

Continue EEG-monitoring op de intensive care

T R E F W O O R D E N

INTENSIVE CARE; NEUROMONITORING; CONTINU EEG; EPILEPSIE; BIS.

door J.M. Peters, E.M. Vriens en C.J. Stam

Samenvatting

Het continu EEG (cEEG) is een veelbelovende techniek voor het bewaken van cerebrale functies op de intensive care. Het EEG heeft een aantal eigenschappen die het geschikt maakt voor neuromonitoring: het is sensitief voor cerebrale functiestoornissen, vooral bij ischemie; het kan differentiëren tussen globale en lokale (structurele) disfunctie; het kan on line met hoge tijdsresolutie gedurende lange tijd geregistreerd worden; en het geeft als enige specifieke informatie over epileptische activiteit. De eerste studies lijken uit te wijzen dat implementatie van cEEG aanzienlijke invloed heeft op het klinisch handelen en kan leiden tot kostenreductie en kwaliteitsverbetering. Prospectief gecontroleerd onderzoek zal echter nodig zijn om dit verder te onderbouwen. Implementatie van cEEG brengt grote logistieke en technische problemen met zich mee, onder andere samenhangend met de beperkte beschikbaarheid van klinisch neurofysiologische expertise en de noodzaak om intensive-care-artsen en -verpleegkundigen te trainen. Door toepassing van nieuwe kwantitatieve EEG-analysetechnieken kunnen de mogelijkheden van cEEG-monitoring in de nabije toekomst uitgebreid worden.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2003;104(5):276-282)

Inleiding

Op een moderne intensive-care-unit (ICU) worden alle vitale functies van kritisch zieke patiënten continu bewaakt, vaak met geavanceerde technische hulpmiddelen. Alle functies behalve de belangrijkste, die van de hersenen. John Ebersole verwoordde het als volgt: "I find it ironic, when walking through

most neuro ICUs, to see a multitude of electronic displays of ECG, heart rate, blood pressure, temperature, arterial O₂ saturation, etc., but nothing concerning the organ of primary concern - the brain".¹ Bij ICU-patiënten met neurologische uitval en een gedaald bewustzijn bestaat de neurologische controle slechts uit het op gezette tijden controleren van pupilreacties en het scoren van het bewustzijn volgens de 'Glasgow coma scale' score (GCS-score), waarbij de verbale score door de aanwezigheid van een tube meestal uitvalt. Bij sedatie en spierverlating worden deze neurologische controles vrijwel onmogelijk.

Daar staat tegenover dat neurologische complicaties bij ICU-patiënten frequent vóórkomen, ook als het primaire lijden niet van neurologische origine is.² Vroegtijdige detectie van deze complicaties kan zowel de kans op overleven, als de kwaliteit van leven nadien gunstig beïnvloeden.^{3,4} Het ontbreken van robuuste controlemogelijkheden voor belangrijke neurologische aspecten van ICU-patiënten maakt dat er een dringende behoefte bestaat aan betrouwbare, praktische methoden om neurologische functies bij ICU-patiënten continu te bewaken.² Verschillende klinisch neurofysiologische technieken komen hiervoor in aanmerking.⁵ In dit artikel wordt ingegaan op de rol van het EEG, in het bijzonder op de rol van het continu EEG (cEEG).

Het EEG als functieonderzoek van de hersenen

Het EEG is een registratie van de elektrische activiteit van de hersenen, meer in het bijzonder van de corticale piramidale neuronen.⁶ Het meet dus direct de activiteit van de cortex, maar daardoor ook indirect de modulerende invloeden van subcorticale systemen. Het EEG heeft een aantal eigenschappen die het bij uitstek geschikt maakt voor bewaking van hersenfuncties op een ICU (zie *Tabel 1*).^{7,8} Het EEG is zeer sensitief voor belangrijke oorzaken van primaire of secundaire neurologische achteruitgang, zoals epilepsie, metabole en hypoxisch-ischemische encefalopathie. Dankzij deze sensitiviteit en de hoge temporele resolutie is het EEG in staat neuronale disfunctie in een vroegtijdig en dus veelal nog reversibel stadium te detecteren. Daarnaast heeft het EEG ook een behoorlijke spatiële resolutie, onderscheid kan gemaakt worden tussen een diffuse

Tabel 1. Het EEG als bewakingstechniek op de intensive-care-unit.

Voordelen	Beperkingen
<ul style="list-style-type: none"> hoge sensitiviteit topografische informatie hoge temporele resolutie 'bed-side use' niet-invasief 	<ul style="list-style-type: none"> invloed van medicatie, temperatuur en artefact lage specificiteit expertise voor interpretatie vereist arbeidsintensief

stoornis (ischemie) of lokale afwijkingen (bijvoorbeeld een bloeding, infarct of abces). Tot slot is het EEG op de ICU makkelijker te implementeren dan beeldvorming of intracraniele drukmonitoring; het is niet-invasief en de patiënt hoeft niet vervoerd te worden.

Het EEG als functieonderzoek van de hersenen heeft echter ook een aantal zwakke kanten. De belangrijkste daarvan is de gevoeligheid voor centraal werkzame, sederende of hypnotische medicatie. In hoge doseringen kunnen dergelijke middelen, zoals bijvoorbeeld midazolam of propofol, het EEG sterk onderdrukken en daardoor beoordeling vrijwel onmogelijk maken. Ook bij lichaamstemperaturen onder de 32°C wordt het EEG sterk beïnvloed⁶, wat in de (dagelijkse) praktijk van belang is wanneer onderkoeling als therapie wordt toegepast of bij de formele diagnostiek van hersendood. Ten slotte is het EEG weliswaar zeer sensitief, maar ook weinig specifiek. De lage specificiteit samen met de complexiteit van het ruwe signaal vormen een belangrijke belemmering voor grootschalige implementatie van cEEG op de ICU. Tevens is expertise vereist voor zinvolle interpretatie.

Continue EEG-monitoring op de intensive care

Er bestaat inmiddels veel literatuur over de mogelijke toepassingen van het EEG op de ICU.^{2,5,9-11} Meestal gaat het hier echter om korte routine EEG's in het kader van epilepsie, septische encefalopathie, prognose of diagnostiek in het kader van hersendood. Deze toepassingen van het EEG op de ICU zijn ongetwijfeld waardevol, maar kunnen nog niet beschouwd worden als een vorm van neuromonitoring. Daarvoor is continue 24-uursregistratie noodzakelijk. In dit artikel wordt ingegaan op de indicaties en literatuur die specifiek betrekking hebben op deze continue 24-uurs-EEG-registratie (zie *Figuur 1*, op pagina 278).

1. Diagnose en prognose bij coma

Het routine EEG betreft slechts een momentopname en kan misleidende of incomplete informatie bevatten. Continu EEG levert meer informatie over de variabiliteit van EEG-patronen en de correlatie met de klinische toestand van de patiënt, en bij langere metingen wordt eenvoudigweg meer (epilepsie) waargenomen.² In een vroege studie werd bij 123 niet-geselecteerde comapatiënten het cEEG geanalyseerd.¹² De onderzoekers vonden dat vooral het onveranderlijke 'slow monotonous'-patroon een slechte prognose had. Deze resultaten werden later in grote lijnen onafhankelijk bevestigd in een studie bij 51 comapatiënten.¹³ Andere studies wijzen op niet-reactieve delta- of alfa-activiteit, 'burst suppression'-patronen en periodieke epileptiforme ontladingen als slechte prognostische factoren.¹¹ Gezien de prognostische waarde van het EEG is er zelfs voor gepleit om het EEG op te nemen in de 'acute physiology and chronic health' (APACHE)-score, een belangrijke prognostische score voor ICU-patiënten.¹⁴⁻¹⁵ Prospectieve studies moeten uitwijzen of het cEEG daadwerkelijk, onafhankelijke belangrijke prognostische informatie kan leveren.

2. Epilepsie

Het EEG geeft als enige specifieke informatie over epileptische activiteit. Epileptische aanvallen en status epilepticus (SE) komen tot 34% voor bij neurologische ICU-patiënten. Bij niet-primair neurologische patiënten komen zelfs tot 8% elektroencefalografische aanvallen voor, zonder dat er enige klinische verdenking voor bestaat (zie *Tabel 2*, op pagina 279 voor de criteria van niet-convulsieve SE).^{7,10} Hoe vaak bij elektrografische epilepsie geen klinische verschijnselen worden waargenomen, staat nog ter discussie, de schattingen lopen uiteen van 10-75%.¹¹ Het belang van detectie van epilepsie kan niet genoeg onderstreept worden. Niet-convulsieve SE wordt geassocieerd met een slechte prognose,



Figuur 1. Mobile opstelling van cEEG-registratieapparatuur.

deze hangt samen met de duur van de status en de tijd die verstrijkt tot het stellen van de diagnose.³ Zonder cEEG wordt er dus te laat behandeld, met een grotere kans op een slechte uitkomst en farmacoresistente epilepsie.^{3,4} Van de patiënten die worden behandeld voor een tonisch-klonische SE heeft 14% na het verdwijnen van de klinische verschijnselen nog altijd een persisterende elektro-encefalografische SE en 34% heeft nog intermitterende aanvallen.² Bij patiënten met een comateuze toestand ondanks schijnbaar adequate behandeling voor SE, is het cEEG op zijn plaats. Hierbij wordt het cEEG door Jordan beschouwd als de 'standard of care'.^{2,8,11} Helaas is er nog weinig of geen ervaring met algoritmen voor automatische aanvalsdetectie in het kader van cEEG-monitoring op de ICU.

3. Ischemie

Het EEG is sensitief voor ischemisch gecompromiteerde gebieden, het kan daarbij zowel gebruikt worden voor de monitoring van focale als voor globale, hemisferische ischemie. Subtiele veranderingen van het cEEG treden reeds op in het reversibele stadium van afgenomen cerebrale doorbloeding.¹¹ Continu EEG biedt de mogelijkheid tot het volgen van de reactie op interventies (bijvoorbeeld bij de behandeling van CVA door middel van trom-

bolyse met alteplase) en kan leiden tot vroegtijdige detectie van verslechtering of nieuwe gebieden met focale disfunctie.⁸ Bijvoorbeeld de snelle herkenning van vasospasmen na een subarachnoïdale bloeding, nog voor het optreden van klinische verschijnselen, biedt een mogelijkheid tot interventie al dan niet na aanvullende diagnostiek.¹⁶

4. Trauma

Bloedingen, infarctering, mechanische stress, metabole ontregeling (waaronder de vocht-, zuurstof- en zouthuishouding), infectie en epilepsie zijn mechanismen die de hersenen kunnen beschadigen bij trauma. Deze diversiteit uit zich ook in het aantal beschreven pathologische EEG-patronen bij trauma. Het belangrijkste voordeel van cEEG ten opzicht van routine EEG is de vroegtijdige detectie van secundaire complicaties zoals epilepsie, hernië, hydrocephalus en intracerebrale en subdurale hematomen.⁹ Zoals gezegd, bij polytraumapatiënten die gesedeerd en verslapt worden en waarbij de mogelijkheid op neurologische controle wegvalt, is het cEEG een unieke functiemonitor van de hersenen. Insulten treden op bij 20% van de ICU-patiënten in de 1^e week na matig tot ernstig neurotrauma.⁴ Bij verhoogde intracranieële druk die de inductie van een pentobarbitalcoma vereist, is het cEEG

Tabel 2. De EEG-criteria voor niet-convulsieve status epilepticus. De aanwezigheid van één primair kenmerk met een of meerdere secundaire kenmerken (met ontladingen langer dan 10 seconden) is vereist.

Primair kenmerk	Secundair kenmerk
paroxysmale-amplitudeverandering	begin ontlading met incrementie
ritmische ontlading	einde ontlading met decrementie
duur van de ontlading langer dan 10 seconden	vertraging of afvlakking na aanval
frequentie van 3 tot 20 Hz	sterke verbetering na intraveneuze toediening anti-epilepticum

onmisbaar om de pentobarbital te titreren. Voor de diepte van het coma volstaat een 'burst suppression'-patroon, hogere dosering kan leiden tot systemische hypotensie en heeft geen effect meer op de intracranieële druk.² Tot slot zijn ook metabole en encefalopathische veranderingen zichtbaar op het cEEG en kan het cEEG gebruikt worden bij het vaststellen van hersendood.

Overwegingen en uitdagingen

1. Logistieke implementatie

Implementatie van cEEG op de ICU gaat gepaard met een groot aantal logistieke en technische problemen.^{7,17} Het belangrijkste is de on line en directe interpretatie van het cEEG aan het bed van de patiënt. Training van ICU-artsen en -verpleegkundigen wordt door verschillende auteurs als haalbaar en noodzakelijk beschouwd. Het rendement van eenvoudig onderwijs, zoals 2 workshops van 4 uur met herhalingscursussen, blijkt gelukkig buitengewoon groot te zijn; 94% van de belangrijke EEG-patronen worden herkend. Een andere oplossing is de gecomputeriseerde verwerking van het cEEG (zie verder), wat bij kan dragen tot de reductie van de arbeidsintensiviteit. De impact is veelbelovend: in een retrospectieve studie bij 100 ICU-patiënten ging de invoering van cEEG-monitoring gepaard met een daling van de kosten per opname van 78.671 naar 43.977 euro. De opnameduur werd van 24 naar 14 dagen teruggebracht en er trad een verbetering op van de 'Glasgow outcome score'-score van 2 naar 3.¹⁷ Deze resultaten moeten wel terughoudend worden geïnterpreteerd, omdat er in dezelfde periode ook andere aspecten van de ICU-behandeling verbeterd zijn. Het invoeren van cEEG heeft mogelijk grote invloed op het nemen van klinische beslissingen.

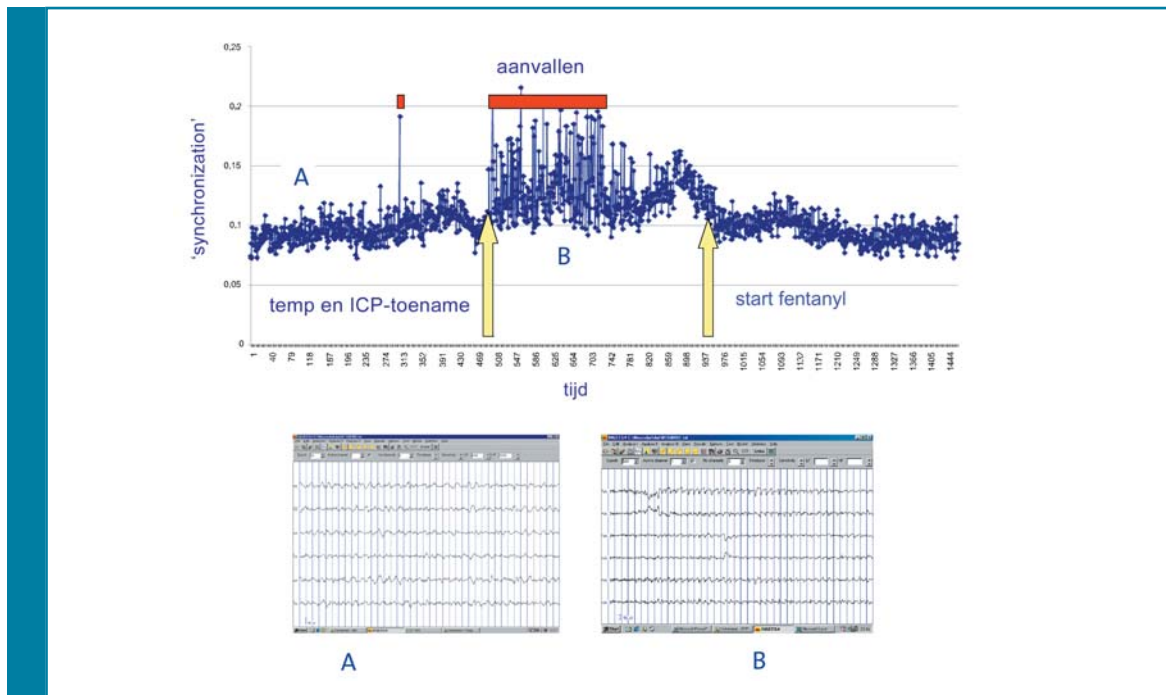
In twee onafhankelijke studies van 300 en 73 patiënten bleek dat het cEEG bij respectievelijk 90 en 82% van de patiënten dagelijks gebruikt werd voor een beslissende of belangrijke bijdrage aan het medisch handelen (stoppen intensieve behandeling, CT maken, aanpassen medicatie, uitsluiten epilepsie).^{7,17} In een andere studie bleken cEEG-bevindingen op 50 van de 109 bewakingsdagen een beslissende invloed op het beleid te hebben.¹⁸ Er zijn nog geen gegevens van prospectief gecontroleerde studies met betrekking tot de uiteindelijke klinische uitkomst van patiënten voorhanden.

2. Methodologie

Een standaard voor cEEG-monitoring bestaat nog niet, al zijn er wel enige richtlijnen.⁶ Belangrijke vragen over gegevensopslag en -toegankelijkheid, duur van monitoring, frequentie en methode van interpretatie zijn niet eenduidig te beantwoorden. Het is noodzakelijk dat de ruwe EEG-gegevens altijd beschikbaar zijn, kwantitatieve analyse en automatische aanvalsdetectie zijn vooralsnog aanvullend. De duur van de monitoring hangt sterk af van de indicatie en kan variëren van uren tot dagen. De beoordelingsfrequentie hangt ook af van de diagnose cq. indicatie, een visuele beoordeling is in ieder geval twee tot drie keer per dag gewenst. Gegevensopslag en -toegankelijkheid is met de huidige, goed betaalbare technologie geen groot probleem meer.¹⁷

3. Interpretatie en analyse

Alhoewel het eenvoudig is een cEEG te registreren, is de interpretatie moeilijk en arbeidsintensief. Klinisch neurofysiologische expertise is zeer beperkt beschikbaar en ook getrainde ICU-verpleegkundigen kunnen niet voortdurend het ruwe signaal beoordelen. Er is dus behoefte aan een vorm van signaal-



Figuur 2. 'Synchronization likelihood'-berekening van een continue 6-kanaals-EEG-registratie (17 uur) bij een 29-jarige motorrijder. Tijdens toename van temperatuur (temp) en intracranieële druk (ICP) ontstaan subklinische aanvallen en deze aanvallen verdwijnen na infusie van fentanyl. A. 'EEG-fragment (40 sec) zonder epilepsie. B. EEG-fragment (40 sec) met een focale aanval.

analyse, die eenduidige, robuuste en gebruikersvriendelijke informatie geeft over bijvoorbeeld het bewustzijnsniveau, eventuele asymmetrie en epileptische activiteit. Signaalanalyse leidt tot gegevensreductie en biedt mogelijkheden voor de integratie van cEEG met andere fysiologische informatie (elektrocardiografie, ademhaling).¹⁹

Nieuwe ontwikkelingen

De in het verleden gebruikte methoden voor signaalanalyse zijn vrijwel allemaal gebaseerd op de methoden waarbij het ruwe signaal wordt ontleed in zijn onderliggende frequenties.² Vroeger werd het 'compressed spectral array' (CSA) veel gebruikt.¹² Deze methode geeft frequentiespectra als functie van de tijd weer, zodat veranderingen in het patroon makkelijk herkenbaar zijn.²⁰ De belangrijkste beperkingen zijn moeizame interpretatie en relatieve ongevoeligheid voor epileptische activiteit. Een aantal interessante ontwikkelingen op het gebied van EEG-analyse kunnen de komende jaren tot belangrijke doorbraken leiden op het gebied van EEG-monitoring.²¹

Eén ontwikkeling betreft de zogenaamde 'bispectral'

(BIS)-monitor.²² De BIS-monitor is een 1-kanaals-EEG-apparaat dat gebruikt wordt voor het meten en bewaken van de narcosediepte. De analyse van dit signaal is gebaseerd op de samenhang tussen verschillende frequenties en wordt vergeleken met een normatieve database. Het resultaat is de BIS-score, een getal tussen 0 (iso-elektrisch EEG) en 100 (volledig wakker), dat het bewustzijnsniveau van de patiënt aangeeft. Een BIS-score van 60 of lager wijst op een voldoende diepe narcose. Hoewel de BIS-score specifiek ontwikkeld is voor het bewaken van narcose, zijn er ook sterke correlaties gevonden met verschillende klinische neurologische schalen. Bij 31 onderzochte patiënten kon de BIS-score, samen met een andere score in het EEG, 38% van de variantie in de GCS-scores verklaren.²³ De waarde van de BIS-monitor bij het bewaken van het sedatieniveau bij niet-neurologische patiënten wordt momenteel onderzocht op de ICU van het VU medisch centrum te Amsterdam. Van belang is dat, evenals de CSA, ook de BIS-score niet geschikt is voor het detecteren van epileptische activiteit.

In dit opzicht wordt veel verwacht van ontwikkelingen op het gebied van niet-lineaire EEG-analyse.²⁴

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 cEEG is een krachtige methode voor vroegtijdige detectie van secundaire neurologische achteruitgang in een reversibel stadium bij ICU-patiënten.
- 2 cEEG wordt gebruikt voor de prognose van coma, detectie van epilepsie, ischemie en complicaties van neurotrauma.
- 3 cEEG heeft een belangrijke invloed op klinische beslissingen omtrent diagnose en behandeling en op de uitkomst van ICU-patiënten.
- 4 Logistieke en technische beperkingen kunnen worden verminderd door training van ICU-medewerkers en gecomputeriseerde verwerking van het cEEG.

Deze vorm van EEG-analyse is gebaseerd op de chaostheorie. Hierbij wordt met behulp van het EEG-signaal een reconstructie gemaakt van de dynamische toestand van het onderliggende systeem, de hersenen. Deze dynamische toestand wordt gerepresenteerd door een ruimtelijk figuur, de 'attractor' van het systeem. De eigenschappen van deze 'attractor' geven informatie over de dynamische toestand van het systeem en de veranderingen daarin. Een veel gebruikte maat om een 'attractor' te karakteriseren is de correlatiedimensie D2. De D2 is een maat voor de complexiteit van het systeem. Het is gebleken dat verschillende vormen van pathologie, in het bijzonder epilepsie, gepaard gaan met een afname van complexiteit in de hersenen en dus met een lagere D2. Daarnaast is de D2 ook gevoelig voor veranderingen in het bewustzijnsniveau, een sterker gedaald bewustzijn gaat gepaard met een lagere D2.

Niet-lineaire EEG-analyse, in het bijzonder de berekening van de D2, blijkt ongeveer even goed te zijn voor het bepalen van de narcosediepte als de BIS-score.²⁵ Daarnaast is gebleken dat met deze techniek epileptische aanvallen niet alleen gedetecteerd kunnen worden, maar dat hun optreden ook voorspeld kan worden tot 20 minuten van tevoren.²⁶⁻²⁸ Niet-lineaire EEG-analyse is dus een veelbelovende techniek zowel voor het monitoren van het bewustzijnsniveau als voor de detectie en predictie/anticipatie van epileptische aanvallen. Op de ICU van het VU medisch centrum te Amsterdam wordt momenteel onderzoek verricht naar de toepasbaarheid van deze nieuwe analysetechnieken, waaronder D2 en 'synchronization likelihood' bij cEEG-monitoring.²⁹ Een voorbeeld hiervan wordt weer gegeven in *Figuur 2*.

Conclusie

Continue EEG-monitoring op de ICU lijkt in de toekomst een belangrijke rol te gaan spelen, gezien de belangrijke invloed op klinische beslissingen omtrent diagnose en behandeling. Vroegtijdige detectie van epileptische aanvallen en secundaire neurologische achteruitgang in een reversibel stadium is de voornaamste motivatie voor het gebruik van cEEG, met name bij de hier beschreven indicaties. Het trainen van ICU-medewerkers blijkt noodzakelijk en haalbaar. Tot slot zijn er boeiende ontwikkelingen op het gebied van signaalanalyse, die de grootschalige implementatie van cEEG-monitoring op de ICU kunnen vergemakkelijken.

Voor de publicatie van dit artikel is toestemming verleend door Mw. Y. van den Boogaard, eindredacteur van 'Hoofdlijnen', een uitgave van de Nederlandse Vereniging van Laboranten Klinische Neurofysiologie.

Referenties

1. Ebersole JS. The last word. *J Clin Neurophysiol* 1999;16:297-302.
2. Scheuer ML. Continuous EEG Monitoring in the Intensive Care Unit. *Epilepsia* 2002;43:114-27.
3. Young GB, Jordan KG, Doig GS. An assesment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: An investigation of variables associated with mortality. *Neurology* 1996;47:83-9.
4. Vespa PM, Nuwer MR, Nenov V, Ronne-Engstrom E, Hovda DA, Bergsneider M, et al. Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. *J Neurosurg* 1999;91:750-60.
5. Zwarts MJ, Stam CJ. Klinische neurofysiologie bij acute aan-

doeningen van het centrale zenuwstelsel. *Ned Tijdschr Neurol* 2000;1:23-7.

6. Chatrian GE, Bergamasco B, Bricolo A. IFCN recommended standards for the electrophysiologic monitoring in comatose and other unresponsive states. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1996;99:103-22.

7. Jordan KG. Continuous EEG and evoked potential monitoring in the neuroscience intensive care unit. *J Clin Neurophysiol* 1993;10:445-75.

8. Jordan KG. Continuous EEG monitoring in the neuroscience intensive care unit and emergency department. *J Clin Neurophysiol* 1999;16:14-39.

9. Young GB. The EEG in coma. *J Clin Neurophysiol* 2000;17:473-85.

10. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 2000;54:340-5.

11. Claassen J, Mayer SA. Continuous electroencephalographic monitoring in neurocritical care. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002;2:534-40.

12. Bricolo A, Turazzi S, Faccioli F, Odorizzi F, Sciarretta G, Erculiani P. Clinical application of compressed spectral array in long-term EEG monitoring of comatose patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978;45:211-25.

13. Cant BR, Shaw NA. Monitoring by compressed spectral array in prolonged coma. *Neurology* 1984;34:35-9.

14. Young GB, Kreeft JH, McLachlan RS, Demelo J. EEG and clinical associations with mortality in comatose patients in a general intensive care unit. *J Clin Neurophysiol* 1999;16:354-60.

15. Rosenberg AL. Recent innovations in intensive care unit risk-prediction models. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:321-30.

16. Vespa PM, Nuwer MR, Juhasz C, Alexander M, Nenov V, Martin N, et al. Early detection of vasospasm after acute subarachnoid hemorrhage using continuous EEG ICU monitoring. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;103:607-15.

17. Vespa PM, Nenov VI, Nuwer MR. Continuous EEG monitoring in the intensive care unit: early findings and clinical efficacy. *J Clin Neurophysiol* 1999;16:1-13.

18. Claassen J, Baeumer T, Hansen HC. Kontinuierliches EEG zum Monitoring auf der neurologischen Intensivstation. *Nervenarzt* 2000;71:813-21.

19. Hiltz MJ, Litscher G, Weis M, Claus D, Druschky KF, Pfuerscheller G, et al. Continuous multivariable monitoring in neurological intensive care patients. *Intensive Care Med* 1991;17:87-93.

20. Bickford RG, Billinger TW, Fleming NI, et al. The compressed spectral array (CSA) - a pictorial EEG. *Proceedings of the San Diego Biomedical Symposium*; 1972; La Jolla (CA), USA. *Simulation Councils*; 1972. p. 365-70.

21. Stam CJ. *Klinische neurofysiologie: pleidooi voor een dynamische toekomst*. [Inaugurale rede], Vrije Universiteit, Amsterdam 2001.

22. Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring.

Anesthesiology 2000;93:1336-40.

23. Gilbert TT, Wagner MR, Halukurike V, Paz HL, Garland A. Use of bispectral electroencephalogram monitoring to assess neurologic status in unselected, critically ill patients. *Crit Care Med* 2001;29:1996-2000.

24. Stam CJ, van Dijk BW. Synchronisation likelihood: an unbiased measure of generalized synchronization in multivariate data sets. *Physica D* 2002; 163:236-51.

25. Widman G, Schreiber T, Rehberg B, Hoefl A, Elger CE. Quantification of depth of anesthesia by nonlinear time series analysis of brain electrical activity. *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics* 2000;62:4898-903.

26. Lehmertz K, Elger CE. Can epileptic seizures be predicted? Evidence from non-linear time series analysis of brain electrical activity. *Physical Review Letters* 1998;80:5019-22.

27. Martinerie J, Adam C, Le Van Quyen M, Baulac M, Clemenceau S, Renault B, et al. Epileptic seizures can be anticipated by non-linear analysis. *Nat Med* 1998;4:1173-6.

28. Le Van Quyen M, Martinerie J, Navarro V, Boon P, D'Have M, Adam C, et al. Anticipation of epileptic seizures from standard EEG recordings. *Lancet* 2001; 357:183-8.

29. Vriens EM, Stam CJ, Visser MC, Vandertop WP, Girbes AR, Spijkstra JJ. Changes in EEG synchronization level during seizures in ICU patients. *Clin Neurophysiol* 2002;113(Suppl):22.

Correspondentie-adres auteurs:

**Drs. J.M. Peters, arts-assistent
Neurologie in opleiding**

Ziekenhuis Leyenburg
Afdeling Neurologie
Postbus 40551
2504 LN Den Haag

**Mw. dr. E.M. Vriens, neuroloog/
klinisch neurofysioloog
Prof. dr. C.J. Stam, hoogleraar
Klinische Neurofysiologie**

VU medisch centrum
Afdeling Klinische Neurofysiologie
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
E-mail: cj.stam@vumc.nl

*Correspondentie gaarne richten aan de
laatste auteur.*

**Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële vergoeding: geen gemeld.**