

Beyin Tümörü Olan Hastalarda Status Epileptikus

Status Epilepticus in Patients with Brain Tumours

Dr. Gülin SÜNTER,¹ Ayça Gül GÜNGÖRDÜ,² İpek MİDİ,¹
Kadriye AĞAN,¹ Canan AYKUT BİNGÖL³

Dr. Gülin SÜNTER

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul
²Acıbadem International Hastanesi, İstanbul
³Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Amaç: Status epileptikus (SE), yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olan tıbbi ve nörolojik acil bir durumdur. Farklı etyolojiler ile ortaya çıkabilir. Bu çalışmada status epileptikus veri tabanımızda beyin tümörü olan hastalarda SE tipini değerlendirmeyi, primer ve metastatik beyin tümörlerinin ve SE tipinin tedaviye yanıt ve mortalite üzerindeki etkisini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Veritabanımızda klinik ve elektrofizyolojik olarak SE tanısı almış beyin tümörü olan bireylerin verileri incelendi. Hastaların demografik verileri, SE alt tipleri, SE epizodlarının tedaviye yanıtları ve mortalite oranları kayıt edildi.

Bulgular: Tüm veri tabanımızı incelediğimizde 38 (%14) hastada SE epizodlarının etyolojisini intrakraniyal tümörler oluşturmaktaydı. Yirmi üç (%60) epizod Konvulsif SE idi. SE epizodları ile intrakraniyal tümörlerin primer veya metastatik olması arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p=0.76$). Epizodların %40'ı ($n=15$) uygun tedaviye rağmen refrakter kalmıştır. Hastaların 6 tanesi hastanede ex olmuştur. Tedaviye refrakterlik ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p=0.737$).

Sonuç: Beyin tümürlü hastalarda en sık rastlanan SE tipi KSE'tur. Beyin tümürlü olan hastalarda görülen SE epizod mortalitesinin daha yüksek olmasının sebebi tümürlü hastalarda eşlik edebilen sistemik komplikasyonlardır. Ayrıca bu hastalarda mevcut olabilecek bilinç değişiklikleri tümör progresyonu, ödemi ile ilişkilendirilip, NKSE kliniği akla gelmediği durumda tanı süresi uzamakta bu da mortalitenin artmasına neden olmaktadır.

Anahtar sözcükler: Beyin tümörleri; mortalite; status epileptikus.

Summary

Objectives: Status epilepticus (SE) is a medical and neurological emergency with high morbidity and mortality. It may occur with different etiologies. In this study, we aimed to evaluate the type of SE episodes in patients with brain tumors in our status epilepticus database and to determine the effect of primary and metastatic brain tumors and SE type on response to treatment and mortality.

Methods: In our database, the data of individuals with brain tumors diagnosed clinically and electrophysiologically were evaluated. Demographic features, SE subtypes, response to treatment and mortality rates were recorded.

Results: We evaluated 38 (14%) SE episodes in patients with intracranial tumors in our database. Convulsive SE (CSE) was the most common type of SE episodes, occurring in 23 (60%) episodes. There were no statistically significant correlation between the SE episodes and intracranial tumor types ($p=0.76$). 40% ($n=15$) of episodes remained refractory despite appropriate treatment. Six patients died in hospital. When the relationship between refractoriness and mortality was examined, no statistically significant relationship was found ($p=0.737$).

Conclusion: The most common type of SE episodes in patients with brain tumors was CSE. The reason for the higher mortality of SE episodes seen in patients with brain tumors is systemic complications that may accompany patients with tumors. In addition, the changes in awareness of the patients with brain tumors may misdiagnosed as they have tumor progression and edema, and if the NCSE does not come to mind, the duration of the diagnosis is prolonged and this leads to higher mortality.

Keywords: Brain tumours; mortality; status epilepticus.

Geliş (Submitted): 17.11.2018

Kabul (Accepted): 27.12.2018

İletişim (Correspondence): Dr. Gülin SÜNTER

e-posta (e-mail): ygulin@yahoo.com



Giriş

Status epileptikus (SE), herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen morbidite ve mortalitesi yüksek olan tıbbi ve nörolojik acil bir durumdur. Geleneksel tanımı, 30 dakikadan uzun süren tek nöbet veya bilincin açılmadığı, 30 dakikadan uzun süren tekrarlayan nöbetler şeklindedir.^[1] Ancak, uzun yıllardır pratik nedenlerden dolayı, 5 dakikayı aşan nöbetler SE olarak kabul edilmiş ve buna göre girişimde bulunulmuştur. Farklı etyolojiler ile ortaya çıkabilir. Erken tanı ve etkili tedavi beyin hasarı ve ölümü azaltabilir.

Kanser genellikle direkt veya indirekt olarak sinir sistemini etkiler ve ciddi morbidite ve mortaliteye neden olur. Nöbetler primer veya metastatik santral sinir sistemi tümörlerinin yaygın belirtileridir ve lezyonun lokalizasyonu ve patolojisine bağlı olarak farklılık göstermektedirler. Epilepsi hastalarında beyin tümörlerinin insidansı %4'tür.^[2] Primer beyin tümörü olan hastaların yaklaşık %30-70'i hastalıklarının bir döneminde nöbetler ile karşılaşır.^[3,4] Metastatik beyin tümörü olan hastaların yaklaşık %40'ı hastalıkları süresince nöbet kliniğine maruz kalırlar.^[5,6] Bu nöbetlerin yaklaşık yarısı basit veya kompleks parsiyel nöbetler şeklinde olup diğer yarısı sekonder jeneralize nöbetlerdir. SE ayrıca beyin tümörü olan hastalarda görülebilir.

Bu çalışmada öncelikle yaklaşık 10 yıllık bir sürede oluşturulan SE veritabanımızda beyin tümörü olan hastalarda SE tipini değerlendirmeyi, primer ve metastatik beyin tümörlerinin ve SE tipinin tedaviye yanıt ve mortalite üzerindeki etkilerini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Araştırma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirilmiş ve tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Klinik ve elektrofizyolojik SE tanısı olan beyin tümörü hastalarının klinik verileri mevcut veritabanımızda değerlendirildi. Hastaların demografik verileri, SE alt tipleri, süresi ve tedaviye yanıtı (refrakterlik) ve hastaların sonuçları (mortalite / sağkalım) kaydedildi. Hastalar etyolojilerine göre primer beyin tümörleri ve metastatik beyin tümörleri olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm hastalara olası elektrolit dengesizliklerini, asit-baz bozuklukları, zehirlenmeleri ve akut organ yetmezliğini dışlamak açısından gerekli nörolojik muayene ve laboratuvar tetkikleri yapıldı. Tüm hastalarda dijital EEG

cihazları kullanılarak en az 30 dakika elektroensefalografi (EEG) kaydı yapıldı. Tüm hastalara kraniyal tomografi görüntülemesi yapıldı. Manyetik rezonans görüntüleme gerekli durumlarda uygulandı.

Status epileptikus, uzun süreli veya tekrarlayan tonik-klonik nöbetler ile oluşması durumunda konvulsif SE (KSE), konfüzyonel duruma eşlik eden EEG de tipik epileptik patern ve sürekli deşarjlar görülmesi ve antiepileptik ilaçlar ile klinik ve EEG'nin düzelmesi durumunda nonkonvulsif SE (NKSE) olarak sınıflandı. Konvulsif SE tedavi sonrası EEG ve klinik takibe göre NKSE'ye dönüşebilir. Bu grup da ayrı bir tip olarak sınıflandırıldı. NKSE süresi, bireyin bilinç düzeyindeki değişimin başlangıcından, SE tedavisinden sonra bilinç durumunun düzelmesine kadar geçen zamandır. KSE nöbetlerinin başlangıcı ile SE tedavisine yanıt alınana kadar geçen süre ise KSE süresidir. Sınıflamaların tamamlanması ve sürelerin kaydedilmesinden sonra tüm hastalar yayınlanan kılavuzların önerileri doğrultusunda tedavi edildi.^[7,8] Kontrendikasyon yok ise tüm hastalara 10 mg intravenöz diazepam bolus ve ardından 18 mg/kg intravenöz (IV) fenitoin infüzyonu uygulandı. Bu tedavi başarısız olursa, 10 mg/kg fenitoin IV infüzyonu kullanıldı. Hastada mevcut klinik konvulsif durumun veya EEG'de SE aktivitesinin sonlanması başarılı tedavi olarak adlandırıldı. Refrakter SE (RSE) çoğunlukla ilk aşama (erken) (IV benzodiazepinler) ve bir ikinci aşama AED (çoğunlukla fenitoin, valproat, levetirasetam veya fenobarbital) tedavisine rağmen sonlanmayan inatçı nöbet aktivitesi olarak tanımlanır.^[9,10] İkinci aşama antiepileptik ilaçların başarısız olmasından sonra, midazolam ve propofol gibi anestezi ajanlarını içeren üçüncü aşama(refrakter) ilaçlar verildi.^[11] İlaç seçimi, hastanın komorbiditelerine, SE epizodlarının etiyojisine ve hastanın yaşına uygun olarak yapıldı. Tedavi sonrası tüm hastaların klinik ve EEG takibi yapıldı. Konvulsif SE nedeniyle uygun tedavi edildikten sonra hasta normal bilinç düzeyine dönmediyse, NKSE dönüşüm ihtimalini dışlamak için tekrar EEG ile değerlendirildi. Tedaviye yanıt, KSE'de klinik konvülsiyonların kesilmesi olarak tanımlandı. Bilinç durumunun normale dönmesi ya da EEG'de tekrarlayan anormal aktivitenin sona ermesi NKSE'li hastalarda tedaviye yanıt olarak kabul edildi. Herhangi bir SE epizodunun 24 saat içinde tekrarlaması kaydedildi. SE atakları olan hastaların sonlanımları SE ve diğer nedenlerle ilişkili ölüm veya sağkalım olarak kategorize edildi.

İstatistiksel analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS for Windows 2015

versiyon programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi, ikili grupların karşılaştırmasında MannWhitney-U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Klinik ve elektrofizyolojik SE tanısı alan 270 hastanın 298 epizodu analiz edildi. Hasta kohortunun kaynağı genel olarak tüm hastaneydi. Tüm hasta grubu değerlendirildiğinde 38 (%14) hastada SE epizodlarının nedeni intrakranial tümörler idi. Bu hasta grubunun 18'i (%47) kadın, 20'si (%53) erkeklerden oluşmaktaydı. Yaş ortalamaları $52,76 \pm 19,35$ idi. Hastaların 22 (%58) tanesinde primer beyin tümörü mevcut iken, 16'sında (%42) metastatik beyin tümörleri mevcuttu. Hastaların 16'sında (%42) daha önceden geçirilmiş nöbet öyküsü vardı. Hastaların demografik özellikler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Demografik özellikler

Demografik özellikler	Sayı (%)
Yaş (yıl)	52.76 (10–84)
Erkek/kadın	20–18
Nöbet öyküsü	16 (%42)
Primer beyin tümörü	22 (%58)
Metastatik beyin tümörü	16 (%42)
Status epileptikus süre (saat)	5.9 (1–28)

Saptanan 38 SE epizodlarının 23'ü (%60) KSE, 6'sı (%16) NKSE, 9'u (%24) ise klinik ve EEG takipleri sonucunda KSE'den NKSE'ye dönüştüğü farkedilen grup idi. SE epizodlarının süresi ortalama 5.93 ± 5.69 idi. SE epizodları ile intrakranial tümörlerin primer veya metastatik olması arasındaki ilişki incelendiğinde; NKSE epizodlarının %83'ü (n=5), KSE epizodlarının %35'i (n=8), KSE'dan NKSE'a dönüşen grubun epizodlarının %34'ü (n=3) metastatik tümörleri olan bireylerde gözlenmiş olup bu açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0.76$).

Saptanan SE epizodlarının tümü 10 mg IV diazepam bolus ve ikinci aşama ilaçlardan bir tanesi (sıklıkla fenitoin, valproat, levetirasetam veya fenobarbital) ile tedavi edilmiş olup SE epizodlarının %60'ı (n=23) bu tedaviye yanıt vermiştir. Kalan epizodların tedavisi için 3. aşama ilaçlar kullanılmıştır. Epizodların %40'ı (n=15) uygun tedaviye rağmen refrakter kalmıştır. Epizodları refrakterliği ile epizodların tipleri arasındaki ilişki ve hastaların daha önce nöbet öyküsü olup olmaması açısından incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p=0.81$, $p=0.258$). SE epizodlarının tedaviye yanıtızsızlığı ile intrakranial tümörlerin primer yada metastatik olması açısından ilişkilerine bakıldığında da anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p=0.646$). Epizodların refrakterliğini etkileyen faktörler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Hastaların 6 tanesi hastanede ex olmuştur. Exitus olan hastaların SE epizodları incelendiğinde 4 tanesi KSE, 1 tanesi NKSE, 1 tanesi ise KSE'dan NKSE'a dönüşen grup içinde yer almıştır. Tedaviye refrakterlik ile mortalite arasındaki ilişki

Tablo 2. Refrakter ve refrakter olmayan status epileptikus epizodlarında status epileptikus epizod tipi, tümör tipi, epilepsi öyküsü ve mortalitenin değerlendirilmesi

	Refrakter (+)	Refrakter (-)	Toplam	p
Epizod tipi				0.81
Konvülsif status epileptikus	9	14	23	
Nonkonvülsif status epileptikus	3	3	6	
Konvülsif-nonkonvülsif status epileptikus	3	6	9	
Tümör tipi				0.64
Primer beyin tümörü	8	14	22	
Metastatik tümör	7	9	16	
Epilepsi öyküsü				0.25
Var	8	8		
Yok	7	15		
Mortalite				0.73
Sağkalım	13	19	32	
Exitus	2	4	6	

incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır (p=0.737).

Tartışma

Beyin tümörü olan hastalarda SE prevalansı ile ilişkili ayrıntılı bir bulgu yoktur. Beyin tümörü olan hastalarda SE görülmesi oranı erişkin popülasyonun %4-12'sini oluşturmakta olup yüksek mortaliteye sahiptir.^[12,13] Primer veya metastatik tümörler nedeni ile epileptik nöbet kliniği oluşabileceği gibi kemoterapi ve radyoterapi gibi diğer tedaviler de benzer etkilere neden olabilir. Beyin tümörü olan bireyde gelişen bilinç bulanıklığı tablosu tümör progresyonu, peritümöral ödem veya hemorajik komponent gelişimi ile ilişkilendirilebilir. NKSE klinik tanısı akıla getirilmediği ve gerekli EEG incelemesi uygulanmadığı takdirde tanısını koyabilmek güçtür.

Primer beyin tümörü olan hastaların yaklaşık %20-40'ı nöbet kliniği ile tanı alırlar. Tanı sonrası izlem sürecinde ise ek olarak %20-40 oranında nöbetler görülür.^[14] Metastatik beyin tümörü olan bireylerde ise hastalığın %20'sinden azı nöbet ile ortaya çıkmaktadır.^[15] Hastalığın seyri esnasında ise %10 oranında yeni gelişen nöbetler ortaya çıkabilir.^[16] Bizim çalışmamızda, tüm SE hasta kohortu değerlendirildiğinde, hastaların %14'ünde etyolojide beyin tümörleri saptandı. Virginia Üniversitesinde yapılan farklı bir çalışmada, beyin tümörleri ile ilişkili SE oranı %5 saptanmıştır.^[17]

Primer beyin tümörleri arasında gangliogliomalar (%92) ve disembriyoplastik nöroepitelyal tümörler (DNET, %100) yüksek oranda nöbet kliniğine neden olurlar.^[2] Bu tümörler diğer yüksek grade'li tümörlerden ve astrositik komponent içerenlerden daha epileptojeniktir.^[18]

Metastatik tümörlerden ise, melanom, koryokarsinom, akciğer kanseri ve meme kanseri beyine sıklıkla metastaz yaparak hemoraji ve nöbet kliniğine neden olabilirler. Status epileptikus, gliom tipi primer beyin tümörü ya da intrakraniyal metastazları olan hastalarda genellikle tümör tanısı koyulduğunda ya da tümör progresse olduğu sırada ortaya çıkar.^[19]

Beyin tümörlerine bağlı SE epizodlarında en sık saptanan SE tipi KSE'tur. Bizim hastalarımızın %60'ında KSE epizodları mevcuttu. Klinik ve EEG izlemi sonrasında NKSE epizodlarına dönüşen KSE epizodlarını da dahil edersek bu oran %84'e kadar yükselmektedir.

Hastaların %42'sinde daha önceden epilepsi tanısı mevcuttu. Bu oran tüm nedenlere bağlı SE kliniği görülen hastalardaki mevcut olan epilepsi öyküsü oranına benzer saptandı.^[20] Epilepsi hastalarında SE tablosunun ortaya çıkmasındaki en önemli etken ilacın kullanımının bırakılması ya da düzensiz kullanılması olarak değerlendirilmektedir.^[21] Ancak unutulmamalıdır ki; subteröpatik ilaç seviyeleri mevcudiyetinde dahi SE farklı bir etyolojiye bağlı olarak da ortaya çıkabilir.

Bizim serimizde mortalite oranı %16 saptanmıştır. Beyin tümörü ile ilişkili SE'nin daha yüksek mortalite oranına (%30-40) sahip olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur.^[22] Ancak bu durum asıl olarak hastalığın doğal seyri ile ilişkilidir. Farklı bir çalışmada ise genel sağkalımın altta yatan tümörden beklenen sağkalım ile korele olup SE'nin sağkalıma negatif bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir.^[17] Daha önce yapılan çalışmalarda yaş, tümörün durumu, nöbet tipi yada epilepsi öyküsü ile mortalite arasında bir ilişki olmadığı belirtilmiştir.^[17] Bizim çalışmamızda da epilepsi öyküsü mevcudiyeti ve SE tipleri ile mortalite arasında bir ilişki saptanamamıştır. İleri yaş, uzun dönemde kötü sonlanım ile ilişkili görünmekle birlikte bu durum tüm kanser tipleri için geçerlidir.

İlk basamak tedavide kullanılan ilaç başarısı sıklıkla SE süresi ve hasta yaşı ile ilişkilidir.^[23] Genellikle tüm SE vakalarının %23-48'ini refrakter SE vakaları oluşturur. Bizim çalışmamızda genel popülasyona benzer olarak SE epizodlarının %40'ı tedaviye refrakter olarak saptanmıştır. Etiyolojiden bağımsız olarak SE epizodlarının değerlendirildiği bir çalışmada yaş, kadın cinsiyet, SE tipi, SE süresi ve akut etyoloji varlığı epizodların refrakterliğini belirleyen ana belirteçler olarak saptanmıştır.^[24] Bizim çalışmamızda SE epizodlarının refrakterliği ile SE epizod tipi, nöbet öyküsü varlığı ve tümör tipi ile bir ilişki saptanamamıştır.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttu. Hastaların primer beyin tümörlerinin patolojik tipleri ve metastatik tümörleri olan bireylerin primer kanser tipleri değerlendirilemedi. Ayrıca epilepsi öyküsü olan bireylerin tamamının kullandıkları ilaçlar ile ilişkili ilaç düzey verileri yetersizliğinden dolayı ilgili değerlendirilme yapılmadı.

Sonuç olarak, beyin tümürlü hastalarda en sık rastlanan SE tipi KSE'dir. KSE hastaların tanısı klinik olarak konulabildiği için, tedaviye başlama süreleri daha kısa ve tedaviye yanıtları daha iyidir. Beyin tümürlü olan hastalarda görülen SE epizod mortalitesinin daha yüksek olmasının sebebi tümürlü

hastalarda eşlik edebilen sistemik komplikasyonlardır. Ayrıca bu hastalarda mevcut olabilecek bilinç değişiklikleri tümör progresyonu, ödemi ile ilişkilendirilebilinip NKSE kliniği akla gelmediği durumda tanı süresi uzamakta bu da mortalitenin artmasına neden olmaktadır. Sağkalımı arttırmak ve uygun tedaviyi hızlı bir biçimde uygulayabilmek için NKSE klinik tanısının akılda tutulması önemlidir.

Etik Komite Onayı

Etik kurul onayı alındı.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması

Yoktur.

Kaynaklar

1. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status Epilepticus. *N Engl J Med* 1998;338(14):970-6.
2. van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol* 2007;6(5):421-30.
3. Cascino GD. Epilepsy and brain tumors: implications for treatment. *Epilepsia* 1990;31:37-44.
4. Bartolomei JC, Christopher S, Vives K, Spencer DD, Piepmeier JM. Low-grade gliomas of chronic epilepsy: a distinct clinical and pathological entity. *J Neurooncol* 1997;34:79-84.
5. Simionescu MD. Metastatic tumors of the brain: a follow-up study of 195 patients with neurosurgical considerations. *J Neurosurg* 1960;17:361-73.
6. Englot DJ, Chang EF, Vecht CJ. Epilepsy and brain tumors. In: *Handbook of Clinical Neurology* 2016;134:267-85.
7. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. 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.
8. Trinka E, Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure* 2017;44:65-73.
9. Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care* 2012;17:3-23.
10. 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;59:205-210.
11. Bleck TP. Refractory Status Epilepticus. *Curr Opin Crit Care* 2005;11: 117-120.
12. Knake S, Rosenow F, Vescovi M, Oertel WH, Mueller HH, Wirbatz A, et al. Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia* 2001;42:714-718
13. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996;46:1029-1035.
14. Schiff D, Wen P, eds. *Cancer Neurology in Clinical Practice*. Totowa, NJ: Humana Press Inc; 2003:3-10.
15. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases: histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer* 1996;78:1781-8.
16. Zimm S, Wampler GL, Stablein D, Hazra T, Young HF. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer* 1981; 48:384-94
17. Cavaliere R, Farace E, Schiff D. Clinical implications of status epilepticus in patients with neoplasms. *Arch Neurol* 2006;63:1746-9.
18. Smith DF, Hutton JL, Sandemann D, Foy PM, Shaw MG, Williams IR, et al. The prognosis of primary intracerebral tumours presenting with epilepsy: the outcome of medical and surgical management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:915-20.
19. Moots PL, Maciunas RJ, Eisert DR, Parker RA, Laporte K, Abou-Khalil B. The course of seizure disorders in patients with malignant gliomas. *Arch Neurol* 1995;52:717-724.
20. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology* 1998;50:735-741.
21. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. *Neurology* 1993;43:483-8.
22. Fountain NB. Status epilepticus: risk factors and complications. *Epilepsia* 2000;41:23-30
23. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Meierkord H. Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 534-39.
24. Agan K, Afsar N, Midi I, Aktan S, Aykut-Bingol C. Predictors of refractoriness in a Turkish status epilepticus data bank. *Epilepsy Behav* 2009;14:651-4.