

AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS CARDÍACOS EM ANIMAIS COM EPILEPSIA

Possível causa de morte súbita?

Diego Basile Colugnati¹, Paulo Alberto Paes Gomes², Ricardo Mario Arida³, Marly de Albuquerque⁴, Roberta Monterazzo Cysneiros⁵, Esper Abrão Cavalheiro⁶, Fulvio Alexandre Scorza⁷

RESUMO - Dentre as causas de morte súbita nas epilepsias (SUDEPE), as disfunções cardíacas têm sido uma área de interesse. Sendo assim, o objetivo de nosso estudo foi avaliar a frequência cardíaca (FC) (*in vivo* e *in vitro*) e a pressão ventricular (PV) *in vitro* de ratos com epilepsia induzida pela pilocarpina. Ratos machos, adultos, da raça Wistar (n=6) receberam pilocarpina para a indução do *status epilepticus*. Ratos controles (n=6) receberam solução salina ao invés de pilocarpina. Nossos resultados mostram diferenças significantes na frequência cardíaca *in vivo* entre os grupos estudados. Em contraste, não encontramos diferenças entre os grupos nos experimentos *in vitro*. Nossos resultados sugerem que sob a influência do sistema nervoso central, o coração pode apresentar alterações funcionais que aumentam a probabilidade de ocorrência de morte súbita nas epilepsias.

PALAVRAS-CHAVE: epilepsia, morte súbita, coração, pilocarpina.

Analysis of cardiac parameters in animals with epilepsy: possible cause of sudden death?

ABSTRACT - Among the causes for sudden death in epilepsy, cardiac dysfunction has been an area of interest. Based on this, the aim of our study was to evaluate the heart rate (*in vivo* and *in vitro*) and ventricular pressure *in vitro* of rats with epilepsy induced by pilocarpine. Adult male Wistar rats (n=6) were given pilocarpine hydrochloride to induce *status epilepticus*. Control rats (n=6) received saline solution instead pilocarpine. Our results showed significant differences in the mean of heart rate *in vivo* between the groups. In contrast, we did not find differences during *in vitro* experiments. Our results suggest a central nervous system modulation on the heart, which could explain the sudden unexpected death in epilepsy.

KEY WORDS: epilepsy, sudden death, heart, pilocarpine.

A ocorrência de morte súbita tem sido relacionada à epilepsia desde 1910¹. Vários estudos relatam que a incidência de morte súbita em pacientes com epilepsia é maior do que em não portadores dessa síndrome²⁻⁴. A SUDEP ainda não está totalmente esclarecida; no entanto, uma possível explicação é que esta poderia ter causa cardiogênica. Paralelamente, estudos anatômicos e patológicos indicam injúria tanto do tecido cardíaco quanto ce-

rebral de pacientes com epilepsia que morreram súbitamente, sendo algumas lesões encontradas no tecido cardíaco semelhantes às encontradas pós insulto isquêmico^{5,6}, as quais por si só podem agir na geração de arritmias. Nesse sentido, está bem documentado que as arritmias são acompanhadas por uma ativação neural tanto em humanos quanto em modelos experimentais^{7,8}.

De fato, o controle modulatório do sistema car-

¹Mestre em Engenharia Biomédica - Núcleo de Pesquisas Tecnológicas/Universidade de Mogi das Cruzes (NPT/UMC) Mogi das Cruzes SP Brasil; Doutorando da Disciplina de Neurologia Experimental da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina, São Paulo SP, Brasil (UNIFESP/EPM); ²Professor Colaborador, (NPT/UMC); ³Professor Adjunto Visitante da Disciplina de Neurologia Experimental da UNIFESP/EPM. Laboratório de Neurociências - (NPT/UMC); ⁴Professor Adjunto de Neurologia, Pesquisadora Associada do Laboratório de Neurociências, NPT/UMC; ⁵Professora Titular de Farmacologia do Centro Universitário São Camilo. Pesquisadora Associada da Disciplina de Neurologia Experimental da UNIFESP/EPM; ⁶Professor Titular da Disciplina de Neurologia Experimental da (UNIFESP/EPM); ⁷Professor Adjunto Visitante da Disciplina de Neurologia Experimental da UNIFESP/EPM. Professor Adjunto de Neurofisiologia da UMC, Pesquisador Laboratório de Neurociências, (NPT/UMC).

Recebido 10 Março 2005, recebido na forma final 27 Julho 2005. Aceito 20 Agosto 2005.

Dr. Fulvio Alexandre Scorza - Rua Botucatu 862 / Edifício Leal Prado / Disciplina de Neurologia Experimental UNIFESP/EPM 04023-900 São Paulo SP - Brasil. E-mail:scorza.nexp@epm.br

diovascular demonstra-se alterado frente crises epilépticas. Vários estudos relatam alterações do ritmo cardíaco durante, antes e após as crises epilépticas⁹⁻¹¹, evidenciadas pela presença de taquiritmia e bradiritmia, embora as últimas sejam menos freqüentes⁹⁻¹². Além do ritmo, alterações do traçado eletrocardiográfico, como alargamento do segmento QT e infra desnivelamento do ST, também são relatadas^{13,14}, sendo mais freqüentes em pacientes com epilepsia do lobo temporal^{15,16}.

Baseados no exposto acima, o objetivo de nosso estudo foi analisar a freqüência cardíaca e a pressão ventricular in vivo e in vitro do coração de ratos com epilepsia. Para tal, utilizamos o modelo de epilepsia induzido pela pilocarpina,, o qual apresenta semelhança fisiopatológica com a epilepsia do lobo temporal em seres humanos¹⁷.

MÉTODOS

Animais – Para a realização deste trabalho utilizamos 12 ratos machos, da raça Wistar, adultos, pesando entre 200 e 250g no início dos experimentos, os quais foram divididos em dois grupos distintos: A) grupo controle (n=6) e B) grupo experimental (animais com epilepsia, n=6). Os animais foram provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de São Paulo e confinados no Biotério Central da Universidade de Mogi das Cruzes. Os animais foram alojados em grupos de cinco ratos, em gaiolas apropriadas, onde tiveram livre acesso à comida e água. As condições do biotério obedecem a um ciclo claro-escuro de 12 horas (claro: 7:00h - 19:00h), sendo a temperatura ambiente mantida constante entre 21± 1°C. Os protocolos experimentais utilizados neste trabalho foram aprovados pelo Comitê de Ética em manipulação e experimentação animal da Universidade de Mogi das Cruzes (CEMEA/UMC).

Indução do modelo de epilepsia pela pilocarpina – As drogas utilizadas para obtenção deste modelo de epilepsia apresentaram a seguinte procedência: pilocarpina (Merck S.A. Indústrias Químicas), metil escopolamina (Sigma Chemica Co.) e diazepam (Sigma Pharma). O cloridrato de pilocarpina foi dissolvido em concentração de 40 mg/ml, enquanto que a metil-escopolamina, em concentração de 0,4 mg/mL.

Para obtenção de animais com epilepsia utilizamos o modelo da pilocarpina. No desenvolvimento deste trabalho utilizou-se a dose de 350 mg/kg para todos os animais. Esta droga foi injetada intraperitonealmente e os seus efeitos foram observados e classificados segundo a metodologia descrita por Turski e colaboradores¹⁸.

Todos os animais injetados com pilocarpina foram pré-tratados sub-cutaneamente com metil-escopolamina (1 mg/kg), 30 minutos antes de injeção da pilocarpina. A administração da metil-escopolamina teve por finalidade atenuar os efeitos periféricos provocados pela injeção de pilocarpina. Após 6 horas de *status epilepticus*, a crise foi interrompida com diazepam (10 mg/kg, i.p.). Os animais pertencentes ao grupo controle receberam todos os tratamentos que os animais experimentais, com exceção da pilocarpina, nos quais receberam solução salina 0,9%.

Medição da freqüência cardíaca in vivo – Para se estudar a freqüência cardíaca (FC) dos ratos com e sem epilepsia, utilizamos uma montagem (Fig 1) já testada em nosso laboratório, que nos permite monitorar a atividade elétrica cardíaca do animal, sem que os eletrodos sejam presos em seu corpo. Isto é de fundamental importância, pois qualquer objeto preso ao corpo do animal poderá estressá-lo, alterando sua FC.

Esta montagem é composta basicamente por uma caixa de acrílico opaco, plataformas de aço inoxidável, uma caixa comutadora, um amplificador de biopotenciais e um osciloscópio.

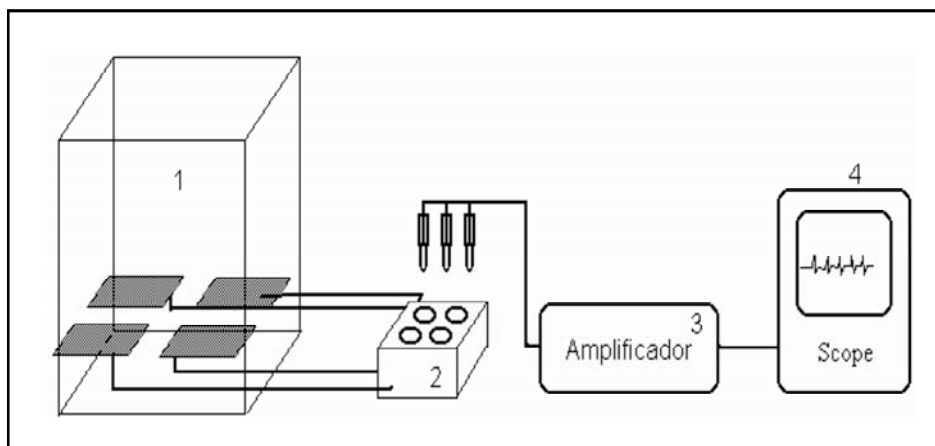


Fig 1. Esquema do sistema de medição de FC: 1) caixa de acrílico com eletrodos de captura; 2) comutador dos eletrodos; 3) amplificador; 4) osciloscópio.

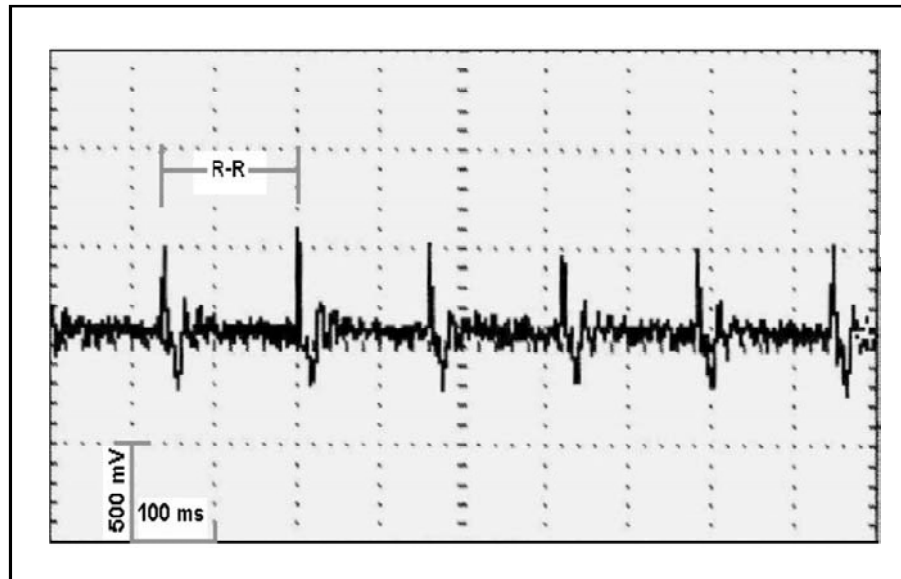


Fig 2. Registro típico obtido com rato Wistar adulto.

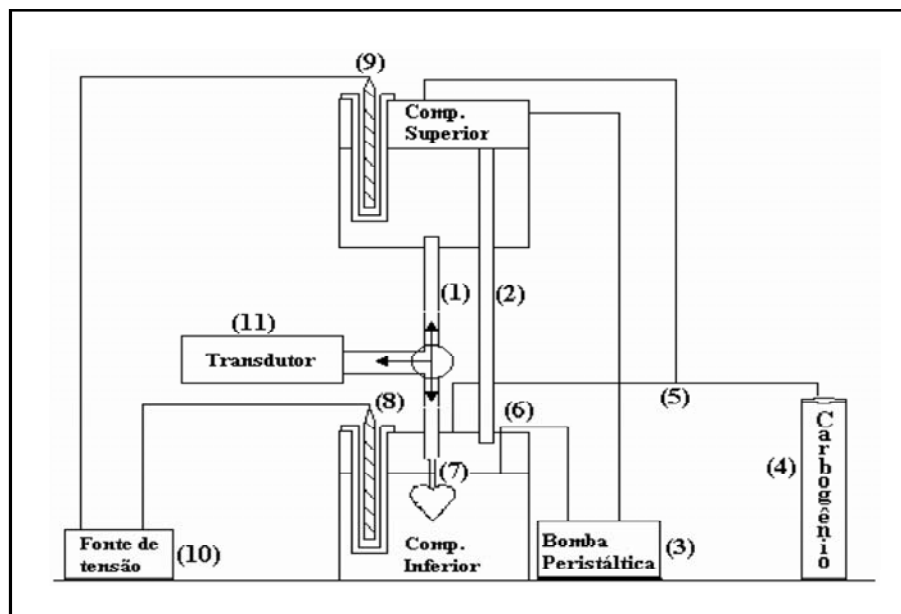


Fig 3. Figura esquemática da câmara experimental. Ao centro, temos o compartimento inferior e superior, interligado por uma mangueira de perfusão (1) e uma mangueira lateral (2), (3) bomba peristáltica, (4) cilindro de carbogênio, (5) e (6) mangueiras para condução de carbogênio e circulação da solução respectivamente, (7) cânula para a aorta, (8) e (9) resistências, (10) fonte de tensão (11) transdutor de pressão.

A caixa de acrílico tem 170mm de largura por 115mm de profundidade por 230mm de altura e possui 4 fendas laterais por onde os eletrodos de aço inox são introduzidos. Estes são peças cortadas de uma folha de 1mm de espessura, com 60mm de largura e 170 mm de comprimento, dobradas de forma a se sustentarem na caixa com o peso do animal.

Ligado a cada eletrodo temos um fio cuja terminação é conectada a um dos conectores da caixa de comutação. Esta caixa tem como função possibilitar que as entradas do amplificador sejam trocadas manualmente, de acordo com a posição do animal dentro da caixa. A situação ideal (melhor visualização da atividade elétrica do coração no osciloscópio) é aquela na qual as duas patas diantei-

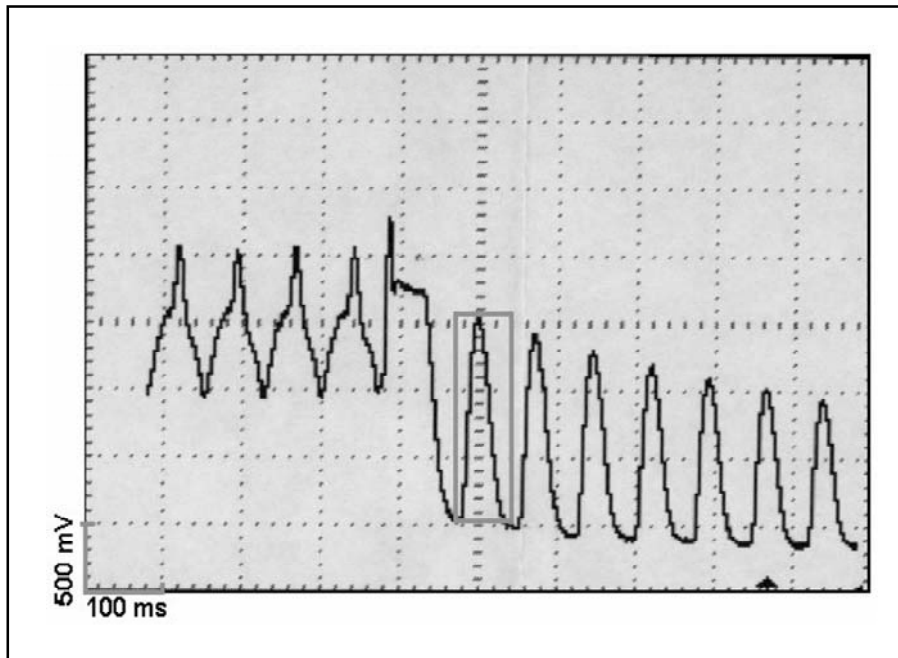


Fig 4. Registro da pressão exercida na coluna de líquido pela contração do ventrículo. A região destacada apresenta a onda analisada. O formato de onda encontrado imediatamente antes da região destacada se deve ao movimento de fechamento da torneira de três vias.

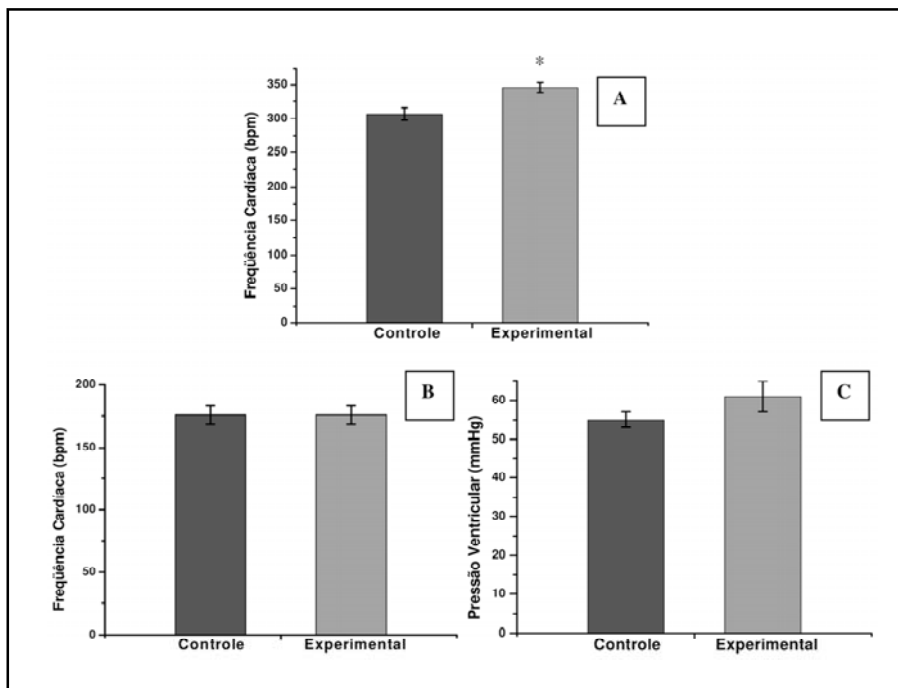


Fig 5. Gráficos das médias e erros padrão da FC in vivo (A), FC in vitro (B) e pressões ventriculares in vitro (C). * Indica significância estatística $p=0,0054$.

ras do animal estão ligadas às duas entradas do amplificador diferencial e uma das patas traseiras está ligada à referência do amplificador.

Método para coleta da FC in vivo – O animal é colocado dentro da caixa de acrílico, previamente limpa, com solução de 1mM de ácido acético. A limpeza com ácido, seguida de secagem com papel toalha é fundamental para eliminar odores provenientes do animal anterior.

Nos primeiros minutos, o rato apresenta-se agitado, movimentando-se pela caixa e farejando o ambiente. Posteriormente, o rato passa a se movimentar com menos intensidade e frequência. Após 15 minutos, tempo estipulado para habituação do rato à caixa, é iniciada a comutação dos plugs dos cabos do amplificador conectores da caixa de comutação, com o objetivo de se obter um sinal que possibilite facilmente o reconhecimento dos picos do complexo QRS do ECG do animal (Fig 2). Este procedimento é simples, levando em média 2 minutos. A frequência cardíaca instantânea, em Hz, é simplesmente o inverso do intervalo RR (IR-R) medido em segundos.

Estudo dos corações in vitro: Soluções – Durante a limpeza do coração e no começo dos experimentos utilizamos a solução de Krebs-Henseleit (KH) com a seguinte composição (em mM): NaCl 126,4; KCl 4,6; KH_2PO_4 1,2; MgSO_4 1,2; NaHCO_3 13,6; CaCl_2 1,5; *GLICOSE* 11,11, pH 7,4 a 36°C, saturado com 95% de O_2 , 5% de CO_2 .

Câmara experimental – Foi utilizada uma câmara experimental (Fig 3), desenvolvida em nosso laboratório, que permite a realização dos experimentos de forma bastante controlada e reprodutível. Esta câmara permite que: a) O coração isolado seja mantido sob perfusão com solução fisiológica, de forma retrógrada pela aorta (preparação de Langendorf); b) a temperatura da solução seja controlada; c) a solução seja continuamente borbulhada com Carbogênio (95% O_2 + 5% CO_2) de modo que o pH seja mantido constante; d) a pressão desenvolvida pelo ventrículo esquerdo durante a sístole seja monitorada.

Monitoração da pressão ventricular e da frequência cardíaca – Como mostrado na Figura 3, um transdutor de pressão (TP) está acoplado a uma derivação do duto que leva a solução de perfusão até o coração, em um ponto próximo à cânula. A pressão medida pelo transdutor durante as contrações é amplificada e registrada em um osciloscópio digital com interface para impressora. A partir destes registros, pudemos levantar os dados relevantes para caracterizar a atividade mecânica dos corações: a frequência cardíaca espontânea (Hz), convertida posteriormente para bpm, e a pressão máxima desenvolvida pelo ventrículo esquerdo (mmHg).

Preparação da amostra e protocolo experimental – Todos os animais foram eutanasiados por concussão cerebral 60 dias após a injeção de pilocarpina^{17,18}. O cora-

ção foi retirado e imerso em solução KH, de modo que o sangue pudesse sair de suas câmaras e vasos. Uma vez que o coração teve suas câmaras e vasos limpos, sua aorta foi canulada e o órgão montado na câmara experimental. O coração foi então perfundido retrogradamente com KH, até alcançar o equilíbrio, o que tipicamente ocorreu entre 15 e 30 minutos. Porém, para maior segurança, a coleta foi realizada aos 40 minutos. O registro obtido no osciloscópio (Fig 4) foi então impresso e analisado posteriormente.

Análise dos dados – Para determinar se houve ou não diferença estatística entre os animais dos grupos estudados, foi utilizado o teste t student. Para cada um dos parâmetros (frequência cardíaca e pressão), consideramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

De acordo com o modelo de epilepsia límbica desenvolvido neste estudo, a presença de status epilepticus ocorreu após a administração i.p. de pilocarpina (350mg/kg) e todos os animais que sobreviveram ao estado de mal epiléptico desenvolveram crises espontâneas e recorrentes. O estado de mal epiléptico teve duração de 6 horas, quando os animais tornavam-se não responsivos aos estímulos ambientais, retornando gradativamente a seu comportamento normal dentro de 24 horas. O período silencioso teve duração média de 16 dias. As crises espontâneas e recorrentes caracterizaram-se pelo aparecimento de movimentos mastigatórios, piscamento e eventual salivação seguida por abalos clônicos de um ou dos dois membros anteriores. A esse comportamento se segue elevação do tronco sobre as patas posteriores concomitantemente a clonias das patas anteriores, para finalmente perder o equilíbrio postural e apresentar convulsão tônico-clônico generalizada. Esta seqüência de eventos durou aproximadamente 60 segundos.

Do ponto de vista cardíaco, os resultados obtidos em nosso estudo mostram que a FC in vivo (sob influência do sistema nervoso autônomo) dos animais com epilepsia é maior (346 ± 7 bpm) quando comparada com os animais pertencentes ao grupo controle (307 ± 9 bpm). A análise estatística mostra significância entre as diferenças dos grupos ($p = 0,0054$ / $t = 3,50869$) (Fig 5A).

Por outro lado, as médias das FC in vitro dos ratos com epilepsia (176 ± 6 bpm) e dos controles (175 ± 7 bpm) não apresentaram diferenças significativas ($p = 0,99913$ / $t = -0,00112$) (Fig 5B).

Como apresentado na Figure 5C, as pressões ven-

triculares de corações isolados de ratos com epilepsia apresentaram, em média, valores mais altos (61 ± 4 mmHg) que os corações isolados de ratos sem epilepsia (55 ± 2 mmHg), porém não há significância estatística ($p = 0,29216 / t = 1,112$).

DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a FC e PV *in vivo* e *in vitro* do coração de ratos com epilepsia. Neste trabalho foi possível controlar variáveis como idade, sexo e tempo de patologia, permitindo analisar a FC tanto sob influência modulatória do sistema nervoso central (SNC) (*in vivo*) quanto sem esta influência (*in vitro*). Nesse sentido, nossos resultados mostraram que os valores da FC *in vivo* estão elevados nos animais com epilepsia quando comparados com os animais sem patologia associada. Por outro lado, os valores obtidos *in vitro* de ambos os grupos, tanto de FC quanto da PV, não mostraram diferenças significativas.

Do ponto de vista morfológico, estudos *post mortem* do tecido cardíaco de pacientes com epilepsia que morreram subitamente evidenciam a presença de hipertrofia cardíaca, fibrose das artérias coronárias, fibrose do miocárdio, atrofia dos miócitos, degeneração miofibrilar, fibrose subendocardial, infiltração de leucócitos, edema de tecido condutor e anormalidades morfológicas do sistema de condução¹⁹⁻²². Apesar de alguns estudos experimentais mostrarem a ocorrência de hipertrofia cardíaca 8 a 12 dias após a indução de status epilepticus por lítio/pilocarpina²³, estudos prévios do nosso grupo (dados não publicados) não apontam diferenças na relação massa cardíaca/corpórea entre os animais com e sem epilepsia, não nos permitindo associar a SUDEP com possíveis alterações morfológicas do tecido cardíaco.

Além disso, o aumento considerado dos níveis plasmáticos de troponina pode ser um importante marcador de lesão do tecido cardíaco²⁴. Woodruff e colaboradores²⁵ não encontraram alterações nos níveis plasmáticos de troponina em pacientes portadores de epilepsia, sugerindo dessa maneira, a ausência de lesão miocárdica nesses indivíduos. No entanto, como esses pacientes apresentaram elevação da FC, os autores sugerem que a possível causa primária de morte súbita nos pacientes com epilepsia deve estar relacionada com a presença de um evento arritmogênico. Nesse sentido, nossos resultados estão de acordo com essa proposta, pois os corações dos ratos com epilepsia também

não devem apresentar alterações intrínsecas que sugiram risco aparente de morte súbita, indicando que a causa mais plausível para este evento se relacione à atividade modulatória do coração.

A origem anatômica da atividade epiléptica no SNC também é um aspecto interessante para ser abordado. Uma atividade epiléptica com origem na amígdala, giro cíngulo e córtex insular tem sido relacionada com indução de arritmias como: taquicardia supraventricular, taquicardia sinusal, bradicardia sinusal, bloqueio átrio-ventricular e assístole²⁶. Dessa maneira, como o hipocampo e a amígdala são estruturas do sistema límbico altamente conectadas entre si, poderemos sugerir que a perda neuronal e a reorganização sináptica existente na formação hipocampal dos animais com epilepsia no modelo da pilocarpina^{17,27} pode ser um dos fatores responsáveis pelo aumento da FC encontrado em nosso trabalho. Paralelamente, um estudo recente desenvolvido por Ansakorpi e colaboradores²⁸ mostrou que pacientes com epilepsia do lobo temporal, com e sem a presença de esclerose mesial temporal, apresentam alterações da variabilidade da FC e das respostas de reflexos cardiovasculares, sugerindo que estas estruturas cerebrais desempenham um papel importante na regulação de parâmetros cardíacos.

As crises epilépticas estão geralmente associadas a um aumento da frequência cardíaca¹³ e o monitoramento concomitante através dos métodos de vídeo ECG/EEG durante as crises revela a existência de arritmias²⁹ e alterações do traçado eletrocardiográfico (depressão do segmento S-T e prolongamento do segmento Q-T)^{30,31}. Por outro lado, durante o período interictal, os resultados obtidos em nosso estudo corroboram com os dados de Drake e colaboradores¹⁴. Esses autores investigaram os ECGs de 75 pacientes com epilepsia e encontraram FC mais elevada quando comparada com indivíduos da mesma idade e sem patologia cardíaca e neurológica associada. Este trabalho ainda mostrou que os pacientes com crises parciais complexas apresentam FC mais elevada quando comparadas com pacientes com crises generalizadas.

Em conclusão, nosso estudo sugere que o coração dos animais com epilepsia não apresenta sua autoritmicidade e função contrátil alterada intrinsecamente, uma vez que encontramos somente alteração da frequência cardíaca *in vivo*. Além disso, sob a influência do sistema nervoso autônomo, este órgão pode apresentar alterações funcionais

que aumentam a probabilidade de ocorrência de morte súbita em epilepsia. Sendo assim, estudos estão sendo desenvolvidos em nosso laboratório para elucidar com mais precisão o fenômeno da morte súbita nas epilepsias.

REFERÊNCIAS

- Munson JF. Death in epilepsy. *Med Rec* 1910; 77: 58-62.
- Rodin EA. The prognosis of patients with epilepsy. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas, 1968.
- Zielinski JJ. Epilepsy and mortality rate and cause of death. *Epilepsia* 1974;15:191-201.
- Woodbury LA. Shortening of the life span and mortality of patients with epilepsy. *Plan for nationwide action on epilepsy*. Vol. IV. Publication n° (NIH) 1978;78:276.
- Falconer Be, Rajs J. Post-mortem findings of cardiac lesions in epileptics: A preliminary report. *Forensic Sci* 1976;8:63-71.
- Dasheiff RM, Dickinson RN. Sudden unexpected death of epileptic patient due to cardiac arrhythmia after seizure. *Arch Neurol* 1986;43:194-196.
- Lathers CM, Schraeder PL. Autonomic dysfunction in epilepsy: characterization of autonomic cardiac neural discharge associated with pentylentetrazol-induced epileptogenic activity. *Epilepsia* 1982;23:633-647.
- Natelson BH, Chang Q. Sudden death: a neurocardiologic phenomenon. *Neurol Clin* 1993;11:293-308.
- Benowitz NL, Simon RP. Status epilepticus: divergence of sympathetic activity and cardiovascular response. *Ann Neurol* 1986;19:197-199.
- Kiok MC, Terrence CF, Fromm GM, Lavine S. Sinus arrest in epilepsy. *Neurology* 1986;36:115-116.
- Devinsky OD, Pacia S, Tatambhotla G. Bradycardia and asystole induced by partial seizures: A case report and literature review. *Neurology* 1997;48:1712-1714.
- Zijlmans M, Flanagan D, Gotman J. Heart rate changes and ECG abnormalities during epileptic seizures: prevalence and definition of an objective clinical sign. *Epilepsia* 2002;43:847-854.
- Opherk C, Coromilas J, Lawrence JH. Heart rate and EKG changes in 102 seizures: analysis of influencing factors. *Epilepsy Res* 2002;52:117-127.
- Drake MF, Raider CR, Kay A. Electrocardiography in epilepsy patients without cardiac symptoms. *Seizure* 1993;2:63-65.
- Blumhardt LD, Smith P, Owen L. Electrocardiographic accompaniments of temporal lobe epileptic seizures. *Lancet* 1986;1:1052-1055.
- Van Rijckevorsel K, Sausso F, Debarsy T. Bradycardia, an epileptic ictal manifestation. *Seizure* 1995;4:237-239.
- Leite JP, Cavalheiro EA. Effects of conventional antiepileptic drugs in a model of spontaneous recurrent seizures in rats. *Epilepsy Res* 1995; 20:93-104.
- Turski WA, Cavalheiro EA, Schwarz M, Czuczwar SJ, Kleinrok Z, Turski L. Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: behavioural, electrophysiological and neuropathological study. *Behav Brain Res* 1983;9:315-335.
- Painter JA, Shiel FO, Delorenzo RJ. Cardiac pathology findings in status epilepticus. *Epilepsia* 1993;34(Suppl 6):S 30.
- Kloster R, Engelskjøn T. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): a clinical perspective and a search for risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:439-444.
- Natelson BH, Suarez RV, Terrence CF, Turizo R. Patients with epilepsy who die suddenly have cardiac disease. *Arch Neurol* 1998;55:857-860.
- Opeskin K, Thomas A, Berkovic SF. Does cardiac conduction pathology contribute to sudden unexpected death in epilepsy? *Epilepsy Res* 2000; 40:17-24.
- Walton NY, Rubinstein BK, Treiman DM. Cardiac hypertrophy secondary to status epilepticus in the rat. *Epilepsy Res* 1995;20:121-124.
- Apak I, Iltumur K, Tamam Y, Kaya N. Serum cardiac troponin T levels as an indicator of myocardial injury in ischemic and hemorrhagic stroke patients. *Tohoku J Exp Med*. 2005;205:93-101.
- Woodruff BK, Britton JW, Tigarán S, et al. Cardiac troponin levels following monitored epileptic seizures. *Neurology* 2003;60:1690-1692.
- Devinsky OD, Perrini K, Theodore WH. Interictal autonomic nervous system functions in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1994;35:199-204.
- Mello LEA, Cavalheiro EA, Babb TL, Kupfer WR. Circuit mechanisms of seizures in the pilocarpine model of chronic epilepsy: cell loss and mossy fiber sprouting. *Epilepsia* 1993;34:985-995.
- Ansakorpi H, Korpelainen JT, Tanskanen P, et al. Cardiovascular regulation and hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004;45:933-939.
- Keilson MJ, Hauser WA, Magrill JP, Goldman M. ECG abnormalities in patients with epilepsy. *Neurology* 1987;37:1624-1626.
- Tavernor SJ, Brown SW, Tavernor RM, Gifford C. Electrocardiograph QT lengthening associated with epileptiform EEG discharges—a role in sudden unexplained death in epilepsy? *Seizure* 1996;5:79-83.
- Tigarán MD, Molgaard H, McClelland R, Dam M, Jaffe AS. Evidence of cardiac ischemia during seizures in drug refractory epilepsy patients. *Neurology* 2003;60:492-495.