

Nonkonvulsif Status Epileptikusta Tanı, Klinik Özellikler ve Tedaviye Direnç Sıklığı

Diagnosis, Clinical Features and Refractoriness to Treatment in Nonconvulsive Status Epilepticus

Dilaver Kaya, Pınar Yalınay, Fehim Arman

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Amaç: Bu çalışmada, erişkin nonkonvulsif status epileptikus (NKSE) olgularında etyoloji, tedavi, klinik ve EEG özellikleri araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Hastanemizde, 2006-2010 yılları arasında NKSE tanısı ile izlediğimiz hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hasta bilgileri ve test sonuçları kaydedildi. Tedavide aşamalı olarak, 1) Diazepam 10 mg, 2) Fenitoin (18 mg/kg), 3) Midazolam (0.1-0.6 mg/kg/saat), 4) Tiopental (3-5 mg/kg/saat) i.v. infüzyon şeklinde kullanıldı. Tedavi ihtiyacına göre gruplandırma yapıldı. 1. Grup: (n=31) Diazepam ve Fenitoin ile NKSE tedavisi yapılanlar. 2. Grup: (n=7) midazolam veya tiopental ile NKSE tedavisi yapılanlar. 2. Grup refrakter status epileptikus (RSE) olarak tanımlandı.

Bulgular: Çalışmamızda 35 erişkin hastaya (16 erkek, 19 kadın; ortalama yaş 61.8) ait 38 status epileptikus epizodu saptandı. Hastaların %84.2'sinde epilepsi öyküsü, %44.7'sinde strüktürel bozukluk, %13.2'sinde metabolik bozukluk, %18.4'ünde sistemik enfeksiyon, %15.8'inde ensefalit ve %5.3'ünde ilaç antiepileptik ilaç kesimi saptandı. Hastaların EEG'lerinin %65.8'inde fokal %34.2'sinde jeneralize status epileptikus aktivitesi saptandı. RSE, yaklaşık %18 oranında görüldü ve RSE ile etyoloji, epilepsi öyküsü, klinik ve EEG bulguları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Hastaların büyük çoğunluğunda epilepsi öyküsü vardı. Hastaların %18'inde RSE saptandı. Tedavi grupları arasında etyoloji, epilepsi öyküsü, klinik ve EEG bulguları açısından anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Anahtar sözcükler: Nonkonvulsif status epileptikus; EEG.

Summary

Objectives: The aim of the study was to analyze the etiology, treatment and clinical and electroencephalographic features in adult patients with nonconvulsive status epilepticus (NCSE).

Methods: We retrospectively evaluated all consecutive patients with NCSE admitted to our hospital between 2006 and 2010. Patient data and diagnostic test results were recorded. The following treatment protocol was used: 1) Diazepam 10 mg, 2) Phenytoin (18 mg/kg), 3) Midazolam (0.1-0.6 mg/kg/h), and 4) Thiopental (3-5 mg/kg/h) i.v. infusion. The groups were structured according to the necessity of treatment. Group 1 (n: 31): NCSE was treated with diazepam and phenytoin; and Group 2 (n: 7): NCSE was treated with midazolam or thiopental. Group 2 was also defined as refractory status epilepticus (RSE).

Results: We studied 38 episodes in 35 adults (16 men, 19 women; median age: 61.8 years). Of the patients, 84.2% had a history of epilepsy, 44.7% had structural disorders, 13.2% had metabolic disorders, 18.4% had systemic infections, 15.8% had encephalitis, and 5.3% had antiepileptic drug withdrawal. In patients, 65.8% of them exhibited focal and 34.2% exhibited generalized status epilepticus discharges on EEGs. RSE occurred in approximately 18% of patients and was not associated with etiology, history of epilepsy, and clinical or electroencephalographic features.

Conclusion: The majority of our patients had a history of epilepsy. Of the patients, 18% had RSE. There was no significant correlation among the treatment groups with respect to etiology, history of epilepsy, and clinical or electroencephalographic features.

Key words: Nonconvulsive status epilepticus; EEG.

Giriş

Nonkonvulsif status epileptikus (NKSE) yüksek morbidite ve mortalite nedeni ile önemli bir status epileptikus formu olmasına karşın, tanı konulabildiği zaman, tedavi edilebilen bir hastalıktır. Tanı konulan hasta sayısının, olması gerekenden daha az sayıda olduğu ileri sürülmektedir. Bu durum hastalığın tanısında yaşanan güçlüklerle bağlantılıdır. Bir popülasyon çalışmasında, her yıl 100.000 kişide 50 yeni olgunun görüldüğü bildirilmiştir.^[1] Klinik tabloya konfüzyonel durum ile birlikte, psikolojik ve davranışsal bulguların eşlik edebilmesi, tanıda kesin bir konsensus olmasa da EEG kriterlerinin ve antiepileptik tedaviye yanıtın belirleyici olması, tanıyı zorlaştıran önemli nedenlerdir.^[2]

Aynı etyolojik nedenler, hem NKSE'ye hem de NKSE olmaksızın akut konfüzyonel duruma neden olabileceğinden, klinisyenlerin özel dikkati ve konfüzyonel duruma yaklaşım protokollerinin tanı ve tedavi üzerinde belirleyici etkisi bulunmaktadır. Olguların çoğu diazepam ve fenitoin kullanımı ile tedavinin ilk iki aşamasında normale dönerken, tedaviye refrakter status epileptikus (RSE) olarak kabul edilen hastalarda midazolam ve barbitüratlar gibi ajanların kullanılması gerekebilmektedir.

Bu çalışmada, NKSE tanısı ile izlenen hastaların etyolojileri, epilepsi öyküleri, klinik özellikleri, EEG bulguları ve tedaviye direnç sıklığı araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Hastanemizde, 2006-2010 yılları arasında NKSE tanısı ile izlenen 35 hastaya ait 38 NKSE epizotuna ait veriler retrospektif olarak incelendi. Olgulara ait bilgiler (yaş, cinsiyet, epilepsi öyküsü, olası etyolojik nedenler (intrakraniyal patolojiler, metabolik bozukluklar, enfeksiyonlar ve düzensiz ilaç kullanımı) kaydedildi. Hastalara yapılan incelemelerden, kraniyal görüntüleme (bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonans görüntüleme), EEG, biyokimya ve hemogram testlerine ait sonuçlar, hastalara verilen tedaviler ve prognoz kaydedildi. Kayıt tutulurken hasta dosyaları, epikrizler ve diğer medikal kayıtlardan yararlanıldı.

Nonkonvulsif status epileptikus için üzerinde kesin olarak konsensusa varılmış tanı kriterleri olmasa da, yaygın olarak kullanılan 3 kriter bu çalışma için tanı kriterleri olarak kabul edilmiştir (Tablo 1). Klinik durum, EEG bulguları ve te-

Tablo 1. Nonkonvulsif status epileptikus tanı kriterleri

1. Konfüzyonel durum
2. EEG de tipik epileptik patern veya sürekli deşarjlar
3. Antiepileptik ilaçlarla kliniğin ve EEG'nin düzelmesi

Tablo 2. Demografik veriler

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	19	52.6
Erkek	16	47.4
Etyoloji (öncelikli neden)		
Neden Yok	1	2.6
Strüktürel patoloji	17	44.7
Metabolik bozukluk	5	13.2
Sistemik enfeksiyon	7	18.4
Ensefalit	6	15.8
İlaç kesimi	2	5.3
Birden fazla neden		
Yok	27	71.1
Var	11	28.9
Epilepsi öyküsü		
Yok	6	15.8
Var	32	84.2
EEG		
Fokal	25	65.8
Jeneralize	13	34.2
Tedavi		
DZP + FNT	31	81.6
DZP + FNT + Mid	4	10.5
DZP + FNT + Mid + TP	3	7.9

DZP: Diazepam; FNT: Fenitoin; Mid: Midazolam; TP: Tiopental.

daviye yanıt, tanı kriterlerini oluşturdu.^[3] Tanıda bahsedilen klinik durumu oluşturan bilinç değişikliğinin (konfüzyonel durum) akut gelişmiş olması, en az 30 dakika sürmüş olması, EEG'de sürekli olan iktal aktivitenin, diazepam ile baskılanmış olması şartı arandı.^[4]

EEG'ler uluslararası 10-20 sistemine göre 21 elektrodlarla dijital olarak kaydedildi, çekimler acil servis, yoğun bakım veya EEG laboratuvarında, minimum 15 dakika kayıt alınacak şekilde yapıldı. Elektrografik nöbet aktivitesi ritmik keskin yavaş dalga paterni olarak tanımlandı. Tedavide aşamalı olarak; 1) Diazepam 10 mg, 5 dakika içinde i.v.; 2) Fenitoin 18 mg/kg, (50 mg/dak.), i.v.; 3) Midazolam 0.1-0.6 mg/kg/saat i.v.; 4) Tiopental 3-5 mg/kg/saat i.v. yolla verildi.^[5-7]

İntravenöz infüzyonların öncesi ve sonrasında EEG çekimleri yapıldı. Status epileptikusun sonlanma kriteri olarak EEG'de infüzyon öncesi görülen sürekli epileptik deşarjların, infüzyon sonrasında en az 24 saat süre ile baskılanmış olduğunun görülmesi şartı arandı.⁽⁸⁾ Hastaların tedaviye yanıtları ve prognozları kaydedildi. Hastalar aldıkları tedaviye göre iki gruba ayrılmıştır. 1. Grup: Diazepam ve fenitoin ile ilk aşama tedavide status epileptikusun kontrol altına alındığı hastalar, 2. Grup: Midazolam ve barbitürat gibi ileri tedavi ihtiyacı gösteren hastalar. Tedavi aşamalarını etkileyebileceği düşünülen faktörler açısından bu iki grup karşılaştırıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS for Windows 2007 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi, ikili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen toplam 35 hastaya ait 38 NKSE epizotu saptandı. Hastaların 16'sı erkek, 19'u kadındı, yaş ortalamaları 61.89 ± 17.57 idi. Hastaların %84.2'sinde bilinen epilepsi öyküsü vardı. Bir hastada etyolojik hiçbir neden bulunamadı, 11 hastada birden fazla etyolojik neden saptandı. Hastaların %44.7'sinde intrakraniyal strüktürel patoloji, %13.2'sinde metabolik nedenler, %18.4'ünde sistemik enfeksiyon, %15.8'inde ensefalit ve %5.3'ünde ilaç kesimi öncelikli etyolojik neden olarak düşünüldü (Tablo 2). Hastaların EEG'lerinin %65.8'inde fokal, %34.2'sinde jeneralize status epileptikus paterni vardı. Mortalite, sadece 1 hastada görüldü, 80 yaş üstü olan bu hastanın inoperabl glioblastomasi ve birden çok organ yetmezliği vardı.

NKSE epizotlarının 31 tanesinde (%81.6) diazepam ve difenilhidantoin ile tedavi başarı ile tamamlanmasına karşın, 7 epizotda (%18.4) bu tedavi yetersiz kaldı ve genel anestezi uygulamasına geçildi, epizotların 4'ü (%10.5) için midazolam ve 3'ü (%7.9) için tiopental ile NKSE tedavisi yapıldı. Tedavi için diazepam ve fenitoinin yeterli olduğu grup ($n=31$) ile midazolam ve tiopental kullanılması gereken grup ($n=7$)

Tablo 3. Nonkonvulsif status epileptikus hastalarında klinik özelliklerin tedavi ile olan ilişkisi

	DZP / FNT n (%)	DZP / FNT / Mid + DZP / FNT / Mid / TP n (%)	p
Yaş (\pm SD)	64.29 \pm 15.83	51.29 \pm 22.12	0.076
Cinsiyet			
Kadın	15 (48.4)	5 (71.4)	0.27
Erkek	16 (51.6)	2 (28.6)	
Öncelikli neden			
Neden yok	1 (3.2)	0 (0.0)	0.672
Strüktürel	14 (45.2)	3 (42.9)	
Metabolik	5 (16.1)	0 (0.0)	
Sistemik enfeksiyon	5 (16.1)	2 (28.6)	
Ensefalit	4 (12.9)	2 (28.6)	
İlaç kesimi	2 (6.5)	0 (0.0)	
Birden fazla neden			
Yok	22 (71)	5 (71.4)	0.981
Var	9 (29)	2 (28.6)	
Epilepsi öyküsü			
Yok	5 (16.1)	1 (14.3)	0.904
Var	26 (83.9)	6 (85.7)	
EEG			
Fokal	22 (71)	3 (42.9)	0.157
Jeneralize	9 (29)	4 (57.1)	

DZP: Diazepam; FNT: Fenitoin; Mid: Midazolam; TP: Tiopental.

arasında karşılaştırmalar yapıldığında, etyolojik nedenler, birden fazla etyolojik neden varlığı, epilepsi öyküsü ve EEG özellikleri açısından, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

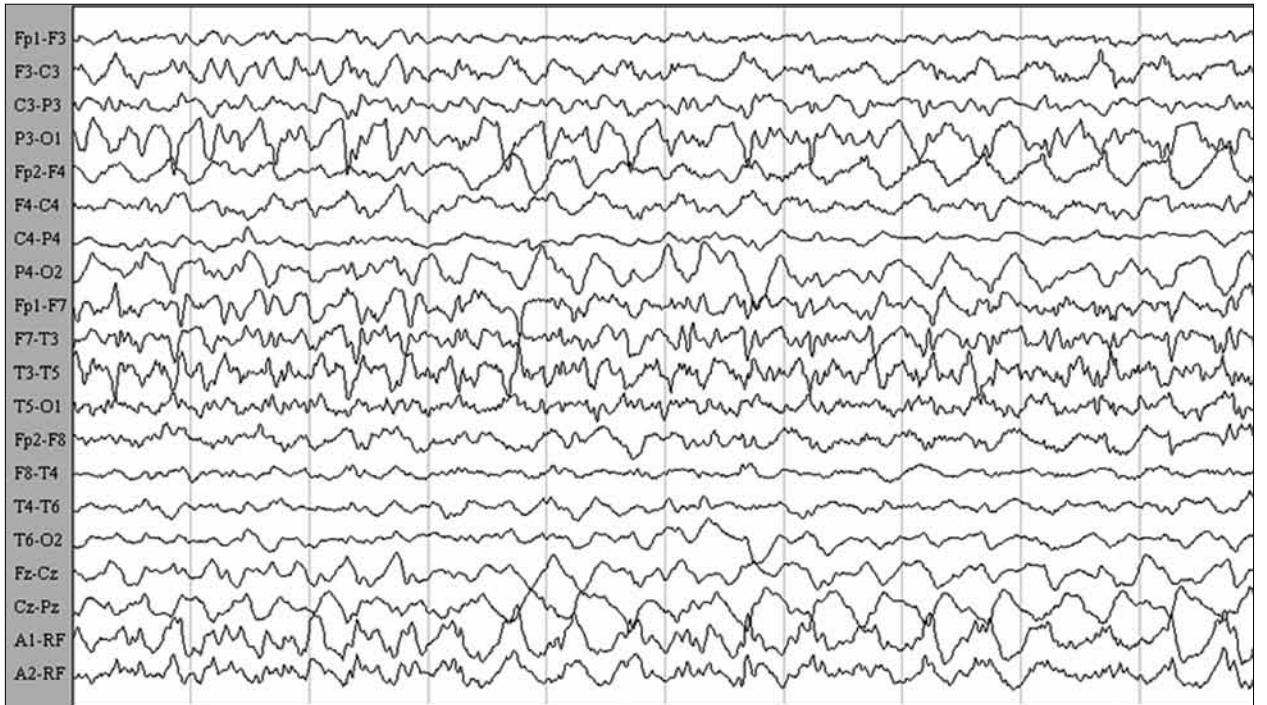
Diazepam ve fenitoin infüzyonu ile sonuç alınamayan 7 hastadan 4 tanesinde 24 saatlik midazolam infüzyonu ile sonuç alındı. Ancak, 3 hastada tiopental infüzyonuna geçmek zorunda kalındı. Bu hastaların 2'sinde tiopentalin yüksek dozlarında dahi biyoelektriksel status epileptikusun devam ettiği gözlemlendi. Her iki hasta da 40 yaş altında idi ve bilinen epilepsi öyküleri yoktu. Ancak, iki olgunun ortak özelliği yüksek ateşin eşlik ettiği, üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında konvulsiyon geçirmiş olmalarıydı. Konvulsif başlayan nöbetler sonrasında, kısa sürede NKSE kliniğine girmişlerdi. Her iki hastada da tiopental infüzyon süresinin (3 - 5 gün) ve kullanılan dozun artırılması ile status epileptikus tedavi edildi (Şekil 1-5).

Tartışma

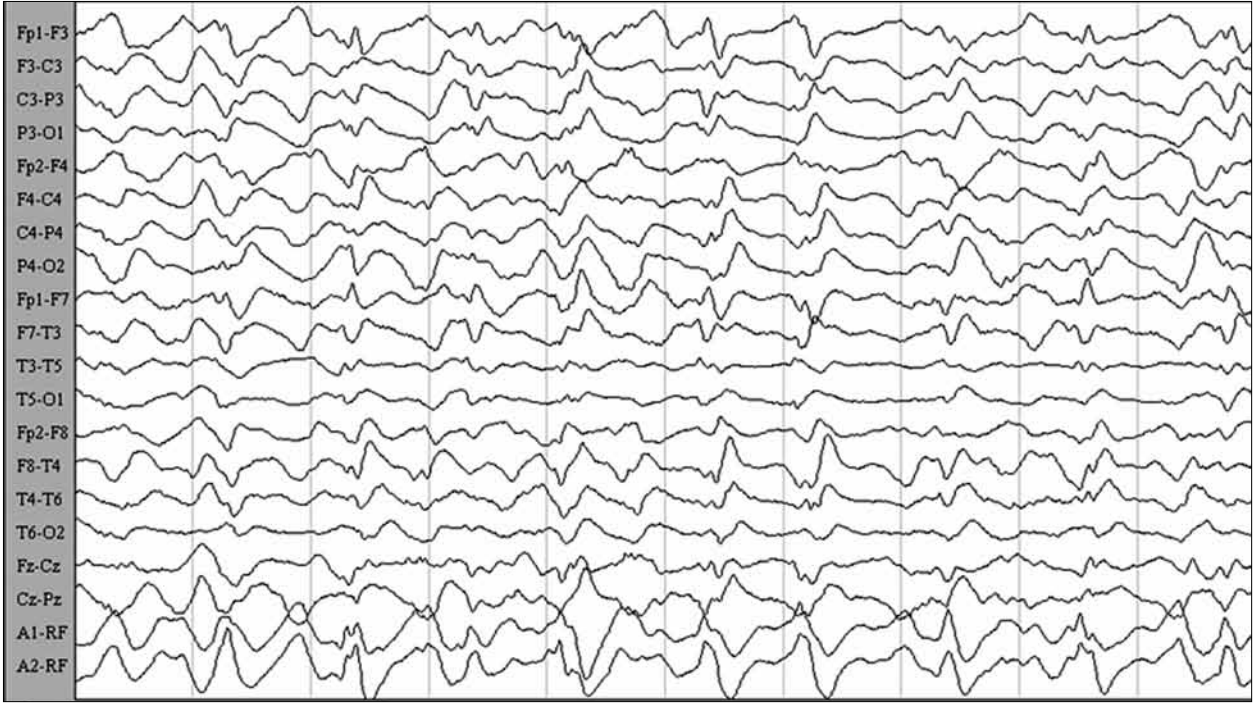
Akut konfüzyonel durum sık karşılaşılan nörolojik acil durumlardan bir tanesi olup, tabloyu aydınlatacak metabolik,

enfeksiyöz veya intrakraniyal bir patoloji saptanmış olsa da NKSE'nin dışlanabilmesi için EEG çekilmesi yaşamsal önem sahiptir. Akut konfüzyonel durumu olan hastalarda EEG yapılmadan tanının konulması spekülattir ve mutlaka iktal paternin gösterilmesi gerekmektedir. NKSE tanısı klinik özellikler, EEG bulguları ve tedaviye alınan yanıtı dayanmaktadır.

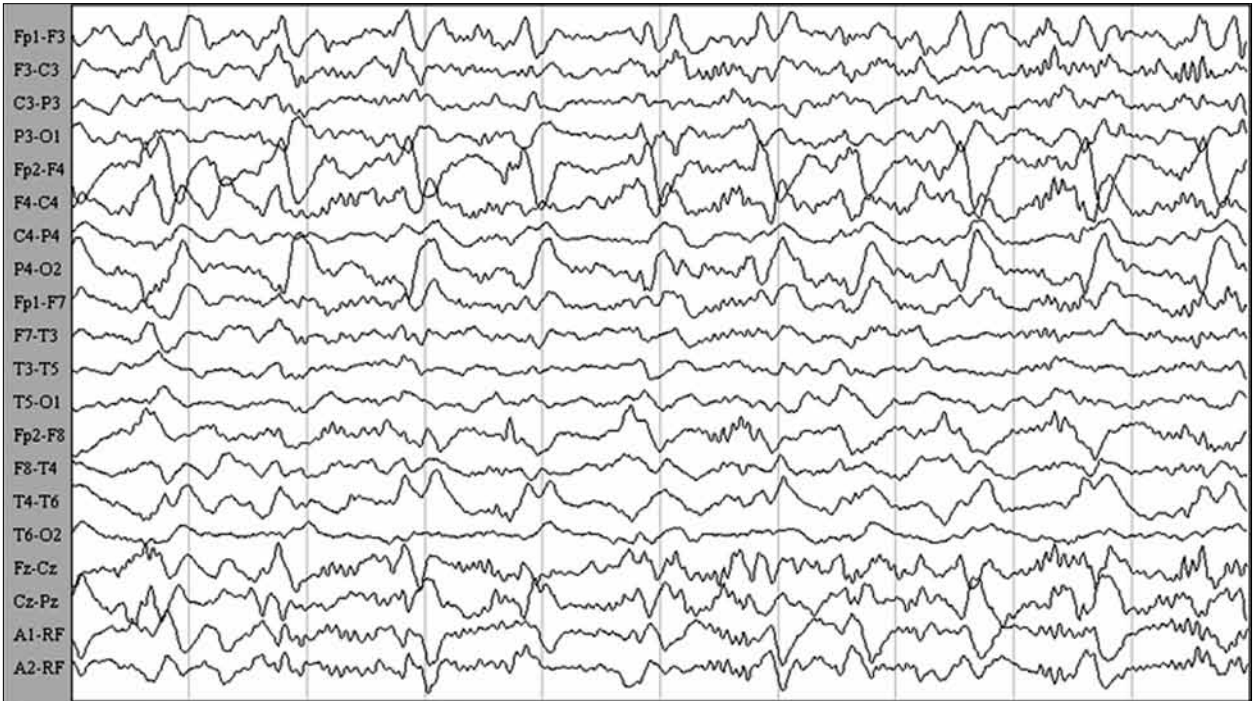
Erken tanı ve tedavi için bilinç değişikliği olan hastalara özel protokollerle yaklaşılması gerektiği ve EEG çekiminin önemli olduğu vurgulanmaktadır.^[9] Privitera ve Strawsburg,^[10] konvulsiyon olmadığı halde, sadece konfüzyonel durumda olan ve acil EEG istemi ile gönderilen hastaların %36'sının EEG ve klinik bulgularının NKSE ile uyumlu olduğunu bildirmişlerdir. Towne ve ark.^[11] epileptik atağı olmayan, koma kliniği ile izlenmekte olan hastalar üzerinde yaptıkları prospektif bir çalışmada hastaların %8'inin EEG'lerinin status epileptikus kriterlerini karşıladığını bildirmişlerdir. DeLorenzo,^[12] jeneralize konvulsiv status epileptikus sonrasında, olguların %14'ünün NKSE şeklinde devam ettiğini göstermiştir. Nonkonvulsif status epileptikus gelişimini önlemek için konvulsif nöbetlerin tedavisinin etkin yapılmasının önemi de vurgulanmaktadır. Tonik klonik



Şekil 1. Daha önce bilinen epilepsi öyküsü olmayan 26 yaşında kadın hasta, üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası iki sefer fokal nöbet geçirmişti, ardından konfüzyonel durum kliniği ile başvurmuştu. Hastaya çekilen ilk başvuru EEG'sinde sol frontal, temporal ve parietal bölgelerde görülen sürekli keskin yavaş diken dalga paterni, biyoelektriksel status epileptikus ile uyumlu bulundu.



Şekil 2. Aynı hastada diazepam ve fenitoin infüzyonu sonrası çekilen EEG’de, keskin yavaş dalga aktivitesinin baskılanmadığı, aynı bölgelerde devam ettiği gözlemlendi.



Şekil 3. Aynı hastada midazolam infüzyonunun 24. saatinde, her iki frontal ve sağ parietal bölgelerde belirgin fokal keskin yavaş dalga aktivitesi devam etmekte idi.



Şekil 4. Aynı hastada tiopental infüzyonu ilk 24. saatte burst supresyon ile birlikte, özellikle sağ fronto-parietal bölgelerde focal keskin yavaş dalga aktivitesi devam etmekte idi.



Şekil 5. Aynı hastada tiopental dozunun da arttırılması ile infüzyonun 5. gününde, biyoelektriksel status epileptikus aktivitesinin tamamen suprese olduğu gözlemlendi.

nöbetlerin büyük çoğunluğu 2-3 dakikadan kısa sürmektedir. Nöbet süresi 5 dakikadan fazla sürenlerin %95'inde nöbet süresi 30 dakikayı da bulmaktadır. Bu yüzden 5 dakikadan uzun süren nöbetlerin status epileptikus olarak kabul edilip acilen tedavinin başlatılması da önerilmektedir.^[13-16]

Hastalarımızda görülen en sık etyolojik neden intrakraniyal tümör, iskemi ve hemoraji gibi nedenlere bağlı oluşan strüktürel bozukluktu. Diğer nedenler sıklık sırasına göre metabolik bozukluklar, sistemik ve santral sinir sistemi enfeksiyonları ve ilaç kesimi idi. Hastaların %29'unda birden fazla neden saptandı. Akut gelişen ve daha yüksek olasılıkla NKSE'ye yol açtığı düşünülen faktör, öncelikli etyolojik neden olarak kabul edildi. Örneğin, yıllardan beri aynı büyüklükte meninjiomasi olan bir hastada, NKSE saptandığı dönemde enfeksiyon varlığı, ya da yıllar önce iskemik inme geçirmiş olmasına rağmen, akut hiponatremi sonrası NKSE saptanmış olması gibi. Bir diğer önemli nokta, hastaların %15'inin daha önce bilinen epilepsi öyküsü olmasına karşın, ilk epilepsi tablosunun NKSE şeklinde ortaya çıkmış olması idi. Tomson ve ark.,^[17] NKSE serilerinde 32 hastanın 16'sında (%44) fokal status epileptikus aktivitesine rastlamışlardır. Biz çalışmamızda hastaların %66'sında fokal özellik saptadık. Bu durum hasta grubumuzda en sık görülen etyolojik nedenin fokal strüktürel hasar olması ile ilişkili olabilir.

Klasik status epileptikus tedavi protokolü, benzodiazepin, fenitoin, midazolam ve barbitüratların aşamalı olarak kullanılmasıdır.^[5-7] Çok uzun yıllardan beri bu tedavi protokolü, küçük değişiklikler dışında en yaygın kabul gören sıralamayı oluşturmaktadır. NKSE tedavisinde i.v. valproik asit veya levitiracetamin kullanılabilmesinin bildirildiği küçük olgu çalışmaları olsa da, bu antiepileptik ilaçların klasik tedavi ile aynı etkinlikte olduğunu gösteren, geniş serilere dayalı, kıyaslamalı çalışmalar henüz bulunmamaktadır.^[18,19] Olguların çoğunluğunda benzodiazepin ve fenitoin kullanımı ile ilk iki basamakta NKSE tedavisi tamamlanabilirken tedaviye dirençli olgularda anestezi ajanlarının kullanılması gerekebilmektedir. Bizim serimizde hastaların %81'inde ilk aşamada uygulanan diazepam ve fenitoin kullanımı NKSE tedavisi için yeterli olmuştur.

Refrakter status epileptikus tanımı konusunda, kesin bir konsensus bulunmamakta, bu konuda farklı görüşler bulunmaktadır. RSE tanımı, değişik çalışmalarda, kullanılan antiepileptik ajan sayısına veya devam eden epileptik ak-

tivitinin süresine göre değişebilmektedir. Bazı çalışmalarda RSE tanı kriteri; 2 ya da 3 antiepileptik ilacın yetersizliği olarak tanımlanırken, bazı çalışmalarda da epileptik aktivitenin tedaviye rağmen, 1 saat ya da 2 saat sürmesi olarak tanımlanmaktadır.^[20-22] Ancak otörlerin büyük çoğunluğu RSD tanı kriteri olarak benzodiazepin ve fenitoin tedavisi ile status tedavisine yanıt alınamaması nedeni ile midazolam veya barbitürat kullanma ihtiyacının ortaya çıkması olarak tanımlamaktadır. Çalışmalarda RSD oranı %9-40 arasında değişmektedir.^[23,24] Hastalarımızın %19'u RSE olarak kabul edilmiştir. Hastalarda RSE gelişiminin etyolojik nedenlerle, birden fazla etyolojik neden varlığı ile epilepsi öyküsü ve EEG özellikleri ile anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır.

Nonkonvulsif status epileptikusda mortalite, %18-25 oranında görülebilmekte, sistemik hastalığı olan, yoğun bakımda izlenen ağır durumdaki hastalarda ise bu oran %50-52'ye kadar çıkabilmektedir.^[25,26] Mortalitedeki yükseklik, tanı konulmasındaki güçlükler, gecikmelere ve etyolojik spektrumun oldukça geniş olmasına bağlanmaktadır.^[27,28] Status epileptikus tablosunda epileptik aktivitenin sürekli olması intrakraniyal basıncı ve metabolik gereksinimi arttırmakta sonuç olarak da hücre hasarı gelişimine neden olmaktadır.^[29,30] İleri yaşta, sistemik hastalığı olan ve özellikle yoğun bakımda izlenen düşkün hastalarda, hem tedavide kullanılabilecek ajanların organ yetmezlikleri nedeni ile sınırlı olması, hem de eşlik eden sağlık problemleri, prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Literatürde yüksek mortalite oranları bildirilmesi yanında mortalite olmayan seriler de bildirilmiştir. Serimizde sadece 1 hastada mortalite gözlenmiştir. Mortalite oranının düşük olması erken başvuru ve erken tedavi ile ilişkilendirilebilir. Akut konfüzyonel durumda olan hastalara yaklaşım protokolümüzde EEG'nin rutin çekiliyor olması, NKSE tanısı alan hasta sayısını arttırdığı gibi tedavinin erken başlatılabilmesi olanağı ile dolaylı olarak tedaviye direnç gelişimi ve mortalite oranını da azaltmış olabilir.

Sonuç

Nonkonvulsif status epileptikus, tanı konulması halinde tedavi edilebilen nörolojik acil bir durumdur. Tanı kriterleri, klinik durum, EEG bulguları ve tedaviye alınan yanıtı bağlıdır. Akut konfüzyonel durumdaki hastalara ilk değerlendirme sırasında EEG çekimi yapılması yaşamsal öneme sahiptir. Olguların büyük çoğunluğunda benzodiazepin ve fenitoin tedavisi yeterli olurken tedaviye dirençli olgularda mi-

dazolam veya barbitürat kullanmak gerekebilir. Bu çalışmada RSE ile etyolojik nedenler, epilepsi öyküsü varlığı ve EEG özellikleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Kaynaklar

1. DeLorenzo RJ, Pellock JM, Towne AR, Boggs JG. Epidemiology of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1995;12(4):316-25.
2. Maganti R, Gerber P, Drees C, Chung S. Nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2008;12(4):572-86.
3. Drislane FW. Presentation, evaluation, and treatment of non-convulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2000;1(5):301-14.
4. Kaplan PW. Nonconvulsive status epilepticus. *Semin Neurol* 1996;16(1):33-40.
5. 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.
6. Kaplan PW. Intravenous valproate treatment of generalized nonconvulsive status epilepticus. *Clin Electroencephalogr* 1999;30(1):1-4.
7. Rossetti AO. Which anesthetic should be used in the treatment of refractory status epilepticus? *Epilepsia* 2007;48:52-5.
8. Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol* 2006;5(3):246-56.
9. Meierkord H, Holtkamp M. Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. *Lancet Neurol* 2007;6(4):329-39.
10. Privitera MD, Strawsburg RH. Electroencephalographic monitoring in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 1994;12(4):1089-100.
11. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Garnett LK, Brown AJ, Smith JR Jr, et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 2000;54(2):340-5.
12. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, Boggs JG, Ko D, DeLorenzo GA, et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1998;39(8):833-40.
13. Lowenstein DH. Status epilepticus: an overview of the clinical problem. *Epilepsia* 1999;40:3-8;21-2.
14. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999;40(1):120-2.
15. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol* 2001;49(5):659-64.
16. Kaplan PW. Nonconvulsive status epilepticus. *Semin Neurol* 1996;16(1):33-40.
17. Tomson T, Lindbom U, Nilsson BY. Nonconvulsive status epilepticus in adults: thirty-two consecutive patients from a general hospital population. *Epilepsia* 1992;33(5):829-35.
18. Sinha S, Naritoku DK. Intravenous valproate is well tolerated in unstable patients with status epilepticus. *Neurology* 2000;55(5):722-4.
19. Rupprecht S, Franke K, Fitzek S, Witte OW, Hagemann G. Levetiracetam as a treatment option in non-convulsive status epilepticus. *Epilepsy Res* 2007;73(3):238-44.
20. 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.
21. Prasad A, Worrall BB, Bertram EH, Bleck TP. Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2001;42(3):380-6.
22. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med* 1998;338(14):970-6.
23. Jagoda A, Riggio S. Refractory status epilepticus in adults. *Ann Emerg Med* 1993;22(8):1337-48.
24. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. *Neurology* 1993;43(3 Pt 1):483-8.
25. Young GB, Jordan KG, Doig GS. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology* 1996;47(1):83-9.
26. Litt B, Wityk RJ, Hertz SH, Mullen PD, Weiss H, Ryan DD, et al. Nonconvulsive status epilepticus in the critically ill elderly. *Epilepsia* 1998;39(11):1194-202.
27. Wasterlain CG, Fujikawa DG, Penix L, Sankar R. Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia* 1993;34 Suppl 1:37-53.
28. Mazarati A, Bragin A, Baldwin R, Shin D, Wilson C, Sankar R, et al. Epileptogenesis after self-sustaining status epilepticus. *Epilepsia* 2002;43 Suppl 5:74-80.
29. Sutula TP, Hagen J, Pitkänen A. Do epileptic seizures damage the brain? *Curr Opin Neurol* 2003;16(2):189-95.
30. Jordan KG, Hirsch LJ. In nonconvulsive status epilepticus (NCSE), treat to burst-suppression: pro and con. *Epilepsia* 2006;47 Suppl 1:41-5.