

Prognosticering af cerebralt udkomme 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



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@ki.au.dk

Arbejdsgruppens sammensætning

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	4
Epidemiologi	4
Patofysiologi	4
Metodologiske betragtninger	5
Tidlige faktorer af betydning for prognosen	5
Neurologisk undersøgelse	6
Tidspunkt for neurologisk undersøgelse	8
Myoklonier	8
Neurofysiologiske undersøgelser	9
EEG	9
Typer af EEG mønstre	10
Tidspunkt for EEG undersøgelse	12
SSEP	13
Tidspunkt for SSEP undersøgelse	14
Faktorer, der påvirker neurologisk og neurofysiologisk undersøgelse	14
Billeddiagnostiske undersøgelser	15
CT	15
MR	15
Biomarkører	16
Neuron specifik enolase (NSE)	16
S-100B	16
Tidspunkt for prognostisering	17
Rekommandationer	18
Kombinerede undersøgelsesmodaliteter:	18
Etiske overvejelser	18
Prognose, livsforlængende udsigtsløs behandling og uafvendeligt døende	19
Algoritme for prognostisering	21
Litteratursøgningsmetode	22
Resume for ikke-sundhedsprofessionelle – lægmandsresume	22
Liste over forkortelser	23
Litteratur	24
Appendix	31
Neurologisk undersøgelse -udvidet	31
Biomarkører - udvidet	35

Formål og baggrund for guideline

Formålet med denne guideline er at forbedre og ensarte prognostisering af cerebral udkomme 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.

Epidemiologi

I Danmark er der ca. 3.500 præhospitale uventede hjertestop om året, dertil kommer et ukendt antal hjertestop på hospitalerne. Overlevelsen efter hjertestop udenfor hospitalerne i Danmark er 10 % efter 30 dage¹, hvilket svarer til overlevelsen i Sverige^{1,2}. 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. 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. Vævshyoksi 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 (reperfusionsskade). 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 endothelaktivering, 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}.

Metodologiske betragtninger

Cerebral Performance Category (CPC) score er anerkendt brugt ved kvantificering af cerebral status hos patienter genoplivet efter hjertestop²².

CPC korrelerer, i nogen grad, med livskvalitet og funktionel status opgjort ved mere ressource krævende evalueringer^{23,24}.

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 stikprøve størrelsen. Hvis der ikke er nogen falsk positive, kan den øvre grænse for 95% konfidensintervallet, ved små stikprøver, groft estimeres som $3/n$ ²⁵. 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 udkomme.

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 databasestudier²⁶ er det kendt at følgende faktorer er associeret med et godt udkomme:

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

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 udkomme 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 udkomme for den enkelte patient.

Neurologisk undersøgelse

Indførselen af terapeutisk hypotermi har gjort den neurologiske prognostisering af komatøse hjertestopoverlevende mere udfordrende. Både den terapeutiske hypotermi 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 sedation²⁷⁻³¹. Hypotermibehandling påvirker den diagnostiske værdi af de objektive fund, som tidligere er vist med stor sikkerhed at forudsige dårligt outcome hos ikke hypotermi behandlede hjertestopoverlevende²⁹⁻³³.

Hjernestammen er betydeligt mere resistent overfor hypoxisk-iskæmiske skader i forbindelse med hjertestop end cerebrum. Manglende hjernestamme reflekser er derfor stærke prædiktører for et dårligt outcome, mens bevarede hjernestamme reflekser ikke nødvendigvis indebærer bevarelse af subkortikale eller kortikale funktioner^{30,34,35}. 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), samt pupillernes lysrefleks, cornea reflekser og oculocephale reflekser vist at have prognostisk værdi^{30,36}.

For ikke hypotermi-behandlede komatøse patienter, genoplivet efter hjertestop, forudsiges dårligt udkomme defineret som død, koma eller svær hjerneskade med fuld plejkrævende tilstand med en 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)³⁶.

For hypotermi-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^{27,28,30,33,35,37-41}.

Manglende oculocephale-reflekser er associerede med dårlig prognose men er for hypotermi behandlede patienter kun undersøgt i et enkelt studie⁴⁰, og bør således ikke alene lægges til grund for afslutning af behandling.

Manglende pupil lysreflekser og manglende cornea-reflekser 72 timer efter hjertestop eller senere er robuste prognostiske faktorer for dårligt cerebralt udkomme. Ud fra den foreliggende evidens for hypotermi-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^{28,31,33,37-41}. Der er dog for begge beskrevet enkelte falsk positive^{28,33}, og da antallet af undersøgte hypotermi-behandlede patienter endnu 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^{27,30,34,42}.

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 traditionelt ved Glasgow Coma 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 hjertestopoverlevende³⁰. 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^{35,44}.

Neurologisk undersøgelse

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

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 oculomotorius⁴⁴.

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 facialis⁴⁴.

Oculocephale reflekser (Doll's eyes): Reflektorisk konjugeret 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 side til side og op og ned. Herved udløses bevægelse af endolymfen i buegangene og via nervus vestibularis, vestibulærkernerne i pons, facialis longitudinalis medialis, abducens- og oculomotorius kerner og nerver udløses de refleksive 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 (kolorisk 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 kolorisk test ses ikke hos komatøse patienter⁴⁴.

Herudover bør observeres for hosterefleks/respons på sugning og respiratorisk drive⁴³ samt vurderes tonus, refleksforhold og eventuel øjendrejning som kan indikere mere fokal cerebral skade eller epileptiske anfalds fænomener - desuden vurderes tilstedeværelse af myoklonier³⁰. Den prognostiske betydning af sidstnævnte er omtalt i andet afsnit.

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^{30,45}.

Den definitive neurologiske undersøgelse som lægges til grund for beslutning om afslutning af behandling bør først foretages 72 timer efter opnåelse af normotermi, og på patienter som ikke længere er påvirkede af sedativa^{30,35}.

Herudover bør tages hensyn til andre potentielt reversible metaboliske tilstande som kan tænkes at påvirke den objektive undersøgelse, e.g. lever og nyre funktion, elektrolyt-forstyrrelser med videre⁴¹.

(For en mere udførlig gennemgang af den tilgrundliggende litteratur se venligst appendix.)

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^{35,36}.

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-corticale 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-corticale form^{46,47}. Varierende behandling er forsøgt anvendt ved myoklonier, men især den sub-corticale form er behandlingsrefraktær⁴⁸⁻⁵¹.

Den rapporterede incidens af postanoksisk myoklon status er varierende, men formentlig lav (5%)⁵² – den er dog muligvis højere hos patienter efter hypotermi-behandling⁵³.

Myoklon status kan ikke sikkert udelukkes ved dyb sedation og muskel relaksation, for eksempel i forbindelse med behandling med hypotermi. Generaliserede myoklonier kan

behandles med f.eks. propofol sedation⁵¹, men dette ser ikke ud til sikkert at ændre prognosen⁵¹, der i højere grad afspejler sværhedsgrad af hjerneskaden.

Myoklon status er i både retro- og prospektive undersøgelser vist at være prædiktor for et dårligt udkomme, selv hvis myoklonierne ophører indenfor de første 24 timer, også efter hypotermi-behandling⁵²⁻⁵⁶. Der er dog ikke fundet en FPR på 0%. I et studie overlevede to patienter hvoraf den ene opnåede CPC 1-2⁴⁰, og andre har rapporteret FPR på henholdsvis 3%⁴⁰ og 11%³¹ for myoklonier.

Der er sporadiske rapporter om patienter (med og uden hypotermi) 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 hypoxisk basis^{54,57-60}.

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 skade⁶¹. EEG anvendes ved hypoxisk-iskæmisk hjerneskade diagnostisk med henblik på elektroencefalografisk status epilepticus (ESE) eller prognostisk.

EEG udføres ved standardiseret procedure med op til 25 elektroder, eller evt. færre ved simplificerede procedurer som beskrevet i litteraturen^{27,35,62,63}. Optagelserne strækker sig typisk fra en halv til en hel time ved standard EEG. Ved længerevarende monitorering benævnes undersøgelsen kontinuerlig EEG (cEEG).

Der er flere fortalere for EEG tidligt efter ROSC, enten som standard EEG udført indenfor de første 12-24 timer efter ROSC, alternativt som cEEG^{35,56} overvågning under hypotermi behandling og indtil evt. opvågning.

Ved cEEG kan der, af ressource hensyn, benyttes et simplificeret EEG 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^{63,64} - især til at monitorere for ESE der kan være skjult hos den sederede og eventuelt relaxerede patient⁶⁴. Ændringer og udvikling i aEEG mønstre er vist at have prædiktiv værdi både for godt og dårligt udkomme efter hjertestop^{63,64}. Der bør benyttes konventionelt EEG med fuldt antal elektroder og standardiserede afledninger ved yderligere diagnostik, herunder bedømmelse af EEG reaktivitet ved stimulation⁶⁵.

Typer af EEG mønstre

Der er ikke nogen internationalt anerkendt klassifikation af EEG mønstre ved anoxisk hjerneskade. De fleste nuværende klassifikationer bygger i høj grad på Synek's definitioner fra 1988⁶⁶, hvor EEG inddeles i 5 grader, som relateres til enten "godt outcome", "prognostisk usikkert mønster" eller "malignt mønster" med dårlig prognose.

Fladt eller isoelektrisk EEG

Inden indførsel af hypotermi behandling betragtes isoelektrisk EEG optaget mere end 24 timer efter hjertestop som et sikkert tegn på dårligt outcome⁶⁸. Fladt eller isoelektrisk EEG betragtes under et var stærkt, men ikke invariabelt, associeret med dårligt outcome³⁶.

Derimod er fladt eller isoelektrisk EEG under hypotermi i to studier med kontinuerlig EEG monitorering vist at være uden sikker prognostisk betydning^{61,63,64}. 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 timer⁶¹. 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^{63,64}, mens det andet studie som anvendte kontinuerligt standard EEG fandt en FPR på 0% (95%CI 0-14)⁶¹.

Burst-suppression

Burst-suppression er stærkt associeret med dårlig prognose også for hypotermi-behandlede patienter når det optræder efter patienten er blevet normoterm^{56,61,63,64}.

Burst-suppression på EEG kan derimod godt optræde under hypotermi hos patienter som senere udvikler kontinuert EEG mønster og ender med godt outcome. I et nyligt studie er således beskrevet fire ud af 28 patienter med burst-suppression mønster under hypotermi som efterfølgende vågnede op, og hvoraf de to opnåede CPC_{≤2}⁶⁹.

EEG mønstre ved hypoxisk-iskæmisk hjerneskade:

Isoelektrisk EEG

Ingen registrerbar EEG aktivitet⁶¹, amplitude < 2 μV⁶⁶.

Fladt EEG (low voltage)

EEG med lav amplitude (sædvanligvis defineret som < 20 μV)^{61,66}.

Burst-suppression (=diskontinuerligt EEG)

Mønster med vekslende perioder af aktivitet (burst) og afladning (suppression), sidstnævnte af mindst 1 sekunds varighed⁶⁶. Der skelnes mellem bursts med og uden epileptiform aktivitet, hvor især bursts med epileptiform aktivitet skulle have prognostisk betydning³⁶.

Elektroencefalografisk status epilepticus (ESE)

Repetitive eller rytmiske fokale eller generaliserede spikes, sharp waves, spike og waves, eller rytmisk aktivitet med ændring i amplitude, frekvens eller udbredning (inklusive periodiske epileptiforme discharges (PED))⁶⁷. Der er dog ingen egentlig internationalt accepteret konsensus om definitionen på postanoxisk ESE³⁰.

Kontinuerlig EEG aktivitet

Kontinuerlig cortical aktivitet indenfor delta, theta og/eller alfa frekvens området⁶⁴ (i modsætning til burst-suppression).

Andre parametre:

EEG reaktivitet

Tydelig og reproducerbar ændring i amplitude eller frekvens ved nociceptive eller auditive stimuli⁵⁶.

EEG mønstre

Status epilepticus

ESE efter hjertestop er stærkt associeret til dårlig prognose^{39,56,61,63,64,70-72}.

Konvulsiv og Non-konvulsiv status epilepticus efter hjertestop kan potentielt medføre yderligere hjerneskade⁷³ og persisterende koma. Kasuistisk er beskrevet udtalt muskelaktivitet under hypotermi, primært tolket som shivering og blandt andet behandlet med muskel relaksantia - hvor der senere blev påvist status epilepticus ved EEG, med godt udkomme efter antiepileptisk behandling⁷⁴.

Brug af relaksantia kan sløre kliniske symptomer på status epilepticus. AHA 2010 guidelines konkluderer at brug af relaksantia bør begrænses til et minimum eller helt undgås⁷⁵.

ESE er rapporteret at forekomme hos op til 38% af alle voksne patienter efter hjertestop⁶⁷. Hyppigheden af non-konvulsiv status epilepticus er ukendt, men i et retrospektivt studie med cEEG monitorering af hypotermibehandlede patienter (n=101) i de første 48 timer efter hjertestop blev fundet en frekvens på 12% mens frekvensen af konvulsiv status epilepticus var 21%⁷⁰. Et prospektivt studie med cEEG monitorering af hypotermibehandlede patienter (n=95) op til 120 timer efter hjertestop rapporterede en sammenlignelig frekvens for sammenlagt konvulsiv og non-konvulsiv ESE på 27%⁶⁴.

Der er enkelte rapporter om godt neurologisk udkomme hos patienter på trods af initialt ESE⁶¹ hvor der er givet aggressiv antiepileptisk-behandling^{61,64,67,74,76}. Beskrevne karakteristika for disse patienter var blandt andet udvikling af ESE fra et kontinuerligt EEG mønster^{61,64} samt bevaret reaktivitet på EEG, N20 respons på SSEP og bevarede hjernestamme reflekser⁶⁷.

Ved cEEG ses ESE hyppigst i genopvarmningsfasen, og mens patienter med svær hypoxisk-iskæmisk hjerneskade kan udvikle status epilepticus tidligt i forløbet på trods af pågående hypotermibehandling 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 aftrappes⁶⁴.

Nogle forfattere argumenterer for at antiepileptiske medikamenter alene hos mange patienter ikke er nok, og forbigående skal suppleres med sedativa³⁰. Der er ikke evidens for eller konsensus omkring en standardiseret antiepileptisk behandling af patienter efter hjertestop med ESE⁶⁴. På baggrund af de enkelte beskrevne tilfælde med godt udkomme anbefales det, at ESE forsøges behandlet efter gældende lokale retningslinjer for behandling af status epilepticus.

Kontinuerlig EEG aktivitet

Kontinuerlig EEG aktivitet registreret under cEEG er, også hos hypotermi-behandlede patienter, associeret med god prognose uden at det dog kan forudsige dette med absolut sikkerhed^{39,61,63,64,72,77}. 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 genoplivning⁶¹, eller i hvert fald inden normotermi^{63,64}.

EEG reaktivitet

EEG reaktivitet er i et retrospektivt³¹, og fire mindre prospektive kohorte studier vist at have potentiel prognostisk værdi, som prædiktor for både godt og dårligt outcome, hos hypotermi-behandlede patienter. Manglende EEG reaktivitet 36-72 timer efter hjertestop havde således i et studie (n=111) en FPR på 7% (95% CI:1-18), og ingen patienter med manglende reaktivitet havde bedre udkomme end CPC 3⁴⁰. Et andet studie (N=41), hvor EEG blev udført dag 1-

7 (median dag 3) efter hjertestop, fandt en FPR på 0/9⁴¹, mens et mindre studie (n=34) fandt en FPR på 0% (95% CI:1-18) for død ved manglende reaktivitet på kontinuerligt EEG allerede under hypotermi-behandling⁵⁶. Det seneste studie (n=61) fandt en FPR på 0/23 under hypotermi og 0/20 under normotermi, > 36 timer efter hjertestop, for CPC 3-5⁶⁹. I et mindre retrospektivt studie (n=26) hvor reaktivitet blev bedømt i starten af hypotermi perioden, blev der fundet en signifikant korrelation mellem bevaret reaktivitet og godt outcome, men kun den ene af to patienter med CPC 1 havde bevaret reaktivitet på dette tidspunkt⁷⁷.

Tidspunkt for EEG undersøgelse

EEG tidligt i forløbet (12-24 timer) efter ROSC, altså under hypotermi-behandlingen, har begrænset prognostisk værdi, men kan eventuelt påvise status epilepticus^{69,71,74,78} - og indgår som anbefaling i 2010 guidelines fra American Heart Association⁷⁵.

EEG kan gentages for at følge op på evt. iværksat antiepileptisk behandling, og ellers ved indikation.

Der findes ingen undersøgelser der sikkert har fastlagt det optimale tidspunkt for at udføre EEG efter terapeutisk hypotermi med henblik på prognostisering, og tidspunktet varierer i de forskellige studier fra allerede under hypotermi til 72 timer eller længere efter hjertestop. Studier med cEEG monitorering tyder på, at der tidligst er prognostisk værdi af fladt eller burst-suppression mønster i forhold til dårligt outcome når patienten er normoterm mens godt outcome muligvis kan forudsiges med rimelig sikkerhed ved tilstedeværelse af kontinuerlig EEG aktivitet allerede under hypotermi^{61,63,64}. EEG reaktivitet ser ud at have lovende prognostisk værdi både under hypotermi og normotermi^{40,41,56,69}.

Hypotermi 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 grader⁶². Effekten på cytochrome P450 komplekset ser ud til at vare op til 72 timer efter opvarmning^{35,62}. Hos især ældre med aldersvarende nedsat lever og nyrefunktion⁷⁹ kan det tage lang tid før sedativa og muskel relaksantia er clearet³⁵. Sedativa, som propofol⁸⁰, kan påvirke og inducere forandringer på EEG hvilket kan påvirke fortolkning ved prognostisering.

Ved manglende opvågning anbefales EEG i prognostisk øjemed derfor foretaget i sikker afstand fra ophør af sedation. Det anbefales 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 korterevirkende sedativa/opioider. Patienter der ikke har været hypotermibehandlede formodes at være ude af sedation tidligere.

SSEP

SomatoSensorisk Evokerede Potentialer (SSEP) er det elektriske respons i det cerebrale cortex ved stimulation af en perifer nerve, oftest n. medianus. Den hyppigst anvendte komponent af SSEP er N20, som er et cortikalt svar med en negativ polaritet og en latenstid på ca. 20msek.

SSEP er følsom for muskel-artefakter hvorfor relaksation i meget sjældne tilfælde kan være indiceret³⁰. Sedativa og opioider har mindre indflydelse på SSEP⁸¹⁻⁸³, dog har remifentanyl i høje doser muligvis en deprimerende virkning på responset⁸⁴. Hypotermi er vist at reducere nerveledningshastigheden i axonerne samt at reducere synaptisk overledning⁸⁵⁻⁸⁷, hvilket kan give en lidt længere latenstid men ikke påvirker tilstedeværelsen af N20 responset.

Tilstedeværelsen af SSEP er således en robust parameter, som ikke er betydende påvirket af sedation⁸¹⁻⁸³ eller muskelrelaxantia.

SSEP's prognostiske betydning for dårligt outcome

Et stort systematisk review fra tiden før terapeutisk hypotermi fandt at bilateralt fravær af N20 den første uge efter hjertestop havde en falsk positiv rate på 0% (CI 0-2,0)⁸⁸. Blandt 1136 komatøse patienter efter hjertestop var der ingen med bilateralt fravær af N20 respons på SSEP der senere vågnede op⁸⁹.

Det ser ud til at dette også holder efter indførelse af hypotermi-behandling idet stort set alle studier rapporterer FPR på 0% for SSEP udført fra patienten er normoterm og formodet helt fri for sedation (mediantid 63 timer efter ROSC⁸⁵) til 72 timer efter normotermi^{31,33,39,40,69}.

For bilateralt manglende N20 komponent ved SSEP udført under hypotermi blev i et tidligere studie (n=77) fundet en FPR på 0/13, og ingen af de 9 patienter som kunne undersøges igen efter normotermi genvandt N20 responset mens en patient med bevaret respons under hypotermi havde mistet dette ved normotermi⁸⁵. Et senere større studie (n=263) udført af samme gruppe fandt, at 13 patienter med bevaret N20 respons under hypotermi havde mistet dette ved normotermi og havde alle dårligt outcome, hvilket også afspejledes i en lavere sensitivitet på 28% under hypotermi versus 38% ved normotermi³³.

Kun en enkelt⁹⁰ rapport har sået tvivl om holdbarheden af SSEP under normotermi, idet der er beskrevet en patient med initielt flad SSEP (48 timer efter normotermi) der senere genvandt N20 respons og havde et godt udcome. Det er dog stor uklarhed og debat om validiteten af den primære SSEP hos denne patient⁹¹. Patienten havde alkoholisk polyneuropati og forlænget latenstid på SSEP, hvilket også blev genfundet ved followup⁹⁰.

Et nyere multicenter studie (n=263) beskriver 3 patienter med fravær af SSEP respons under hypotermi der senere genvandt dette ved normotermi og vågnede op³³. SSEP respons, der af tekniske årsager, ikke kunne verificeres med sikkerhed blev i denne undersøgelse registreret som værende tilstede³³. Dette underbygger vigtigheden af opmærksomhed på faktorer der kan påvirke kvaliteten af SSEP undersøgelsen⁹².

Selv om der kun er beskrevet dette enkeltstående tilfælde af falskt positivt resultat under normotermi, er de rapporterede FPR 95% konfidensintervaller relativt brede, og det anbefales derfor at SSEP ikke står alene men kombineres med andre prognostiske faktorer³³.

SSEP's prognostiske betydning for godt outcome

Bevaret N20 respons er ikke prædikator for godt udkomme. Halvdelen af de patienter der har bevaret N20 respons på SSEP, dør uden at have genvundet bevidsthed^{36,89}. Der har været foreslået at fravær eller tilstedeværelse af et langsommere respons N70 (70 msec) på SSEP hos denne patientgruppe vil kunne være af prognostisk værdi⁹³, men et nyere multicenter kohorte studie har ikke kunnet verificere dette⁹⁴.

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.

N20 respons er beskrevet at være intakt 24 timer efter hjertestop, for så at være forsvundet ved 72 timer, hvorefter det ikke genvindes^{90,95}. Der er derfor ikke i litteraturen umiddelbart holdepunkter for den opfattelse at SSEP skal laves indenfor de første 4 dage efter hjertestop for at være pålidelig.

Tilstedeværelse af N20 respons indenfor de første to til tre dage fra hjertestoppet kan testes igen ved fortsat manglende opvågning, da det er beskrevet at N20 responset senere kan forsvinde⁸⁵, formentligt som udtryk for pågående udvikling af cerebral skade.

Faktorer, der påvirker neurologisk og neurofysiologisk undersøgelse

	Sedativa	Relaksantia	Hypotermi
Neurologisk Undersøgelse	Ja	Ja	Ja
EEG	Ja	Nej	(Ja)
SSEP	(Nej)	Nej	Nej

Påvirkning af neurologisk og neurofysiologisk undersøgelses validitet af sedativa, relaksantia og hypotermi

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 vist potentiale for mere sikker vurdering af tidlig global iskæmisk hjerneskade.

CT

CT scanning anbefales tidligt i forløbet for at udelukke anden intracerebral årsag til coma hvis dette mistænkes.

Der er ikke evidens for at CT-cerebrum kan anbefales som standard senere i forløbet mhp. prognosevurdering.

Nedsat diskrepans mellem grå og hvid substans er associeret med dårligere outcome uden at der dog har kunnet defineres klare cut-off points^{40,96,97}. I studier har et cut-off på Houndsfield Units (HU) ratio < 1.20-1.22 været foreslået^{98,99}, ligesom en m-ASPECT score < =13¹⁰⁰, men måling af HU og m-ASPECT har ikke vundet indpas i daglig klinik.

MR

Der kan indtil videre ikke gives klare anbefalinger for undersøgelsesmodaliteter eller cut-off værdier, der med tilstrækkelig sikkerhed kan forudsige persisterende vegetativt stadie.

Der er en høj publikationsrate for små MR studier indenfor de seneste år og der foreligger flere gode studier, der retfærdiggør at MR-cerebrum kan bruges som beslutningsstøtte i den samlede prognosevurdering¹⁰¹⁻¹⁰⁵. Desuden kan differential diagnoser til bevidstheds tab såsom basilaris trombose, bilaterale thalamus infarkter ved sinus rectus trombose med videre udelukkes.

MR-cerebrum foreslås benyttet som beslutningsstøtte hos patienter med manglende opvågning efter hjertestop.

Det anbefales at udføre standard sekvenser, herunder DWI eller FLAIR(Fluid Attenuated Inversion Recovery).

Ved DWI med kvantitativ vurdering af de iskæmiske forandringer (ADC) er der i flere velgennemførte studier vist god korrelation til dårligt outcome¹⁰⁶⁻¹⁰⁸, hvorfor dette anbefales om muligt.

Det anbefalede tidsvindue for tidlig MR-cerebrum er fra 24 timer til (5-)7 døgn efter ROSC.

Ved MR-cerebrum før 24 timer efter ROSC kan ses misvisende ADC-værdier pga evt. reaktiv hyperperfusion i timerne efter cerebral iskæmi¹⁰⁹. Ved MR-cerebrum efter (5-)7 døgn efter ROSC kan ses en pseudonormalisering af DWI-værdier^{36,102,106}.

MR-cerebrum bør af tolkningsmæssige årsager ikke udføres under pågående hypotermibehandling¹⁰⁹.

Andre billeddiagnostiske muligheder

MR-spektroskopi giver information om biokemien og dermed metabolismen i hjernen og benyttes i enkelte centre. Undersøgelsen har prognostisk værdi hos udvalgte patientgrupper men er dog ikke valideret på voksne patienter efter hjertestop¹¹⁰. Hvis MR-spektroskopi udføres, bør det ske mellem dag 4 og 21.

Sammenfattende billeddiagnostik

For både CT og MR gælder at diffust ødem er korreleret til dårligt outcome efter hjertestop, men på nuværende tidspunkt findes der ikke sikker evidens for forandringer, der selvstændigt prædikterer outcome med tilfredsstillende sikkerhed. CT og MR må derfor anses for supplerende i den samlede prognosevurdering⁷⁸.

Biomarkører

Adskillige potentielle biomarkører er undersøgt med henblik på deres anvendelighed i den neurologiske prognostisering af patienter genoplivet efter hjertestop¹¹¹. De to mest lovende og bedst undersøgte er neuron specifik enolase (NSE) og S-100B¹¹².

Neuron specifik enolase (NSE)

Den diagnostiske værdi af serum NSE før implementeringen af terapeutisk hypotermi 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 %) ⁵². 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 prognose³⁶.

Undersøgelse af NSE hos patienter inkluderet i Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) studiet¹¹³, som blev randomiserede til enten hypotermi eller normotermi, påviste signifikant lavere NSE værdier og desuden højere andel af patienter med faldende NSE værdier mellem 24 og 48 timer efter Return Of Spontaneous Circulation (ROSC) blandt de hypotermi-behandlede patienter¹¹⁴. Faldende NSE var associeret med god prognose mens stigende NSE var associeret med dårlig prognose.

Resultaterne blev tolket som en afspejling af hypotermiens beskyttende effekt mod sekundær hypoxisk-iskæmisk hjerneskade. Desuden blev påvist en signifikant lavere prognostisk værdi af serum NSE hos de hypotermibehandlede patienter og en højere cut-off værdi for dårligt outcome¹¹⁴. Dette er senere blevet underbygget ved sammenligning af hypotermibehandlede patienter med historiske data fra normotermie patienter, hvor man fandt lavere diagnostisk værdi af serum NSE, og en betydeligt højere cut-off værdi på 78,9 µg/l for dårligt outcome hos de hypotermibehandlede patienter¹¹⁵.

Nyere undersøgelser af NSE hos hypotermibehandlede patienter har rapporteret meget varierende cut-off værdier hvoraf nogle er i rimelig overensstemmelse med ANN's anbefaling^{39,116,117} mens adskillige er betydeligt højere eller med uacceptable falsk positive rater ved anvendelse af en præ-specificeret cut-off værdi på 33 µg/l^{33,41,69,72,103,118-120}.

Det er muligt at det tidsmæssige forløb af serum NSE i de første døgn efter hjertestop er en mere relevant og pålidelig prognostisk faktor for hypotermibehandlede patienter end den absolutte værdi af serum NSE¹¹⁹.

S-100B

Der foreligger ligesom for NSE flere studier af den prognostiske værdi af serum S-100B hos komatøse patienter efter hjertestop som har påvist en signifikant sammenhæng med neurologisk udkomme. Der er stor variation i de rapporterede prognostiske værdier og absolutte cut-off værdier, til dels på grund af heterogenitet i definitionen af dårligt udkomme, prøvetagningstidspunkter og analysemetoder. De fleste er desuden udført før implementeringen af terapeutisk hypotermi, eller uden skelnen mellem normotermi og terapeutisk hypotermi. Der er dog en klar tendens til højere prognostisk værdi af S-100B tidligt i forløbet ved sammenligning med NSE^{111,112,121}.

Som for NSE var den prognostiske værdi af serum S-100B signifikant lavere og cut-off værdi for dårligt outcome signifikant højere for de hypotermibehandlede patienter i HACA studiet¹¹⁴. Hypotermibehandling ser også ud til at medføre faldende S-100B værdier i de første 24 timer¹²² hvilket i et andet studie er fundet at være associeret med godt outcome¹¹². Nyere studier af den prognostiske værdi af S-100B er udført både på kohorter af blandede hypotermi og ikke hypotermibehandlede patienter^{112,123} og kohorter udelukkende bestående af hypotermibehandlede patienter^{72,111,116}. Som for NSE er der divergens med hensyn til cut-off værdier og også med hensyn til prognostisk værdi idet nogle studier ved direkte

sammenligning med NSE finder højere prognostisk værdi af S-100B^{72,111,112} mens det i andre forhold sig omvendt^{116,123}.

Sammenfattende biomarkører

Terapeutisk hypotermi påvirker den prognostiske værdi af både NSE og S-100B, og ud fra den foreliggende evidens kan ingen af dem alene lægges til grund for en sikker forudsigtelse af dårlig prognose hos hypotermi-behandlede hjertestop patienter⁷⁸. Den tidligere anbefalede cut-off værdi for NSE på 33µg/L kan ikke anvendes for hypotermibehandlede patienter og for både NSE og S100B er der betydelig divergens i de rapporterede cut-off værdier.

De er begge lovende kandidater og vil formentlig på længere sigt vise sig at være værdifulde komponenter i en multimodal prognostisk tilgang hvor de sammenholdes med klinisk objektiv, neurofysiologisk og eventuelt billeddannende undersøgelse.

For nuværende må de dog betragtes som havende status af forskningsværktøj. Der er behov for yderligere undersøgelse af optimale prøvetagningstidspunkter og den prognostiske betydning af både absolutte værdier og kinetik.

En del af variationen i cut-off points for dårlig prognose mellem undersøgelser på forskellige centre kan muligvis tilskrives forskelle i målemetoder mellem laboratorier. Inden biomarkører tages i anvendelse i det daglige kliniske arbejde bør de derfor også valideres lokalt¹¹¹.

(For en nærmere beskrivelse af biologiske egenskaber og mere udførlig gennemgang af den tilgrundliggende litteratur se venligst appendix.)

Tidspunkt for prognostisering

Tidligere anbefalinger, fra perioden før hypotermi-behandling, anså 72 timer efter hjertestop som det optimale tidspunkt for prognostisering bygget på de tilgængelige prognostiske faktorer^{36,52}. Efter indførslen af terapeutisk hypotermi har dette ændret sig, og der er nu flere beskrivelser af opvågning med CPC 1-2 udkomme også efter dette tidspunkt^{37-40,90,118,124}.

Samlet er der flere anbefalinger i litteraturen for at prognostisering bør udsættes til tidligst 72 timer efter opnået normotermi efter hypotermi-behandling^{27,30,35,39,78,118,125}.

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 hjerneskade¹²⁶. Undersøgelsen konkluderede videre, at prognostisering 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 efter¹²⁶. 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 2³⁹.

Rekommandationer

EEG og især SSEP er vigtige prognostiske markører i forhold til cerebralt udkomme efter hypotermibehandling af komatøse hjertestoppatienter. Ikke reaktivt EEG, burst suppression og elektroencefalografisk status epilepticus er stærke prædiktorer for negativt cerebralt udkomme. Bilateralt fravær af N20 respons på SSEP en stærk prædikator for dårligt udkomme og formentlig den mest robuste med hensyn til hypotermibehandling og medfølgende sedation. Undersøgelserne foretages som minimum 48-72 timer efter opnået normotermi. Den falsk positive rate er imidlertid ikke 0 for nogen af parametrene. Ved overvejelser om afslutning af aktiv behandling kan enkelt undersøgelser derfor ikke stå alene, men bør indgå i en multimodal model med kontinuerlig evaluering af prognosen sammen med de øvrige parametre (neurologisk undersøgelse, biomarkører, CTC og MR).

Tilstedeværelse af 2 eller flere af følgende faktorer er vist at være relateret til dårligt outcome:

- Bilateralt fravær af N20 respons på SSEP
- Manglende reaktivitet af EEG
- Tidlig myoklon status
- Ukomplet generhvervelse af hjernestamme reflekser

Rossetti AO et al. Ann Neurol 2010;67:301-7

Kombinerede undersøgelsesmodaliteter:

Der er ingen undersøgelse der med 100 procent sikkerhed kan prognosticere neurologisk dårlig resultat. 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 hjernestamme-reflekser, manglende motorisk respons eller decerebreringsrigiditet), myoklon status, bilateralt fravær af N20 respons på SSEP, non-reaktivt EEG eller andre ufavorable EEG mønstre og evt. MR eller CT med tegn på hypoksisk-iskæmisk 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).

Der findes ikke mange publikationer, hvor der er lavet statistik på kombinerede undersøgelser. Rossetti et. al viste i et prospektivt studie med 111 hypotermi behandlede patienter, at tilstedeværelse af 2 ud af 4 faktorer (manglende hjernestammereflekser, myoklon status, non-reaktivt EEG og manglende N20 respons på SSEP) sikkert prognosticerede (positiv prædiktiv værdi = 1,0 (95% CI:0,93-1,0)) død eller dårligt neurologisk outcome (CPC 3-5)⁴⁰.

Etiske overvejelser

Pludseligt uventet hjertestop er en begivenhed med store konsekvenser også for de pårørende. Usikkerheden efter succesfuld genoplivning, er en stor belastning især når patienten forbliver bevidstløs. Unødvendig forlængelse af udsigtsløs behandling er uetisk overfor patienten, men i sagens natur mest belastende for de pårørende.

Af og til er beslutningen om ophør af yderligere behandling enkel, der kan foreligge et livstestamente eller patienten lider af umiddelbart terminal sygdom, men ofte er beslutningen betydeligt mere kompliceret.

De undersøgelsesmodaliteter som kan udtale sig om prognosen, og hjælpe i beslutningsprocessen vedrørende afslutning af behandling efter manglende opvågning, bør være så

specifikke som muligt. Falsk positive undersøgelses svar, altså at testen indikerer tilstanden er udsigtsløs og patienten efterfølgende får bedre neurologisk udkomme end forventet, er problematisk.

Beslutning om behandlingsophør er ofte endelig i denne patientgruppe, da de fleste dør efter indstilling af behandling.

Behandlingen bør, både for de der overlever og for de der dør, være fortsat i tilstrækkeligt lang tid til at testen har bevist sin pålidelighed. Indstilling af aktiv behandling vil, da dødligheden er stor, ellers kunne være en selvopfyldende profeti. Det er derfor afgørende at beslutning om indstilling af aktiv behandling tages på et så velfunderet grundlag som muligt.

Prognose, livsforlængende udsigtsløs behandling og uafvendeligt døende

Prognostisering er vanskeligt og kan oftest kun ske ved at sammenholde en række kliniske og parakliniske undersøgelser med den konkrete patients forløb og ud fra patientens evne til at respondere på den behandling, der tilbydes. Det er derfor ofte en samlet lægelig vurdering over tid og en konference mellem specialister, der giver det bedste grundlag for at kunne vurdere prognosen.

I visse tilfælde er det tydeligt at yderligere behandling er udsigtsløs og at behandling eller yderligere behandling ikke vil kunne gavne patienten og ikke vil være i patientens interesse. I andre – og sjældne – tilfælde er der tale om at en patient er uafvendeligt døende.

I Sundhedsstyrelsens vejledning "**Vejledning om forudgående fravalg af livsforlængende behandling, herunder genoplivningsforsøg, og om afbrydelse af behandling**" fra 2012 (Vejl nr 33 af 11/04/2012) fastlægges rammerne for i hvilke tilfælde en behandling kan afbrydes. (link: <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=141135>)

Det følgende er hovedlinjerne i den gældende vejledning.

Vejledningen præciserer at den behandlingsansvarlige læge altid for hver enkelt patient skal foretage en konkret vurdering af patientens helbredstilstand, helbredsudsigter og foreliggende behandlingsmuligheder. Den behandlingsansvarlige læge vurderer, om der i det konkrete tilfælde skal træffes en beslutning om at begrænse videre undersøgelser eller behandling enten helt eller delvist skal afbrydes.

Dette kan ske i følgende tilfælde.

- a) patienten er uafvendeligt døende
- b) patienten er svært invalideret/permanent vegetativ,
- c) en ikke-ufævndeligt døende patient, hvor behandlingen måske kan føre til overlevelse, men hvor de fysiske konsekvenser af sygdommen eller af behandlingen vurderes at være meget alvorlige og lidelsesfulde.

Den konkrete lægelige vurdering af den enkelte patients helbredstilstand, udsigterne til bedring og mulighederne for behandling er grundlaget for lægens beslutning om at undlade behandling ved fremadskridende livstruende sygdomme eller genoplivning ved hjertestop. Den lægelige beslutning skal til enhver tid være aktuel. En beslutning om behandling eller fravalg af behandling skal derfor løbende evalueres og beslutningen skal dokumenteres i patientens journal.

Lægen skal informere om den lægelige indikation og begrundelse for en beslutning om ikke at påbegynde livsforlængende behandling. Hvis lægen vurderer, at en behandling er udsigtsløs og vil påføre patienten unødigt lidelse, skal lægen informere om dette.

Patienter på intensiv, der ikke vågner op efter hjertestop trods behandling, vil være inhabile. I disse situationer er det patientens nærmeste pårørende, der skal informeres. Nærmeste pårørende kan ikke kræve, at patienten får en bestemt behandling. De pårørende har heller ikke kompetence til at fravælge livsforlængende behandling

Det er den behandlingsansvarlige læge, der har beslutningskompetencen og det endelige ansvar for en beslutning om fravalg af livsforlængende behandling, herunder genoplivningsforsøg.

Definitioner:

Livsforlængende behandling: Behandling, hvor der ikke er udsigt til helbredelse, bedring eller lindring, men alene til en vis livsforlængelse

Uafvendelig døende patient: En patient anses for uafvendeligt døende, når døden med stor sandsynlighed forventes at indtræde inden for dage til uger trods anvendelse af de - ud fra den tilgængelige viden om grundsygdommen og dens eventuelle følgetilstande - foreliggende behandlingsmuligheder.

Referencer

Vejledning om forudgående fravalg af livsforlængende behandling, herunder genoplivningsforsøg, og om afbrydelse af behandling

<https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=141135>

Det Etske Råds udtalelse om Unkladelse og afbrydelse af livsforlængende behandling (april 2012)

<http://www.etiskraad.dk/da->

[DK/Nyhedsarkiv/2012/april/~/_media/bibliotek/udtalelser/2012/Udtalelse-om-unkladelse-og-afbrydelse-af-livsforlaengende-behandling.ashx](http://www.etiskraad.dk/da-DK/Nyhedsarkiv/2012/april/~/_media/bibliotek/udtalelser/2012/Udtalelse-om-unkladelse-og-afbrydelse-af-livsforlaengende-behandling.ashx)

Algoritme for prognosticering

Tid (timer fra ROSC)	Hypotermi-behandlede	Tid (timer fra ROSC)	Ikke-Hypotermi-behandlede
0-4	Start Hypotermibehandling Initial neurologisk undersøgelse evt. CTC overvejes	0	Initial neurologisk undersøgelse evt. CTC overvejes
4-28	Hypotermibehandling	>24	SSEP
	SSEP		
28-36	Normotermi, Stop sedation		
72		>72	Prognosticering Komplet neurologisk undersøgelse EEG, Evt. MR (eller CT, hvis MR ikke tilgængelig)
100-106 (72 timer fra normotermi)	Prognosticering Komplet neurologisk undersøgelse EEG, Evt. MR (eller CT, hvis MR ikke tilgængelig)		

Neurologisk undersøgelse: Gennemføres en gang dagligt ved intensivist. Fuld klinisk undersøgelse 72 timer efter ROSC/normotermi ved neurolog.

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

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

Biomarkører: For nuværende, status af forskningsværktøj.

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 undersøgelserne

	Sedativa	Relaksantia	TH
Neuro US	Ja	Ja	Ja
EEG	Ja	Nej	(Ja)
SSEP	(Nej)	Nej	Nej

Kombinerede undersøgelsesmodaliteter:

Tilstedeværelse af 2 eller flere af følgende faktorer er vist at være relateret til dårligt outcome:

- Bilateralt fravær af N20 respons på SSEP
- Manglende reaktivitet af EEG
- Tidlig myoklon status
- Manglende eller ukomplet generhvervelse af hjernestamme reflekser

Rossetti AO et al. Ann Neurol 2010;67:301-7

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.

Resume for ikke-sundhedsprofessionelle – lægmandsresume

I Danmark er der omkring 3500 pludselige uventede hjertestop om året udenfor hospital. Ca. 10 % af patienterne overlever og udskrives fra hospital. Dette tal er fordoblet de sidste 10 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.

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. Torp-Pedersen, C., Wissenberg, M., Lippert, F. & Martinussen, G. *Fakta om tal fra Dansk Hjertestopregister*. 1–7 (Dansk Råd for Genoplivning, 2011).
2. The pre-hospital management of acute heart attacks. Recommendations of a Task Force of the The European Society of Cardiology and The European Resuscitation Council. *Eur. Heart J.* **19**, 1140–1164 (1998).
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* **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. *Semin Neurol* **26**, 373–379 (2006).
13. Hoesch, R. E., Koenig, M. A. & Geocadin, R. G. Coma after global ischemic brain injury: pathophysiology and emerging therapies. *Crit Care Clin* **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. *Curr. Med. Chem.* **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. *J. Am. Coll. Cardiol.* **46**, 21–28 (2005).
19. Granfeldt, A. Organ dysfunction following regional and global ischemia/reperfusion. Intervention with postconditioning and adenosine. *Dan Med J* **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. *J Trauma* **60**, 958–65– discussion 965–7 (2006).
22. 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). *Circulation* **110**, 3385–3397 (2004).
23. Stiell, I. G. *et al.* Comparison of the Cerebral Performance Category score and the Health Utilities Index for survivors of cardiac arrest. *Ann Emerg Med* **53**, 241–248 (2009).
24. 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).
25. Hanley, J. A. & Lippman-Hand, A. If nothing goes wrong, is everything all right? *JAMA* **249**, 1743–1745 (1983).
26. 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. *Am Heart J* **149**, 61–66 (2005).
27. Blondin, N. A. & Greer, D. M. Neurologic Prognosis in Cardiac Arrest Patients Treated With Therapeutic Hypothermia. *The Neurologist* **17**, 241–248 (2011).
28. 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. *Neurocrit Care* **15**, 113–119 (2010).
29. Sandroni, C., Cavallaro, F. & Antonelli, M. Prediction of Neurological Outcome after Cardiac Arrest. *Annual Update in Intensive Care ...* (2011).
30. Friberg, H., Rundgren, M., Westhall, E., Nielsen, N. & Cronberg, T. Continuous evaluation of neurological prognosis after cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand* **57**, 6–15 (2013).
31. Bisschops, L. L. A. L., van Alfen, N. N., Bons, S. S., van der Hoeven, J. G. J. & 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).
32. Oddo, M. & Rossetti, A. O. Predicting neurological outcome after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* **17**, 254–259 (2011).
33. Bouwes, A. *et al.* Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: a prospective cohort study. *Ann. Neurol.* **71**, 206–212 (2012).
34. Chiota, N. A., Freeman, W. D. & Barrett, K. M. Hypoxic-ischemic brain injury and prognosis after cardiac arrest. *Continuum (Minneapolis)* **17**, 1094–1118 (2011).
35. De Georgia, M. & Raad, B. Prognosis of Coma After Cardiac Arrest in the Era of Therapeutic Hypothermia. *Continuum (Minneapolis)* (2012).
36. 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).
37. Thenayan, Al, E., 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).
 38. 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).
 39. Cronberg, T. *et al.* Neuron-specific enolase correlates with other prognostic markers after cardiac arrest. *Neurology* **77**, 623–630 (2011).
 40. Rossetti, A. O., Oddo, M., Logroscino, G. & Kaplan, P. W. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. *Ann. Neurol.* **67**, 301–307 (2010).
 41. Fugate, J. E. *et al.* Predictors of neurologic outcome in hypothermia after cardiac arrest. *Ann. Neurol.* **68**, 907–914 (2010).
 42. Deakin, C. D. *et al.* European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* **81**, 1305–1352 (2010).
 43. Fugate, J. E., Rabinstein, A. A., Claassen, D. O., White, R. D. & Wijdicks, E. F. M. The FOUR Score Predicts Outcome in Patients after Cardiac Arrest. *Neurocrit Care* **13**, 205–210 (2010).
 44. Ropper, A. H., Adams, R. D., Victor, M. & Samuels, M. A. *Adams and Victor's Principles of Neurology, Ninth Edition.* (McGraw-Hill Professional, 2009).
 45. Oddo, M. Prognostication after cardiac arrest: Time to change our approach. *Resuscitation* **83**, 149–150 (2012).
 46. Caviness, J. N. & Brown, P. Myoclonus: current concepts and recent advances. *Lancet Neurol* **3**, 598–607 (2004).
 47. Cassim, F. & Houdayer, E. Neurophysiology of myoclonus. *Neurophysiol Clin* **36**, 281–291 (2006).
 48. Venkatesan, A. & Frucht, S. Movement Disorders after Resuscitation from Cardiac Arrest. *Neurologic Clinics* **24**, 123–132 (2006).
 49. 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).
 50. Thömke, F. *et al.* Observations on comatose survivors of cardiopulmonary resuscitation with generalized myoclonus. *BMC Neurology* **5**, 14 (2005).
 51. Thömke, F. & Weilemann, S. L. Poor prognosis despite successful treatment of postanoxic generalized myoclonus. *Neurology* **74**, 1392–1394 (2010).
 52. Zandbergen, E. G. J. *et al.* Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology* **66**, 62–68 (2006).
 53. Rossetti, A. O. *et al.* Status epilepticus An independent outcome predictor after cerebral anoxia. *Neurology* **69**, 255–260 (2007).
 54. English, W. A., Giffin, N. J. & Nolan, J. P. Myoclonus after cardiac arrest: pitfalls in diagnosis and prognosis. *Anaesthesia* **64**, 908–911 (2009).
 55. Young, G. B. Neurologic prognosis after cardiac arrest. *N Engl J Med* **361**, 605–611 (2009).
 56. 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. *Crit Care* **14**, R173 (2010).

57. Arnoldus, E. P. & Lammers, G. J. Postanoxic coma: good recovery despite myoclonus status. *Ann. Neurol.* **38**, 697–698 (1995).
58. Datta, S., Hart, G. K., Opdam, H., Gutteridge, G. & Archer, J. Post-hypoxic myoclonic status: the prognosis is not always hopeless. *Crit Care Resusc* **11**, 39–41 (2009).
59. Harper, S. J. & Wilkes, R. G. Posthypoxic myoclonus (the Lance-Adams syndrome) in the intensive care unit. *Anaesthesia* **46**, 199–201 (1991).
60. Krumholz, A., Stern, B. J. & Weiss, H. D. Outcome from coma after cardiopulmonary resuscitation: relation to seizures and myoclonus. *Neurology* **38**, 401–405 (1988).
61. Cloostermans, M. C., van Meulen, F. B., Eertman, C. J., Hom, H. W. & van Putten, M. J. A. M. 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).
62. 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).
63. Rundgren, M., Rosén, I. & Friberg, H. Amplitude-integrated EEG (aEEG) predicts outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. *Intensive Care Med* **32**, 836–842 (2006).
64. 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).
65. Boccagni, C., Bagnato, S., Sant Angelo, A., Prestandrea, C. & Galardi, G. Usefulness of standard EEG in predicting the outcome of patients with disorders of consciousness after anoxic coma. *J Clin Neurophysiol* **28**, 489–492 (2011).
66. Synek, V. M. Prognostically important EEG coma patterns in diffuse anoxic and traumatic encephalopathies in adults. *J Clin Neurophysiol* **5**, 161–174 (1988).
67. 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).
68. Young, G. B. The EEG in coma. *J Clin Neurophysiol* **17**, 473–485 (2000).
69. Rossetti, A. O., Carrera, E. & Oddo, M. Early EEG correlates of neuronal injury after brain anoxia. *Neurology* **78**, 796–802 (2012).
70. 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. *Neurocrit Care* **16**, 114–122 (2012).
71. 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).
72. 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).
73. 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).
74. Hovland, A., Nielsen, E. W., Klüver, J. & Salvesen, R. EEG should be performed during induced hypothermia. *Resuscitation* **68**, 143–146 (2006).

75. Peberdy, M. A. *et al.* Part 9: Post-Cardiac Arrest Care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* **122**, S768–S786 (2010).
76. Sunde, K. *et al.* Determination of prognosis after cardiac arrest may be more difficult after introduction of therapeutic hypothermia. *Resuscitation* **69**, 29–32 (2006).
77. Kawai, M. M., Thapalia, U. U. & Verma, A. A. Outcome from therapeutic hypothermia and EEG. *J Clin Neurophysiol* **28**, 483–488 (2011).
78. Oddo, M. & Rossetti, A. O. Predicting neurological outcome after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* **17**, 254–259 (2011).
79. Klotz, U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab. Rev.* **41**, 67–76 (2009).
80. San-juan, D., Chiappa, K. H. & Cole, A. J. Propofol and the electroencephalogram. *Clin Neurophysiol* **121**, 998–1006 (2010).
81. 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).
82. Sloan, T. B., Fugina, M. L. & Toleikis, J. R. Effects of midazolam on median nerve somatosensory evoked potentials. *Br J Anaesth* **64**, 590–593 (1990).
83. Scheepstra, G. L., de Lange, J. J., Booij, L. H. & Ros, H. H. Median nerve evoked potentials during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* **62**, 92–94 (1989).
84. Asouhidou, I. *et al.* Somatosensory Evoked Potentials suppression due to remifentanyl during spinal operations; a prospective clinical study. *Scoliosis* **5**, 8 (2010).
85. Bouwes, A. *et al.* Somatosensory evoked potentials during mild hypothermia after cardiopulmonary resuscitation. *Neurology* **73**, 1457–1461 (2009).
86. Lang, M., Welte, M., Syben, R. & Hansen, D. Effects of hypothermia on median nerve somatosensory evoked potentials during spontaneous circulation. *J Neurosurg Anesthesiol* **14**, 141–145 (2002).
87. Russ, W., Sticher, J., Scheld, H. & Hempelmann, G. Effects of hypothermia on somatosensory evoked responses in man. *Br J Anaesth* **59**, 1484–1491 (1987).
88. Zandbergen, E. G., de Haan, R. J., 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).
89. 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).
90. Leithner, C., Ploner, C. J., Hasper, D. & Storm, C. Does hypothermia influence the predictive value of bilateral absent N20 after cardiac arrest? *Neurology* **74**, 965–969 (2010).
91. 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).
92. Zandbergen, E. G. J. *et al.* Interobserver variation in the interpretation of SSEPs in anoxic-ischaemic coma. *Clinical Neurophysiology* **117**, 1529–1535 (2006).
93. 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).

94. Zandbergen, E. G. J., Koelman, J. H. T. M., de Haan, R. J., Hijdra, A. PROPAC Study Group. SSEPs and prognosis in postanoxic coma: only short or also long latency responses? *Neurology* **67**, 583–586 (2006).
95. Young, G. B., Doig, G. & Ragazzoni, A. Anoxic-ischemic encephalopathy: clinical and electrophysiological associations with outcome. *Neurocrit Care* **2**, 159–164 (2005).
96. Inamasu, J. *et al.* Early CT signs in out-of-hospital cardiac arrest survivors: Temporal profile and prognostic significance. *Resuscitation* **81**, 533–537 (2010).
97. Wu, O. *et al.* Predicting Clinical Outcome in Comatose Cardiac Arrest Patients Using Early Noncontrast Computed Tomography. *Stroke* **42**, 985–992 (2011).
98. 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. *Emerg Med J* **25**, 666–669 (2008).
99. 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).
100. 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).
101. Järnum, H. *et al.* Diffusion and perfusion MRI of the brain in comatose patients treated with mild hypothermia after cardiac arrest: a prospective observational study. *Resuscitation* **80**, 425–430 (2009).
102. Mlynash, M. *et al.* Temporal and spatial profile of brain diffusion-weighted MRI after cardiac arrest. *Stroke* **41**, 1665–1672 (2010).
103. Kim, J. *et al.* Prognostic Performance of Diffusion-Weighted MRI Combined with NSE in Comatose Cardiac Arrest Survivors Treated with Mild Hypothermia. *Neurocrit Care* (2012). doi:10.1007/s12028-012-9773-2
104. Greer, D. *et al.* Serial MRI changes in comatose cardiac arrest patients. *Neurocrit Care* **14**, 61–67 (2011).
105. Topcuoglu, M. A., Oguz, K. K., Buyukserbetci, G. & Bulut, E. Prognostic value of magnetic resonance imaging in post-resuscitation encephalopathy. *Intern. Med.* **48**, 1635–1645 (2009).
106. Wijman, C. A. C. *et al.* Prognostic value of brain diffusion-weighted imaging after cardiac arrest. *Ann. Neurol.* **65**, 394–402 (2009).
107. Choi, S. P. *et al.* Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting the clinical outcome of comatose survivors after cardiac arrest: a cohort study. *Crit Care* **14**, R17 (2010).
108. Wu, O. *et al.* Comatose patients with cardiac arrest: predicting clinical outcome with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* **252**, 173–181 (2009).
109. Heradstveit, B. E. *et al.* Repeated magnetic resonance imaging and cerebral performance after cardiac arrest--a pilot study. *Resuscitation* **82**, 549–555 (2011).
110. Danielsen, E. R. & Thomsen, C. [Proton MRS: a prognostic and diagnostic tool in the diagnosis of diffuse brain diseases]. *Ugeskr. Laeg.* **163**, 4358–4364 (2001).
111. Mörtberg, E. *et al.* S-100B is superior to NSE, BDNF and GFAP in predicting outcome of resuscitation from cardiac arrest with hypothermia treatment. *Resuscitation* **82**, 26–31 (2011).
112. 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. *Crit Care* **13**, R121 (2009).
113. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* **346**, 549–556 (2002).
 114. Tiainen, M., Roine, R. O., Pettilä, V. & Takkunen, O. Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke* **34**, 2881–2886 (2003).
 115. Steffen, I. G. *et al.* Mild therapeutic hypothermia alters neuron specific enolase as an outcome predictor after resuscitation: 97 prospective hypothermia patients compared to 133 historical non-hypothermia patients. *Crit Care* **14**, R69 (2010).
 116. Rundgren, M. *et al.* Neuron specific enolase and S-100B as predictors of outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. *Resuscitation* **80**, 784–789 (2009).
 117. Oksanen, T. *et al.* Predictive power of serum NSE and OHCA score regarding 6-month neurologic outcome after out-of-hospital ventricular fibrillation and therapeutic hypothermia. *Resuscitation* **80**, 165–170 (2009).
 118. Samaniego, E. A., Persoon, S. & Wijman, C. A. C. Prognosis after cardiac arrest and hypothermia: a new paradigm. *Curr Neurol Neurosci Rep* **11**, 111–119 (2011).
 119. Storm, C. *et al.* Serial measurement of neuron specific enolase improves prognostication in cardiac arrest patients treated with hypothermia: A prospective study. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* **20**, 6 (2012).
 120. Reisinger, J. *et al.* Prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation by serial determination of serum neuron-specific enolase. *Eur. Heart J.* **28**, 52–58 (2007).
 121. Bottiger, B. W. *et al.* Astroglial Protein S-100 Is an Early and Sensitive Marker of Hypoxic Brain Damage and Outcome After Cardiac Arrest in Humans. *Circulation* **103**, 2694–2698 (2001).
 122. Hachimi-Idrissi, S. *et al.* The evolution of serum astroglial S-100 β protein in patients with cardiac arrest treated with mild hypothermia. *Resuscitation* **64**, 187–192 (2005).
 123. Rana, O. R. *et al.* The Modified Glasgow Outcome Score for the prediction of outcome in patients after cardiac arrest: a prospective clinical proof of concept study. *Clin Res Cardiol* **101**, 533–543 (2012).
 124. 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).
 125. Perman, S. M. *et al.* Timing of neuroprognostication in postcardiac arrest therapeutic hypothermia*. *Critical Care Medicine* **40**, 719–724 (2012).
 126. Draganca, 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* (2012). doi:10.1016/j.resuscitation.2012.09.015

Appendix

Neurologisk undersøgelse -udvidet

Samtidig med at terapeutisk hypotermi har bedret den neurologiske prognose efter hjertestop har den også gjort den neurologiske prognostisering af komatøse hjertestopoverlevende mere udfordrende. Både den terapeutiske hypotermi 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 sedation.¹⁻⁵ Formentlig relateret til den terapeutiske effekt påvirker hypotermibehandling også efterfølgende den diagnostiske værdi af de objektive fund som tidligere, ved ikke hypotermi behandlede hjertestopoverlevende, er vist med stor sikkerhed at forudsige dårligt outcome.³⁻⁷

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.^{4,8,9} 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), samt pupillernes lys refleks, cornea reflekser og okulocephale reflekser vist at have prognostisk værdi.^{4,10}

Hos ikke hypotermi behandlede komatøse hjertestopoverlevende forudsiges dårligt outcome defineret som død, koma eller svær hjerneskade med fuld plejekrævende tilstand med en FPR på 0% ved manglende motorisk respons eller decerebrerings rigiditet (95% CI:0-6), manglende pupil lys reflekser, manglende corneareflekser eller manglende okulocephale reflekser 72 timer efter genoplivning. Kombinationen af manglende motorisk respons eller decerebreringsrigiditet og manglende hjernestamme reflekser har en FPR på 0 med (95% CI:0-3).¹⁰

I flere senere studier har hypotermibehandlede patienter dog haft godt outcome trods manglende motorisk respons eller decerebrerings rigiditet efter cirka 72 timer. I to retrospektive studier fandt et (n=37) en FPR på 14% (95% CI: 3-44) dag tre efter hjertestop¹¹ og et andet (n=161) en FPR 4% (95% CI 0-15) 72 timer efter hjertestop.¹² Et tredje retrospektivt studie (n=103) rapporterede 4 falsk positive med efterfølgende godt outcome ud af 58 med enten ufavorabelt motorisk respons eller manglende pupil lys refleks eller cornea refleks dag tre efter hjertestop, svarende til en FPR på $4/58=7\%$.⁵

I fire enkeltcenter prospektive kohorte studier fandt et (n=111) en FPR på 24% (95% CI:13-40) for død ved vurdering mellem 36 og 72 timer efter hjertestop¹³, et andet (n=103) en FPR på $2/17 = 12\%$ 3. til 5. dagen efter hjertestop¹⁴ et tredje (n=111) en FPR på $1/26=4\%$ 72 timer efter normotermi.¹⁵, og det fjerde (n=44) en FPR på 11% (95% CI:2-35) mellem 72 og 84 timer efter hjertestop, for død eller persisterende vegetativ tilstand hos patienter som dog alle havde fået sedativa indenfor 12 timer før vurderingen.²

I et nyligt multicenter prospektivt kohorte studie (n=284) blev fundet en FPR på 10% (95% CI:6-16) 72 timer efter hjertestop, hvor alle de 16 patienter med falsk positivt resultat enten kom sig fuldstændigt eller kun havde moderate sequelae.⁷

I de samme to retrospektive studier blev fundet FPR på 0% (95% CI:0-48) dag tre efter hjertestop¹¹ og 0% (95% CI:0-3)¹² 72 timer efter hjertestop for manglende pupil lysreflekser,

samt FPR 0% (95% CI:0-48)¹¹ og 0% (95% CI:0-3)¹² for manglende cornea reflekser. I det tredje en FPR på 0/10=0% for kombinationen af manglende motorisk respons eller decerebrerings rigiditet, og manglende pupil lysreflekser og cornea reflekser på dag tre efter hjertestop.⁵

Tre af de fire prospektive enkeltcenter studier rapporterede FPR for manglende pupil lys reflekser på 0/8=0% ved vurdering på 3. til 5. dagen efter hjertestop¹⁴, 0/5=0% 72 timer efter normotermi¹⁵ og 0% (95%CI:0-21) mellem 72 og 84 timer efter hjertestop² samt FPR for manglende cornea reflekser 0/9=0%.¹⁴, 0/5=0%¹⁵ og 5% (95% CI:0-28)(sedativa indenfor 12 timer fra vurdering).² Det fjerde rapporterede en FPR på 4% (95% CI:1-15) for forudsigelse af død ved manglende enten pupil lys reflekser, cornea reflekser eller oculocephale reflekser mellem 36 og 72 timer efter hjertestop.¹³

I multicenter studiet var FPR for manglende pupil lys reflekser 72 timer efter hjertestop 1% (95%CI:0-7) (n=196) og for manglende cornea reflekser 4%(95% CI:1-13) (n=130) baseret på henholdsvis 1 og 2 patienter som overlevede uden svære sequelae.⁷

I et prospektivt kohorte studie på blandede hypotermi og ikke hypotermibehandlede komatøse hjertestopoverlevende (n=136) havde Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) score, som inkluderer hjernestamme reflekser, øjnenes følgebevægelser samt vejrtrækningsmønster men ikke verbalt respons, ≤4 på 3-5 dagen en FPR på 0% (95% CI:0-3,45) for død mens GCS=3 havde en FPR på 2,2% (95% CI:0.01-17,58). Ydermere var stigende FOUR score i forløbet signifikant korreleret med godt outcome, mens dette ikke kunne påvises for GCS. Anvendelse af FOUR score giver formentlig en i prognostisk henseende mere relevant bedømmelse af bevidstheds niveauet end GCS hos komatøse hjertestopoverlevende.¹⁶ Indtil videre er den dog ikke tilstrækkeligt undersøgt til at den kan lægges til grund for beslutning om at afslutte behandling.

Konklusion og anbefalinger

Manglende motorisk respons eller decerebrerings rigiditet er associeret med dårlig prognose, men grundet høj FPR og brede konfidens intervaller er motorisk respons ikke en pålidelig prognostisk faktor hos hypotermibehandlede komatøse hjertestopoverlevende, og bør ikke lægges til grund for afslutning af behandling.^{1,2,4,7,9,11-15}

Manglende oculocephale reflekser er associeret med dårlig prognose men er for hypotermi behandlede patienter kun undersøgt i et enkelt studie¹³, og bør således ikke alene lægges til grund for afslutning af behandling.

Manglende pupil lysreflekser og manglende cornea reflekser efter 72 timer efter hjertestop eller senere er robuste prognostiske faktorer for dårligt cerebralt outcome, og bedømt ud fra den foreliggende evidens for hypotermibehandlede patienter, hvor undersøgelsen lidt varierende i de enkelte studier er foretaget fra 72 timer efter hjertestop til 72 timer efter normotermi, er dette fortsat tilfældet for hypotermibehandlede hjertestopoverlevende.^{2,5,7,11-15}

Der er dog for begge beskrevet enkelte falsk positive^{2,7}, og da antallet af undersøgte hypotermibehandlede patienter endnu 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.^{1,4,8,17}

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

Herudover bør også bemærkes hosterefleks/respons på sugning og respiratorisk drive¹⁶, samt vurderes tonus, refleksforhold og eventuel øjendrejning som kan indikere mere fokal cerebral skade eller epileptiske anfaldsfænomener og selvfølgelig tilstedeværelse af myoklonier.⁴ Den prognostiske betydning af sidstnævnte er omtalt i andet afsnit.

Tidspunkter for udførelse

Neurologisk undersøgelse med fokus på bevidsthedsniveau, pupil lysreflekser, cornea reflekser og oculocephale reflekser anbefales udført dagligt i forbindelse med den løbende vurdering og behandling af patienten.^{4,18} Objektiv undersøgelse som lægges til grund for beslutning om afslutning af behandling bør først foretages 72 timer efter opnåelse af normotermi, og på patienter som ikke længere er påvirkede af sedativa.^{1,4,9,18} Herudover bør selvfølgelig tages hensyn til andre potentielt reversible metaboliske tilstande som kan tænkes at påvirke den objektive undersøgelse e.g. lever og nyre funktion, elektrolyt forstyrrelser med videre.¹⁴

Forkortelser:

FPR: falsk positiv rate

GCS: Glasgow Coma Scale

FOUR score: Full Outline of UnResponsiveness score

Referencer

1. Blondin, N. a & Greer, D. M. Neurologic prognosis in cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *The neurologist* **17**, 241–8 (2011).
2. 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**, 113–9 (2011).
3. Sandroni, C., Cavallaro, F. & Antonelli, M. Prediction of Neurological Outcome after Cardiac Arrest. *Update in Intensive Care and Emergency Medicine (2011)* **1**, 441–458 (2011).
4. 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).
5. Bisschops, L. L. a, van Alfen, N., Bons, S., van der Hoeven, J. G. & Hoedemaekers, C. W. E. Predictors of poor neurologic outcome in patients after cardiac arrest treated with hypothermia: a retrospective study. *Resuscitation* **82**, 696–701 (2011).
6. Oddo, M. & Rossetti, A. O. Predicting neurological outcome after cardiac arrest. *Current opinion in critical care* **17**, 254–9 (2011).

7. Bouwes, A. *et al.* Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: a prospective cohort study. *Annals of neurology* **71**, 206–12 (2012).
8. Chiota, N. a, Freeman, W. D. & Barrett, K. M. Hypoxic-ischemic brain injury and prognosis after cardiac arrest. *Continuum (Minneapolis, Minn.)* **17**, 1094–118 (2011).
9. Georgia, M. D. & Raad, B. Prognosis of Coma After Cardiac Arrest in the Era of Therapeutic Hypothermia. *Continuum (Minneapolis, Minn.)* 515–531 (2012).
10. Wijdicks, E., Hijdra, A., Young, G. & Bassetti, C. parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards. *Neurology* 203–210 (2006).
11. Al Thenayan, E., Savard, M., Sharpe, M., Norton, L. & Young, B. Predictors of poor neurologic outcome after induced mild hypothermia following cardiac arrest. *Neurology* **71**, 1535–7 (2008).
12. Rittenberger, J. C., Sangl, J., Wheeler, M., Guyette, F. X. & Callaway, C. W. Association between clinical examination and outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* **81**, 1128–32 (2010).
13. Rossetti, A. O., Oddo, M., Logroscino, G. & Kaplan, P. W. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. *Annals of neurology* **67**, 301–7 (2010).
14. Fugate, J. E. *et al.* Predictors of neurologic outcome in hypothermia after cardiac arrest. *Annals of neurology* **68**, 907–14 (2010).
15. Cronberg T, Rundgren M, Westhall E, Englund E, Siemund R, Rosén I, Widner H, F. H. Neuron-specific enolase correlates with other prognostic markers after cardiac arrest. *Neurology* **77**, (2011).
16. Fugate, J. E., Rabinstein, A. a, Claassen, D. O., White, R. D. & Wijdicks, E. F. M. The FOUR score predicts outcome in patients after cardiac arrest. *Neurocritical care* **13**, 205–10 (2010).
17. Deakin, C. D. *et al.* European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* **81**, 1305–52 (2010).
18. Oddo, M. Prognostication after cardiac arrest: time to change our approach. *Resuscitation* **83**, 149–50 (2012).

Biomarkører - udvidet

Adskillige potentielle biomarkører er undersøgt med henblik på deres anvendelighed i den neurologiske prognostisering af hjertestopoverlevende.¹ De to mest lovende og bedst undersøgte er neuron specifik enolase (NSE) og S100B.²

Neuronspecifik enolase

NSE er en isoform af det glykolytiske enzym enolase som fortrinsvis findes i neuroner og neuroektodermale celler. Det er en dimer bestående af 2 γ subunits, har en relativ høj molekylvægt på 78kDa og er lokaliseret intracytoplasmatisk. Ved skade på neuroner frigives NSE til ekstracellulærvæsken, videre til cerebrospinalvæsken (CSF) og, formodentligt afhængigt af integriteten af blodhjerne barrieren, også til blodbanen hvor det har en halveringstid på ca. 24 timer. Der kan således detekteres forhøjede værdier i CSF og serum efter apopleksi, traumatisk hjerneskade og ved hypoxisk-iskæmisk hjerneskade efter hjertestop³. Serum NSE niveau hos hjertestopoverlevende er signifikant korreleret både med graden af cerebrale DWI læsioner på MR, og graden af cerebrale skader ved obduktion⁴. NSE findes også i erythrocytter og trombocytter, og hæmolyse kan derfor give falsk forhøjede værdier³.

Prognostisk værdi og absolutte cut-off værdier

Den prognostiske værdi af serum NSE før implementeringen af terapeutisk hypotermi er undersøgt i flere studier, inklusiv et klasse I studie fra 2006 udført af Zandbergen og kolleger med 231 inkluderede patienter fordelt på 32 centre, hvor alle 138 patienter med serum NSE > 33 $\mu\text{g/L}$ mellem 24 og 72 timer efter hjertestop enten døde eller forblev i en permanent vegetativ tilstand med en FPR på 0% og et 95% konfidensinterval på (0-3%)⁵. 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 $\mu\text{g/L}$ for dårlig prognose⁶.

Undersøgelse af NSE hos patienter inkluderet i Hypothermia After Cardiac

Arrest (HACA) studiet, som blev randomiseret til enten hypotermi eller normotermi, påviste signifikant lavere NSE værdier og desuden højere andel af patienter med faldende NSE værdier mellem 24 og 48 timer efter Return Of Spontaneous Circulation (ROSC) blandt de hypotermibehandlede patienter. Faldende NSE var associeret med god prognose mens stigende NSE var associeret med dårlig prognose. Resultaterne blev tolket som en afspejling af hypotermiens beskyttende effekt mod sekundær hypoxisk-iskæmisk hjerneskade. Desuden blev påvist en signifikant lavere prognostisk værdi af serum NSE hos de hypotermibehandlede patienter og en højere cut-off værdi for dårligt outcome³. Dette er senere blevet underbygget ved sammenligning af hypotermibehandlede patienter med historiske data fra normotermie patienter, hvor man fandt lavere diagnostisk værdi af serum NSE, og en betydeligt højere cut-off værdi for dårligt outcome hos de hypotermibehandlede patienter. Forskellen i diagnostisk værdi var overvejende til stede for patienter med serum NSE værdier mellem 20 $\mu\text{g/L}$ og 80 $\mu\text{g/L}$ hvilket kunne indikere at denne patient population har størst terapeutisk effekt af hypotermibehandling. Den absolutte cut-off værdi for dårligt outcome (blev i dette studie defineret som CPC 3-5) med 0% FPR hos de hypotermibehandlede patienter var på 78,9 $\mu\text{g/L}$ efter 72 timer⁷. Et andet nyligt prospektivt kohortestudie udført med blandede hypotermibehandlede (67%) og non-hypotermibehandlede patienter fandt ligeledes en betydeligt højere cut-off værdi end den tidligere anbefaling fra AAN. Således var der først ved serum NSE > 97 $\mu\text{g/L}$ efter 72 timer en 0% FPR for dårligt outcome (CPC 4-5)⁸.

Tre enkeltcenter prospektive kohorte studier udført med hypotermibehandlede patienter har dog fundet cut-off værdier for serum NSE målt 48 timer efter ROSC med FPR 0% på 28 μ g/l⁹ og 33 μ g/l¹⁰ for CPC 3-5 samt 27 μ g/l for CPC 4-5⁴, hvilket er i rimelig overensstemmelse med Zandbergens og kollegers resultat.

I kontrast hertil har to senere prospektive enkeltcenter kohorte studier ved en prædefineret cut-off værdi på NSE>33 μ g/l indenfor de første 72 timer påvist en FPR på 29,3%(16,4-36,1%) for forudsigelse af død, hvor 10 ud af de 12 patienter med falskt positivt resultat opnåede CPC \leq 2.¹¹, og FPR 22%(7-48%) for forudsigelse af død eller persisterende vegetativ tilstand.¹². Et nyligt multicenter studie fandt en FPR på 7%(4-12%) for NSE>33 μ g/l efter 48 timer. (dårligt outcome defineret som GOS 1-3 svarende til CPC 3-5). Cut-off værdi med 0% FPR var 81,8 μ g/l¹³. Et nyere retrospektivt kohorte studie rapporterede en cut-off 44,3 μ g/l 48 timer efter CA for CPC 3-5¹⁴.

Tre prospektive enkeltcenter kohorte studier rapporterede cut-off værdier for dårligt outcome (defineret som CPC 3-5) på 54,5 μ g/l efter 48 timer¹⁵, 66,05 μ g/l dag 5 eller ved udskrivelse fra intensivheden¹⁶ og 51 μ g/l ved 24 eller 48 timer¹⁷. I det sidstnævnte studie havde en af anden årsag ekskluderet patient, som efterfølgende genvandt CPC 1, desuden en serum NSE på 75 μ g/l¹⁷.

Et multicenter studie på overvejende normotermie patienter som inkluderede 20 hypotermibehandlede patienter ud af 177 patienter fandt en cut-off værdi for dårligt outcome (CPC 4-5) på 73 μ g/L for de hypotermibehandlede og 80 μ g/L for hele cohorten¹⁸.

Sensitivitet og tidspunkt for prøvetagning

Sensitivitet med 0% FPR for forudsigelse af dårligt outcome hos hypotermibehandlede hjertestopoverlevende ved bestemmelse af absolutte NSE værdier varierer fra studie til studie men er i de fleste kun moderat. Sensitiviteten ser ud til at være størst omkring 48 timer efter hjertestop med rapporterede værdier på 43%¹⁰, 67%⁹ 58%¹⁵, 18%¹³, 85,7%¹⁴ og ca. 80% (aflæst fra ROC kurve)¹⁹.

Et studie rapporterede dog lav prognostisk værdi for alle tidspunkter 1,2,6,12,24,48 og 96 timer efter hjertestop, men højest ved 96 timer med 57% sensitivitet og 93% specificitet¹. Et andet 13% sensitivitet med 100% specificitet dag 5 eller ved udskrivelse fra intensivheden, hvilket dog kun var marginalt bedre end 48 timer efter hjertestop hvor sensitiviteten var 11%¹⁶.

Et nyligt prospektivt kohorte studie på overvejende hypotermibehandlede (\geq 74%) hjertestopoverlevende påviste højeste sensitivitet for serum NSE på dag 3 og dag 7 med 80% sensitivitet ved anvendelse af en modificeret GOS hvor patienter som døde af formodet anden årsag end hypoxisk-iskæmisk hjerneskade blev ekskluderet. Den prognostiske værdi af serum NSE var desuden signifikant højere ved anvendelse af den modificerede skala²⁰.

NSE kinetik

I overensstemmelse med den association som blev bemærket ved undersøgelse af NSE i HACA studiet³, havde den tidmæssige udvikling i serum NSE i det senest publicerede prospektive enkeltcenter kohorte studie højere prognostisk værdi end de absolutte værdier, med en sensitivitet på 67% for en relativ stigning i serum NSE på 33,1% fra indlæggelse til 48 timer¹⁵. En lignende men mindre udtalt tendens er også set i tre andre studier af hypotermibehandlede patienter med 44% sensitivitet for en stigning i serum NSE > 6,4 μ g/l mellem 24 og 48 timer¹⁰, en oddsratio på 9,8 (CI;3,5-27,7) for dårligt outcome ved en stigning >2 μ g/l mellem 24 og 48 timer⁹ og stigende versus faldende NSE 1.-3. dag associeret med henholdsvis død og overlevelse (p = 0000,4)¹¹. Sammenholdt med variationen i

rapporterede absolutte cut-off værdier mellem forskellige studier ser det således ud til at det tidsmæssige forløb af serum NSE i de første døgn efter hjertestop er en mere relevant og pålidelig prognostisk faktor for hypotermibehandlede patienter end den absolutte værdi af serum NSE¹⁵.

S100B

S100B tilhører en familie af calciumbindende regulatoriske proteiner som er homologe til blandt andet calmodulin. S100B er en homodimer bestående af to β subunits med en samlet molekylvægt på 21 kDa. S100B udtrykkes fortrinsvis i astrocytter hvor det er lokaliseret både nukleært og cytoplasmatisk²¹, og sekreteres til ekstracellulær væsken i lav koncentration under normale fysiologiske betingelser. Som et tidligt respons på metabolisk stress, e.g. hypoxi og hypoglykæmi, øges den aktive sekretion fra aktiverede astrocytter, og ved celleskade eller død lækkes det passivt. Det udtrykkes også i prolifererende og migrerende neuronale stamceller, samt udenfor CNS i blandt andet schwanske celler, melanocytter og iskæmisk myocardium²². S100B har flere biologiske egenskaber som er interessante i forhold til udviklingen af hypoxisk-iskæmisk hjerneskade og eventuelle efterfølgende regenerative processer. Disse medieres via både intracellulær samt ekstracellulær auto- og parakrin signalering. Intracellulært medvirker S100B blandt andet i reguleringen af metabolisme, calcium homeostase, cellemigration via modulering af cytoskelettet og i reguleringen af cellecyklus via interaktion med p53. Ekstracellulært binder det til multiligand receptoren, Receptor for Advanced Glycosylation Products (RAGE) og aktiverer tilsyneladende forskellige signalkaskader koncentrationsafhængigt²².

I nM koncentrationer virker det neurotrofisk, øger udvæksten af neuritter og fremmer neuron overlevelse. I μ M koncentrationer bevirker det neurondød, både direkte via RAGE afhængig aktivering af proapoptotiske pathways, og indirekte gennem neuroinflammatoriske effekter såsom aktivering og kemoattraktion af microglia, øget syntese af IL-1, TNF- α , ROS og NO. S100B udviser således flere karakteristika som er kendetegnende for Damage Associated Molecular Pattern (DAMP) proteiner. I dyremodeller øger S100B astrogliose og infarktstørrelsen efter eksperimentielt induceret infarkt²².

Der kan detekteres forhøjede niveauer af S100B i CSF og serum i et vidt spektrum af neuropatologiske tilstande såsom multipel sklerose, skizofreni, Alzheimers sygdom, apopleksi, traumatisk hjerneskade og hypoxisk-iskæmisk hjerneskade efter hjertestop^{22,23}.

Eftersom ekstracellulær S100B har en halveringstid på 30 min må der ved vedvarende forhøjede serumniveauer være en kontinuerlig frigivelse fra astrocytter som må formodes at afspejle en pågående neuroinflammatorisk proces²¹. På grund af sin højere molekylvægt kan NSE formodes kun at frigives til ekstracellulærvæsken ved neurondød og opløsning af cellemembranen og således at være en markør for manifest neuronskade. Derimod er det muligt at S100B, i hvert fald i de tidlige stadier, afspejler en pågående eller potentiel neuronskade, og måske endda en medvirkende årsag²⁴².

Prognostisk værdi og kinetik

Der foreligger ligesom for NSE flere studier af den prognostiske værdi af serum S100B hos komatøse hjertestopoverlevende som har påvist en signifikant sammenhæng med neurologisk outcome. Der er stor variation i de rapporterede prognostiske værdier og absolutte cut-off værdier, til dels på grund af heterogenitet i definitionen af dårligt outcome, prøvetagningstidspunkter og analysemetoder. De fleste er desuden udført før implementeringen af terapeutisk hypotermi, eller uden skelnen mellem normotermi og

terapeutisk hypotermi. Der er dog en klar tendens til højere prognostisk værdi af S100B tidligt i forløbet ved sammenligning med NSE²¹. I et studie på ikke hypotermibehandlede patienter fandt Böttiger og kolleger således signifikant højere serum S100B hos patienter med hjerneskade (hvoraf alle endte med CPC 4 eller 5) end hos patienter uden hjerneskade (CPC 1) allerede under CPR, efter 15, 30, 45, 60 og 120 minutter og en odds ration på 15 (95%CI:2,02-111,22) for hjerneskade ved forhøjet S100B indenfor de første 2 timer efter hjertestop²⁵. Modsat NSE var serum niveauer af S100B mellem 24 og 48 timer efter ROSC hos patienter inkluderet i HACA studiet ikke signifikant lavere hos de hypotermibehandlede patienter. Som for NSE var den prognostiske værdi af serum S100B dog signifikant lavere og cut-off værdi for dårligt outcome signifikant højere for de hypotermibehandlede patienter. Den prognostiske værdi var højest 24 timer efter hjertestop med en sensitivitet på 30% ved en cut-off værdi på 0,21 µg/L med 100% specificitet for dårligt outcome³. I et mindre studie hvor 28 patienter med patienter med initial stødbar rytme blev randomiseret til enten terapeutisk hypotermi i 24 timer eller normotermi, og 33 patienter med PEA eller asystoli blev randomiseret til fire timers behandling med en kølehjelm eller normotermi var der i begge de hypotermibehandlede grupper, men ikke i de normotermie grupper, et signifikant fald i serum S100B fra indlæggelsestidspunkt til 24 timer efter hjertestop. En mulig årsag til at denne effekt af hypotermi på S100Bs kinetik ikke blev observeret i HACA studiet kan således være at S100B i dette først blev målt 24, 36 og 48 timer efter hjertestop²⁴. I et prospektivt multicenter kohorte studie på blandede hypotermibehandlede (56%) og ikke hypotermibehandlede hjertestopoverlevende hvor serum S100B blev bestemt allerede ved indlæggelse, 6 timer og 24 timer efter hjertestop var der et signifikant fald i serum S100B indenfor de første 24 timer i gruppen med godt outcome. Den diagnostiske værdi af serum S100B var bedre end serum NSE for alle måletidspunkter og bedst 24 timer efter hjertestop hvor der var der 100% specificitet og 100% sensitivitet ved en cut-off værdi på 0,05 µg/L for forudsigelse af dårligt outcome (CPC 3-5)²⁶. Et nyligt prospektivt kohorte studie på overvejende hypotermibehandlede (≥74%) hjertestopoverlevende påviste højeste sensitivitet med 100% specificitet for serum S100B på dag 3 ved en cut-off værdi på 1,2 µg/l med 50% sensitivitet for dårligt outcome (GOS 1-2 svarende til CPC 4-5) ved anvendelse af en modificeret GOS hvor patienter som døde af formodet anden årsag end hypoxisk-iskæmisk hjerneskade blev ekskluderet. Sensitiviteten af serum S100B var desuden signifikant højere ved anvendelse af den modificerede skala, men lavere end for serum NSE på alle måletidspunkter dag 1 til dag 7 undtagen ved indlæggelsen²⁰. Tre prospektive kohorte studier udført udelukkende på hypotermibehandlede hjertestopoverlevende har sammenlignet NSE og S100B direkte ved serielle målinger. Et målte serum S100B ved indlæggelsen, efter genopvarmning når temperaturen var 35,5°C og på dag 5 eller ved udskrivelsen fra intensivheden. NSE blev målt på samme tidspunkter samt 24 og 48 timer efter hjertestop. S100B havde højest prognostisk værdi ved indlæggelse og efter genopvarmning med sensitivitet på 33% for forudsigelse af CPC 4-5 med 100% specificitet hvilket var bedre end for nogen af NSE målingerne. Højeste cut-off værdi for S100B var på 0,815 µg/L ved indlæggelsen¹⁶. I det andet var den prognostiske værdi af S100B også bedre end for NSE og bedst 24 timer efter hjertestop med en sensitivitet på 87% og 100% specificitet for forudsigelse af CPC 3-5 ved en cut-off værdi på 0,18 µg/L¹. I kontrast hertil fandt det tredje en betydeligt lavere diagnostisk værdi af serum S100B 24 timer efter hjertestop for forudsigelse af dårligt outcome (CPC 3-5) med en specificitet på 96% og en sensitivitet på 62% ved en cut-off værdi på 0,51µg/L, mens serum NSE havde bedre prognostisk værdi⁹.

Sammenfattende Biomarkører

Terapeutisk hypotermi nedsætter den prognostiske værdi af både NSE og S-100B, og ud fra den nuværende evidens kan ingen af dem alene lægges til grund for en sikker forudsigtelse af dårligt outcome hos hypotermibehandlede hjertestoppatienter.²⁷ Som det klart fremgår af ovenstående gennemgang af litteraturen kan den tidligere anbefalede cut-off værdi for NSE på 33µg/L ikke anvendes for hypotermibehandlede patienter og for både NSE og S100B er der betydelig divergens i de rapporterede cut-off værdier.

De er begge lovende kandidater og vil formentlig på længere sigt vise sig at være værdifulde komponenter i en multimodal prognostisk tilgang hvor de sammenholdes med klinisk objektiv, neurofysiologisk og eventuelt billeddannende undersøgelse.

For nuværende må de dog betragtes som havende status af forskningsværktøj. Der er behov for yderligere undersøgelse af optimale prøvetagningstidspunkter og den prognostiske betydning af både absolutte værdier og kinetik.

En del af variationen i cut-off points for dårlig prognose mellem undersøgelser på forskellige centre kan muligvis tilskrives forskelle i målemetoder mellem laboratorier. Inden biomarkører tages i anvendelse i det daglige kliniske arbejde bør de derfor også valideres lokalt.¹

Referencer

1. Mörtberg, E. *et al.* S-100B is superior to NSE, BDNF and GFAP in predicting outcome of resuscitation from cardiac arrest with hypothermia treatment. *Resuscitation* **82**, 26–31 (2011).
2. 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 (London, England)* **13**, R121 (2009).
3. Tiainen, M., Roine, R. O., Pettilä, V. & Takkunen, O. Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke; a journal of cerebral circulation* **34**, 2881–6 (2003).
4. Cronberg T, Rundgren M, Westhall E, Englund E, Siemund R, Rosén I, Widner H, F. H. Neuron-specific enolase correlates with other prognostic markers after cardiac arrest. *Neurology* **77**, (2011).
5. Zandbergen, E. G. J. *et al.* Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology* **66**, 62–8 (2006).
6. Wijdicks, E., Hijdra, A., Young, G. & Bassetti, C. parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards. *Neurology* 203–210 (2006).

7. Steffen, I., Hasper, D., Ploner, C. & Schefold, J. Mild therapeutic hypothermia alters neuron specific enolase as an outcome predictor after resuscitation: 97 prospective hypothermia patients compared to 133. *Critical Care* (2010).
8. Daubin, C. *et al.* Serum neuron-specific enolase as predictor of outcome in comatose cardiac-arrest survivors: a prospective cohort study. *BMC cardiovascular disorders* **11**, 48 (2011).
9. Rundgren, M. *et al.* Neuron specific enolase and S-100B as predictors of outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. *Resuscitation* **80**, 784–9 (2009).
10. Oksanen, T. *et al.* Predictive power of serum NSE and OHCA score regarding 6-month neurologic outcome after out-of-hospital ventricular fibrillation and therapeutic hypothermia. *Resuscitation* **80**, 165–70 (2009).
11. Fugate, J. E. *et al.* Predictors of neurologic outcome in hypothermia after cardiac arrest. *Annals of neurology* **68**, 907–14 (2010).
12. Samaniego, E. a, Mlynash, M., Caulfield, A. F., Eyingorn, I. & Wijman, C. a C. Sedation confounds outcome prediction in cardiac arrest survivors treated with hypothermia. *Neurocritical care* **15**, 113–9 (2011).
13. Bouwes, A. *et al.* Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: a prospective cohort study. *Annals of neurology* **71**, 206–12 (2012).
14. Kim, J. *et al.* Prognostic performance of diffusion-weighted MRI combined with NSE in comatose cardiac arrest survivors treated with mild hypothermia. *Neurocritical care* **17**, 412–20 (2012).
15. Storm, C. *et al.* Serial measurement of neuron specific enolase improves prognostication in cardiac arrest patients treated with hypothermia: A prospective study. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine* **20**, 6 (2012).
16. 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**, 2427–35 (2009).
17. Rossetti, A. O., Carrera, E. & Oddo, M. Early EEG correlates of neuronal injury after brain anoxia. *Neurology* **78**, 796–802 (2012).
18. Reisinger, J. *et al.* Prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation by serial determination of serum neuron-specific enolase. *European heart journal* **28**, 52–8 (2007).
19. Stamatet, P. *et al.* Circulating microRNAs after cardiac arrest*. *Critical care medicine* **40**, 3209–14 (2012).

20. Rana, O. R. *et al.* The Modified Glasgow Outcome Score for the prediction of outcome in patients after cardiac arrest: a prospective clinical proof of concept study. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* **101**, 533–43 (2012).
21. Yordan, T., Erenler, A. K., Baydin, A., Aydin, K. & Cokluk, C. Usefulness of S100B Protein in Neurological Disorders Structure and Functions of S100B Protein : Measurement of S100B Protein : S100B as a Marker in Neurologic Disorders : *J Pak Med Assoc* **61**, 276–281 (2011).
22. Sorci, G. *et al.* S100B Protein, A Damage-Associated Molecular Pattern Protein in the Brain and Heart, and Beyond. *Cardiovascular psychiatry and neurology* **2010**, (2010).
23. Lippi, G., Aloe, R., Numeroso, F. & Cervellin, G. The significance of protein S-100B testing in cardiac arrest patients. *Clinical biochemistry* **44**, 567–75 (2011).
24. Hachimi-Idrissi, S. *et al.* The evolution of serum astroglial S-100 beta protein in patients with cardiac arrest treated with mild hypothermia. *Resuscitation* **64**, 187–92 (2005).
25. Böttiger, B. W. *et al.* Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* **103**, 2694–8 (2001).
26. Shinozaki, K. *et al.* Serum S-100B is superior to neuron-specific enolase as an early prognostic biomarker for neurological outcome following cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* **80**, 870–5 (2009).
27. Oddo, M. & Rossetti, A. O. Predicting neurological outcome after cardiac arrest. *Current opinion in critical care* **17**, 254–9 (2011).