

เอกสารประกอบการสอน วิชาอายุรศาสตร์

เรื่อง

โรคลมชัก (Seizures and Epilepsies)

ผศ. นพ. ดำรงค์ศักดิ์ บูลยเลิศ, พ.บ., วท.ด.

วัตถุประสงค์ เมื่อเสร็จสิ้นชั่วโมงเรียน นักศึกษาสามารถ

- 1 นิยามและยกตัวอย่างอาการของ
 - 1.1 epileptic seizure, epilepsy, non-epileptic seizure
 - 1.2 partial seizure, generalized seizure
 - 1.3 ictal period, postictal period, interictal period
 - 1.4 idiopathic seizure, symptomatic seizure
- 2 บรรยายโดยย่ออาการและยกตัวอย่าง
 - 2.1 simple partial seizure
 - 2.2 complex partial seizure
 - 2.3 generalized seizure
 - 2.3.1 tonic-clonic seizure
- 3 ยกตัวอย่างสาเหตุของ seizure/epilepsy ตาม etiologies และตาม age group
- 4 อธิบายหลักการวินิจฉัย clinical seizure
- 5 ยกตัวอย่าง differential diagnosis มา 4 ข้อ
- 6 อธิบายหลักการให้ antiepileptic drug แบบ monotherapy
- 7 ยกตัวอย่าง first line drug สำหรับ partial seizure และ generalized seizure
- 8 อธิบายหลักการหยุดยา antiepileptic drug

SEIZURES AND EPILEPSIES

นพ. ดำรงค์ศักดิ์ บุลยเลิศ, พ.บ., วท.ด.

1. Terminology and classification

1.1 Definition

A. Seizure, epileptic seizure, epilepsy, convulsion, antiepileptic drug

Seizure หรือ **epileptic seizure** หมายถึง neurological deficits อันเป็นผลมาจาก excessive, abnormal neuronal discharges ที่ผิดปกติของเซลล์ประสาทของ cerebral cortex. อาการของ seizure จะเป็นแบบใดขึ้นอยู่กับตำแหน่งของ epileptic foci. ดังนั้น seizure อาจแสดงออกในรูปของ impaired mental function, altered consciousness, involuntary movement, cessation of movement, sensory experience, psychic experience และ autonomic disturbances เป็นต้น. แต่ละ episode ของ seizure กินเวลาไม่นาน (โดยทั่วไปสั้นกว่า 3 นาที) และจะหยุดได้เอง (ยกเว้น status epilepticus), และอาจเป็นแบบ **convulsive seizure** (ชักกระตุก) หรือแบบ **nonconvulsive seizure** (ไม่มีการชักกระตุก) ก็ได้. Characteristics ของ seizure คือ sudden/abrupt onset, แต่ละครั้งเป็นระยะเวลาสั้นๆ 1-2 นาที.

Epilepsy หมายถึง **chronic, recurrent epileptic seizures**. ผู้ป่วยต้องเคยมี seizures หลายครั้ง (recurrent) และเป็นมานานนับ สัปดาห์, เดือนหรือปี (chronic). ผู้ป่วยที่มี generalized seizure 5 ครั้งในวันแรกของ head injury ไม่ถือเป็น epilepsy.

Antiepileptic drug (AED) หมายถึงยาที่ใช้ระงับและป้องกัน epileptic seizure. Anticonvulsant เป็น subset ของ AED และหมายถึง AED ที่ใช้เพื่อรักษา convulsive seizure.

B. Partial seizure, generalized seizure, aura

Partial seizure มี epileptic discharges เกิดขึ้นเฉพาะใน cerebral hemisphere ข้างใดข้างหนึ่ง. ถ้าอาการที่เกิดขึ้นไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ consciousness เราเรียกว่า **simple partial seizure**. แต่ถ้ามีอาการ impaired awareness เราเรียกว่า **complex partial seizure**.

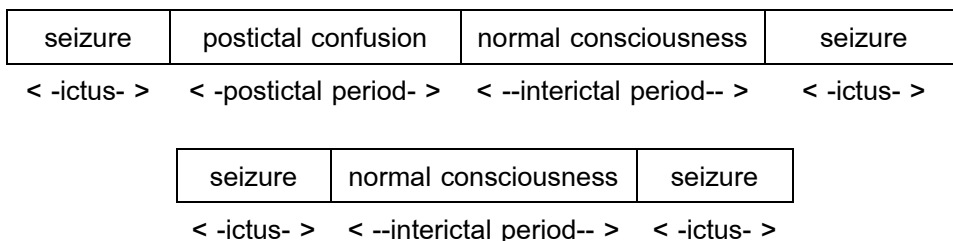
ในกรณีของ **generalized seizure** นั้น epileptic foci เริ่มต้นหรือมีการกระจายและทำให้เกิด epileptic discharges ที่ cerebral hemisphere ทั้งสองข้าง และผู้ป่วยมักมี impaired consciousness ร่วมด้วยเสมอ ยกตัวอย่าง เช่น coma (loss of consciousness) ในกรณีของ generalized tonic-clonic seizure. **Primarily generalized seizure** หมายถึง generalized seizure ที่เริ่มต้นมี epileptic discharges ที่ bilateral hemisphere ตั้งแต่แรก. ส่วน **secondarily**

generalized seizure นั้นเริ่มต้นเป็น partial seizure ก่อนแล้ว epileptic discharges มีการกระจายไปทั่ว hemisphere ทั้งสองข้างตามมาในภายหลัง.

Aura หมายถึง sensory, autonomic หรือ psychic symptoms ซึ่งเป็นการเตือนที่รับรู้ได้โดยผู้ป่วย ก่อนที่จะมี seizure. ตัวอย่างเช่น อาการชาที่ปลายมือ หรือ อาการวิงเวียนหน้ามืด ก่อนที่จะกลายเป็น generalized tonic-clonic seizure บ่งชี้ว่าน่าจะมี focal structural pathology ที่บริเวณ sensory cortical areas. Epileptic focus เริ่มจากที่จุดนั้นแล้วจึงมีการแพร่กระจายไปสู่ cerebral hemisphere ทั้งสองข้าง. ตามความเป็นจริงแล้ว aura โดยตัวของมันเองก็คือ partial seizure นั้นเอง.

C. Ictus, postictal period, interictal period

Ictus หรือ **ictal period** หมายถึง epileptic seizure แต่ละครั้ง. **Postictal period** หมายถึงระยะเวลาหลัง ictus ที่ผู้ป่วยแสดงอาการผิดปกติชั่วคราวซึ่งโดยทั่วไปจะหายกลับเป็นปกติภายในเวลาเป็น นาที หรือ ชั่วโมง. **Interictal period** หมายถึงระยะเวลาตั้งแต่สิ้นสุด postictal period จนถึงจุดเริ่มต้นของ ictus ครั้งต่อไป และในระยะนี้ผู้ป่วยมี normal consciousness. Ictus หนึ่งๆอาจตามด้วย interictal period โดยไม่มี postictal period ก็ได้ เช่นใน simple partial seizure. Ictus ที่มี postictal period ตามมาเสมอได้แก่ generalized convulsive seizure และอาการสามัญได้แก่ confusion.



D. Idiopathic (primary หรือ essential) seizure, symptomatic (secondary หรือ acquired) seizure, reactive seizure

Idiopathic seizure หมายถึง seizure ที่ไม่สามารถหาสาเหตุได้เช่น idiopathic generalized tonic-clonic seizure (grand mal) และ idiopathic absence seizure (petit mal) ที่พบใน childhood และ young adults เป็นต้น. **Acquired seizure** หมายถึง seizure อันเป็นผลมาจาก cerebral structural pathology ตัวอย่างได้แก่ neurocutaneous disorders (tuberous sclerosis, Sturge-Weber syndrome, neurofibromatosis) และ cerebrovascular disease เป็นต้น. Seizure ที่เกิดขึ้นเพียง 1 ครั้งและมีสาเหตุที่พิสูจน์ได้ เช่นที่เกิดจาก sleep deprivation, alcohol/sedative

drug withdrawal, fever และ head injury มีชื่อเรียกว่า **reactive seizure** และไม่ต้องการการรักษา ด้วย AED.

E. Non-epileptic seizure (NES)

คำว่า nonepileptic seizure หมายถึง paroxysmal behavior ที่ทำให้ดูเหมือนว่าผู้ป่วยมี seizure แต่โดยความเป็นจริงไม่ได้เกิดจาก epileptic discharges ในสมอง. Paroxysmal behavior นี้อาจแสดงออกในรูปแบบต่างๆที่ทำให้ดูเหมือนกับว่าผู้ป่วยมี seizure attack แต่ผู้ป่วยอาจมี psychiatric disorder เช่น anxiety disorder, psychotic disorder และ malingering เป็นต้น.

F. Status epilepticus

Status epilepticus โดยทั่วไปหมายถึง recurrent epileptic seizures (convulsive หรือ nonconvulsive) ซึ่งผู้ป่วยไม่สามารถฟื้น consciousness เป็นปรกติก่อนที่จะมี seizure ครั้งต่อไป. กล่าวอีกนัยหนึ่ง มันคือภาวะ recurrent seizures ที่ไม่มี interictal period. นอกจากนี้แล้ว status epilepticus ยังหมายถึง single seizure ใดๆที่เกิดติดต่อกันเป็นระยะเวลาสั้นเกินกว่า 30 นาที. ในกรณีของ simple partial seizure ที่มี attack ซ้ำๆกัน โดยที่ผู้ป่วยมี normal consciousness ตลอดเวลา เรียกว่า epilepsy partialis continua หรือ focal status epilepticus. Generalized convulsive status epilepticus เป็นภาวะ medical emergency ที่ต้องหยุดยั้งให้ได้โดยเร็วที่สุด.

1.2 Seizure classification (International League against Epilepsy, 1981)

ผู้ป่วยรายหนึ่งๆอาจมี seizure type ได้หลายชนิด อาจเป็นเพราะว่า disease process มีการเปลี่ยนแปลง หรืออาจเป็นเพราะได้รับยาและทำให้ seizure type เปลี่ยน หรือจากสาเหตุอื่นๆ. การวินิจฉัยให้ยึดถือเอาชนิดของ first seizure เป็นสำคัญและให้ยาตามนั้น.

INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF SEIZURE TYPE (ILAE 1981)

I Partial seizures

A Simple partial seizures

- (1) With motor signs
- (2) With somatosensory or special sensory hallucination
- (3) With autonomic symptoms and signs
- (4) With psychic symptoms

B Complex partial seizures

- (1) Simple partial onset followed by impairment of consciousness

(2) With impaired consciousness at onset

C Partial seizures evolving to secondary generalized seizures

(1) Simple partial seizures evolving to generalized seizures

(2) Complex partial seizures evolving to generalized seizures

(3) Simple partial seizures evolving to complex partial seizures evolving to generalized seizures

II Generalized seizures

A (1) Absence seizures

(2) Atypical absence

B Myoclonic seizures

C Clonic seizures

D Tonic seizures

E Tonic-clonic seizures

F Atonic (astatic) seizures

III Unclassifiable epileptic seizures

I. Partial (focal) seizures

Partial seizures มี epileptic focus ซึ่งเริ่มต้นจากจุดใดจุดหนึ่งที่สมองและจำกัดอยู่แต่เพียง hemisphere ข้างเดียว. ถ้า epileptic focus อยู่ที่ motor cortical area จะทำให้เกิด motor seizure, แต่ถ้าอยู่ที่ sensory cortical area จะทำให้เกิด sensory seizure. ถ้าผู้ป่วยมี normal consciousness ใน ictal period เราเรียกว่า simple partial seizures. แต่ถ้าผู้ป่วยมี impaired awareness (แต่มี normal wakefulness) เช่น confusion และ automatism เป็นต้นในขณะนั้น, เราเรียกว่า complex partial seizures.

A Simple partial seizures

A.1 With motor signs มีอาการแสดงออกทาง motor deficit

1.1 Seizure อาจเป็นชนิด tonic หรือ clonic ของส่วนต่างๆ เช่น มือ, หน้า, แขน, ขา.

1.2 Seizure อาจจำกัดอยู่เฉพาะส่วนหนึ่งส่วนใดของร่างกาย เช่น ที่มือข้างใดข้างหนึ่ง (focal motor without march) หรืออาจแพร่กระจายไปสู่ส่วนของร่างกายที่อยู่ข้างเคียง เช่น เริ่มต้นเป็นที่มือก่อน แล้วต่อมากระจายไปสู่แขน ไหล่ ลำตัว และขา (focal motor with march, Jacksonian march).

1.3 ในผู้ป่วยบางราย seizure อาจแสดงให้เห็นในลักษณะของ head turning หรือ body twisting, หรืออาจเป็นเพียง postural abnormality. บางราย seizure อาจมีผลต่อ phonation ทำให้เกิด vocalization, หรืออาจเป็น negative symptoms เช่น speech arrest เป็นต้น.

ตัวอย่างของ typical case ได้แก่ผู้ป่วยที่แสดง นิ้วมือ/ข้อมือกระตุก แบบ sudden onset ซึ่งอาจแพร่กระจายไปสู่ แขน, ไหล่, และลำตัว. ผู้ป่วย alert และสามารถจำเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นได้อย่างละเอียด. ผู้ป่วยไม่มีอาการของ postictal confusion. หลัง attack ผู้ป่วยอาจมีอาการอ่อนแรงของส่วนหนึ่งของร่างกายที่มี seizure นั้น ที่เรียกว่า postseizure weakness.

A.2 With somatosensory or special sense symptoms

อาการของ sensory manifestations จะขึ้นอยู่กับว่า seizure attack นั้นมี epileptic focus เกิดขึ้นกับส่วนใดของ sensory systems. ตัวอย่างของ

2.1 somatosensory seizure ได้แก่ paresthesia หรือ numbness, tingling, disturbed sensation.

2.2 visual seizures ได้แก่ phosphene, scotoma, hemifield defect, blindness.

2.3 auditory seizures ได้แก่ paracusis (hissing, ringing, buzzing).

2.4 olfactory seizures ได้แก่ paranosmia, anosmia.

2.5 gustatory seizures ได้แก่ paraguesia.

2.6 vertiginous seizures ได้แก่ dizziness, vertigo.

A.3 With autonomic symptoms/signs

Epileptic focus ที่มีผลต่อ limbic system ซึ่งควบคุม autonomic nervous system สามารถทำให้เกิดอาการผิดปกติซึ่งส่วนใหญ่มักเป็น gastrointestinal symptoms เช่น abdominal discomfort, nausea, vomiting, pain, belching; เหล่านี้เป็นอาการของ abdominal epilepsy. อาการและการแสดงอื่นๆของ autonomic seizure ได้แก่ epigastric sensation, pallor, sweating, flushing, piloerection และ pupillary dilatation, alterations ของ heart rate และ respiration, urination, sexual arousal, penile erection และ orgasm.

A.4 With psychic symptoms

Psychic phenomena โดยทั่วไปแสดงว่ามี epileptic discharges อยู่ที่ temporal lobe หรือ limbic system และอาจกลายเป็น complex partial seizure. ตัวอย่างได้แก่ dysmnnesia (distorted memory experience เช่น deja vu, jamais vu), affective symptoms (fear, anger, aggression, depression), illusions (micropsia, macropsia), hallucinations and cognitive disturbance (dream state, distortion of time sense, depersonalization). ลักษณะสำคัญ

ของอาการและการแสดงเหล่านี้จะเป็น abrupt onset/termination และมี short duration ต่างกับ psychiatric disorder ที่จะมี attack แต่ละครั้งนานเป็นชั่วโมง หรือวัน เป็นวัน.

B. Complex partial seizures

B.1 Simple partial onset followed by impairment of consciousness

1.1 with simple partial features (A.1-A.4) followed by impaired consciousness only

1.2 with automatism

B.2 With impaired consciousness at onset

2.1 with impairment of consciousness only

2.2 with automatism

ในผู้ป่วยกลุ่มนี้, epileptic focus มีผลต่อ limbic system และมีอาการ impaired aware (แต่ wakefulness ปรกติ). ถ้าเป็น complex partial seizure ตั้งแต่ต้นขณะเริ่ม attack, ผู้ป่วยมักแสดง arrest reaction หรือ motionless stare. หลักฐานที่พิสูจน์ว่าผู้ป่วยมี impaired consciousness คือ การที่ผู้ป่วยแสดง postictal amnesia กล่าวคือผู้ป่วยไม่สามารถบอกได้ว่ามีอะไรเกิดขึ้นในขณะที่ ictal attack. ถ้ามี automatism มักเกิดตามหลัง arrest reaction และส่วนใหญ่เป็นชนิด spontaneous และเป็นแบบ oroalimentary. ในผู้ป่วย complex partial seizure ทั้งหมด จะมี อาการ postictal symptoms เช่น postictal confusion หรือ amnesia ให้เห็นเสมอ.

AUTOMATISMS หมายถึง involuntary, automatic behaviors ที่เกิดขึ้นในขณะที่ผู้ป่วยมี อาการ impairment awareness. Automatisms แบ่งออกได้เป็น 2 ชนิด

- 1) **Spontaneous automatisms** เป็นอาการแบบ stereotype (เกิดซ้ำๆ ซากๆ และเหมือนเดิม เสมอ) โดยไม่ขึ้นกับสิ่งแวดล้อมรอบตัวในขณะนั้น. ตัวอย่าง เช่น
 - oroalimentary (lip smacking, chewing, swallowing, spitting)
 - mimetic (facial expression of emotion)
 - gestural (picking at clothes, scratching, dressing and undressing, or rearranging objects)
 - ambulatory (walking, running)
 - verbal (phrasing, calling someone's name)
 - sexual (pelvis thrusting, masturbation)
- 2) **Reactive automatisms** ซึ่งเป็นแบบ non-stereotype และขึ้นอยู่กับสภาวะการณ์ในขณะนั้น. หลังจากเหตุการณ์นั้นๆ แล้ว ผู้ป่วยไม่สามารถจำเหตุการณ์ได้เลยว่าเกิดอะไรขึ้นในขณะที่

attack. ตัวอย่างได้แก่ การดำเนินบทสนทนา, การรับประทานอาหาร, การล้างจาน, การทำตามคำสั่ง แต่ทั้งนี้ผู้พบเห็นจะสังเกตได้ว่า ผู้ป่วยตอบไม่ตรงคำถาม หรือพูดไม่เป็นเรื่องราว, ล้างจานผิดขั้นตอนหรือไม่สะอาด, ทำตามคำสั่งโดยไม่สนใจว่าการกระทำนั้นๆเหมาะสมกับสถานการณ์หรือไม่.

C Partial seizures evolving to secondarily generalized seizures (เช่น tonic-clonic, tonic, or clonic) หมายถึง partial seizure ที่กลายไปเป็น generalized seizure ในระยะเวลาอันสั้น แบ่งออกเป็น

1. Simple partial seizures (A) evolving to generalized seizures
2. Complex partial seizures (B) evolving to generalized seizures
3. Simple partial seizures (A) evolving to complex partial seizures (B) evolving to generalized seizures.

II Generalized seizures (GS)

ใน generalized seizure, epileptic foci มี involvement ต่อ cerebral hemisphere ทั้งสองข้างจึงทำให้มี consciousness ผิดปรกติ. Generalized seizure อาจเป็นชนิด convulsive หรือ nonconvulsive, และโดยทั่วไป ผู้ป่วยจะแสดงอาการของ impaired consciousness (เช่นใน absence) หรือ loss of consciousness (เช่นใน grand mal) อย่างไม่อย่างหนึ่งเสมอในขณะที่ attack. ยกเว้น myoclonic seizure ผู้ป่วยจะไม่มี impaired consciousness.

A Absence seizures (โดยทั่วไปเกิดขึ้นและหายไปในระยะเวลาประมาณ 10 วินาที)

ตัวอย่าง classic case ของ absence seizure คือ consciousness lapses ซึ่งเป็นอยู่ประมาณไม่เกิน 10 วินาที. Ictal attack เป็นแบบ sudden และผู้ป่วยจะหยุดกิจกรรมที่กำลังกระทำอยู่ก่อนหน้านั้นโดยสิ้นเชิง และแสดงอาการ motionless stare. แม้จะมี impaired consciousness แต่ไม่มี loss of consciousness ผู้ป่วยหยุดนิ่งอยู่กับที่ ตัวตั้งตรงในท่าที่กำลังดำเนินอยู่ขณะก่อนมี attack และไม่ล้มลง. ตาผู้ป่วยอาจกลอกขึ้นบนและอาจมีหนังตาปริบ. Seizure episode หยุดแบบทันทีทันใดเช่นเดียวกับการเริ่มต้น และผู้ป่วยจะดำเนินกิจกรรมที่ได้กระทำก่อนหน้าที่จะเกิด seizure นั้นต่อไป เหมือนกับว่าไม่มีความผิดปกติอะไรเกิดขึ้น. ผู้ป่วยไม่รับรู้และไม่รู้ว่าอะไรเกิดขึ้นหรือตนเองได้ทำอะไรลงไปบ้างในขณะที่ ictus. ผู้ป่วยไม่มีอาการของ postictal confusion.

B Myoclonic seizures (consciousness มักเป็นปรกติ ยกเว้นในกรณีที่เป็น status epilepticus)

เป็น bilaterally synchronized jerks ซึ่งอาจเป็นเพียงหนึ่งครั้งหรือเป็นซ้ำติดๆกันหลายครั้งก็ได้. กล้ามเนื้อที่แสดง myoclonic jerks อาจเป็นเพียงกลุ่มใด ๆ เช่น periocular, facial muscles หรืออาจเป็นทั่วไปรวมทั้ง แขน, ขา. โดยทั่วไปผู้ป่วยจะไม่แสดงให้เห็นว่ามี impaired consciousness ยกเว้นกรณีที่เป็น repeated attack นานเป็นนาทีหรือชั่วโมง (myoclonic status) ซึ่ง epileptic discharges เกิดติดต่อกันเป็นระยะเวลาสั้น ผู้ป่วยจึงมี loss of consciousness.

C Clonic seizures

Motor seizure เป็นแบบ clonic และอาจเป็นแบบ asymmetrical, ผู้ป่วยมี postictal confusion และ loss of consciousness เสมอ.

D Tonic seizures

Motor seizure เป็นแบบ tonic, ผู้ป่วยอาจมีอาการของ truncal/facial muscles. ขณะ attack แขนมี flexion ในขณะที่ขามี flexion/extension. ผู้ป่วยมี postictal confusion และ loss of consciousness เสมอในขณะ attack.

E Tonic-clonic seizures (Grand Mal)

จัดเป็นชนิดของ generalized convulsive seizure ที่พบได้บ่อยที่สุด. ผู้ป่วยไม่มีอาการของ prodrome หรือ aura และ seizure attack เกิดขึ้นแบบทันทีทันใดโดยไม่มีอาการเตือน. ในผู้ป่วย typical case, จะแสดง tonic spasm ของกล้ามเนื้อลายทั่วตัว ผู้ป่วยอาจส่งเสียงดังในลำคอเพราะมี forced respiration ต้าน vocal cord contraction; เป็น **tonic phase**. จากนั้น generalized rigidity เริ่มมี intermittent relaxation และเข้าสู่ **clonic phase**. Relaxation period เริ่มยาวนานออกและ seizure หยุดได้เองในเวลาไม่นาน. Convulsive episode มักจะเกิดขึ้นและเสร็จสิ้นภายใน 2-3 นาที. ผู้ป่วยอาจมี autonomic responses เช่น tachycardia, hypertension, glandular hypersecretion และ incontinence. ผู้ป่วยอาจมี cyanosis เพราะมี hypoventilation. Involuntary contraction ของ masticatory muscle อาจทำให้เกิดการกัดลิ้น. เมื่อเสร็จสิ้น convulsion แล้ว ผู้ป่วยจะมี unconsciousness ระยะสั้นๆประมาณ 1 นาทีแล้วจึงเริ่มฟื้นโดยผู้ป่วยจะแสดงอาการ disorientation (postictal confusion), ปวดศีรษะ และมีอาการล้า. หลังจากได้นอนหลับสนิทไปหนึ่งคืน ผู้ป่วยจะฟื้นขึ้นมาภายในระยะเวลาเป็นนาทีหรือชั่วโมงและอาจแสดงความผิดปกติแต่เพียงเล็กน้อย. Generalized convulsive seizure อาจแสดงอาการชัดเป็น tonic-clonic attack เช่น grand mal นี้ หรืออาจเด่นชัดเป็น tonic หรือ clonic ก็ได้.

F Atonic (astatic) seizures

หรือ drop attack ผู้ป่วยมี sudden loss of tone ของกล้ามเนื้อที่ใช้ในการทรงตัว. ขณะ attack ผู้ป่วยอาจมี generalized clonic jerks นานมาก่อนเพียง 1-2 ครั้ง. ถ้าเป็นไม่มากผู้ป่วยอาจมีอาการ คอพับ แต่ถ้าเป็นรุนแรงผู้ป่วยจะล้มลงทันที. Attack แต่ละครั้งเป็นเพียง 2-3 วินาทีซึ่งในขณะนั้น ผู้ป่วยมี impaired consciousness ด้วยแต่ไม่มี postictal symptoms. ใน atypical case ผู้ป่วยอาจ เป็นนานกว่า 1 นาที.

III Unclassifiable epileptic seizures

(inadequate or incomplete data, or defying classification)

2. Pathophysiology

การทำงานของเซลล์ประสาท ขึ้นอยู่กับ ionic concentration และ ionic conductance และ ขึ้นอยู่กับแหล่งพลังงานต่างที่จำเป็น. ความผิดปกติของ energy metabolism ในเซลล์, การเปลี่ยนแปลง ionic concentration และ ionic conductance โดยสาเหตุใดๆก็ตามสามารถทำให้เกิดการทำงานที่ผิดปกติและเกิดเป็น abnormal neuronal discharges ได้. ตัวอย่างสาเหตุ เหล่านี้ได้แก่

1. ความผิดปกติของ cellular energy: ตัวอย่างได้แก่ acid-base disturbance, hypoxia, hypoglycemia, inflammatory processes
2. ความผิดปกติของ ionic concentration: ตัวอย่างได้แก่
 - 2.1 สารเคมีที่รบกวนการทำงานของ Na-K pump เช่น fluoroacetate, 2-deoxyglucose, digitalis.
 - 2.2 สารเคมีที่รบกวนการทำงานของ glia เช่น percholate, thiocyanate.
 - 2.3 การเปลี่ยนแปลงปริมาณน้ำและความเข้มข้นของไอออน เช่น vasopressin
3. ความผิดปกติของ membrane conductance: ตัวอย่างได้แก่
 - 3.1 สารเคมีหรือยาที่รบกวนการทำงานของ voltage-sensitive channels เช่น phenytoin และ carbamazepine ห้ามการทำงานของ voltage-sensitive sodium channels
 - 3.2 alkalosis และ hypocalcemia เพิ่ม ในขณะที่ acidosis และ hypercalcemia ลด excitability ของ voltage-sensitive sodium channels
 - 3.3 GABA synthesis ลดลงจากภาวะขาด pyridoxine
 - 3.4 penicillin รบกวนการทำงานของ chloride channels ที่ควบคุมโดย GABA.

2.2 Causes of human seizures and epilepsy

A. Nonspecific predisposing factors

หมายถึงปัจจัยที่สามารถ provoke ให้เกิด seizure ได้ในประชากรทั่วไปโดยไม่จำเป็นต้องมี underlying pathology ของสมอง

1. Genetic factors:

seizure threshold เพิ่มสูงขึ้นตามอายุ, แปรตาม circadian rhythms และ puberty, เปลี่ยนแปลงในระยะ pregnancy.

2. Environmental factors:

ภาวะที่ทำให้ seizure threshold ลดลง ได้แก่

- A. systemic illness, psychologic stress, sleep deprivation, alcohol withdrawal, sedative drug withdrawal, fever
- B. pharmacologic agents เช่น antipsychotics, antidepressant
- C. metabolic disturbance

B. Specific epileptogenic disturbance

1. Genetic causes

- 1.1 primary epileptic disorder (seizure เป็น principal phenotype) เช่น childhood absence epilepsy
- 1.2 secondary epileptic disorder (seizure พบร่วมกับ phenotype อื่นๆ): เช่น
 - A. autosomal dominant: neurofibromatosis, porphyria, tuberous sclerosis
 - B. autosomal recessive: adrenoleukodystrophy, phenylketonuria,
 - C. X-linked: infantile spasm

2. Acquired causes

- 2.1 anoxia, trauma
- 2.2 CVD: cerebral infarction, cerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, sickle cell anemia, leukemic perivascular infiltration, coagulopathies.
- 2.3 brain tumors: hemangiomas, meningioma, gliomas, tubers.
- 2.4 infections: meningitis, encephalitis, abscess, granulomas.
- 2.5 degenerative and allergic disorder: multiple sclerosis, Alzheimer's disease, post-vaccination (pertussis, measles).
- 2.5 toxic and metabolic disturbance: heavy metal poisoning, organic compound, uremia, electrolyte & water disturbance, pH imbalance.

C. Precipitating factors

หมายถึงปัจจัยที่ทำให้เพิ่มโอกาสการเกิด seizure ในผู้ป่วย chronic epilepsy.

1. Nonspecific

1.1 psychologic stress, sleep deprivation, alcohol and sedative drug withdrawal, infectious process, head trauma, toxic-metabolic conditions (hypoglycemia, hypocalcemia, hyponatremia, etc.)

1.2 drugs เช่น anticholinesterase, antidepressant, antihistamine, antipsychotic, beta-blockers, hypoglycemic agents, INH, methylxanthines, oxytocin, penicillin, sympathomimetic agents (ephedrine).

2. Specific

2.1 photosensitivity

2.2 reflex response to sensory stimulation

ตัวอย่างสาเหตุของการเกิด seizure/epilepsy ในคน

V	vascular:	CVD, AVM, vasculitis
I	infectious/inflammatory	meningitis, encephalitis, cerebritis, abscess, cysticercosis
N	neoplastic	brain tumor
D	degenerative	multiple sclerosis, Alzheimer's disease
I	intoxicative	penicillin, alcohol withdrawal, CO
C	congenital/hereditary	neurofibromatosis, tuberous sclerosis, phenylketonuria
A	autoimmune:	SLE vasculitis, multiple sclerosis
T	traumatic:	brain injury
E	endocrinopathic	DM, hyperinsulinism, thyrotoxicosis, hypoparathyroidism
N	nutritional	pyridoxine deficiency
H	hematologic	blood dyscrasia, polycythemia
I	idiopathic	idiopathic seizure
M	metabolic	uremia, hepatic failure, electrolyte imbalances
M	miscellaneous	stress, sleep deprivation, fever

สาเหตุของ seizure/epilepsy ที่พบได้บ่อย แบ่งตามอายุ

infant	perinatal hypoxia, intracranial birth injury infection metabolic disturbances congenital malformation
--------	--

children	idiopathic infection trauma febrile seizure
adolescent	idiopathic trauma drug, alcohol withdrawal AVM
young adult	trauma alcoholism brain tumor
older adult	brain tumor CVD metabolic disorder (uremia, hepatic failure, DM, alcoholism)

3. Diagnosis of epilepsy

การวินิจฉัย seizure หรือ epilepsy แบ่งออกเป็น clinical diagnosis และ definite diagnosis.

1. Clinical diagnosis of epilepsy

เป็นการวินิจฉัยจากการซักประวัติของ clinical seizure จากผู้ป่วยหรือผู้เห็นเหตุการณ์ เป็นพยานบุคคลเช่น ญาติผู้ป่วยหรือบุคลากรทางการแพทย์ โดยไม่มีการตรวจคลื่นสมอง. การตรวจร่างกายอาจปกติหรือมี neurological deficit ที่เข้าได้กับพยาธิสภาพที่ทำให้เกิด clinical seizure. การวินิจฉัย epilepsy โดยทั่วไปโดยวิธีนี้มักไม่มีปัญหาเพราะผู้ป่วยหรือญาติเห็นเหตุการณ์บ่อยครั้งจนสามารถเล่ารายละเอียดได้เพียงพอ. แต่กรณีที่เป็น first seizure อาจไม่ได้รายละเอียดมากพอที่จะให้การวินิจฉัย.

2. Definite diagnosis of epilepsy

การจะให้ได้ definite diagnosis ของ epilepsy ต้องสามารถแสดง epileptic discharges จากการตรวจคลื่นสมองไม่ว่าจะเป็น ictal หรือ interictal EEG ก็ตาม. อย่างไรก็ตามผู้ป่วย generalized epilepsy จำนวนหนึ่ง อาจมากถึงร้อยละ 50 มี EEG ในระยะ interictal period เป็นปกติ. นอกจากนี้ผู้ป่วย seizure ส่วนใหญ่เกือบทั้งหมด ไม่ได้มาพบแพทย์ขณะกำลังมี attack และการตรวจคลื่นสมองเกือบทุกรายเป็น interictal EEG. ดังนั้นพึงระลึกเสมอว่า normal interictal EEG ไม่ได้ exclude ภาวะ seizure disorder.

เนื่องจาก seizure/epilepsy เป็น syndrome diagnosis แม้ว่าแพทย์จะได้ definite diagnosis of epilepsy (หมายความว่า เป็น seizure/epilepsy แน่نون) ไม่ได้หมายความว่า ได้ definite diagnosis ของโรคหรือภาวะที่ทำให้เกิด seizure/epilepsy. ทุกครั้งที่ผู้ป่วย seizure/epilepsy ต้องแยกว่าเป็น reactive, idiopathic หรือ acquired เสมอ.

ในทางปฏิบัติ ถ้าประวัติเป็น generalized epilepsy และตรวจร่างกายไม่พบความผิดปกติ ก็อาจให้การรักษาได้เลยโดยไม่ต้องตรวจคลื่นสมองในกรณีที่ไม่สามารถทำการตรวจคลื่นสมองได้. แต่ถ้าเป็นไปไม่ได้ ผู้ป่วย generalized epilepsy ทุกรายควรได้รับการตรวจคลื่นสมองเพราะว่าผู้ป่วย อาจมี partial seizure เริ่มต้นก่อนที่กลายเป็น generalized seizure อย่างรวดเร็ว. ภาวะนี้เป็นสิ่ง บ่งชี้ว่าผู้ป่วยอาจมี focal pathology.

การวินิจฉัยโรคที่เป็นสาเหตุของ seizure/epilepsy มีขั้นตอนดังต่อไปนี้

3.1 Clinical diagnosis (history taking and physical examination)

- A. Seizure history**
- B. Past medical history**
- C. Family history**
- D. Psychosocial history**

3.2 Physical examination: general and neurological

การตรวจร่างกายทั่วไปเป็นการมองหาพยาธิสภาพของโรคที่อาจทำให้เกิด seizures เช่น storage diseases ต่างๆ, neurocutaneous disorders, cardiovascular diseases, neoplasm. นอกจากนี้โรคหรือภาวะเช่น metabolic, toxic, infectious processes อาจบอกได้จากการตรวจร่างกายทั่วไปหรือการตรวจทางปฏิบัติการ.

การตรวจทางระบบประสาทเป็นการหา focal หรือ generalized neurological deficits ที่อาจเป็นสาเหตุของ seizures. Focal deficits เช่น motor deficit, sensory deficit ช่วยในการวินิจฉัย focal pathology ในขณะที่ slurred speech, ataxia, nystagmus, confusion อาจเป็นผลมาจาก AED overdose และไม่ช่วยในการหาตำแหน่งของพยาธิสภาพ. Impaired memory อาจเป็นผลมาจาก generalized seizure, complex partial seizure หรือจาก drug effect.

3.3 Observation of epileptic seizures

ในบางรายที่ไม่ได้รายละเอียดเพียงพอจากการซักประวัติ อาจจำเป็นต้องรับผู้ป่วยไว้สังเกตอาการเพื่อดูและพิสูจน์ว่ามี seizure จริงหรือไม่. ในบางกรณีอาจต้องทำ provocative test เช่น hyperventilation ใน absence seizure เป็นต้น.

3.4 Laboratory examination

A. Routine lab and CSF examination

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ควรส่งตามที่ต้องการช้ประวัติและการตรวจร่างกายจะแนะนำ เช่น ส่งตรวจ screening ของ SLE เพราะผู้ป่วยมี seizure, arthritis, alopecia และ pallor เป็นต้น. อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการตรวจ CBC, urinalysis, electrolytes, calcium, liver function tests, renal function test เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานสำหรับการดูแลผู้ป่วยต่อไปในแง่การหาสาเหตุของการชัก หรือการดูผลข้างเคียงของ AED.

การทำ lumbar puncture ให้ทำเมื่อสงสัยว่ามี CNS infection หรือเมื่อคาดว่าจะได้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์จากการวิเคราะห์ CSF เช่น multiple sclerosis.

B. EEG: routine and special electrode, activation processes

การตรวจ EEG เป็นสิ่งจำเป็นในผู้ป่วยที่มีปัญหาในการวินิจฉัย seizure ทุกราย โดยเฉพาะอย่างยิ่งกรณีที่มั่นใจว่าเป็น seizure จริงหรือไม่. การตรวจ EEG จะให้ข้อมูลที่ช่วยในการตอบ 4 คำถามต่อไปนี้เกี่ยวกับ epilepsy.

1. ผู้ป่วยมี epilepsy จริงหรือไม่?

Positive findings จาก interictal และ ictal EEG ช่วยแยก epileptic disorders จากภาวะที่ทำให้เกิด transient symptoms อื่นๆ.

2. ผู้ป่วยมี epilepsy ชนิดใด?

Interictal และ ictal EEG findings อาจบอกได้ว่าผู้ป่วยมี seizure ชนิดใด. ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยที่มี automatism พบว่าเป็น absence seizure และไม่ใช่ complex partial seizure เพราะ EEG แสดง 3-Hz spike-wave complexes.

3. ผู้ป่วยได้รับยาเพียงพอหรือไม่?

EEG findings ช่วยแยกแยะระหว่างการได้รับยามากเกินไป (EEG slowing) หรือ การกำเริบของ epilepsy (epileptiform discharges), โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการดูแลผู้ป่วย status epilepticus ชนิด nonconvulsive.

4. ผู้ป่วยมีพยาธิสภาพอยู่ที่ใด?

Localization ของ epileptic discharges ช่วยบอกตำแหน่งพยาธิสภาพ เป็นการช่วยการตรวจหาสาเหตุ และการผ่าตัด.

C. Imaging study: radiograph, CT, MRI

ในกรณีที่มี focal epileptic discharges อาจจำเป็นต้องทำ brain imaging เพื่อดูว่ามี focal pathology ที่จำเป็นต้องให้การรักษาเฉพาะอื่น ๆ หรือไม่ นอกเหนือไปจากการให้ยา.

Plain radiograph การทำ plain radiograph อาจมีประโยชน์เมื่อต้องการดู bone defect และ calcified lesion แต่ไม่มีประโยชน์สำหรับ parenchymal lesion. ตัวอย่างภาวะที่

plain radiograph จะเป็นประโยชน์ได้แก่ depressed fracture ใน Paget's disease และ calcification ของ Sturge-Weber syndrome เป็นต้น.

Brain CT อาจแสดง lesion ใน brain parenchyma ให้เห็นได้โดยตรง

Brain MRI T1-weighted image แสดง anatomical detail ในขณะที่ T2-weighted-image แสดง abnormal tissue ได้ดีกว่า. MRI ดีกว่า CT ในแง่รายละเอียดของ structural lesion เช่น tumor, atrophy, cyst และ vascular malformation. แต่ calcification ที่มีขนาดเล็กและมองเห็นได้ด้วย CT อาจมองไม่เห็นด้วย MRI. เนื่องจากไม่มี artifact รบกวนจาก bone จึงเหมาะสำหรับการดูบริเวณ brainstem และ cerebellum. อย่างไรก็ตาม MRI ควรใช้ร่วมกับ CT ไม่ใช่ใช้แทนกัน.

3.5 Differential diagnosis

- A. **Syncope** หมายถึง reversible cerebral anoxia จาก cardiac (reduced cardiac output และ/หรือ reduced systemic vascular resistance, arrhythmia) หรือ noncardiac cause (orthostatic hypotension, hypovolemia, ANS dysfunction). โดยทั่วไปผู้ป่วย syncope แสดง loss of consciousness และ muscle tone. ถ้าเหตุการณ์ดำเนินไปอย่างช้าๆผู้ป่วยจะรู้สึก อ่อนเพลีย คลื่นไส้ วิงเวียน และตาพร่า. ผู้ป่วยมีอาการซีดและตัวอ่อนปวกเปียก ลมลง มี tachycardia และเหงื่อออกท่วมตัว และอาจมี generalized clonic movement เป็นระยะสั้นๆ 2-3 วินาที. ถ้าผู้ป่วยล้มลงนอนจะรู้สึกตัวกลับมาได้ภายใน 10 วินาทีเพราะการล้มลงทำให้ cerebral perfusion ดีขึ้นและผู้ป่วยมักไม่มี neurological deficit. Injury พบได้น้อยเพราะผู้ป่วยรู้ตัวบ้างในขณะที่กำลังล้มลง.
- B. **Hypoglycemia** ผู้ป่วยมี hunger, diaphoresis, confusion, obtundation และอาจมี seizure ได้. การตรวจวัดระดับ blood sugar เป็นตัวแยกโรค.
- C. **Migraine** ใน migraine with aura (classic migraine) ผู้ป่วยอาจมี olfactory หรือ auditory phenomenon, paresthesia, motor dysfunction, clouding of consciousness, nausea/vomiting. Visual hallucination หรือ aura ของ classic migraine อาจแยกจาก phosphene ของ visual seizure. ในกรณีที่ เป็น basilar migraine อาจมี vertigo, dizziness, tinnitus. บัจจัยช่วยแยกคืออาการของ seizure เป็นระยะเวลาเป็นนาที ในขณะที่ migraine กลุ่มนี้มี aura นาน 4-60 นาที.
- D. **TIA (transient ischemic attack)**
TIA ที่แสดง transient, repetitive episodes ของ stereotyped aphasia, sensory deficits, motor deficits หรือ amnesia อาจแยกจาก partial seizure และโดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อ TIA ทำให้เกิด secondary partial seizure.

โดยทั่วไปผู้ป่วย TIA เป็นคนสูงอายุ และมี risk ของ cerebrovascular disease (DM, hypertension, hyperlipidemia, cigarette smoking, etc.). Seizure โดยส่วนใหญ่เป็น positive deficit (เช่น convulsion) ในขณะที่ TIA โดยตัวของมันเองเป็น negative deficit (เช่น weakness). EEG เป็นปกติหรือแสดง nonspecific activity ในขณะที่ MRI อาจแสดงหลักฐานของ ischemic CVD เก่า.

E. Psychogenic seizure

หมายถึงอาการหรือการแสดงที่ไม่ได้เกิดจาก abnormal neuronal discharges ของเซลล์ประสาท แต่เป็นผลมาจากจิตใจ, มีชื่อเรียกต่าง ๆ กันไปว่า hysterioepilepsy, hysterical seizures, pseudoseizures, nonepileptic seizures. โดยทั่วไปเป็นผู้ป่วยหญิงอายุน้อย ที่มี somatoform, panic หรือ dissociative disorder, psychosis หรือ malingering. ดู nonepileptic seizure ข้างต้น (1.1 G).

4. Treatment of epilepsy

ความล้มเหลวของการควบคุมอาการผู้ป่วย epilepsy ส่วนใหญ่มีสาเหตุจาก

1. Inadequate blood level ของ AED เพราะ ได้รับยาน้อยเกินไป หรือได้รับยามากกว่า 1 ชนิด ซึ่งมี drug interaction และมีผลทำให้ยาแต่ละตัวไม่ได้ therapeutic level.
2. ผู้ป่วยไม่ได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับการเสี่ยง precipitating/provocative factors เช่น psychological stress, sleep deprivation, alcohol consumption เป็นต้น.

ข้อแนะนำในการให้การรักษาแบบ monotherapy

1. เลือกยาตัวใดตัวหนึ่งจากรายชื่อ first line drugs ของ specific seizure type โดยพิจารณาถึง ราคา ยา ผลข้างเคียง และการแพ้ยาประกอบ เพื่อให้ได้ compliance สูงสุด.
2. ถ้าไม่ได้ผล ให้เจาะตรวจหา trough plasma level ของ AED นั้น
3. ถ้า trough AED อยู่ใน lower limit ของ therapeutic range ให้เพิ่มยาจนได้ upper limit. ถ้ายังควบคุมไม่ได้ให้เปลี่ยนเป็น monotherapy โดยให้ยาตัวอื่นใน first line drug ทีละตัวจนหมด. ถ้ายังควบคุมไม่ได้จึงพิจารณา polytherapy.

Indications สำหรับ polytherapy มีดังนี้

1. seizures ที่มี multiple pathologic types
2. การดูแลผู้ป่วย status epilepticus
3. failure of monotherapy

4.2 Drug of choice for seizure types (first-line drugs)

Seizure types	First line drugs
1. Partial seizures - simple partial (motor, sensory, etc.) - complex partial	- phenytoin, carbamazepine, valproate - phenytoin, carbamazepine, valproate
2. Generalized seizures - tonic-clonic, clonic, tonic, atonic - absence - myoclonic	- phenytoin, carbamazepine, valproate - ethosuximide, valproate - clonazepam
3. Unclassified epilepsy	- phenytoin, carbamazepine, valproate

4.3 Common antiepileptic drugs

I. **Phenytoin** (PHT เช่น Dilantin®)

Dose: 3-8 mg/kg/day, therapeutic range 10-20 ug/mL, oral loading dose 15 mg./kg.

โดยทั่วไปให้ 100 mg, oral, t.i.d, pc จะได้ steady state level ประมาณ 7-10 วัน.

Side effect ที่สำคัญ gingival hyperplasia, ataxia, nystagmus, paradoxical seizure, hirsutism, megaloblastic anemia, blood dyscrasia, pseudolymphoma, neuropathy

II. **Carbamazepine** (CBZ เช่น Tegretol®)

Dose 15-25 mg/kg/day, therapeutic range 4-10 ug/mL, no loading dose. โดยทั่วไป

ให้แบบ t.i.d. หรือ q.i.d. เพื่อเลี่ยง side effects จาก peak plasma level และควรเริ่มให้ 100 mg และเพิ่มทีละ 100 mg.

Side effect ที่สำคัญ dizziness, ataxia, headache, hyponatremia, agranulocytosis

III. **Valproate** (Depakene®)

Dose 15-60 mg/kg/day ให้ได้ therapeutic level 50-100 ug/ml. โดยทั่วไปให้ dose ต่ำ

ก่อนแล้วจึงเพิ่มขึ้นไปช้าๆจนควบคุมได้ หรือจนได้ therapeutic level.

Side effect ที่สำคัญ weight gain, hair loss, hepatotoxicity

IV. **Phenobarbital** (Phenobarbital ®)

Dose 2-4 mg/kg/day, therapeutic level 15-40 ug/ml, ให้ o.d. หรือแบ่งเป็น b.i.d. จะได้ steady state level ในเวลาประมาณ 2-3 weeks.

Side effect ที่สำคัญ cognitive impairment, depression, insomnia

4.4 Principles of drug discontinuation

1. Reactive seizure ไม่ต้องการ long-term.
2. Symptomatic seizure บางชนิดไม่ต้องการ long-term AED เช่น ผู้ป่วยที่มี CNS infection อาจสามารถหยุดยาได้เมื่อรักษา infection แล้ว แต่ในบางรายอาจต้องการ long-term AED.
3. Idiopathic epilepsy โดยทั่วไปและ symptomatic epilepsies บางชนิด ต้องการ long-term AED therapy.

4. วิธีการหยุดยา

เมื่อผู้ป่วยได้รับยาจนอยู่ใน seizure-free period ได้ 3-4 ปีแล้วจึงพยายามลดยาลง. การลดยา ให้ลด 25% ของ maintenance dose ทุกๆ 3 เดือน. ยกตัวอย่างเช่น ถ้าผู้ป่วย ได้รับยาเป็น maintenance ด้วย phenytoin 400 mg/day ก็ให้ลดครั้งละ 25% (100 mg) ดังนี้.

รับ 300 mg/day (ลดลง 100 mg จาก maintenance)	เป็นระยะเวลา 3 เดือน.	จากนั้น
รับ 200 mg/day	"	3 เดือน. จากนั้น
รับ 100 mg/day	"	3 เดือน.

ในการมา follow up แต่ละครั้งถ้าไม่มี seizure attack ก็ให้ลดยาต่อไป. ถ้ามี attack ให้ rule out ว่ามี reactive episode หรือไม่ ถ้าเป็น reactive seizure ก็ให้ดำเนินการลดยาต่อไปและถ้า follow up ครั้งสุดท้ายไม่มี seizure attack ก็ให้หยุดยาเป็นการถาวรได้เลย. ดังนั้นการหยุดยากินเวลานานถึง 9-12 เดือนนับแต่การเริ่มลดยาลง. อย่างไรก็ตามในระยะที่กำลังลดยาลงนี้ผู้ป่วยต้องหลีกเลี่ยงหรือลด precipitating factors และ provocative factors ทุกชนิด. ถ้าในระยะที่มส follow up ขณะลดยาลงและมี seizure attack ที่ไม่ใช่ reactive episode ก็ให้กลับไปรับยาที่ dose เดิมก่อนหน้า และผู้ป่วยอาจจำเป็นต้องได้รับ life-long AED.

เอกสารอ้างอิง

1. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of Neurology. 6th Edition. New York: McGraw-Hill, 1996.
2. Ashbury AK, McKhann GM, McDonald WI, eds. Diseases of the Nervous System: Clinical Neurobiology. Philadelphia: WB Saunders, 1992.
3. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, eds. Neurology in Clinical Practice. Boston: Butterworth-Heinemann, 1991.
4. Delgado-Escueta AV, Janz D. Consensus guidelines: Preconception counselling, management, and care of the pregnant women with epilepsy. Neurology 1992;42(suppl 5):149-160.
5. Engel JE. Seizures and Epilepsy. Philadelphia: FA Davis, 1989.
6. Johnson RT, ed. Current Therapy in Neurologic Disease. Philadelphia: BC Decker, 1990.
7. Rowland LP, ed. Merritt's Textbook of Neurology. 9th Edition. Philadelphia: Lea & Febiger, 1995.
8. Sperling MR. Status Epilepticus. Epilepsia 1993;34(suppl. 1):S1-S81.
9. Trieman DM. Current treatment strategies in selected situations in epilepsy. Epilepsia 1993;34(suppl. 5):S17-S23.
10. Wyllie E, ed. The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993.