Rev. Chil. Pediatr. 58(1): 33-38, 1987

Coma barbitúrico terapéutico en el niño

Dr. León Adlerstein S.¹; Dr. Walter Kaufmann R.¹; Dr. Juan C. Faúndez L.²

Therapeutic barbiturate coma in children

High dose barbiturate therapy has been used, with good results, in the treatment of intracranial hypertension, anoxic ischemic encephalopathy and status epilepticus. Two groups of patients treated with thiopental were analyzed. The first group comprised 10 patients with status epilepticus, refractory to other therapy: all of them had a fast, safe and successful response. The second group included 9 patients, with either intracranial hypertension or hypoxic-ischemic encephalopathy of various etiologies or both. The best results were obtained in near drowning cerebral anoxia, and cardiorespiratory arrest. Treatment protocols, collateral effects, mortality and neurologic sequelae are discussed. Therapeutic barbiturate coma in children, must be applied in intensive care units, because mechanic ventilation, continuous monitoring of intracranial pressure (in patients with intracranial hypertension), electroencephalography and evoked potentials, are necessary for adequate evaluation and control of the patients. (Key words: Barbiturate coma, hypoxic-ischemic encephalopathy, status epilepticus, intracranial hypertension, refractory, seizures, thiopental, treatment).

Desde hace algunos años, ha surgido un interés creciente en el uso de barbitúricos en altas dosis, en afecciones del sistema nervioso central, asociadas a encefalopatía hipóxico-isquémica, hipertensión endocraneana y estado epiléptico.

Las encefalopatías hipóxico-isquémicas incluyen paro cardiorespiratorio (accidentes anestésicos y secundarios a "shock" de diferentes etiologías), accidentes vasculares encefálicos y asfixia por inmersión. En las condiciones clínicas en que isquemia y anoxia son los trastornos principales, la protección barbitúrica del cerebro humano no ha sido comprobada, sin embargo, las experiencias en animales¹⁻⁴ han demostrado su beneficio, especialmente si se cumplen en forma preventiva lo que ha impulsado al uso clínico del coma barbitúrico.

Experiencias clínicas en casos de hipertensión endocraneana han demostrado, mediante observación continua de la presión intracraneana, que los barbitúricos son capaces de reducirla, espe-

cialmente, en síndrome de Reye y en los traumatismos encefalocraneales severos⁶⁻¹², probablemente porque reducen el flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo basal del sistema nervioso central.

Estudios nacionales y extranjeros¹³⁻¹⁷, han demostrado la utilidad clínica de los barbitúricos en alta dosis, en el manejo del estado epiléptico.

No es infrecuente que los problemas recién mencionados se combinen, llevando al paciente a situaciones de tal gravedad que hacen plantear al coma barbitúrico como única alternativa terapéutica. Sin embargo, su uso no debe ser indiscriminado y requiere un manejo muy complejo del paciente, en unidades que cuentan con infraestructura adecuada.

En este trabajo se describe la experiencia acumulada en el uso de barbitúricos, en altas dosis (thiopental), en el hospital Roberto del Río, con el propósito de aclarar algunas dudas que, con su empleo cada vez más frecuente, han aparecido sobre su aplicación y efectividad.

MATERIAL Y METODO

1. Departamento de Neurología infantil, Hospital Roberto del Río.
2. Servicio de Pediatría, Hospital Roberto del Río.

Se analizaron 19 pacientes que ingresaron a la unidad

de cuidados especiales, del servicio de pediatría, del hospital Roberto del Río, en el período comprendido entre enero de 1983 y junio de 1984 en quienes se indicó coma barbitúrico terapéutico. Diez pacientes (Grupo I, Tabla I) sufrían estados convulsivos de diversas etiologías (infecciones meningoencefálicas, traumatismos encefalocraneales, epilepsia y trastornos metabólicos) y nueve (Grupo II, Tabla 2) eran pacientes con síndrome de hipertensión endocraneana, encefalopatía hipóxico-isquémica (asfixia por inmersión, paro cardio-respiratorio, síndrome de Reye y encefalitis) o ambas.

En el Grupo I se usó thiopental sódico 2 ó 4% en solución de glucosa al 5% comenzando con bolos de 1 a 17 mg x kg para suprimir la crisis convulsiva, continuando con dosis de mantención de 1 a 6 mg x kg "xh", en microgoteo. La duración del tratamiento varió entre 2,5 y 128 horas, dependiendo de la respuesta al medicamento.

En el Grupo II la dosis inicial varió entre 2,5 y 9 mg x kg, buscando obtener coma profundo, sin alterar parámetros vitales. La dosis de mantención fue de 1 a 12 mg x kg x hora, durante el tratamiento entre 40 min (por muerte del paciente) y 131 horas.

Los parámetros usados para regular la dosis del coma barbitúrico fueron: presión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura, convulsiones, posturas anormales (sinecias extensoras y flexoras), reflejos integrados en el tronco cerebral (respuesta fotomotora, respuesta óculo-cefálica, respuesta óculo-vestibular, reflejo corneal), reflejos osteotendinosos y tono muscular. En ningún paciente fue posible vigilar la presión intracraneana. En todos los pacientes se empleó ventilación mecánica mientras duró el coma barbitúrico. La suspensión del tratamiento en el Grupo I se realizó después de transcurrir 24 horas sin que ocurrieran convulsiones, procediendo a retirar progresivamente el thiopental. En el Grupo II, se usó el tratamiento por un período mínimo de 48 hrs. y luego se retiró en forma progresiva, reinstalándolo si reaparecían signos indirectos de hipertensión endocraneana.

En las Tablas 1 y 2 se especifica el rango de edades de los pacientes y el tratamiento previo al coma barbitúrico.

RESULTADOS

El Grupo I, con estado convulsivo (Tabla 1) incluye 10 pacientes, 7 eran varones, sus edades variaron entre 3 meses a 10 años. Las enfermedades de base fueron: 2 meningitis bacterianas agudas; 1 meningoencefalitis; 1 shock séptico, cuya etiología no fue precisada; 2 epilepsias generalizadas; 1 intoxicación salicilica; 1 traumatismo encefalocraneano agudo cerrado; 1 síndrome hemolítico urémico y 1 insuficiencia renal.

La duración de las convulsiones, antes de la administración de thiopental, varió entre 20 min y 5 horas. La desaparición de las crisis se obtuvo en forma casi inmediata en todos nuestros pacientes. Luego, se prolongó el uso de thiopental en dosis mínimas, sin convulsiones, por 24 hrs., antes de retirar el medicamento progresivamente. En dos pacientes reaparecieron crisis convulsivas dentro de las primeras 24 hrs. después de la suspensión del tratamiento.

La letalidad fue de 4 pacientes y las secuelas neurológicas ocurrieron en un número similar, lo cual puede atribuirse a su enfermedad de base. Al egreso, de 4 niños con daño neurológico, uno tenía daño previo, el que persistió con iguales características a su alta y los otros 3 presentaban un síndrome piramidal crónico bilateral de diferente magnitud, con retardo del desarrollo psicomotor en todos, asociándose en uno de ellos síndrome de West y en otro hidrocefalia secundaria a meningitis.

De dos pacientes que presentaron estado convulsivo asociado a epilepsia, en uno este fue la primera evidencia de la enfermedad. En el segun-

Tabla I.
Coma barbitúrico terapéutico (thiopental) en estado convulsivo

1. Sexo	M	M	M	F	M	M	F	M	M	F
2. Edad	7m	3m	1a6m	1a9m	4a2m	2a5m	2a9m	10a	2a1a	1a7m
3. Diagnóstico	MBA	MBA	M.F	ScS	EPI	EPI	Int. Sal	Tec. Carr	SHU	IR
4. Tipo convulsión	HG 1da	HG 1da	G	G	G	G	G	G	G	G
5. Duración de conv. previa CRT (horas)	1	2	4	0,5	0,3	0,8	0,5	6	0,8	5
6. Terapia previa CRT fenobarbital fenitoína diazepam	- + + +	+ + +	+ + +	+ + +	- + -	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
7. Dosis mantención promedio (mg x kg x hora)	2	17	3,6	3,5	5	5	3	1	5	5
8. Dosis mantención promedio (mg x kg x hora)	2,9	6,2	3,7	1,5	1	5,7	1,5	1,2	3	3,4
9. Duración CRT (horas)	66,5	96	89	128	24	43,5	24	47	2,5	78
10. Condición al egreso	D	D	D	F	N	D (previo)	T	N	F	F

CRT = coma barbitúrico terapéutico
D = daño neurológico
EPI = epilepsia
F = fallecido
G = generalizada

HG = hemigeneralizada
MBA = meningitis bacteriana aguda
N = normal
MI = meningoencefalitis
ScS = shock séptico

Int. Sal = intoxicación salicilica
SHU = síndrome hemolítico urémico
IR = insuficiencia renal

do caso el paciente tenía una parálisis cerebral espástica y epilepsia secundaria a una encefalitis que sufrió a los 2 meses de edad.

En cuanto a las características de la crisis convulsiva en nuestros 10 pacientes, 8 presentaron crisis generalizadas, que a veces lateralizaban y en dos fueron crisis hemigeneralizadas izquierdas.

En el Grupo II (Tabla 2) se incluyeron 9 pacientes, 5 eran mujeres. Las edades variaron entre 2 meses y 13 años. Los diagnósticos de base fueron: 3 asfixias por inmersión, 3 paros cardiorespiratorios (1 por accidente anestésico, 1 secundario a shock hipovolémico en cetoacidosis diabética y 1 secundario a neumopatía aspirativa), 2 síndromes de Reye y 1 encefalitis posiblemente herpética (no confirmada).

En los 3 pacientes con asfixia por inmersión, el tratamiento con thiopental se inició al ingreso al hospital (entre 0,5 y 2 horas después del accidente). En los casos de paro cardiorespiratorio, el tratamiento se inició antes de 45 minutos de ocurrido el accidente en 2 y, en un tercer caso, 38 horas más tarde, por agravamiento del cuadro neurológico, con sospecha de hipertensión endocraneana. En los casos de síndrome de Reye y encefalitis se indicó el coma barbitúrico terapéutico por hipertensión endocraneana no manejable por medidas habituales. El diagnóstico de hipertensión endocraneana fue clínico, sin medición instrumental.

La letalidad de este grupo fue de cuatro

pacientes, y de los que sobreviven 3 quedaron en estado vegetativo. Sólo 2 fueron dados de alta en condiciones normales, sin secuelas neurológicas apreciables en el momento del alta.

Todos los pacientes, al iniciar el tratamiento de coma barbitúrico terapéutico, presentaron compromiso de conciencia importante: este fue definido como coma superficial cuando existía respuesta no atingente a estímulos dolorosos y coma profundo si no había respuesta a dichos estímulos. Los pacientes que sobrevivieron, tuvieron un tratamiento mínimo de 55 horas y se usaron dosis de thiopental que profundizaban el coma superficial o hacían desaparecer la respiración espontánea y las sincinecias, en caso de coma profundo. En general las dosis fueron moderadas, no superando 6 mg x kg x hora. Al suspender el tratamiento en los pacientes que sobrevivieron sin secuelas, éstos demoraron 80 horas, en el caso de síndrome de Reye, y 63 horas, en la asfixia por inmersión, en recuperar completamente la conciencia.

DISCUSION

En todos nuestros pacientes se usó thiopental sódico para producir coma barbitúrico terapéutico. Esta droga pertenece al grupo de tiobarbitúricos, en los cuales el oxígeno del carbono 2 de ácido barbitúrico ha sido reemplazado por un sulfuro, dándole características de gran liposolu-

Tabla 2.
Coma barbitúrico terapéutico (thiopental) en síndrome de hipertensión endocraneana o síndrome anóxico isquémico

1. Sexo	F	M	M	M	F	F	F	F	M
2. Edad	2a10m	1a8m	1a7m	5a10m	7a7m	2m	7a8m	1a	13a9m
3. Diagnóstico									
4. Tiempo evolución cuadro base previo a trat. (horas)	2	5	0,5	0,5	0,7	38	72	120	168
5. Condición inicio trat.	CP	CP	CS	CS	CP	CP	CS	CS	CP
6. Duración terapia previa (horas), manitol, esteroides, hipervent.	0,5	—	—	3	1,7	36	8	72	60
7. Dosis inicial (mg x kg x h)	9	2,8	3	9	2,5	3	3	3	3
8. Duración coma barbit. terapeut. (horas)	75	60,5	87	131	0,6	80	55	59	7
9. Condición al egreso	F	EV	N	EV	F	EV	N	F	F

ASF = asfixia por inmersión
CP = coma profundo
CS = coma superficial
EV = estado vegetativo

F = fallecido
N = normal
Paro CR = paro cardiorespiratorio

bilidad, corta acción y breve latencia para empezar a actuar¹⁸.

La acción anticonvulsiva del thiopental sódico ya fue analizada en un trabajo anterior¹³, sin embargo debe recordarse sus posibles efectos colaterales por vía endovenosa y en altas dosis: bruscas bajas de presión arterial a veces severas, apnea y laringoespasma, que hacen aconsejable su uso por expertos (en lo posible médico anestesista u otro médico habituado a manejar situaciones mencionadas), en unidades de tratamiento intensivo y con ventilación mecánica.

Se define el estado convulsivo como una convulsión generalizada o hemigeneralizada de duración mayor a 30 minutos, o varias crisis recurrentes, sin períodos intermedios de recuperación de la conciencia, cuya duración exceda 30 minutos. Tanto estudios clínicos como experimentales, han demostrado que este tipo de estado epiléptico debe ser controlado lo más pronto posible: si se permite que se extienda más de 60 min, existe alto riesgo de daño neurológico permanente o muerte, de ahí que sea considerado como una emergencia médica. Existen otras formas de estado epiléptico: al estado epiléptico no convulsivo (como sucede en el estado de "pequeño mal" o ausencia y en el estado de epilepsia parcial compleja) y la epilepsia parcial continua, con preservación de la conciencia. En estas situaciones el pronóstico, en cuanto a las secuelas neurológicas y muerte, es mucho mejor y por lo tanto las medidas terapéuticas pueden ser menos agresivas y permiten mayor espera. Estudios experimentales han demostrado que se produce daño celular permanente en el hipocampo, amígdalas, cerebelo, tálamo y capas corticales medias, después de 60 min de estado convulsivo¹⁹⁻²². Este daño persiste aún si los animales de experimentación son ventilados artificialmente y los efectos metabólicos colaterales son corregidos. Por esto se sospecha que la muerte celular, en esta situación, es secundaria a mayor demanda metabólica, debido a actividad neuronal anormal y acumulación de algunas sustancias como ácido araquidónico, prostaglandinas, calcio, leucotrienos, entre otras. Por otro lado la duración de un estado convulsivo más allá de 60 min también conduce a complicaciones metabólicas generalizadas como: acidosis láctica, aumento de presión intracraneana, hipoglicemia, hipertermia, sudoración excesiva, hipertensión arterial seguida luego de hipotensión y eventual shock. La excesiva actividad muscular puede producir también miolisis, mioglobulinuria y trastornos renales secundarios.

Los hechos ya expuestos, hacen necesario, cuando las medidas habituales del tratamiento del estado convulsivo no logran controlar la

condición en 60 min o menos, aconsejar el coma barbitúrico terapéutico, con thiopental sódico (en la forma indicada en la sección material y métodos) para controlar la crisis convulsiva rápidamente, para luego continuar con el microgoteo de mantención hasta completar 24 horas sin convulsiones. Junto con el coma barbitúrico deberán mantenerse las restantes medidas adecuadas, que incluyen los anticonvulsivantes habituales (fenitoína u otros), además del tratamiento para edema cerebral, vigilancia de presión arterial, pulso, respiración mecánica y en lo posible electroencefalograma continuo. Todas estas medidas permitirán controlar efectos colaterales negativos del uso de barbitúricos en altas dosis y acortar el tiempo del coma, evitando recurrencias de las crisis.

Nuestra experiencia mostró que el control del estado epiléptico a través de anestesia barbitúrica es efectivo, rápido y seguro. La letalidad de nuestra serie clínica (40%) es mayor que la publicada recientemente, con porcentajes entre 6,6 y 25%^{23,24}, esto puede ser atribuido a que nuestros pacientes constituyeron un grupo seleccionado refractario a terapias habituales y con severas enfermedades de base que agravaron el pronóstico. También nuestra serie clínica mostró alta morbilidad (secuelas neurológicas), especialmente en pacientes con infecciones graves del sistema nervioso central, que probablemente provocaron daños independientes del estado epiléptico.

El grupo de pacientes con hipertensión endocraneana o síndrome anóxico isquémico o ambos, comprende condiciones clínicas diversas y de diferentes causas. También se agregan en la literatura casos de traumatismo encefalocraneano severos, con presión intracraneana elevada^{1,25}.

Los barbitúricos pueden reducir el impacto de un episodio isquémico anóxico a través de varios mecanismos: el metabolismo cerebral se reduce aproximadamente en 50% con grandes dosis de barbitúricos²⁶. Además aumenta la resistencia cerebro vascular, reduciendo el volumen sanguíneo intracraneal y la presión intracraneana²⁷; por otro lado desvían el flujo sanguíneo, de áreas que presentan buena respuesta vascular a otras áreas afectadas con relativa isquemia. También estas drogas son efectivos anticonvulsivantes, e inmovilizan al paciente, ayudando en la respiración mecánica y cuidados de enfermería. Por otro lado se ha postulado la capacidad de estos fármacos de captar radicales libres y así prevenir la destrucción celular²⁸.

La medición continua de presión intracraneana fue introducida hace más de 25 años en Francia y Suecia²⁹ y luego adoptada en el resto del mundo. Esto llevó al reconocimiento de que

la hipertensión endocraneana severa es común en traumatismos de cráneo, síndrome de Reye, encefalopatías post-anóxicas y metabólicas, encefalitis virales y hemorragias intracraneanas. A medida que la vigilancia de la presión intracraneana se hizo más frecuente, los clínicos encontraron gran número de pacientes en que las medidas habituales (hiperventilación, infusión endovenosa de agentes osmóticamente activos, glucocorticoides y drenaje de líquido cefalorraquídeo a través de un catéter intraventricular) eran inefectivas. La presión intracraneana elevada produce daño cerebral directamente a través de isquemia cerebral y por deformaciones de estructuras cerebrales. El coma barbitúrico al reducir el metabolismo cerebral y el flujo sanguíneo cerebral, también reduce la presión intracraneana, lo que es más evidente cuando la presión intracraneana está elevada o es inestable, como consecuencia de aumento del flujo sanguíneo cerebral. Diversos trabajos en casos de traumatismos encefalocraneanos^{8,11} y síndrome de Reye^{10,12} mostraron buenos resultados del coma barbitúrico en pacientes en quienes no disminuía la presión intracraneana con las medidas clásicas. En nuestros pacientes el manejo se hizo sin mediciones de presión intracraneana, usándose sólo parámetros clínicos. El escaso número de pacientes y la variedad de etiologías hace difícil sacar conclusiones válidas, pero se observó mejor sobrevida en los pacientes con asfixia por inmersión y paro cardiorespiratorio. Sin embargo todos los pacientes de este último grupo presentaron secuelas neurológicas moderadas o graves. Es nuestra impresión que el inducir coma barbitúrico, significa perder la totalidad de parámetros clínicos, que se requieren para evaluar la condición neurológica de nuestros pacientes y su evolución en cuanto a hipertensión endocraneana. Por esto es imprescindible la vigilancia continua de la presión intracraneana, que permitiría tomar decisiones en puntos tan importantes como: la dosis de barbitúricos necesaria para mantenerla bajo 15 mm Hg con una presión arterial media, entre 60 y 90 mm Hg; el momento de interrupción de la terapia, en otras palabras, cuando la presión intracraneana menor de 15 mm de Hg ha sido mantenida por lo menos 48 horas, o el aumento de la presión intracraneana es menor de 3 milímetros de mercurio, después de inyectar 1 ml de solución salina intraventricular, ó 0,1 de la misma en el espacio subaracnoideo y, finalmente para detectar elevaciones de presión intracraneana al retirar los barbitúricos. Las únicas indicaciones para iniciar tratamiento inmediato con esta terapia, sin vigilancia de la presión intracraneana, serían la asfixia por inmersión y el paro cardiorespiratorio.

Estas consideraciones nos llevan a recomendar que esta forma de tratamiento se realice en lugares que cuenten con ventilación mecánica, vigilancia de presión intracraneana, médicos familiarizados en el manejo de este tipo de pacientes (unidades de tratamiento intensivo) y, en lo posible, elementos de apoyo como tomografía axial computada y registro de potenciales evocados³⁰, que reemplacen los parámetros clínicos y electroencefalográficos, que se pierden con altas dosis de barbitúricos. Sólo en estas condiciones debería plantearse el uso de esta terapia.

RESUMEN

El uso de barbitúricos en altas dosis se ha empleado con aparente buen éxito en el manejo de hipertensión endocraneana, encefalopatía enóxica-isquémica y estado convulsivo. Se estudiaron los resultados de esta terapia, con thiopental, en 2 grupos de pacientes hospitalizados en el hospital Roberto del Río. El primer lugar corresponde a 10 pacientes en estado convulsivo resistente a medidas terapéuticas habituales, los que respondieron en forma efectiva, rápida y segura. El otro grupo de 9 pacientes presentaron hipertensión endocraneana o encefalopatía hipóxica-isquémica o ambas, de diferentes etiologías, obteniéndose los mejores resultados en casos con asfixia por inmersión y paros cardiorespiratorios. Se analizan los esquemas de tratamiento, los efectos colaterales, letalidad y las secuelas neurológicas. El manejo de pacientes en coma barbitúrico terapéutico debe hacerse en unidades de tratamiento intensivo, con ventilación mecánica, medición continua de presión intracraneana (en pacientes con hipertensión endocraneana) y en lo posible con electroencefalograma y potenciales evocados.

REFERENCIAS

1. Goldstein, A., Wells, B.A., Keats, A.S.: Increased tolerance to cerebral anoxia by Pentobarbital. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 161: 138, 1966.
2. Hoff, J.T., Smith, A.L., Hankinson, H.L. et al.: Barbiturate protection from cerebral infarction in primates. Stroke 6: 28, 1975.
3. Moseley, J.J., Laurent, J.P., Molinari, G.F.: Barbiturate attenuation of the clinical course and pathologic lesions in a primate stroke model. Neurology (Minneapolis) 25: 870, 1975.
4. Brann, A.S., Montalvo, J.M.: Barbiturates and asphyxia. Pediatr. Clin. North. Am. 17: 851, 1970.
5. Shapiro, H.M., Wyte, S.R., Loeser, J.: Barbiturate-augmented hypothermia for reduction of persistent intracranial hypertension. J. Neurosurg. 40: 90, 1974.
6. Marshall, L.F., Smith, R.W., Shapiro, H.M.: The influence of diurnal rhythms in patients with intracranial hypertension: Implications of management. Neurosurgery 2: 100, 1978.

7. *Shapiro, H.M., Galindo, A., Wyte, S.R. et al*: Rapid intraoperative reduction of intracranial pressure with thiopentone. *Br. J. Anaesth.* 45: 1057, 1973.
8. *Rockoff, M.A., Marshall, L.F., Shapiro, H.M.*: High-dose barbiturate therapy in humans: a clinical review of 60 patients. *Ann. Neurol.* 6: 194, 1979.
9. *Miller, D.J.*: Barbiturates and raised intracranial pressure (editorial). *Ann. Neurol.* 6: 193, 1979.
10. *Marshall, L.F., Shapiro, H.M., Rausher, A. et al*: Pentobarbital therapy for intracranial hypertension in metabolic coma: Reye's Syndrome. *Crit. Care Med.* 6: 1, 1978.
11. *Marshall, L.F., Smith, R.W., Shapiro, H.M.*: The outcome with aggressive treatment in severe head injuries: acute and chronic barbiturate administration in the management of head injury. *Neurosurg.* 50: 26, 1979.
12. *Venes, J.L., Shaywitz, B.A., Spencer D.D.*: Management of severe cerebral edem in the metabolic encephalopathy of Reye Johnson Syndrome. *J. Neurosurg.* 40: 903, 1978.
13. *Cerda, M. y col.*: Tratamiento con Thiopental del Estado Epiléptico en Niños. *Rev. Chil. Pediatr.* 54: 249, 1983.
14. *Brown, A.S., Horton, J.M.*: Status Epilepticus treated by intravenous infusion of Thiopentone Sodium. *Br. Med. J.* 1: 27, 1967.
15. *Feneck, R.O.*: A case of status epilepticus. *Anaesthesia* 36: 691, 1981.
16. *Dundee, J.W., Gray R.C.*: Thiopentone in Status epilepticus (letter). *Br. Med. J.* 1: 362, 1967.
17. *Partinen, M., Kovanen, J., Nilsson, E.*: Status epilepticus treated by barbiturate anaesthesia with continuous monitoring of cerebral function. *Br. Med. J.* 282: 520, 1981.
18. *Goodman, L.S., Gilman, A.*: The pharmacological basis of Therapeutics, Chapter 9, p. 98. Fourth Edition, 1970. The Macmillan Company.
19. *Kreisman, N.R., Rosenthal, M., La Manna, J.C., Sick, T.J.*: Cerebral oxygenation during recurrent seizure. In Delgado Escueta A.V., Wasterlain, C., Treiman, D.M., Porter, R.J.: Eds. Status epilepticus: basic mechanisms of brain damage and treatment. *Advances in Neurology*, New York: Raven Press, 1982, Vol. 34.
20. *Meldrum, B.S., Vigoroux, R.A., Brierly, J.B.*: Systemic factors and epileptic brain damage: prolonged seizures in paralyzed artificially ventilated baboons. *Arch. Neurol.* 29: 82, 1973.
21. *Chapman, H., Meldrum, B.S., Siesjo, B.K.*: Cerebral metabolic changes during prolonged epileptic seizures in rats. *J. Neurochem.* 28: 1025, 1977.
22. *Chapman, A., Ingvar, M., Siesjo, B.K.*: Free fatty acids in the brain in bicuculline-induced status epilepticus. *Acta Physiol. Scand.* 110: 335, 1980.
23. *Celesia, G.*: Prognosis in Convulsive Status Epilepticus. *Adv. Neurology* 34: 55, 1983.
24. *Aicardi, J., Chevrie, J.J.*: Consequences of Status Epilepticus in Infants and Children. *Adv. Neurology* 34: 115, 1983.
25. *Miller, J.D., Becker, D.P., Ward, J.D., et al*: Significance of intracranial hypertension in severe head injury. *J. Neurosurg.* 47: 503, 1977.
26. *Michenfelder, J.D.*: The interdependency of cerebral functional and metabolic effects following massive doses of Thiopental in the dog. *Anesthesiology* 41: 231, 1974.
27. *Pierce, E.C., Lambertsen, C.J., Deutsch, S. et al*: Cerebral circulation and metabolism during thiopental anesthesia and hyperventilation in man. *J. Clin. Invest.* 41: 1664, 1962.
28. *Siesjo, B.K., Carlson, C., Hagerdal, M. et al*: Brain metabolism in the critically ill. *Crit. Care Med.* 4: 283, 1976.
29. *Lundberg, N.*: Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatr. Neurol. Scand.* 36: suppl. 149: 1-193, 1960.
30. *Lundar, T., Ganes, T., Lindegaard, K.F.*: Induced barbiturate coma: Methods for evaluation of patients. *Crit. Care Med.* 11: 559, 1983.