



Kematian Akibat Prolonged Hipoksia pada Status Epileptikus

Agustiawan Imron¹, Feby Purnama²

¹Fakultas Kedokteran, Institut Kesehatan Helvetia, Medan, Indonesia

²KSM Neurologi, Rumah Sakit Edelweis, Bandung, Indonesia

Email: agustiawan.dr@gmail.com

Abstract

Status epilepticus (SE) is a condition that results from the failure of the mechanisms responsible for seizure cessation or from the initiation of mechanisms, leading to prolonged seizures. This is a condition that can have long-term effects (especially if the duration is >30 minutes) such as death, injury, and changes in neuronal tissue depending on the type and duration of the seizure. The human brain consumes a very disproportionate amount of energy given its relatively small size, thus requiring a system capable of balancing cellular oxygen metabolism and brain blood flow control in order to maintain brain oxygen levels. Seizures have been shown to cause changes in oxygen levels beyond the normoxic range, which increases the likelihood that seizure-induced changes in brain pO₂ may affect brain function during and after seizures. Decreased oxygenation is common during epileptic seizures. This has been seen on digital pulse oximetry (which measures oxygenation of either the fingers or toes) in the 25-33% saturation range when they have seizures. Such hypoxemia is more common in seizures that are generalized (ie begin as or become generalized tonic-clonic seizures) and/or prolonged.

Keyword: Epilepsy, Hypoxia, Mortality, Status Epilepticus.

Abstrak

Status epilepticus (SE) merupakan suatu kondisi yang dihasilkan dari kegagalan mekanisme yang bertanggung jawab untuk penghentian kejang atau dari inisiasi mekanisme, yang menyebabkan kejang berkepanjangan. Ini merupakan kondisi yang dapat memberikan dampak jangka panjang (terutama jika durasinya >30 menit) seperti kematian, cedera, dan perubahan jaringan neuron yang tergantung pada jenis dan durasi kejang. Otak manusia mengkonsumsi jumlah energi yang sangat tidak proporsional mengingat ukurannya yang relatif kecil, sehingga membutuhkan sistem yang mampu menyeimbangkan metabolisme oksigen seluler dan kontrol aliran darah otak agar dapat mempertahankan kadar oksigen otak. Kejang telah terbukti menyebabkan perubahan kadar oksigen di luar batas rentang normoksik, yang meningkatkan kemungkinan perubahan pO₂ otak yang dipicu oleh kejang dapat mempengaruhi fungsi otak selama dan setelah kejang. Penurunan oksigenasi sering terjadi selama serangan epilepsi. Hal tersebut telah terlihat pada pemeriksaan pulse oksimetri digital (yang mengukur oksigenasi baik dari jari tangan atau kaki) pada rentang saturasi 25-33% ketika mereka mengalami kejang.

Hipoksemia tersebut lebih sering terjadi pada kejang yang bersifat generalisata (yaitu mulai sebagai atau menjadi kejang tonik klonik umum) dan / atau berkepanjangan.

Kata Kunci: Epilepsi, Hipoksia, Kematian, Status Epilepsi.

PENDAHULUAN

Epilepsi merupakan salah satu masalah kesehatan yang menonjol di masyarakat karena permasalahan tidak hanya dari segi medik tetapi juga sosial dan ekonomi yang menimpa penderita maupun keluarganya (World Health Organization, 2017). Epilepsi dapat terjadi pada laki-laki maupun wanita tanpa memandang umur dan ras. Jumlah penderita epilepsi meliputi 1-2 % populasi, secara umum diperoleh gambaran bahwa insidens epilepsi menunjukkan pola bimodal, puncak insiden terdapat pada golongan anak dan lanjut usia. Beberapa faktor yang menjadi penyebab epilepsi adalah trauma kepala, tumor otak, radang otak, riwayat kehamilan jelek dan kejang demam (Verrotti A & Cicconetti A, 2013).

Epilepsi bukanlah suatu penyakit, tetapi sekumpulan gejala yang manifestasinya adalah lewat serangan epileptik yang berulang. Epilepsi merupakan gangguan susunan saraf pusat yang dicirikan oleh terjadinya serangan (*seizure*, *fit*, *attack*, dan *spell*) yang bersifat spontan (*unprovoked*) dan berkala. Serangan dapat diartikan sebagai modifikasi fungsi otak yang bersifat mendadak dan sepiantas, yang berasal dari sekelompok besar selsel otak, bersifat sinkron dan berirama (Thijs et al., 2019). Status epileptikus (SE) merupakan suatu kondisi yang dihasilkan dari kegagalan mekanisme yang bertanggung jawab untuk penghentian kejang atau dari inisiasi mekanisme, yang menyebabkan kejang berkepanjangan (Minicucci et al., 2020).

Kondisi tersebut merupakan kondisi yang dapat memberikan dampak jangka panjang (terutama jika durasinya >30 menit) seperti kematian, cedera, dan perubahan jaringan neuron yang tergantung pada jenis dan durasi kejang (Betjemann & Lowenstein, 2015; Trinka et al., 2015). Serangan dapat berupa gangguan motorik, sensorik, kognitif atau psikis. Istilah epilepsi tidak boleh digunakan untuk serangan yang terjadi hanya sekali saja, serangan yang terjadi selama penyakit akut berlangsung dan occasional provokes seizures misalnya kejang atau serangan pada hipoglikemia. Risiko kematian yang disebabkan oleh epilepsi merupakan masalah utama yang harus didiskusikan dengan kebanyakan pasien. Kematian yang disebabkan oleh epilepsi dapat terjadi dengan berbagai cara (Shorvon S, 2011).

Tingkat kematian untuk pasien dengan episode pertama status epileptikus dengan kejang umum adalah antara 16 sampai dengan 20% (Uppal et al., 2019). Kematian tergantung pada etiologi status epileptikus, dimana status epileptikus anoksik dapat mendekati 80 persen (Novy et al., 2010; Sutter et al., 2013). Pasien muda yang memiliki status epileptikus refrakter kriptogenik lebih baik daripada pasien yang lebih tua yang etiologinya telah diidentifikasi. Sekitar 40 persen pasien dengan episode pertama status epileptikus berkembang menjadi epilepsi berikutnya, dan ada risiko 25 sampai 30 persen dari status epileptikus berulang setelah episode pertama (Hesdorffer et al., 2007). Artikel ini membahas tentang patofisiologi kematian akibat status epileptikus yang diharapkan dapat menjadi dasar prioritas penatalaksanaan pasien SE.

METODE

Kami melakukan tinjauan literatur atau naratif dengan mengumpulkan, kemudian menyajikan artikel mengenai “kematian yang disebabkan oleh hipoksia berkepanjangan pada pasien dengan epilepsy”. Kami mencari artikel pada laman *Google Scholar* menggunakan kata kunci “*epilepsy*”, “*sudden death*”, dan “*prolonged hypoxia*”.

Penelitian yang kami masukkan ke dalam artikel ini adalah penelitian yang membahas mengenai prolong hipoksia pada pasien dengan epilepsi. Penelitian dengan artikel lengkap yang tidak dapat diakses kami keluarkan dari penelitian ini.

HASIL

Kami mendapatkan delapan artikel yang membahas mengenai kematian pada pasien dengan epilepsi, terutama yang disebabkan oleh hipoksia berkepanjangan. Adapun penelitian tersebut kami telaah, dimana kami membagi materi yang ada dalam artikel tersebut menjadi beberapa bagian bahasan, antara lain: kematian akibat status epileptikus, perubahan kadar oksigen pada pasien dengan epilepsi, dan hipoksia berkepanjangan pada pasien dengan status epileptikus.

PEMBAHASAN

Status Epileptikus

Epilepsi adalah suatu penyakit otak atau sindrom yang ditandai dengan kondisi/gejala berikut: a) minimal terdapat dua bangkitan tanpa provokasi atau dua bangkitan refleks dengan jarak waktu antar bangkitan pertama dan kedua lebih dari 24 jam; b) satu bangkitan tanpa provokasi atau satu bangkitan refleks dengan kemungkinan terjadinya bangkitan berulang dalam 10 tahun kedepan sama dengan (minimal 60%) bila terdapat dua bangkitan tanpa provokasi/ bangkitan refleks; dan c) sudah ditegakkan diagnosis sindrom epilepsi (Ropper AH et al., 2019).

Bangkitan refleks adalah bangkitan yang muncul akibat induksi oleh faktor pencetus spesifik, seperti stimulasi visual, auditorik, somatosensitif, dan somatomotor (Ropper AH et al., 2019). *Status epilepticus* (SE) merupakan suatu kondisi yang dihasilkan dari kegagalan mekanisme yang bertanggung jawab untuk penghentian kejang atau dari inisiasi mekanisme, yang menyebabkan kejang berkepanjangan. Ini merupakan kondisi yang dapat memberikan konsekuensi jangka panjang (terutama jika durasinya >30 menit) seperti kematian, cedera, dan perubahan jaringan neuron yang tergantung pada jenis dan durasi kejang (Trinka et al., 2015).

Patofisiologi kejang pada tingkat selular berhubungan dengan terjadinya *paroxysmal depolarization shift* (PDS), yaitu depolarisasi potensial pascasinaps yang berlangsung lama (50 ms). *Paroxysmal depolarization shift* merangsang lepas muatan listrik yang berlebihan pada neuron otak dan merangsang sel neuron lain untuk melepaskan muatan listrik secara bersama-sama sehingga timbul hipereksitabilitas neuron otak. *Paroxysmal depolarization shift* diduga disebabkan oleh kemampuan membran sel melepaskan muatan listrik yang berlebihan, berkurangnya inhibisi oleh neurotransmitter asam gama amino butirat (GABA), atau meningkatnya eksitasi sinaptik oleh neurotransmitter glutamat dan aspartat melalui jalur eksitasi yang berulang (Louis et al., 2016).

Pasien dengan epilepsi fokal memiliki sekelompok sel neuron yang bertindak sebagai pacemaker lepasnya muatan listrik yang disebut sebagai fokus epileptikus. Sekelompok sel neuron ini akan merangsang sel di sekitarnya untuk melepaskan muatan listriknya. Keadaan ini merupakan transisi fokal interiktal atau gelombang paku iktal pada elektroensefalografi. Manifestasi klinis bergantung pada luasnya sel neuron yang tereksitasi. Pembentukan gelombang paku-ombak pada pasien dengan epilepsi umum terjadi pada struktur korteks. Terdapat penyebaran cepat proses eksitasi (spike) dan inhibisi (gelombang ombak) pada kedua hemisfer otak melalui jaras kortikoretikular dan talamokortikal. Status epileptikus terjadi akibat proses eksitasi yang berlebihan berlangsung terus menerus yang diikuti oleh proses inhibisi yang tidak sempurna (Louis et al., 2016).

Evaluasi Diagnostik

Diagnosis status epileptikus dibuat secara klinis, tetapi membutuhkan pemeriksaan neuroimaging dan laboratorium untuk mengidentifikasi etiologi potensial. *Computed tomography* (CT) scan kepala dapat dilakukan untuk menunjukkan etiologi kejang. Pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI) otak lebih sensitif untuk mengidentifikasi malformasi pada pasien anak tetapi mungkin sulit diperoleh dan mungkin memerlukan sedasi (Müllges, 2019). Pemeriksaan laboratorium harus mencakup kadar glukosa darah di tempat tidur, elektrolit serum (natrium, kalium, kalsium, dan magnesium), ureum, kreatinin, bikarbonat serum, hitung darah lengkap, dan evaluasi pungsi lumbal dengan cairan serebrospinal (CSS). Apabila pasien memiliki gangguan kejang yang diketahui sebelumnya, maka dosis dan jenis agen anti-epilepsi yang mereka gunakan harus diketahui (Sánchez Fernández et al., 2019).

Kecurigaan konsumsi toksik mengamanatkan studi toksikologi (mis., Skrining toksikologi urin, kadar serum toksin spesifik seperti teofilin atau litium). Pemeriksaan lain dapat dipertimbangkan berdasarkan presentasi (tes fungsi hati, kesalahan metabolisme bawaan, dan studi koagulasi). Pemeriksaan kehamilan harus dilakukan pada semua wanita usia subur untuk menyingkirkan kejang selama masa kehamilan. Elektroensefalografi (EEG) harus diperoleh. Status epileptikus non-konvulsif memerlukan semua metode pemeriksaan yang disebutkan sebelumnya untuk identifikasi etiologi yang mendasari (Müllges, 2019).

Kematian Akibat Status Epileptikus

Morbiditas dan mortalitas yang disebabkan oleh status epileptikus yang sebenarnya masih belum jelas. Mortalitas jangka pendek yang terjadi pada seseorang yang mengalami status epileptikus berkisar antara 0,5%-20% dengan usia >65 sering diidentifikasi sebagai faktor risiko yang paling signifikan. *Status Epilepticus Severity Score* (STESS) merupakan salah satu skala keparahan yang baru-baru ini diterbitkan yang terdiri dari variabel tingkat kesadaran, jenis kejang, penggambaran usia bimodal di atas atau di bawah 65, dan riwayat kejang sebelumnya menunjukkan bahwa mereka dengan usia yang lebih tua, tingkat kesadaran yang lebih rendah, morfologi kejang / nonkonvulsif umum, dan tidak adanya kejang sebelumnya semuanya menunjukkan prognosis yang lebih buruk. Risiko kematian yang disebabkan oleh epilepsi merupakan masalah utama yang harus didiskusikan dengan kebanyakan pasien. Kematian yang disebabkan oleh epilepsi dapat terjadi dengan berbagai cara (Billington et al., 2016).

Kematian juga dapat terjadi pada kejang karena 'SUDEP' (kematian mendadak pada epilepsi), kecelakaan saat kejang atau dalam status epileptikus. SUDEP terjadi setelah kejang tonik-klonik dan mekanisme kematian tampaknya biasanya terjadi setelah kegagalan penggerak pernapasan atau aritmia jantung pasca-iktal. SUDEP paling sering terjadi pada kejang yang terjadi saat tidur dan jika orang tersebut tidak ditemani saat kejang. Risiko terjadinya SUDEP adalah sekitar 1 per seribu per tahun secara keseluruhan, tetapi turun menjadi nol jika epilepsi dalam remisi dan meningkat menjadi 1 dari 100 per tahun pada pasien dengan kejang tonik-klonik berat dan sering. Risiko dapat dikurangi dengan meningkatkan kontrol kejang, dengan menghindari pencetus kejang, dengan mengurangi risiko kejang saat tidak ditemani terutama di malam hari, dan dengan menggunakan alarm (Shorvon S, 2011).

Kematian mendadak yang tidak dapat dijelaskan pada epilepsi adalah kematian mendadak pada pasien epilepsi yang terjadi tanpa adanya status epileptikus dan dengan penyebab yang tidak diketahui yang memiliki kejadian tahunan sekitar 0,1 persen setiap tahun pada populasi epilepsi dan merupakan penyebab utama kematian individu yang tidak dapat mencapai kontrol kejang (Tramoni-Negre E et al., 2017). Tingkat kematian

untuk pasien dengan episode pertama status epileptikus dengan kejang umum adalah antara 16 sampai dengan 20% (Uppal et al., 2019). Kematian tergantung pada etiologi status epileptikus, dimana status epileptikus anoksik dapat mendekati 80 persen (Novy et al., 2010; Sutter et al., 2013).

Perubahan Kadar Oksigen Selama Status Epileptikus

Otak manusia mengkonsumsi jumlah energi yang sangat tidak proporsional mengingat ukurannya yang relatif kecil, sehingga membutuhkan sistem yang mampu menyeimbangkan metabolisme oksigen seluler dan kontrol aliran darah otak agar dapat mempertahankan kadar oksigen otak (tekanan oksigen parsial [pO₂]) dalam zona normoksik. Gangguan aliran darah serebral biasanya menyebabkan kondisi hipoksia berat, produksi adenosin trifosfat yang tidak mencukupi, dan kegagalan untuk memenuhi tuntutan plastisitas sinaptik yang tinggi dan menghasilkan disfungsi perilaku (Wolff et al., 2020).

Kejang telah terbukti menyebabkan perubahan kadar oksigen di luar batas rentang normoksik, yang meningkatkan kemungkinan perubahan pO₂ otak yang dipicu oleh kejang dapat mempengaruhi fungsi otak selama dan setelah kejang. Kejang *self-terminating* yang diinduksi pada model hewan pengerat menghasilkan vasokonstriksi postiktal, hipoperfusi, dan hipoksia berat yang bertanggung jawab atas defisit perilaku akut dan disfungsi kognitif. Hipoperfusi postiktal juga diamati pada manusia dengan kejang berulang. Sebaliknya, setelah terpapar agen kejang kerja lama, maka hipereksitabilitas neuron berkorelasi dengan peningkatan aliran darah otak dan hiperoksia pada tikus (Wolff et al., 2020).

Hipoksia telah terbukti memperpendek durasi kejang yang dihasilkan selama status epileptikus yang diinduksi oleh asam kainic, tetapi dikaitkan dengan toksisitas neuron hipokampus yang lebih tinggi dan menggambarkan potensi kerusakan saraf oleh hipoksia selama kejang yang berlangsung lama (Mathern et al., 1998). Studi lain menemukan hubungan sinergis antara hipoksemia dan hiperkapnia untuk mempersingkat durasi kejang (Aksay et al., 2014). Wasterlain *et al* menemukan bahwa koreksi hipoksemia dengan teknik suportif menggunakan ventilasi mekanik dapat mengurangi mortalitas relatif terhadap kelompok kontrol tikus hipoksemia. Namun, koreksi hipoksia saja tidak cukup untuk menghindari toksisitas neuron karena kerusakan ini dapat disebabkan oleh status epileptikus dengan atau tanpa hubungannya dengan hipoksia jaringan (Nevander et al., 1985).

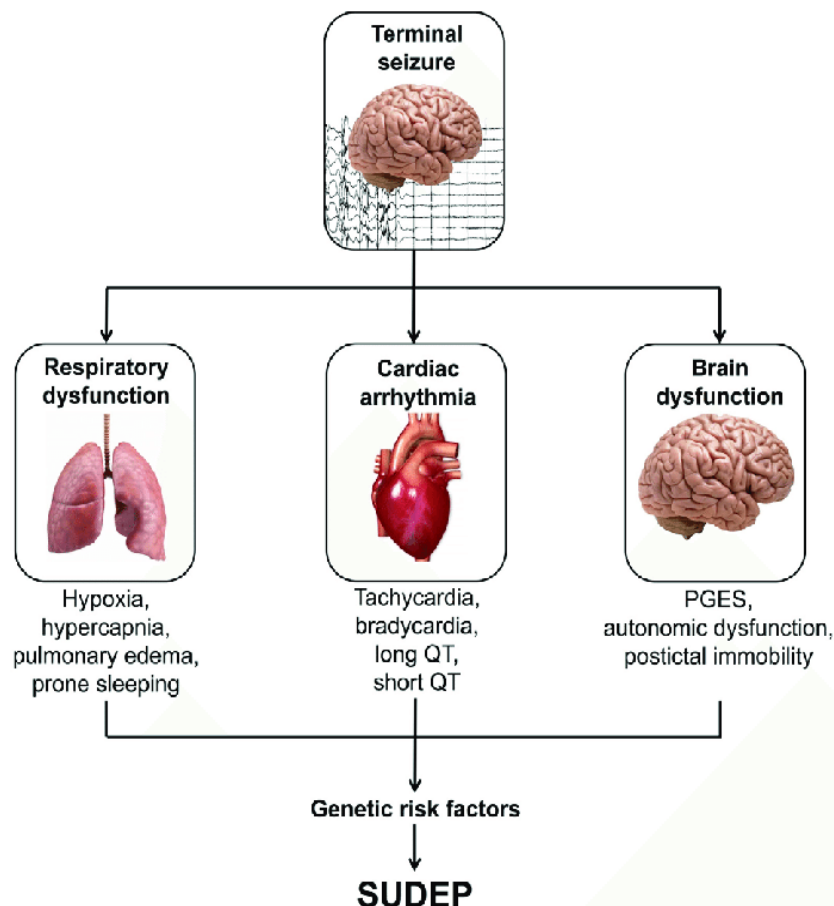
Prolonged Hipoksia pada Status Epileptikus

Penurunan oksigenasi sering terjadi selama serangan epilepsi. Hal tersebut telah terlihat pada pemeriksaan pulse oksimetri digital (yang mengukur oksigenasi baik dari jari tangan atau kaki) pada rentang saturasi 25-33% ketika mereka mengalami kejang. Hipoksemia tersebut lebih sering terjadi pada kejang yang bersifat generalisata (yaitu mulai sebagai atau menjadi kejang tonik klonik umum) dan / atau berkepanjangan. Hipoksemia dapat menjadi akibat dari hipoventilasi terkait kejang (pernapasan berkurang) dan / atau transien apnea (penghentian pernapasan singkat) (Bateman et al., 2008).

Kondisi tersebut juga diperparah dengan peningkatan *end-tidal* CO₂ (kadar karbon dioksida yang dilepaskan pada akhir ekspirasi) yang terjadi secara bersamaan selama kejang di unit pemantauan epilepsi. Hipoventilasi / apnea dapat terjadi sebagai dampak sekunder akibat gangguan pusat pernapasan batang otak akibat kejadian kejang berulang. Hipoksemia terkait kejang diamati lebih sering terjadi daripada SUDEP dan mungkin

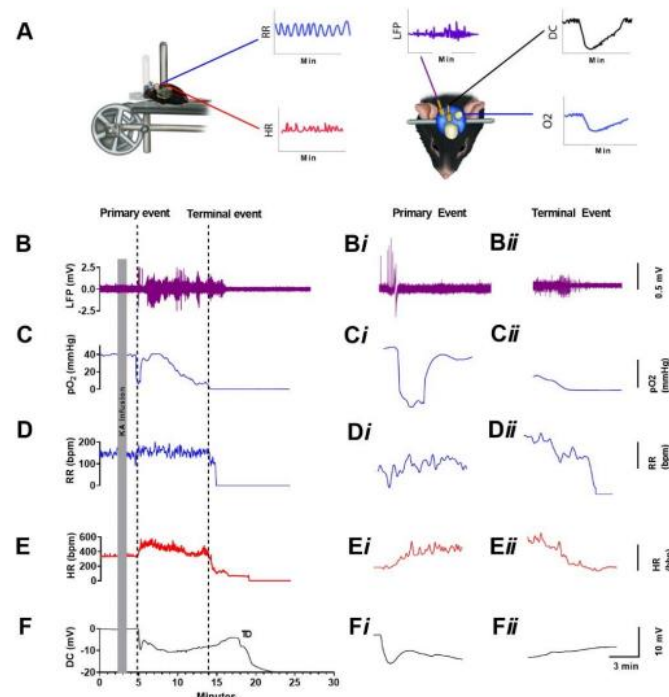
tidak bisa menjadi satu-satunya mekanisme yang mengakibatkan seseorang dengan epilepsi mengalami kematian (Bateman et al., 2008).

Hipoksemia dapat mempengaruhi struktur otak secara langsung, termasuk penurunan aktivitas gelombang otak, penurunan aktivitas reseptor peregangan paru, peningkatan sensitivitas kemoreseptor karotis, dan / atau bradikardia / asistol yang dapat berakibat pada kematian. Sebagian besar penelitian sebelumnya yang meneliti hipoksemia terkait kejang telah menggunakan oksimetri nadi digital (hasilnya dapat terkontaminasi oleh penyempitan pembuluh darah jari tangan atau kaki selama kejang), penelitian tersebut mungkin secara tidak langsung mencerminkan oksigenasi otak (Bateman et al., 2008).



Gambar 1. Mekanisme kematian mendadak pada pasien dengan status epilepsi, dimana kematian dapat terjadi akibat kerusakan otak langsung ataupun karena pengaruh SSP terhadap organ tertentu (Bagnall et al., 2017)

Desaturasi paling sering terjadi pada kejang yang terjadi di lobus temporal dan jarang terjadi dengan kejang onset ekstra-temporal. Kejang terjadi lebih sering dengan kejang onset temporal kanan daripada kiri. Durasi kejang dan bukti elektrografik penyebaran kontralateral tampaknya mempengaruhi derajat desaturasi. Gangguan bilateral terkait kejang yang terjadi pada jalur desenden mungkin diperlukan untuk menginhibisi pernapasan yang nyata. Ada bukti mengenai proyeksi signifikan dari daerah limbik ke daerah batang otak yang terlibat dalam pengendalian aktivitas pernapasan (Simeone, 2023).



Gambar 2. Hipoksia batang otak mendahului apnea dan asistol diikuti dengan penyebaran depolarisasi (George et al., 2022)

Proyeksi ipsilateral langsung dari inti pusat amigdala ke pontin dan tegmentum meduler pada kucing. Struktur yang menerima pengaruh desenden ini meliputi nukleus traktus soliter yang memiliki neuron yang memproyeksikan ke kolam motorik frenikus, regio pontin parabrakial yang terlibat dalam peralihan fase pernapasan dan grisea periaqueductal lateral yang pada gilirannya memproyeksikan ke nukleus retro ambigu yang memodulasi aktivitas saluran napas bagian atas dan otot pernapasan perut (Bateman et al., 2008). Penilaian fisiologis menunjukkan bahwa hippocampus juga mempengaruhi pernapasan. Neuron hipokampus termasuk sel yang memiliki aktivitas fase-terkunci dengan siklus pernapasan (Simeone, 2023).

Stimulasi hippocampus entrains irama pernapasan. Aktivitas hipokampus meningkat sebelum penghentian apnea yang menunjukkan peran mereka dalam dimulainya kembali pernapasan (Bateman et al., 2008). Hipoperfusi dan hipoksia yang diinduksi vasokonstriksi postiktal juga telah ditemukan di daerah otak yang terlibat dalam kejang dan cukup lama serta berat untuk menghasilkan keadaan postiktal serta menyebabkan disfungsi perilaku. Kasus kematian mendadak akibat epilepsi sangat dikaitkan dengan peristiwa iktal, sehingga hipoperfusi / hipoksia lokal yang diinduksi pascaiktal di batang otak memberikan hipotesis berbasis neurovaskular sebagai mekanisme neurobiologis yang mendasari kematian akibat epilepsi (Auzmendi & Lazarowski, 2020).

KESIMPULAN

Status epilepticus (SE) merupakan suatu kondisi yang dihasilkan dari kegagalan mekanisme yang bertanggung jawab untuk penghentian kejang atau dari inisiasi mekanisme, yang menyebabkan kejang berkepanjangan. Penurunan oksigenasi sering terjadi selama serangan epilepsi. Hipoksemia tersebut lebih sering terjadi pada kejang yang bersifat generalisata dan / atau berkepanjangan. Desaturasi paling sering terjadi pada kejang yang terjadi di lobus temporal dan jarang terjadi dengan kejang onset ekstra-temporal. Kejang terjadi lebih sering dengan kejang onset temporal kanan daripada kiri.

DAFTAR PUSTAKA

- Aksay, S. S., Bumb, J. M., Janke, C., Hoyer, C., Kranaster, L., & Sartorius, A. (2014). New evidence for seizure quality improvement by hyperoxia and mild hypocapnia. *The Journal of ECT*, 30(4), 287–291. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000109>
- Auzmendi, J. A., & Lazarowski, A. J. (2020). *Seizures induces hypoxia and hypoxia induces seizures: a perverse relationship that increases the risk of SUDEP*.
- Bagnall, R., Crompton, D., & Semsarian, C. (2017). Genetic Basis of Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Frontiers in Neurology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00348>
- Bateman, L. M., Li, C.-S., & Seyal, M. (2008). Ictal hypoxemia in localization-related epilepsy: analysis of incidence, severity and risk factors. *Brain*, 131(12), 3239–3245. <https://doi.org/10.1093/brain/awn277>
- Betjemann, J. P., & Lowenstein, D. H. (2015). Status epilepticus in adults. *The Lancet Neurology*, 14, 615–624.
- Billington, M., Kandalaft, O. R., & Aisiku, I. P. (2016). Adult Status Epilepticus: A Review of the Prehospital and Emergency Department Management. *Journal of Clinical Medicine*, 5(9). <https://doi.org/10.3390/jcm5090074>
- George, A. G., Farrell, J. S., Colangeli, R., Wall, A. K., Gom, R. C., Kesler, M. T., de la Hoz, C. L., Perera, T., Rho, J. M., Kurrasch, D., & Teskey, G. C. (2022). Sudden unexpected death in epilepsy is prevented by blocking postictal hypoxia. *bioRxiv*, 2022.03.25.485818. <https://doi.org/10.1101/2022.03.25.485818>
- Hesdorffer, D. C., Logroscino, G., Cascino, G. D., & Hauser, W. A. (2007). Recurrence of afebrile status epilepticus in a population-based study in Rochester, Minnesota. *Neurology*, 69(1), 73–78. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000265056.31752.ff>
- Louis, E., Mayer, S., & Rowland, L. (2016). *Merritt's neurology*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Mathern, G. W., Price, G., Rosales, C., Pretorius, J. K., Lozada, A., & Mendoza, D. (1998). Anoxia during kainate status epilepticus shortens behavioral convulsions but generates hippocampal neuron loss and supragranular mossy fiber sprouting. *Epilepsy Research*, 30(2), 133–151. [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(97\)00103-4](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(97)00103-4)
- Minicucci, F., Ferlisi, M., Brigo, F., Mecarelli, O., Meletti, S., Aguglia, U., Michelucci, R., Mastrangelo, M., Specchio, N., Sartori, S., & Tinuper, P. (2020). Management of status epilepticus in adults. Position paper of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 102. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106675>
- Müllges, W. (2019). [Diagnosis and treatment of status epilepticus in the intensive care unit]. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 114(5), 475–484. <https://doi.org/10.1007/s00063-019-0581-8>
- Nevander, G., Ingvar, M., Auer, R., & Siesjö, B. K. (1985). Status epilepticus in well-oxygenated rats causes neuronal necrosis. *Annals of Neurology*, 18(3), 281–290.

<https://doi.org/10.1002/ana.410180303>

- Novy, J., Logroscino, G., & Rossetti, A. O. (2010). Refractory status epilepticus: a prospective observational study. *Epilepsia*, 51(2), 251–256. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02323.x>
- Ropper AH, Samuel MA, Klein JP, & et al. (2019). *Adams and Victor's Principles of Neurology* (11 ed.). Mc Graw Hill Companies Inc.
- Sánchez Fernández, I., Gaínza-Lein, M., Lamb, N., & Loddenkemper, T. (2019). Meta-analysis and cost-effectiveness of second-line antiepileptic drugs for status epilepticus. *Neurology*, 92(20), e2339–e2348. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007503>
- Shorvon S. (2011). Social and psychosocial aspects of epilepsy. *Epilepsy (Oxford Neurology Library)*.
- Simeone, K. A. (2023). SUDEP: A Local Low Pressure [pO₂] System Makes It Hard to Breathe. *Epilepsy currents*, 23(5), 327–329.
- Sutter, R., Marsch, S., Fuhr, P., & Rüegg, S. (2013). Mortality and recovery from refractory status epilepticus in the intensive care unit: a 7-year observational study. *Epilepsia*, 54(3), 502–511. <https://doi.org/10.1111/epi.12064>
- Thijs, R. D., Surges, R., O'Brien, T. J., & Sander, J. W. (2019). Epilepsy in adults. *Lancet (London, England)*, 393(10172), 689–701. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0)
- Tramoni-Negre E, Lambert I, Bartolomei F, & Felician O. (2017). Long-term memory deficits in temporal lobe epilepsy. *Rev Neurol (Paris)*, 173(7–8), 490–497.
- Trinka, E., Cock, H., & Hesdorffer, D. (2015). A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 56, 1515–1523.
- Uppal, P., Cardamone, M., Webber, C., Briggs, N., & Lawson, J. A. (2019). Management of status epilepticus in children prior to medical retrieval: Deviations from the guidelines. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 55(12), 1458–1462. <https://doi.org/10.1111/jpc.14448>
- Verrotti A, & Cicconetti A. (2013). Neuropsychiatr Disease and Treatment. *Epilepsia*, 4(2), 365–370.
- Wolff, M. D., Farrell, J. S., Scantlebury, M. H., & Teskey, G. C. (2020). Dynamic oxygen changes during status epilepticus and subsequent endogenous kindling. *Epilepsia*, 61(7), 1515–1527. <https://doi.org/10.1111/epi.16554>
- World Health Organization. (2017). *Epilepsy*. World Health Organization.