

ESTUDO CLÍNICO-ELETRENFALOGRAFICO LONGITUDINAL EM PACIENTES EPILÉPTICOS TRATADOS COM Ro 5-4023

MICHEL P. LISON *
LAERTEL F. FASSONI **

A ação do Diazepam e do Nitrazepam sobre diversas formas clínicas de epilepsia tem sido amplamente comprovada ^{6, 7, 9-21, 25, 27-30}.

Estudos experimentais demonstraram significativas propriedades anti-convulsivantes de outros derivados benzodiazepínicos ^{4, 26}. A baixa toxicidade desses compostos permite a realização de estudos terapêuticos, particularmente indicados em pacientes com manifestações epilêpticas freqüentes e rebeldes às medicações habituais. No presente trabalho relatamos nossa experiência com o uso de 7-nitro-5- (2-clorofenil) -3 H-1,4-benzodiazepina 2 (1 H)-one ou Ro 5-4023.

MATERIAL E MÉTODOS

Nossa casuística consta de 22 pacientes com crises epilêpticas freqüentes, os quais, antes do início do seguimento terapêutico, apresentavam um ou vários episódios por dia. Os dados clínicos referentes a esses pacientes estão indicados no quadro 1.

A inclusão de cada paciente no presente estudo só foi feita após a observação pessoal de, pelo menos, uma crise.

Os eletreencefalogramas (EEG) foram feitos em aparelho Grass, modelo VI, de 8 canais, com eletrodos colocados segundo a posição aconselhada pela Federação Internacional para Eletreencefalografia e Neurofisiologia Clínica. A velocidade de registro do papel inscridor foi de 3 cm por segundo e a constante de tempo utilizada foi de 0,05 segundo. O ganho utilizado foi de 50 μ V por 7 mm de deflexão. Em casos de potências superiores a 200 μ V, o ganho foi reduzido.

Os traçados foram obtidos em estado de vigília, sob ativação pela estimulação luminosa intermitente e durante o sono espontâneo ou induzido por barbitúrico (Secobarbital, 10 mg/Kg). O EEG de cada paciente foi obtido dentro de um período não superior a dois dias antes do início da terapêutica com Ro 5-4023. Iniciada a medicação, os exames foram repetidos após uma e duas semanas e, a seguir, mensalmente.

Os efeitos das medicações anticonvulsivantes previamente administradas foram avaliados durante pelo menos um mês de observação. Verificada a sua ineficácia, associamos o benzodiazepínico. Iniciado o novo tratamento, a medicação

Departamento de Neurologia (Prof. J. Armbrust-Figueiredo) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo: * Livre Docente; * Residente.

Nota dos autores — Agradecemos a Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. pelo fornecimento do Ro 5-4023.

Caso	Sexo	Idade	Tipos de crises	Frequência das crises	Tratamentos anteriores
1	M	9 a	ausências típicas	5 — 6/dia	sim
2	M	12 a	ausências típicas	2 — 3/dia	sim
3	F	9 a	ausências típicas	3 — 5/dia	sim *
4	M	8 a	ausências típicas	5 — 6/dia	não
5	F	13 a	ausências típicas	5 — 15/dia	sim *
6	M	6 a	ausências psicomotoras com ponta-ondas lentas	1 — 6/dia	não
7	F	5 a	ausências psicomotoras com ponta-ondas lentas	1 — 3/dia	sim
8	F	43 a	ausências psicomotoras com foco temporal	3 — 4/dia	sim *
9	F	13 a	ausências mioclônicas	mais de 100/dia	sim *
10	M	30 a	ausências mioclônicas	15 — 70/dia	sim *
11	M	14 a	ausências mioclônicas generalizadas tônico-clônicas	10 — 15/dia 1/mês	sim
12	M	10 a	ausências mioclônicas	10/dia	sim
13	M	15 a	ausências mioclônicas	1 cada 5 a 15 minutos	sim *
14	F	39 a	mioclonias de ação generalizadas tônico-clônicas	constantes 1/semana	sim *
15	M	7 a	acinéticas	4 — 5/dia	sim
16	M	2 a 7 m	ausências atípicas	8 — 10/dia	sim *
17	M	4 a	acinéticas	1 cada 10 minutos	sim *
18	M	4 a	ausências atípicas tônicas axiais mioclonias	3 — 5/dia 1/dia 1 — 2/dia	sim *
19	M	8 a	acinéticas hemiclônias tônicas axiais	10 — 15/dia 4 — 5/semana 1/semana	sim
20	F	5 a	acinéticas tônico-clônicas generalizadas	1 cada 10 minutos 1 cada 5 — 6 meses	sim *
21	F	7 a	acinéticas tônicas axiais	15 — 20/dia 4 — 5/dia	sim *
22	M	4 a	acinéticas hemiclônicas	3 — 5/dia 0 — 1/dia	sim *

Quadro 1 — Dados clínicos dos 22 pacientes antes do tratamento com Ro 5-4023.

* Tratamentos anteriores com outros derivados benzodiazepínicos.

pré-existente foi mantida ou diminuída; a dosagem de barbitúricos e/ou primidone foi aumentada naqueles casos em que crises convulsivas generalizadas ocorreram durante o tratamento.

A dose de benzodiazepínico foi mantida dentro dos limites individuais de tolerância, sendo administrada cada 8 horas. Não se administrou dose maior que 6 mg/dia, a não ser na paciente com mioclonias de ação (caso 14) e num paciente com ausências mioclônicas (caso 10) que receberam, por tempo limitado, 12 mg/dia.

A avaliação do número de crises antes e durante as diversas fases do tratamento foi realizada através de um diário feito pelos familiares ou pelo próprio paciente. Insistiu-se particularmente sobre a necessidade de vigilância continua.

R E S U L T A D O S

Ação do Ro 5-4023 sobre as manifestações epilêpticas — No quadro 2 estão indicados os resultados clínicos globais.

Tipo de crise	R e s u l t a d o s						
	Controlados	Diminuição inicial, controle ulterior	Contrôle inicial, recidiva parcial	Diminuição do número de crises	Contrôle inicial, recidiva posterior e, finalmente, controle	Diminuição inicial, a seguir controle e, finalmente, recidiva parcial	Inalterado
Ausências típicas	1	1	3 *				
Crises Psm c/ POL	2 *						
Crises Psm s/ POL			1				
Ausências mioclônicas			1	2		1	1
Mioclonias de ação (dissínergia mioclônica)			1				
Crises astato-mioclônicas e/ou tônicas	2		2	2	1		1

Quadro 2 — Resultados obtidos nos 22 pacientes tratados com Ro 5-4023. * Um paciente com ausências típicas e um paciente com crises Psm com ponta-ondas lentas não foram tratados anteriormente com outros produtos. Legenda: crises Psm com POL = crises psicomotoras com ponta-ondas lentas; crises Psm s/POL = crises psicomotoras sem ponta-ondas lentas.

No quadro 3 estão indicados os efeitos da medicação benzodiazepínica sobre a frequência das crises durante o seguimento terapêutico nos 5 pacientes com ausências típicas.

Caso	Freqüência das crises	Doses empregadas (em mg)	Duração do seguimento
1	Diminuição maior que 75%: primeira semana	1,5	8 meses
	Sem crises em seguida	3,0	
2	Sem crises durante uma semana	3,0	7 meses
	Diminuição maior que 75%: uma semana	3,0	
	Diminuição menor que 50%: uma semana	3,0	
	Recidiva uma semana	—	
	Sem crises: uma semana	4,0	
	Diminuição maior que 75%: uma semana	4,0	
	Sem crises: 6 semanas	6,0	
	Diminuição maior que 75%: 4 meses	6,0	
3	Sem crises desde a primeira semana	3,0	10 meses
4	Sem crises: uma semana	3,0	8 meses
	Recidiva: uma semana	—	
	Diminuição maior que 75%: 4 semanas	3,0	
	Sem crises: 6 semanas	4,0	
	Diminuição maior que 75%: 5 meses	4,0	
5	Sem crises: 4 semanas	6,0	7 meses
	Diminuição maior que 75%: 3 meses	6,0	
	Diminuição de 50 a 75%: 3 meses	6,0	

Quadro 3 — *Freqüência das crises durante o seguimento terapêutico com Ro 5-4023 nos 5 pacientes com ausências típicas. Legenda: — = suspensão da medicação.*

No quadro 4 estão indicados os efeitos da droga sobre a incidência das crises durante o seguimento terapêutico nos três pacientes com crises psicomotoras.

Caso	Freqüência das crises	Doses empregadas (em mg)	Duração do seguimento
6	Sem crises desde a primeira semana	3,0	8 meses
7	Sem crises desde a primeira semana	3,0	2 meses
8	Sem crises: duas semanas	6,0	2 meses
	Diminuição maior que 75%: duas semanas	6,0	
	Diminuição de 50 a 75%: 4 semanas	6,0	

Quadro 4 — *Freqüência das crises durante o seguimento terapêutico com Ro 5-4023 nos 3 pacientes com ausências psicomotoras.*

No quadro 5 estão indicados os efeitos da droga sobre a incidência das crises durante o seguimento terapêutico nos 5 pacientes com ausências mioclônicas.

Caso	Freqüência das crises	Doses empregadas (em mg)	Duração do seguimento
9	Diminuição maior que 75%: duas semanas	3,0	7 meses
	Sem crises: três semanas	3,0	
	Diminuição maior que 75%: 5 meses	3,0	
10	Diminuição de 50-80%: 10 meses	6,0	10 meses
	A suspensão, por dias, após 3 e 9 meses levou à recidiva das crises		
11	Sem crises: uma semana	6,0	6 meses
	Diminuição maior que 75%: 6 meses	1,5 a 4,0	
12	Inalterado	4,0 a 12,0	3 semanas
13	Diminuição maior que 75%	6,0	5 meses

Quadro 5 — Freqüência das crises durante o seguimento terapêutico nos 5 pacientes com ausências mioclônicas.

Caso	Freqüência das crises	Doses empregadas (em mg)	Duração do seguimento
15	Sem crises desde a primeira semana	3,0	3 meses
	Durante a terceira semana, faltando remédio durante um dia, apresentou duas crises		
16	Diminuição menor que 50%: duas semanas	3,0 a 6,0	4 meses
	Diminuição de 50 a 75%: 6 semanas	6,0	
	Diminuição menor que 50%: dois meses		
17	Sem crises desde a primeira semana	3,0	4 meses
18	Diminuição de 50 a 75%: a partir da primeira semana	3,0	4 meses
19	Sem crises acinéticas desde a primeira semana	2,0 a 6,0	10 meses
	Sem crises mioclônicas ou tônicas: 4 semanas		
	Em seguida, diminuição maior que 75% das crises tônicas e mioclônicas até o 5.º mês de seguimento.		
	Diminuição de 50 a 75% das crises tônicas do 5.º mês em diante		
20	Sem crises: uma semana	3,0	4 meses
	Recidiva após forte reação à vacinação anti-variólica durante 7 semanas	6,0 a 4,0	
	Diminuição maior que 75%: um mês	4,0	
	Sem crises: um mês	4,0	
21	Sem crises durante duas semanas	3,0	7 meses
	Diminuição maior que 75%: 6 meses	4,0 a 6,0	
22	Inalterado	3,0 a 6,0	4 semanas

Quadro 6 — Freqüência das crises durante o seguimento terapêutico nos 8 pacientes com síndrome de Lennox.

A paciente com mioclonias de ação (dissinergia cerebelar mioclônica, caso 14) não apresentou manifestação durante três semanas com 6 mg de Ro 5-4023. Houve, a seguir, discretas mioclonias à movimentação voluntária, com ligeira acen-tuação, durante três meses. A elevação da dose para 12 mg/dia permitiu nova-mente o controle das manifestações por duas semanas, havendo recidiva parcial. Contudo, até o final do seguimento terapêutico (6 meses) a paciente era capaz de se alimentar, de se vestir e de se pentear, o que não conseguia fazer antes de medicada.

No quadro 6 estão indicados os efeitos da droga sobre a incidência das mani-festações epilépticas nos 8 pacientes com síndrome de Lennox.

Efeitos colaterais — No quadro 7 estão sintetizados os principais efeitos cola-terais observados em 11 dos 22 pacientes.

Efeito colateral	N.º de casos	Intensidade	Persis-tente	Passa-geiro
Sonolência	7	+++ a ++++		sim
Hipotonia	4	++ a ++++		sim
Ataxia	2	+++ a ++++		sim
Precipitação crises convul-sivas generalizadas	2	++	sim	
Distúrbio de comportamento	1	++		sim
Vômitos	3	+++		sim
Confusão mental	1	++		sim
Tontura	3	++ a +++		sim

Quadro 7 — Principais efeitos colaterais observados em 11 dos 22 pacientes.

Evolução eletrencefalográfica — A evolução eletrencefalográfica dos 5 pacien-tes com ausências típicas está resumida no quadro 8.

Efeito sobre o EEG	Número de casos	Persis-tente	Passa-geiro
Desaparecimento das descargas bilaterais di-fusas e síncronas	3	1	2
Diminuição das descargas bilaterais, difusas e síncronas	1	1	—
Diminuição e posterior desaparecimento das descargas difusas, bilaterais e síncronas	1	1	—
Aparecimento de anormalidades focais	1	1	—
Aparecimento de ritmos rápidos	4	4	—

Quadro 8 — Evolução eletrencefalográfica dos 5 pacientes com ausências típicas.

Os EEG dos dois pacientes com crises psicomotoras e com ponta-ondas lentas evidenciaram desaparecimento das descargas difusas e persistência das focais. O EEG da paciente com crise psicomotora sem ponta-ondas lentas mostrou diminui-

ção de intensidade das descargas temporais; contudo, a partir da segunda semana de tratamento, houve ligeira acentuação destas mesmas descargas.

No quadro 9 estão resumidas as principais modificações do EEG dos 5 pacientes com ausências mioclônicas.

Efeito sobre o EEG	Número de casos	Persistente	Passageiro
Desaparecimento das descargas difusas bilaterais e sincronas	1	—	1
Diminuição das descargas difusas, bilaterais e sincronas	3	3	—
Inalterado	1	1	—
Aparecimento de ritmos rápidos	5	5	—
Aparecimento de anormalidades focais	1	1	—
Desaparecimento de reação paroxística à estimulação luminosa intermitente	2	1	1

Quadro 9 — Evolução eletrencefalográfica dos 5 pacientes com ausências mioclônicas.

Na paciente com mioclonias de ação (caso 14), os EEG realizados no primeiro mês de tratamento não evidenciaram descargas difusas. Raros complexos poli-ponta-ondas lentas surgiram em seguida. Coincidindo com o aumento da dosagem da droga, houve novamente o desaparecimento passageiro das anormalidades difusas. A reação paroxística à estimulação luminosa intermitente observada antes do seguimento terapêutico não foi mais observada enquanto tratada com Ro 5-4023.

No quadro 10 estão resumidas as principais modificações do EEG dos 8 pacientes com síndrome de Lennox.

Efeito sobre o EEG	Número de casos	Persistente	Passageiro
Desaparecimento das descargas de ponta-ondas lentas difusas	4	2	2
Diminuição das descargas de ponta-ondas lentas	2	2	—
Aparecimento de anormalidades focais	2	2	—
Aparecimento de descargas de pontas rítmicas difusas	1	1	—
Aparecimento de ritmos rápidos	5	5	—
Inalterado	2	2	—

Quadro 10 — Evolução eletrencefalográfica dos 8 pacientes com síndrome de Lennox.

COMENTARIOS

Nossos achados demonstram ter ocorrido rápida e significativa redução de intensidade e frequência das diversas manifestações epilêpticas em 20 dos 22 casos. A análise de nossos resultados mostra que o insucesso de

tratamentos anteriores com anticonvulsivantes usuais ou mesmo com Diazepam ou Nitrazepam, não influenciaram nos resultados da terapêutica com Ro 5-4023.

A ação anticonvulsivante é obtida com doses sensivelmente inferiores àquelas comumente empregadas com o Diazepam e o Nitrazepam. É interessante assinalar que os 5 casos controlados desde o início do seguimento terapêutico, e cujas idades variavam entre 4 e 9 anos, foram tratados com apenas 3 mg/dia. Os dois pacientes não beneficiados receberam doses mais elevadas. Tal observação parece indicar que aqueles casos que não respondem de modo favorável no início do tratamento, não serão influenciados mesmo que haja elevação da dosagem empregada.

Ao contrário dos outros derivados benzodiazepínicos, particularmente o Diazepam⁶, não há necessidade de fracionar a administração da droga em mais de três tomadas por dia.

Contudo, em dois pacientes com síndrome de Lennox, foram observadas crises tônicas durante a última fase do sono. A influência facilitadora do sono sobre tais manifestações é conhecida⁵, constituindo indicação de reforço da medicação para o período noturno.

Uma vez iniciado o ensaio terapêutico, a freqüência e a intensidade das crises dependeram de dois fatores principais: a dosagem do medicamento e intercorrência de processos infecciosos.

A supressão precoce do Ro 5-4023, mesmo por dias, provocou o reaparecimento das manifestações epilêpticas tal como eram observadas antes do tratamento. As tentativas de redução da medicação foram seguidas por recrudescimento das manifestações epilêpticas.

Um paciente com síndrome de Lennox apresentou intensa reação à vacinação antivariólica, seguida por recidiva das crises. Tal recidiva não pôde ser controlada, pelo menos inicialmente, pelo emprêgo de maiores doses. Baseados em nossos resultados verificamos que o Ro 5-4023 apresenta campo de ação bastante amplo. Ausências típicas, mesmo rebeldes às terapêuticas com dionas e succinimidas, ausências mioclônicas e diversas manifestações epilêpticas próprias da síndrome de Lennox foram beneficiadas pela droga. De interêsse é a sua ação sobre as crises psicomotoras da infância com ponta-ondas lentas. Oller Daurella (1965) assinalou resultados "francamente favoráveis" em 30 pacientes com automatismos, não se referindo especificamente às crises da infância com ponta-ondas lentas.

Pesquisas neurofisiológicas, por diversos métodos, demonstraram a ação de derivados da benzodiazepina sobre as estruturas rinencefálicas e, particularmente, sua ação depressora sobre o núcleo amigdalóide^{1-3, 8, 22-24} indicando seu possível uso na epilepsia psicomotora. É provável que parte das manifestações clínicas observadas na síndrome de Lennox, particularmente as ausências atípicas, dependam da participação do sistema límbico.

Os exames eletrencefalográficos evidenciam, freqüentemente, predomínio das descargas de pontas-ondas lentas nas projeções temporais. O não desaparecimento das descargas focais, particularmente as de projeção temporal e,

eventualmente, seu aparecimento em paciente com epilepsia generalizada, pode ser devido ao fato de a ação depressora das benzodiazepinas estar essencialmente ligada ao núcleo amigdalóide, desde que foi demonstrado não ser o hipocampo deprimido por essas drogas⁸. Dessa forma, atividades patológicas continuam sendo registradas nas projeções temporais; porém, derivados da benzodiazepina, agindo em determinado nível do circuito límbico, podem modificar a dinâmica dos "feed-back" dos circuitos envolvidos na produção das crises e, possivelmente, na produção do sincronismo bilateral secundário.

De grande interesse é o resultado obtido numa paciente com síndrome caracterizado por mioclonias de ação, mioclonias esporádicas espontâneas e convulsões tônico-clônicas generalizadas (caso 14). O tratamento com 6 mg de Ro 5-4023 permitiu o controle das mioclonias intencionais durante três semanas, evidenciando-se, então, síndrome cerebelar. Tal resultado não havia sido provocado por administração de 40 mg/dia de Diazepam e, posteriormente, de Nitrazepam. Contudo, a paciente permaneceu cerca de 24 horas sem manifestações após a administração endovenosa destes mesmos produtos. Poucas referências há na literatura a respeito do tratamento de casos semelhantes com derivados benzodiazepínicos. Declerck (1968) refere bons resultados com o uso de 10 mg/dia de Diazepam em paciente com epilepsia de Unverricht-Lundborg.

Como tem sido observado nos seguimentos terapêuticos com Diazepam e Nitrazepam a incidência de recidivas parciais com o uso de Ro 5-4023 tem sido relativamente freqüente. Assim, 8 pacientes voltaram a apresentar crises após uma a quatro semanas de tratamento, embora menos freqüentes e menos intensas.

Efeitos colaterais foram observados em metade dos pacientes. Embora, por vezes, relativamente intensos, não justificaram a suspensão ou a redução da droga por serem passageiros em sua maioria, desaparecendo entre três a dez dias.

Seguimentos paralelos mostraram que a precipitação de crises generalizadas tônico-clônicas é maior quando se usa o Diazepam e o Nitrazepam, do que quando se emprega o Ro 5-4023.

RESUMO E CONCLUSÕES

Estudaram-se as modificações do quadro clínico e do quadro eletrencefalográfico em 22 pacientes com manifestações epilêpticas diárias (5 com ausências típicas, 3 com crises psicomotoras, 5 com ausências mioclônicas, 1 com mioclonias de ação e 8 com síndrome de Lennox), tratados com 7-nitro-5-(2clorofenil)-3H-1,4 benzodiazepina 2 (1H)-one ou Ro 5-4023. Vinte pacientes tinham sido submetidos a terapêuticas anticonvulsivantes usuais sem resultados apreciáveis.

Com o uso de Ro 5-4023 as crises foram controladas desde o primeiro dia em 14 pacientes. Em mais 6 doentes houve redução rápida e significativa da intensidade e da frequência das crises. Dêstes, um não mais apresentou manifestações a partir da segunda semana de tratamento. Recidivas parciais ocorreram em 8 pacientes.

Destaca-se o amplo campo de ação da droga, que age nas epilepsias generalizadas (ausências típicas e ausências mioclônicas), em epilepsias parciais, particularmente crises psicomotoras da infância com ponta-ondas lentas, nas encefalopatias epilépticas graves da infância, de tipo Lennox, e também em síndrome epiléptico degenerativo.

Os efeitos colaterais, presentes em 11 pacientes, foram passageiros em 9. Precipitação de crises generalizadas tônico-clônicas ocorreu em dois pacientes; contudo há indícios que êsse fenômeno é mais freqüente com outros derivados benzodiazepínicos.

As modificações do EEG incluíram desaparecimento ou diminuição das descargas bilaterais e difusas, espontâneas e/ou desencadeadas pela estimulação luminosa intermitente, aparecimento de ritmos rápidos e difusos, persistência ou aparecimento de anormalidades focais lentas ou de tipo irritativo.

S U M M A R Y

Longitudinal clinical and electroencephalographical studies in epileptic patients treated with Ro 5-4023.

Twenty two epileptic patients, with daily seizures (5 had typical absences, 3 had psychomotor seizures, 5 had myoclonic absences, one had intentional myoclonia and 8 had Lennox syndrome) were treated with 7-nitro-5-(2chlorophenyl)-3H-1,4 benzodiazepine-2(1H)-one or Ro 5-4023. Twenty of these patients had received previous treatment with other anti-convulsivant drugs with no satisfactory results.

A clinical and electroencephalographical longitudinal study was made on these patients.

With the use of Ro 5-4023 the seizures were completely controlled since the first day in 14 patients; in 6 there was a rapid and significant decrease in frequency and intensity of seizures; in one, out of these 6, seizures disappeared during the second week of treatment. Recurrence of seizures were observed in 8 patients.

The drug is effective in a large spectrum of generalized seizures (typical absences, myoclonic absences); partial seizures, in particular the psychomotor seizures of infancy with slow spike-waves; the severe epileptic encephalopathy of infancy, Lennox type; and the degenerative epileptic syndrome.

Side effects due to the drug were present in 11 patients, being of short duration in 9. In two patients there was precipitation of generalized

tonic-clonic seizures; anyhow it seems that the occurrence of this complication is more frequent when one uses other types of benzodiazepines.

Electroencephalographic studies showed improvement of the previous abnormalities; there was disappearance or decrease of bilateral diffuse discharges, when spontaneous or provoked by intermittent light stimuli, onset of diffuse, fast rhythm, persistence or onset of slow focal abnormalities or irritative type of discharges.

REFERÊNCIAS

1. ARRIGO, A.; JANN, G. & TONALI, P. — Some aspects of the action of Valium and of Librium on the electrical activity of the rabbit brain. *Arch. Intern. Pharmacodyn.* 154:364, 1965.
2. BRAZIER, M. A. B. — The effects of drugs on the electroencephalogram in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 5:102, 1964.
3. DECLERCK, A. — Diagnostique et traitement de l'épilepsie myoclonique progressive Unverricht-Lundborg. *Acta Neurol. Belg.* 68:471, 1969.
4. EIDELBERG, E.; NEER, H. M. & MILLER, M. K. — Anticonvulsant properties of some benzodiazepine derivatives; possible use against psychomotor seizures. *Neurology (Minn.)* 15:223, 1965.
5. GASTAUT, H.; ROGER, J.; TIMSIT, M. & BROUGHTON, R. — An electroclinical study of generalized epileptic seizures of tonic expression. *Epilepsia (Amst.)* 4:15, 1963.
6. GASTAUT, H.; ROGER, J.; SOULAYROL, R.; LOB, H. & TASSINARI, C. A. — L'action du diazépán (Valium) dans le traitement des formes non convulsives de l'épilepsia généralisée. *Rev. Neurol. (Paris)* 112:99, 1965.
7. GIBBS, F. A. & ANDERSON, E. M. — Treatment of hypsarhythmia and infantile spasms with a Librium analogue. *Neurology (Minn.)* 15:1173, 1965.
8. HIMWICH, H. E.; MORILLO, A. & STEINER, W. G. — Drugs affecting rhinencephalic structures. *J. Neuropsychiat. (Chic.)* supl. 3:15, 1962.
9. JONG, T. H. — Klinische Erfahrungen mit dem Benzodiazepin derivat Ro 4-5360 bei der Behandlung der Epilepsie. *Schweiz. med. Wschr.* 94:1, 1964.
10. LEFÈVRE, A. B. & GAZAL, S. — Tratamento do estado de mal epiléptico em crianças pelo Valium. *Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo)* 25:155, 1968.
11. LEFÈVRE, A. B. — Tratamento da epilepsia na infância com Mogadon. *Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo)* 27:109, 1969.
12. LISKE, E. & FORSTER, F. M. — Clinical study of a new benzodiazepine as an anticonvulsant agent. *J. New Drugs (New York)* 3:241, 1963.
13. LISON, M. P. & MECA, D. — Espasmos em flexão: estudo clínico e eletrencefalográfico em pacientes tratados com Ro 4-5360. *Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo)* 25:87, 1967.
14. LISON, M. P. & FASSONI, L. F. — Emprêgo de Mogadon endovenoso em pacientes epilépticos. Estudo clínico e eletrencefalográfico. *Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo)* 26:341, 1968.

15. MARKHAM, C. H. — The treatment of myoclonic seizures of infancy and childhood with LA-1. *Pediatrics* 34:511, 1964.
16. MEGA, D. & LISON, M. P. — Valium endovenoso no tratamento do estado de mal epilético. *Arq. Neuro Psiquiat.* (São Paulo) 26:1445, 1968.
17. MILLICHAP, J. G. & ORTIZ, W. R. — Nitrazepam in myoclonic epilepsies. *Am. J. Dis. Child.* 112:242, 1966.
18. MIRIBEL, J. & MARINIER, R. — Résultats thérapeutiques de quelques benzodiazépines en prise chronique dans l'épilepsie grave de l'enfant. *J. Med.* Lyon 47:1584, 1966.
19. NIETO, D.; CASTRO, M.; CARBAJAL, L.; ESTRADA, J.; HURTADO, A.; PEREZ JIMENEZ, E. & MOLINA, F. — Tratamiento de la epilepsia con nuevo derivado de la benzodiazepina (Valium Ro 5-2807). *Neurol. Neurocir. Psiquiatr.* (México) 3:168, 1962.
20. OLLER-DAURELLA, L. — El Valium y el Mogadon en el tratamiento de los automatismos. *Rev. Esp. Otoneuro-oftalm e Neurocir.* 24:233, 1965.
21. PETERSON, W. G. — Clinical study of Mogadon; a new anticonvulsant. *Neurology* (Minn.) 17:878, 1967.
22. RANDALL, L. O.; SCHALLEK, W.; SCHECKEL, C.; BANZIGER, R.; BORIS, A.; MOE, R. A.; BAGDON, R. E.; SCHWARTZ, M. A. & ZBINDEN, G. — Zur Pharmakologie von Vallium einem neuen Psychopharmakon der Benzodiazepinreihe. *Schweiz. Med. Wschr.* 93:794, 1963.
23. SCHALLEK, W.; KUEHN, A. & JEW, N. — Effects of chlordiazepoxide (Librium) and other psychotropic agents on the limbic system of the brain. *Ann. New York Acad. Med.* 96:303, 1962.
24. SCHALLEK, W. & KUEHN, A. — Effects of trimethadione, diphenylhydantoin and chlordiazepoxide on after-discharger in brain of cat. *Proc. Soc. Exp. Biol.* (New York) 112:813, 1963.
25. SNYDER, C. H. — Myoclonic epilepsy in children: short term comparative study of two benzodiazepine derivatives in treatment. *South. Med. J.* (Birmingham) 61:17, 1968.
26. SWINYARD, E. A. & CASTELLION, A. W. — Anticonvulsant properties of some benzodiazepines. *J. Pharmac. Exp. Therap.* 151:369, 1966.
27. TROLLE, E. — Diazepam (Valium) in the treatment of epilepsy; a report of fifty cases. *Acta. Neurol. Scandinav.* 41:535, 1965.
28. VÖLZKE, E.; DOOSE, H. & STEPHAN, E. — The treatment of infantile spasms and hypsarhythmia with Mogadon. *Epilepsia* (Amst.) 8:64, 1967.
29. WEINBERG, W. A. & HARWELL, J. L. — Diazepam (Valium) in myoclonic seizures: favorable response during infancy and childhood. *Am. J. Dis. Child.* 109:123, 1965.
30. WEINMAN, H. M. — Le traitement des crises infantiles par le Mogadon. *Rev. Neurol.* (Paris) 117:152, 1967.