

Kontinuerlig EEG-övervakning av intensivvårdspatienter efter akut hjärnskada

En systematisk litteraturgenomgång

Anders Larsson, ST-läkare, Anestesikliniken, CLV Växjö

anders.larsson@kronoberg.se

Handledare: Birger Pålsson, Överläkare i
kirurgi, docent, vetenskaplig handledare,
FoU Kronoberg

Sammanfattning

På ett sjukhus intensivvårdsavdelning vårdas de patienter som är allra sjukast eller som är i behov av allra mest övervakning. Exempel på patienter som behöver vård på intensivvårdsavdelning kan vara de med svår blodförgiftning, diabeteskoma eller olika typer av akut hjärnskada (såsom till exempel trauma mot huvudet eller hjärnblödningar).

Den sistnämnda kategorin patienter vårdas ofta på intensivvårdsavdelning för att med hjälp av mediciner och respiratorbehandling ge dem bra förutsättningar att läka sina hjärnskador med så lite kvarvarande men som möjligt. Dessa patienter drabbas ofta av epileptiska kramper till följd av sina hjärnskador. Kramperna behandlas med krampbrytande mediciner. Ofta är kramperna dock svåra att upptäcka på en intensivvårdsavdelning, inte minst då många av dessa patienter ligger nedsövda. Icke desto mindre kan de ha epileptiska kramper som då inte går att se på kroppen, men som ändå behöver behandlas.

EEG-övervakning är ett sätt att upptäcka epileptiska kramper. Det går ut på att man sätter ett antal elektroder på skalpen på patienten, för att mäta hjärnans elektriska aktivitet. På vissa intensivvårdsavdelningar använder man kontinuerlig EEG-uppkoppling för att hela tiden ha kontroll på om patienterna utvecklar kramper. Huruvida detta faktiskt är till någon nytta för patienterna har hittills varit ofullständigt undersökt. Denna studie går igenom de vetenskapliga artiklar som finns skrivna om användandet av kontinuerlig EEG-övervakning av intensivvårdspatienter som drabbats av akut hjärnskada, för att se om man upptäcker fler epileptiska anfall och om de patienterna får bättre prognos än de som inte har sådan övervakning.

Efter att ha sökt igenom ett stort antal vetenskapliga artiklar fann man 16 artiklar som bedömdes vara intressanta för frågan. De pekade på att man hittar epileptiska anfall hos ca 20 procent av dessa patienter. Sammantaget visade inte studierna på att det går bättre för de patienter som övervakas med kontinuerligt EEG. Vissa saker tyder dock på att man kan använda metoden för att hitta tecken som kan säga något om hur patienternas prognos kommer se ut längre fram och hur deras funktionsförmåga kommer att se ut på lång sikt.

Innehåll

Bakgrund.....	3
Syfte	4
Material och metod.....	5
Urval.....	5
Metoder	5
Etik.....	6
Resultat.....	7
Sökresultat.....	7
Studier.....	8
Epileptisk aktivitet	9
Mortalitet.....	10
Neurologiskt utfall	11
Diskussion	13
Referenser.....	16

Bakgrund

Epileptiska anfall är vanligt förekommande hos patienter som vårdas på intensivvårdsavdelning på grund av akuta hjärnskador (1). Principiellt kan epileptiska anfall och status epilepticus delas in i konvulsiva (anfall med synliga, motoriska kramper) och icke-konvulsiva (utan detsamma). Då icke-konvulsiva anfall inte är kliniskt uppenbara på samma sätt som konvulsiva epileptiska anfall riskerar de att förbli upptäckta och obehandlade (2). Många patienter inom intensivvården är även nedsövda och i vissa fall muskelrelaxerade, vilket ytterligare försvårar den kliniska bedömningen av epileptisk aktivitet.

Patienter som intensivvårdas på grund av ischemisk stroke, spontan hjärnblödning eller traumatisk hjärnskada löper speciellt ökad risk att drabbas av såväl konvulsiva som icke-konvulsiva epileptiska anfall (3). I olika studier förekommer epileptiska anfall i dessa patientgrupper hos mellan 8 - 53 procent (3, 4). Även om dessa anfall inte alltid är märkbara vid klinisk undersökning av patienten finns det studier som tyder på att de ändå kan ha negativa konsekvenser för mortalitet och neurologiskt utfall (5). Ett sätt att potentiellt upptäcka dessa epileptiska anfall är att kontinuerligt övervaka skallskadade patienter med EEG. Fördelen är att man får en kontinuerlig och omedelbar bild av patientens EEG-aktivitet. Det finns också data som tyder på att kontinuerligt EEG kan användas för att prognosticera hjärnskadade patienters överlevnad och neurologiska utfall (3).

Övervakning med kontinuerligt EEG kräver en inarbetad rutin och klara riktlinjer för hur undersökningsresultaten skall tolkas. Det finns en risk för feltolkning, särskilt om det är intensivvårdsläkaren som skall tolka resultatet (6, 7). Det finns studier som visar att kunskaperna i EEG-tolkning hos andra än neurofysiologer är dåliga och sannolikt behövs en stor utbildningsinsats för att lära intensivvårdsläkare att med säkerhet tolka EEG (8). Icke desto mindre rekommenderar den amerikanska föreningen för klinisk neurofysiologi att kontinuerlig EEG-övervakning bör användas för att upptäcka icke-konvulsiva krampanfall hos intensivvårdade patienter med akuta supratentoriella hjärnskador och förändrat mentalt status (9). Detta väcker frågor om hur kontinuerlig EEG-övervakning praktiskt skall utföras och vem som skall ansvara för tolkningen av undersökningen i en svensk intensivvårdsmiljö.

På intensivvårdsavdelningen på Centrallasarettet i Växjö vårdades år 2018 33 patienter för någon av de ovan nämnda diagnoserna (10). På vår enhet finns för närvarande ingen möjlighet till kontinuerlig EEG-övervakning. Det har dock diskuterats mellan Anestesikliniken och Klinisk Fysiologienheten huruvida ett samarbete mellan dessa två kliniker skulle kunna göra kontinuerlig EEG-övervakning av intensivvårdade patienter i Växjö möjlig. Med anledning av detta är det för vår kliniks del angeläget att fastställa evidensläget kring denna typ av övervakning, något som inte har gjorts på något mer omfattande sätt i vare sig svensk eller engelskspråkig litteratur tidigare.

Flera olika system kan användas för att skatta evidensläget kring en medicinsk fråga. Det så kallade GRADE-systemet (grading of recommendations, assessment, development and evaluation) bygger på systematisk analys av det aktuella evidensläget (11). Där tar man hänsyn till olika studiers resultat och hur dessa har visats, samt till vad de potentiella riskerna kontra vinsterna är för den givna metoden och patientgruppen (11). För att granska de enskilda studierna kommer den från SBU rekommenderade granskningsmallen QUADAS (quality assessment of accuracy studies) att användas (12). Denna mall är speciellt utvecklad för att granska diagnostiska studier, och tar bland annat hänsyn till studiepopulation, metod, bortfall och resultat (13).

Syfte

Syftet med studien är att genom en systematisk litteraturgranskning granska evidensläget för kontinuerlig EEG-övervakning avseende:

- 1) Att upptäcka epileptiska anfall (konvulsiva och icke-konvulsiva)
- 2) Att prognosticera 30-dagarsmortalitet
- 3) Att prognosticera definierad neurologiskt utfall

hos patienter över 18 år som intensivvårdas för ischemisk stroke, spontan hjärnblödning eller traumatisk hjärnskada (inklusive traumatisk hjärnblödning).

Material och metod

Urval

Studien behandlar artiklar publicerade i referentbedömda tidskrifter som avser vuxna patienter (>18 år) som intensivvårdas för ischemisk stroke, spontan hjärnblödning eller traumatisk hjärnskada och som övervakas med kontinuerligt EEG. Med spontan hjärnblödning menas alla intrakraniella supra- och infratentoriella blödningar som inte uppstått till följd av trauma. Traumatisk hjärnskada innefattar alla typer av skalltrauma med efterföljande sänkt medvetandegrad, med eller utan samtidig intrakraniell blödning. Inga geografiska urval kommer att göras men endast studier på engelska eller svenska analyseras. Inga studier exkluderas på grund av eventuella övriga sjukdomar hos de aktuella patienterna och även studier på patienter som opererats eller genomgått interventioner för sina akuta hjärnskador kommer att inkluderas. Litteraturgranskningen omfattar randomiserade studier och observationsstudier. Endast studier publicerade efter år 2000 analyseras, då den tekniska utvecklingen kring EEG-övervakning utvecklas så snabbt att äldre EEG-undersökningar inte går att likställa med nutida övervakning.

Metoder

Genomgången utgår ifrån sökningar i MEDLINE (Pubmed) med följande sökfraser: ”continuous EEG” AND ”cerebrovascular”,

- ”continuous EEG” AND ”intracranial hemorrhage”,
- ”continuous EEG” AND ”traumatic brain injury”,
- ”continuous EEG” AND ”Intensive care” samt
- ”continuous EEG” AND ”critically ill”.

Efter varje sökning går rubrikerna till de framsökta artiklarna igenom. De studier som utifrån publikationsdatum och rubrik verkar uppfylla inklusionskriterierna sparas. Denna process kallas för första bedömning. När samtliga sökningar har gjorts läses abstract för dessa studier, och de studierna som även enligt abstract förefaller uppfylla inklusionskriterierna tas vidare för läsning och inklusion i litteraturstudien. Detta steg kallas härefter för andra bedömning. Förutom framsökta artiklar används även studier som refereras till i framsökta artiklar för analys om de uppfyller inklusionskriterierna.

Respektive syfte utvärderas på nedanstående sätt:

- 1) I vilken utsträckning metoden identifierar epileptisk aktivitet hos de olika patientgrupperna (prevalens av epileptisk aktivitet)
- 2) (EEG-fynd som korrelerar till 30-dagars totalmortalitet (eller IVA-mortalitet om vårdtiden där överstiger 30 dagar)
- 3) (EEG-fynd som korrelerar till neurologiskt utfall, definierad enligt den validerade skattningsskalan Modified Rankin Scale (14).

Modified Rankin Scale är en skattningsskala som anger ett numeriskt värde på en patients grad av handikapp och hjälpbehov för att klara sin vardag. Skalan har värden mellan 0 till 6, vilka beskrivs i Tabell 1 nedan. Dåligt neurologiskt utfall definieras ofta som mRS \geq 4.

Tabell 1. Modified Rankin Scale (14)

mRS	Beskrivning
0	Inga symtom alls
1	Inget signifikant funktionshinder trots symtom: Klarar av alla vanliga aktiviteter
2	Lätt funktionshinder: Klarar att sköta sig själv utan hjälp
3	Måttligt funktionshinder: Visst hjälpbehov, men kan gå utan hjälp
4	Måttligt till svårt funktionshinder; Klarar inte att gå utan hjälp och klarar inte att sköta sina egna kroppsliga behov utan hjälp
5	Svårt funktionshinder: Sängbunden, inkontinent och behöver ständig omvårdnad
6	Död

De enskilda artiklarna kommer att granskas enligt den tidigare nämnda QUADAS-mallen och för varje frågeställning kommer en bedömning av evidensläget enligt GRADE att göras. Var god se Figur 1 för en illustration av studieupplägget.

Etik

Då det rör sig om en ren litteraturstudie behövs inga särskilda etiska överväganden eller tillstånd. I den mån registerdata (från Svenska Intensivvårdsregistret) används är dessa data redan insamlade med patienternas godkännande samt helt avidentifierade. Om arbetet tyder på övertygande patientvinster med kontinuerlig EEG-övervakning diskuteras med medicinskt ansvarig IVA-läkare om metoden bör införas på kliniken.

Resultat

Sökresultat

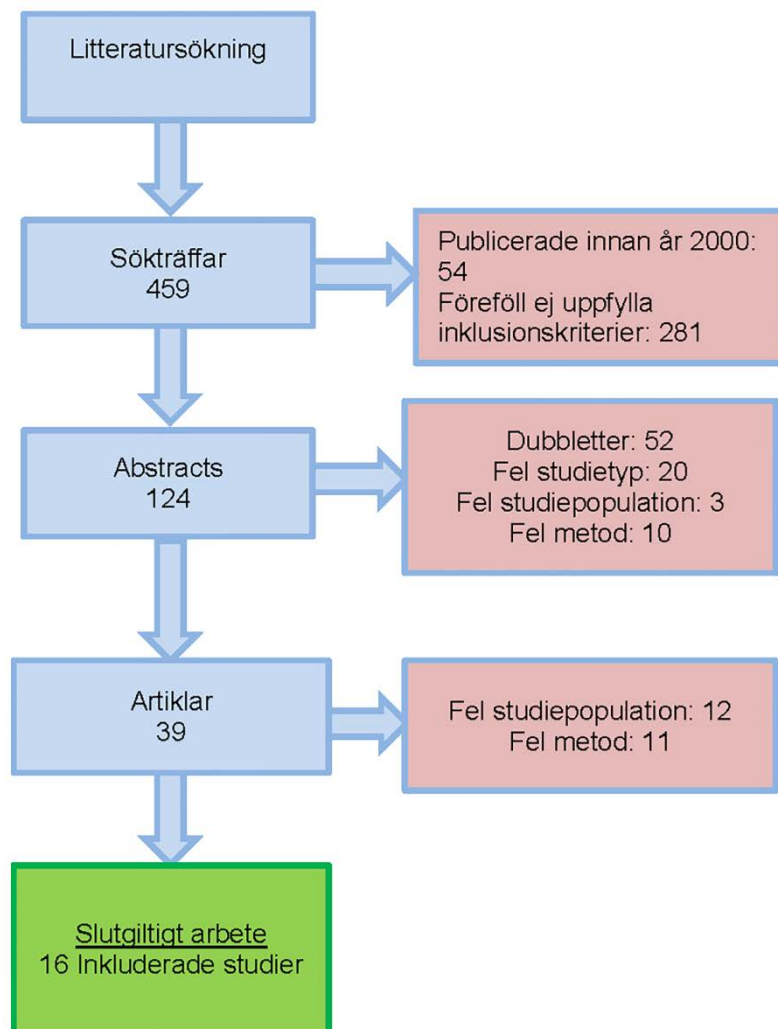
Litteratursökningen ägde rum 2019-05-06. Antal funna artiklar i MEDLINE under respektive sökterm redovisas nedan:

Tabell 2: Antalet sökträffar, abstracts och artiklar som lästs under datainsamlingen. Kolumnen "Inkluderade" anger det slutliga antalet artiklar under varje sökord som uppfyllde inklusionskriterier och tas med i analysen

Sökterm	Sökträffar	Abstracts	Artiklar	Inkluderade
"Continuous EEG" AND "Cerebrovascular"	37	2	0	0
"Continuous EEG" AND "Intracranial Hemorrhage"	5	2	2	2
"Continuous EEG" AND "Traumatic brain injury"	35	14	7	6
"Continuous EEG" AND "Intensive care"	219	56	15	5
"Continuous EEG" AND "Critically ill"	92	31	10	1
"Continuous EEG" AND "Stroke"	71	19	4	2
Summa:	459	124	39	16
Antal dubletter:		52	0	0
Summa unika studier:		72	39	16

Den initiala litteratursökningen returnerade sammanlagt 369 träffar, fördelade efter sökord enligt Tabell 2. I ett första steg gick de framsökta rubrikerna igenom, för att se om de var publicerade efter år 2000 och verkade uppfylla analysens inklusionskriterier. I nästa steg lästes abstracts till studierna, och samma bedömning angående inklusionskriterier gjordes. Därefter, i ett tredje steg, lästes de kvarvarande artiklarna i sin helhet och den slutgiltiga bedömningen angående huruvida de uppfyllde inklusionskriterierna gjordes. Därefter återstod 14 unika studier, som utgör

materialet till själva analysens slutsatser. Dessa studier bedömdes också utifrån risk för systematiska fel enligt SBU:s granskningsmall. Av dessa 14 studier var 2 stycken retrospektiva observations-studier, och 12 stycken var prospektiva observationsstudier. Ingen av studierna var rando-miserade studier.



Figur 1. Illustration av studieupplägget. Röda rutor anger exkluderade artiklar i varje led, utifrån vilket exklusionskriterium de uppfyllde.

Studier

Tabell 3 visar en övergripande sammanställning av de 16 inkluderade studierna utifrån publiceringsår, studietyp, antal patienter, patientklientel och sammanvägd kvalitet. Majoriteten av studierna (11 st) var utförda på patienter från neurologiska intensivvårdsavdelningar, i två av studierna var patienterna på allmänna intensivvårdsavdelningar och en var utförd både på patienter både på allmän- och neurologisk intensivvårdsavdelning. Observera att SBU/QUADAS

använder termen ”risk för systematiska fel (bias)” som sammanvägd bedömning av 6 olika biaskategorier i sin granskningsmall, vilka summeras som låg, medelhög respektive hög risk. Hädanefter kommer denna artikel använda begreppet kvalitet istället, där hög kvalitet motsvarar låg risk för systematiska fel enligt SBU:s granskningsmall och tvärtom. Sammantaget var evidensunderlaget för att kunna besvara analysens frågeställningar att betrakta som svagt. Inga av studierna var randomiserade studier utan samtliga var olika typer av observationsstudier, varav 13 st prospektiva.

Tabell 3. Sammanställning av inkluderade studier. GCS = Glasgow coma scale, TBI = traumatic brain injury, SAH = Subarachnoid hemorrhage, Obs = prospektiv observationsstudie, Ret obs = retrospektiv observationsstudie. n = antal patienter.

Titel	År	Typ	n	Klientel	Kvalitet
Amantini et al. ⁽¹⁵⁾	2009	Obs	68	Traumatisk blödning GCS < 9	Låg
Huang et al. ⁽¹⁶⁾	2001	Obs	47	Blödning el stroke	Låg
Sandsmark et al. ⁽¹⁷⁾	2016	Ret obs	64	Måttlig - svår TBI alt. spontan blödning	Medel
Mikola et al. ⁽¹⁸⁾	2015	Obs	20	TBI, post hemikraniektomi	Låg
Hartings et al. ⁽¹⁹⁾	2014	Obs	18	Opererade för TBI	Låg
Vespa et al. ⁽²⁰⁾	2010	Obs	140	Måttlig – svår TBI	Låg
Ronne-Engstrom et al. ⁽²¹⁾	2006	Obs	70	TBI	Medel
Vespa et al. ⁽²²⁾	2002	Obs	89	Måttlig – svår TBI	Hög
Fossi et al. ⁽²³⁾	2006	Obs	44	TBI alt. spontan blödning	Medel
Huang et al. ⁽²⁴⁾	2002	Obs	20	Stroke	Låg
Lindgren et al. ⁽²⁵⁾	2012	Ret obs	28	SAH	Låg
Crepau et al. ⁽²⁶⁾	2013	Obs	68	Svår SAH	Medel
Claasen et al. ⁽²⁷⁾	2006	Obs	116	SAH	Medel
Claasen et al. ⁽²⁸⁾	2004	Obs	34	Svår SAH	Låg
Tolonen et al. ⁽²⁹⁾	2018	Obs	28	Svår TBI	Medel

Epileptisk aktivitet

Avseende prevalens av epileptisk aktivitet redovisas den för respektive patientgrupp i Tabell 4. Vad gäller prevalens av epileptisk aktivitet redovisas denna i 12 av studierna nedan. Dessa studier skiljer sig dock åt (även inom respektive diagnosgrupp) avseende typ och svårighetsgrad av skada, exakt vilken EEG-metod som användes, sederingsregim och antiepileptisk medicinering. Om man summerar fynden avseende prevalens av epileptisk aktivitet blir det sammantagna resultatet att 20 procent av patienterna uppvisade någon form av epileptisk aktivitet under analysperioden

och 8 procent hade någon gång status epileptikus. Dessa summationer måste dock tolkas med viss försiktighet på grund av skillnaderna i studiernas upplägg, vilket nämndes ovan. Sammanfattningsvis är det svårt att säkert bestämma prevalensen av epileptisk aktivitet vid de berörda diagnoserna men den förefaller ligga mellan ca 2 – 47 procent för epileptisk aktivitet och 1 – 14 procent för status-EP, vilket är ungefär i nivå med tidigare studier (3, 4).

Tabell 4. Prevalens av epileptisk aktivitet samt Status epileptikus i de analyserade studierna. Observera att 2 studier inte redovisade prevalens och därför inte tas med. TBI = Traumatic brain injury. Streck betyder att det inte angavs i studien

Subarachnoidalblödning:	År	Epileptisk aktivitet	Status-EP
Lindgren et al.	2012	2/28 (7 %)	-
Crepau et al.	2013	23/68 (34 %)	-
Claasen et al.	2006	17/113 (15 %)	12/113 (11 %)
Claasen et al.	2004	3/34 (9 %)	2/34 (6 %)
<u>Traumatisk hjärnskada:</u>			
Hartings et al.	2014	3/18 (16 %)	-
Vespa et al.	2010	32/140 (23 %)	-
Ronne-Engstrom et al.	2006	33/70 (47 %)	1/70 (1 %)
<u>TBI / Spontan hjärnblödning:</u>			
Sandsmark et al.	2016	5/64 (8 %)	9/64 (14 %)
Fossi et al.	2006	-	4/44 (9 %)
<u>Traumatisk blödning:</u>			
Amantini et al.	2009	-	2/68 (3 %)
<u>Blödning/stroke:</u>			
Huang et al.	2001	1/47 (2 %)	-
<u>Stroke:</u>			
Huang et al.	2002	4/20 (20 %)	-
<u>Parenkymbloodning:</u>			
Pundarare et al.	2018	9/89 (10 %)	-
<u>Summa:</u>		137/691 (20 %)	30/393 (8 %)

Mortalitet

Mortalitetsdata och EEG-fynd som korrelerade till 30-dagars mortalitet redovisades i 7 av studierna. Den enda studien som redovisade separata mortalitetsdata var Pundarare et al, där man lyckades finna fyra olika cEEG-variabler med en korrelation till mortalitetsrisken. Av dessa variabler var två kvantitativa, alltså datorframställda variabler, som inte krävde någon ytterligare

neurofysiologisk tolkning utan presenterades genom digital behandling av rå EEG-signal. Samtliga övriga studier hade som mål att identifiera EEG-fynd som korrelerade till en sammanfattad endpoint av mortalitet eller dåligt neurologiskt utfall (ofta definierat som mRS >4). Detta gör att det är omöjligt att i dessa studier dra slutsatser om korrelationen mellan enskilda EEG-fynd och just mortalitet utan att ha tillgång till studiernas bakgrundsdata. De studier som presenterade 30-dagarsmortalitet redovisas i Tabell 5.

Tabell 5. Sammanställning av studier som redovisade 30-dagarsmortalitet. * = Observera att denna studie endast redovisade 3-månadersmortalitet och således inte formellt besvarar frågeställningen

Titel	År	n	Klientel	Total Mortalitet
Sandsmark et al.	2016	64	TBI alt. spontan blödning	16/64 (25 %)
Mikola et al.	2015	20	TBI, post hemikraniektomi	3/20 (15 %)
Hartings et al.	2014	18	Opererade för TBI	2/18 (11 %)
Ronne-Engstrom et al.	2006	70	TBI	1/70 (1 %)
Crepau et al.	2013	68	Svår SAH	14/68 (20 %)
Pundarare et al.	2018	89	Parenkymbloodning	16/89 (18 %)
Claasen et al.	2006	116	SAH	40/116 (34 %)*

Neurologiskt utfall

Angående EEG-fynd som korrelerar till neurologiskt utfall togs detta upp endast i fem av studierna (Sandsmark et al, Mikola et al, Crepau et al, Claasen et al och Pundarare et al). Då studierna hade olika frågeställningar relaterade till neurologiskt utfall följer en redogörelse för fynden i de olika studierna.

Sandsmark et al (17) studerade huruvida NIVA-vårdade patienter med måttlig till svår TBI alternativt spontan hjärnblödning uppvisade normal sömnarkitektur på cEEG och om detta korrelerade till neurologiskt utfall (enligt mRS) vid utskrivning från sjukhuset. Trettio procent av patienterna uppvisade normal sömnarkitektur på EEG och detta korrelerade starkt till god neurologiskt utfall (mRS < 4) vid utskrivning från sjukhuset. Av de 11 patienter som skrevs ut med mRS < 4 uppvisade 63 procent normal sömnarkitektur, jämfört med endast 22 procent av de som skrevs ut med mRS ≥ 4 (p <0,001).

Mikola et al (18) studerade huruvida några av 186 olika datorberäknade cEEG-variabler korrelerade till neurologiskt utfall hos 20 NIVA-patienter som genomgått olika neurokirurgiska

ingrepp för traumatisk hjärnskada. Man menar att 12 olika parametrar oberoende av varandra korrelerade till gynnsamt neurologiskt utfall. Dock har man inte närmare definierat neurologiskt utfall (enligt något validerat mätinstrument) och man har heller inte tagit hänsyn till risken för masssignifikans när man analyserat ett så stort antal variabler.

Crepau et al (26) studerade huruvida återkommande rytmiska mönster på cEEG korrelerade till neurologiskt utfall (definierat som mRS vid utskrivning) hos NIVA-patienter som drabbats av aneurysmala subarachnoidalblödningar och samtidigt kramper eller sänkt medvetandegrad.

Man fann dock ingen korrelation mellan dessa återkommande mönster och mRS vid utskrivning. Claasen et al (27) använde multivariat logistisk regression för att finna cEEG-fynd som korrelerade till funktionellt utfall (definierat som mRS 3 månader efter insult) hos NIVA-patienter med spontan subarachnoidalblödning. Periodisk epileptisk aktivitet, avsaknad av normal sömnarkitektur och ickereaktivitet på EEG visade sig korrelera till dålig neurologiskt utfall (mRS >4) vid 3 månader.

Pundarare et al (30) använde univariat analys för att finna cEEG-fynd som korrelerade till bättre neurologiskt utfall (definierat som mRS < 3 vid 6 månader). Tre av dessa variabler var fortfarande signifikanta efter att man korrigerat för habituell funktionsnivå. Värt att notera är att likt hos Claasen et al (27) föll avsaknad av normal sömnarkitektur ut som en prediktor av funktionellt utfall.

I samtliga ovanstående studier gjordes tolkningen av EEG av neurofysiologer. Sammantaget har bedömningen av insamlad EEG-data inte skett enligt någon redovisad mall, förutom i de fall där kvantitativa, datorberäknade variabler har legat till grund för beräkningarna.

Diskussion

Trots att kontinuerlig EEG-övervakning har varit en del av omhändertagandet av patienter med akuta hjärnskador under lång tid illustrerar detta arbete att det finns relativt lite samsyn kring hur metoden skall användas och vilka definitioner som skall användas. Den största utmaningen är att värdera studierna i förhållande till varandra, då i princip varje enskild faktor (som patientklientel, definition av epileptisk aktivitet, behandlingsregim osv) skiljer sig mellan studierna. Det föreligger således ett stort behov av en standardiserad rapportering av data. Därtill kommer att samtliga studier är relativt små sett till antal inkluderade patienter och att ingen av studierna var randomiserad. I fallet med kontinuerlig EEG-övervakning finns flera utmaningar med att göra (helst blindade) randomiserade studier, inte minst till följd av att många enheter använder metoden som en del av sitt rutinmässiga omhändertagande av patienter med akuta hjärnskador. För att få en kontrollgrupp för att kunna utvärdera metoden skulle man vara tvungen att undvika att övervaka svårt sjuka patienter med en undersökningsmodalitet som på många enheter är standard, eller åtminstone används i hög grad (inte minst på patienter med hög risk för epileptisk aktivitet). Detta ger svåra praktiska och i viss mån etiska överväganden. Om många icke-kontinuerliga EEG görs i kontrollgruppen riskerar dessutom skillnaderna i omhändertagande grupperna emellan att minska och resultatet grumljas. Blindning gentemot behandlade personal vore också svår att uppnå, även om man kopplade på ett EEG utan att övervaka patienten, då man även med eftertolkning av EEG-signalen ju förväntar sig en tolkning som man kan använda i vården av patienten. Om ingen tolkning görs och ingen signal redovisas är det uppenbart att patienten inte EEG-övervakas. Skulle EEG:t redovisa någon sorts artificiell sham-signal skulle detta kunna medföra risk för patienten (om det tillåts styra patientens behandling).

Avseende prevalensen av epileptisk aktivitet bedömdes majoriteten av studierna som tog upp prevalensdata vara av låg eller medelhög kvalitet. De vanligast förekommande problemen var ottydlighet avseende definitioner av epileptisk aktivitet, dåligt beskriven antiepileptisk- och sederingsbehandling (vilken skulle kunna påverka prevalensen av epileptisk aktivitet) samt att flertalet av studierna inte hade som primärt mål att beskriva prevalensen av epileptisk aktivitet. Detta leder till svårigheter att dra säkra slutsatser om prevalensen av epileptisk aktivitet i de nämnda patientkategorierna.

Mortalitet brukar betraktas som en handfast, definitiv endpoint att studera. Dock valde majoriteten av inkluderade studier som tog upp mortalitetsdata att inkludera det i en sammansatt endpoint av mortalitet och dålig neurologiskt utfall (vilken definierades olika i olika studier). Sannolikt gjordes detta för att uppnå statistisk signifikans för enskilda EEG-fynd i de relativt små studiematerialen (då låga mortalitetsciffror annars skulle kräva större studier). Det finns dock en viss rimlighet i att slå samman dessa två endpoints, då det sannolikt ofta är samma patologiska processer som ligger bakom mer uttalade hjärnskador (och därmed sämre neurologiskt utfall) som ligger bakom en stor del av mortaliteten vid akut hjärnskada. Dock var det ingen av studierna som presenterade mortalitetsorsak, vilket hade varit relevant att se inte minst då intensivvårdade patienter löper stor risk att drabbas av diverse komplikationer relaterade till behandling oavsett vad deras grundsjukdom var. Den enda studien som visade på EEG-fynd som korrelerade till mortalitet var Pundarare et al. Dock blir slutsatserna i denna studien svårtolkade, då den likt många andra studier undersökte korrelationen mellan en given endpoint och ett stort antal EEG-variabler utan att ta hänsyn till risken för masssignifikans. Sammanfattningsvis ger analyserade studier ett mycket svagt underlag att besvara arbetets andra frågeställning och enligt GRADE-systemet bedöms kontinuerligt EEG kunna prediktera mortalitet hos patienter med parenkymatös blödning med evidensgrad C ("fair scientific evidence") då en observationsstudie har visat på ett övertygande resultat.

Mest intressanta fynd fanns egentligen avseende den tredje frågeställningen, framförallt då både Sandsmark et al, Claasen et al och Pundarare et al visade att avsaknad av normal sömnmarkitektur på cEEG korrelerade till dålig neurologiskt utfall. EEG-tolkningen gjordes i efterhand av kliniska fysiologer men verkar kunna utgöra oberoende EEG-variabel som kan användas för prognostisering avseende långtids-outcome för dessa patienter. Däremot går det inte att koppla utsläckt sömnmarkitektur till någon specifik åtgärd eller behandling (som skulle kunna reversera hjärnskadeförloppet) utan det rör sig i nuläget om ett strikt prognostiskt fynd.

Enligt GRADE-systemet bedöms kontinuerligt EEG kunna prognosticera neurologiskt utfall hos den aktuella patientkategorin med evidensgrad C ("fair scientific evidence").

All medicinsk forskning syftar i någon mån till att kunna identifiera åtgärder eller behandlingar som förbättrar outcome för patienter. I ovanstående genomgångna studier finns egentligen inget som visar på någon koppling mellan EEG-fynd, insatt behandling och förbättrad outcome. För att utforska det skulle man behöva göra en randomiserad studie där patienter med akut hjärnskada slumpas till övervakning med cEEG respektive sedvanlig övervakning. Därefter skulle

man behöva jämföra prevalensen av epileptisk aktivitet på cEEG med kliniskt upptäckta kramper i kontrollgruppen, vilken sederings- och antiepileptisk regim respektive grupp erhållit och vilken outcome de får avseende överlevnad och mRS. Trots de tidigare nämnda problemen och riskerna med denna typ av studie tror undertecknad att det är den väg man behöver gå om man säkrare vill fastställa vinsten med att övervaka intensivvårdspatienter med kontinuerligt EEG. Med tanke på att denna patientkategori är så svårtolkad avseende att kliniskt upptäcka epileptisk aktivitet, samt vad gäller prognosticering, tror författarna att kontinuerlig EEG-övervakning har en plats i bedömningen av särskilt svårt skadade eller svårbedömda fall. I nuläget finns dock otillräcklig evidens för att med utgångspunkt i publicerat material kunna rekommendera att metoden används rutinmässigt.

Referenser

1. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology* 2004;62:1743–8
2. Oddo M, Carrera E, Claassen J, Mayer SA, Hirsch LJ. Continuous electroencephalography in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2009;37(6):2051-6.
3. Towne A, Waterhouse E, Boggs J, Garnett L, Brown A, Smith J, et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 2000;54:340-5.
4. Pollandt S, Ouyang B; Bleck TP, Busl KM. Seizures and epileptiform discharges in patients with acute subdural hematoma. *J Clin Neurophysiol.* 2017;34(1):55-60.
5. Vespa PM, Nuwer MR, Nenov V, Ronne-Englstrom 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.
6. Friedman D, Claassen J, Hirsch LJ. Continuous electroencephalogram monitoring in the intensive care unit. *Anesth Analg* 2009;109:506–523.
7. Herman S, Abend N, Bleck T, Chapman K, Drislane F, Emerson R, et al. Consensus Statement on Continuous EEG in Critically Ill Adults and Children, Part II: personnel, technical specifications, and clinical practice. *J Clin Neurophysiol* 2015;32(2):96–108.
8. Leira EC, Bertrand ME, Hogan RE, Cruz-Flores S, Wyrwich KW, Albaker OJ, et al. Continuous or emergent EEG: can bedside caregivers recognize epileptiform discharges? *Intensive Care Med.* 2004;30(2):207-12.
9. Herman S, Abend N, Thomas P, Chapman K, Drislane F, Emerson D, et al. Consensus Statement on Continuous EEG in Critically Ill Adults and Children, Part I: Indications. *J Clin Neurophysiol* 2015;32(2):87–95.
10. Svenska intensivvårdsregistret. Stockholm: SIR; 2018. Hämtat från: portal.icuregsw.se<2019-08-16
11. Guyatt G, Oxman A, Vist E, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al; GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-6.
12. Kvalitetsgranskning av diagnostiska studier. Stockholm: SBU; 2014. Hämtat från: www.sbu.se<2017-02-28

13. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003;3:25.
14. Bonita R, Beaglehole R. "Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke." *Stroke* 1988 19(12):1497-1500.
15. Amantini A, Fossi S, Grippo A, Innocenti P, Amadori A, Bucciardini L, et al; Continuous EEG-SEP monitoring in severe brain injury. *Clinical Neurophysiology* 2009;39:85-93.
16. Huang Z, Dong W, Yan Y, Xiao Q, Man Y. Effects of intravenous mannitol on EEG recordings in stroke patients. *Clinical Neurophysiology* 2002;113: 446–453.
17. Sandsmark D, Kumar M, Woodward C, Schmitt S, Park S, Lim M. Sleep Features on Continuous Electroencephalography Predict Rehabilitation Outcomes After Severe Traumatic Brain Injury. *J Head Trauma Rehabil* 2016; 31: 101–107.
18. Mikola A, Rätsep I, Särkelä M, Lipping T. Prediction of Outcome in Traumatic Brain Injury Patients Using Long-term qEEG Features. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2015:1532-5.
19. Hartings J, Wilson J, Hinzman J, Pollandt S, Dreier J, DiNapoli V. Spreading Depression in Continuous Electroencephalography of Brain Trauma. *Ann Neurol* 2014;76:681–694.
20. Vespa P, McArthur D, Xu Y, Eliseo M, Etchepare M, Dinov I et al. Nonconvulsive seizures after traumatic brain injury are associated with hippocampal atrophy. *Neurology* 2010;75:792-8.
21. Ronne-Engstrom E, Winkler T. Continuous EEG monitoring in patients with traumatic brain injury reveals a high incidence of epileptiform activity. *Acta Neurol Scand* 2006;114:47–53.
22. Vespa P, Boscardin J, Hovda D, McArthur D, Nuwer M, Martin N. Early and persistent impaired alpha variability on continuous electroencephalography monitoring as predictive of poor outcome after traumatic brain injury. *J Neurosurgery* 2002;97:84-92.
23. Fossi S, Amantini A, Grippo A, Innocenti P, Amadori A, Bucciardini L et al. Continuous EEG-SEP monitoring of severely brain injured patients in NICU: methods and feasibility. *J Clin Neurophysiol* 2006;35:195-205.
24. Huang Z, Dong W, Yan Y, Xiao Q, Man Y. Effects of intravenous human albumin and furosemide on EEG recordings in patients with intracerebral hemorrhage. *Clinical Neurophysiology* 2002;113: 454–458.
25. Lindgren C, Nordh E, Naredi S, Olivecrona M. Frequency of Non-convulsive Seizures and Non-convulsive Status Epilepticus in Subarachnoid Hemorrhage Patients in Need of Controlled Ventilation and Sedation. *Neurocrit Care* 2012;17:367–373.

26. Crepeau A, Kerrigan J, Gerber P, Parikh G, Jahnke H, Nakaji P et al. Rhythmical and Periodic EEG Patterns Do Not Predict Short-term Outcome in Critically Ill Patients With Subarachnoid Hemorrhage. *J Clin Neurophysiol* 2013;30:247–254.
27. Claassen J, Hirsch L, Frontera J, Fernandez A, Schmidt M, Kapinos G et al. Prognostic Significance of Continuous EEG Monitoring in Patients With Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2006;04:103–112.
28. Claassen J, Hirsch L, Kreitera K, Dud E, Connolly E, Emerson R et al. Quantitative continuous EEG for detecting delayed cerebral ischemia in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurophysiol* 2004;115:2699–2710.
29. Tolonen A, Särkelä M, Takala R, Katila A, Frantzén J, Posti J et al. Quantitative EEG Parameters for Prediction of Outcome in Severe Traumatic Brain Injury: Development Study. *Clin EEG and Neur sci* 2018;49:248-257.
30. PurandareaM , Ehlertb A, Vaitkeviciusc H, Dworetzkya B, Leea J. The role of cEEG as a predictor of patient outcome and survival in patients with intraparenchymal hemorrhages. *Eur J of Epilepsy* 2018;61:122-127.