

# EEG binnen 24 uur na hartstilstand is een betrouwbare voorspeller van uitkomst van postanoxisch coma

EEG within 24 hours after cardiac arrest reliably predicts outcome of postanoxic coma

Mw. dr. J. Hofmeijer<sup>1,2</sup>, mw. dr. M.C. Tjepkema-Cloostermans<sup>3</sup>, prof. dr. N. Gaspard<sup>4</sup> en prof. dr. ir. M.J.A.M. van Putten<sup>1,3</sup>

## Samenvatting

Evolutie van het EEG-grondpatroon staat een betrouwbare uitspraak toe over de neurologische prognose van comateuze patiënten met postanoxische encefalopathie na een hartstilstand. Een aanhoudend iso-electrisch of laaggevolteerd (<20 µV) patroon of burst-suppressie met identieke bursts na 24 uur is zonder uitzondering geassocieerd met een slechte uitkomst. Bij snelle verbetering naar een continu, fysiologisch ritme binnen 12 uur is de prognose ten aanzien van het neurologische herstel zeer goed. De uitkomst van de patiënt wordt dan bepaald door schade aan andere organen dan de hersenen. De voorspellende waarde van het EEG is het grootst in de eerste 24 uur, ondanks behandeling met hypothermie of sedativa. Het nut van intensieve behandeling van elektrografische status epilepticus is onduidelijk en wordt onderzocht in de gerandomiseerde, multicentrische Treatment of Electroencephalographic Status epilepticus After cardiopulmonary Resuscitation (TELSTAR)-studie (NCT02056236).

*(Tijdschr Neurol Neurochir 2016;117(2):55-62)*

## Summary

Evolution of the EEG background pattern is a robust contributor to prediction of poor or good outcome of comatose patients after cardiac arrest. At 24 hours, persistent isoelectricity, low voltage activity, or burst-suppression with identical bursts predicts a poor outcome without false positives. Rapid recovery towards continuous patterns within 12 hours is strongly associated with a good neurological outcome. Predictive values are highest in the first 24 hours, despite the use of mild therapeutic hypothermia and sedative medication. Whether or not treatment of electrographic status epilepticus improves outcome in these patients is studied in the randomized multicenter Treatment of Electroencephalographic Status epilepticus After cardiopulmonary Resuscitation (TELSTAR) trial (NCT02056236).

<sup>1</sup>neuroloog, afdeling Klinische Neurofysiologie, MIRA Instituut voor Biomedische Technologie en Technische Geneeskunde, Universiteit Twente, Enschede, <sup>2</sup>neuroloog, afdeling Neurologie, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem, <sup>3</sup>technisch geneeskundige, afdeling Klinische Neurofysiologie, Medisch Spectrum Twente, Enschede, <sup>4</sup>neuroloog-klinisch neurofysioloog, Service de Neurologie, Cliniques Universitaires de Bruxelles – Hôpital Erasme, Brussel, België en Neurology Department, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. J. Hofmeijer, afdeling Neurologie, Ziekenhuis Rijnstate, Wagnerlaan 55, 6815 AD Arnhem, tel.: 088 005 88 77, e-mailadres: jhofmeijer@rijnstate.nl.

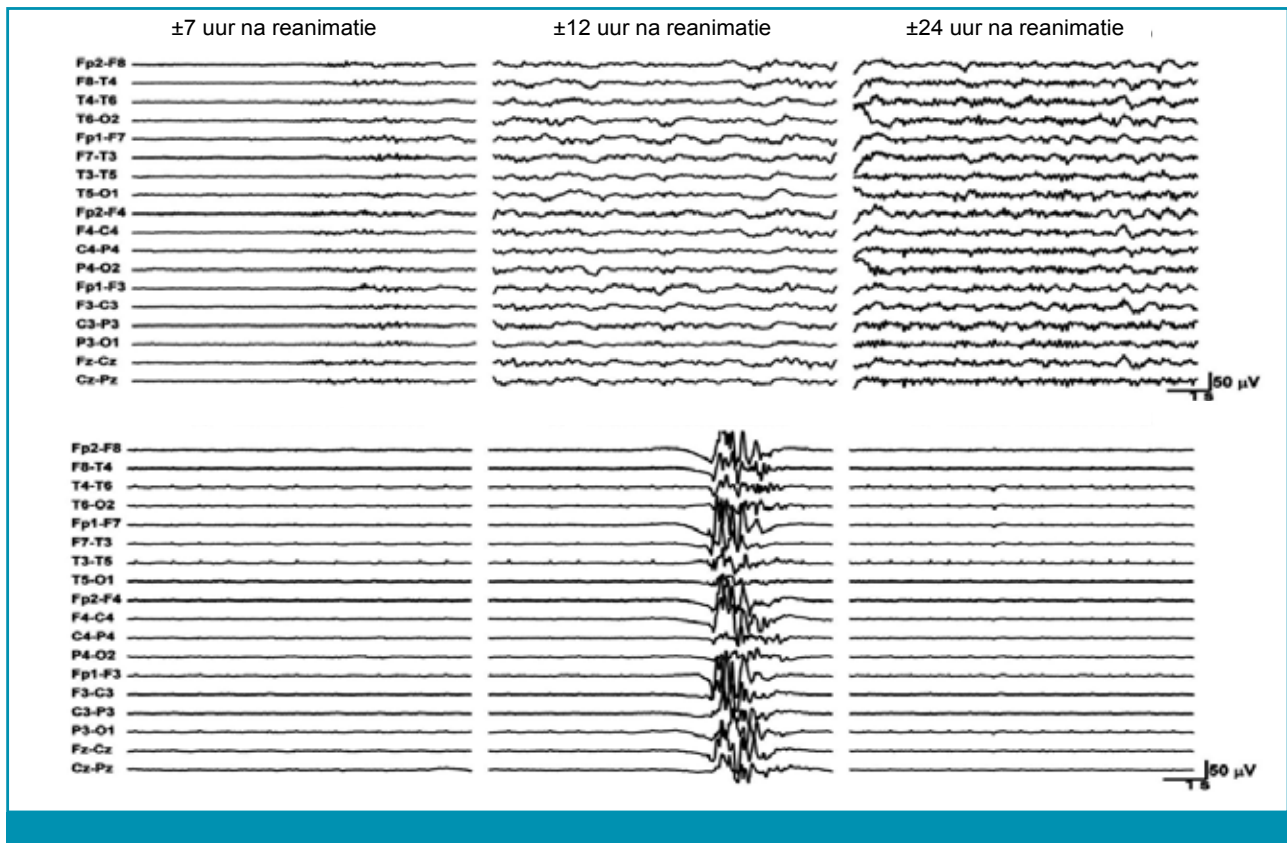
Belangenconflict: Michel J.A.M. van Putten is medeoprichter van Clinical Science Systems, Leiden ([www.clinicalsciencestems.com](http://www.clinicalsciencestems.com)). De andere auteurs hebben geen belangenconflict.

Financiële ondersteuning: Marleen C. Tjepkema-Cloostermans werd gedurende haar promotietraject betaald door het Ministerie van Economische Zaken, provincies Gelderland en Overijssel.

**Trefwoorden:** coma, continu EEG, postanoxische encefalopathie, predictie uitkomst.

**Keywords:** coma, continuous EEG, outcome prediction, post-anoxic encephalopathy.

Ontvangen 20 juni 2015, geaccepteerd 18 augustus 2015.



**Figuur 1.** Boven: evolutie van een EEG dat initieel vrijwel vlak is, maar binnen 12 uur evolueert naar continue activiteit. Dit is prognostisch zeer gunstig en deze patiënt had een goede uitkomst. Onder: evolutie van een vrijwel vlak EEG naar burst-suppressie, na 24 uur overgaand in een laaggevolteerd patroon. Dit is prognostisch zeer ongunstig en deze patiënt had een slechte uitkomst.

## Inleiding

Comateuze patiënten na een reanimatie hebben een onzekere prognose. Ondanks behandeling op een intensivere afdeling heeft ongeveer de helft een slechte uitkomst als gevolg van ernstige postanoxische encefalopathie.<sup>1</sup> Vroege herkenning van patiënten zonder kans op herstel van de hersenfunctie kan zinloze intensieve behandeling beperken en bijdragen aan de communicatie tussen behandelaars en familieleden. In de huidige richtlijnen zijn een afwezige corticale 'somato-sensory evoked potential' (SSEP)-respons en afwezige pupil- en corneareflexen na 72 uur opgenomen als betrouwbare voorspellers van een slechte uitkomst.<sup>2</sup> De gevoeligheid voor het vaststellen van een slechte uitkomst van deze diagnostische middelen is echter laag: slechts ongeveer 20% van de patiënten zonder kans op herstel kan hiermee met zekerheid worden geïdentificeerd.<sup>3,4</sup>

Het elektro-encefalogram (EEG) registreert corticale functie resulterend uit synaptische activiteit van piramidecellen. Omdat corticale synaptische activiteit erg gevoelig is voor de gevolgen van hypoxie, is het EEG gevoelig voor detectie van hypoxie-geïnduceerde functiestoornissen.<sup>5</sup> De specificiteit van pathologische EEG-patronen voor het voorspellen van een slechte uitkomst

is echter lang onzeker geweest.<sup>2</sup> Hier betogen we dat specifieke pathologische of fysiologische EEG-patronen een betrouwbare uitspraak toestaan over de prognose van een patiënt met postanoxische encefalopathie, als het EEG-patroon wordt beoordeeld in relatie tot de duur sinds de reanimatie.

## Dynamiek van hersenactiviteit na een circulatiestilstand

Een circulatiestilstand leidt binnen 10-40 sec tot een vlak EEG als gevolg van het stoppen van corticale synaptische activiteit.<sup>5,6</sup> Analoog aan het feit dat een diep coma in de eerste uren na een circulatiestilstand geenszins een voorspoedig herstel uitsluit, is goed herstel van de hersenfunctie ook mogelijk als het EEG gedurende enige tijd vlak is. Het is echter essentieel dat tijdig verbetering optreedt. Voor bewustzijnsdaling na een circulatiestilstand geldt dat minimaal enig herstel moet optreden op een tijdschaal van meerdere dagen.<sup>1</sup> Bij het uitblijven van verbetering in die termijn is de prognose slecht. Overeenkomstig moet het EEG verbeteren in maximaal 24 uur. Als relevante verbetering niet optreedt binnen die tijd, is het herstel zonder uitzondering slecht.<sup>7-9</sup> Anderszins, bij snelle verbetering van een pathologisch EEG-

**Tabel 1. Voorspellende waarde van het EEG-grondpatroon alleen of in combinatie met afwezige 'somato-sensory evoked potentials' (SSEP) of afwezige pupilreacties voor goede en slechte uitkomst van comateuze patiënten na een circulatiestilstand op basis van een meta-analyse van 2 onafhankelijke cohorten van in totaal 377 patiënten.<sup>8,9</sup>**

	Voorspelde uitkomst	Specificiteit (95%-BI)	Sensitiviteit (95%-BI)	PPV (95%-BI)	NPV (95%-BI)
Gunstig EEG-patroon op t=12h	Goed	91%* (86-95)	55% (46-64)	84%* (75-91)	70% (63-76)
Ongunstig EEG-patroon op t=24h	Slecht	100% (98-100)	42% (36-49)	100% (96-100)	55% (49-61)
Ongunstig EEG-patroon op t=24h of afwezige pupilreacties na 48 uur of afwezige SSEP na 72 uur**	Slecht	100% (97-100)	50% (41-58)	100% (95-100)	63% (56-70)

Het eerste cohort betreft 277 patiënten uit 2 Nederlandse ziekenhuizen, het tweede 100 patiënten uit Yale University Hospital in de Verenigde Staten; 220 patiënten hadden een slechte uitkomst, 157 patiënten een goede uitkomst; gunstig=continu ritme met fysiologische activiteit; ongunstig=iso-elektrisch, laaggevolteerd (<20  $\mu$ V) of burst-suppressie met identieke bursts; EEG=elektroencefalografie; SSEP='somatosensory evoked potential'; BI=betrouwbaarheidsinterval; PPV=positief voorspellende waarde; NPV=negatief voorspellende waarde; \*=patiënten met een gunstig EEG-patroon en een slechte uitkomst overleden als gevolg van falen van andere organen dan de hersenen, veelal het hart; \*\*=voorspellende waarde van multimodale predictie gebaseerd op alleen het Nederlandse cohort van 277 patiënten.

patroon naar een continu, fysiologisch ritme binnen 12 uur, is de prognose ten aanzien van neurologisch herstel zeer goed. Het herstel van de patiënt is dan afhankelijk van schade aan andere organen dan de hersenen.<sup>7,8</sup>

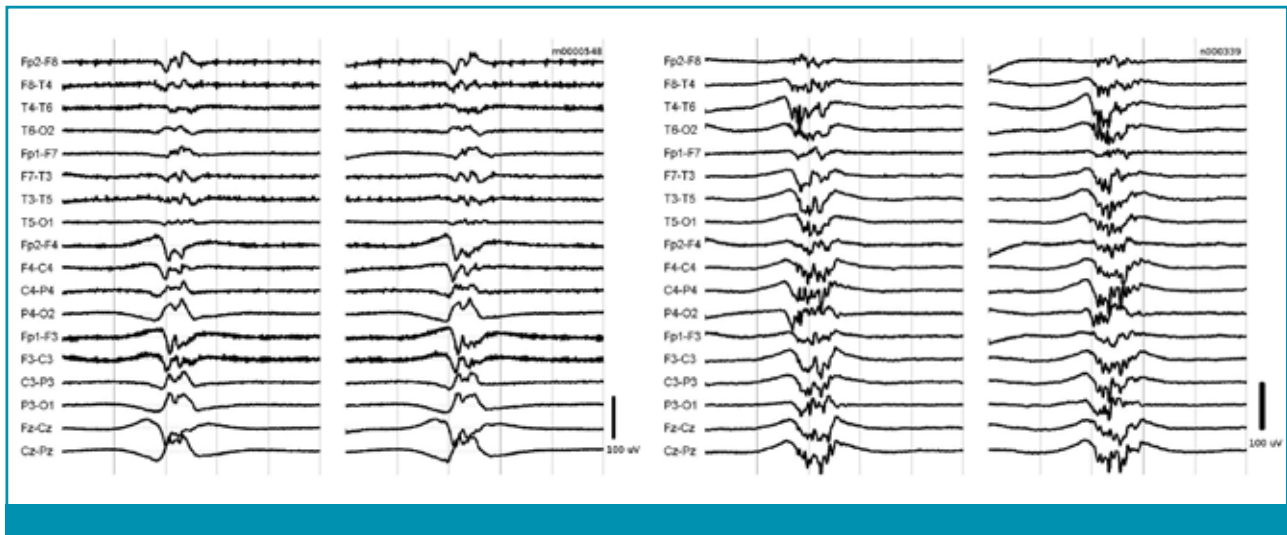
### Classificatie van het EEG-grondpatroon

Het EEG-grondpatroon bij postanoxische encefalopathie kan op een robuuste wijze worden ingedeeld in 1 van 6 relatief eenvoudig te duiden typen: 1) iso-elektrisch, 2) laaggevolteerd (<20  $\mu$ V), 3) burst-suppressie (inclusief de subgroep 'burst-suppressie met identieke bursts'), 4) epileptiform (status epilepticus en gegeneraliseerde periodieke ontladingen, 5) continue activiteit met frequenties lager dan 8 Hz (diffuus vertraagd EEG) en 6) een continue activiteit met frequenties  $\geq$ 8 Hz ('normaal' EEG).<sup>4,10</sup> Ongunstig zijn iso-elektrische, laaggevolteerde en 'burst-suppressie met identieke bursts' patronen. Patronen met continue activiteit (diffuus vertraagd of normaal) zijn gunstig.<sup>4</sup> Transitie tussen deze ritmes zijn veelal geleidelijk, in uren (zie *Figuur 1*).

### Evolutie van het EEG-grondpatroon is een betrouwbare voorspeller van de uitkomst

Vier prospectieve cohortonderzoeken rapporteren over de voorspellende waarde van evolutie van het EEG-grondpatroon voor slechte en goede uitkomst van comateuze patiënten na een circulatiestilstand. Drie cohorten overlappen gedeeltelijk en betreffen in totaal 277 patiënten uit 2 Nederlandse ziekenhuizen (Medisch Spectrum Twente en Ziekenhuis Rijnstate).<sup>4,7,8</sup> Het vier-

de cohort betreft 100 patiënten uit Yale University Hospital.<sup>9</sup> In alle onderzoeken werden opeenvolgende comateuze patiënten met een postanoxische encefalopathie na een reanimatie geïncubeerd. Continue EEG-metingen met standaard beplakking werden gestart binnen 12 of 24 uur na reanimatie en minimaal 3 dagen gecontinueerd, tenzij de patiënt eerder overleed of volledig herstelde. Patiënten werden behandeld volgens standaardrichtlijnen voor behandeling van comateuze patiënten na een reanimatie, wat betekende dat de overgrote meerderheid milde therapeutische hypothermie en de daarbij benodigde sedatie (propofol of midazolam) kreeg. Staken van levensverlengende behandeling werd pas na minimaal 72 uur overwogen, tijdens normothermie en zonder sedatie. EEG-analyses werden pas na alle registraties gedaan. Daartoe werden door de computer geselecteerde stukjes EEG van 5 minuten (op 12, 24, 48 en 72 uur na de circulatiestilstand) gerandomiseerd aangeboden aan 2 of 3 onafhankelijke beoordelaars (waaronder een neuroloog-klinisch neurofysioloog, een algemeen neuroloog en een technisch geneeskundige), die geen kennis hadden van het tijdstip van registreren, de behandeling of de uitkomst van de patiënt. EEG-patronen werden geclassificeerd zoals hierboven beschreven. In de Nederlandse onderzoeken werd de uitkomst van patiënten na 6 maanden bepaald met behulp van de vijfpunts Glasgow-Pittsburgh cerebral performance categories (GP-CPC). Een score van 1 of 2 (geen of matige beperking) werd geclassificeerd als een goede uitkomst en een score van 3, 4 of 5 (ernstige beperking, coma of dood) als een slechte



**Figuur 2.** Twee voorbeelden van burst-suppressie met identieke bursts. Het interval tussen de twee epochs is ongeveer 24 sec in het linker- en 15 sec in het rechtervoorbeeld. Naast vrijwel exacte identiteit van de opeenvolgende bursts is het EEG tussen de bursts vrijwel vlak. Zo'n patroon wordt alleen geobserveerd bij ernstige ischemische of anoxische schade en is zonder uitzondering geassocieerd met een slechte uitkomst.<sup>16</sup>

uitkomst. In het Amerikaanse cohort werd de best bereikte 'Glasgow Outcome Score' (GOS) tijdens opname gebruikt (4 of 5 = goed, 1, 2 of 3 = slecht).

Het percentage patiënten met een slechte uitkomst varieerde van 52-54% in de Nederlandse onderzoeken tot 71% in het Amerikaanse cohort. Een aanhoudend isoelektrisch of laaggevolteerd (<20 µV) EEG-patroon na 24 uur was in alle cohorten zonder uitzondering geassocieerd met een slechte uitkomst (0% fout-positieven, specificiteit 100%, smalle betrouwbaarheidsintervallen, zie *Tabel 1*, pagina 57). In 2 van de onderzoeken was burst-suppressie met identieke bursts na 24 uur eveneens zonder uitzondering geassocieerd met een slechte uitkomst (0% fout-positieven, specificiteit 100%, zie *Tabel 1*).<sup>8,9</sup> De gevoeligheid van deze EEG-patronen voor identificatie van patiënten met een slechte uitkomst varieerde van 28-84%. Een continu patroon met fysiologische ritmes binnen 12 uur was sterk geassocieerd met een gunstig herstel. Patiënten met een dergelijk gunstig evoluerend EEG-patroon en een slechte uitkomst overleden als gevolg van schade aan andere organen dan de hersenen, veelal het hart.

## EEG draagt bij aan multimodale voorspelling van uitkomst

In 2 van de onderzoeken werd het EEG-grondpatroon gecombineerd met klinische, biochemische of andere elektrofysiologische (SSEP) metingen.<sup>8,9</sup> Hiermee werd bevestigd dat afwezige pupilreflexen na 48-72 uur of een afwezige SSEP-respons na 72 uur zonder uitzondering is geassocieerd met een slechte uitkomst. Tevens werd aangetoond dat het EEG-grondpatroon en deze

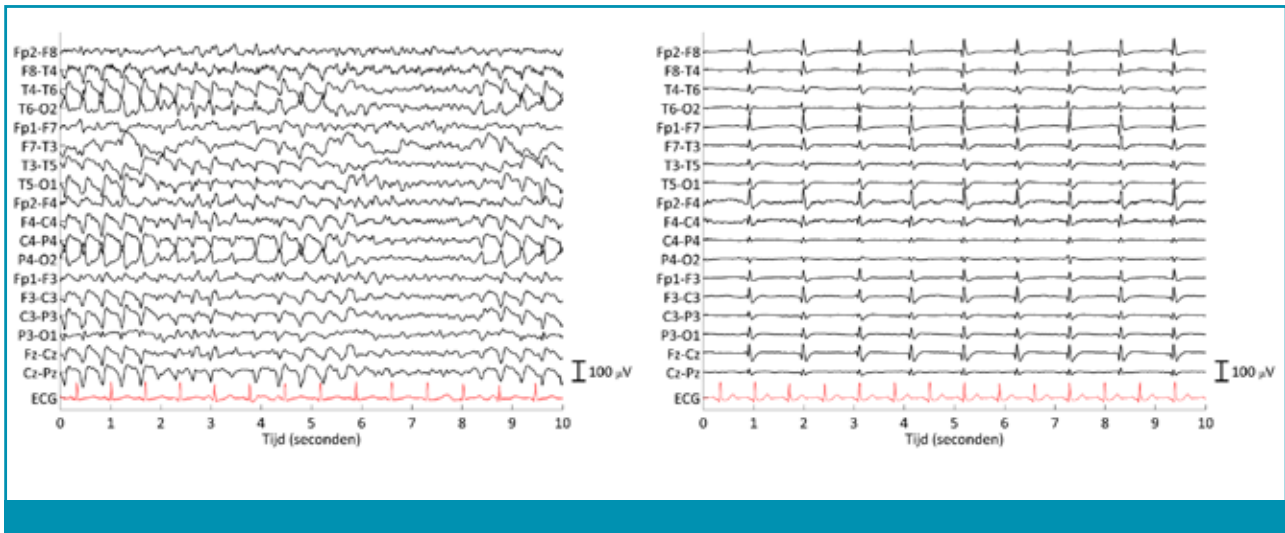
conventionele voorspellers complementair zijn: bij een deel van de patiënten waren slechts 1 of 2 voorspellers aanwezig, zodat met alle onderzoeken tezamen een groter percentage patiënten met een slechte uitkomst met zekerheid kon worden geïdentificeerd (sensitiviteit 50-84%) dan met een enkele modaliteit.

## Grootste voorspellende waarde in de eerste 24 uur, ondanks medicatie

Analoog aan evolutie van het klinische beeld wordt veelal verondersteld dat de voorspellende waarde van het EEG-grondpatroon toeneemt met het verstrijken van de tijd sinds de circulatiestilstand.<sup>2</sup> Het tegenovergestelde blijkt uit de data: verschillen tussen patiënten met en zonder kans op herstel zijn het grootst in de eerste 24 uur na de circulatiestilstand en de voorspellende waarde voor zowel een slechte als een goede uitkomst is in de eerste 24 uur het grootst.<sup>11</sup> Een belangrijke reden is dat na 24 uur ook bij veel patiënten met een slechte uitkomst enige evolutie bestaat van het EEG-patroon met specifieke activiteit als gevolg.<sup>8</sup> Of zulke specifieke activiteit ook kwalitatieve of kwantitatieve kenmerken bevat die een betrouwbare uitspraak toestaan over de ernst van de encefalopathie is onderwerp van verder onderzoek.

Tevens wordt vaak verondersteld dat het EEG geen betrouwbare informatie bevat tijdens behandeling met milde therapeutische hypothermie of sedatie.<sup>2</sup> Dit berust op misvattingen en wordt niet gesteund door de data.<sup>8,9,12</sup> Alhoewel de kinetiek van ionkanalen en afgifte van neurotransmitters temperatuurgevoelig zijn, is het effect van enkele graden temperatuurdaling op de





**Figuur 3.** EEG-fragmenten met gegeneraliseerde periodieke ontelingen (GPD's). In het linkervoorbeeld evolueerden de GPD's vanuit een patroon met continue activiteit. Er blijft achtergrondactiviteit zichtbaar tussen de GPD's en de vorm van de GPD's varieert. De afstanden tussen de GPD's verschillen en er is geen bilaterale synchroniciteit. Dit is prognostisch gunstig en deze patiënt had een goede uitkomst. In het rechtervoorbeeld evolueerden de GPD's vanuit een iso-elektrisch patroon. Er is geen activiteit zichtbaar tussen de GPD's en opeenvolgende GPD's zijn identiek. De GPD's zijn bilateraal synchron en afstanden tussen de GPD's zijn gelijk. Dit is prognostisch ongunstig en deze patiënt had een slechte uitkomst. Vanwege deze uiteenlopende morfologie, classificeerden wij de groep van EEG-patronen met GPD's als intermediair en namen deze vooralsnog niet op in modellen voor predictie van een slechte of goede uitkomst.

gemeten hersenactiviteit minimaal. Milde hypothermie tot 32°C beïnvloedt het EEG dan ook niet tot nauwelijks.<sup>13</sup> Verder is het effect van sedativa op het EEG goed bekend. Bij doseringen die worden gebruikt voor patiënten met postanoxische encefalopathie persisteert veelal continue activiteit met anteriorisatie van ritmes in de alfaband en zal nooit iso-elektriciteit ontstaan.<sup>14</sup> Als een burst-suppressiepatroon wordt geïnduceerd, zijn er heterogene bursts, die geleidelijk verschijnen en verdwijnen.<sup>15</sup> Dit is een fysiologische respons van relatief onbeschadigde hersenen op sedatie en contrasteert sterk met de geobserveerde pathologische burst-suppressiepatronen met identieke bursts, met vlakke interburstintervallen en abrupte transitie tussen bursts en suppressies (zie *Figuur 2*).<sup>16</sup> Daarenboven was de gemiddelde dosis van gebruikte sedativa bij patiënten met ongunstige EEG-patronen lager dan bij patiënten met gunstige patronen.<sup>7,8</sup>

### Burst-suppressie en status epilepticus

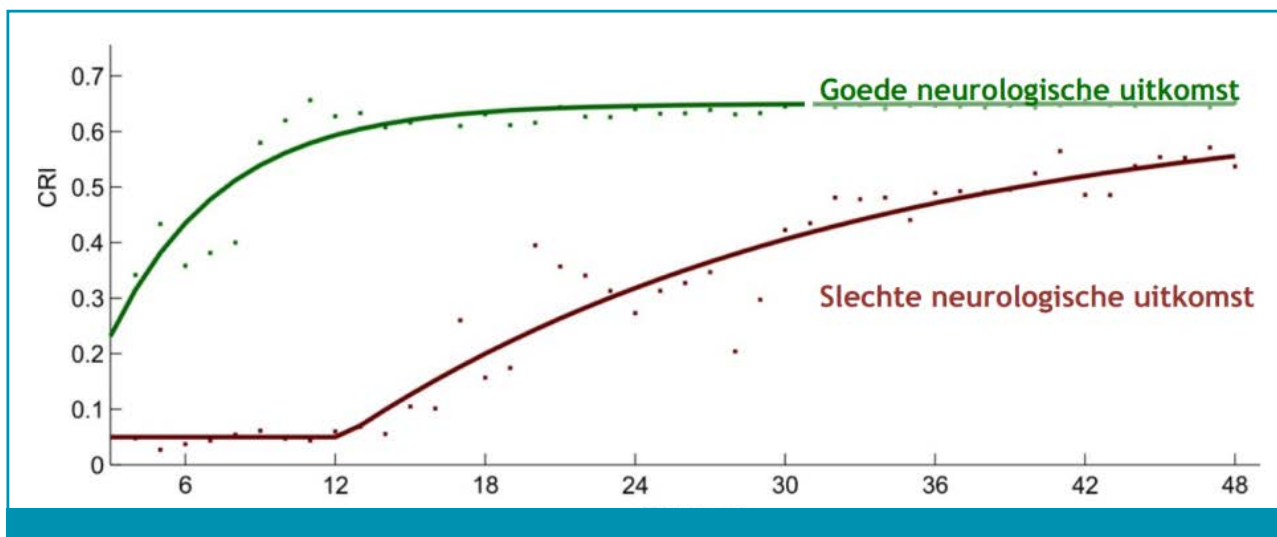
Burst-suppressie en status epilepticus worden klassiek geduid als de ultieme pathologische EEG-patronen bij postanoxische encefalopathie. In meerdere cohort-onderzoeken werd enige associatie gevonden met een slecht herstel, maar de specificiteit voor voorspelling van een slechte uitkomst was steeds matig.<sup>2</sup> Reden is dat dergelijke EEG-patronen ook gedurende enige tijd worden geobserveerd bij een aanzienlijk deel van de patiënten met een gunstig herstel. In feite zijn zulke

patronen een heterogene verzameling van uitingen van encefalopathie van uiteenlopende ernst, die grotendeels kunnen worden geduid als indifferent.<sup>4</sup>

### Burst-suppressie

Burst-suppressiepatronen worden gekenmerkt door relatief vlakke momenten (met een duur van minstens 0,5 sec) afgewisseld met bursts van activiteit: een hoger gevoltageerd signaal, dat bestaat uit een complex met minstens 4 fasen. Dit soort patronen kan in verschillende situaties worden gezien. Bij een prematuur is burst-suppressie fysiologisch, bij gezonde personen kan zo'n patroon worden geïnduceerd door medicatie en ook postanoxische beschadiging kan een burst-suppressiepatroon geven. Het onderscheid met gegeneraliseerde periodieke ontelingen kan moeilijk zijn. De criteria van de American Clinical Neurophysiology Society stellen dat een burst wordt gekenmerkt door minimaal 4 fasen en een duur van minimaal 500 ms.<sup>10</sup>

Burst-suppressiepatronen kunnen worden onderverdeeld op fenomenologische gronden. Daarbij kan naast de duur of amplitude van bursts of suppressies worden gekeken naar de vorm van de bursts. Een sterke overeenkomst van vorm van opeenvolgende bursts is een specifiek pathologisch kenmerk en wordt geclassificeerd als burst-suppressie met identieke bursts (zie *Figuur 2*). Burst-suppressie met identieke bursts werd in een serie van meer dan 9.600 EEG's nooit geobserveerd bij an-



**Figuur 4.** 'Cerebral Recovery Index' (CRI) in een testset van 53 comateuze patiënten na een circulatiestilstand. De CRI is gebaseerd op 5 kwantitatieve EEG-maten ('power', frequentie, entropie, regulariteit en coherentie). De groene en rode punten zijn de mediane waarden van patiënten met respectievelijk een goede en een slechte neurologische uitkomst op verschillende tijdstippen. Voor beide groepen geeft de curve door deze punten het mediane herstel van het EEG-patroon weer. Het grootste verschil tussen beide curves is zichtbaar tussen 12 en 24 uur na de circulatiestilstand.<sup>35</sup>

esthesie of trauma. Daarentegen kan dit pathologische EEG-patroon bij postanoxische encefalopathie worden gezien bij 15-20%, veelal op de eerste of tweede dag.<sup>16</sup> Burst-suppressie met identieke bursts wijst op zeer ernstige encefalopathie en is zonder uitzondering geassocieerd met een slecht hersel.<sup>7-9,16</sup>

### Status epilepticus

De gerapporteerde incidentie van elektrografische status epilepticus bij comateuze patiënten na een reanimatie varieert van 10-35% en is afhankelijk van de gehanteerde diagnostische criteria.<sup>12,17,18</sup> Ontegengestelde ontladingen, bestaande uit reeksen gegeneraliseerde piek-golfcomplexen met opbouw en uitdoving, zijn zeldzaam.<sup>10</sup> Andere ritmische activiteit, zoals gegeneraliseerde periodieke ontladingen of ritmische delta-activiteit, komt vaker voor.<sup>10,12,19</sup>

Het is controversieel of al deze activiteiten moeten worden geduid als epileptiform, met mogelijkheid tot herstel, dan wel als directe uiting van onomkeerbare ernstige schade.<sup>20,21</sup> Bij die afweging zijn 3 aspecten van belang. Ten eerste bestaat bij een ware status epilepticus een toegenomen energiebehoefte. Die is bij slechts een subgroep van patiënten met periodieke ontladingen vastgesteld.<sup>22</sup> Ten tweede werd bij status epilepticus onder experimentele in-vivo- en in-vitrocondities secundaire schade geobserveerd, door onomkeerbare veranderingen op synaptisch niveau en een relatief energietekort. Bij postanoxische encefalopathie en epileptiforme EEG-afwijkingen is dit niet aangetoond.<sup>22</sup> Ten derde is bij een epileptische aanval de onderliggen-

de netwerkarchitectuur zodanig intact dat in principe herstel van normale synchronisatie mogelijk is. Waarschijnlijk is dit slechts bij een deel van de patiënten met gegeneraliseerde periodieke ontladingen het geval.<sup>22</sup> Potentiële reversibiliteit toont zich in het EEG als ontladingen die evolueren uit een basispatroon van continue activiteit, met steeds een minimale hoeveelheid achtergrondactiviteit zichtbaar tussen de ontladingen (zie *Figuur 3*, pagina 59).<sup>9,24,36</sup>

Afgezien van classificatie is het nut van behandeling met anti-epileptica onzeker.<sup>25</sup> Ambivalentie daaromtrent komt tot uitdrukking in het behandelbeleid van zowel Nederlandse als Amerikaanse epilepsie-experts: ongeveer twee derde behandelt met anti-epileptica, maar slechts een derde behandelt even intensief als bij een manifeste status epilepticus.<sup>26,27</sup> De meeste neurologen zijn sterker geneigd intensief te behandelen als er klinisch manifeste myoclonieën zijn. Juist bij myoclonieën is de kans op enig herstel evenwel erg klein en behandeling meestal zinloos.<sup>1,2</sup> In een retrospectieve analyse van 139 patiënten in postanoxisch coma werd geen enkel effect gevonden van onsystematische, matig intensieve behandeling met anti-epileptica op de klinische uitkomst van patiënten met elektrografische status epilepticus.<sup>19</sup> In een ongecontroleerd cohort van 39 patiënten met een niet nader gedefinieerd beeld van status epilepticus hadden 2 (6%) patiënten een gunstig herstel bij intensieve anti-epileptische behandeling, eenzelfde percentage als in de literatuur wordt gemeld in afwezigheid van therapie (ongepubliceerde data). Het effect van intensieve behandeling, zo nodig inclusief barbituraten, wordt thans

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij comateuze patiënten na een reanimatie is een iso-elektrisch, laaggevolteerd (<20  $\mu$ V) of burst-suppressie met identieke bursts EEG-patroon na 24 uur zonder uitzondering geassocieerd met een slechte uitkomst.
2. Een continu patroon met fysiologische ritmes binnen 12 uur is sterk geassocieerd met een goede uitkomst.
3. De voorspellende waarde van het EEG is het grootst in de eerste 24 uur, ondanks behandeling met hypothermie of sedativa.
4. Het EEG is even betrouwbaar als en complementair aan de SSEP.
5. Het effect van intensieve behandeling van elektrografische status epilepticus wordt onderzocht in een gerandomiseerde klinische studie ([www.telstartrial.nl](http://www.telstartrial.nl)).

onderzocht in de gerandomiseerde, multicentrische Treatment of Electroencephalographic Status epilepticus After cardiopulmonary Resuscitation (TELSTAR)-studie (NCT02056236; [www.TELSTARtrial.nl](http://www.TELSTARtrial.nl)).<sup>18</sup>

### Reactiviteit

Afwezigheid van reactiviteit is een andere EEG-maat die veel is onderzocht als potentiële voorspeller van een slechte uitkomst van comateuze patiënten na een circulatiestilstand. Twee prospectieve cohortonderzoeken rapporteren over de voorspellende waarde tussen 48 en 72 uur na circulatiestilstand, tijdens normothermie en zonder sedatie. Het ene cohort betreft 111 patiënten, het andere 61, maar beide zijn van dezelfde onderzoeksgroep en het is onduidelijk hoeveel overlap er is.<sup>28,29</sup> Er is tevens een retrospectief onderzoek van een andere groep met 54 patiënten.<sup>30</sup> Afwezigheid van reactiviteit van het grondpatroon was in deze onderzoeken zonder uitzondering geassocieerd met een slechte uitkomst. Anderszins waren er in een subgroep van 36 patiënten met beschikbare EEG-data van in totaal 79 patiënten met postanoxische myoclonieën 3 patiënten met een goed herstel, ondanks afwezigheid van EEG-activiteit tussen 48 en 72 uur.<sup>31</sup> In de eerste 24 uur, tijdens hypothermie, was het percentage fout-positieven 1-7% en in een cohort waarbij onduidelijk was wanneer reactiviteit werd getest, 8%.<sup>2,9</sup> Wij menen dat reactiviteit minder robuust en gemakkelijker te interpreteren is dan de voornoemde EEG-grondpatronen. Gerapporteerde waarden van interobservervariabiliteit voor reactiviteit zijn matig.<sup>32</sup> Belangrijke nadelen zijn het ontbreken van duidelijke diagnostische criteria en invloed van sedatie op reactiviteit.<sup>33</sup> In geen van de onderzoeken werden kwaliteit en kwantiteit van de aangeboden prikkels voldoende duidelijk gedefinieerd en gestandaardiseerd. Tevens werd reactiviteit ongeblin-

deerd, visueel beoordeeld, met een grote kans op bias.

### Computerondersteunde analyse

De toepassing van het EEG bij comateuze patiënten op de intensive care wordt beperkt door de complexiteit van het signaal, dat niet door iedereen kan worden geïnterpreteerd. Computerondersteunde analyse kan helpen. Hierbij worden essentiële kenmerken van het EEG-sig-naal, zoals gemiddelde amplitude, gemiddelde frequentie, continuïteit, entropie en regulariteit, geëxtraheerd met computeralgoritmes. Op basis van deze kenmerken kan het EEG-patroon worden geclassificeerd of de ernst van encefalopathie worden bepaald.<sup>34,35</sup> Uitgedrukt als score tussen 0 en 1, waarbij 0 zeer ernstige encefalopathie en 1 normale hersenfunctie representeert, kon in pilotonderzoek een eenduidig te interpreteren en goed onderscheid worden gemaakt tussen comateuze patiënten na een reanimatie met een goede en slechte uitkomst (zie *Figuur 4*).<sup>35</sup> Hierbij werd opnieuw benadrukt dat het beloop in de tijd relevant is. Bij beide groepen treedt verbetering van het EEG op, maar die is bij patiënten met een goede uitkomst tweemaal zo snel (tijdconstante  $\tau=6$  uur) als bij patiënten met een slechte uitkomst ( $\tau=12$  uur). Daardoor is het verschil tussen deze groepen in de eerste 24 uur het grootst.

### Conclusie

Op basis van het EEG-grondpatroon in de eerste 24 uur na circulatiestilstand kan van ongeveer de helft van de patiënten met postanoxisch coma betrouwbaar een slechte of goede neurologische uitkomst worden voorspeld, ondanks behandeling met hypothermie of sedativa. Het EEG is daarbij even betrouwbaar als en complementair aan de SSEP. Na 24 uur neemt de voorspellende waarde van het EEG af.

## Dankwoord

Dit onderzoek wordt mogelijk gemaakt door een constructieve en prettige samenwerking met de intensivisten van het Medisch Spectrum Twente en Ziekenhuis Rijnstate. Daarnaast zijn de laboranten van afdelingen Klinische Neurofysiologie van beide ziekenhuizen ontbeerlijk.

## Referenties

1. Zandbergen EG, De Haan RJ, Stoutenbeek CP, et al. Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma. *Lancet* 1998;352:1808-12.
2. Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F, et al. Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: An advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014;40:1816-31.
3. Zandbergen EGJ, Hijdra A, Koelman JH, et al. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurolog*. 2006;66:62-8.
4. Cloostermans MC, Van Meulen FB, Eertman CJ, et al. Continuous electroencephalography monitoring for early prediction of neurological outcome in postanoxic patients after cardiac arrest: a prospective cohort study. *Crit Care Med* 2012;40:2867-75.
5. Hofmeijer J, Van Putten MJ. Ischemic cerebral damage: an appraisal of synaptic failure. *Stroke* 2012;43:607-15.
6. Van Dijk JG, Thijs RD, Van Zwet E, et al. The semiology of tilt-induced reflex syncope in relation to electroencephalographic changes. *Brain* 2014;137:576-85.
7. Tjepkema-Cloostermans MC, Hofmeijer J, Trof RJ, et al. Electroencephalogram Predicts Outcome in Patients With Postanoxic Coma During Mild Therapeutic Hypothermia. *Crit Care Med* 2014;43:159-67.
8. Hofmeijer J, Beemink TMJ, Bosch FH, et al. Early EEG contributes to multimodal outcome prediction of postanoxic coma. *Neurology* 2015;85:137-43.
9. Sivaraju A, Gilmore EJ, Wira CR, et al. Prognostication of post-cardiac arrest coma: early clinical and electroencephalographic predictors of outcome. *Intensive Care Med* 2015;41:1264-72.
10. Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol* 2013;30:1-27.
11. Hofmeijer J, Tjepkema-Cloostermans MC, Van Putten MJ. Outcome prediction in postanoxic coma with electroencephalography: The sooner the better. *Resuscitation* 2015;91:e1-2.
12. Rossetti AO, Logroscino G, Liaudet L, et al. Status epilepticus: an independent outcome predictor after cerebral anoxia. *Neurology* 2007;69:255-60.
13. Schomer DL, Lopes da Silva F. *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
14. Hindriks R, Van Putten MJ. Meanfield modeling of propofol-induced changes in spontaneous EEG rhythms. *Neurolmag* 2012;60:2323-34.
15. Reddy RV, Moorthy SS, Mattice T, et al. An electroencephalographic comparison of effects of propofol and methohexital. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;83:162-8.
16. Hofmeijer J, Tjepkema-Cloostermans MC, Van Putten MJ. Burst-suppression with identical bursts: a distinct EEG pattern with poor outcome in postanoxic coma. *Clin Neurophysiol* 2014;125:947-54.
17. Rittenberger JC, Popescu A, Brenner RP, et al. Frequency and timing of non-convulsive status epilepticus in comatose post-cardiac arrest subjects treated with hypothermia. *Neurocrit Care* 2012;16:114-22.
18. Ruijter BJ, Van Putten MJ, Horn J, et al. Treatment of electroencephalographic status epilepticus after cardiopulmonary resuscitation (TELSTAR): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014;15:433.
19. Hofmeijer J, Tjepkema-Cloostermans MC, Blans MJ, et al. Unstandardized treatment of electroencephalographic status epilepticus does not improve outcome of comatose patients after cardiac arrest. *Front Neurol* 2014;5:39.
20. Young GB, Claassen J. Nonconvulsive status epilepticus and brain damage: further evidence, more questions. *Neurology* 2010;75:760-1.
21. Tjepkema-Cloostermans MC, Hindriks R, Hofmeijer J, et al. Generalized periodic discharges after acute cerebral ischemia: Reflection of selective synaptic failure? *Clin Neurophysiol* 2014;125:255-62.
22. Van Putten MJ, Hofmeijer J. Generalized periodic discharges: Pathophysiology and clinical considerations. *Epilepsy Behav* 2015;49:228-33.
23. Hughes JR. Periodic lateralized epileptiform discharges: Do they represent an ictal pattern requiring treatment? *Epilepsy Behav* 2010;18:162-5.
24. Rossetti AO, Oddo M, Liaudet L, et al. Predictors of awakening from postanoxic status epilepticus after therapeutic hypothermia. *Neurology* 2009;72:744-9.
25. Chong DJ, Hirsch LJ. Which EEG patterns warrant treatment in the critically ill? Reviewing the evidence for treatment of periodic epileptiform discharges and related patterns. *J Clin Neurophysiol* 2005;22:79-91.
26. Abend NS, Dlugos DJ, Hahn CD, et al. Use of EEG monitoring and management of non-convulsive seizures in critically ill patients: a survey of neurologists. *Neurocrit Care* 2010;12:382-9.
27. Bouwes A, Kuiper MA, Hijdra A, et al. Induced hypothermia and determination of neurological outcome after CPR in ICUs in the Netherlands: results of a survey. *Resuscitation* 2010;81:393-7.
28. Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G, et al. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. *Ann Neurol* 2010;67:301-7.
29. Rossetti AO, Carrera E, Oddo M. Early EEG correlates of neuronal injury after brain anoxia. *Neurology* 2012;78:796-802.
30. Crepeau AZ, Rabinstein AA, Fugate JE, et al. Continuous EEG in therapeutic hypothermia after cardiac arrest: prognostic and clinical value. *Neurology* 2013;80:339-44.
31. Bouwes A, Van Poppelen D, Koelman JHTM, et al. Acute posthypoxic myoclonus after cardiopulmonary resuscitation. *BMC Neurol* 2012;12:63.
32. Westhall E, Rosén I, Rossetti AO, et al. Interrater variability of EEG interpretation in comatose cardiac arrest patients. *Clin Neurophysiol* 2015 [Epub ahead of print].
33. Gilmore EJ, Gaspard N, Choi HA, 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;41:686-94.
34. Cloostermans MC, De Vos CC, Van Putten MJAM. A novel approach for computer assisted EEG monitoring in the adult ICU. *Clin Neurophysiol* 2011;122:2100-09.
35. Tjepkema-Cloostermans MC, Van Meulen FB, Meisma G, et al. A Cerebral Recovery Index (CRI) for early prognosis in patients after cardiac arrest. *Crit Care* 2013;17:R252.
36. Ruijter BJ, Van Putten MJ, Hofmeijer J. Generalized epileptiform discharges in postanoxic encephalopathy: Quantitative characterization in relation to outcome. *Epilepsia* 2015;56:1845-54.