

# Status epilepticus: Current experimental concepts



김 재 문

충남대학교병원 신경과

Status epilepticus (SE) is a main experimental field in epilepsy. Most of current concepts of SE were obtained from various animal models of SE. Physiologic changes during SE, biochemical changes, morphological changes, response to the therapeutic agents, and short- or long-term outcome of prolonged seizure were verified by animal models. Recent dramatic improvement of understanding pathophysiology of SE is the maladaptation of neurotransmitter receptors including GABAergic failure during SE. But still it is not the clear explanation of initiation of SE. Rather it explains drug unresponsiveness in refractory SE. Key factor that change single, isolated seizure into SE is still not verified. Recent development of role of inflammation and blood-brain barrier is still needs more data.

**Key Words:** Status epilepticus, GABA, Neuronal damage, Epileptogenesis

## 서 론

뇌전증지속상태(status epilepticus; SE)는 기원전 7-8세기 경부터 바빌론의 설형문자판에 상세하게 기록되었으며 1800년대 들어 불란서에서는 'état de mal'로 불리웠다.

SE에 관한 많은 기술과 연구에도 불구하고 임상적 혹은 실험적인 정의는 명확하지 못하다. SE의 국제적인 정의는 1964년 ILAE의 정의<sup>1</sup>에서 시작되었고 이후 거의 진전되지 못하였다. 그 이유는 아직도 SE의 기전에 관하여, 특히 무엇이 일반적인 단일발작에서 SE로 진전시키는가에 대한 해답을 얻지 못한 데에 있다고 할 수 있다. 실제 현재 우리가 알고 있는 SE에 관한 정보는 SE에 돌입한 이후 나타나는 현상에 관한 이해라고 하는 것이 더 정확한 것이다. 기능적으로 SE는 억제기능의 저하 혹은 효율성의 소실로 이해된다. 그 증거로는 해마가 지속적으로 SE동안에 활성화 된다거나 GABA매개 억제기능의 소실로 나타나며 반면에 glutamate는 SE를 유지하는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려진다.

최근에 이르러 SE에 대한 여러 정의가 이루어졌는데 1998년 Lowenstein과 Alldridge는 SE의 기능적 정의로 5세 이상의 어린이와 성인에서 5분 이상의 지속적인 전신적인 발작성 경련이나 2회 이상의 별개의 발작이 각 발작간에 의식의 회

복이 완전하지 못한 경우로 정의하였고 기전적인 정의 (mechanistic definition)로 전형적인 전신성 강직-간대 발작을 중단시키는 "normal" factor가 소실된 상태로 정의하였다.<sup>2</sup> 이러한 정의는 치료가 늦어져 established SE로 진행하거나, 신경손상이 나타나거나, 약물내성이 발현되는 것을 줄이기 위한 시도라 할 수 있다. 그러나 5분 이상의 경련을 보이는 모든 환자가 SE 상태에 도달하는 것은 아니므로 지속적 혹은 의식의 회복이 없이 5분 이상 반복되는 경우는 impending SE로 정의하는 것이 실용적으로 사용되기 시작하였다. 이는 Richmond study<sup>3</sup>에서 10-29분 지속되는 SE의 경우 사망률이 2.6%인 반면에 30분 이상 지속되는 경우 19%에 이르는 점이 밝혀지면서 조기치료의 중요성이 강조된 결과일 것이다. 그러나 5분의 의미는 일반적인 전신 발작성 경련의 평균지속시간의 표준편차의 약 20배에 이르는 것으로 명백하게 비정상적이며 심각한 전신발작으로 이해하여야 할 것이다. 일반적인 SE의 정의는 기존의 정의대로 임상적 혹은 뇌파상으로 30분 이상 지속되거나 반복되는 경련으로 정의하는 것이 타당할 것이다. 그 이유는 30분 이상 지속되는 경련은 동물실험에서 자발적, 지속적이며, 뇌병변이 명확해지고, 약물내성이 나타나는 시간으로 여겨지기 때문이다. 이는 Richmond study에서도 30분 이상 지속된 경련의 60%가 지속적인 발작 상태에 도달한다는 것으로 증명되었다. 동물실험에서도 30분 이상 perforant path를 자극하는 경우 모든 동물이 established SE로 진행되는 것으로 알려졌다. Treiman에 의하여 제안된 subtle SE는 지속되는 SE에서 임상적으로나 뇌파상로나 왕성한 발작이나 뇌파활동이 감소하고 예

Jae-Moon Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital,  
640 Daesa-dong, Joong-gu, Daejeon 301-721, Korea

Tel: +82-42-280-7806 Fax: +82-42-252-8654

E-mail: jmoonkim@cnu.ac.kr

후가 극히 불량해지는 시기<sup>4</sup>로 Clark와 Prout의 “stuporous SE”의 시기라 할 것이다. 임상적인 발작이 없는 뇌파상의 SE(electrical SE) 상태에 대하여는 신뢰할 만한 임상자료는 없으나 실험적으로는 조절되지 않은 뇌파상의 발작과가 신경세포를 괴사시키는 것으로 알려져 이에 대한 적극적인 치료는 중요한 의미를 갖는다.

그러나 SE에 지속적인(ongoing) 경련과 반복적인 경련 모두를 포함하는 것은 기전적으로 적당하지는 못하다. 즉, SE의 기전에서 설명되는 억제기전의 기능 변화라는 관점에서 보면 지속적인 경련의 경우는 명백한 과흥분 혹은 불안정한 뇌의 일시적/영구적 억제소실이라고 보아야 할 것이며 이는 지속적인 tonic 혹은 반복적인 clonic-tonic seizure의 형태로 나타나게 된다. 이에 반하여 반복적인 발작의 경우는 억제기능의 일시적이며 불안정한, 가역적인 변화라고 보아야 할 것이기 때문이다. 따라서 반복적인 발작의 경우는 효율적인 억제기능이 아직도 존재하고 있다는 의미가 될 것이며 따라서 치료에 대한 반응도 서로 상이하게 나타나게 될 것이다 (Table 1). 실제 반복적인 발작은 기능적으로 NCSE 혹은 GCSE형태로 해마의 지속적인 경련이 존재하나 전체적으로는 wax & wane하는 카이낙산에 의한 SE의 형태로 나타난다 (Figure 1).

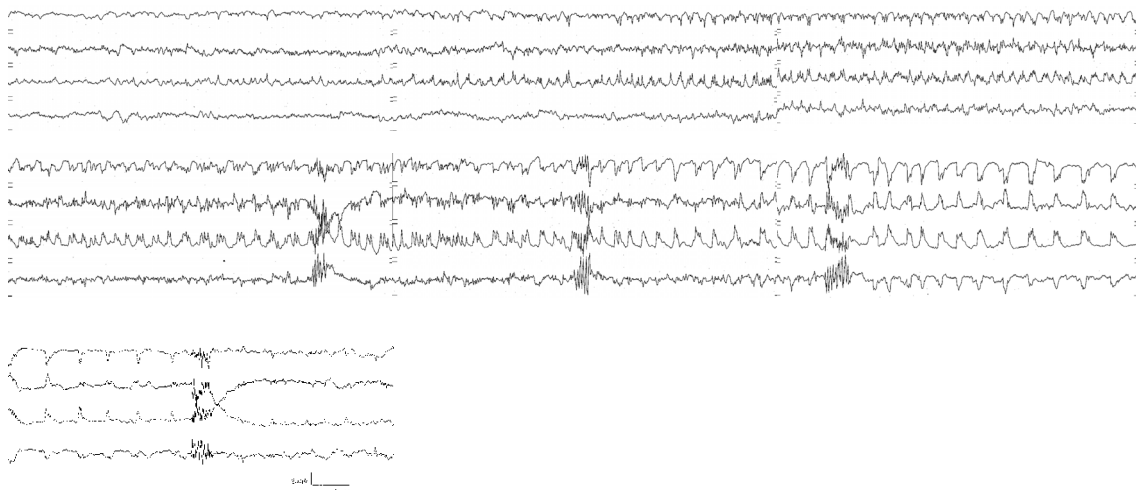
## 본 론

SE가 지속되는 이유는 아직 완전히 밝혀져 있지는 않다. 그러나 Lothman 등의 연구에서 해마의 반복적인 자극이 오

랜 시간 지속되는 limbic SE를 유발하고 이것이 다시 만성 발작과 신경손상을 가져오는 것을 밝혔고<sup>5</sup> Vicedomini와 Nadler<sup>6</sup>가 단지 10회의 후방전(afterdischarge)만으로도 지속적인 SE를 유발할 수 있다는 것을 밝힌 이후 SE를 야기하는 이유에 대한 연구가 활발해졌으나 결론에 도달하지 못하고 있다. 실험적으로 억제를 증강하거나 흥분을 증강시키는 많은 약제가 SE의 발생을 억제하지만 일단 발작지속상태가 고정되면 발작 이외의 다른 기전이 관여하여 대부분의 약제에 대한 내성을 일으킬 것이라는 사실이 제안되었고 이렇게 내성이 나타난 이후에도 비교적 효과적인 약제는 glutamate에 작용하는 약제들 인 것이 알려졌다. 이에 반하여 GABA에 작용하는 대부분의 약제는 시간 경과와 더불어 효과가 현저히 떨어지고 효과가 나타나는 경우도 심각한 부작용을 야기할 정도의 매우 많은 용량이 필요하다는 사실은 시사적이다. 또한 이러한 약물 내성은 시간-의존적으로 형성되며 이를 시사하는 소견으로 Kapur와 MacDonald<sup>7</sup>는 benzodiazepine의 항경련효과가 발작이 30분 지속되는 경우 약 20배가 감소함

**Table 1.** Treatment response of diazepam between two discrete seizures and continuous seizures in pilocarpine-induced SE

No. of rats	16	16
EEG duration of SE	3.5 ± 0.9	4.4 ± 1.2
Seizure stop	38 sec. ± 42 (16/16)	102 sec. ± 201
Success rate	100 %	18.8%
Resume	12.5%	100%
DZP conc. (microgram/mL)	1.52 ± 0.57	1.32 ± 0.63



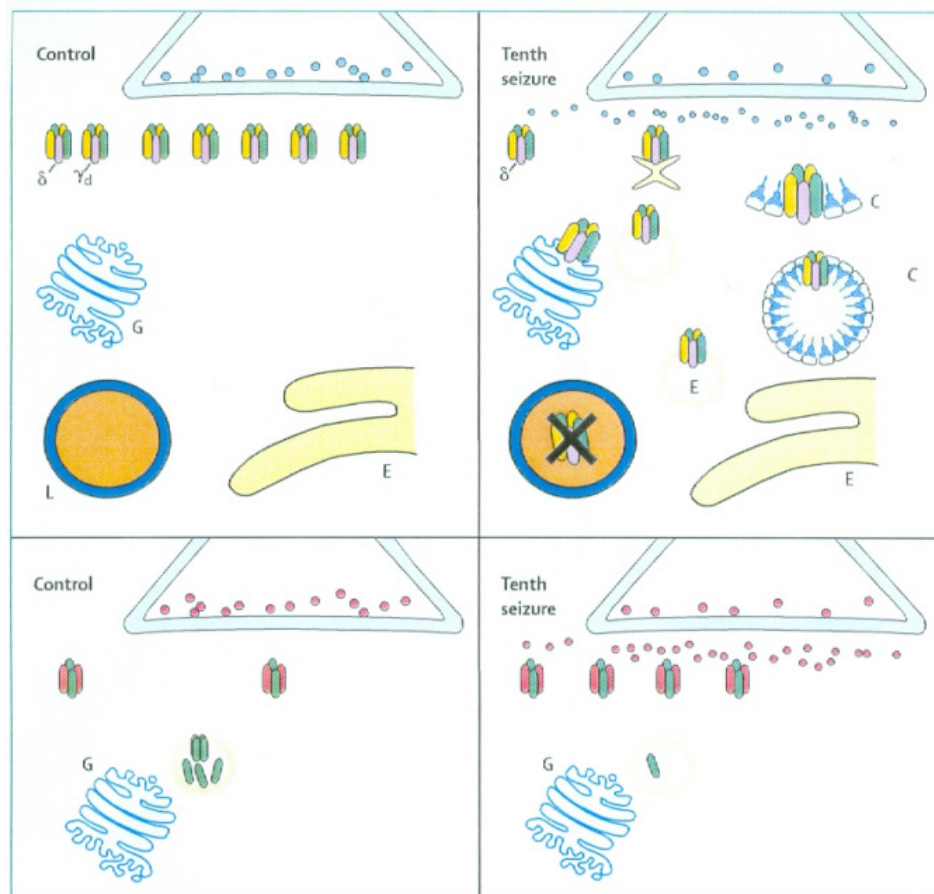
**Figure 1.** EEG of all stages of SE in one cycle in kainic acid-induced SE in rat.

을 보고하였고 이러한 이유로 phenytoin의 효과가 benzo-diazepine에 비하여 더 오래 지속되며 NMDA 억제제의 경우 말기의 SE에서도 효과적임이 알려졌다.

## Self-sustaining SE의 발현

발작 초기의 수 초 동안에는 인산화(phosphorylation)가 일어나는데 이때 이온통로의 개방, 신경전달물질이나 신경 조절 물질이 방출되며 동시에 수용체는 탈감작된다. 수초에서 수분이 경과하면 수용체의 trafficking을 통하여 신경세포는 이러한 변화에 적응하게 되고 수용체는 연결부의 세포막

에서 endosome으로 이동하거나 저장되었던 부위에서 활성화된 부위로 이동하는 변화를 나타내게 된다. 그 결과로 억제성 수용체와 흥분성 수용체의 불균형이 야기되며(Figure 2) 수분에서 수시간이 경과하면 신경펩티드 조절물질의 조성(plasticity)의 변화가 나타나게 된다. 이러한 변화가 부조화하면 발작유발성의 신경펩티드가 증가하거나 억제성의 신경펩티드가 결핍되어 신경세포는 흥분성이 강화되는 결과가 된다. 실제 리튬-필로카르핀 모델에서 60분이 경과하면 GABA<sub>A</sub> 수용체의 수는 대조군의 반으로 감소하는데 연결막(synaptic membrane) 부위의 감마, 베타 하부단위(subunit)의 수는 감소하고 세포내에서는 증가하는 현상이 나타난다.



**Figure 1: Model of our hypothesis of receptor trafficking in transition of single seizures to status epilepticus**  
Top: after repeated seizures, the synaptic membrane of GABA<sub>A</sub> receptors forms clathrin-coated pits, which internalise as clathrin-coated vesicles (C), inactivating the receptors because they are no longer within reach of the neurotransmitter. These vesicles develop into endosomes (E), which can deliver the receptors to lysosomes (L) where they are destroyed, or to the Golgi apparatus (G) from where they are recycled to the membrane. Bottom: by contrast, in NMDA synapses, subunits are mobilised to the synaptic membrane and assemble into additional receptors. As a result of this trafficking, the number of functional NMDA receptors per synapse increases whereas

**Figure 2.** Internalization of GABA<sub>A</sub> receptors and mobilized NMDA receptors in the synapse.

이러한 GABA<sub>A</sub> 수용체의 세포내섭취(endocytosis)는 GABA 억제제의 소실과 benzodiazepine에 대한 점차적인 내성을 설명할 수 있다.<sup>8</sup> 연접의 GABA 수용체는 세포 내로의 합입이 일어나지 않는데 AMPA와 NMDA 수용체는 연접부로의 이동이 일어나 약 40% 가까이 증가하여 세포의 흥분성을 증강한다. 면역화학적 연구에서 SE 동안 해마의 dynorphin, galanin, somatostatin, NP-Y 등은 감소하고 substance P나 neuropeptide B는 증가하여 SE의 지속상태를 유지하게 된다. 그러나 모든 부적응(maladaptation)이 SE를 증강시키는 것은 아니므로 세포내의 모든 변화가 SE의 지속에 부정적인 것은 아니다.

### SE-induced neuronal injury & epileptogenesis

1825년 Bouchet와 Cazauvielh가 SE환자 18명 중 8명에서 해마의 변화를 관찰하여 보고한 이래 Sommer와 같은 해에 Pflieger (1880)는 SE에 의한 측두엽의 출혈성 변화를 기술하였다. 이후 이러한 변화가 반드시 해마에만 국한되지는 않으며 CA2를 제외한 암몬각경화(Ammon's horn sclerosis)외에도 편도핵(amygdala), 신피질(neocortex), 선조체(striatum), 시상, 소뇌 등에 광범위하게 변화를 야기시키며 이러한 변화는 소아에 비하여 성인에서 더 특징적으로 나타남이 보고되었다. 특히 Corsellis<sup>9</sup>는 해마에 나타나는 이러한 손상이 후에 암몬각경화를 형성할 것으로 주장하였다. 그러나 그러한 병리소견을 야기하는 원인에 관하여는 경련 그 자체에 의한 것인지 혹은 SE에 동반되는 생리적인 현상에 의한 것인지에 관한 논란이 있어왔다. 그러나 Meldrum<sup>10</sup>의 비비원숭이를 이용한 고전적인 연구에서 적어도 단순히 SE에 수반되는 생리적인 현상보다는 세포단위의 대사장애에 의하여 병리가 나타난다는 사실이 확인되었고 1993년 Wasterlain은 NCSE환자에서 GCSE의 경우와 매우 유사한 병리소견을 보고하여<sup>11</sup> SE의 지속적 뇌전증과 뇌신경의 손상을 가져온다는 것이 증명되었다. 전기자극으로 야기되는 반복적인 경련이나 SE에 의하여 뇌손상과 인지장애가 나타나는 것은 확실하여 이끼섬유(mossy fiber)의 축삭돌출(sprouting)이 나타나는 정도는 후방전(afterdischarge)의 방출과 전신경련의 수와 비례하였다. 또한 이들 동물에서 radial-arm maze test를 시행한 결과 발작의 수와 병리적인 변화는 인지기능 장애와 비례하였다.<sup>12,13</sup>

일반적으로 성숙한 동물에서 SE는 해마의 CA1, CA3, 치아과립세포층(dentate granule cell layer), 그리고 치아(dentate

hilus의 세포손상을 가져온다. 이러한 세포병리의 기전으로 Sloviter는 세포괴사가 흥분성 기전에 의함을 밝혔다. 즉, 신경손상이 주로 흥분성 신경전달물질의 축적이나 NMDA와 관련된 칼슘 유입에 의한 것으로 알려지는데<sup>14</sup> 해마의 내측 내후각피질(entorhinal cortex)의 layer III는 특히 지속적인 발작에 취약한 구조물이다.<sup>15</sup> 이 부위의 paralbumin함유 신경세포의 손상이 적다는 사실은 세포 내 칼슘이온의 증가가 신경손상의 주된 이유임을 시사한다. 즉, NMDA 수용체가 활성화되면 많은 칼슘이 신경세포로 유입되는데 대부분은 세포내 칼슘이 유입된다. NMDA 수용체와 더불어 전압작동 칼슘통로(voltage-activated calcium channel)의 활성화는 칼슘의 세포내 유입을 촉발하게 된다. 이러한 칼슘과 이온의 변화는 조기유전자의 발현을 포함하는 생화학적인 연속작용(cascade)을 유발하여 세포사를 일으키게 된다. 즉, 고농도의 세포내 칼슘은 nitric oxide synthase (NOS)를 통한 반응성 유리산소를 형성하고 미토콘드리아의 산소인산화(oxidative phosphorylation)를 uncoupling하게 된다. 결국 lipases, proteases, 그리고 endonucleases나 다른 이화효소(catabolic enzymes)가 활성화되면 세포기능의 악화가 초래된다. 실제로 세포내 칼슘 pool에서 칼슘방출을 억제하는 dantrolene은 신경방어물질로 작용하기도 한다.<sup>16</sup>

SE환자의 부검에서 해마의 신경세포 수가 감소한다는 사실이나 neuron-specific enolase (NSE)가 증가한다는 사실, 그리고 임상적으로 영상학적 연구에서 급성의 부종과 만성기의 위축이 SE후에 나타날 수 있다는 사실은 SE가 뇌손상을 가져옴을 명백히 알려준다.

발작형성(epileptogenesis)은 여러 동물모델이나 사람에서 밝혀졌지만 GABA 사이신경세포(interneuron)의 소실에 의한 것인지 혹은 흥분신경의 축삭돌출에 의한 것인지는 논란의 여지가 있다. 치아과립세포의 이끼섬유는 발작에 의하여 일시적으로 glutamic acid decarboxylase (GAD)가 증가되고 뉴로펩티드의 발현이 활성화 된다.<sup>17</sup> 그러나 실제로 있어 GABA에 의한 억제는 SE 동안에 감소하는데 Kapur와 Coulter<sup>18</sup>는 리튬-필로카르핀 모델에서 GABA<sub>A</sub> 수용체의 전류를 전세포 막전압고정법(whole-cell patch clamp)을 이용하여 막전위의 차이를 관찰하였다(-17.3 mV vs. -56 mV). 이는 SE 동안에 점차적인 해마의 억제능력의 상실이 나타나는 것을 의미한다. 경련의 전파에는 아연이 관계되는데 Buhl 등<sup>19</sup>은 Zn<sup>2+</sup>를 관류하면 미세억제연접후전위(miniature inhibitory postsynaptic current)가 뚜렷이 감소함을 보고하였다. 즉, 전기점화모델(electrical kindling model)에서 이끼세포

로부터 방출된  $Zn^{++}$ 가 경련상태의  $GABA_A$  수용체의 기능을 억제하는 것이다. 이러한  $Zn^{++}$ 에 의한  $GABA$ 억제의 상실은 경련의 전파와 더불어 뇌의 특정 부위가 경련을 더 잘 일으키는 이유를 설명하고 SE의 진행에 따른 치료의 변화를 이해시킬 수 있을 것이다.

뇌손상은 뇌의 성숙도에 따른 차이를 보이는데 성숙한 뇌에서는 연접부의 장기강화작용(long-term potentiation)을 포함하는 다양한 연접소성(synaptic plasticity)을 나타내게 된다. 이러한 변화는 피질의 연결망을 변화하여 발작의 역치를 낮추게 된다. 그러므로 충분한 기간 경련이 지속되면 해마의 경우 fascia dentate의 과립세포 상부(supragranular zone)에서 과립세포 축삭(granule cell axons)의 비정상적인 축삭돋음(aberrant sprouting)과 CA1 subfield의 축삭의 뿌리돋음이 일어나게 되어 연접부의 재조합이 일어나게 된다. 이와 더불어 SE는 해마의 신경세포생성(neurogenesis)을 증강시키기도 한다. 이러한 변화는 총체적으로 피질의 연결망을 과흥분 상태로 유도하게 된다. 반면에 성장기의 신경세포는 덜 손상 받는데 이는 신경세포의 손상이라는 면에서 보면 성숙한 뇌세포보다 여러 병적인 상태에 대하여 더 안정됨을 의미한다. 또한 미성숙한 뇌는 glutamate에 의한 독성에도 더 안정적이며 이러한 안정성은 활동성의 연접부위가 적고 에너지 대사가 낮은 등의 생화화적인 연속반응의 미성숙과 칼슘에 결합하는 단백질(calbindin)의 차이에 부분적으로 기인하는 것으로 생각된다. 따라서 장기간의 경련에서 나타나는 신경세포의 소실도 미성숙 뇌에서는 더 적게 나타나게 된다. 실제로 경련에 의한 해마의 손상은 흰쥐의 경우 약 2주 이후에나 뚜렷한 것으로 알려진다. 반대로 미성숙한 뇌는 여러 외부자극에 대하여 더 민감하게 경련을 일으켜 저산소증, 고열, 외상 등에 의하여 쉽게 경련을 일으키게 되며 이러한 특성은  $GABA$ 계의 미성숙으로 설명된다.<sup>20</sup>

그러나 SE로 인한 뇌의 변화는 SE모델의 종류에 따라서도 차이를 보일 수 있어 생후 21일 된 흰쥐의 perforant path를 전기자극하면 이후에 나타나는 경련이 35일 된 쥐에 비하여 현저히 적게 나타나지만 리튬-필로카르핀에 의한 SE의 경우 자발적인 경련의 발현은 21일된 쥐와 35일 된 쥐에서 큰 차이를 보이지 않는다. 그러나 SE에 의한 명백한 세포손상과 연접부의 변화가 생후 첫 주에는 뚜렷하지 않다고 하더라도 SE는 이후의 자극에 의한 경련의 발생을 촉진하게 되는데 예를 들어 생후 15일된 쥐에서 카이닌산에 의한 SE를 유발하면 명백한 뇌손상을 보이지는 않지만 일단 이러한 SE에 노출된 쥐는 성숙한 이후의 이차적인 경련에 의하여 더욱 심각한 뇌

손상을 일으키게 되는 것으로 알려진다.<sup>21</sup> 예를 들어 미성숙 상태에서의 SE가 공간적인 학습을 손상하지는 않지만 만일 미성숙 시에 경련을 일으킨 이후 성장하여 다시 경련을 일으키게 되면 성숙한 이후에만 경련을 일으킨 쥐에 비하여 더 심각한 학습장애를 보이게 된다. 이러한 예는 사춘기의 SE에도 마찬가지로 영아경련(neonatal seizure)의 유무가 더 심각한 결과를 초래하게 된다. 이러한 관찰에 대한 명확한 설명은 없는 상태지만 적어도 신생아기의 경련이 명확한 세포손상과는 다른 기전으로 성장기의 뇌에 변화를 가져옴을 증명하는 예라 할 것이다.

최근에는 염증<sup>22</sup>이나 BBB<sup>23</sup>의 손상이 SE의 발현이나 발작형성(epileptogenesis)에 중요한 역할을 할 것이라는 많은 연구가 있다. 그러나 아직 더 많은 결과가 필요한 것으로 보인다.

## 결론

SE가 있는 후 2년 이내에 뇌전증이 발생할 가능성은 약 41%이지만 SE가 없이 급성증후성경련(acute symptomatic seizure)만 있는 경우 뇌전증의 발생 가능성은 약 13%로 보고된다. 이러한 사실은 SE로 인한 장기간의 경련에서의 발작형성을 시사한다.

SE는 연령이나 유발된 모델에 따라 상이한 결과를 보이는 경우가 흔하다. 이제까지의 연구에서 밝혀진 수많은 사실의 대부분은 SE의 부산물일 가능성이 많고 특정한 SE에만 해당하는 결과일 수도 있다. 이런 점에서 모든 SE의 발생기전을 전체적으로 설명하는 결과는 없다. 즉, SE는 매우 다양한 원인에 의하여 나타나는 최종의 결과일 가능성이 높고 SE가 지속되는 과정 중에도 다양한 생화학적, 약리학적인 변화를 일으켜 각각의 SE가 서로 상이할 수 있다는 사실을 염두에 두어야 할 것이다.

결론적으로 단일발작이 SE로 이행되는 결정적인 원인은 아직 밝혀져 있지 않다. 다만 급, 만성 증후성발작이나 특정한 대사장애에서 SE가 더 흔하다는 사실은 변형된 신경세포의 대사나 생화학적 변화 중 특정한 요인이 SE로의 이행을 촉진할 것이라는 사실을 시사한다.

## REFERENCES

1. Commission, A proposed international classification of epileptic seizure. *Epilepsia* 1964;5:297-306.

2. Lowenstein DH, Alldridge BK. Current concepts: status epilepticus. *NEJM* 1998;338:970-976.
3. Waterhouse EJ, Garnett LK, Towne AR, Morton LD, Barnes T, Ko D, DeLorenzo RJ. Prospective population-based study of intermittent and continuous convulsive status epilepticus in Richmond, Virginia. *Epilepsia* 1999;40:752-758.
4. Treiman DM, Meyers PD, Walron NY, et al. A comparison of four treatments of generalized convulsive status epilepticus. VA status epilepticus cooperative study group. *NEJM* 1998;339:792-798.
5. Lothman E. The biochemical basis and pathophysiology of status epilepticus. *Neurology* 1990;40(suppl 2):13-23.
6. Vicedomini JP, Nadler JV. A model of status epilepticus based on electrical stimulation of hippocampal afferent pathways. *Exp Neurol* 1987;96:681-691.
7. Kapur J, MacDonald R. Rapid seizure-induced reduction of benzodiazepine and Zn sensitivity of hippocampal dentate granule cell GABAA receptor. *J Neurosci* 1997;17:7532-7540.
8. Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol* 2006;5:246-256.
9. Corsellis JAN, Bruton CJ,. Neuropathology of status epilepticus in humans. In:Delgado-Escueta AV, Wasterlain CG, Treiman DM, Porter RJ(eds). Status epilepticus: Mechanisms of brain damage and treatment. *Advances in neurology*, vol 34. New York, Rave press, 1983;129-139.
10. Meldrum BF, Horton RW. Physiology of status epilepticus in primates. *Arch neurol* 1973;28:1-9.
11. Wasterlain CG, Fujikawa DG, Penix L, Sankar R. Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia* 1993;34(Suppl 1):S37-53.
12. Sutula T, Lauersdorf S, Lynch M, Jurgella C, Woodard A. Deficits in radial arm maze performance in kindled rats: evidence for longlasting memory dysfunction induced by repeated brief seizures. *J Neurosci* 1995;15:82958301.
13. Elmér E, Kokaia M, Kokaia Z, Ferencz I, Lindvall O. Delayed kindling development after rapidly recurring seizures: relation to mossy fiber sprouting and neurotrophin, GAP-43 and dynorphin gene expression. *Brain Res* 1996; 712:19-34.
14. Du F, Eid T, Lothman EW, Köhler C, Schwarcz R. Preferential neuronal loss in layer III of the medial entorhinal cortex in rat models of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 1995;15:63016313.
15. Ribak CE, Baram TZ. Selective death of hippocampal CA3 pyramidal cells with mossy fiber afferents after CRH-induced status epilepticus in infants rats. *Dev Brain Res* 1996;91:245-251.
16. Mody I, MacDonald JF. NMDA receptor-dependent excitotoxicity: the role of intracellular  $Ca^{++}$  release. *Trends Pharmacol Sci* 1995;16:356-359.
17. Schwarzer C, Sperk G. Hippocampal granule cells express glutamic acid decarboxylase-67 after limbic seizures in the rat. *Neuroscience* 1995;69:705-709.
18. Kapur J, Coulter DA. Experimental status epilepticus alters gamma-aminobutyric acid type A receptor function in CA1 pyramidal neuron. *Ann Neurology* 1995;38:893-900.
19. Buhl EH, Otis TS, Mody I. Zinc-induced collapse of augmented inhibition by GABA in a temporal lobe epilepsy model. *Science* 1996; 271:369373.
20. Jensen FE, Baram TZ. Developmental seizures induced by common early-life insults: short- and long-term effects on seizure susceptibility. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000;6:253-257.
21. Auvin S, Dupuis N. Outcome of status epilepticus. What do we learn from animal data? *Epileptic Disord* 2014;16(Suppl 1):37-43.
22. Janigro D, Iffland PH 2nd, Marchi N, Granata T. A role for inflammation in status epilepticus is revealed by a review of current therapeutic approaches. *Epilepsia* 2013;54(Suppl 6):30-32.
23. Friedman A. Blood-brain barrier dysfunction, status epilepticus, seizures, and epilepsy: a puzzle of a chicken and egg? *Epilepsia* 2011;52(Suppl 8):19-20.