

Intensiv-behandling og prognosticering af cerebralt outcome hos komatøse overleverere efter hjertestop

-udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af
Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin (DASAIM)
2025, 3. version

1. version 2013
2. version 2021
3. version 2025



DASAIM

Dansk Selskab
for Anæstesiologi
og Intensiv Medicin

Arbejdsgruppens sammensætning

3. reviderede udgave 2025

Arbejdsgruppe i alfabetiske rækkefølge:

- **Anders Grejs**, Intensiv Afd., Aarhus Universitetshospital, andgre@rm.dk
- **Anne Craveiro Brøchner**, Anæstesi og Intensiv Afd., Kolding Sygehus, Anne.Craveiro.Broechner@rsyd.dk, Repræsentant for Region Syd og Hindsgavlsymposiet
- **Birger Johnsen**, Neurofysiologisk Klinik, Aarhus Universitetshospital, birgjohn@rm.dk
Neurofysiologisk konsulent
- **Björn Anders Brand**, Intensiv Afd., Gentofte Hospital, bjoern.anders.brand.01@regionh.dk
Repræsentant for Region Hovedstaden
- **Christian Hassager**, Kardiologisk Klinik B, Rigshospitalet, christian.hassager@regionh.dk
Repræsentant for Dansk Cardiologisk Selskab
- **Ditte Gry Strange**, Intensiv Terapi Afsnit, Bispebjerg Hospital dittestrange@hotmail.com
Repræsentant for Region Hovedstaden
- **Heidi Kim Munk-Andersen**, Intensiv Afd., Aarhus Universitetshospital, Heidi.Munk.Andersen@viborg.rm.dk, Repræsentant for Region Midt
- **John Bro-Jeppesen**, Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital, john.brojeppesen@auh.rm.dk
Repræsentant for Dansk Cardiologisk Selskab
- **Lars Wiuff Andersen**, lwandersen@clin.au.dk
Repræsentant for Præhospitalet
- **Sebastian Wiberg**, scwiberg@gmail.com
Repræsentant for Region Hovedstaden og Dansk Råd for Genoplivning
- **Signe Tellerup Nielsen**, Intensiv Afdeling, Herlev Hospital signe.tellerup.nielsen@regionh.dk
Repræsentant for Region Hovedstaden
- **Simon Mølstrøm**, Hjerte-Intensiv, Odense Universitetshospital Simon.Molstrom@rsyd.dk
Repræsentant for Region Syd

Repræsentanter fra faglige selskaber:

-Dansk Cardiologisk Selskab:	Christian Hassager, overlæge, dr.med.
-Dansk Cardiologisk Selskab:	John Bro-Jeppesen, overlæge, ph.d., dr.med.
-Dansk Neurofysiologisk Selskab:	Birger Johnsen, overlæge, ph.d.
-Dansk Neurologisk Selskab:	Line Sofie Lunde Larsen, cheflæge
-Dansk Råd for Genoplivning:	Sebastian Wiberg, afdelingslæge, ph.d.

Godkendelse:

Godkendt på guidelinemødet d. 23/1-25 samt af UFIM, DASAIM foråret 2025

Revision:

2027

Indholdsfortegnelse

Arbejdsgruppens sammensætning	2
Formål og baggrund for guideline.....	6
Epidemiologi	6
Patofysiologi	7
INTENSIV-BEHANDLING EFTER HJERTESTOP	7
<i>Indledning</i>	7
<i>Initial stabilisering og diagnostik</i>	8
<i>Temperaturkontrol</i>	8
<i>Sedation</i>	9
<i>Hæmodynamik</i>	9
<i>Oxygenering</i>	10
<i>Ventilering</i>	10
<i>Andre overvejelser</i>	10
NEUROPROGNOSTICERING.....	11
Tidlige faktorer af betydning for prognosen	11
Neurologisk undersøgelse	12
<i>Bevidsthedsniveau og motorisk respons</i>	13
<i>Pupil lysreflekser</i>	13
<i>Corneareflekser</i>	13
<i>Oculocephale reflekser (Doll's eyes)</i>	13
<i>Hosterefleks, reaktion på sugning og respiratorisk drive</i>	14
<i>FOUR score</i>	14
<i>Tidspunkt for neurologisk undersøgelse</i>	15
<i>Myoklonier</i>	15
<i>Behandling af myoklonier</i>	17
Neurofysiologiske undersøgelser	17
<i>EEG</i>	17
Monitoreringsproces.....	17
EEG-klassifikationer	18
<i>EEG-terminologi</i> ⁸²	19
Baggrundsaktivitet EEG	19
Patologisk EEG-aktivitet	19

<i>EEG-kategorisering med prognostisk betydning</i> ⁷⁵	20
EEG-mønstre utvetydigt associeret med en dårlig prognose:	20
EEG-mønstre associeret med en god prognose:	20
EEG-mønstre som ikke med sikkerhed kan udsige prognosen:	20
<i>EEG-mønstre associeret med dårlig prognose</i>	20
Suppresseret EEG	20
Synkrone mønstre med $\geq 50\%$ suppression	20
<i>EEG-mønstre associeret med god prognose</i>	21
Kontinuerligt EEG	21
EEG-reaktivitet	21
<i>EEG-mønstre med mindre sikker prognostisk betydning</i>	22
Fladt (low voltage) EEG	22
Burst-suppression med "heterogene" bursts.....	22
Diskontinuerligt EEG.....	22
Status epilepticus	22
<i>Tidspunkt for EEG-undersøgelse</i>	23
<i>SSEP</i>	23
SSEP's prognostiske betydning for dårligt outcome.....	24
SSEP's prognostiske betydning for godt outcome.....	25
Tidspunkt for SSEP-undersøgelse	25
SSEP kan ikke stå alene	25
<i>Faktorer, der påvirker neurologisk og neurofysiologisk undersøgelse</i>	25
Billeddiagnostiske undersøgelser	26
<i>CT-Cerebrum</i>	26
<i>MR-Cerebrum</i>	26
<i>Mulige fremtidige billeddiagnostiske værktøjer</i>	27
Funktionel MR-C.....	27
Optic nerve sheath diameter	27
Transcranial Doppler	27
<i>Sammenfattende billeddiagnostik</i>	27
Biomarkører	27
<i>Neuron Specifik Enolase</i>	28
<i>Nyere biomarkører</i>	28
<i>Sammenfattende biomarkører</i>	28
Tidspunkt for prognostisering	29
Kombinerede undersøgelsesmodaliteter:	29
Neuroprognosticerings-overblik og rekommandationer	30
Etiske og juridiske forhold	32
Organdonation	33
<i>Donation after Brainstem Death (DBD)</i>	34

<i>Donation after Cardiac Death (DCD)</i>	34
Litteratursøgningsmetode	34
Resume for ikke-sundhedsprofessionelle – lægmandsresume	35
Liste over forkortelser	36
Referenceliste	37

Formål og baggrund for guideline

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

Arbejdsgruppen til udarbejdelse af aktuelle guideline blev nedsat af Guidelinegruppen under Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin (DASAIM) i forbindelse med det årlige Intensiv Symposium Hindsgavl i januar 2024.

Arbejdet med guidelines er foregået fra april 2024 til december 2024 – litteratursøgning er afsluttet i november 2024.

Tovholder og koordinator for arbejdsgruppen er Anders Morten Grejs.

Arbejdsgruppen har forsøgt at repræsentere alle danske regioner samt involvere relevante fageksperter med henblik på at højne kvaliteten samt at opnå anerkendelse af denne guideline fra relevante faglige selskaber.

Første udgave af guidelines blev godkendt på det nationale guidelinemøde 24. januar 2013, afholdt i forbindelse med Intensiv Symposium Hindsgavl 2013. Den tredje og aktuelle reviderede udgave er godkendt på det Nationale Guidelinemøde januar 2025.

Epidemiologi

I Danmark varierer antallet af uventede hjertestop udenfor hospital [eng. *out-of-hospital cardiac arrest (OHCA)*] mellem cirka 4500 og 5200 om året¹. Dertil kommer ca. 2000 hjertestop på hospitalerne [eng. *in-hospital cardiac arrest (IHCA)*] hvert år². Tredive dages overlevelsen efter OHCA i Danmark har ligget stabilt omkring 13-15% siden år 2016¹. I Danmark er 30-dages overlevelsen efter IHCA omkring 30% med en betydelig variation afhængigt af den tilgrundliggende årsag til hjertestoppet². Den primære dødsårsag efter genoplivet OHCA er hjerneskade, men langt størstedelen af de patienter, der overlever, overlever uden svær hjerneskade. Et nyere dansk to-center studie viser, at kun 24 ud af 553 (4%) patienter, der overlever OHCA, bliver udskrevet fra intensiv afdeling med svær hjerneskade, defineret som Cerebral Performance Category 3-4³. I forhold til lettere grader af hjerneskade er data mere sparsomme og varierende. Et dansk studie af 193 overleverere efter OHCA med ventrikelflimren og opvågning herefter har vist, at omkring 20% af overlevererne har en grad af påvirket kognitiv funktion, men at under 10% af patienter og pårørende selv oplever nedsat kognitiv funktion. En svaghed ved denne type studier er imidlertid, at graden af påvirkning blandt de patienter, der ikke svarer på spørgeskemaer, er ukendt, og der er aktuelt en del pågående studier, som forsøger at belyse emnet⁴. Hos OHCA-overleverere, der er komatøse efter genoplivningen, ses kognitive, emotionelle, sociale og mental udtrætning sequelae hos en større del⁵, men danske registerstudier har vist, at 69-76%, der før var i arbejde, vender tilbage til en form for arbejde igen^{6,7}. Man anbefaler derfor tidlig klinisk opfølgning og screening med henblik på at kunne optimere rehabiliteringsstilbuddet til disse patienter⁵.

Patofysiologi

Patofysiologien efter genoplivet hjertestop bliver ofte beskrevet under samlebetegnelsen "post cardiac arrest syndrome" (PCAS), som dækker over fire overlappende og interagerende entiteter: 1) den tilgrundliggende årsag til hjertestoppet, 2) et systemisk iskæmi-/reperfusions-respons, 3) myokardiel dysfunktion og 4) anoksisk hjerneskade⁸.

Patofysiologien bag mulige årsager til hjertestop ligger uden for rammen af denne guideline og vil ikke blive adresseret yderligere.

Det systemiske iskæmi-/reperfusions-respons er en central del af PCAS med kraftig aktivering af immunsystemet, som kan føre til et systemisk inflammatorisk respons syndrom (SIRS).

Graden af inflammation er associeret til dårligt outcome efter OHCA⁹, men det er uklart i hvilken grad der er tale om kausalitet. Samtidig med systemisk inflammation ses mitokondrie dysfunktion, endothelskade og koagulationsforstyrrelser med deraf følgende mikrocirkulatorisk svigt og organpåvirkning.

Efter hjertestop kan der være en periode med myokardiel dysfunktion forårsaget af den direkte skade fra iskæmi under hjertestop og den efterfølgende reperfusion. Myokardiel dysfunktion er hyppigst de første 24 til 48 timer og kan føre til nedsat organperfusion, hvilket i sig selv kan føre til organsvigt. Myokardiel dysfunktion er ofte reversibelt, men refraktært cirkulatorisk shock og multiorgansvigt er blandt de hyppigste dødsårsager i dagene efter genoplivet hjertestop^{10,11}.

Hjerneskade i relation til hjertestop skyldes en primær skade forårsaget af manglende og insufficient ilttilførsel under hjertestop og genoplivning samt en følgende sekundær reperfusionsskade førende til neurondød og cerebralt ødem. Blandt patienter, der er genoplivet efter OHCA, er hjerneskade med manglende opvågning og følgende stop af aktiv behandling den hyppigste dødsårsag^{10,11}.

INTENSIV-BEHANDLING EFTER HJERTESTOP

Indledning

Dette kapitel omhandler behandlingen af hjertestoppatienter fra genoprettet egencirkulation; eng. *return of spontaneous circulation (ROSC)* og ankomst på intensivafdelingen indtil udskrivelse fra intensivafdelingen.

Størstedelen af den tilgængelig evidens stammer fra patienter, der har haft hjertestop uden for hospital (OHCA), mens der er mindre evidens vedr. patienter, der har haft hjertestop på hospital (IHCA). Da der ikke er noget grundlag for at differentiere mellem disse patientgrupper, når de først er genoplivet, skelnes der i nedenstående ikke mellem de to. Der skelnes heller ikke mellem forskellige formodede årsager til hjertestoppet som f.eks. hypoksi (medicinsk udløst eller efter kvælning eller drukning) eller kardiell, men behandlingen må naturligvis tilpasses den enkelte patient, inklusiv identificering og behandling af den underliggende årsag. Der kan

være tilfælde, hvor andre end de nedenstående overordnede behandlingsstrategier kan være hensigtsmæssige. Det kunne f.eks. dreje sig om neuroprotektiv behandling ved mistanke om eller bekræftet forhøjet intrakranielt tryk.

Overordnet set er behandlingen af patienter efter hjertestop ikke fundamental anderledes end behandlingen af andre kritiske syge patienter på intensiv, især efter de første par dage på intensiv. I nedenstående fokuseres på de aspekter, hvor behandlingen af hjertestoppatienter er anderledes og på de områder, hvor der er evidens fra store randomiserede forsøg specifikt vedr. hjertestoppatienter.

Disse retningslinjer følger i store træk de europæiske guidelines fra *European Resuscitation Council* (ERC) publiceret i 2021¹². Der er mindre forskelle primært for at tilpasse retningslinjerne danske forhold og for at undgå specifikke behandlingsmål, der adskiller sig fra behandlingen af andre intensivpatienter, hvis der ikke foreligger god evidens for at disse behandlingsmål er bedre, dvs. giver bedre outcome for patienterne. Nyere evidens siden 2021 er også inkorporeret i disse retningslinjer.

Initial stabilisering og diagnostik

Umiddelbart efter genoprettet egencirkulation behandles efter vanlige ABCDE-principper. Der gøres differential diagnostiske overvejelser herunder stillingtagen til behovet for CT-skanning og koronarangiografi (KAG).

Der har på nogle centre i Danmark været tradition for at foretage KAG på vid indikation for patienter med hjertestop uden for hospital. Resultaterne fra en række store randomiserede forsøg har dog ikke vist bedre outcome for patienter uden ST-elevations-myokardieinfarkt randomiseret til tidlig KAG sammenlignet med ikke-tidlig KAG¹³. Rutinemæssig tidlig KAG anbefales derfor ikke til patienter uden ST-elevationsmyokardieinfarkt. KAG anbefales fortsat til patienter med ST-elevationsmyokardieinfarkt eller andre vanlige indikationer for akut KAG (f.eks. svært kardiogent shock eller vedvarende livstruende arytmier).

Indikation for CT-skanning vurderes individuelt, men CT-skanning af cerebrum, thorax, og abdomen kan være nyttig til at identificere potentielle årsager til hjertestoppet samt skader efter hjertelungeredning (f.eks. costafrakture, pneumothorax, leverlæsioner etc.). Dette skal opvejes mod risikoen ved transport og skanning af en potentiel ustabil patient.

Temperaturkontrol

Efter publicering af to mindre randomiserede forsøg i 2002, har det været standard at køle komatøse patienter efter hjertestop til en temperatur på 32-34°C i 24 timer (TTM)^{14,15}. Efterfølgende større randomiserede forsøg af højere kvalitet har siden sat spørgsmål ved denne praksis^{16,17}. Efter disse studier ændrede terminologien af kølebehandlingen sig til Targeted Temperature management (TTM).

Baseret på den samlede evidens på området anbefales det aktuelt, kontinuerligt at monitorere patientens temperatur og undgå feber (temperatur $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$) i de første 72 timer hos komatøse patienter efter hjertestop^{18,19}. Et nyere dansk randomiseret forsøg fandt dog ingen forskel i patient outcomes efter temperaturkontrol i 36 eller 72 timer²⁰. Ved stigende temperatur kan

dette forsøges opnået ved afklædning af patienten, andre passive tiltag, eller vha. antipyretisk medicin typisk paracetamol. Dette er dog i mange tilfælde ikke tilstrækkeligt¹⁷ og her kan aktiv køling være indiceret. Hvis patienten ankommer til intensiv med mild hypotermi (32-35°C), anbefales aktiv opvarmning ikke.

Sedation

Der er begrænset evidens vedr. sederingsstrategier efter hjertestop. Under aktiv køling er der ofte indikation for dyb sedering, men sederings-dybde og -længde for patienter, der ikke aktiv køles er ikke veletableret. Som en konsekvens af den tidligere rutinemæssig brug af aktiv køling, er der fortsat tradition for at holde de fleste hjertestoppatienter sederet de første 24 timer efter genoprettet egencirkulation. Denne strategi undersøges aktuelt i både danske (DANOHCA²¹) og internationale studier. Det anbefales, at man bruger korttidsvirkende medicin (f.eks. propofol og remifentanyl/fentanyl)²² mhp. på at kunne vække patienten eller foretage neuroprognostisering. Neuromuskulær blokade anbefales ikke rutinemæssigt, men kan være indiceret ved svære kulderystelser; [eng. *shivering*] i forbindelse med køling.

Hæmodynamik

Blodtrykket er en af de vigtigste faktorer for perfusion af hjernen, hjertet og nyrerne. Cerebral autoregulation er nedsat i op til 50% af komatøse hjertestop-overlevende²³. De nuværende retningslinjer anbefaler et middelarterielt blodtryk (MAP) > 65 mmHg som hos andre intensivpatienter¹². Målet er et MAP, der sikrer et tilfredsstillende urinoutput (> 0.5mL/kg/t) og normal eller faldende laktat.

Et nyligt stort randomiseret dansk forsøg (BOX-trial) fandt ingen forskel i mortalitet eller neurologisk outcome, når MAP-målet var 77 mmHg versus 63 mmHg³. Der var heller ingen forskel i diverse subgrupper inklusiv patienter med kendt hypertension.

Størstedelen af patienter får behandling af hypotension i de første 48 timer efter et hjertestop. Der foreligger kun begrænset direkte evidens, der sammenligner forskellige vasoaktive lægemidler til patienter efter hjertestop; derfor er følgende anbefaling baseret på indirekte evidens fra studier af kritisk syge patienter generelt²⁴.

For at opnå de hæmodynamiske mål og bevare optimal vævsperfusion, bør gives væske (krystalloider) ved mistanke om hypovolæmi og noradrenalin er 1. valg ved behov for vasopressor¹².

Myokardiel dysfunktion efter genoplivning ses ofte i løbet af de første 24 til 48 timer, hvorefter den gradvist bedres. Ved stabiliseret kredsløb er et lavt cardiac output ikke nødvendigvis associeret med et dårligere outcome. Ved behov for inotropi bør anvendes dobutamin eller milrinone^{12,25}.

Overvej mekanisk hæmodynamisk support (eCPR) ved udvalgte patienter med refraktær kardiogent shock.

Bradykardi og lavt cardiac output under køling skal kun behandles ved påvirkning af blodtryk, diureser og laktat.

Oxygenering

Aktuelt er der ikke evidens for at et specifikt oxygenerings-mål er bedre hos hjertestoppatienter sammenlignet med andre intensivpatienter (8-12 kPa). De nuværende retningslinjer (ERC) anbefaler dog et arterielt oxygen-partialtryk (PaO₂) mellem 10-13 kPa¹².

Flere mindre randomiserede studier har sammenlignet forskellige iltstrategier efter hjertestop med varierende endepunkter. Disse studier har dog ikke haft tilstrækkelig statistisk styrke til at vurdere effekten på overlevelse eller neurologiske udfald²⁶⁻²⁹. Hos kritisk syge patienter indlagt på intensivafdeling har to nyere randomiserede forsøg, der sammenlignede højere og lavere iltningsmål, ikke vist nogen forbedring i overlevelse eller reduktion i antallet af respiratordage i nogen af grupperne^{30,31}.

Det eneste større randomiserede studie, der fokuserede på hjertestoppatienter (BOX-trial) viste, at restriktiv oxygenering (9-10 kPa versus 13-14 kPa) ikke nedsætter mortaliteten eller dårligt neurologisk outcome³².

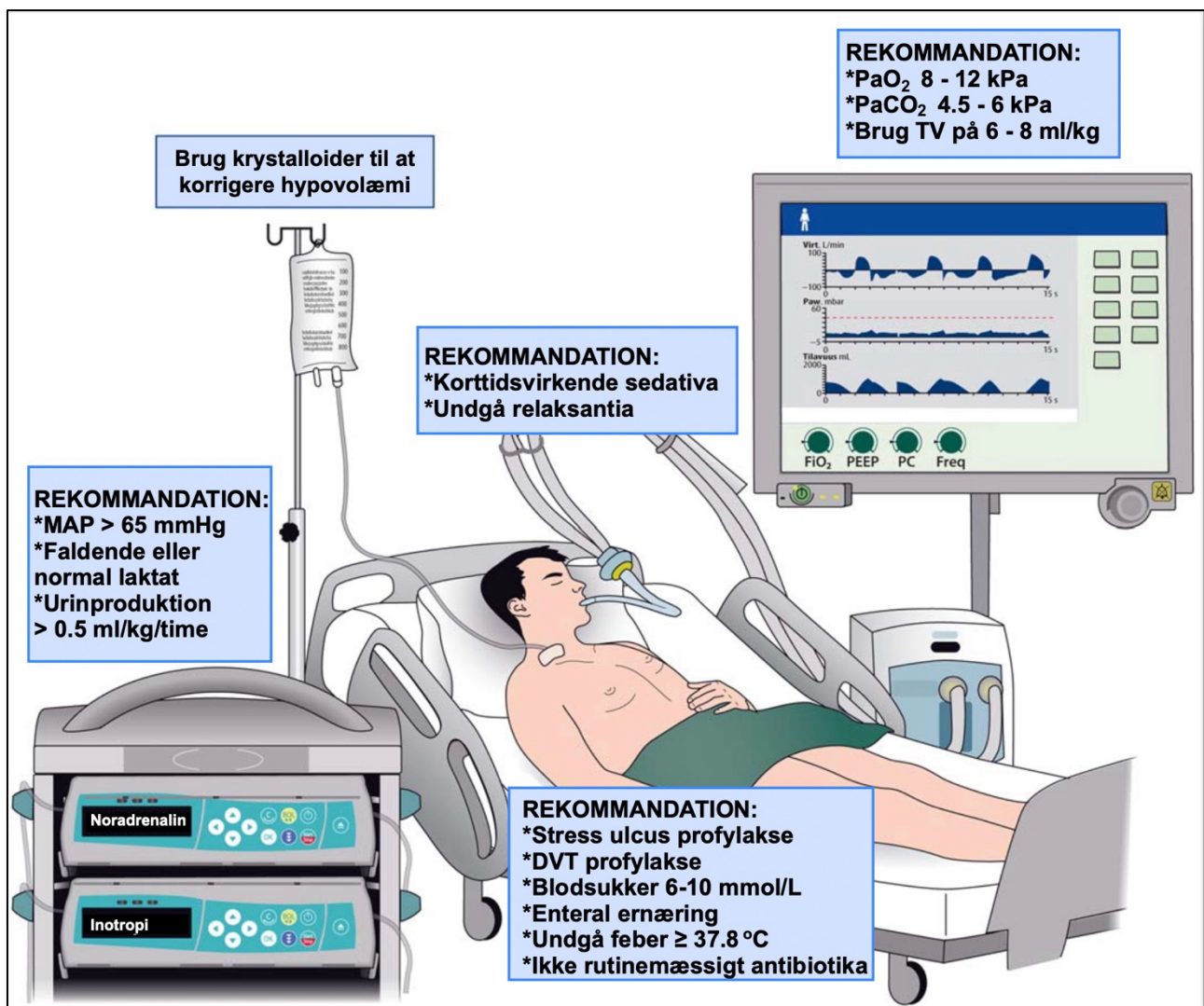
På baggrund af den nuværende evidens anbefaler vi monitorering af blodets iltmætning og titrering af ilttilskud og PEEP mhp. arterielt oxygen-partialtryk (PaO₂) mellem 8-12 kPa som hos andre intensivpatienter. Hos kronisk lungesyge accepteres en iltmætning på 88-92%.

Ventilering

Der er begrænset specifik evidens for ventilationsstrategier for hjertestoppatienter. Oftest anvendes, som hos andre intensivpatienter, lungeprotektiv ventilation til normocapni (PaCO₂) 4.5-6.0 kPa med et tidalvolumen mellem 6-8 ml/kg ideal kropsvægt. Anbefalingen for tidalvolumen er baseret på de nuværende retningslinjer for lungeprotektiv ventilation på intensivafdelingen og begrænsede observationsdata fra patienter efter hjertestop³³. TAME-trial viste at målrettet mild hyperkapni (6.7-7.3 kPa) hos komatøse OHCA-patienter ikke forbedrede det neurologiske udfald efter 6 måneder sammenlignet med normocapni³⁴.

Andre overvejelser

Indikationer for trombose- og ulcusprofylakse samt ernæring og blodsukkerkontrol følger vanlige retningslinjer. Der er ikke indikation for rutine krampeprofylakse³⁵. Kramper behandles efter vanlige retningslinjer (se afsnit om Neurologisk Undersøgelse). Antibiotikaprofylakse nedsætter formentlig risikoen for pneumoni, men har ingen indflydelse på patientrelaterede outcomes og anbefales derfor ikke rutinemæssigt³⁶.



Figur 1: Rekommandationer for behandling af komatøse hjertestopoverlevere på intensiv afdeling (Adapteret dansk figur inspireret af ERC-ESICM Guidelines 2021¹²)

NEUROPROGNOSTICERING

Tidlige faktorer af betydning for prognosen

En række tidligt kendte faktorer er associeret med outcome efter hjertestop. Disse faktorer indgår ofte i den initiale kliniske vurdering af videre behandlingsmuligheder (eksempelvis visitation til extra Corporeal Cardio Pulmonary Resuscitation (eCPR)) og i en samlet vurdering af, om en behandling anses for udsigtsløs.

Tidlige faktorer, der er associeret med et godt outcome inkluderer³⁷:

- Lav alder
- Bevidnet hjertestop
- Hjertelungeredning (HLR) før ambulancens ankomst
- Anvendelse af automatisk ekstern defibrillator (AED)
- Stødbar primær rytme (første registrerede rytme)
- Kort tid til ROSC

Det er dog væsentligt at fastslå, at ingen af de beskrevne faktorer i sig selv har tilstrækkelig stærk prognostisk værdi til, at de bør benyttes til at afslutte behandling på en genoplivet patient. Der bør altid gøres forsøg på at dokumentere og bruge så valide oplysninger om omstændighederne ved hjertestop som muligt.

Neurologisk undersøgelse

Indførelsen af terapeutisk hypotermi i 2002 gjorde den neurologiske prognostisering af komatøse hjertestopoverlevende udfordrende. Både kølingen i sig selv, samt sedativa og muskelrelaksantia administreret i forbindelse med den, dæmpede aktiviteten i CNS og hæmmede det motoriske respons. Pålideligheden af objektiv undersøgelse blev således nedsat indtil patienten var normoterm og uden sedation³⁸⁻⁴². Terapeutisk hypotermi påvirkede den diagnostiske værdi af de objektive fund, som tidligere har vist med stor sikkerhed at forudsige dårligt outcome hos ikke-terapeutisk hypotermi behandlede hjertestopoverlevende^{38-40,43}. Med udfasning af terapeutisk hypotermi via targeted temperature management til nu udelukkende at lave temperaturkontrol og undgå feber kan vi i dag undgå denne kølepåvirkning på vores kliniske og parakliniske neuroprognostiske undersøgelser.

Hjernestammen er betydeligt mere resistent overfor hypoxisk-iskæmiske skader i forbindelse med hjertestop end cerebrum. Manglende hjernestammereflekser er derfor stærke prædiktører for et dårligt outcome, mens bevarede hjernestammereflekser ikke nødvendigvis indebærer bevarelse af subkortikale eller kortikale funktioner^{39,44,45}. Objektiv neurologisk undersøgelse af komatøse hjertestopoverlevende fokuserer på bevidsthedsniveau og hjernestammefunktion. Herunder er det specielt det motoriske respons, der vurderes som en del af Glasgow Coma Scale (GCS) eller Full Outline of UnResponsiveness score (FOUR score)⁴⁶, samt pupillernes lysrefleks, corneareflekser og oculocephale reflekser, der har vist at have prognostisk værdi^{39,47}.

Bevidsthedsniveau og motorisk respons

Bedømmes ved GCS og FOUR score. Selv en minimal grad af bevaret øjenåbning- 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 vurderes 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 hjertestopoverlevende³⁹. 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 dis-inhibering af reticulo- og vestibulo-spinale baner^{45,48}.

FAKTABOKS

Neurologisk undersøgelse

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

Pupil lysreflekser

Direkte samt konsensuel kontraktion af pupiller som reaktion på lys. Afspejler integriteten af både nervus opticus, chiasma, tractus opticus, strukturer i mesencephalon og nervus oculomotorius⁴⁸. Netop afsluttede studier af Nyholm et al, har valideret brugen af automatiseret infrarød pupillometri, der rekommanderes i guidelines, mhp. at finde specifikke cut-off værdier for dårligt outcome de første 3 dage efter hjertestop⁴⁹.

Corneareflekser

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 facialis⁴⁸.

Oculocephale reflekser (Doll's eyes)

Reflektorisk konjungeret bevægelse af øjnene i modsat retning af hovedets drejning, hvorefter de langsomt returnerer 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, vestibulærkerne i pons, faciculis 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 (kalorisk test) som er mere

robuste end oculocephale reflekser. Med patienten eleveret 30° skylles ydre øregang med isvand for at udløse bevægelse af endolymfen i laterale buegang. Ved bevarede vestibulooculære reflekser udløses herved en langsom tonisk konjugeret øjenbevægelse mod det skyllede øre. Den kompensatoriske nystagmus som ses hos vågne patienter ved kalorisk test ses ikke hos komatøse patienter⁴⁸.

Hosterefleks, reaktion på sugning og respiratorisk drive

Herudover bør observeres for hosterefleks/respons på sugning og respiratorisk drive⁵⁰ samt vurderes tonus, refleksforhold og eventuel øjendrejning som kan indikere mere fokalt cerebral skade eller epileptiske anfalds-fænomener - desuden vurderes tilstedeværelse af myoklonier³⁹. Den prognostiske betydning af sidstnævnte er omtalt i andet afsnit.

FOUR score

De største internationale studier på OHCA-patienter bruger nu FOUR Score, der stort set undersøger samme motoriske respons, øjenreaktion, vejrtrækning og hjernestammereflekser, men systematisk og med numerisk scoring af hver undersøgelse. Dette er specielt vigtigt med det motoriske respons, da en score på $M \leq 3$ har stor betydning for at kunne opstarte neuroprognosticeringen efter 72 timer.

	<p>ØJNE</p> <p>4 = øjne åbne/åbnes, følger/blinker på kommando 3 = øjne åbne, men følger ikke 2 = øjne lukkede, åbner ved tilråb 1 = øjne lukkede, åbner ved smerte 0 = øjne lukkede ved smerte</p>
	<p>Motor respons</p> <p>4 = håndtegn på kommando 3 = lokaliserer ved smerte 2 = flexionsrespons ved smerte 1 = decerebreringsmønster ved smerte 0 = ingen respons på smerte, eller generaliseret myoklon status</p>
	<p>Hjernestamme</p> <p>4 = intakt pupil- og cornea-reflekser 3 = en dilateret og lysstiv pupil 2 = ophævet pupil- <u>eller</u> cornea-reflekser 1 = ophævet pupil- <u>og</u> cornea-reflekser 0 = ophævet pupil-, cornea- og hoste-refleks</p>
	<p>Respiration</p> <p>4 = ikke intuberet, regelmæssig spontan respiration 3 = ikke intuberet, Cheyne-Stokes respiration 2 = ikke intuberet, uregelmæssig respiration 1 = triggerer respiratoren eller RF over respirator frekvens 0 = RF lig respiratorens, eller apnø</p>

Figur 2: FOUR score (Adapteret dansk figur inspireret af Shalaby et al⁵¹)

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^{39,52}. Et nyligt omfattende review fandt, at falsk positiv raten for pupil- og cornea-reflekser først entydigt var 0% omkring 4-5 dage efter ROSC⁵³.

Den definitive neurologiske undersøgelse, som lægges til grund for beslutning om afslutning af videre aktiv behandling, bør tidligst foretages 72 timer efter opnåelse af ROSC, og på patienter som med sikkerhed ikke længere er påvirkede af sedativa, restrelaksering, manglende normotermi, elektrolytforstyrrelser, nyresvigt, leversvigt, forgiftning, cerebrale katastrofer/infektioner og andre årsager til coma^{39,45}.

Myoklonier

Myoklonier er gentagne ufrivillige muskelkontraktioner.

Myoklonier kan opdeles efter lokalisering:

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 ansigtet 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. En universel definition af myoklon status findes ikke, men er ofte defineret som fokale eller multifokale trækninger i ansigtet, ekstremiteter og/eller i trunkus, som har en varighed på mere end 30 minutter. Myoklon status ledsaget af EEG med status har den dårligste prognose^{54,55}.

Myoklonier kan være spontane eller udløst ved stimulation (berøring, sugning, smertestimulation eller lydstimulation), og opstår ofte indenfor de første 24 timer efter hjertestop, men opdages ofte først, når sedationen seponeres^{45,47}.

Myoklonier opdeles i en kortikal og en sub-kortikal form baseret på kliniske og elektrofysiologiske karakteristika. Kortikalt udløste myoklonier er ofte fokale eller multifokale og inddrager ofte ansigt og hænder, svarende til områder med stor kortikal repræsentation. Sub-kortikale myoklonier er generaliserede og inddrager ofte overekstremiteter og den axiale muskulatur. Ved kortikalt udløste myoklonier kan registreres samtidig epileptiform aktivitet på EEG, mens der ikke er samme konsistente forandringer ved den sub-kortikale form^{56,57}. Varierende behandling er forsøgt anvendt ved myoklonier, men især den sub-kortikale form er ofte behandlingsrefraktær⁵⁸⁻⁶¹.

Den rapporterede incidens af postanoksisk myoklon status er varierende, men formentlig lav (5%)⁶² – den er dog muligvis højere hos patienter efter TTM⁶³.

Myoklon status kan ikke sikkert udelukkes ved dyb sedation og muskelrelaksation for eksempel i forbindelse med TTM. Generaliserede myoklonier kan behandles med f.eks. propofol sedation, men dette ser ikke ud til sikkert at ændre prognosen, der i højere grad afspejler sværhedsgrad af hjerneskaden⁶¹.

Tidlig og vedvarende generaliseret myoklon status er i både retro- og prospektive undersøgelser vist at være prædikator for et dårligt outcome, selv hvis myoklonierne ophører indenfor de første 24 timer, også efter TTM⁶²⁻⁶⁶. Der er dog ikke fundet en FPR på 0%. I et studie overlevede to patienter, hvoraf den ene opnåede CPC 1-2⁶⁷, og andre har rapporteret FPR på henholdsvis 3%⁶⁷ og 11%³⁸ for myoklonier.

Der er sporadiske rapporter om patienter (med og uden TTM) med et godt outcome til trods for tidlige myoklonier. Disse rapporter har det fællestræk, at der i de fleste tilfælde er tale om hjertestop på primært hypoksisk basis^{65,68-71}.

Behandling af myoklonier

Ved myoklon status epilepticus anbefaler de europæiske guidelines fra ERC/ESICM fra 2021, at behandle EEG verificerede kramper med enten levetiracetam eller valproat i tillæg til sedative lægemidler (propofol, benzodiazepiner, barbiturater). Fosphenytoin har i stort samme effekt på kramperne dog med mere udtalte bivirkninger i form af hypotension¹². Understående Tabel 1 giver et skematiseret forslag/overblik over valg af stof, mætningsdosis, samt vedligeholdelsesdosis til behandling af myoklonier/status myoclonicus/non-konvulsiv status epilepticus efter hjertestop.

Valg	Indholdsstof	Mætningsdosis	Vedligeholdelse	OBS
1.	Levetiracetam	60 mg/kg (over 15 min)	2-4g/døgn fordelt på 2 doser	Nyrefunktion
2.	Valproat	40 mg/kg (5mg/kg/min)	20mg/kg/døgn fordelt på 2 doser	Leverfunktion Meropenem!
3.	Fosphenytoin	20 mg PÆ/kg (150 mg PÆ/kg/min)	5 mg PÆ/kg/døgn	Hjerterytme Blodtryk
Evt.	Clonazepam	1-2 mg	1mg op til x 3/døgn	Bevidsthed
Generel anæstesi				
	Propofol	Bolus 3-5mg/kg	5-10 mg/kg/time	Respiration Hjerterytme Blodtryk PRIS Triglycerid
	Midazolam	0.1-0.3 mg/kg	0.1-0.4 mg/kg/time	Respiration Hjerterytme Blodtryk
Superrefraktær status				
	Thiopental	5 mg/kg	3-5 mg/kg/time (burst-suppres)	Respiration Hjerterytme Blodtryk
	Ketamin	2-6 mg/kg	2-6 mg/kg/time (burst-suppres)	Respiration Hjerterytme Blodtryk

Tabel 1: Forslag til behandling af myoklonier/status myoclonicus/non-konvulsiv status epilepticus

For yderligere se de nationale behandlingsretningslinjer fra det danske neurologiske selskab omhandlende status epilepticus⁷²

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 kortikale neuroner, der er de mest følsomme for hypoxisk-iskæmisk skade⁷³. EEG kan anvendes både diagnostisk med henblik på status epilepticus (SE) eller prognostisk som en del af en multimodal tilgang.

EEG udføres ved standardiseret procedure med op til 25 elektroder, eller evt. færre ved simplificerede procedurer^{45,74,75}. Optagelserne strækker sig typisk fra en halv til en hel time ved standard EEG. Ved længerevarende monitorering benævnes undersøgelsen kontinuerligt EEG (cEEG).

Anvendelsen af tidlig EEG/cEEG har potentialet til at detektere non-konvulsiv status epilepticus (NCSE) også under TTM og ledsagende sedation indenfor de første 12-24 timer efter ROSC^{45,50}. Nyere studier har vist, at tidligt EEG tillige kan anvendes prognostisk specielt med hensyn til prædiktion af et godt outcome⁷⁵⁻⁷⁷.

To studier har vist, at cEEG er mere sensitivt end intermitterende standardiserede EEG-optagelser for detektion af SE, men ikke bedre prognostisk^{78,79}.

Ved cEEG kan der, af ressourcehensyn, benyttes et simplificeret cEEG med et begrænset antal elektroder, kombineret med en algoritme for visualisering af langsommere ændringer i EEG, for eksempel amplitude integreret EEG (aEEG). En svensk gruppe har vist, at aEEG kan have klinisk værdi hos komatøse patienter^{74,80} - især til at monitorere for NCSE, der oftest kun kan diagnosticeres ved EEG hos den sederede og eventuelt relaxerede patient⁸⁰. Ændringer og udvikling i aEEG mønstre er vist at have prædiktiv værdi både for godt og dårligt outcome efter hjertestop^{74,80}. Det er fundet, at optagelser med 10 elektroder kan klassificere EEG og kan anvendes til prognostisering lige så godt som med 21 elektroder⁸¹.

EEG-klassifikationer

Et forslag til standardiseret EEG-terminologi for kritisk syge fremsat af American Clinical Neurophysiology Society (ACNS)⁸² har vundet stor udbredelse og anbefales anvendt ved beskrivelse af EEG efter anoksisk hjerneskade.

Baggrundsaktivitet EEG

Amplitude

Supprimeret: amplitude < 10 μ V.

Low voltage: amplitude < 20 μ V, med nogen aktivitet > 10 μ V.

Kontinuitet

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

Næsten kontinuerligt: Kontinuerligt, men med perioder (1-9% af optagelsen) med suppression (< 10 μ V) eller dæmpning (eng: "attenuation") \geq 10 μ V og amplitude < 50% af aktiviteten med højere amplitude.

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

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

EEG reaktivitet

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

Patologisk EEG-aktivitet

Rytmiske eller periodiske mønstre

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

Rytmisk delta aktivitet (RDA): Rytmisk aktivitet med frekvens 0,5 - 4 Hz uden tydeligt interval mellem udladningerne.

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

Elektrografiske anfald: Mere end 10 sekunder varende tog af epileptiform aktivitet enten med frekvens > 2,5 Hz eller med evolution.

PDs, RDA og SWs kan klassificeres som generaliserede (G) eller lateraliserede (L), for eksempel GPDs eller LRDA.

Tabel 2: EEG-Terminologi

Flere studier⁸³⁻⁸⁵ har samlet visse EEG-mønstre i kategorier "highly malignant" eller "malignant". Forskellige studier har dog ikke anvendt denne kategorisering konsistent⁵³ og det anbefales at vurdere de respektive EEG-mønstre for sig. Et prospektivt studie af 850 hjertestoppatienter har anvendt en kategorisering som sammenholdt med tidspunkt efter hjertestop synes anvendelig både for prognosticering af godt og dårligt outcome⁷⁵.

EEG-kategorisering med prognostisk betydning⁷⁵

EEG-mønstre utvetydigt associeret med en dårlig prognose:

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

EEG-mønstre associeret med en god prognose:

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

EEG-mønstre som ikke med sikkerhed kan udsige prognosen:

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

Tabel 3: EEG-kategorisering med prognostisk betydning

EEG-mønstre associeret med dårlig prognose

Supprimeret EEG

Mange tidligere studier har ikke anvendt standardiseret terminologi og flere har betragtet isoelektrisk, supprimeret og low voltage EEG under et, hvilket har givet anledning til noget vekslende resultater^{74,80,85,86}.

Af nyere studier, som anvender den standardiserede ACNS-terminologi, viser de fleste 100% specificitet for dårligt outcome^{75,87}, dog finder enkelte studier helt tidligt i forløbet inden for de første 8 timer eller 12 timer enkelte falsk positive^{85,87}.

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

Synkrone mønstre med $\geq 50\%$ suppression

Disse mønstre omfatter Burst-Suppression (B-S) med identiske bursts, B-S med stærkt epileptiforme bursts og generaliserede periodiske udladninger (GPDs) på en supprimeret baggrund. Disse mønstre er i et studie omfattende 850 patienter fundet at have en specificitet på 100% for dårligt outcome allerede fra 6 timer efter hjertestop og frem⁷⁵. B-S med identiske

bursts er tidligere fundet at have en specificitet på 100%⁸⁸ og GPDs på en supprimeret baggrund er ligeledes tidligere fundet af have 100% specificitet^{89,90}.

Tidligere studier skelnede ikke mellem forskellige typer af B-S og fandt, at B-S under et var stærkt associeret med dårlig prognose^{67,74,80,86}. B-S med "heterogene" bursts, i modsætning til ovenstående B-S mønstre med identiske eller stærkt epileptiforme bursts, kan derimod ses inden for de første 48 timer efter hjertestop eller som følge af sedation hos patienter som senere udvikler kontinuert EEG mønster og har godt outcome. I et studie er således beskrevet fire ud af 28 patienter med burst-suppression mønster under TTM som efterfølgende vågnede op, og hvoraf de to opnåede CPC ≤ 2 ⁹¹. Flere nyere studier bekræfter, at B-S med "heterogene" bursts kan ses indenfor de første 48 timer efter hjertestop hos patienter med godt outcome^{90,92}.

GPDs, som optræder på en ikke-supprimeret baggrund, har ikke samme høje specificitet for dårligt outcome som GPDs på en supprimeret baggrund^{93,94}.

Sammenfattende er det således vigtigt prognostisk at skelne mellem B-S med identiske eller stærkt epileptiforme bursts og B-S med "heterogene" bursts samt at skelne mellem GPDs på supprimeret baggrund og GPDs på ikke-supprimeret baggrund.

EEG-mønstre associeret med god prognose

Kontinuerligt EEG

Kontinuerlig EEG-aktivitet registreret under cEEG er associeret med god prognose uden at det dog kan forudsige dette med absolut sikkerhed^{74,80,86,95-97}. 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 inden for de første 24 timer efter genoplivning^{86,98}. Et studie med serielle EEG bekræfter, at specificiteten af et kontinuerligt EEG er højest inden for de første 36 timer efter hjertestop og viser desuden, at kontinuerligt EEG med alfa aktivitet udsiger en bedre prognose end kontinuerligt EEG med theta eller endnu mindre med delta aktivitet⁷⁵.

EEG-reaktivitet

Fravær af EEG-reaktivitet er i tidligere studier blevet tillagt stor prognostisk værdi som prædikator for dårligt outcome^{38,64,67,91}. Nyere studier har dog ikke kunnet bekræfte en meget høj specificitet af fravær af reaktivitet for dårligt outcome. Tidligt i forløbet, 12-24 timer efter hjertestop, er der fundet en specificitet på 72,9 %⁸³, og tilsvarende værdier på 76,9% er fundet sent i forløbet⁹⁹.

Tilstedeværelse af EEG-reaktivitet kan dog anvendes som prædikator for godt outcome. EEG reaktivitet påvist omkring 24 timer efter hjertestop er fundet at have en forholdsvis høj specificitet på 94 % med en sensitivitet på 55 % og den diagnostiske værdi falder omkring 48 timer efter hjertestop til en specificitet på 48 % og en sensitivitet på 21 %⁸⁴. To studier har fundet, at tilstedeværelse af reaktivitet yderligere øger sandsynligheden for godt outcome hos patienter med et kontinuerligt eller diskontinuerligt EEG^{83,100}.

EEG-reaktivitet lider under manglende standardisering af procedurer for stimulation og tolkning¹⁰¹ og der er fundet en stor variation mellem undersøgere¹⁰². Der er begyndende tiltag for standardisering, som blandt andet anbefaler gentagne testninger under EEG-optagelsen¹⁰³ og de bedste stimulationsmetoder er fundet at være lydstimulation ved

klapning og smertestimulation ved sternal massage¹⁰⁴. Senere studier af reaktivitet bruger machine learning¹⁰⁵ og kvantificering^{106,107}.

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

EEG-mønstre med mindre sikker prognostisk betydning

Fladt (low voltage) EEG

Nyere studier, som anvender ASCN terminologien, kan ikke bekræfte, at et fladt EEG næsten altid skulle udsige en dårlig prognose, idet der er fundet specificitet på 87,9 til 100%^{89,90}.

Burst-suppression med "heterogene" bursts

Som beskrevet ovenfor er den prognostiske værdi af et B-S EEG med "heterogene" bursts mindre sikkert end ved B-S med identiske eller stærkt epileptiforme bursts, da B-S med "heterogene" bursts kan ses indenfor de første 48 timer efter hjertestop hos patienter med godt outcome^{75,84,90}. B-S, såvel med identiske eller stærkt epileptiforme bursts som B-S med "heterogene" bursts, har en faldende sensitivitet med tiden efter hjertestop, hvilket lader formode, at B-S er et forbigående fænomen tidligt efter hjertestop både for patienter med godt og med dårligt outcome⁵³. Anvendelse af sedativa kan have indflydelse på forekomsten af B-S⁵³.

Diskontinuerligt EEG

Tre studier, som anvender ACNS definitionen af diskontinuerligt EEG, finder, foruden at sensitiviteten er lav, at specificiteten for dårligt outcome stiger med tiden efter hjertestop, idet der findes specificitet på 62,4%⁷⁵ til 91,9% 12 timer efter hjertestop og mellem 86,2% og 95,9% 36-72 timer efter hjertestop^{75,85,108}.

Status epilepticus

SE efter hjertestop er stærkt associeret til dårlig prognose^{64,74,80,86,95,96,109,110}, men der er dog falsk positive patienter^{98,111-113}. Der har indtil udgivelsen af den sidste udgave af ACNS-terminologi⁸² manglet en standardiseret definition af NCSE, og dette kan formentlig forklare mange forskelle mellem studier⁵³. Konvulsiv (CSE) og non-konvulsiv status epilepticus (NCSE) efter hjertestop kan potentielt medføre yderligere hjerneskade¹¹⁴ og persisterende koma, men et større prospektivt randomiseret studie har ikke kunnet påvise effekt af behandling af patienter med GPDs $\leq 2,5$ Hz, et EEG-mønster som tidligere er blevet tolket som tegn på SE³⁵.

SE er rapporteret at forekomme hos op til 38% af alle voksne patienter efter hjertestop¹¹⁵. Hyppigheden af NCSE er ukendt, men i et retrospektivt studie med cEEG monitorering af TTM-patienter (n=101) i de første 48 timer efter hjertestop blev der fundet en frekvens på 12%, mens frekvensen af CSE var 21%¹⁰⁹. Et prospektivt studie med cEEG monitorering af TTM-patienter (n=95) op til 120 timer efter hjertestop rapporterede en sammenlignelig frekvens for sammenlagt CSE og NCSE på 27%⁸⁰.

Der er enkelte rapporter om godt neurologisk outcome hos patienter på trods af initialt SE⁸⁶, hvor der er givet aggressiv anti-epileptisk-behandling^{80,86,113,115,116}. Beskrevne karakteristika for disse patienter var blandt andet udvikling af SE fra et kontinuerligt EEG-mønster^{80,86,111},

sent debuterende anfald⁹⁰ samt bevaret reaktivitet på EEG, N20 respons på SSEP og bevarede hjernestamme reflekser¹¹⁵.

Nogle forfattere argumenterer for, at antiepileptiske medikamenter alene hos mange patienter ikke er nok, og forbigående skal suppleres med sedativa³⁹. Der er dog ikke evidens for eller konsensus om en standardiseret antiepileptisk behandling af patienter efter hjertestop med SE⁸⁰. På baggrund af de enkelte beskrevne tilfælde med godt outcome anbefales det, at SE forsøges behandlet efter gældende lokale retningslinjer for behandling af status epilepticus, men patienter med GPDs $\leq 2,5$ Hz skal ikke nødvendigvis behandles³⁵, men kan monitoreres med cEEG eller refrakte EEG.

Tidspunkt for EEG-undersøgelse

Ved klinisk mistanke om SE og ved opfølgning af behandling af SE kan et diagnostisk EEG om praktisk muligt udføres på ethvert tidspunkt i forløbet.

For et prognostisk EEG er timingen af stor betydning⁷⁶. Umiddelbart efter hjertestop er EEG ofte supprimeret, men hos de fleste patienter med godt outcome ændrer EEG sig, først til et diskontinuerligt og siden til et kontinuerligt EEG^{80,86,98}. EEG tidligt i forløbet kan dog anvendes prognostisk⁷⁷. I et studie er det fundet, at sensitiviteten for prognostisering af dårligt outcome er højest inden for de første 24 timer efter hjertestop med et maksimum ved 12 timer⁷⁵. Prognostisering af godt outcome har den højeste sensitivitet efter 36-48 timer, dog er specificiteten højest allerede efter 6-12 timer⁷⁵.

Sedativa, som propofol¹¹⁷, kan påvirke og inducere forandringer på EEG, hvilket kan påvirke fortolkning ved prognostisering. Tidligt EEG optaget under sedation har i nyere studier udelukkende vist ændring i EEG-amplitude, men ikke i EEG-mønsterets informative værdi både under lavdosis propofol (3 mg/kg/time) samt midazolam (63 ug/kg/time)¹¹⁸. Især hos ældre med aldersvarende nedsat lever og nyrefunktion¹¹⁹ kan det tage lang tid før sedativa og muskelrelaksantia er clearet⁴⁵. Mindre anvendelse af sedativa, efter at Temperaturkontrol nu er standardbehandling, mindsker problemets omfang.

Ved manglende opvågning anbefales EEG i prognostisk øjemed dog stadig at blive taget i sikker afstand fra ophør af sedation. Det anbefales ideelt, at dette udføres 24-72 timer efter seponering af sedation, afhængig af farmakokinetik og clearance for de givne medikamina. Der foreligger ikke ordentlige undersøgelser for nyere, korttidsvirkende sedativa/opioider. Prognostisk EEG kan således ofte udføres allerede 24 timer efter hjertestop, såfremt der ikke gives sedativer i høje doser.

SSEP

SomatoSensorisk Evokerede Potentialer (SSEP) er det elektriske respons i cerebral cortex ved stimulation af en perifer nerve, oftest n. medianus. Den hyppigst anvendte komponent af SSEP er N20, som er et kortikalt svar med en negativ polaritet og en latenstid på ca. 20 msek. SSEP er følsom for muskel-artefakter, hvorfor relaxsation i nogle gange kan være indiceret³⁹. Sedativa og opioider har mindre indflydelse på SSEP¹²⁰⁻¹²², dog har remifentanyl i høje doser muligvis en deprimerende virkning på responset¹²³. Lav temperatur reducerer nerveledningshastigheden i axonerne¹²⁴⁻¹²⁶, hvilket kan give en længere latenstid, men det påvirker ikke tilstedeværelsen af N20 responset.

Tilstedeværelsen af SSEP er således en robust parameter, som ikke er betydende påvirket af sedation¹²⁰⁻¹²² og slet ikke af muskelrelaksantia.

SSEP's prognostiske betydning for dårligt outcome

Et ældre stort systematisk review fandt at bilateralt fravær af N20 den første uge efter hjertestop havde en falsk positiv rate på 0% (CI 0-2,0) for dårligt outcome¹²⁷. Blandt 1136 komatøse patienter efter hjertestop var der ingen med bilateralt fravær af N20 respons på SSEP, der senere vågnede op¹²⁸.

Stort set alle studier har rapporteret FPR på 0% for SSEP udført på patienter formodet fri for sedation (mediantid 63 timer efter ROSC¹¹⁵) til mere end 72 timer^{38,67,91,95,129}. Nyere studier har vist en tilsvarende lav FPR på 0% for SSEP udført 6-12 timer efter hjertestop¹³⁰ og efter 12 timer⁸⁵. Enkelte mindre studier har vist stærkt afvigende resultater med FPR på 50%¹³¹ og 25%¹³², hvilket er blevet søgt forklaret med fejlbedømmelser af SSEP⁵³.

Sensitiviteten for SSEP som prædikator for dårligt outcome er i en oversigt fundet at være mellem 27,0% og 69,1%⁵³.

I et studie med serielle SSEP på 55 patienter 12 til 72 timer efter hjertestop fandtes, at resultatet af SSEP-undersøgelsen ved 12 timer kun ændrede sig hos én patient, som initialt havde kortikalt svar, men senere ikke havde svar. Herudover var der ingen patienter med initiale kortikale svar, som senere havde svar¹³³. Samme studie viste, at kun én type EEG-mønster, nemlig et normalt kontinuerligt EEG i alfa området, kunne forudsige resultatet af SSEP-undersøgelsen, i dette tilfælde tilstedeværende kortikale svar. Ingen af de øvrige EEG-mønstre kunne forudsige resultatet af SSEP-undersøgelsen og EEG og SSEP komplementerede således hinanden med henblik på at forudsige en dårlig prognose.

En vigtig bias for de fleste undersøgelser af SSEP, som prædikator for et dårligt outcome er, at ingen studier er blindede for de behandlingsansvarlige læger, og at det derfor er muligt, at kendskab til resultatet af SSEP-undersøgelsen har givet anledning til stop af behandling, en selvopfyldende profeti¹³⁴. I et nyere review har man ud af 594 med manglende N20 respons bilateralt fundet 14 patienter med efterfølgende godt outcome¹³⁵. Samme studie estimerede en FPR korrigeret for selvopfyldende profeti og fandt en FPR på 7,7% (95% CI 4-13%)¹³⁵. Et studie med hjernebiopsier viste dog, at alle patienter med manglende kortikale SSEP-svar havde svær hypoxisk-iskæmisk encefalopati, hvilket svækker teorien om selvopfyldende profeti¹³⁶.

Et multicenter studie (n=351) har senest vist, at en multimodal tilgang baseret på SSEP kombineret med EEG prædikterede dårligt outcome uden falsk positive indenfor de første 24 timer efter ROSC med en sensitivitet på 61%⁸⁵.

I nyere studier har man forsøgt at forøge sensitiviteten af SSEP-undersøgelsen ved at kombinere den sædvanlige dikotome klassifikation, tilstedeværelse eller fravær af kortikalt svar, ved at inddrage SSEP svar med lave amplituder¹³⁷⁻¹⁴⁰. Studierne anvender dog forskellige værdier for nedre grænse af amplituden (0,5-1 µV), svarene var vurderet på forskellige tidspunkter (12-72 timer efter ROSC)^{141,142}, amplituden kan være reduceret under midazolam anæstesi¹²¹, og der er aktuelt ikke konsensus om en cut-off værdi.

SSEP's prognostiske betydning for godt outcome

Bevaret N20 respons er ikke prædikator for godt outcome. Over halvdelen af de patienter, der har bevaret N20 respons på SSEP, dør uden at have genvundet bevidsthed^{47,128}. Et studie der inkluderede hjernebiopsier viste en invers relation mellem sværhedsgraden af encefalopati og N20 SSEP-amplituden, hvilket giver teoretisk grundlag for at anvende amplituden til at prædikere outcome¹³⁶, og studier har indikeret, at det er anvendeligt^{140,142}, men det har ikke endnu vundet indpas i klinikken.

Tidspunkt for SSEP-undersøgelse

SSEP-undersøgelsen er kun indiceret hos komatøse patienter, og bidrager ikke med prognostisk værdi hos patienter med en vis grad af bevidsthed, herunder motorisk respons bedre end ekstensions rigiditet (>M1 på FOUR Score Fig 2). Ligeledes er SSEP ikke indiceret, hvis EEG viser et normalt kontinuerligt mønster i alfa området.

Flere forhold taler for tidligst at udføre SSEP-undersøgelsen 48 timer efter hjertestop. Dels er sensitiviteten af SSEP-undersøgelsen lavere indenfor de første 24 timer end ved 48-72 timer, dels vil mange patienter udvise tegn på opvågning, hvilket overflødiggør SSEP, og endvidere vil man normalt først tage stilling til eventuel afbrydelse af behandling baseret på en multimodal vurdering efter 72 timer.

Tilstedeværelse af N20 respons indenfor de første to til tre dage fra hjertestoppet kan i sjældne tilfælde eventuelt testes igen ved fortsat manglende opvågning, da det er beskrevet, at N20 responset senere kan forsvinde^{124,133}, formentligt som udtryk for pågående udvikling af cerebral skade, men sensitiviteten ved en sådan genundersøgelse vil være meget lav.

SSEP kan ikke stå alene

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

Faktorer, der påvirker neurologisk og neurofysiologisk undersøgelse

	Sedativa	Relaksantia
Neurologisk Undersøgelse	Ja	Ja
EEG	Nej*	Nej
SSEP	Nej*	Nej

Tabel 4 Påvirkning af neurologisk og neurofysiologisk undersøgelses validitet af sedativa og relaksantia

*Dosisafhængigt

Billeddiagnostiske undersøgelser

Brugen af billeddannende undersøgelser af hjernen som led i prognostisering efter hjertestop består af CT-cerebrum (CT-C) og MR-cerebrum. (MR-C.) CT-C bruges hovedsageligt til initialt at udelukke andre årsager til koma samt at understøtte vurderingen af et forventet dårligt outcome, hvorimod MR-C kan bruges mere differentieret i prognosevurderingen, idet normal MR-C efter hjertestop er en god prædikator for godt cerebralt outcome^{12,143}

CT-Cerebrum

CT-C initialt i forløbet anbefales for at udelukke behandlelige årsager til coma. Normal CT-C kan ses tidligt efter hjertestop (<24 timer) og udelukker ikke dårligt outcome.

CT-C har en plads i prognostisering af cerebralt outcome, idet CT-C med nedsat diskrepans mellem grå og hvid substans er en prædikator for dårligt neurologisk outcome¹⁴⁴.

Nedsat diskrepans mellem grå og hvid substans opstår som følge af hypoksisk/iskæmisk udløst cytotoxisk ødem og kan udtrykkes i Hounsfield units (HU) som en GWR (Grey/White Matter Ratio). En betydende nedsat ratio er i mange studier 100 % specifik for dårligt neurologisk outcome. Et TTM substudie fandt, at visuel vurdering med fund af nedsat diskrepans uden GWR-beregning har en specificitet for dårligt neurologisk outcome på 98.4 %¹⁴⁵.

Et bestemt cut-off for GWR er ikke muligt at angive, da dette er afhængigt af scannertype og software.

Hvis ikke primær CT-C viser betydende nedsat GWR, kan man overveje at gentage CT-C indenfor 72 timer¹².

MR-Cerebrum

MR-C til visualisering af cytotoxisk ødem som følge af en hypoxisk-iskæmisk skade kan indgå som beslutningsstøtte hos patienter med manglende opvågning efter hjertestop.

MR-C er efterhånden en tilgængelig billeddiagnostisk undersøgelse på de fleste hospitaler omend mere omstændig at udføre end CT-C¹².

Tidlig kvantitativ diffusion weighted imaging (DWI) MR-C er en både sensitiv og specifik undersøgelse til differentiering mellem overlevelse til vegetativt stadie og opvågning til højere grad af bevidsthed og er uafhængig af temperaturkontrol og mulig rest-sedation. Tilstedeværelse af hyperintense DWI-forandringer på MR-C 48 timer efter ROSC er associeret med dårligt neurologisk outcome¹⁴⁶⁻¹⁵⁰.

Apparant Diffusion Coefficient(ADC)-værdier målt på MR-C kan give et semi-kvantitativt mål for graden af diffusions-restriktion i forskellige områder af hjernen. I de foreliggende studier måles der på flere forskellige områder af hjernen, og der anvendes forskellige ADC-grænseværdier, hvilket vanskeliggør sammenligneligheden. Idet der ikke findes et standardiseret sæt ADC-grænseværdier, anbefales denne metode kun til at bekræfte iskæmisk skade som allerede er beskrevet af en erfaren neuroradiolog^{12,53,143}.

DWI-/ADC-ændringerne efter hjertestop udvikler sig gradvist og sensitiviteten er højest 48-97 timer efter ROSC. Ved MR-C før 24 timer efter ROSC kan der ses misvisende ADC-værdier, formentlig pga. reaktiv hyperperfusion i timerne efter cerebral iskæmi, ligesom pseudonormalisering af ADC-værdier kan opstå 5-7 døgn efter ROSC¹⁵¹⁻¹⁵³.

Mulige fremtidige billeddiagnostiske værktøjer

Funktionel MR-C

Med øget overlevelse efter hjertestop er der også øget fokus på, at værdien af mere akkurat prognostisering af det neurologiske outcome. Selv hos patienter der hurtigt genvinder bevidsthed, ses betydende kognitive udfordringer efter 3 måneder¹⁵⁴. I den anden ende af spektret findes patienter, der virker til at være uden bevidsthed, men som er i stand til at forstå og følge opfordringer uden at kunne give motorisk udtryk herfor¹⁵⁵. Funktionel MR-C hvor man undersøger aktivitet relevante steder i hjernen i forbindelse med stillede opgaver har en potentiel plads i fremtiden, men kan endnu ikke anbefales,

Optic nerve sheath diameter

Optic nerve sheath diameter er i undersøgelser korreleret til cerebralt ødem og er foreslået som supplerende undersøgelse i forhold til CT-C i prognostisering af outcome efter hjertestop^{156,157}. Litteraturen er endnu inkonklusiv og optic nerve sheath diameter kan ikke anbefales på det foreliggende.

Transcranial Doppler

Det cerebrale flow kan visualiseres ved ultralyds-verificeret flow i a. cerebri media, Transkraniel Doppler (TCD). Flowet ændres i dagene efter hjertestop, og undersøgelser har vist, at tiden til normalisering af flow er associeret med outcome¹⁵⁸. Der mangler dog undersøgelser, som angiver TCD's plads i prognostisering af cerebralt outcome.

Sammenfattende billeddiagnostik

For både CT-C og MR-C gælder, at diffust ødem er korreleret til dårligt outcome efter hjertestop, Det er anbefalingen at CT-C kan udføres tidligt i forløbet for at udelukke konkurrerende årsager til koma og kan gentages efter 2-3 døgn ved manglende opvågning, hvis første scanning ikke er entydig i forhold til dårligt outcome. MR-C i prognostisk øjemed kan udføres mellem 48 timer og 7 døgn efter ROSC som supplement i prognosevurdering hos patienter, hvor det kliniske billede eller øvrige undersøgelser ikke entydigt peger på enten godt eller dårligt resultat.

Biomarkører

Adskillige potentielle biomarkører er undersøgt med henblik på deres anvendelighed i den neurologiske prognostisering af patienter genoplivet efter hjertestop. Den klinisk mest anvendte er neuron specifik enolase (NSE). Da NSE også findes i erythrocytter og har en t $\frac{1}{2}$ på over 30 timer, mens frit hæmoglobin hurtigt clears fra blodbanen, kan hæmolyse fra dagen før påvirke NSE målingerne uden, at hæmolyse detekteres i selve NSE-prøven. De seneste år er der beskrevet flere flere nye markører som er mindre følsomme for hæmolyse og har bedre prognostisk værdi end NSE. Af disse kan nævnes Tau (TAU)¹⁵⁹, glial fibrillary acidic protein (GFAP) og Neurofilament light chain (NFL)^{160,161}. Særlig NFL syntes lovende. S-100 B^{162,163} betragtes i dag som obsolet til prognostisering efter hjertestop.

Neuron Specifik Enolase

Den diagnostiske værdi af serum NSE før implementeringen af TTM blev oprindeligt dokumenteret 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 %) ⁶². Dette studie var baggrunden for American Academy of Neurology's anbefaling fra 2006 om anvendelse af en øvre grænse (cut-off værdi) på NSE > 33 µg/L for dårlig prognose ⁴⁷. Senere undersøgelser ^{159,164} har stadfæstet NSE som en stærk prognostisk markør, men for at sikre lav FPR har ESICM/ERCs guideline ¹² øget cut-off niveauet til 60 µg/L. Tidlige undersøgelser tydede på, at TTM-behandling påvirkede den prognostiske vurdering væsentligt, men større undersøgelser har ikke kunnet bekræfte dette ^{102,164}. Optimal prognostisk værdi ses først 48 til 72 timer efter ROSC. Endelig har mange studier set på forløbet af NSE de første dage som prognostisk markør – men her ser ikke ud til at vindes ret meget i forhold til en enkelt måling ved 48 timer efter ROSC ¹⁶⁵. Vejledende er en NSE-værdi efter 48h over 60 µg/L meget alvorlig, og ingen forventes (i fravær af hæmolyse) at overleve en værdi over 100 ⁵³. Cut-off valget bør sikres med egen klinisk biologisk afdeling/assay.

Nyere biomarkører

Flere andre proteiner fra skadet hjernevæv (neuroner eller støttevæv) kan måles i blodet. Specielt TAU, GFAB og NFL har vist sig lovende og performer bedre end NSE ¹⁵⁹⁻¹⁶¹. De har en høj specificitet for hjernevæv og de findes ikke i erythrocytter og påvirkes derfor væsentlig mindre af hæmolyse, som mange patienter har efter hjertemassage. Specielt NFL synes lovende. Den prognostiske værdi er væsentlig bedre, er til stede tidligere ¹⁶¹ og bevares i længere tid ¹⁶⁶ end tilfældet er for NSE. Selvom mange anvender NFL målinger til ambulante neurologiske udredninger, er der imidlertid ingen laboratorier i Danmark, der leverer NFL målinger hver dag. Dette bør i nær fremtid ændres, så NFL kan erstatte NSE som prognostisk markør hos patienter, der forbliver i koma efter hjertestop, idet den prognostiske nøjagtighed er større end andre biomarkører, CT-C, SSEP, EEG, og den kliniske neurologiske undersøgelse, samt at den kan analyseres tidligere og er mindre påvirkelig af hæmolyse ¹⁶⁰.

Sammenfattende biomarkører

Den videnskabelige værdi af de studier der ligger til grund for at anvende biomarkører som prognostisk hjælpemiddel ved blivende koma efter hjertestop er bedre end dem der foreligger for kliniske, billeddiagnostiske og neurofysiologiske metoder. Dels foreligger der valide blændede undersøgelser (blodbanksprøver der var skjult for klinikerne i modsætning til de undersøgelser, der foreligger for de andre modaliteter), dels er f.eks. NSE dokumenteret i en population hvor 'withdrawal of life-sustaining therapy' forekommer sjældent, og dels er de kvantitativt større. Endelig er deres sensitivitet ved samme specificitet (f.eks. FPR = 1%) på linje med eller højere end EEG og CT-C. Biomarkørerne bør derfor få en endnu mere fremtrædende rolle i vores prognostiske arbejde med de komatøse hjertestoppatienter. Biomarkører spiller i dag en sikker rolle ved prognostisering af OHCA-patienten, der ikke vågner op spontant, men de bør fortsat ikke stå alene. En høj NSE > 60 µg/L sammen med et af de andre tegn på dårlig prognose (klinisk, billeddiagnostik eller elektrofysiologi) er et validt ståsted for en prognosevurdering. NSE anvendes i dag alle steder i Danmark. Der kan ikke vindes meget ved at se på forløb af markøren – en enkelt måling ved 48-72 timer synes at

være optimal. Det er meget vigtigt, at hæmolyse udelukkes, da dette kan give forhøjede værdier i sig selv. I nær fremtid bør NFL overtage NSEs plads i neuroprognostikken.

Tidspunkt for prognosticering

Prognosticering af formodet dårligt neurologisk outcome er tidligst relevant at foretage hos en patient som 72 timer efter ROSC fortsat er komatøs og med $M \leq 3$ vurderet ved FOUR scoren (Fig 2). Flere af de undersøgelser, der skal ligge til grund for vurderingen af neurologisk outcome, kan udføres tidligere. Billeddiagnostik med CT-C eller MR-C kan foretages fra 24 timer efter hjertestop. Måling af biomarkører kan udføres efter enten 48 eller 72 timer, mens prognostisk EEG og SSEP kan udføres fra 24 til 72 timer efter hjertestop. Disse undersøgelser kan herefter indgå i en multimodal vurdering efter 72 timer (Figur 3+4).

Forud for påbegyndelsen af neuroprognosticering skal alle øvrige årsager til koma udelukkes herunder fx. fortsat påvirkning af særligt sedativa og relaksantia. Det anbefales, at den kliniske neurologiske undersøgelse udskydes til der er gået mindst fem halveringstider siden seneste administration af medicin med bevidsthedspåvirkning. Derudover skal øvrige mulige årsager til bevidstløshed afdækkes som fx., manglende normotermi, elektrolytforstyrrelser, nyresvigt, leversvigt, forgiftning, cerebrale katastrofer og infektioner⁵⁰.

Prognosticering af dårligt neurologisk outcome starter med den kliniske undersøgelse, som skal bekræfte, at patienten er komatøs på baggrund af hypoksisk hjerneskade.

Bevidsthedsniveauet og motorisk respons vurderes. FOUR-scoren anvendes og $M \leq 3$, identificerer patienter med behov for regelret prognosticering.

Vurdering af okulære reflekser som pupil lysreflekser og cornearefleks er en del af den kliniske undersøgelse og vurderes på konventionel vis, alternativt kan pupilrefleksen vurderes ved anvendelse af automatiseret kvantitativ pupillometri (hvilket anbefales i ESICM/ERC guideline). Bilateralt fravær af både pupil lysrefleksen og cornearefleksen indgår som et af kriterierne for sandsynligt dårligt neurologisk outcome.

Kombinerede undersøgelsesmodaliteter:

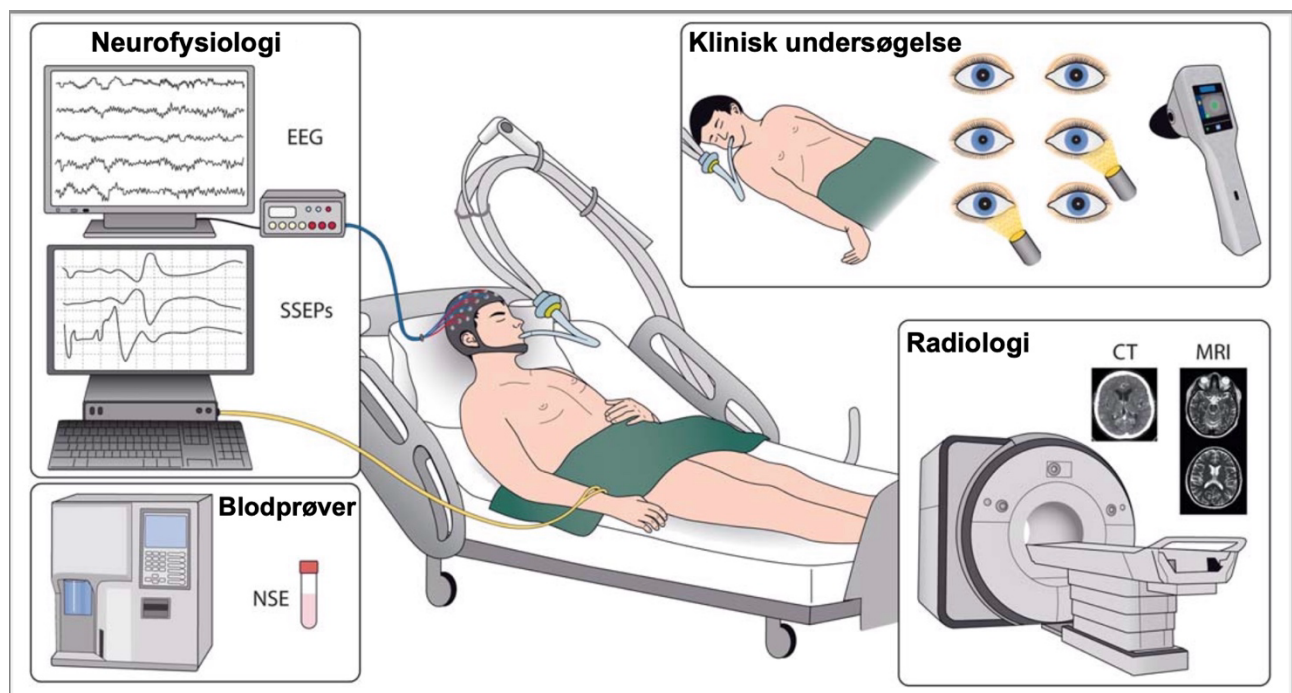
Der er ingen kliniske eller parakliniske undersøgelser, som selvstændigt har tilstrækkelig specificitet til at kunne udelukke falsk positive svar. Det anbefales derfor at anvende en multimodal tilgang, hvor man kombinerer flere af de tidligere nævnte undersøgelser for at opnå størst mulig sikkerhed for at et dårligt neurologisk outcome er overvejende sandsynligt. Den rekommanderede tilgang baserer sig på ESICM/ERC 2015 algoritmen¹⁶⁷, som har været valideret i flere studier til at kunne prædiktere dårlig neurologisk funktion (CPC 3-5) med 0% falsk positive. Denne algoritme har undergået kritisk review senest i 2021 og anbefales fortsat anvendt med få justeringer¹² (Figur 3+4)

Tolkningen af den multimodale prognosticering baserer sig på princippet om, at mindst to af ovennævnte kriterier skal være opfyldt, for at et dårligt neurologisk outcome er overvejende sandsynligt. Såfremt de prognostiske undersøgelser ikke entydig peger i samme retning fx. diskrepans mellem EEG-mønstre/SSEP-svar eller en påfaldende korrekt målt lav NSE-værdi,

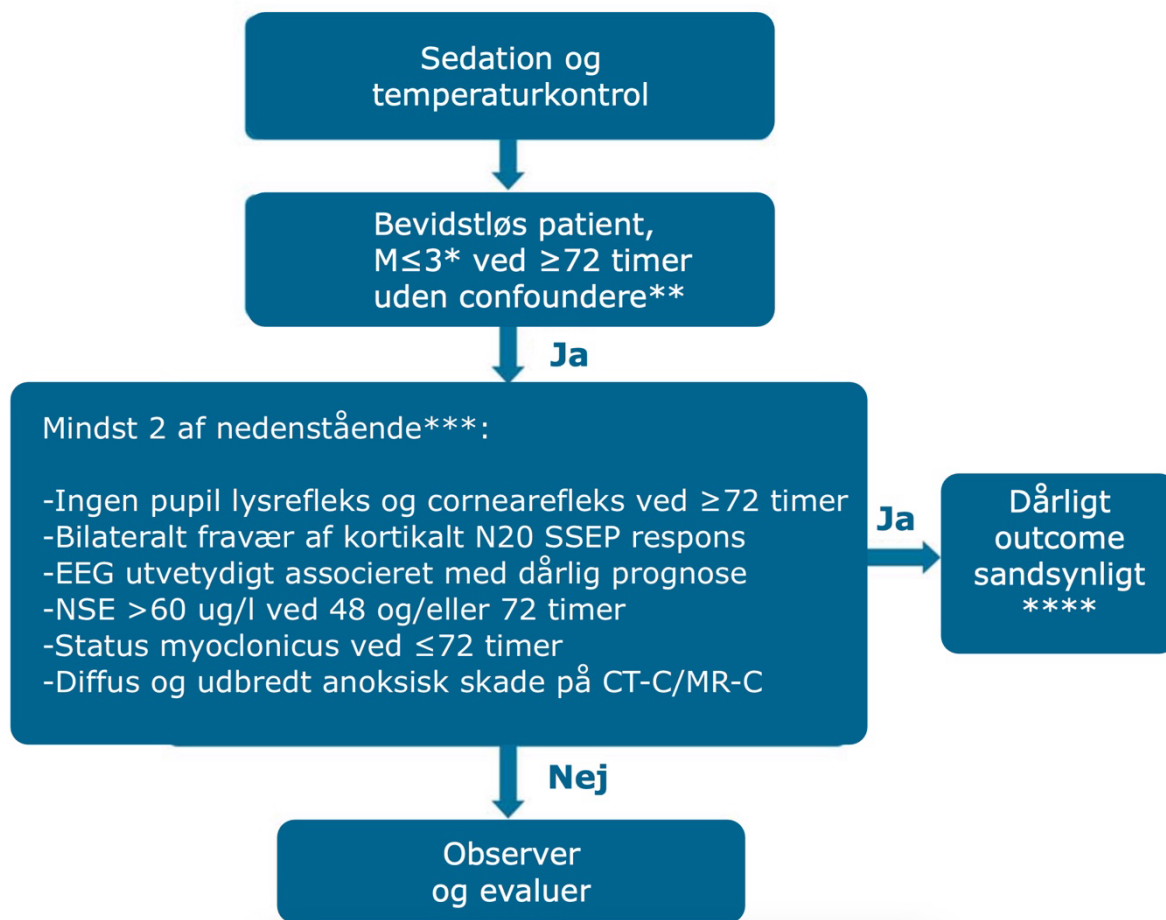
bør det overvejes om der kan være tale om falsk positive svar. I disse tilfælde må det overvejes, om enkelte af undersøgelserne bør/kan gentages.

Blandt patienter som genvinder bevidstheden, sker det hos knap en tredjedel (29 %) mere end 48 timer efter opnåelse af normotermi og stop af sedation. Hos 23 % sker det mere end 7 døgn efter ROSC. Høj alder, kardiogen shock og påvirket nyrefunktion er forbundet med senere opvågning¹⁶⁸.

Neuroprognosticerings-overblik og rekommandationer



Figur 3: Neuroprognosticering er en multimodal disciplin indeholdende klinisk undersøgelse, neurofysiologi, biokemi og radiologi. Tilpasset efter ESICM/ERC Guidelines 2021¹²



Figur 4: Neuroprognosticerings flowchart tilpasset efter ESICM/ERC Guidelines 2021¹²

*FOUR score

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

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

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

FAKTABOKS

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

SSEP: Kan bruges til prognostisering fra 24 timer efter hjertestop. Er tidligt i forløbet ikke lige så sensitiv som senere

EEG: EEG kan overvejes på alle tidspunkter i forløbet for at udelukke status epilepticus. Endelige prognostiske EEG kan udføres 24-72 timer efter hjertestop.

Billeddiagnostik: Det er anbefalingen at CT-C udføres tidligt i forløbet for at udelukke konkurrerende årsager til koma og kan gentages efter 2-3 døgn ved manglende opvågning. MR-C i prognostisk øjemed kan udføres mellem 24 timer og (5-)7 døgn (pseudonormalisering) efter ROSC som supplement i prognosevurdering hos patienter, hvor det kliniske billede eller øvrige undersøgelser ikke entydigt peger på enten godt eller dårligt resultat.

Biomarkører: NSE er i dag den bedst validerede og mest robuste biomarkør. En NSE >60 µg/l ved 48 timer og/eller 72 timer er internationalt betraget som en af de valide faktorer i den multimodale neuroprognostisering. NFL bør overtage denne plads i fremtiden.

Etiske og juridiske forhold

Hos patienter med manglende opvågning efter hjertestop kan det som beskrevet være vanskeligt at forudsige graden af vedvarende funktionsnedsættelse. Det er derfor nødvendigt, at der laves de rigtige undersøgelser på de rigtige tidspunkter, for bedst muligt at kunne vurdere prognosen som beskrevet ovenfor.

Beslutningen om at ophøre med eller fortsætte den aktive behandling kompliceres af, at patienten ikke kan give sin mening til kende, men må repræsenteres af tidligere tilkendegivelser. I respekt for patientens autonomi er det derfor vigtigt at afsøge patientens ønsker via pårørende og sundhedsregistre.

Det er i Danmark juridisk muligt på forhånd at fravælge genoplivning ved hjertestop og livsforlængende behandling på nedenstående måder¹⁶⁹⁻¹⁷¹:

- A. Livsforlængende behandling kan indstilles efter patientens ønske, hvis patienten tidligere har taget stilling til fravalg af livsforlængende behandling i et livs- eller behandlingstestamente.

I behandlingstestamentet kan den pågældende udtrykke sine ønsker med hensyn til behandling, hvis vedkommende måtte komme i en tilstand, hvor selvbestemmelsesretten ikke længere kan udøves af patienten selv.

1. patienten er uafvendeligt døende
2. fremskreden alderdomssvækkelse, ulykke, hjertestop el.lign. har medført så svær invaliditet, at patienten varigt vil være ude af stand til at tage vare på sig selv fysisk og mentalt.
3. hvor behandlingen kan føre til overlevelse, men hvor de fysiske konsekvenser af sygdommen eller af behandlingen vurderes at være meget alvorlige og lidelsesfulde.

Patientens ønske er bindende for sundhedspersonen.

- B. I et aktuelt behandlingsforløb kan patienten frasige sig livsforlængende behandling eller genoplivning ved hjertestop efter drøftelse med læge og dette skal efterfølgende respekteres.
- C. Enhver, der er fyldt 60 år, og som er i stand til at varetage sine helbredsforhold, har ret til at registrere et fravalg af genoplivningsforsøg i tilfælde af hjertestop. Fravalget er bindende for sundhedspersonen, der har kendskab til fravalget. (loven er vedtaget, men afventer implementering af digital løsning ultimo 2024 før ikrafttræden)

Hertil kommer, at nogle patienter har ønsker tilkendegivet under tidligere indlæggelsesforløb eller nedskrevet, disse kan evt. støtte personalet i vurderingen af om konsekvenser af sygdom eller behandling kan skønnes at være "meget alvorlige og lidelsesfulde" for den enkelte patient.

Der er forskellig lovgrundlag og forskellig holdning til, hvad der forstås ved et værdigt liv i forskellige dele af verden og ophør af livsforlængende behandling er ikke praksis i alle lande, hvilket er vigtigt at være opmærksom på i kommunikation med pårørende selvom vi behandler under den danske sundhedslov.

Organdonation

Såfremt behandling vurderes at være udsigtsløs, skal lægen forud for behandlingsophør undersøge den pågældende patients og/eller de pårørendes eventuelle tilkendegivelser vedrørende organdonation, så det sikres, at organdonation kan finde sted, såfremt de nødvendige betingelser for samtykke er til stede¹⁷².

Man bør kontakte transplantationskoordinator (TX-koordinator) i regionen, for at få afklaret, om patienten har ladet sig registrere i donorregisteret. Såfremt patienten ikke selv har

registreret sig i registeret, er det de pårørende, der skal spørges om samtykke til organdonation.

Det er TX-koordinator, der står for afklaringen af, om patienten vil være medicinsk egnet til et donationsforløb. I sidste ende er det de modtagende specialer, der tager stilling.

Donation after Brainstem Death (DBD)

Hos patienter, der har haft hjertestop, er der risiko for at skaderne i hjernen er så udbredte, at der opstår et globalt ødem. I visse tilfælde kan dette medføre inkarceration og patienten vil opfylde kriterierne for hjernedød. Sker dette, er der mulighed for at patienten vil kunne blive organdonor. Den intensive terapi bør fortsætte så længe, man afklarer, om dette er en mulighed.

For at kunne vurdere om patienten er hjernedød efter hypoksiske skader, skal patienten være upåvirket af sedativa og der skal kunne udføres hjernedødsundersøgelse¹⁷³ samt 4-kars-angiografi. Man vil i visse tilfælde kunne gennemføre dette på alle hospitaler, dog skal man til tider overflytte til et universitetshospital for at kunne gennemføre 4-kars-angiografi.

Donation after Cardiac Death (DCD)

Da det i Danmark er blevet lovligt at blive organdonor efter cirkulatorisk død (DCD)¹⁷⁴, bør man undersøge om den døende har en holdning til dette.

Såfremt det vurderes, at organerne vil være medicinsk egnede til transplantation, skal det fra intensiv afdelings side vurderes, om patienten, vil kunne opnå cirkulatorisk død inden for 3 timer fra man vælger at indstille behandlingen og ekstubere den døende.

DCD er aktuelt fortrinsvis en mulighed på de 3 universitetshospitaler: Rigshospitalet, Aarhus Universitetshospital samt Odense Universitetshospital.

Det er en specialist opgave at gennemføre et DCD-forløb, og man vil i tilfælde af, at patienten befinder sig på et regions-/akut-hospital, kontakte en universitetsafdeling for at forhøre sig om, et evt. DCD-forløb vil kunne blive en mulighed, forud for eventuel overflytning.

Litteratursøgningsmetode

Medlemmer af arbejdsgruppen har gennemført litteraturgennemgang inden for respektive emneområder og slutresultatet er formuleret ved konsensus d. 10/12-2024.

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

Resume for ikke-sundhedsprofessionelle – lægmandsresume

I Danmark er der mellem 4500 og 5200 pludselige uventede hjertestop om året uden for hospitalet og ca. 2000 hjertestop inde på hospitalerne. Ca. 13-15% af patienterne af patienterne med hjertestop uden for hospitalet er i live efter 30 dage, hvilket er 4-doblet over de sidste 20 år.

Overlevelseskæden bestående af: Tidlig erkendelse, alarmering og 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. Den primære dødsårsag efter genoplivet hjertestop uden for hospitalet er hjerneskade, men langt størstedelen af de patienter, der overlever, overlever uden svær hjerneskade.

Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin har i samarbejde med en række eksperter og faglige selskabet ønsket at samle nyeste viden på området. Formålet er at forbedre og ensarte udredning og intensivbehandling af patienter, som ikke vågner op efter at være blevet genoplivet efter et hjertestop.

Det er generelt vanskeligt 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 og hvor godt der er givet hjerte-lungeredning og om der er en såkaldt stødbar rytme, som evt. er behandlet med en hjertestarter.

Patientens prognose kan typisk først vurderes efter flere døgn, idet det på nuværende tidspunkt er standardbehandling at holde patienten i såkaldt kunstig koma i 24 timer. Herefter stoppes sovemedicinen og der laves en klinisk vurdering af patienten. Såfremt patienten ikke vågner op, starter udredningen af sværhedsgraden af hjerneskade med forskellige undersøgelser herunder: neurologisk undersøgelse, neurofysiologiske undersøgelser, scanninger og blodprøver. 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 behandlingstiltag, undersøgelser og test til brug for læger og sygeplejersker på intensivafdelinger, der behandler patienter efter hjertestop.

Liste over forkortelser

ACNS	American Clinical Neurophysiology Society
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
AED	Automatisk Ekstern Defibrillator
aEEG	Amplitude integreret EEG
cEEG	Kontinuerlig EEG
CSE	Konvulsiv Status Epilepticus
CPC	Cerebral Performance Categories Scale
DWI	Diffusion Weighted Images
eCPR	Exstra-Corporeal Cardio Pulmonary
EEG	ElectroEncephaloGram
ESE	Epileptiform status epilepticus
ERC	European Resuscitation Council
ESC	European Society of Cardiology
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FOUR score	Full Outline of UnResponsiveness score
FPR	Falsk positiv rate
HLR	Hjerte Lunge Redning
IHCA	In Hospital Cardiac Arrest
GCS	Glasgow Coma Scale
GPDs	Generalised periodic discharges
KAG	KoronarAngioGraf
m-ASPECT	Modified-Alberta Stroke Program Early CT Score
N20	Komponent af SSEP der ses med ca. 20 msek latens
NCSE	Non-konvulsiv Status Epilepticus
NSE	Neuron Specifik Enolase
OHCA	Out of Hospital Cardiac Arrest
PCAS	Post Cardiac Arrest Syndrome
ROSC	Return of Spontaneous Circulation
S-100B	S100 calcium binding protein B
SE	Status Epilepticus
SIRS	Systemisk Inflammatorisk Respons Syndrom
SSEP	SomatoSensory Evoked Potentials
TH	TTM
TK	Temperaturkontrol
TTM	Targeted Temperature Management

Referenceliste

1. Dansk Hjertestopregister. Aarsrapport 2023. <https://hjertestopregister.dk/wp-content/uploads/2024/05/Aarsrapport-fra-Dansk-Hjertestopregister-2023.pdf>
2. DANARREST - Hjertestop på Hospital. Aarsrapport 2023. June 6, 2024. https://www.sundhed.dk/content/cms/83/70283_danarrest_aarsrapport2023_20240606_offentliggjort-version.pdf
3. Kjaergaard J, Møller JE, Schmidt H, et al. Blood-Pressure Targets in Comatose Survivors of Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(16):1456-1466. doi:10.1056/NEJMOA2208687/SUPPL_FILE/NEJMOA2208687_DATA-SHARING.PDF
4. Jensen MK, Christensen J, Zarifkar P, et al. Evaluating neurocognitive outcomes in out-of-hospital cardiac arrest survivors: A comparative study of performance-based and reported measures. *Resuscitation*. 2024;202. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2024.110310
5. Pedersen BK, Zwisler AD, Borregaard B, et al. Recommendations and future perspective for follow-up and rehabilitation after surviving cardiac arrest. *Ugeskr Laeger*. 2024;186(42). doi:10.61409/V04240298
6. Nielsen MH, Rasmussen TB, Wagner MK, et al. Return to work and everyday life following out-of-hospital cardiac arrest. Results from the national survey, DenHeart. *Heart Lung*. 2023;58:54-61. doi:10.1016/J.HRTLNG.2022.11.004
7. Kragholm K, Wissenberg M, Mortensen RN, et al. Return to Work in Out-of-Hospital Cardiac Arrest Survivors: A Nationwide Register-Based Follow-Up Study. *Circulation*. 2015;131(19):1682-1690. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011366
8. Stub D, Bernard S, Duffy SJ, Kaye DM. Post cardiac arrest syndrome: A review of therapeutic strategies. *Circulation*. 2011;123(13):1428-1435. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.988725/ASSET/8180574A-8297-40F3-B8F8-289E91CF5A51/ASSETS/GRAPHIC/ZHC0131193330001.JPEG
9. Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Støttrup P, et al. Predictive value of interleukin-6 in post-cardiac arrest patients treated with targeted temperature management at 33°C or 36°C. *Resuscitation*. 2016;98:1-8. doi:10.1016/j.resuscitation.2015.10.009
10. Bougouin W, Cariou A. Mode of death after cardiac arrest: We need to know. *Resuscitation*. 2019;138:282-283. doi:10.1016/j.resuscitation.2019.03.040
11. Lemiale V, Dumas F, Mongardon N, et al. Intensive care unit mortality after cardiac arrest: The relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med*. 2013;39(11):1972-1980. doi:10.1007/S00134-013-3043-4/METRICS
12. Nolan JP, Sandroni C, Böttiger BW, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines 2021: Post-resuscitation care. *Resuscitation*. 2021;161:220-269. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2021.02.012
13. Shoaib A, Salim N, Shahid AR, et al. Effectiveness of Emergency versus Nonemergent Coronary Angiography After Out-of-Hospital Cardiac Arrest without ST-Segment Elevation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *American Journal of Cardiology*. 2023;205:379-386. doi:10.1016/j.amjcard.2023.07.163
14. Group TH after CAS. Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic Outcome after Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(8):549-556. doi:10.1056/NEJMOA012689/ASSET/E2821628-7518-45C3-A12F-B76F4E7953B1/ASSETS/IMAGES/LARGE/NEJMOA012689_T4.JPG
15. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest with Induced Hypothermia. *New England Journal of Medicine*.

- 2002;346(8):557-563. doi:10.1056/NEJMOA003289/ASSET/2706B325-9FBC-4B2F-A5FC-856A66E3EA4B/ASSETS/IMAGES/LARGE/NEJMOA003289_T5.JPG
16. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(23):2197-2206.
doi:10.1056/NEJMOA1310519/SUPPL_FILE/NEJMOA1310519_DISCLOSURES.PDF
 17. Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, et al. Hypothermia versus Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(24):2283-2294.
doi:10.1056/NEJMOA2100591/SUPPL_FILE/NEJMOA2100591_DATA-SHARING.PDF
 18. Granfeldt A, Holmberg MJ, Nolan JP, Soar J, Andersen LW. Temperature control after adult cardiac arrest: An updated systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2023;191.
doi:10.1016/j.resuscitation.2023.109928
 19. Nolan JP, Sandroni C, Andersen LW, et al. ERC-ESICM guidelines on temperature control after cardiac arrest in adults. *Resuscitation*. 2022;172:229-236.
doi:10.1016/j.resuscitation.2022.01.009
 20. Hassager C, Schmidt H, Møller JE, et al. Duration of Device-Based Fever Prevention after Cardiac Arrest. *N Engl J Med*. 2023;388(10):888-897. doi:10.1056/NEJMOA2212528
 21. DANOHC - Danish Out-of-Hospital Cardiac Arrest Trial. <https://www.danohca.dk>
 22. Bjelland TW, Dale O, Kaisen K, et al. Propofol and remifentanyl versus midazolam and fentanyl for sedation during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: A randomised trial. *Intensive Care Med*. 2012;38(6):959-967. doi:10.1007/S00134-012-2540-1/TABLES/4
 23. Sundgreen C, Larsen FS, Herzog TM, Knudsen GM, Boesgaard S, Aldershvile J. Autoregulation of cerebral blood flow in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke*. 2001;32(1):128-132. doi:10.1161/01.STR.32.1.128/ASSET/D91BDB58-FC37-4DB6-866E-0C9DB295527C/ASSETS/GRAPHIC/HS0112271002.JPEG
 24. Gamper G, Havel C, Arrich J, et al. Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(2):CD003709. doi:10.1002/14651858.CD003709.PUB4
 25. Vasquez A, Kern KB, Hilwig RW, Heidenreich J, Berg RA, Ewy GA. Optimal dosing of dobutamine for treating post-resuscitation left ventricular dysfunction. *Resuscitation*. 2004;61(2):199-207. doi:10.1016/j.resuscitation.2004.01.002
 26. Bray JE, Hein C, Smith K, et al. Oxygen titration after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: A multi-centre, randomised controlled pilot study (the EXACT pilot trial). *Resuscitation*. 2018;128:211-215. doi:10.1016/j.resuscitation.2018.04.019
 27. Jakkula P, Reinikainen M, Hästbacka J, et al. Targeting two different levels of both arterial carbon dioxide and arterial oxygen after cardiac arrest and resuscitation: a randomised pilot trial. *Intensive Care Med*. 2018;44(12):2112. doi:10.1007/S00134-018-5453-9
 28. Kuisma M, Boyd J, Voipio V, Alaspää A, Roine RO, Rosenberg P. Comparison of 30 and the 100% inspired oxygen concentrations during early post-resuscitation period: a randomised controlled pilot study. *Resuscitation*. 2006;69(2):199-206.
doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2005.08.010
 29. Thomas M, Voss S, Bengner J, Kirby K, Nolan JP. Cluster randomised comparison of the effectiveness of 100% oxygen versus titrated oxygen in patients with a sustained return of spontaneous circulation following out of hospital cardiac arrest: A feasibility study. PROXY: Post ROSC OXYgenation study. *BMC Emerg Med*. 2019;19(1):1-8. doi:10.1186/S12873-018-0214-1/TABLES/5
 30. Investigators I-R the ANZICSCTG et al. Conservative Oxygen Therapy during Mechanical Ventilation in the ICU. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(11):989-998.
doi:10.1056/NEJMOA1903297/SUPPL_FILE/NEJMOA1903297_DATA-SHARING.PDF

31. Schjørring OL, Klitgaard TL, Perner A, et al. Lower or Higher Oxygenation Targets for Acute Hypoxic Respiratory Failure. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(14):1301-1311. doi:10.1056/NEJMOA2032510/SUPPL_FILE/NEJMOA2032510_DATA-SHARING.PDF
32. Schmidt H, Kjaergaard J, Hassager C, et al. Oxygen Targets in Comatose Survivors of Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(16):1467-1476. doi:10.1056/NEJMOA2208686/SUPPL_FILE/NEJMOA2208686_DATA-SHARING.PDF
33. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respir Res*. 2019;6(1). doi:10.1136/BMJRESP-2019-000420
34. Eastwood G, Nichol AD, Hodgson C, et al. Mild Hypercapnia or Normocapnia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(1):45-57. doi:10.1056/NEJMOA2214552/SUPPL_FILE/NEJMOA2214552_DATA-SHARING.PDF
35. Ruijter BJ, Keijzer HM, Tjepkema-Cloostermans MC, et al. Treating Rhythmic and Periodic EEG Patterns in Comatose Survivors of Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(8):724-734. doi:10.1056/NEJMOA2115998
36. François B, Cariou A, Clere-Jehl R, et al. Prevention of Early Ventilator-Associated Pneumonia after Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(19):1831-1842. doi:10.1056/NEJMOA1812379/SUPPL_FILE/NEJMOA1812379_DATA-SHARING.PDF
37. Perkins GD, Jacobs IG, Nadkarni VM, et al. Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation Outcome Reports: Update of the Utstein Resuscitation Registry Templates for Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Resuscitation*. 2015;96:328-340. doi:10.1016/j.resuscitation.2014.11.002
38. Bisschops LLA, van Alfen N, Bons S, van der Hoeven JG, Hoedemaekers CWE. Predictors of poor neurologic outcome in patients after cardiac arrest treated with hypothermia: A retrospective study. *Resuscitation*. 2011;82(6):696-701. doi:10.1016/j.resuscitation.2011.02.020
39. Friberg H, Rundgren M, Westhall E, Nielsen N, Cronberg T. Continuous evaluation of neurological prognosis after cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57(1):6-15. doi:10.1111/J.1399-6576.2012.02736.X
40. Sandroni C, Cavallaro F, Antonelli M. Prediction of Neurological Outcome after Cardiac Arrest. Published online 2011:654-663. doi:10.1007/978-3-642-18081-1_57
41. Samaniego EA, Mlynash M, Caulfield AF, Eyngorn I, Wijman CAC. Sedation Confounds Outcome Prediction in Cardiac Arrest Survivors Treated with Hypothermia. *Neurocrit Care*. 2011;15(1):113. doi:10.1007/S12028-010-9412-8
42. Blondin NA, Greer DM. Neurologic prognosis in cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Neurologist*. 2011;17(5):241-248. doi:10.1097/NRL.0B013E318224EE0E
43. Oddo M, Rossetti AO. Predicting neurological outcome after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17(3):254-259. doi:10.1097/MCC.0B013E328344F2AE
44. Chiota NA, Freeman WD, Barrett KM. Hypoxic-ischemic brain injury and prognosis after cardiac arrest. *Continuum (Minneapolis)*. 2011;17(5 Neurologic Consultation in the Hospital):1094-1118. doi:10.1212/01.CON.0000407062.25284.F3
45. De Georgia M, Raad B. Prognosis of coma after cardiac arrest in the era of hypothermia. *Continuum (Minneapolis)*. 2012;18(3):515-531. doi:10.1212/01.CON.0000415425.68900.C6

46. Wijdicks EFM, Bamlet WR, Maramattom B V., Manno EM, McClelland RL. Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Ann Neurol.* 2005;58(4):585-593. doi:10.1002/ANA.20611
47. Wijdicks EFM, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S. 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.* 2006;67(2):203-210. doi:10.1212/01.WNL.0000227183.21314.CD
48. Ropper A, Samuels M. *Adams and Victor's Principles of Neurology.* 9th Edition. McGraw-Hill Professional; 2009.
49. Nyholm B, Grand J, Obling LER, et al. Validating quantitative pupillometry thresholds for neuroprognostication after out-of-hospital cardiac arrest. A predefined substudy of the Blood Pressure and Oxygenations Targets After Cardiac Arrest (BOX)-trial. *Intensive Care Med.* 2024;50(9):1484-1495. doi:10.1007/S00134-024-07574-6
50. Fugate JE, Wijdicks EFM, Mandrekar J, et al. Predictors of neurologic outcome in hypothermia after cardiac arrest. *Ann Neurol.* 2010;68(6):907-914. doi:10.1002/ANA.22133
51. Shalaby SA, Reda NA, Emam NO. Full Outline of Un-Responsiveness Scale (FOUR) Versus Modified Glasgow Coma Scale (GCS) in Predicting Discharge Outcomes of Altered Consciousness Patients. *American Journal of Nursing Research.* 2019;7(1):79-86. doi:10.12691/AJNR-7-1-11
52. Oddo M. Prognostication after cardiac arrest: time to change our approach. *Resuscitation.* 2012;83(2):149-150. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2011.11.034
53. Sandroni C, D'Arrigo S, Cacciola S, et al. Prediction of poor neurological outcome in comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2020;46(10):1803-1851. doi:10.1007/S00134-020-06198-W
54. Braksick SA, Rabinstein AA, Wijdicks EFM, Fugate JE, Hocker S. Post-ischemic Myoclonic Status Following Cardiac Arrest in Young Drug Users. *Neurocrit Care.* 2017;26(2):280-283. doi:10.1007/S12028-016-0317-Z
55. Brøchner AC, Lindholm P, Jensen MJ, et al. Post-Hypoxic Myoclonus Status following Out-of-Hospital Cardiac Arrest-Does It still Predict a Poor Outcome? A Retrospective Study. *Healthcare (Basel).* 2021;10(1). doi:10.3390/HEALTHCARE10010041
56. Caviness JN, Brown P. Myoclonus: Current concepts and recent advances. *Lancet Neurology.* 2004;3(10):598-607. doi:10.1016/S1474-4422(04)00880-4
57. Cassim F, Houdayer E. Neurophysiology of myoclonus. *Neurophysiol Clin.* 2006;36(5-6):281-291. doi:10.1016/J.NEUCLI.2006.10.001
58. Venkatesan A, Frucht S. Movement disorders after resuscitation from cardiac arrest. *Neurol Clin.* 2006;24(1):123-132. doi:10.1016/J.NCL.2005.11.001
59. Dijk JM, Tijssen MAJ. Management of patients with myoclonus: available therapies and the need for an evidence-based approach. *Lancet Neurol.* 2010;9(10):1028-1036. doi:10.1016/S1474-4422(10)70193-9
60. Thömke F, Marx JJ, Sauer O, et al. Observations on comatose survivors of cardiopulmonary resuscitation with generalized myoclonus. *BMC Neurol.* 2005;5. doi:10.1186/1471-2377-5-14
61. Thömke F, Weilemann SL. Poor prognosis despite successful treatment of postanoxic generalized myoclonus. *Neurology.* 2010;74(17):1392-1394. doi:10.1212/WNL.0B013E3181DAD5B9
62. Zandbergen EGJ, Hijdra A, Koelman JHTM, et al. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology.* 2006;66(1):62-68. doi:10.1212/01.WNL.0000191308.22233.88

63. Rossetti AO, Logroscino G, Liaudet L, et al. Status epilepticus: an independent outcome predictor after cerebral anoxia. *Neurology*. 2007;69(3):255-260. doi:10.1212/01.WNL.0000265819.36639.E0
64. Rossetti AO, Urbano LA, Delodder F, Kaplan PW, Oddo M. Prognostic value of continuous EEG monitoring during therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care*. 2010;14(5). doi:10.1186/CC9276
65. English WA, Giffin NJ, Nolan JP. Myoclonus after cardiac arrest: pitfalls in diagnosis and prognosis. *Anaesthesia*. 2009;64(8):908-911. doi:10.1111/J.1365-2044.2009.05939.X
66. Young GB. Clinical practice. Neurologic prognosis after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2009;361(6):605-611. doi:10.1056/NEJMCP0903466
67. Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G, Kaplan PW. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. *Ann Neurol*. 2010;67(3):301-307. doi:10.1002/ANA.21984
68. Arnoldus EPJ, Lammers GJ. Postanoxic coma: good recovery despite myoclonus status. *Ann Neurol*. 1995;38(4):697-697. doi:10.1002/ANA.410380427
69. Datta S, Hart GK, Opdam H, Gutteridge G, Archer J. Post-hypoxic myoclonic status: the prognosis is not always hopeless. *Critical Care and Resuscitation*. 2009;11(1):39-41. doi:10.1016/S1441-2772(23)01831-8
70. HARPER SJ, WILKES RG. Posthypoxic myoclonus (the Lance-Adams syndrome) in the intensive care unit. *Anaesthesia*. 1991;46(3):199-201. doi:10.1111/J.1365-2044.1991.TB09409.X
71. Krumholz A, Stem BJ, Weiss HD. Outcome from coma after cardiopulmonary resuscitation: relation to seizures and myoclonus. *Neurology*. 1988;38(3):401-405. doi:10.1212/WNL.38.3.401
72. Behandling af konvulsivt status epilepticus – NNBV. Accessed November 23, 2024. <http://nnbv.dk/behandling-af-status-epilepticus/>
73. van Putten MJAM, Jansen C, Tjepkema-Cloostermans MC, et al. Postmortem histopathology of electroencephalography and evoked potentials in postanoxic coma. *Resuscitation*. 2019;134:26-32. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2018.12.007
74. Rundgren M, Rosén I, Friberg H. Amplitude-integrated EEG (aEEG) predicts outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. *Intensive Care Med*. 2006;32(6):836-842. doi:10.1007/S00134-006-0178-6
75. Ruijter BJ, Tjepkema-Cloostermans MC, Tromp SC, et al. Early electroencephalography for outcome prediction of postanoxic coma: A prospective cohort study. *Ann Neurol*. 2019;86(2):203-214. doi:10.1002/ANA.25518
76. Sivaraju A, Gilmore EJ, Wira CR, et al. Prognostication of post-cardiac arrest coma: early clinical and electroencephalographic predictors of outcome. *Intensive Care Med*. 2015;41(7):1264-1272. doi:10.1007/S00134-015-3834-X
77. Hofmeijer J, Beernink TMJ, Bosch FH, Beishuizen A, Tjepkema-Cloostermans MC, Van Putten MJAM. Early EEG contributes to multimodal outcome prediction of postanoxic coma. *Neurology*. 2015;85(2):137-143. doi:10.1212/WNL.0000000000001742
78. Elmer J, Coppler PJ, Solanki P, et al. Sensitivity of Continuous Electroencephalography to Detect Ictal Activity After Cardiac Arrest. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):E203751. doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2020.3751
79. Fenter H, Rossetti AO, Beuchat I. Continuous versus Routine Electroencephalography in the Intensive Care Unit: A Review of Current Evidence. *Eur Neurol*. 2024;87(1):17-25. doi:10.1159/000535085

80. Rundgren M, Westhall E, Cronberg T, Rosén I, Friberg H. Continuous amplitude-integrated electroencephalogram predicts outcome in hypothermia-treated cardiac arrest patients. *Crit Care Med*. 2010;38(9):1838-1844. doi:10.1097/CCM.0B013E3181EAA1E7
81. Tjepkema-Cloostermans MC, Hofmeijer J, Hom HW, Bosch FH, Van Putten MJAM. Predicting Outcome in Postanoxic Coma: Are Ten EEG Electrodes Enough? *J Clin Neurophysiol*. 2017;34(3):207-212. doi:10.1097/WNP.0000000000000337
82. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitinger M, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version. *J Clin Neurophysiol*. 2021;38(1):1-29. doi:10.1097/WNP.0000000000000806
83. Admiraal MM, van Rootselaar AF, Hofmeijer J, et al. Electroencephalographic reactivity as predictor of neurological outcome in postanoxic coma: A multicenter prospective cohort study. *Ann Neurol*. 2019;86(1):17-27. doi:10.1002/ANA.25507
84. Duez CHV, Johnsen B, Ebbesen MQ, et al. Post resuscitation prognostication by EEG in 24 vs 48 h of targeted temperature management. *Resuscitation*. 2019;135:145-152. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2018.10.035
85. Scarpino M, Carrai R, Lolli F, et al. Neurophysiology for predicting good and poor neurological outcome at 12 and 72 h after cardiac arrest: The ProNeCA multicentre prospective study. *Resuscitation*. 2020;147:95-103. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2019.11.014
86. Cloostermans MC, Van Meulen FB, Eertman CJ, Hom HW, Van Putten MJAM. Continuous electroencephalography monitoring for early prediction of neurological outcome in postanoxic patients after cardiac arrest: a prospective cohort study. *Crit Care Med*. 2012;40(10):2867-2875. doi:10.1097/CCM.0B013E31825B94F0
87. Lamartine Monteiro M, Taccone FS, Depondt C, et al. The Prognostic Value of 48-h Continuous EEG During Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest. *Neurocrit Care*. 2016;24(2):153-162. doi:10.1007/S12028-015-0215-9
88. Hofmeijer J, Tjepkema-Cloostermans MC, van Putten MJAM. Burst-suppression with identical bursts: a distinct EEG pattern with poor outcome in postanoxic coma. *Clin Neurophysiol*. 2014;125(5):947-954. doi:10.1016/J.CLINPH.2013.10.017
89. Westhall E, Rossetti AO, Van Rootselaar AF, et al. Standardized EEG interpretation accurately predicts prognosis after cardiac arrest. *Neurology*. 2016;86(16):1482-1490. doi:10.1212/WNL.0000000000002462
90. Backman S, Cronberg T, Friberg H, et al. Highly malignant routine EEG predicts poor prognosis after cardiac arrest in the Target Temperature Management trial. *Resuscitation*. 2018;131:24-28. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2018.07.024
91. Rossetti AO, Carrera E, Oddo M. Early EEG correlates of neuronal injury after brain anoxia. *Neurology*. 2012;78(11):796-802. doi:10.1212/WNL.0B013E318249F6BB
92. Duez CHV, Johnsen B, Ebbesen MQ, et al. Post resuscitation prognostication by EEG in 24 vs 48 h of targeted temperature management. *Resuscitation*. 2019;135:145-152. doi:10.1016/j.resuscitation.2018.10.035
93. Scarpino M, Carrai R, Lolli F, et al. Neurophysiology for predicting good and poor neurological outcome at 12 and 72 h after cardiac arrest: The ProNeCA multicentre prospective study. *Resuscitation*. 2020;147:95-103. doi:10.1016/j.resuscitation.2019.11.014
94. Rossetti AO, Tovar Quiroga DF, Juan E, et al. Electroencephalography Predicts Poor and Good Outcomes After Cardiac Arrest: A Two-Center Study. *Crit Care Med*. 2017;45(7):e674-e682. doi:10.1097/CCM.0000000000002337

95. Cronberg T, Rundgren M, Westhall E, et al. Neuron-specific enolase correlates with other prognostic markers after cardiac arrest. *Neurology*. 2011;77(7):623-630. doi:10.1212/WNL.0B013E31822A276D
96. Wennervirta JE, Ermes MJ, Tiainen SM, et al. Hypothermia-treated cardiac arrest patients with good neurological outcome differ early in quantitative variables of EEG suppression and epileptiform activity. *Crit Care Med*. 2009;37(8):2427-2435. doi:10.1097/CCM.0B013E3181A0FF84
97. Kawai M, Thapalia U, Verma A. Outcome from therapeutic hypothermia and EEG. *J Clin Neurophysiol*. 2011;28(5):483-488. doi:10.1097/WNP.0B013E318231BFEF
98. Oh SH, Park KN, Shon YM, et al. Continuous Amplitude-Integrated Electroencephalographic Monitoring Is a Useful Prognostic Tool for Hypothermia-Treated Cardiac Arrest Patients. *Circulation*. 2015;132(12):1094-1103. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015754
99. Amorim E, Rittenberger JC, Zheng JJ, et al. Continuous EEG monitoring enhances multimodal outcome prediction in hypoxic-ischemic brain injury. *Resuscitation*. 2016;109:121-126. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2016.08.012
100. Turella S, Dankiewicz J, Ben-Hamouda N, et al. EEG for good outcome prediction after cardiac arrest: A multicentre cohort study. *Resuscitation*. 2024;202. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2024.110319
101. Admiraal MM, van Rootselaar AF, Horn J. Electroencephalographic reactivity testing in unconscious patients: a systematic review of methods and definitions. *Eur J Neurol*. 2017;24(2):245-254. doi:10.1111/ENE.13219
102. Duez CHV, Ebbesen MQ, Benedek K, et al. Large inter-rater variability on EEG-reactivity is improved by a novel quantitative method. *Clin Neurophysiol*. 2018;129(4):724-730. doi:10.1016/J.CLINPH.2018.01.054
103. Admiraal MM, van Rootselaar AF, Horn J. International consensus on EEG reactivity testing after cardiac arrest: Towards standardization. *Resuscitation*. 2018;131:36-41. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2018.07.025
104. Admiraal MM, Horn J, Hofmeijer J, et al. EEG reactivity testing for prediction of good outcome in patients after cardiac arrest. *Neurology*. 2020;95(6):E653-E661. doi:10.1212/WNL.0000000000009991
105. Amorim E, van der Stoel M, Nagaraj SB, et al. Quantitative EEG reactivity and machine learning for prognostication in hypoxic-ischemic brain injury. *Clin Neurophysiol*. 2019;130(10):1908-1916. doi:10.1016/J.CLINPH.2019.07.014
106. Admiraal MM, Ramos LA, Delgado Olabarriaga S, Marquering HA, Horn J, van Rootselaar AF. Quantitative analysis of EEG reactivity for neurological prognostication after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol*. 2021;132(9):2240-2247. doi:10.1016/J.CLINPH.2021.07.004
107. Johnsen B, Jeppesen J, Duez CHV. Common patterns of EEG reactivity in post-anoxic coma identified by quantitative analyses. *Clin Neurophysiol*. 2022;142:143-153. doi:10.1016/J.CLINPH.2022.07.507
108. Benarous L, Gavaret M, Soda Diop M, et al. Sources of interrater variability and prognostic value of standardized EEG features in post-anoxic coma after resuscitated cardiac arrest. *Clin Neurophysiol Pract*. 2019;4:20-26. doi:10.1016/J.CNP.2018.12.001
109. Rittenberger JC, Popescu A, Brenner RP, Guyette FX, Callaway CW. Frequency and timing of nonconvulsive status epilepticus in comatose post-cardiac arrest subjects treated with hypothermia. *Neurocrit Care*. 2012;16(1):114-122. doi:10.1007/S12028-011-9565-0
110. Mani R, Schmitt SE, Mazer M, Putt ME, Gaieski DF. The frequency and timing of epileptiform activity on continuous electroencephalogram in comatose post-cardiac arrest

- syndrome patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2012;83(7):840-847. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2012.02.015
111. Dragancea I, Horn J, Kuiper M, et al. Neurological prognostication after cardiac arrest and targeted temperature management 33°C versus 36°C: Results from a randomised controlled clinical trial. *Resuscitation*. 2015;93:164-170. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2015.04.013
 112. Beretta S, Coppo A, Bianchi E, et al. Neurologic outcome of postanoxic refractory status epilepticus after aggressive treatment. *Neurology*. 2018;91(23):E2153-E2162. doi:10.1212/WNL.0000000000006615
 113. Hovland A, Nielsen EW, Klüver J, Salvesen R. EEG should be performed during induced hypothermia. *Resuscitation*. 2006;68(1):143-146. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2005.05.019
 114. Wasterlain CG, Fujikawa DG, Penix LR, Sankar R. Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia*. 1993;34 Suppl 1:S37-S53. doi:10.1111/J.1528-1157.1993.TB05905.X
 115. Rossetti AO, Oddo M, Liaudet L, Kaplan PW. Predictors of awakening from postanoxic status epilepticus after therapeutic hypothermia. *Neurology*. 2009;72(8):744-749. doi:10.1212/01.WNL.0000343006.60851.62
 116. Sunde K, Dunlop O, Rostrup M, Sandberg M, Sjøholm H, Jacobsen D. Determination of prognosis after cardiac arrest may be more difficult after introduction of therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2006;69(1):29-32. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2005.12.003
 117. San-juan D, Chiappa KH, Cole AJ. Propofol and the electroencephalogram. *Clin Neurophysiol*. 2010;121(7):998-1006. doi:10.1016/J.CLINPH.2009.12.016
 118. Ruijter BJ, van Putten MJAM, van den Bergh WM, Tromp SC, Hofmeijer J. Propofol does not affect the reliability of early EEG for outcome prediction of comatose patients after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol*. 2019;130(8):1263-1270. doi:10.1016/J.CLINPH.2019.04.707
 119. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev*. 2009;41(2):67-76. doi:10.1080/03602530902722679
 120. Koht A SWSGSJWE. Effects of etomidate, midazolam, and thiopental on median nerve somatosensory evoked potentials and the additive effects of fentanyl and nitrous oxide. *Anesth Analg*. 1988;67(5):435-441.
 121. Sloan TB, Fugina ML, Toleikis JR. Effects of midazolam on median nerve somatosensory evoked potentials. *Br J Anaesth*. 1990;64(5):590-593. doi:10.1093/BJA/64.5.590
 122. Scheepstra GL, De Lange JJ, Booij LHDJ, Ros HH. Median nerve evoked potentials during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1989;62(1):92-94. doi:10.1093/BJA/62.1.92
 123. Asouhidou I, Katsaridis V, Vaidis G, et al. Somatosensory Evoked Potentials suppression due to remifentanyl during spinal operations; a prospective clinical study. *Scoliosis*. 2010;5(1). doi:10.1186/1748-7161-5-8
 124. Bouwes A, Binnekade JM, Zandstra DF, et al. Somatosensory evoked potentials during mild hypothermia after cardiopulmonary resuscitation. *Neurology*. 2009;73(18):1457-1461. doi:10.1212/WNL.0B013E3181BF98F4
 125. Lang M, Welte M, Syben R, Hansen D. Effects of hypothermia on median nerve somatosensory evoked potentials during spontaneous circulation. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2002;14(2):141-145. doi:10.1097/00008506-200204000-00009
 126. Russ W, Sticher J, Scheld H, Hempelmann G. Effects of hypothermia on somatosensory evoked responses in man. *Br J Anaesth*. 1987;59(12):1484-1491. doi:10.1093/BJA/59.12.1484

127. Zandbergen EGJ, De Haan RJ, Stoutenbeek CP, Koelman JHTM, Hijdra A. Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma. *Lancet*. 1998;352(9143):1808-1812. doi:10.1016/S0140-6736(98)04076-8
128. Robinson LR, Micklesen PJ, Tirschwell DL, Lew HL. Predictive value of somatosensory evoked potentials for awakening from coma. *Crit Care Med*. 2003;31(3):960-967. doi:10.1097/01.CCM.0000053643.21751.3B
129. Bouwes A, Binnekade JM, Kuiper MA, et al. Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: a prospective cohort study. *Ann Neurol*. 2012;71(2):206-212. doi:10.1002/ANA.22632
130. Grippo A, Carrai R, Scarpino M, et al. Neurophysiological prediction of neurological good and poor outcome in post-anoxic coma. *Acta Neurol Scand*. 2017;135(6):641-648. doi:10.1111/ANE.12659
131. Leão RN, Ávila P, Cavaco R, Germano N, Bento L. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: outcome predictors. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;27(4):322-332. doi:10.5935/0103-507X.20150056
132. Dhakal LP, Sen A, Stanko CM, et al. Early Absent Pupillary Light Reflexes After Cardiac Arrest in Patients Treated with Therapeutic Hypothermia. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2016;6(3):116-121. doi:10.1089/THER.2015.0035
133. Glimmerveen AB, Ruijter BJ, Keijzer HM, Tjepkema-Cloostermans MC, van Putten MJAM, Hofmeijer J. Association between somatosensory evoked potentials and EEG in comatose patients after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol*. 2019;130(11):2026-2031. doi:10.1016/J.CLINPH.2019.08.022
134. Geocadin RG, Callaway CW, Fink EL, et al. Standards for Studies of Neurological Prognostication in Comatose Survivors of Cardiac Arrest: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(9):E517-E542. doi:10.1161/CIR.0000000000000702
135. Amorim E, Ghassemi MM, Lee JW, et al. Estimating the false positive rate of absent somatosensory evoked potentials in cardiac arrest prognostication. *Crit Care Med*. 2018;46(12):e1213. doi:10.1097/CCM.00000000000003436
136. Endisch C, Westhall E, Kenda M, et al. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Evaluated by Brain Autopsy and Neuroprognostication After Cardiac Arrest. *JAMA Neurol*. 2020;77(11):1430-1439. doi:10.1001/JAMANEUROL.2020.2340
137. Oh SH, Park KN, Choi SP, et al. Beyond dichotomy: patterns and amplitudes of SSEPs and neurological outcomes after cardiac arrest. *Crit Care*. 2019;23(1). doi:10.1186/S13054-019-2510-X
138. Scarpino M, Lolli F, Lanzo G, et al. SSEP amplitude accurately predicts both good and poor neurological outcome early after cardiac arrest; a post-hoc analysis of the ProNeCA multicentre study. *Resuscitation*. 2021;163:162-171. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2021.03.028
139. van Soest TM, van Rootselaar AF, Admiraal MM, Potters W V., Koelman JHMT, Horn J. SSEP amplitudes add information for prognostication in postanoxic coma. *Resuscitation*. 2021;163:172-175. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2021.03.033
140. Aalberts N, Westhall E, Johnsen B, et al. Cortical somatosensory evoked potential amplitudes and clinical outcome after cardiac arrest: a retrospective multicenter study. *J Neurol*. 2023;270(12):5999-6009. doi:10.1007/S00415-023-11951-4
141. Glimmerveen AB, Keijzer HM, Ruijter BJ, Tjepkema-Cloostermans MC, van Putten MJAM, Hofmeijer J. Relevance of Somatosensory Evoked Potential Amplitude After Cardiac Arrest. *Front Neurol*. 2020;11. doi:10.3389/FNEUR.2020.00335

142. Scarpino M, Lolli F, Lanzo G, et al. Do changes in SSEP amplitude over time predict the outcome of comatose survivors of cardiac arrest? *Resuscitation*. 2022;181:133-139. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2022.10.025
143. Hirsch KG, Fischbein N, Mlynash M, et al. Prognostic value of diffusion-weighted MRI for post-cardiac arrest coma. *Neurology*. 2020;94(16):E1684-E1692. doi:10.1212/WNL.00000000000009289
144. Lang M, Kenda M, Scheel M, et al. Standardised and automated assessment of head computed tomography reliably predicts poor functional outcome after cardiac arrest: a prospective multicentre study. *Intensive Care Med*. 2024;50(7):1096-1107. doi:10.1007/S00134-024-07497-2
145. Moseby-Knappe M, Pellis T, Dragancea I, et al. Head computed tomography for prognostication of poor outcome in comatose patients after cardiac arrest and targeted temperature management. *Resuscitation*. 2017;119:89-94. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2017.06.027
146. Kim JH, Kim MJ, You JS, et al. Multimodal approach for neurologic prognostication of out-of-hospital cardiac arrest patients undergoing targeted temperature management. *Resuscitation*. 2019;134:33-40. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2018.11.007
147. Greer DM, Scripko PD, Wu O, et al. Hippocampal magnetic resonance imaging abnormalities in cardiac arrest are associated with poor outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(7):899-905. doi:10.1016/J.JSTROKECEREBROVASDIS.2012.08.006
148. Jang J, Oh SH, Nam Y, et al. Prognostic value of phase information of 2D T2*-weighted gradient echo brain imaging in cardiac arrest survivors: A preliminary study. *Resuscitation*. 2019;140:142-149. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2019.05.026
149. Jeon CH, Park JS, Lee JH, et al. Comparison of brain computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging to predict early neurologic outcome before target temperature management comatose cardiac arrest survivors. *Resuscitation*. 2017;118:21-26. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2017.06.021
150. Ryoo SM, Jeon SB, Sohn CH, et al. Predicting Outcome With Diffusion-Weighted Imaging in Cardiac Arrest Patients Receiving Hypothermia Therapy: Multicenter Retrospective Cohort Study. *Crit Care Med*. 2015;43(11):2370-2377. doi:10.1097/CCM.0000000000001263
151. Wijman CAC, Mlynash M, Caulfield AF, et al. Prognostic value of brain diffusion-weighted imaging after cardiac arrest. *Ann Neurol*. 2009;65(4):394-402. doi:10.1002/ANA.21632
152. Mlynash M, Campbell DM, Leproust EM, et al. Temporal and spatial profile of brain diffusion-weighted MRI after cardiac arrest. *Stroke*. 2010;41(8):1665-1672. doi:10.1161/STROKEAHA.110.582452
153. Heradstveit BE, Larsson EM, Skeidsvoll H, et al. Repeated magnetic resonance imaging and cerebral performance after cardiac arrest--a pilot study. *Resuscitation*. 2011;82(5):549-555. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2011.01.018
154. Zarifkar P, Wagner MK, Fisher PMD, et al. Brain network changes and cognitive function after cardiac arrest. *Brain Commun*. 2024;6(4). doi:10.1093/BRAINCOMMS/FCAE174
155. Kondziella D, Friberg CK, Frokjaer VG, Fabricius M, Møller K. Preserved consciousness in vegetative and minimal conscious states: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(5):485-492. doi:10.1136/JNNP-2015-310958
156. Chae MK, Ko E, Lee JH, et al. Better prognostic value with combined optic nerve sheath diameter and grey-to-white matter ratio on initial brain computed tomography in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation*. 2016;104:40-45. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2016.04.001

157. Hohmann C, Doulis AE, Gietzen CH, et al. Optic Nerve Sheath Diameter for Assessing Prognosis after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *J Crit Care.* 2024;79. doi:10.1016/J.JCRC.2023.154464
158. Reichenbach A, Alteheld L, Henriksen J, et al. Transcranial Doppler during the first week after cardiac arrest and association with 6-month outcomes. *Front Neurol.* 2023;14. doi:10.3389/FNEUR.2023.1222401
159. Mattsson N, Zetterberg H, Nielsen N, et al. Serum tau and neurological outcome in cardiac arrest. *Ann Neurol.* 2017;82(5):665-675. doi:10.1002/ANA.25067
160. Moseby-Knappe M, Mattsson N, Nielsen N, et al. Serum Neurofilament Light Chain for Prognosis of Outcome After Cardiac Arrest. *JAMA Neurol.* 2019;76(1):64-71. doi:10.1001/JAMANEUROL.2018.3223
161. Klitholm M, Jeppesen AN, Christensen S, et al. Neurofilament Light Chain and Glial Fibrillary Acidic Protein as early prognostic biomarkers after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2023;193. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2023.109983
162. Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T, 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.* 2009;13(4). doi:10.1186/CC7973
163. Duez CHV, Grejs AM, Jeppesen AN, et al. Neuron-specific enolase and S-100b in prolonged targeted temperature management after cardiac arrest: A randomised study. *Resuscitation.* 2018;122:79-86. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2017.11.052
164. Stammet P, Collignon O, Hassager C, et al. Neuron-Specific Enolase as a Predictor of Death or Poor Neurological Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest and Targeted Temperature Management at 33°C and 36°C. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(19):2104-2114. doi:10.1016/J.JACC.2015.03.538
165. Wiberg S, Hassager C, Stammet P, et al. Single versus Serial Measurements of Neuron-Specific Enolase and Prediction of Poor Neurological Outcome in Persistently Unconscious Patients after Out-Of-Hospital Cardiac Arrest - A TTM-Trial Substudy. *PLoS One.* 2017;12(1). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0168894
166. Fu Y, Fan XT, Li H, et al. Neuroprognostication value of serum neurofilament light chain for out-of-hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2023;18(9). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0290619
167. Nolan JP, Soar J, Cariou A, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015. Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation.* 2015;95:202-222. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2015.07.018/ASSET/1FB44158-5109-474E-8BCD-0CF351350DAD/MAIN.ASSETS/GR1.JPG
168. Paul M, Bougouin W, Geri G, et al. Delayed awakening after cardiac arrest: prevalence and risk factors in the Parisian registry. *Intensive Care Med.* 2016;42(7):1128-1136. doi:10.1007/S00134-016-4349-9
169. Sundhedsloven. Accessed December 3, 2024. <https://www.retsinformation.dk/eli/lta/2024/1015/>
170. Vejledning om fravalg og afbrydelse af livsforlængende behandling. Accessed December 3, 2024. <https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2019/9935>
171. Forslag til Lov om ændring af sundhedsloven (Mulighed for forudgående fravalg af genoplivningsforsøg ved hjertestop). Accessed December 3, 2024. <https://www.retsinformation.dk/eli/ft/202312L00047>

172. Vejledning om samtykke til transplantation fra afdøde personer og til transplantationsrelateret forskning (Til landets sygehuse). Accessed December 3, 2024.
<https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2019/10099>
173. National Guideline - Organdonation. Accessed December 3, 2024.
<https://nationalguideline.organdonation.dk/>
174. Donation efter Cirkulatorisk Død (DCD). Accessed December 3, 2024.
<https://organdonation.dk/fagperson/donation-efter-cirkulatorisk-dod-dcd/>