



Yoğun Bakım Ünitesinde Nöbet ve Status Epileptikus

İpek MİDİ*, Nazire AFŞAR*, Canan AYKUT BİNGÖL*

* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde izlenen hastalarda nöbet ve özellikle status epileptikus sık rastlanan bir nörolojik tablodur. Elektroensefalografi (EEG)'nin klinik kullanımının yaygınlaşması ile birlikte bilinç değişikliği olan ya da komadaki hastalarda, nonkonvülsif statusun da tahmin edildiğinden daha fazla olduğu ortaya konulmuştur. Sepsis, metabolik anormallikler, akut ilaç toksisitesi en sık rastlanan nedenler olmakla birlikte farklı YBÜ'lerde etyolojide yer alan faktörler de farklılık göstermektedir. Status epilepti-

kus tanısı, erken tedavi, prognoz ve tedavinin etkinliği açısından büyük önem taşımaktadır.

Seizure and Status Epilepticus in Intensive Care Unit

Key Words: Intensive care unit, Status epilepticus, Nonconvulsive status.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım ünitesi, Status epileptikus, Nonkonvülsif status.

Yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde izlenen hastalarda nöbet ve özellikle status epileptikus (SE) sık olarak rastlanan ciddi bir nörolojik tablodur^[1]. Son yıllarda tanı ve tedavideki gelişmelere karşın halen yüksek morbidite ve mortalite taşımaktadır^[2].

Genel popülasyonda nöbet görülme oranı 40/100.000 iken dahiliye, postoperatif veya nöroloji YBÜ'de bu oran ile ilgili veriler az sayıdadır^[1]. YBÜ'lerdeki hastalarda bir komplikasyon olarak nöbet %3.3-28 olarak bildirilmiştir^[3]. Son zamanlarda elektroensefalografi

(EEG)'nin yaygın kullanımı ile özellikle bilinç bozukluğu olan ya da koma tablosundaki pek çok hastada SE tanısı konabilmektedir^[1,4-7].

SE'nin tanımında zaman içinde, süre açısından pek çok değişimler olmuştur. "The Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus" 1983 yılında SE'yi 30 dakika veya daha uzun süren nöbet aktivitesi ya da arada bilinçte düzelme olmaksızın 2 veya daha fazla sayıda nöbetin olduğu tablo olarak tanımlarken, video EEG'nin kullanılmasıyla birlikte nöbetlerin en fazla 2 dakikada sonlandığı

Yazışma Adresi: Dr. Canan AYKUT BİNGÖL

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Tophanelioğlu Caddesi Altunizade-İSTANBUL

Makalenin Geliş Tarihi: 06.02.2002

Makalenin Kabul Tarihi: 04.03.2002

sonucuna varılarak, 1998 yılında Lowenstein tarafından; 5 yaş üzeri çocuklarda ve erişkinlerde en az 5 dakika devam eden nöbetler veya aralarında bilincin tam olarak düzelmediği 2 ya da daha fazla nöbetin görüldüğü bir durum olarak tanımlanmıştır^[2,8-10].

YBÜ'DE STATUS EPİLEPTİKUSUN NEDENLERİ

Kardiyak ya da pulmoner nedenlerden dolayı ortaya çıkan hipoksi, renal veya karaciğer yetmezliğine bağlı metabolik tablolar, elektrolit dengesizliği, araya giren infeksiyonlar, infeksiyonlarda kullanılan antibiyotikler hastalarda fokal veya jeneralize nöbetlere yol açar (Tablo 1)^[1,11].

Sepsis, metabolik anormallikler, akut ilaç toksisitesi veya ilacın akut kesilmesi en sık rastlanan etyolojik nedenler olarak karşımıza çıkmaktadır. Yoğun bakım hastalarında metabolik anormallikler nöbetlerin %30-35'inden sorumludur^[1,11]. Etiyolojide hiponatremi, hipokalsemi, hipofosfatemi, üremi, hipoglisemi, se-

rum ozmolalitesinde değişiklikler yer alır^[1,11,12]. Nonketotik hiperozmolar komada hiperozmolaritenin akut olarak normal seviyeye getirilmesi veya akut olarak glikoz seviyesinin düşürülmesi jeneralize nöbete yol açabilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda, nöbet riski üremik ensefalopatinin derecesi ile ilişkilidir. Ayrıca, böbrek yetmezliği tedavisi sırasında ortaya çıkan "disequilibrium" sendromu da nöbet eşiğini düşürmektedir^[1].

Sistemik durumlar, örneğin; ateş, asidoz, akut hiperventilasyon pH'ı yükselterek, CO₂'i düşürerek nöbete yatkınlık oluşturur^[3].

Alkolün fazla miktarda tüketimi veya ani kesilmesi, benzodiazepin veya opiatların ani kesilmesi de nöbeti tetikleyen faktörlerdendir. Belirtilen ilaçların toksik düzeyde kullanımı %15, ani olarak kesilmesi ise %47 oranında nöbete yol açar^[3].

YBÜ'de yatan hastaların büyük bir bölümünde infeksiyon ile mücadele edilmektedir ve kullanılan antibiyotikler de nöbet açısından risk taşımaktadır. Penisilin, sefalosporin, aztreonam, karbapenem, fluorokinolon, izoniazid ve metronidazol, "Gamma-Aminobutyric Acid (GABA)"nın aktivitesini farklı mekanizmalarla antagonize ederek, santral sinir sisteminde eksitasyona ve nöbete neden olurlar (Tablo 2)^[1,13-15]. Bu nedenle belirtilen antibiyotik grupları, atılım mekanizmasına göre metabolize oldukları organlarda yetmezliği bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Beta-laktam grubu antibiyotikler, örneğin; penisilinler %0.5 oranında nöbete neden olurlar. Beta-laktama bağlı nöbetlerde böbrek yetmezliği önemli bir predispozan faktördür^[13].

Tablo 1. YBÜ'lerde nöbet ve status epileptikus nedenleri.

| |
|--|
| 1. Dahiliye YBÜ |
| • Sepsis |
| • Metabolik nedenler |
| Üremi |
| Hiponatremi, hipokalsemi, hipofosfatemi, hipoglisemi |
| Hipoksi |
| Asidoz |
| • İlaç toksisitesi |
| • İlacın akut kesilmesi |
| • Alkol intoksikasyonu veya alkolün ani kesilmesi |
| • Antibiyotikler |
| 2. Nöroloji YBÜ |
| • İskemik inme |
| • İntrakranial kanama |
| • Santral sinir sistemi infeksiyonu |
| • Tümörler |
| 3. Postoperatif YBÜ |
| • Subaraknoid kanama |
| • Kafa travması |
| • Tümörler |

Tablo 2. Bazı beta-laktam antibiyotik derivelere ilişkin epileptik aktivitesi.

| | |
|-----------------|--------|
| Sefonisid | En az |
| Piperasilin | ↓ |
| Sefuroksim | |
| Azlosilin | |
| Sefamandol | ↓ |
| Aztreonam | |
| Seftazol | |
| Benzilpenisilin | ↓ |
| Sefazolin | En çok |

Yeni kuşak karbapenemlerden meropenem ve biapenem, imipenem ile kıyaslandığında daha düşük konvülzan risk taşır. Farelerde yapılan deneylerde diğer penisilin grubu antibiyotiklerle kıyaslandığında, imipenemin, düşük serum konsantrasyonunda bile %1.8-6.0 oranında nöbet oluşturma riski taşıdığı ortaya konulmuştur^[13,16]. Diğer bir antimikrobiyal ilaç olan izoniazidin toksik kullanımı hastaların %1-3'ünde nöbete neden olur ve çoğunlukla ilacın yüksek dozlarında görülür^[1,13].

Yüksek dozlarında nöbete yol açan diğer bir önemli farmakolojik grup da psikotropik ajanlar; özellikle antidepresanlardır^[17]. "Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI)", "Monoamine Oxidase Inhibitor (MAOI)", trazodon ve doksepin düşük, trisiklik ve bupropion orta, maprotilin ve amoksaflin yüksek risk taşıyan ilaçlardır^[17-19].

Fenotiazin grubundan özellikle klorpromazin %3-5, fosfodiesteraz inhibitörü ilaçlardan teofilin özellikle toksik düzeylerde %8-14 oranında nöbete yol açar.

Lokal anesteziklerden bupivakain, lidokainden 7 kat daha etkin olup her ikisi de toksik dozda nöbeti tetikleyen ajanlardır^[13]. Konvüzyonlar genellikle bu ilaçların intravenöz yoldan yüksek dozda uygulanımı ile görülse de topikal ve bronkoskopi sırasında intratrakeal yoldan uygulanımı ile de olabilir^[20].

STATUS EPILEPTİKUS TANI ve TEDAVİSİ

SE tanısı klinik ve EEG ile konulmaktadır. SE'nin, dönüşen nöbet tipine göre tanımı ve sınıflaması yapılır (Tablo 3). Klinik olarak motor aktivitenin eşlik ettiği SE, konvülzif status olarak tanımlanır. SE fokal başlangıçlı, parsiyel ya da tüm vücutta izlenen jeneralize tipte olabilir. Parsiyel başlangıçlı SE'ler basit parsiyel, kompleks parsiyel ya da sekonder jeneralize SE olarak ayrılır^[6,8,21-25].

Basit parsiyel SE: Bilinç kaybı gözlenmesizin devam eden bir nöbet aktivitesi vardır. Beyindeki iktal deşarjların lokalizasyonuna bağlı olarak motor, duysal veya otonom olabilir^[24,25].

Kompleks parsiyel SE: Aralarda bilincin tam düzelmediği kompleks parsiyel nöbet serisi olabildiği gibi, uzamış bir konfüzyon epizodu veya anormal davranışlarla karakterize olabilir^[24,25].

Tablo 3. Status epileptikusun klinik sınıflaması.

| |
|---|
| I. Jeneralize nöbetler |
| A. Jeneralize konvülzif SE (GCSE) |
| 1. Primer jeneralize SE |
| a. Tonik-klonik SE |
| b. Miyoklonik SE |
| c. Klonik-tonik-klonik SE |
| 2. Sekonder jeneralize SE |
| a. Fokal başlangıçlı sekonder jeneralizasyon |
| b. Tonik SE |
| B. Nonkonvülzif SE (NCSE) |
| 1. Absans SE (petit mal status) |
| 2. Atipik absans SE |
| 3. Atonik SE |
| 4. Yetersiz olarak tedavi edilmiş GCSE'den sonra görülen NCSE |
| II. Parsiyel SE |
| A. Basit parsiyel SE |
| 1. Tipik |
| 2. "Epilepsia Parsiyalis Continua (EPC)" |
| B. Kompleks parsiyel SE (CPSE) |
| III. Neonatal SE |

Sekonder jeneralize SE: Klinik olarak kolaylıkla tanısı konulabilir. Tonik ve klonik fazı içeren aralıklı veya devamlı bir nöbet aktivitesi vardır. Hastada jeneralize SE devam ederken elektroklinik dissosiasyon izlenebilir. Yani hasta belirgin bir konvülzif nöbet aktivitesi göstermeksizin klinik olarak koma tablosu çizebilir. Ancak EEG devam eden iktal aktiviteyi gösterebilir. Bu durum subtle jeneralize konvülzif SE (GCSE) olarak tanımlanır^[24,25].

Primer jeneralize SE: Primer GCSE, öncesinde ortaya çıkan bir fokal aktivite olmaksızın gövde ve ekstremitelerde tonik ekstansiyon ile başlar. Aura gözlenmez ve bilinç aniden kaybolur. Tonik ekstansiyondan birkaç saniye sonra ekstremitelerde kasılmalar izlenir (klonik faz). Bu faz birkaç dakika sürebilir. EEG'de her iki hemisferde de aktivite izlenir. Primer GCSE'nin daha az rastlanan bir formu da miyoklonik SE'dir (miyoklonik jerk-vücutta veya yüzde ani atmalarla karakterizedir). Miyoklonik SE genellikle anoksik ensefalopatisi olan veya metabolik bozukluğu bulunan hastalarda görülür.

Jeneralize miyoklonik SE primer veya sekonder jeneralize SE'nin bir komplikasyonu olarak oluşabilir^[24,25].

Primer generalize SE'nin diğer bir formu da absans SE'dir. Klinik olarak uzamış bir konfüzyon epizodu ile izlenebilir. Genellikle primer jeneralize epilepsi öyküsü olan çocuklarda görülürken, özellikle benzodiazepin kullanan hastaların bu ilacı ani kesmeleri ile erişkinlerde de absans SE ortaya çıkabilir^[24,25].

Nonkonvülf SE (NCSE): Motor aktivitenin olmadığı ya da konvülf SE'nin son aşamalarında motor aktivitenin kaybolduğu SE tablosu olarak tanımlanmıştır. Nonkonvülf SE kompleks parsiyel ve absans SE'yi içerir^[24,25].

Nonkonvülf durum: Hastaların kognitif fonksiyonlarında, davranış durumunda, bilinç düzeyinde, kooperasyonunda, oryantasyon durumunda, dikkat ve bellek fonksiyonlarında değişim ile ilgili anormal mental durumun seyrettiği klinik bir tablodur^[1].

Hastalarda günlük aktivitede garip davranışlar, uygunsuz gülme ve ağlamalar, ajitasyon, letarji, agresif davranışlar, mutizm, donuk bakma, göz kırpması, çiğneme, periorbital, fasiyal ve ekstremitelerde miyoklonus gözlenebilir^[6,23,26].

Konvülf nöbetlerde (hastanın ekstremitelerinde kasılmanın olduğu, gözlerin bir yöne deviasyonunun olabileceği) EEG kaydı olmaksızın tanıyı koymak kolay olmakla birlikte, konvülf SE'si sonlanan hastalarda, EEG çekiminin yapılması büyük önem taşımaktadır^[4,26].

Pekçok çalışmada bu kayıtlar sonucunda elektrografik SE tanısı yani NCSE oldukça yüksek oranda bulunmuştur. Privitera ve arkadaşları, bilinç durumunda açıklanamayan değişimi olan hastaların %37'sinde NCSE'ye ait EEG anormallikleri bulmuşlardır^[25].

Önce konvülf SE ile izlenen bir hasta, sonradan hiçbir kasılma belirtisi olmaksızın elektrografik SE tablosu (NCSE) gösterebilir (hasta klinik olarak SE tablosu göstermemekle birlikte, EEG çekildiğinde EEG kaydı patolojik özellik gösteriyor olabilir)^[27-30].

Drislane ve Schomer, jeneralize elektrografik SE hastalarının kayıtlarına baktıklarında bu hastaların %40'ının ilk olarak, klinik SE'lerinin bulunduğunu ortaya koymuşlardır^[31]. Richmond serisinde de nöbetleri duran hasta-

ların %14'ünün elektrografik SE gösterdiği, %34'ünün tekrarlayan nöbet geçirdiği, bunların da 2/3'ünden fazlasının nonkonvülf olduğu belirtilmektedir^[24,25].

Esas olarak EEG kaydı ile tanısı ortaya konulsa da, fiziksel belirtiler ile tanı desteklenebilir. Örneğin; bilinç durumunda geçici bozukluk, otomatizm, gözlerin deviasyonu, göz çevresinde miyoklonik hareketlerle izlenebilir. O nedenle kompleks parsiyel nöbet (KPN) mi yoksa NCSE mi ayırımını yapmak klinik olarak güçleşir, ancak burada EEG yol göstericidir. Konvülf SE olup başarılı bir şekilde tedavi edilen hastaların %83'ünde, NCSE nedeni ile tedavi edilmiş olan hastaların tamamında, tedaviden sonraki ilk 12 saat içinde koma tablosunun devam ettiği görülmektedir. Bu da elektiriksel aktivitenin daha erken düzelmesine rağmen, klinik düzelmeye daha geç olabileceğini ortaya koymaktadır^[27,32].

Tedavi yöntemlerindeki gelişmelere ve tanı koyma açısından EEG'nin yaygın kullanıma girmesine rağmen, SE'de prognoz halen yüz güldürücü değildir. Prognozu etkileyen faktörlerin başında SE süresi gelmektedir. Özellikle 1 saatten uzun süren SE'lerde mortalite artmaktadır. Ayrıca, SE'ye yol açan etyolojik neden, hastanın yaşı, daha önce nöbet veya SE öyküsünün olması, diğer bir sistemik hastalığın eşlik etmesi prognozu etkileyen faktörlerdendir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda %8-32 oranında mortalite bildirilmektedir^[33,34].

Antiepileptik ilaçların bırakılması veya alkolün ani kesilmesi sonrası ortaya çıkan SE tablosunda prognoz daha iyi, 70 yaş üzerindeki hastalarda ise mortalite daha yüksektir^[33].

Görüldüğü gibi SE bir tıbbi acildir. Hastada ortaya çıkabilecek serebral hasarı en aza indirmek için erken tanı ve tedavi büyük önem taşımaktadır. SE morbiditesi olarak hastalarda kognitif kayıp, hemiparezi, ensefalopati, mental retardasyon, afazi ve diğer nörolojik tablolar karşımıza çıkabilmektedir^[24].

TEDAVİ^[32,35-39]

- Hava yolu açılması. Duruma göre solunum desteği açısından entübasyon da gerekli olabilir.

- Damar yolunun açılması ve bu sıra da biyokimyasal tetkikler, arter kan gazı ve hastanın kullanmakta olduğu antiepileptik ilaç (AEİ) varsa ilaç kan düzeyi için kan alınması.

- Arter kan gazı analizi.
- Eğer yoksa nazogastrik ve idrar sondasının takılması.
- Hipotansiyonun sıvı replasmanı ve vazodilatör ilaçlarla düzeltilmesi.
- Hipertansiyonun SE kontrol edilene kadar düzeltilmesi gerekmeyebilir. Nöbetlerin durması ve kullanılan AEİ'ler genellikle arteriyel tansiyonu düşürür.
- Kan şekerinin düzeltilmesi.
- Hastanın daha önce kullandığı AEİ varsa ve düzensiz ilaç kullanımı bulunuyorsa nazogastrik kateterden ilacın verilmesi.

SE sonlandırılması: Tanının erken konularak tedaviye erken başlanması, daha sonradan hastada oluşabilecek kognitif yıkımların en aza indirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. SE'ye ne kadar geç müdahale edilirse prognoz o kadar kötü ve yeterli tedavi verilmezse de dirençli olma olasılığı yüksektir. Bu nedenle tedaviler arasında gecikmenin olmaması önem taşımaktadır.

→ 1. aşama: Benzodiazepin + fenobarbital

Benzodiazepinlerin lipid çözünürlükleri yüksektir, beyin dokusuna hızla geçerler. Onbeş dakika içinde beyin dokusundan vücudun diğer bölgelerine dağılır ve klinik etkileri azalır.

Benzodiazepinler hızlı olarak nöbeti durdurmakla birlikte asla yalnız başlarına yeterli değildir. Bu nedenle sonraki aşamada 18 mg/kg dozunda fenobarbital verilmelidir. Burada fenobarbitali verirken dikkat edilmesi gereken husus, solüsyonun %0.9'luk izotonik içine hazırlanmasıdır. Aksi takdirde dekstroz içine hazırlanan fenobarbital presipite olacaktır.

Fenobarbitalin verildiği süre içinde o sıra hastanın kolundan başka bir dekstrozlu mayinin gitmemesi de gerekmektedir.

→ 2. aşama: Ek doz -yani 10 mg/kg- fenobarbital verilmesidir.

SE hastalarının %65-75'i 1. aşama tedavisine (benzodiazepin + fenobarbital) yanıt verir.

Eğer SE'nin 1. aşama tedavisinden sonra çekilen EEG kaydında halen nöbet aktivitesinin sürdüğü görülürse 10 mg/kg dozunda fenobarbital tekrar verilir.

Aritmi ve hipotansiyon yapıcı etkilerinden dolayı hastalara fenitoin verirken monitörize etmek uygun olmaktadır.

→ 3. aşama: 18 mg/kg dozunda fenobarbital verilmesidir.

Fenobarbital: Refrakter SE olan hastaların %60'ı fenobarbital tedavisine yanıt verir. Hipotansiyon ve respiratuar depresyon yapabilir.

→ 4. aşama: Ek doz -yani 10 mg/kg- fenobarbital verilmesidir.

Hastanın SE'si 4. aşama tedaviden sonra da kırılmıyorsa, refrakter SE olarak değerlendirilir ve bundan sonra hasta entübe edilerek YBÜ'de anestezik ilaçlarla tedavisine devam edilir.

→ 5. aşama: Midazolam veya propofol verilmesidir.

Beşinci aşama tedavilerinin son bulması yaklaşık 2-3 günlük zamanı aldığından bu sürede ilacın verilmesinde bir boşluk olmamalıdır. Aksi takdirde tedavinin yarım kalarak belli bir zaman sürecinden sonra devam etmesi (örneğin, ilacın herhangi bir nedenden dolayı bulunamayarak tedaviye 6 saat ara verilmesi) etkinliğini azalttığı gibi, tedaviye daha dirençli hale de sokabilmektedir.

Midazolam intravenöz bolus ve sonra devamlı infüzyon şeklinde yapılır. 0.2 mg/kg olarak yükleme dozu verildikten sonra idame dozuna 0.1-2 mg/kg/saatte infüzyon şeklinde devam edilir.

Propofol kullanıldığında 3-5 mg/kg olarak yükleme dozu verildikten sonra, sonraki 12 saatte dozun yarısı ve takip eden her saatte de bir önceki dozun %50'si düşürülerek infüzyon yavaş yavaş kesilir. Propofol aniden kesildiğinde rekürrens nöbet olma olasılığı yüksektir^[37,38].

Klinik Örnekler

1. Kronik böbrek yetmezliği bulunan, kan üre nitrojeni ve kreatinin değerleri yüksek düzeyde seyreden bir hastada, ani olarak bilinç durumunda değişim görüldüğünde, olayın üremik ensefalopatiye bağlı olduğunu düşünmekten ziyade, öncelikle EEG'sini çekerek zemin aktivitesine ve dalga karakterine bakmak önemli bir yer tutmaktadır. Burada hastada metabolik olaya bağlı trifazik karakterde dalgalar görülebileceği gibi, buna benzer özellik gösteren, ancak intravenöz diyazemle süprese olan ve

nonkonvülfif tanısı koyduran paternleri de gözardı etmemek gerekir.

2. İdrar yolu infeksiyonu nedeni ile ateşi yükselen ve antibiyotik tedavisi başlanan bir hastada; kooperasyonda güçlük, oryantasyon bozukluğu geliştiğinde tablonun sadece infeksiyon ile açıklanması mümkün olmuyorsa, EEG kaydı yapmak gereklidir. Yine intravenöz diazemle düzelen dalga paterni ve zemin aktivitesi görülüyorsa bundan sonraki basamakta statusun tedavi şeması takip edilmeli ve hastanın klinik ve elektriksel aktivitesi düzelene kadar EEG çekimine devam edilmelidir.

3. Akut inme nedeni ile takip edilen bir hastada kortikal infarktına bağlı olarak konvülfif nöbet tablosu gelişebilir ve bu nöbet kırılmasına rağmen hastanın konuşmadığı, çevresi ile iletişime geçmediği, kooperasyon güçlüğü olduğu görülürse hastada EEG ile NCSE tablosunu ekarte etmek gerekir.

4. Sepsis tablosu içindeki bir hastada imipenem grubu bir antibiyotik kullanıldığında nöbet eşliğini düşürmek mümkündür. Bu nedenle başlanan antibiyotiğin santral etkilerini de düşünmek klinik tabloyu değerlendirme açısından önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Panayiotis NV, Marek AM. Seizures in adult intensive care unit. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 2001;13:163-75.
- DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996;46:1029-35.
- Bleck TP, Smith MC, Pierre-Louis SJC, et al. Neurologic complications of critical medical illness. *Crit Care Med* 1993;21:98-103.
- Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 2000;54:340-5.
- Litt B, Wityk RJ, Hertz SH, et al. Nonconvulsive status epilepticus in critically ill elderly. *Epilepsia* 1998;39:1194-202.
- 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;47:83-9.
- Granner MA, Lee SI. Nonconvulsive status epilepticus: EEG analysis in a large series. *Epilepsia* 1994;35:42-7.
- Lowenstein DH. Status epilepticus: An overview of the clinical problem. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 1):3-8.
- Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to reverse the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999;40:120-2.
- Bone RC. Treatment of convulsive status epilepticus. *JAMA* 1993;270:854-9.
- Wijdicks EFM, Sharbrough FW. New-onset seizures in critically ill patients. *Neurology* 1993;43:1042-4.
- Andrew RD. Seizure and acute osmotic change: Clinical and neurophysiological aspects. *J Neurol Sci* 1991;101:7-8.
- Wallace KL. Antibiotic-induced convulsions. *Crit Care Clin* 1997;13:741-61.
- Klion AD, Kallsen JK, Cowl CT, et al. Ceftazidime-related nonconvulsive status epilepticus. *Arch Intern Med* 1994;154:586-9.
- De Sarro A, De Sarro GB, Ascioti C, et al. Epileptic activity of some β -lactam derivatives: Structure activity relationship. *Neuropharmacology* 1989;28:359-65.
- Calandra G, Lydick E, Carrigan J, et al. Factors predisposing to seizures in seriously ill infected patients receiving antibiotics: Experience with imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1988;84:911-8.
- Rosenstein DL, Nelson JC, Jacobs SC. Seizures associated with antidepressants: A review. *J Clin Psychiatry* 1993;54:289-99.
- Preskorn SH, Fast GA. Tricyclic antidepressant-induced seizures and plasma drug concentration. *J Clin Psychiatry* 1992;53:160-2.
- Hartmant J, Van Rijckevorsel-Hartmant K, de Barys T, et al. Fluvoxamin: An antidepressant with low (or no) epileptogenic effect. *Lancet* 1990;336:386.
- Wu F, Razzaghi A, Sourney PF. Seizure after lidocaine for bronchoscopy: Case report and review of the use lidocaine in airway anesthesia. *Pharmacotherapy* 1993;13:72-8.
- Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, et al. A population based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med* 1998;338:20-4.
- Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, et al. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of posttraumatic seizures. *N Engl J Med* 1990;323:497-502.
- Cascino GD. Nonconvulsive status epilepticus in adults and children. *Epilepsia* 1993;34(Suppl 1):21-8.
- American Academy of Neurology 52nd. Annual Meeting, 2000. San Diego.
- American Academy of Neurology 53rd. Annual Meeting, 2001. Philadelphia.
- Kaplan PW. Nonconvulsive status epilepticus in emergency room. *Epilepsia* 1996;37:643-50.
- De Lorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1998;39:833-40.

28. Fagan KJ, Lee SI. Prolonged confusion following convulsions due to generalized nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 1990;40:1689-94.
29. Tomson T, Lindbom U, Nilsson BY. Nonconvulsive status epilepticus in adults: Thirty-two consecutive patients from a general hospital population. *Epilepsia* 1992;33:829-35.
30. Lowenstein DH, Aminoff MJ. Clinical and EEG features of status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 1992;42:100-4.
31. Drislane FW, Schomer DL. Clinical implications of generalized electrographic status epilepticus. *Epilepsy Research* 1994;19:111-21.
32. Treiman DM, Meyers PD, Walson NY, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Engl J Med* 1998;339:792-8.
33. Towne AR, Pellock JM, Ko D, et al. Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia* 1994;5:27-36.
34. Hauser WA. Status epilepticus: Epidemiology considerations. *Neurology* 1990;40(Suppl 2):9-12.
35. Ramsey RE. Treatment of status epilepticus. *Epilepsia* 1993;34(Suppl 1):71-81.
36. Brodie MJ. Status epilepticus in adults. *The Lancet* 1990;1:551-5.
37. Stecker MM, Kramer TH, Raps EC, et al. Treatment of refractory status epilepticus with propofol: Clinical and pharmacokinetic findings. *Epilepsia* 1998;39:18-26.
38. Thomas P. Bleck. Management approaches to prolonged seizures and status epilepticus. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 1):59-63.
39. Lowenstein DH, Alldredge BK. Current concepts: Status epilepticus. *N Engl J Med* 1998;338:970-5.