

Aus der Klinik für Anästhesiologie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Etablierung einer kontinuierlichen EEG-Überwachung bei  
analgosedierten und komatösen intensivmedizinischen Patienten  
auf der anästhesiologischen Intensivstation der  
Universitätsmedizin Mainz

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Judyta Elzbieta Müller, geb. Luczak  
aus Myslowitz

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Kristin Engelhard

2. Gutachter: PD Dr. med. Tobias Braun

Tag der Promotion: 26. April 2023

# Inhaltsverzeichnis

<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>III Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Literaturdiskussion .....</b>	<b>4</b>
2.1 Anatomie und Physiologie der Großhirnrinde.....	4
2.1.1 Allgemeine Funktion der Großhirnrinde.....	9
2.2 Epilepsie.....	10
2.2.1 Klinische Begrifflichkeiten .....	10
2.2.2 Epidemiologie .....	12
2.2.3 Pathophysiologie .....	13
2.2.4 Ätiologie epileptischer Anfälle.....	14
2.2.5 Klassifikation nach ‚Internationaler Liga gegen Epilepsie‘ .....	17
2.2.5.1 Anfallsformen – Semiologie .....	19
2.2.5.2 Nichtkonvulsiver Anfall, nichtkonvulsiver Status epilepticus.....	19
2.2.6 Komplikationen, Mortalität und Prognose.....	22
2.3 Elektroenzephalogramm (EEG).....	23
2.3.1 Historische Entwicklung.....	23
2.3.2 Physiologische Grundlagen .....	24
2.3.2.1 Exzitatorische und inhibitorische Potenziale.....	24
2.3.2.2 Aktionspotenzial.....	25
2.3.2.3 Kortikales Feldpotenzial und die Bedeutung des Dipols.....	26
2.3.2.4 Polarität der EEG-Wellen.....	28
2.3.3 Modulation der Hirnrindenaktivität durch subkortikale Hirnareale .....	30
2.3.4 Ableitung.....	31
2.3.5 Montage nach dem 10-20-System.....	32
2.3.6 EEG-Frequenzbänder.....	33
2.3.7 Epilepsietypische Potenziale und häufige EEG-Muster bei Erwachsenen auf der Intensivstation .....	34
2.4 Überwachung auf der Intensivstation .....	38
2.4.1 Basismonitoring und erweitertes Neuromonitoring.....	39
2.4.2 Auf einer Intensivstation auftretende Artefakte.....	40
2.4.3 Kontinuierliches EEG auf der Intensivstation .....	42
2.4.4 Quantitatives EEG und automatisierte Anfallserkennung .....	44
<b>3. Material und Methodik.....</b>	<b>46</b>
3.1 Ethik .....	46
3.2 Patienten .....	46
3.2.1 Intensivmedizinische Behandlung der Patienten.....	48

3.3 Kontinuierliches EEG-Monitoring auf einer Intensivstation.....	51
3.3.1 Vereinfachte Montage nach dem internationalen 10-20-System .....	52
3.3.2 EEG-Montage .....	54
3.4 Auswertung der EEG-Ableitungen .....	59
3.5 Statistik.....	60
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>61</b>
4.1 Patienten .....	61
4.1.1 Intensivmedizinische Behandlung der Patienten.....	61
4.2 Auswertung der EEG-Ableitungen .....	62
4.2.1 Manuelle Auswertung der EEG-Ableitungen .....	62
4.2.2 Automatisierte Anfallserkennung .....	65
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>66</b>
5.1 Patienten .....	66
5.2 Auswertung der EEG-Ableitungen .....	66
5.2.1 Manuelle Auswertung der EEG-Ableitungen .....	66
5.2.2 Automatisierte Anfallserkennung .....	70
5.3 Limitationen.....	72
<b>6. Zusammenfassung.....</b>	<b>75</b>
<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>78</b>
<b>8. Anhang .....</b>	<b>90</b>
8.1 Danksagung.....	90
8.2 Tabellarischer Lebenslauf.....	92

## I Abkürzungsverzeichnis

ACNS	<i>American Clinical Neurophysiological Society</i>
ASA	akut symptomatischer epileptischer Anfall
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
cEEG	kontinuierliches Elektroenzephalogramm
DGKN	Deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie
EEG	Elektroenzephalogramm/Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiogramm
EPSP	exzitatorisches postsynaptisches Potenzial
ERC	<i>European Resuscitation Council</i>
ESICM	Europäische Vereinigung für Intensivmedizin
ILAE	Internationale Liga gegen Epilepsie
IPSP	inhibitorisches postsynaptisches Potenzial
CSE	konvulsiver Status epilepticus
NCS	nichtkonvulsiver epileptischer Anfall
NCSE	nichtkonvulsiver Status epilepticus
qEEG	quantitatives Elektroenzephalogramm
RASS	Richmond-Agitation-Sedation-Skala
SRSE	superrefraktärer generalisierter Status epilepticus
SUDEP	<i>sudden unexpected death in epilepsy</i> (plötzlicher unerwarteter Tod bei Epilepsie)
ZNS	Zentrales Nervensystem

## II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Unterteilung des Kortex in Schichten und Kolumnen. Mod. n. (17) .....	7
Abbildung 2: Großhirn, Einteilung in Lappen und Rindenareale nach Brodmann. Mod. n. (17).....	8
Abbildung 3: ‚Offener‘ neuronaler Dipol als Feldpotenzial-Generator. Mod. n. (7) .....	27
Abbildung 4: EEG-relevante räumliche Ausrichtung neuronaler Dipole. Mod. n. (7) .....	28
Abbildung 5: Fluktuierende Dipol-Polarität einer Pyramidenzelle. Mod. n. (7).....	29
Abbildung 6: EEG-Standard-Ableitung nach dem 10-20-System. Mod. n. (92).....	33
Abbildung 7: Epilepsietypische Potenziale im EEG. Mod. n. (14).....	35
Abbildung 8: Leihgerät der Firma Nihon Kohden, Neurofax (EEG-1100-System).....	52
Abbildung 9: Vereinfachte Elektrodenmontage nach dem 10-20-System. Mod. n. (92).....	53
Abbildung 10: Peeling und Klebeleitpaste für die EEG-Montage.....	55
Abbildung 11: Silver-Cup-Elektroden mit EEG-Elektrodenkabel.....	56
Abbildung 12: Schematische Darstellung eines digitalen EEG-Gerätes.....	58
Abbildung 13: Zusammenhang zwischen der vorherrschenden Hintergrund -Aktivität im EEG und der Mortalitäts-/Deliriuminzidenz. Mod. n. (114).....	65

### III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Operationale 2017er-ILAE-Klassifikation der Anfallsformen. Mod. n. (55).....	18
Tabelle 2: Klassifikation des nichtkonvulsiven Status epilepticus. Mod. n. (72) .....	21
Tabelle 3: Definition epilepsietypischer Potenziale. Mod. n. (95).....	35
Tabelle 4: Standardisierte Intensiv-EEG-Nomenklatur. Mod. n. (96).....	37
Tabelle 5: Richmond-Agitation-Sedation-Skala. Mod. n. (2) .....	50
Tabelle 6: Physiologische Daten und Ergebnisparameter .....	62
Tabelle 7: Laufzeiten der abgeleiteten EEG.....	63
Tabelle 8: Vorherrschende Hintergrundaktivität im EEG: .....	63

Hinweis: In der vorliegenden Arbeit wird aus Gründen der einfacheren Lesbarkeit bei Personenbenennungen wie z.B. Patient, Arzt, Experte etc. jeweils nur die männliche Form verwendet. Sie bezieht sich dennoch auf Personen beiderlei Geschlechts.

## 1. Einleitung

Kritisch Kranke und intensivmedizinische Patienten weisen oft eine direkte oder indirekte Beeinträchtigung der Gehirnfunktion auf. Insbesondere durch die meist notwendige Analgosedierung der Patienten lassen sich neu auftretende Störungen der Gehirnfunktion klinisch nur eingeschränkt überwachen. Treten aber Störungen des Gehirns auf, ist eine zeitnahe Einleitung einer adäquaten Behandlung erforderlich, da es sonst zu Schädigungen des Gehirns mit relevanten Folgen für den Patienten kommen kann. Eine Möglichkeit, die Gehirnfunktionen zu überwachen, ist die Ableitung eines Elektroenzephalogramms (EEG). Da diese vorrangig in der Neurologie etablierte Technik auf der anästhesiologischen Intensivstation noch nicht durchgeführt wird, ist es Ziel dieser Arbeit, eine EEG-Ableitung für einen relevanten Zeitraum von 24 Stunden oder mehr zu etablieren und besondere Veränderungen in dieser nichtneurologischen Patientenpopulation herauszuarbeiten.

Wache Patienten lassen sich regelmäßig klinisch-neurologisch untersuchen. Weiterhin fallen diesen Patienten auch Veränderungen selbst auf und sie können sich entsprechend melden. So lassen sich neu auftretende Störungen der Gehirnfunktion gut erkennen. Kritisch kranke Intensivpatienten sind häufig infolge analgosedierender Medikamente oder durch primäre oder sekundäre Hirnschäden in ihrem Bewusstsein beeinträchtigt, wodurch eine rein klinische Beurteilung mit der Tiefe der Sedierung zunehmend erschwert wird.

Die ‚Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.‘ (AWMF) hat zur Optimierung der Analgesie, der Sedierung und des Delir-Managements 2015 eine überarbeitete S3-Leitlinie herausgegeben (1). Grund war die Tatsache, dass mittlerweile ausreichend gut belegt ist, dass eine unreflektierte, nicht begründete und tiefe Sedierung dem Patienten kurz- sowie langfristig schadet und die Mortalität, die Beatmungsdauer wie auch die Intensivstation- und Krankenhausverweildauer erhöht (1). Typische unerwünschte Wirkungen sind neben der Beeinträchtigung der Herz-/Kreislauf- wie auch der Atemfunktion die Entstehung von Delir und Entzugserscheinungen beim Absetzen der Analgosedierung. Zu den langfristigen Folgen einer intensivmedizinischen Behandlung, wozu auch die Analgosedierung zählt, gehören vor allem Muskelschwäche, kognitive Schäden und psychische Erkrankungen; diese Folgen werden unter dem Begriff ‚*post-intensive care*

*syndrome*‘ zusammengefasst. Als allgemeines Ziel wird in der Leitlinie empfohlen, sofern es in der Behandlung möglich ist, dass der Patient wach, aufmerksam und in der Behandlung mitwirkungsfähig ist. Als validiertes Messinstrument bzw. Monitoringverfahren zur Evaluation der Sedierungstiefe gilt die ‚Richmond-Agitation-Sedation-Skala‘ (RASS), wo ein Zielwert von 0 bis -1 angestrebt werden soll (2). Dies entspricht einem wachen, ruhigen Patienten oder einem auf Ansprache leicht erweckbaren Patienten, der mindestens zehn Sekunden Augenkontakt halten kann. Dieses Ziel ist gut und regelmäßig klinisch zu validieren. In den Fällen mit begründeter Indikation für eine tiefere Sedierung kann diese klinisch nicht so einfach erfasst werden, da ein Patient, der nicht reagiert, auch über das erforderliche Maß hinaus sedierende Medikamente erhalten kann, was dann die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer ‚*post-intensiv care syndrom*‘ erhöht. Da eine zu tiefe Sedierung klinisch nicht erfasst werden kann, sollten die Patienten mit einem apparativen Verfahren überwacht werden. Hier bietet sich das EEG an, da es die elektrische Aktivität des Gehirns darstellen kann und diese mit dem Grad der Sedierung korreliert. Aus diesem Grund wird in der Leitlinie die Überwachung der Analgosedierung, v. a. bei tiefer sedierten Patienten, mittels EEG empfohlen (1).

Das EEG ermöglicht in der Intensivmedizin nicht nur die Überwachung der Sedierungstiefe, auch Störungen der Gehirnfunktionen können dadurch detektiert werden. Hier ist das Auftreten von epileptischen Anfällen bzw. epileptiformen Erregungen zu nennen. Bei kritisch kranken, bewusstlosen Patienten treten epileptische Anfälle häufig nichtkonvulsiv auf, d. h. ohne motorische Entäußerungen. Diese sind somit klinisch nicht zu erkennen, haben aber die gleichen schädigenden Effekte auf Neuronen und Gliazellen wie motorisch sichtbare epileptische Anfälle. Studien belegen, dass die Inzidenz des nichtkonvulsiven Status epilepticus (NCSE), als extreme Variante nichtkonvulsiver epileptischer Anfälle, wahrscheinlich unterschätzt wird, da die Klinik zumeist unspezifisch ausfällt und eine Diagnosestellung oftmals zu spät oder überhaupt nicht erfolgt. In den wenigen vorliegenden epidemiologischen Studien wird das Neuauftreten zusammenfassend auf 9/100 000 Einwohner geschätzt (3). Hierbei kann von einer erheblichen Dunkelziffer ausgegangen werden. Um bei den Patienten solche nichtkonvulsiven Anfälle (NCS) oder auch einen NCSE zu erkennen, ist eine möglichst langfristige

Aufzeichnung des EEG empfohlen, da dies die diagnostische Treffsicherheit erhöht (4).

Da die Prognose durch nichtkonvulsive Anfälle wesentlich verschlechtert wird und u. a. Auswirkungen auf die Mortalität, das neurologische Outcome, die Hospitalisierungsdauer wie auch auf die damit zusammenhängenden Krankenhauskosten bestehen, wird von der ‚Sektion Neurointensivmedizin der Europäischen Vereinigung für Intensivmedizin‘ (ESICM) und vom ‚European Resuscitation Council‘ (ERC) bei bewusstlosen Patienten ein zerebrales Monitoring gleichfalls empfohlen (4,5). Eine Langzeit-EEG-Ableitung gibt neben der Sedierungstiefe und dem Auftreten epileptischer Anfälle relevante Informationen über die vorherrschende Hintergrundaktivität und kann zusätzlich Hinweise auf Veränderungen der Hirnfunktion und -strukturen geben (6,7).

Die technischen Voraussetzungen für EEG-Ableitungen, insbesondere für Langzeitableitungen auf der Intensivstation, sind jedoch umfangreich. Auch die Interpretation der abgeleiteten EEG-Kurven erfordert Erfahrung und eine gute Ausbildung (8). Außerdem sind kontinuierliche Messungen zusätzlich störanfällig, wodurch vor allem durch Artefakte eine Auswertung deutlich umfangreicher ausfällt als die eines herkömmlichen Elektrokardiogramms (EKG) (8,9).

Wie zuvor ausgeführt, gibt es gute Empfehlungen und Indikationen zur Ableitung von Langzeit-EEGs bei Patienten auf der Intensivstation. Aus diesem Grund erfolgte auf der anästhesiologischen Intensivstation der Universitätsmedizin Mainz zur Evaluation einer Anschaffung und des gezielten Einsatzes von Langzeit-EEG-Monitoring eine zeitlich befristete Teststellung. Die wissenschaftliche Begleitung erfolgte im Rahmen der hier vorgestellten Arbeit. Neben der prinzipiellen Umsetzbarkeit sollten die erhobenen EEG-Befunde bei einem nichtneurologischen Patientenkollektiv beschrieben und ausgewertet werden.

## 2. Literaturdiskussion

Das Gehirn als komplexes Organ macht zwar nur 2 % des Körpergewichts aus, was durchschnittlich ca. 1,5 kg entspricht, es benötigt aber 15 % des Herzzeitvolumens, verbraucht 20 % des gesamten Körpersauerstoffes und verwertet 25 % der gesamten Körperglukose (10). Dies unterstreicht die hohe Relevanz der Integrität der Funktion des Gehirns, aber auch die Abhängigkeit von einer suffizienten Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen. Im Folgenden wird zum Verständnis und Einstieg in das Thema ‚kontinuierliche Elektroenzephalographie-Überwachung (cEEG) bei intensivmedizinischen Patienten‘ auf die Anatomie und Physiologie insbesondere der Großhirnrinde eingegangen.

### 2.1 Anatomie und Physiologie der Großhirnrinde

Das zentrale Nervensystem (ZNS) setzt sich aus dem Gehirn und dem Rückenmark zusammen und lässt sich anhand von Makro- und Mikroskopie, Phylogenetik sowie Funktion näher beschreiben (11).

Das vom knöchernen Schädel umgebene Gehirn wird in zwei miteinander verbundene Hemisphären unterteilt und besteht aus mehreren Abschnitten. Zu diesen gehören das Vorderhirn (Prosencephalon), das sich aus Zwischen- (Diencephalon) und Endhirn (Telencephalon) zusammensetzt, das Mittelhirn (Mesencephalon) und das Rautenhirn (Rhombencephalon), das aus Kleinhirn (Cerebellum), Brücke (Pons) und dem verlängerten Mark (Medulla oblongata) besteht. Pons und Cerebellum bilden das Metencephalon (11).

Der mit einem oberflächlichen EEG abbildbare Bereich ist die Rinde des Großhirns mit ihrer elektrischen Aktivität.

Generell werden zwei Zelltypen im Gehirn unterschieden: zum einen die eigentlichen Nervenzellen (Neurone) und zum anderen die umgebenden Gliazellen, die nochmals in verschiedene Zelltypen mit unterschiedlicher Struktur, Biochemie und Funktion gegliedert werden. Je nach Quelle werden bis zu zehnmal mehr Gliazellen als Neurone angegeben. Neuere Schätzungen zeigen sogar in etwa gleich viele Gliazellen wie Neurone (12).

Neurone sind untereinander im Sinne eines komplexen zellulären Netzwerks verbunden und dienen der Reizaufnahme, -verarbeitung und -weiterleitung. Die schätzungsweise durchschnittlich 86 Milliarden (12) im ZNS befindlichen Nervenzellen

stehen über ihre Zellfortsätze und die bis zu 100 Billionen elektrochemischen Kopplungen (Synapsen) miteinander in Verbindung. Neurone werden je nach Anzahl der Fortsätze (unipolar, pseudounipolar, bipolar und multipolar) in unterschiedliche Zelltypen unterteilt und setzen sich aus Zellkörper, einem Axon und einem oder mehreren Dendriten zusammen. Betrachtet man beispielhaft eine der größeren multipolaren Nervenzellen, eine sogenannte Pyramidenzellen, so hat diese geschätzte 10 000 synaptische Verbindungen, empfängt die meisten Afferenzen der Großhirnrinde und spielt somit für die EEG-Entstehung eine wesentliche Rolle (3,11,13).

Die unterschiedlichen Gliazellen haben zahlreiche Funktionen, insbesondere eine isolierende Wirkung, um eine gerichtete Ausbreitung der Ströme zu ermöglichen, eine Pufferfunktion, indem sie in den Synapsen abgegebene Neurotransmitter aufnehmen, die Abwehr von Krankheitserregern wie auch die Aufgabe der Ernährung als auch der Isolation benachbarter Neurone (3,11,13).

Makroskopisch lässt sich das Großhirn in weiße und graue Substanz unterteilen. Zusätzlich ist durch die charakteristische Oberflächenbeschaffenheit mit den zahlreichen Windungen (Gyri) und Furchen (Sulci) nochmals eine Unterteilung in verschiedene Lappen (Lobi) möglich.

Die graue Substanz beinhaltet die durchschnittlich geschätzten 86 Milliarden (12) Nervenzellkörper und setzt sich aus dem ca. 2 bis 5 mm dicken Kortex und den in die weiße Substanz eingebetteten Kerngebieten, zu denen die Basalganglien gehören, zusammen. Im Gegensatz dazu beinhaltet das aus weißer Substanz bestehende Großhirnmark vorwiegend die myelinisierten Axone der Nervenzellkörper. Zu den subkortikalen Basalganglien gehören das Striatum (aus Nucleus caudatus und Putamen zusammengesetzt) sowie der Globus pallidus. Beide Kerngebiete sind Bestandteil des Großhirns. Funktionell werden außerdem, die außerhalb des Großhirns lokalisierten Kerngebiete Substantia nigra und Nucleus subthalamicus zu den Basalganglien gerechnet. Die Basalganglien bilden als vernetztes Regelwerk einen wesentlichen Bestandteil des komplexen motorischen Systems und kontrollieren unter Einfluss der Großhirnrinde und des Thalamus (siehe Abschnitt 2.3.3) v. a. Ausmaß und Muster von Bewegungen (11,14).

Das Großhirn nimmt insgesamt ein geringes Volume ein, hat aber durch seine oberflächenbildenden Lobi und Gyri eine maximale Oberfläche von ca. 0,2 Quadratmeter und umfasst ca. 80 % der Gesamthirnmasse (15). Durch seine charakteristische Oberfläche lässt sich die Großhirnrinde anhand ihrer Fissuren genauer unterteilen, siehe Abbildung 2. So erfolgt durch die Fissura longitudinalis cerebri eine Trennung in zwei Hemisphären, die weiter in jeweils vier Lobi unterteilt werden können. Medial verbindet der Balken beide Großhirnhälften miteinander. Eine weitere Unterteilung der bilateralen Lobi erfolgt durch die großen Sulci. So trennt der Sulcus centralis „den Frontallappen (Lobus frontalis) vom Scheitellappen (Lobus parietalis) und der Sulcus lateralis (Sylvii) den Lobus frontalis vom Schläfenlappen (Lobus temporalis)“ (14). Zuletzt separiert der Sulcus parietooccipitalis den Lobus temporalis vom Hinterhauptlappen (Lobus occipitalis) (14). Die Inselrinde (Lobus insularis) wird lateral durch Frontal-, Parietal- und Temporallappen verdeckt, bildet aber ebenfalls zusammen mit dem medial liegenden Gyrus cinguli die Großhirnoberfläche (15).

Phylogenetisch wird die Großhirnrinde in Allo- und Neokortex geteilt und unterscheidet sich mikroskopisch vor allem in ihrer Zellschichtung (16). Je nach Lokalisation finden sich in dieser Schichtung unterschiedliche Zellen mit unterschiedlichen Funktionen (14).

Histologisch ist der Neokortex in sechs parallel zur Oberfläche angeordnete Schichten gegliedert, die sich in Bezug auf Zelltypen (Pyramiden-, Stern- und Körnerzellen) und Faserausrichtungen sowie Faseranteile unterscheiden. Er umfasst ca. 90 % der Großhirnrinde, wogegen der ältere Anteil mit Bulbus und Tractus olfactorius wie auch Arealen der Hirnbasis und des Hippocampus nur drei bis vier Schichten aufweist (16). So bilden v.a. die großen, glutamatergen, EEG-prägenden Pyramidenzellen mit mehr als 80 % den Hauptanteil aller Kortexzellen und sind in Schicht III bzw. V zu finden. Ihre Axone ziehen als einzige efferente Fasern durch Schicht VI, ipsilateral als Assoziationsfasern oder kontralateral als Kommissuren-Fasern zu benachbarten Kortexarealen; nur ein geringer Anteil zieht über Projektionsfasern in die subkortikale Peripherie. GABAerge Sternzellen, als hemmende Interneurone, sind mit ca. 20 % des Kortexanteils vertreten. Inhibitorische und exzitatorische spezifische thalamokortikale

Afferenzen ziehen vorwiegend in Schicht III und IV, unspezifische thalamokortikale Afferenzen dagegen in Schicht I (17).

Zusätzlich gibt es eine senkrechte Unterteilung des Kortex in Kolumnen, die alle sechs Schichten beinhalten. Ihr Durchmesser beträgt 0,05 bis 0,3 mm bei einer Tiefe von 1,3 bis 4,5 mm, siehe Abbildung 1 (17).

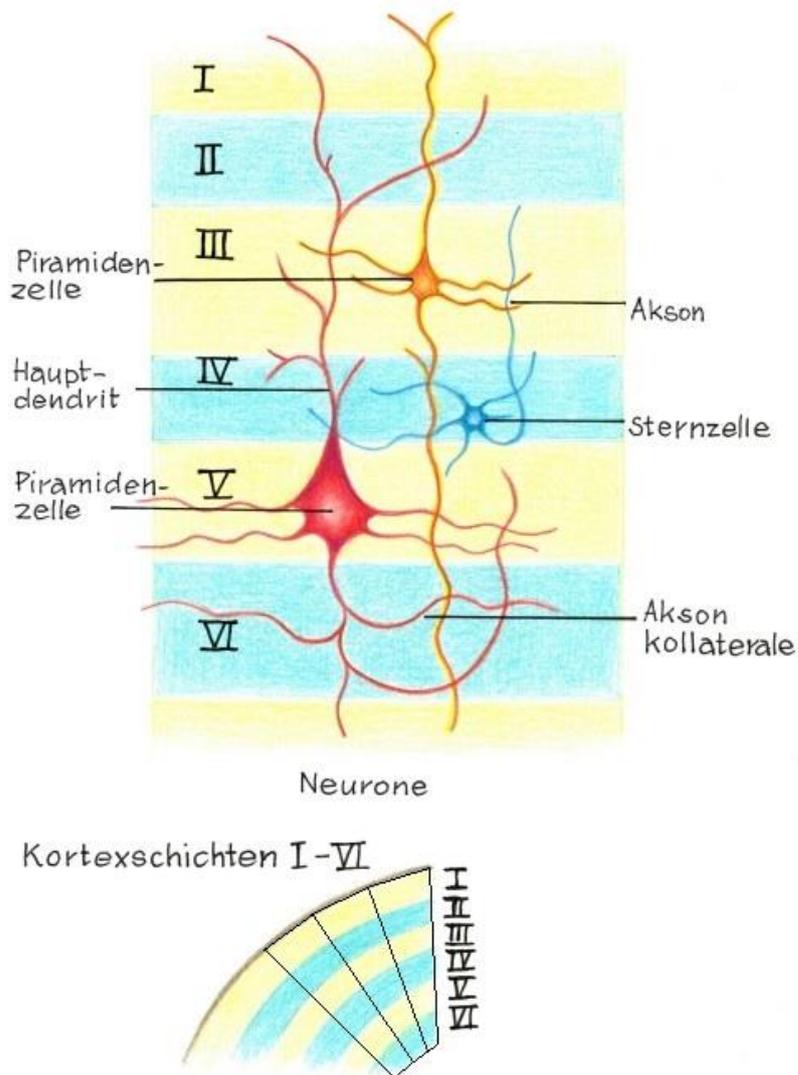


Abbildung 1: Unterteilung des Kortex in Schichten und Kolumnen. Mod. n. (17)

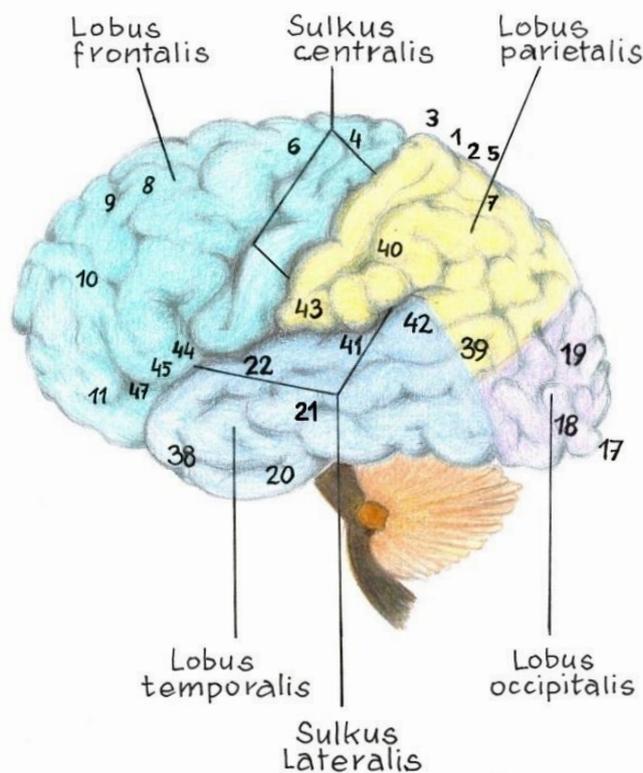
Oben im Bild ist der Neokortex mit seinen sechs parallel zur Oberfläche angeordneten Schichten dargestellt. In Schicht III und V sind überwiegend Pyramidenzellen zu finden. Jede Schicht unterscheidet sich je nach Zelltypen und Faserung: „I – Molekularschicht (Lamina molecularis), II – äußere Körnerschicht (Lamina granularis externa), III – äußere Pyramidenschicht (Lamina pyramidalis externa), IV – innere Körnerschicht (Lamina granularis interna), V – innere Pyramidenschicht (Lamina pyramidalis interna), VI – multiforme Schicht (Lamina multiformis)“ (17)

Unten im Bild ist erneut die Kortexschichtung zu sehen und zusätzlich die senkrechte Unterteilung in Kolumnen (17).

Die komplexe Anatomie der Großhirnrinde mit ihrer charakteristischen Oberfläche ist insbesondere durch ihre vielfältigen Aufgaben begründet und lässt sich an Hand ihre Phylogenese, Verschaltung und Zytoarchitektur unterscheiden.

Eine weitere histologische Einteilung der Großhirnrinde ist die Einteilung von zusätzlich 52 verschiedenen Rindenarealen nach Brodmann. Diese Rindenareale wurden erstmals durch den deutschen Neuroanatomen Korbinian Brodmann beschrieben und auch nach ihm benannt. Dieser wies topografische Unterschiede in Zytoarchitektur und Schichtung der Großhirnrinde nach und definierte so die verschiedenen Areale (15).

Den Arealen lassen sich zum Teil spezielle Funktion zuordnen, z. B. das sensorische Sprach- oder Wernicke-Zentrum dem Areal 22 oder das motorische Broca-Zentrum für die Sprachproduktion den Arealen 44 und 45, siehe Abbildung 2.



Brodman-Felder

Abbildung 2: Großhirn, Einteilung in Loben und Rindenareale nach Brodmann. Mod. n. (17)

Laterale Ansicht auf das Großhirn mit farblicher bzw. numerischer Einteilung in Lappen und Brodmann-Areale. Auflistung der Rindenareale: 1-3: primärer somatosensorischer Kortex; 4: primärer motorischer Kortex; 5: posteriorer parietaler Kortex; 6: prämotorischer Kortex und supplementärmotorischer Kortex; 7: posteriorer parietaler Kortex; 8: frontales Augenfeld (Blickzentrum); 10, 11: Assoziationskortex; 17: primäre Sehrinde (Area striata); 18, 19: sekundäre und tertiäre Sehrinde (Area parastriata); 22: Wernicke-Zentrum (sensorisches Sprachzentrum); 28, 34: entorhinaler Kortex; 41: primäre Hörrinde; 42: sekundäre Hörrinde; 44, 45: Broca-Zentrum (motorisches Sprachzentrum) (17)

### **2.1.1 Allgemeine Funktion der Großhirnrinde**

Den unterschiedlichen Regionen des Neokortex können verschiedene, teils spezifische Funktionen zugeordnet werden. So lässt sich bei regionalen Ausfällen oder Beeinträchtigungen unterschiedlicher Ätiologie die spezifische Symptomatik erklären, was Rückschlüsse auf die jeweils beteiligte Region erlaubt.

Die relevantesten Funktionen beinhalten – neben der komplexen Verarbeitung der über die Sinnesorgane registrierten Sinneswahrnehmungen – zusammengefasst das persönliche Bewusstsein, emotionales Empfinden, höhere intellektuelle Fähigkeiten, Sprache, Kommunikation, Bewegungsplanung und -durchführung sowie das Gedächtnis (16).

So beinhaltet beispielhaft der Lobus frontalis – neben dem medial gelegenen Riechareal – als übergeordnete Funktion im Gyrus precentralis die Somatomotorik, im Gyrus frontalis inferior einseitig das motorische Sprachzentrum und höhere kognitive Prozesse wie auch die Persönlichkeit in seinen basalen Windungen.

Der Lobus parietalis mit seinem Gyrus postcentralis ist v. a. für die Somatosensorik verantwortlich, der Lobus temporalis mit den Gyri temporales transversi (Heschl) für das Hören und der Lobus occipitalis mit dem primären visuellen Kortex für das Sehen. Der mediale Rindenanteil mit dem Lobus insularis beinhaltet die gustatorische Wahrnehmung. Der Lobus limbicus erstreckt sich median und umhüllt bogenförmig den Balken und das Diencephalon. Er ist mitverantwortlich für die Entstehung und Verarbeitung von Emotionen, für Triebverhalten und steuert außerdem die Ausschüttung von Endorphinen. Weitere Funktionen beinhalten die Lern- und Gedächtnisfunktion sowie Motivation und Aufmerksamkeit (11,15).

Diese und zahlreiche andere komplexe, hier nicht detailliert aufgeführte Funktionen der Großhirnrinde sind maßgeblich für Denk- und Handlungsprozesse verantwortlich. Nachdem die Großhirnrinde anatomisch und in ihrer Funktion dargestellt wurde, wird

im Folgenden das Krankheitsbild der Epilepsie beschrieben und auf die Fehlfunktion der elektrochemischen Physiologie eingegangen.

## **2.2 Epilepsie**

### **2.2.1 Klinische Begrifflichkeiten**

Definitionsgemäß unterscheidet man einen akut symptomatischen epileptischen Anfall (ASA), der isoliert auftritt und meist an ein auslösendes und behandelbares Ereignis gekoppelt ist, von einer Epilepsie, die eine chronische Erkrankung darstellt. Hält ein epileptischer Anfall, gleichgültig ob ein ASA oder im Rahmen einer Epilepsie, über fünf Minuten hinweg an, wird von einem ‚Status epilepticus‘ gesprochen.

Im Folgenden werden die einzelnen Begrifflichkeiten (epileptischer Anfall, Epilepsie, epileptisches Syndrom und Status epilepticus) allgemein erläutert.

- **Epileptischer Anfall:**

Bei einem epileptischen Anfall kommt es zu einer Übererregbarkeit mit synchroner Aktivität von Neuronen des ZNS. Dabei handelt es sich in der Regel um einen isolierten, transienten, in der Regel meist selbstlimitierenden Anfall, der oftmals nicht länger als zwei Minuten anhält. Klinisch werden motorische, sensible und vegetative Symptome differenziert, die jeweils von der Lokalisation abhängig sind (18).

Unterschieden werden ASA (provoziert, früher: Gelegenheitsanfall), Reflexanfälle und nichtprovozierte Anfälle (19).

Häufige, äußere, temporäre Trigger, die einen symptomatischen Anfall auslösen können, sind Intoxikationen, Hyperthermien v. a. im Kleinkindesalter, Hypoxie, metabolische oder inflammatorische Störungen, aber auch cerebrale Ischämien und Hämorrhagien in einem Symptomzeitfenster von einer Woche. Wird dieses Zeitfenster überschritten, dann spricht man von einer strukturellen Epilepsie (20).

Schlafentzug als Trigger wird gesondert betrachtet, da dieser auch im Rahmen einer manifesten Epilepsie als Auslöser zu wiederholten Anfällen führen kann (20).

Reflexanfälle, die z. B. durch Photostimulation ausgelöst werden können, stehen in engem zeitlichem Zusammenhang mit einem somatosensorischen Reiz (19).

- **Epilepsie:**

Die Epilepsie bezeichnet rezidivierende epileptische Anfälle gleicher Ätiologie aufgrund einer Prädisposition mit resultierender erhöhter Anfallsbereitschaft ohne besondere äußere Trigger.

Definitionsgemäß muss zumindest ein Kriterium der folgenden Bedingungen erfüllt sein:

1. Mindestens zwei oder mehr nichtprovozierte Anfälle bzw. Reflexanfälle mit einem zeitlichen Abstand von mehr als 24 Stunden.
2. Wenn das Zehn-Jahre-Risiko für einen weiteren Anfall dem Rezidivrisiko von zwei nichtprovozierten Anfällen entspricht ( $\geq 60\%$ ), dann genügt nur ein nichtprovozierter Anfall oder Reflexanfall.
3. Zusätzliche oder isolierte Diagnose eines Epilepsie-Syndroms (19).

- **Epileptisches Syndrom:**

Beim epileptischen Syndrom handelt es sich um rezidivierende epileptische Anfälle mit bestimmtem Erscheinungsbild, epidemiologischer Zuordnung und typischem Befund im EEG oder in der Bildgebung. Diese Anfälle stellen eine Unterform der Epilepsie dar, können Komorbiditäten beinhalten und werden in strukturelle, genetisch bedingte oder idiopathische epileptische Syndrome unterteilt (19).

Zu ihnen gehören beispielsweise die juvenile Absence-Epilepsien, Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (früher ‚Aufwach-Grand-mal-Epilepsie‘ genannt) oder das West-Syndrom (21)

- **Status epilepticus:**

Für gewöhnlich sind epileptische Anfälle häufig innerhalb kurzer Zeit vorbei und selbstlimitierend. Wenn ein Anfall über eine bestimmte Zeitspanne persistiert oder wenn kurz aufeinanderfolgende epileptische Anfälle ohne zwischenzeitliche vollständige Remission und Wiedererlangung des Bewusstseins zu beobachten sind, dann liegt ein Status epilepticus (SE) vor. Es werden für alle Arten von epileptischen Anfällen verschiedene Kriterien unterschieden:

Im Rahmen von andauernden tonisch-klonischen Anfällen liegt der Grenzbereich bei fünf Minuten. Länger anhaltende Anfälle definieren einen SE (22,23).

Für initial fokale Anfälle, unabhängig von einer Bewusstseinsstörung, oder für Absencen, liegt die zeitliche Begrenzung bei zehn Minuten oder länger (23,24).

Generell zählt der SE wegen seiner potenziellen neuronalen Schädigung zu den lebensbedrohlichen, neurologischen Notfällen. Die Mortalität wird je nach Quelle zwischen 3 und 39 % angegeben und ist zusätzlich von Ätiologie, Lebensalter, Komorbidität, Anfallsschwere und -dauer abhängig (25,26). „Bei Erwachsenen mit einem konvulsiven SE (CSE) liegt sie durchschnittlich bei 15,9 %.“ (27)

Aufgrund fortschreitender Erkenntnisse hat die ‚Internationale Liga gegen Epilepsie‘ (ILAE) im Jahr 2017 unterschiedliche Epilepsieformen und Anfallstypen mit dem Ziel einer einheitlichen, globalen Terminologie neu benannt und unterteilt. Die Klassifikation soll speziell bei der Zuordnung der klinischen Diagnose, aber auch bei der Forschung und der Entwicklung antikonvulsiver Therapieoptionen helfen (19), siehe Abschnitt 2.2.5.

### **2.2.2 Epidemiologie**

Gekennzeichnet durch eine persistierende Empfänglichkeit für neuronale Übererregbarkeit der Hirnrinde, ist die Epilepsie eine häufige, weltweit verbreitete chronische Erkrankung des ZNS und betrifft Menschen in jedem Lebensalter sowie beide Geschlechter (28).

Die Prävalenz in Industrieländern wird in zahlreichen Untersuchungen auf 5–9/1000 geschätzt (29,30). Die Inzidenz liegt bei 40–70/100 000 Einwohnern in einem Jahr (31,32). Dabei werden sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz bei Männern als etwas höher als bei Frauen beschrieben (28).

Die Lebenszeitprävalenz für einen epileptischen Anfall liegt je nach Quelle bei 2 bis 5 % und ist somit nach den neurovaskulären Ursachen die zweithäufigste Gruppe der neurologischen Erkrankungen (28,33,34). Die Wahrscheinlichkeit, irgendwann im Leben an einer Epilepsie zu erkranken, steigt aufgrund des demografischen Wandels mit zunehmendem Lebensalter. Dabei ist die Inzidenz in den ersten fünf Lebensjahren und mit einer starken Zunahme zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr höher, was vor allem durch das zunehmende Auftreten neurodegenerativer Erkrankungen und die Entstehung von Tumoren sowie Schlaganfällen begründet ist (28,33).

Ein Drittel aller Epilepsien zeigt sich als Symptom einer zugrunde liegenden Erkrankung. So gibt es innerhalb dieser Erkrankungen jeweils ein erhöhtes Risiko, eine Epilepsie zu entwickeln; zu diesen gehören z. B. „Hirnvenen-/ Sinusthrombosen (70 %), arteriovenöse Malformation (50 %), zerebraler Lupus erythematodes (40 %), zerebrale Ischämie (20 %), maligne arterielle Hypertonie (15 %), Subarachnoidalblutung (20 %), schweres Schädelhirntrauma, Enzephalitis, Multiple Sklerose, Morbus Alzheimer“ (34). Studien belegen z. B., dass bei einem frühen Beginn der Alzheimer-Demenz epileptische Anfälle bis zu 87-mal häufiger auftreten können und dass es gehäuft zu einem SE kommt (35,36).

Insgesamt ist das Risiko für einen SE bei über 60-Jährigen ca. sechsmal größer (37). In Anbetracht der Anfallsfreiheit ist die Gesamtprognose der Epilepsie für die Mehrheit der Patienten günstig. Es gibt außerdem Studien, die belegen, dass die Prävalenz- und die Remissionsrate unabhängig von der Einkommenshöhe sind (28). Somit hängt die Diagnosestellung nicht v. a. von den diagnostischen, apparativen Möglichkeiten ab, die in ärmeren Ländern weniger zu finden sind.

Zusammengefasst ist die Mortalitätsrate der Epilepsie als gering zu beschreiben, sie ist jedoch stark vom Lebensalter (Kind oder Erwachsener) und von der Ätiologie (idiopathisch, symptomatisch) abhängig (28).

### **2.2.3 Pathophysiologie**

Die Pathophysiologie des epileptischen Anfalls lässt sich grundsätzlich durch eine synchronisierte, repetitive, elektrische Depolarisation von Nervenzellverbänden des zerebralen Kortex erklären. Aus dieser gesteigerten Erregbarkeit äußert sich fokal, auf einzelne Kolumnen begrenzt, oder generalisiert, auf umliegende Kolumnen übergehend, eine zerebrale Funktionsbeeinträchtigung. Der dies auslösende molekulare Primärmechanismus ist bis heute nicht eindeutig geklärt.

Neben multifaktoriellen Mechanismen genetischer Syndrome werden zellmorphologische, strukturelle oder molekulare Abweichungen und weitere zugrunde liegende Prozesse diskutiert, die letztlich zu wiederkehrenden unprovokierten epileptischen Anfällen führen (10,38). Man geht davon aus, dass es, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache, zu einem Ungleichgewicht zwischen inhibitorischen und exzitatorischen Einflüssen kommt. Dabei spielen Rezeptor-Phänomene und ein kritisch gesteigerter Energieumsatz eine entscheidende Rolle. Durch einen gesteigerten ATP-Verbrauch entfällt beispielsweise die Funktion der ATP-abhängigen Na-/K- Pumpe, so dass es extrazellulär zu einer erhöhten Kaliumkonzentration kommt, aus der eine neuronale Übererregbarkeit resultiert (39). Ebenso führt ein ununterbrochener Anfall mit der Zeit zu einer Konformationsänderung von inhibitorischen Typ-A-Gamma-Amino-Buttersäure(GABA-A)-Rezeptoren mit ihrer pentameren Anordnung. Dadurch entsteht eine zunehmende Resistenz gegenüber GABA oder anderen inhibitorischen Agonisten, z. B. Benzodiazepinen. Gleichzeitig kommt es durch eine zunehmende GABA-A-Rezeptor-Endozytose zu einer Rezeptorzahl-Reduktion mit ebenfalls verminderter inhibitorischer Komponente

(40,41). Auf der anderen Seite begünstigt ein verlängerter epileptischer Anfall eine Aktivierung der Proteinkinase-A und -C mit konsekutiver endoplasmatischer Synthesesteigerung von erregenden glutamatergen Rezeptoren (NMDA- und AMPA-Rezeptoren), wodurch am Ende der initiale Anfall zusätzlich unterhalten wird (42,43). Es endet in einem Ansturm an Glutamat mit hohem Ca-Einstrom auf neuronaler Ebene. Da die Pufferfunktion der Gliazellen ausgereizt wird, führt dies letztlich zum exzitatorischen Zelluntergang und zur Induktion einer inflammatorischen Reaktion mit Störung der Blut-Hirn-Schranke. Zytokin-bildende Abwehrzellen können nun eindringen. Anfallende Entzündungsmediatoren, wie Interleukin-1-Beta, Interleukin-2, -6 und Tumornekrose-Faktor-alpha, können zusätzlich die Krampfschwelle senken (44,45). Andere Untersuchungen haben gezeigt, dass durch die gestörte Blut-Hirn-Schranke ein Albuminaustritt ebenfalls die Krampfschwelle negativ beeinflussen kann (46).

Neben umfangreich bekannten Kanalopathien, bei denen es zu einem Ionenungleichgewicht oder zu veränderten Ionenflüssen kommt, was zu einer Veränderung der Ruhemembran und der Aktionspotenziale in den Neuronen führt, sind Imbalancen von Neurotransmittern und Störungen des neuronalen Energiestoffwechsels maßgeblich verantwortlich für die Entstehung epileptischer Anfälle (10).

Dennoch sind aufgrund diverser cerebraler Bewältigungsmechanismen 99,9 % der epileptischen Anfälle selbstlimitierend (47).

#### **2.2.4 Ätiologie epileptischer Anfälle**

Im Allgemeinen sind umfangreiche Epilepsie-auslösende Faktoren bekannt, die bei der Anamneseerhebung, der körperlichen Untersuchung und der weiteren Diagnostik zu beachten sind, da sich je nach Ätiologie die Therapie unterscheidet.

Zu den auslösenden Faktoren gehören beispielsweise Alkohol, Drogen, Fieber und Hypoxie, wogegen Hyperventilation, Photostimulation und übermäßiger Schlafentzug als Provokationsmethoden genutzt werden können (48).

Auch metabolische Faktoren können eine Rolle spielen, z. B. Hypoglykämie, Hypokalzämie, Urämie, hepatische Enzephalopathie oder bestimmte zerebrale Erkrankungen wie auch Traumata: u. a. Tumore, Blutungen, Ischämien und Abszesse (48). Ein gestörter Zellstoffwechsel kann beispielsweise zu einer Herabsetzung der

Krampfschwelle führen, worauf es zu einer Übererregbarkeit von Neuronen der Großhirnrinde kommen kann, gefolgt von einer elektrischen Gruppenentladung von Hirnzellen (48).

Eine strukturelle, systematische Gliederung mit weltweit einheitlicher Terminologie ist dabei hilfreich und richtet sich v. a. nach möglichen Therapieoptionen. Die neue Klassifikation von Epilepsien der ILAE 2017 unterscheidet sechs ätiologische Gruppen:

- strukturell
- genetisch
- infektiös
- metabolisch
- immunvermittelt
- unbekannt

Bei der Zuordnung der Ätiologie können auch Kombinationen auftreten (19).

Strukturelle Ursachen werden zumeist in einer Bildgebung erfasst und zusammen mit dem EEG-Befund sowie dem entsprechenden Erscheinungsbild in einen Zusammenhang gebracht. Dabei werden genetische Ursachen, wie Migrationsstörungen und kortikale Reifungsstörungen mit kortikaler Fehlbildung, von erworbenen Ursachen unterschieden. Zu diesen gehören z. B. Infektionen, Traumata oder Tumore (19).

Genetische Epilepsien resultieren aus genetischen Mutationen und verlaufen klinisch, wo der epileptische Anfall als Hauptsymptom im Vordergrund steht, unterschiedlich. Als Beispiel ist das Syndrom der ‚gutartigen familiären Neugeborenen-Krämpfe‘ zu nennen. Dort liegt ein autosomal-dominanter Erbgang vor, der eine Kaliumkanal-Mutation zumeist in den Genen KCNQ2 oder KCNQ3 bewirkt (49). Gutartige familiäre Neugeborenen-Krämpfe sind gekennzeichnet durch neonatalen Beginn, typischerweise am zweiten oder dritten Lebensstag; sie verschwinden im Alter von sechs Monaten und gehören zu den idiopathischen fokalen Epilepsien. Dennoch sind bis dato die meisten Genmutationen noch unzureichend erforscht (19). Der Ausdruck ‚genetisch‘ ist dabei nicht mit ‚vererbbar‘ gleichzusetzen, da es mittlerweile zunehmend Hinweise für De-novo-Mutationen gibt (50).

Auch gewisse Umwelteinflüsse als mögliche Kofaktoren werden bei der genetischen Ätiologie diskutiert. So gibt es Studien, die bei Epilepsie-Erkrankten Anfälle durch Schlafentzug oder Stress provozieren können (19).

Die weltweit häufigste Ätiologie für Epilepsien sind Infektionen. Zu diesen werden Anfälle, die infolge einer akuten Infektion auftreten, z. B. im Rahmen einer Meningoenzephalitis, im Sinne von ASA nicht gezählt. Epilepsie-auslösende Infektionen sind HIV, zerebrale Malaria, Toxoplasmose, Tuberkulose oder kongenitale Infektionen mit Zika- oder Zytomegalie-Viren und HSV, wo es zu strukturellen Veränderungen als epileptogene Läsion kommt (19).

Zu den metabolischen Ursachen zählen Epilepsien, die sich aus einem gestörten Stoffwechsel ergeben, z. B. bei der Urämie oder beim zerebralen Folsäuremangel. Oftmals besteht eine genetisch determinierte Empfindlichkeit. Eine genetische Komponente bei der Entstehung von metabolisch bedingten Epilepsien wird als häufig vermutet (19).

Eine immun-vermittelte Epilepsie liegt dann vor, wenn eine autoimmunbedingte Beteiligung des ZNS besteht. Durch die in den letzten Jahren verbesserten Nachweismethoden konnten zahlreiche Antikörper isoliert werden, die bei erworbenen Enzephalopathien mit epileptischen Anfällen als ursächlich identifiziert werden. Klassische Beispiele sind die NMDA-Rezeptor- oder die Anti-LGI1-Enzephalitis. Mit Hilfe von immer mehr verfügbaren Antikörperessays wird die Diagnosestellung häufiger, so dass spezifische Therapieansätze angestrebt werden können, die das Ziel einer Immunmodulation verfolgen (51).

Da die Zuordnung einer entsprechenden Ätiologie meist nur durch bestimmte diagnostische Maßnahmen gesichert werden kann, bestehen aufgrund der weltweit unterschiedlichen Gesundheitssysteme mit begrenzten Ressourcen entsprechend limitierte Möglichkeiten. Eine Zuordnung erfolgt dann zumeist als ‚unbekannte Ätiologie‘. Es bleiben dann die semiologische Beschreibung und die damit anzunehmende topografische Lage, z. B. Frontallappen-Epilepsie (19).

Dennoch zeigen Studien, dass je nach Ausmaß der diagnostischen Aufarbeitung und nach soziodemografischen Merkmalen einer betroffenen Bevölkerungsgruppe weltweit die Ätiologie der Epilepsie variiert und bis zu 50 % aller Fälle auch in Ländern mit hohem Einkommen und apparativen diagnostischen Möglichkeiten unbekannt bleiben (28).

Bei der Abklärung von epileptischen Anfällen spielen außerdem Medikamente eine wesentliche Rolle. Neben unzureichenden Wirkspiegeln und Therapie-Adhärenz gibt es anfallsfördernde Medikamente. Zu den häufig Epilepsie-auslösenden Pharmaka zählen beispielsweise Gyrasehemmer, Chlorpromazin, Clozapin, Kortison, Fentanyl, Insulin, Isoniazid, Neuroleptika, Beta-Laktam-Antibiotika und trizyklische Antidepressiva. Zahlreiche dieser Substanzen werden in der Intensivtherapie eingesetzt und erhöhen, neben den metabolischen Veränderungen, die Wahrscheinlichkeit für das Entstehen epileptischer Anfälle. Hinzu kommen Medikamente, die eine starke Enzyminduktion bewirken, z. B. Rifampicin oder Carbamazepin; diese vermindern die Wirkspiegel der antikonvulsiven Medikamente (52).

Abhängig von der jeweiligen Ätiologie können falsch gewählte Antikonvulsiva oder zu hoch dosierte Antikonvulsiva auch selbst Anfälle generieren(53). Carbamazepin-induzierte generalisierte Anfälle sind bisher am besten untersucht. Der pathophysiologische Mechanismus ist wahrscheinlich multifaktoriell durch hohe Serumspiegel, medikamentenassoziierte Enzephalopathien und eine paradoxe pharmakodynamische Wirkung zu erklären (54). Im Gegensatz dazu ist zu beachten, dass ein Entzug von bestimmten Antikonvulsiva, vor allem von Benzodiazepinen und Barbituraten, wiederum zu einem CSE führen kann (3).

Demzufolge ist eine genaue Klassifikation der Anfälle wesentlich und für die Wahl der richtigen (medikamentösen) Therapie von Epilepsien aller Arten unumgänglich. Ebenfalls lässt sich bei der ätiologischen Zuordnung eine allgemein erhöhte individuelle Epileptogenität von epileptischen (häufig durch Trigger ausgelösten) Anfällen unterscheiden.

### **2.2.5 Klassifikation nach ‚Internationaler Liga gegen Epilepsie‘**

Seit ihrer Gründung 1909 zielt die ILAE auf eine international einheitliche Klassifizierung, Terminologie und Einordnung von Epilepsien sowie Epilepsiesyndromen ab, mit der Absicht einer optimalen klinischen wie auch wissenschaftlichen Darstellung. Die Klassifikation beruht auf wissenschaftlicher Evidenz und Expertenfachwissen und schließt internationale Wissenschaftler ein. Aufgrund des stetigen Zuwachses an forschungsmäßigen Erkenntnissen wird die Klassifikation in regelmäßigen Abständen dem aktuellen wissenschaftlichen

Informationsstand angepasst. Die aktuelle Empfehlung geht dahin, dass bereits beim Erstkontakt mit dem Patienten eine ätiologische Zuordnung stattfinden soll, da diese wesentliche Rückschlüsse auf Diagnostik, Krankheitsverlauf, Therapie und Prognose zulässt. Im folgenden Schritt findet die Klassifizierung der Anfallsform anhand von Anfallsmerkmalen statt, siehe Tabelle 1 (19). Dort werden Anfälle mit fokalem, generalisiertem oder unbekanntem Beginn unterschieden (21). Diese Zuordnung umschreibt bereits eine bestimmte Entität und hilft ferner bei der Bestimmung der Diagnose nach Anfallsart oder letztlich bei der Zuordnung eines Epilepsiesyndroms, was hier nicht weiter beschrieben wird. Voraussetzungen für die beiden letztgenannten Schritte sind die initiale Diagnosestellung einer tatsächlichen Epilepsie nach ILAE-Definition und der Ausschluss möglicher Differenzialdiagnosen (19).

Die Diagnose wird vor allem klinisch gestellt und kann, muss aber nicht, mittels EEG gestützt werden. Die Therapie hängt dabei insbesondere von der Ätiologie ab (19).

*Tabelle 1: Operationale 2017er-ILAE-Klassifikation der Anfallsformen. Mod. n. (55)*

<b>Fokaler Beginn</b>	<b>Generalisierter Beginn</b>	<b>Unklarer Beginn</b>
<p><b>Bewusst/nicht bewusst erlebt:</b></p> <p><b>Motorischer Beginn:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Automatismus</li> <li>▪ atonisch</li> <li>▪ klonisch</li> <li>▪ epileptische Spasmen</li> <li>▪ hyperkinetisch</li> <li>▪ myoklonisch</li> <li>▪ tonisch</li> </ul> <p><b>Nichtmotorischer Beginn:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ autonom</li> <li>▪ Innehalten</li> <li>▪ kognitiv</li> <li>▪ emotional</li> <li>▪ sensibel/sensorisch</li> </ul>	<p><b>Motorisch:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ tonisch-klonisch</li> <li>▪ klonisch</li> <li>▪ tonisch</li> <li>▪ myoklonisch</li> <li>▪ myoklonisch-tonisch-klonisch</li> <li>▪ myoklonisch-atonisch</li> <li>▪ atonisch</li> <li>▪ epileptische Spasmen</li> </ul> <p><b>Nichtmotorisch (Absence):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ typisch</li> <li>▪ atypisch</li> <li>▪ myoklonisch</li> <li>▪ Lidmyoklonien</li> </ul>	<p><b>Motorisch:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ tonisch-klonisch</li> <li>▪ epileptische Spasmen</li> </ul> <p><b>Nichtmotorisch:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Innehalten</li> </ul>
fokal zu bilateral tonisch-klonisch		nicht klassifiziert

Ein epileptischer Anfall wird anhand des ersten prädominanten Anzeichens klassifiziert.

Die Einordnung der Bewusstseinslage während der fokalen Anfälle ist optional.

Das Symptom ‚Innehalten‘ wird bei der Klassifikation gesondert betrachtet und trifft nur dann zu, wenn es während des gesamten Anfalls als dominantes Symptom zu beobachten ist.

Wenn unzureichende Informationen vorliegen oder eine Zuordnung nicht möglich ist, wird der Anfall als ‚nicht klassifiziert‘ deklariert (55).

### **2.2.5.1 Anfallsformen – Semiologie**

Der Ablauf bzw. die Semiologie eines epileptischen Anfalls ist bei den meisten Patienten immer wieder gleich und gibt bedeutende Hinweise auf die Lokalisation des epileptogenen Fokus.

Grundsätzlich wird die Anfallsform, die zu Beginn des Anfalls beobachtet wurde, möglicherweise mit einem vorherrschenden Symptom beschrieben. Dabei wird zwischen fokalen und generalisierten Anfällen unterschieden. Fokale Anfälle können bewusst (früher = einfach-partiell) und nicht bewusst (früher = komplex-partiell) erlebt werden sowie zu bilateralen Anfällen übergehen (früher = sekundär generalisiert). Die Bewusstseinsbeeinträchtigung kann zu unterschiedlichen Zeitpunkten auftreten. Zusätzlich kann eine Unterteilung anhand motorischer Merkmale durchgeführt werden, siehe Tabelle 1 (55).

Die Symptomatik hängt dabei von der Lokalisation des epileptischen Fokus ab. Beginnt der Anfall im motorischen Rindenfeld, äußert er sich konvulsiv. Anders zeigt sich ein Anfall außerhalb nichtkonvulsiv (19).

Bei generalisierten Anfällen sind ursprünglich beide Hirnhemisphären betroffen. Der Patient entäußert motorisch am ganzen Körper und verliert dabei das Bewusstsein. Eine Spezialform bildet dabei ein ‚subtle‘ SE, der primär generalisiert startet und dann in einen nichtkonvulsiven Anfall (NCS) übergeht, siehe Abschnitt 2.2.5.2 (19).

Studien zeigen, dass sowohl im Kindesalter wie auch im Erwachsenenalter zumeist fokale Anfälle vorherrschen (56,57).

### **2.2.5.2 Nichtkonvulsiver Anfall, nichtkonvulsiver Status epilepticus**

Intensivpflichtige Patienten haben häufig epileptische Anfälle ohne motorische Endäußerungen. Daher ist die rein klinische Diagnosestellung aufgrund der vielfältigen, unspezifischen Erscheinungsformen häufig schwierig, was zu einer Verschlechterung der allgemeinen Prognose durch eine fehlende Diagnosestellung führen könnte (24).

Epidemiologische Studien zur Inzidenz des nichtkonvulsiven Status epilepticus (NCSE) sind selten. Bis 2017 ergaben fünf publizierte epidemiologische Arbeiten eine Verteilung von 60,2 % für den SE zu 39,8 % für den NCSE in einer Bevölkerungsbasis von  $n = 2\,562\,000$  (26,58–61).

Die Inzidenz für den NCSE wurde auf 9/100 000 Einwohner zusammengefasst, verglichen mit dem SE lag sie bei 15/100 000 Einwohner.

Neuere zusammenfassende Arbeiten aus dem Jahr 2019 geben eine Inzidenz von NCS und NCSE von 8 bis 48 % an, wobei diese Zahlen von Patienten stammen, die auf einer Intensivstation behandelt wurden (62–65).

Der NCS spielt sich im Gegensatz zum Konvulsiven isoliert auf neuronaler Ebene ab, ohne Übertragung auf die primären Motoneurone. Die Gefahr einer neuronalen Schädigung besteht bei beiden Formen. Jedoch entfallen bei den meisten NCS lebensbedrohliche, systemische Sekundärschäden beispielsweise infolge der gesteigerten muskulären Aktivität bei den konvulsiven Anfällen in Form von respiratorischer Erschöpfung, Hypoxie, Rhabdomyolyse, Sympathikus-Aktivierung bis hin zur Myokardschädigung oder Lactatazidose, wodurch eine sofortige Unterbindung zusätzlich begründet ist (66).

Das Auftreten autonomer Ereignisse von Herzrhythmusstörungen bis hin zur Asystolie, Hypo-/Hypertensionen oder Atemstörungen kann eine weitere akute vitale Bedrohung bei allen Anfallsformen darstellen (67,68).

In Anbetracht der unspezifischen Klinik mit einer Reihe möglicher Differenzialdiagnosen ist beim NCS eine Diagnosestellung vergleichsweise schwierig und erfolgt dadurch häufig verspätet oder gar nicht. Typische Differenzialdiagnosen sind Migräne, Schlaganfall, Delir, psychiatrische Erkrankungen bis hin zum unklaren Koma (69,70).

Untersuchungen haben beispielsweise gezeigt, dass im fortgeschrittenen Stadium einer Alzheimer-Demenz ein NCSE in Form einer kognitiven Störung auftreten kann und klinisch kaum von der Grunderkrankung zu unterscheiden ist (71).

Zu den häufigsten Symptomen eines NCSE gehören Bewusstseinsveränderungen mit 82 % (Verwirrung, Koma, Lethargie/Apathie, Gedächtniseinbuße/-verlust) und Sprachstörungen mit 15 %, aber auch Myoklonien, Verhaltensauffälligkeiten, Angst, Agitation, Delir, extrapyramidale Zeichen und Halluzinationen sind zu beobachten (60).

Eine spezielle Erscheinungsform des NCSE bildet der ‚*subtle*‘ SE. Dieser beginnt klinisch initial konvulsiv mit typischem Anfallsmuster im EEG und geht in einen NCSE mit ‚burst-suppression‘-Muster über, wobei mittlerweile bekannt ist, dass bestimmte Zellgruppen in der Substantia nigra und im Nucleus subthalamicus als sogenannte ‚Filterstation‘ die motorischen Bahnen hemmen (47).

*Tabelle 2: Klassifikation des nichtkonvulsiven Status epilepticus. Mod. n. (72)*

Fokal	Generalisiert
<p style="text-align: center;"><b>Bewusst erlebt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aphasisch</li> <li>▪ amaurotisch</li> <li>▪ sensibel</li> <li>▪ vegetativ-autonom</li> <li>▪ experienciell</li> </ul>	
<p style="text-align: center;"><b>Nicht bewusst erlebt (‚psychomotorisch‘)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ komplexe Aura continua</li> <li>▪ (Frontallappenstatus)</li> <li>▪ (Temporallappenstatus)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ typischer Absencenstatus</li> <li>▪ atypischer Absencenstatus</li> <li>▪ De-novo-Absencenstatus (ältere Pat.; Benzodiazepinabusus)</li> <li>▪ minimal myoklonischer Status bei genetisch generalisierter Epilepsie</li> </ul>
<p><b>Status epilepticus im Koma:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ‚<i>subtle</i>‘ Status epilepticus (nach konvulsivem Status)</li> <li>▪ Status epilepticus des Schwerkranken (‚<i>critical illness status</i>‘)</li> <li>▪ postanoxischer ([minimal] myoklonischer) Status epilepticus</li> </ul>	

Die Tabelle enthält die schematische Darstellung der beiden Größen Lokalisation (fokal vs. generalisiert) bzw. Bewusstsein (bewusst vs. nicht bewusst erlebt). „Dieses Schema ist auch vereinbar mit der neuen Klassifikation des NCSE durch die ILAE-Task-Force“ (3), die vier Achsen unterscheidet: 1. Semiologie, 2. Ätiologie, 3. EEG-Korrelat, 4. Patientenalter (3,23).

Somit stellt ein NCS oder gar ein NCSE durch seine unklare Symptomatik eine diagnostische Herausforderung dar, so dass es des Einsatzes eines EEGs bedarf, da sich eine verzögerte Diagnosestellung und Behandlung negativ auf das Patientenergebnis auswirken könnten (24). Es gibt immer noch unzureichende Daten bezüglich der Prognose nach einem NCS. Aufgrund der gleichen

pathophysiologischen Abläufe auf cerebraler Ebene ist eine Verschlechterung des allgemeinen Outcomes denkbar.

### **2.2.6 Komplikationen, Mortalität und Prognose**

Betrachtet man das Outcome nach epileptischen Anfällen, so wird die Mortalitätsrate in verschiedenen Studien als insgesamt gering, aber doch erhöht beschrieben. Sie ist jedoch stark vom Lebensalter (Kind oder Erwachsener) und von der Ätiologie (idiopathisch, symptomatisch) abhängig (73).

Erwachsene Epilepsiepatienten (aller Altersgruppen) weisen eine zwei- bis dreifach erhöhte Mortalität auf (73,74). Bei Kindern besteht mit 7 bis 7,5 eine im Vergleich höhere Mortalitätsrate (73).

Zu den häufigsten Ursachen zählen v. a. zugrunde liegende Erkrankungen wie Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, Pneumonien, aber auch direkt auf Epilepsie oder epileptische Anfälle zurückzuführende Todesfälle, z. B. im Rahmen eines SE tödliche Unfälle oder Suizid (73,75,76).

Als wichtige, aber insgesamt seltene Epilepsie-assoziierte Todesursache gilt der ‚SUDEP‘ (engl. *sudden unexpected death in epilepsy*). Die jährliche Rate wird auf ca. einen Fall bei 1000 Menschen mit Epilepsie, bei unkontrollierten Anfällen noch höher geschätzt (73). Die meisten, aber nicht alle Fälle von SUDEP treten während oder unmittelbar nach einem Anfall auf. Die genaue Ursache ist jedoch nicht geklärt. Zu den Risikofaktoren zählen ein junges Alter, männliches Geschlecht, häufiges Auftreten von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen sowie nächtliche Anfälle und früher Beginn von fokalen Anfällen mit schlechter therapeutischer Ansprache (77,78). Wahrscheinlich spielt dabei das plötzliche und unerwartete Auftreten einer kardiovaskulären und respiratorischen Dysfunktion eine übergeordnete Rolle (77).

Allgemein kann bei Epilepsiepatienten unter bestmöglicher Therapie eine Anfallsfreiheit bis zu 80 % erreicht werden. Im Verlauf bleiben ca. 50 % der Patienten nach Absetzen der antikonvulsiven Therapie weiterhin anfallsfrei (79,80).

Eine überwundene Epilepsie liegt vor, wenn ein Patient die typische Altersgruppe verlässt, die einem altersspezifischen Epilepsie-Syndrom zugeordnet wird, oder wenn der Patient mindestens zehn Jahre anfallsfrei bleibt sowie mindestens fünf Jahre keine antikonvulsive Medikation benötigt (33).

## 2.3 Elektroenzephalogramm (EEG)

Das EEG stellt als einziges diagnostisches Mittel eine zuverlässige Möglichkeit dar, Spannungsschwankungen über dem Großhirn abzuleiten, und bietet somit einen funktionalen Einblick in die neuronale Tätigkeit mit einer hervorragenden räumlichen und zeitlichen Auflösung (7).

Die klassischen Anwendungsbereiche sind vor allem die Epileptologie, allgemeine enzephalopathische Veränderungen, die Schlafmedizin mit Erfassung einer Polysomnographie und der verschiedenen Schlafstadien sowie die Überwachung der Narkosetiefe z. B. durch Bispektralindex (BIS™, Medtronic, MN, USA) in der Anästhesie oder der Intensivmedizin. Letzteres ist eine mittlerweile etablierte und klinisch häufig genutzte Methode, mit der über lediglich zwei Elektroden ein Ein-Kanal-EEG abgeleitet werden kann. Mit Hilfe eines gerätespezifischen Algorithmus wird am Ende ein Index für die Tiefe der Narkose berechnet und als Zahl angegeben (81).

Im folgenden Abschnitt werden für diese Arbeit relevante Themen wie die historische Entwicklung und die physiologischen Grundlagen der Entstehung von EEG-Wellen beschrieben. Darauf aufbauend folgen Ausführungen zur Montage, zur EEG-Ableitung und schließlich zu epilepsietypischen Graphoelementen wie auch häufigen EEG-Mustern bei erwachsenen Patienten auf der Intensivstation.

### 2.3.1 Historische Entwicklung

Die EEG als Untersuchungsmethode, elektrische Schwankungen der Hirnrinde über Elektroden abzuleiten, hat ihren Ursprung bereits im 19. Jahrhundert.

*Richard Caton*, Arzt und Physiologe aus Liverpool, Großbritannien, zeigte erstmals 1875 an Affen und Kaninchen beeinflussbare elektrische Ströme des freigelegten Hirnkortex und führte das Prinzip des damals so benannten Elektrocorticogramms ein (82).

Wenige Jahrzehnte später gelang *Hans Berger*, einem deutschen Psychiater und Neurologen, 1924 die Registrierung von Potenzialschwankungen am Kortex mit einem Seitengalvanometer. 1929 leitete er dann erstmals erfolgreich ein EEG am Menschen ohne Schädeltrepanation ab. Außerdem entdeckte *Berger* das Phänomen des Alpha-Blocks, auch ‚Berger-Effekt‘ genannt. Es beschreibt den Zusammenhang der Aufmerksamkeit mit dem EEG-Muster und das kurzfristige Ablösen der Alpha-Grundaktivität beim Öffnen der Augen, bei Sinnesreizung oder bei Konzentration.

Ebenfalls konnte *Berger* wesentliche physiologische und pathologische Merkmale im EEG voneinander abgrenzen (83).

In den darauffolgenden Jahren wurden die Erkenntnisse *Bergers* nach initialer Skepsis durch verschiedene Experten bestätigt und die EEG-Forschung wurde mit Ausdehnung auf zahlreiche Länder intensiviert. Des Weiteren wurden Mitte der 1930er Jahre geeigneter Verstärkersysteme entworfen, die einen wesentlichen Fortschritt erbrachten. Verschiedene interdisziplinäre Experten trugen zur Beschreibung relevanter Normalwerte und pathologischer Veränderungen im EEG des Menschen bei, was den diagnostischen Wert des EEGs bei organischen wie auch funktionellen ZNS-Störungen unterstrich (84).

*Kornmüller* berichtete 1932 von Krampfstromentladungen. *Gibbs, David und Lennox*, beschrieben 1935 klassische 3/s-SW-Muster und unterschiedliche Epilepsieanfallsmuster im EEG (84).

Im gleichen Jahr entdeckten *Alfred Lee Loomis und Edmund Newton Harvey* mit den klassischen Schlafstadien verbundene EEG-Veränderungen im Schlaf.

1957 wurde auf dem 4. Internationalen EEG-Kongress in London durch *Herbert Jasper*, einen kanadischen Neurowissenschaftler, das ‚*Ten-Twenty-System*‘ zur standardisierten Elektrodenplatzierung eingeführt. Damit wurde eine Grundlage zur weltweiten Vergleichbarkeit von EEG-Ableitungen geschaffen (85).

## **2.3.2 Physiologische Grundlagen**

### **2.3.2.1 Exzitatorische und inhibitorische Potenziale**

Mit dem EEG kann mittels auf der Schädelknochen platzierte Elektroden die Kortex-Aktivität durch Ableitung elektrischer Potentialdifferenzen erfasst werden. Dabei werden vor allem kollektive Potentialschwankungen registriert, die durch sogenannte exzitatorische postsynaptische Potentiale (EPSP) und inhibitorische postsynaptische Potentiale (IPSP) entstehen (17).

Bei einem EPSP wird v. a. Glutamat als Transmitter aus der Präsynapse eines Neurons freigesetzt. Mit der Bindung an den entsprechenden postsynaptischen Rezeptor eines benachbarten Neurons, axosomatisch oder axodentritisch, kommt es zur Öffnung von membranösen Ionenkanälen überwiegend für Natrium. Dies führt zu einem passiven Natriumeinstrom infolge der Konzentrationsdifferenz zwischen

Zellinnerem und -äußerem und letztlich zu einer Depolarisation durch Verringerung des elektrischen Membranpotenzials (10,17).

Dieses Konzentrationsgefälle wird unter stetigem Energieverbrauch (v. a. Natrium-Kalium-Pumpe) immer wieder hergestellt, bis die elektrische Triebkraft (Ladung) für ein jeweiliges Ion der chemischen Triebkraft (Konzentrationsausgleich durch Diffusion) entspricht. Dieser Zustand wird auch Ruhemembranpotenzial genannt und ist vor allem durch das Kalium-Gleichgewichtspotenzial geprägt, siehe Abschnitt 2.3.2.2. Die Membraninnenseite ist dann gegenüber der Außenseite negativ geladen (7). So können stets von Neuem postsynaptische Potenziale generiert werden.

IPSPs werden vorwiegend durch postsynaptische Gamma-Aminobuttersäure(GABA)-Bindungen generiert. Dies bewirkt die Öffnung von Ionenkanälen, was eine Hyperpolarisation nach sich zieht, entweder durch einen verstärkten Kalium-Ausstrom (GABA-B-Rezeptor) oder einen Chlorid-Einstrom (GABA-A-Rezeptor).

Dieser Vorgänge dauern jeweils nur wenige Millisekunden (7).

Inhibitorische und exzitatorische postsynaptische Ströme beeinflussen schließlich zeitgleich das Neuron. Die entstehenden IPSP und EPSP summieren sich und erzeugen ein gesamtes postsynaptisches neuronales Potenzial, das wiederum ein Aktionspotenzial am Axonhügel verursachen kann, siehe Abschnitt 2.3.2.2. Synchronisierte und summierte EPSPs und IPSPs, die rhythmisch in neuronalen Dendriten und im Soma großer Pyramidenzellen im Kortex auftreten, bilden die Grundlage für den normalen Hintergrundrhythmus im abzuleitenden EEG (86,87).

### **2.3.2.2 Aktionspotenzial**

Voraussetzung für die Entstehung eines Aktionspotenzials ist ein immer wieder zurückkehrendes Ruhemembranpotenzial eines Neurons. Dieses liegt bei ca.  $-70$  mV. Nach oben beschriebener neurochemischer Übertragung und Aktivierung einer benachbarten Postsynapse wird das passive Potenzial elektrotonisch entlang der Membran Richtung Axonhügel fortgeleitet. Dabei sind Durchmesser und Dicke der Myelinschicht der Neurone wesentlich für die Fortleitungsgeschwindigkeit. Aufgrund des relativ hohen Innenlängswiderstandes bei unmyelinisierten und v. a. kleinkalibrigen Nervenfasern kommt es zu einem stetigen Spannungsabfall, was einer postsynaptischen Potenzialausdehnung entgegenwirkt (17). Wird nun infolge von zeitlich oder räumlich summierten EPSPs wie auch IPSPs ein Schwellenwert von ca.

-40 mV erreicht, kommt es am Axonhügel durch Öffnung von spannungsabhängigen Natriumkanälen zur Auslösung eines Aktionspotenzials nach dem ‚Alles-oder-nichts-Prinzip‘ mit saltatorischer axonaler Ausbreitung zum nächsten synaptischen Ausläufer (17). Während der neuronalen Depolarisation wird ein Wert von ca. +30 mV erreicht. Je stärker dabei ein Reiz ist, desto häufiger wird ein Aktionspotenzial ausgelöst (88). Daneben hängt die Auslösung eines Aktionspotenzials von der Distanz der synaptischen Verschaltung ab. Je näher diese sich am Soma und somit am Axonhügel befindet, desto eher wird eine Zellaktivierung generiert. IPSPs entstehen meist, im Gegensatz zu EPSPs, nah am Soma und besitzen damit eine höhere Wertigkeit (7). Aktionspotenziale dauern in der Regel zwischen unter einer Millisekunde bis zu wenigen Millisekunden und können eine Frequenz bis über 500 Hz aufweisen (86).

### **2.3.2.3 Kortikales Feldpotenzial und die Bedeutung des Dipols**

In einem durchgehend zusammenhängenden Interzellularraum (5–15 % des Gehirnteils), umgeben von unterschiedlichem Gewebe, kommt es im Rahmen der summierten postsynaptischen Potenziale (siehe unten) zugleich zur Wanderung von positiv und negativ geladenen Ionen, die auf unterschiedliche Widerstände stoßen. Das *ohmsche Gesetz* besagt: Spannung (U) = Widerstand (R) x Stromstärke (I). Dies erklärt die Erzeugung einer elektrischen Spannung, die für den Transport elektrischer Ladung verantwortlich ist (7).

Je feiner und enger diese Zwischenräume sind, desto weiter kann sich das Feldpotenzial räumlich ausdehnen. Hierbei spielen die eng beieinander liegenden Gliazellen eine wesentliche Rolle. Eine neuronale Aktivität führt extrazellulär zu einer erhöhten Kaliumkonzentration, die eine Gliazell-Depolarisation bewirkt. Auf diese Weise sind Gliazellen für die Erzeugung eines Potenzialgefälles und somit eines interzellulären Feldpotenzials mitverantwortlich (89).

Das lokalisierte kortikale Feldpotenzial überträgt sich bei entsprechender Intensität über verschiedene Membranstrukturen durch alle Schichten bis auf die Schädeloberfläche. Diese Membrane mit hohen Widerständen fungieren als kapazitive Kondensatoren und generieren außerhalb des Schädels an der Kopfhaut erneut Potentialdifferenzen, die mit einem EEG registriert werden können (7).

Zusätzlich bildet jedes einzelne Neuron im Rahmen von postsynaptischen Potenzialen entlang seiner äußeren Zellmembran einen elektrischen Dipol (Minus- und Plus-Pol)

aus. Je nachdem, ob es sich an der synaptischen Membran um ein EPSP oder ein IPSP handelt, ist die synaptische Membranaußenseite im Vergleich zum größeren Membranrest negativer bzw. positiver geladen. Diese Art der Polarität nennt sich ‚elektrischer Dipol‘. Der einzelne neuronale Gegenpol wird durch seinen größeren Anteil entlang der Außenmembran zunehmend schwächer und es entstehen asymmetrische Feldpotenziale, siehe Abbildung 3. Wenn dies an mehreren Synapsen zeitgleich geschieht, kommt es durch Ausbildung eines Summendipols zu einem ausreichend großen Feldpotenzial, was sich auf die oberflächlichen, im EEG ableitbaren Potenzialdifferenzen auswirkt, mit einer jeweiligen Beeinflussung der abgeleiteten Amplituden (7).

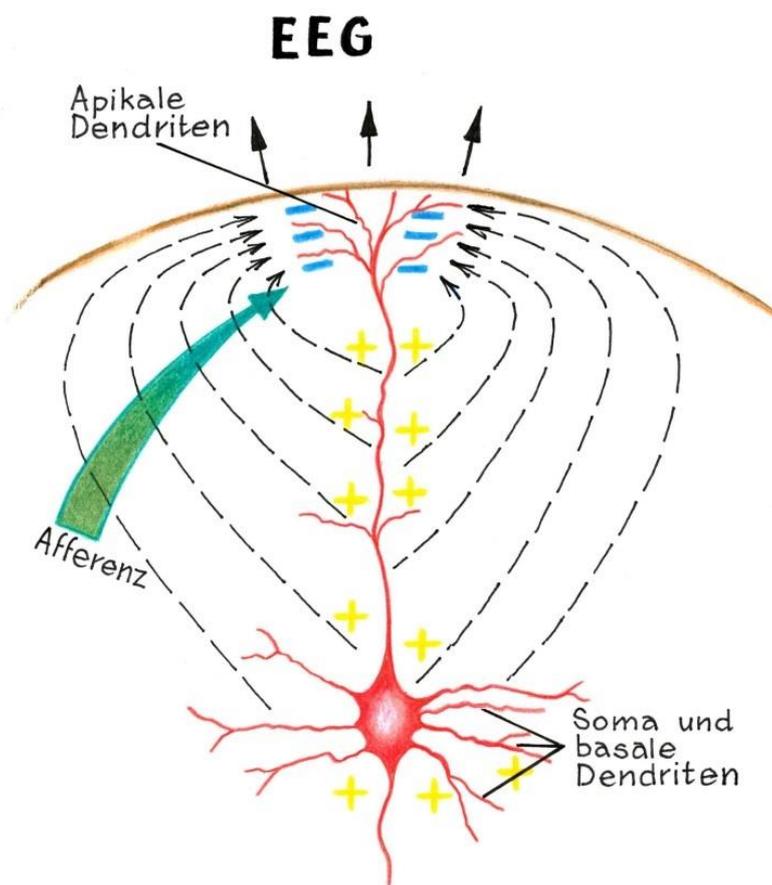


Abbildung 3: ‚Offener‘ neuronaler Dipol als Feldpotenzial-Generator. Mod. n. (7)

Bei der Entstehung von EEG-beeinflussenden elektrischen Dipolen ist die räumliche Ausrichtung der kortikalen Neurone, wie hier schematisch dargestellt, ausschlaggebend. Als Beispiel dient die Auslösung eines EPSP im Bereich der apikalen Dendriten bei einer senkrecht zur Oberfläche angeordneten großen Pyramidenzelle. Es entsteht ein offener, elektrischer Dipol (7).

Dabei werden zur Schädeloberfläche radiale ‚offene‘ und tangentiale ‚geschlossene‘ Feldpotenziale unterschieden. Letztere werden durch ihre gegenseitige Beeinflussung und mangelnde Fernwirkung nur geringfügig im EEG erfasst. Neben der entsprechenden neuronalen räumlichen Anordnung spielt somit auch die Anatomie der Großhirnfurchen eine wesentliche Rolle, siehe Abbildung 4. Denn entgegengesetzte Dipole in der Tiefe von Hirnfurchen können sich nahezu neutralisieren. Das Oberflächen-EEG leitet schließlich maßgeblich die senkrecht zur Oberfläche ausgerichteten Feldpotenziale ab, die aufsummiert ein messbares Signal ermöglichen. Dieses entsteht zu ca. 33 % durch die Aktivität der großen Pyramidenzellen (7).

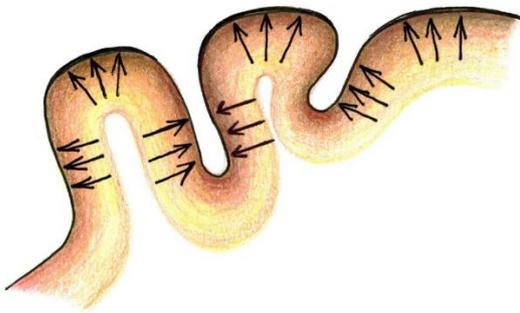


Abbildung 4: EEG-relevante räumliche Ausrichtung neuronaler Dipole. Mod. n. (7)

Die Ableitung kortikaler neuronaler Dipole im EEG ist von der Anatomie der Hirnwindungen und der mikroskopischen neuronalen Anordnung abhängig.

Oben im Bild neutralisieren sich entgegengesetzte Dipole in der Tiefe der Hirnwindungen und werden mit dem EEG kaum registriert.

Solch ein geschlossenes Dipolfeld entsteht ebenfalls durch sich gegenseitig neutralisierende Dipole, schematisch auch z. B. auf Sternzellen (hier nicht dargestellt) oder andere kortikale Schaltneurone übertragbar, die ebenfalls einen geringen Einfluss auf das EEG haben (7).

#### 2.3.2.4 Polarität der EEG-Wellen

Die Ausschlagrichtung im EEG und somit die Polarität der EEG-Wellen ist u. a. von der Dimension und der Ausrichtung des Summendipols abhängig.

Eine negative apikale Polarität an der aktiven Elektrode führt zu einem negativen, im EEG nach oben gerichteten Ausschlag, eine positive apikale Polarität hingegen zu einem positiven, im EEG nach unten gerichteten Ausschlag. In Abbildung 5 sind verschiedene Möglichkeiten einer fluktuierenden Dipol-Polarität einer Pyramidenzelle dargestellt.

Den Hauptanteil bilden apikale dendritische EPSPs, wobei somatische IPSPs eine ähnliche negative Auslenkung nach oben bewirken (7).

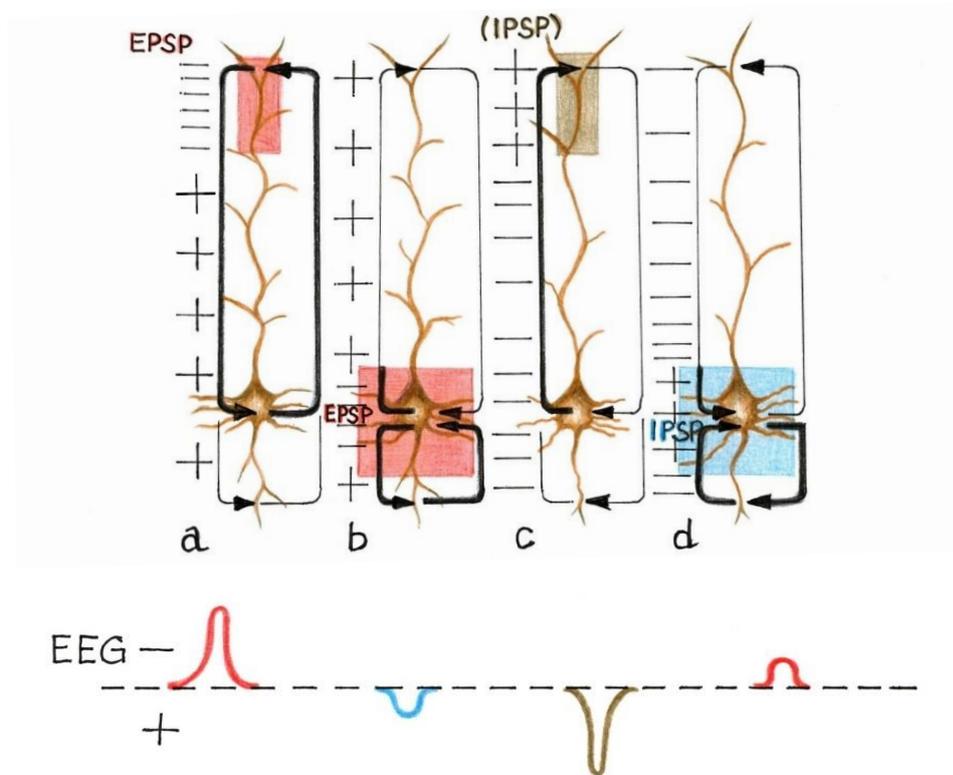


Abbildung 5: Fluktuierende Dipol-Polarität einer Pyramidenzelle. Mod. n. (7)

Schematische Darstellung einer kortikalen großen Pyramidenzelle mit einer von links nach rechts fluktuierenden Änderung ihres elektrischen Dipols. Je nach Art der synaptischen Erregung entstehen unterschiedliche Dipolkonfigurationen mit entsprechendem Ausschlag im EEG.

Links im Bild erneut ein Beispiel, wie in Abbildung 3, eines EPSPs im Bereich von apikalen Dendriten einer großen Pyramidenzelle.

Treten nun in räumlicher Nähe gleichzeitig und gleichgerichtete Erregungen der Neurone auf, so spricht man von Synchronisierung. Folglich spielt das Ausmaß der Synchronisierung der kortikalen Feldpotenziale eine wesentliche Rolle für das ableitbare EEG-Signal. Kommt es zu einer übermäßigen Synchronisierung, entstehen hohe Amplituden.

### **2.3.3 Modulation der Hirnrindenaktivität durch subkortikale Hirnareale**

Der im Zwischenhirn lokalisierte Thalamus wird funktionell mit seinen spezifischen und unspezifischen Kernen in mehrere Kerngebiete unterteilt. Zu den eng mit dem Lemniscus medialis stehenden spezifischen Kernen gehören die ventrolateralen Projektionskerne und die dorsolateralen Assoziationskerne. Ihre Projektionen enden jeweils in der dritten und vierten Kortexschicht (siehe Abschnitt 2.1). Für frontale Projektionen sind die Nuclei medialis und anterior zuständig (16).

Die medianen und intralaminären Kerne sowie die Nuclei reticularis thalami sind Bestandteil des unspezifischen Thalamus. Dieser erhält vorwiegend subkortikale Afferenzen aus der Formatio reticularis und projiziert diese über die intralaminären Kerne zum inneren Pallidum weiter über rostrale Thalamuskern in die für das EEG relevante erste Kortexschicht (16).

Die durch den Hirnstamm ziehende, im Mittelhirn lokalisierte Formatio reticularis wird funktionell in median, medial und lateral gegliedert und ist an der Regulation von Vital- und vegetativen Funktionen beteiligt. Bedeutender Bestandteil ist das Vigilanz bzw. Bewusstsein bestimmende ‚ARAS‘ (= aufsteigendes retikuläres aktivierendes System).

Diese beschriebenen Verschaltungen und Systeme bestimmen die Grundaktivität im EEG. So führt eine Aktivierung zu desynchronisierten, eine Hemmung zu langsamen EEG-Wellen als elektrophysiologischem Korrelat einer gesteigerten bzw. reduzierten Aufmerksamkeit.

Der Thalamus ist wesentlich an der Regulation einer gezielten Aufmerksamkeit und somit auch des Schlaf- und Wachzustandes beteiligt und filtert den sensorischen Informationsfluss thalamokortikaler Projektionen (16).

Bei der Generierung rhythmischer Aktivität der Pyramidenzellen spielen wahrscheinlich v. a. laterale Kerngruppen des Thalamus, Formatio reticularis und der Nucleus reticularis thalami eine übergeordnete Rolle. Es besteht außerdem die Annahme, dass eine kortikale Aktivitätsregulation durch sogenannte retikulär eingestreute kortikale ‚Schrittmacherzellen‘ besteht. Der genaue Entstehungsmechanismus der modulierten kortikalen Grundaktivität ist bisher aber nicht vollständig geklärt (16).

### 2.3.4 Ableitung

Die EEG-Messung erfasst schwache elektrische Potenzienschwankungen in einer Größenordnung von 5 bis 200  $\mu\text{V}$  und ist aufgrund der notwendigen Signalverstärkung störanfällig für Artefakte (7). Voraussetzung für eine verwertbare Ableitung ist daher eine durchgehend niedrige und zwischen den einzelnen Elektroden gleichartige Impedanz, die initial und abschließend gemessen und dokumentiert werden sollte. Im optimalen Fall sollte diese nicht mehr als 5 kOhm betragen. Außerdem sollten die Elektrodenpotenziale sowie die Impedanzen zwischen den einzelnen Elektroden nicht stark voneinander abweichen, da andernfalls die Amplitudenhöhen unterschiedlich ausfallen können und dadurch keine Vergleichbarkeit gegeben ist (7,16).

Während der Ableitung wird das bioelektrische Signal an der Kopfoberfläche durch ein elektrolythaltiges Medium, zumeist eine Kochsalzhaltige Paste, geleitet und mit Hilfe von Elektroden abgegriffen und so in ein technisches Signal überführt (16).

Neben den in der klinischen Routine bevorzugten Oberflächenelektroden (Napf-, Pilz-, Klemm-, Z- und Brücken-Elektroden) sind Nadelelektroden v. a. bei komatösen Intensivpatienten seitens der ‚Deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie‘ (DGKN) empfohlen. Das am häufigsten verwendete Beschichtungsmaterial ist Silberchlorid (AgCl) und es ist sowohl bei Gleich- als auch bei Wechselstromspannung einsetzbar (16).

Es werden messende, differente und als Referenz dienende indifferente Elektroden unterschieden. Die Letzteren entsprechen einer beliebig gelegenen Bezugs- bzw. Referenzelektrode. Alle Elektroden werden nach dem 10-20-System montiert. Standardmäßig werden 21 Elektroden simultan referenziell aufgezeichnet. Die DGKN empfiehlt in Bezug auf digitale EEG-Geräte eine Mindestanzahl von 18 simultan darstellbaren Kanälen für eine EKG-Registrierung (90).

Die gegen die Referenzelektrode erfassten Spannungen der einzelnen Elektroden werden analog an die meist in einer sogenannten Headbox befindlichen Differenzialverstärker geleitet, vorverstärkt, gefiltert und durch einen Analog-Digital-Wandler digitalisiert. Die weitere Verarbeitung und die Filterung erfolgen in modernen EEG-Geräten im Rahmen der Auswertung durch nachträgliche digitale Filter (7).

### 2.3.5 Montage nach dem 10-20-System

Zur weltweiten Standardisierung und Vergleichbarkeit verschieden großer Kopfformen wurde auf einem internationalen EEG-Kongress 1957 in London mit *H. H. Jasper* als Federführendem eine Elektrodenpositionierung nach dem *Ten-Twenty-System* festgelegt. Dabei werden 19 kraniale und 2 präaurikuläre Elektroden in relativen Abständen zueinander über definierten Hirnarealen angebracht, wobei für jedes Areal ein Buchstabe steht (7):

Fp = frontopolar

F = frontal

T = temporal

C = zentral

P = parietal

O = okzipital

A = auriculär

G = ground/Erdungselektrode

Die den Buchstaben zugeordneten Zahlen beschreiben die linke (ungerade Zahlen) und rechte (gerade Zahlen) Hirnhemisphäre. Das z bezeichnet die Elektroden über dem medianen Sagittalschnitt. Anatomische Bezugspunkte dienen zur Orientierung: Nasion an der knöchernen Nasenwurzel, Inion an der Protuberantia occipitalis externa und bds. vor dem Tragus über der Fossa präauricularis (7).

Zuerst wird der Schädel in der medialen Sagittalebene vom Nasion bis zum Inion vermessen und in 10- oder 20-Prozent-Schritte eingeteilt. Hieraus resultieren die Ableitungen Fz, Cz und Pz in 20-Prozent-Abständen zueinander. Die Punkte Fpz und Oz sind in 10-Prozent-Schritten vom Nasion und Inion entfernt und helfen bei der Festlegung der Ableitungen in koronarer Ebene. Als Nächstes werden die Ableitpunkte T3 und T4 bestimmt, die durch die Verbindung der präaurikulären Punkte mit dem Punkt Cz entstehen. Der Abstand zwischen präaurikulär und T3 bzw. T4 beträgt je 10 %. Die Verbindung zwischen den Punkten Fpz, T3/T4 und Oz gibt vor, wo sich die Ableitungen Fp1, F7, T5 und O1 bzw. Fp2, F8, T6 und O2 befinden. Zuletzt werden die Ableitungen F3, P3 und F4, P4 durch Interpolieren aufgesucht (7,91), siehe Abbildung 6.

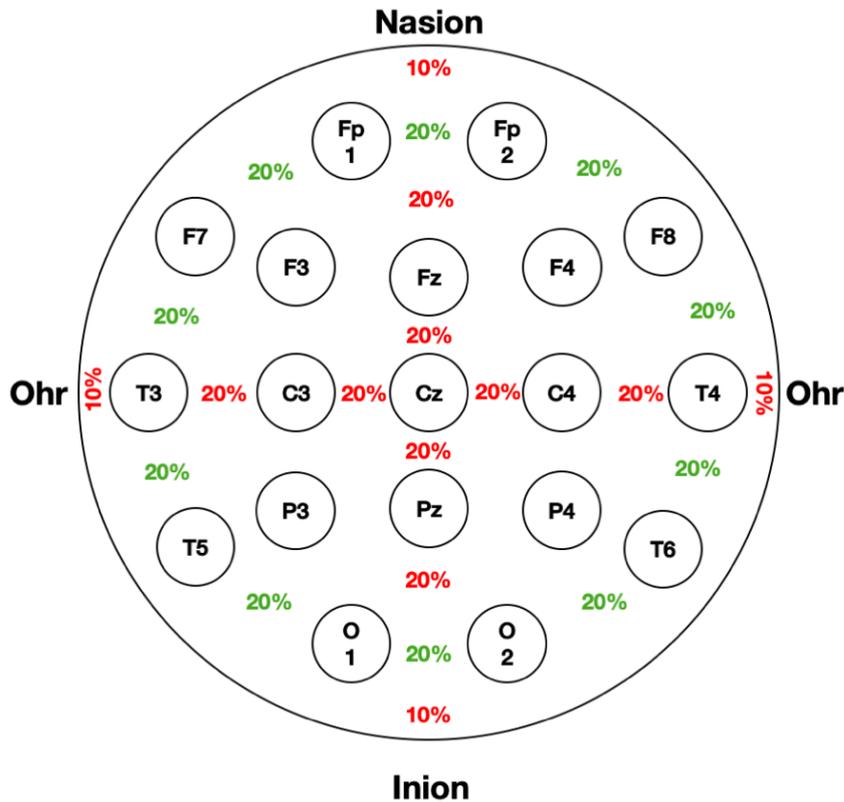


Abbildung 6: EEG-Standard-Ableitung nach dem 10-20-System. Mod. n. (92)

Darstellung der Elektrodenpositionen nach dem international standardisiertem 10-20-System für die Ableitung eines EEGs (7,92). Details betreffend die genaue Elektrodenanordnung siehe Text, Abschnitt 2.3.5.

### 2.3.6 EEG-Frequenzbänder

Nachdem die technische Ableitung beschrieben wurde, folgt nun die Beschreibung der ableitbaren Kurven. Die Grundtätigkeit der abgeleiteten Potenzialschwankungen im EEG wird je nach Frequenz (Hz) in Gruppen aufgeteilt und mit griechischen Buchstaben benannt (7):

- Alpha (8–13 Hz)
- Beta (14–30 Hz)
- Gamma (>30 Hz)
- Theta (4–7 Hz)
- Delta (0,5–3 Hz)

Diese sind von Aufmerksamkeit und Wachheitszustand abhängig. Relevante Faktoren für die Beurteilung sind die zeitliche Abfolge und die Lokalisation bezugnehmend zur Großhirnrinde (17).

Eine Alpha-Grundaktivität (8–13 Hz) im EEG lässt sich typischerweise über den okzipitalen Ableitpunkte bei Patienten in Ruhe oder im wachen, aber entspannten Zustand mit geschlossenen Augen ableiten (93).

Ein wesentliches Phänomen ist die Alphablockade, auch als ‚Berger-Effekt‘ bekannt, benannt nach dem Erstbeschreiber *Hans Berger* im Jahr 1929 (siehe Abschnitt 2.3.1). Die Alpha-Aktivität wird bei einem entspannten und mit geschlossenen Augen liegenden Probanden durch Öffnen der Augen sowohl in der Synchronizität als auch in der Frequenz verändert.

Zusätzlich zu diesen Frequenzbändern existieren weitere physiologische wie auch pathologische EEG-Muster, die bei der EEG-Auswertung beachtet werden müssen. Zu den physiologischen EEG-Mustern gehören beispielsweise die mittelamplitudigen Schlafspindeln (ca. 13 Hz) mit schnell aufeinander folgenden Wellen, die physiologisch vor allem zu Beginn des Schlafes und vereinzelt auch bis in den Tiefschlaf zu beobachten sind (17).

Interessanter und bei weitem relevanter für das Thema dieser Arbeit sind die pathologischen, epilepsietypischen Potenziale erwachsener Intensivpatienten, die als Nächstes vorgestellt werden.

### **2.3.7 Epilepsietypische Potenziale und häufige EEG-Muster bei Erwachsenen auf der Intensivstation**

Bei der Interpretation eines EEGs wird im Allgemeinen die vorherrschende Frequenz bestimmt. Diese ist, im Falle des beschriebenen Alpha-Rhythmus mit einem erhaltenen Berger-Effekt, als physiologisch anzusehen. Alle anderen Frequenzen werden als Grundtätigkeit bezeichnet um sie von dem physiologischen Rhythmus abzugrenzen. Als Nächstes werden physiologische, pathologische und unklare Muster beschrieben und topographisch zugeordnet.

Zu den pathologischen epilepsietypischen Potenzialen gehören abgrenzbare, charakteristische Muster, wie ‚Spikes‘, ‚Sharp waves‘ und ‚Spike waves‘ (siehe Tabelle 3, Abbildung 7), die transient, eingestreut während der Grundtätigkeit lokalisiert, fokal einseitig, generalisiert oder beidseits synchronisiert erscheinen können. Sie können

während eines epileptischen Anfalls mit meist entsprechender klinischer Symptomatik, aber auch interiktal als Zeichen einer erhöhten Anfallsbereitschaft auftreten (94).

Tabelle 3: Definition epilepsietypischer Potenziale. Mod. n. (95)

Epilepsietypische Potenziale	Definition
<b>I</b> Sharp wave	Steil ansteigende Welle mit einer Dauer (Basis) von 80–200 ms
<b>II</b> Sharp-slow wave	Sharp wave mit nachfolgend hoch gespannter langsamer Welle (meist $\delta$ -Welle)
<b>III</b> Spike	Steil ansteigende Welle/Spitze mit Dauer <80 ms
<b>IV</b> Spike wave	Spitze mit nachfolgend hoch gespannter langsamer ( $\delta$ -)Welle
<b>V</b> Polyspike	Serie von Spitzen
<b>V</b> Polyspike wave	Serie von Spitzen mit nachfolgend hoch gespannter langsamer ( $\delta$ -)Welle

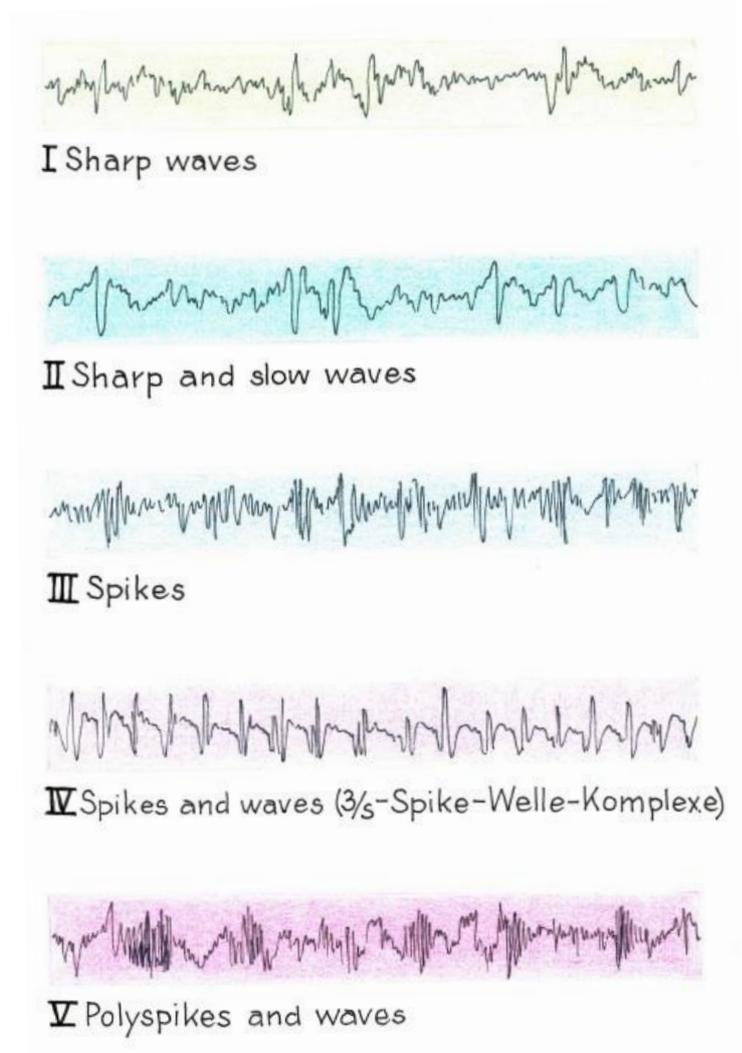


Abbildung 7: Epilepsietypische Potenziale im EEG. Mod. n. (14)

Im Unterschied zu den physiologischen Grundrhythmen, den gut beschriebenen und definierten Schlafstadien und letztlich den epilepsietypischen Potenzialen gibt es insbesondere bei intensivmedizinischen Patienten in der Langzeitableitung Potenziale und meist rhythmische, elektrophysiologische Erscheinungen, die in der Ätiologie und klinischen Relevanz aktuell noch unklar sind. Zur Vereinheitlichung der Terminologie, um eine wissenschaftliche Untersuchung zu ermöglichen, wurde erstmals 2013 durch eine Expertengruppe der ‚*American Clinical Neurophysiological Society*‘ (ACNS) eine für alle Altersgruppen (Neugeborene ausgeschlossen) standardisierte Nomenklatur als ACNS-Richtlinie veröffentlicht. Ziel war es, eine einheitliche, vergleichbare Sprache zu etablieren, um v. a. multizentrische Forschung zu erleichtern. Zur Diskussion stand ebenfalls, welche Muster mit einem neuronalen Schaden einhergehen und welche zwingend behandelt werden sollten (96).

Eine Zuordnung aller aufgezeichneter Muster erfolgt je in zwei Hauptkategorien: 1. Lokalisation und 2. EEG-Muster. Hinzu kommen eventuell verschiedene Modifikatoren (96), siehe Tabelle 4:

Die ‚Lokalisation‘ unterteilt sich in generalisiert, lateralisiert, bilateral unabhängig sowie multifokal und wird nochmals einer genauen Region zugeordnet, wie frontal, parietal, occipital, temporal oder hemisphärisch. Generalisierte Muster können mit einer doppelt so hohen Amplitude eine regionale Betonung (frontal, occipital, Mittellinie, generalisiert) aufweisen (96).

Die ‚EEG-Muster‘ sind durch periodische Entladungen, rhythmische Delta-Aktivität sowie Spike und Sharp waves gekennzeichnet. Rhythmische oder periodische Muster liegen vor, wenn diese über mindestens sechs Zyklen anhalten (96).

Als Nächstes werden Modifikatoren benannt. Diese beschreiben die ‚Prävalenz‘ (prozentuale Angabe des erfassten Musters in Bezug auf die jeweilige Aufzeichnung) und die ‚Dauer‘ (Zeitangabe) für jedes einzelne Muster mit einer quantitativen oder qualitativen Bezeichnung sowie mit einer genauen ‚Frequenz‘-Angabe (pro Sekunde). Zudem werden v. a. für periodische Potenziale sowie für Spike/Sharp waves die Zahl der ‚Phasen‘ mit Baseline-Durchgängen, die ‚Schärfe‘ der Wellen (Baseline-Dauer in ms) wie auch die ‚Polarität‘ der Phasen mit der größten Amplitude definiert. Die ‚Amplitude‘ ( $\mu\text{V}$ ) misst jeweils den höchsten und tiefsten Ausschlag und bezieht sich

dabei auf die entsprechenden EEG-Muster und nicht auf die Hintergrundaktivität. Als ‚Stimulus-induziert‘ bezeichnet man reproduzierbare auslösende Ereignisse durch Schmerz, taktile oder akustische Reize. ‚Evolution‘ oder ‚fluktuierend‘ beschreibt definierte Veränderungen in Frequenz, Lokalisation oder Morphologie in einem bestimmten Zeitfenster. Merkmale, die außerordentlich iktal auffallen, werden mit einer ‚Plus‘-Modifikation benannt (96).

Tabelle 4: Standardisierte Intensiv-EEG-Nomenklatur. Mod. n. (96)

<b>Hauptkategorie 1</b> <b>Lokalisierung des Musters</b>	<b>Hauptkategorie 2</b> <b>Art des Musters</b>
<b>G</b> Generalisiert ▪ optional: frontal, Mittellinie, occipital betont	<b>PD</b> Periodische Entladungen (Discharges)
<b>L</b> lateralisiert ▪ optional: unilateral oder bilateral asymmetrisch ▪ optional: hauptsächlich involvierte Region oder Hemisphäre	<b>RDA</b> rhythmische Delta-Aktivität
<b>BI</b> bilateral unabhängig („independent“) ▪ optional: symmetrisch oder asymmetrisch ▪ optional: hauptsächlich involvierte Region oder Hemisphäre	<b>SW</b> rhythmische Spitze und Welle <b>ODER</b> rhythmische scharfe Welle und langsame Welle <b>ODER</b> rhythmische Polyspike und Welle
<b>Mf multifokal</b> ▪ optional: symmetrisch oder asymmetrisch ▪ optional: hauptsächlich involvierte Region oder Hemisphäre	

<b>Plus(+)-Modifikator</b>
<b>Kein +</b>
<b>+F</b> überlagerte schnelle Aktivität – gilt nur für PD oder RDA
<b>+R</b> überlagerte rhythmisch Aktivität – gilt nur für PD
<b>+S</b> überlagerte scharfe Wellen und Spitzen oder scharf konturiert – gilt nur für RDA
<b>+FR</b> wenn beide Subtypen zutreffen – gilt nur für PD
<b>+FS</b> wenn beide Subtypen zutreffen – gilt nur für RDA

<b>Hauptmodifikatoren</b>									
Prävalenz	Dauer	Frequenz	Phasen	Schärfe	Absolute Amplitude	Relative Amplitude	Polarität	Stimulus	Evolution
kontinuierlich	sehr lang ≥1h	≥4/s <hr/> 3,5/s	>3	Spike <70ms	hoch ≥200µV	>2	negativ	<b>SI</b> Stimulus-induziert	Evolution
sehr häufig	lang 5-59 Min.	3/s <hr/> 2,5/s	3	scharf 70-200ms	mittel 50-199 µV	≤2	positiv	<b>Sp</b> nur spontan	fluktuierend
häufig	mittlere Dauer 1-4,9 Min.	1,5/s <hr/> 1/s	2	scharf konturiert >200ms	niedrig 20-49 µV		Dipol	<b>Unk</b> unbekannt	statisch
gelegentlich	kurz 10-59s	0,5/s	1	stumpf >200ms	sehr niedrig <20 µV		unbestimmt		
selten	sehr kurz < 10s	<0,5/s							

Das intensivmedizinisch abgeleitete EEG lässt sich anhand der obigen Tabelle befunden: Dort lassen sich alle aufgezeichneten Muster einer Hauptkategorie 1 und 2 zuordnen, mit ggf. zutreffenden Plus-/Hauptmodifikatoren.

## 2.4 Überwachung auf der Intensivstation

Nachdem die anatomischen sowie physiologischen Grundlagen und die einleitenden Themen Epilepsie, EEG wie auch das relevante Thema der ‚epilepsietypischen Potenziale und häufigen Muster bei erwachsenen Patienten auf der Intensivstation‘ vorgestellt wurden, wird im nächsten Abschnitt die Relevanz eines EEG-Monitorings bei bestimmten Patientengruppen auf einer Intensivstation verdeutlicht.

### **2.4.1 Basismonitoring und erweitertes Neuromonitoring**

Eine fortlaufende Überwachung der Vitalparameter auf einer allgemeinen Intensivstation oder im Anästhesie- und Operationsbereich ist für eine zeitnahe Einschätzung der Organperfusion und eine Erkennung von potenziell vital gefährdeten Zuständen unabdingbar und zeitgleich mit einem besonderen technischen und personellen Aufwand verbunden. In beiden Bereichen sind die Parameter EKG, Pulsoxymetrie sowie regelmäßige oder invasive Blutdruckmessung als Basismonitoring anzusehen.

Neben diesen Basisparametern kommen je nach Indikation und möglichen Ressourcen verschiedene alternative Neuromonitoringverfahren wie das EEG zum Einsatz.

Ein aktuell auch in der Literatur beschriebenes Problem bei intensivmedizinischen Patienten stellen NCS dar. Eine Diagnosestellung aufgrund des unspektakulären Erscheinungsbilds kann leicht verpasst werden. Daher ist eine angemessene, sensitive, im klinischen Alltag gut umsetzbare wie auch verhältnismäßig kostengünstige Methode wie das kontinuierliche EEG (cEEG) ein geeignetes Werkzeug für die Detektion und Behandlungsüberwachung des NCS (72).

Insbesondere gehören akute Hirnfunktionsstörungen jeglicher Art zu den Hauptursachen für eine intensivmedizinische Behandlung (4).

Die Überwachung der Vitalparameter allein reicht nicht aus, um zeitnah Veränderungen der Hirnfunktion zu erkennen. Denn diese können noch außerhalb eines kritischen Grenzbereiches liegen, wenn bereits eine zerebrale Schädigung begonnen hat. So kommt es erst nach Ausbildung einer zerebralen Minderperfusion oder eines Sauerstoffmangels zu einer kreislaufrelevanten Warnreaktion (7).

Diese Tatsache unterstützt die Notwendigkeit der Nutzung eines geeigneten Neuromonitoringverfahrens besonders bei komatösen Patienten, um rechtzeitig zerebrale Pathologien erkennen und behandeln zu können und somit einen sekundären Hirnschaden abzuwenden mit dem Fernziel, das allgemeine Outcome des Patienten zu wahren. Seine begrenzte Invasivität und Verfügbarkeit machen das cEEG zu einem attraktiven Werkzeug in der multiparametrischen Überwachung von neurokritischen Patienten aller intensivmedizinischen Disziplinen (68).

#### **2.4.2 Auf einer Intensivstation auftretende Artefakte**

Bevor auf das relevante und abschließend überleitende Thema ‚cEEG auf der Intensivstation‘ eingegangen wird, wird vorab die Problematik der vielfachen Artefakt-Entstehung, die sich besonders auf einer gerätereichen Intensivstation summieren, vorgestellt und definiert.

Das Wissen über die Entstehung von Artefakten und deren mögliche Ursachen hilft bei der Planung und Durchführung einer qualitativen EEG-Ableitung mit möglicher Umgehung beeinflussbarer Störfaktoren. Artefakte stellen besonders bei der EEG-Beurteilung eine bedeutende Herausforderung dar und sollten nicht als echte EEG-Aktivität verkannt werden.

Mit Hilfe bestimmter Maßnahmen, Hilfsmittel und spezieller Software zur Signalverarbeitung lässt sich ein großer Teil der Artefakte eindämmen. Dies erfordert aber Erfahrung und ist zeitintensiv.

Ein EEG setzt im Rahmen seiner Erfassung von insgesamt sehr kleinen und somit auch störanfälligen Potenzialschwankungen im Bereich von 5 bis ca. 200  $\mu\text{V}$  ein reines, nicht artifizielles Signal voraus. Daher wird bei der Montage der Elektroden von Grund auf eine möglichst geringe Impedanz (unter 5 k $\Omega$ , siehe Abschnitt 3.3.2) angestrebt, was dem Übergangswiderstand zwischen Haut und Elektrode entspricht. Aufgrund dieser geringen Signalstärke ist eine entsprechende Signalverstärkung nötig, die letztlich nicht nur die eigentlichen Potenziale, sondern auch Artefakte mit verstärken kann. Ebenfalls eingesetzte Filter, die durch spezielle digitale Algorithmen Artefakte reduzieren sollen, können andererseits auch relevante EEG-Signale mit unterdrücken. Beides erschwert am Ende die EEG-Beurteilung (7,13).

Grundsätzlich lassen sich patientenbezogene und gerätebezogene Artefakte unterscheiden. Zu den Ersteren gehören v. a. Bewegungsartefakte durch aktive oder passive Positionsänderung des Kopfes, aber auch anderer Körperpartien und physiologische Artefakte aus anderen Körperregionen, beispielsweise das EKG (7,13). Des Weiteren werden biologische Artefakte beispielsweise durch Augenbewegungen, Atemexkursionen oder Schwitzen unterschieden. Das Auge fungiert als intrinsischer Dipol und führt durch Bulbus-Bewegungen zu unabwendbaren Artefakten mit besonders hohen Amplituden (7).

Gerätebezogene Artefakte, z. B. Elektrodenartefakte, entstehen durch eine schlechte Fixierung der Elektroden mit resultierenden hohen Impedanzen oder durch die

Manipulation an Elektrodenkabeln während der Ableitung. Durch sorgfältige Vorbereitung der Kopfhaut des Patienten sowie den Gebrauch spezieller Peelings und Montagepasten können Übergangswiderstände und somit auch Elektrodenartefakte reduziert werden (7,13).

Weitere technische Artefakte entstehen häufig durch beschädigte Kabel oder durch Defekte des EEG-Geräts selbst; Letztere werden auch als instrumentelle Artefakte bezeichnet. Solche Artefakte lassen sich oftmals an einer unphysiologischen Konfiguration beispielweiser mit rechteckiger, übermäßig hoher Amplitude erkennen (7,13).

Des Weiteren funktionieren die zum Vorverstärker führenden Kabel ähnlich wie Antennen. Je länger die Kabel, desto störanfälliger kann daher die EEG-Ableitung sein. So ergeben sich durch die zahlreichen auf der Intensivstation eingesetzten Geräte, elektrische wie auch magnetische Felder, die kapazitativ oder induktiv in die Kabel eingeleitet werden und zu Artefakten führen (7,13).

Elektrostatische Artefakte gehen auf elektrostatische Induktion zurück, die beispielsweise durch Reiben von Kleidungsstücken entsteht. Diese und elektromagnetische Induktionen durch im Raum befindliche Geräte, Gegenstände und Personen sind jeweils weniger gut beeinflussbare Artefakte (7,13). Es bilden sich jeweils elektrische oder elektromagnetische Felder, die über die EEG-Elektroden und -Kabel als Störfaktoren mitregistriert werden. Im Speziellen ist hier die Beeinflussung durch die Wechselspannung der allgemeinen Stromversorgung zu nennen. So ist vor allem eine gerätetechnisch gut ausgestattete Intensivstation ein schlecht abgeschirmter Ort im Gegensatz zu einem spezialisierten EEG-Labor. Eine Möglichkeit, diese Art der Artefakte gering zu halten, ist das ineinander Verdrillen der EEG-Kabel. Dadurch entstehen phasen- und amplitudengleiche Signale, die durch den Differenzverstärker nicht weiter verstärkt werden (siehe Abschnitt 3.3.2) (97).

Einliegende aktive Schrittmacher und Zahnprothesen können ebenfalls technische Artefakte generieren (7).

Zusammenfassend entspricht gerade eine Intensivstation mit den oben beschriebenen Eigenschaften und Limiten einem unzureichend abgeschirmten Ort für eine möglichst Artefakt-freie EEG-Ableitung. Umso mehr ist es wichtig, dass solche Artefakte im EEG erkannt, hinsichtlich ihrer Ursache geklärt und bei der Auswertung berücksichtigt werden. Des Weiteren sollten v. a. beeinflussbare Artefakte ausgeschlossen oder

zumindest eingedämmt werden, damit das Ziel einer hochqualitativen Ableitung Priorität erhält.

### **2.4.3 Kontinuierliches EEG auf der Intensivstation**

Intensivmedizinische, komatöse Patienten haben ein erhöhtes Risiko für neurologische Beeinträchtigungen durch epileptische Anfälle, zerebrale Ischämien, Blutungen oder Ödeme, intrakraniell erhöhten Druck oder durch Infektionen. Unerkannt und unbehandelt können diese Komplikationen zu einem sekundären Hirnschaden mit möglicher konsekutiver Verschlechterung der Prognose führen. Daher ist eine dauerhafte Überwachung der Neurologie bei bestimmten Patientengruppen essenziell, was aber einen wachen und gut neurologisch zu untersuchenden Patienten erfordert. Ist dies wegen der Grunderkrankung oder der Analgosedierung nicht möglich, könnte bei der Überwachung der Gehirnfunktionen ein kontinuierliches EEG von Nutzen sein. Aufgrund seiner guten zeitlichen und räumlichen Auflösung ist es insbesondere dafür geeignet. Allerdings ist die Langzeitableitung des EEG auf der Intensivstation technisch aufwendig und die Interpretation der abgeleiteten Kurven erfordert Expertise (98).

Aus dem zuvor Beschriebenen wurden in den vergangenen Jahren die Fragen der Indikationen und Methoden vielfach erörtert (99–101).

Zudem wurde die Mindestdauer für ein cEEG mehrfach kontrovers diskutiert (4). Das Wissen, dass pathologische Auffälligkeiten im anfallsfreien Intervall im EEG sichtbar sein können, aber nicht müssen, erschwert die Beantwortung dieser Fragen zusätzlich. Untersuchungen zeigen, dass die Sensitivität einer vierzeitigen diagnostischen EEG-Aufzeichnung, Epilepsie-typische Potenziale interiktal zu erfassen, je nach Syndrom nur bei 70 bis 80 % liegt (102).

Wenn bei bestimmten Risikogruppen NCS vermutet werden, führt eine 20-minütige Routine-EEG-Aufzeichnung nur bei 45 bis 58 % der Patienten zu einer Detektion. Verglichen mit einem Langzeit-EEG über 24 bis 48 Stunden können bei 80 bis 95 % der Patienten NCS identifiziert werden (65,103,104).

Daraus resultiert, dass sich die diagnostische Treffsicherheit, einen epileptischen Anfall zu detektieren, umso mehr erhöht, je länger ein EEG abgeleitet wird (3).

Außerdem variiert die notwendige Dauer individuell, je nach Krankheitsbild des Patienten und entsprechender Indikation für ein cEEG. Daher empfiehlt die *Critical*

*Care Continuous EEG Task Force* der ACNS für die meisten Indikationen eine Mindestdauer von 24 Stunden mit definierten Ausnahmen, bei denen eine kürzere oder auch längere Ableitung erforderlich sein kann (98).

Eine multidisziplinäre Gruppe der Sektion Neurointensivmedizin der Europäischen Vereinigung für Intensivmedizin (ESICM) hat erstmals im August 2013 Empfehlungen für ein EEG-Monitoring auf einer Intensivstation ausgearbeitet und sie in einer systemischen Übersichtsarbeit mit 42 eingeschlossenen Studien veröffentlicht. Neben einer Orientierungshilfe bestand das Ziel darin, die klinische Umsetzbarkeit zu verbessern (4).

Die Empfehlungen beinhalten die Durchführung einer EEG-Überwachung bei bewusstlosen Patienten mit

- generalisiertem oder refraktärem SE,
- epileptischen Anfällen oder angenommenen anhaltenden Anfällen,
- Subarachnoidalblutung, um eine Ischämie erkennen zu können,
- ischämischen Schlaganfall,
- Schädel-Hirn-Trauma zum Ausschluss NCS,
- intensivmedizinischer Behandlung ohne primäre Hirnverletzung, die ein ungeklärtes und anhaltend verändertes Bewusstsein haben,
- Koma nach einer kardiopulmonalen Reanimation während und 24 Stunden nach therapeutischer Hypothermie,
- Koma oder unter Analgosedierung mit Sepsis,
- Koma oder unter Analgosedierung mit Leberdysfunktion und Leberversagen
- oder unter Analgosedierung mit akutem Nierenversagen.

Als Begründung wird die bereits erwähnte Problematik der nonkonvulsiven cerebralen Krampfanfälle genannt, die aufgrund der fehlenden endmotorischen Äußerung zumeist unerkannt bleiben und unbehandelt mit einer erhöhten Mortalität in Verbindung gebracht werden können (4).

In den letzten Jahren hat sich zwar durch den zunehmenden Wissensgewinn die Anzahl der cEEG-Nutzungen auf den Intensivstationen durch den technischen Fortschritt mehr als vervierfacht; dennoch ist die Durchführung eines cEEG – trotz der zunehmenden Empfehlungen bei oben genannten Patienten – durch die technischen und personalintensiven Anforderungen flächendeckend nur bedingt umsetzbar (105).

Des Weiteren fehlen zum aktuellen Zeitpunkt Hinweise darauf, dass ein cEEG den Outcome des Patienten verbessern kann.

Hinzu kommt, dass die EEG-Analyse verglichen mit einem EKG deutlich komplexer ist und spezifisches Fachwissen voraussetzt. Dadurch bedarf es zusätzlich der Mithilfe durch Neurophysiologen und Experten. Genau dies ist der zentrale Inhalt, der vorliegenden Untersuchung, in der die Umsetzung einer EEG-Überwachung im klinischen Alltag auf ihre Praktikabilität geprüft wird.

#### **2.4.4 Quantitatives EEG und automatisierte Anfallserkennung**

Eine Lösung für die oben beschriebenen Schwierigkeiten der Abhängigkeit von Neurophysiologen und der zeitaufwendigen, komplexen EEG-Analyse könnten zukünftig quantitative EEGs (qEEG) darstellen. Hierfür ist eine spezielle Software nötig, die eine vereinfachte visuelle Darstellung verdichteter EEG-Datensätze liefert und gegenwärtig bei der Auswertung von EEG-Ableitungen helfen soll. Solche technischen Programme kommen mittlerweile im klinischen Setting immer mehr zum Einsatz. Daher war es auch paralleler Bestandteil dieser Arbeit, eines dieser Programme näher zu betrachten.

Ziel dieser supportiven Programme ist u. a. eine automatische Anfallserkennung mit einer Alarmierungsfunktion und dessen Integration in den klinischen Alltag. Um dieses Vorhaben zu realisieren, ist eine spezielle komprimierende Datenreduzierung der EEG-Daten eine Voraussetzung, da eine Dauerregistrierung und -beurteilung im klinischen Alltag unpraktisch und daher undenkbar ist. Bevorzugte Verfahren zur Datenreduzierung sind Amplituden-, Frequenz- und Rhythmitätsanalysen. Im Vordergrund steht dabei stets, einen möglichst hohen Informationswert zu wahren (7) und die Echtzeit-EEG-Interpretation am Krankenbett zu erleichtern. Hierfür werden verschiedene entwickelte Anzeigewerkzeuge genutzt und in Form von Trends als qEEG dargestellt, so dass am Ende signifikante elektrografische Ereignisse, die sich in Häufigkeit, Morphologie und Ort unterscheiden, hervorgehoben werden.

In der Literatur wird die Empfindlichkeit von qEEG-Tools für die Anfallserkennung mit bis zu 80 % angegeben, wobei dies je nach Anfallsart stark variiert. Anfälle mit geringer Amplitude oder kürzerer Dauer werden weniger gut identifiziert (106). Viele Arten von Artefakten können fälschlicherweise ebenfalls als Anfälle gedeutet werden, was zu falsch positiven Ergebnissen führen kann. Daher sollten die von der Software

herausgefilterten relevanten Abschnitte letztlich immer mit dem Goldstandard, dem Roh-EGG, verglichen werden (107).

Aufgrund der stetigen technischen Entwicklung und Optimierung oben genannter Programme auf der einen Seite und der Dringlichkeit eines praktikablen EEG-Monitorings im Rahmen des wachsenden Bewusstseins hinsichtlich NCS bei bewusstseinsgestörten intensivmedizinischen Patienten auf der anderen Seite war es ein weiteres Ziel dieser Arbeit, eine aktuelle automatisierte Anfallserkennungssoftware zu erproben.

### **3. Material und Methodik**

Bei der vorgelegten Dissertationsschrift handelt es sich um eine prospektive, verblindete, diagnostische, monozentrische klinische Studie. Die Datenerhebung fand auf einer anästhesiologisch-operativen Intensivstation der Universitätsmedizin Mainz der Johannes Gutenberg-Universität Mainz statt.

#### **3.1 Ethik**

Zu Beginn der Untersuchung wurde eine ethische Bewertung dieses Vorhabens durch die lokale Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz vorgenommen. Die Nutzung eines gängigen und empfohlenen Verfahrens mit medizinisch zugelassenen Geräten erlaubt, gemäß Beschluss der Ethik-Kommission vom 13.09.2013, die Durchführung unter Verzicht auf eine Beratung und Zustimmung seitens der Ethik-Kommission. Auch eine Aufklärung und Einwilligung der Patienten war nicht erforderlich, da im Rahmen dieser Studie keine Veränderung der medizinischen Therapie geplant war.

#### **3.2 Patienten**

Ziel der vorgelegten Studie ist es, die Ableitung von kontinuierlichen Elektroenzephalogrammen (cEEG) auf einer anästhesiologisch-operativen Intensivstation in Hinblick auf Umsetzbarkeit und pathologische EEG-Veränderungen zu untersuchen. Neben der Detektion nichtkonvulsiver Anfälle (NCS) wird die hauptsächliche EEG-Hintergrundaktivität beurteilt.

Daher werden alle initial stabilisierten, erstversorgten, intensivmedizinisch zu behandelnden Patienten eingeschlossen, die analgosediert oder ohne Sedierung komatös sind und einen ‚Richmond-Agitation-Sedation-Skala‘ (RASS)  $\leq -3$  (siehe Abschnitt 3.2.1) aufweisen. Letzteres entspricht maximal einer mäßigen Sedierung, bei der der Patient auf Ansprache mit Bewegung oder Augenöffnen reagiert, aber kein Augenkontakt hergestellt werden kann.

Voraussetzung für die EEG-Ableitung ist eine standardisierte Platzierung der Elektroden an definierten Punkten nach dem 10-20-System (siehe Abschnitt 2.3.5). Aus diesem Grund werden Patienten mit offenem Schädel-Hirn-Trauma, mit Wunden im Gesichts- und Kopfbereich, mit ICP-Sonden (engl. *intracerebral pressure*) und mit

flächigen Kopfverbänden nicht in die Studie eingeschlossen, da eine einheitliche und vergleichbare Montage der Elektroden nicht durchführbar wäre.

Zudem werden Patienten mit starker motorischer Unruhe oder starkem Schwitzen nicht berücksichtigt, da es in diesen Situationen gehäuft zu Artefakten kommen kann, wodurch die Interpretation und die Auswertung erschwert werden. Ein weiteres Ziel besteht darin, eine möglichst lange Ableitung über 24 bis 48 Stunden durchzuführen, um zum einen die Haltbarkeit und zum anderen die Qualität der Ableitung zu testen. Dies ist bei Patienten mit zeitnah geplanten oder wiederholten Schädel-Computertomographie-, Magnetresonanztomographie-Untersuchungen oder Operationen nicht möglich, da die Elektroden jeweils für die Intervention abmontiert werden müssen oder zumindest eine Diskonnektion vom EEG-Gerät nötig wird. Bei Patienten im akuten Schock steht die primäre Stabilisierung ausnahmslos im Vordergrund. Aufgrund der häufig nicht abschätzbaren klinischen Situation mit ggf. auch notwendigen Interventionen werden diese Patienten ebenfalls nicht mit dem EEG überwacht. Zuletzt werden Patienten mit bereits bekannter Epilepsie-Vorgeschichte mit und ohne eingeleitete, antikonvulsive Therapie nicht in die Datenerhebung aufgenommen, da bei diesen Patienten epilepsietypische Veränderungen zu erwarten sind und eine Fragestellung nach epileptischen Veränderungen bei nicht neurologisch vorerkrankten Patienten zu untersuchen war.

Abschließend werden inkomplette Datensätze nicht in die finale Analyse einbezogen.

#### **Einschlusskriterien:**

- alle intensivmedizinisch zu behandelnden Patienten mit RASS  $\leq -3$  unter laufender Sedierung
- alle intensivmedizinisch zu behandelnden komatösen Patienten ohne laufende Sedierung

#### **Ausschlusskriterien:**

- offenes Schädel-Hirn-Trauma
- Wunden im Gesichts- und Kopfbereich
- einliegende ICP- Sonde
- flächige Kopfverbände
- starke motorische Unruhe
- starkes Schwitzen

- zeitnah geplante radiologische Verlaufskontrollen (cCT und MRI) oder Operationen
- akuter Schock
- bereits bekannte Epilepsie in der Vorgeschichte

### **3.2.1 Intensivmedizinische Behandlung der Patienten**

Die intensivmedizinische Überwachung und Betreuung aller Patienten erfolgt unabhängig von dieser Studie und richtet sich nach dem Stationsstandard mit folgendem Monitoring, das anschließend genauer beschrieben wird:

- invasive oder nichtinvasive Blutdruckmessung
- 3- bis 5-Kanal-EKG
- periphere Pulsoxymetrie
- Überwachung der Beatmung anhand der eingestellten Beatmungsparameter
- Kapnometrie der Ausatemluft und regelmäßige arterielle Blutgasanalysen

Die invasive Blutdruckmessung erfolgt über einen arteriell eingelegten Katheter mit Anschluss an ein flüssigkeitsgefülltes Schlauchsystem. Die Druckveränderungen innerhalb der Arterie werden auf diese Art auf einen Transducer (Druckumwandler) übergeleitet. Nach Anlage des arteriellen Katheters und in regelmäßigen Abständen wird ein Nullabgleich durchgeführt. Dies geschieht durch das Abgleichen des Druckwandlers auf Herzhöhe gegen den Atmosphärendruck. Im Transducer wird anschließend die Druckwelle über eine Membran in elektrische Spannungsschwankungen umgewandelt. Diese werden als Blutdruckkurve kontinuierlich auf einem Monitor visualisiert. Die Spannungen werden vom Monitor in mmHg umgerechnet und angezeigt.

Um eine adäquate Gewebe- und Organperfusion gewährleisten zu können, wird in der Regel ein mittlerer arterieller Druck von mindestens 60 mmHg angestrebt. Hierfür werden individuell bei Unterschreiten Katecholamine, insbesondere Noradrenalin, eingesetzt.

Die periphere Pulsoxymetrie ist eine Methode, mit der eine kontinuierliche Messung der Hämoglobinoxygenierung und damit der Gewebe-Sauerstoffsättigung erfolgt. Diese Methode wird als Spektroskopie bezeichnet. Dabei wird eine Sonde an einem Ort platziert und Licht zweier Wellenlängen durch das entsprechende Gewebe (z. B. Finger) gerichtet. Beim Durchtritt durch das Gewebe wird ein Teil des Lichts absorbiert,

ein anderer Teil wird gestreut. Je nach Menge der an der gegenüber platzierten Optode ankommenden Photonen als Funktion der Wellenlänge lässt sich die spektrale Absorption des darunter liegenden Gewebes charakterisieren und die systolische Hämoglobin-Sauerstoffsättigung abschätzen (108).

Die Beatmung und das Weaning erfolgen invasiv, assistiert oder kontrolliert bei intubierten oder tracheotomierten Patienten mit entsprechend dem Stationsstandard angestrebten Beatmungsparametern und Blutgasen. Für eine lungenprotektive Beatmung wird, wenn möglich, ein Tidalvolumen von 6 ml pro Kilogramm Körpergewicht (auf das Idealgewicht bezogen) angestrebt. Die Beatmungsdrücke, insbesondere der Inspirationsdruck und der positive endexpiratorische Druck, die inspiratorische Sauerstofffraktion und die Beatmungs-/Ventilationsfrequenz werden individuell angepasst, so dass die Oxygenierungs-, die Ventilations- und ebenso die pH-Werte im Normalbereich liegen. Durch eine Kapnometrie der Ausatemluft direkt über die Beatmungsschläuche kann der expiratorische Kohlenstoffdioxidgehalt in Echtzeit angezeigt werden. Kontrolliert wird dieser durch punktuell abgenommene arterielle Blutgasanalysen. Ziel sind im allgemeinen  $\text{paCO}_2$ -Werte zwischen 35 und 45 mmHg (4,3–6,0 kPa) und  $\text{paO}_2$ -Werte zwischen 65 und 100 mmHg (8,7–13,3 kPa). Neben den arteriellen Blutgasen werden bei jedem Patienten automatisch weitere relevante Parameter wie Elektrolyte, Blutzucker-, Hämoglobin- und Lactatwerte bestimmt, mit dem Ziel, physiologische Werte einzuhalten.

Die meisten Patienten besitzen zudem einen transurethralen Blasendauerkatheter, mit dem stündlich die Diurese beurteilt werden kann, weiterhin einen mehrschenkeligen zentralen Venenkatheter, der für die intravenöse Verabreichung mehrerer Medikamente gleichzeitig genutzt werden kann, oder einen doppelläufigen Shaldon-Katheter für selbiges wie auch für eine Nierenersatztherapie.

Zur neurologischen Überwachung gehört die regelmäßige Beurteilung der Vigilanz und ihrer Dynamik mit Hilfe der RASS, siehe Tabelle 5. Diese klinische Einteilung ist ein validiertes Messinstrument (2) bzw. Monitoringverfahren und ist v. a. zur Einschätzung einer flachen Sedierungstiefe geeignet. Als differenzierteres Monitoringverfahren für tiefere Sedierungsgrade wird außerdem das EEG empfohlen (1).

Des Weiteren wird bei sedierten Patienten täglich – wie ebenfalls in derzeitigen Leitlinien empfohlen –, sofern keine Kontraindikationen existieren, eine klinisch-

neurologische Beurteilung angestrebt. Dies geschieht durch das vorsichtige Reduzieren der laufenden Sedierung. Bei einem adäquaten Aufwachversuch ist das weitere Procedere, den Patienten möglichst bei Bewusstsein zu halten sowie das Weaning mit dem Fernziel der vollständigen Beatmungsentwöhnung weiter durchzuführen und den Patienten letztlich bei bestimmten Voraussetzungen situationsabhängig zu extubieren oder zu dekanülieren. Ist dies nicht möglich, wird erneut eine Sedierung nach RASS  $\leq -3$  durch Substituierung meist von Propofol (1–4 mg/kg/h), Sufentanil (0,1–0,6  $\mu\text{g/kg/h}$ ) und ggf. Midazolam (0,05–0,2 mg/kg/h) angestrebt.

*Tabelle 5: Richmond-Agitation-Sedation-Skala. Mod. n. (2)*

+4	sehr streitlustig	gewalttätig, unmittelbare Gefahr für das Personal
+3	sehr agitiert	aggressiv, zieht Drainagen und Katheter heraus
+2	agitiert	häufige ungezielte Bewegungen, kämpft gegen das Beatmungsgerät
+1	unruhig	ängstlich, aber Bewegungen nicht aggressiv oder heftig
0	aufmerksam, ruhig	
-1	schläfrig	nicht ganz aufmerksam, aber erweckbar auf Ansprache (Augenöffnen + Kontakt > 10 sec)
-2	leichte Sedierung	kurzes Erwachen auf Ansprache (Augenöffnen + Kontakt < 10 sec)
-3	mäßige Sedierung	Bewegung oder Augenöffnen auf Ansprache, aber kein Augenkontakt
-4	tiefe Sedierung	keine Reaktion auf Ansprache, aber Bewegung oder Augenöffnen durch Berührung
-5	nicht erweckbar	keine Reaktion auf Ansprache oder Berührung

Bei der ‚Richmond-Agitation-Sedation-Skala‘ handelt es sich um eine Skala zur Beurteilung der Sedierungstiefe und des Agitiertheitsgrades des Patienten. Ihre Einteilung reicht numerisch von +4 bis –5.

Des Weiteren wird für die Identifikation eines Delirs täglich bei jedem Patienten der CAM-ICU-Test (‚Confusion Assessment Method‘ für Intensivstationen) genutzt. Dieser wird klinisch häufig als diagnostisches, validiertes Instrument bei intensivmedizinisch

zu behandelnden Patienten eingesetzt und zeigt gegenüber anderen Tests eine hervorragende Gesamtgenauigkeit mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 95,9 % (109). Voraussetzung für die Anwendung ist ein RASS-Wert grösser als – 3. Durch die Beurteilung der folgenden vier Merkmale gelingt die Delir-Einschätzung: 1. akute Veränderungen oder Fluktuationen des mentalen Zustands, 2. eine Aufmerksamkeitsstörung, 3. ein verändertes Bewusstsein und 4. unorganisiertes Denken. Wenn die Kriterien 1, 2 und 3 bzw. 4 zutreffen, dann liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Delir vor (109).

### **3.3 Kontinuierliches EEG-Monitoring auf einer Intensivstation**

Die EEG-Registrierung wurde in zwei zertifizierten EEG-Laboren am Universitätsklinikum der Justus-Liebig-Universität, Klinik für Neurologie (Gießen, Deutschland) und an der Universitätsmedizin Mainz der Johannes Gutenberg-Universität, Klinik für Neurologie (Mainz, Deutschland) von Herrn PD Dr. med. Patrick Schramm, M. Sc. (Betreuer dieser Arbeit) erlernt. Anschließend erfolgte eine neurophysiologische Schulung der Autorin dieser Arbeit in der Montage und Ableitung von EEGs. Alle EEGs wurden mit dem EEG-1100-System der Firma Nihon Kohden (Nihon Kohden Europe GmbH, Rosbach, Deutschland) aufgezeichnet, siehe Abbildung 8.

Ferner wurden die weiteren ärztlichen Kollegen und vor allem das Pflegepersonal im Umgang mit EEG-überwachten Patienten hinsichtlich vorsichtiger Kopfbewegungen und Handhabung der Zusatzkabel geschult. Nach der Schulungsphase und der Feststellung einer erkennbar guten Umsetzung, erfolgte die eigentliche Studienphase. Im Folgenden werden die Montage der Ableitung, die Signalverarbeitung, Signalaufbereitung, Prozessierung und Auswertung beschrieben.



Abbildung 8: Leihgerät der Firma Nihon Kohden, Neurofax (EEG-1100-System).

Links im Bild befindet sich der EEG-Vorverstärker, der über ein Datenkabel mit dem Rechner verbunden ist.

Der rechts im Bild abgebildete Rechner beinhaltet spezielle Aufzeichnungs- und Analyseprogramme mit den Möglichkeiten der Rohsignalverarbeitung, der digitalen Filterung, der Verstärkung und der Speicherung. Am angeschlossenen Monitor können die EEG-Signale in Echtzeit betrachtet und ausgewertet werden.

### 3.3.1 Vereinfachte Montage nach dem internationalen 10-20-System

Die Standardmethode einer EEG-Überwachung ist eine Platzierung von 21 Elektroden nach dem internationalem 10-20-System (4). Die Umsetzung einer solchen Montage auf einer Intensivstation ist aufwendig und erfordert Zeit, geschultes Personal und die entsprechenden Ressourcen. Aus diesen Gründen ist die Durchführung nicht immer möglich oder gar unpraktisch. Andererseits ist eine vereinfachte Montage ungünstig für präzise EEG-Diagnosen.

Die Sektion Neurointensivmedizin der ESICM zeigte in ihrer systemischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2013 mit Einschluss von 42 Studien Unterschiede in der Anfallserkennung bei vereinfachten Montagen (4). Im Vergleich zur Montage mit 21 Elektroden betrug die Sensitivität für die Anfallserkennung bei der Nutzung von sieben Elektroden 92,5 % und die Spezifität 93,5 % (110), bei der Nutzung von vier Elektroden 68 % (111) und bei der Anwendung eines Einkanal-EEG nur noch 40 % (112). Folglich könnte eine Sieben-Elektroden-Methode eine zuverlässige und schnelle EEG-Montage auf einer Intensivstation darstellen.

Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Studie experimentell eine Ableitung mit zehn Elektroden durchgeführt. Die Ableitung erfolgt aus genannten Gründen so lange, wie eine qualitative Auswertung von mindestens sieben Elektroden möglich ist.

Hierbei wurden folgende Ableitungspunkte im Rahmen dieser Untersuchung ausgewählt, die nach dem 10-20-Schema (7) den Positionen Fp1, F3, C3, P3, T3, Fp2, F4, C4, P4, T3 und Cz als Referenzelektrode entsprechen. Diese Auswahl soll eine gute räumliche Überwachung der Frontal-, Parietal- und Temporallappen ermöglichen, siehe schematisch Abbildung 9. Eine zusätzliche pectoral montierte Cup-Elektrode zur simultanen EKG-Ableitung wird zur sicheren Identifikation kardialer Artefakte montiert.

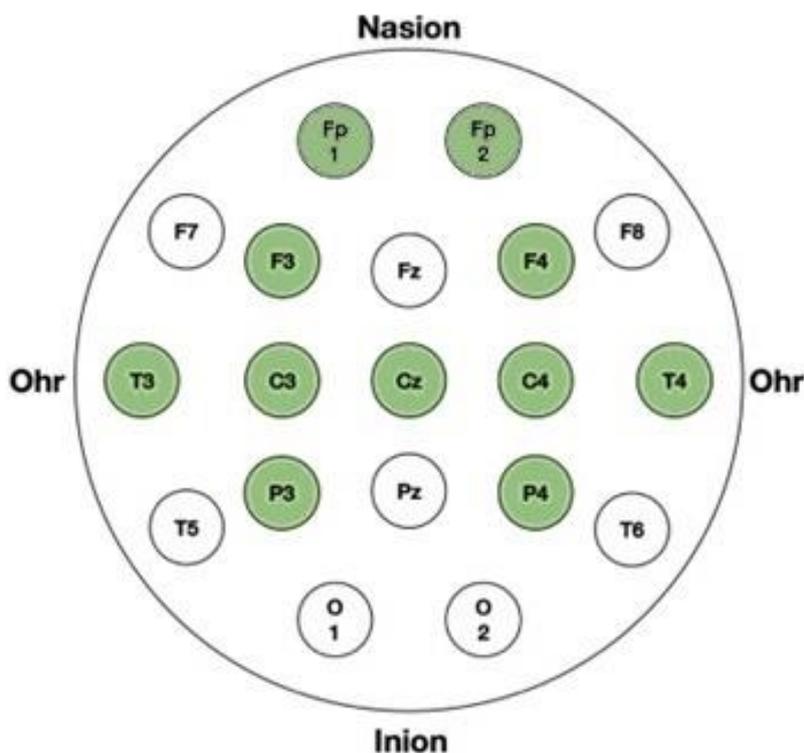


Abbildung 9: Vereinfachte Elektrodenmontage nach dem 10-20-System. Mod. n. (92)

Schematisch dargestellt sind die in der vorgelegten Arbeit abgeleiteten Elektrodenpositionen (grün) in Bezug auf das international standardisierte 10-20-Schema zur Ableitung eines EEG.

### **3.3.2 EEG-Montage**

Zur exakten und standardisierten Durchführbarkeit der Elektrodenfixierung wird der Patient vor jeder EEG-Montage in Rückenlage positioniert.

Noch vor der Elektrodenmontage werden aus technischen Gründen die Elektroden samt Kabel mit der Headbox (auch Anschlussbox genannt, Beschreibung siehe weiter unten) verbunden.

Um Elektrodenartefakte zwischen Haut und Elektroden durch einen hohen Übergangswiderstand zu vermeiden, ist eine gründliche Vorbereitung der Kopfhaut unumgänglich. Der Übergangswiderstand entspricht hierbei einem Wechselspannungswiderstand und somit einer Impedanz. Da das EEG insgesamt geringe Potenzienschwankungen in einem Messbereich zwischen 5 und 200  $\mu\text{V}$  ableitet, ist es störanfällig für Artefakte. Aus diesem Grund wird eine möglichst geringe Impedanz angestrebt. Um dies zu erreichen, werden im ersten Schritt grobe Verunreinigungen der Kopfhaut mit warmem Wasser entfernt. Dies soll vor allem an den Orten erfolgen, wo die Elektroden letztlich platziert werden. Je nach Hauttyp hilft bei stark fettender Haut zusätzlich der Einsatz eines Hautdesinfektionsmittels, um überschüssiges, störendes Fett zu entfernen. Im Anschluss dient ein Hautpeeling einer weiteren Senkung des Hautwiderstandes. Durch Auftragen auf ein Wattestäbchen hilft das hier eingesetzte Hautpeeling (OneStep® AbrasivPlus, H + H Medizinprodukte, Münster, Deutschland) mittels Einmassierens bei der Beseitigung der oberflächlichen, schlecht leitenden Hornschicht, siehe Abbildung 10.



Abbildung 10: Peeling und Klebeleitpaste für die EEG-Montage

Links im Bild ist das Peeling der Firma OneStep® AbrasivPlus (H + H Medizinprodukte, Münster, Deutschland) dargestellt. Es entspricht einem abrasiven, mittelkörnigen Hautvorbereitungsgel zur Verbesserung der Hautleitfähigkeit und Impedanz.

Rechts im Bild ist die Klebeleitpaste für Cup-Elektroden der Firma Grass EC2 Electrode Cream (GenuinGrass®EC2®, Natus Neurology Europe, Langenfeld, Germany) zu sehen, die speziell für Langzeitableitungen genutzt wird.

Nun werden die einzelnen Silver-Cup-Elektroden (siehe Abbildung 11), die vorab gründlich feucht gereinigt wurden, mit einer speziell für Langzeitableitungen entwickelten, leitenden Elektrodenpaste (GenuinGrass®EC2®, Natus Neurology Europe, Langenfeld, Germany) versehen und an den definierten, in Abbildung 9 schematisch dargestellten Positionen fixiert. Für einen sicheren Halt ist darauf zu achten, dass sich möglichst wenige Haare zwischen der Elektrode und der Kopfhaut befinden. Die EC2 dient nicht nur der leitenden Verbindung und damit einer Reduktion des Übergangswiderstandes, sondern ebenfalls als befestigendes Kolloid. So werden

die Elektroden auf der Kopfhaut fixiert und verbleiben über die geplanten 24 Stunden in Position.



*Abbildung 11: Silver-Cup-Elektroden mit EEG-Elektrodenkabel.*

Eine Überdeckung mit einer kleinen, trockenen, einschichtigen Mullkomresse vergrößert die Haftungsfläche und die Haltbarkeit der Fixierung. Dies sollte direkt nach Aufbringen der Elektrode mit Elektrodenpaste erfolgen, so dass die Paste ausreichend feucht ist und die Mullkomresse somit optimal kleben bleibt. Die exponierten frontalen Elektroden werden zusätzlich durch ein lockeres Stirnband fixiert, das vor der Montage bereits positioniert wird. Eine zusätzliche Cup-Elektrode dient einer simultanen EKG-Ableitung und wird in gleicher Art an der linken Thoraxhälfte montiert sowie zusätzlich durch ein hautfreundliches Mullklebeband (Leukoplast® Fixomull® stretch – Essity) fixiert, um EKG-Artefakte bei der Auswertung sicher zuordnen zu können.

Damit von Elektrodenkabeln ausgehende Artefakte möglichst gering gehalten werden, werden diese so ausgelegt, dass der Kabelzug in eine bestimmte Richtung ausläuft. Dies sollte bereits vor der Elektrodenmontage definiert werden. Aus praktischen Gründen und wegen der Anordnung der Gerätschaften am Patientenbett wird hier die rechte Schläfe definiert. So steht auch auf der (vom Patienten aus) rechten Bettseite das EEG-Gerät und patientennah am Kopfende die Headbox.

Bis die Fixierpaste trocken ist, vergehen ca. 30 bis 60 Minuten. So lange verweilt der Patient weiterhin unverändert in Rückenposition.

Sobald die Haftpaste trocken ist, werden die Elektrodenkabel später mit einem schmalen Schlauchverband (tg® der Firma Lohmann & Rauscher GmbH & Co. KG)

zu einer Schlaufe verknotet und mit einer Klettfixierung am Kopfende des Bettes gesichert. Dies hilft der Reduzierung unnötiger Elektrodenlockerungen im klinischen Alltag. Weiterhin werden die Kabel in sich verdrillt, damit induktive Artefakte möglichst in allen Kabeln gleichartig eingehen und so durch den Differenzverstärker (siehe unten) herausgefiltert werden können.

Nach der Montage erfolgt im Rahmen der Impedanzmessung am EEG-Gerät die Beurteilung der Übergangswiderstände, die an allen Elektroden möglichst identisch sein und unter 5 kOhm liegen sollten. Wenn dies erfüllt ist, wird schließlich die EEG-Ableitung und -Aufzeichnung gestartet.

Die EEGs werden in dieser Arbeit mit dem EEG-1100-System (Nihon Kohden Europe GmbH, Rosbach, Deutschland) aufgezeichnet, siehe Abbildung 8. Die EEG-Einheit besitzt die erwähnte und notwendige Headbox als Vorverstärker sowie einen Ausgabemonitor.

Wie bereits beschrieben werden die positionierten Elektroden über Kabel mit der Headbox verbunden. Diese enthält mehrere Differenzverstärker, die je zwei Signaleingänge besitzen; nur die eingehende Differenz der beiden Signale wird verstärkt. An beiden Eingängen eingehende Signale, die sich in gleichen Phasen oder Amplituden befinden, werden durch den Differenzverstärker unterdrückt bzw. gefiltert. Diese Art der Filterung wird auch Gleichtaktunterdrückung genannt und bietet die Möglichkeit, einen großen Teil der technischen und einen geringen Teil der biologischen Artefakte zu beseitigen (97,113). Die in der Differenz unterschiedlichen Eingangssignale, die nun verstärkt werden, werden durch den Differenzverstärker an einen Analog-Digital-Wandler ausgegeben, dort digitalisiert und dem Aufzeichnungs-PC übermittelt. Diese Rohsignale werden gespeichert und können als digitale Signale über digitale Filter und durch wechselnde Verschaltung retrospektiv für eine optimale Auswertung unterschiedlich bearbeitet werden, siehe Abbildung 12. Dies erfolgt durch eine im EEG-Gerät integrierte Computereinheit mit zusätzlicher Auswertungssoftware.

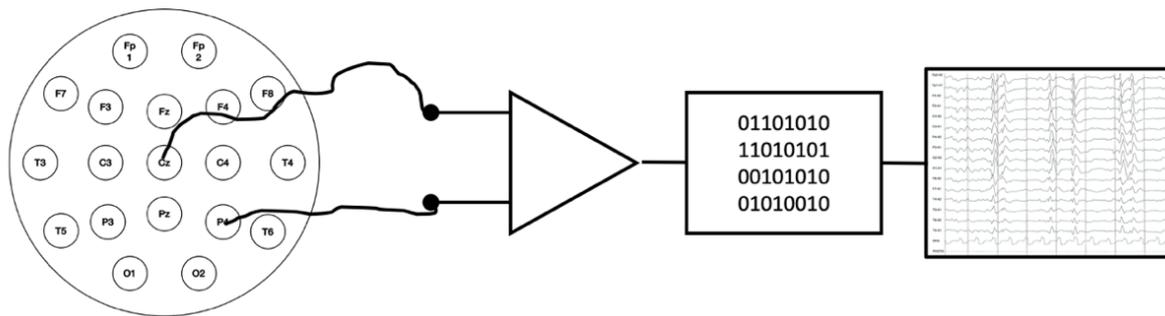


Abbildung 12: Schematische Darstellung eines digitalen EEG-Gerätes

Links in der Abbildung ist die Elektrodenanordnung nach dem 10-20-System für die Ableitung eines EEG schematisch dargestellt. Exemplarisch ist die Ableitung der Signale der Elektroden Cz und T4 mit zwei Kabeln abgebildet. Beide Kabel sind je an einen Eingang eines Differenzverstärkers angeschlossen. Die Differenzverstärkung geschieht im sogenannten Vorverstärker patientennah. Dort erfolgt die Gleichtaktunterdrückung durch Subtraktion beider Eingangssignale. Das verstärkte Ausgangssignal wird anschließend von einem Analog-Digital-Wandler digitalisiert. Eine weitere Bearbeitung erfolgt in einer hier nicht abgebildeten angeschlossenen Computereinheit mit ggf. weiterer digitaler Filterung. Das EEG-Signal wird abschließend auf einem Monitor visualisiert. Je nach Anzahl der eingesetzten Elektroden sind mehrere Differenzverstärker in einem Vorverstärker enthalten.

Während der Ableitung werden die digitalisierten EEG-Daten in Echtzeit auf den EEG-Monitor übertragen, angezeigt und gespeichert. Genutzt wird hierfür die im Leihgerät integrierte Aufzeichnungs-Software Neurofax®, version06–93, Nihon Kohden.

Ein zusätzliches Aufnahme- und Analyseprogramm der Firma Persyst mit dem Namen ‚Persyst ICU Continuous Monitoring, Version 12‘ (Persyst Development Corporation, California, USA) läuft im Hintergrund. Diese Software berechnet aus EEG-Rohdaten eine zeitkomprimierte, vereinfachte visuelle Darstellung und soll durch die Anzeige eines quantitativen EEG bei der Echtzeit-EEG-Interpretation am Krankenbett durch Nichtneurophysiologen helfen. Das digitale EEG-Anzeigefeld stellt die Daten in Form von Rhythmizitätsspektrogrammen dar und enthält ein amplitudenintegriertes EEG jeweils für die linke und rechte Hirnhemisphäre. Eine integrierte Spike- und Anfallserkennung bietet die Möglichkeit einer Benachrichtigung in Echtzeit.

Die Ableitung des cEEG wird über einen Zeitraum von 24 bis 48 Stunden geplant.

Die Qualität der Ableitung des cEEG wird durch die Autorin selbst in regelmäßigen Abständen kontrolliert.

Am Ende der geplanten Ableitdauer werden die Elektroden mit Hilfe von Wasser von der Kopfhaut gelöst und die Haare sowie die Kopfhaut der Patienten gereinigt.

Anschließend erfolgten eine gründliche Aufbereitung und Desinfektion der EEG-Elektroden und -Kabel.

### **3.4 Auswertung der EEG-Ableitungen**

Nach einer 18-monatigen Beobachtungsphase wurden die Fragen nach der Durchführbarkeit, der Datenqualität, den aufgetretenen klinisch relevanten EEG-Veränderungen und deren therapeutischer Konsequenz sowie die automatische Analysesoftware ausgewertet.

Die EEG-Auswertungen erfolgten initial durch die Autorin der Studie. Diese wurden verblindet und durch eine EEG-zertifizierte Fachärztin für Neurologie korrigiert, endgültig befundet und freigegeben.

Die digitalisierten Daten wurden nach folgendem Schema befundet:

Zunächst erfolgte in der **manuellen Auswertung** eine Beschreibung der Qualität der Daten, der Zeitdauer der Aufzeichnung und dann der Zeitdauer der interpretier- und auswertbaren Abschnitte, gefolgt von der Analyse der vorherrschenden Hintergrund-EEG-Aktivität, der Artefakte, der rhythmischen Muster und der epileptiformen Entladungen.

Des Weiteren wurden die gefundenen Veränderungen im EEG mit dem Auftreten eines Delirs und der Mortalität auf der Intensivstation korreliert.

Ferner folgte die Beurteilung der **automatisierten Anfallserkennung**. Dort wird das Roh-cEEG durch die integrierte Software automatisch Fourier-transformiert, als Dichtespektralarray visualisiert (Neurofax®, Version 06–93, NIHON KOHDEN) und automatisch auf eine Anfallsaktivität analysiert (Persyst ICU Continuous Monitoring, Version 12, Persyst Development Corporation, California, USA).

### **3.5 Statistik**

Die erhobenen physiologischen Daten werden bei Normalverteilung als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder bei nicht normalverteilten Daten als Median und Spannweite dargestellt.

Die Hauptfragestellung der Umsetzbarkeit der Langzeit-EEG-Ableitung auf einer nicht auf neurologische Patienten spezialisierten Intensivstation ohne direkte Unterstützung eines EEG-Labors wurde dahingehend beantwortet, dass die Zeit der auszuwertenden Ableitdauer in dem geplanten EEG-Abschnitt von 24 Stunden deskriptiv beschrieben wurde. Die Fragestellung des Vergleichs der automatisierten Anfallsdetektion mit der Auswertung durch EEG zertifizierte Fachleute erfolgte ebenfalls deskriptiv, wobei die Anzahl der richtig erkannten epileptischen Anfälle gewertet wurde. Die manuelle Auswertung wurde als Goldstandard angenommen. Als sekundäre Fragestellung wurde die überwiegende EEG-Aktivität in ordinale Gruppen aufgeteilt und beschrieben.

Die EEG-Aktivität sowie das Auftreten von Anfällen wurden mit der Inzidenz von Delirium und Mortalität auf der Intensivstation verglichen. Für die statistische Analyse wurde ein Mann-Whitney-U-Test bei normalverteilten Daten bzw. der Spearmans-rho-Test für nicht normalverteilte Daten verwendet (MATLAB R2016a, MathWorks Inc, Natick, MA).

Aufgrund des deskriptiven Charakters der vorgelegten Arbeit und des Fehlens von Vordaten fand keine Fallzahlplanung statt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patienten

Ein Teil der hier berichteten Daten und Ergebnisse wurde bereits 2017 parallel zur Erstellung dieser Dissertationsschrift im „*Journal of Critical Care*“ veröffentlicht (114).

Insgesamt wurden 50 komatöse, mechanisch beatmete Patienten ohne bekannte cerebrale Vorerkrankung in diese Studie eingeschlossen. Bei diesen konnten insgesamt 53 kontinuierliche Elektroenzephalogramme (cEEG) abgeleitet werden. 35 (70 %) der 50 Patienten waren männlich und 15 (30 %) waren weiblich, das mittlere Alter betrug  $63 \pm 19$  Jahre.

Das Patientenkollektiv der auf der anästhesiologischen Intensivstation behandelten Patienten setzte sich aus 36 postoperativen Patienten und 14 medizinischen Patienten zusammen. Von den operativen Patienten waren 12 nach einer elektiven und 24 nach einer notfallmäßigen Operation aufgenommen worden.

#### 4.1.1 Intensivmedizinische Behandlung der Patienten

Unabhängig von den cEEG-Ableitungen wurden im Rahmen des Stationsstandards und individueller Indikation intravenös Hypnotika und Analgetika verabreicht. Alle Patienten wurden regelmäßig klinisch-neurologisch mit Hilfe der ‚Richmond-Agitation-Sedation-Skala‘ (RASS) evaluiert und wiesen zum Zeitpunkt der EEG-Ableitung einen RASS-Wert von  $\leq -3$  auf. Zur Aufrechterhaltung der Analgosedierung wurden neben wenigen vereinzelt Gaben von Midazolam überwiegend Sufentanil und Propofol eingesetzt. So erhielten 40 Patienten während der gesamten Ableitungszeit eine kontinuierliche Analgesie mit Sufentanil mit einer Dosierung im Median von  $10 \mu\text{g/h}$  [IQR: 0–20  $\mu\text{g/h}$ ]. 27 Patienten bekamen zusätzlich fortlaufend Propofol im Median von  $80 \text{ mg/h}$  [IQR: 0–140  $\text{mg/h}$ ] als Hypnotikum. Zehn Patienten waren ohne fortlaufende Medikation und ohne vorbekannte cerebrale Beeinträchtigung unerwartet komatös.

Unter bestehender Analgosedierung benötigten zudem 33 Patienten im Rahmen ihrer komplexen Grunderkrankung (insbesondere Sepsis unterschiedlicher Schweregrade, Zustand nach Reanimation, schwerer Leberdysfunktion und Zustand nach Lebertransplantation) den Vasopressor Noradrenalin. Die Laufrate lag im Median bei

500 µg/h [IQR: 0–1400 µg/h] und damit insgesamt in einer niedrigen bis moderaten Dosierung.

Die mediane Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation betrug 27 Tage [13–59]. Während des Aufenthalts auf der Intensivstation manifestierte sich bei 19 Patienten (38 %) ein Delir, das durch den CAM-ICU-Test diagnostiziert wurde. Sechs von ihnen starben im weiteren Verlauf. Zusätzlich starben insgesamt 13 Patienten ohne Delir. Eine Zusammenfassung der Physiologischen Daten und der Ergebnisparameter ist in Tabelle 6 dargestellt.

*Tabelle 6: Physiologische Daten und Ergebnisparameter*

Anzahl der Patienten [n]	50
Alter [Jahre]	63 ± 19
Geschlecht männlich/weiblich [n]	35/15
Sufentanil [n]	40
Dosierung [µg/h]	10 [0–20]
Propofol [n]	27
Dosierung [mg/h]	80 [0–140]
Noradrenalin [n]	33
Dosierung [µg/h]	500 [0–1400]
Aufenthalt auf der Intensivstation [Tage]	27 [13–59]
Intensiv-Mortalität [n]	19
Delirium-Inzidenz [n]	19

Die Ergebnisse werden als Anzahl der Patienten in der beobachteten Population dargestellt (n). Die Parameter werden als Mittelwert ± SD oder Median- und Interquartilsbereich [IQR] ausgedrückt.

## **4.2 Auswertung der EEG-Ableitungen**

### **4.2.1 Manuelle Auswertung der EEG-Ableitungen**

Im Folgenden werden die manuellen Auswertungen der EEG-Ableitungen nach oben genanntem Schema (Abschnitt 3.4) beschrieben: Die cEEG-Messung begann im Median am Tag 5 [IQR: 2–10 Tage] nach der Aufnahme auf der Intensivstation. Die Gesamtauswertung ergab grundlegend eine gute Signalqualität während der angestrebten 24 Stunden. Insgesamt wurden in den Untersuchungen aller 50

Patienten über 1627 Stunden cEEG erfasst. Die mediane Dauer der cEEG-Messung betrug 28 Stunden [22–45 Stunden]. Von dieser Gesamtableitzeit waren 1458 Stunden in einer guten Qualität interpretierbar, was bei den einzelnen Patienten eine mediane auswertbare EEG-Ableitung von 24 Stunden [20–42 Stunden] bedeutete. Gründe für fehlende Auswertbarkeit waren zunehmende Impedanzen der ableitenden Elektroden und damit Elektrodenartefakte. Gründe waren v.a. das Austrocknen der Elektrodenleitpaste und Manipulationen am Kopf. Weitere Artefakte waren Bewegungs-, Augen- und Muskelartefakte.

*Tabelle 7: Laufzeiten der abgeleiteten EEG*

Gesamtlaufzeit aller erfasster EEG [h]	1627
Davon interpretierbare Gesamtlaufzeit [h]	1458
Mediane Dauer der einzelnen EEG insgesamt [h]	28 [22–45]
Davon mediane interpretierbare Dauer der einzelnen EEG [h]	24 [20–42]

Die Gesamtlaufzeiten der jeweils gesamten und interpretierbaren Ableitungen sind in Stunden dargestellt [h]. Die Dauer der jeweiligen 53 einzelnen EEG-Ableitungen werden als Median- und Interquartilsbereich [IQR] angegeben.

In Hinblick auf die vorherrschende Hintergrundaktivität in den einzelnen cEEG bestand in 9 % der Fälle eine Alpha-Grundaktivität. Bei weiteren 17 % fand sich ein überwiegender Thetarhythmus sowie in 26 % ein Deltarhythmus. In 17 % der Patienten war eine Burst-Suppression und bei 30 % der cEEG-Aufzeichnungen konnte eine vollständig unterdrückte EEG-Aktivität (Suppression) nachgewiesen werden (Amplitude <5  $\mu$ V).

*Tabelle 8: Vorherrschende Hintergrundaktivität im EEG:*

9% Alpha
17% Theta
26% Delta
17% Burst-Suppression
30% Suppression

Bei sechs der Patienten (12 %) trat ein epileptischer Anfall auf. Fünf (10 %) von ihnen zeigten keine spezifisch klinischen Anzeichen, wie motorische Entäußerungen, was der Diagnose eines nichtkonvulsiven epileptischen Anfalls (NCS) entsprach. Einer der 50 Patienten hatte einen superrefraktären generalisierten Status epilepticus und starb im weiteren Verlauf noch auf der Intensivstation. Die fünf Patienten mit NCS zeigten eine sekundär generalisierte, selbstlimitierende Anfallsaktivität. Davon hatten drei Patienten je eine NCS-Episode, ein Patient hatte zwei NCS-Episoden und ein Patient fünf NCS-Episoden. Keiner von ihnen starb, einer entwickelte ein Delirium. Alle diese Patienten wurden mit Sufentanil und Propofol behandelt. Das mittlere Alter, die Art der Operation oder der medizinischen Erkrankung, die Inzidenz des Deliriums und die Mortalität auf der Intensivstation der Patienten mit NCS unterschieden sich nicht im Vergleich zur gesamten Studienpopulation.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen der vorherrschenden Hintergrundaktivität und der Dosierung der Analgosedierung gefunden werden (Propofol:  $\rho = 0,027$ ,  $p = 0,89$  und Sufentanil:  $\rho = 0,325$ ,  $p = 0,05$ ). Darüber hinaus korrelierten weder die Mortalität ( $p = 0,18$ ) noch die Inzidenz des Delirs ( $p = 0,67$ ), siehe Abbildung 13, noch die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation ( $p = 0,9$ ) mit der vorherrschenden Grundaktivität im EEG.

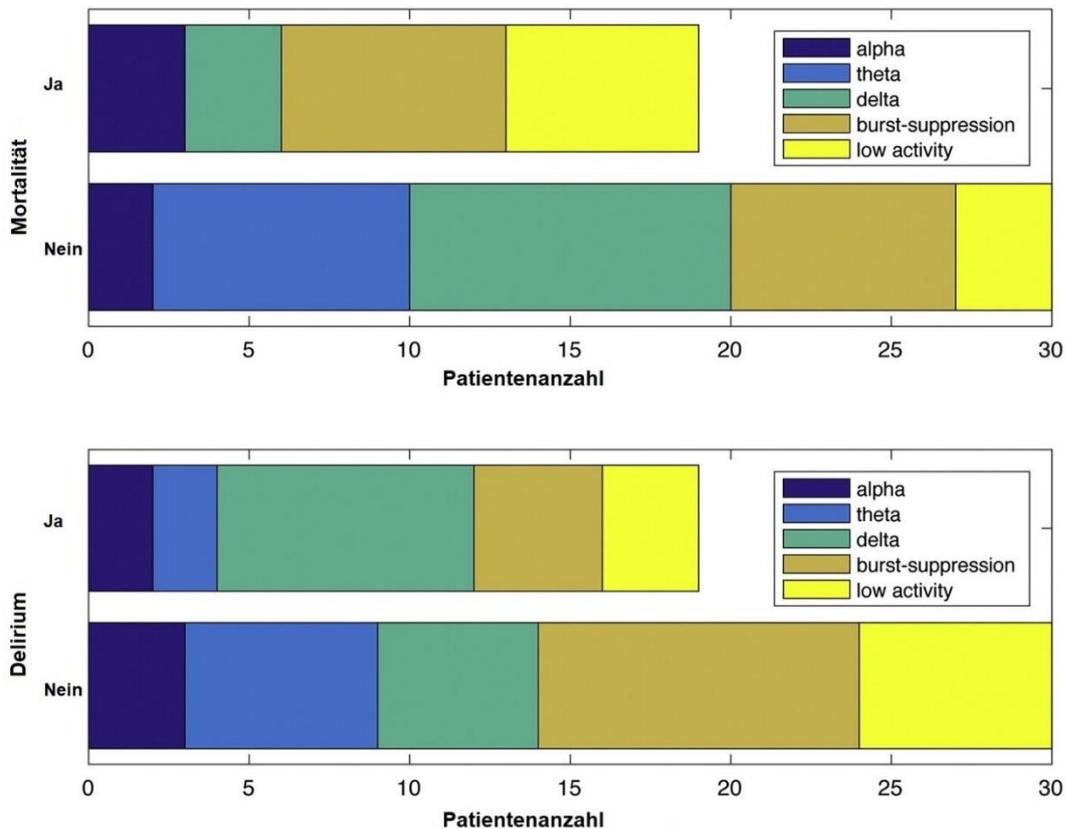


Abbildung 13: Zusammenhang zwischen der vorherrschenden Hintergrund -Aktivität im EEG und der Mortalitäts-/Deliriuminzidenz. Mod. n. (114)

Die Abbildung stellt die Anzahl der Patienten mit vorherrschender Hintergrund-EEG-Aktivität von Alpha (dunkelblau), Theta (blau), Delta (grün), Burst-Suppression (braun) oder Suppression (gelb) im Verhältnis von Mortalität (obere Grafik) und Inzidenz von Delir (untere Grafik) dar. In der oberen Grafik sind Patienten, die auf der Intensivstation gestorben sind, in der oberen Leiste (ja) und Patienten, die überlebt haben, in der unteren Leiste (nein) aufgeführt. In der unteren Grafik ist die Anzahl der Patienten, die ein Delir erlitten, in der oberen Leiste (ja) und die Anzahl der Patienten ohne Delir in der unteren Leiste (nein) angegeben.

#### 4.2.2 Automatisierte Anfallserkennung

Die automatische Anfallserkennung zeigte bei dem Patienten mit Status epilepticus eine Anfallsaktivität mit sehr guter Akkordanz an. Bei den fünf Patienten mit selbstlimitierenden NCS wurden drei der zehn NCS-Episoden von der Software korrekt erkannt.

In 38 der 53 aufgezeichneten cEEGs zeigte die Anfallserkennungssoftware korrekt keine Anfallsaktivität an. In den verbleibenden 15 cEEGs wurden 42 falsch positive Anfälle während einer guten EEG-Qualität und weitere 60 falsch positive Anfälle bei schlechter EEG-Qualität angezeigt.

## 5. Diskussion

In der hier vorgelegten Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Etablierung einer kontinuierlichen EEG-Überwachung (cEEG) bei analgosedierten und komatösen, intensivmedizinisch zu behandelnden Patienten auf einer anästhesiologischen Intensivstation gut umsetzbar ist und, dass die Ableitung der EEG zur Diagnose von fünf nichtkonvulsiven epileptischen Anfällen (NCS), die ohne EEG nicht erkannt worden wären, führte. Die Grundaktivität im cEEG war in dieser Untersuchung ein schlechter Prädiktor für das Auftreten von Delir und für die Mortalität auf der Intensivstation. Die zusätzlich eingesetzte Software zur automatischen Detektion epileptischer Anfälle erwies sich als zu unpräzise und konnte die manuelle Befundung nicht ersetzen.

### 5.1 Patienten

Betrachtet man das untersuchte Kollektiv aus einer Mischung von operativen und medizinisch aufgenommenen Patienten, so ist dieses typisch für eine anästhesiologische/operative Intensivstation (115–118). Eine Gegenüberstellung des hier untersuchten Patientenkollektivs mit einer vergleichlichen Patientengruppe in Hinblick auf das Auftreten von NCS wird im nächsten Abschnitt aufgeführt.

### 5.2 Auswertung der EEG-Ableitungen

#### 5.2.1 Manuelle Auswertung der EEG-Ableitungen

In der vorgelegten Untersuchung wurde die technische Umsetzbarkeit der Ableitung eines cEEG mit einer guten Signalqualität während der durch die ‚*Critical Care Continuous EEG Task Force*‘ der ‚*American Clinical Neurophysiological Society*‘ (ACNS) empfohlenen 24 Stunden untersucht. Als grundlegendes Resultat zeigten sich gut abgeleitete Kurven, die auch einer Befundung zugeführt werden konnten. Die Analyse der Rohdaten der EEG-Aufzeichnung wurde im Anschluss der Aufzeichnung retrospektiv betrachtet. Dieser Umstand war damit zu erklären, dass keine Expertise über 24 Stunden am Tag auf der Intensivstation zur Verfügung stand, was aber die Beantwortung der Fragestellung der hier vorgelegten Arbeit nicht beeinflusste. Eine solche EEG Expertise ist auch nicht von einer neurologischen Konsultation abzudecken, da, wie die ‚*Critical Care Continuous EEG Task Force*‘ der ACNS bereits in ihren Expertenkonsens-Empfehlungen zum Einsatz von cEEG bei kritisch kranken

Erwachsenen und Kindern beschreibt, sind spezielles Fachwissen und Erfahrung über die routinemäßige EEG-Interpretation hinaus erforderlich, weil ein Großteil der cEEG-Ableitungen bei intensivmedizinischen komatösen Patienten komplexe rhythmische, periodische Muster und Artefakte beinhalten, die in einem Standard-EEG-Labor selten anzutreffen sind (8). Dies beinhaltet vor allem das Erkennen verschiedener Arten von Anfällen, aber auch die Auswirkungen von Medikamenten und akuten strukturellen Hirnschädigungen, z. B. Ischämien, auf die EEG-Aktivität unterscheiden zu können (8). Für eine durchgehende Überwachung des EEG auf einer Intensivstation sind aber auch neben der personellen Ausstattung technische Möglichkeiten zu realisieren, um zentral die EEG-Kurven ansehen zu können. Eine Möglichkeit eine solche durchgehende visuelle Überwachung zu vermeiden, wäre eine automatisierte Anfallserkennung, welche im Rahmen dieser Arbeit mit untersucht wurde, aber, wie weiter unten ausgeführt, eine manuelle Auswertung durch speziell ausgebildetes Personal nicht ersetzt. Um aber auch nicht-spezialisierten Intensivstationen das EEG Monitoring zu ermöglichen, was mit 10% NCS alleine in dieser Arbeit durchaus klinisch relevant sein könnte, wäre es denkbar, dass alternativ ein Expertennetzwerk mittels Telekonsultation für die Auswertung der erhobenen EEG-Daten herangezogen werden und damit eine zeitnahe Analyse ermöglicht werden könnte. Dies setzt zusätzlich voraus, dass dieser Dienst 24 Stunden über sieben Tage in der Woche erreichbar ist. In gewissen Ländern wird eine derartige Dienstleistung bereits angeboten, z.B. in Teilen der USA und in Frankreich, wo es bereits heute ein implementiertes, zuverlässiges Verfahren gibt, welches für eine zeitnahe und hoch qualitative EEG-Datenanalyse sorgt und auch mit einer entsprechenden konsiliarischen Beratung einhergeht (9,99). Die technische Umsetzbarkeit einer cEEG-Ableitung über im Median 24 Stunden durch geschultes Personal auf der Intensivstation, wie sie in der hier vorliegenden Beobachtung gezeigt wurde, perspektivisch in Kombination mit einem teleberatenden neurologischen Dienst könnte den Einsatz von cEEG ausweiten. Auf diese Weise könnte der hier mit den präsentierten Daten von 10 % nur im EEG erfassten epileptischen Anfällen nochmals deutlich hervorgehobenen Notwendigkeit einer kontinuierlichen EEG-Ableitung auf allen Intensivstationen begegnet werden.

In dem hier untersuchten Kollektiv von bewusstlosen Patienten auf der Intensivstation fanden sich elektrophysiologisch epileptische Anfälle bei sechs der Patienten (12 %).

Während ein Patient mit klinischen Symptomen eines Status epilepticus ohne EEG zu diagnostizieren war, bestanden bei 5 Patienten (10 %) keine spezifisch klinischen Anzeichen, was NCS entspricht. Diese NCS waren bei allen fünf Patienten selbstlimitierend und nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.

Die hier gefundene Inzidenz deckt sich mit einer 2009 veröffentlichten retrospektiven Studie an 201 rein medizinischen Intensivpatienten ohne primäre akute neurologische Erkrankung, die ebenfalls elektrographische epileptische Anfällen bei 10 % der untersuchten Patienten zeigte. Die Anfälle waren hauptsächlich nichtkonvulsiv. 60 % der Patienten hatten eine Sepsis als primäre Aufnahmediagnose und 48 % waren zum Zeitpunkt des cEEG komatös (116). Eine weitere Studie mit einer medizinisch-chirurgisch gemischten Population ergab eine Inzidenz von 11 % (117). Die bisher höchste publizierte Inzidenz zeigte eine retrospektive Studie aus 2014 auf einer rein chirurgischen Intensivstation, in der bei 16 % der 154 Patienten ein elektrographischer NCS nachgewiesen wurde (118). In der hier vorgelegten Studie mit einer vergleichbaren Patientenpopulationen wurde bei 10 % der Patienten ein NCS detektiert. Verglichen mit Studien an einem vergleichbaren Patientenkollektiv kann die in dieser Studie gefundene Inzidenz von 10% als gut vergleichbar angesehen werden. Andere Inzidenzen sind zu erwarten, wenn neurologische Intensivpatienten untersucht werden. Hier liegt meist eine direkte Schädigung des Gehirns vor, was zu einer elektrischen Vulnerabilität führt und höhere Inzidenzen für epileptische Aktivität zu erwarten sind. Dies konnte in einer 2015 veröffentlichten Beobachtungsstudie auf einer auf Neurologie spezialisierten Intensivstation mit 170 konsekutiv rekrutierten Patienten und psychisch verändertem Status gezeigt werden. In dieser Untersuchung fanden sich bei 21 % der Patienten ein NCS wie auch ein nichtkonvulsiver Status epilepticus (NCSE). Signifikante Risikofaktoren waren vorbekannte intrakranielle Tumore, Epilepsien und Meningitiden/Enzephalitiden wie auch eine mittels Magnetresonanztomographie bestätigte Enzephalomalazie. Weitere Studien auf neurologischen Intensivstationen geben gar eine Inzidenz von 32 % für NCS an, die mit strukturellen Hirnläsionen verbunden sind, und von 4 % für NCS, die mit metabolischen Enzephalopathien zusammenhängen (119).

Auch wenn die Inzidenz auf einer neurologischen Intensivstation deutlich höher liegt, so ist die Inzidenz bei nichtneurologischen Patienten nicht zu vernachlässigen und die Daten der hier vorgelegten Studie mit 12 % epileptischer Anfälle unterstreichen die

Relevanz eines EEG-Monitorings nicht nur bei neurologischen Intensivpatienten, sondern auch bei Patienten aus anderen Disziplinen.

Die Relevanz solcher mit dem cEEG detektierten, selbstlimitierenden NCS für das Outcome der Patienten ist bislang noch unklar. In einer weiter zurückliegenden Studie aus dem Jahr 1996 zeigte sich, dass die Diagnose von NCS auf der Intensivstation, insbesondere in Verbindung mit unklaren Bewusstseinsstörungen, mit einer schlechteren Prognose korreliert. Zusätzlich besteht die Annahme, dass die Prognose bei verzögerter oder fehlender Diagnosestellung weiter abnimmt (24). Gegensätzlich dazu zeigte eine prospektive Untersuchung aus dem Jahr 2014 an 101 herzchirurgischen Intensivpatienten, dass trotz der seltenen Detektion eines NCS von 1 % mit einem guten neurologischen Outcome gerechnet werden kann. Insgesamt wurde bei 3 % der Patienten eine epileptische Aktivität registriert. Alle Patienten mit Anfällen waren in etwa gleich alt ( $\geq 65$  Jahre) und hatten einen operativen Eingriff am offenen Herzen unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine (*Open-Chamber-Verfahren*) mit vergleichbaren intraoperativen Bedingungen (115). Ähnliche Ergebnisse wurden durch eine 2015 veröffentlichte Untersuchung bei 98 intensivmedizinischen Patienten mit 100 Episoden schwerer Sepsis berichtet. Bei 11 dieser Patienten mit verzögertem Aufwachverhalten konnten im EEG NCS nachgewiesen werden, was aber ebenfalls nicht mit einem schlechten Outcome einherging (120). Eine weitere retrospektive Studie aus dem Jahr 2014 an rein chirurgischen Intensivpatienten wies nach, dass bei 24 (16 %) von 154 Patienten ohne primäre zerebrale Beeinträchtigung ein NCS auftrat. Der NCS wurde dort als unabhängiger Prädiktor für ein schlechtes Outcome (in Form von Nichtüberleben, Verbleiben in einem vegetativen Zustand oder schwerer Behinderung bei der Entlassung aus dem Krankenhaus) identifiziert (118).

In der hier vorgestellten Studie fand sich kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der NCS und dem Überleben auf der Intensivstation. Aufgrund der dargestellten heterogenen Datenlage zu NCS bei nichtneurologischen Patienten konnte bisher keine allgemeine Aussage zur klinischen Relevanz von selbstlimitierendem NCS getroffen werden. Trotzdem scheint eine frühzeitige Detektion von NCS bei Patienten mit unklarer Bewusstlosigkeit und ohne primären Hirnschaden durch eine cEEG-Aufzeichnung sinnvoll zu sein und wird von manchen Autoren empfohlen (98)

Das Auftreten von unterschiedlicher Hintergrundaktivität kann medikamentös bedingt sein oder einer unspezifischen Schädigung des Gehirns im Sinne einer Enzephalopathie entsprechen.

Es erfolgten daher Korrelationen zwischen der vorherrschende Hintergrundaktivität und der Menge an analgosedierenden Substanzen. Überraschenderweise konnte in der vorliegenden Studie mit 50 Patienten jedoch kein Zusammenhang zwischen der vorherrschenden Hintergrundaktivität im EEG und der Dosierung von analgosedierenden Mitteln festgestellt werden. Die Patienten wurden im Median an Tag 5 mit dem EEG untersucht und hatten zu diesem Zeitpunkt eher wenig sedierende Medikament aber eine persistierende Vigilanzminderung, so dass die gefunden Veränderungen der Hintergrundaktivität als elektrophysiologischer Ausdruck einer Enzephalopathie zu werten ist.

Darüber hinaus korrelierte in der vorliegenden Studie die vorherrschende cEEG-Hintergrundaktivität nicht mit der Inzidenz von Delirium oder der Mortalität auf der Intensivstation. Dies steht im Gegensatz zu zwei prospektiven Untersuchungen aus dem Jahr 2015 an je 98 und 110 intensivmedizinisch behandelten Patienten mit septischem Schock. Dort wurde gezeigt, dass die frühe Unterdrückung der Hintergrundaktivität (30 % in der vorliegenden Beobachtung) und die vorherrschende Delta-Aktivität (26 % in der vorliegenden Beobachtung) unabhängige Prädiktoren für die Mortalität auf der Intensivstation, für die Ein-Jahres-Mortalität sowie die Inzidenz von Delirium waren (120,125). Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass die Patienten in der vorliegenden Beobachtung, im Gegensatz zu den genannten Studien, während der cEEG-Registrierung hämodynamisch stabil waren.

Trotz der geringen Anzahl von Patienten kann postuliert werden, dass eine unterdrückte cEEG-Hintergrundaktivität bei hämodynamisch stabilen Patienten mit unerwarteter Bewusstlosigkeit kein zuverlässiger Prädiktor für die Mortalität auf der Intensivstation ist.

### **5.2.2 Automatisierte Anfallserkennung**

Die Frage nach der Durchführbarkeit einer qualitativen Langzeitableitung durch angelerntes Personal auf einer anästhesiologischen Intensivstation erbrachte gut interpretierbare Ableitungen über eine Dauer von 24 Stunden. Die eingesetzte automatische Anfallserkennungssoftware hingegen, die bei der Interpretation und

Erkennung von epileptischen Anfällen als hilfreich angeraten wurde, zeigte zu viele falsch positive sowie falsch negative Befunde und kann daher keine EEG-geschulten Experten ersetzen.

Die manuelle Analyse von cEEG-Rohdaten ist aufgrund der großen Datenmengen zeitaufwendig und erfordert speziell ausgebildetes Personal um die Ergebnisse richtig zu interpretieren. Um zumindest den Zeitbedarf zu verkürzen wird seitens der ‚*Critical Care Continuous EEG Task Force*‘ der ACNS die Nutzung von quantitativen EEG-Trends (qEEG) vorgeschlagen (8). Eine automatische Prozession des Roh-EEG in die Frequenzebene kann Veränderungen der Hintergrundaktivität wie auch das Auftreten pathologischer Muster im Zeitverlauf besser visualisieren und ermöglicht in der Befundung gezielt zu solchen Ereignissen in das Roh-EEG zu navigieren. Folglich könnte die Endbegutachtung der bereits herausgefilterten Daten durch einen EEG-Spezialisten zeit- und arbeitseinsparender ablaufen. Aufgrund der allgemeinen Anfälligkeit für Artefakte ist es am Ende aber weiterhin wesentlich, dass sowohl das Roh- als auch das qEEG begutachtet werden (8). Die Einschätzung, dass Nichtneurophysiologen und Pflegepersonal NCS-typische Veränderungen im verarbeiteten qEEG erkennen können, wurde durch eine weitere, im Jahr 2015 veröffentlichte Studie gestützt. Dort wurden einstündige qEEG-Panels (n = 180) von insgesamt 45 Intensivpatienten retrospektiv sowohl durch Neurophysiologen und technische Assistenten für EEG wie auch durch neurointensivmedizinisches Pflegepersonal beurteilt und mit dem Goldstandard, der manuellen Auswertung der Rohdaten, verglichen. Es gab keinen statistischen Unterschied zwischen den drei Gruppen hinsichtlich der Sensitivität. Die Autoren der Studie betonten aber, dass es die Detektion von Veränderungen im qEEG-Trend zwar relativ einfach möglich ist, aber die finale Beurteilung und Zuordnung von tatsächlichen Anfällen oder Artefakten nur anhand der Rohdaten zuverlässig möglich ist (126). Das qEEG könnte helfen, bei der anfallenden Datenmenge der cEEG, zielgerichtet Veränderungen zu detektieren und dann zu finalen Befundung zuzuführen. In der hier vorgelegten Untersuchung wurde dieses Verfahren zur Optimierung der retrospektiven Auswertung genutzt, eine direkte Beurteilung am Patienten war nicht vorgesehen.

Die hier vorliegende Untersuchung zeigte, dass eine automatische Anfallserkennungssoftware bei den meisten Patienten (n = 38 der 53 cEEG) korrekt keine Anfallsaktivität anzeigt. Bei den verbleibenden Ableitungen (n = 15) wurde

jedoch auch eine relevante Rate von 42 falsch positiven wie auch sieben falsch negativen Ergebnissen gefunden, jeweils während einer qualitativ gut abgeleiteten Sequenz. Weitere 60 falsch positive Nachweise waren auf eine eindeutig schlechte cEEG-Qualität zurückzuführen. Diese Ergebnisse zeigen, dass die eingesetzte automatische Anfallserkennung zum Erhebungszeitpunkt der vorliegenden Daten den EEG-Spezialisten nicht ersetzen kann. Weiterhin würde die Konsultation eines EEG-Experten bei jedem der falsch detektierten Anfälle zu einer Überforderung der Ressourcen führen (9). Die hohe Prävalenz an falschen Detektionen dieser Studie und die unabdingbare Notwendigkeit der parallelen Mitbetrachtung der entsprechenden Rohdaten bestätigen die Notwendigkeit einer Optimierung der Detektionsalgorithmen der Auswertungssoftware, damit der Einsatz des EEG als nützliches Screeningwerkzeug auch für Nichtexperten ermöglicht werden kann (127).

Es ist zu erwarten, dass sich durch bessere Rechenleistungen und stetige Optimierung der Algorithmen die Fehlalarmrate und Detektionsfähigkeit der Software so verbessert, dass die Technik des EEG zunehmend auf Intensivstationen rational eingesetzt werden kann und, dass Patienten mit pathologischen EEG-Mustern leichter erkannt werden. Auf diese Weise könnte sich das cEEG, ähnlich wie das EKG, als routiniertes (neuro-) Monitoring auf den Intensivstationen durchsetzen.

### **5.3 Limitationen**

Diese Studie unterliegt gewissen Einschränkungen, die die Übertragung der Ergebnisse auf die Allgemeinheit begrenzen.

Zum einen bestanden zu Beginn der Studie unterschiedliche Interessen der jeweiligen beteiligten Mitarbeiter. So wurde der mögliche Nutzen dieser Untersuchung anfänglich nicht gesehen, sondern vielmehr der Mehraufwand als störend betrachtet, so dass vereinzelte Messungen nur unvollständig vorlagen und nicht in die endgültige Auswertung einbezogen werden konnten. Demgemäß lässt sich eine geringe Beeinflussung der Ergebnisse, trotz vorab erfolgter Schulung im Handling mit dem EEG, durch eine anfängliche gesenkte Akzeptanz nicht völlig ausschließen. Da in dieser Studie jedoch keine definitive Fallzahl vorgegeben wurde, hat dies ebenfalls keine Auswirkungen auf die rein deskriptiv dargestellten Ergebnisse, die in der finalen Auswertung zufriedenstellend ausfielen.

Zum anderen ergaben sich Limitationen bei der Patientenrekrutierung: Zu den hauptsächlichen Herausforderungen bei der Erfassung eines cEEG im klinischen Alltag gehörten notfallmäßige Transporte in den Operationssaal oder in die radiologische Abteilung zur Durchführung eines Schnittbildverfahrens, insbesondere zur Durchführung einer Magnetresonanztomographie. Somit wurden eher Patienten rekrutiert, bei denen absehbar war, dass in den nächsten 24 Stunden keine geplante Intervention erfolgen würde. Trotz dieser Eingrenzung konnte eine nicht unerhebliche Zahl an epileptischen Anfällen detektiert werden, so dass eher davon ausgegangen werden muss, dass die Anzahl an epileptischen Anfällen in dieser Studie unterschätzt wurde.

Eine weitere geringgradige Einschränkung war der Verzicht auf die Montage occipitaler Elektroden. Zu Beginn der Testperiode dieser Untersuchung wurden für eine vollständige Abbildung aller Hirnlappen zusätzliche Elektroden am Hinterhaupt montiert. Beim Versuch der Ableitung des Hinterhauptes (O1 und O2) kam es jedoch vermehrt zu Kabel- und Elektroden-Artefakten durch Kopfbewegungen, pflegerische Maßnahmen sowie stärkeres Schwitzen durch Aufliegen des Kopfes. Zusätzlich bestand eine erhöhte Druckstellengefahr im Bereich der occipitalen Elektroden. Da isolierte Anfälle in den hinteren Regionen ohne Ausbreitung nur äußerst selten auftreten (7), bestärkte dies die Entscheidung, in den darauffolgenden EEG-Ableitungen auf eine Abbildung des Occipitallappens zu verzichten. Nach genauerem Abwägen stellte die durch Artefakte der occipitalen Elektroden bedingte schlechtere Interpretierbarkeit am Ende einen größeren Nachteil dar. Aufgrund der Seltenheit fokaler Anfälle in occipitalen Regionen war demnach nicht zu erwarten, dass dort lokal ablaufende Anfälle übersehen werden.

Zusätzlich lag der Beginn der cEEG-Erfassung im Median am fünften Tag nach erfolgter Erstbehandlung und Stabilisierung. Es handelte sich also hier um post-akute Patienten mit prolongierter Vigilanzminderung oder Notwendigkeit der weiteren Analgosedierung. Dies könnte dazu geführt haben, dass die gerade in der Akutphase während der ersten kritischen Stunden auftretenden NCS nicht erkannt wurden und dadurch die hier ermittelte Inzidenz an epileptischen Anfällen im untersuchten Kollektiv eher als fälschlicherweise geringer anzusehen ist. Auf der anderen Seite ist die Einführung von cEEG auf den Intensivstationen gerade bei prolongiert vigilanzgeminderten Patienten von klinischer Relevanz.

Eine weitere Einschränkung war, dass die Analyse der cEEG-Aufzeichnung nach Beendigung der Aufzeichnung erfolgte. Daher wurden die NCS nicht mit Antikonvulsiva behandelt. Dieses Ergebnis mag für den einzelnen betroffenen Patienten von Nachteil sein, aber ohne die durchgeführte zusätzliche EEG-Untersuchung wären die Anfälle nicht erkannt worden und somit ist in der Behandlung kein Nachteil entstanden. Weiterhin wurden in der Studie keine Outcome-Parameter erhoben, die durch diese fehlende Behandlung hätten beeinflusst werden können. Der hier beschriebene Nachteil verändert die Ergebnisse der Studie nicht.

## 6. Zusammenfassung

Intensivmedizinische Patienten sind häufig durch eine primäre bzw. sekundäre Hirnschädigung oder durch den Einsatz sedierender Medikamente bewusstlos. Eine klinisch-neurologische Überwachung ist dadurch erschwert, so dass relevante Pathologien zeitnah nicht erkannt und somit Folgeschäden nicht verhindert werden können.

Eine kontinuierliche Elektroenzephalographie (cEEG) stellt eine gute Methode zur Überwachung der Hirnfunktion bei bewusstlosen Patienten dar, ist aber in der Intensivmedizin nicht weit verbreitet, da sie zeit- und arbeitsaufwendig ist. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob mittels einer vereinfachten Montage mit zehn Elektroden nach dem 10-20-System ein cEEG-Monitoring ohne spezielle technische oder neurologische Unterstützung auf einer anästhesiologischen Intensivstation eingeführt werden kann. Weiterhin wurden die gefundenen Veränderungen im EEG deskriptiv ausgewertet.

### Methodik

Nach ethischer Wertung durch die Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz und deren positiver Zustimmung erfolgte die Datenerfassung (EEG-1100-System der Firma Nihon Kohden; Nihon Kohden Europe GmbH, Rosbach, Deutschland). Die studienrelevante cEEG-Erhebung begann nach einer Einführungsperiode. Es wurde ein gemischtes Patientenkollektiv nach klinischer Fragestellung eingeschlossen. Die Ableitung gelang durch eine Montage nach dem internationalen 10-20-System mit der Wahl von zehn Elektrodenpositionen (Fp1, F3, C3, P3, T3, Fp2, F4, C4, P4, T3). Die Haut unter den Elektroden wurde mit einem speziellen Peeling (OneStep® AbrasivPlus) von Hautschuppen und Verunreinigungen gereinigt. Zur Fixierung der Elektroden wurde eine gut leitende, für Langzeitableitungen geeignete Elektrodenpaste (GenuinGrass®EC2®) eingesetzt, mit der die Elektroden auf der Kopfhaut an den entsprechenden Positionen fixiert wurden. Nach Montage der Elektroden wurde die EEG-Ableitung gestartet und aufgezeichnet. Parallel dazu wurde die Aufnahme- und Analysesoftware (Persyst ICU Continuous Monitoring, Version 12 der Firma Persyst; Persyst Development Corporation, California, USA) mit automatisierter Anfallserkennung gestartet, die im Hintergrund das Roh-EEG hinsichtlich des Auftretens von epileptischer Aktivität analysierte. Die

Messungen wurden jeweils bei schlechter Ableitqualität oder bei Verlust von mehr als drei der zehn Elektroden beendet. Nach Vollendung aller Messungen wurden die cEEG-Aufzeichnungen, die Rohdaten wie auch das automatisch analysierte EEG in Zusammenarbeit mit neurologischen Spezialisten retrospektiv analysiert, ausgewertet und die manuelle mit der automatisierten Auswertung verglichen.

Die Hauptfragestellung nach der Durchführung der cEEG- Ableitung wurde durch die Erfassung der artefaktfreien, auswertbaren Ableitdauer beschrieben. Weiterhin wurden die gefundenen pathologischen Veränderungen sowie die überwiegende Grundaktivität im cEEG deskriptiv beschrieben und mit der Inzidenz von epileptischen Anfällen, Delirium und Mortalität korreliert.

## **Ergebnisse**

Es wurden 50 erwachsene Patienten aufgenommen, die entweder tief analgosediert oder aus anderen Gründen komatös waren. Bei allen Patienten war in ihrer Vorgeschichte keine Epilepsie bekannt. Der Beginn der cEEG-Messung war im Median am fünften Tag (2.–10. Tag) während des intensivmedizinischen Aufenthaltes. Die mediane Ableitdauer betrug 28 Stunden [22–45 Stunden]. Nach im Median 24 Stunden (20–42 Stunden) war das cEEG infolge zu hoher Impedanz, Elektrodenlockerung oder anderweitiger Artefakte nicht weiter auswertbar.

Die vorherrschende Grundaktivität nach initialer kardiopulmonaler Stabilisierung war: Alpha (9 %), Theta (17 %), Delta (26 %), Burst-Suppression (17 %) und eine komplett supprimierte Aktivität (30 %). Diese als ordinal anzusehenden Gruppen korrelierten weder mit der Dosierung der analgosedierenden Medikamente (Propofol:  $\rho = 0,027$ ,  $p = 0,89$  und Sufentanil:  $\rho = 0,325$ ,  $p = 0,05$ ) noch mit der Inzidenz von Delirium ( $p = 0,67$ ), Mortalität ( $p = 0,18$ ) und intensivmedizinischer Liegedauer ( $p = 0,9$ ). Insgesamt konnten bei sechs Patienten (12 %) epileptische Anfälle nachgewiesen werden. Davon hatte ein Patient einen super-refraktären generalisierten Status epilepticus (SRSE), während weitere fünf Patienten nichtkonvulsive epileptische Anfälle (NCS) aufwiesen. Die automatisierte Anfallserkennung detektierte den Status epilepticus und drei von zehn NCS korrekt.

## **Diskussion**

Diese Arbeit konnte zeigen, dass die Umsetzung eines cEEG-Monitorings mit Hilfe einer vereinfachten Montage über einen Zeitraum von 24 Stunden bei bewusstlosen Patienten auf einer allgemein anästhesiologischen Intensivstation nach entsprechender kurzer neurophysiologischer Schulung und Instruktion des Pflegepersonals möglich ist. Im Rahmen dieser Arbeit konnten bei 10 % der Patienten NCS detektiert werden, die ohne EEG nicht erkannt worden wären. Die Verarbeitung der Roh-EEG-Daten durch die verwendete Anfallserkennungssoftware konnte nicht alle Anfälle ermitteln und führte zu zahlreichen falsch positiven Meldungen. Daher kann eine Software mit dem untersuchten Entwicklungsstand allenfalls als Hilfe genutzt werden und sie ersetzt nicht die Analyse durch einen neurophysiologischen Spezialisten. Die Tatsache des Auftretens von nicht anders zu detektierenden NCS und die technische Möglichkeit der Umsetzung der EEG-Ableitungen sollte zu einer Einführung des cEEG auf der anästhesiologischen Intensivstation führen.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Baron R, Binder A et al., DAS-Taskforce 2015: Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) – short version.
2. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, u. a. The Richmond Agitation-Sedation Scale: Validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 15. November 2002;166(10):1338–44.
3. Rüegg S. Nonconvulsive Status Epilepticus in Adults: Types, Pathophysiology, Epidemiology, Etiology and Diagnosis. *Neurology International Open*. 2017 Jun;01(03):E189–203.
4. Claassen J, Taccone FS, Horn P, Holtkamp M, Stocchetti N, Oddo M. Recommendations on the use of EEG monitoring in critically ill patients: Consensus statement from the neurointensive care section of the ESICM. *Intensive Care Medicine* 2013 39:8 [Internet]. 2013 May 8 [cited 2022 May 3];39(8):1337–51. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-013-2938-4>
5. Nolan J.P., Soar J., Cariou A., Cronberg T., Moulaert V.R.M., Deakin C.D., 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*, 95 (2015), pp. 202-222.
6. Schwab S, Schellinger P, Werner C, Unterberg A, Hacke W. *NeuroIntensiv*. 2008 [cited 2022 Jun 8]; Available from: <http://dnb.d-nb.de>
7. Zschocke S, Kursawe H, Herausgeber. *Klinische Elektroenzephalographie mit DVD: [EEG-Beispiele zum Auswerten]*. 3., aktualisierte und erw. Aufl. Berlin: Springer Medizin; 2012. 656 S.
8. Herman ST, Abend NS, Bleck TP, Chapman KE, Drislane FW, Emerson RG, et al. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, Part II: Personnel, technical specifications, and clinical practice. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2015 Apr 4;32(2):96–108.
9. André-Obadia N, Parain D, Szurhaj W. Continuous EEG monitoring in adults in the intensive care unit (ICU). *Neurophysiol Clin* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited

- 2022 May 30];45(1):39–46. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25639999/>
10. Badawy RAB, Harvey AS, Macdonell RAL. Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: Understanding the mechanisms of epilepsy – Part 1. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2009 Mar 1;16(3):355–65.
  11. Schulte E, Schumacher U, Schünke M. PROMETHEUS LernAtlas der Anatomie: Kopf, Hals und Neuroanatomie. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2009. 560 S.
  12. Herculano-Houzel S. The Human Brain in Numbers: A Linearly Scaled-up Primate Brain. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2009 Nov 9 [cited 2022 Aug 9];3(NOV). Available from: </pmc/articles/PMC2776484/>
  13. Wellach I, Haueisen J, Holtkamp M, House P, Mehlhorn J, Speckmann EJ. *Praxisbuch EEG*. Praxisbuch EEG. 2021 Nov 23;
  14. Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, et al. *Duale Reihe Anatomie*. Duale Reihe Anatomie. 2017 Oct 5;
  15. Trepel M. *Neuroanatomie mit Student Consult-Zugang: Struktur und Funktion*. 4. Aufl. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2008. 464 S.
  16. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA, Engel AK 1961, Held A, Niehaus M, et al. *Neurowissenschaften ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie*. Neurowissenschaften. 2018;
  17. Silbernagl S, Despopoulos A. *Taschenatlas der Physiologie*. 6., korrigierte auflage. Stuttgart: Thieme, Stuttgart; 2003. 436 S.
  18. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A et al. ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 475–482, DOI: 10.1111/epi.12550.
  19. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Zeitschrift für Epileptologie* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Jun 18];31(4):296–306. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10309-018-0218-6>
  20. Lawn et al.: Are seizures in the setting of sleep deprivation provoked? In: *Epilepsy & Behavior*. Band: 33, 2014, doi: 10.1016/j.yebeh.2014.02.008. Open in Read by QxMD p. 122-125.

21. Fisher RS, Cross JH, French JA et al (2017) Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. <https://doi.org/10.1111/epi.13671>.
22. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999; 40: 120 – 122.
23. Trinka, E. et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsie* 56, 1515–1523 (2015).
24. Young GB, Jordan KG, Doig GS. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology* 1996; 47: 83 – 89.
25. Leitinger M, Trinka E, Zimmermann G, Granbichler CA, Kobulashvili T, Siebert U. Epidemiology of status epilepticus in adults: Apples, pears, and oranges – A critical review. *Epilepsy Behav* 2020:106720. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106720.
26. Knake S, Rosenow F, Vescovi M et al. Incidence of status epilepticus in adults in Germany: A prospective, population-based study. *Epilepsia* 2001; 42: 714 – 718.
27. Neligan A, Noyce AJ, Gosavi TD, Shorvon SD, Köhler S, Walker MC. Change in Mortality of Generalized Convulsive Status Epilepticus in High-Income Countries Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol* 2019. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.1268.
28. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Apr 6];54(2):185–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31852003/>
29. Pfäfflin M, May T. Wie viele Patienten mit Epilepsien gibt es in Deutschland und wer behandelt sie? *Neurologie & Rehabilitation* 2000; 6 (2): 77–81.
30. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I et al. Estimation of the burden of active and lifetime epilepsy: A meta-analytic approach. *Epilepsia* 2010; 883–890, DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02481.x.
31. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C et al. Incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2011; 1005–1012, DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822cfc90.

32. Bell GS, Neligan A, Sander JW. An unknown quantity-the worldwide prevalence of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 958–962, DOI: 10.1111/epi.12605.
33. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2017 [cited 2022 Mar 21]; Available from: [www.dgn.org](http://www.dgn.org)
34. Grehl H, Reinhardt F-M. Checkliste Neurologie. 6. überarbeitete. Stuttgart New York: Thieme; 2016. 808 S.
35. Nicastro N, Assal F, Seeck M. From here to epilepsy: The risk of seizure in patients with Alzheimer's disease. *Epileptic Disord* 2016; 16: 1 – 12.
36. Pandis D, Scarneas N. Seizures in Alzheimer disease: Clinical and epidemiological data. *Epilepsy Curr* 2012; 12: 184 – 187.
37. Sung CY, Chu NS. Status epilepticus in the elderly: Etiology, seizures type, and outcome. *Acta Neurol Scand* 1989; 80: 51 – 56.
38. Köhling R. Pathophysiologie der Epilepsie. *Klinische Neurophysiologie* [Internet]. 2006 Dec 10 [cited 2022 Mar 21];37(4):216–24. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-2006-951902>
39. Meldrum BS. Concept of activity-induced cell death in epilepsy: Historical and contemporary perspectives. *Prog. Brain Res* 2002; 135: 3 – 11.
40. Goodkin HP, Joshi S, Mitchelishvili Z et al. Subunit-specific trafficking of GABA(A) receptors during status epilepticus. *J Neurosci* 2008; 28: 2527 – 2538.
41. Naylor De, Liu H, Wasterlain CG. Trafficking of GABA(A) receptors, loss of inhibition, and a mechanism for pharmacoresistance in status epilepticus. *J Neurosci* 2005; 25: 7724 – 7733.
42. Hunt DL, Castillo PE. Synaptic plasticity of NMDA receptors: Mechanisms and functional implications. *Curr Opin Neurobiol* 2012; 22: 496 – 508.
43. Naylor DE, Liu H, Niquet J et al. Rapid surface accumulation of NMDA receptors increases glutamatergic excitation during status epilepticus. *Neurobiol Dis* 2013; 54: 225 – 238.
44. Vezzani A, Dingledine R, Rossetti AO. Immunity and inflammation in status epilepticus and its sequelae possibilities for therapeutic application. *Expert Rev Neurother* 2015; 15: 1081 – 1092.

45. Holzer FJ, Seeck M, Korff CM. Autoimmunity and inflammation in status epilepticus: From concepts to therapies. *Expert Rev Neurother* 2014; 14: 1181 – 1202.
46. Fabene PF, Navarro Mora G, Martinello M et al. A role for leukocyte endothelial adhesion mechanisms in epilepsy. *Nat Med* 2008; 14: 1377 – 1383.
47. Lado FA, Moshé SL. How do seizures stop? *Epilepsia* 2008; 49: 1651 - 1664.
48. Masuhr KF, Neumann M, Bob A, Bob K. *Duale Reihe Neurologie*. 6. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2007. 597 S.
49. Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT et al (2015) Familial neonatal seizures in 36 families: Clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia* 56:1071–1080.
50. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B et al (2001) De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 68:1327–1332.
51. Lancaster E, Dalmau J (2012) Neuronal autoantigens-pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol* 8:380–390.
52. Sutter R, Rüegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: a systematic review. *Neurology* 2015; 85: 1332 – 1341.
53. Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2006; 129: 1281 – 1292.
54. Seizure deterioration caused by antiepileptic drugs | Journal of the Norwegian Medical Association [Internet]. [cited 2022 Aug 9]. Available from: <https://tidsskriftet.no/2008/09/oversiktsartikkel/anfallsforverring-forarsaket-av-antiepileptika>
55. Fisher RS, Cross J Helen, Carol , Souza D', French JA, Haut SR, et al. Standards und Leitlinien für die ILAE Commission for Classification and Terminology Anleitung (“instruction manual”) zur Anwendung der operationalen Klassifikation von Anfallsformen der ILAE 2017. *Zeitschrift für Epileptologie* [Internet]. 2018 [cited 2022 Apr 7];31:19. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10309-018-0217-7>
56. Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kisiel LC, Nickels KC. Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in

- Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: A population-based study. *Epilepsy Res.* 2011 Jun;95(1-2):110–8.
57. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia.* 1993 May-Jun;34(3):453–68.
  58. Vignatelli L, Tonon C, D'Alessandro R. Bologna Group for the Study of Status Epilepticus. Incidence and short-term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy. *Epilepsia* 2003; 44.
  59. Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B et al. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland (EPISTAR). *Neurology* 2000; 55: 693 – 697.
  60. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G et al. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota 1965-1984. *Neurology* 1998; 50: 735 – 741.
  61. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR et al. A prospective, population based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996; 46: 1029 – 1035.
  62. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Garnett LK, Brown AJ, Smith JR, et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology.* 2000 Jan 25;54(2):340–5.
  63. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, Boggs JG, Ko D, DeLorenzo GA, et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia.* 1998;39(8):833–40.
  64. Friedman D, Claassen J, Hirsch LJ. Continuous electroencephalogram monitoring in the intensive care unit. *Anesth Analg.* 2009;109(2):506–23.
  65. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology.* 2004 May 25;62(10):1743–8.
  66. Shorvon S. The management of status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70 (Suppl. 02): II22 – 27.
  67. Van der Lende M, Surges R, Sander JW et al. Cardiac arrhythmias during after epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 69 – 74.
  68. cEEG in the ICU: An effective tool at the bedside? - ESICM [Internet]. [cited 2022 Apr 2]. Available from: <https://www.esicm.org/article-review-ceeg-in-the-icu-april-2018/>

69. Beleza P, Rocha J, Pinho J. Diagnosis, etiology, and treatment of non-convulsive status epilepticus, a semiological oriented review. *Neurologist* 2015; 19: 160 – 167.
70. Sutter R, Semmlack S, Kaplan PW. Nonconvulsive status epilepticus in adults – insights into the invisible. *Nat Rev Neurol* 2016: DOI 10.1038/nrneurol.2016.45 [epub ahead of print April 11].
71. Beyenburg S, Elger CE, Reuber M. Acute confusion or altered mental state: Consider nonconvulsive status epilepticus. *Gerontology* 2007; 53: 388 – 396.
72. Rüegg S. Nicht-konvulsiver Status epilepticus des Erwachsenen: Typen, Pathophysiologie, Epidemiologie, Ursachen und Diagnose. *Aktuelle Neurologie* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 Mar 25];44(9):645–61. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0043-104392>
73. Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, Hauser WA, Hesdorffer DC, Newton CR, et al.; Epidemiologische Kommission der Internationalen Liga gegen Epilepsie. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsie*. 2017 Jan;58(1):17–26. Januar 2017.
74. Nevalainen O, Ansakorpi H, Simola M et al. Epilepsy-related clinical characteristics and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2014; 1968–1977, DOI: 10.1212/WNL.0000000000001005.
75. Neligan A, Bell GS, Johnson AL et al. The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. *Brain* 2011; 388–395, DOI: 10.1093/brain/awq378.
76. Bell GS, Gaitatzis A, Bell CL et al. Drowning in people with epilepsy: How great is the risk? *Neurology* 2008; 578–582, DOI: 10.1212/01.wnl.0000323813.36193.4d.
77. Surges R, Thijs RD, Tan HL et al. Sudden unexpected death in epilepsy: Risk factors and potential pathomechanisms. *Nat Rev Neurol* 2009; 5 (9): 492–504.
78. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E et al. Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia* 2011b; 1150–1159, DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02952.x.

79. Sillanpää M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: Prospective, long-term population-based study. *Brain*. 2006 Mar;129(Pt 3):617–24.
80. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1979 Dec;20(6):729–37.
81. Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S: *Überwachung der Narkosetiefe*. 2. Auflage. Köln, Deutschland: Deutscher Ärzteverlag; 2006; ISBN: 9783769112207.
82. Caton R; *The Electric Currents of the Brain*; *British Medical Journal*; 28 August 1875 Volume 2, Issue 765; page 278.
83. Berger H: *Über das Elektrenkephalogramm des Menschen*. In: *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. Band 87, Nr. 1. Springer, 1929, ISSN 0003-9373, S. 527–570.
84. Schmid RG, Tirsch WS. *Geschichte des EEG. Klinische Elektroenzephalographie des Kindes- und Jugendalters* [Internet]. 1995 [cited 2022 May 17];1–4. Available from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-79304-2\\_1](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-79304-2_1)
85. Jasper HH (1958): *The Ten-Twenty Electrode System of the International Federation*. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10, 371-375.
86. Speckmann EJ. *Einführung in die Neurophysiologie. EEG-Labor*. 1984;6: 124–145.
87. Speckmann E.J., Elger C.E. *Die neurophysiologischen Grundlagen der epileptischen Aktivität: Ein komprimierter Überblick Epilepsie Res Suppl*, 2 (1991), S. 1-7.
88. Ebner A, Deuschl G, Herausgeber. *1 Physiologische Grundlagen des EEG*. In: *EEG* [Internet]. 2., aktualisierte und erweiterte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. (Referenz-Reihe Neurologie: Methoden). Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0034-36709>.
89. Lutzenberger W, Elbert T, Rockstroh B, Birbaumer N. *Das EEG: Psychophysiologie und Methodik von Spontan-EEG und ereigniskorrelierten Potentialen*. Springer-Verlag; 2013. 206 S.

90. Empfehlungen & Hilfsmittel - DGKN [Internet]. [cited 2022 Jul 14]. Available from: <https://dgkn.de/fuer-experten/eeg/empfehlungen-hilfsmittel>
91. Klem GH, Lüders HO, Jasper HH, Elger C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1999;52:3–6.
92. Sharbrough F et al: DGKNican electroencephalographic society guidelines for standard electrode position nomenclature. *J Clin Neurophysiol* 1991; 8: 200-2.
93. Berlit P, editor. *Klinische Neurologie.* 2020; DOI: 101007/978-3-662-60676-6.
94. Epilepsietypische Potenziale. *Kinder-EEG*, 2014 Oct 29; DOI: 101055/B-0034-93681. 2014 Oct 29;
95. Wöhrle JC. *Elektroenzephalografie.* 2020 [cited 2022 Jul 8];129–36. Available from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-60676-6\\_9](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-60676-6_9)
96. Hirsch et al. American Clinical Neurophysiology Society’s Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol* 2013; 30: 1–27.
97. Husar P: *Biosignalverarbeitung.* Heidelberg, Deutschland: Springer Verlag; 2010; ISBN: 9783642126567.
98. Herman ST, Abend NS, Bleck TP, Chapman KE, Drislane FW, Emerson RG, Gerard EE, Hahn CD, Husain AM, Kaplan PW, et. al.: Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part I: Indications. *J Clin Neurophysiol* 2015, 32(2):87-95.
99. Gavvala J, Abend N, LaRoche S, Hahn C, Herman ST, Claassen J, et al. Continuous EEG monitoring: A survey of neurophysiologists and neurointensivists. *Epilepsia.* 2014;55:1864–1871.
100. Sanchez SM, Arndt DH, Carpenter JL, Chapman KE, Cornett KM, Dlugos DJ, et al. Electroencephalography monitoring in critically ill children: Current practice and implications for future study design. *Epilepsia.* 2013.
101. Abend NS, Dlugos DJ, Hahn CD, Hirsch LJ, Herman ST. Use of EEG monitoring and management of non-convulsive seizures in critically ill patients: A survey of neurologists. *Neurocrit Care.* 2010;12:382–389.
102. Genzwürker H, Hinkelbein J, Keil J, Zimmer G, Ackermann H. *AllEx - Alles fürs Examen: Das Kompendium für die 2. ÄP.* 2. überarbeitete und erweiterte. Stuttgart: Thieme; 2014. 2872 S.

103. Fogang Y, Legros B, Depondt C, et al. Yield of repeated intermittent EEG for seizure detection in critically ill adults. *Clin Neurophysiol.* 2017;47:5–12.
104. Laccheo I., Sonmezturk H, Bhatt AB, et al. Non-convulsive status epilepticus and non-convulsive seizures in neurological ICU patients. *Neurocrit. Care* 22, 202–211 (2015).
105. Ney JP, van der Goes DN, Nuwer MR, Nelson L, Eccher MA. Continuous and routine EEG in intensive care: Utilization and outcomes, United States 2005–2009. *Neurology.* 2013.
106. Electroencephalography and Evoked Potentials - ClinicalKey [Internet]. [cited 2022 Sep 1]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323642613000358>
107. Kramer AH, Kromm J. Quantitative Continuous EEG: Bridging the Gap Between the ICU Bedside and the EEG Interpreter. *Neurocrit Care* [Internet]. 2019 Jun 15 [cited 2022 Sep 1];30(3):499–504. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12028-019-00694-8>
108. Green MS, Sehgal S, Tariq R. Near-Infrared Spectroscopy: The New Must Have Tool in the Intensive Care Unit? <http://dx.doi.org/10.1177/1089253216644346> [Internet]. 2016 May 19 [cited 2022 Jun 15];20(3):213–24. Available from: [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1089253216644346?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1089253216644346?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed)
109. Gusmao-Flores D, Figueira Salluh JI, Chalhub RT, Quarantini LC. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: A systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Crit Care* [Internet]. 2012 Jul 3 [cited 2022 Jul 10];16(4):1–10. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc11407>
110. Karakis I, Montouris GD, Otis JAD, et al. A quick and reliable EEG montage for the detection of seizures in the critical care setting. *J Clin Neurophysiol.* 2010;27:100–105. doi: 10.1097/WNP.0b013e3181d649e4.
111. Young GB, Sharpe MD, Savard M, al Thenayan E, Norton L, Davies-Schinkel C. Seizure detection with a commercially available bedside EEG monitor and the subhairline montage. *Neurocrit Care* [Internet]. 2009 Jan 8 [cited 2022 May

- 30];11(3):411–6. Available from:  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s12028-009-9248-2>
112. Nitzschke R, Muller J, Engelhardt R, Schmidt GN (2011) Single-channel amplitude integrated EEG recording for the identification of epileptic seizures by non-expert physicians in the adult acute care setting. *J Clin Monit Comput* 25:329–337.
  113. Husar P: Elektrische Biosignale in der Medizintechnik. 2. Auflage. Heidelberg, Deutschland: Springer Verlag; 2019; ISBN: 9783662596401.
  114. Schramm P, Luczak J, Engelhard K, el Shazly J, Juenemann M, Tschernatsch M. Continuous electroencephalography in a mixed non-neurological intensive care population, an observational study. *J Crit Care*. 2017 Jun 1;39:62–5.
  115. Gofton TE, Chu MWA, Norton L, Fox SA, Chase L, Murkin JM, et al. A Prospective Observational Study of Seizures After Cardiac Surgery Using Continuous EEG Monitoring. *Neurocrit Care* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2022 May 30];21(2):220–7. Available from:  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s12028-014-9967-x>
  116. Oddo M, Carrera E, Claassen J, Mayer SA, Hirsch LJ. Continuous electroencephalography in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* [Internet]. 2009 [cited 2022 May 30];37(6):2051–6. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19384197/>
  117. Kamel H, Betjemann JP, Navi BB et al (2012) Diagnostic yield of electroencephalography in the medical and surgical intensive care unit. *Neurocrit Care*. doi:10.1007/s12028-012-9736-7.
  118. Kurtz P, Gaspard N, Wahl AS, Bauer RM, Hirsch LJ, Wunsch H, et al. Continuous electroencephalography in a surgical intensive care unit. *Intensive Care Med* [Internet]. 2014 Feb 16 [cited 2022 May 30];40(2):228–34. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-013-3149-8>
  119. Young GB, Doig GS: Continuous EEG monitoring in comatose intensive care patients: epileptiform activity in etiologically distinct groups. *Neurocrit Care* 2005, 2(1):5-10.
  120. Gilmore EJ, Gaspard N, Choi HA, Cohen E, Burkart KM, Chong DH, et al. Acute brain failure in severe sepsis: A prospective study in the medical

- intensive care unit utilizing continuous EEG monitoring. *Intensive Care Med.* 2015 Apr 1;41(4):686–94.
121. Cibula JE, Demos DS, Fahy BG. EEG Artifact Versus Subclinical Status Epilepticus in a Patient Following Cardiac Arrest. *Neurocrit Care* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Jun 8];29(1):110–2. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12028-018-0533-9>
  122. Benbadis SR, Tatum IV WO. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* [Internet]. 2000 Nov 14 [cited 2022 Jun 8];55(9):1421–3. Available from: <https://n.neurology.org/content/55/9/1421.2>
  123. Tanner AEJ, Särkelä MOK, Virtanen J, Viertiö-Oja HE, Sharpe MD, Norton L, et al. Application of subhairline EEG montage in intensive care unit: Comparison with full montage. *Journal of Clinical Neurophysiology* [Internet]. 2014 [cited 2022 May 30];31(3):181–6. Available from: [https://journals.lww.com/clinicalneurophys/Fulltext/2014/06000/Application\\_of\\_Subhairline\\_EEG\\_Montage\\_in.1.aspx](https://journals.lww.com/clinicalneurophys/Fulltext/2014/06000/Application_of_Subhairline_EEG_Montage_in.1.aspx)
  124. Rots ML, van Putten MJAM, Hoedemaekers CWE, Horn J. Continuous EEG Monitoring for Early Detection of Delayed Cerebral Ischemia in Subarachnoid Hemorrhage: A Pilot Study. *Neurocrit Care.* 2016 Apr 1;24(2):207–16.
  125. Azabou E, Magalhaes E, Braconnier A, Yahiaoui L, Moneger G, Heming N, et al. Early Standard Electroencephalogram Abnormalities Predict Mortality in Septic Intensive Care Unit Patients. *PLoS One* [Internet]. 2015 Oct 8 [cited 2022 May 30];10(10). Available from: </pmc/articles/PMC4598037/>
  126. Swisher CB, White CR, Mace BE, Dombrowski KE, Husain AM, Kolls BJ, et al. Diagnostic Accuracy of Electrographic Seizure Detection by Neurophysiologists and Non-Neurophysiologists in the Adult ICU Using a Panel of Quantitative EEG Trends. *Journal of Clinical Neurophysiology.* 2015 Aug 5;32(4):324–30.
  127. Haider HA, Esteller R, Hahn CD, Westover MB, Halford JJ, Lee JW, et al. Sensitivity of quantitative EEG for seizure identification in the intensive care unit. *Neurology.* 2016 Aug 30;87(9):935–44.

## **8. Anhang**

### **8.1 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mich während der Arbeit an meiner Dissertation geduldig, mental oder tatkräftig unterstützt haben. Vielen Dank für die bereichernden Erfahrungen und Erkenntnisse, welche ich in dieser Zeit sammeln durfte.

Mein ganz besonderer Dank gilt vor allem Herrn PD Dr. med. Patrick Schramm für die Ermöglichung und hervorragende Betreuung meiner Dissertation. Durch sein außerordentliches Engagement hat er maßgeblich zu einem erfolgreichen Abschluss der vorliegenden Arbeit beigetragen. Ich konnte mich jederzeit auf eine Unterstützung seinerseits verlassen.

Ich bedanke mich ebenfalls bei Frau Univ.-Prof. Dr. med. Kristin Engelhard wie auch Herrn PD Dr. Tobias Braun recht herzlich für ihre Hilfsbereitschaft, Unterstützung und Erstellung ihres Gutachtens.

Des Weiteren bedanke ich mich bei allen beteiligten ärztlichen Kollegen und insbesondere Kollegen aus der Pflege der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsmedizin Mainz für die Unterstützung bei der praktischen Durchführung dieser Arbeit.

Für ihre beständige, unendliche Unterstützung möchte ich meiner lieben Familie danken, ganz besonders meinem Ehemann, welcher es schaffte, mich immer wieder zu motivieren, und meiner Mutter, welche für mich Skizzen und Zeichnungen anfertigte.

Meinen Freunden danke ich vor allem für ihre mentale und aufmunternde Unterstützung wie auch ihr Verständnis für die wenige Zeit, die ich während der Erstellung dieser Arbeit für sie hatte.

Vielen herzlichen Dank! Ohne Euch wäre das alles nicht möglich gewesen!

## 8.2 Tabellarischer Lebenslauf

# Judyta Elzbieta Müller, geb. Luczak

## Ausbildung und Studium

Okt. 2011 - Juni 2017	Studium der Humanmedizin an der Joh.-G. Universität Mainz Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung M1 am 15.03.2013 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung M2 am 14.04.2016 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung M3 am 31.05.2017
Okt. 2004 - Sept. 2007	Christliches Bildungsinstitut für Gesundheitsberufe Kassel Abschluss: Dipl. Pflegefachfrau HF
1.03.2004 - 31.08.2004	Burgfeld-Krankenhaus (Kardiologie) in Kassel Freiwilliges Soziales Jahr
2001 - 2004	Jacob-Grimm-Schule (Oberstufengymnasium) in Kassel Abschluss: Fachhochschulreife
1995 - 2001	Goethegymnasium in Kassel Abschluss: Realschulabschluss
1991 - 1995	Fuldatalschule (Grundschule) in Kassel

## Berufliche Tätigkeiten

Sep. 2020 - Dez. 2022	Schweizer Paraplegiker Zentrum, Nottwil Intensiv- und Beatmungsmedizin Assistenzärztin
Mai 2018 - Juni 2020	Kantonsspital Nidwalden Gynäkologie und Geburtshilfe Assistenzärztin
Jan. 2018 - Apr. 2018	Kreisspital für das Freiamt Muri Chirurgie Assistenzärztin

Jan. 2009 - März 2016

Universitätsmedizin Mainz  
Anästhesiologische Intensivstation  
Gesundheits- und Krankenpflegerin

Dez. 2007 - Jan. 2009

Uniklinikum Mainz  
Intensivstation der Allgemein- und Viszeralchirurgie  
Gesundheits- und Krankenpflegerin

## **Publikation**

2017

Schramm P, Luczak J, Engelhard K, El Shazly J, Juenemann M, Tschernatsch M: Continuous electroencephalography in a mixed non-neurological intensive care population, an observational study. J Crit Care 2017, 39:62-65.