

Crisis convulsivas. Concepto, clasificación y etiología

A. Yusta Izquierdo

SERVICIO DE NEUROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GUADALAJARA.

RESUMEN

Las crisis epilépticas son síntomas de disfunción cerebral que producen una descarga hipersincrónica o paroxística de un grupo de neuronas, hiperexcitables, localizadas en el cortex cerebral. Las manifestaciones clínicas son muy variables y autolimitadas. Pueden ser reactivas a un estrés cerebral transitorio o a lesiones permanentes o bien forman parte de un síndrome neurológico más amplio denominado síndrome epiléptico. La prevalencia es de 5 por mil, en cuanto a epilepsia crónica, y la incidencia de crisis es superior a 50 casos por 100.000 habitantes y año. Las crisis epilépticas pueden ser parciales o focales (simples, complejas y con evolución a generalizadas) y generalizadas (ausencias, mioclonias, tónicas, clónicas, tónico-clónicas y atónicas). Se discute la etiopatogenia de las crisis, revisando los diferentes mecanismos involucrados en las crisis de comienzo parcial (inhibición defectuosa de los receptores GABA-A, activación defectuosa de los receptores GABA por las proyecciones provenientes del hipocampo, tamponamiento defectuoso del calcio intracelular, activación aumentada de los receptores NMDA, incremento de la sincronización neuronal debido las interacciones efácticas o incremento de la sincronización o activación debido a redes colaterales recurrentes excitadoras) y en las de comienzo generalizado en las que tienen una importancia fundamental las interacciones tálamo-corticales.

Palabras Clave: *Convulsiones. Epilepsia.*

Durante muchos siglos se han considerado a las crisis convulsivas como algo mágico o místico. Las crisis epilépticas se reconocieron desde la antigüedad. Una de las primeras descripciones de una crisis se realizó hace más de 3000 años en Mesopotamia y se atribuyó al Dios de la Luna. Hipócrates escribió el primer libro sobre las crisis epilépticas hace 2.500 años. Fue el primero que rechazó la causa divina de la enfermedad, atribuyendo las crisis al exceso de flema en el cerebro. No hubo ningún avance más hasta la década de 1870 cuando un grupo de investigadores detectaron la actividad cortical de animales durante una crisis convulsiva. En 1929

Correspondencia: Juan Tamargo Menéndez
Servicio de Neurología.
Hospital General Universitario de Guadalajara.
Donantes de sangre s/n. 19002 Guadalajara.

ABSTRACT

Convulsive seizures. Concept, classification and aetiology

Epileptic -convulsive- crises represent a symptom of cerebral dysfunction involving hypersynchronous or paroxystic discharge of a group of hyperexcitable neurons located in the cerebral cortex. The clinical manifestations are highly variable and self-limited. Convulsive seizures may be reactive to transient cerebral stress, or they may be secondary to permanent lesions or represent a part of a wider neurological syndrome termed "epileptic syndrome". The prevalence is some 5% as affects chronic epilepsy, and the seizure cases incidence exceeds 50 cases per 100,000 inhabitants and year. Epileptic seizures may be partial or focal (simple, complex and with evolution towards generalised seizures) and generalised (absences, myoclonia, tonic, clonic, tonic-clonic and atonic seizures). The etiopathogenesis of the seizures is still discussed. And we review the various mechanisms involved in partial crises (deficient inhibition of GABA-A receptors, deficient activation of GABA receptors from hippocampal projections, deficient buffering of intracellular calcium, increased activation of NMDA receptors, increased neuronal synchronisation due to ephaptic interactions or to the activation or synchronisation caused by recurrent (excitatory) collateral networks and by those of generalised instigation that have a fundamental significance in thalamo-cortical interactions.

Key words: *Convulsive seizures. Epilepsy.*

Berger descubre las señales eléctricas de la corteza cerebral mediante la electroencefalografía. Aún hoy y a pesar de los avances en el tratamiento y en la integración social, las crisis epilépticas todavía producen un importante estigma para quien las padece¹⁻³.

CONCEPTO

Las crisis epilépticas son síntomas de disfunción cerebral que se producen por una descarga hipersincrónica o paroxística

**TABLA 1. Clasificación internacional de la crisis epilépticas**

1. Crisis parciales o focales
1.a. Crisis parciales simples:
1.A.1. Con signos motores
1.A.2. Con síntomas somatomotores o sensoriales especiales
1.A.3. Con signos o síntomas autonómicos
1.A.4. Con síntomas psicicos
1.b. Crisis parciales complejas
1.B.1. Crisis parciales simples seguidas de alteración de la conciencia
1.B.2. Con empeoramiento de la conciencia desde el inicio
1.c. Crisis parciales con evolución secundaria hacia crisis generalizadas
1.C.1. Crisis parciales simples que evolucionan a crisis generalizadas
1.C.2. Crisis parciales complejas que evolucionan a crisis generalizadas
1.C.3. Crisis parciales simples que evolucionan a crisis parciales complejas y después a crisis generalizadas
2. Crisis generalizadas (convulsivas y no convulsivas)
2.A. Crisis de ausencia
2.A.1. Ausencias típicas
2.A.2. Ausencias atípicas
2.B. Crisis mioclónicas
2.C. Crisis clónicas
2.D. Crisis tónicas
2.E. Crisis tónico-clónicas
2.F. Crisis atónicas (crisis astáticas)
3. Crisis epilépticas inclasificables

ca de un grupo de neuronas, hiperexcitables, localizadas en el córtex cerebral⁴.

Las manifestaciones clínicas son muy variables, dependiendo del área cortical involucrada. Las crisis epilépticas son autolimitadas. Duran, normalmente, de uno a dos minutos y puede ser seguidas de un periodo variable de depresión cerebral que se manifiesta por déficits neurológicos localizados (pérdida de fuerza en extremidades –parálisis de Todd-, alteraciones sensitivas, etc.) o difusos (sommolencia, cansancio, agitación, delirio, cefalea, etc.).

Las crisis epilépticas pueden ser reactivas cuando son consecuencia de una respuesta cerebral a un estrés transitorio como traumatismo cráneo-encefálico, fiebre, desequilibrios metabólicos, contacto con tóxicos, abstinencia o abuso de alcohol y/o drogas y lesiones permanentes cerebrales. En otras ocasiones se producirán como síntoma de un síndrome neurológico más amplio denominado síndrome epiléptico que entre sus múltiples manifestaciones neurológicas (retraso mental,

alteraciones en el control del movimiento, etc...) también producirá crisis epilépticas⁵.

La prevalencia de las crisis epilépticas es similar en todos los países industrializados y es alrededor de 5 por mil cuando se consideran pacientes con epilepsia crónica. La incidencia de las crisis anualmente es de 50 por cada 100.000 habitantes. La incidencia va a cambiar con relación a la edad, así es mayor durante los primeros años de vida, volviendo a aumentar en la vejez. Se ha calculado que la probabilidad de sufrir una crisis epiléptica durante la vida, si viviésemos 80 años, sería del 10%⁶.

CLASIFICACIÓN

La Clasificación Internacional de las Crisis Epilépticas (Comisión para la Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE-1981)⁷ divide las manifestaciones clínicas en crisis parciales (comienzan en un área

hemisférica específica) y en crisis generalizadas (comienzan en los dos hemisferios simultáneamente) (tabla 1).

Cuando una crisis parcial no produce alteración de la conciencia se denomina crisis parcial simple. Si la conciencia está alterada se van a llamar crisis parciales complejas. Los síntomas o signos de las crisis parciales simples dependerán del área cortical involucrada en el foco epiléptico y se dividen en: motoras, sensitivas, autonómicas y psíquicas. Las crisis parciales simples sin síntomas motores son denominados auras. Las descargas neuronales anormales focales pueden propagarse después de un tiempo desde su inicio y dar lugar a que la crisis parcial evolucione a una crisis parcial compleja o a una crisis generalizada, pasándose a llamar crisis parcial secundariamente generalizada.

Las crisis generalizadas pueden ser convulsivas y no convulsivas. Las convulsivas incluyen las tónicas, clónicas y tónico-clónicas. Las no convulsivas incluyen:

a) Las crisis de ausencia que consisten en lapsos de conciencia de segundos de duración (menos de 10 segundos), se pueden observar movimientos simples como parpadeo o muecas faciales. El comienzo y el fin son súbitos y están asociadas con un registro EEG típico como las descargas punta-onda a 3 ciclos por segundo (ausencia típica). En otras ocasiones son de mayor duración, con confusión postictal y EEG con descargas punta-onda a dos ciclos por segundo (ausencias atípicas).

b) Las crisis mioclónicas son sacudidas musculares bilaterales y simétricas, súbitas y breves, sin alteración de la conciencia.

c) Las crisis tónicas son breves contracciones musculares más prolongadas, simétricas y bilaterales, con o sin empeoramiento de la conciencia y que con frecuencia causan la caída del paciente al suelo.

d) Las crisis atónicas (astáticas) consisten en una pérdida de tono bilateral y súbito, con o sin empeoramiento del nivel de conciencia y que frecuentemente causan caídas.

Cuando cualquiera de las crisis anteriores produce caída al suelo ("drop-attacks") pueden causar traumatismos graves o una incapacidad muy importante. En ocasiones, el paciente puede notar síntomas prodrómicos sistémicos (malestar, nerviosismo, etc.) que marcan el inicio de una crisis generalizada y que no deben de ser considerados como crisis parciales que evolucionan a crisis generalizadas.

La epilepsia es una enfermedad que se caracteriza por crisis epilépticas recurrentes. Por lo tanto, una única crisis no constituye una epilepsia. Tampoco lo son las crisis reactivas a alteraciones transitorias del SNC que se resuelven espontáneamente o son tratadas satisfactoriamente⁸.

Las crisis epilépticas que aparecen como crisis reactivas son normalmente generalizadas (convulsiones febriles, etc.), aunque pueden ser focales si ya el cerebro tiene una lesión

con anterioridad que hace que un área lesionada sea más epileptogénica que otras (antiguas lesiones cerebrales por traumatismo en alcohólicos pueden producir crisis focales durante la abstinencia alcohólica, crisis parciales por hipoglucemia en un paciente diabético con un infarto cerebral previo).

Como resumen diremos que la Clasificación Internacional de Epilepsias y Síndromes Epilépticos de 1989 divide a los síndromes epilépticos en: 1) aquellos debidos a una disfunción cerebral epileptogénica hereditaria (epilepsia primaria o idiopática) y 2) aquellos debidos a anomalías estructurales específicas, las cuales pueden ser genéticas (esclerosis tuberosa) o adquiridas (epilepsia sintomática o adquirida).

Cuando se cree que una enfermedad es una epilepsia secundaria pero todavía no se ha descubierto el sustrato anatomopatológico específico, se denomina epilepsia criptogénica.

Las epilepsias son además subclasificadas como parciales o generalizadas, dependiendo de si la causa subyacente se presume que está localizada en una parte del cerebro o difusamente distribuida por ambos hemisferios. También podemos encontrar eventos epilépticos que son inducidos por un estímulo específico como la luz, la lectura, un susto, etc. (epilepsias reflejas) (Tabla 2)⁵.

Muchos síndromes epilépticos se reconocen por el tipo específico de crisis, y que otros por los síntomas clínicos acompañantes, la historia familiar y alteraciones neurológicas asociadas. El diagnóstico correcto tendrá implicaciones para el pronóstico y adecuado tratamiento.

Los síndromes epilépticos primarios suelen estar relacionados con la edad y con pronóstico benigno; van a remitir en la adolescencia o en la juventud. El pronóstico de las epilepsias secundarias dependerá de la causa subyacente. Las epilepsias secundarias a daño cerebral difuso se acompañan de deterioro cognitivo lo que aumenta la incapacidad que producen. Enfermos con epilepsia secundaria a lesiones bien circunscritas en los hemisferios se controlarán más fácilmente con el tratamiento antiepileptico o, según el caso, se podrá intentar una exéresis quirúrgica de dicha lesión. Hay mucha controversia sobre si las crisis por sí mismas pueden producir lesiones cerebrales progresivas o alterar el funcionamiento cerebral dando lugar a alteraciones de la conducta, psicosis o alteración de la memoria. Alrededor del 20% de los pacientes con epilepsia tendrán crisis con pobre control.

La incapacidad también va a estar producida por los fármacos antiepilepticos y la incapacidad psicossocial que producen las crisis⁹.

La muerte súbita relacionada con la epilepsia es una condición rara con causa o causas y factores de riesgo desconocidos en la actualidad. Puede ser que durante las crisis se produzcan arritmias cardiacas malignas¹⁰.



TABLA 2. Clasificación internacional de los síndromes epilépticos y de las enfermedades relacionadas con crisis

1. Relacionados con la localización

1.A. Idiopática (primaria)

- 1.A.1. Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales
- 1.A.2. Epilepsia de la infancia con paroxismos occipitales
- 1.A.3. Epilepsia de la lectura primaria

1.B. Sintomáticas (secundarias)

- 1.B.1. Epilepsias del lóbulo temporal
- 1.B.2. Epilepsias del lóbulo frontal
- 1.B.3. Epilepsias del lóbulo parietal
- 1.B.4. Epilepsias del lóbulo occipital
- 1.B.5. Epilepsia progresiva parcial continua de la infancia caracterizados por crisis con modos específicos de precipitación

1.C. Criptogénicas definidas por:

- 1.C.1. Tipo de crisis
- 1.C.2. Síntomas clínicos
- 1.C.3. Etiología
- 1.C.4. Localización anatómica

2. Generalizadas

2.A. Idiopáticas (primarias)

- 2.A.1. Convulsiones neonatales benignas familiares
- 2.A.2. Convulsiones neonatales benignas
- 2.A.3. Epilepsia mioclónica benigna de la infancia
- 2.A.4. Epilepsia de ausencia de la infancia
- 2.A.5. Epilepsia de ausencia juvenil
- 2.A.6. Epilepsia mioclónica juvenil
- 2.A.7. Epilepsia con crisis tónico-clónicas al despertar
- 2.A.8. Otras epilepsias generalizadas idiopáticas
- 2.A.9. Epilepsias con crisis precipitadas por modos específicos de activación

2.B. Epilepsias criptogénicas o sintomáticas

- 2.B.1. Síndrome de West
- 2.B.2. Síndrome de Lennox-Gastaut
- 2.B.3. Epilepsia con crisis mioclónicas-astáticas
- 2.B.4. Epilepsia con crisis de ausencia mioclónicas

2.C. Epilepsias sintomáticas (secundarias)

- 2.C.1. De etiología inespecífica
 - 2.C.1.1. Encefalopatía mioclónica temprana
 - 2.C.1.2. Encefalopatía epiléptica temprana de la infancia con salvas de supresión en el EEG
 - 2.C.1.3. Otras epilepsias generalizadas sintomáticas

- 2.D. Síndromes específicos que entre sus síntomas tienen crisis epilépticas

3. Epilepsias indeterminadas

- 3.A. Con crisis generalizadas y focales
 - 3.A.1. Crisis neonatales
 - 3.A.2. Epilepsia mioclónica severa en la infancia
 - 3.A.3. Epilepsia con actividad punta-onda continua durante la fase de sueño
 - 3.A.4. Afasia epiléptica adquirida (S. de Landau-Kleffner)
 - 3.A.5. Otras epilepsias indeterminadas.

- 3.B. Sin claras crisis focales o generalizadas

4. Síndromes especiales

- 4.A. Crisis relacionadas con determinadas situaciones
 - 4.A.1. Convulsiones febriles
 - 4.A.2. Crisis aisladas o "status" epilépticos aislados
 - 4.A.3. Crisis que ocurren cuando hay un evento agudo tóxico (alcohol, drogas, eclampsia, hiperglucemia no cetósica, etc..)

ETIOLOGÍA

Se cree que la etiología de las crisis epilépticas es multifactorial; en ella participan factores genéticos y adquiridos. Hay tres factores genéticos potenciales que contribuyen a la aparición de las crisis epilépticas: 1) Variaciones interindividuales en la susceptibilidad a producir crisis, en respuesta a una alteración cerebral crónica o transitoria; 2) Algunas condiciones que producen la enfermedad epiléptica son genéticamente transmitidas (esclerosis tuberosa, fenilcetonuria,...) y 3) Las epilepsias primarias son debidas a una disfunción genética de la excitabilidad cerebral y de su sincronización⁴.

Hay lesiones adquiridas, que producen crisis epilépticas, que pueden ser bilaterales y tan difusas que las crisis son generalizadas desde el comienzo. Otras son localizadas y dan lugar a crisis parciales o generalizadas con síntomas focales. Los sustratos anatomopatológicos más frecuentes van a ser las displasias corticales, esclerosis del hipocampo, tumores, daño cerebral postraumático, accidentes cerebro-vasculares, infecciones y estados tóxico-metabólicos.

PATOFISIOLOGÍA

Las crisis son manifestaciones paroxísticas de las propiedades eléctricas del córtex cerebral. Las crisis epilépticas probablemente se produzcan por un desequilibrio entre las actividades inhibitorias y excitadoras de los agregados neuronales, lo que predispone a que descarguen de manera hipersincrónica. Si la red cortical afectada está en el córtex visual la manifestación clínica será visual; si se afectan otras áreas del córtex se podrán producir fenómenos sensoriales, motores, gustatorios, gestuales, etc. La génesis primaria parece encontrarse en el córtex cerebral. Sin embargo, en el caso de las crisis generalizadas las aferencias subcorticales normales y anormales cuando alcanzan un córtex epiléptógeno susceptible, van a jugar un papel primordial. Así se han observado que algunas manifestaciones clínicas de las crisis generalizadas son debidas a que están involucrados el hipotálamo, diencefalo e incluso el tronco cerebral².

Las crisis cerebrales recurrentes van a ser secundarias a alteraciones en las interconexiones neuronales y del funcionamiento de los neurotransmisores, sobre todo de los neurotransmisores excitadores e inhibidores como el glutamato y el GABA respectivamente¹.

En la epilepsia adquirida hay evidencia de que la pérdida de neuronas induce a una reorganización sináptica aberrante, lo cual potencia la transmisión excitadora y en menor medida

da la inhibitoria. Esto último da lugar a una hipersincronización espontánea.

Sin embargo, muy poco se conoce sobre el cómo comienzan y el por qué se paran. La terminación de la crisis es un proceso activo en el que están involucrados neurotransmisores como la purina, la adenosina y los opiáceos endógenos. Estos mismos mecanismos que paran la crisis también producirán los síntomas postcríticos.

La patofisiología de las crisis parciales difiere de la de las crisis generalizadas. La excitabilidad celular está incrementada en ambas, pero los mecanismos de sincronización difieren de manera significativa.

La base patofisiológica de las crisis de comienzo parcial es una descarga epileptiforme interictal (DEI) de un grupo pequeño de neuronas corticales, que se traduce en el EEG como una punta u onda aguda. Esta DEI se produce por una despolarización prolongada calcio-dependiente, seguida de una hiperpolarización posterior. Cuando el número de neuronas que descargan es de aproximadamente un millón, se podrá observar una punta en el EEG y se deberá de extender más de 6 cm² la DEI, para que pueda ser registrado en el scalp. Los mecanismos que pueden dar lugar a una transición de una DEI a una crisis pueden ser varios y, cuando estos mecanismos originan una alteración permanente, los pacientes tendrán una propensión a que las crisis recurran. Estos mecanismos son:

1.- *Inhibición defectuosa de los receptores GABA-A.* El GABA es el neurotransmisor inhibitorio por excelencia. Se puede unir a dos tipos de receptores (GABA-A y GABA-B). El receptor GABA-A está unido a los canales del cloro y es el blanco principal de acción para muchos antiepilepticos (benzodiazepinas, fenobarbital, topiramato, etc.). Cada uno de estos fármacos aumentará la frecuencia de apertura de los canales de cloro o la duración de dicha apertura².

El receptor GABA-B está unido a los canales de potasio y produce una corriente de entrada que dura más tiempo que la del canal del cloro unido al receptor GABA-A, por lo que el primero estaría implicado en el inicio de la descarga epiléptica en la crisis parcial. Los receptores GABA-A y B están formados por diferentes subunidades; cualquier anomalía genética de alguna de ellas podría producir un cambio en el umbral convulsivógeno del paciente y por tanto a la propensión de sufrir crisis epilépticas.

2.- *Activación defectuosa de los receptores GABA por las proyecciones provenientes del hipocampo.*

3.- *Tamponamiento defectuoso del calcio intracelular.* En algunos pacientes un déficit de las proteínas quelantes del calcio intracelular podría ser la causa de un bajo umbral convulsivógeno.



4.- *Activación aumentada de los receptores NMDA*. El glutamato es el neurotransmisor excitador por excelencia. La liberación de glutamato va a producir una DEI.

5.- *Incremento de la sincronización neuronal debido a las interacciones efácticas*. Los campos eléctricos creados por la activación de las neuronas piramidales del hipocampo pueden aumentar la excitabilidad de las neuronas vecinas mediante interacciones no sinápticas (efácticas)¹².

6.- *Incremento de la sincronización o activación debido a redes colaterales recurrentes excitadoras*. Exámenes anatómicos de pacientes con una epilepsia intratable han puesto de manifiesto anomalías en el sistema límbico, sobre todo en el hipocampo. Una de las lesiones más características va a ser la esclerosis hipocámpica; cuando esto ocurre se ha observado un aumento de las colaterales de las fibras musgosas (axones de las células granulares que se proyectan hacia las neuronas del área CA3 del hipocampo). Estas colaterales son excitadoras, lo que aumentará el balance excitatorio total¹³.

En la patofisiología de las crisis de comienzo generalizado tienen una importancia fundamental las interacciones tálamo-corticales. Los circuitos tálamo-corticales tienen oscilaciones rítmicas con periodos de incremento relativo de la excitación y otros de incremento de la inhibición. Este circuito incluye a las células piramidales del neocórtex, a las neuronas intersinápticas y de los núcleos reticulares del tálamo¹⁴.

Alteraciones en este circuito pueden producir crisis de comienzo generalizado. Este circuito recibe aferencias de la médula espinal y regula la actividad de las vías colinérgicas descendentes desde los lóbulos frontales y, serotoninérgicas, noradrenérgicas y colinérgicas, ascendentes desde el tronco cerebral.

Las neuronas intersinápticas del tálamo son capaces de producir oscilaciones en su potencial de reposo, lo que va a aumentar la probabilidad de que la actividad de la corteza cerebral se sincronice y produzca la crisis. Estas oscilaciones en el potencial de membrana van a estar producidas por una disminución transitoria del umbral de los canales de calcio tipo T. La actividad de estas neuronas intersinápticas talámicas va a estar regulada por las neuronas gabaérgicas de los núcleos intralaminares.

Los anticonvulsivantes que previenen las crisis generalizadas tipo "pequeño mal", como el ácido valproico y la etosuximida, van a bloquear estos canales de calcio tipo T. Sin embargo otros anticonvulsivantes que incrementan los niveles de GABA, como la gabapentina y la tiagabina, van a producir una exacerbación de las crisis de "pequeño mal". Este incremento de los niveles de GABA podría producir una hipersincronización del circuito tálamo-cortical mediante una hiperactivación de los canales de calcio tipo T^{15,16}.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Temkin O. The falling sickness. Baltimore: Johns Hopkins Press, 1945:380.
- 2.- Engel J Jr, Pedley TA. In: Engel J Jr, Pedley TA, editors. Epilepsy: a comprehensive textbook. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997:499-512.
- 3.- Engel J Jr, Pedley TA, editors. Epilepsy: a comprehensive textbook. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997:2976.
- 4.- Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796-803.
- 5.- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
- 6.- Hauser WA, Hesdorffer DC. Epilepsy: frequency, causes and consequences. New York: Demos Press, 1990:378.
- 7.- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
- 8.- Goldensohn ES, Porter RJ, Schwartzkroin PA. The American Epilepsy Society: an historic perspective on 50 years of advances in research. *Epilepsia* 1997;38:124-50.
- 9.- Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996;334:168-75.
- 10.- Lathers CM, Schraeder PL, Boggs JG. Sudden unexplained death and autonomic dysfunction. In: Engel J Jr, Pedley TA, editors. Epilepsy: a comprehensive textbook. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997:1943-55.
- 11.- Goldensohn ES, Porter RJ, Schwartzkroin PA. The American Epilepsy Society: an historic perspective on 50 years of advances in research. *Epilepsia* 1997;38:124-50.
- 12.- Hosford DA, Clark S, Cao Z. The role of GABAB receptor activation in absence seizures of lethargic (lh/lh) mice. *Science* 1992;257:398-401.
- 13.- Hosford DA, Wang Y. Utility of the lethargic (lh/lh) mouse model of absence seizures in predicting the effects of lamotrigine, vigabatrin, tiagabine, gabapentin, and topiramate against human absence seizures. *Epilepsia* 1997;38:408-14.
- 14.- Houser CR, Esclapez M. Vulnerability and plasticity of the GABA system in the pilocarpine model of spontaneous recurrent seizures. *Epilepsy Res* 1996;26:207-18.
- 15.- Cavazos JE, Das I, Sutula TP. Neuronal loss induced in limbic pathways by kindling: evidence for induction of hippocampal sclerosis by repeated brief seizures. *J Neurosci* 1994;14:3106-21.
- 16.- Dichter MA, Brodie MJ. New antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996;334:1583-90.