

Aus dem Zentrum für klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Arbeit angefertigt unter Leitung von Priv. Doz. Dr. med. vet. Dr. habil

Andrea Fischer

**Kontinuierliche EEG Überwachung
für die Therapie von Hunden und Katzen
im Status epilepticus**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde

der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität

München

von

Karina Ingrid Marion Raith

aus Würzburg

München 2010

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Fischer

Korreferent: Univ.-Prof. Dr Potschka

Tag der Promotion: 24.07.2010

**Meinen Eltern,
meiner Großmutter
und
Albert**

I.	EINLEITUNG	4
II.	LITERATURTEIL	5
1.	Epilepsie	5
1.1.	Einteilung von Epilepsien	5
1.1.1.	Idiopathische Epilepsie	6
1.1.2.	Symptomatische Epilepsie	7
1.1.3.	Reaktive Epilepsie.....	7
1.1.4.	Kryptogene Epilepsie	8
1.2.	Definition Status epilepticus	8
1.3.	Pathophysiologie epileptischer Anfälle und eines Status epilepticus	9
1.4.	Klassifikation eines Status epilepticus	11
1.5.	Therapie des Status epilepticus	13
2.	Elektroenzephalographie.....	16
2.1.	Grundlagen der Elektroenzephalographie.....	16
2.1.1.	Elektroden	17
2.1.2.	Montagen.....	18
2.1.3.	Impedanzmessung und Filtereinstellungen	21
2.2.	EEG Parameter und ihre Bedeutung	22
2.2.1.	Grundrhythmen	23
2.2.2.	EEG während der Narkose.....	25
2.2.3.	Bispektraler Index (BIS)	27
2.2.4.	Epilepsietypische Potentiale.....	28
2.2.5.	Burst Suppression Pattern (BSP)	29
2.2.6.	Artefakte.....	31
2.3.	EEG in der Tiermedizin	32
2.4.	Kontinuierliche EEG Überwachung im Status epilepticus	33
III.	PUBLIKATION	35
IV.	DISKUSSION	63
1.	Bedeutung von epilepsietypischer EEG Aktivität	63
2.	Therapie (Medikation, Dauer)	64
3.	Interpretation des EEGs.....	66

4.	Erwünschte Narkosetiefe.....	67
5.	Burst suppression pattern	68
6.	Einflussfaktoren auf das EEG.....	69
7.	Schlussfolgerung.....	70
V.	ZUSAMMENFASSUNG	72
VI.	SUMMARY.....	73
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	74

Arterieller Kohlendioxid Partialdruck	PaCO ₂
Bikarbonat	HCO ₃
Bis in die	BID
Bispektraler Index	BIS
Burst Suppression Pattern	BSP
Kohlendioxid	CO ₂
Kohlendioxidpartialdruck	pCO ₂
Computertomografie	CT
Continuous rate infusion	CRI
Intravenös	i.v.
Kontinuierliches Elektroenzephalogramm	cEEG
European College of Veterinary Neurology	ECVN
Elektroenzephalografie/Elektroenzephalogramm	EEG
Epileptische Anfälle	ES
Gamma-Amino-Buttersäure (-butyric acid)	GABA
International League against Epilepsy	ILAE
Magnetresonanztomografie	MRT/MRI
N-Methyl-D-Aspartat	NMDA
Paroxysmal epileptiform discharges	PED
Quantitatives Elektroenzephalogramm	qEEG
Sauerstoffpartialdruck	pO ₂
Status epilepticus	SE

I. EINLEITUNG

Ein Status epilepticus ist sowohl in der Humanmedizin als auch in der Tiermedizin als lebensbedrohlicher Notfall anzusehen. Es handelt sich um eine Situation, die schnell und adäquat therapiert werden muss, um Folgeschäden der abnormalen Gehirnaktivität oder einen Todesfall zu verhindern. Jeder epileptische Anfall kann sich zu einem Status epilepticus entwickeln. Hierbei handelt es sich um außergewöhnlich lange andauernde epileptische Anfälle oder eine Serie von Anfällen, wenn das Intervall zwischen den einzelnen Anfällen so kurz ist, dass der Ausgangszustand der Bewusstseinslage und anderer Körperfunktionen nicht mehr erreicht wird. Da das Gehirn für uns nicht sichtbar in der Schädelhöhle versteckt ist, stellt die Elektroenzephalographie eine gute Möglichkeit dar, die abnormen Gehirnströme während eines Anfallsgeschehens sichtbar zu machen.

In der Humanmedizin ist die kontinuierliche EEG Überwachung ein wichtiger Bestandteil auf den Intensivstationen. Von besonderem Nutzen ist es bei der Diagnose nicht-krampfartiger Anfälle, bei Patienten in künstlichem Koma zur Therapie eines erhöhten intrakraniellen Drucks und zur Diagnostik von Ischämien bei Patienten mit subarachnoidalen Blutungen. (YOUNG UND SIRS, 2006; YOUNG, 2009; FRIEDMANN et al., 2009) Ausserdem wird das EEG genutzt, um die Effektivität der Therapie, die Narkosetiefe und den optimalen Zeitpunkt zum Ausschleichen der Medikamente zu ermitteln. Der Nutzen für die Therapie eines Status epilepticus wird jedoch kontrovers diskutiert. (HOLTKAMP et al., 2003)

Ziel der Arbeit war demzufolge herauszufinden, ob die kontinuierliche EEG-Überwachung bei Tieren im Status epilepticus ebenfalls sinnvoll ist, um die Therapie mit Hilfe des EEGs zu steuern. Es existiert lediglich ein Fallbericht, bei dem das EEG für die Therapiekontrolle genutzt wurde. (SERRANO et al., 2001)

II. LITERATURTEIL

1. Epilepsie

Epilepsie ist die häufigste erworbene neurologische Erkrankung beim Hund und Menschen. Die International League against epilepsy (ILAE) definiert für die Humanmedizin über 40 epileptische Syndrome und damit verwandte Erkrankungen. (ENGEL, 2001) In der Tiermedizin stellt die Epilepsie mit 1-2% in der gesamten Hundepopulation ebenfalls eine wichtige Erkrankung dar. (JAGGY, 2005)

1.1. Einteilung von Epilepsien

In der Humanmedizin erfolgt die Einteilung der epileptischen Anfälle und Epilepsien gemäß der Vorschläge der Internationalen Liga gegen Epilepsie (International League against Epilepsy; ILAE) von 1981 und 1989. (ILAE, 1981; ILAE, 1989; ENGEL, 2006, b) Epilepsien werden nicht mehr nur aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes, der Ätiologie und iktaler, sowie interiktaler elektroenzephalographischer Untersuchungen, sondern in verschiedene Epilepsiesyndrome eingeteilt. Zur Zuordnung zu einem Epilepsiesyndrom können Kriterien wie der epileptische Anfallstyp, das Alter bei Anfallsbeginn, Befunde eines interiktalen EEGs, assoziierte interiktale Symptome, pathophysiologische Mechanismen, die ätiologische Zuordnung und eine mögliche genetische Basis herangezogen werden. (ENGEL, 2006, a) Resultieren die Anfälle aus einer nachweisbaren strukturellen oder metabolischen Veränderung des Gehirns, spricht man von einem symptomatischen Epilepsiesyndrom. Wenn keine zu Grunde liegende Veränderung nachweisbar ist und man von einem genetischen Hintergrund ausgeht, spricht man von idiopathischen Epilepsiesyndromen. (ENGEL, 2006, b)

Nach dem Erscheinungsbild werden Anfälle in der Tiermedizin in drei Kategorien eingeteilt: die isolierten, die selbstlimitierenden epileptischen Anfälle, die Cluster-

oder sogenannten Serienanfälle und der Status epilepticus (PODELL, 2004). Ähnlich wie in der Humanmedizin werden innerhalb dieser Anfallstypen die zwei großen Gruppen der partiellen oder fokalen und generalisierte Anfälle unterschieden. Bei fokalen oder partiellen Anfällen ist jeweils nur ein Teil des Großhirns betroffen, während generalisierte Anfälle das ganze Großhirn betreffen. Die Unterscheidung zwischen fokalen und generalisierten Anfällen wird in der Tiermedizin mehr ausschließlich aufgrund der Klinik und weniger aufgrund des EEGs gemacht, wie es in der Humanmedizin üblich ist. (JAGGY und BERNARDINI, 1998)

Die Klassifizierung der Epilepsien in der Tiermedizin basiert primär auf der zugrunde liegenden Ätiologie. (BERENDT, 2004; POTSCHKA et al., 2009) Demnach teilt man die Epilepsien in drei Kategorien ein: idiopathische (primäre) Epilepsie, symptomatische (sekundäre) Epilepsie und reaktive epileptische Anfälle. Einige Autoren schlagen außerdem noch in Analogie zur Humanmedizin eine zusätzliche Kategorie vor: die kryptogene Epilepsie, bei der eine symptomatische Ursache vermutet wird, aber nicht nachgewiesen werden kann. (PODELL, 2004; BERENDT & GRAM, 1999)

1.1.1. Idiopathische Epilepsie

Bei der idiopathischen Epilepsie handelt es sich um eine Funktionsstörung des Gehirns und es liegen keine sichtbaren Veränderungen im Gehirn oder an anderen Organen vor. (ENGEL, 2006, b) Das heißt, alle Untersuchungen inklusive neurologischer Untersuchung, Blutanalyse, Kernspintomographie und Liquoranalyse ergeben negative Befunde. Die Tiere sind interiktal klinisch unauffällig. Bei dieser Form der Epilepsie stellen sich beim Hund die ersten Anfälle in der Regel im Alter von 1-5 Jahren ein. Es können jedoch auch jüngere und ältere Tiere betroffen sein. (PODELL, 2004)

Genetische Faktoren spielen bei der idiopathischen Epilepsie eine bedeutende Rolle. Bei Menschen konnten verschiedene Mutationen, in Genen, die für Ionenkanäle kodieren, nachgewiesen werden. Diese tragen maßgeblich zur Pathogenese der Epilepsiesyndrome bei. (LU & WANG, 2009)

In der Tiermedizin tritt die idiopathische Epilepsie am häufigsten bei Hund und Katze auf. Auch beim Ägyptischen Araberfohlen konnte eine juvenile idiopathische Epilepsie nachgewiesen werden, bei der eine genetische Komponente angenommen wird. (ALEMAN et al., 2006) Beim Hund wird aufgrund des gehäufteten Auftretens innerhalb bestimmter Rassen und Familien eine genetische Komponente in einigen Rassen vermutet. Bei verschiedenen Rassen konnte die Hypothese einer genetischen Komponente unterstützt werden. (PATTERSON et al., 2005; CASAL et al., 2006; LICHT et al., 2007; BERENDT et al., 2008)

1.1.2. Symptomatische Epilepsie

Bei der symptomatischen Epilepsie liegt ein identifizierbarer struktureller pathologischer Prozess im Gehirn vor, der zu den Anfällen führt. Mögliche Erkrankungen sind zum Beispiel eine Enzephalitis oder Meningoenzephalitis, Hypoxien oder Ischämien, Gehirntumore oder strukturelle Anomalien. Auch ein Schädel-Hirn-Trauma kann durch Blutungen oder Erschütterungen zu Anfällen führen oder durch Narbenbildung im Gehirn Monate nach dem Trauma epileptische Anfälle hervorrufen. Der Vorbericht und die neurologische Untersuchung können Hinweise auf eine derartige Erkrankung geben. In diesem Fall ist weiterführende Diagnostik für eine Diagnose erforderlich. Diagnostische Schritte wären eine Kernspintomographie oder Computertomographie. Eine weiterführende Untersuchung ist die Liquorpunktion, mit welcher Entzündungen des Gehirns und der Meningen festgestellt werden.

1.1.3. Reaktive Epilepsie

Bei der reaktiven Epilepsie ist nicht das Gehirn selbst erkrankt, sondern Stoffwechselerkrankungen oder Intoxikationen führen zu Anfällen. Zum Beispiel besteht die Möglichkeit, dass eine Hypoglykämie, eine Hepatopathie, Elektrolytverschiebungen oder in seltenen Fällen renale Erkrankungen zu Anfällen führen können. Bei diesen Fällen sind meist Auffälligkeiten in der Blutanalyse zu sehen, während die neurologische Untersuchung variabel verändert ist.

Der Begriff der reaktiven Epilepsie ist in der Humanmedizin nicht gebräuchlich. Anfälle aufgrund einer derartigen Epilepsie werden als akute Anfälle als Antwort des Gehirns auf eine transiente Störung oder einen vorübergehenden Verlust der Homöostase vom definierten Begriff „Epilepsie“ abgegrenzt. (ENGEL, 2006, b)

1.1.4. Kryptogene Epilepsie

Von einigen Autoren wird außerdem noch in Analogie zur Humanmedizin eine zusätzliche Kategorie vorgeschlagen. Hierbei handelt es sich um die kryptogene Epilepsie. Bei dieser Form der Epilepsie wird eine symptomatische Ursache vermutet, aber sie kann nicht nachgewiesen werden. (PODELL, 2004; BERENDT & GRAM, 1999)

1.2. Definition Status epilepticus

Die Definition des SE wurde aus der Humanmedizin übernommen. (SAITO et al., 2001; PLATT & HAAG, 2002; LOWENSTEIN et al., 1999; BERENDT et al., 2008) Es handelt sich hierbei um andauernde Anfallsaktivität, die länger als 30 Minuten anhält, oder um mehrere hintereinander auftretende Anfälle ohne interiktal eine normale Bewusstseinslage zu erlangen. (LOWENSTEIN und ALLDREDGE, 1998) Eine praxisrelevantere Definition ist die von einem oder mehreren Anfällen, mit einer Gesamtdauer von mindestens 5 Minuten, zwischen denen es nicht zur vollständigen Erholung kommt. (PODELL, 1996; LOWENSTEIN und ALLDREDGE, 1998; PLATT und MCDONNELL, 2000)

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie in der Humanmedizin erweitert die Definition noch um den SE fokaler Anfälle, von dem gesprochen wird wenn diese Anfallsart 20-30 Minuten anhält. (DIENER et al., 2005)

Als refraktär wird ein SE bezeichnet, wenn er trotz antikonvulsiver Behandlung persistiert. Bezüglich der Definition eines refraktären Status epilepticus existieren noch Kontroversen. Manche Autoren fordern eine Mindestdauer des SE von einer (HANLEY und KROSS, 1998; MAYER et al., 2002) oder zwei Stunden (STECKER et al., 1998; PRASAD et al., 2001), während andere unabhängig von der Dauer oder zusätzlich zu definierten Mindestdauer des SE das Versagen von zwei (PRASAD et al., 2001; MAYER et al., 2002) oder drei Antikonvulsiva

(CASCINO, 1996; LOWENSTEIN und ALLDREDGE, 1998) der Definition des refraktären Status epilepticus zugrunde legen.

1.3. Pathophysiologie epileptischer Anfälle und eines Status epilepticus

Epileptische Anfälle entstehen infolge plötzlicher exzessiver Entladungen der Neuronen in der grauen Substanz des Gehirns. Ursächlich hierfür ist eine erhöhte Reizbarkeit der Nervenzellen, die entweder vererbt oder erworben sein kann. Voraussetzung für die Entwicklung eines epileptischen Anfalls ist ein Ungleichgewicht zwischen hemmenden (z.B. Gamma-Amino-Buttersäure (GABA), Glycin) und erregenden (z. B. Glutamat) Neurotransmittern, was zu der Übererregbarkeit von Neuronen führt. Zu einem Anfall kommt es durch Elektrolytströme, die zu einer abrupten Depolarisation der Zelle führen. Ausgehend von diesen Entladungen einzelner Neurone (epileptischer Fokus) kommt es unter speziellen Umständen zur Ausbreitung der Erregung in die einzelnen Hirnareale. (MELDRUM und HORTON, 1973)

Je nachdem welches Hirnareal betroffen ist, äußert sich ein Anfall mit unterschiedlichen klinischen Symptomen.

Auf Einzelzellebene ist ein weitgehend gleichförmiger Prozess für die Erregungssteigerung verantwortlich. Ein sogenanntes epileptogenes Neuron, das heißt eine einzelne Nervenzelle in einem epileptischen Fokus, zeigt eine besondere Reaktionsform, die als „paroxysmal depolarisation shift“ bezeichnet wird. Die Zelle wird spontan oder durch minimale synaptische Erregung sofort depolarisiert und bleibt für 50-150 ms unerregbar. Diese abrupte Depolarisation löst initial eine kurze hochfrequente Serie von Aktionspotentialen aus. Als direkte Folge der extremen Aktivierung von Neuronen kommt es zur Ausbildung eines „inhibitory surrounds“, einer Hemmzone um die übererregte Zone. Zu einem SE kommt es erst, wenn diese Hemmzone zusammenbricht, da hierdurch eine weitere Erregungsausbreitung ermöglicht wird. Mögliche Mechanismen, die dem Zusammenbruch zugrunde liegen, sind:

- Versagen GABAerger Hemmung, durch Erschöpfung der Interneurone, Ausfall der exzitatorischen Anregung der Interneurone oder Veränderung der Eigenschaften der GABA Rezeptoren.

- Glutamat vermittelte Erregung von NMDA Rezeptoren, die zu Öffnung von Kalziumkanälen führen und einen Kalziumeinstrom bewirken.
- Änderung der Ionenverteilung, erhöhte extrazelluläre Kaliumkonzentration, die zu einer Veränderung des Ruhemembranpotentials Richtung Depolarisation führt.

Grundsätzlich kann aufgrund der physiologischen und neurophysiologischen Veränderungen eine Unterscheidung in eine frühe Phase des SE innerhalb der ersten 30 Minuten und eine spätere dekompenatorische Phase gemacht werden. (MELDRUM und HORTON, 1973; MELDRUM, 1983; MELDRUM, 1997) Während der ersten 30 Minuten kann das Gehirn durch vermehrten Blutfluss den Bedarf an Sauerstoff und Glucose kompensieren. Es kommt zu vermehrtem Auswurfvolumen des Herzens, erhöhter Herzfrequenz, erhöhtem Blutdruck und vermehrter Freisetzung von Katecholaminen.

Dies verursacht eine starke autonome Reaktion in Form von Fieber, bronchialer Sekretion, Speicheln und Erbrechen. Zusätzlich verstärkt die starke Muskelaktivität die Temperaturerhöhung. (MELDRUM und HORTON, 1973) Es kommt aufgrund starker Muskel- und Nervenaktivität, schneller Glykolyse, Gewebshypoxie und Atemdepression zu einem anaeroben Stoffwechsel. Andere metabolische Entgleisungen, die auftreten können sind Hypoglykämie, Hypo- und Hyperkaliämie und Hyponatriämie.

Während der dekompenatorischen Phase (nach ca. 30 Minuten) versagen die kompensatorischen Mechanismen um den metabolischen Bedarf des Gehirns zu decken. Oft folgen systemische und cerebrale Hypoxie, pulmonäre Hypertension, Lungenödem und Arrhythmien. Arrhythmien während eines Status epilepticus sind direkte Folge autonomer Aktivierung, Freisetzung von Katecholaminen, Hypoglykämie, Azidose und Elektrolytverschiebungen. Im späten Stadium können durch kumulierte hypoxische Effekte hochgradige oder schwere Organschäden entstehen und die Gefahr für ein Multiorganversagen besteht. Im schlimmsten Fall kommt es zum Tod des Patienten.

1.4. Klassifikation eines Status epilepticus

Da sich jeder epileptische Anfall zu einem Status epilepticus entwickeln kann und es verschiedene Formen von epileptischen Anfällen gibt, existieren auch verschiedenen Formen eines SE. In Anlehnung an die Definition der ILAE wurde versucht, die Definitionen der Humanmedizin auf die Tiermedizin zu übertragen. (SCHWARTZ-PORSCHKE, 1994; BERENDT und GRAM, 1999; LICHT et al., 2002; PODELL, 2004) Die Klassifikation in der Humanmedizin basiert jedoch auf den klinischen und elektroenzephalographischen Charakteristika, was in der Tiermedizin schwer möglich ist, da die Anfälle meist zu Hause geschehen und nur von den Besitzern beschrieben werden und in seltenen Fällen die Möglichkeit besteht, ein EEG abzuleiten. (CHANDLER, 2006)

Nach ihrem Erscheinungsbild können Anfälle und damit auch der SE in generalisierten und fokalen SE unterteilt werden.

Status epilepticus fokaler motorischer oder fokaler sensorischer Anfälle:

Fokale Anfälle kommen durch Neuronenentladung an einem umschriebenen Ort der motorischen Kortex zustande. Fokale motorische Anfälle können Kontraktionen bestimmter Muskelgruppen sein, die wie Stereotypien aussehen. Dies sind zum Beispiel Kaubewegungen, Laufbewegungen oder Muskelzuckungen, von denen die zuletzt genannten oft im Gesicht eines Tieres auftreten. (BERENDT et al., 2002; CHANDLER, 2006)

Partielle oder fokale sensorische Anfälle (Humanmedizin: komplex-fokale Anfälle) werden bei Tieren selten bemerkt, da sie nur mit Bewusstseinsveränderungen einhergehen. Am häufigsten sind sie jedoch kurz vor einem generalisierten Anfall, in Form der so genannten Aura zu sehen, bei der es sich nicht, wie früher angenommen, nur um die den Anfall ankündigende Phase handelt. Es konnte bereits während dieser Aura epilepsietypische Aktivität im EEG abgeleitet werden. (BERENDT und GRAM, 1999; CHANDLER, 2006) Andere Erscheinungsformen sind plötzliche Angst, Panikattacken oder plötzliches Weglaufen. (BERENDT et al., 2002) Diese Anfälle wurden früher auch psychomotorische Anfälle genannt. (BERENDT, 2004)

Status epilepticus generalisierter konvulsiver Anfälle:

Generalisierte Anfälle (früher „grand mal“) entstehen durch Aktivierung beider Großhirnhemisphären gleichzeitig. Bei einem generalisierten Anfall können verschiedene Phasen unterschieden werden, die in Kombination oder einzeln auftreten können.

- In tonischen Phasen kommt es zu einem erhöhten Muskeltonus. Das Tier ist in dieser Phase meist bewegungsunfähig.
- Ein Myoklonus stellt sich als plötzliche, kurze, unwillkürliche Kontraktion(en) einzelner oder mehrerer Muskeln dar.
- Die klonischen Phasen sind durch gleichmäßig wiederholte andauernde Myoklonien (Anspannungen) ein und derselben Muskelgruppe gekennzeichnet.
- Atonische Phasen stellen sich als plötzlichen Verlust des Muskeltonus, für 1-2 Sekunden, dar.
- Tonisch klonische Anfälle sind eine Aneinanderreihung tonischer und klonischer Phasen.

Generalisierte Anfälle können sich auch aus primär fokalen Anfällen entwickeln. Hierbei breitet sich die epileptische Aktivität im Gehirn von dem fokalen Fokus ausgehend auf beide Großhirnhemisphären aus. Man spricht von primär fokalen, sekundär generalisierten Anfällen. (BERENDT, 2004)

Status epilepticus generalisierter nicht-konvulsiver Anfälle:

Eine häufige Sonderform generalisierter Anfälle beim Menschen stellen Absencen (früher „petit mal“) dar. Hierbei handelt es sich um eine kurze Bewusstseinsstörung, ohne Verlust des Muskeltonus, die im EEG durch ein bestimmtes Muster gekennzeichnet ist. Dies scheint beim Tier selten zu sein, ist klinisch jedoch sehr schwer erkennbar. (CHANDLER, 2005)

Wenn sich diese Art des Anfalls zu einem SE entwickelt wird auch von nicht-konvulsivem, generalisiertem SE gesprochen, dessen Diagnose auch in der Humanmedizin nur mittels des EEGs gestellt werden kann. (DIENER et al., 2005;

BRENNER, 2004) Ein nicht-convulsiver SE kann infolge verschiedener Erkrankungen auftreten. Eine Besonderheit ist der nicht-convulsive SE nach generalisiert konvulsiven Anfällen, da hierbei den betreuenden Ärzten vorgetäuscht wird, die Anfälle gut therapiert zu haben, da sie klinisch nicht mehr sichtbar sind. Im EEG ist jedoch noch epilepsietypische Aktivität vorhanden und diese kann zu weiterer Schädigung des Gehirns führen. (DELORENZO et al., 1998; ABEND et al. 2010)

1.5. Therapie des Status epilepticus

Das Ziel der Therapie eines SE stellt in erster Linie die Unterdrückung der Anfälle dar. Je länger ein Tier gekrampft hat, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass Neuronen geschädigt wurden. Die Zeit bis zum Einsatz der Therapie ist deshalb von großer Bedeutung, um Folgeschäden für das Gehirn zu vermeiden und den Patienten zu retten. (PLATT und MCDONNELL, 2000) Dies gilt für Tiere und Menschen gleichermaßen. (MAYTAL et al., 1989; CASCINO, 1996; HARRISON et al., 1997; BOOTHE, 1998; SINGHI et al., 1998; DRISLANE et al., 2009)

Da epileptische Anfälle aus einer Imbalance aus Inhibition und Exzitation resultieren, werden antiepileptische Medikamente eingesetzt, die die Erregbarkeit des Gehirns beeinflussen und das Gleichgewicht wieder herstellen. In der Humanmedizin stehen viele verschiedene Antiepileptika zur Verfügung, von denen aufgrund kürzerer Halbwertszeiten beim Tier nur wenige bei Hund und Katze verwendet werden können. (CHANDLER, 2006)

Nachdem eine Stabilisierung des Patienten in Form von Freilegung der Atemwege und Kreislaufstabilisierung erfolgte, müssen schnell wirksame antiepileptische Medikamente, wie Benzodiazepine intravenös, rektal oder intranasal eingesetzt werden. (PLATT und MCDONNELL, 2000) Gleichzeitig sollte das langsamere, aber länger wirksame, beim Tier am häufigsten verwendete Antiepileptikum Phenobarbital (PhB), verabreicht werden. Als Alternative hierfür kann Kaliumbromid verwendet werden, was in Deutschland jedoch nicht als Infusionslösung erhältlich ist und deshalb beim Tier im SE nicht angewandt werden kann, außer es wird rektal verabreicht. Beide Medikamente benötigen eine

bestimmte Serumkonzentration, um wirksam zu sein. Deshalb ist es möglich, eine Ladedosis zu verabreichen. Hiermit wird der wirksame Spiegel im Blut schneller erreicht. Bei Tieren, die bereits vorher mittels Erhaltungsdosis mit einem dieser Medikamente therapiert wurden, ist dies nicht sinnvoll. Falls jedoch bekannt ist, dass der Serumspiegel der Medikamente dieser Tiere unter dem Referenzbereich liegt, darf eine Dosiserhöhung der Erhaltungsdosis vorgenommen werden. Mögliche Ursachen für eine Therapieresistenz auf Benzodiazepine oder Phenobarbital sind falsche Dosierung der Antiepileptika, also zu niedrige Wirkspiegel, metabolische Störungen, Vergiftungen oder schwere intrakranielle Erkrankungen (z.B. Neoplasien). (PLATT und MCDONNELL, 2000)

Erst wenn die Tiere auf diese Therapie nicht ansprechen, muss eine aggressivere Therapie verabreicht werden. Dies kann in Form einer Allgemeinanästhesie mit Propofol oder Pentobarbital oder intravenöser Dauertropfinfusionen mit Diazepam, Midazolam oder Clonazepam erfolgen. Andere Möglichkeiten sind rektale Ladedosen mit Kaliumbromid oder Ketamin, Phenytoin Dauertropfinfusion oder intravenöse Gabe von Levetiracetam. (KOUL et al., 1997; LOWENSTEIN und ALLDREDGE, 1998; SINGHI et al., 1998; SERRANO et al., 2001; BERENDT, 2004; MODDEL et al., 2009) Neuere erfolgreiche Versuche wurden mit Phenytoin und Ketamin gemacht. (SERRANO et al., 2001; BERENDT, 2004) Inhalationsanästhetika werden als letzte Therapiemöglichkeit betrachtet, wenn alle anderen Therapien vorher versagt haben. Ursache hierfür ist lediglich der große Aufwand in Form von Geräten und Personal. Jedoch kann nicht jedes Inhalationsanästhetikum zur Unterdrückung von Anfällen benutzt werden. So verstärkt beispielsweise Sevofluran die Anfallsaktivität, während Isofluran und Desfluran die Anfälle unterdrücken. (CASCINO, 1996; MIRSATTARI et al., 2004)

Gleichzeitig zu der symptomatischen Therapie der Anfälle sind diagnostische Maßnahmen einzuleiten, um mögliche therapierbare zugrunde liegende Ursachen des Status epilepticus zu erkennen und zu behandeln.

Im Fall eines Vergiftungsverdachts muss zusätzlich zur symptomatischen Therapie eine Dekontamination des Tieres stattfinden. Dies kann in Form von Waschen, Fell rasieren oder bei peroraler Aufnahme durch Magenspülung

erfolgen. Falls das Gift bekannt ist und ein Antidot existiert, muss dieses verabreicht werden. (PODELL, 2004)

Die in dieser Studie verwendeten Medikamente Propofol und Pentobarbital wurden beide erfolgreich in der Human- und Tiermedizin für die Therapie von Patienten im SE eingesetzt. (LOWENSTEIN et al., 1988; CASCINO, 1996; HELDMANN et al., 1999; STEFFEN und GRASMUECK, 2000, a; LICHT, 2002; ROSSETTI et al., 2004, a; KALVIAINEN und ERIKSSON, 2005; MUSIALOWICZ et al., 2010).

Propofol besitzt am GABA-Rezeptor sowohl ähnliche Effekte wie Barbiturate als auch wie Benzodiazepine und kann die Stoffwechselaktivität des Gehirns unterdrücken. (STECKER et al., 1998) Im Vergleich zu Barbituraten wird es schneller verstoffwechselt, durch Konjugation in der Leber zu inaktiven Metaboliten abgebaut und verursacht seltener eine Hypotension. (CASCINO, 1996; HARRISON et al., 1997) Bekannte Nebenwirkungen sind Atemsuppression und verschlechterte Funktion des Myokards. (HARRISON et al., 1997) Propofol besitzt neben antikonvulsiven Eigenschaften, abhängig von der vorliegenden Konzentration im Gehirn, auch prokonvulsive Effekte, die besonders während früher Phasen beim Aufwachen aus der Narkose beobachtet werden. Es wurde festgestellt, dass diese prokonvulsiven Effekte direkt vom Medikamentenspiegel im Gehirn abhängig sind. (GLEN, 1980) Trotz dieser Eigenschaften wird es in Human- und Tiermedizin erfolgreich zur Therapie eines SE verwendet. (GLEN, 1980; CHENG et al., 1996; LOWENSTEIN und ALLDREDGE, 1998; STEFFEN und GRASMUECK, 2000a)

Barbiturate, wie Thiopental oder das in dieser Studie verwendete Pentobarbital, wirken, indem sie zu einer Verstärkung der Inhibition durch GABA-mimetische Effekte führen. (MACDONALD und KELLY, 1995) Hiermit wird ebenfalls eine Unterdrückung der Anfälle erzielt, jedoch rufen Barbiturate oft eine starke Hypotension hervor. (KOUL et al., 1997; BOOTHE, 1998; LOWENSTEIN und ALLDREDGE, 1998) Für Pentobarbital variiert die empfohlene Dosierung in der

Literatur sehr stark, von 3-15mg/kg i.v. Eine Dosierung je nach Wirkung wird empfohlen. (PLATT und MCDONNELL, 2000) Da ein durch Barbiturate induziertes Koma meist starke Nebenwirkungen mit sich bringt, werden begleitende Maßnahmen, wie Infusionen, ein Dopaminperfusor und intensive Überwachung, wenn möglich mit Zugang zu künstlicher Beatmung, empfohlen. (KOUL et al., 1997; SINGHI et al., 1998; STECKER et al., 1998)

Andere Möglichkeiten der Therapie eines refraktären SE sind Dauertropfinfusionen mit Benzodiazepinen, wie Diazepam, Clonazepam oder Midazolam. (SINGHI et al., 1998; BATEMAN und PARENT, 1999; BERENDT, 2004)

2. Elektroenzephalographie

2.1. Grundlagen der Elektroenzephalographie

Hans Berger entdeckte zu Beginn des 20. Jahrhunderts erstmals, dass von der Kopfhaut von Hund und Katze, dann auch vom Menschen, Potentialschwankungen abgeleitet werden können. Diese sind Ausdruck elektrophysiologischer Aktivität der Großhirnrinde. Er nannte das Verfahren Elektroenzephalogramm (EEG). (BERGER, 1929; BRANDT, 1988)

Elektroenzephalographische Ableitungen werden benutzt, um die Funktion des Gehirns und damit den aktuellen Zustand der Hirnaktivität graphisch darzustellen. Es gilt heute als gesichert, dass die messbaren Potentialschwankungen ihren Ursprung vor allem in den postsynaptischen Potenzialen an den Dendriten der kortikalen Pyramidenzellen haben. Hier entstehen Dipole, die ein elektrisches Feld erzeugen und somit zu einem Ionenstrom im umgebenden Gewebe führen. Die großen Pyramidenzellen spielen eine entscheidende Rolle, da sie die neuronale Aktivität vieler Zellen vereinen, senkrecht zur Hirnoberfläche stehen und deshalb ihre elektrische Aktivität besonders gut ableitbar ist. (ZSCHOCKE, 2002)

Die mittels EEG abgeleitete elektrische Aktivität ist somit eine Aktivität der Großhirnrinde, die aber wiederum von tiefer liegenden Strukturen modifiziert wird. Über den Thalamus beeinflusst auch das aufsteigende, retikuläre, aktivierende System das EEG. (REDDING und KNECHT, 1984; ZSCHOCKE, 2002)

Die entstehenden, kontinuierlichen Potentialänderungen sind von der Schädeloberfläche mittels Elektroden ableitbar. Die Polarität dieser Potentiale hängt elektrophysiologisch davon ab, ob es sich um ein exzitatorisches oder inhibitorisches postsynaptisches Potential an den Dendritenzellen der Pyramidenzellen handelt und in welcher Schicht der Hirnrinde es auftritt. Je nach Häufigkeit der Potentialänderung ergibt sich ein Rhythmus mit einer bestimmten Frequenz, das bedeutet einer unterschiedlichen Anzahl an Ausschlägen pro Sekunde. (ZSCHOCKE, 2002; BERGAMASCO et al., 2003) Aus der Menge der gleichzeitig aktivierten Neurone ergibt sich die Amplitude des Ausschlags. Die Amplituden der Hirnströme liegen im Microvoltbereich (Normalbereich 20-500 Microvolt), daher ist es nötig, bei ihrer Ableitung sorgfältig vorzugehen und störende Einflüsse möglichst zu vermeiden. (ZSCHOCKE, 2002)

2.1.1. Elektroden

In der Tiermedizin werden routinemäßig Nadelelektroden verwendet, die subkutan angebracht werden. In frühen tiermedizinischen Studien wurden Alligatorklemmen verwendet, die an Hautfalten über dem Gehirnschädel festgeklemmt waren. (REDDING, 1964a; REDDING et al., 1966) In der Mehrzahl der Studien benutzte man jedoch Nadelelektroden aus rostfreiem Stahl, Platin oder Kupferdrahtelektroden. Die genannten Elektroden aus verschiedenen Materialien besitzen ähnliche Eigenschaften, sodass vergleichbare EEG Muster abgeleitet werden können. (HOLLIDAY et al., 1970; KLEMM und HALL, 1970; BREITSCHWERDT et al., 1979; SRENK und JAGGY, 1996; MORITA et al., 2002; PELLEGRINO und SICA, 2004)

Um Muskelpotentiale zu vermeiden, wurden in einer Studie neben Elektroden aus rostfreiem Stahl zur Ableitung im temporalen Bereich teflonummantelte Nadelelektroden verwendet. Diese Elektroden waren länger als die anderen und besaßen eine Spitze ohne Teflonummantelung, sodass eine Ableitung unter dem M. temporalis direkt von der Schädeldecke möglich war. (PELLEGRINO und SICA, 2004)

2.1.2. Montagen

Die Anzahl der Elektroden, Orte der Anbringung auf der Kopfoberfläche und die Art der Verschaltung der Elektroden wird Montage genannt. In der Tiermedizin existiert kein einheitliches System, wie das 10-20 System in der Humanmedizin. (Abbildung 1)

Es wurden Montagen mit fünf bis 17 Elektroden verwendet. (REDDING, 1964b; REDDING et al., 1966; JAGGY und BERNARDINI, 1998; BERGAMASCO et al., 2003) In Studien mit mehr Elektroden wurde meist versucht das 10-20 System aus der Humanmedizin zu imitieren. (BERENDT et al., 1999; MORITA et al., 2002; BERGAMASCO et al., 2003) Eine genaue anatomische Beschreibung für die Platzierung der Elektroden liegt nur in wenigen tiermedizinischen Studien vor. (HERIN et al., 1968; PELLEGRINO und ETCHEPAREBORDA, 1997; PELLEGRINO und SICA, 2004) In allen Untersuchungen wurden Ableitungen über frontalen und okzipitalen Bereichen vorgenommen.

Es besteht die Möglichkeit uni- und bipolarer Ableitungen. In unipolaren Ableitungen werden die verschiedenen Elektroden alle gegen eine bestimmte Referenzelektrode abgeleitet. Da am Körper jedoch kein Ort elektrischer Neutralität existiert, wäre die korrekte Bezeichnung für „unipolare“ Ableitung „Referenzableitung“. Der Vorteil der unipolaren Ableitung liegt in der realen Wiedergabe der Größe, Form und Polungsrichtung der Potentiale, während eine Aussage über die Lokalisation fokaler Veränderungen nicht möglich ist. (HOLLIDAY und WILLIAMS, 1999)

Bei der bipolaren Ableitung wird jede einzelne Elektrode zweimal abgeleitet, einmal als explorierende und das andere Mal als Bezugselektrode. (HOLLIDAY und WILLIAMS, 1999) Derartig abgeleitet geht die Kurve, falls eine explorierende Elektrode negative Polarität besitzt, nach oben, während in der Kurve, bei der dieselbe Elektrode die Referenz darstellt, nach unten geht. Dieses Phänomen der entgegengesetzten Kurvenverläufe wird auch Phasenumkehr genannt. (HOLLIDAY und WILLIAMS, 1999) Bei der Lokalisation von fokalen Ereignissen, zum Beispiel bei Gehirntumoren, kann die Kenntnis hiervon von großem Nutzen sein. Da beide Ableitungsarten Vor- und Nachteile besitzen, werden in der Humanmedizin um optimale Aussagen treffen zu können und besonders Artefakte zu erkennen, beide Ableitungsarten stets in Kombination benutzt. Bipolare Ableitungen werden je nach Art Längs- und Querreihen

genannt. (ZSCHOCKE, 2002) (Abbildung 1, A und B))

In tiermedizinischen Studien wurde als Referenz oft eine differente Elektrode z.B. der Vertex benutzt und eine sternförmige Ableitung vorgenommen. (REDDING, 1964a; REDDING et al., 1966; JAGGY und BERNARDINI, 1998) In anderen Studien wurde eine Elektrode auf dem Nasenrücken als Referenzelektrode verwendet. (BREITSCHWERDT et al., 1979; BERGAMASCO et al., 2003) Es wurden meist bipolare und unipolare Ableitungen in Kombination vorgenommen. (BREITSCHWERDT et al., 1979; JAGGY und BERNARDINI, 1998; BERENDT et al., 1999; BERGAMASCO et al., 2003; PELLEGRINO und SICA, 2004; JESEREVICS et al., 2007a) (Abbildung 2)

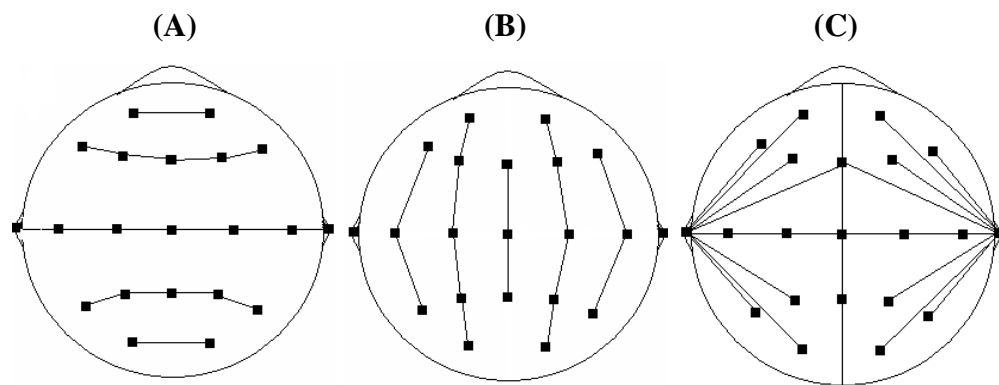


Abbildung 1: Montagen in der Humanmedizin

(A) Querreihe, (B) Längsreihe, (C) Referenzableitung

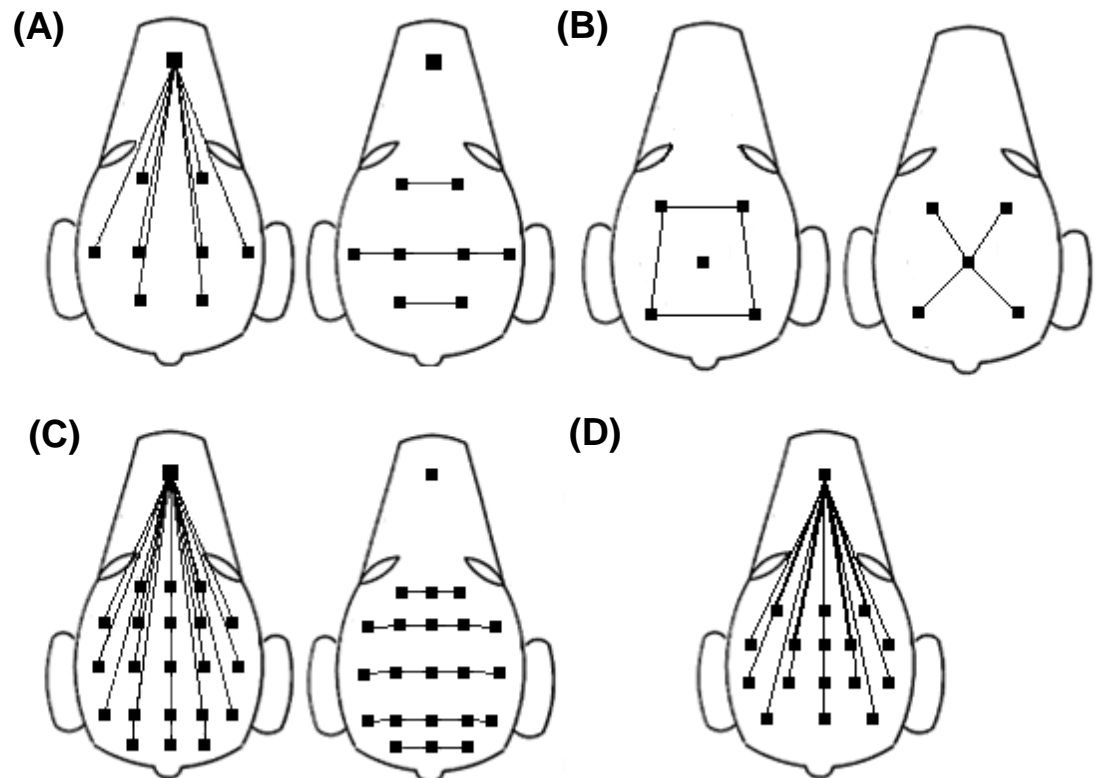


Abbildung 2: Montagen in der Tiermedizin

- (A) Breitschwerdt et al. 1979: 8 ableitende Elektroden, Referenz auf Nasenrücken, Erde im Nacken
- (B) Jaggy und Bernardini 1998: 5 ableitende Elektroden, Referenz = Vertex, Erde im Nacken
- (C) Bergamasco et al. 2002: 21 ableitende Elektroden, unipolare Ableitung und bipolare Ableitung, Referenz auf Nasenrücken, Erde im Nacken
- (D) Bergamasco et al. 2003: 16 ableitende Elektroden, Referenz auf Nase, Erde im Nacken

In aktuellen Studien wird das digitale EEG verwendet. (JESEREVICS et al., 2007, JURNEY et al., 2009) Hierbei werden die einzelnen Signale üblicherweise in der Referenzableitung abgeleitet. Die Referenzelektrode wird üblicherweise auf der Nase angebracht, da dort nur wenig EKG Einstreuung existiert. Die bipolare Ableitung wird dann nachträglich vom Computer berechnet. Auf diese Weise können Elektrodenfehler besonders effektiv erkannt werden.

2.1.3. Impedanzmessung und Filtereinstellungen

Zu Beginn jeder Ableitung wird an jeder einzelnen Elektrode die Impedanz, der Widerstand zwischen Elektrode und Haut in der sie steckt, gemessen. Die Impedanz darf bei einer optimalen Ableitung in der Humanmedizin nicht höher als 5 kOhm sein. Jedoch ist dies nicht immer zu bewerkstelligen, weshalb in der Tiermedizin als auch in der Humanmedizin Impedanzen unter 20 kOhm gewünscht sind. (ZSCHOCKE, 2002; JAGGY und BERNARDINI, 1998) Es sollte darauf geachtet werden, dass alle Elektroden ungefähr die gleiche Impedanz haben, damit keine Fehlinterpretation aufgrund von Kurven, die durch Elektroden mit unterschiedlicher Impedanz, keine einheitliche Amplitudenhöhe zeigen, auftritt. (ZSCHOCKE, 2002) Mittlerweile gibt es neuere Systeme, mit denen eine konstante Impedanzmessung möglich ist. Diese geben bei Überschreiten des Impedanzlimits ein Warnsignal und werden bereits von verschiedenen Firmen angeboten.

Die abzuleitenden Spannungsschwankungen auf der Kopfoberfläche eines Individuums sind sehr klein. Ihre Amplitude beträgt lediglich 1-200 μV , ihr Frequenzbereich ca. 0,5-40 Hz. Angelehnt an die Humanmedizin wird die Verstärkerempfindlichkeit so eingestellt, dass ein Ausschlag um einen Zentimeter je nach Autor 30-100 μV entspricht. (JAGGY und BERNARDINI, 1998; JESEREVICS et al., 2007a) Die Wahl der Verstärkerempfindlichkeit wird in der Humanmedizin individuell gemacht und ist abhängig von den Amplituden der jeweiligen EEG Ableitung. Aus diesem Grund wird bei der Ableitung von hochamplitudigen Kinder EEGs die Empfindlichkeit zum Beispiel geringer gewählt. (ZSCHOCKE, 2002)

Der Einsatz von Frequenzfiltern führt zu einer Amplitudenreduktion langsamer Wellen im EEG. Dieser Filter, die so genannte Zeitkonstante, wird auch als Tiefpassfilterung bezeichnet. Die zugehörige Filterbezeichnung ist Hochpassfilter, da der Filter höhere Frequenzen passieren lässt. Eine Zeitkonstante von 0,3 s entspricht einem Hochpassfilter von 0,53 Hz. Das heißt Frequenzen über 0,53 Hz werden ungedämpft registriert. Auch in tiermedizinischen Studien wird der Hochpassfilter mit einer Zeitkonstante von 0,3 s eingestellt. (MARISCOLI und JAGGY, 1997; JAGGY und BERNARDINI, 1998; MORITA et al., 2002; BERGAMASCO et al., 2003; JESEREVICS et al., 2007a)

Hochfrequenzfilter, die auch Tiefpassfilter genannt werden, da sie tiefe Frequenzen passieren lassen, werden üblicherweise auf 70 Hz eingestellt. (JAGGY und BERNARDINI, 1998; BERENDT et al., 1999; JESEREVICS et al., 2007a) Sie dämpfen rasche Wellen. Um Muskel- oder Wechselstromartefakte zu verhindern, kann ein Tiefpassfilter von 15-30 Hz verwendet werden. (MARISCOLI und JAGGY, 1997; JAGGY und BERNARDINI, 1998)

Weitere mögliche Filter sind so genannte Notch-Filter, die Wechselstromartefakte unterdrücken. Auch diese werden in der Tiermedizin verwendet. (JESEREVICS et al., 2007a)

Ein Papierschub von normalerweise 30 mm/s ist üblich, falls ein Langzeit-EEG vorgenommen wird, kann der Schub auch schneller eingestellt werden. (SRENK und JAGGY, 1996; MARISCOLI und JAGGY, 1997; JAGGY und BERNARDINI, 1998; BERENDT et al., 1999; MORITA et al., 2002; PELLEGRINO und SICA, 2004; WRZOSEK, 2009) Der Begriff des Papierschubs wurde in die papierlose Elektroenzephalographie übernommen.

Je nach Elektrodenanzahl muss die Zahl der Verstärkerkanäle gewählt werden. Es können zusätzlich andere Körperfunktionen abgeleitet werden. Gängige zusätzliche Registrierungen sind EKG, Respirationrate und Augenbewegungen. (HOLLIDAY und WILLIAMS, 1999; BERGAMASCO et al., 2003)

2.2. EEG Parameter und ihre Bedeutung

Eine EEG-Kurve ist durch Wellen mit verschiedenen Amplituden und Frequenzen bestimmt. Anhand ihrer Frequenz wird sie in so genannte Banden oder Frequenzbereiche eingeteilt. (AMINOFF, 2005) Für die neurologische Beurteilung sollen nach Empfehlung der Deutschen EEG-Gesellschaft die Frequenz, die Amplitude, die Morphologie, die Häufigkeit besonderer Potentialformen, die zeitliche Abfolge der Potentialschwankungen und die topographische Verteilung des EEGs beschrieben werden. (NOACHTAR et al., 2005) Für den Einsatz in der Anästhesiologie ist die Frequenz der maßgebende Parameter des EEGs. Hierbei spielt das verarbeitete oder quantitative EEG (qEEG) mit verschiedenen errechneten Parametern eine große Rolle. (DRUMMOND, 2000)

Bei dem hier eingesetzten Testverfahren handelt es sich um eine computerunterstützte EEG-Analyse. Das EEG beinhaltet eine Vielzahl an Informationen, die jedoch anhand einer visuellen Inspektion nicht vollständig wahrgenommen werden können. Eine alleinige visuelle Inspektion der EEG Daten führt nicht zu quantifizierbaren Daten.

Bei der Auswertung der üblichen EEG Papier- oder Bildschirmregistrierung gehen durch unser begrenztes räumliches Vorstellungsvermögen ein Großteil der vorhandenen Information verloren. Dieses Informationsdefizit kann durch das quantitative EEG ausgeglichen werden.

Die ersten Versuche Gehirnaktivität zu quantifizieren wurden bereits sehr früh unternommen und waren vielversprechend. (BERGER, 1932; DIETSCH, 1932; GRASS und GIBBS, 1938) Eine wichtige Grundlage dieser Technik ist die Fast Fourier Transformation (FFT), die zur Errechnung der Frequenzbanden benötigt wird. (BRAZIER, 1961) Dieser FFT Algorithmus, erfunden 1965, hat zur Entwicklung des qEEG beigetragen, da er die verschiedenen Daten der EEG Kurven verrechnet und vereinfacht, zum Beispiel in Form von Frequenzbanden darstellt. (COOLEY und TUKEY, 1965) Besonders der errechnete Parameter des bispektralen Index spielt in der Anästhesie eine grosse Rolle. Dieser soll im Folgenden noch genauer beschrieben werden.

Die Amplituden sind stark von der Schädel- und Hautzusammensetzung oder Dicke abhängig. Generell gehen langsame Frequenzen mit hohen Amplituden einher, während schnelle Frequenzen mit kleinen Amplituden assoziiert sind. (ZSCHOCKE, 2002; HOLLIDAY und WILLIAMS, 1999)

2.2.1. Grundrhythmen

Eine EEG Kurve besteht aus einem Hintergrundrhythmus (back ground rhythm: BGR), in welchen vorübergehende Ereignisse eingelagert sein können. Der BGR wird nach den verschiedenen Frequenzbändern eingeteilt. Je nach Bewusstseinszustand variiert er.

Man unterscheidet die folgenden vier verschiedenen Frequenzbereiche (Abbildung 3):

- Delta (δ) mit einem Frequenzbereich von 0,5 – 3,5 Hz
- Theta (θ) im Bereich von 3,5 – 7,5 Hz
- Alpha (α) mit 7,5 – 12,5 Hz
- Beta (β) im Frequenzbereich 12,5 – 30 Hz

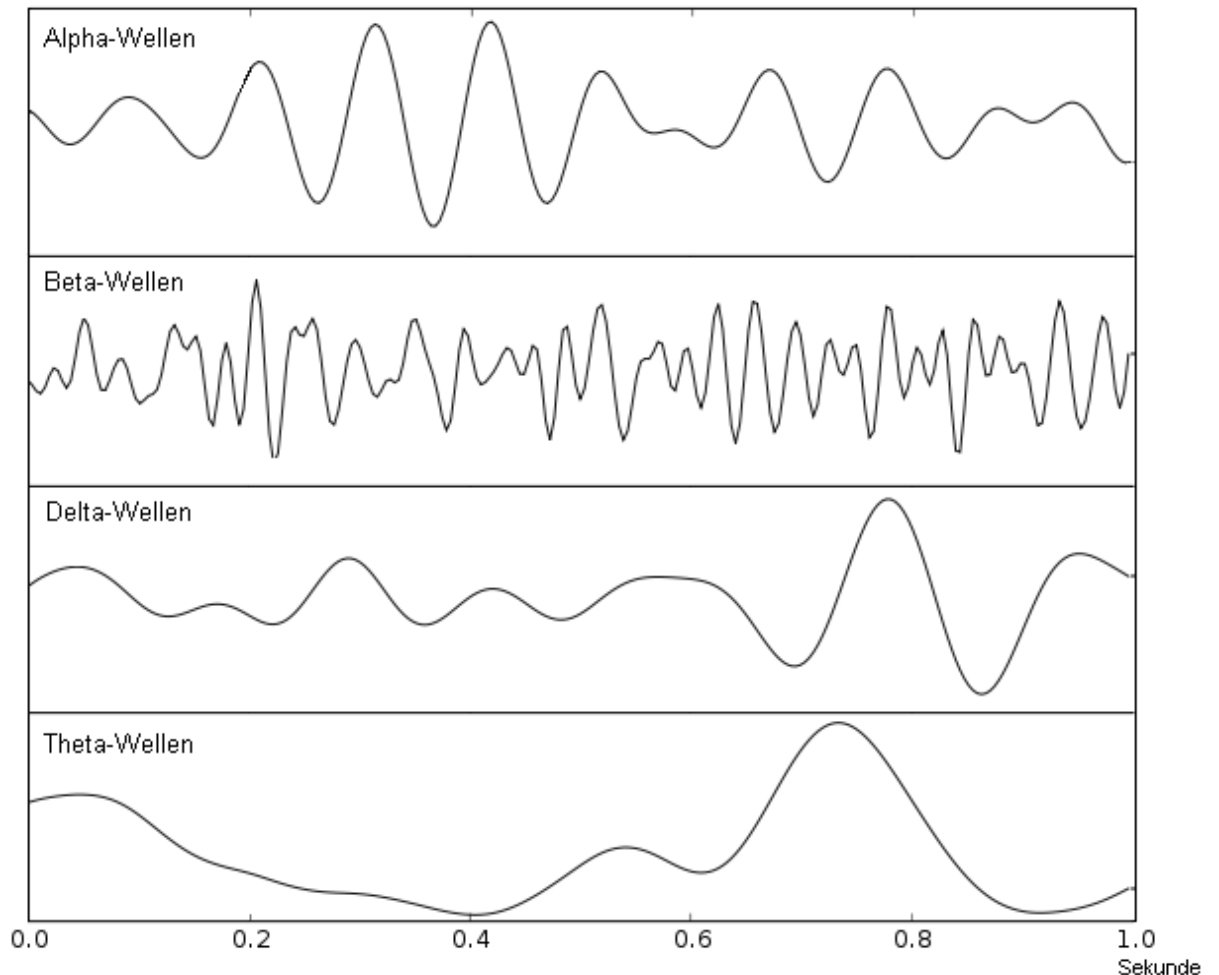


Abbildung 3: Darstellung der EEG Kurven bei verschiedenen Frequenzen (modifiziert nach Hugo Gamboa, Dez 2005, <http://de.wikipedia.org/wiki/Elektroenzephalografie>)

Vorwiegend schnellere Frequenzen weisen auf einen aktiveren neuronalen Zustand und somit auf Wachheit hin, langsamere Wellenverläufe sprechen für einen Schlaf oder Ruhezustand. Kommt es zu einer Aktivierung des Kortex, z.B. im Zusammenhang mit einer Reizverarbeitung, kann man eine Desynchronisierung des EEGs (niedrige Amplitude, hohe Frequenz) mit vermehrtem Auftreten von Beta-Wellen beobachten.

Bei Entspannung kommt es zu einer Synchronisierung (hohe Amplitude, niedrige Frequenz) mit Verlangsamung des EEGs: erst treten mehr Alpha-Wellen in den Vordergrund. Mit Verlust des Bewusstseins während der Narkose dominieren dann Theta- und in tieferen Narkosestadien später Delta-Wellen. (BERGAMASCO et al., 2003)

Hintergrundrhythmen von ausgewachsenen Hunden liegen innerhalb eines relativ engen Frequenzbereichs, zwischen 0,5 und 30 Hz. (HOLLIDAY und WILLIAMS, 1999) Im Schlaf sinkt die Frequenz auf 1-3 Hz, während sich die Amplitude auf 150-300 uV erhöht. Junge Tiere zeigen eine niedrigere Frequenz und höhere Amplitude als adulte. Brachycephale Rassen besitzen eine niedrigere Amplitude. (JAGGY, 2005) Man muss individuelle Unterschiede der Amplitudenhöhe beachten, da sie von Hautdicke und Muskelmasse der jeweiligen Rasse abhängig ist. (SKERITT, 1984) Eine langsamere Frequenz ist stets von schnellen Frequenzen überlagert, niedrige Frequenzen gehen mit hohen Amplituden einher, während hohe Frequenzen von niedrigen Amplituden begleitet sind. (HOLLIDAY und WILLIAMS, 1999)

2.2.2. EEG während der Narkose

Da Tiere während der Ableitung eines EEGs stets ruhig gestellt werden (Sedation, Anästhesie) ist es wichtig den Einfluss verschiedener Medikamente und der Narkosetiefe auf das EEG zu kennen.

Generell werden während einer Narkose verschiedene Stadien der Gehirnaktivität durchschritten. Im Wachzustand ist das EEG meist durch Beta- und Alphaaktivität geprägt. Bei Einleitung der Narkose kommt es zunächst zu einer Amplitudenabnahme und später zur völligen Unterdrückung der Wach-Aktivität. Es treten schnelle Frequenzen auf, die bei Narkosevertiefung zunächst von langsamen Wellen (Theta- und Delta-Bereich) unterlagert sind. Später bestimmt hochamplitudige Delta-Aktivität das Kurvenbild. Frequenz und Amplitude der Wellen im Delta-Bereich nehmen bei weiterer Anflutung der Narkosemittel ab. Flache bis isoelektrische Kurvenstrecken, die von einzelnen periodischen Gruppen, den sogenannten „Bursts“, durchbrochen werden, sind dann typisch für eine sehr tiefe bzw. zu tiefe Narkose. Wenn auch die Bursts noch unterdrückt werden, resultiert ein isoelektrischer Kurvenverlauf, bei dem keine Wellen

darstellbar sind. Beim Abklingen der Narkose werden die beschriebenen EEG-Bilder in umgekehrter Reihenfolge durchlaufen. (Abbildung 4)

Anhand dieser einheitlichen, generalisiert über dem ganzen Kortex auftretenden Wellenbilder nahmen Martin et al. bereits 1959 eine elektrophysiologische Stadieneinteilung der Narkose vor, wobei sie sechs Stadien unterschieden. (MARTIN, 1959)

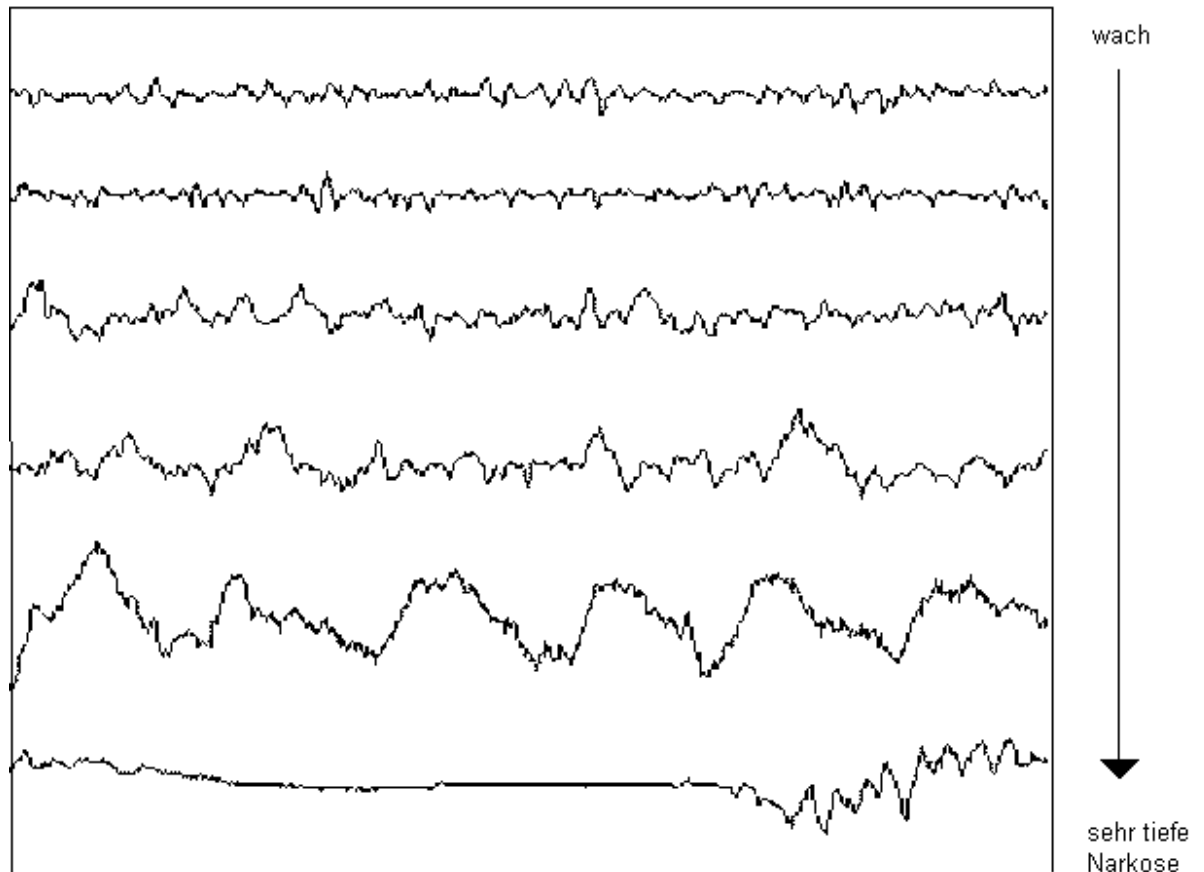


Abbildung 4: EEG in den verschiedenen Narkosestadien (modifiziert nach B. Schultz et al. 2008)

Bei der Interpretation des BGRs in der Tiermedizin muss stets die medikamentöse Ruhigstellung der Tiere berücksichtigt werden. Klemm stellte unter Pentobarbitalnarkose eine große Amplituden-Variation zwischen den verschiedenen Hunden und eine Konstanz bei Frequenz, Wellenform und Polarität fest. (KLEMM, 1968) Die Frequenz betrug 4-10 Hz mit einer Amplitude von 10-30 μ V. (KLEMM und HALL, 1970) In Studien unter Xylazin-Sedation ist ein Hintergrundrhythmus mit einer Frequenz von 6-12 Hz festgestellt worden. (PELLEGRINO und SICA, 2004) Untersuchungen gesunder Hunde unter

Propofolanästhesie ergaben einen ähnlichen Hintergrundrhythmus. In quantitativen EEG-Analysen stellte sich induziert durch die Propofolnarkose eine Prävalenz von Delta- und Theta-Aktivität heraus. (BERGAMASCO et al., 2003)

2.2.3. Bispektraler Index (BIS)

Der Bispektrale Index (BIS) wurde von Medical Systems 1994 (SIGL, 1994) als neue Methode zur Messung des Bewusstseinszustandes eines Patienten unter Narkose mit Hilfe algorithmischer Analyse des EEGs eingeführt. In Kombination mit anderen physiologischen Parametern, wie zum Beispiel der Elektromyographie, wird der BIS benutzt, um eine gute chirurgische Narkosetiefe zu gewährleisten.

Mit dem BIS Monitor wird dem Anästhesisten eine einzelne dimensionslose Nummer von 0 bis 100 angegeben. Ein BIS von 0 bedeutet völlige Ruhe im EEG, während ein BIS von 100 einen wachen Patienten repräsentiert. Zwischen 40 und 60 ist der vom Hersteller empfohlene BIS Wert beim Menschen für eine chirurgische Anästhesietiefe. (STANSKI 2000)

Generell stellt der BIS eine gute Möglichkeit dar, die Narkosetiefe zu überwachen. Jedoch wird diese Untersuchung in der Humanmedizin nicht uneingeschränkt befürwortet. (ROSOW, 2001) In einigen Studien wurde nachgewiesen, dass bei Benutzung des BIS das Bewusstsein häufiger unzureichend unterdrückt wurde, als dies ohne BIS geschah. Dies konnte in anderen sehr grossen Multizenter-Studien nicht bestätigt werden. (SEBEL et al., 2004; AVIDAN et al., 2008)

In der Tiermedizin wurde der BIS bei verschiedenen Anästhesieprotokollen untersucht. Unter Isofluranaesthesia ist festgestellt worden, dass der BIS die reelle Narkosetiefe nicht widerspiegelt, solange kein Schmerzstimulus gegeben wird. (CAMPAGNOL et al., et al., 2007) In einer anderen Studie wurde der prädiktive Wert des BIS auf die ZNS Depression bei Isofluranaesthesia wiederum bestätigt. (GREENE et al., 2003) Die Kombination von Isofluran mit Medetomidin zeigte, dass eine niedrigere MAC Isofluran nötig ist, um den gleich niedrigen BIS Wert zu erreichen, der ohne Medetomidin vorhanden war. Jedoch

sind weitere Studien nötig, um den BIS bei Verwendung verschiedener Medikamente, auch in Kombination, zu testen. (MARCH und MUIR, 2005)

Besonders interessant scheint im Zusammenhang mit dieser Studie, dass versucht wurde den BIS zum Therapiemonitoring eines Status epilepticus zu benutzen. Dies war jedoch nur mit Einschränkungen möglich, da regionale epilepsietypische Aktivität und epilepsietypische Aktivität während eines Burst Suppression Patterns nicht erkannt wurden. (MUSIALOWICZ et al., 2010)

2.2.4. Epilepsietypische Potentiale

In den BGR einer EEG Kurve können spezielle Potentiale eingelagert sein. In der Humanmedizin sind eine Vielzahl verschiedener besonderer EEG Muster definiert, die typisch für verschiedene Epilepsiesyndrome sein können. Die ILAE gibt eine Liste der sogenannten Elektro-klinischen Syndrome an, die aufgrund des Alters beim Auftreten der Symptome und spezifischer EEG Muster definiert sind. (ILAE, 2010; BERG et al., 2010) Das Interesse hier gilt besonders den epilepsietypischen Potentialen.

Die vielgestaltigen Phänomene epileptischer Erregungssteigerungen lassen sich auf elementarer Ebene einzelner Neurone oder begrenzter Neuronenverbände auf wenige pathophysiologische Entstehungsmechanismen zurückführen. Die sogenannte „paroxysmal depolarisation shift“ (PDS) einzelner Zellen hat dabei eine zentrale Bedeutung. (MATSUMOTO, 1964; PRINCE, 1969; GORJI und SPECKMANN, 2009)

Durch Mikroableitungen an Neuronen konnten die Änderungen des Membranpotentials erfasst werden. So wird eine epileptogene Nervenzelle spontan oder schon durch minimale synaptische Erregungen sofort meist vollständig depolarisiert und bleibt für die Dauer von 50-150 ms unerregbar. Diese abrupte Depolarisation löst initial eine kurze, hochfrequente Serie von Aktionspotentialen aus. Die PDS ist eine allgemeine Reaktionsform nahezu aller Nervenzellen, die unter verschiedensten epileptogenen Einflüssen bei allen Tierspezies nachweisbar ist, auch beim Menschen. Im EEG erkennbar sind diese Zellreaktionen erst, wenn eine große Zahl derartiger paroxysmaler Zellentladungen gleichzeitig eintritt. (ZSCHOCKE, 2002)

Typische epilepsietypische Potentiale sind **Spikes** (Spitzen). Hierbei handelt es

sich um Potentiale mit einem steil ansteigenden und einem flach abfallenden Anteil. Potentiale, die bis zu 70 ms dauern, werden als **Spikes** bezeichnet. Langsamere Potentiale mit einer Dauer von 70-200 ms werden **Sharp Waves** (scharfe Wellen) genannt. (NIEDERMEYER und LOPES DA SILVA, 2005) Sie kommen durch das gleichzeitige Auftreten eines paroxysmal depolarisation shift einer großen Anzahl an Zellen zustande. Hierdurch werden die Membranpotentiale der einzelnen Neurone verändert, die in großem Ausmaß dann als Potentialschwankungen auf der Kopfoberfläche ableitbar sind. Mehrere aneinander gereihte Spikes werden **Polyspikes** genannt. (ZSCHOCKE, 2002; NOAHTAR et al., 2005)

Meist treten Spikes in Kombination mit einer Welle auf. Dieses Potential heißt **Spike-Wave-Komplex** (Spitze-Welle-Komplexe). Hierbei handelt es sich um ein Muster bestehend aus einem Spike und einer darauf folgenden Welle. Dieses Muster kommt durch eine kurze, burstartige Entladung von Neuronen zustande, die eine Spitze hervorruft. Die langsame Welle wird durch eine meist vollständige Blockade einzelner Zellen der Hirnrinde und zugehöriger Neurone im Thalamus generiert. Diese Blockade kommt durch eine laterale Hemmung intrakortikal über inhibitorische Zwischenneurone in Form von inhibitorischen postsynaptischen Potentialen zustande. (ZSCHOCKE, 2002; NOAHTAR et al., 2005)

Diese epilepsietypischen Potentiale können je nachdem welcher Teil der Cortex Anfallsaktivität zeigt, vereinzelt nur in bestimmten Ableitungen auftreten oder generalisiert in allen Ableitungen. Wenn alle Ableitungen betroffen sind, zeigen die Tiere auch klinisch Anfallsaktivität, außer es handelt sich um den Sonderfall eines nicht-convulsiven Status epilepticus. Bei einzelnen epilepsietypischen Potentialen spricht man auch von EEG-Anfällen, da klinisch keine Anfallsaktivität sichtbar ist. Analog der klinischen Definition wird ein EEG-Anfall als Status epilepticus interpretiert, falls die Anfallsaktivität lange genug andauert. (BRENNER, 2004)

2.2.5. **Burst Suppression Pattern (BSP)**

Hierbei handelt es sich um ein Muster im EEG, das einen Zustand relativer Inaktivität des Gehirns widerspiegelt. Das BSP wurde zum ersten Mal beim Tier beobachtet und auch das grundlegende Verständnis wurde an einem Tiermodell

erforscht. (AKRAWI et al., 1996) Das BSP kommt durch eine Hyperpolarisation von ca. 95% der kortikalen Neurone zustande. Diese Übererregtheit führt zu einer verstärkten Hemmung an den kortikalen Synapsen. Deshalb fehlt die Erregungsleitung vom Thalamus zur Großhirnrinde und es kommt zu einem Ruhezustand der Neuronen im Kortex. (STERIADE et al., 1994) Ein BSP kann auf verschiedene Art und Weise hervorgerufen werden. Eine Möglichkeit ist die Überdosierung mit zentral wirksamen Medikamenten, zum Beispiel Barbituraten. Patienten, die aufgrund einer Überdosierung im Koma liegen, zeigen ein BSP. Aber auch in tiefer Narkose kann ohne direkte Überdosierung ein BSP auftreten. Dies wird zum Beispiel auch bei einem Narkosemonitoring mittels des BIS ausgenutzt. Im BIS stellt sich ein Burst suppression pattern mit Werten von 30-0 dar. Eine Narkosetiefe mit einer Suppressionsrate über 40% wird jedoch nicht mehr adäquat im BIS wiedergespiegelt. (BRUHN et al., 2000) Auch bei schweren diffusen Enzephalopathien kann ein BSP auftreten. So kommt es infolge akuter globaler zerebraler Ischämien (Kreislaufinsuffizienz, Herzstillstand) oder aufgrund von Hypoxämien (respiratorische Insuffizienz, Asphyxie nach Aspiration) innerhalb der ersten 24 Stunden zu einem BSP, das eine sehr schlechte Prognose signalisiert. (KUROIWA und CELESIA, 1980) Falls sich im Verlauf einer schweren intrakranielle Erkrankung ein BSP entwickelt, sind meist sekundäre hypoxische oder ischämische Schäden dafür verantwortlich. Bei Neugeborenen stellt das BSP keine pathologische Auffälligkeit dar. Vielmehr können sie jederzeit ein BSP zeigen, am häufigsten tritt es jedoch im Schlaf auf. (NIEDERMEYER und LOPES DA SILVA, 2005) Die International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology definiert ein BSP als ein Muster aus Theta und/oder Deltawellen, das gemischt mit schnelleren Wellen (Bursts), immer wieder von Phasen relativer Ruhe im EEG unterbrochen wird (Suppression). (CHATRIAN et al., 1974) Das pharmakologisch induzierte BSP entspricht dieser Definition jedoch nicht vollständig, da bei diesem die Bursts auch aus Spikes und Polyspikes bestehen können. (NIEDERMEYER et al., 1999) Im Einzelfall ist es oft schwer abzuschätzen, ob das BSP durch die eigentliche Erkrankung des Gehirns oder durch die angewandten Medikamente hervorgerufen wird. (ZSCHOCKE, 2002) Sowohl in der Tiermedizin als auch in der Humanmedizin stellt ein Koma, hervorgerufen durch Medikamente, eine Situation dar, die aufgrund der kumulativen depressiven Effekte auf Atmung und Herz eine vorsichtige und genaue Überwachung benötigt. (WILLMORE, 1998;

PLATT und MCDONNELL, 2000) Niedermeyer et. al. versuchten Kriterien aufzustellen, um das BSP aufgrund von Dauer und Amplitude der Bursts, der unterdrückten Phasen und deren Verhältnis zueinander zu klassifizieren. (NIEDERMEYER et al., 1999) Diese Kriterien sind derzeit nur vorläufig, stellen aber als quantitative Analyse eine Möglichkeit dar, das EEG Muster leichter zu interpretieren als bei normalen EEG Kurven. (LIU et al., 2006; RAMESH und UMAMAHESWARA RAO, 2007)

2.2.6. Artefakte

EEG-Ableitungen sind sehr störanfällig gegenüber Potentialschwankungen, die ihren Ursprung nicht im Gehirn des Tieres haben. Verfälschungen der EEG-Kurven durch extrazerebrale Potentiale werden Artefakte genannt. Da Artefakte bestimmte EEG-Kurven täuschend echt nachahmen können, müssen sie bei der Auswertung von EEGs erkannt werden, um Fehlbeurteilungen zu vermeiden. Dies kann sich zum Teil als sehr schwer herausstellen. Je nach Entstehungsart werden die verschiedenen Artefakte benannt. Die folgende Einteilung ist der Humanmedizin entnommen. (NEUNDÖRFER, 2002)

- Elektrodenartefakte werden durch schlecht sitzende oder defekte Elektroden hervorgerufen.
- Bewegungsartefakte kommen durch Bewegen des Kopfes des Rumpfes oder der Extremitäten zustande. Derartige Ereignisse sollten bereits während der Aufnahme dokumentiert werden.
- Potentiale, die nicht im Gehirn aber anderweitig im Körper generiert werden, heißen biologische Artefakte: EKG-Einstreuungen, Pulsartefakte, falls die Elektrode über einem Gefäß platziert ist, Atmungsartefakte, Artefakte durch Augenbewegungen und Muskelartefakte.

Um bestimmte biologische Artefakte, zum Beispiel durch das EKG oder Augenbewegungen zu erkennen, können EKG und Elektrokulogram ebenfalls mit abgeleitet und aufgezeichnet werden. (HOLLIDAY und WILLIAMS, 1999; BERGAMASCO et al., 2003)

- Netzeinstreuungen: Hierbei überlagern 50 Hz Wechselströme des Stromnetzes den normalen Kurvenablauf, besonders wenn der Patient

schlecht geerdet oder das EEG-Gerät nicht genügend gegen andere elektrische Geräte oder Leitungen abgeschirmt ist.

- Elektrostatische Artefakte entstehen durch statische Ladungen, die am Patienten vorbei bewegt werden. Hierfür kommen zum Beispiel Gummisohlen in Frage.
- Gerätestörungen: Regelmäßige Wartung und Kontrolle vor jeder Registrierung können dies vermeiden. (NEUNDÖRFER, 2002)

2.3. EEG in der Tiermedizin

Eine wesentliche Indikation zur Ableitung eines EEGs ist die Diagnostik neurologischer Erkrankungen. In der Humanmedizin wird das EEG speziell zur Diagnose und Klassifikation von Epilepsien eingesetzt sowie ergänzend bei der Abklärung von intrakraniellen Erkrankungen wie Malformationen, Enzephalitiden und Meningoenzephalitiden, Hirntumoren, vaskulären Erkrankungen, Schädel-Hirntraumata. (ZSCHOCKE, 2002) Ein zusätzliches Anwendungsgebiet ist das Anästhesiemonitoring. Wie beschrieben spielt hier der Bispektrale Index eine große Rolle. (CAMPAGNOL, et al., 2007; GREENE et al., 2003, MARCH und MUIR, 2005) Aber auch bei Komapatienten wird das EEG zur Diagnostik und Prognosestellung verwendet. (GANES und LUNDAR, 1988; CHIAPPA und HILL, 1998)

In der Tiermedizin wird das EEG am häufigsten bei Patienten mit Epilepsie verwendet. Jedoch stellt es noch keine routinemäßige Untersuchungsmethode dar, obwohl es Thema vieler aktueller Studien ist. (MORITA et al., 2002; BERGAMASCO et al., 2003; PELLEGRINO und SICA, 2004; VIITMAA et al., 2006; JESEREVICS et al., 2007a; JOKINEN et al., 2007) Es wird versucht, das EEG wie in der Humanmedizin, als Hilfsmittel zur Diagnostik von Epilepsien zu benutzen. (BERENDT et al., 1999; JESEREVICS et al., 2007a) Auch im Bereich der Anästhesie wird es derzeit noch genauer erforscht. (ITAMOTO et al., 2001; JANG et al., 2004)

Als Hilfsmittel zur Überwachung der Therapie eines SE wurde es erst in einem Fallbericht beschrieben. (SERRANO et al., 2001)

2.4. Kontinuierliche EEG Überwachung von Patienten im SE

In der Humanmedizin ist die kontinuierliche EEG Überwachung von Patienten im Status epilepticus ein fester Bestandteil auf den Intensivstationen. Die Untersuchungsmethode ermöglicht den Einblick in die Gehirnaktivität. Manche Autoren fordern, dass ihm zukünftig eine größere Bedeutung geschenkt werden sollte. (RONNE-ENGSTROM und WINKLER, 2006; YOUNG und SIRS, 2006) In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird empfohlen, bei einem refraktären SE im optimalen Fall die Therapie an das EEG anzupassen und ein BSP ohne epilepsietypische Potentiale über 24 Stunden zu erhalten. (DIENER, 2005). Jedoch belegt eine neue Studie, dass die Prognose nicht vom Erreichen des BSP abhängig ist. (ROSSETTI et al., 2005) In einer Umfrage unter Neurologen aus ganz Europa stellte sich heraus, dass 34% der Neurologen lediglich versuchen die klinischen Krämpfe, 63% auch die nur im EEG sichtbaren Paroxysmen zu unterdrücken, während von diesen 63% wiederum nur 69 % ein BSP erreichen möchten. (HOLTKAMP et al., 2003) Dies belegt wiederum die unterschiedlichen Meinungen über die beste Therapie eines refraktären SE. Ob das BSP angesichts der gefährlichen Nebenwirkungen des induzierten Komas wirklich die optimale Therapie darstellt, wird in der Humanmedizin Thema weiterer Studien sein. (BERGEY, 2000)

Auch die Dauer der Narkose variierte in den verschiedenen Studien. Generell sollte die Narkose so kurz wie möglich, aber so lang wie nötig sein. Während die Dauer der Allgemeinnarkose in beschriebenen Einzelfällen mehrere Tage dauern kann, um eine zugrunde liegende Erkrankung zu behandeln (SAHIN und RIVIELLO, 2001; Kramer et al., 2005), variiert die Dauer des BSP von 3 Stunden bis zu 216 Stunden. (LOWENSTEIN et al., 1988; VAN NESS, 1990; KINOSHITA et al., 1995; BERGEY, 2006)

Mit Übereinstimmung wird eine Mindestlänge des BSPs von ca. 12 – 24 Stunden empfohlen, auch wenn zum Teil kürzere Narkosen, wie zum Beispiel von nur 3 Stunden, effektiv die Anfälle unterdrücken konnten. (KINOSHITA et al., 1995; BASSIN et al., 2002; DIENER, 2005; BERGEY, 2006) Ein Grund hierfür ist, dass durch eine längere Narkose meist ausreichend Zeit zur Verfügung steht, um die Ursache für den Status epilepticus zu finden. (VAN NESS, 1990)

Neben der zeitlichen Dimension eines BSP auf dem konventionellen EEG, wurde erfolgreich versucht, das quantitative EEG als Hilfsmittel zur erfolgreichen

Therapie eines Status epilepticus zu verwenden. Hierbei wurde ein neu errechneter Parameter die Burst-Suppressionrate benutzt. (DEGIORGIO, 1993)

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie veröffentlicht regelmäßig Richtlinien, in denen genaue Therapieempfehlungen gegeben werden.

In der Tiermedizin wurde bislang nur in einem Fallbericht über das kontinuierliche EEG zur Überwachung des SE berichtet. (SERRANO et al., 2001)

III. PUBLIKATION

This is the pre-peer reviewed version of the following article:

Continuous electroencephalographic monitoring of status epilepticus in dogs and cats: 10 patients (2004-2005), which has been published in the final form at J Vet Emerg Crit Care (San Antonio), Volume 20, Issue 4, pages 446–455, August 2010

Karina Raith, DVM; Tanja Steinberg, DVM, Dr med vet, DECVN and Andrea Fischer, DVM, Dr med vet, Dr habil, DACVIM, DECVN

Section of Neurology, Clinic of Small Animal Medicine, Ludwig-Maximilians-University of Munich, Germany

Karina Raith, Gerechtigkeitsgasse 19, 3011 Bern

Karinarraith@itn.unibe.ch

Running title: EEG-monitoring status epilepticus

Results presented at the 19th Annual Symposium of the ESVN&ECVN, Barcelona, Spain, September 29-30, 2006

The authors report no conflicts of interest.

Abstract

Objective: To describe the use of continuous electroencephalographic (EEG) monitoring for management of status epilepticus (SE) in dogs and cats.

Design: Retrospective study.

Animals: Ten patients (7 dogs, 3 cats) with SE of differing etiology (idiopathic epilepsy, n = 3; toxicity, n = 4; meningoencephalitis, n = 2; undefined, n = 1).

Interventions: The EEG was recorded continuously from 5 stainless steel needle-electrodes inserted subcutaneously. Animals were treated with diazepam and phenobarbital followed by either propofol (n = 3) or pentobarbital (n = 7) at a continuous rate of infusion.

Measurements and Main Results: Clinical seizures stopped after induction of anesthesia in each animal. The EEG, however, still showed distinct epileptiform patterns (spikes, polyspikes) in all animals. Paroxysms were suppressed by increasing the infusion rate of either pentobarbital or propofol. A burst-suppression pattern was achieved in 5 animals. Electroencephalographic epileptiform activity reappeared in 4 animals when attempting to taper the dose after >6 hours of anesthesia. This was interpreted as ongoing EEG seizure activity and an increased risk for clinical seizures, and the anesthetic dosage was adjusted accordingly.

Conclusion: Continuous EEG monitoring appears to be a useful tool for therapeutic monitoring of SE in dogs and cats. It allows the detection of EEG seizures without the appearance of clinical seizures. Further investigations with blinded investigators and homogeneous animal groups to define therapeutic endpoints are warranted.

Key words: status epilepticus, EEG monitoring, burst-suppression pattern, spikes, polyspikes, propofol, pentobarbital.

Introduction

Status epilepticus (SE) is a life-threatening neurologic emergency.¹ The immediate goal of emergency management is to suppress seizure activity using intravenous (IV) anticonvulsants.² Seizure suppression is monitored clinically in veterinary medicine, but clinical observation is not sensitive enough to detect ongoing EEG seizures (nonconvulsive SE).³ Nonconvulsive SE gives rise to a continued risk of excitotoxic neuronal damage and impaired seizure control.^{4,5} Persistent firing of neurons can harm the brain by several mechanisms; for example, glutamate-mediated excitotoxicity, the kindling and mirroring phenomena, structural and cellular reorganization of the hippocampus, selective neurodegeneration and altered expression and distribution of neurotransmitter receptors and ion channels.⁶ With increasing length of SE, clinical seizure activity may become less apparent while nonconvulsive SE persists and becomes increasingly difficult to treat.^{3,7} Conversely, treatment with excessive dosage or duration of medication puts the patient at risk of the cumulative respiratory and myocardial depressive effects of a barbiturate coma.^{4,5}

Continuous EEG monitoring (cEEG) is routinely performed in human intensive care units for patients with CNS disease. It is especially useful in critical patients where clinical signs are misleading, such as nonconvulsive SE, and to distinguish psychogenic seizure, movement disorders, and metabolic disorders from epileptic seizures.^{8,9} It has been suggested that cEEG should be part of the management of refractory SE in humans.¹⁰⁻¹³ Electroencephalographic monitoring in SE is generally used to recognize persistence of paroxysmal epileptiform discharges (PEDs) and nonconvulsive SE.^{2,13,14} PEDs are abnormal transient patterns distinguished from the background activity typical for epileptic brain activity. Continuous EEG monitoring in human patients with refractory SE is considered a diagnostic tool to evaluate the efficacy of the pharmacologic treatment of seizures, depth of anesthesia, and the point at which medication should be tapered. There is disagreement as to whether clinical seizure termination, electrophysiologic seizure termination, or a burst-suppression pattern (BSP) should be used as treatment goals.^{15,16} Moreover, there are differing opinions regarding the time to begin tapering antiepileptic medication in humans, varying from 12-48 hours after the treatment goal has been reached.^{2,17-19} These issues

have not been investigated in veterinary medicine.

Electroencephalographic BSP was first observed in animals, and much of the basic understanding comes from an animal model.²⁰ In SE, the presence of BSP is considered to be a state of neuroprotection of the brain, and therefore it is the titration endpoint of anesthesia in humans with SE.^{10,21} The International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology defines burst-suppression as a pattern characterized by bursts of theta or delta waves or both (0.5–3.5 Hz and 3.5-7.5 Hz), intermixed with faster waves of mixed alpha (7.5-12.5 Hz) and beta waves (12.5-30 Hz) and intervening periods of relative quiescence.²²⁻²⁴ Suppression is due to the hyperpolarization of approximately 95% of cortical neurons.^{22,25} Increased inhibition at cortical synapses after bursts and decreased thalamic input is followed by the silence of these cortical neurons.²⁶

The etiology of BSP varies despite its uniform appearance: it occurs in patients who are comatose due to overdosage of drugs that depress CNS activity, in anesthetized patients, in patients with any severe diffuse encephalopathy, in the wake of cardiorespiratory arrest with hypothermia, and in neonates in any stage of sleep.²⁷ Anesthesia with halogenated inhalational anesthetics or sedative/hypnotic agents (barbiturates, propofol, benzodiazepines) commonly causes a dose-related reduction in EEG amplitude and frequency after an initial period of hyperexcitability, and results in a BSP in deep states of anesthesia. Consequently, BSP is used in humans as an indicator of anesthetic depth and to tailor drug levels to reach a defined neural effect.²⁸⁻³¹

More recently, the therapeutic use of BSP for management of SE in humans was reported due to its neuroprotective properties.^{2,32,33-36} In clinical practice, the utilization of BSP as an endpoint requires careful monitoring of the patient because of the risks associated with a barbiturate coma.^{4,5} It is not yet clear whether a BSP is associated with a more favourable outcome than electroencephalographic seizure termination.¹⁶ Electroencephalographic patterns indicating seizure activity are spikes, sharp waves and polyspikes. A spike is defined as a potential with a sharp outline and duration of 70 ms or less. Potentials with durations between 70 and 200 ms are classified as sharp waves. Polyspikes are several spikes within a short time span (at

about 20 Hz). The slow wave that is commonly recorded from the scalp after epileptiform spikes, sharp waves or polyspikes is attributed to an after-hyperpolarization that resembles compensatory brain activity. All these patterns should be interpreted with caution as they can also occur in some non-epileptic patients and in the interictal period of epileptic patients.²² Consequently, in continuous in-hospital EEG monitoring an ictal EEG recording is required for the confirmation of epileptic seizures in humans.

To date, EEG recordings have been used in veterinary medicine as an adjunctive diagnostic tool to support a clinical diagnosis of epilepsy and to identify focal seizure activity, offering only supportive data to the diagnosis of epilepsy.³⁷⁻⁴⁰ A relationship has been demonstrated between the number of abnormal EEG patterns and the proximity of a seizure to the EEG examination,⁴¹ suggesting that this method can be used to identify an epileptic focus and to detect focal onset of generalized seizures.^{39,41,42} Quantitative analysis of the EEG has also been used in veterinary anesthesiology for purposes such as assessing sedation levels.^{43,44} To the authors' knowledge, cEEG for management of veterinary SE has only been reported in a single case report.⁴⁵

The objective of this retrospective study was to describe the use of cEEG monitoring for management of SE in 7 dogs and 3 cats.

Materials and Methods

Patients

All patients in SE presented to the Clinic of Small Animal Medicine, Ludwig-Maximilians-University of Munich, Germany during one year (may 2004 - may 2005) were included in the study.

The hospital's standard therapy protocol for SE was used. Owner consent was obtained prior to induction of anesthesia and EEG.

Animals were initially treated with diazepam 0.5-1.0 mg/kg IV and phenobarbital, as follows: in dogs, a loading dose of 20 mg/kg phenobarbital was

administered IV to achieve phenobarbital serum concentration within the projected therapeutic range (15-45 µg/ml, volume of distribution in dogs 0.75 L/kg). This was given in fractionated doses (5 mg/kg every 15-20 min). Lower dosages of phenobarbital were given to cats to avoid adverse effects from heavy sedation (12-15 mg/kg, divided as 3-4 mg/kg every 15-20 min) and to animals that had already received phenobarbital (Patients 3 and 7, that were given 10 mg/kg and 15 mg/kg, respectively). During anesthesia, phenobarbital was continued at maintenance dosages (dogs 2.5 mg/kg, IV, q 12 h; cats 1.5 mg/kg, IV, q 12 h), beginning 12 hours after administration of the loading dose. If these medications were unsuccessful at stopping seizure activity, then propofol or pentobarbital is used to induce anesthesia.

Continuous EEG monitoring

The EEG was recorded with an electrodiagnostic recording system^d from eight channels, using bipolar recordings from 5 subcutaneous needle-electrodes^e (LF-RF, LO-RO, LF-LO, RF-RO, RF-V, LF-V, RO-V, LO-V), with the ground electrode placed subcutaneously in the neck.⁴⁶ Impedance was recorded whenever EEG recordings began and did not exceed 5 kOhm. The EEG was set with low-pass filter at 70 Hz and high-pass filter at 0.50 Hz, and was displayed on the screen with the amplifier sensitivity set at 70 µV/cm and the speed set at 30 mm/s. To avoid electrical noise, a 50 Hz notch filter was employed. In some animals, data were subsequently digitally filtered with a 35 Hz low-pass filter to attempt suppression of artifacts caused by trembling or muscle twitching. The EEG was monitored continuously. It was disconnected for 4-6 hours at night and for diagnostic and nursing procedures, provided that PEDs had not been observed for at least 2 hours. All recordings were stored in a digitized format for later review. The same person evaluated a given EEG for PEDs and BSP during and after recordings.

The animals and EEG display monitors were positioned to allow simultaneous monitoring of both by one of the investigators. Each movement or event (eg, eye movements, change in needles, movement, coughing, cable movements, blood sampling) was noted and stored on the computer as an annotation on the recordings for

later analysis. An electrocardiogram was recorded on 1 channel for identification of electrocardiographic artifacts.

Electroencephalographic monitoring was begun either during clinical seizures (Patients 5, 6 and 8) or under general anesthesia when clinical seizures had stopped. Transient events were considered to represent PEDs when sharp-waves, spikes, and polyspikes were superimposed on regular background rhythm without any artifact identified. Therapeutic management was guided by detection of these patterns in real-time. The examiner increased the dosage of anesthetics when the same PED pattern was repeated over a 10-minute period after exclusion of possible artifacts.

Results

Signalment, history and physical examination

Seven dogs aged between 1 and 13 years (median 6 years) and 3 cats aged between 1 and 3 years (median 1 year) were admitted with SE in 2004 and 2005 (Tables 1 and 2). Seven dog breeds and 2 cat breeds were represented (Table 1).

Prior to referral, all animals had shown continuous seizure activity, or cluster seizures without normal mentation between seizures, for more than 1.5 hours (range 1.5-12 h), despite anticonvulsant therapy by the referring veterinarian in 6 cases. All dogs and 1 cat had generalized SE. Dog 7 had shown focal seizures prior to generalized SE. Two cats had focal SE for 2-12 hours (mean 5.7 h).

Initial physical examination showed hyperthermia (39.5-40.2°C) in 6 patients (Patients 2-4, 7, 8, 10). Dehydration (7-9%) and tachycardia were consistent findings. All dogs were presented unconscious while the cats were in a stuporous state.

Diagnosis

The underlying causes of SE were considered most likely to be idiopathic epilepsy (IE) in 3 animals, intoxication in 4 and meningoencephalitis in 2 (Table 1). The underlying cause remained undetermined in 1 cat.

Diagnosis of IE was presumptive and based on breed (Poodle, Golden Retriever, Bavarian Mountain Hound); history of previous seizures (Patient 1, once a month for at least 1 year; Patient 3, occurring for 5 years with increasing frequency); age at onset of seizure disorder; and normal interictal neurologic and laboratory examination (complete blood count, chemical profile, urine analysis, fasting and post-prandial bile acids). Neurologic examination of Patients 1 and 3 had been performed by the referring veterinarian prior to the presentation of SE. Due to the high index of suspicion for IE, no further diagnostic procedures were recommended in these animals. In Patient 2, SE was observed during the first seizure episode, and magnetic resonance imaging showed bilaterally symmetric areas of diffuse increased T2 weighted signal intensities in frontal cortical regions; these were considered to represent postictal edema. Cerebrospinal analysis, toxicologic screen by gas chromatography/mass spectrometry and special analysis for strychnine in serum were unremarkable in this dog.

Intoxication was diagnosed by toxicologic analysis of gastric contents, serum and urine in 2 dogs (crimidine^a in Patient 4, paroxon^b in Patient 7) and by a history of permethrin^c application in 2 cats (Patients 5 and 6). Acute focal canine distemper polioencephalitis was identified by postmortem examination and immunohistochemistry in Patient 8. Eosinophilic meningoencephalitis of unknown etiology was indicated by cerebrospinal analysis in Patient 9.

The cause of SE remained unresolved in Patient 10. Hematology, chemical profile, and urine analysis were unremarkable. Cerebral metastasis was suspected after identification of a pancreatic mass by abdominal ultrasound examination.

Treatment

Six animals had been treated by the private veterinarian prior to referral. Anticonvulsants used were diazepam^f, diazepam and phenobarbital^g, or diazepam and pentobarbital^h (Table 1). Patient 3 had been on maintenance therapy with phenobarbital (2.5 mg/kg, PO, q 12 h) for 5 years. The most recent serum concentration of phenobarbital in this animal was 15 µg/mL.

In all animals, clinical seizures continued despite anticonvulsant therapy, and anesthesia was initiated with either pentobarbital or propofolⁱ (Table 1). The decision to use pentobarbital or propofol was based partly on financial considerations. Large dogs received pentobarbital, which is less expensive than propofol. For pentobarbital anesthesia, a bolus of 4 mg/kg was administered slowly IV until seizures ceased. This was repeated up to 3 times until clinical seizures stopped completely. The animals were then intubated and anesthesia was maintained with a continuous rate infusion (CRI) of pentobarbital at 1.6-4.8 mg/kg/h. For propofol, IV boluses of 1-4 mg/kg were repeatedly administered until clinical seizures stopped. Thereafter, patients were intubated and propofol was continued at 8-12 mg/kg/h CRI. For both protocols, the CRI rate was initially set at the lower end of the range.

If PEDs were apparent for at least 10 minutes, the infusion rate was increased by 10 to 25%. The maximum infusion rates for pentobarbital (4.8 mg/kg/hour) or propofol (12 mg/kg/hour) were not exceeded in any case. In 1 dog (Patient 7), clinical seizures reappeared despite pentobarbital CRI at high rates. Propofol boluses were administered IV in this dog until clinical and EEG seizures ceased.

The plane of anesthesia was considered ideal when the animal was unconscious without any visible motor activity, the pupils were responsive, palpebral and ear twitch reflexes were still present and the animal was breathing voluntarily. No specific monitoring of anesthetic depth based on EEG characteristics was applied. Mucous membrane color, heart rate, respiratory rate, body temperature, arterial blood oxygen saturation (by pulse oxymetry), oscillometric blood pressure, hydration status and urinary output were monitored repeatedly during anesthesia. Venous blood gases (pH, pCO₂, HCO₃, pO₂) were measured every 4 hours during anesthesia to rule out respiratory acidosis.

Blood gases, heart rate, and respiratory rate were always within physiologic limits, and assisted ventilation was not required in any animal. Animals were warmed with heating pads or cooled with cold pads as needed. When arterial oxygen saturation fell below 95%, animals received oxygen through the endotracheal tube. Where hypotension occurred (mean arterial pressure <80 mmHg), a bolus of colloidal solution (hetastarch^j 2 mL/kg, IV) was administered. Hetastarch was administered

twice in Patients 3 and 8, and 3 times in Patient 10. In Patients 8 and 10, stabilization was not achieved, and dopamine (10 µg/kg/h, IV) was administered. Gastric lavage was performed in 1 dog with suspected poisoning (Patient 4). Decontamination was done in patients 5 and 6. Other supportive care included IV fluids, frequent turning, eye ointment, and hourly inspection of endotracheal tube placement and patency.

All animals were anesthetized for at least 6 hours. After 6 hours of anesthesia, anesthetics were tapered if the EEG had shown no signs of seizure activity for at least 2 hours. The duration of anesthesia is summarized in Table 1. Tapering was always begun early in the morning to facilitate monitoring. The pentobarbital or propofol CRI was halved every 2-4 hours, with a total of 3 to 4 reduction steps until discontinuation. If PEDs appeared during the tapering phase, the dosage was increased to the dosage at the start of the weaning phase. The next attempt to taper the anesthetic was approximately 6 hours later in most animals, depending on seizure control. Paroxysmal epileptiform discharges reappeared in 5 animals (Patients 2, 6, 7, 9 and 10) when attempting to taper the anesthetic dose after at least 6 hours of general anesthesia (7, 9, 11, 12 and 19 hours, respectively). In these animals, 1-3 trials were necessary to allow anesthesia to be discontinued without reappearance of EEG or clinical seizures (Table 1).

If doubt was raised about an EEG event, the anesthetic dosage was not changed and real-time EEG was observed closely for the repetition of such an event. Efforts were made to find any association with artifact-producing circumstances. If no association was found, the anesthetic dosage was adjusted.

In all patients, clinical seizures stopped after induction of general anesthesia. When the EEG still showed distinct PEDs such as spikes, sharp-waves and polyspikes, however, this was interpreted as insufficient suppression of EEG seizures (Figures 1 and 2). Transient events appeared to be generalized in 7 patients and focal in the others (Table 1). In some animals, the generalized events had a focal accentuation. Polyspikes always replaced the background rhythm, while single spikes or sharp-waves were embedded in the background rhythm. The frequency of epileptiform patterns varied between the patients. The most commonly occurring PEDs were spikes and polyspikes (Table 1). Two animals displayed sharp-waves. Patient 7 showed the highest

frequency of PEDs, most commonly occurring as polyspikes. Paroxysms disappeared with increased anesthetic infusion rates, although this often required several dosage increases.

Burst-suppression Pattern

A BSP was achieved in 5 animals (Table 1; Figure 3). Suppression varied from 2 to 7 seconds, with a maximum overall end-to-end BSP duration of a maximum of 12 hours and a minimum of 5 minutes. Bursts consisted of alpha, delta, or theta waves. The duration of a single burst varied between 1 and 4 seconds (Table 2).

Outcome

Six animals survived to discharge, 3 were euthanized and 1 experienced cardiopulmonary arrest. The total anesthetic time ranged from 6-72 hours (median 19 hours) in survivors, and from 7-28 hours (median 17.25 hours) in non-survivors (Table 1). Two survivors had more than 1 failed trial before the anesthetic could be discontinued (Patients 2 and 6), while 3 euthanized animals (Patients 7, 9 and 10) each had a single failed trial. Finally, BSP was achieved in 3 survivors and 2 of the animals that were euthanized (Table 1).

Discussion

To the authors' knowledge, this is the first report of the use of cEEG in the clinical management of SE in a group of veterinary patients. In this retrospective study, cEEG served as a monitoring guide to recognize and suppress EEG seizures. Length and depth of anesthesia were guided by appearance of PEDs, which were evident in each anesthetized animal and disappeared with increasing anesthetic depth. Suppression of EEG seizures minimizes the risk of clinical seizures in humans, but strict guidelines for management of these EEG patterns do yet not exist.^{10,46} Future studies are required

to address the question of whether persistent PEDs during treatment of SE will predict the appearance of clinical seizures.

In this retrospective report, anesthesia was titrated to suppress epileptiform discharges, which were clearly not sufficiently suppressed in some animals. This approach resulted in a BSP in 5 of the 10 animals, although this was not a specific treatment goal. BSP was achieved with both propofol and pentobarbital. BSP is considered the endpoint for titration of anesthesia in SE in humans due to its presumed neuroprotective properties.^{10,47-49} Consequently, a BSP was assumed to indicate that a sufficient anesthetic depth to interrupt EEG seizures had been achieved.

Open questions remain as to the adequate length and depth of anesthesia for successful treatment of SE in human medicine. The duration of anesthesia for management of SE should be as short as possible and still be sufficient for seizure control.¹⁸ The duration of BSP in this retrospective study was 0.5 to 12 hours. Overall, the reported duration of anesthesia with BSP was between 3 and 216 hours in humans.⁵⁰ Some current guidelines in humans suggest BSP for a minimum of 24 hours.¹⁹ A BSP as short as 3 hours was effective in one study, but authors stated that 12 hours under anesthesia appeared reasonable and would allow sufficient time for evaluation of SE etiology and the institution of the appropriate therapy.^{17,18} Others have questioned the necessity of BSP.¹⁶

Given that EEG seizures continued in all animals after clinical seizures had stopped, we propose that without the use of EEG monitoring SE may have been insufficiently treated. These data suggest that management of SE in veterinary patients could be optimized by the use of cEEG monitoring. Further investigations are warranted to establish whether BSP can be safely applied as a routine endpoint for the management of SE in veterinary patients (eg need to assess the risk of respiratory depression, hypotension, and breakthrough seizures in anesthetized animals).

Hypercapnia and hypoxia during anesthesia can potentially influence EEG patterns. Hypercapnia induces an interruption of afferent sensory transmission to the cortex as well as a slowing of the EEG. This effect is used as pre-slaughter anesthesia in swine, using 80% CO₂. In immature rodent brains hypoxia revealed a high incidence of

epileptiform EEG activity.⁵¹ In contrast, older animals exhibit only rare isolated spikes before reaching an isoelectric EEG.⁵² Mucous membrane color, arterial oxygen saturation, respiratory rate, and venous blood gases were closely monitored and did not yield any evidence of hypoxia or hypercapnia, but monitoring of PaCO₂ or end-tidal CO₂ may be the preferred method. Hypoxic conditions occurring prior to presentation at the hospital were possible.

In the described cases, hypotension during anesthesia was treated with colloids and dopamine in 2 animals, and colloids alone in 1. Any influence of dopamine on the EEG patterns can be excluded, as dopamine is widely distributed throughout the body and does not cross the blood-brain barrier in appreciable amounts.⁵³ In humans, the incidence of hypotension did not correlate with the dose or depth of EEG suppression in 1 study,³² but titration of pentobarbital anesthesia to BSP was associated with an increased incidence of hypotension in another study.¹⁰ Hypotension is negatively correlated with alpha power in the EEG but bursts do not occur.⁵⁴

Exclusion of artifacts and other specific transient patterns is a major challenge in EEG interpretation because these can resemble genuine transient events. Electroencephalogram specialists in human medicine are required to undergo specialist training.⁵⁵ For the cases presented, the use of EEG recording as a clinical tool was preceded by a 6-month training period with a focus on recognizing artifacts. Simultaneous monitoring of animal movement and the EEG recording screen is essential for accurate interpretation; this could be further improved by simultaneous video and EEG monitoring. Recommendations for long-term monitoring of epilepsy are, among others, to record electrode impedance continuously, so as to avoid accentuation of transient events by high impedances.⁵⁶ This facility is only provided by the most recent software updates.

Routine management of SE in veterinary medicine consists of IV or rectal diazepam, diazepam CRI, and loading doses of phenobarbital to achieve serum drug concentrations within the recommended therapeutic range. Loading doses of phenobarbital of up to 24 mg/kg/d are described in dogs; cats generally receive lower dosages to avoid complications from heavy sedation.⁵⁸ This loading dose can cause a state of near-unconsciousness. Alternatively, 2-4 mg/kg phenobarbital can be given IV

and repeated every 20-30 minutes until the desired effect is achieved.⁵⁸ The protocol used in this retrospective study has routinely been applied to SE management by the authors over several years, and is in accordance with current recommendations.

Management with propofol and pentobarbital suppressed clinical seizures in all patients with refractory SE in this report. Anesthetic and antiepileptic effects of pentobarbital and propofol are attributed to prolonged inhibition at the GABA_A receptor ion channel.⁵⁹ Pentobarbital anesthesia is routinely administered if initial management with antiepileptic drugs fails to suppress clinical seizure activity. Alternative management regimens for initial management of SE in dogs are midazolam CRI, clonazepam, rectal loading with potassium bromide or, most recently, ketamine and phenytoin CRI for sustained SE.^{45,60}

New antiepileptic drugs are currently used for add-on maintenance therapy in dogs with refractory epileptic seizures.⁶¹⁻⁶³ There is, however, a lack of data regarding their use in SE. The use of propofol has been a matter of controversy in human and veterinary medicine because of documented anti- and pro-convulsive effects due to changes in cerebral concentration.⁶⁴⁻⁶⁷ Nevertheless, propofol is used successfully for management of SE in animals and humans with refractory SE.^{1,4,50,68,69} Both pentobarbital and propofol are well-established for induction of coma and BSP in refractory SE in humans and animals.^{10,18,19,65,70}

This retrospective study provides only supportive evidence for the use of cEEG in animals with SE; it is quite possible that the animals could have recovered from SE without the use of cEEG. A limitation of the current retrospective study was the non-homogeneous animal group. Some technical measures, such as an electrooculogram to detect eye movement artifacts and continuous impedance measurements, could be used to improve EEG monitoring.

In all animals in this retrospective study, the long-term prognosis ultimately depended upon recognition and treatment of the underlying cause of SE rather than the use of cEEG. Continuous EEG monitoring and recognition of paroxysmal EEG activity, most likely representing EEG seizures, should thus not prevent the clinician from providing adequate treatment for the specific underlying cause of SE. This is especially

important in the case of reactive seizures, which are caused by metabolic imbalances or intoxications and require specific treatment, (eg, correction of hypoglycemia or decontamination and specific antidote therapy).⁷¹

Conclusion

Continuous EEG monitoring of animals with SE is useful to avoid ongoing EEG seizures while patients are anesthetized. It is possible that without the use of EEG monitoring SE may have been insufficiently treated. Continuous EEG monitoring may serve as a guide to increase anesthetic depth until a BSP is achieved. Special training in EEG interpretation is warranted to avoid misinterpretation of different EEG patterns. The results of this retrospective study encourage the use of continuous EEG monitoring of patients with SE admitted to the intensive care unit. Further investigations on larger patient groups, with inclusion of controls, blinded evaluations, and assessment of intra- and interobserver variability appear warranted.

Footnotes

- ^a Crimidine, 2-Chlor-4-dimethylamino-6-methylpyrimidin, rodenticide
- ^b Paroxon, 1-(4-hydroxyphenyl)propan-1-one, organophosphate
- ^c Permethrin, Exspot, Essex Tierarznei, Essex Pharma GmbH München, Germany
- ^d NicoletOne Modular Neurodiagnostic System, Viasys Healthcare GmbH, Höchberg, Germany
- ^e Stainless steel disposable subdermal needle electrodes. Length 12 mm long, diameter 0,4 mm , distributed by Nicolet Biomedical, Verona, Italy, Manufacturer: Maxxim Medical Europe, Hertogenbosch, Netherlands
- ^f Diazepam, Diazepam-ratiopharm 10 Injektionslösung, Merckle GmbH, Blaubeuren, Germany
- ^g Phenobarbital, Luminal, Desitin Arzneimittel GmbH, Hamburg, Germany

- ^h Pentobarbital, Narcoren, Merial GmbH, Hallbergmoos, Germany
- ⁱ Propofol, Narcofol, CP Pharma, Burgdorf, Germany
- ^j HES, Venofundin, Braun, Tuttlingen, Germany

References

1. Cascino G. Generalized convulsive status epilepticus. *Mayo Clin Proc* 1996; 71(8):787-792.
2. Kalviainen R, Eriksson K, Parviainen I. Refractory generalised convulsive status epilepticus: a guide to treatment. *CNS Drugs* 2005; 19(9):759-768.
3. DeLorenzo R, Waterhouse E, Towne A, et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1998; 39:833-840.
4. Platt S, McDonnell J. Status epilepticus managing refractory cases and treating out-of-hospital patients. *Compend Contin Educ Vet* 2000; 22:722-731.
5. Willmore L. Epilepsy emergencies: the first seizure and status epilepticus. *Neurology* 1998; 51(5 Suppl 4):34-38.
6. Majores M, Schoch S, Lie A, et al. Molecular neuropathology of temporal lobe epilepsy: complementary approaches in animal models and human disease tissue. *Epilepsia* 2007; 48 (Suppl 2):4-12.
7. Brenner R. EEG in convulsive and nonconvulsive status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 2004: 319-331.
8. Kurtz D, Cornette M, Tempe JD, et al. Prognostic value of the EEG following reversible cardiac arrest. From 90 cases. *Electroencephalogr Clinical Neurophysiol* 1970; 29(5):530.
9. Oddo M, Carrera E, Claassen J, et al. Continuous electroencephalography in the

medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2009; 37(6):2051.

10. Claassen J, Mayer S. Continuous electroencephalographic monitoring in neurocritical care. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002; 2(6):534-540.

11. Jordan K. Continuous EEG monitoring in the neuroscience intensive care unit and emergency department. *J Clin Neurophysiol* 1999; 16(1):14-39.

12. 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(1):47-53.

13. Ross C, Blake A, Whitehouse WP. Status epilepticus on the paediatric intensive care unit-the role of EEG monitoring. *Seizure* 1999; 8(6):335-338.

14. Murthy J, Naryanan T. Continuous EEG monitoring in the evaluation of non-convulsive seizures and status epilepticus. *Neurol India* 2004; 52(4):430-435.

15. Holtkamp M, Masuhr F, Harms L, et al. The management of refractory generalised convulsive and complex partial status epilepticus in three European countries: a survey among epileptologists and critical care neurologists. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(8):1095-1099.

16. Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus effect of treatment aggressiveness on prognosis. *Arch Neurol* 2005; 62(11):1698-1702.

17. Kinoshita H, Nakagawa E, Iwasaki Y, et al. Pentobarbital therapy for status epilepticus in children: timing of tapering. *Pediatr Neurol* 1995; 13(2):164-168.

18. Van Ness P. Pentobarbital and EEG burst suppression in treatment of status epilepticus refractory to benzodiazepines and phenytoin. *Epilepsia* 1990; 31(1):61-67.

19. Meierkord H, Boon P, Engelsen B, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus. *Eur J Neurol* 2006; 13(5):445-450.

20. Akrawi W, Drummond J, Kalkman C, et al. A comparison of the electrophysiologic characteristics of EEG burst-suppression as produced by isoflurane, thiopental, etomidate, and propofol. *J Neurosurg Anesthesiol* 1996; 8(1):40-46.

21. Yasamaki T, Nakakimura K, Matsumoto M, et al. Effects of graded suppression of EEG with Propofol on the neurological outcome following incomplete cerebral ischemia in rats. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16(5):320-329
22. Aminoff MJ. *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1999;p. 49.
23. Chatrian G, Bergamini L, Dondey M, et al. A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1974; 37:538-548.
24. Niedermeyer E, Sherman D, Geocadin, RJ, et al. The burst-suppression electroencephalogram. *Clin Electroencephalogr* 1999; 30(3):99-105.
25. Zschocke S. *Klinische Elektroenzephalographie*, 1st ed. New York: Springer; 2002.
26. Steriade, Amzica F, Contreras D. Cortical and thalamic cellular correlates of electroencephalographic burst-suppression. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 90(1):1-16.
27. Niedermeyer E, Lopes Da Silva F. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
28. Isley MR, Edmonds HL, Jr., Stecker M. Guidelines for intraoperative neuromonitoring using raw (analog or digital waveforms) and quantitative electroencephalography: a position statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring. *J Clin Monit Comput* 2009 (Epub).
29. Kroeger D, Amzica F. Hypersensitivity of the anesthesia-induced comatose brain. *J Neurosci* 2007; 27(39):10597-10607.
30. Murrell JC, Waters D, Johnson CB. Comparative effects of halothane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on the electroencephalogram of the rat. *Lab Anim* 2008; 42(2):161-170.
31. Sloan TB. Anesthetic effects on electrophysiologic recordings. *Clin*

Neurophysiol 1998; 15(3):217.

32. Krishnamurthy KB, Drislane FW. Depth of EEG suppression and outcome in barbiturate anesthetic treatment for refractory status epilepticus. *Epilepsia* 1999; 40(6):759-762.

33. Jaggi P, Schwabe M, Gill K, et al. Use of an anesthesia cerebral monitor bispectral index to assess burst-suppression in pentobarbital coma. *Pediatr Neurol* 2003; 28(3):219-222.

34. Leistriz L, Jäger H, Schelenz C, et al. New approaches for the detection and analysis of electroencephalographic Burst-Suppression Patterns in patients under sedation. *J Clin Monit Comput* 1999; 15(6):357-367.

35. Muthuswamy J, Sherman DL, Thakor NV. Higher-order spectral analysis of burst patterns in EEG. *IEEE Trans Biomed Eng* 1999; 46(1):92-99.

36. Särkelä M, Mustola S, Seppänen T, et al. Automatic analysis and monitoring of burst suppression in anesthesia. *J Clin Monit Comput* 2002; 17(2):125-134.

37. Hasegawa D, Fujita M, Nakamura S, et al. Electrocorticographic and histological findings in a Shetland sheepdog with intractable epilepsy. *J Vet Med Sci* 2002; 64(3):277-279.

38. Jaggy A, Bernardini M. Idiopathic epilepsy in 125 dogs: a long-term study. Clinical and electroencephalographic findings. *J Small Anim Pract* 1998; 39(1):23-29.

39. Jeserevics J, Cizinauskas S, Sainio K, et al. Electroencephalography findings in healthy and finnish spitz dogs with epilepsy: Visual and background quantitative analysis. *J Vet Intern Med* 2007; 21(6):1299-1306.

40. Morita T, Shimada A, Takeuchi T, et al. Cliniconeuropathologic findings of familial frontal lobe epilepsy in Shetland sheepdogs. *Can J Vet Res* 2002; 66(1):35-41.

41. Berendt M, Hogenhaven H, Flagstad A, et al. Electroencephalography in dogs with epilepsy: similarities between human and canine findings. *Acta Neurol Scand* 1999; 99(5):276-283.

42. Jokinen TS, Metsähonkala L, Bergamasco L, et al. Benign familial juvenile

epilepsy in lagotto romagnolo dogs. *J Vet Intern Med* 2007; 21(3):464-471.

43. Itamoto K, Taura Y, Wada N, et al. Quantitative electroencephalography of medetomidine, medetomidine-midazolam and medetomidine-midazolam-butorphanol in dogs. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2002; 49:169-172.

44. Itamoto K, Taura Y, Wada N, et al. Effect of medetomidine on electroencephalography and use of a quantitative electroencephalography for evaluating sedation levels in dogs. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2001; 48(9):525-535.

45. Serrano S, Hughes D, Chandler K. Use of ketamine for the management of refractory status epilepticus in a dog. *J Vet Intern Med* 2001; 2006(20):194-197.

46. Redding R. A simple technique for obtaining an electroencephalogram of the dog. *Am J Vet Res* 1964; 25:854-857.

47. Greene SA, Benson GJ, Tranquilli WJ, et al. Relationship of canine bispectral index to multiples of sevoflurane minimal alveolar concentration, using patch or subdermal electrodes. *Comp Med* 2002; 52(5):424-428.

48. Kortelainen J, Koskinen M, Mustola S, et al. EEG frequency progression during induction of anesthesia: from start of infusion to onset of burst suppression pattern. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007; 2007:1570-1573.

49. Scheller MS, Nakakimura K, Fleischer JE, et al. Cerebral effects of sevoflurane in the dog: comparison with isoflurane and enflurane. *Br J Anaesth* 1990; 65(3):388-392.

50. Lowenstein D, Aminoff M, Simon R. Barbiturate anesthesia in the treatment of status epilepticus: clinical experience with 14 patients. *Neurology* 1988; 38(3):395-400.

51. Forslid A, Ingvar M, Rosen I, et al. Carbon dioxide narcosis: influence of short-term high concentration carbon dioxide inhalation on EEG and cortical evoked responses in the rat. *Acta Physiol Scand* 1986; 127(3):281-287.

52. Jensen FE, Applegate CD, Holtzman D, et al. Epileptogenic effect of hypoxia in the immature rodent brain. *Ann Neurol* 1991; 29(6):629-637.

53. Chemuturi NV, Donovan MD. Role of organic cation transporters in dopamine uptake across olfactory and nasal respiratory tissues. *Mol Pharm* 2007; 4(6):936-942.
54. Duschek S, Meinhardt J, Schandry R. Reduced cortical activity due to chronic low blood pressure: an EEG study. *Biol Psychol* 2006; 72(3):241-250.
55. Richtlinien für die Ausbildung in der klinischen Elektroenzephalographie (EEG) im Rahmen der Weiterbildung in der klinischen Neurophysiologie
In: Deutsche Sektion der International Federation of Clinical Neurophysiology (www.dgkn.de) Darmstadt 1999.
56. Engel J, Burchfiel J, Ebersole Jea. Long-term monitoring for epilepsy; Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 87:437-458.
57. Jeserevics J, Viitmaa R, Cizinauskas S, et al. Electroencephalography Findings in Healthy and Finnish Spitz Dogs with Epilepsy: Visual and Background Quantitative Analysis. *J Vet Intern Med* 2007; 21(6):1299-1306.
58. Platt SR, Olby NJ. *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*. 3rd ed. British Small Animal Veterinary Association; 2004.
59. Franks N. Molecular targets underlying general anaesthesia. *Br J Pharmacol* 2006; 147(Suppl 1):72-81.
60. Berendt M. Epilepsy. Vite C ed. *Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localization, Diagnosis and Treatment*,
International Veterinary Information Service (www.ivis.org) Ithaca, New York, USA.; 2004.
61. Klopmann T, Rambeck B, Tipold A. Prospective study of zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *J Small Anim Pract* 2007; 48(3):134-138.
62. Volk H, Matiasek L, Lujan-Pascual A, et al. The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmacoresistant epileptic dogs. *Vet J* 2007; 176(3):310-319.
63. Platt S, Adams V, Garosi L, et al. Treatment with gabapentin of 11 dogs with refractory idiopathic epilepsy. *Vet Rec* 2006; 159:881-884.

-
64. Bergamasco L, Accatino A, Priano L, et al. Quantitative electroencephalographic findings in beagles anaesthetized with propofol. *Vet J* 2003; 166(1):58-66.
65. Cheng M, Tempelhoff R, Silbergeld D, et al. Large-dose propofol alone in adult epileptic patients: electrocorticographic results. *Anesth Analg* 1996; 83(1):169-174.
66. Glen J. Animal studies of the anaesthetic activity of ICI 35 868. *Br J Anaesth* 1980; 52(8):731-742.
67. Steffen F, Grasmueck S. Propofol for treatment of refractory seizures in dogs and a cat with intracranial disorders. *J Small Anim Pract* 2000; 41(11):496-499.
68. Heldmann E, Holt D, Brockman D, et al. Use of propofol to manage seizure activity after surgical treatment of portosystemic shunts. *J Small Anim Pract* 1999; 40(12):590-594.
69. Rossetti A, Reichhart M, Schaller M, et al. Clinical research propofol treatment of refractory status epilepticus: a study of 31 episodes. *Epilepsia* 2004; 45(7):757-763.
70. Kusters A, Vijn P, van den Brom W, et al. EEG-burst-suppression-controlled propofol anesthesia in the dog. *Vet Q* 1998; 20(1):105-106.
71. Shih TM, Rowland TC, McDonough JH. Anticonvulsants for nerve agent-induced seizures: The influence of the therapeutic dose of atropine. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 320(1):154-161.

Figure 1:



Figure 2:

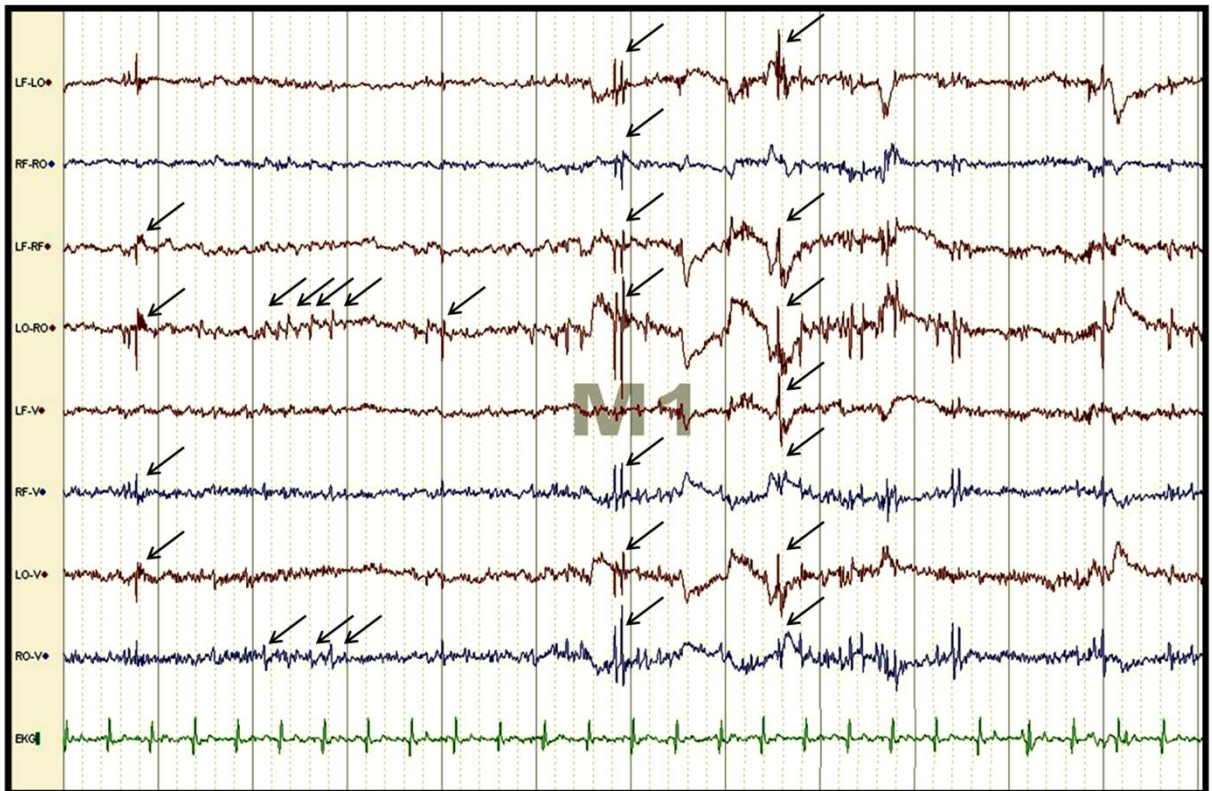


Figure 3:



Figure 1: EEG recorded 30 min after induction of general anesthesia with pentobarbital (Patient 2). Clinical seizures had stopped, but paroxysmal discharges were still present. The following discharges were detected: 1st and 3rd second – polyspikes predominantly right occipital (LO-RO, RO-V) then becoming generalized (arrows); amplitude -200 μ V, duration of single spike 30-70 ms; in the 12th second slow high amplitude activity most likely representing artifacts from ear movements.

Figure 2: EEG recorded 1 hour after induction of general anesthesia with pentobarbital (Patient 2). No clinical seizures were observed, but single spikes were still detectable (arrows); amplitude -150 μ V, duration 50 ms.

Figure 3: EEG recorded 9 hours after the second trial to taper medication (pentobarbital) showed a BSP for 2 hours (Patient 2); burst: 2 sec, predominant beta activity (12.5 - 30 Hz); suppression: 6 sec.

Patient	Signalment	Cause of SE	Pretreatment (prior to referral)	Seizure type	SE duration prior to referral (hours)	Type of anesthesia *	Failed trials to taper anesthetics	Duration of anesthesia (hours)	EEG epileptiform activity	Distribution of EEG activity	BSP	Outcome
1	Poodle, middle-aged, f	IE	No	GS	Several	PTB**	----	15	Spikes	Occipital	Yes	Good
2	Golden Retriever, 6 y, fs	IE, first episode	No	GS	~ 2,5	PTB**	2 (after 7, 11 h)	34	Spikes, polyspikes	Generalized, predominantly right	Yes	Good
3	Bavarian Mountain Hound, 8 y, m	IE	PhB, diazepam, PTB	GS	12	PTB**	----	6	Sharp-waves, polyspikes	Generalized	No	Good
4	Leonberger, 1 y, f	Crimidine	Diazepam	FS	~ 3	PTB**	----	16	Spikes	Right side	No	Good
5	DSH, 1 y, fs	Permethrin poisoning	Diazepam	FS	~ 12	Propofol**	----	22	Spikes, polyspikes, sharp-waves	Spikes left sided, polyspikes generalized	Yes	Good

Table 1: Patient and anesthetic data, EEG characteristics and outcome for 7 dogs and 3 cats treated for status epilepticus.

Patient	Signalment	Cause of SE	Pretreatment (prior to referral)	Seizure type	SE duration prior to referral (hours)	Type of anesthesia	Failed trials to taper anesthetics	Duration of anesthesia (hours)	EEG epileptiform activity	Distribution of EEG activity	BSP	Outcome
6	Burmese 3 y, f	Permethrin poisoning	No	FS	~ 2	PTB**	3 (after 12, 24, 48 h)	72	Spikes	Generalized	No	Good
7	German Shepherd cross, 13 y, f	Organophosphate poisoning	Diazepam, PhB	FS then GS	1.5	PTB**, propofol***	1 (after 19 h)	28	Spikes, polyspikes	Generalized, intermittently focal left sided	Yes	Euthanasia
8	German Wirehaired Pointer, 1 y, f	Canine distemper	No	GS	~ 5	PTB**	----	15	Spikes, polyspikes	Occipital, predominantly right	No	Cardiac arrest, died
9	Beagle, 6 y, m	Eosinophilic meningo-encephalitis	Diazepam	GS	~ 5	Propofol***	1 (after 7h)	7	Spikes	Generalized	No	Euthanasia
10	DSH, 1 y, fs	Unknown, Brain metastasis suspected	Diazepam	GS	~ 2	Propofol***	1 (after 11 h)	19.5	Spikes	Generalized	Yes	Euthanasia

Table 1: Patient and anesthetic data, EEG characteristics and outcome for 7 dogs and 3 cats treated for status epilepticus.

Table 1:

f: female; fs: female spayed; m: male; IE: idiopathic epilepsy; PhB: phenobarbital; PTB: pentobarbital; GS: generalised seizures; FS: focal seizures;

all animals were treated with diazepam 0.5 – 1 mg/kg IV and 20 mg/kg PhB (cats 12 – 15 mg/kg) IV prior to induction of anesthesia; ** up to 3 boluses of 4 mg/kg PTB IV to effect followed by 1.6 – 4.8 mg/kg/h CRI, initial infusion rate 1.6 mg/kg/h; *** 1 - 4 mg/kg boluses of propofol IV to effect followed by 8 – 12 mg/kg/h CRI, initial infusion rate 8 mg/kg/h

Table 2: Characteristics of BSP in 5 dogs treated for status epilepticus

Patient	Duration of BSP (h)	Bursts Alpha 7.5 – 12.5 Hz Beta 12.5 - 30 Hz Delta 0.5 – 3.5 Hz	Duration of burst activity (s)	Duration of suppression (s)
1	12	Delta	1-2	2-3
2	2	Beta	1-2	5-7
5	5 episodes of 5 min each	Alpha	4-6	2-4
7	2 episodes: 30 min, 5 min	Delta	1-3	2-4
10	1	Delta	3-4	2-3

IV. DISKUSSION

1. Bedeutung von epilepsietypischer EEG Aktivität

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen den möglichen Einsatz der kontinuierlichen EEG Überwachung für Patienten im SE. Sowohl bei den Patienten mit klinischen Anfällen, als auch bei den Tieren die klinisch nach Einleitung der Narkose bereits keine Anfälle mehr zeigten, waren noch epilepsietypische Potentiale im EEG sichtbar. Erst mit fortgeschrittener Narkosetiefe verschwanden diese Paroxysmen. Viele Patienten zeigten auch während der Aufwachversuche diese epilepsietypischen Potentiale. Diese wurden als Vorbote erneuter klinischer Anfälle interpretiert und damit als Zeichen für unzureichende Narkosetiefe und Dauer, sodass die Medikamentendosis erhöht wurde. Ob sich diese EEG Aktivität wirklich bis hin zu klinisch sichtbaren Anfällen weiter entwickelt hätte, ist jedoch nicht gesichert. In der Humanmedizin wird das kontinuierliche EEG bei Patienten im SE routinemäßig genutzt, um epileptische Aktivität im EEG frühzeitig zu erkennen und zu unterdrücken. (ROSS et al., 1999; MURTHY und NARYANAN, 2004; KALVIAINEN et al., 2005) Auch wenn kein Beweis dafür existiert, dass die paroxysmale EEG Aktivität sich auch wirklich zu klinisch sichtbaren Anfällen entwickeln würde, geht man davon aus, dass epilepsietypische EEG-Aktivität klinische Anfallsaktivität ankündigt. (KALITA, 2006, WEINAND et al., 2007) Aus diesem Grund versucht man beim Menschen jede epilepsietypische EEG-Aktivität pharmakologisch zu unterdrücken. Dies wird gemacht, um den möglichen Schaden durch andauernde Nervenentladungen zu verhindern. Bekannte pathologische Veränderungen des Gehirns sind zum Beispiel Glutamat-vermittelte Exzitotoxizität und Kindling. (HOLMES, 2002) Die derzeit in den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Therapie eines Status epilepticus angegebene Empfehlung lautet, dass bei generalisiert tonisch klonischen Anfällen die Therapie EEG-gesteuert verabreicht werden sollte, bis für 24 Stunden ein BSP erreicht ist. (KÜRTHEN, 2008)

Die Interpretation der EEG-Paroxysmen als mögliche Ankündigung weiterer klinischer Anfälle wurde demnach in dieser Arbeit in Anlehnung an die

Humanmedizin gemacht. (DELORENZO et al., 1998; BRENNER, 2004) Nur bei einem Patienten dieser Studie kam es zu generalisierter EEG-Aktivität mit nachfolgender klinischer Anfallsaktivität. Alle anderen Patienten zeigten nur in einzelnen Ableitungen EEG-Anfälle, die durch Dosiserhöhung der Medikamente unterdrückt werden konnten.

Einen Sonderfall stellt der sogenannte nicht-convulsive Status epilepticus dar. Von diesem spricht man, falls im EEG epilepsietypische Aktivität auftritt, obwohl klinisch keine Hinweise auf epileptische Anfälle vorhanden sind. (LOWENSTEIN und AMINOFF, 1992; DIENER et al., 2005; BRENNER, 2004) Mit zunehmender Länge eines Status epilepticus kommt es zu weniger deutlich klinisch sichtbaren Anfällen, während die Anfallsaktivität im EEG in Form von persistierenden Paroxysmen oder kontinuierlicher spike-and-wave Aktivität durchaus persistieren kann. In diesem Fall ist die Anfallsaktivität beim Menschen besonders schwer zu unterdrücken. (DELORENZO et al., 1998; BRENNER, 2004) Da bei allen Tieren vor den Aufwachversuchen eine Phase ohne epilepsietypische Potentiale vorhanden war, kann dieser Sonderfall bei den Patienten dieser Arbeit ausgeschlossen werden.

2. Therapie (Medikation, Dauer)

Das Routine Management eines Status epilepticus in der Tiermedizin besteht aus intravenöser oder rektaler Gabe von Diazepam und einer hohen Dosis Phenobarbital, die auch Ladedosis genannt wird. Mit dieser versucht man die gewünschte Serumkonzentration schneller zu erreichen, da bei Gabe normaler Erhaltungsdosen, diese erst nach 2-3 Wochen erreicht wird. Falls diese initiale Therapie nicht effektiv ist, wird eine Narkose benutzt, um die klinische Anfallsaktivität zu unterbrechen. (PLATT und MCDONNELL, 2000; BERENDT, 2004; PODELL, 2005) Häufig beschrieben sind Pentobarbital- und Propofol-Narkosen. Die Gabe von Propofol wurde sowohl in der Tier- als auch in der Humanmedizin in der Vergangenheit stark diskutiert, da Propofol auf der einen Seite antikonvulsive Eigenschaften besitzt aber bei Veränderungen der cerebralen Konzentration auch prokonvulsiv wirken kann. (GLEN, 1980; CHENG et al., 1996; STEFFEN und GRASMUECK, 2000b; BERGAMASCO et al., 2003) So existieren einige Berichte über transiente epileptiforme Ereignisse im EEG

während Propofol-Narkosen bei Tieren. (SORIANO et al., 2000; TRAPANI et al., 2000; BERGAMASCO et al., 2003) Trotzdem wurde Propofol in der Human- und Tiermedizin erfolgreich genutzt, um einen Status epilepticus zu behandeln. In der Humanmedizin wird unter anderem eine EEG gesteuerte Propofol-Narkose häufig empfohlen. (LOWENSTEIN et al., 1988; CASCINO, 1996; HELDMANN et al., 1999; PLATT und MCDONNELL, 2000; ROSSETTI et al., 2004; KÜRTHEN 2008) Auch in dieser Studie wurde trotz möglicher prokonvulsiver Eigenschaften und Auswirkungen auf das EEG Propofol verwendet. Epilepsietypische Aktivität, induziert durch die Propofol-Narkose, kann nicht ausgeschlossen werden.

Alternative Therapieregime für einen SE bei Hunden sind intravenöse Dauertropfinfusionen mit Diazepam, Midazolam oder Clonazepam, rektale Ladedosen mit Kaliumbromid oder Ketamin und Phenytoin Dauertropfinfusion, intravenöse Gabe von Levetiracetam. (KOUL et al., 1997; LOWENSTEIN und ALLDREDGE, 1998; SINGHI et al., 1998; SERRANO et al., 2001; BERENDT, 2004; MODDEL et al., 2009)

Noch immer sind Fragen offen, ob die EEG-Anfälle mit dem gewählten Therapieregime ausreichend unterdrückt werden und besonders, wie lange und wie tief die Narkose sein sollte, um den SE erfolgreich zu therapieren.

Die Dauer der Narkose sollte so kurz wie möglich, aber immer noch ausreichend sein, um die Anfallsaktivität zu kontrollieren. (VAN NESS, 1990) Auch in der Humanmedizin wird keine Angabe über die optimale Dauer der Narkose und Narkosetiefe gegeben. Insbesondere ist unklar, wie wichtig es ist, das BSP zu provozieren. Die Dauer unterscheidet sich in den verschiedenen Studien stark. In einer Studie war eine Dauer von drei Stunden ausreichend. Man kam jedoch zum dem Schluss, dass eine Narkosedauer von 12 Stunden sinnvoll wäre, da dies auch genügend Zeit für die Diagnosefindung des SE und damit zum Beginn der richtigen Therapie gäbe. (VAN NESS, 1990; KINOSHITA et al., 1995) Insgesamt variierte die Narkosedauer in humanmedizinischen Berichten von 3 bis 216 Stunden. (LOWENSTEIN et al., 1988; VAN NESS, 1990; KINOSHITA et al., 1995; BERGEY, 2006) In dieser Arbeit wurde nicht versucht ein BSP zu provozieren. Ziel war lediglich die epilepsietypische Aktivität für mindestens 2 Stunden zu unterdrücken, bevor ein Aufwachversuch gestartet wurde.

3. Interpretation des EEGs

Die Interpretation eines EEG ist nicht einfach. Der Ausschluss von Artefakten, die falsch interpretiert werden könnten, stellt einen sehr wichtigen Aspekt dar. Spezialisten für EEGs in der Humanmedizin müssen eine bestimmte Weiterbildung machen, während der sie mindestens 200 EEG-Ableitungen gesunder Menschen und 400 EEG-Ableitungen erkrankter Menschen auswerten müssen. Am Ende dieser Ausbildung steht eine Prüfung, ohne deren Bestehen sie eigenständig keine EEGs auswerten dürfen. (Richtlinien für die Ausbildung in der klinischen Elektroenzephalographie (EEG) im Rahmen der Weiterbildung in der klinischen Neurophysiologie, Darmstadt 1999) Dieser Arbeit ging eine sechsmonatige intensive Ausbildung in der Humanmedizin voraus (Max Planck Institut für Psychiatrie, München). Hierbei wurde besonderer Wert auf das Erkennen von Artefakten gelegt. Das gleichzeitige Beobachten des Patienten und seiner Bewegungen und des EEG Monitors stellt dabei einen sehr wichtigen Aspekt dar. Mittels simultaner Video- und EEG Aufnahme könnte man dies noch verbessern. Andere Empfehlungen für die Ableitung von Langzeit EEGs bei Epilepsiepatienten beinhalten unter anderem die kontinuierliche Messung der Elektrodenimpedanzen, was jedoch nur mit spezieller Software möglich ist und zum Zeitpunkt der Erstellung der Arbeit noch nicht zur Verfügung stand. Hiermit kann vermieden werden, dass vorübergehende Ereignisse aufgrund hoher Impedanzen unter bestimmten Elektroden nicht erkannt werden oder dass unterschiedliche Elektrodenimpedanzen die Amplitude der abgeleiteten Signale beeinflussen und verschiedene Ableitungen nicht mehr vergleichbar sind. (ENGEL et al., 1993)

Programme werden derzeit neu entwickelt oder immer wieder verbessert um epilepsietypische Potentiale oder das BSP automatisch zu erkennen. Der Nutzen dieser Programme ist aufgrund der falsch positiven Ergebnisse jedoch kontrovers zu diskutieren. (FROST 1985; WANG and AGARWAL 2007; KESHRI et al., 2009; ANDERSON and WISNESKI 2008)

Neben Artefakten ist es wichtig, vorübergehende Ereignisse, die auf die verwendeten Medikamente zurückzuführen sind, als solche zu identifizieren. So können die kürzlich berichteten „benign epileptiform transients of sleep“ und

„Beta bursts“ bei Tieren, die mit Medetomidin sediert wurden, paroxysmale Ereignisse vortäuschen. (JESEREVICS et al., 2007b) Auch bei Propofol-Narkosen sind epilepsietypische Potentiale beschrieben worden (SORIANO et al., 2000; TRAPANI et al., 2000; BERGAMASCO et al., 2003) Unter Pentobarbital-Narkose wurde bisher keine derartige Beobachtung gemacht.

4. Erwünschte Narkosetiefe

Trotz der großen Erfahrungswerte bezüglich des EEGs bei der Überwachung einer Status epilepticus Therapie, besteht unter Humanmedizinem Uneinigkeit über die perfekte Narkosetiefe zur Therapie eines Status epilepticus. Da das EEG in der Tiermedizin bei Patienten im Status epilepticus noch nicht routinemäßig eingesetzt wird, existieren auch keine Angaben über die optimale Narkosetiefe. In der Humanmedizin existieren verschiedene Empfehlungen und man ist sich nicht einig, ob lediglich die Anfallsaktivität im EEG unterdrückt oder ein BSP als optimale Narkosetiefe angestrebt werden soll. (HOLTKAMP et al., 2003; ROSSETTI et al., 2005) Rossetti und Mitarbeiter (2005) haben zum Beispiel keine Korrelation zwischen der Aggressivität der Therapie, dem Outcome der Patienten und den verschiedenen Koma-induzierenden Medikamenten gefunden. (ROSSETTI et al., 2005) In den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird jedoch empfohlen, für 24 Stunden ein BSP zu provozieren. (DIENER et al., 2005) Kürzlich wurde der therapeutische Nutzen eines BSP für das Management eines Status epilepticus beschrieben (KRISHNAMURTHY und DRISLANE, 1999; KALVIAINEN et al., 2005) und es werden ständig neue Computerprogramme, zum Beispiel zur automatischen Erkennung eines BSP, entwickelt. (LEISTRITZ et al., 1999; MUTHUSWAMY et al., 1999; SÄRKELÄ et al., 2002; JAGGI et al., 2003)

Generell ist man sich einig, dass die kontinuierliche Elektroenzephalographie zu einer Routineuntersuchung auf Neuro-Intensivstationen werden sollte.

5. Burst suppression pattern

Beide in dieser Studie verwendeten Narkosemittel sind bewiesenermassen wirksam zur Unterdrückung eines initial therapieresistenten Status epilepticus und können zu einem BSP führen. (VAN NESS, 1990; KUSTERS et al., 1998) Das Burst suppression pattern wurde erstmals bei Tieren festgestellt und viel des grundlegenden Verständnisses wurde von einem Tiermodell abgeleitet. (AKRAWI et al., 1996) Dieses Muster kommt zustande, wenn ca. 95% der kortikalen Neurone hyperpolarisiert sind. Aufgrund einer verstärkten Inhibition der kortikalen Synapsen fehlt die Information, die vom Thalamus kommen sollte und die Neuronen sind still. (STERIADE et al., 1994) Es existieren verschiedene Arten eines Burst suppression patterns. Zum Beispiel tritt es bei Patienten auf, die mit ZNS dämpfenden Medikamenten überdosiert wurden und deshalb im komatösen Zustand sind, oder bei Patienten mit jeder schweren diffusen Enzephalopathie, zum Beispiel nach Anoxie, bei Herzstillstand oder während des Schlafes besonders bei Neugeborenen. (NIEDERMEYER und LOPES DA SILVA, 2005) Die Definition der "International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology" lautet folgendermassen: Das BSP ist ein Muster, charakterisiert durch Theta und/oder Delta Wellen gemischt mit schnelleren Mustern, welche Phasen relativer Ruhe unterbrechen. (CHATRIAN et al., 1974) Diese Definition schliesst jedoch das neuropharmakologisch induzierte BSP nicht mit ein, bei dem die schnellen Muster auch aus Spikes oder Polyspikes bestehen können. (NIEDERMEYER et al., 1999) In der Praxis stellt das Burst suppression pattern einen Zustand dar, der besondere Aufmerksamkeit benötigt. Ein sogenanntes „Barbiturat Koma“ kann durch Kumulation der Medikamentenwirkung zu Atem- und Kreislaufdepression führen. (WILLMORE, 1998; PLATT und MCDONNELL, 2000) Bei den Patienten in dieser Studie wurden keine Komplikationen beobachtet. Einige Patienten zeigten einer Hypotension, deren Zusammenhang mit der Narkosetiefe jedoch weder bestätigt noch ausgeschlossen werden kann. Andere Komplikationen wie Atemsuppression konnten nicht beobachtet werden. Niedermeyer et. al. geben Kriterien an, nach denen ein BSP basierend auf Dauer und Amplitude der schnellen Wellen und der ruhigen Phasen und deren Verhältnis klassifiziert wird. (NIEDERMEYER et al., 1999) Diese Kriterien sind relativ willkürlich gewählt, aber dadurch dass sie quantitativ sind, leichter zu interpretieren als konventionelle

EEG Kurven. (LIU et al., 2006; RAMESH und UMAMAHESWARA RAO, 2007) Es wurde keine eingehende Interpretation des BSP vorgenommen, da das Erreichen dieser Narkosetiefe in der vorliegenden Studie lediglich einen Nebenbefund darstellte.

6. Einflussfaktoren auf das EEG

Der Einschluss vergifteter Tiere in diese Arbeit stellt ebenfalls einen Diskussionspunkt dar, da verschiedene Toxine unterschiedlichen Einfluss auf das EEG haben können. Pyrethroide, wie Permethrin, blockieren Natrium Kanäle und führen zu einer verlängerten Depolarisationszeit und damit zu Anfällen bei Katzen. Es wurde berichtet, dass diese Medikamente bei Ratten zu generalisierter Anfallsaktivität im EEG führen. (TAATZ 1985) Es existiert jedoch kein Bericht über EEG Muster von Katzen mit Permethrin Vergiftung.

Auch für Crimidin und Paroxon Vergiftungen existiert kein Bericht über typische EEG Veränderungen. Bei Organophosphat Vergiftungen können epilepsietypische Potentiale in empfindlichen Gehirnregionen als Ergebnis von exzessiv zu viel Acetylcholin aufgrund von Enzyminhibition auftreten. Diese Krampfaktivität verursacht zu viele exzitatorische Aminosäuren, welche wiederum NMDA Rezeptoren stimulieren, was zum Ca^{2+} -Einstrom, Aktivierung proteolytischer Enzyme und Bildung freier Radikale in den Neuronen führt. (JOOSEN 2007)

Bei dem Hund mit Crimidin Vergiftung und einer Katze mit Permethrin Vergiftung wurde ein BSP erreicht, während dies bei dem Patienten mit Organophosphat Vergiftung nicht der Fall war. Dennoch ist es sehr gut möglich, dass die Eigenschaften der verschiedenen Toxine und die Toxinmenge das EEG und möglicherweise das Ansprechen auf Therapie beeinflusst haben. Insgesamt kann jedoch keine Schlussfolgerung gezogen werden, inwiefern EEG Aktivität bei Intoxikation beeinflussbar ist. Für zukünftige Studien wäre eine einheitliche Patientengruppe mit Ausschluss von Vergiftungsfällen sinnvoll, um einen möglichen Einfluss der Toxine auf das EEG vollständig auszuschliessen.

Hyperkapnie und Hypoxie könnten ebenfalls das EEG beeinflussen. Aus diesem Grund wurde während der Narkose die arterielle Sauerstoffsättigung, die Atmung und Farbe der Schleimhäute und die Blutgase (venös) kontrolliert. Eine Hyperkapnie kann zu einer Unterbrechung der sensorischen Afferenzen zur

Kortex und zu einer Verlangsamung des EEGs führen. Dieser Effekt wird zum Beispiel auf dem Schlachthof bei Schweinen ausgenutzt, welche vor der Schlachtung eine CO₂ Narkose mit 80%igem Kohlendioxid erhalten. Bei jungen Nagern führte Hypoxie zu hoher Inzidenz von epilepsietypischer EEG Aktivität. Bei erwachsenen Tieren dagegen traten nur vereinzelt Spikes auf, bevor es zu einem isoelektrischen EEG Muster kam. Die in dieser Studie kontrollierten Parameter gaben keinen Hinweis auf eine Hyperkapnie oder Hypoxie. Eine Hypoxie vor der Vorstellung beim Tierarzt ist jedoch nicht ausgeschlossen. Auch eine Hypotension kommt während einer Narkose relativ häufig vor. In dieser Studie wurde den Tieren Kolloide oder Dopamin verabreicht, falls sie eine Hypotension zeigten. In der Humanmedizin konnte keine Korrelation von Hypotension und der EEG Aktivität gefunden werden. (KRISHNAMURTHY 1999)

Ein Einfluss von Dopamin auf die EEG Muster kann ausgeschlossen werden, da sich das Medikament zwar weit im Körper verteilt aber die Blut-Hirnschranke nicht in nennenswerten Mengen überschreitet. (PLUMB 2008)

7. Schlussfolgerung

Die Rolle des EEG beim Management von Patienten im Status epilepticus sollte nicht überbewertet werden. Das EEG Monitoring kann nur Unterstützung beim Therapiemanagement liefern. Die Patienten mit gutem Outcome hätten sich wahrscheinlich auch ohne die kontinuierliche EEG Überwachung erholt. Die Ergebnisse, wenngleich auch mit einer sehr geringeren Fallzahl, spiegeln das gleiche Ergebnis von Studien in der Humanmedizin wider. Nach dieser Studie war die Prognose der Patienten weder von der Narkosetiefe, das heißt dem Erreichen eines BSP, noch von den genutzten Medikamenten abhängig. Vielmehr war die Ursache des SE der entscheidende Faktor für ein Überleben. (BERGEY, 2000; ROSSETTI et al., 2005) Bei allen Patienten dieser Arbeit erschien die Prognose von der Diagnosestellung und Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung bestimmt zu werden. Kontinuierliche EEG Überwachung und Erkennen von paroxysmaler EEG Aktivität sollten den Kliniker daher nicht davon abhalten die zugrundeliegende Erkrankung des Patienten zu behandeln. Dies ist besonders wichtig, wenn es sich um metabolisch/toxische Ursachen handelt, bei denen eine

symptomatische Therapie nicht ausreichen würde.

Generell scheint es sinnvoll, weitere Studien über den potentiellen Nutzen des EEGs in diesem Anwendungsbereich zu machen. Mögliche Verbesserungen wären eine geblindete Auswertung der EEG Daten und Randomisierung der Therapie. Weitere technische Verbesserungspunkte wären simultanes Videomonitoring, kontinuierliche Impedanzmessung und systematische Bestimmung der Narkosetiefe, möglicherweise mit qEEG.

Untersuchungen, ob ein BSP als Ziel der Therapie eines refraktären Status epilepticus in Anbetracht des erhöhten Risikos einer derart tiefen Narkose als sinnvoll zu erachten ist, sind ebenfalls wünschenswert.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Beschreibung des Managements und der Therapie eines Status epilepticus mit Hilfe kontinuierlicher EEG-Ableitungen.

Es wurden zehn Patienten (sieben Hunde, drei Katzen) im Status epilepticus untersucht. Ursache des Status waren unterschiedlich (idiopathische Epilepsie, n=3; Vergiftung, n=4; Meningoencephalitis, n=2; unbekannter Genese, n=1).

Das EEG wurde kontinuierlich mittels fünf rostfreier subkutan angebrachter Stahlelektroden abgeleitet. Alle Tiere wurden initial mit Diazepam und Phenobarbital behandelt und wegen nicht unterdrückbarer Anfallsaktivität entweder mit Propofol (n=3) oder Pentobarbital (n=7) als kontinuierliche intravenöse Infusion in Narkose gehalten.

Die klinischen Anfälle stoppten nach der Induktion der Narkose bei jedem Tier. Das EEG zeigte jedoch immer noch vereinzelt epilepsietypische Aktivität (spikes, polyspikes) bei jedem Tier. Die Paroxysmen verschwanden, als die Infusionsrate von Pentobarbital oder Propofol erhöht wurde. Bei 5 Tieren wurde ein Burst Suppression Pattern (BSP) erreicht. Als versucht wurde, die Infusionsrate nach mehr als 6 Stunden zu reduzieren, trat erneut epileptische Aktivität im EEG auf. Dies wurde als anhaltende EEG-Anfälle mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung zu klinischen Anfällen interpretiert.

Die Überwachung von Patienten im Status epilepticus mittels EEG erscheint sinnvoll, um den Effekt der Therapie zu kontrollieren. Das EEG gibt die Möglichkeit, epileptische Aktivität des Gehirns frühzeitig zu erkennen, ohne dass klinische Anfälle auftreten.

Weitere Studien mit geblindeten Untersuchern, homogener Patientengruppe und mit Fokus auf Einflussparameter auf das EEG sind notwendig, um die Untersuchung zu einer Routineuntersuchung zu machen.

VI. SUMMARY

Goal of this case series was to describe the management of Status epilepticus in dogs and cats with the aid of continuous electroencephalographic (EEG) monitoring. Ten patients (7 dogs, 3 cats) with SE of differing etiology (idiopathic epilepsy, n=3; toxicity, n=4; meningoencephalitis, n=2; undefined, n=1) were included in the study. The EEG was recorded continuously from five stainless steel needle-electrodes inserted subcutaneously. Animals were treated with diazepam and phenobarbital followed by either propofol (n=3) or pentobarbital (n=7) at a continuous rate of infusion.

Clinical seizures stopped after induction of anesthesia in each animal. The EEG, however, still showed distinct epileptiform patterns (spikes, polyspikes) in all animals. Paroxysms were suppressed by increasing the infusion rate of either pentobarbital or propofol. A burst-suppression pattern was achieved in 5 animals. Electroencephalographic epileptiform activity reappeared in 4 animals when attempting to taper the dose after > 6 hours of anesthesia. This was interpreted as ongoing EEG seizure activity and an increased risk for clinical seizures, and the anesthetic dosage was adjusted accordingly. We conclude that continuous EEG monitoring appears to be a useful tool for therapeutic monitoring of SE in dogs and cats. It allows the detection of EEG seizures without the appearance of clinical seizures. Further investigations with blinded investigators and homogeneous animal groups to define therapeutic endpoints are warranted.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

Abend NS, Dlugos DJ, Hahn CD, Hirsch LJ, Herman ST. Use of EEG monitoring and management of non-convulsive seizures in critically ill patients: A survey of neurologists. *Neurocrit care* 2010 DOI 10.1007/s12028-010-9337-2.

Akrawi W, Drummond J, Kalkman C, Patel P. A comparison of the electrophysiologic characteristics of EEG burst-suppression as produced by isoflurane, thiopental, etomidate, and propofol. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1996;8(1):40-6.

Aminoff MJ. *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*, 4th ed. New York: Churchill Livingstone. 1999;792, S. 49.

Anderson NR, Wisneski KJ. Automated analysis and trending of the raw EEG signal. *Am J Electroneurodiagnostic Technol.* 2008;48(3):166-91.

Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, Saager L, Turner MS, Rao S, Bottros M, Hantler C, Jacobsohn E, Evers AS. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med.* 2008;358(11):1097-108.

Bassin S, Smith TL, Bleck TP. Clinical review: Status epilepticus. *Crit Care.* 2002;6:137-42.

Bateman SW, Parent JM. Clinical findings, treatment, and outcome of dogs with status epilepticus or cluster seizures: 156 cases (1990-1995). *J Am Vet Med Assoc.* 1999;215(10):1463-8.

Berendt M. Epilepsy. In: Vite CH, Braund KG (Herausgeber.): *Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localization, Diagnosis and Treatment*; International Veterinary Information Service (www.ivis.org) Ithaca, New York, USA. 2004. Stand 13.7.2004. URL: http://www.ivis.org/advances/Vite/berendt/chapter_frm.asp?LA=1 (abgerufen am 7.4.2010).

Berendt M, Gram L. Epilepsy and seizure classification in 63 dogs: a reappraisal of veterinary epilepsy terminology. *J Vet Intern Med.* 1999;13(1):14-20.

Berendt M, Gredal H, Alving J. Characteristics and phenomenology of epileptic partial seizures in dogs: similarities with human seizure semiology. *Epilepsy Res* 2004; 61: 167-173.

Berendt M, Hogenhaven H, Flagstad A, Dam M. Electroencephalography in dogs with epilepsy: similarities between human and canine findings. *Acta Neurol Scand.* 1999;99(5):276-83.

Berg AT, Bergkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE commission on classification and terminology, 2005-2009. *Epilepsia.* 2010;51(4):676-85.

Bergamasco L, Accatino A, Priano L, Neiger-Aeschbacher G, Cizinauskas S, Jaggy A. Quantitative electroencephalographic findings in beagles anaesthetized with propofol. *Vet J.* 2003;166(1):58-66.

Berger H. Über das Elektroenzephalogramm des Menschen, *Arch. f. Psychiatr.* 1929;87(Nervenkrankheiten):527-70.

Bergey G. Refractory status epilepticus: is EEG burst suppression an appropriate treatment target during drug-induced coma? What is the holy grail? *Epilepsy Curr.* 2006;6(4):119-20.

Boothe DM. Anticonvulsant therapy in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1998;28(2):411-48.

Brandt L. Cerebrales Monitoring in der Anästhesie. Historischer Überblick und klinische Relevanz. In: *Cerebrales Monitoring in der Anästhesie.* Brandt L., Herausgeber. Melsungen: Bibliomed Verlag; 1988. S. 13-36.

Breitschwerdt E, Breazile J, Broadhurst J. Clinical and electroencephalographic

findings associated with ten cases of suspected limbic epilepsy in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1979;15:37-50.

Brenner R. EEG in convulsive and nonconvulsive status epilepticus. *J Clin Neurophysiol.* 2004;21(5):319-31.

Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL. Bispectral index (BIS) and burst suppression: revealing a part of the BIS algorithm. *J Clin Monit Comput.* 2000;16(8):593-6.

Campagnol D, Teixeira Neto FJ, Monteiro ER, Beier SL, Aguiar AJ. Use of bispectral index to monitor depth of anesthesia in isoflurane-anesthetized dogs. *Am J Vet Res.* 2007;68(12):1300-7.

Cascino G. Generalized convulsive status epilepticus. *Mayo Clin Proc.* 1996;71(8):787-92.

Chandler K. Canine epilepsy: What can we learn from human seizure disorders? *Vet J.* 2005;172(2):207-17.

Chatrian G, Bergamini L, Dondey M, Klass D. A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1974;37:538-48.

Cheng M, Tempelhoff R, Silbergeld D, Theard M, Haines S, Miller J. Large-dose propofol alone in adult epileptic patients: electrocorticographic results. *Anesth Analg.* 1996;83:169-74.

Chiappa KH, Hill RA. Evaluation and prognostication in coma. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998;106(2):149-55.

Commission on classification and terminology ILAE. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia.* 1981;22:489-501.

Commission on classification and terminology ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia.* 1989;30:389-99.

Commission on epidemiology and prognosis ILAE. Guidelines on epidemiology

and prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1993;34:592-6.

DeGeorgio CM. Burst-suppression patterns in status epilepticus. The burst-suppression duration ratio: A marker of the end of clinical status epilepticus. *J Epilepsy*. 1993;6(1):32-35.

DeLorenzo R, Waterhouse E, Towne A, al. e. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 1998;39:833-40.

Diener HC, Putzki N, Berlit P, Hacke W, Hufnagel A, Hufschmidt A. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 3., überarbeitete Auflage. Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Herausgeber. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005: S. 1-24.

Drislane FW, Blum AS, Lopez MR, Gautam S, Schomer DL. Duration of refractory status epilepticus and outcome: Loss of prognostic utility after several hours. *Epilepsia*. 2009; 50(6):1566-71.

Drummond JC. Monitoring depth of anesthesia: with emphasis on the application of the bispectral index and the middle latency auditory evoked response to the prevention of recall. *Anesthesiology*. 2000;93(3):876-82.

Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*. 2001;42(6):796-803.

Engel J, Burchfiel J, Ebersole Jea. Long-term monitoring for epilepsy; Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993;87:437-58.

Engel J, Jr. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res Suppl*. 2006;70(1):5-10. (a)

Engel J, Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*. 2006. Sep;47(9):1558-68. (b)

Friedman D, Claassen J, Hirsch LJ. Continuous electroencephalogram monitoring in the intensive care unit. *Anesth Analg*. 2009;109(2):506-23.

Frost JD Jr. Automatic recognition and characterization of epileptiform discharges in the human EEG. *J Clin Neurophysiol.* 1985;2(3):231-49.

Ganes T, Lundar T. EEG and evoked potentials in comatose patients with severe brain damage. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1988;69(1):6-13.

Glen J. Animal studies of the anaesthetic activity of ICI 35 868. *Br Journal Anaestha.* 1980;52(8):731-42.

Gorji A, Speckmann EJ. Epileptiform EEG spikes and their functional significance. *Clin EEG Neurosci.* 2009;40(4):230-3.

Greene SA, Tranquilli WJ, Benson GJ, Grimm KA. Effect of medetomidine administration on bispectral index measurements in dogs during anesthesia with isoflurane. *Am J Vet Res.* 2003;64(3):316-20.

Hanley DF, Kross JF. Use of midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Clin Ther.* 1998;20(6):1093-105.

Harrison AM, Lugo RA, Schunk JE. Treatment of convulsive status epilepticus with propofol: case report. *Pediatr Emerg Care.* 1997;13(6):420-2.

Heldmann E, Holt D, Brockman D, Brown D, Perkowski S. Use of propofol to manage seizure activity after surgical treatment of portosystemic shunts. *J Small Anim Pract.* 1999;40(12):590-4.

Herin R, Purinton P, Fletcher T. Electroencephalography in the unanesthetized dog. *Am J Vet Res.* 1968;29(2):329-36.

Holliday T, Cunningham J, Gutnick M. Comparative clinical and electroencephalographic studies of canine epilepsy. *Epilepsia.* 1970;11(3):281-92.

Holliday T, Williams C. Clinical electroencephalography in dogs. *J Vet Neurol Neurosurg.* 1999;1(1):1.

Holtkamp M, Masuhr F, Harms L, Einhaupl K, Meierkord H, Buchheim K. The management of refractory generalised convulsive and complex partial status epilepticus in three European countries: a survey among epileptologists and

critical care neurologists. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(8):1095-99.

Itamoto K, Taura Y, Wada N, Taga A, Takuma T, Matsumura H, Miyara T. Effect of medetomidine on electroencephalography and use of a quantitative electroencephalograph for evaluating sedation levels in dogs. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. 2001;48(9):525-35.

Jaggi P, Schwabe M, Gill K, al. e. Use of an anesthesia cerebral monitor bispectral index to assess burst-suppression in pentobarbital coma. *Pediatr Neurol*. 2003;28(3):219-22.

Jaggy A. Atlas und Lehrbuch der Kleintierneurologie. Jaggy A, Herausgeber. Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft GmbH & Co. KG; 2005: S. 163-66.

Jaggy A, Bernardini M. Idiopathic epilepsy in 125 dogs: a long-term study. Clinical and electroencephalographic findings. *J Small Anim Pract*. 1998;39(1):23-9.

Jang HS, Kwon YS, Lee MG, Jang KH. The effect of tiletamine/zolazepam (Zoletile) combination with xylazine or medetomidine on electroencephalograms in dogs. *J Vet Med Sci*. 2004;66(5):501-7.

Jeserevics J, Cizinauskas S, Sainio K, Jokinen T, Snellman M, Bellino C, Bergamasco L. Electroencephalography findings in healthy and finnish spitz dogs with epilepsy: Visual and background quantitative analysis. *J Vet Intern Med* 2007;21(6):1299-306. (a)

Jeserevics J, Viitmaa R, Cizinauskas S, Sainio K, Jokinen TS, Snellman M, Bellino C, Bergamasco L. Electroencephalography Findings in Healthy and Finnish Spitz Dogs with Epilepsy: Visual and Background Quantitative Analysis. *J Vet Intern Med*. 2007b;21(6):1299-306. (b)

Jokinen TS, Metsähonkala L, Bergamasco L, Viitmaa R, Syrjä P, Lohi H, Snellman M, Jeserevics J, Cizinauskas S. Benign familial iuvenile epilepsy in lagotto romagnolo dogs. *J Vet Intern Med*. 2007;21(3):464-71.

Joosen MJ, van Helden HP. Correlations between acetylcholinesterase inhibition, acetylcholine levels and EEG changes during perfusion with neostigmine and N6-

cyclopentyladenosine in rat brain. *Eur J Pharmacol* 2007;555:122-128.

Jurney C, Haddad J, Crawford N, Miller AD, Van Winkle TJ, Vite CH, Spontenberg P, Inzana KD, Cook CR, Britt L, O'Brien DP. Polymicrogyria in standard poodles. *J Vet Intern Med.* 2009;23(4):871-4.

Kalita J, Misra UK, Patel R. Initial EEG in status epilepticus is helpful in predicting seizure recurrence. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 2006;46(3):139-44.

Kalviainen R, Eriksson K, Parviainen I. Refractory generalised convulsive status epilepticus: a guide to treatment. *CNS Drugs.* 2005;19(9):759-68.

Keshri AK, Sinha RK, Hatwal R. Epileptic spike recognition in electroencephalogram using deterministic finite automata. *J Med Syst.* 2009;33(3):173-9.

Kinoshita H, Nakagawa E, Iwasaki Y, Hanaoka S, Sugai K. Pentobarbital therapy for status epilepticus in children: timing of tapering. *Pediatr Neurol.* 1995;13(2):164-68.

Klemm W. Subjective and quantitative analyses of the electroencephalogram of anesthetized normal dogs: control data for clinical diagnosis. *Am J Vet Res.* 1968;29(6):1267-77.

Klemm W, Hall C. "Electroencephalographic" seizures" in anesthetized dogs with neurologic diseases. *J Am Vet Med Assoc.* 1970;157(11):1640-55.

Koul RL, Aithala GR, Chacko A, Joshi R, Elbualy MS. Continuous midazolam infusion as treatment of status epilepticus. *Arch Dis Child.* 1997;76(5):445.

Kramer U, Shorer Z, Ben-Zeev B, Lerman-Sagie T, Goldberg-Stern H, Lahat E. Severe refractory status epilepticus owing to presumed encephalitis. *J Child Neurol.* 2005;20(3):184-7.

Krishnamurthy KB, Drislane FW. Depth of EEG Suppression and Outcome in Barbiturate Anesthetic Treatment for Refractory Status Epilepticus. *Epilepsia.* 1999;40(6):759-62.

Kürthen M. Leitlinien der DGN - Status epilepticus im Erwachsenenalter. Herausgeber: Kommission „Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie“

URL: <http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ce02.pdf>
(zugegriffen am 7.4.2010)

Kuroiwa Y, Celesia GG. Clinical significance of periodic EEG patterns. Arch Neurol. 1980;37(1):15-20.

Kusters A, Vijn P, van den Brom W, Haberham Z, Venker-van Haagen A, Hellebrekers L. EEG-burst-suppression-controlled propofol anesthesia in the dog. Vet Q. 1998;20(1):105-06.

Leistritz L, Jäger H, Schelenz C, Witte H, Putsche P, Specht M, Reinhart K. New approaches for the detection and analysis of electroencephalographic Burst-Suppression Patterns in patients under sedation. J Clin Monit Comput. 1999;15(6):357-67.

Licht BG, Licht MH, Harper KM, Lin S, Curtin JJ, Hyson LL, Willard K. Clinical presentations of naturally occurring canine seizures: similarities to human seizures. Epilepsy Behav. 2002;3(5):460-70.

Liu N, Chazot T, Mutter C, al. e. Elevated burst suppression ratio: the possible role of hypoxemia. Anesth Analg. 2006;103(6):1609-10.

Lowenstein D, Aminoff M, Simon R. Barbiturate anesthesia in the treatment of status epilepticus: clinical experience with 14 patients. Neurology. 1988;38(3):395-400.

Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. N Engl J Med. 1998;338(14):970-76.

Macdonald RL, Kelly KM. Antiepileptic drug mechanisms of action. Epilepsia. 1995;3(s5):1-8.

Majores M, Schoch S, Lie A, al. e. Molecular neuropathology of temporal lobe epilepsy: complementary approaches in animal models and human disease tissue. Epilepsia. 2007;48(s2):4-12.

March PA, Muir WW. Bispectral analysis of the electroencephalogram: a review of its development and use in anesthesia. *Vet Anaesth Analg*. 2005;32(5):241-55.

Mariscoli M, Jaggy A. Clinical and electroencephalographic findings of inflammatory and infectious diseases of the central nervous system in dogs: a retrospective study. *Zentralbl Veterinarmed B*. 1997;44(1):1-18.

Martin JT, Faulconer A, Bickford RG: Electroencephalography in anaesthesia. *Anaesthesia*. 1959;20:359-76.

Matsumoto H. Intracellular events during the activation of cortical epileptiform discharges. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1964;17:294-307.

Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. Refractory status epilepticus frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol*. 2002;59(2):205-10.

Maytal J, Shinnar S, Moshe S. Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics*. 1989;83(3):323-31.

Meldrum BS. First Alfred Meyer memorial lecture. Epileptic brain damage: a consequence and a cause of seizures. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1997;23(3):185-202.

Meldrum BS. Metabolic factors during prolonged seizures and their relation to nerve cell death. *Adv Neurol*. 1983;34:261-75.

Meldrum BS, Horton RW. Physiology of status epilepticus in primates. *Arch Neurol*. 1973;28(1):1-9.

Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB. Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Arch Neurol*. 2004;61(8):1254-59.

Möddel G, Buntjen S, Dobis C, Kovac S, Dogan M, Fischera M, Dziewas R, Schäbitz WR, Evers S, Happe S. Intravenous levetiracetam: a new alternative for status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:689-692.

Morita T, Shimada A, Takeuchi T, Hikasa Y, Sawada M, Ohiwa S, Takahashi M, Kubo N, Shibahara T, Miyata H. Cliniconeuropathologic findings of familial frontal lobe epilepsy in Shetland sheepdogs. *Can J Vet Res.* 2002;66(1):35-41.

Murthy J, Naryanan T. Continuous EEG monitoring in the evaluation of non-convulsive seizures and status epilepticus. *Neurol India.* 2004;52(4):430-35.

Musialowicz T, Mervaala E, Kälviäinen R, Uusaro A, Ruokonen E, Parviainen I. Can BIS monitoring be used to assess the depth of propofol anesthesia in the treatment of refractory status epilepticus? *Epilepsia.* 2010, Feb 3. DOI 10.1111/j.1528-1167.2009.02514.x.

Muthuswamy J, Sherman DL, Thakor NV. Higher-order spectral analysis of burst patterns in EEG. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 1999;46(1):92-99.

Neundörfer B. EEG-Fibel: Das EEG in der ärztlichen Praxis. Neundörfer B, Herausgeber. München: Gustav Fischer Verlag 2002.

Niedermeyer E, Lopes Da Silva F. Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields. Niedermeyer E, Lopes Da Silva, Herausgeber. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 2005.

Niedermeyer E, Sherman D, Geocadin, RJ, Hansen H, Hanley D. The burst-suppression electroencephalogram. *Clin Electroencephalogr.* 1999;30(3):99-105.

Noachtar S, Binnie C, Ebersole J, Maugulière F, Sakamoto A, Westmoreland B. Glossar der meistgebrauchten Begriffe in der klinischen Elektroenzephalographie und Vorschläge für die EEG-Befunderstellung. *Z Epileptologie.* 2005;18(2):71-77.

Pellegrino F, Etchepareborda M. Anatomical sites for the placement of electroencephalographic record electrodes in canines. *Braz J Morphol Sci.* 1997;14(2):197-204.

Pellegrino F, Sica R. Canine electroencephalographic recording technique: findings in normal and epileptic dogs. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(2):477-87.

Platt S, McDonnell J. Status epilepticus managing refractory cases and treating out-of-hospital patients. *Comp Contin Educ Pract Vet.* 2000;22:722-31.

Plumb DC, Pharm D. *Plumb's Veterinary Drug Handbook.* Plumb DC, Herausgeber PharmaVet Publishing, White Bear Lake (USA). 1999. S. 853.

Podell M. Seizures in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1996;26(4):779-809.

Podell M. Seizures. In: *Manual of Canine and Feline Neurology.* BSAVA. Platt S, Olby N, editors. Publisher: British Small Animal Veterinary Association. 2004. S. 97-112.

Prasad A, Worrall BB, Bertram EH, Bleck TP. Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia.* 2001;42(3):380-86.

Prince DA. Electrophysiology of "epileptic" neurons: spike generation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1969;26(5):476-87.

Ramesh V, Umamaheswara Rao G. Quantification of burst suppression and bispectral index with 2 different bolus doses of thiopentone sodium. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2007;19(3):179-82.

Redding R. A simple technique for obtaining an electroencephalogram of the dog. *Am J Vet Res* 1964;25:854-57.

Redding R, Prynne, Barry R, Wagner J. Clinical use of Electroencephalogram in canine Encephalitis. *J Am Vet Med Assoc.* 1966;148:141-49.

Redding RW, Knecht CD. *Atlas of electroencephalography in the dog and cat.* Redding RW, editor. New York: Praeger 1984.

Richtlinien für die Ausbildung in der klinischen Elektroenzephalographie (EEG) im Rahmen der Weiterbildung in der klinischen Neurophysiologie. Deutsche Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung; Darmstadt 1999.

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(1):47-53.

Rosow C, Manberg PJ. Bispectral index monitoring. *Anesthesiol Clin North America.* 2001;19(4):947-66.

Ross C, Blake A, Whitehouse WP. Status epilepticus on the paediatric intensive care unit-the role of EEG monitoring. *Seizure.* 1999;8(6):335-8.

Rossetti AO, Reichhart MD, Schaller MD, Despland PA, Bogousslavsky J. Propofol treatment of refractory status epilepticus: a study of 31 episodes. *Epilepsia.* 2004;45(7):757-63. (a)

Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus effect of treatment aggressiveness on prognosis. *Arch Neurol.* 2005;62(11):1698-702. (b)

Sahin M, Riviello JJ Jr. Prolonged treatment of refractory status epilepticus in a child. *J Child Neurol.* 2001;16(2):147-50.

Särkelä M, Mustola S, Seppänen T, Koskinen M, Lepola P, Suominen K, Juvonen T, Tolvanen-Laakso H, Jäntti V. Automatic analysis and monitoring of burst suppression in anesthesia. *J Clin Monit Comput.* 2002;17(2):125-34.

Schwartz-Porsche D. Seizures. In: Braund K, Herausgeber. *Clinical Syndromes in Veterinary Neurology.* St. Louis, MO: Mosby-Year Book: 1994. S. 234-51.

Schultz B, Schleppers A, Kneif T, Scheinichen D, Schultz A. Effects of EEG Monitoring, Age, and Gender on the Dosage of Propofol During Neurosurgical Procedures. *Klin Neurophysiol* 2008; 39(3): 189-193. DOI: 10.1055/s-0028-1083827.

Sebel P, Bowdle TA, Ghoneim MM, et al. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesth Analg.* 2004;99:833-9.

Serrano S, Hughes D, Chandler K. Use of ketamine for the management of refractory status epilepticus in a dog. *J Vet Intern Med.* 2001;2006(20):194-7.

Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the

electroencephalogram. *J Clin Monit.* 1994;10(6):392-404.

Singhi S, Banerjee S, Singhi P. Refractory status epilepticus in children: role of continuous diazepam infusion. *J Child Neurol.* 1998;13(1):23-6.

Skerritt G. The use of the EEG in veterinary medicine. *Vet Ann.* 1984;24:219-24.

Soriano SE, Wang F, Kull L, Madsen J, Black P, Riviello J, Rockoff M. The effect of propofol on intraoperative electrocorticography and cortical stimulation during awake craniotomies in children. *Pediatr Anesth.* 2000;10(1):29-34.

Srenk P, Jaggy A. Interictal electroencephalographic findings in a family of golden retrievers with idiopathic epilepsy. *J Small Anim Pract.* 1996;37(7):317-21.

Stanski DR. Monitoring depth of anesthesia. In: Miller RD, editor. *Anesthesia*, 5th edition, Vol. 1. Publisher: Churchill, Livingstone, New York, p. 1087-1116.

Stecker MM, Kramer TH, Raps EC, O'Meeghan R, Dulaney E, Skaar DJ. Treatment of refractory status epilepticus with propofol: clinical and pharmacokinetic findings. *Epilepsia.* 1998;39(1):18-26.

Steffen F, Grasmueck S. Propofol for treatment of refractory seizures in dogs and a cat with intracranial disorders. *J Small Anim Pract.* 2000;41(11):496-9.

Steriade, Amzica F, Contreras D. Cortical and thalamic cellular correlates of electroencephalographic burst-suppression. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994;90(1):1-16.

Taatz CGS, Hosko MJ. Effect of pyrethroid insecticides on EEG activity in conscious, immobilized rats. *Pestic Biochem Physiol.* 1985;24:231-39.

Trapani G, Altomare C, Liso G, Sanna E, Biggio G. Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships, and drug delivery. *Curr Med Chem.* 2000;7(2):249-71.

Van Ness P. Pentobarbital and EEG burst suppression in treatment of status epilepticus refractory to benzodiazepines and phenytoin. *Epilepsia.*

1990;31(1):61-7.

Viitmaa R, Cizinauskas S, Bergamasco LA, Kuusela E, Pascoe P, Teppo AM, Jokinen TS, Kivisaari L, Snellman M. Magnetic resonance imaging findings in finnish spitz dogs with focal epilepsy. *J Vet Intern Med.* 2006;20(2):305-10.

Wang Y, Agarwal R. Automatic detection of burst suppression. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2007;2007:553-6.

Weinand ME, Farley C, Hussain N, Labiner DM, Ahern GL. Time from ictal subdural EEG seizure onset to clinical seizure onset: an electrocorticographic time factor associated with temporal lobe epileptogenicity. *Neurol Res.* 2007;29(8):862-70.

Willmore L. Epilepsy emergencies: the first seizure and status epilepticus. *Neurology* 1998;51(5 Suppl 4):34-38.

Wrzosek M, Nicpon J, Bergamasco L, Sammartano F, Cizinauskas S, Jaggy A. Visual and quantitative electroencephalographic analysis of healthy young and adult cats under medetomidine sedation. *Vet J.* 2009 May;180(2):221-30.

Young GB. Continuous EEG monitoring in the ICU: challenges and opportunities. *Can J Neurol Sci.* 2009;36(Suppl 2):89-91.

Young GB, Sirs D. Letter to the editor: Continuous EEG monitoring in the ICU. *Acta Neurol Scand.* 2006;114(1):67-8.

Zschocke S. *Klinische Elektroenzephalographie.* Zschocke S, Herausgeber. Berlin; New York: Springer 2002.

Danksagung

Frau Priv. – Doz. Dr. Andrea Fischer danke ich herzlich für die Bereitstellung des Themas, sowie die konstruktive Unterstützung bei der Erstellung dieser Dissertation.

Ein Dank geht auch an Frau Prof. Dr. Katrin Hartmann für die Möglichkeit, an Ihrem Lehrstuhl meine Doktorarbeit anfertigen zu dürfen.

Dankeschön an das Team des EEG Labors des Max Planck Instituts für Psychiatrie in München, die mir einen Einblick in die Humanmedizin ermöglicht haben.

Ganz herzlichen Dank auch an Tanja Steinberg, die initial mein Interesse an der Neurologie geweckt hat und von deren Wissen ich während meiner Zeit an der Kleintierklinik München sehr profitiert habe. Nicht zuletzt, dass Humor ist, wenn man trotzdem lacht.

Dem gesamten Team Neurologie, allen derzeitigen Interns und Oberärzten gilt ebenfalls mein Dank, da ohne deren Unterstützung diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, ohne deren Unterstützung und Verständnis, weder das Studium, noch die Dissertation möglich gewesen wären.

Vielen Dank auch an meine beiden Geschwister, die für mich und meine Probleme immer ein offenes Ohr hatten.

Herzlichen Dank an meine Freunde, die mich moralisch unterstützt, aufgemuntert und zur richtigen Zeit abgelenkt haben.

Zum Schluss möchte ich mich ganz herzlich bei Albert, meinem Mann, bedanken. Er hat mich während der Zeit meiner Dissertation stets zu motivieren gewusst, gab mir Kraft und viele Möglichkeiten zur Ablenkung und lernte gemeinsam mit mir sich in Geduld zu üben.