

Revisión

Liane Aguilar-Fabré,¹ René
Francisco Rodríguez-Valdés.¹

¹*Clínica del Sistema Nervioso.
Departamento de Investigación
Biomédica. Facultad de Medicina.
Universidad Autónoma de Querétaro.
México.*

Patrones electroencefalográficos periódicos: un hallazgo controversial e infrecuente

Periodic electroencephalographic (EEG) patterns: a controversial and infrequent finding

Resumen

Los Patrones Electroencefalográficos Periódicos (PEP) son descargas con apariencia epileptiforme que aparecen a intervalos regulares asociadas a una lesión cerebral aguda como la enfermedad cerebro vascular y las encefalitis. Estas descargas se producen a intervalos regulares y se clasifican comúnmente como: descargas epileptiformes lateralizadas periódicas, descargas epileptiformes lateralizadas periódicas independientes bilaterales, descargas epileptiformes generalizadas, las ondas trifásicas y las descargas ictales o periódicas rítmicas inducidas por estímulos. El objetivo de este trabajo es hacer una revisión de los patrones electroencefalográficos periódicos, haciendo énfasis en la importancia de su reconocimiento y su relevancia clínica. La importancia clínica de los patrones periódicos en el electroencefalograma es incierta y está relacionada con diversas etiologías. Algunos autores sugieren que estos patrones son inequívocamente epileptogénicos y se asocian con pronósticos desfavorables. Su reconocimiento y clasificación es importante para establecer una correlación exacta entre los datos clínicos, neurológicos, de laboratorio y de neuroimagen con los resultados del electroencefalograma, lo cual permitiría establecer conductas terapéuticas adecuadas en beneficio del paciente crítico.

Palabras clave

*Patrones electroencefalográficos
periódicos, descargas
epileptiformes periódicas,
descargas epileptiformes
generalizadas, ondas trifásicas.*

Abstract

Periodic electroencephalographic patterns are discharges usually epileptiform in appearance, which occur at regular intervals associated with acute brain injury such as cerebral vascular disease and encephalitis. They are commonly classified as periodic lateralized epileptiform discharges, periodic lateralized epileptiform discharges bilateral independent, generalized epileptiform discharges, triphasic waves and stimulus-induced rhythmic, periodic or ictal discharges. The aim of this study is to make a review of the periodic EEG patterns, emphasizing the importance of their recognition and clinical significance. The clinical significance of the periodic EEG patterns is uncertain, it is related to a variety of etiologies and suggest that these patterns are unequivocally epileptogenic in some cases and these patterns associated with poor prognosis. Their recognition and classification are important to establish an accurate correlation between clinical, neurological, laboratorial and neuroimaging data with the EEG results, which allow making adequate therapeutic benefit of critical patient behavior.

Keywords

Periodic electroencephalographic patterns, periodic epileptiform discharges, generalized epileptiform discharges, triphasic wave.

Correspondencia:

Liane Aguilar Fabr .

Clínica del Sistema Nervioso. Departamento de Investigación Biomédica. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Querétaro.

Calle Clavel No. 200. Col Prados de la Capilla. Querétaro. Qro. México. Código Postal 76170.

Teléfonos: (442) 1921200 extensión: 6252.

E-mail: aguilarfabre@yahoo.com

Introducción

Los Patrones Electroencefalográficos Periódicos (PEP) constituyen siempre un hallazgo anormal en el electroencefalograma (EEG), son descargas con formas diversas que tienen una apariencia usualmente epileptiforme y ocurren con una frecuencia regular.¹

Estos patrones habitualmente se clasifican como descargas epileptiformes lateralizadas periódicas (periodic lateralized epileptiform discharges, PLEDs), PLEDs bilaterales independientes (bilateral independent PLEDs, BIPLEDs), descargas epileptiformes generalizadas (generalized epileptiform discharges (GPEDs), ondas trifásicas y descargas ictales o periódicas rítmicas inducidas por estímulos (stimulus-induced rhythmic, periodic or ictal discharges, SIRPIDs).

El término de PLEDs fue introducido en 1964 por Chatrian *et al.*² aunque el fenómeno fue descrito por primera vez en 1952 por Echlin *et al.*³ Las PLEDs constituyen un patrón electroencefalográfico relativamente infrecuente caracterizado por la presencia de complejos de punta-onda, ondas agudas (lateralizadas, focales periódicas o cuasi-periódicas) presentes en la mayor parte o en la totalidad del registro.

El propósito de esta revisión es enfatizar en la importancia y el significado clínico de los patrones electroencefalográficos periódicos considerados controversiales e infrecuentes. Estos patrones pueden estar presentes en pacientes críticos, los cuáles necesitan de intervenciones terapéuticas basadas en decisiones tomadas en ocasiones a partir de la interpretación de los mismos; es por ello consideramos de gran relevancia el abordaje de este tema.

Estrategia de búsqueda y criterio de selección

Se realizó la búsqueda en PubMed/MEDLINE utilizando los siguientes términos y frases

(combinando dos) y se utilizó el operador booleano "AND": "periodic epileptiform discharges, electroencephalography, PLEDs, BIPLEDs, GPEDs, triphasic wave, clinical significance, etiologies". Se establecieron los siguientes límites: "only items with links to free full text, Humans, Meta-Analysis, Practice Guideline, Review, English, Spanish, published in the last 10 years". En algunas oportunidades se incluyeron publicaciones citadas en los artículos seleccionados inicialmente, independientemente del año de publicación, siempre que presentaran información vigente y de importancia para el desarrollo de la revisión. Se utilizaron como referencias solamente aquellos artículos en que se pudo revisar el texto completo y se descartaron los que se consideraron con deficiencias metodológicas importantes, los que no fueron adecuados al tema específico o presentaran información ofrecida de manera suficiente en otros artículos considerados de mayor calidad o actualización.

Descargas Epileptiformes Lateralizadas Periódicas (PLEDs)

Las PLEDs son el patrón periódico electroencefalográfico más común. Se trata de complejos de puntas u ondas agudas seguidos de ondas lentas que se repiten cada 1-2 segundos. Los complejos periódicos están limitados a un área cerebral focal o a un hemisferio. Presentan una frecuencia de 0.2-0.3 Hz. con morfología bifásica, trifásica o polifásica y se asocian a una atenuación localizada de la actividad de base entre las descargas.^{2,4,5} La periodicidad es lo que caracteriza a este patrón electroencefalográfico generalmente varía menos del 20% en un mismo sujeto pero puede variar significativamente entre un paciente y otro.⁶ Cobb⁷ en 1950, atribuyó la periodicidad de las descargas a una desconexión entre la corteza y estructuras subcorticales, causada por una lesión de sustancia blanca. Por otra parte, Chatrian² a través de estudios experimentales demostró que cualquier lesión podría estar asociada con PLEDs. La prevalencia de los PLEDs en el EEG de rutina varía entre un 0.1%-1% (2,6,8).

Estas descargas se presentan en el contexto de lesiones cerebrales multifocales o difusas tales como la anoxia y predicen un pronóstico poco favorable asociado a una mayor mortalidad. Aproximadamente entre el 80% y 90% de los pacientes con PLEDs experimentan actividad convulsiva clínica principalmente convulsiones motoras focales. En 1991, Reiher *et al.*⁹ describieron las “PLED plus” entidad caracterizada por PLED mezclados con polipuntas de alta frecuencia y bajo voltaje. Estos tienen una correlación más fuerte con la presencia de crisis clínicas y del estado epiléptico. Las PLEDs siguen siendo un tema de debate en curso, en ocasiones se reportan como un patrón ictal.^{10,11}

Descargas Epileptiformes Lateralizadas Periódicas Bilaterales (BIPLEDs)

Las PLEDs bilaterales que ocurren de forma independiente (BIPLEDs) fueron reconocidos por Chatrian en 1964² y caracterizados posteriormente en 1981 por De la Paz y Brenner.¹²

Las BIPLEDs ocurren cuando los PLEDs son vistos en ambos hemisferios de manera independiente y asincrónica. Este patrón es menos común que las PLEDs y está altamente asociado a la ocurrencia de crisis convulsivas en pacientes con enfermedades agudas.¹³ A diferencia de las PLEDs, las BIPLEDs pueden presentarse como complejos asincrónicos que usualmente difieren en morfología, amplitud, frecuencia de repetición y topografía.¹⁴ Algunos estudios reportan una incidencia entre 4-22% en las UCI y una prevalencia de 0.1% en los EEG de rutina.^{2,15,6}

Un estudio realizado por Fitzpatrick⁶ en 21 pacientes con BIPLEDs demostró una mortalidad de un 52%, otro estudio realizado por De la Paz¹² demostró una mortalidad de un 61%.

Las BIPLEDs están típicamente asociados con una lesión estructural aguda con o sin trastornos metabólicos.^{12,13,16} La causa más común de los BIPLEDs es la encefalopatía anóxica y las infecciones del sistema nervioso central, con una alta incidencia del estado de coma.^{12,16}

Descargas Epileptiformes Periódicas Generalizadas (GPEDs)

Las descargas periódicas se definen por la “repetición de una forma de onda con una morfología y duración relativamente uniforme, intervalo inter-descarga cuantificable entre formas de onda consecutivas y recurrencia a intervalos casi regulares”, además, se caracterizan por una duración $\leq 0,5$ sgs. y/o limitadas a tres fases.¹⁷

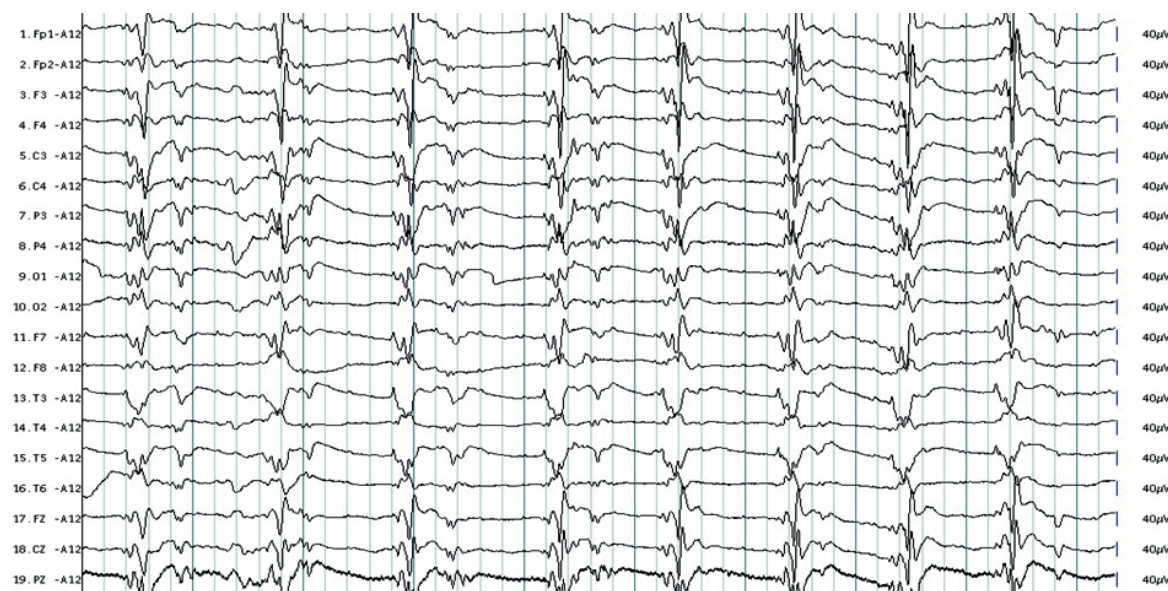
Este patrón ocurre en ambos hemisferios de forma simétrica, difusa y sincrónica,⁴ se clasifican al tener en cuenta el intervalo entre las descargas en cortas y largas. Las descargas periódicas difusas con intervalos cortos (periodic short-interval diffuse discharges, PSIDDs), la duración del intervalo se encuentra entre 0.5-4 sg. Se presentan en las encefalopatías hipóxicas, hepáticas, toxicidad a las drogas y enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Jakob Creutzfeldt.⁴ Las PSIDDs se relacionan con una evolución fatal y secuelas neurológicas severas especialmente aquellos asociados a sacudidas mioclónicas repetitivas. Las descargas periódicas difusas con intervalos largos (periodic long-interval diffuse discharges, PLIDDs) son aquellas cuya duración del intervalo se encuentra entre 4-30 sg.¹⁸

En un registro electroencefalográfico estándar de 20 minutos, la incidencia de GPEDs es alrededor de 1% (19,20) al ocurrir aproximadamente en el 20% de los pacientes en coma debido a una encefalopatía postanóxica severa después de una parada cardíaca.²¹⁻²³ Este patrón se presenta típicamente en las primeras 12-48 horas posteriores a la resucitación.^{24,25} Otras causas son la encefalopatía metabólica difusa,^{16,26} incluyendo encefalopatías asociadas a sepsis,¹⁹ daño cerebral agudo y los accidentes cerebro-vasculares.^{23,27} Un ejemplo de descargas epileptiformes periódicas generalizadas se muestra en la **Figura 1**.

Ondas trifásicas

Las descargas periódicas generalizadas también incluyen las ondas trifásicas, patrón descrito inicialmente en 1950 por Foley.²⁸ Este término

Figura 1. Descargas epileptiformes generalizadas, registro obtenido en un paciente masculino de 8 años con una encefalitis viral herpética.



fue acuñado en 1955 por Bickford (29), son ondas agudas generalizadas periódicas u ondas deltas fuertemente contorneadas con morfología trifásica, típicamente con una polaridad negativa-positiva-negativa, la duración de cada fase es más larga que la anterior y se repiten entre 1.0-3.0 Hz. Las ondas trifásicas son periódicas y generalizadas, por lo general tienen un predominio frontal, pero no siempre poseen una apariencia epileptiforme razón por la que a menudo no se incluyen en la categoría de GPEDs (4, 13). Las primeras descripciones de esta patrón se asociaron a la encefalopatía hepática sin embargo, puede ocurrir en cualquier encefalopatía tóxica, metabólica o estructural (26,30,31). Estudios recientes realizados por Foreman (32) concluyen que la onda trifásica es un descriptor electroencefalográfico clínicamente ambiguo que no es fiable en la predicción de crisis o en la presencia de encefalopatía tóxico-metabólica. Un ejemplo de ondas trifásicas se pueden observar en la **Figura 2**.

Descargas ictales o periódicas rítmicas inducidas por estímulos

Estos patrones de EEG fueron descritos por primera vez en 2004 por Hirsch,³³ al observar que al estimular a los pacientes en estado

de coma o estupor se obtenían patrones electroencefalográficos de apariencia ictal. Estos fueron referidos como descargas ictales o periódicas rítmicas inducidas por estímulos, (Stimulus-induced rhythmic, periodic or ictal discharges, SIRPIDs). Las SIRPIDs se consideran periódicas cuando se trata de descargas epileptiformes recurrentes a intervalos regulares o casi regulares, con un intervalo interdescarga identificable. Algunos pacientes con convulsiones clínicas presentan SIRPIDs especialmente las crisis motoras focales, pero usualmente este patrón es puramente un cambio electroencefalográfico que no se acompaña de manifestaciones clínicas evidentes. La fisiopatología, clínica, terapéutica y el pronóstico de los SIRPIDs no están aún bien definidas.^{13,33,34}

Etiología

Las PLEDs sugieren una disfunción cerebral aguda de etiología diversa o una lesión cerebral unilateral usualmente de naturaleza destructiva. Han sido descritas en pacientes con accidentes vasculares encefálicos, tumores cerebrales de crecimiento rápido como el glioblastoma multiforme, abscesos cerebrales, encefalitis virales, enfermedad de Jakob Creutzfeldt,

Figura 2. Ondas trifásicas, registro obtenido en un paciente masculino de 65 años con una encefalopatía hepática y un trastorno de la conciencia.



hematomas, anoxia, epilepsias primarias, migrañas y con menor frecuencia en pacientes con enfermedades desmielinizantes.^{13,35-39}

En los casos de infarto cerebral las PLEDs se obtienen en el área adyacente al infarto, afectada parcialmente por la enfermedad pero capaz aún de generar actividad eléctrica. Algunos autores enfatizan en la importancia de la presencia de una lesión cerebral estructural vinculada con trastornos metabólicos en la producción de PLEDs.^{13,40,41}

Las BIPLEDs y GPEDs están relacionados al daño cerebral difuso o multifocal tal como ocurre en la anoxia y anuncian un pronóstico desfavorable con una alta mortalidad.^{4,6,12,42}

Un estudio realizado por Orta,¹⁶ reportó que aproximadamente el 45% de los pacientes con descargas epileptiformes periódicas presentaban evidencias de una etiología aguda asociada particularmente con BIPLEDs y GPEDs. Por otra parte, existía una asociación estadística entre la etiología aguda y una mayor probabilidad de muertes sólo en aquellos pacientes que presentaban PLEDs. Sin embargo, los pacientes con BIPLED y

GPED tuvieron una mayor mortalidad (29% -39% vs 24%) que el grupo PLED.

Algunos autores han estudiado la relación de las GPEDs con el daño estructural y cambios estructurales observándose en aproximadamente un 78% de los pacientes con GPEDs.^{19,20} La mayoría ha encontrado un predominio de las lesiones subcorticales típicamente en sustancia gris subcortical de manera aislada^{19,27} o en combinación con lesiones corticales.¹⁹ La ausencia de lesiones estructurales en imágenes de resonancia magnética ha sido reportada entre el 20-25% de los pacientes con GPEDs.^{8,19}

Evolución

Las PLEDs se asocian generalmente con la presentación aguda-subaguda de la enfermedad (40). En los pacientes con enfermedades cerebrales crónicas los PLEDs son usualmente observados durante un proceso agudo. Estas descargas son transientes y resuelven espontáneamente entre las 2 a 3 semanas y tienden a disminuir en amplitud y se distancian hasta desaparecer.^{13,30,43}

Las PLEDs crónicas se reportan en pacientes con epilepsia crónica, durante la retirada del alcohol o

en síndrome tóxico-metabólicos crónicos.^{8,14, 16, 43} Muchos autores consideran a las PLEDs el reflejo de un daño cerebral agudo asociado o no con convulsiones dependiendo de muchos factores, tales como la propensión individual, la existencia de procesos subyacentes y la coexistencia de trastornos metabólicos. La evolución está más relacionada con la edad del paciente y la etiología que al patrón periódico específico.^{8,43,44}

Gurer⁴⁵ reportó que el 7% de los 71 adultos estudiados exhibió PLEDs crónicos y lesiones crónicas se encontraron en el 35% de estos pacientes. Fitzpatrick⁶ mostró una incidencia similar de 10%, atribuible a la presencia de una displasia cortical o de una lesión cerebral severa a distancia, todos presentaron crisis convulsivas parciales. Fushimi⁴⁶ reportó un paciente que presentó PLED bilaterales durante más de 6 meses sin síntomas notables a excepción de un leve deterioro de la memoria. Da Silva y Bartolucci,⁴⁷ reportaron que las PLEDs desaparecieron antes de los 4 días en la mayoría de sus pacientes y que este patrón fue sustituido por la aparición de una actividad de base lenta, ritmos delta, períodos de supresión de voltaje y actividad paroxística focal.

Patrón ictal vs interictal

Garzón⁴³ realizó un estudio prospectivo en 55 pacientes, con un total de 62 estado epiléptico y 254 registros EEG ictal/postictal y analizó la relación entre las PLEDs y el estado epiléptico. Este investigador demostró que aunque las PLEDs no siempre estaban asociados con las convulsiones y el estado epiléptico podía ser inequívocamente un patrón ictal. Un aumento del metabolismo de la glucosa focal ha sido demostrado asociado con las PLEDs reforzando su probable naturaleza epileptógena.⁴⁸

Otros investigadores^{13,30} consideran a las PLEDs un cambio interictal o un continuum inestable ictal-interictal, aunque su fisiopatología es desconocida pudieran indicar un patrón ictal en algunos casos.

Estudios realizados reportan que las PLEDs se asocian generalmente con el estado de obn-

bilación en el 95% de los pacientes, a convulsiones focales y signos neurológicos en el 80% y a una epilepsia parcial continua en el 30% de los pacientes.^{2,39} Un estudio realizado por Snodgrass⁴² reporta convulsiones clínicas o estado epiléptico en el curso de la enfermedad en el 90% de los pacientes: el 50% presentó un estado epiléptico parcial motor, el 22% crisis motoras parciales, el 6% epilepsia parcial continua, 6% crisis generalizadas aisladas y un 8% estado epiléptico generalizado. Las convulsiones que se producen en pacientes con PLEDs pueden ser convulsiones sensoriomotoras parciales, generalizadas, estado epiléptico parcial complejo y epilepsia parcial continua.^{2,49-51}

Las PLEDs y BIPLEDs plus tienen correlaciones más fuertes con las crisis clínicas y el estado epiléptico. (Fitzpatrick 2007, Reiher 1991). Foreman²³ demostró una fuerte asociación entre el estado epiléptico no convulsivo y las GPEDs. Mientras que la presencia de ondas trifásicas tiene una baja asociación con el desarrollo de crisis epilépticas.³²

Baykan⁵² reportó que la extensión de las PLEDs es importante con respecto a la asociación con las convulsiones, sus resultados mostraron que las PLEDs que sobresalían sobre un lado pero con una ligera propagación contralateral tenían una relación más fuerte con el estado epiléptico o con las convulsiones recientes frecuentes que cuando las PLEDs presentaban una localización más focal.

Los procesos fisiopatológicos subyacentes a las PLEDs aún son controversiales. Algunos informes han reportado hipermetabolismo e hiperfusión en los focos PLEDs estudiados a través de PET y SPECT respectivamente.^{48,53} El hipermetabolismo es una condición usualmente asociada con patrones ictales, las PLEDs en este caso representan un estado epiléptico parcial.⁴⁸ Assal⁵⁴ llegó a una conclusión similar, plantea que la hiperperfusión estaba probablemente relacionada al estado epiléptico parcial. Otros autores a través de estudios realizados con SPECT Y IMR concluyeron que este patrón era probablemente ictal.⁵⁵⁻⁵⁷ El incremento en el flujo sanguíneo focal cerebral y en el metabolismo

encontrado durante las PLEDs está en contraste con el hipometabolismo usualmente visto durante las descargas interictales

Finalmente, Singh⁵⁸ concluyó que el patrón era ictal y que debía ser considerado como un estado epiléptico debido a la presencia de un patrón continuo, también sería una epilepsia parcial continua, muchos autores lo consideran un estado epiléptico no convulsivo, un estado sutil o un estado epiléptico parcial.^{58,59}

En relación con el pronóstico Nei⁶⁰ reportó que las PLEDs son la única característica del EEG relacionada con un pronóstico pobre en el estado epiléptico independientemente de la etiología. Snodgrass⁴² encontró que la mayoría de los EEG con PLEDs se obtuvieron dentro de los primeros 4 días con actividad convulsiva o el estado epiléptico y postularon que el fenómeno de las PLEDs en el EEG podría considerarse como la fase final del estado epiléptico.

Las PLEDs pueden ser consideradas como una actividad electroencefalográfica estrechamente asociada a convulsiones recientes, expresión de un incremento en la excitabilidad neuronal causada por etiologías diversas.⁵² Un estudio realizado por Orta,¹⁶ reporta que la ausencia de convulsiones al inicio (etiología aguda) estuvo asociada a la muerte.

Las PLEDs deben verificarse en aquellos pacientes en las unidades de cuidados intensivos que no recuperen su grado de alerta habitual. Si existiese patología cerebral grave en fase terminal entonces la medicación con drogas antiepilépticas no debe ser considerada.

Algunos autores han reportado que la medicación antiepiléptica ha sido efectiva. Terzano⁶¹ reportó que la Carbamazepina (CBZ) fue efectiva concluyendo que las PLEDs agudas pueden representar un estado epiléptico no convulsivo, en este mismo estudio los autores observaron que los pacientes no respondían adecuadamente a test mentales cuando la frecuencia de descarga de los PLEDs era de 2/seg, un 25% respondió correctamente cuando la frecuencia era de 0.5/seg y significativamente

el 80% respondió correctamente cuando no existieron PLEDs. Corda⁶² también utilizó la CBZ para normalizar el “estado electroclínico.” La medicación con barbitúricos y fenitoína no ha sido de gran ayuda, sin embargo, se reportan buenas respuestas al tratamiento con el Valproato de Sodio y el Felbamato resultando en la abolición de las PLEDs.⁶³⁻⁶⁴

En ciertas condiciones médicas, medicamentos específicos no considerados drogas antiepilépticas pueden ser eficaces. Por ejemplo, en un paciente con encefalitis por herpes simple se administró Aciclovir y los PLEDs desaparecieron.⁶⁵ En un caso de meningoencefalitis la terapia corticosteroidea fue dramáticamente eficaz.⁶⁶ En el caso de las PLEDs asociadas con la esclerosis múltiple, se necesitan esteroides intravenosos para la recuperación completa, aunque las drogas antiepilépticas estándar son parcialmente efectivas.⁶⁷

Conclusiones

La importancia clínica de los patrones electroencefalográficos periódicos sigue siendo incierta y controversial. Ellos aparecen en una amplia gama de etiologías y son electrográficamente heterogéneos. Los pacientes deben ser investigados cuidadosamente para enfermedades infecciosas, tóxico-metabólicas y/o lesiones intracraneales y el estado epiléptico no convulsivo debería ser considerado. Su reconocimiento es importante para tratar de establecer una correlación exacta entre los datos clínicos, neurológicos, de laboratorio y de neuroimagen con los resultados del EEG y de esta forma poder guiar las decisiones terapéuticas.

Conflicto de intereses

No existen potenciales conflictos de interés para ninguno de los autores en este informe científico.

Fuentes de financiamiento

No existió una fuente de financiamiento particular para este informe científico.

Referencias

1. Andraus MEC, Andraus CF, Alves-Leon AV. *Periodic EEG patterns: importance of their recognition and clinical significance.* Arq Neuropsiquiatr. 2012;70:145-151.
2. Chatrian GE, Shaw GM, Leffman H. *The significance of periodic lateralized epileptiform discharges: an electrographic clinical and pathological study.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1964; 17: 177-193.
3. Echlin FA, Arnett V, Zoll J. *Paroxysmal high voltage discharges from isolated and partially isolated human and animal cerebral cortex.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1952;4:147-164.
4. Brenner RP, Schaul N. *Periodic EEG patterns: classification, clinical correlation, and pathophysiology.* J Clin Neurophysiol. 1990;7(2):249-267.
5. Téllez-Zenteno JF, Pillai SN, Hill MD, Pillay N. *Chronic PLEDs with transitional rhythmic discharges (PLEDs-plus) in remote stroke.* Epileptic Disord. 2007; 9(2):164-169.
6. Fitzpatrick W, Lowry N. *PLEDs: clinical correlates.* Can J Neurol Sci. 2007;34(4): 443-450.
7. Cobb W, Hill D. *Electroencephalogram in subacute progressive encephalitis.* Brain. 1950;73:392-404.
8. García-Morales I, Gracia MT, Galán-Dávila L, et al. *Periodic lateralized epileptiform discharges: etiology, clinical aspects, seizures, and evolution in 130 patients.* J Clin Neurophysiol. 2002;19:172-7.
9. Reiher J, Rivest J, Grand'Mason F. *Periodic lateralized epileptiform discharges with transitional rhythmic discharges.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1991;78:12-17.
10. Pohlmann-Eden B, Hoch DB, Cochius JL, et al. *Periodic lateralized epileptiform discharges: a critical review.* J Clin Neurophysiol, 1996; 13: 519-530.
11. Pohlmann-Eden B, Hoch OB, Cochius JI, et al. *Stroke and epilepsy: critical review of the literature. Part I: Epidemiology and risk factors.* Cerebrovasc Dis. 1996; 6:332-338.
12. de la Paz D, Brenner RP. *Bilateral independent periodic lateralized epileptiform discharges.* Arch Neurol, 1981; 38: 713-715.
13. Chong DJ, Hirsch LJ. *Which EEG patterns warrant treatment in the critically ill? Reviewing the evidence for treatment of periodic epileptiform discharges and related patterns.* J Clin Neurophysiol. 2005; 22:79-91.
14. Brenner RP. *EEG in convulsive and nonconvulsive status epilepticus.* J Clin Neurophysiol. 2004; 21:319-331.
15. Gross DW, Wiebe S, Blume WT. *The periodicity of lateralized epileptiform discharges.* Clin Neurophysiol. 1999;110: 1516-1520
16. Orta DSJ, Chiappa KH, Quiroz AZ, Costello DJ, Cole AJ. *Prognostic implications of periodic epileptiform discharges.* Arch Neurol. 2009; 66: 985-991.
17. Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, Gerard E, Svoronos A, Herman ST et al. *American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version.* J. Clin Neurophysiol. 2013;30 (1):1-27.
18. Andraus MEC, Andraus CF, Alves-Leon SV. *Periodic EEG patterns: importance of their recognition and clinical significance.* Arq Neuropsiquiatr. 2012;70 (2):145-151.
19. Yemisci M, Gurer G, Saygi S, Ciger A. *Generalized periodic epileptiform discharges: clinical features, neuroradiological evaluation and prognosis in 37 adult patients.* Seizure. 2003;12 (7):465-72.
20. San-Juan OD, Chiappa KH, Costello DJ, Cole AJ. *Periodic epileptiform discharges in hypoxic encephalopathy: BiPLEDs and GPEDs as a poor prognosis for survival.* Seizure. 2009; 18:365-8.
21. Rossetti AO, Logroscino G, Liaudet L, Ruffieux C, Ribordy V, Schaller MD, et al. *Status epilepticus: an independent outcome predictor after cerebral anoxia.* Neurology. 2007;69 (3):255-60.
22. Tjepkema-Cloostermans M, Hofmeijer J, Trof R, Blans M, Beishuizen A, van Putten MJAM. *EEG predicts outcome in patients with postanoxic coma during mild therapeutic hypothermia.* Crit Care Med. 2015;43 (1):159-67.
23. Foreman B, Claassen J, Abou Khaled K, Jirsch J, Alschuler DM, Wittman J, et al. *Generalized periodic discharges in the critically ill: a case-control study of 200 patients.* Neurology. 2012;79 (19):1951-60.
24. Rittenberger JC, Popescu A, Brenner RP, Guyette FX, Callaway CW. *Frequency and timing of nonconvulsive status epilepticus in comatose post-cardiac arrest subjects treated with hypothermia.* Neurocrit Care. 2012; 16: 114-22.
25. Ruijter BJ, Van Putten MJAM, Hofmeijer J. *Generalized epileptiform discharges in postanoxic encephalopathy: Quantitative characterization in relation to outcome.* Epilepsia. 2015; 56 (11):1845-54.
26. Husain AM, Mebust KA, Radtke RA. *Generalized periodic epileptiform discharges: etiologies, relationship to status epilepticus, and prognosis.* J Clin Neurophysiol. 1999;16 (1): 51-8.

27. Nicolai J, van Putten MJ, Tavy DL. *BIPLEDs in akinetic mutism caused by bilateral anterior cerebral artery infarction*. Clin Neurophysiol. 2001;112 (9):1726–8.
28. Foley JM, Watson CW, Adams RD. *Significance of the electroencephalographic changes in hepatic coma*. Trans Am Neurol Assoc. 1950; 51: 161-165. 53.
29. Bickford RG, Butt HR. *Hepatic coma: the electroencephalography pattern*. J Clin Invest. 1955; 34: 790-799.
30. Hirsch LJ, Brenner RP. *Periodic discharges and other controversial EEG patterns*. In: Hirsch LJ, Brenner RP (Eds). *Atlas of EEG in critical care*. Chichester: Wiley-Blackwell, 2010: 129-160.
31. Brigo F, Storti M. *Triphasic waves*. Am J Eletroneurodiagnostic Technol. 2011; 51: 16-25.
32. Foreman B, Mahulikar A, Tadi P, Claassen J, Szaflarski J, Halford J, Dean B, et al. *Generalized periodic discharges and "triphasic waves": A blinded evaluation of inter-rater agreement and clinical significance*. Clinical Neurophysiology. 2016; 127: 1,073-1,080.
33. Hirsch LJ, Claassen J, Mayer SA, Emerson RG. *Stimulus-induced rhythmic, periodic, or ictal discharges (SIRPIDs): a common EEG phenomenon in the critically ill*. Epilepsia. 2004; 45: 109-123.
34. Hirsch LJ, Brenner RP, Drislane FW, et al. *The ACNS subcommittee on research terminology for continuous EEG monitoring: proposed standardized terminology for rhythmic and periodic EEG patterns encountered in critically ill patients*. J Clin Neurophysiol. 2005; 22:128-135.
35. Jacome DE. *Periodic EEG patterns in cerebral fat embolism*. Clin Electroencephalogr. 1983;14:27-34.
36. Au WJ, Gabor AJ, Vijayan N, Markand ON. *Periodic lateralized epileptiform complexes (PLEDs) in Creutzfeldt-Jakob disease*. Neurology. 1980; 30: 611-617.
37. Pohlmann-Eden B, Hoch DB, Cochius JI, Chiappa KH. *Periodic lateralized epileptiform discharges: a critical review*. J Clin Neurophysiol. 1996; 13: 519-530.
38. de los Reyes EC, McJunkin JE, Glauser TA, Tomsho M, O'Neal J. *Periodic lateralized epileptiform discharges in La Crosse encephalitis, a worrisome subgroup : clinical presentation, electroencephalogram (EEG) patterns, and long-term neurologic outcome*. J Child Neurol. 2008; 23: 167-172.
39. Gandelman-Marton R, Rabey JM, Flechter S. *Periodic lateralized epileptiform discharges multiple sclerosis: a case report*. J Clin Neurophysiol. 2003; 20 (2): 117-121.
40. Neufeld MY, Vishnevskaya S, Treves TA, et al. *Periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs) following stroke are associated with metabolic abnormalities*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1997; 102: 295-298.
41. Chu NS. *Periodic lateralized epileptiform discharges with preexisting focal brain lesions. Role of alcohol withdrawal and anoxic encephalopathy*. Arch Neurol. 1980; 37: 551-554.
42. Snodgrass SM, Tsuburaya K, Ajmone-Marsan C. *Clinical significance of periodic lateralized epileptiform discharges: relationship with status epilepticus*. J Clin Neurophysiol. 1989; 6: 159-172.
43. Garzón E, Fernández RM, Sakamoto AC. *Serial EEG during human status epilepticus: evidence for PLED as an ictal pattern*. Neurology. 2001; 57: 1,175-1,183.
44. Silva AB, Bertolucci PHF. *Descargas periódicas lateralizadas II. Aspectos evolutivos*. Arq Neuropsiquiatr. 1988; 46:10-15.
45. Gurer G, Yemisci M, Saygi S, et al. *Structural lesions in periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs)*. Clin EEG Neurosci. 2004; 35:88–93.
46. Fushimi M, Matsubuchi N, Sekine A, et al. *Benign bilateral independent periodic lateralized epileptiform discharges*. Acta Neurol Scand 2003; 108:55–9.
47. DaSilva AB, Bertolucci PH. *Periodic lateralized epileptiform discharges: II. Developmental aspects*. Arq Neuropsiquiatr. 1988; 46:10–5.
48. Handfort A, Cheng JT, Mandelkern MA, Treiman DM. *Markedly increased mesiotemporal lobe metabolism in a case with PLEDs: further evidence that PLEDs are a manifestation of partial status epilepticus*. Epilepsia. 1994; 35: 876-881.
49. Markand, O. N. and Daly, D. D. *Pseudoperiodic lateralized paroxysmal discharges in electroencephalogram*. Neurology. 1971; 21: 975–981.
50. Schwartz, M. S., Prior, P. F. and Scott, D. F. *The occurrence and evolution in the EEG of the lateralized periodic phenomenon*. Brain. 1973; 96: 613–622.
51. Schrader, P. L. and Singh, H. *Seizure disorders following periodic lateralized epileptiform discharges*. Epilepsia. 1980; 21: 647–653.
52. Baykan B, Kinay D, Gökyigit A, Gürses C. *Periodic lateralized epileptiform discharges:association with seizures*. Seizure. 2000; 9: 402-406.
53. Lee, B. I. and Schauwecker, D. S. *Regional cerebral perfusion in PLEDs: A case report*. Epilepsia. 1988; 29: 607–611.
54. Assal F, Papazyan JP, Slosman DO, et al. *SPECT in periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs): a form of partial status epilepticus?* Seizure. 2001; 10: 260–5.

55. Funakawa I, Katoh H, Hara K, et al. *A case of herpes simplex encephalitis with periodic lateralized epileptiform discharges*. Rinsho Shinkeigaku. 1991; 31: 669–73.
56. Ali II, Pirzada NA, Vaughn BV. *Periodic lateralized epileptiform discharges after complex partial status epilepticus associated with increased focal cerebral blood flow*. J Clin Neurophysiol. 2001; 18: 565–9.
57. Ergün EL, Salanci BV, Erbas B, Saygi S. *SPECT in periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs): A case report on PLEDs*. Annals of Nuclear Medicine. 2006; 20: 227–231.
58. Singh G, Wright MA, Sander JW, et al. *Periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs) as the sole electrographic correlate of a complex partial seizure*. Epileptic Disord. 2005;7:37–41.
59. Young GB, Blume WT. *Periodic lateralized frontal epileptiform discharges with ipsilateral epilepsy partialis continua*. Epilepsia. 2007; 48: 597–8.
60. Nei, M., Lee, J. M., Shanker, V. L. and Sperling, M. R. *The EEG and prognosis in status epilepticus*. Epilepsia. 1999; 40: 157–163.
61. Terzano MG, Parrino L, Mazzucchi A, et al. *Confusional states with periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs): a peculiar epileptic syndrome in the elderly*. Epilepsia. 1986; 27: 446–57
62. Corda D, Rosati G, Deiana GA, et al. *“Erratic” complex partial status epilepticus as a presenting feature of MELAS*. Epilepsy Behav. 2006; 8: 655–8.
63. Hughes JR, Fuller T. *The use of felbamate in patients with periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs)*. Clin Electroencephalogr. 1995; 26: 180–3.
64. Rejda K, Papuc E, Dropko P, et al. *Acute stroke-elicited epilepsy partialis continua responsive to intravenous sodium valproate*. Neurol Neurochir Pol. 2008; 42: 157–60.
65. Shimada K, Koh CS, Hashimoto T, et al. *A case of aseptic meningoencephalitis with recurrent abnormal behavior, status epilepticus and aphthous stomatitis, improved by acyclovir*. Rinsho Shinkeigaku. 1989; 29: 367–70.
66. Nakamura A, Hashimoto T, Matsuda M, et al. *Non-herpetic fulminant meningoencephalitis with periodic lateralized epileptiform discharges*. J Clin Neurosci. 2002; 9: 190–2.
67. Maigne F, Honnorat J, Isnard J, et al. *Partial non-convulsive status epilepsy in multiple sclerosis*. Neurophysiol Clin. 1999; 29: 463–72.