

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V07210570

Elektroencefalografi ved diagnostik af nonkonvulsiv status epilepticus hos kritisk syge patienter

Thorbjørn S. Engedal¹, Birger Johnsen¹, Annette Sidaros², Martin Fabricius², Jakob Christensen³ & Sándor Beniczky¹

1) Neurofysiologisk Klinik, Aarhus Universitetshospital, 2) Afdeling for Hjerne- og Nerveundersøgelser, Rigshospitalet, 3) Neurologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2022;184:V07210570

HOVEDBUDSKABER

- Diagnosen nonkonvulsiv status epilepticus hos kritisk syge, bevidsthedssvækkede patienter kan ikke stilles klinisk.
- Eeg kan både påvise epileptisk aktivitet og vurdere risikoen for fremtidige anfald.
- Eeg er derfor et essentielt værktøj på intensivafdelingen.

Patienter med akut hjerneskade er i stor risiko for at udvikle epileptiske anfald, som kan være både konvulsive og nonkonvulsive. Såfremt anfaldene ikke ophører spontant eller brydes med antiepileptisk medicin, udvikles status epilepticus. Nonkonvulsiv status epilepticus (NKSE) defineres som længerevarende (over 10 min) ændring af bevidsthedsniveau, adfærd, autonom funktion eller sensorium i relation til kontinuerlig epileptiform aktivitet i eeg uden prominente motoriske (konvulsive) symptomer [1]. NKSE udgør mere end 90% af anfald hos bevidstløse patienter på en intensivafdeling og kan ses ved alle tilstande, som forstyrrer hjernens funktion inkl. anoksisk eller traumatisk hjerneskade, stroke, neuroinfektion og encefalopati ved medicinsk sygdom [2].

Hos kritisk syge patienter på en intensivafdeling er kliniske tegn på NKSE ofte maskerede af forudbestående bevidsthedspåvirkning og sedativa, hvorfor diagnosen ikke kan stilles klinisk [3]. En eeg-undersøgelse er derfor påkrævet for at stille diagnosen, og serielle eeg'er eller kontinuerlig eeg-monitorering er nødvendigt for at vurdere behandlingsrespons. Det er ofte svært at vurdere, i hvilken grad det påvirkede bevidsthedsniveau er forårsaget af en primær hjerneskade eller af tilstedeværelsen af epileptisk aktivitet, idet selv succesfuld behandling af den epileptiske aktivitet sjældent medfører, at patienten umiddelbart kommer til bevidsthed [4]. Ligeledes er det stadig omdiskuteret, om epileptisk aktivitet væsentligt bidrager til forværring af en hjerneskade. Dyrestudier viser, at NKSE medfører øget tab af neuroner [5, 6], og dette bekræftes også indirekte af studier på mennesker med f.eks. traumatisk hjerneskade [7], subaraknoidalblødning (SAH) [8] eller NKSE af andre årsager [9]. Flere studier peger dog på, at den tilgrundliggende lidelse og sværhedsgraden af denne er mere afgørende for udfaldet end tilstedeværelse af epileptisk aktivitet på eeg [10, 11].

Et tilbagevendende problem ved vurdering af eeg-undersøgelsen hos kritisk syge patienter er fravær af en guldstandard. Således har vurderingen ofte været subjektiv og beroet på erfaring og mønstergenkendelse [12]. Der er inden for de sidste ti år udviklet en standardiseret tilgang til rapportering af eeg-undersøgelser, SCORE [13], samt specifikke kriterier for NKSE [14]. Selvom disse kriterier for NKSE er valideret i kliniske studier [15,

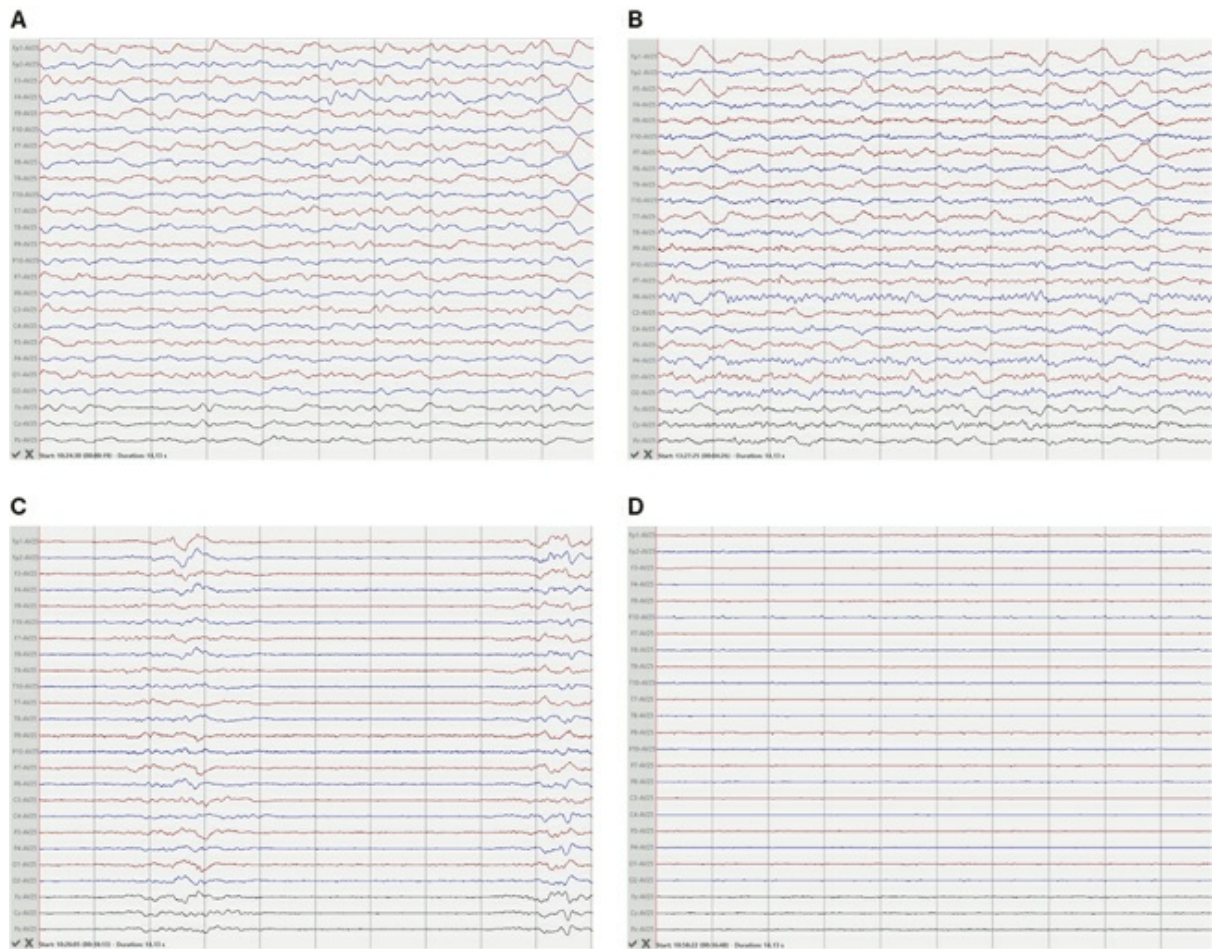
16], er diagnosen NKSE fortsat i en vis udstrækning baseret på »expert opinion«. I 2021 har American Clinical Neurophysiology Society (ACNS) opdateret deres terminologi vedrørende beskrivelse af eeg-undersøgelser hos kritisk syge patienter [17]. Her beskrives også kriterier for NKSE, som læner sig op ad de tidligere definerede Salzburg-kriterier [14], dog målrettet bevidsthedspåvirkede patienter på en intensivafdeling. Målet med denne statusartikel er at give et indblik i, hvordan eeg-terminologien anvendes ved beskrivelse af NKSE hos kritisk syge patienter, og dens betydning for behandlingen af NKSE.

Beskrivelse af elektroencefalografi ved kritisk sygdom

Hos den kritisk syge patient beskrives eeg ud fra en standardiseret fremgangsmåde [17]. Herunder beskrives: 1) baggrundsaktiviteten, 2) sporadiske epileptiforme udladninger, 3) rytmiske eller periodisk optrædende mønstre og 4) anfald, der optræder på eeg.

Først beskrives baggrundsaktiviteten med hensyn til kontinuitet, symmetri, frekvens samt reaktivitet på udefrakommende stimuli (f.eks. lyd eller smerte). Baggrundsaktiviteten kan ses dæmpet og med lavfrekvent aktivitet i området over en blodprop i hjernen eller en anden strukturel hjerneskade (Figur 1B). En kontinuerlig baggrundsaktivitet, det vil sige uden affladninger, er som regel et godt prognostisk tegn (Figur 1A og B), hvorimod affladninger i optagelsen hos den usederede patient er tegn på mere udbredt hjerneskade (Figur 1C og D).

FIGUR 1 Fire eksempler på eeg uden tegn på nonkonvulsiv status epilepticus hos kritisk syge bevidsthedspåvirkede patienter. **A.** Kontinuerlig baggrundsaktivitet med diffus lav-frekvent aktivitet (1-2 Hz (delta) samt 4-5 Hz (teta)). **B.** Normal posterior dominant baggrundsaktivitet på højre side, 8-9 Hz (blå kurver). På venstre side ses dæmpet baggrundsaktivitet og irregulær 1,5-2 Hz (delta)-aktivitet (røde kurver). **C.** Burstsuppression. Skiftevis lange suppresserede perioder i mere end halvdelen af optagelsen afbrudt af korte bursts af aktivitet. **D.** Suppression, dvs. ingen aktivitet over 10 μ V. Der ses kun ekg-artefakter.

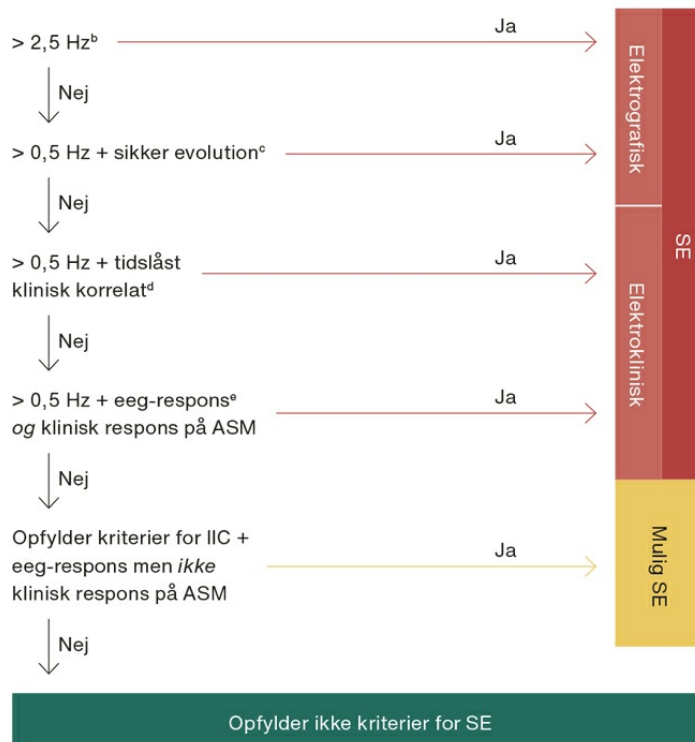


Herefter gennemses kurven for epileptiforme forandringer. Disse kan ses både sporadisk optrædende som enkeltstående spikes eller sharp waves, eller de kan dominere kurven i form af vedvarende rytmisk aktivitet eller periodiske udladninger. For at opfylde kriterierne for et anfald skal bestemte kriterier opfyldes, og hvis denne aktivitet varer i mere end ti minutter, er patienten i NKSE (se **Figur 2**).

FIGUR 2 Fremgangsmåde til vurdering af eeg ved mistanke om NKSE hos en kritisk syg patient. Såfremt NKSE diagnosticeres udelukkende på baggrund af eeg, bruges terminologien *elektrografisk SE*, hvorimod *elektroklinisk* anvendes, hvis diagnosen stilles vha. tidslåst relation af eeg-aktivitet til kliniske anfalds-fænomener eller positivt klinisk respons på behandlingsforsøg med ASM – typisk intravenøst givet benzodiazepin.

Rytmisk/periodisk aktivitet > 10 minutter^a:

Periodiske udladninger, spike/sharp wave-komplekser eller rytmisk deltaaktivitet



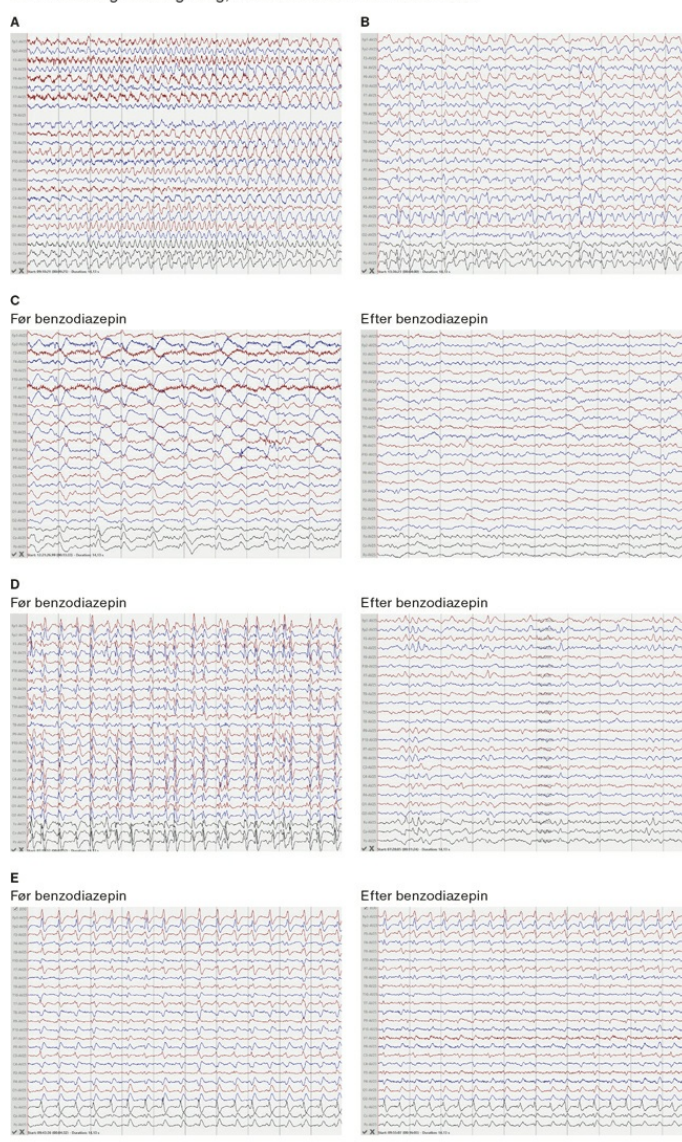
ASM = antiseizure medication; IIC = ictal-interictal continuum (se tekst for uddybning); NK = nonkonvulsiv; SE = status epilepticus.

- a) Eller udgørende $\geq 20\%$ af en 60-minutterskurve.
- b) Gælder ikke rytmisk deltaaktivitet.
- c) ≥ 2 sekventielle ændringer inden for enten frekvens, morfologi eller lokalisering.
- d) F.eks. myoklonier optrædende tidslåst til epileptiforme udladninger.
- e) For eeg-respons kræves remission eller væsentlig reduktion af epileptiforme udladninger samt forbedring af baggrundsaktiviteten.

Der foreligger generel god videnskabelig konsensus for de eeg-mønstre, som evt. i kombination med kliniske observationer kan føre til en sikker diagnose af NKSE, jf. Figur 2 (se Figur 3 for eksempler) [14]. »Grænselandet« mellem rytmiske eller periodisk optrædende mønstre og sikre elektrografiske anfald er derimod mindre veldefineret. I den nyeste terminologi er dette døbt »the ictal-interictal continuum« (IIC) og inkluderer generaliserede eller lateraliserede rytmiske eller periodiske udladninger, som både kan være af epileptiform karakter (spikes/sharp waves) eller i form af rytmisk deltaaktivitet. Den præcise afgrænsning af dette kontinuum er stadig under udarbejdelse og må for nuværende betragtes som ganske usikker. I den opdaterede ACNS-terminologi foreslås en kompliceret tilgang, hvor der skelnes imellem typen af udladninger, forskellige frekvensbånd, fluktuation i kurven samt tilstedeværelsen af »plus modifiers«, der er særlige karakteristika, som

giver kurven mere karakter af anfald.

FIGUR 3 Fem eksempler på eeg hos bevidsthedspåvirkede kritisk syge patienter med mistanke om nonkonvulsiv status epilepticus (NKSE). **A og B.** To eksempler, som opfylder kriterierne for elektrografisk NKSE. I A ses rytmisk aktivitet med evolution af frekvens, lokalisering og morfologi. I B ses repetitive sharp waves ved højre (blå kurve) P4-elektrode med en frekvens på 2,8 Hz. **C og D.** To eksempler, som opfylder kriterierne for ictal-interictal continuum (IIC). C: Sharp and slow wave-komplekser, frekvens 1 Hz. D: Generaliserede periodiske udladninger med fluktuation, frekvens 2,3 Hz. I begge tilfælde ses, at anfaldsaktiviteten forsvinder, og der ses bedring af baggrundsaktiviteten efter intravenøst givet benzodiazepin. Idet der ikke ses klinisk bedring, bliver diagnosen »mulig NKSE«, jf. Figur 2. **E.** Generaliserede periodiske udladninger, frekvens 2 Hz. Opfylder American Clinical Neurophysiology Society-kriterierne for IIC, men der ses ikke fluktuation i kurven. Patienten havde følger efter anoksisk hjerneskade. Der forsøgte benzodiazepinindgift uden klinisk respons eller væsentlig ændring i eeg, hvilket således taler imod NKSE.



Den hidtidige definition af dette »grænseland«, jf. de opdaterede Salzburg-kriterier [18], er mere praktisk anvendelig i det daglige arbejde. Her inkluderes alle rytmiske eller periodiske mønstre, som ikke opfylder kriterierne for NKSE. Dog kræves for rytmisk deltaaktivitet en frekvens over 0,5 Hz, mens der for periodiske udladninger kræves en vis grad af fluktuation i kurven: vekslen i frekvens, morfologi eller lokalisering. Fravær af fluktuation har vist sig at være særligt betydningsfuldt hos visse patientgrupper; f.eks. ses helt stereotyp optrædende generaliserede periodiske udladninger på en suppresseret baggrund ofte efter anoksisk hjerneskade, hvor dette mønster snarere er udtryk for en udbredt hjerneskade end tilstedeværelsen af NKSE [19]. Periodiske

udladninger som led i NKSE vil derimod ofte fluktuere mellem forskellige frekvenser, lokalisationer eller i morfologi, og der kan ses bedring i eeg og evt. også klinisk respons efter indgift af benzodiazepin (Figur 3D).

Uanset hvordan IIC defineres, er der enighed om, at såfremt disse mønstre forsvinder ved indgift af benzodiazepin, og patienten bedres bevidsthedsmæssigt, er kriterierne for NKSE opfyldt. Ved manglende opvågning, f.eks. pga. en bagvedliggende hjerneskade eller den sedative effekt af benzodiazepin, er kriterierne for mulig NKSE opfyldt, såfremt der ses betydelig bedring af baggrundsaktiviteten i eeg.

Hvornår skal vi behandle?

Der foreligger ikke randomiserede studier af behandling af NKSE hos kritisk syge patienter, og tilgangen er særdeles variabel både nationalt og internationalt [20]. Formålet med hurtig og aktiv behandling er at bremse epileptisk aktivitet, som over tid medfører risiko for nervecelleskade og deraf følgende morbiditet. Aktiv og hurtig behandling skal afvejes imod omfanget af patientens primære hjerneskade, evt. komorbiditet samt risiko for komplikationer til den medicinske behandling og evt. intubation.

Størst behandlingseffekt må forventes hos patienter med en let hjerneskade og en betydelig epileptisk aktivitet. Førstnævnte vurderes typisk ud fra sygehistorien, ved den kliniske undersøgelse, ud fra fund på MR-skanning/CT af hjernen og/eller ved hjælp af biomarkører. For at vurdere omfanget af epileptisk aktivitet kræves et eeg. Studier af patienter med SAH viser, at for hver time med NKSE, der er blevet identificeret på kontinuerligt eeg, øges oddsratio for handicap eller død efter tre måneder med 10% [8]. Om end dette ikke bekræfter en direkte kausalitet, har senere studier af denne patientgruppe vist en temporal sammenhæng mellem varigheden af epileptisk aktivitet og fald i hjernens iltmætning [21], som kan være bidragende til den øgede morbiditet. I samme studie fandt forfatterne gradvist øget blodgennemstrømning med øget frekvens af periodiske udladninger og tilsyneladende med en grænse for hjernens evne til at kompensere for den øgede metabolisme, når frekvensen af epileptiforme udladninger oversteg 2 Hz. Idet andre studier har vist lignende resultater [7, 22], kan dette fund udgøre et rationale for som minimum at behandle epileptisk aktivitet, når frekvensen overstiger 2-2,5 Hz.

Kritisk syge patienter på en intensivafdeling vurderes ofte med et 30-minutters-eeg. Dette giver selvfølgelig kun et øjebliksbillede og fanger ikke nødvendigvis en anfaldsaktivitet hos den enkelte [8]. Et kort eeg kan dog hjælpe ved at identificere patienter med særligt behov for monitorering, idet tilstedeværelsen af visse mønstre, f.eks. lateralized periodic discharges, er forbundet med betydeligt øget risiko for anfald [23]. På den baggrund er der udviklet en score, 2HELPS2B, som kan stratificere patienter i grupper med 5% til 95% risiko [24]. Det er således muligt på baggrund af et 30-minutters-eeg at identificere patienter i højrisiko for NKSE, hvor intensivisering af den antiepileptiske behandling eller længerevarende eeg-monitorering kan overvejes.

Eeg forventes i tiltagende omfang at udgøre et integreret arbejdsredskab på intensivafdelingen til vurdering af patienter med mistanke om NKSE, til monitorering af behandlingsrespons, til vurdering af sværhedsgraden af encefalopati samt til neuroprognostisering [25]. Således vurderer forfatterne af nærværende artikel, at bedre tilgængelighed af eeg, både mht. weekend/helligdage samt geografisk dækning, må betragtes som et oplagt forbedringsområde i Danmark.

Korrespondance Thorbjørn S. Engedal. E-mail: tsengedal@gmail.com

Antaget 11. november 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V07210570

SUMMARY

EEG diagnostics of non-convulsive status epilepticus in critically ill patients

Thorbjørn S. Engedal, Birger Johnsen, Annette Sidaros, Martin Fabricius, Jakob Christensen & Sándor Beniczky

Ugeskr Læger 2022;184:V07210570

Critically ill patients are at high risk of non-convulsive status epilepticus (NCSE). As clinical signs of NCSE are subtle and unspecific, EEG is necessary to make the diagnosis. This is a review of the terminology for EEG reporting and the criteria for NCSE in critically ill patients. We discuss the newly proposed ictal-interictal continuum, and how caution is needed when assessing EEG criteria in order to avoid both over- and undertreatment. Finally, we discuss how specific EEG findings, in combination with clinical information, can help infer treatment decision and need for continuous EEG monitoring.

REFERENCER

1. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG et al. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology*. 2004 May 25;62(10):1743-8.
2. Florea B, Beniczky SA, Demény H et al. Semiology of subtle motor phenomena in critically ill patients. *Seizure*. 2017 May;48:33-35.
3. Trinka E, Leitinger M. Which EEG patterns in coma are nonconvulsive status epilepticus? *Epilepsy Behav*. 2015 Aug;49:203-22.
4. Meldrum BS, Briery JB. Prolonged epileptic seizures in primates. *Arch Neurol*. 1973 Jan;28(1):10-7.
5. Nevander G, Ingvar M, Auer R et al. Status epilepticus in well-oxygenated rats causes neuronal necrosis. *Ann Neurol*. 1985 Sep;18(3):281-90.
6. Vespa P, Tubi M, Claassen J et al. Metabolic crisis occurs with seizures and periodic discharges after brain trauma. *Ann Neurol*. 2016 Apr;79(4):579-90.
7. De Marchis GM, Pugin D, Meyers E et al. Seizure burden in subarachnoid hemorrhage associated with functional and cognitive outcome. *Neurology*. 2016 Jan 19;86(3):253-60.
8. Correale J, Rabinowicz AL, Heck CN et al. Status epilepticus increases CSF levels of neuron-specific enolase and alters the blood-brain barrier. *Neurology*. 1998 May;50(5):1388-91.
9. Shneker BF, Fountain NB. Assessment of acute morbidity and mortality in nonconvulsive status epilepticus. *Neurology*. 2003 Oct 28;61(8):1066-73.
10. Litt B, Wityk RJ, Hertz SH et al. Nonconvulsive status epilepticus in the critically ill elderly. *Epilepsia*. 1998 Nov;39(11):1194-202.
11. Kaplan PW. EEG criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2007;48(suppl 8):39-41.
12. Beniczky S, Aurlien H, Brøgger JC et al. Standardized computer-based organized reporting of EEG: SCORE. *Epilepsia*. 2013 Jun;54(6):1112-24.
13. Beniczky S, Hirsch LJ, Kaplan PW et al. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2013 Sep;54(suppl 6):28-9.
14. Leitinger M, Trinka E, Gardella E et al. Diagnostic accuracy of the Salzburg EEG criteria for non-convulsive status epilepticus: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2016 Sep;15(10):1054-62.
15. Krogstad MH, Høgenhaven H, Beier CP et al. Nonconvulsive status epilepticus: validating the Salzburg criteria against an expert EEG examiner. *J Clin Neurophysiol*. 2019 Mar;36(2):141-145.

16. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitinger M et al. American Clinical Neurophysiology Society's standardized critical care EEG terminology: 2021 Version. *J Clin Neurophysiol.* 2021 Jan 1;38(1):1-29.
17. Leitinger M, Beniczky S, Rohracher A et al. Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus - approach to clinical application. *Epilepsy Behav.* 2015 Aug;49:158-63.
18. Sandroni C, D'Arrigo S, Cacciola S et al. Prediction of poor neurological outcome in comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2020 Oct; 46(10):1803-1851.
19. Sivaraju A, Gilmore EJ. Understanding and managing the ictal-interictal continuum in neurocritical care. *Curr Treat Options Neurol.* 2016 Feb;18(2):8.
20. Witsch J, Frey HP, Schmidt JM et al. Electroencephalographic periodic discharges and frequency-dependent brain tissue hypoxia in acute brain injury. *JAMA Neurol.* 2017 Mar 1;74(3):301-309.
21. Subramaniam T, Jain A, Hall LT et al. Lateralized periodic discharges frequency correlates with glucose metabolism. *Neurology.* 2019 Feb 12;92(7):e670-e674.
22. Ruiz AR, Vlachy J, Lee JW et al. Association of periodic and rhythmic electroencephalographic patterns with seizures in critically ill patients. *JAMA Neurol.* 2017 Feb 1;74(2):181-188.
23. Struck AF, Ustun B, Ruiz AR et al. Association of an electroencephalography-based risk score with seizure probability in hospitalized patients. *JAMA Neurol.* 2017 Dec 1;74(12):1419-1424.
24. Busl KM, Bleck TP, Varelas PN. Neurocritical care outcomes, research, and technology: a review. *JAMA Neurol.* 2019 May 1;76(5):612-618.