

Hospitalsbehandling efter hjertestop uden for hospital

Johannes Grand, Christian Hassager & Jesper Kjærgaard

STATUSARTIKEL

Hjertemedicinsk
Afdeling B,
Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2017;179:V03170221

Hvert år får ca. 4.000 personer pludseligt, uventet hjertestop uden for hospital (*out-of-hospital cardiac arrest* (OHCA)) i Danmark. Tredivedagesoverlevelsen er steget fra 4% i 2001 til 13% i 2014 [1], men det er stadig en af de alvorligste medicinske tilstande. Der er konsensus om, at tidlig erkendelse og hurtigt alarmering, tidlig hjerte-lunge-redning (HLR), tidlig defibrillering og avanceret hospitalsbehandling er afgørende faktorer for overlevelse efter OHCA [2]. Nogle patienter vågner hurtigt op, efter at cirkulationen er genetableret (*return of spontaneous circulation* (ROSC)), men over halvdelen vil forsat være komatøse ved ankomsten til hospitalet. Prognosen hos denne gruppe patienter er alvorlig med en dødelighed på omkring 50% [3]. Denne artikel har til formål at udbrede ny viden om den avancerede hospitalsbehandling af patienter, der forbliver komatøse efter ROSC, med sigte på at forbedre og ensarte behandlingen på landets akuthospitaler.

PATOFYSIOLOGI

Ved hjertestop forstås en tilstand med utilstrækkeligt *cardiac output* til at opretholde bevidsthed, klinisk defineret ved bevidstløshed og fravær af normal vejrtrækning. Den svigtende energiomsætning i kroppen vil medføre først reversibel og senere irreversibel skade på kroppens væv. HLR vil teoretisk kunne sikre tilførslen af delvist iltet blod og dermed forlænge tiden, til den irreversible skade indtræder [4]. Den komplekse patofysiologiske proces, der opstår pga. den universelle vævsiskæmi under hjertestop, kaldes *the post-cardiac arrest syndrome* og omfatter hjerneskade, myokardial dysfunktion, systemiske iskæmi-/reperfusionsskader samt

postanoksisk inflammation og minder klinisk om svær sepsis [5, 6]. Nervevæv er særligt følsomt for hypoksæmi, og den høje dødelighed skyldes primært anoksisk hjerneskade [7]. Den cerebrale autoregulation vil efter OHCA ofte være dysfunktionel [8]. Klinisk ses bevidstløshed, og prognosen for senere opvågning vil være vanskelig at vurdere. Såfremt skaden er mindre og af reversibel karakter, kan patienten vågne op, typisk inden for 72 timer, og ofte med et godt neurologisk funktionsniveau. Hospitalsbehandlingen har derfor primært til formål at begrænse den anoksiske hjerneskade.

AKUTBEHANDLING

Efter genoplivning vurderes og behandles patienten efter *airway, breathing, circulation, disability, exposure* (ABCDE)-princippet, hvor man prioriterer de mest livsnødvendige organsystemer først. Intubation og respiratorbehandling er oftest nødvendigt hos bevidsthedspåvirkede patienter. Perifere og centrale intravenøse adgange etableres, men må ikke forsinke evt. akut koronarangiografi (KAG). Som forberedelse til senere interventioner og for at reducere iltforbruget gives patienten sederende og eventuelt neuromuskulært blokerende medicin efter behov [9]. Foruden grundig klinisk evaluering er 12-punkts-ekg en af de vigtigste akutte undersøgelser, da den hyppigste årsag til OHCA er akut myokardieinfarkt (AMI). I internationale guidelines anbefales akut KAG til patienter med ST-elevations-AMI (STEMI) [9, 10]. Specificiteten af OHCA-patientens ekg er relativt lav, og patienter uden ST-elevation kan have akutte koronare okklusioner, hvorfor man i guidelines anbefaler akut KAG til patienter, hvor man

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Patienter, der er komatøse og genoplivet efter hjertestop uden for hospital, har en alvorlig prognose, men overlevelsen er steget betragteligt i de seneste år. Hospitalsbehandling af disse patienter har gennemgået en betydelig udvikling, og der fokuseres primært på at mindske anoksisk hjerte- og hjerneskade.
- ▶ De centrale elementer i hospitalsbehandlingen er: hæmodynamisk og respiratorisk optimering, akut koronarangiografi og eventuelt perkutan koronarintervention til patienter med ST-elevationer samt målstyret temperaturbehandling med en konstant temperatur 32-36 °C i 24 timer.
- ▶ Prognosen for patienter, der er komatøse og genoplivet efter hjertestop uden for hospital, er svær at forudsige umiddelbart efter hjertestoppet. Endnu er ingen enkeltstående parameter påvist sikkert at kunne anvendes til forudsigelse af prognosen. I stedet benyttes en multimodal og multidisciplinær prognosticeringsmodel, hvor klinisk undersøgelse, *somatosensory evoked potentials*, elektroencefalogram, radiologiske undersøgelser og evt. biomarkører bør bruges.

har høj klinisk mistanke om akut koronarsygdom som årsag til hjertestoppet. Uselekeret akut KAG til alle patienter med hjertestop diskuteres [11], og der er randomiserede studier i gang mhp. at få øget viden på området. Ved akut CT af cerebrum og thorax kan man identificere intrakraniale, intratorakale og respiratoriske årsager til hjertestoppet (Figur 1). Røntgenbilleder af thorax kan tages for at identificere lungeødem og læsioner efter HLR samt for at konstatere korrekt placering af trakealtube og centralvenekateter. Blodtrykket er ofte labilt i dagene efter OHCA, og der er derfor brug for vasopressorbehandling og/eller inotropika, hvor henholdsvis noradrenalin eller dopamin og dobutamin anbefales sammen med væskeinfusion. Venoarteriel ekstrakorporal membranoxxygenering kan overvejes hos udvalgte patienter med refraktære hjertestop [12]. Cirkulationen monitoreres med kontinuerlig, invasiv blodtryksmåling samt iltmætning i centralt veneblod og støttes af kliniske parametre som hjertefrekvens og urinproduktion. Hos nogle vil anlæggelse af et pulmonalarteriekateter (Swan-Ganz) være indiceret til monitorering af systemisk vaskulær modstand og *cardiac output*. Transtorakal ekkokardiografi er altid indiceret og skal udføres akut hos ustabile patienter (Figur 1) [9]. Øget centralisering af modtagelsen af patienter med hjertestop anbefales af Europæisk Råd for Genoplivning (ERC) [9]. Registerstudier har vist en sammenhæng mellem indlæggelse på et hjertecenter og bedre overlevelse [13, 14], uden at årsagssammenhængen er bevist, men patienterne på hjertecenteret blev hyppigere set af en kardiolog og fik foretaget transtorakal ekg og KAG [14]. Da mange af de avancerede behandlingsmodaliteter kun udføres på hjertecentre, er det oplagt, at patienter, der forbliver komatøse efter ROSC, modtages der.

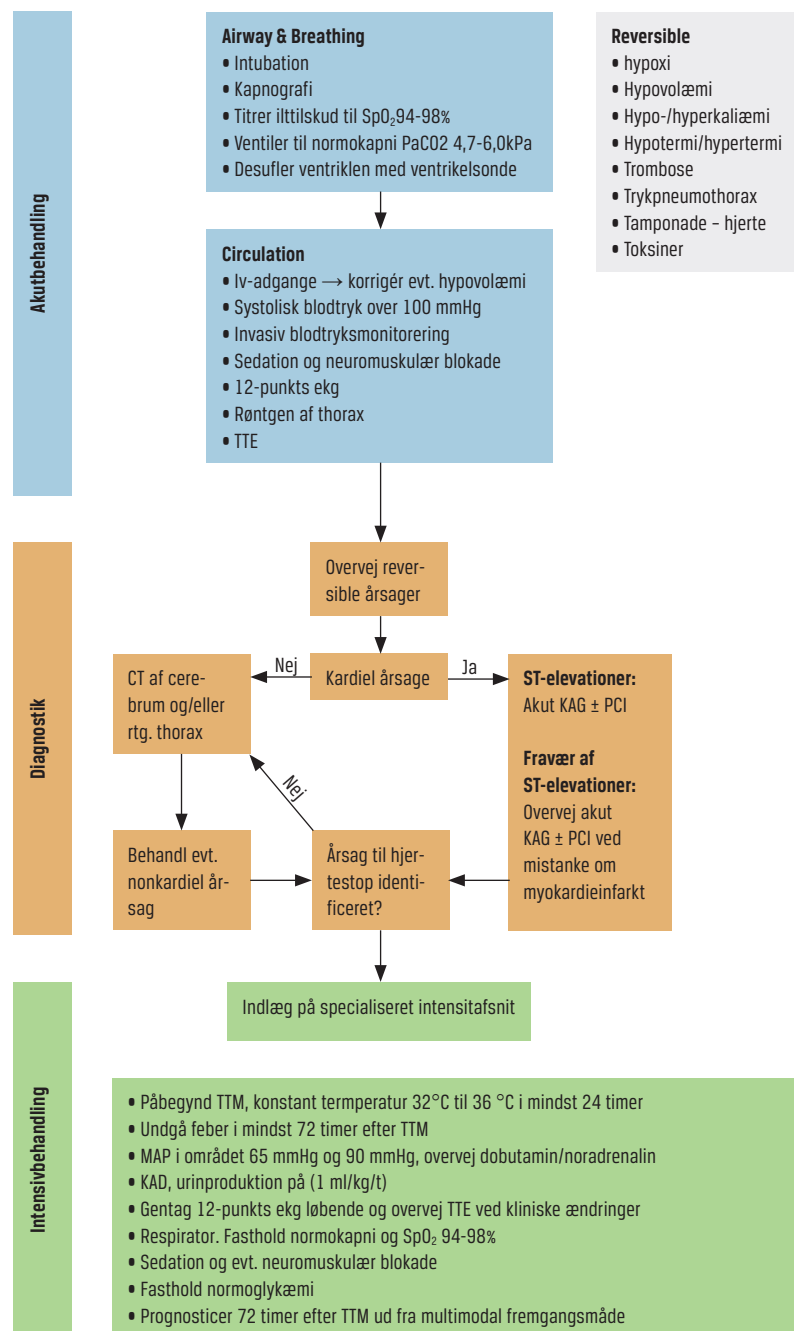
MÅLSTYRET TEMPERATURBEHANDLING

Målstyret temperaturbehandling (targeted temperature management (TTM)) til komatøse overlevende efter hjertestop blev udviklet op gennem 1990'erne i dyremodeller, og i 2002 publiceredes to randomiserede studier om TTM efter OHCA med stødbar rytme [15, 16]. Man fandt en forbedret overlevelse i det største af studierne [16] med TTM på 32-34 °C i 12-24 timer. Imidlertid havde studierne metodologiske begrænsninger [17], og observationsstudier før og efter implementering af TTM har givet modstridende resultater [18]. TTM blev dog anbefalet, og indikationerne blev udvidet til også at omfatte patienter, der ikke var inkluderet i de oprindelige studier. I et randomiseret studie fra 2013 blev 24 timers behandling med TTM på 33 °C og TTM på 36 °C sammenlignet og fundet ligeværdige [3], hvilket nu afspejles i guidelines, hvor man anbefaler TTM til alle voksne (> 18 år) patienter, der har OHCA, en initial stødbar rytme og er bevidstløse (GCS < 8) ef-

ter ROSC. Der bør opretholdes en konstant temperatur på 32-36 °C i mindst 24 timer (Tabel 1), hvor 36 °C anbefales af forfatterne på grund af mindre kredsløbspåvirkning [19]. Efter vedligeholdelsesfasen anbefales langsom genopvarmning med maksimalt 0,5 °C pr.

FIGUR 1

Algoritme for diagnostik og behandling efter hjertestop uden for hospital, inspireret af figur fra [9].



KAD = kateter à demeure; KAG = koronarangiografi; MAP = middelarterieblodtryk; PaCO₂ = kuldioxidtension i arterielt blod; PCI = perkutan koronarintervention; rgt. = røntgen; SpO₂ = iltmætning; TTE = transtorakal ekkokardiografi; TTM = målstyret temperaturbehandling.

En komatøs patient kort tid efter genoplivning efter hjertestop uden for hospital. Patienten er på intensivafdelingen, er sederet og behandles med målstyret temperatur på 36 °C, er intuberet og i respirator. Der ses ydermere infusionspumper med vasopressor/inotropika samt invasiv monitorering.



time, og feber skal undgås i de efterfølgende 72 timer. Anbefalingen om at behandle feber, hviler på observationelle studier, men der er ingen evidens for, at feberkontrol bedrer prognosen. Hvorvidt bestemte subpopulationer vil have gavn af forskellige niveauer af TTM er ikke veldokumenteret, men et nyligt publiceret studie med børn med intrahospitalt hjertestop viste ingen forskel på TTM på 33,0 °C og 36,8 °C [20]. TTM kan overvejes hos voksne patienter med initial ikke-stødbar rytme og patienter med intrahospitalt hjertestop, men rekommandationerne for disse grupper er svage og ikke funderet i evidens [9]. Optimal varighed af TTM er under efterforskning (NCT01689077), og der er plan-

lagt et studie, hvor man undersøger TTM ved 37 °C (NCT02908308).

HÆMODYNAMIK

I observationsstudier har man fundet association mellem forhøjet blodtryk i dagene efter OHCA og godt neurologisk udfald [19, 21]. Der er udelukkende tale om en association og ikke nødvendigvis en årsagssammenhæng; de sygeste patienter har ofte lavt blodtryk. Pga. den nedsatte/ophævede cerebrale autoregulation har blodtryksregulering et stort behandlingspotential, og optimale grænser for blodtryksbehandling undersøges (NCT03141099). I guidelines anbefales tidlig hæmodynamisk optimering, men der gives ikke konkrete blodtryksmål. Der er betydelig variation i eksisterende protokoller, hvor der anvendes middelarterieblodtryk (MAP)-mål i intervallet 65-90 mmHg. Der er ingen viden om, hvorvidt et lavere eller højere blodtryk inden for disse grænser er optimalt, og behovet for prospektive studier på området er oplagt. *Near-infrared spectroscopy* kan bruges til kontinuerlig måling af cerebral iltmætning som udtryk for den cerebrale gennemblødning. Denne modalitet kan anvendes til målretning af blodtryksmålet hos den enkelte patient og kan potentielt medvirke til, at man kan tage højde for ophævelsen af den cerebrale autoregulation, men der foreligger endnu ikke kliniske data [22]. I fravær af kliniske data afstår American Heart Association (AHA) fra at komme med specifikke anbefalinger for blodtryksmål [10], og

TABEL 1

Oversigt over anbefalinger fra 2015.

	European Resuscitation Council	American Heart Association
Ventilation/oxygenering	Ventiler til normokapni og monitorer CO ₂ med bl.a. serielle blodgasser Titrer inspireret O ₂ -koncentration til SpO ₂ i området 94-98%	Ventiler til normokapni: PaCO ₂ 4,5-6 kPa Brug høj O ₂ -koncentration efter ROSC indtil SpO ₂ kan måles Herefter titreres O ₂ -koncentration til SpO ₂ > 94%
Hæmodynamik	MAP tilstrækkeligt til at give urinproduktion på 1 ml/kg/h samt normal eller faldende plasmalaktatkoncentration	Identificer og korriger hypotension: systolisk BT < 90 mmHg, MAP < 65 mmHg, i tiden lige efter ROSC, ellers ingen anbefalinger
KAG	Alle patienter med OHCA af kardial genese og STE skal have foretaget akut KAG For patienter uden STE beror indikation for akut KAG på en klinisk vurdering	Akut KAG til alle med STE samt til hæmodynamiske eller elektrisk ustabile patienter uden STE, men hvor AMI mistænkes
Glukose	Hold glukoseniveau på < 10 mmol/l og undgå hypoglykæmi	Ingen evidens for specifikke behandlingsmål for glukose
TTM	TTM til OHCA-patienter med initial stødbar rytme TTM kan overvejes til patienter genoplevet efter IHCA eller OHCA med initial ikke-stødbar rytme Vælg konstant temperatur i området 32-36 °C i mindst 24 h Præhospital køling anbefales ikke	Vælg konstant temperatur i området 32-36 °C i mindst 24 h Feber bør undgås efter TTM Præhospital køling med IV-væsker anbefales ikke
Prognostisering	Bør ske vha. en multimodal fremgangsmåde, hvor adskillige kliniske og parakliniske resultater tages i betragtning Ved usikkerhed bør der afventes neurologisk bedring og at sedativa bliver metaboliseret	Neurologisk prognostisering bør afvente til 72 h efter TTM, forudsat at sedativa er seponeret Klinisk undersøgelse, EEG, SSEP, radiologiske undersøgelser: MR og CT, samt neurologiske biomarkører kan alle bruges til prognostisering, men klinikerer må vælge de relevante undersøgelser til den givne kliniske situation

AMI = akut myokardieinfarkt; BT = blodtryk; IHCA = hjertestop på hospital; IV = intravenøs; KAG = koronarangiografi; MAP = middelarterieblodtryk; OHCA = hjertestop uden for hospital; PaCO₂ = CO₂-tension i arterielt blod; ROSC = *return of spontaneous circulation*; SpO₂ = O₂-mætning; SSEP = *somatosensory evoked potentials*; STE = ST-elevationer; TTM = målstyret temperaturbehandling.

ERC anbefaler at stile mod et MAP, der er tilstrækkeligt til at give en urinproduktion på (1 ml/kg/t), samt normalt eller faldende plasmalaktatniveau (Tabel 1) [9].

VENTILATION OG OXYGENERING

Et dyrestudie har vist, at ilttilskud, der var titreret til en iltmætning på 94-98%, gav et bedre neurologisk udfald end 100% ilt [23], men der er ikke sikker evidens for iltbehandling hos komatøse patienter med OHCA. I et studie med patienter med STEMI, randomiserede man patienterne til 100% ilt versus atmosfærisk luft og fandt, at hyperoksæmi var forbundet med større myokardieskade og flere arytmier end brug af atmosfærisk luft [24]. På den baggrund anbefales titrering af inspireret iltkoncentration til en iltmætning på 94-98%. AHA definerer hypoksæmi som partialtryk af ilt i arterielt blod (paO_2) < 8 kPa og hyperoksæmi som paO_2 > 40 kPa. Der er konsensus om at undgå begge tilstande, og at iltkoncentrationen bør monitoreres tæt (Tabel 1) [10].

Mild hyperkapni er i et pilotstudie fundet at være sikkert og associeret med en positiv effekt på neurologiske biomarkører [25]. Indtil data foreligger fra større prospektive studier, anbefales det at holde normokapni (PaCO_2 4,5-6 kPa) og monitorere med arterielle blodgasanalyser [9]. I et pilotstudium har man fundet, at xenon iblandet inhalationsluften efter OHCA havde positiv effekt på hvid substans vurderet ved MR-skanning [26].

PROGNOSTICERING, ORGANDONATION OG REHABILITERING

Vurdering af prognosen hos patienter, der er komatøse og har OHCA, er en klinisk udfordring. *Ramberg et al* har i 2014 grundigt gennemgået dette emne [27], og vi vil her blot summere ny viden på området. ERC og AHA anbefaler – som *Ramberg et al* – begge en multimodal og multidisciplinær prognosticeringsmodel, hvor klinisk undersøgelse, *somatosensory evoked potentials*, elektroencefalogram, radiologiske undersøgelser og evt. biomarkører bør indgå. Der bør minimum gå 72 timer uden sedativa, hvor neurologisk bedring afventes, før en negativ prognose kan vurderes med sikkerhed. Siden 2015 er prognostiske tegn i ekg'et blevet undersøgt, og højresidigt grenblok ved indlæggelse er påvist at være associeret med lavere overlevelse [28] og bradykardi under TTM med en gunstigere prognose [29]. Organdonation bør overvejes ved tegn på hjernedød [9]. I flere lande praktiseres organdonation fra hjertedøde donorer, og en igangværende debat i Danmark vil muligvis åbne for denne type organdonation inden for få år. Ved udskrivelsen efter OHCA er den neurologiske funktion oftest god og kognitivt sammenlignelig med matchede patienter med STEMI [24]. Et randomiseret interventionsstudie har vist signifikant bedre livskvali-

tet, når man støtter patienterne efter udskrivelse og henviser til specialudredning ved behov [30]. ERC anbefaler rehabilitering efter udskrivelsen, hvilket inkluderer screening for kognitive og emotionelle funktionsnedsættelser samt patientuddannelse [9]. Et organiseret opfølgingsprogram til disse patienter er mange steder i Danmark endnu ikke implementeret.

KONKLUSION

De seneste 10-20 år har hospitalsbehandling af patienter med OHCA udviklet sig betydeligt, og overlevelseshandelen er steget. Avanceret hospitalsbehandling efter hjertestop inkluderer TTM, der udføres ved en konstant temperatur på 32-36 °C i 24 timer, tidlig KAG og evt. perkutan koronarintervention hos patienter med høj sandsynlighed for AMI, samt hæmodynamisk og respiratorisk optimering, der indebærer vasopressor- og respiratorbehandling. Ingen enkeltstående parametre er tilstrækkelige til forudsigelse af prognosen. Prognostisering af fortsat bevidstløse patienter er derfor multimodal og sker i et multidisciplinært samarbejde. Optimering af hospitalsbehandlingen efter hjertestop og yderligere neuroprotektive behandlinger i de første timer og dage efter hjertestop bygger forsat på sparsom evidens på trods af et stort terapeutisk potentiale.

SUMMARY

Johannes Grand, Christian Hassager & Jesper Kjærgaard:
Post-resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest
Ugeskr Læger 2017;179:V03170221

Survival from out-of-hospital cardiac arrest in Denmark has increased significantly since 2001, and important improvements have been made in the post-resuscitation care. The aim of this article is to summarize the most recent international guidelines for post-resuscitation care in a Danish perspective. The main aspects concern securing haemodynamic and respiratory functions and performing urgent coronary catheterization and targeted temperature management in selected patients. In prognostication a multi-modal approach should be applied.

KORRESPONDANCE: Johannes Grand. E-mail: johannes.grand@regionh.dk
ANTAGET: 10. maj 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 24. juli 2017

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Danish Cardiac Arrest Registry. Out-of-hospital cardiac arrest in Denmark. <http://genoplivning.dk/wp-content/uploads/2016/05/Rapport-fra-Dansk-Hjertestopregister-2001-2014.pdf> (11. feb 2017).
2. Nolan J, Soar J, Eikeland H. The chain of survival. Resuscitation 2006;71:270-1.
3. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T et al. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. N Engl J Med 2013;369:2197-206.
4. Hasselqvist-Ax I, Riva G, Herlitz J et al. Early cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. N Engl J Med 2015;372:2307-15.
5. Bro-Jeppesen J, Kjærgaard J, Wanscher M et al. Systemic inflammatory response and potential prognostic implications after out-of-hos-

- pital cardiac arrest: a substudy of the target temperature management trial. *Crit Care Med* 2015;43:1223-32.
6. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication: a scientific statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke (Part II). *Int Emerg Nurs* 2010;18:8-28.
 7. Dragancea I, Rundgren M, Englund E et al. The influence of induced hypothermia and delayed prognostication on the mode of death after cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:337-42.
 8. Sundgreen C, Larsen FS, Herzog TM et al. Autoregulation of cerebral blood flow in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke* 2001;32:128-32.
 9. 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;95:202-22.
 10. Callaway CW, Donnino MW, Fink EL et al. Part 8: post-cardiac arrest care: 2015 American Heart Association Guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2015;132(suppl 2):S465-S482.
 11. Noc M, Fajadet J, Lassen JF et al. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)/Stent For Life (SFL) groups. *EuroIntervention* 2014;10:31-7.
 12. Soar J, Nolan JP, Bottiger BW et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2015: section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2015;95:100-47.
 13. Tranberg T, Lippert FK, Christensen EF et al. Distance to invasive heart centre, performance of acute coronary angiography, and angioplasty and associated outcome in out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide study. *Eur Heart J* 2017;38:1645-52.
 14. Soholm H, Kjærgaard J, Bro-Jeppesen J et al. Prognostic implications of level-of-care at tertiary heart centers compared with other hospitals after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8:268-76.
 15. Bernard SA, Gray TW, Buist MD et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-63.
 16. Hypothermia after cardiac arrest study G. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-56.
 17. Kjærgaard J, Hassager C. Ny forskning udfordrer kølebehandling efter overlevet hjertestop uden for hospital. *Ugeskrift Læger* 2014;176:V66002.
 18. Bro-Jeppesen J, Kjærgaard J, Horsted TI et al. The impact of therapeutic hypothermia on neurological function and quality of life after cardiac arrest. *Resuscitation* 2009;80:171-6.
 19. Bro-Jeppesen J, Annborn M, Hassager C et al. Hemodynamics and vasopressor support during targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after out-of-hospital cardiac arrest: a post hoc study of the target temperature management trial. *Crit Care Med* 2015;43:318-27.
 20. Moler FW, Silverstein FS, Holubkov R et al. Therapeutic hypothermia after in-hospital cardiac arrest in children. *N Engl J Med* 2017;376:318-29.
 21. Bhate TD, McDonald B, Sekhon MS et al. Association between blood pressure and outcomes in patients after cardiac arrest: a systematic review. *Resuscitation* 2015;97:1-6.
 22. Sekhon MS, Smielewski P, Bhate TD et al. Using the relationship between brain tissue regional saturation of oxygen and mean arterial pressure to determine the optimal mean arterial pressure in patients following cardiac arrest: a pilot proof-of-concept study. *Resuscitation* 2016;106:120-5.
 23. Balan IS, Fiskum G, Hazelton J et al. Oximetry-guided reoxygenation improves neurological outcome after experimental cardiac arrest. *Stroke* 2006;37:3008-13.
 24. Stub D, Smith K, Bernard S et al. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2015;131:2143-50.
 25. Eastwood GM, Schneider AG, Suzuki S et al. Targeted therapeutic mild hypercapnia after cardiac arrest: a phase II multi-centre randomised controlled trial (the CCC trial). *Resuscitation* 2016;104:83-90.
 26. Laitio R, Hynninen M, Arola O et al. Effect of inhaled xenon on cerebral white matter damage in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:1120-8.
 27. Ramberg E, Fedder AM, Dyrskog SE et al. Vurdering af prognose hos patienter med manglende opvågning efter hjertestop. *Ugeskr Læger* 2014;176:V01140052.
 28. Grand J, Thomsen JH, Kjærgaard J et al. Prevalence and prognostic implications of bundle branch block in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol* 2016;118:1194-200.
 29. Thomsen JH, Hassager C, Bro-Jeppesen J et al. Sinus bradycardia during hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest – a new early marker of favorable outcome? *Resuscitation* 2015;89:36-42.
 30. Moolaert VR, van Heugten CM, Winkens B et al. Early neurologically-focused follow-up after cardiac arrest improves quality of life at one year: a randomised controlled trial. *Int J Cardiol* 2015;193:8-16.