som ikke nødvendigvis optræder på en supprimeret baggrund, har ikke helt samme høje specificitet, som GPDs på en supprimeret baggrund^{87,92}. Det synes således velbegrunder prognostisk at skelne mellem B-S med identiske eller stærkt epileptiforme bursts og B-S med "heterogene" bursts og mellem GPDs på supprimeret baggrund og GPDs på ikke supprimeret baggrund hvor de to førstnævnte sikkert udsiger en dårlig prognose.

EEG mønstre associeret med god prognose:

Kontinuerligt EEG

Kontinuerlig EEG aktivitet registreret under cEEG er, også hos TTM patienter, associeret med god prognose uden at det dog kan forudsige dette med absolut sikkerhed^{45,73,75,79,93,94}. Studier som har anvendt cEEG monitorering tyder på at associationen med godt outcome er betinget af at den kontinuerlige EEG aktivitet enten er tilstede tidligt eller udvikles indenfor de første 24 timer efter genoplivning^{73,95}, eller i hvert fald inden normotermi^{75,79}. Et nyere studie med serielle EEG bekræfter, at specificiteten af et kontinuerligt EEG er højest indenfor de første 36 timer efter hjertestop og viser desuden at kontinuerligt EEG med alfa aktivitet udsiger en bedre prognose end kontinuerligt EEG med theta eller endnu mindre med delta aktivitet⁷⁶.

EEG reaktivitet

I tidligere studier er EEG reaktivitet blevet tillagt stor prognostisk værdi som prædikator for dårligt outcome^{35,47,53,91} og som prædikator for godt outcome i starten af TTM perioden⁹⁴. Det har i nyere studier ikke kunnet bekræftes, at der skulle være en meget høj specificitet af manglende reaktivitet. Tidligt i forløbet, 12-24 timer efter hjertestop, er der fundet en specificitet på 72,9 %⁸⁵ og tilsvarende værdier på 76,9% er fundet sent i forløbet⁹⁶. Tilstedeværende reaktivitet omkring 24 timer efter hjertestop er fundet at have en forholdsvis høj specificitet på 94 % med en sensitivitet på 55 % og den diagnostiske værdi falder omkring 48 timer efter hjertestop til en specificitet på 48 % og en sensitivitet på 21 %⁸⁶. Et andet studie har fundet, at tilstedeværelse af reaktivitet øget den diagnostiske værdi hos patienter med et kontinuerligt eller diskontinuerligt EEG⁸⁵.

EEG reaktivitet lider under manglende standardisering af procedurer for stimulation og tolkning⁹⁷ og der er fundet en stor variation mellem undersøgere⁹⁸. Der er begyndende tiltag for standardisering som blandt andet anbefaler gentagne testninger under EEG optagelsen⁹⁹ og de bedste stimulationsmetoder er fundet at være lydstimulation ved klapping og smertestimulation ved sternal massage¹⁰⁰.

Sammenfattende kan det ikke anbefales at anvende fravær af reaktivitet ved prognostisering af dårligt outcome, mens tilstedeværelse af reaktivitet kan betragtes som et godt prognostisk tegn.

EEG mønstre med mindre sikker prognostisk betydning:

Fladt (low voltage) EEG

Nyere studier, som anvender ASCN terminologien, kan ikke bekræfte, at et fladt EEG næsten altid skulle udsige en dårlig prognose idet der er fundet specificitet på 87,9 til 100%^{84,90}.

Burst-suppression med "heterogene" bursts

Som beskrevet ovenfor er den prognostiske værdi af et B-S EEG med "heterogene" bursts mindre sikker end ved B-S med identiske eller stærkt epileptiforme bursts da B-S med "heterogene" bursts kan ses indenfor de første 48 timer efter hjertestop hos patienter med godt outcome^{76,86,90}. B-S både med identiske eller stærkt epileptiforme bursts og med "heterogene" bursts har en faldende sensitivitet med tiden efter hjertestop hvilket lader formode, at B-S er et forbigående fænomen tidligt efter hjertestop både for patienter med godt og med dårligt outcome⁵². Anvendelse af sedative kan have indflydelse på forekomsten af B-S⁵².

Diskontinuerligt EEG

Tre studier, som anvender ACNS definitionen af diskontinuerligt EEG, finder at specificiteten stiger med tiden efter hjertestop idet der findes specificitet på 62,4%⁷⁶ til 91,9% 12 timer efter hjertestop og mellem 86,2 og 95,9% 36-72 timer efter hjertestop^{76,87,101}.

Status epilepticus

SE efter hjertestop er stærkt associeret til dårlig prognose^{45,53,73,75,79,93,102,103}. Nyere studier viser dog enkelte falsk positive patienter^{50,95,104}. Der mangler en standardiseret definition af SE, og dette kan forklare forskelle i nogle studier⁵². Konvulsiv (CSE) og non-konvulsiv status epilepticus (NCSE) efter hjertestop kan potentielt medføre yderligere hjerneskade¹⁰⁵ og persisterende koma. Kasuistisk er beskrevet udtalt muskelaktivitet under TTM, primært tolket som shivering og blandt andet behandlet med muskel relaksantia - hvor der senere blev påvist SE, med godt outcome efter antiepileptisk behandling¹⁰⁶. Brug af relaksantia kan sløre kliniske symptomer på SE.

SE er rapporteret at forekomme hos op til 38% af alle voksne patienter efter hjertestop¹⁰⁷. Hyppigheden af NCSE er ukendt, men i et retrospektivt studie med cEEG monitorering af TTM patienter (n=101) i de første 48 timer efter hjertestop blev fundet en frekvens på 12% mens frekvensen af CSE var 21%¹⁰². Et prospektivt studie med cEEG monitorering af TTM patienter (n=95) op til 120 timer efter hjertestop rapporterede en sammenlignelig frekvens for sammenlagt CSE og NCSE på 27%⁷⁹.

Der er enkelte rapporter om godt neurologisk outcome hos patienter på trods af initialt SE⁷³ hvor der er givet aggressiv antiepileptisk-behandling^{73,79,106-108}. Beskrevne karakteristika for disse patienter var blandt andet udvikling af SE fra et kontinuerligt EEG mønster^{50,73,79}, sent

debuterende anfald⁹⁰ samt bevaret reaktivitet på EEG, N20 respons på SSEP og bevarede hjernestamme reflekser¹⁰⁷.

Ved cEEG ses SE hyppigst i genopvarmningsfasen, og mens patienter med svær anoksisk hjerneskade kan udvikle status epilepticus tidligt i forløbet på trods af pågående TTM og sedation ser det ud til, at eventuel status epilepticus hos patienter med mindre svær hjerneskade først optræder senere i forløbet når patienten genopvarmes og sedationen aftrappes⁷⁹.

Nogle forfattere argumenterer for at antiepileptiske medikamenter alene hos mange patienter ikke er nok, og forbigående skal suppleres med sedativa³⁴. Der er ikke evidens for eller konsensus omkring en standardiseret antiepileptisk behandling af patienter efter hjertestop med SE⁷⁹. På baggrund af de enkelte beskrevne tilfælde med godt outcome anbefales det, at SE forsøges behandlet efter gældende lokale retningslinjer for behandling af status epilepticus.

Tidspunkt for EEG undersøgelse

Ved klinisk mistanke om SE og ved opfølgning af behandling af SE kan EEG om praktisk muligt udføres på ethvert tidspunkt i forløbet. Nyere studier har vist at timingen af EEG optagelsen har stor betydning for den prognostiske værdi⁴¹ og at EEG tidligt i forløbet under TTM, kan anvendes prognostisk⁷⁷. Det er fundet, at sensitiviteten for prognostisering af dårlig outcome er højest indenfor de første 24 timer efter hjertestop med et maksimum ved 12 timer⁷⁶. Prognostisering af godt outcome har den højeste sensitivitet efter 36-48 timer, dog er sensitiviteten højest efter 6 til 12 timer⁷⁶.

TTM ændrer, udover at sænke metabolismen, også farmakokinetik og clearance specielt af sedativa og relaksantia, ved blandt andet at reducere aktiviteten af cytochrome P450 med op til 22% pr. grad under 37 grader⁷⁴. Effekten på cytochrome P450 komplekset ser ud til at vare op til 72 timer efter opvarmning^{38,74}. Hos især ældre med aldersvarende nedsat lever og nyrefunktion¹⁰⁹ kan det tage lang tid før sedativa og muskel relaksantia er cleareret³⁸. Tidligere studier har vist, at sedativa, som propofol¹¹⁰, kan påvirke og inducere forandringer på EEG, hvilket kan påvirke fortolkning ved prognostisering. Tidligt EEG optaget under sedation har i nyere studier udelukkende vist ændring i EEG amplitude men ikke i EEG mønsterets informative værdi både under lavdosis propofol (3 mg/kg/time) samt midazolam (63 ug/kg/time)⁷⁶.

Ved manglende opvågning anbefales EEG i prognostisk øjemed foretaget i sikker afstand fra ophør af sedation. Det anbefales ideelt, at dette udføres 24-72 timer efter seponering af sedation ved opnået normotermi, afhængig af farmakokinetik og clearance for de givne medikamina. Der foreligger ikke ordentlige undersøgelser for nyere kortere virkende sedativa/opioider. Patienter der ikke har været TTM behandlet formodes at være ude af sedation tidligere. Ved behov for sedation ud over de første par døgn er man derfor nødsaget til at udsætte prognostisering tilsvarende.

SSEP

SomatoSensorisk Evokerede Potentialer (SSEP) er det elektriske respons i cerebralt cortex ved stimulation af en perifer nerve, oftest n. medianus. Den hyppigst anvendte komponent af SSEP er N20, som er et kortikalt svar med en negativ polaritet og en latenstid på ca. 20 msek. SSEP er følsom for muskel-artefakter hvorfor relaksation i meget sjældne tilfælde kan være indiceret³⁴. Sedativa og opioider har mindre indflydelse på SSEP¹¹¹⁻¹¹³, dog har remifentanyl i høje doser muligvis en deprimerende virkning på responset¹¹⁴. TTM reducerer nerveledningshastigheden i axonerne og reducerer synaptisk overledning¹¹⁵⁻¹¹⁷, hvilket kan give en lidt længere latenstid, men det påvirker ikke tilstedeværelsen af N20 responset. Tilstedeværelsen af SSEP er således en robust parameter, som ikke er betydeligt påvirket af sedation¹¹¹⁻¹¹³ og slet ikke af muskelrelaxantia.

SSEP's prognostiske betydning for dårligt outcome

Et stort systematisk review fra tiden før TTM fandt at bilateralt fravær af N20 den første uge efter hjertestop havde en falsk positiv rate på 0% (CI 0-2,0)¹¹⁸. Blandt 1136 komatøse patienter efter hjertestop var der ingen med bilateralt fravær af N20 respons på SSEP, der senere vågnede op¹¹⁹.

Efter indførelse af TTM har stort set alle studier rapporteret FPR på 0% for SSEP udført fra patienten er normoterm og formodet helt fri for sedation (mediantid 63 timer efter ROSC¹¹⁵) til 72 timer efter normotermi^{35,45,47,91,120}. Nyere studier har vist en tilsvarende lav FPR på 0% for SSEP udført 6-12 timer efter hjertestop¹²¹ og efter 12 timer⁸⁷. Enkelte mindre studier har vist stærkt afvigende resultater med FPR på 50%¹²² og 25%¹²³ hvilket er blevet søgt forklaret med fejlbedømmelser af SSEP⁵².

Sensitiviteten for SSEP som prædikator for dårlig outcome er i en oversigt fundet at være mellem 27,0 og 69,1%⁵².

Et studie med serielle SSEP på 55 patienter 12 til 72 timer efter hjertestop viste, at resultatet af SSEP undersøgelsen ved 12 timer kun ændrede sig hos én patient som initialt havde kortikalt svar, men senere ikke havde svar. Således var der ingen patienter med initiale kortikale svar, som senere havde svar¹²⁴. Samme studie viste, at kun én type EEG mønster, nemlig et normalt kontinuerligt EEG i alfa området, kunne forudsige resultatet af SSEP undersøgelsen, i dette tilfælde tilstedeværende kortikale svar. Ingen af de øvrige EEG mønstre kunne forudsige resultatet af SSEP undersøgelsen og EEG og SSEP komplementerede således hinanden med henblik på at forudsige en dårlig prognose.

En vigtig bias for de fleste undersøgelser af SSEP, som prædikator for et dårligt outcome er, at ingen studier er blindede og at det derfor er muligt at kendskab til resultatet af SSEP undersøgelsen har givet anledning til stop af behandling, en selvopfyldende profeti¹²⁵. I et nyere review har man ud af 594 med manglende N20 respons bilateralt fundet 14 patienter med efterfølgende godt outcome⁹⁶. Samme studie estimerede en FPR korrigeret for selvopfyldende profeti og fandt en FPR på 7,7% (95% CI 4-13%)⁹⁶.

Et multicenter studie (n=351) har senest vist, at en multimodal tilgang baseret på SSEP kombineret med EEG prædikterede dårligt outcome uden falsk positive indenfor de første 24 timer efter ROSC med en sensitivitet på 61%⁸⁷.

SSEP's prognostiske betydning for godt outcome

Bevaret N20 respons er ikke prædikator for godt outcome. Over halvdelen af de patienter der har bevaret N20 respons på SSEP, dør uden at have genvundet bevidsthed^{40,119}. Det har været foreslået at fravær eller tilstedeværelse af et langsommere respons N70 (70 msek) på SSEP

hos denne patientgruppe vil kunne være af prognostisk værdi¹²⁶, men et multicenter kohorte studie har ikke kunnet verificere dette¹²⁷.

Tidspunkt for SSEP undersøgelse

SSEP undersøgelsen er kun indiceret hos komatøse patienter, og bidrager ikke med prognostisk værdi hos patienter med en hvis grad af bevidsthed, herunder motorisk respons, bedre end ekstensions rigiditet/M2. Ligeledes er SSEP ikke indiceret, hvis EEG viser et normalt kontinuerligt mønster i alfa området.

Flere forhold taler for at tidligst at udføre SSEP undersøgelsen 48 timer efter hjertestop. Dels er sensitiviteten af SSEP undersøgelsen lavere under TTM end ved 48-72 timer, dels vil mange patienter vil udvise tegn opvågningen, hvilket overflødig gør SSEP og normalt vil man først tage stilling til eventuel afbrydelse af behandling baseret på en multimodal vurdering efter 72 timer.

Tilstedeværelse af N20 respons indenfor de første to til tre dage fra hjertestoppet kan eventuelt testes igen ved fortsat manglende opvågning, da det er beskrevet at N20 responset senere kan forsvinde^{115,124}, formentligt som udtryk for pågående udvikling af cerebral skade, men sensitiviteten ved en sådan genundersøgelse vil være lav

SSEP kan ikke stå alene

Selvom fravær af kortikale SSEP svar er en af de mest robuste markører for et dårligt outcome er det vigtig at pointere, på grund af 1) konfidensintervaller for FPR, 2) eksempler på falsk positive, 3) variation ved tolking og 4) bias fra selvopfyldende profeti, at undersøgelsen ikke kan stå alene, men bør indgå som en vigtig faktor i en multimodal vurdering,

Faktorer, der påvirker neurologisk og neurofysiologisk undersøgelse

	Sedativa	Relaksantia	TTM
Neurologisk Undersøgelse	Ja	Ja	Ja
EEG	(Nej)*	Nej	Nej
SSEP	(Nej)*	Nej	Nej

Tabel 3 Påvirkning af neurologisk og neurofysiologisk undersøgelses validitet af sedativa, relaksantia og TTM

*Dosisafhængigt

Billeddiagnostiske undersøgelser

Billeddannende undersøgelser af hjernen i prognosevurdering efter hjertestop har tidligere hovedsageligt været funderet på CT-cerebrum, men udviklingen i MR-cerebrum, specielt DWI (Diffusion Weighted Images) har de senere år fået tiltagende plads i vurdering af tidlig global iskæmisk hjerneskade.

CT

CT-cerebrum anbefales tidligt i forløbet for at udelukke anden intracerebral årsag til coma, men normal tidlig CT-cerebrum (<24h) kan ikke bruges prognostisk.

Nedsat diskrepans mellem grå og hvid substans i forskellige områder i hjernen er i flere studier associeret med dårligere outcome men med vidt forskellige cut-off points^{53,128,129}. I studier har et cut-off på Houndsfield Units (HU) ratio < 1.20-1.22 været foreslået^{130,131}, ligesom en m-ASPECT score < =13¹³². Men måling af HU og m-ASPECT har ikke vundet indpas i daglig klinik. Der er behov for standardisering af både cut-off points, skannings protokoller og hvilke regioner der måles i, før CT-skanning kan anbefales som standard ved prognosevurdering.

MR

MR-skanning med DWI/ADC sekvenser til visualisering af cytotoxisk ødem som følge af den hypoxisk-iskæmisk skade kan indgå som beslutningsstøtte hos patienter med manglende opvågning efter hjertestop hvor neurologisk og neurofysiologisk undersøgelse ikke entydigt peger på dårlig prognose.

Der er publiceret en række studier af høj kvalitet indenfor de seneste 5 år der understøtter at MR-cerebrum er gennemførligt for de allerfleste patienter og kan bruges som beslutningsstøtte i den samlede prognosevurdering. ADC-værdier giver et kvantitativt mål for graden af diffusions restriktion i forskellige regioner af hjernen. Der er også for MR skanning behov for standardisering da mange af studierne måler på forskellige regioner og anvender forskellige ADC-grænseværdier⁵².

Som eksempel kan dog fremhæves et nyligt prospektivt studie hvor ADC-værdier $<650 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ > 10 % af hjernevævet på MR foretaget dag 2-7 havde en specificitet på 0.96 (95% CI 0.77–0.998) for forudsigelse af dårligt outcome (GOS 1-2) og en sensitivitet på 0.63 (95% CI 0.42–0.80)¹³³.

Tidlig kvantitativ DWI MRI af høj kvalitet er en både sensitiv og specifik undersøgelse i forhold til skelnen mellem overlevelse til vegetativt stadie (GOS 1-2) eller opvågning til højere grad af bevidsthed (GOS 4-5) og er robust og upåvirkelig af temperatur kontrol og evt. rest sedation¹³³.

Det anbefalede tidsvindue for tidlig MR-cerebrum er fra 36 timer til 4 (-7) døgn efter ROSC. DWI/ADC ændringerne efter hjertestop udvikler sig gradvist og sensitiviteten er højest 36- 97 timer efter ROSC¹³⁴. Ved MR-cerebrum før 24 timer efter ROSC kan ses misvisende ADC-værdier pga evt. reaktiv hyperperfusion i timerne efter cerebral iskæmi¹³⁵. Ved MR-cerebrum efter (5-)7 døgn efter ROSC kan ses en pseudonormalisering af ADC-værdier^{40,134,136}.

Andre billeddiagnostiske muligheder

MR-cerebrum mellem dag 7 og 28 med måling af ændringer i hvid substans via en standardiseret WWM-FA værdi målt ved DTI (diffusion tensor imaging) har i et observationelt europæisk multicenterstudie udført i årene 2006-2014 vist meget høj sensitivitet (90 %) og specificitet (100 %) i forhold til at prædiktere godt (CPC 1-2) versus dårligt outcome (CPC 3-5) efter 6 mdr. hos patienter med manglende opvågning efter hjertestop, men mangler at blive efterprøvet¹³⁷.

Sammenfattende billeddiagnostik

For både CT og MR gælder at diffust ødem er korreleret til dårligt outcome efter hjertestop, Det er anbefalingen at CT cerebrum udføres tidligt i forløbet for at udelukke konkurrerende

årsager til coma og at MR cerebrum udført dag 2-7 bør indgå i den multimodale tilgang til vurdering af patientens prognose hvis øvrige undersøgelser ikke er meget entydige. Der bør foreligge mindst én billeddannende undersøgelse af hjernen før overgang til lindrende behandling.

Biomarkører

Adskillige potentielle biomarkører er undersøgt med henblik på deres anvendelighed i den neurologiske prognostisering af patienter genoplivet efter hjertestop. Den klinisk mest anvendte er neuron specifik enolase (NSE). Da NSE også findes i erythrocytter er det meget vigtigt at hæmolyse udelukkes inden NSE anvendes til neuroprognostisering. To nye markører der er mindre følsom for hæmolyse og ser ud til at have bedre prognostisk værdi er Tau (TAU)¹³⁸ og Neurofilament light chain (NFL)¹³⁹. S-100 B¹⁴⁰ betragtes i dag som obsolet til prognostisering efter hjertestop.

Neuron specifik enolase (NSE)

Den diagnostiske værdi af serum NSE før implementeringen af TTM er undersøgt i et multicenter studie på 231 patienter fordelt på 32 centre, hvor alle 138 patienter med serum NSE>33 µg/L mellem 24 og 72 timer, efter hjertestop, enten døde eller forblev i en permanent vegetativ tilstand med en FPR 0 % og et 95 % konfidensinterval på (0-3 %) ⁶⁵. Dette studie var baggrunden for American Academy of Neurology's (AAN) anbefaling fra 2006 om anvendelse af en øvre grænse (cut-off værdi) på NSE>33 µg/L for dårlig prognose⁴⁰.

Senere undersøgelser^{138,141} har stadfæstet NSE som en stærk prognostisk værdi, men der er endnu ikke enighed om et cut-off niveau. Tidlige undersøgelser tydede på at TTM behandling påvirkede den prognostiske værdi, men større undersøgelser har ikke kunnet bekræfte dette – i hvert fald ses ens prognostisk værdi ved TTM behandling med 33°C og 36°C^{98,141}. Endelig har mange studier set på forløbet af NSE de første dage som prognostisk markør – men her ser ikke ud til at vindes ret meget i forhold til en enkelt måling ved 48 timer efter ROSC¹⁴². Vejledende er en NSE værdi efter 48h over 60 meget alvorlig, og ingen er (i fravær af hæmolyse) overlevet en værdi over 100⁵². SKAL sikres med egen KBA/assay.

TAU og NFL

Flere andre proteiner fra skadet hjernevæv kan måles i blodet. Specielt TAU og NFL har vist sig lovende. De har en høj specificitet for hjernevæv og de findes ikke i erythrocytter og påvirkes derfor væsentlig mindre af hæmolyse, som mange patienter har efter OHCA. Et enkelt større studie har vist tydeligt bedre prognostisk værdi af både TAU og NFL sammenlignet med NSE^{138,139}. Specielt NFL synes lovende. Disse fund skal naturligvis konfirmeres i andre studier før TAU eller NFL overtager NSEs rolle og egentlige cut-off værdier besluttet.

Sammenfattende biomarkører

Biomarkører spiller i dag en sikker rolle ved prognostisering af OHCA patienten der ikke vågner op spontant, men de kan ikke stå alene. En høj markør > 60 ug/L sammen med en af de andre tegn på dårlig prognose (klinisk. Billeddiagnostik eller elektrofysiologi) er et validt ståsted for en prognosevurdering. NSE anvendes i dag flest steder i Danmark. Der er endnu ikke international enighed om et sikkert cut-off niveau; det er derfor vigtigt at man fastsætter dette lokalt sammen med klinisk biokemisk afdeling. Der kan ikke vindes meget ved at se på forløb af markøren – en enkelt måling ved 48-72 timer syntes at være optimal. Det er meget vigtigt at hæmolyse udelukkes, da dette kan give forhøjede værdier i sig selv.

Tidspunkt for prognosticering

Tidligere anbefalinger, fra perioden før TTM-behandling, anså 72 timer efter hjertestop som det optimale tidspunkt for prognosticering bygget på de tilgængelige prognostiske faktorer^{40,65}. Forud for påbegyndelsen af neuroprognosticeringen skal alle confoundere udelukkes herunder ex. restsedation, restrelaksering, manglende normotermi, elektrolytforstyrrelser, nyresvigt, leversvigt, forgiftning, cerebrale katastrofer/infektioner og andre årsager til coma.

Siden indførelsen af TTM, og formentlig også grundet et generelt øget fokus på understøttende behandling, er der flere beskrivelser af opvågning med CPC 1-2 outcome også efter dette tidspunkt^{44,45,48,53,143-145}.

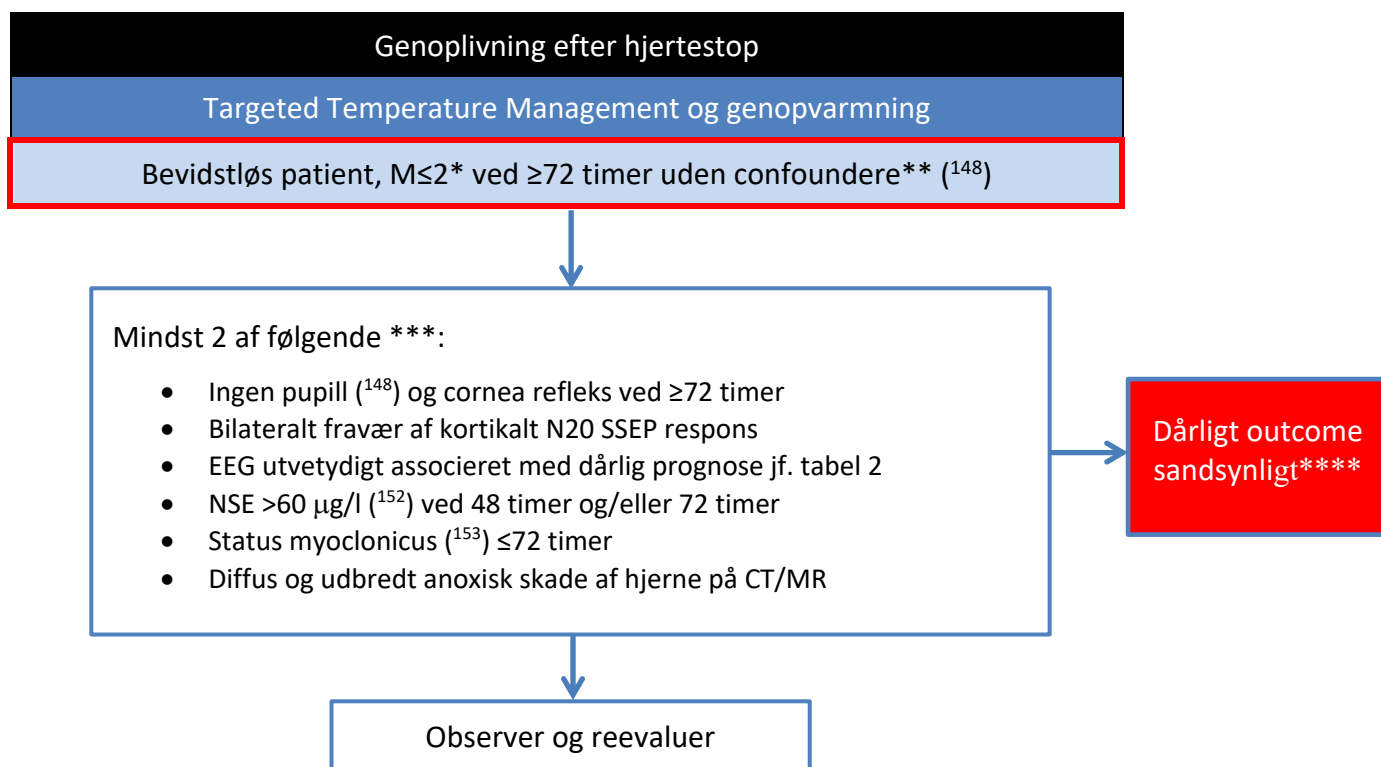
Blandt de TTM behandlede patienter som genvinder bevidstheden, sker det hos knap en tredjedel (29 %) mere end 48 timer efter opnåelse af normotermi og stop af sedation. Hos 23 % sker det mere end 7 døgn efter ROSC. Høj alder, shock og påvirket nyrefunktion er associeret med senere opvågning⁴⁹.

Internationale guidelines anbefaler, at den prognostiske vurdering er multimodal og foretages tidligst 72 timer efter ROSC (ved manglende pupil og cornea-reflekser), hhv. 96 timer efter ROSC (ved bevarede pupil og/eller cornearefleks) ^{31,34,36,38,45,144,146}.

Risiko for vegetativ tilstand

Et nyere svensk retrospektivt studie inkluderende 162 komatøse patienter efter hjertestop, fandt at den hyppigste dødsårsag var ophør af aktiv behandling grundet formodet svær hypoksisk hjerneskade¹⁴⁷. Undersøgelsen konkluderede videre, at prognosticering på baggrund af en vifte af undersøgelser, som det anbefales i nyere guidelines, forlænger tidspunktet til død, men uden at generere overlevne i en vegetativ tilstand et halvt år efter¹⁴⁷. Friberg et al. fandt i et studie af 34 patienter der stadig var komatøse 72 timer efter normotermi, at seks patienter senere genvandt bevidsthed og at fire stadig var i live efter 6 måneder hvoraf de 3 var CPC kategori 2⁴⁵.

Rekommandationer



Tilpasset efter ERC Guideline 2021¹⁴⁹

*FOUR score, M = motorisk respons.

** Forud for påbegyndelsen af neuroprognosticeringen skal alle confoundere udelukkes herunder ex. restsedation, restrelaksering, manglende normotermi, elektrolytforstyrrelser, nyresvigt, leversvigt, forgiftning, cerebrale katastrofer/infektioner og andre årsager til coma.

***Ved manglende mulighed for selvstændig evaluering af disse parametre af klinisk speciallæge på afdelingen (støttet af radiologiske og neurofysiologiske skriftligt beskrevne undersøgelser) samt i tvivlstilfælde anbefales det at involvere neurologisk speciallæge.

****Beslutning om at terminere en behandling på baggrund af dårligt outcome bør altid træffes som konferencebeslutning.

Kombinerede undersøgelsesmodaliteter:

Der er ingen undersøgelse der med 100 procent sikkerhed kan forudsige dårligt neurologisk outcome. Derfor er der ofte tale om en multimodal tilgang, hvor man kombinerer flere af de tidligere nævnte undersøgelser for at opnå størst mulig sikkerhed. I den kliniske hverdag er det ofte en kombination af den neurologiske undersøgelse (manglende hjernestamreflekser, tidlig og vedvarende myoklon status, bilateralt fravær kortikalt svar på SSEP, EEG mønster utvetydigt associeret med dårlig prognose, høj biomarkør og MR eller CT med tegn på anoxisk hjerneskade. Samtidig tager man også hensyn til at bestemte tidlige faktorer har betydning for prognosen (bevidnet hjertestop, HLR før ambulance ankomst, kort responstid til ambulance ankomst, ventrikelflimmer, lav alder).

Etiske og juridiske forhold

Hos patienter med manglende opvågning efter hjertestop kan det som beskrevet være vanskeligt at forudsige graden af opvågning og muligheden for at komme tilbage til et "selvstændigt" liv og beslutningen om at ophøre med eller fortsætte den aktive behandling er yderligere kompliceret af at patienten ikke kan give sin mening til kende, men må repræsenteres af pårørende og eventuelle tidligere tilkendegivelser især via livs- og behandlingstestamente.

For de pårørende er tiden efter genoplivningen og usikkerheden omkring, om patienten vil vågne op og i hvilken tilstand, oftest helt forfærdelig, men lindres en smule ved et velfungerende og imødekommende hospitalsvæsen med ro omkring patientforløbet.

Der er forskellige love og forskellig holdning til hvad der forstås ved et værdigt liv i forskellige dele af verden og indstilling af livsforlængende behandling er ikke praksis i alle lande hvilket det er vigtigt at være opmærksom på i kommunikation med pårørende. (Se evt guideline: "Etiske overvejelser ved begrænsning eller ophør af intensiv terapi", DASAIM 2015)

Det er jf de danske love vigtigt at respektere patienternes autonomi og retten til et værdigt liv og samtidig ikke at behandle patienter hvor livsforlængende behandling skønnes udsigtsløs.

Livsforlængende behandling kan indstilles efter patientens ønske hvis patienten er habil eller tidligere har taget stilling til fravalg af livsforlængende behandling i en aktuel sygdomssituation i et livs- eller behandlingstestamente eller af den behandlingsansvarlige læge i følgende situationer^{150,151}

a) patienten er uafvendeligt døende

b) patienten er svært invalideret i en sådan grad, at patienten varigt er ude af stand til at tage vare på sig selv fysisk og mentalt og er afskåret fra enhver form for meningsfuld menneskelig kontakt

c) der er tale om en ikke-uafvendeligt døende patient, hvor behandlingen måske kan føre til overlevelse, men hvor de fysiske konsekvenser af sygdommen eller behandlingen vurderes at være meget alvorlige og lidelsesfulde. (Vejledning om livsforlængende behandling VEJ nr 9935 af 29/10/2019)¹⁵⁰

De undersøgelsesmodaliteter som kan udtale sig om prognosen, og hjælpe i beslutningsprocessen vedrørende ophør med livsforlængende behandling ved manglende opvågning efter hjertestop, bør være så specifikke som muligt.

Falsk positive undersøgelsessvar, altså at testen indikerer at tilstanden er udsigtsløs og patienten efterfølgende får bedre neurologisk outcome end forventet, er problematisk da indstilling af livsforlængende behandling i denne patientgruppe oftest medfører patientens død.

Det er derfor nødvendigt at der laves de rigtige undersøgelser og bruges den fornødne tid både til at afsøge patientens ønsker via pårørende og sundhedsregistre og til en sikker vurdering af prognosen.

Algoritme for prognosticering

Tid (timer fra ROSC)	TTM-behandlede	Tid (timer fra ROSC)	Ikke-TTM-behandlede
0-4	Start TTM Initial neurologisk undersøgelse evt. CTC overvejes	0	Initial neurologisk undersøgelse evt. CTC overvejes
4-28	TTM	>24	
28-36	Normotermi, Stop sedation		
>72	Prognosticering Komplet neurologisk undersøgelse EEG, SSEP, NSE (evt ved 48 timer) Evt. MR (eller CT, hvis MR ikke tilgængelig)		

Neurologisk undersøgelse: Gennemføres en gang dagligt ved intensivist. Fuld klinisk undersøgelse 72 timer efter ROSC, hvor det sikres at undersøgelsen ikke påvirkes af confoundere. I tvivlstilfælde kan neurolog konsulteres.

SSEP: Kan bruges til prognosticering fra 24 timer efter hjertestop. Kan udføres under TTM eller normotermi, men er tidligt i forløbet ikke lige så sensitiv som senere. Ved manglende opvågning kan SSEP gentages efter nogle dage, da responset kan bortfalde senere. Kommer dog ikke igen.

EEG: EEG kan overvejes tidlig i forløbet for at udelukke status epilepticus, ellers ved klinisk mistanke. Endelige prognostiske EEG kan udføres 24-72 timer efter normotermi og ude af sedering.

MR: Før 24 timer misvisende pga. reaktiv hyperperfusion. Efter (5)-7 døgn efter ROSC kan ses en pseudonormalisering. Ingen klare anbefalinger for MR. Foreslås benyttet som beslutningsstøtte ved manglende opvågning. Bør af tolkningsmæssige årsager ikke udføres under TTM.

CT: Overvejes tidligt i forløbet for at udelukke anden cerebral årsag for koma (ICH). Har begrænset prognostisk betydning.

Biomarkører: NSE er den bedst validerede og mest robuste biomarkør. En NSE >60 µg/l ved 48 timer og/eller 72 timer er internationalt betraget som en af de valide faktorer i den multimodale neuroprognosticering⁽¹⁵²⁾.

Den kliniske neurologiske undersøgelse:

Bevidsthedsniveau ved Glasgow Coma Scale (øjenåbning, verbalt respons og bedste motoriske respons). Ved bevidstløshed vurderes hjernestammereflekser (pupil lys reflekser, cornea reflekser og oculocephale reflekser, hosterefleks/respons på sugning) samt myoklonier og evt. øjendrejning, tonus og refleksforhold.

Faktorer, der påvirker undersøgelse

	Sedativa	Relaksantia	TTM
Neuro US	Ja	Ja	Ja
EEG	(Nej)*	Nej	Nej
SSEP	(Nej)*	Nej	Nej

*Dosisafhængigt

Kombinerede undersøgelsesmodaliteter:

Tilstedeværelse af mindst 2 af følgende faktorer:

- Ingen pupill⁽¹⁴⁸⁾ og cornea refleks ved ≥72 timer
- Bilateralt fravær af kortikalt N20 SSEP respons
- EEG utvetydigt associeret med dårlig prognose jf. tabel 2
- NSE >60 µg/l⁽¹⁵²⁾ ved 48 timer og/eller 72 timer
- Status myoclonicus⁽¹⁵³⁾ ≤72 timer
- Diffus og udbredt anoxisk skade af hjerne på CT/MR

Litteratursøgningsmetode

Medlemmer af arbejdsgruppen har gennemført litteraturgennemgang indenfor respektive emneområder og slutresultatet er formuleret ved konsensus møde.

Hovedvægt ligger på litteratur fra og med 2010, dog er tidligere litteratur af væsentlig betydning medtaget. Revision og opdatering er foretaget i mindre emnegrupper.

Resume for ikke-sundhedsprofessionelle – lægmandsresume

I Danmark er der omkring 5200 pludselige uventede hjertestop om året udenfor hospital. Ca. 16 % af patienterne overlever og udskrives fra hospital. Dette tal er 4-doblet de sidste 20 år. Tidlig erkendelse, alarmering og tidlig behandling med hjerte-lungeredning og efterfølgende avanceret intensiv udredning og behandling er af betydning for prognosen. En del patienter kan ikke genoplives og andre genoplives, men dør efterfølgende på hospitalet trods intensiv behandling.

Dansk Selskab for Intensiv Terapi og Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin har i samarbejde med en række eksperter ønsket at samle den nuværende viden på området. Formålet er at udbrede ny viden på området og dermed forbedre og ensarte udredning og behandling af de patienter, som ikke vågner op umiddelbart efter at være blevet genoplivet efter et hjertestop.

Det er generelt vanskelig at udtale sig om den enkelte patients langtidsprognose og specielt i de første døgn. En lang række faktorer indgår i den konkrete vurdering, herunder tidligere sygdomme, alder, omstændigheder ved hjertestop, hvor tidligt der er givet hjerte-lungeredning og om der er en såkaldt stødbar rytme, som er behandlet med en hjertestarter (AED). Specielt vigtigt er hvorledes forløbet udvikler sig over de efterfølgende døgn med respiratorbehandling. Hos patienter genoplivet efter hjertestop iværksættes ofte en behandling med nedkøling i 1-2 døgn for at nedsætte hjernens iltbehov. I perioden med nedkøling er det oftest meget vanskelig at vurdere chancerne for overlevelse og specielt at vurdere om overlevelse sker med eller uden mén. Patientens prognose kan typisk først vurderes 2-3 døgn efter patienten er genopvarmet. En enkelt test kan ikke stå alene men flere simple og avancerede undersøgelser kan bidrage til den samlede vurdering af prognosen. Vurderingen af prognosen baseres dog altid på patientens samlede tilstand og er en individuel og konkret vurdering.

Denne guideline giver viden om relevante undersøgelser og test til brug for læger og sygeplejersker på intensiv afdelinger, der behandler patienter efter hjertestop.

Liste over forkortelser

ADC	Apparent Diffusion Coefficient
aEEG	Amplitude integreret EEG
cEEG	Kontinuerlig EEG
CPC	Cerebral Performance Categories Scale
DWI	Diffusion Weighted Images
EEG	ElectroEncephaloGram
ESE	Epileptiform status epilepticus
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FOUR score	Full Outline of UnResponsiveness score
FPR	Falsk positiv rate
GCS	Glasgow Coma Scale
GPEDs	Generalised periodic epileptiform discharges
N20	Komponent af SSEP der ses med ca 20 msec latens
NSE	Neuron Specifik Enolase
m-ASPECT	Modified-Alberta Stroke Program Early CT Score
ROSC	Return Of Spontaneous Circulation
SSEP	SomatoSensory Evoked Potentials
S-100B	S100 calcium binding protein B

Litteratur

1. DANARREST – Registrering af hjertestop på hospital Årsrapport 2019. https://www.sundhed.dk/content/cms/83/70283_danarrest_aarsrapport2019_20200625endelig.pdf.
2. Dansk Raad for Genoplivning. https://genoplivning.dk/wp-content/uploads/2020/10/Faktaark_Genoplivning_oktober_2020.pdf.
3. Lindhardt, T. B. Hjertestop på hospital. *Ugeskr Læger* **174**, 13.
4. Peberdy, M. A. *et al.* Survival from in-hospital cardiac arrest during nights and weekends. *JAMA : the journal of the American Medical Association* **299**, 785–792 (2008).
5. Chen, J. *et al.* The Medical Emergency Team System and not-for-resuscitation orders: results from the MERIT study. *Resuscitation* **79**, 391–397 (2008).
6. Krarup, N. H. V., Løfgren, B., Hansen, T. K. & Johnsen, S. P. Registrering af hjertestop på hospital er en udfordring i den kliniske hverdag. *Ugeskr Læger* **174**, 856–859 (2012).
7. Holzer, M. *et al.* Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Critical Care Medicine* **33**, 414–418 (2005).
8. Wachelder, E. M. *et al.* Life after survival: long-term daily functioning and quality of life after an out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* **80**, 517–522 (2009).
9. Cronberg, T., Lilja, G., Rundgren, M., Friberg, H. & Widner, H. Long-term neurological outcome after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Resuscitation* **80**, 1119–1123 (2009).
10. Horsted, T. I., Rasmussen, L. S., Meyhoff, C. S. & Nielsen, S. L. Long-term prognosis after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* **72**, 214–218 (2007).
11. Holler, N. G., Mantoni, T., Nielsen, S. L., Lippert, F. & Rasmussen, L. S. Long-term survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* **75**, 23–28 (2007).
12. Greer, D. M. Mechanisms of injury in hypoxic-ischemic encephalopathy: implications to therapy. *Seminars in Neurology* **26**, 373–379 (2006).
13. Hoesch, R. E., Koenig, M. A. & Geocadin, R. G. Coma after global ischemic brain injury: pathophysiology and emerging therapies. *Critical care clinics* **24**, 25-44-vii–viii (2008).
14. Szydlowska, K. & Tymianski, M. Calcium, ischemia and excitotoxicity. *Cell calcium* **47**, 122–129 (2010).
15. Sterz, F. *et al.* Multifocal cerebral blood flow by Xe-CT and global cerebral metabolism after prolonged cardiac arrest in dogs. Reperfusion with open-chest CPR or cardiopulmonary bypass. *Resuscitation* **24**, 27–47 (1992).

16. Wong, C. H. Y. & Crack, P. J. Modulation of neuro-inflammation and vascular response by oxidative stress following cerebral ischemia-reperfusion injury. *Current medicinal chemistry* **15**, 1–14 (2008).
17. Cerchiari, E. L., Safar, P., Klein, E. & Diven, W. Visceral, hematologic and bacteriologic changes and neurologic outcome after cardiac arrest in dogs. The visceral post-resuscitation syndrome. *Resuscitation* **25**, 119–136 (1993).
18. Adrie, C. *et al.* Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest: implication of the protein C anticoagulant pathway. *Journal of the American College of Cardiology* **46**, 21–28 (2005).
19. Granfeldt, A. Organ dysfunction following regional and global ischemia/reperfusion. Intervention with postconditioning and adenosine. *Danish medical journal* **59**, B4496 (2012).
20. Safar, P. Effects of the postresuscitation syndrome on cerebral recovery from cardiac arrest. *Critical Care Medicine* **13**, 932–935 (1985).
21. Senthil, M. *et al.* Gut-lymph hypothesis of systemic inflammatory response syndrome/multiple-organ dysfunction syndrome: validating studies in a porcine model. *The Journal of trauma* **60**, 958–65-discussion 965–7 (2006).
22. Sekhon, M. S., Ainslie, P. N. & Griesdale, D. E. Clinical pathophysiology of hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest: a “two-hit” model. *Critical Care* **21**, 90 (2017).
23. Hosseini, M. *et al.* Resuscitating the Globally Ischemic Brain: TTM and Beyond. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* **17**, 539–562 (2020).
24. Wassink, G. *et al.* A working model for hypothermic neuroprotection. *The Journal of physiology* **596**, 5641–5654 (2018).
25. Truettner, J. S., Bramlett, H. M. & Dietrich, W. D. Posttraumatic therapeutic hypothermia alters microglial and macrophage polarization toward a beneficial phenotype. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* **37**, 2952–2962 (2017).
26. Jacobs, I. *et al.* Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries: a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian Resuscitation Council, New Zealand Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Councils of Southern Africa). (2004).
27. Stiell, I. G. *et al.* Comparison of the Cerebral Performance Category score and the Health Utilities Index for survivors of cardiac arrest. *Annals of emergency medicine* **53**, 241–248 (2009).
28. Raina, K. D., Callaway, C., Rittenberger, J. C. & Holm, M. B. Neurological and functional status following cardiac arrest: method and tool utility. *Resuscitation* **79**, 249–256 (2008).

29. Hanley, J. A. & Lippman-Hand, A. If nothing goes wrong, is everything all right? *JAMA : the journal of the American Medical Association* **249**, 1743–1745 (1983).
30. Herlitz, J. *et al.* Factors associated with an increased chance of survival among patients suffering from an out-of-hospital cardiac arrest in a national perspective in Sweden. *American Heart Journal* **149**, 61–66 (2005).
31. Blondin, N. A. & Greer, D. M. Neurologic prognosis in cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *The Neurologist* **17**, 241–248 (2011).
32. Samaniego, E. A., Mlynash, M., Caulfield, A. F., Eyngorn, I. & Wijman, C. A. C. Sedation Confounds Outcome Prediction in Cardiac Arrest Survivors Treated with Hypothermia. *Neurocritical Care* **15**, 113–119 (2010).
33. Sandroni, C., Cavallaro, F. & Antonelli, M. Prediction of Neurological Outcome after Cardiac Arrest. *Annual Update in Intensive Care ...* (2011) doi:10.1007/978-3-642-18081-1_57.
34. Friberg, H., Rundgren, M., Westhall, E., Nielsen, N. & Cronberg, T. Continuous evaluation of neurological prognosis after cardiac arrest. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* **57**, 6–15 (2013).
35. Bisschops, L. L. A. L., Alfen, N. N. van, Bons, S. S., Hoeven, J. G. J. van der & Hoedemaekers, C. W. E. C. Predictors of poor neurologic outcome in patients after cardiac arrest treated with hypothermia: A retrospective study. *Resuscitation* **82**, 6–6 (2011).
36. Oddo, M. & Rossetti, A. O. Predicting neurological outcome after cardiac arrest. *Current opinion in critical care* **17**, 254–259 (2011).
37. Chiota, N. A., Freeman, W. D. & Barrett, K. M. Hypoxic-ischemic brain injury and prognosis after cardiac arrest. *Continuum (Minneapolis, Minn.)* **17**, 1094–1118 (2011).
38. Georgia, M. M. D. & Raad, B. B. Prognosis of coma after cardiac arrest in the era of hypothermia. *Continuum (Minneapolis, Minn.)* **18**, 515–531 (2012).
39. Wijdicks, E. F. M., Bamlet, W. R., Maramattom, B. V., Manno, E. M. & McClelland, R. L. Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Ann Neurol* **58**, 585–593 (2005).
40. Wijdicks, E. F. M. *et al.* Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* **67**, 203–210 (2006).
41. Sivaraju, A. *et al.* Prognostication of post-cardiac arrest coma: early clinical and electroencephalographic predictors of outcome. *Intensive Care Medicine* **41**, 1264–1272 (2015).
42. Huntgeburth, M. *et al.* Changes in neuron-specific enolase are more suitable than its absolute serum levels for the prediction of neurologic outcome in hypothermia-treated patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Neurocritical Care* **20**, 358–366 (2014).

43. Maia, B. *et al.* Predicting outcome after cardiopulmonary arrest in therapeutic hypothermia patients: clinical, electrophysiological and imaging prognosticators. *Acta medica portuguesa* **26**, 93–97 (2013).
44. Rittenberger, J. C., Sangl, J., Wheeler, M., Guyette, F. X. & Callaway, C. W. Association between clinical examination and outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* **81**, 1128–1132 (2010).
45. Cronberg, T. *et al.* Neuron-specific enolase correlates with other prognostic markers after cardiac arrest. *Neurology* **77**, 623–630 (2011).
46. Fugate, J. E. *et al.* Predictors of neurologic outcome in hypothermia after cardiac arrest. *Annals of neurology* **68**, 907–914 (2010).
47. Rossetti, A. O., Oddo, M., Logroscino, G. & Kaplan, P. W. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. *Annals of neurology* **67**, 301–307 (2010).
48. Thenayan, E. A., Savard, M., Sharpe, M., Norton, L. & Young, B. Predictors of poor neurologic outcome after induced mild hypothermia following cardiac arrest. *Neurology* **71**, 1535–1537 (2008).
49. Paul, M. *et al.* Delayed awakening after cardiac arrest: prevalence and risk factors in the Parisian registry. *Intens Care Med* **42**, 1128–1136 (2016).
50. Dragancea, I. *et al.* Neurological prognostication after cardiac arrest and targeted temperature management 33°C versus 36°C: Results from a randomised controlled clinical trial. *Resuscitation* **93**, 164–170 (2015).
51. Sandroni, C. *et al.* Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: An advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Resuscitation* **85**, 1779–1789 (2014).
52. Sandroni, C. *et al.* Prediction of poor neurological outcome in comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review. *Intensive Care Medicine* 1–49 (2020) doi:10.1007/s00134-020-06198-w.
53. Rossetti, A. O., Urbano, L. A., Delodder, F., Kaplan, P. W. & Oddo, M. Prognostic value of continuous EEG monitoring during therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Critical Care* **14**, R173 (2010).
54. Oddo, M. *et al.* Quantitative versus standard pupillary light reflex for early prognostication in comatose cardiac arrest patients: an international prospective multicenter double-blinded study. *Intensive Care Medicine* **44**, 2102–2111 (2018).
55. Zhou, S. E. *et al.* Distinct predictive values of current neuroprognostic guidelines in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation* **139**, 343–350 (2019).
56. Deakin, C. D. *et al.* European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* **81**, 1305–1352 (2010).

57. Ropper, A. H., Adams, R. D., Victor, M. & Samuels, M. A. *Adams and Victor's Principles of Neurology, Ninth Edition*. (McGraw-Hill Professional, 2009).
58. Oddo, M. Prognostication after cardiac arrest: Time to change our approach. *Resuscitation* **83**, 149–150 (2012).
59. Caviness, J. N. & Brown, P. Myoclonus: current concepts and recent advances. *Lancet neurology* **3**, 598–607 (2004).
60. Cassim, F. & Houdayer, E. Neurophysiology of myoclonus. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology* **36**, 281–291 (2006).
61. Venkatesan, A. & Frucht, S. Movement Disorders after Resuscitation from Cardiac Arrest. *Neurologic Clinics* **24**, 123–132 (2006).
62. Dijk, J. M. & Tijssen, M. A. Management of patients with myoclonus: available therapies and the need for an evidence-based approach. *The Lancet Neurology* **9**, 1028–1036 (2010).
63. Thömke, F. *et al.* Observations on comatose survivors of cardiopulmonary resuscitation with generalized myoclonus. *BMC Neurology* **5**, 14 (2005).
64. Thömke, F. & Weilemann, S. L. Poor prognosis despite successful treatment of postanoxic generalized myoclonus. *Neurology* **74**, 1392–1394 (2010).
65. Zandbergen, E. G. J. *et al.* Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology* **66**, 62–68 (2006).
66. Rossetti, A. O. *et al.* Status epilepticus An independent outcome predictor after cerebral anoxia. *Neurology* **69**, 255–260 (2007).
67. English, W. A., Giffin, N. J. & Nolan, J. P. Myoclonus after cardiac arrest: pitfalls in diagnosis and prognosis. *Anaesthesia* **64**, 908–911 (2009).
68. Young, G. B. Neurologic prognosis after cardiac arrest. *New England Journal of Medicine* **361**, 605–611 (2009).
69. Arnoldus, E. P. & Lammers, G. J. Postanoxic coma: good recovery despite myoclonus status. *Annals of neurology* **38**, 697–698 (1995).
70. Datta, S., Hart, G. K., Opdam, H., Gutteridge, G. & Archer, J. Post-hypoxic myoclonic status: the prognosis is not always hopeless. *Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine* **11**, 39–41 (2009).
71. Harper, S. J. & Wilkes, R. G. Posthypoxic myoclonus (the Lance-Adams syndrome) in the intensive care unit. *Anaesthesia* **46**, 199–201 (1991).
72. Krumholz, A., Stern, B. J. & Weiss, H. D. Outcome from coma after cardiopulmonary resuscitation: relation to seizures and myoclonus. *Neurology* **38**, 401–405 (1988).

73. Cloostermans, M. C., Meulen, F. B. van, Eertman, C. J., Hom, H. W. & Putten, M. J. A. M. van. Continuous electroencephalography monitoring for early prediction of neurological outcome in postanoxic patients after cardiac arrest: a prospective cohort study. *Critical Care Medicine* **40**, 2867–2875 (2012).
74. Tortorici, M. A., Kochanek, P. M. & Poloyac, S. M. Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: A focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. *Critical Care Medicine* **35**, 2196–2204 (2007).
75. Rundgren, M., Rosén, I. & Friberg, H. Amplitude-integrated EEG (aEEG) predicts outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. *Intensive Care Medicine* **32**, 836–842 (2006).
76. Ruijter, B. J. *et al.* Early electroencephalography for outcome prediction of postanoxic coma: A prospective cohort study. *Annals of neurology* **86**, 203–214 (2019).
77. Hofmeijer, J. *et al.* Early EEG contributes to multimodal outcome prediction of postanoxic coma. *Neurology* **85**, 137–143 (2015).
78. Elmer, J. *et al.* Sensitivity of Continuous Electroencephalography to Detect Ictal Activity After Cardiac Arrest. *JAMA Network Open* **3**, e203751-13 (2020).
79. Rundgren, M., Westhall, E., Cronberg, T., Rosén, I. & Friberg, H. Continuous amplitude-integrated electroencephalogram predicts outcome in hypothermia-treated cardiac arrest patients. *Critical Care Medicine* **38**, 1838–1844 (2010).
80. Cloostermans, M. C. T., Hofmeijer, J., Hom, H. W., Bosch, F. H. & Putten, M. J. A. M. van. Predicting Outcome in Postanoxic Coma. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* **34**, 207–212 (2017).
81. Boccagni, C., Bagnato, S., Angelo, A. S., Prestandrea, C. & Galardi, G. Usefulness of standard EEG in predicting the outcome of patients with disorders of consciousness after anoxic coma. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* **28**, 489–492 (2011).
82. Synek, V. M. Prognostically important EEG coma patterns in diffuse anoxic and traumatic encephalopathies in adults. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* **5**, 161–174 (1988).
83. Hirsch, L. J. *et al.* American Clinical Neurophysiology Society’s Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* **30**, 1–27 (2013).
84. Westhall, E. *et al.* Standardized EEG interpretation accurately predicts prognosis after cardiac arrest. *Neurology* **86**, 1482–1490 (2016).
85. Admiraal, M. M. *et al.* Electroencephalographic reactivity as predictor of neurological outcome in postanoxic coma: A multicenter prospective cohort study. *Annals of neurology* **86**, 17–27 (2019).

86. Duez, C. H. V. *et al.* Post resuscitation prognostication by EEG in 24 vs 48 h of targeted temperature management. *Resuscitation* **135**, 145–152 (2019).
87. Scarpino, M. *et al.* Neurophysiology for predicting good and poor neurological outcome at 12 and 72 h after cardiac arrest: The ProNeCA multicentre prospective study. *Resuscitation* **147**, 95–103 (2020).
88. Monteiro, M. L. *et al.* The Prognostic Value of 48-h Continuous EEG During Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest. *Neurocritical Care* **24**, 153–162 (2016).
89. Hofmeijer, J., Cloostermans, M. C. T. & Putten, M. J. A. M. van. Burst-suppression with identical bursts: a distinct EEG pattern with poor outcome in postanoxic coma. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* **125**, 947–954 (2014).
90. Backman, S. *et al.* Highly malignant routine EEG predicts poor prognosis after cardiac arrest in the Target Temperature Management trial. *Resuscitation* **131**, 24–28 (2018).
91. Rossetti, A. O., Carrera, E. & Oddo, M. Early EEG correlates of neuronal injury after brain anoxia. *Neurology* **78**, 796–802 (2012).
92. Rossetti, A. O. *et al.* Electroencephalography Predicts Poor and Good Outcomes After Cardiac Arrest: A Two-Center Study. *Critical Care Medicine* **45**, e674–e682 (2017).
93. Wennervirta, J. E. *et al.* Hypothermia-treated cardiac arrest patients with good neurological outcome differ early in quantitative variables of EEG suppression and epileptiform activity*. *Critical Care Medicine* **37**, 2427–2435 (2009).
94. Kawai, M. M., Thapalia, U. U. & Verma, A. A. Outcome from therapeutic hypothermia and EEG. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* **28**, 483–488 (2011).
95. Oh, S. H. *et al.* Continuous Amplitude-Integrated Electroencephalographic Monitoring Is a Useful Prognostic Tool for Hypothermia-Treated Cardiac Arrest Patients. *Circulation* **132**, 1094–1103 (2015).
96. Amorim, E. *et al.* Estimating the False Positive Rate of Absent Somatosensory Evoked Potentials in Cardiac Arrest Prognostication. *Critical Care Medicine* **46**, e1213–e1221 (2018).
97. Admiraal, M. M., Rootselaar, A. F. van & Horn, J. Electroencephalographic reactivity testing in unconscious patients: a systematic review of methods and definitions. *European journal of neurology* **24**, 245–254 (2017).
98. Duez, C. H. V. *et al.* Large inter-rater variability on EEG-reactivity is improved by a novel quantitative method. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* **129**, 724–730 (2018).

99. Admiraal, M. M., Rootselaar, A. F. van & Horn, J. International consensus on EEG reactivity testing after cardiac arrest: Towards standardization. *Resuscitation* **131**, 36–41 (2018).
100. Admiraal, M. M. *et al.* EEG reactivity testing for prediction of good outcome in patients after cardiac arrest. *Neurology* **95**, e653–e661 (2020).
101. Benarous, L. *et al.* Sources of interrater variability and prognostic value of standardized EEG features in post-anoxic coma after resuscitated cardiac arrest. *Clinical neurophysiology practice* **4**, 20–26 (2019).
102. Rittenberger, J. C., Popescu, A., Brenner, R. P., Guyette, F. X. & Callaway, C. W. Frequency and timing of nonconvulsive status epilepticus in comatose post-cardiac arrest subjects treated with hypothermia. *Neurocritical Care* **16**, 114–122 (2012).
103. Mani, R., Schmitt, S. E., Mazer, M., Putt, M. E. & Gaieski, D. F. The frequency and timing of epileptiform activity on continuous electroencephalogram in comatose post-cardiac arrest syndrome patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* **83**, 840–847 (2012).
104. Beretta, S. *et al.* Neurological outcome of postanoxic refractory status epilepticus after aggressive treatment. *Epilepsy & behavior : E&B* **101**, 106374 (2019).
105. Wasterlain, C. G., Fujikawa, D. G., Penix, L. & Sankar, R. Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia* **34 Suppl 1**, S37-53 (1993).
106. Hovland, A., Nielsen, E. W., Klüver, J. & Salvesen, R. EEG should be performed during induced hypothermia. *Resuscitation* **68**, 143–146 (2006).
107. Rossetti, A. O., Oddo, M., Liaudet, L. & Kaplan, P. W. Predictors of awakening from postanoxic status epilepticus after therapeutic hypothermia. *Neurology* **72**, 744–749 (2009).
108. Sunde, K. *et al.* Determination of prognosis after cardiac arrest may be more difficult after introduction of therapeutic hypothermia. *Resuscitation* **69**, 29–32 (2006).
109. Klotz, U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug metabolism reviews* **41**, 67–76 (2009).
110. San-juan, D., Chiappa, K. H. & Cole, A. J. Propofol and the electroencephalogram. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* **121**, 998–1006 (2010).
111. Koht, A., Schütz, W., Schmidt, G., Schramm, J. & Watanabe, E. Effects of etomidate, midazolam, and thiopental on median nerve somatosensory evoked potentials and the additive effects of fentanyl and nitrous oxide. *Anesthesia & Analgesia* **67**, 435–441 (1988).
112. Sloan, T. B., Fugina, M. L. & Toleikis, J. R. Effects of midazolam on median nerve somatosensory evoked potentials. *British journal of anaesthesia* **64**, 590–593 (1990).

113. Scheepstra, G. L., Lange, J. J. de, Booij, L. H. & Ros, H. H. Median nerve evoked potentials during propofol anaesthesia. *British journal of anaesthesia* **62**, 92–94 (1989).
114. Asouhidou, I. *et al.* Somatosensory Evoked Potentials suppression due to remifentanyl during spinal operations; a prospective clinical study. *Scoliosis* **5**, 8 (2010).
115. Bouwes, A. *et al.* Somatosensory evoked potentials during mild hypothermia after cardiopulmonary resuscitation. *Neurology* **73**, 1457–1461 (2009).
116. Lang, M., Welte, M., Syben, R. & Hansen, D. Effects of hypothermia on median nerve somatosensory evoked potentials during spontaneous circulation. *Journal of neurosurgical anesthesiology* **14**, 141–145 (2002).
117. Russ, W., Sticher, J., Scheld, H. & Hempelmann, G. Effects of hypothermia on somatosensory evoked responses in man. *British journal of anaesthesia* **59**, 1484–1491 (1987).
118. Zandbergen, E. G., Haan, R. J. de, Stoutenbeek, C. P., Koelman, J. H. & Hijdra, A. Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma. *Lancet* **352**, 1808–1812 (1998).
119. Robinson, L. R., Micklesen, P. J., Tirschwell, D. L. & Lew, H. L. Predictive value of somatosensory evoked potentials for awakening from coma*. *Critical Care Medicine* **31**, 960–967 (2003).
120. Bouwes, A. *et al.* Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: a prospective cohort study. *Annals of neurology* **71**, 206–212 (2012).
121. Grippo, A. *et al.* Neurophysiological prediction of neurological good and poor outcome in post-anoxic coma. *Acta neurologica Scandinavica* **135**, 641–648 (2017).
122. Leão, R. N., Ávila, P., Cavaco, R., Germano, N. & Bento, L. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: outcome predictors. *Revista Brasileira De Terapia Intensiva* **27**, 322–332 (2015).
123. Dhakal, L. P. *et al.* Early Absent Pupillary Light Reflexes After Cardiac Arrest in Patients Treated with Therapeutic Hypothermia. *Therapeutic hypothermia and temperature management* **6**, 116–121 (2016).
124. Glimmerveen, A. B. *et al.* Association between somatosensory evoked potentials and EEG in comatose patients after cardiac arrest. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* **130**, 2026–2031 (2019).
125. Geocadin, R. G. *et al.* Standards for Studies of Neurological Prognostication in Comatose Survivors of Cardiac Arrest: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* **140**, e517–e542 (2019).
126. Madl, C. *et al.* Improved outcome prediction in unconscious cardiac arrest survivors with sensory evoked potentials compared with clinical assessment. *Critical Care Medicine* **28**, 721–726 (2000).

127. Zandbergen, E. G. J., Koelman, J. H. T. M., Haan, R. J. de, Hijdra, A. & Group, P. S. SSEPs and prognosis in postanoxic coma: only short or also long latency responses? *Neurology* **67**, 583–586 (2006).
128. Inamasu, J. *et al.* Early CT signs in out-of-hospital cardiac arrest survivors: Temporal profile and prognostic significance. *Resuscitation* **81**, 533–537 (2010).
129. Wu, O. *et al.* Predicting Clinical Outcome in Comatose Cardiac Arrest Patients Using Early Noncontrast Computed Tomography. *Stroke* **42**, 985–992 (2011).
130. Choi, S. P. *et al.* The density ratio of grey to white matter on computed tomography as an early predictor of vegetative state or death after cardiac arrest. *Emergency medicine journal : EMJ* **25**, 666–669 (2008).
131. Metter, R. B., Rittenberger, J. C., Guyette, F. X. & Callaway, C. W. Association between a quantitative CT scan measure of brain edema and outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* **82**, 1180–1185 (2011).
132. Sugimori, H. *et al.* Early findings on brain computed tomography and the prognosis of post-cardiac arrest syndrome: application of the score for stroke patients. *Resuscitation* **83**, 848–854 (2012).
133. Hirsch, K. G. *et al.* Prognostic value of diffusion-weighted MRI for post-cardiac arrest coma. *Neurology* **94**, e1684–e1692 (2020).
134. Wijman, C. A. C. *et al.* Prognostic value of brain diffusion-weighted imaging after cardiac arrest. *Annals of neurology* **65**, 394–402 (2009).
135. Heradstveit, B. E. *et al.* Repeated magnetic resonance imaging and cerebral performance after cardiac arrest--a pilot study. *Resuscitation* **82**, 549–555 (2011).
136. Mlynash, M. *et al.* Temporal and spatial profile of brain diffusion-weighted MRI after cardiac arrest. *Stroke* **41**, 1665–1672 (2010).
137. Velly, L. *et al.* *Use of Brain Diffusion Tensor Imaging for the Prediction of Long-term Neurological Outcomes in Patients After Cardiac Arrest: a Multicentre, International, Prospective, Observational, Cohort Study.* vol. 17 (2018).
138. Mattsson, N. *et al.* Serum tau and neurological outcome in cardiac arrest. *Annals of neurology* **82**, 665–675 (2017).
139. Moseby-Knappe, M. *et al.* Serum Neurofilament Light Chain for Prognosis of Outcome After Cardiac Arrest. *JAMA neurology* **76**, 64–71 (2019).
140. Shinozaki, K. *et al.* S-100B and neuron-specific enolase as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation: a systematic review. *Critical Care* **13**, R121 (2009).

141. Stammet, P. *et al.* Neuron-Specific Enolase as a Predictor of Death or Poor Neurological Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest and Targeted Temperature Management at 33°C and 36°C. *Journal of the American College of Cardiology* **65**, 2104–2114 (2015).
142. Wiberg, S. *et al.* Single versus Serial Measurements of Neuron-Specific Enolase and Prediction of Poor Neurological Outcome in Persistently Unconscious Patients after Out-Of-Hospital Cardiac Arrest - A TTM-Trial Substudy. *PLoS ONE* **12**, e0168894 (2017).
143. Fugate, J. E., Wijdicks, E. F. M., White, R. D. & Rabinstein, A. A. Does therapeutic hypothermia affect time to awakening in cardiac arrest survivors? *Neurology* **77**, 1346–1350 (2011).
144. Samaniego, E. A., Persoon, S. & Wijman, C. A. C. Prognosis after cardiac arrest and hypothermia: a new paradigm. *Current neurology and neuroscience reports* **11**, 111–119 (2011).
145. Rothstein, T., Leithner, C., Ploner, C. J., Hasper, D. & Storm, C. Does hypothermia influence the predictive value of bilateral absent N20 after cardiac arrest? *Neurology* **75**, 575-6-author reply 575-6 (2010).
146. Perman, S. M. *et al.* Timing of neuroprognostication in postcardiac arrest therapeutic hypothermia*. *Critical Care Medicine* **40**, 719–724 (2012).
147. Dragancea, I., Rundgren, M., Englund, E., Friberg, H. & Cronberg, T. The influence of induced hypothermia and delayed prognostication on the mode of death after cardiac arrest. *Resuscitation* **84**, 337–342 (2013).
148. Nolan, J. P. *et al.* European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine 2015 guidelines for post-resuscitation care. *Intensive Care Medicine* **41**, 2039–2056 (2015).
149. ESICM, E. and. DRAFT GUIDELINES FOR PUBLIC COMMENT. (2021).
150. *Vejledning om fravalg og afbrydelse af livsforlængende behandling.* <https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2019/9935> (2019).
151. *Det Etske Råds udtalelse om Undladelse og afbrydelse af livsforlængende behandling (april 2012).* <https://www.etiskraad.dk/etiske-temaer/aktiv-doesshjaelp-og-doeende/publikationer/udtalelse-om-undladelse-og-afbrydelse-af-livsforlaengende-behandling-2012>.
152. Nolan, J. P. *et al.* Part 1: Executive summary 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation* **95**, e1–e31 (2015).
153. Soar, J. *et al.* 2018 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations Summary. *Resuscitation* **133**, 194–206 (2018).