

Coma post-anoxique après arrêt cardiaque et hypothermie, peut-on encore prédire le pronostic en 2014 ?*

Can we still predict outcome in 2014 in post-anoxic coma after cardiac arrest and hypothermia?

N. Ben-Hamouda · M. Oddo

Reçu le 11 octobre 2013 ; accepté le 20 novembre 2013
© SRLF et Springer-Verlag France 2013

Résumé L'encéphalopathie post-anoxique après arrêt cardiaque (AC) est une cause fréquente d'admission pour coma en réanimation. Depuis les recommandations de 2003, l'hypothermie thérapeutique (HT) est devenue un standard de traitement après AC et est à l'origine de l'amélioration du pronostic au cours de cette dernière décennie. Les éléments prédictifs de pronostic validés par l'Académie Américaine de Neurologie avant l'ère de l'HT sont devenus moins précis. En effet, l'HT et la sédation retardent la reprise de la réponse motrice et peuvent altérer la valeur prédictive des réflexes du tronc cérébral. Une nouvelle approche est nécessaire pour établir un pronostic après AC et HT. L'enregistrement (pendant l'HT ou peu après) d'une activité électroencéphalographique réactive et/ou continue est un bon prédictif de récupération neurologique favorable après AC. Au contraire, la présence d'un tracé non réactif ou discontinu de type *burst-suppression*, avec une réponse N20 absente bilatérale aux potentiels évoqués somatosensoriels, sont presque à 100 % prédictifs d'un coma irréversible déjà à 48 heures après AC. L'HT modifie aussi la valeur prédictive de l'énolase neuronale spécifique (NSE), principal biomarqueur sérique de la lésion cérébrale post-anoxique. Un réveil avec bonne récupération neurologique a été récemment observé par plusieurs groupes chez des patients présentant des valeurs de NSE > 33 µg/L à 48-72 heures : ce seuil ne doit pas être utilisé seul pour guider le traitement. L'imagerie par résonance magnétique de diffusion peut aider à prédire les séquelles neurologiques à long terme. Un réveil chez les patients en coma post-anoxique est de plus en plus observé, malgré l'ab-

sence précoce de signes moteurs et une élévation franche des biomarqueurs neuronaux. En 2014, une nouvelle approche multimodale du pronostic est donc nécessaire, pour optimiser la prédiction d'une évolution clinique favorable après AC.

Mots clés Arrêt cardiaque · EEG · Encéphalopathie post-anoxique · Énolase spécifique des neurones · Hypothermie · Potentiels évoqués · Pronostic

Abstract Hypoxic-ischemic encephalopathy after cardiac arrest (CA) is a frequent cause of intensive care unit (ICU) admission. Incorporated in all recent guidelines, therapeutic hypothermia (TH) has become a standard of care and has contributed to improve prognosis after CA during the past decade. The accuracy of prognostic predictors validated in 2006 by the American Academy of Neurology before the era of TH is less accurate. Indeed, TH and sedation may delay the recovery of motor response and alter the predictive value of brainstem reflexes. A new approach is needed to accurately establish prognosis after CA and TH. A reactive and/or continuous electroencephalogram background (during TH or shortly thereafter) strongly predicts good outcome. On the contrary, unreactive/spontaneous burst-suppression electroencephalogram pattern, together with absent N20 on somatosensory evoked potentials, is almost 100% predictive of irreversible coma. TH also affects the predictive value of neuron-specific enolase (NSE), the main serum biomarker of postanoxic injury. A good outcome can occur despite NSE levels > 33 µg/L, so this cutoff value should not be used alone to guide treatment. Diffusion magnetic resonance imagery may help predict long-term neurological sequelae. Awakening from postanoxic coma is increasingly observed, despite the absence of early motor signs and pathological elevation of NSE. In 2014, a multimodal approach to prognosis is recommended to optimize the prediction of outcome after CA.

Keywords Cardiac arrest · EEG · Evoked potentials · Hypothermia · Neuron-Specific Enolase · Outcome · Postanoxic encephalopathy · Prognosis

N. Ben-Hamouda · M. Oddo (✉)

Service de médecine intensive,
centre hospitalier universitaire Vaudois (CHUV),
1011 Lausanne, Suisse
e-mail : mauro.oddo@chuv.ch

* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2014 dans la session : *Coma post-anoxique : peut-on prédire le pronostic ?*

Introduction

Deux études, une australienne [1] et une européenne [2], montrent un meilleur pronostic des arrêts cardiaques (AC) ayant bénéficié d'un protocole d'hypothermie thérapeutique (HT) modérée (32-34°C). Depuis 2003, l'HT est recommandée [3,4] pendant 12 à 24 heures chez tout adulte comateux au décours d'un AC extrahospitalier réanimé avec succès avec une fibrillation ventriculaire comme rythme initial. L'utilité de l'HT pour les AC avec autre rythme cardiaque initial, ainsi que pour les AC intrahospitaliers, est débattue. Avant l'ère de l'HT, l'examen clinique neurologique pendant les premières 72 heures suivant l'AC était le principal facteur prédictif de mauvais pronostic du coma post-anoxique, selon les recommandations de l'Académie Américaine de Neurologie (AAN) en 2006 [5]. L'HT étant devenue un standard thérapeutique, les réanimateurs ont recours à une sédation (hypnotiques, opioïdes) et à une curarisation. Ces différentes drogues retardent le réveil, altèrent la réponse neurologique et subissent d'importantes variations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques en conditions d'hypothermie [6]. Plusieurs études récentes ont démontré que – bien qu'essentiel – l'examen neurologique n'est pas toujours adéquat tout seul pour prédire le pronostic. Ces études suggèrent l'application d'une nouvelle stratégie pour l'évaluation pronostique du coma post-anoxique basée sur une approche multimodale, combinant l'examen clinique, les examens électrophysiologiques (électroencéphalogramme [EEG] et potentiels évoqués), les biomarqueurs sanguins et la neuro-imagerie. L'objectif de cette revue est de faire le point sur l'approche multimodale actuelle pour le pronostic neurologique après arrêt cardiaque et de proposer un algorithme pratique.

Examen clinique

Cette évaluation neurologique comporte :

- la réponse motrice à la douleur selon le *Glasgow Coma Scale* (GCS-M) et varie entre 6 et 1 ;
- les réflexes du tronc cérébral en particulier, le réflexe photomoteur et le réflexe cornéen ;
- l'absence ou la présence de myoclonies. Elles sont définies par des mouvements brusques, des secousses involontaires qui peuvent être focales, impliquant quelques muscles adjacents ou multifocaux, où de nombreux muscles se contractent en mode asynchrone ou en mode généralisé, où la plupart des muscles du corps sont impliqués dans un mode synchrone [7].

Les anciennes études [8,9] montrent l'importance de l'absence bilatérale des réflexes du tronc et de l'absence de réponse motrice dans la prédiction du devenir des patients comateux. L'évaluation du pronostic neurologique

est calculée d'après la classification des performances cérébrales de Glasgow-Pittsburgh (CPC 1 : bonne performance cérébrale, CPC 2 : déficit cérébral modéré, CPC 3 : déficit cérébral sévère, CPC4 : coma, état végétatif, CPC 5 : décès ou état de mort encéphalique) [10]. L'absence de réponse motrice à la douleur à H₇₂ était considérée comme le meilleur prédicteur d'un mauvais pronostic après AC avec un score CPC entre 3 et 5. Notre équipe a pu montrer que sur 111 patients consécutifs après AC et HT, la spécificité pour prédire une mortalité intrahospitalière est de 97 % pour la présence de myoclonies précoces, de 94 % pour l'absence d'au moins un réflexe du tronc cérébral (photomoteur, cornéen ou oculocéphalique), mais n'est que de 76 % pour un GCS-M \leq 2 [11]. Plus récemment, Samaniego et al. dans une étude portant sur 85 patients (53 en groupe hypothermie et 32 en groupe normothermie) montrent que la présence pendant les 72 heures suivant l'AC d'un état myoclonique, l'absence de réflexe photomoteur et de réponse corticale aux potentiels évoqués somatosensoriels (PES) sont prédictifs d'un mauvais pronostic (CPC 4-5) à trois mois avec une spécificité de 100 % en conditions de normo- et d'hypothermie. Par contre, la même étude montre que pour prédire un mauvais pronostic, les réflexes cornéens et la réponse motrice GCS-M \leq 2 perdent de leur spécificité sous sédation (spécificité respective de 94 % et 88 %) [12]. Dans une étude multicentrique incluant 391 patients ayant tous bénéficié d'HT, l'examen neurologique à H₇₂ de l'AC trouve que les spécificités respectives des réflexes photomoteurs, cornéens et le GCS-M \leq 2 sont 90 %, 96 % et 99 % pour prédire une évolution vers un CPC 3-5 à six mois [13]. Dans une méta-analyse récente portant sur 566 patients, l'absence des réflexes photomoteurs 72 heures après AC et HT a une très forte valeur pronostique, proche de 100 %, pour prédire un pronostic défavorable, avec toutefois une sensibilité de 22 % [14]. Ces données nous mènent à conclure que la récupération de la réponse motrice sous HT peut être retardée, et potentiellement fortement influencée par les agents sédatifs reçus jusqu'à 72 heures après AC [12], alors que le réflexe photomoteur reste un outil clinique dont la valeur pronostique est très robuste.

La présence de myoclonies précoces (<24 heures) et l'absence bilatérale de réflexes photomoteurs à 48-72 heures sont donc des facteurs prédictifs cliniques robustes de mauvais pronostic [14].

Électrophysiologie

Électroencéphalogramme

Les études impliquant ce type de monitoring s'intéressent à la continuité de l'enregistrement et aux changements

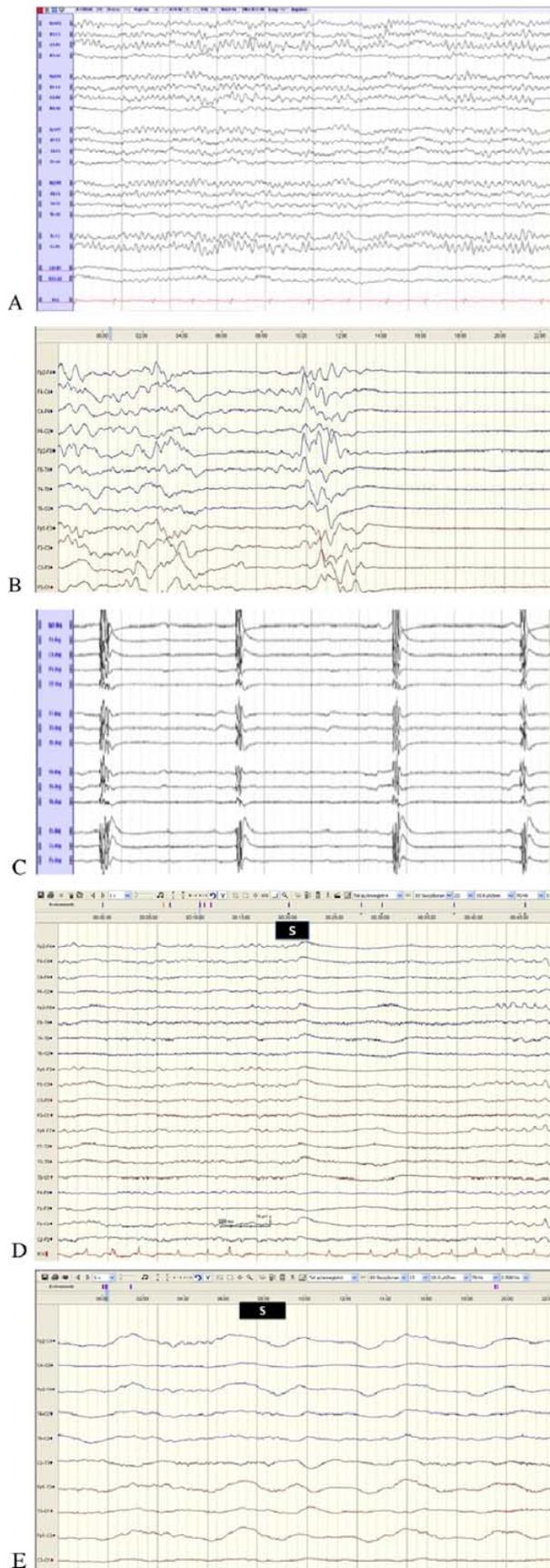


Fig. 1 Exemples d'enregistrements électroencéphalographiques obtenus chez des patients à 24-48 heures après arrêt cardiaque, après hypothermie thérapeutique. A : tracé continu, indicatif d'un bon pronostic ; B : tracé discontinu, marqueur de mauvais pronostic ; C : tracé en *burst-suppression*, indicatif de mauvais pronostic ; D : tracé réactif après stimulation, indicatif de bon pronostic ; E : tracé non réactif après stimulation, signe très robuste de mauvais pronostic (S : stimulation auditive en claquant des mains)

dynamiques dans leurs analyses. Dans notre cohorte de 61 patients traités par HT après AC [15], une solide corrélation est mise en évidence entre les altérations électriques de l'EEG précoce et l'énolase neuronale spécifique (NSE), biomarqueur sérique bien établi de la sévérité de la lésion cérébrale post-anoxique [16]. Durant les 48 heures suivant l'AC, le pic de NSE est plus élevé chez les patients avec un EEG non réactif (après stimulation auditive, visuelle, douloureuse) et chez ceux présentant une activité électrique discontinue (*burst-suppression*). Dans ce même travail, la présence d'une activité électrique discontinue possède une spécificité de 93 % pour prédire un mauvais pronostic (CPC 3-5) à trois mois. Déjà en phase précoce, pendant l'HT, la présence d'un tracé non réactif ou la présence d'une activité épileptiforme sont prédictives de mauvais pronostic à trois mois. Les résultats de Rundgren et al. [17] vont dans le même sens. Dans leur étude qui a inclus 95 patients, la présence d'un enregistrement EEG continu est un prédicteur de bon pronostic. Les patients qui ont présenté un enregistrement discontinu type *burst-suppression* sous HT ou après normothermie, évoluent vers un état de coma prolongé et décès. Concernant la présence de crises épileptiques, elles constituent un facteur indépendant de mauvais pronostic indépendamment du traitement par HT ou non [18]. Les crises épileptiques précoces pendant l'HT sont presque toujours associées à un mauvais pronostic. En revanche, si les crises surviennent après la phase d'HT, immédiatement après le réchauffement, un traitement vaut la peine et peut conduire à une bonne récupération neurologique, particulièrement chez les patients ayant un EEG réactif et des réflexes du tronc présents [18] ou qui présentent les taux les plus bas de NSE [19]. Ces différents résultats montrent que des altérations précoces de l'EEG sont le reflet de lésions neuronales irréversibles.

L'absence de réactivité du background EEG à 48 heures après AC est donc fortement prédictive de mauvais pronostic, avec un taux de faux-positifs < 5 %. De plus, la présence d'un tracé EEG continu et réactif a une bonne valeur prédictive (80-85 %) de réveil avec bonne récupération neurologique (Fig. 1).

Potentiels évoqués somatosensoriels (PES)

Un PES est réalisé en stimulant les deux nerfs médians. La réponse physiologique est l'enregistrement d'une réponse

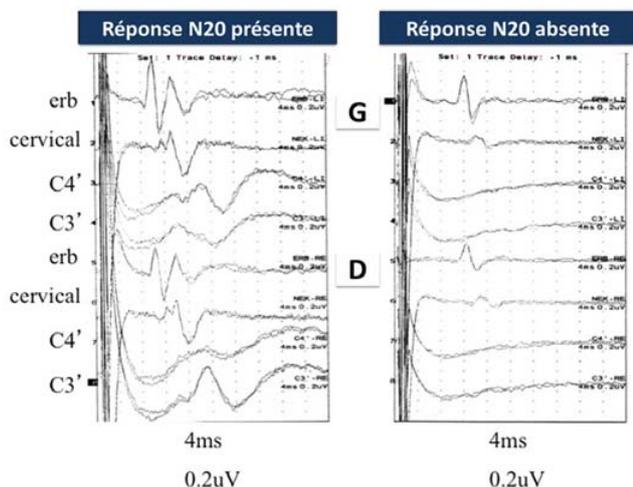


Fig. 2 Enregistrement des réponses corticales aux potentiels évoqués somatosensoriels (G = côté gauche, D = côté droit)

corticale : le pic N20 [11,20] (Fig. 2). L'étude multicentrique de Zandbergen et al. montre que l'absence bilatérale du pic N20 dans les 24 à 72 heures après AC a une spécificité de 97-100 % pour prédire un mauvais pronostic à un mois [21]. Rossetti et al. trouvent une spécificité de 100 % chez les AC ayant bénéficié d'HT, après normothermie et arrêt de la sédation [11]. Dans l'étude pilote de Bouwes et al., la réalisation des PES sous HT ou après réchauffement garde la même spécificité de 100 % pour prédire un mauvais pronostic à un mois [20]. Dans une revue systématique récente, Kamps et al. confirment la forte valeur prédictive des PES pour le mauvais pronostic [14].

Les PES, effectués à 48-72 heures après AC, représentent ainsi un puissant moyen pour prédire un mauvais pronostic après AC quelles que soient les conditions thermiques. L'absence bilatérale de PES (réponse N20) est presque à 100 % prédictive d'un mauvais pronostic. Les PES ne semblent pas influencés par l'HT. Contrairement à l'EEG, la présence de PES n'a pas une bonne valeur prédictive (<60 %).

Potentiels évoqués auditifs (PEA)

Les PEA sont un élément supplémentaire d'évaluation de la réponse corticale [22]. Le recours aux PEA comme élément prédictif de pronostic après AC vient enrichir notre approche multimodale dans cette évaluation. Dans les deux groupes (30 patients en normothermie et 30 en HT) de la série de Tiainen et al., les PEA ne montrent pas une corrélation avec le pronostic des patients [23]. Sous hypothermie, les délais de réponse des PEA sont prolongés, ce qui pose la question du moment de la réalisation de cet examen [23]. La présence d'une réponse P50 à cinq jours de l'AC est prédictive d'un bon pronostic à deux semaines [24]. Le travail le plus récent, conduit dans notre unité sur 30 patients en coma post-

anoxique après AC, montre qu'une détérioration de la discrimination auditive est observée chez tous les non-survivants. Cette étude montre que l'amélioration de discrimination des sons dans la phase précoce de coma est prédictive d'un réveil et d'une survie à trois mois avec une valeur prédictive positive de 100 % [22].

Ces résultats, encore préliminaires, suggèrent donc un avenir prometteur pour les PEA, particulièrement dans l'évaluation du pronostic neurologique chez des patients avec coma prolongé après AC, et ce dans le but d'améliorer la prédiction du bon pronostic.

Biomarqueurs

NSE

La NSE est un dimère de 39 000 de chaque unité qui a une demi-vie de 30 heures [25]. C'est un marqueur de mort neuronale [16]. Il est le biomarqueur le plus étudié dans le coma après AC. La revue systématique de Zandbergen et al. montre un seuil de NSE >33 µg/L qui est corrélé à un CPC 4-5 à trois mois après AC non traité par HT [26]. Ce résultat est retrouvé par le même auteur dans une large étude multicentrique, quel que soit le moment du dosage sérique de la NSE au décours des trois jours suivant un AC sans HT avec une spécificité variant entre 97 % et 100 % [21]. Zingler et al. montrent que durant les sept premiers jours suivant un AC sans HT, la meilleure valeur prédictive d'un pronostic défavorable (CPC 4-5) est une concentration de NSE ≥ 43 µg/L à H₄₈ avec une spécificité de 100 % et une sensibilité à 90,9 % [27]. Dans un travail plus récent, la valeur seuil de la NSE à H₇₂ (après admission) pour prédire un pronostic défavorable après AC avec une spécificité de 100 % dans le groupe hypothermie est de 78,9 µg/L vs 26,9 µg/L dans le groupe normothermie [28]. La série de Cronberg et al. objective une corrélation entre l'augmentation de la concentration sérique de la NSE après AC et HT avec l'absence du pic N20 des PES des deux côtés avec un seuil >27 µg/L. Les concentrations de NSE sont aussi corrélées avec la sévérité des lésions à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et à l'examen anatomopathologique post-mortem [19]. Le moment du dosage a aussi son importance puisqu'en conditions d'HT, il a été démontré que les NSE sériques étaient plus bas [29]. Enfin, une cinétique à la baisse de la NSE durant les 72 heures suivant un AC sous HT est prédictive d'un bon pronostic (CPC 1-2) à six mois [29]. Le seuil retenu par les recommandations de 2006 (NSE >33 µg/L) [5] est donc clairement à revoir devant les résultats les plus récents comme ceux de Steffen et al [28]. Dans notre série de 61 patients, cinq survivants (dont trois avec CPC 1-2) ont une concentration de NSE >33 µg/L [15].

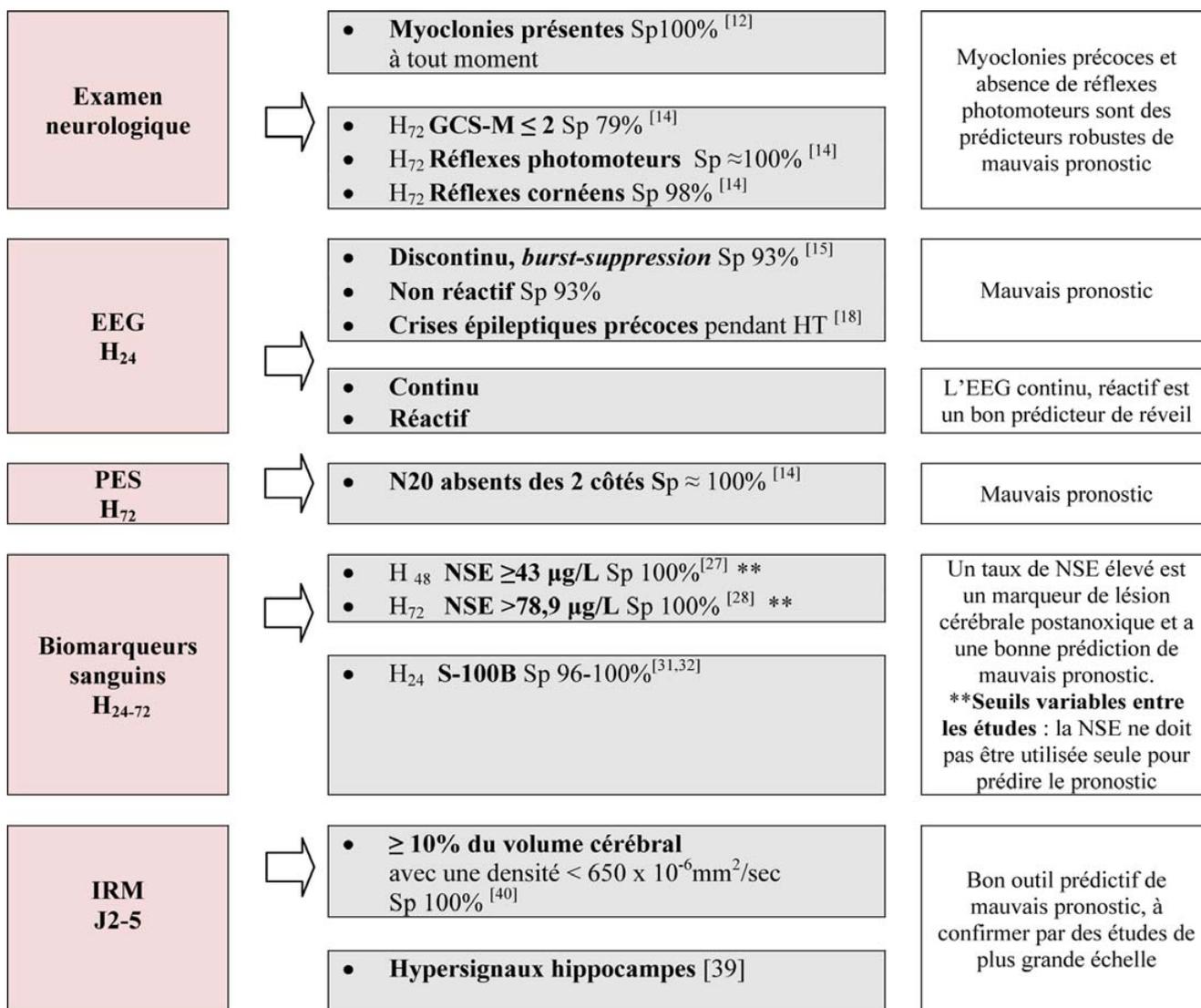


Fig. 3 Algorithme multimodal pour approcher la prédiction du pronostic du coma après arrêt cardiaque et hypothermie thérapeutique (HT). EEG : électroencéphalogramme ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; PES : potentiels évoqués somatosensoriels ; Sp : spécificité

S-100β

La S-100β est une protéine gliale et un marqueur précoce de lésion cérébrale post-anoxique [30]. Au cours des trois jours suivant un AC sans HT, la concentration de S-100β sérique est plus élevée chez les patients avec un score CPC 4-5 vs les patients avec un CPC entre 1 et 3. Dans cette série, le seuil est de 0,5 µg/l avec une spécificité de 100 % et une sensibilité de 75 % à H₇₂ [27]. Après AC et HT, un seuil de 0,51 µg/l avec une spécificité de 96 % et une sensibilité de 62 % à H₂₄ [31]. L'étude de Mörtberg et al. montre que la S-100β à H₂₄ après AC et HT est prédictive d'un mauvais pronostic à six mois (CPC 3-5) avec une spécificité de 100 % et une sensibilité de 87 % [32].

Autres biomarqueurs

Les dosages de facteur neurotrophique issu du cerveau (BDNF), ou de la protéine acide fibrillaire gliale (GFAP) n'ont pas de valeur prédictive pronostique après AC [32]. L'élévation précoce de la procalcitonine est corrélée à la mortalité à trois mois et à six mois [33,34] après AC traité par HT. Enfin, une corrélation a été démontrée entre l'augmentation du taux plasmatique au cours des 36 heures suivant un AC avec HT des neurofilaments chaîne-lourde (composants du cytosquelette axonal) et un score CPC > 2 [35].

En résumé, la concentration de NSE à 48-72 heures après AC est un marqueur solide de pronostic, mais les seuils sont variables selon les études [19,26-28]. La valeur de NSE, ou

de toute autre marqueur sanguin, ne doit pas être utilisée isolément pour prédire le pronostic du coma post-AC.

Imagerie

Tomodensitométrie cérébrale (TDM)

Sur une large cohorte de 151 patients en coma après AC, le ratio de densité en TDM du putamen et du bras postérieur de la capsule interne est prédictif d'un mauvais pronostic. La combinaison de la densité du cerveau entier et du GCS à 72 heures améliore la spécificité (100 %) et la sensibilité (72 %) pour prédire une évolution défavorable à six mois [36].

L'imagerie par résonnance magnétique (IRM)

Côté technique, l'IRM de diffusion de l'encéphale a montré sa supériorité par rapport à l'IRM conventionnelle pour prédire le pronostic du coma post-anoxique [37]. Les anomalies retrouvées en diffusion présentent une sensibilité de 98 %, mais ont une faible spécificité (46 %) pour prédire l'évolution neurologique [38]. Avec des analyses locales par contre, il a été démontré que les lésions bilatérales de l'hippocampe (hypersignaux en diffusion et en séquence FLAIR : *fluid-attenuated inversion recovery*) étaient corrélées à un mauvais pronostic : dans ce travail portant sur 80 patients, la spécificité pour prédire un mauvais pronostic était de 100 % [39]. Wijman et al. montrent l'intérêt de l'IRM de diffusion pendant la première semaine après AC et HT pour prédire un mauvais pronostic et montrent qu'un seuil de 10 % du volume total du cerveau avec un coefficient de diffusion apparent $< 650 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sec}$, est prédictif d'une évolution défavorable, avec une spécificité de 100 % et une sensibilité de 81 % [40]. La réalisation de cet examen a idéalement lieu entre deux et cinq jours après l'AC, le temps de pic des lésions [40,41].

L'IRM cérébrale de diffusion est donc un examen qui donne un bon aperçu de l'étendue des lésions cérébrales hypoxiques-ischémiques et constitue un bon outil prédictif de mauvais pronostic. Des études à plus grande échelle sont toutefois nécessaires pour mieux préciser la place de l'IRM comme outil pronostique précoce.

Conclusion

Depuis l'introduction de l'HT comme standard thérapeutique suite à un coma après AC, l'approche pronostique chez ces patients a changé. Sur la base d'études récentes effectuées dans plusieurs centres indépendants, un algorithme multimodal est actuellement proposé, qui doit inclure l'examen neurologique, l'examen neurophysiologique (EEG et PES) ainsi

que les biomarqueurs sanguins (NSE notamment) (Fig. 3). Cette nouvelle approche multimodale permet la prédiction précoce (dans les premières 72 heures après AC) du pronostic neurologique avec la plus grande précision.

Conflit d'intérêt : N. Ben-Hamouda et M. Oddo déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al (2002) Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 346:557–63
- Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group (2002) Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 346:549–56
- International Liaison Committee On Resuscitation (2005) International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. Part 4: Advanced life support. *Resuscitation* 67:213–47
- Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, et al (2003) Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the International liaison committee on resuscitation. *Circulation* 108:118–21
- Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, et al (2006) Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 67:203–10
- Tortorici MA, Kochanek PM, Poloyac SM (2007) Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: A focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. *Crit Care Med* 35:2196–204
- Venkatesan A, Frucht S (2006) Movement disorders after resuscitation from cardiac arrest. *Neurol Clin* 24:123–32
- Levy DE, Bates D, Caronna JJ, et al (1981) Prognosis in nontraumatic coma. *Ann Intern Med* 94:293–301
- Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S, et al (1994) Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. BRCT I Study Group. *Lancet* 343:1055–9
- Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, et al (1991) Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. A statement for health professionals from a task force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council. *Circulation* 84:960–75
- Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G, Kaplan PW (2010) Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. *Ann Neurol* 67:301–7
- Samaniego EA, Mlynash M, Caulfield AF, et al (2011) Sedation confounds outcome prediction in cardiac arrest survivors treated with hypothermia. *Neurocrit Care* 15:113–9
- Bouwes A, Binnekade JM, Kuiper MA, et al (2012) Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: a prospective cohort study. *Ann Neurol* 71:206–12.
- Kamps MJ, Horn J, Oddo M, et al (2013) Prognostication of neurologic outcome in cardiac arrest patients after mild therapeutic hypothermia: a meta-analysis of the current literature. *Intensive Care Med* 39:1671–82

15. Rossetti AO, Carrera E, Oddo M (2012) Early EEG correlates of neuronal injury after brain anoxia. *Neurology* 78:796–802
16. Petito CK, Feldmann E, Pulsinelli WA, Plum F (1987) Delayed hippocampal damage in humans following cardiorespiratory arrest. *Neurology* 37:1281–6
17. Rundgren M, Westhall E, Cronberg T, et al (2012) Continuous amplitude-integrated electroencephalogram predicts outcome in hypothermia-treated cardiac arrest patients. *Crit Care Med* 38:1838–44
18. Rossetti AO, Logroscino G, Liaudet L, et al (2007) *Status epilepticus*: an independent outcome predictor after cerebral anoxia. *Neurology* 69:255–60
19. Cronberg T, Rundgren M, Westhall E, et al (2011) Neuron-specific enolase correlates with other prognostic markers after cardiac arrest. *Neurology* 77:623–30
20. Bouwes A, Binnekade JM, Zandstra DF, et al (2009) Somatosensory evoked potentials during mild hypothermia after cardiopulmonary resuscitation. *Neurology* 73:1457–61
21. Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JH, et al (2006) PROPAC Study Group. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology* 66:62–8
22. Tzovara A, Rossetti AO, Spierer L, et al (2013) Progression of auditory discrimination based on neural decoding predicts awakening from coma. *Brain* 136:81–9
23. Tiainen M, Kovala TT, Takkunen OS, Roine RO (2005) Somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Crit Care Med* 33:1736–40
24. Takai N, Oda S, Sadahiro T, et al (2011) Auditory evoked potential P50 as a predictor of neurologic outcome in resuscitated cardiac arrest patients. *J Clin Neurophysiol* 28:302–7
25. Schmechel D, Marangos PJ, Zis AP, et al (1978) Brain endolases as specific markers of neuronal and glial cells. *Science* 199:313–5
26. Zandbergen EG, de Haan RJ, Hijdra A (2001) Systematic review of prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma with biochemical markers of brain damage. *Intensive Care Med* 27:1661–7
27. Zingler VC, Krumm B, Bertsch T, et al (2003) Early prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation: a multimodal approach combining neurobiochemical and electrophysiological investigations may provide high prognostic certainty in patients after cardiac arrest. *Eur Neurol* 49:79–84
28. Steffen IG, Hasper D, Ploner CJ, et al (2010) Mild therapeutic hypothermia alters neuron specific enolase as an outcome predictor after resuscitation: 97 prospective hypothermia patients compared to 133 historical non-hypothermia patients. *Crit Care* 14:R69
29. Tiainen M, Roine RO, Pettilä V, Takkunen O (2003) Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke* 34:2881–6
30. Böttiger BW, Möbes S, Glätzer R, et al (2001) Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* 103:2694–8
31. Rundgren M, Karlsson T, Nielsen N, et al (2009) Neuron specific enolase and S-100B as predictors of outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. *Resuscitation* 80:784–9
32. Mörtberg E, Zetterberg H, Nordmark J, et al (2011) S-100B is superior to NSE, BDNF and GFAP in predicting outcome of resuscitation from cardiac arrest with hypothermia treatment. *Resuscitation* 82:26–31
33. Engel H, Ben Hamouda N, Portmann K, et al (2013) Serum procalcitonin as a marker of post-cardiac arrest syndrome and long-term neurological recovery, but not of early-onset infections, in comatose post-anoxic patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 84:776–81
34. Annborn M, Dankiewicz J, Erlinge D, et al (2013) Procalcitonin after cardiac arrest - an indicator of severity of illness, ischemia-reperfusion injury and outcome. *Resuscitation* 84:782–7
35. Rundgren M, Friberg H, Cronberg T, et al (2012) Serial soluble neurofilament heavy chain in plasma as a marker of brain injury after cardiac arrest. *Crit Care* 16:R45
36. Wu O, Batista LM, Lima FO, et al (2011) Predicting clinical outcome in comatose cardiac arrest patients using early noncontrast computed tomography. *Stroke* 42:985–92
37. Els T, Kassubek J, Kubalek R, Klisch J (2004) Diffusion-weighted MRI during early global cerebral hypoxia: a predictor for clinical outcome? *Acta Neurol Scand* 110:361–7
38. Greer D, Scripko P, Bartscher J (2011) Serial MRI changes in comatose cardiac arrest patients. *Neurocrit Care* 14:61–7
39. Greer DM, Scripko PD, Wu O, et al (2013) Hippocampal magnetic resonance imaging abnormalities in cardiac arrest are associated with poor outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 22:899–905
40. Wijman CA, Mlynash M, Caulfield AF, et al (2009) Prognostic value of brain diffusion-weighted imaging after cardiac arrest. *Ann Neurol* 65:394–402
41. Mlynash M, Campbell DM, Leproust EM, et al (2010) Temporal and spatial profile of brain diffusionweighted MRI after cardiac arrest. *Stroke* 41:1665–72