

Síntomas psiquiátricos de naturaleza epiléptica: una antigua hipótesis a la luz de los actuales avances psicofarmacológicos

Javier Alvarez-Rodriguez*
Jefe de Servicio de Psiquiatría

Abstract

En este artículo se analiza una hipótesis conforme a la cual muchos síntomas psiquiátricos positivos han de ser interpretados como de origen epiléptico. Cuando planteamos esta hipótesis por primera vez, hace ya casi quince años, la misma chocaba frontalmente con la convicción ampliamente aceptada en psiquiatría de que los psicofármacos usados para tratar estos síntomas psiquiátricos eran proconvulsivantes. Pero en los últimos años han aparecido numerosas investigaciones neurocientíficas que defienden el efecto anticonvulsivante de muchas de estas sustancias y que, por tanto, son consistentes con nuestra hipótesis inicial.

Se realizan numerosas revisiones bibliográficas en busca del papel pro o anticonvulsivante de estos fármacos, particularmente el litio, los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, los antidepresivos duales y los antipsicóticos. Estas búsquedas ponen de manifiesto abundantes evidencias respecto a la acción anticonvulsivante de dichos fármacos.

Este resultado contribuye a una mejor comprensión de las, hasta el presente, paradójicas relaciones existentes entre epilepsia y psicosis.

Keywords

Antipsicóticos, antidepresivos duales, litio, automatismos mentales, ISRSs

*** Dirección del autor:**

Hospital Universitario de León
C/Altos de Nava, s/n, 24080
León, España
E-mail: jar1950@htotmail.com

Cómo citar este artículo:

Alvarez-Rodriguez, J. (2015) Psychiatric Symptoms of Epileptic Nature: An Old Hypothesis in Light of Current Psychopharmacologic Advances. *Open Journal of Psychiatry*, **5**, 113-120. doi: [10.4236/ojpsych.2015.51012](https://doi.org/10.4236/ojpsych.2015.51012).

1. Introducción

Basándonos en escritos todavía válidos de renombrados neuropsiquiatras del siglo pasado [1] [2], postulamos hace ya casi quince años una novedosa hipótesis en la que proponíamos la naturaleza epiléptica de muchos síntomas psiquiátricos [3] [4]. Decíamos en estos trabajos previos que las manifestaciones psiquiátricas positivas y/o productivas han de ser interpretadas como expresión de crisis epilépticas parciales simples (CPSs) cuando aparecen con las siguientes características: de repente la atención se concentra completamente sobre la exclusiva vivencia que en ese momento transcurre por la mente. Esa vivencia es experimentada siempre con los siguientes rasgos definidores: distorsión del tiempo interior o tiempo inmanente, carácter automático de dicha experiencia mental, gran intensidad vivencial de la misma y fuerte sentimiento de extrañeza. Llevamos años investigando la naturaleza epiléptica de estos fenómenos y recientemente hemos propuesto denominarlos *automatismos mentales hipersincrónicos* (AMHs) [5].

La mejor manera de entender a qué tipo de fenómenos nos estamos refiriendo es mediante un ejemplo de AMH que se da tan frecuentemente en la población normal que casi todos lo habremos experimentado en alguna ocasión. Nos estamos refiriendo al *déjà vu*, 'esa repentina impresión de que lo que experimentamos en ese momento lo hemos vivido ya de igual modo anteriormente, fenómeno que ocurre nada menos que en la mitad de la población pero que, además, puede ser interpretado como una CPS' ([6], p. 103). Pues bien, esta paramnesia contiene todas las características fenomenológicas que acabamos de enumerar hace un momento: repentino enfoque de la toda atención sobre ella, distorsión de la vivencia del tiempo sin que el sujeto sea capaz de calcular su duración, carácter completamente pasivo y enorme intensidad vivencial de la misma y, finalmente, fuerte sentimiento de extrañeza por parte del sujeto ante el fenómeno que transcurre en ese momento por su mente de forma completamente ajena a su voluntad.

En la práctica psiquiátrica se encuentra una gran variedad de fenómenos psíquicos que reúnen estas características clínicas y, atendiendo a su frecuencia y contenidos, podemos enumerar la siguiente lista de AMHs:

1. Automatismos perceptivos: se trata de fenómenos alucinatorios que se imponen en la conciencia con absoluta convicción de veracidad.
2. Automatismos cognitivos, entre los que cabe distinguir los siguientes tipos:
3. Ideas delirantes primarias [7], que al igual que el fenómeno alucinatorio antes descrito conlleva la impresión de certeza irrefutable.
4. Despersonalización: el sujeto de repente tiene se vivencia a sí mismo como parcial o completamente diferente a como se experimenta habitualmente, y ello a pesar de que es consciente de que sus órganos de percepción están funcionando correctamente.
5. Desrealización: es similar a la despersonalización pero ahora es el entorno el que se vivencia como repentinamente cambiado o diferente.
6. Automatismos afectivos:
 - a. Ataques de pánico en los que un agudo acceso de angustia y terror se impone en la conciencia con tal intensidad que el sujeto tiene la impresión de estar perdiendo el control de su mente.

- b. Ataque de tristeza o inhibición: aquí la inesperada experiencia consiste en un súbito dolor psíquico que, sin razón aparente alguna, invade completamente la conciencia bloqueando completamente el psiquismo y resultando inexplicable para el sujeto el por qué de esta total inhibición acompañada de ese insoportable sufrimiento.
- c. Ataque de alegría o expansividad: es justamente el estado afectivo opuesto al anterior, con una intensa alegría que sin causa aparente se apodera de la conciencia.
- d. Alternancia de ambas variedades de ataques afectivos, cuadro clínico que asemeja a un trastorno bipolar que cicla rápidamente

Hasta el presente estas producciones mentales han constituido un área oscura a caballo entre la neurología y la psiquiatría, siendo diagnosticadas a veces de CPSs cuando se dispone de un EEG concordante si bien lo más usual es diagnosticarlas como síntomas psíquicos pertenecientes a diferentes trastornos psiquiátricos. En efecto, las alucinaciones y las ideas delirantes primarias son dos síntomas habituales de las psicosis agudas así como de la fase aguda de las esquizofrenias paranoides, y en esa línea suelen ser diagnosticados. A su vez, la despersonalización y la desrealización constituyen los síntomas cardinales del trastorno por despersonalización. Los ataques de pánico se diagnostican habitualmente de trastorno de pánico. Las experiencias de sufrimiento psíquico con inhibición de todas funciones psíquicas suelen interpretarse como depresiones melancólicas, en tanto que las vivencias opuestas de gozo extremo y expansividad psíquica se etiquetan de fase maníaca. Por último, la alternancia de ambos estados se clasifica habitualmente como trastorno bipolar.

Bien, cuando nosotros propusimos por primera que estas vivencias psíquicas eran CPSs [3] tal interpretación chocaba frontalmente con la convicción generalizada en psiquiatría de que los fármacos empleados para tratar estas manifestaciones mentales eran sustancias que favorecían la aparición de crisis epilépticas. Efectivamente, los textos de psiquiatría más habituales y más usados por entonces destacaban este efecto proconvulsivante de estas sustancias y advertían de la necesidad de usar los psicofármacos con extremada prudencia cuando el paciente psiquiátrico era además epiléptico [8]. Esto era especialmente válido para el litio [9] y para los antidepresivos tricíclicos [10], pero se aplicaba también a los ISRSs [11].

Consecuentemente, en aquellos años era muy difícil encontrar alguna referencia bibliográfica con la que poder sustentar nuestra hipótesis. Ahora bien, a lo largo de estos últimos quince años han ido apareciendo sucesivas, y cada vez más frecuentes, investigaciones que defienden el papel anticonvulsivante de muchos psicofármacos, investigaciones que, por tanto, vienen han venido a dar apoyo a nuestro planteamiento. A continuación vamos a realizar las búsquedas bibliográficas adecuadas sobre esta cuestión

2. Metodología

Las cinco familias de psicofármacos más usadas para tratar los AMHs son las benzodiazepinas, los estabilizadores del humor, los ISRSs, los antidepresivos duales

(ADs) y los antipsicóticos (APs). El efecto anticonvulsivante de las benzodiazepinas es un hecho ampliamente reconocido por toda la comunidad neurocientífica, por lo que no es necesario buscar argumentación alguna para este grupo farmacológico. Otro tanto se puede decir de los reguladores del humor que son todos ellos, excepto el litio, fármacos anticonvulsivantes que se usan en neurología para tratar la epilepsia. Por tanto el problema se suscita con el litio, los ADs —tanto los clásicos tricíclicos como los modernos duales— y los APs, sustancias todas ellas que la psiquiatría viene catalogando como supuestamente proepilépticos.

Para intentar arrojar alguna luz sobre este problema, hemos buscado información sobre el efecto que realmente realizan estas sustancias en la neurotransmisión neuronal. La base de datos empleada ha sido PubMed, usando la modalidad búsqueda avanzada e introduciendo los siguientes términos: *anticonvulsivante*, *antiepilépticos*, *APs clásicos* o *neurolépticos*, *APs atípicos*, *cialopram*, *clomipramina*, *ADs modernos*, *ADs tricíclicos*, *fluoxetina*, *ISRSs*, *litio*, *proconvulsivante*, *serotonina* y *sertralina*.

3. Resultados

Antes de detallar los hallazgos encontrados para cada una de estas sustancias en las citadas búsquedas bibliográficas, consideramos necesario hacer dos consideraciones de carácter general respecto a los resultados obtenidos:

1. En primer lugar, la información que ha servido de base para justificar durante años el papel proconvulsivante de estos fármacos proviene de estudios de muy dudosa validez científica [12], y ello principalmente por dos motivos: muy a menudo ese efecto proconvulsivante se infería de estudios farmacológicos llevados a cabo en animales, en los que las dosis que se utilizaban eran mucho más altas que las empleadas en la práctica clínica psiquiátrica [13]. Por otra parte, los estudios farmacológicos realizados a este respecto con pacientes psiquiátricos no tenían en cuenta la alta predisposición que tienen estos pacientes a padecer epilepsia lo que constituye un sesgo que resta gran validez a estas investigaciones [14].
2. En Segundo lugar, los resultados no son sólo controvertidos sino incluso contradictorios con numerosas publicaciones que defienden a la vez el rol proconvulsivante y anticonvulsivante de una misma sustancia, por ejemplo, dependiendo de las dosis usadas.

Hechas estas puntualizaciones, vamos a agrupar la información que hemos encontrado favorable a nuestra hipótesis en los siguientes apartados: 1. Efecto anticonvulsivante del litio; 2. Efecto anticonvulsivante de los ISRSs; 3. Efecto anticonvulsivante de los ADs; 4. Efecto anticonvulsivante de los APs.

3.1. Efecto anticonvulsivante del litio

El litio fue la primera sustancia introducida en psicofarmacología como regulador del humor, es decir, para prevenir las recaídas maníacas y/o depresivas del trastorno bipolar, con más de sesenta años de uso [15]. Su mecanismo de acción ha permanecido desconocido durante mucho tiempo pero en las tres últimas décadas han aparecido numerosas evidencias sobre su efecto anticonvulsivante [16]-[18].

Se han postulado diferentes mecanismos para explicar este efecto del litio. Así, una modificación de la neurotransmisión del glutamato podría ser la causa de esta acción

anticonvulsivante [16] [17]. Concretamente Pérez-Siles *et al.* [19] concluyen que el litio inhibe los transportadores de glicina con la consiguiente disminución de la neurotransmisión glutamatérgica. Otros autores opinan que su efecto anticonvulsivante ocurriría mediante modificaciones de determinadas expresiones genéticas, como podría ser la disminución de la expresión genética de alguna subunidad del receptor glutamato [20] o quizá modificando expresión genética WNT-dependiente [21]. Finalmente, otros muchos autores opinan que el litio opera su efecto anticonvulsivante reforzando la transmisión GABA, lo que podría ser debido a que el litio sustituye al sodio en el transportador GAT-1 [22] [23]

3.2. Efecto anticonvulsivante de los ISRSs

De igual modo, las revisiones bibliográficas realizadas, no sólo ponen en cuestión el supuesto papel proconvulsivante que se atribuía a estos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, sino que aportan abundante y verosímil información sobre su acción anticonvulsivante. En efecto, hemos encontrado muchos estudios que defienden la idea de que el refuerzo serotoninérgico de estos fármacos tiene un resultado anticonvulsivante, un hecho que ha sido especialmente estudiado y observado con la fluoxetina [24] [30]

3.3. Efecto anticonvulsivante de los ADs

Los ADs recaptan serotonina y noradrenalina, a diferencia de los ISRSs que sólo recaptan serotonina. Cabe distinguir dos grupos fundamentales de ADs: los clásicos antidepresivos tricíclicos, siendo la clomipramina y la amitriptilina los más usados, y los modernos ADs, con la venlafaxina y la duloxetina como los más empleados.

Cuando propusimos por primera vez el posible papel anticonvulsivante de los antidepresivos tricíclicos [3], a estas sustancias se les atribuía una manifiesta capacidad para reducir el umbral de convulsión y, por tanto, para producir ataques epilépticos, dos hechos unánimemente compartidos por psiquiatras y neurólogos en aquellos momentos [10].

Lo cierto es que tras nuestras revisiones encontramos resultados parecidos a los antes descritos para los ISRSs, con numerosas publicaciones que hipotetizan diferentes mecanismos para explicar este efecto anticonvulsivante de los tricíclicos [31] [33]. Sorprendentemente, Jobe y Browing [34] publicaron en el año 2005 un trabajo cuyo título —“The serotonergic and noradrenergic effects of antidepressant drugs are anticonvulsant, not proconvulsant”— resume por sí sólo todos los argumentos que sobre este tema venimos defendiendo nosotros desde el año 2001 [3]. Más recientemente otros autores han publicado nuevos estudios destacando el papel anticonvulsivante de los ADs de segunda generación [35] [36].

3.4. Efecto anticonvulsivante de los APs

Respecto a los APs podríamos decir algo parecido a cuanto hemos dicho anteriormente acerca del litio, de los ISRSs y de los ADs. Los APs son fármacos que se vienen usando en psiquiatría desde mediados del siglo pasado para el tratamiento de los síndromes psicóticos, siendo especialmente efectivos para los síntomas positivos que aparecen en estos cuadros clínicos, tales como las alucinaciones y las ideas delirantes, que son dos de las experiencias psíquicas que nosotros hemos catalogado

en este estudio como AMHs y que, por tanto, hemos interpretado como CPSs.

Los antipsicóticos clásicos, también conocidos como neurolépticos, actúan como antagonistas de la dopamina, y su efecto antipsicótico parece ser debido al bloqueo del receptor D2, mientras que el bloqueo del receptor D1 sería el responsable de sus indeseables efectos extrapiramidales. Precisamente la característica principal de los modernos APs, o APs atípicos, es su especificidad por el receptor D2 de tal modo que no bloquean, o en todo caso lo hacen muy débilmente, el receto D1, con lo que se consigue evitar el extrapiramidalismo que producían los neurolépticos. Una segunda característica de los APs atípicos es que actúan además como antagonistas de los receptores 5-HT2 lo que se traduce en un aumento de la transmisión serotoninérgica, hecho que parece reforzar su efecto antipsicótico.

Tradicionalmente los APs han sido considerados sustancias que descienden el umbral de convulsión y que causan ataques epilépticos en los pacientes a tratamiento con ellas. Pero, al igual que dijimos antes de otras familias de psicofármacos, nuestras revisiones bibliográficas han puesto de manifiesto que los estudios en los que se basaba este supuesto efecto proconvulsivante carecen de rigor y son de escasa validez científica [37] [38]. Por otra parte, hemos hallado investigaciones bien documentadas que postulan la acción anticonvulsivante de estas sustancias. Así, la clozapina, la olanzapina y la risperidona parecen reforzar la transmisión GABA, al igual que los hacen las benzodiacepinas, hecho que sería el responsable del efecto ansiolítico que ejercen estas sustancias y que parece que es independiente de su efecto antipsicótico [39]-[42]

También se ha recurrido a la hipótesis glutamatérgica de la esquizofrenia para explicar el papel anticonvulsivante de los APs. Conforme a dicha hipótesis, muchas manifestaciones psíquicas de la esquizofrenia serían debidas a una alteración de la transmisión glutamatérgica, y más específicamente a un desequilibrio del balance habitualmente existente entre la neurotransmisión NMDA y la neurotransmisión no-NMDA [44] [47].

Finalmente, es importante señalar que hay estudios recientes que sugieren que los ADs y los APs, por un lado, y los fármacos antiepilépticos, por otro, comparten ciertos mecanismos farmacocinéticos de carácter sinérgico, hecho que se traduce en que el efecto terapéutico de ambas familias de fármacos se refuerce mutuamente [38] [47] [48]

4. Discusión

Llegado el momento de evaluar estos resultados, es necesario destacar un hecho sorprendente que hemos ido encontrando en buena parte de los artículos manejados: hay mucha información que resulta, no sólo confusa, sino incluso contradictoria, con bastantes investigaciones que preconizan que muchos psicofármacos son tanto proconvulsivantes como anticonvulsivantes. Creemos que estos resultados aparentemente contradictorios podrían explicarse en buena medida si tenemos en cuenta la existencia de dos clases de actividad epileptiforme, las cuales son no sólo diferentes sino incluso antagónicas [49]- [51]. Wilson y Bragdon [52] se refieren a estas dos opuestas actividades epilépticas en los siguientes términos:

Nos hemos sentido fascinados al encontrar ráfagas epileptiformes y ataques

electrográficos que tenía diferentes puntos de comienzo [...]. Estos datos sugieren un posible nuevo principio relacional entre las ráfagas y los ataques, puesto que unas y otros pueden ocurrir por separado. Es más, aunque las ráfagas epileptiformes pueden desencadenar ataques electrográficos, su principal efecto parece consistir en suprimir los ataques que tienen lugar en sus propias áreas. Por tanto, la puntas interictales en los hombres parecen desempeñar un papel sorprendente con respecto a las descargas epilépticas (p. 380).

Probablemente este efecto opuesto de las ráfagas epileptiformes y los ataques electrográficos venga mediado por la activación simultánea de receptores postsinápticos AMPA y NMDA, lo que suscitaría respuestas contradictorias con respecto a la hipersincronía neuronal [53].

La existencia de estas dos opuestas actividades epilépticas nos puede ayudar a comprender las contradicciones arriba mencionadas. Además, esta división de la actividad epiléptica en dos clases diferentes nos aporta una explicación lógica y natural de la paradójica relación existente, y desde siempre puesta de manifiesto, entre epilepsia y psicosis, una contradicción a la que Starr se refiere con estas palabras:

Una de las más grandes controversias médicas del siglo XX que permanece todavía sin resolver, concierne a cuál es la verdadera naturaleza de las relaciones existentes entre epilepsia y psicosis. Hay fuertes evidencias de que las estructuras del sistema límbico se hallan íntimamente involucradas en la patofisiología de ambos procesos, pero después de más de cien años de investigaciones, los médicos no han sido capaces de ponerse de acuerdo respecto a si estos dos trastornos se hallan fuertemente asociados entre sí, o bien no están relacionados, o, incluso, si son mutuamente antagónicos el uno respecto al otro (p-.160).

En efecto, por una parte es incuestionable la epilepsia y la psicosis son altamente comórbidas. Pero, por otra parte, hay evidencias irrefutables de que estas dos actividades son incompatibles simultáneamente, como fácilmente puede deducirse de los siguientes tres hechos cotidianos en la práctica clínica:

- 1) La existencia de la denominada “normalización forzada de Landolt” [55]
- 2) La frecuente observación clínica de que un ataque epiléptico generalizado pone fin a un episodio de psicosis aguda [56].
- 3) El todavía hoy válido resultado que la terapia electroconvulsiva posee para tratar las psicosis, tras ochenta años de uso [57].

Toda esta enigmática información relativa a contradictoria relación entre epilepsia y psicosis resulta natural y simplemente explicada teniendo en cuenta estos dos diversos tipos de actividad epiléptica.

Finalmente, nuestro posicionamiento sobre el efecto anticonvulsivante de los psicofármacos posibilita explicar por qué todos los fármacos antiepilépticos están dando pruebas de que son útiles para el tratamiento de un número cada vez mayor de trastornos psiquiátricos: durante décadas han venido usándose como reguladores del humor a fin de prevenir las recaídas maníacas y/o depresivas del trastorno bipolar, pero cada vez aparecen nuevos estudios en los que se pone de manifiesto que son igualmente útiles para tratar otros trastornos psiquiátricos tales como la ansiedad [58], los episodios agudos de esquizofrenia paranoide [59] y muy especialmente el trastorno

bipolar [60], trastorno que no sólo responde bien a los fármacos antiepilépticos sino que además parece compartir mecanismos etiopatogénicos con la epilepsia [61].

6. Conclusión

Hay abundantes datos que sostienen la hipótesis de que la mayor parte de los psicofármacos pueden actuar como sustancias anticonvulsivantes, un hecho que contribuye a una mejor comprensión de la hasta ahora paradójica relación entre epilepsia y psicosis. Es necesario llevar a cabo posteriores investigaciones a fin de dilucidar el papel que cada una de estas sustancias desempeña a este respecto.

Referencias

1. Wilson, S.A. 1(928)*Modern problems in neurology*. Edward Arnold, London
2. Ey, H. (1954) *Études Psychiatriques*. Paris: Desclée de Brower, Paris.
3. Álvarez, J. (2001) Neuronal hypersynchronization, creativity and endogenous psychoses. *Med Hypotheses*, **56(6)**, 672-685.
4. Alvarez-Rodriguez, J., Alvarez-Silva, S., Alvarez-Silva, I. (2005) Epilepsy and psychiatry: automatic psychic paroxysms. *Med Hypotheses* **65(4)**, 671-675.
5. Alvarez-Rodriguez, J. 2014. Psychic Neuronal Hypersynchronies: A New Psychiatric Paradigm? *Health (Irvine Cali)*, **6(16)**, 2089-2099.
6. Devinsky, O., Luciano, D. (1991) Psychic Phenomena In Partial Seizures. *Seminars in Neurology*, **11(2)**, 100-109.
7. Jaspers., K. (1997)*General Psychopathology*. Baltimore and London: The Johns Hopkins University Press. Baltimore and London
8. Mendez, M. (2000) Comprehensive Textbook of Psychiatry. In B Sadock, B. and V Sadock, V., Eds., *Neuropsychiatric Aspects of Epilepsy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 261-73.
9. Clifford, D.B., Olney, J.W., Maniotis, A., Collins, R.C., Zozumski, C.F. (1987) The functional anatomy and pathology of lithium-pilocarpine and high-dose pilocarpine seizures. *Neuroscience*, **23(3)**, 953-968.
10. Pisani, F., Oteri, G., Costa, C., Di Raimondo, G., Di Perri, R. (2002) Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Saf*, **25(2)**, 91-110.
11. Rosenstein, D.L., Nelson, J.C., Jacobs, S.C. (1993) Seizures associated with antidepressants: a review. *J Clin Psychiatry*, **54(8)**, 289-299.
12. Krishnamoorthy, E.S. (2003). Treatment of depression in patients with epilepsy: problems, pitfalls, and some solutions. *Epilepsy Behav*, **4(Suppl 3)**, S46-S54.
13. Dailey, J.W. and Naritoku, D.K. (1996) Antidepressants and seizures: clinical anecdotes overshadow neuroscience. *Biochem Pharmacol*, **52(9)**, 1323-1329.
14. Barry, J.J. (2003) The recognition and management of mood disorders as a comorbidity of epilepsy. *Epilepsia*, **44(Suppl 4)**, 30-40.
15. Cole, N., Parker and G. (2012) Cade's identification of lithium for manic-depressive illness--the prospector who found a gold nugget. *J Nerv Ment Dis*, **200(12)**, 1101-1104.
16. Ghasemi, M. and Dehpour, A.R. (2011) The NMDA receptor/nitric oxide pathway: a

- target for the therapeutic and toxic effects of lithium. *Trends PharmacolSci*, **32(7)**, 420-434.
17. Li, B., Zhang, S., Li, M., Zhang, H., Hertz, L., Peng, L. (2009) Down-regulation of GluK2 kainate receptor expression by chronic treatment with mood-stabilizing anti-convulsants or lithium in cultured astrocytes and brain, but not in neurons. *Neuropharmacology*, **57(4)**, 375-385.
 18. Young, W. (2009) Review of lithium effects on brain and blood. *Cell Transplant***18(9)**, 951-975.
 19. Pérez-Siles, G., Morreale, A., Leo-Macías, A., Pita, G., Ortíz, AR., Aragon, C.(2011)Molecular basis of the differential interaction with lithium of glycine transporters GLYT1 and GLTY2. *J Neurochem*, **118(2)**, 195-204.
 20. Valdes, J, J. (2009)[Estrogen and Lithium: Facilitating Factors Involved in Brain Cell Signaling Pathways](http://digitalcommons.fiu.edu/etd/105). *FIU Electronic Theses and Dissertations*. Paper 105.<http://digitalcommons.fiu.edu/etd/105>
 21. Phiel, C.J., Zhang, F., Huang, E.Y., Guenther, M.G., Lazar, M.A, Kein, P.S. (2001) Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen. *J BiolChem*, **276(39)**, 36734-36741.
 22. Andrini, O., Meinild, A.K., Ghezzi, C., Murer, H., Forster, I.C. (2011)Lithium interactions with Na⁺-coupled inorganic phosphate cotransporters: insights into the mechanism of sequential cation binding. *A, J Physiol Cell Physiol*.**302(3)**, C539-C554.
 23. Zhou, Y., Zomot, E., Kanner, B.I. (2006)Identification of a lithium interaction site in the gamma-aminobutyric (GABA) transporter GAT.1. *J BiolChem*, **281(31)**, 22092-22099.
 24. Hong, L. and Bainbridge, J.L. (2014)Anticonvulsant Effects of SSRIs. *Ment Health Clin*, **2(5)**, 19.
 25. Buchanan, G.F., Murray, N.M., Hajek, M.A., Richerson, G.B. (2014) Serotonin neurones have anti-convulsant effects and reduce seizure-induced mortality. *J Physiol*, **592(Pt 19)**: 4395-4410.
 26. Faingold, C.L. and Randall. M. (2013) Effects of age, sex, and sertraline administration on seizure-induced respiratory arrest in the DBA/1 mouse model of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *EpilepsyBehav*, **28(1)**, 78-82.
 27. Vermoesen, K, , Massie, A., Smolders, I., Clinckers, R. (2012) The antidepressants citalopram and reboxetine reduce seizure frequency in rats with chronic epilepsy. *Epilepsia*, **53(5)**, 870-8.
 28. Mostert, J.P., Koch, M.W., Heerings, M., Heersman, D.J., De Heyser, J. (2008) Therapeutic Potential of Fluoxetine in Neurological Disorders. *ClinNerisdCTher*, **14(2)**, 152-164.
 29. Magyar, J., Rusnák, Z., Harasztosi, C., Körtvélv, A., Pacher, P., Bánvász, T. (2003) Differential effects of fluoxetine enantiomers in mammalian neural and cardiac tissues. *Int J Mol Med*, **11(4)**, 535-542.
 30. Favale, E., Audenino, D., Cocito, L., Albano, C. (2003)The anticonvulsant effect of citalopram as an indirect evidence of serotonergic impairment in human epileptogenesis. *Seizure*, **12(5)**, 316-318.

31. Jabourian, A.P., Erlich, M., Desvignes, C., el Hadjam, M., Bitton, R. (1992) Panic attacks and 24-hour ambulatory EEG monitoring. *Ann Med Psychol*, **150(2-3)**, 240-244.
32. Sakakihara, Y., Oka, A., Kubota, M., Ohash, Y. (1995) Reduction of seizure frequency with clomipramine in patients with complex partial seizures. *Brain Dev*, **17(4)**, 291-293.
33. Yang, Y.C. and Kuo, C. C. (2002) Inhibition of Na(+) current by imipramine and related compounds: different binding kinetics as an inactivation stabilizer and as an open channel blocker. *Mol Pharmacol*, **62(5)**, 1228-1237.
34. Jobe, P.C. and Browning, R.A. (2005) The serotonergic and noradrenergic effects of antidepressant drugs are anticonvulsant, not proconvulsant. *Epilepsy Behav*, **7(4)**, 602-619.
35. Alper, K., Schwaetz, K.A., Kilts, R.L, Khan. A. (200) Seizure Incidence in Psychopharmacological Clinical Trials: An Analysis of Food and Drug Administration (FDA) Summary Basis of Approval Reports. *Biol Psychiatry*, **62(4)**, 345-354.
36. Borowicz, K.K., Golyaska, D., Luszczki, J.J., Czuczwar, S.J. (2011) Effect of acutely and chronically administered venlafaxine on the anticonvulsant action of classical antiepileptic drugs in the Mouse maximal electroshock Model. *Eur J Pharmacol*, **670(1)**, 114-1120.
37. Hedges, D., Jeppson, K., Whitehead, P. (2003) Antipsychotic medication and seizures: a review. *Drugs Today (Barc)*, **39(7)**, 551-557.
38. de Leon, J. (2014) False-Negative Studies May Systematically Contaminate the Literature on the Effects of Inducers in Neuropsychopharmacology. Part I: Focus on Epilepsy. *J Clin Psychopharmacol*, **34(2)**, 177-183.
39. Marx, C.E., VanDroen, M.J., Duncan, G.E., Lieberman, J.A., Morrow, AL. (2003) Olanzapine and clozapine increase the GABAergic steroid allopregnanolone in rodents. *Neuropsychopharmacology*, **28(1)**, 1-13.
40. Mead, A., Li, M., Kapur, S. (2008) Clozapine and olanzapine exhibit an intrinsic anxiolytic property in two conditioned fear paradigms: Contrast with haloperidol and chlordiazepoxide. *Pharmacol Biochem Behav*, **90(4)**, 551-562.
41. Sun, T., He, W., Hu, G., Li, M. (2010) Anxiolytic-like property of risperidone and olanzapine as examined in multiple measures of fear rats. *Pharmacol Biochem Behav*, **95(3)**, 298-307.
42. Rogó, Z. and Skuza, G. (2011) Anxiolytic-effects of olanzapine, risperidone and fluoxetine in elevated plus-maze test in rats. *Pharmacol Rep*, **63(6)**, 547-552.
43. Kantrowitz, J. and Javitt, DC. (2012) Glutamatergic transmission in schizophrenia: from basic research to clinical practice. *Curr Opin Psychiatry*, **52(2)**, 96-102.
44. Moghaddam, B. and Javitt D. (2012) From revolution to evolution: the glutamatergic hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology*, **37(1)**, 4-15.
45. Sendt, K.V., Giarolly, G., Tracy, D.K. (2012) Beyond Dopamine: Glutamate as a Target for Future Antipsychotics. *ISRN Pharmacology*, 2012:427267. doi:10.5402/2012/427267.

46. Paz, R.D., Tardito, S., Atzori, M., Tseng, K.Y. (2008) Glutamatergic dysfunction in schizophrenia: from Basic neuroscience to clinical psychopharmacology. *EurNeuropsychopharmacology*, **18(11)**, 773-786.
47. Diaz, F., Eap, C.B., Ansermot, N., Cretoll, S., Spina, E., de Leon, J. (2014) Can valproic acid be an inducer of clozapine metabolism? *Pharmacopsychiatry* **47(3)**, 89-96.
48. Italiano, D., Spina, E., de Leon, J. (2014) Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between antiepileptic and antidepressant. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, **10(11)**, 1457-1489.
49. Cepeda, C., André, V.M., Jocoy, E.L., Levine, M.S. (2009) NMDA and Dopamine: Diverse Mechanisms Applied to Interacting Receptors Systems. In: AMVamDongend M.A. Ed., *Biology of the NMDA Receptor*. Taylor and Francis Group, Boca Raton, 41-57.
50. Uva, L., Librizzi, L., Wendling, F., Curtis, M. (2005) Propagation dynamics of epileptiform activity acutely induced by bicuculline in the hippocampal-parahippocampal region of the isolated Guinea pig brain. *Epilepsia*, **46(12)**, 1914-1925.
51. Gale, K. (1993) Focal Trigger and Pathways of Propagation in Seizure Generation. In: Schwartzkroin P.A., Ed.: *Epilepsy: Models, Mechanisms and Concepts*. Cambridge University Press, Cambridge 48-93.
52. Wilson, W.A and Bragdon, A. (1993) Brain Slice Models for The Study of Seizures and Interictal Spikes. In: PA Schwartzkroin P.A, Ed.: *Epilepsy: Models, Mechanisms and Concepts*. Cambridge University Press, Cambridge, 371-87.
53. Traynelis, S.F., Wollmuth, L.P., McBain, C.J., Meniti, F.S., Vance, K.M., Ogden, K.K. (2010) Glutamate receptors ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev* **62(3)**, 405-496.
54. Starr, M.S. (1996) The Role of Dopamine in Epilepsy. *Synapse*, **22(2)**, 159-194.
55. Wolf, P. (1991) Acute behavioral symptomatology at disappearance of epileptiform EEG abnormality. Paradoxical or "forced" normalization. *Adv Neurol*, **55**, 127-42.
56. Pollock, D.C. (1987) Models for understanding the antagonism between seizures and psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, **11(4)**, 483-504.
57. Finn, M. (1986) Convulsive therapy and epilepsy research. In: MR Trimble, M.R EH Reynolds, EH., Eds., *What is Epilepsy?* Churchill Livingstone, Edinburgh, 217-228.
58. Van Ameringen, M., Manzini, C., Pipe, B., Bennett, M. (2004) Antiepileptic drugs in treatment of anxiety disorders: role in therapy. *Drugs*, **64(19)**, 2199-220.
59. Landmark, C.J. and Johannessen, S.I. (2010) New Antiepileptic Drugs in Neuropsychiatric Disorders. In: Ritchner MS., Ed., *Brain Protection in Schizophrenia, Mood and Cognitive Disorders*. Springer, New York, 485-504.
60. Cookson, J. and Elliot, B. (2006) The use of anticonvulsants in the aftermath of mania. *J Psychopharmacol*, **20(Suppl 2)**, 23-30.
61. Mazza, M., Di Nicola, M., Della Marca, G., Janiri, L., Bria, P., Mazza, S. (2007) Bipolar disorder and epilepsy: a bidirectional relation? Neurobiological underpinnings, current hypotheses, and future research directions. *Neuroscientist*, **13(4)**, 392-404.