

## ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 30.11.2015 • Zaakceptowano/Accepted: 17.12.2015

© Akademia Medycyny

**Niedrgawkowy stan padaczkowy w intensywnej terapii: epidemiologia, diagnostyka i leczenie**  
***Nonconvulsive status epilepticus in the intensive care: emidemiology, diagnosis and treatment*****Anna Pietrzak**

Oddział Kliniczny Neurologii z Pododdziałem Udarowym, Szpital Kliniczny nr 2, Poznań

**Streszczenie**

Niedrgawkowy stan padaczkowy (ang. *nonconvulsive status epilepticus*, NCSE), przedłużony napad padaczkowy bez wyraźnych objawów ruchowych, przyjmuje wiele form o różnych przyczynach, obrazie klinicznym i rokowaniu. NCSE jest powikłaniem nieodpowiednio leczonej padaczki albo ostrego uszkodzenia mózgu. W populacji ogólnej jest co najmniej równie częsty jak drgawkowy stan padaczkowy. W warunkach intensywnej terapii jest zaskakująco powszechny zarówno wśród chorych neurologicznie, jak i nie-neurologicznie, stanowiąc wyzwanie diagnostyczne w związku z subtelną naturą objawów klinicznych, niespecyficznym obrazem elektroencefalograficznym oraz współistniejącymi chorobami. NCSE jest związany z gorszymi wynikami leczenia i choć dowody na związek przyczynowo-skutkowy między uszkodzeniem neuronalnym a przedłużoną czynnością napadową są niejednoznaczne, panuje powszechne przekonanie, że ten stan wymaga szybkiej diagnozy i leczenia. Postęp technologiczny, w tym elektroencefalografia ciągła oraz wideo-elektroencefalografia, wspiera lekarza w rozpoznawaniu i terapii, której możliwości również stale się rozszerzają. W poniższym artykule podsumowano epidemiologię, etiologię, konsekwencje, rozpoznanie i leczenie NCSE z uwzględnieniem szczególnej perspektywy oddziału intensywnej terapii. *Anestezjologia i Ratownictwo 2015; 9: 410-419.*

*Słowa kluczowe: stan padaczkowy, niedrgawkowy, diagnostyka, leczenie*

**Abstract**

Nonconvulsive status epilepticus (NCSE), a prolonged epileptic seizure without predominant motor signs, takes a wide variety of forms with different causes, presentation and prognosis. NCSE is a complication of insufficiently managed epilepsy or of acute cerebral insult. In the general population, it is at least as common as convulsive status epilepticus. In the intensive care setting, it predominates and is surprisingly common among critically ill patients with neurological as well as non-neurological conditions, posing a considerable diagnostic challenge due to subtle clinical signs, unspecific electroencephalographic findings and confounding comorbidities. NCSE is associated with worse outcomes and while the evidence for casual link between neuronal injury and ongoing nonconvulsive seizures is unequivocal, there is general agreement that this condition must be promptly identified and treated. Technological advance, including continuous electroencephalography and video-electroencephalography, can assist the physician in diagnosis and management, which involves a growing palette of anti-epileptic drugs. In this article, epidemiology, aetiology, consequences, diagnosis and treatment strategies are reviewed, with a focus on distinctive NCSE features in the intensive care medicine. *Anestezjologia i Ratownictwo 2015; 9: 410-419.*

*Keywords: status epilepticus, nonconvulsive, diagnosis, treatment*

Stan padaczkowy (łac. *status epilepticus*, SE) jest neurologicznym stanem nagłym, mogącym wystąpić zarówno u osoby z rozpoznaną padaczką (również będąc jej pierwszą manifestacją), jak i u chorych z ostrym pierwotnym uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub zaburzeniem jego funkcji na tle choroby ogólnoustrojowej. To najogólniej stan, w którym napad padaczkowy przedłuża się lub odstęp między kolejnymi napadami jest tak krótki, że poziom świadomości chorego nie wraca między nimi do normy [1]. Patofizjologicznym podłożem SE jest przełamanie mechanizmu tłumiącego wyładowania padaczkowe, który powinien przerwać napad przed upływem kilku minut, i następnie szereg zmian w zakresie receptorów, przekaźników i neuropeptydów, powodujących osłabienie przekaźnictwa hamującego (przede wszystkim za pośrednictwem  $\gamma$ -aminomaślanu) i nasilenie pobudzającego (głównie glutaminianowego), co ostatecznie prowadzi do powstania stanu samopodtrzymującej się czynności napadowej [2]. Definicja SE obejmuje bogaty wachlarz postaci klinicznych, odpowiednio do różnorodności napadów i zespołów padaczkowych znanych medycynie. Wyodrębnia się z niego przypadki z wyraźną czynnością ruchową pod postacią drgawek tonicznych, klonicznych, mioklonicznych lub toniczno-klonicznych, określając je jako drgawkowy stan padaczkowy (*convulsive status epilepticus*, CSE), który może być uogólniony (*generalized CSE*, GCSE), częściowy prosty lub częściowy złożony. Pozostałe przypadki tworzą niejednorodną grupę niedrgawkowych stanów padaczkowych (*non-convulsive status epilepticus*, NCSE). NCSE stanowią istotny problem w intensywnej terapii: 1) wiele stanów wymagających leczenia w oddziale intensywnej terapii (OIT) predysponuje do wystąpienia NCSE, 2) objawy kliniczne są subtelne i nieswoiste, często trudne do odróżnienia od niepadaczkowych zaburzeń świadomości związanych z lekami lub stanem ogólnym, 3) badania dodatkowe nie zawsze rozstrzygają o rozpoznaniu i nie wszędzie są dostępne, 4) wystąpienie NCSE może mieć znaczenie rokownicze, 5) opóźnienie rozpoznania i leczenia w części przypadków wiąże się z pogorszeniem rokowania.

## Definicja i podział NCSE

Nie istnieje powszechnie przyjęta definicja NCSE. Proponowane kryteria rozpoznania obejmują połączenie objawów klinicznych (zmiana zachowania

lub czynności poznawczych) z towarzyszącymi im wyładowaniami padaczkowymi w zapisie elektroencefalograficznym (EEG). Część autorów jako kryterium pomocnicze proponuje odpowiedź encefalograficzną i kliniczną na leczenie przeciwpadaczkowe. Nie ma również zgodności co do minimalnego czasu trwania NCSE, chociaż często proponowany jest okres 30 minut czynności napadowej [3].

NCSE, jak już wspomniano, nie jest jednolitą jednostką chorobową. Przyjmuje się, że każdy rodzaj napadu padaczkowego ma swój odpowiednik w formie SE, NCSE można zatem klasyfikować zgodnie z ogólną klasyfikacją napadów [1]. Przede wszystkim, wyróżnia się NCSE uogólnione, w których wyładowania obejmują od razu obie półkule mózgu, i ogniskowe, które przynajmniej początkowo są zlokalizowane w jednej półkuli. NCSE uogólnionymi są SE napadów nieświadomości (typowe i atypowe). NCSE ogniskowe dzielimy na SE napadów częściowych prostych, SE napadów częściowych złożonych oraz SE z minimalnymi objawami ruchowymi.

## SE napadów nieświadomości

Występuje przede wszystkim u chorych z idiopatyczną padaczką uogólnioną, na przykład młodzieńczą padaczką idiopatyczną albo padaczką z napadami nieświadomości, ale może rozwinąć się u dorosłego bez napadów w wywiadzie [4]. SE typowych napadów nieświadomości objawia się czystym splątaniem: chory sprawia wrażenie przytomnego, ale nie reaguje na otoczenie lub reaguje nieadekwatnie. Atypowym mogą towarzyszyć drobne ruchy, na przykład mruganie. Charakterystyczny zapis EEG z obustronnymi, synchronicznymi zespołami iglica-fala wolna o częstotliwości około 3Hz potwierdza rozpoznanie [1]. SE napadów nieświadomości ma unikalny wśród SE mechanizm (nadmierne hamowanie przekaźnictwa w pętach korowo-wzgórzowych [5]) i nawet przedłużając się nie powoduje uszkodzenia neuronów [6]. U większości chorych do przerwania stanu padaczkowego wystarcza podanie benzodiazepiny dożylnie, dlatego ten rodzaj SE rzadko widuje się w OIT, tym niemniej warto o nim pamiętać, ponieważ może zostać wywołany zastosowaniem karbamazepiny, fenytoiny, gabapentyny lub wigabartyny u chorego z idiopatyczną padaczką uogólnioną w wywiadzie [7].

## SE napadów częściowych prostych

(ang. simple partial status epilepticus, SPSE)

Ta rzadka forma SE cechuje się występowaniem objawów przede wszystkim subiektywnych: czuciowych (zlokalizowane łaskotanie, ból, nieprzyjemne odczucia w nadbrzuszu, metaliczny posmak), wzrokowych, słuchowych, węchowych, autonomicznych, ale istnieje też postać z afazją. Zgodnie z definicją napadu prostego, u chorego nie stwierdza się zaburzeń świadomości. SPSE jest spowodowany ogniskowymi wyładowaniami padaczkowymi o ograniczonym zasięgu, które mogą nie być widoczne w EEG rejestrowanym z powierzchni skóry głowy [3]. W razie konieczności może być leczony tak, jak SE napadów częściowych złożonych.

## SE napadów częściowych złożonych

(ang. complex partial status epilepticus, CPSE)

Jest najczęstszą postacią NCSE, a wśród wszystkich SE stanowi nawet do 43% [8,9]. SE napadów częściowych złożonych, w przeciwieństwie do prostych, charakteryzuje się zaburzeniami świadomości różnego stopnia. Spektrum objawów klinicznych jest szerokie, od zaburzeń behawioralnych (spowolnienie psychoruchowe, rzadziej agitacja, dziwaczne zachowania, zaburzenia nastroju z odhamowaniem i subtelnymi zaburzeniami orientacji) do głębokiego splątania. Można zaobserwować automatyzmy oralne, takie jak mlaskanie, żucie, oraz manualne: stereotypowe ruchy kończyn [3]. W obrazie EEG wyładowania padaczkowe szerzą się rozległej niż w SPSE. Czynność padaczkowa może być ciągła lub okresowa i może dominować nad różnymi płacami mózgu.

## SE z minimalnymi objawami ruchowymi

(ang. subtle SE)

To stan zejściowy GCSE nieleczzonego lub niedostatecznie leczonego. W badaniu DeLorenzo i wsp. [10] napady niedrgawkowe obserwowano u 48%, a NCSE u 14% chorych po GCSE mimo przerwania klinicznie jawnych drgawek. Chory pozostaje w śpiączce i choć nie prezentuje już wyraźnych objawów ruchowych, można zauważyć dyskretne kloniczne skurcze mięśni, głównie w obrębie twarzy, oczu, kończyn górnych [3]. W EEG trwa czynność napadowa. Niestety, czasem jest ona nie do odróżnienia od zmian niepadaczkowych, które

mogą towarzyszyć ciężkiemu uszkodzeniu mózgu, a całość obrazu klinicznego – trudna do zróżnicowania z CPSE, dlatego tak ważne jest udokumentowanie napadu drgawkowego poprzedzającego obecny SE. Rozróżnienie tych sytuacji ukierunkuje postępowanie: nie ma dowodów, że leczenie wyładowań niepadaczkowych przynosi chorym korzyści [3], CPSE nierzadko odpowiada na leczenie przeciwpadaczkowe pierwszego lub drugiego rzutu i ma ogólnie lepsze rokowanie, co uzasadnia ostrożność przy decydowaniu o eskalacji terapii [11], tymczasem SE z minimalnymi objawami ruchowymi, jako przedłużenie GCSE, wiąże się z opornością na benzodwiazepiny (m. in. w wyniku redystrybucji receptorów GABA), a to, w połączeniu z postępującym z każdą minutą stanu padaczkowego uszkodzeniem mózgu, wymusza agresywniejsze leczenie [11].

## Epidemiologia i etiologia

Roczna zapadalność na NCSE w Europie wynosi od 3,6 do 6,6 na 100 000 mieszkańców Europy – jest porównywalna z zapadalnością na GCSE (od 2,6 do 7,8 na 100 000) [8,9]. Określenie częstości NCSE w OIT jest niełatwe z powodu braku ścisłych kryteriów (również encefalograficznych) oraz wpływu czynników zakłócających, ale zasadniczo wydają się być zjawiskiem powszechnym (nawet 8-19% chorych z zaburzeniami świadomości [12,13]). W określonych sytuacjach klinicznych są jeszcze częstsze. Warto podkreślić, że napady niedrgawkowe stanowią zdecydowaną większość (nawet 92%) wśród napadów rejestrowanych w OIT [13].

NCSE może wystąpić u chorego bez padaczki w wywiadzie lub z padaczką, idiopatyczną lub objawową. W obu przypadkach może być wynikiem ostrej dysfunkcji OUN wywołanej bezpośrednim uszkodzeniem lub pośrednio, w przebiegu poważnego zaburzenia ogólnoustrojowego. U chorych z padaczką może ponadto być spowodowany odstawieniem leków, postępem chorób podstawowej lub mniej ciężkim zaburzeniem homeostazy, które u zdrowego człowieka nie spowodowałoby napadów padaczkowych. Przyczyny NCSE wymieniono w tabeli I. Większość badań epidemiologicznych [8,9] nie rozróżnia GCSE i NCSE, tym niemniej jeśli taki podział jest stosowany, etiologia pozostaje zbliżona [13,14]. Znamienne, że większość zarówno GCSE, jak i NCSE dotyka pacjentów bez padaczki w wywiadzie, i że większość ma etiologię

Tabela I. Przyczyny NCSE

Table I. The cause of NCSE

<b>Pierwotne uszkodzenie mózgu</b>
<b>Udar krwotoczny lub niedokrwienny</b> – napady, przeważnie niedrgawkowe, odpowiednio u 28 i 6% pacjentów OIT [16].
<b>Krwawienie podpajęczynówkowe</b> – NCSE u 11% chorych [17].
<b>Uraz głowy</b> – napady, przeważnie niedrgawkowe, u 22-33% chorych z ciężkim urazem; czynniki ryzyka: złamanie czaszki z wgłobieniem, uraz penetrujący, krwiak lub ognisko stłuczenia obejmujące korę mózgu [18].
<b>Infekcja OUN</b> – NCSE u 17% chorych w OIT [13].
<b>Autoimmunologiczne zapalenie mózgu</b> – między innymi z przeciwciałami anti-VGKC, anti-NMDAR, anti-GAD [15] lub encefalopatia Hashimoto [19].
<b>Paranowotworowe zapalenie mózgu</b> – najczęstsze w przebiegu drobnokomórkowego raka płuc, nowotworów germinalnych oraz grasiczaka [15].
<b>Zaburzenia ogólnoustrojowe</b>
<b>Hipoksja/anoksja</b>
<b>Hipoglikemia</b> – częściej początkowo jako GCSE [20].
<b>Hiperglikemia</b> – zwykle proste lub złożone napady ogniskowe, w tym pod postacią izolowanej afazji lub zaburzeń zachowania; częściej w hiperglikemii nieketotycznej [20].
<b>Hipokalcemia</b> – lub szybkie wyrównanie hiperkalcemii; typowo napady drgawkowe, ale możliwy NCSE [20].
<b>Hipomagnezemia</b> – typowo napady drgawkowe [20]
<b>Hiponatremia</b> – zwykle uogólnione wyładowania odpowiadające SE napadów nieświadomości [4,20].
<b>Encefalopatia mocznicowa</b> – w schyłkowej niewydolności nerek [21]; wystąpieniu sprzyjają zaburzenia elektrolitowe i leczenie obniżającymi próg drgawkowy antybiotykami wydalanyymi przez nerki.
<b>Zespół odwracalnej encefalopatii ze zmianami w tylnej części mózgowia</b> ( <i>posterior reversible encephalopathy syndrome</i> – PRES) – w przebiegu ciężkiego nadciśnienia tętniczego, rzucawki lub jako powikłanie leczenia lekami immunosupresyjnymi [22].
<b>Tyreotoksykoza</b> – początkowo jako GCSE, wyjątkowo CPSE [20].
<b>Encefalopatia wątrobowa</b> - pojedyncze doniesienia [23,24] z niepewną reakcją na leczenie przeciwpadaczkowe sugerują ostrożność przy stawianiu rozpoznania.
<b>Sepsa</b> – napady padaczkowe u 32% pacjentów OIT, w większości niedrgawkowe, objaw encefalopatii związanej z sepsą [25].
<b>Substancje egzogenne</b>
<b>Leki</b> [26], między innymi: przeciwdepresyjne (zwłaszcza bupropion), antybiotyki (β-laktamowe, w tym cefalosporyny, karbapenemy, penicyliny; chinolony).
<b>Złośliwy zespół poneuroleptyczny i zespół serotoninowy</b>
<b>Nielegalne substancje psychoaktywne</b>
Odstawienie alkoholu
Nieterapeutyczne stężenie leków przeciwpadaczkowych

objawową (związaną z ostrym lub odległym w czasie uszkodzeniem mózgu lub zaburzeniem jego funkcji z powodu stanu ogólnego). W populacjach pacjentów OIT [12,13] najczęstszymi przyczynami są: encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna, mózgowie incydenty naczyniowe (udar niedokrwienny, krwotok śródmózgowy lub podpajęczynówkowy), urazy głowy (w tym zabiegi neurochirurgiczne), zakażenia (OUN lub ogólnoustrojowe) i zaburzenia metaboliczne. Do rzadkich, a potencjalnie poddających się leczeniu przyczyn NCSE należą autoimmunologiczne zapalenia mózgu [15].

## Rokowanie

GCSE są powszechnie uznawane za obarczone znaczną chorobowością i śmiertelnością stany nagłe, w których szybko postępuje uszkodzenie neuronalne

i wcześniej ujawniają się powikłania ogólnoustrojowe, takie jak obrzęk płuc i zaburzenia rytmu serca, a rokowanie pogarsza się z każdą minutą opóźnienia skutecznego leczenia [11]. Związek przedłużającego się uogólnionego drgawkowego napadu padaczkowego z uszkodzeniem neuronalnym wykazano w zwierzęcych modelach eksperymentalnych [27], tymczasem brak jest podobnych badań u ludzi, u których wyżej wymieniony związek wykazywano pośrednio, w badaniach retrospektywnych, w których długość trwania stanu padaczkowego korelowała z większą śmiertelnością i deficytem neurologicznym [28].

Wśród NCSE, dobrą odpowiedzią na leczenie i w praktyce brakiem następczych deficytów charakteryzują się SE napadów nieświadomości [6]. Konsekwencje pozostałych NCSE były od dawna przedmiotem dyskusji. Istnieją przesłanki, że i tu zachodzi uszkodzenie neuronalne: w modelach zwierzęcych SE uszkodzenie

występowało również przy farmakologicznym zwiotczeniu [29], co przemawia za bezpośrednim niszczyielskim działaniem wyładowań padaczkowych; stężenie enolazy swoistej dla neuronów, markera uszkodzenia neuronalnego, rośnie w surowicy chorych w CPSE nawet bardziej niż w GCSE [30]; opisywano przypadki NCSE w przebiegu padaczki idiopatycznej z udokumentowanym w badaniach obrazowych ubytkiem neuronów [31] i jawną atrofią [32] w obszarach objętych wyładowaniami. Wiele wskazuje na to, że także objawowe NCSE powodują wtórne uszkodzenia mózgu. U chorych z urazami głowy przedłużające się napady w okresie wczesnym nasilają zaburzenia metaboliczne i powodują wzrost ciśnienia śródczaszkowego, a w późniejszym okresie zanik hipokampa [33,34]. W krwotoku podpajęczynówkowym napady niedrgawkowe i NCSE są niezależnymi zwiastunami gorszego wyniku leczenia [17]. Niedrgawkowe napady padaczkowe są związane z gorszymi wynikami również u chorych bez pierwotnego uszkodzenia OUN, na przykład w sepsie [25]. Nie ma pewności, czy powyższe obserwacje odzwierciedlają związek przyczynowo-skutkowy, czy po prostu napady stanowią marker cięższego uszkodzenia. Za rzeczywistą patogenną rolę NCSE przemawia badanie Younga i wsp. [35], w którym śmiertelność niezależnie korelowała z czasem trwania stanu padaczkowego i opóźnieniem jego rozpoznania.

Zakres podawanej w literaturze śmiertelności w NCSE jest szeroki. W badaniu osób starszych w stanie krytycznym [36] osiągnęła 52%. W retrospektywnym badaniu chorych hospitalizowanych, z którego wykluczono przypadki NCSE po GCSE [14] śmiertelność w ogólnej populacji chorych w NCSE była zbliżona do śmiertelności w GCSE (18%), ale wyniosła jedynie 3% wśród chorych z padaczką w wywiadzie i aż 27% u chorych z ostrym objawowym NCSE. Śmierć była spowodowana głównie chorobą podstawową lub ostrymi powikłaniami, między innymi infekcyjnymi, oddechowymi i krążeniowymi.

Rozbieżne doniesienia o chorobowości i śmiertelności w przebiegu NCSE sprawiły, że poszukiwano niezależnych czynników pogarszających rokowanie: wydaje się, że są nimi starszy wiek, objawowa etiologia NCSE oraz większa głębokość zaburzeń świadomości [14]. Z reguły dobrym rokowaniem charakteryzują się CPSE u chorych z padaczką, gdy SE nie ma innej niż padaczka przyczyny. Objawowy NCSE wiąże się z gorszymi wynikami, związanymi z chorobą podstawową. Rokowanie w SE z minimalnymi objawami

ruchowymi, czyli w istocie długotrwałym [14]. GCSE, jest złe [37].

## Rozpoznanie

Obraz kliniczny NCSE został opisany powyżej. Podsumowując, obejmuje spektrum zaburzeń świadomości od łagodnej dezorientacji do głębokiej śpiączki, którym mogą towarzyszyć zaburzenia zachowania, automatyzmy lub subtelne ruchy kloniczne. Są to objawy niespecyficzne, dlatego rozpoznanie musi być poparte równoczesną rejestracją wyładowań padaczkowych w zapisie EEG. W warunkach OIT NCSE zazwyczaj przyjmuje postać śpiączki, świetnie kamuflując się wśród zaburzeń świadomości wywołanych stanem ogólnym lub lekami. W obliczu przesłanek o szkodliwości przedłużających się napadów padaczkowych, a także narastającej w miarę ich trwania oporności na leczenie, uzasadnione są starania o wykrycie NCSE jak najszybciej po jego wystąpieniu. W ostatnich latach stało się to możliwe dzięki technikom ciągłego monitorowania EEG (cEEG). Oprócz NCSE zarejestrowane zostają oczywiście także krótsze napady padaczkowe, które również mogą mieć wpływ na stan chorego i wymagać leczenia. Standardowe, doraźne badanie EEG trwające 30-60 minut wychwytuje napady padaczkowe tylko u 43-56% chorych [13,38], u których ostatecznie zostaje on wykryty, tymczasem rejestracja przedłużona do 24-48 godzin umożliwia identyfikację 87-93% przypadków [13]. Dodatkowa rejestracja obrazu wideo [38] ułatwia odniesienie zapisu do obserwowanych objawów oraz identyfikację źródeł artefaktów.

American Clinical Neurophysiology Society (ACNS) opublikowało w kwietniu bieżącego roku konsensus [39] na temat zastosowania cEEG w intensywnej terapii. Zbliżone, choć mniej rozbudowane wytyczne sformułowało European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) [18] w 2013. Monitorowanie cEEG celu wykrycia niedrgawkowych napadów padaczkowych lub NCSE zalecane jest przez ACNS w następujących sytuacjach (w nawiasach podano rozbieżności w stosunku do wytycznych z Europy):

- 1) Jawny klinicznie napad padaczkowy, w tym GCSE: brak poprawy klinicznej po 10 minutach lub jakiegokolwiek zaburzenia świadomości po 30 minutach od przerwania drgawek lub innych klinicznie jawnych objawów napadu (ESICM: brak powrotu świadomości do stanu wyjściowego w ciągu 60 minut od podania leków).

- 2) Ostre uszkodzenie nadnamiotowe z zaburzeniami świadomości: uraz głowy, krwotok podpajęczynówkowy lub śródmózgowy, zakażenia OUN, świeży udar niedokrwienny, stan po zatrzymaniu krążenia, w tym podczas terapeutycznej hipotermii i po jej zakończeniu, niedawny zabieg neurochirurgiczny, encefalopatia związana z sepsą (ESCIM: sugeruje monitorowanie, gdy zaburzeń świadomości nie można wyjaśnić inną przyczyną; w przypadku urazu głowy sugeruje ponadto cEEG u pacjentów z GCS < 8, zwłaszcza z dużym ogniskiem stłuczenia/krwiakiem kory, złamaniem czaszki z wgłobieniem albo urazem penetrującym).
- 3) Niewyjaśnione zmiany stanu świadomości bez znanego ostrego uszkodzenia mózgu: pobudzenie, spowolnienie, splątanie, śpiączka, stałe lub fluktuujące objawy neurologiczne takie jak afazja lub zaniedbywanie.
- 4) Zmiany w EEG: okresowe wyładowania uogólnione, okresowe wyładowania zlateralizowane albo obustronne niezależne okresowe wyładowania zlateralizowane.
- 5) Konieczność farmakologicznego zwiotczenia w sytuacji zwiększonego ryzyka napadów padaczkowych (na przykład podczas terapeutycznej hipotermii, pozaustrojowego utlenowania krwi) (ESCIM: podczas stosowania terapeutycznej hipotermii i przez 24 godziny po ogrzaniu).
- 6) Zdarzenia napadowe podejrzewane o charakter padaczkowy, między innymi:
  - objawy motoryczne: między innymi powtarzalne, napadowe ruchy twarzy, tułowia i kończyn takie jak dyskretne ruchy twarzy, w tym powiek, lub kończyn, oczopląs, zwrot gałek ocznych, żucie, mioklonie, drżenie, wzrost napięcia mięśni;
  - napadowe zaburzenia autonomiczne: niewyjaśniony bezdech, tachykardia, zmiany ciśnienia, naczynioruchowe zaczerwienienie;
  - niewyjaśnione napadowe zmiany ciśnienia śródczaszkowego albo mleczanu lub stosunku mleczanu do pirogronianu w mikrodializie. Należy pamiętać, że napady częściowe proste mogą nie zostać uwidocznione w EEG rejestrowanym ze skóry głowy.

CEEG jest również zalecane przez ACNS i ESCIM do monitorowania leczenia napadów padaczkowych i stanu padaczkowego w przypadku braku powrotu

pełnej świadomości lub nawrotu zaburzeń świadomości oraz opornego SE wymagającego użycia leków drugiego i dalszego rzutu.

Na potrzeby wytycznych ESCIM, niewyjaśnione zaburzenia świadomości to te, których nie można przypisać zaburzeniom elektrolitowym i metabolicznym (poziom sodu, wapnia, glukozy, amoniaku, mocznika), niewydolności narządów (niedociśnienie, niedotlenienie, sepsa, hipertermia) ani strukturalnemu uszkodzeniu mózgu (w badaniach obrazowych). Diagnostyka różnicowa zaburzeń świadomości musi uwzględniać wyżej wymienione zaburzenia.

CEEG powinno być połączone z rejestracją wideo. Zaleca się rozpoczęcie monitorowania cEEG w momencie zaistnienia podejrzenia NCSE i kontynuowanie go w większości przypadków przez 24-48 godzin, ale w wybranych sytuacjach bardziej odpowiednie może być dłuższe: na przykład u chorych w śpiączce albo z wyładowaniami okresowymi w EEG. Zapis uzyskiwany jest w sposób ciągły i oceniany w jak najkrótszych interwałach – minimum co 12 godzin – przez odpowiednio wyszkolony personel. Podczas standardowego badania EEG używa się 21 elektrod rozmieszczonych w międzynarodowym systemie 10-20. Minimalna liczba elektrod w cEEG to 16. Prostsze montaże są mniej wiarygodne [40].

Wartość cEEG w OIT jest powszechnie uznana, ale w interpretacji zapisu czają się pułapki, sprzyjające nadrozpoznowalności NCSE. Istnieje wiele wariantów zapisu czynności napadowej, z których niemal żaden nie jest swoisty dla napadu padaczkowego. Za napad padaczkowy uznaje się nadmierne, zsynchronizowane wyładowania obejmujące korę mózgu, zaburzające jego funkcję. U chorych w śpiączce można tymczasem obserwować okresowe i rytmiczne zjawiska elektryczne wynikające z jego zaburzonej funkcji, a imitujące wyładowania padaczkowe [3]. Przykładem mogą być wyładowania trójfazowe pierwotnie opisane w przebiegu encefalopatii wątrobowej, a obecnie uznawane za niespecyficzny wynik współdziałania zaburzeń metabolicznych, toksycznych, infekcyjnych i organicznego uszkodzenia OUN [41]. W tych sytuacjach zaburzenia EEG oraz poziom świadomości charakterystycznie poprawiają się wraz z korekcją zaburzeń metabolicznych, a nie po lekach przeciwpadaczkowych. Innym zaburzeniem, które może zarówno wywołać, jak i naśladować NCSE, jest ciężkie uszkodzenie mózgu w wyniku niedokrwienia i niedotlenienia podczas zatrzymania krążenia. W EEG, na tle spowolniałej

lub nieobecnej czynności podstawie, występują pojedyncze lub zgrupowane fale ostre lub piki [3]. U około 1/3 chorych w śpiączce po powrocie spontanicznego krążenia występują ruchy miokloniczne, tym bardziej komplikując obraz kliniczny. Mogą być ogniskowe lub uogólnione i być generowane korowo lub podkorowo. Są charakterystycznie wrażliwe na bodźce zewnętrzne i nasilają się w reakcji na dźwięki, dotyk lub odsysanie [42]. Ich natura jest dyskutowana: wielu autorów uznaje je raczej za objaw ciężkiego uszkodzenia niż napady padaczkowe [3,42].

Powstały skomplikowane klasyfikacje wzorów EEG obserwowanych u chorych w stanie krytycznym [43]. Ich omówienie przekracza ramy niniejszej pracy. Zaproponowano też różne elektroencefalograficzne kryteria diagnostyczne NCSE (m. in. [44,45]). Najważniejszym wspólnym ich wnioskiem jest to, że zmiany w EEG podejrzewane o charakter napadowy nie powinny być wyłączną podstawą rozpoznania NCSE: zwłaszcza u chorego z encefalopatią muszą być związane ze zmianami w stanie klinicznym. Identyfikację ułatwia równoległa obserwacja ewolucji zapisu i objawów klinicznych w czasie. Pomocne są próby polegające na podaniu leku przeciwpadaczkowego o szybkim początku działania, na przykład benzodwazepiny, i obserwacji jej wpływu na zapis EEG i objawy u pacjenta. Samo stłumienie wyładowań w EEG nie różnicuje zmian padaczkowych i niepadaczkowych: o padaczkowym charakterze wyładowań napadowych świadczy równoczesna poprawa EEG oraz kliniczna [3]. Według niektórych [46] również powrót prawidłowego zapisu tła w EEG można traktować jako pozytywny wynik próby. Brak odpowiedzi nie wyklucza SE, może bowiem świadczyć po prostu o nieskuteczności leku.

Dodatkowymi utrudnieniami w interpretacji EEG, zwłaszcza w naszpikowanym urządzeniach elektrycznymi środowisku OIT, są artefakty, związane między innymi z wentylacją mechaniczną, urządzeniami wspomagającymi czynność lewej komory, dializą, a także ruchami chorego (dreszcze, kaszel, zucie, mrukanie, ruchy gałek ocznych) albo pracą personelu (na przykład oklepywanie) [47]. Równoczesna rejestracja obrazu wideo ułatwia rozpoznanie zakłóceń.

## Leczenie

SE typu napadów nieświadomości reagują zazwyczaj na podanie benzodwazepiny, SPSE również

rzadko stanowią problem OIT, dlatego w poniższym opracowaniu skupiono się na CPSE oraz SE z minimalnymi objawami ruchowymi.

Leczenie powinno rozpocząć się niezwłocznie po wykryciu SE. Obejmuje równoległe działania: monitorowanie i podtrzymywanie podstawowych funkcji życiowych (drożność dróg oddechowych, wentylacja, krążenie), przerwanie czynności napadowej oraz ustalenie i leczenie przyczyny SE.

Podstawowe postępowanie obejmuje pomiar  $\text{SaO}_2$  (w razie potrzeby suplementację tlenem), EKG, przyłóżkowe oznaczenie glukozy we krwi włośniczkowej (i w razie potrzeby podanie glukozy z tiaminą), gazometrię tętniczą, pobranie krwi żyłnej w celu oznaczenia stężenia glukozy, morfologii, elektrolitów (sód, potas, wapń całkowity i zjonizowany, magnez), parametrów czynności nerek i wątroby, poziomu leków przeciwpadaczkowych. Należy rozważyć badanie tomografii komputerowej głowy i nakłucie łądźziowe.

Zgodnie z zaleceniami European Academy of Neurology (EAN) [11], leczenie CPSE rozpoczyna się tak, jak GCSE: od podania dożylnego lorazepamu w dawce 0,1 mg/kg. Można też podać niższą dawkę, 4mg, i powtórzyć ją, jeśli napad nie zostanie przerwany w ciągu 10 minut. W Polsce lorazepam w postaci do podania dożylnego nie jest dostępny: w zastępstwie zaleca się podanie 10 mg diazepam i bezpośrednio po nim 18 mg/kg fenytoiny (z prędkością 50 mg/min) lub równoważnej dawki fosfenytoiny. Jeśli SE z minimalnymi objawami nie był leczony w fazie GCSE, rozpoczyna się również od podania benzodiazepiny jak wyżej. Jeśli udaje się przerwać napad, zastosowanie kolejnych leków zależy od przyczyny SE: jeśli jest szybko odwracalna (np. zaburzenia elektrolitowe, hipoglikemia), leczenie początkowe może być wystarczające. W przeciwnym przypadku rozpoczyna się leczenie podtrzymujące: na podstawie opinii ekspertów proponowane są fenytoina, kwas walproinowy, fenobarbital, lewetiracetam lub midazolam w ciągłym wlewie dożylnym [48].

Nieskuteczność farmakoterapii początkowej wyznacza moment, od którego leczenie powinno przebiegać pod kontrolą cEEG. Postępowanie zależy od postaci NCSE. SE z minimalnymi objawami ruchowymi, czyli przewlekający się GCSE wymaga agresywnego leczenia z zastosowaniem znieczulenia ogólnego zgodnie z zasadami leczenia GCSE [11]. Leczenie opornego CPSE wymaga porównania dobrze udokumentowanego ryzyka znieczulenia ogólnego

z mniej jednoznacznym ryzykiem związanym z utrzymującym się SE tego typu [49]: na przykład pacjenci z SE na tle padaczki idiopatycznej rokują z reguły dobrze i narażanie ich na powikłania znieczulenia wydaje się niezasadne. W populacji krytycznie chorych osób w wieku podeszłym [36] agresywna terapia benzodiazepinami w OIT zwiększała śmiertelność. Brakuje badań randomizowanych porównujących znieczulenie ogólne z leczeniem bardziej zachowawczym. Na podstawie opinii specjalistów, sugeruje się [11,48] przed znieczuleniem ogólnym próbę leczenia lekami przeciwpadaczkowymi: kwasem walproinowym (bolus *i.v.* 25-45 mg/kg z prędkością do 6 mg/kg/min), lewetiracetamem (bolus *i.v.* 1000–3000 mg w ciągu 15 minut) lub fenobarbitem (bolus *i.v.* 20 mg/kg z prędkością 50 mg/min, następnie w razie potrzeby kolejne, w warunkach OIT). Istnieją doniesienia o przydatności lakozamidu [50], a jako leczenia dodanego doustnej pregabaliny [51] i topiramatu [52].

Do prognozowania śmiertelności w SE, również NCSE, zaproponowano skalę Status Epilepticus Severity Score (STESS) [53], w której ocenia się 4 zmienne:

- 1) stan świadomości (przytomny, senny lub spłątany: 0 punktów, stupor lub śpiączka: 1 punkt),
- 2) rodzaj napadów (częściowe proste lub złożone, nieświadomości, miokloniczne (w padaczce idiopatycznej): 0 punktów, drgawkowe uogólnione: 1 punkt, NCSE w śpiączce: 2 punkty),
- 3) wiek (poniżej 65 lat: 0 punktów, 65 lub więcej: 2 punkty),
- 4) napady padaczkowe w wywiadzie (tak: 0 punktów, nie lub brak danych: 1 punkt).

Skala może pomóc w decyzji o eskalacji terapii: pacjenci, którzy uzyskali do 2 punktów, prawie na pewno przeżyją epizod SE z dobrym wynikiem, dlatego w ich przypadku prawdopodobnie lepiej opóźnić zastosowanie obciążonego ryzykiem znieczulenia ogólnego.

W przypadku opornego na leczenie NCSE należy aktywnie wyszukiwać i korygować zaburzenia metaboliczne i elektrolitowe. W diagnostyce trzeba uwzględnić zatrucie, również lekami obniżającymi próg drgawkowy [26], a także zapalenie mózgu o etiologii infekcyjnej (na przykład wywołane wirusem opryszczki) lub nieinfekcyjnej. Do ostatnich zalicza się autoimmunologiczne zapalenia mózgu, mogące prezentować się jako oporny NCSE (zwłaszcza zapalenie z przeciwciałami przeciw NMDAR): w części przypadków skutkuje leczenie immunosupresyjne [15]. Warto ponownie rozważyć, czy rozpoznanie NCSE jest właściwie, zwłaszcza u chorego w śpiączce, z ciężkim uszkodzeniem mózgu.

## Podsumowanie

NCSE występują powszechnie u chorych w stanie ciężkim. Ze względu na niepozorne objawy i niespecyficzny obraz EEG stanowią problem diagnostyczny, a z powodu braku randomizowanych badań – również dylemat terapeutyczny. W powyższej pracy, opisując podział, epidemiologię, podstawy diagnostyki i strategię leczenia NCSE, jedynie nakreślono złożoność zagadnienia.

## Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Anna Pietrzak  
Oddział Kliniczny Neurologii z Pododdziałem Udarowym  
Szpital Kliniczny nr 2  
ul. Przybyszewskiego 49; 60-355 Poznań  
☎ (+48 61) 869 15 35  
✉ apiet@o2.pl

## Piśmiennictwo

1. Bancaud J, Henriksen O, Rubio-Donnadieu F i wsp. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981;22:489-501. doi:10.1111/j.1528-1157.1981.tb06159.x.
2. Chen JW, Naylor DE, Wasterlain CG. Advances in the pathophysiology of status epilepticus. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2007;186:7-15. doi:10.1111/j.1600-0404.2007.00803.x
3. Meierkord H, Holtkamp M. Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. *Lancet Neurol*. 2007;6(4):329-39. doi:10.1016/S1474-4422(07)70074-1.



4. Thomas P, Beaumanoir A, Genton P, Dolisi C, Chatel M. 'De novo' absence status of late onset: report of 11 cases. *Neurology*. 1992;42:104-10.
5. Cope DW, Di Giovanni G, Fyson SJ i wsp. Enhanced tonic GABAA inhibition in typical absence epilepsy. *Nat Med*. 2009;15(12):1392-8. doi:10.1038/nm.2058.
6. Drislane FW. Evidence against permanent neurologic damage from nonconvulsive status epilepticus. *J Clin Neurophysiol*. 1999;16(4):323-31.
7. Thomas P, Valtou L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*. 2006;129:1281-92. doi:10.1093/brain/awl047.
8. Knake S, Rosenow F, Vescovi M i wsp. Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia*. 2001;42:714-8. doi:10.1046/j.1528-1157.2001.01101.x.
9. Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR). *Neurology*. 2000;55:693-7.
10. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR i wsp. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 1998;39(8):833-40. doi:10.1111/j.1528-1157.1998.tb01177.x.
11. Meierkord H, Boon P, Engelsens B i wsp. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol*. 2010;17(3):348-55. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02917.x
12. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG i wsp. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology*. 2000;54(2):340-5. doi:10.1212/WNL.54.2.340.
13. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology*. 2004;62(10):1743-8. doi:10.1212/01.WNL.0000125184.88797.62.
14. Shneker BF, Fountain NB. Assessment of acute morbidity and mortality in nonconvulsive status epilepticus. *Neurology*. 2003;61:1066-73. doi:10.1212/01.WNL.0000082653.40257.0B.
15. Dalmau J. Status epilepticus due to paraneoplastic and nonparaneoplastic encephalitides. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 12:58-60. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02352.x.
16. Vespa PM, O'Phelan K, Shah M, Mirabelli J i wsp. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: a factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology*. 2003;60(9):1441-6. doi:10.1212/01.WNL.0000063316.47591.B4.
17. Claassen J, Hirsch LJ, Frontera JA i wsp. Prognostic significance of continuous EEG monitoring in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2006;4(2):103-12. doi:10.1385/NCC.4:2:103.
18. Claassen J, Taccone FS, Horn P, Holtkamp M, Stocchetti N, Oddo M. Recommendations on the use of EEG monitoring in critically ill patients: consensus statement from the neurointensive care section of the ESICM. *Intensive Care Med*. 2013;39(8):1337-51. doi:10.1007/s00134-013-2938-4.
19. Tamagno G, Federspil G, Murialdo G. Clinical and diagnostic aspects of encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease (or Hashimoto's encephalopathy). *Intern Emerg Med*. 2006;1(1):15-23. doi:10.1007/BF02934715
20. Faigle R, Sutter R, Kaplan PW. The electroencephalography of encephalopathy in patients with endocrine and metabolic disorders. *J Clin Neurophysiol*. 2013;30(5):505-16. doi:10.1097/WNP.0b013e3182a73db9.
21. Iftikhar S, Dahbour S, Nauman S. Nonconvulsive status epilepticus: high incidence in dialysis-dependent patients. *Hemodial Int*. 2007;11(4):392-397. doi:10.1111/j.1542-4758.2007.00206.x.
22. Kozak OS, Wijidicks EF, Manno EM, Miley JT, Rabinstein AA. Status epilepticus as initial manifestation of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neurology*. 2007;69(9):894-7. doi:10.1212/01.wnl.0000269780.45472.16.
23. Jo YM, Lee SW, Han SY i wsp. Nonconvulsive status epilepticus disguising as hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol*. 2015;21(16):5105-9. doi:10.3748/wjg.v21.i16.5105.
24. Jhun P, Kim H. Nonconvulsive Status Epilepticus in Hepatic Encephalopathy. *West J Emerg Med*. 2011;12(4):372-4. doi:10.5811/westjem.2011.1.2125.
25. Oddo M, Carrera E, Claassen J, Mayer SA, Hirsch LJ. Continuous electroencephalography in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2009;37(6):2051-6. doi:10.1097/CCM.0b013e3181a00604.
26. Cock HR. Drug-induced status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2015;49:76-82. doi:10.1016/j.yebeh.2015.04.034.
27. Meldrum BS, Horton RW. Physiology of status epilepticus in primates. *Arch Neurol*. 1973;28(1):1-9. doi:10.1001/archneur.1973.00490190019001.
28. Claassen J, Lokin JK, Fitzsimmons BFM, Mendelsohn FA, Mayer SA. Predictors of functional disability and mortality after status epilepticus. *Neurology*. 2002;58:139-42. doi:10.1212/WNL.58.1.139.
29. Meldrum BS, Vigouroux RA, Brierley JB. Systemic factors and epileptic brain damage. Prolonged seizures in paralyzed, artificially ventilated baboons. *Arch Neurol*. 1973;29(2):82-7. doi:10.1001/archneur.1973.00490260026003.
30. DeGiorgio CM, Heck CN, Rabinowicz AL, Gott PS, Smith T, Correale J. Serum neuron-specific enolase in the major subtypes of status epilepticus. *Neurology*. 1999;52(4):746-9. doi:10.1212/WNL.52.4.746.
31. Lazeyras F, Blanke O, Zimine I, Delavelle J, Perrig SH, Seeck M. MRI, (1)H-MRS, and functional MRI during and after prolonged nonconvulsive seizure activity. *Neurology*. 2000;55(11):1677-82. doi:10.1212/WNL.55.11.1677.
32. Bauer G, Gotwald T, Dobesberger J i wsp. Transient and permanent magnetic resonance imaging abnormalities after complex partial status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2006;8:666-71. doi:10.1016/j.yebeh.2006.01.002.
33. Vespa PM, Miller C, McArthur D i wsp. Nonconvulsive electrographic seizures after traumatic brain injury result in a delayed, prolonged

- increase in intracranial pressure and metabolic crisis. *Crit Care Med.* 2007;35:2830-36. doi:10.1097/01.CCM.0000295667.66853.BC.
34. Vespa PM, McArthur DL, Xu Y i wsp. Nonconvulsive seizures after traumatic brain injury are associated with hippocampal atrophy. *Neurology.* 2010;75:792-8. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f07334.
35. 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. doi:10.1212/WNL.47.1.83.
36. Litt B, Wityk RJ, Hertz SH i wsp. Nonconvulsive status epilepticus in the critically ill elderly. *Epilepsia.* 1998;39:1194-202. doi:10.1111/j.1528-1157.1998.tb01311.x.
37. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY i wsp. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus: Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339:792-8. doi:10.1056/NEJM199809173391202.
38. Pandian JD, Cascino GD, So EL, Manno E, Fulgham JR. Digital video-electroencephalographic monitoring in the neurological-neurosurgical intensive care unit: clinical features and outcome. *Arch Neurol.* 2004;61:1090-4. doi:10.1001/archneur.61.7.1090.
39. Herman ST, Abend NS, Bleck TP i wsp. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part I: indications. *J Clin Neurophysiol.* 2015;32(2):87-95. doi:10.1097/WNP.0000000000000166.
40. Herman ST, Abend NS, Bleck TP i wsp. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part II: personnel, technical specifications, and clinical practice. *J Clin Neurophysiol.* 2015;32(2):96-108. doi:10.1097/WNP.0000000000000165.
41. Sutter R, Kaplan PW. Uncovering clinical and radiological associations of triphasic waves in acute encephalopathy: a case-control study. *Eur J Neurol.* 2014;21(4):660-6. doi:10.1111/ene.12372.
42. Thömke F, Marx JJ, Sauer O i wsp. Observations on comatose survivors of cardiopulmonary resuscitation with generalized myoclonus. *BMC Neurol.* 2005;5:14. doi:10.1186/1471-2377-5-14.
43. Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N i wsp. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol.* 2013;30(1):1-27. doi:10.1097/WNP.0b013e3182784729.
44. Sutter R, Kaplan PW. Electroencephalographic criteria for nonconvulsive status epilepticus: synopsis and comprehensive survey. *Epilepsia.* 2012;53 Suppl 3:1-51. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03593.x.
45. Trinka E, Leitinger M. Which EEG patterns in coma are nonconvulsive status epilepticus? *Epilepsy Behav.* 2015;49:203-22. doi:10.1016/j.yebeh.2015.05.005.
46. Jirsch J, Hirsch LJ. Nonconvulsive seizures: Developing a rational approach to the diagnosis and management in the critically ill population. *Clin Neurophysiol.* 2007;118:1660-70. doi:10.1016/j.clinph.2006.11.312.
47. Gaspard N, Hirsch LJ. Pitfalls in ictal EEG interpretation: critical care and intracranial recordings. *Neurology.* 2013;80(1 Suppl 1):26-42. doi:10.1212/WNL.0b013e31827974f8.
48. Brophy GM, Bell R, Claassen J i wsp. Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care.* 2012;17:3-23. doi:10.1007/s12028-012-9695-z.
49. Kaplan PW. No, some types of nonconvulsive status epilepticus cause little permanent neurologic sequelae (or: "the cure may be worse than the disease"). *Clin Neurophysiol.* 2000;30:377-82. doi:10.1016/S0987-7053(00)00238-0.
50. Kellinghaus C, Berning S, Immisch I i wsp. Intravenous leacosamide for treatment of status epilepticus. *Acta Neurol Scand.* 2011;123(2):137-41. doi:10.1111/j.1600-0404.2010.01423.x.
51. Novy J, Rossetti AO. Oral pregabalin as an add-on treatment for status epilepticus. *Epilepsia.* 2010;51:2207-10. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02646.x.
52. Synowiec AS, Yandora KA, Yenugadhati V, Valeriano JP, Schramke CJ, Kelly KM. The efficacy of topiramate in adult refractory status epilepticus: experience of a tertiary care center. *Epilepsy Res.* 2012;98(2-3):232-7. doi:10.1016/j.eplepsyres.2011.09.017.
53. Rossetti AO, Logroscino G, Milligan TA, Michaelides C, Ruffieux C, Bromfi EB. Status Epilepticus Severity Score (STESS): a tool to orient early treatment strategy. *J Neurol.* 2008;255:1561-6. doi:10.1007/s00415-008-0989-1.