

EEG**EMG**

Zeitschrift für
Elektroenzephalographie
Elektromyographie
und verwandte Gebiete

10. Jahrgang

Juni 1979

Heft 2

Zum EEG im Leberkoma**E. Rumpl, J.M. Hackl, F. Gerstenbrand, G. Bauer**

Neurologische Klinik und Klinik für Anästhesiologie der Universität Innsbruck

Nachdruck nur mit Genehmigung des Verlages gestattet

Georg Thieme Verlag, Herdweg 63, 7000 Stuttgart 1

- 28 *Scheibel, M., A. Scheibel, A. Mollica, G. Moruzzi*: Convergence and interaction of afferent impulses on single units of reticular formation. *J. Neurophysiol.* 18 (1955) 309–331
- 29 *Storm van Leeuwen, W.*: Electroencephalographical and neurophysiological aspects of subacute sclerosing leucoencephalitis. *Psychiatria, Neurol. Neurochir.* 67 (1964) 312–322
- 30 *van Rossum, A.*: Spastic pseudosclerosis (Creutzfeldt-Jakob disease). In: *Handbook of Clinical Neurology*. Ed. P.J. Vinken u. G.W. Bruyn, Vol. 6 Diseases of the basal ganglia. North Holland Publ. Amsterdam (1968) 726–755
- P.H. Bücking, F.Regli*: Die kurze Periodik paroxysmaler Wellenkomplexe im hirnelektrischen und klinischen Verlauf der Creutzfeldt-Jakobschen Krankheit. *Z. EEG-EMG* 10 (1979) 80–87

Anschriften:

Dr. P.H. Bücking, Neurologische Klinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, 6500 Mainz

Prof. Dr. F. Regli, Neurologische Klinik des Centre Hospitalier Universitaire, CH 1011 Lausanne

Zum EEG im Leberkoma

E. Rimpl, J.M. Hackl, F. Gerstenbrand, G. Bauer

Neurologische Klinik und Klinik für Anästhesiologie der Universität Innsbruck

Electroencephalographic changes in coma due to hepatic insufficiency with porto-caval shunt

EEG studies were done in 19 patients comatose due to severe hepatic insufficiency associated with porto-caval shunting. The neurological deficits were graded in 5 stages and related to the abnormal EEG-pattern observed in 38 records. With deepening of coma, α -frequencies were gradually replaced by ϑ - and δ -activities. The frequency of ϑ - and δ -runs decreased with neurological deterioration. Triphasic waves (typical and/or atypical) were seen in 26% of the records. Typical triphasic waves were found to be limited to stage 3 of coma, whereas atypical forms appeared in earlier and later stages. After infusions of L-Valin, a transient improvement and disappearance of triphasic waves was observed, but no significant effect could be established on the final course of the disease. Sleep-like potentials and the reactivity to external stimuli decreased in deep stages of coma. Severe EEG abnormalities were correlated to low cholinesterase and high lactid acid blood level, but no correlation was found to the level of ammonia.

Key-Words: EEG – Coma due to hepatic insufficiency with porto-caval shunt – Triphasic waves – L-Valin – EEG-Reactivity – Alternating pattern.

Ein hepatisches Koma kann einerseits subakut durch einen portokavalen Kollateralkreislauf bei chronischen Lebererkrankungen oder im Rahmen eines Schocks mit reduzierter Leberfunktionsreserve (Leberausfallkoma), andererseits durch eine akut einsetzende Leberzellinsuffizienz infolge ausgedehnter Leberzellnekrose (Leberzerfallkoma) ausgelöst werden (2). Der klinische Verlauf läßt sich nach Gerstenbrand und Binder (12) dementsprechend in eine subakute oder akute Verlaufsform unterteilen. Der subakute Verlauf ist durch eine stufenweise Desintegration der Großhirnfunktionen mit zunehmender Bewußtseins-trübung bis zum Koma und durch einen phasenhaften Ablauf neurologischer Symptomenbilder gekennzeichnet. Bei der selteneren akuten Verlaufsform kann einer nur kurz nachweisbaren Desintegrationssymptomatik ein akutes Mittel- und Bulbärhirnsyndrom folgen (5).

Der Beginn der zerebralen Desintegration mit dem Übergang in ein hepatisches Koma ist im EEG durch einen allmählichen Ersatz der α -Aktivität durch eine ϑ -, im weiteren Verlauf durch eine δ -Aktivität gekennzeichnet (4, 6, 11, 20). In diesen Phasen sind auch paroxysmale Aktivitäten nachzuweisen, unter anderem die triphasischen Potentiale. Diese wurden zuerst von Foley und Mitarb. (10) als „blunt spike waves“, später von Bickford und Butt (4) als „triphase waves“ bezeichnet. Eine Zunahme zunächst hochamplitudiger δ -Wellen mit Maximum über den

Zusammenfassung

38 EEG-Kurven von 19 Patienten im Leberkoma wurden analysiert und bestimmte EEG-Muster mit den verschiedenen neurologischen Phasen des Leberkomas in Beziehung gebracht. Dabei zeigte sich mit zunehmender Bewußtseins-trübung ein fließender Übergang von der α -zur ϑ - und δ -Aktivität. Paroxysmale ϑ - und δ -Abläufe fanden sich in fortgeschrittenen Phasen des Komats zunehmend seltener. Triphasische Potentiale waren in 26% der Ableitungen zu finden; ihre charakteristische Ausprägung zeigten sie in der 3. Phase des Leberkomats. Vor und nach dieser Phase waren sie in irregulären Formen zu beobachten. L-Valin-Infusionen unterdrückten die triphasischen Potentiale, beeinflussten aber nicht den Verlauf des Komats. Die Reaktion auf exogene Reize nahm im EEG mit Fortschreiten des Komats ebenso ab, wie das Auftreten schlafähnlicher Potentiale. Die ausgeprägtesten EEG-Veränderungen waren mit niedrigen Cholinesterase- und hohen Laktatwerten, nicht jedoch mit erhöhtem Ammoniak im Blut zu korrelieren.

frontalen Abschnitten, schließlich eine Spannungsreduktion der δ -Aktivität und das Auftreten episodischer flacher Strecken weisen auf ein sich entwickelndes hepatogen bedingtes Bulbärhirnsyndrom hin (15, 20). Diese EEG-Veränderungen können sowohl im Verlaufe des „Leberausfallkomats“ als auch des „Leberzerfallkomats“ beobachtet werden (20).

Im folgenden sollen bei 19 Patienten im subakut verlaufenden „Leberausfallkoma“ wiederkehrende EEG-Veränderungen mit den einzelnen Phasen des „Coma hepaticum“ korreliert und über den Einfluß der Leberfunktion auf das EEG berichtet werden. Außerdem wird bei 7 Patienten der Effekt der aus therapeutischen Erwägungen verabreichten Aminosäure L-Valin auf das EEG und das neurologische Symptomenbild analysiert.

Patientengut und Methode

In einem Zeitraum von zwei Jahren sind an der Intensivstation der Klinik für Anästhesiologie der Universität Innsbruck 19 Patienten im „Praecoma oder Coma hepaticum“ bedingt durch einen Leberausfall neurologisch, elektroenzephalographisch und labordiagnostisch untersucht worden. Insgesamt wurden von diesen Patienten 38 EEG-Kurven abgeleitet.

Entsprechend der Einteilung metabolischer Komaformen nach Binder und Gerstenbrand (5) erfolgte eine Zuordnung in 5 Phasen, wobei die Wertung der Bewußtseinslage in den Vordergrund gestellt wurde. Bei fehlender Bewußtseins-trü-

bung im Beginn eines hepatischen Komats wurde die 1. Phase angenommen.

In dieser Phase zeigen die Patienten eine psychiatrische Symptomatik als „turbulente“ oder „stille“ Form. Da Patienten mit der Phase 1 in dieser Studie fehlen, wird darauf nicht näher eingegangen.

Patienten mit einer Bewußtseinsstrübung wurden in die vier weiteren Phasen eingeordnet.

Phase 2: Somnolenz, Symptome eines Korsakow-Syndroms oder Übergang zur Klüver-Bucy Symptomatik, Restsymptome einer ängstlich-depressiven, beziehungsweise paranoid-halluzinatorischen Färbung oder ausgeprägte amnestische Symptome mit deutlicher Herabsetzung höherer Hirnleistungen, deutliche diffuse Abbauezeichen, wie Greif- und Mentalreflexen etc., leichte Tonuserhöhung der Muskulatur mit Hyperreflexie, feinwelliger Tremor, „flapping tremor“, sporadische irreguläre Myoklonien, Spontanatmung.

Phase 3: Sopor, Ausfall der höchsten und weitere Reduktion höherer Hirnleistungen, Reste der Klüver-Bucy-Symptomatik, motorische Primitivschablonen, symmetrischer und asymmetrischer tonischer Nackenreflex, deutliche Tonuserhöhung der Muskulatur, Hyperreflexie, beginnende Körperhaltung des Mittelhirnsyndroms der Phase 3 („decorticate rigidity“ (24)), verstärkter Tremor, „flapping tremor“, multifokale Myoklonien, Spontanatmung.

Phase 4: Koma, auf Licht reagierende Pupillen, auf Schmerzreiz ungezielte oder Massenantwort, Muskeltonus gesteigert, Hyperreflexie, Körperhaltung des Mittelhirnsyndroms der Phase 3 („decorticate rigidity“), Abnahme des Tremors und der Myoklonien, Nachlassen der motorischen Primitivschablonen und des symmetrischen und asymmetrischen tonischen Nackenreflexes, assistierte Beatmung.

Phase 5: Koma, häufig noch erhaltene Pupillenreaktion auf Licht, schlaffe Körperhaltung mit Tonusverlust, Areflexie („decorticate flaccidity“), kontrollierte Beatmung bei fehlender Spontanatmung.

Die Phasen 2 und 3 werden im allgemeinen als „Praecoma“, die Phasen 4 und 5 als „Coma hepaticum“ bezeichnet. Der Phase 5 folgt das Vollbild des Bulbärhirnsyndroms (3), das bei längerem Bestehen in einen irreversiblen Ausfall der Hirnfunktionen übergeht.

Die EEG-Ableitungen erfolgten mit frontalen, zentralen, okzipitalen, und mitt-temporalen Elektrodenpaaren. Das Routineschema war auf bipolare longitudinale und transversale Ableitungen eingestellt. In allen Ableitungen wurde eine Leitkonstante von 0,3 verwendet. In vielen Fällen zwangen Artefakte Frequenzblenden von 30 zu verwenden, in besonders ungünstigen Fällen sogar von 15.

Bei der Beurteilung der EEG-Ableitungen wurde über den okzipitalen Abschnitten die Aktivität der α -, ϑ -, δ - und β -Bereiche bewertet. Bei der δ -Aktivität wurde zusätzlich eine Zunahme des Gehalts an sub- δ und eine Spannungsreduktion registriert. Paroxysmal auftretende meist frontal akzentuierte und synchrone Aktivitäten wurden als ϑ -Züge (0,5–2 Sekunden Dauer), δ -Gruppen (0,5–2 Sekunden Dauer), δ -Züge (2–5 Sekunden Dauer) und δ -Strecken (über 5 Sekunden Dauer) klassifiziert. Zu den paroxysmalen Elementen wurden auch die triphasischen Potentiale mit ihren Varianten und spindelähnliche Aktivitäten (niedergespannte 14–16/sec mit präzentraler oder parietaler Lokalisation) gezählt. Außerdem wurde die Überlagerung von δ -Aktivität mit schnelleren Frequenzen (8–16/sec), sowie die Reaktion auf exogene Reize festgehalten.

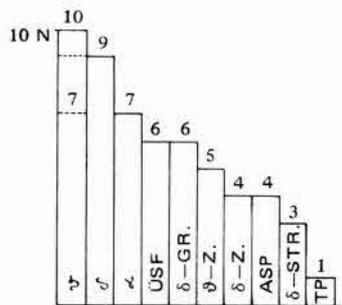
Als triphasisch wurden nach Bickford und Butt (4) jene Potentiale bezeichnet, bei denen eine positiv gerichtete Hauptablenkung von niedergespannten negativen Deflexionen eingeleitet bzw. beendet wurde. Die deutlichste Ausprägung zeig-

ten diese Potentiale frontal und temporal und wiesen gleichzeitig eine Amplitudenreduktion und zeitliche Verzögerung über den okzipitalen Abschnitten auf. Als „typisch“ wurden die triphasischen Potentiale nach Reither (27) dann bezeichnet, wenn sie während einer ganzen Ableitung in Zügen oder Strecken bilateral synchron und symmetrisch auftraten. Wichen die triphasischen Potentiale von der beschriebenen Form und Verteilung ab, bezeichneten wir sie als „atypisch“ oder „irregulär“.

An labordiagnostischen Untersuchungen sind bei allen Patienten Bilirubin, SGOT, SGPT, PT, Cholinesterase, Laktat, UN, die Thrombozytenzahl und der Ammoniak im Blut bestimmt worden. Bei 7 Patienten erfolgte die Bestimmung der L-Valin Konzentration im Serum vor und während des Verlaufes einer Therapie (Tagesdosis 50–75 g L-Valin p.i.). Behandelt wurden die Patienten nach einem standardisierten parenteralen Ernährungs- und Therapieschema (13).

Ergebnisse

Die Abb. 1 zeigt die Häufigkeit verschiedener EEG-Muster in 10 Ableitungen von 9 Patienten in der Phase 2, des subakut verlaufenden Leberkomas. Die Allgemeinveränderungen sind überwiegend durch ϑ - oder δ -Aktivitäten geprägt, wobei jedoch innerhalb einer Ableitung ein häufiger, fließender Wechsel der Frequenzen auch in Richtung α -Band zu beobachten ist. Der fließende Übergang ist dabei vom Auftreten paroxysmaler Aktivitäten zu trennen. Diese können durch hochamplitudige, frontal betonte δ -Gruppen, δ -Züge oder δ -Strecken, aber auch durch höheramplitudige ϑ -Züge mit frontalem oder parieto-okzipitalem Schwerpunkt, selten durch irreguläre triphasische Potentiale mit frontalem Maximum repräsentiert sein. Die triphasischen Potentiale dominieren dabei nicht über andere Muster und Frequenzen. Schließlich werden flache spindelartige Aktivitäten mit



Abkürzungen: ϑ = dominierende ϑ -Aktivität; δ = dominierende δ -Aktivität; α = Reste von α -Aktivität; USF = überlagernde schnellere Frequenzen; δ -GR = δ -Gruppen; δ -Z = δ -Züge; δ -STR = δ -Strecken; ϑ -Z = ϑ -Züge; ASP = atypische Schlafpotentiale; TP = triphasische Potentiale.

Abb. 1 EEG-Muster in 10-Ableitungen von 9 Patienten im Leberkoma der Phase 2. α -Rhythmen finden sich nur als Restaktivität und stehen im Wechsel mit ϑ - und δ -Aktivität. Punktierete Linien kennzeichnen die Zahl der Ableitungen mit Wechsel der Aktivitäten.

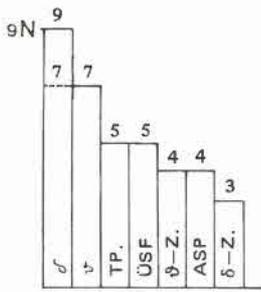


Abb. 2 Die EEG-Muster in 9 Ableitungen von 8 Patienten im Leberkoma der Phase 4. θ -Aktivität nur im fließenden Wechsel mit dominierender δ -Aktivität. Zahl der Ableitungen mit Wechsel durch die punktierte Linie dargestellt. Abschnitte mit α -Rhythmen fehlen. Zunahme der triphasischen Potentiale, in 4 Ableitungen jedoch in irregulärer Form. Deutliche Verminderung der verschiedenen EEG-Muster. Abkürzungen siehe Abb. 1.

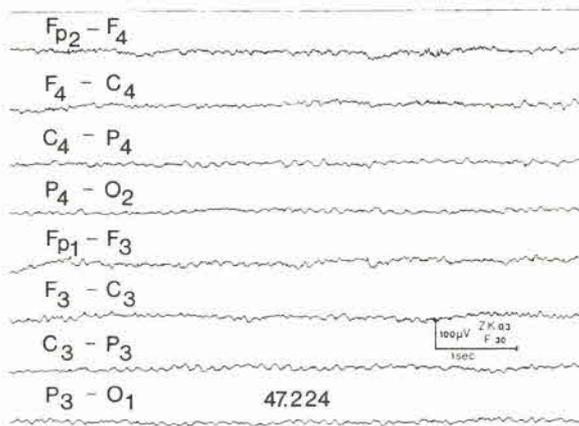


Abb. 3b EEG der gleichen Patientin nach drei-tägiger L-Valin Infusion. Leberkoma der Phase 2; α/β -Aktivität.

präzentraler oder parietaler Betonung als „atypische“ Schlafpotentiale gewertet. Bei den überlagernden schnelleren Frequenzen ist keine sichere topische Akzentuierung abzugrenzen.

Bei 10 Patienten der Phase 3 findet sich in 15 EEG-Ableitungen eine ähnliche Verteilung der verschiedenen EEG-Muster. Die triphasischen Potentiale sind allerdings in vier Ableitungen nachweisbar und damit häufiger als in der Phase 2. Sie dominieren, diesmal in typischer Ausprägung, in drei der vier Ableitungen. Ein Wechsel der Frequenzen zu einem α -Rhythmus ist hingegen nur mehr in vier Ableitungen zu beobachten.

Die Abb. 2 zeigt die verschiedenen EEG-Mustern in 9 Ableitungen von 8 Patienten in der Phase 4 des subakut verlaufenden Leberkomas. Eine deutliche Rarefizierung der Varietät der EEG-Muster ist zu er-

kennen. Eine Verschiebung in den α -Bereich ist nicht mehr nachweisbar. Intermittierend ist jedoch ein Wechsel der δ - in eine dominierende θ -Aktivität zu beobachten. In vier von 5 Ableitungen mit triphasischen Potentialen zeigen diese eine plumpe, das heißt nicht mehr typische Form. Nur in einer Ableitung sind die triphasischen Potentiale als dominierend zu bezeichnen.

In der Phase 5 des Leberkomas ist in vier Ableitungen von vier Patienten eine flache δ -Aktivität mit einem vermehrten Gehalt an sub- δ Wellen zu beobachten. In zwei Ableitungen wird diese Aktivität von kurzen flachen Strecken unterbrochen. Mit Ausnahme einer Überlagerung mit schnelleren Frequenzen in zwei Ableitungen finden sich keine weiteren EEG-Muster.

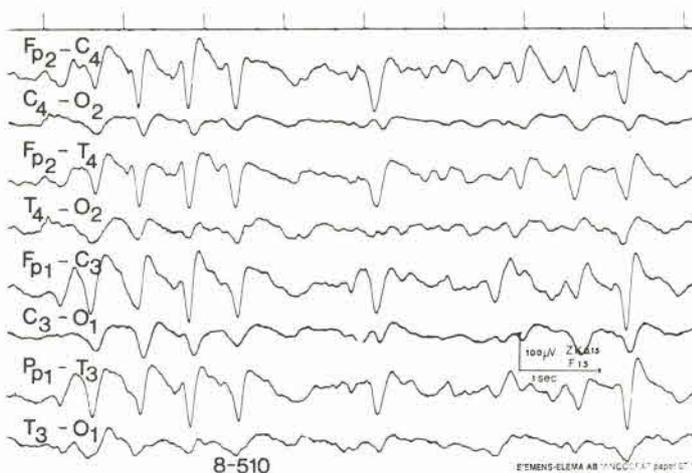


Abb. 3a EEG einer 46-jährigen Patientin im Leberkoma der Phase 3. Dominierende triphasische Potentiale, häufig in Form von Zügen.

Tab. 1 Mittelwerte der Stoffwechselfaktoren in den verschiedenen Phasen des Leberkomas. Die Werte der unteren Zeile geben die jeweilige Standardabweichung (SD) an.

	Ammoniak g/100ml	SGOT U/l	SGPT U/l	Bilirubin mg/100ml	PT %	Cholin- esterase U/l	UN mg/100ml	Thrombo- zyten x 1000	Laktat mg/100ml
Phase 2 n=10	105,3	43,62	62	6,6	51	1733,25	29,87	59,25	21,74
SD	±45,59	±55,93	±109,52	±5,1	±16,83	±645,47	±19,3	±20,48	±20,93
Phase 3 n=15	118,57	48,29	22,28	4,4	51,54	1310,92	39	79,5	12,06
SD	±40,21	±99,26	±38,68	±3,24	±12,56	±980,7	±20,35	±47,76	± 7,0
Phase 4 n=9	115,14	26,57	23,14	3,5	47	1469,93	29,71	68,14	40,8
SD	±41,41	±21,44	±24,13	±2,1	±15,1	±768,45	±24,4	±32,57	±19,92
Phase 5 n=4	120,00	34,75	15,5	3,45	52,75	674,5	35,75	58	37,77
SD	±22,02	±28,86	± 8,85	±2,52	±22,20	±416,2	±19,69	± 5,6	±10,05

Nach einer L-Valin-Infusionstherapie zeigten sich bei vier der 7 Patienten drei Tage nach Therapiebeginn keine, oder in einem Fall nur noch abortive Formen triphasischer Potentiale (Abb. 3a/b). Außerdem verschob sich in 5 der 7 EEG-Ableitungen die Grundfrequenz in einen α/β -Mischbereich. Die übrigen EEG-Muster zeigen mit Ausnahme geringer Wechsel zwischen einzelnen Ableitungen keine Änderung. Bei einem Patienten mit mehreren EEG-Ableitungen im Verlaufe des Komats beobachtete man ein Wiederauftreten triphasischer Potentiale nach Absetzen der L-Valin Infusionen.

Die L-Valin-Konzentration im Serum stieg von $62,2 \pm 30,6 \mu\text{mol/l}$ (Normalwerte: $150-300 \mu\text{mol/l}$) vor Infusionsbeginn auf $1144,8 \pm 780 \mu\text{mol/l}$ gemessen am Tag der EEG-Kontrolle. Das Ammoniak im Blut fiel dabei von $125,66 \pm 48,16 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ auf $84,83 \pm 28,66 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ab. Der Abfall des Ammoniaks war nach dem t-Test für gepaarte Werte signifikant ($p < 0,01$). Der Patient, bei dem die triphasischen Potentiale nach Absetzen der L-Valin Therapie neuerlich auftraten, zeigte dabei einen kontinuierlichen Abfall des L-Valins auf $40,3 \mu\text{mol/l}$ verbunden mit einem Anstieg des Ammoniaks bis auf $141 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

Während der Behandlung mit L-Valin ergab die neurologische Untersuchung am Tage der EEG-Ableitung bei drei Patienten eine Remission um eine Phase. Bei vier Patienten blieb der neurologische Befund unverändert. Zwei Patienten mit Myoklonien zeigten dieses Symptom nach der L-Valin Therapie nicht mehr.

Die Reaktion auf exogene Reize (akustisch, Schmerz, passives Augenöffnen) wurde in 30 der 38 Ableitungen geprüft. Dabei zeigte sich 18mal keine Reaktion. Das Fehlen einer Reaktion wurde in allen vier Ableitungen der Phase 5 und in sieben der 9 Ableitungen

der Phase 4 beobachtet. Auch bei den drei Ableitungen der Phase 3 mit dominierender triphasischer Aktivität konnte keine Reaktion im EEG ausgelöst werden. Nur bei einem Patienten der Phase 4 war bei gleichwertiger Dominanz atypischer triphasischer Potentiale eine Amplitudenminderung nach akustischem Reiz zu beobachten. Bei 6 Patienten leitete man nur Bewegungsartefakte ab.

Zwölf Patienten zeigten im EEG eine Reaktion auf exogene Reize. Diese Reaktion war durch ein Blockieren überlagernder schnellerer Frequenzen, der paroxysmalen θ - und δ -Aktivitäten und einem Verwischen von θ -Frequenzen, bei gleichzeitigem Auftreten frontal betonter δ -Wellen gekennzeichnet.

Die Tabelle 1 zeigt die verschiedenen Laborwerte in ihrer Beziehung zu den einzelnen Phasen des Leberkomas. Es handelt sich um Durchschnittswerte aller am Tage der EEG-Ableitungen überprüften Stoffwechselfaktoren. Diese entsprechen den üblicherweise bei einem Leberkoma beobachteten Werten. Die Laktatkonzentration steigt in den Phasen 4 und 5 signifikant ($p < 0,005$) an, die Cholinesterase fällt in der Phase 5 gerade noch signifikant ab ($p < 0,05$). Die übrigen Parameter unterscheiden sich nach dem t-Test nicht signifikant. Der Ammoniak zeigt im Laufe der phasenhaften Entwicklung leicht ansteigende Werte, eine beginnende Reduktion der Cholinesterase zeichnet sich in den Phasen 3 und 4 ab.

Die Prognose war überwiegend ungünstig. Acht von 19 Patienten verstarben primär im Leberversagen, drei an einer begleitenden Urämie. Ein septisches Bild bei Pyelonephritis wurde als Todesursache bei zwei Patienten festgestellt; zwei weitere Patienten verstarben an einer schweren Laktatazidose. Vier Patienten überlebten, zwei davon wurden mit L-Valin behandelt.

Diskussion

Die zunehmende Bewußtseinstörung im Leberkoma ist im EEG durch den allmählichen Übergang von α - zu ϑ -Frequenzen und schließlich durch das Auftreten von δ -Aktivität gekennzeichnet (4, 11, 20). Dabei beobachtet man auch im Verlauf einer Ableitung neben ϑ - und δ -Aktivitäten noch erhaltene α -Rhythmen (22, 29). Auch aus den hier vorgestellten Ergebnissen läßt sich eine fließende Ablösung der α -Aktivität erkennen, wobei mit zunehmender Bewußtseinstörung die α -Rhythmen immer seltener werden, bis sie in der Phase 4 nicht mehr nachweisbar sind. Die paroxysmal auftretenden höheramplitudigen ϑ - und δ -Abläufe sind in den Phasen 2 und 3 gleichwertig verteilt, zeigen dann in der 4. Phase eine deutliche Reduktion und sind in der Phase 5 nicht mehr zu finden. *Penin* (23) beobachtete analoge Veränderungen, die er als ϑ - bzw. δ -Parenhythmien mit einer „aktuellen“ hepatoportalen Enzephalopathie in Zusammenhang brachte. *Foley* und Mitarb. (10) beschreiben paroxysmale, bilateral synchrone 2/sec Wellen über den frontalen Abschnitten auch in sonst normalen EEG-Kurven. Mit zunehmender Bewußtseinstörung finden sich diese paroxysmalen Veränderungen häufiger, gehen dann aber mehr und mehr in eine δ -Grundaktivität über. Diese Veränderungen im EEG zeigen eine klare Beziehung zu den neurologischen Symptombildern, jedoch nur eine weitgehend eingeschränkte Beziehung zu den Ammoniakwerten im peripheren Blutkreislauf (11, 16, 20, 22, 26, 29). Ebenso wenig läßt sich der Grad einer Bewußtseinstörung mit entsprechenden Ammoniak-Werten korrelieren (16, 20, 24, 28, 31). Auch die triphasischen Potentiale konnten schwerpunktmäßig nur einem bestimmten neurologischen Symptombild (20), nicht jedoch einer bestimmten Ammoniak-Konzentration zugeordnet werden (11, 26, 29). Im Verlaufe eines Leberkomas zeigen sie unabhängig von der Ammoniak-Konzentration ein besonderes Verhalten. In der Phase 2 sind diese Potentiale nur selten und nicht in ihrer typischen Ausprägung, oft nur in kurzen Abschnitten einer EEG-Kurve, zu beobachten. In der 3. Phase sind sie gemäß der Definition *Reihers* (27) schließlich typisch. Sie sind nunmehr das vorherrschende EEG-Muster. In der 4. Phase verplumpen die triphasischen Potentiale, sind oft gerade noch als solche erkennbar und finden sich nur in kurzen Abschnitten. Auf diese Wandlung der triphasischen Potentiale wiesen *Silverman* (29), *MacGillivray* (20) und *Posner* (26) hin. *MacGillivray* beobachtete ebenfalls die deutlichen triphasischen Potentiale in einem der Phase 3 analogen Stadium. Allerdings stellen die triphasischen Potentiale kein obligates Muster im Verlaufe eines Leberkomas dar (20, 29, 30). Sie können auch nicht als leberspezifisch gewertet werden, sondern wurden unter anderem auch bei schweren Schlafmittelvergiftungen mit begleitender zerebraler Hypoxie (17), bei subduralem Häma-

tom (32), bei Urämie und schweren Elektrolytentgleisungen (20) beobachtet. Die Inzidenz der triphasischen Potentiale liegt mit 26% in unmittelbarer Nähe der Angaben von *Silverman* (28), *Simsarian* und *Harner* (29) und *MacGillivray* und *Kennedy* (18), unterscheidet sich aber von den Angaben *Bickford* und *Butts* (4), die sie bei 12 ihrer 13 Patienten beobachten konnten.

Das Auftreten der triphasischen Potentiale scheint an keinen bestimmten Stoffwechselfaktor gebunden zu sein. Nach *Posner* (25) zeigen die triphasischen Potentiale aber eine Leberschädigung an, die schwer genug ist, um von einer erhöhten Ammoniak-Konzentration im Blut begleitet zu sein. Diese Hypothese wird durch die erhöhten Ammoniak-Werte bei allen hier vorgestellten Patienten mit triphasischen Potentialen erhärtet. Ihre Bindung an einen genetischen Faktor (19) könnte dabei die relativ geringe Inzidenz von 26% erklären.

Der Annahme, daß die triphasischen Potentiale durch die toxische Wirkung des Ammoniaks ausgelöst werden, steht die Hypothese gegenüber, daß sie Ausdruck eines ständigen Defizits eines essentiellen zerebralen Bausteins sind (28). So sind z.B. die verzweigt-kettigen Aminosäuren, wie Valin, Leucin und Isoleucin bei Leberfunktionsausfällen erniedrigt (9). Aufgrund der guten kompetitiven Wirkung zum Tryptophan um den Transportmechanismus vom Blut ins Gehirn und damit letztlich Ammoniak senkenden Wirkung, werden diese Aminosäuren in der Behandlung des Leberausfallkomas eingesetzt (8). Nach Erhöhung des L-Valin auf Werte, die allerdings im Blut deutlich über dem physiologischen Bereich lagen, wurden triphasische Potentiale in Kontrollableitungen nicht mehr beobachtet. Daraus ließe sich eine aktivierende Wirkung auf triphasische Potentiale durch L-Valin-Mangel, bzw. eine suppressive Wirkung durch L-Valin-Überschuß ableiten. Bemerkenswerterweise beeinflußt die ebenfalls ammoniaksenkende Aminosäure Arginin die triphasischen Potentiale im EEG nicht (26).

Sowohl L-Valin als auch L-Dopa reduzieren den Gehalt an 5-Hydroxytryptophan im Hirngewebe (7). Ungeklärt hingegen ist die Rolle des L-Valin bei der Aufnahme falscher Neurotransmitter (9) beziehungsweise bei der Verdrängung falscher Neurotransmitter an den Synapsen, eine Wirkung, die L-Dopa sehr wohl zugeschrieben wird (22). L-Dopa vermindert – wie aus Abbildungen von *Parkes* und Mitarb. (21) hervorgeht – die triphasischen Potentiale im EEG und aktiviert schnellere Frequenzen. Diese Verschiebung in den α/β -Bereich wurde auch bei Infusionen mit Aminosäuregemischen (14) beobachtet und war auch nach den L-Valin-Infusionen nachzuweisen. Trotz dieser analogen EEG-Bilder erscheint es schwierig, Hypothesen einer gemeinsamen Wirkung einzelner Sub-

stanzen auf elektroenzephalographische Parameter stützen zu wollen. Diese Schwierigkeit läßt sich schon daraus ersehen, daß eine Anhäufung falscher Transmitter zwar mit einem Anstieg des Serotonins im Hirngewebe verbunden ist (24), die Zufuhr von 5-Hydroxytryptophan — eines Serotoninvorläufers — aber zu einem kompletten Verschwinden der triphasischen Potentiale führen kann (3).

Schlaf- oder schlafähnliche Potentiale sind im allgemeinen im hepatischen Koma nicht zu beobachten (20). Spindelartige Aktivitäten finden sich allerdings in EEG-Ableitungen über Nacht noch in der Phase 3 analogen Stadien (18). Von diesem Gesichtspunkt aus könnten die hier beobachteten spindelähnlichen Aktivitäten als Reste von Schlafspindeln aufgefaßt werden.

Eine Reaktion auf exogene Reize war im EEG nur bei einem Teil der Patienten auszulösen. Besonders in den Phasen 4 und 5 und in den von triphasischen Potentialen geprägten Ableitungen der Phase 3 war dies der Fall und entsprach damit den Beobachtungen anderer Autoren (4, 6, 17). In den Phasen 2 und 3 zeigte sich häufig ein die paroxysmalen Elemente und überlagernden schnelleren Frequenzen blockierender Effekt (10). Diese Antwort wurde auch von *Penin* (22) in Ableitungen mit leichten Parenhythmien

beobachtet. Eine ungewöhnliche Reaktion stellte die Amplitudenminderung dominierender atypischer triphasischer Potentiale bei einem Patienten der Phase 4 dar. Es kann angenommen werden, daß die Fähigkeit zu einer „Weckreaktion“ in den fortgeschrittenen Phasen des Leberkomas zunehmend verloren geht.

Von allen Stoffwechselfparametern korrelieren die ausgeprägtesten EEG-Veränderungen — übereinstimmend mit *Penin* (23) — am besten mit niedrigen Cholinesterasewerten und — übereinstimmend mit *Cadilhac* und *Ribstein* (6) — mit einem durch eine zusätzliche Störung des Kohlehydratstoffwechsels ausgelösten hohen Laktatwert.

Die EEG-Veränderungen im Leberkoma folgen weitgehend den Phasen neurologischer Symptombilder. Weniger deutlich ist ihre Korrelation zu den Stoffwechselfparametern, obwohl auch hier zu einzelnen Faktoren eine Beziehung zu erkennen ist. Bisher in der Literatur wenig berücksichtigte therapeutisch medikamentöse Maßnahmen scheinen, wie es die EEG-Veränderungen unter L-Valin-Zufuhr zeigten, einen wesentlichen Einfluß auf das EEG im Leberkoma zu haben. Bezogen auf die triphasischen Potentiale könnten damit auch die unterschiedlichen Angaben über ihre Inzidenz erklärt werden.

Literatur

- 1 *Abbot, J.A.*: Blood ammonia levels, EEG's and states of consciousness in patients with liver disease. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 8 (1956) 525–526
- 2 *Bartels, O.*: Das hepatische Koma. Diagnostik und Therapie. *Intensivbeh.* 1 (1976) 71–76
- 3 *Bessman, S.D., J.K. Merlis, F. Borges*: Effect of 5-hydroxytryptophan on the electroencephalogram in hepatic coma. *Proc. Soc. exp. Biol.* 95 (1957) 502–504
- 4 *Bickford, R.G., H.R. Butt*: Hepatic coma: The electroencephalographic pattern. *J. Clin. Invest.* 34 (1955) 790–799
- 5 *Binder, H., F. Gerstenbrand*: Das metabolische Coma, Symptomatologie und Verlauf. *Kopfklinik* 1 (1976) 186–192
- 6 *Cadilhac, J., M. Ribstein*: The EEG in Metabolic Disorders. *World Neurology* 1 (1969) 296–308
- 7 *Cummings, M.G., P.B. Soetters, J.H. James, J.M. Keane, J.E. Fischer*: Regional brain indolamine metabolism following chronic portacaval anastomosis in rat. *J. Neurochem.* 27 (1976) 501–509
- 8 *Fischer, J.E., J.M. Funovics, A.A. Guirre, R.J.C. Westdorp, J.H. James, J.K. Hodgman*: Therapy of hepatic coma. *Jannsen Symposien, Münchner Konferenz über neurol.-psychiat. Aspekte des Komats* (1974) 223–239
- 9 *Fischer, J.E., R.J. Baldessarini*: Biochemistry of hepatic coma. *Jannsen Symposien, Münchner Konferenz über neurol.-psychiat. Aspekte des Komats* (1974) 180–205
- 10 *Foley, J.M., C.W. Watson, R.D. Adams*: Significance of the electroencephalographic changes in hepatic coma. *Trans. Amer. neurol. Ass.* 75 (1950) 161–165
- 11 *Friedländer, W.J.*: Electroencephalographic changes in hyperammonemia. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 8 (1956) 513–516
- 12 *Gerstenbrand, F., H. Binder*: Neurologische Aspekte des Komats. *Jannsen Symposien, Münchner Konferenz über neurol.-psychiat. Aspekte des Komats* (1974) 14–33
- 13 *Hackl, J.M., E. Rimpl, H. Hörtnagl, G. Kleinberger, H. Lochs*: Versuch der Therapie des Coma hepaticum mit speziellen Aminosäureinfusionen. *HEK-Forum* 3 (1978) 8–12
- 14 *Holm, E.*: Biochemische, klinische und EEG-Befunde bei zweiwöchiger Infusion der Aminosäuren-Lösung „Comaminohék“ (CAH). *Kontrollierte Untersuchungen an Zirrhose-Patienten.* *HEK-Forum* 1 (1978) 9–21
- 15 *Kennedy, J., S.P. Parbhoo, B.B. MacGillivray, S. Sherlock*: Effect of extracorporeal liver perfusion on the electroencephalogram of patients in coma due to acute liver failure. *Quart. J. Med.* 42 (1973) 549–561
- 16 *Körge, P., H.W. Liebenschütz, S. Kubicki*: Contribution to the Therapy of Ammonia Intoxication in Hepatic Coma. *Recent Adv. Gastroent. III* (1967) 623–626
- 17 *Kubicki, S.*: Potentiels triphasiques après l'état de „vita reducta“ (coma dépassé) dans les intoxications graves par somnifères. *Rev. Neurol.* 117 (1967) 91–94
- 18 *Kurtz, D., J.P. Zenglein, M. Imler, M. Girardel, G. Grinspan, B. Peter, F. Rohmer*: Etude du sommeil nocturne au cours de L'encéphalopathie porto-cave. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 33 (1973) 167–178
- 19 *MacGillivray, B.B., J. Kennedy*: The „triphase waves“ of hepatic encephalopathy. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 28 (1970) 428
- 20 *MacGillivray, B.B.*: The EEG in Liver Disease. *Handb. Electroencephalo clin. Neurophysiol.* 150 (1976) 26–50

- 21 *Parkes, J.D., P. Sharpton, R.S. Williams*: Levodopa in hepatic coma. *Lancet II* (1970) 1341–1342
- 22 *Parson-Smith, B.G., W.H.J. Summerskill, A.M. Dawson, S. Sherlock*: The electroencephalograph in liver disease. *Lancet II* (1957) 867–871
- 23 *Penin, H.*: Über den diagnostischen Wert des Hirnstrombildes bei der hepato-portalen Enzephalopathie. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 35 (1967) 174–234
- 24 *Plum, F.*: Metabolic Encephalopathy: In: *The Nervous System Vol. 2: The clinical Neurosciences*, hsg. von D.B. Tower, Raven Press New York (1975) 193–203
- 25 *Plum, F., B. Posner*: *Diagnosis of Stupor and Coma*. 2nd edition. F.A. Davis Company Philadelphia 1972
- 26 *Poser, C.M.*: Electroencephalographic changes and Hyperammonemia. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 10 (1958) 51–62
- 27 *Reiher, J.*: The electroencephalogram in the investigation of metabolic comas. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* (1970) 104
- 28 *Sherlock, S., W.H.K. Summerskill, J.P. White, E.A. Pear*: Portal systemic encephalopathy: neurological complications of liver disease. *Lancet II* (1954) 453–457
- 29 *Silverman, D.*: Some observations on the EEG in hepatic coma. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 14 (1962) 53–59
- 30 *Simsarian, J.P., R.N. Harner*: Diagnosis of Metabolic Encephalopathy: Significance of Triphasic Waves in the Electroencephalogram. *Neurology.* 22 (1972) 456
- 31 *Traeger, H.S., G.J. Gabuzda, A.N. Ballou, G.S. Davidson*: Blood „ammonia“ concentration in liver disease and liver coma. *Metabolism* 3 (1954) 99–109
- 32 *Watson, C.W., R.E. Flynn, I.F. Sullivan*: A distinctive electroencephalographic change associated with subdural haematoma resembling changes which occur with hepatic encephalopathy. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 10 (1958) 780–785

E. Rumpl, J.M. Hackl, F. Gerstenbrand, G. Bauer: Zum EEG im Leberkoma. *Z. EEG-EMG* 10 (1979) 88–94

Anschrift:
O.A. Dr. E. Rumpl, Univ.-Nervenklinik, Anichstr. 35, A-6020 Innsbruck