

Resistencia farmacológica en epilepsia

Refractory epilepsy: new insights

Martín Torres Zambrano, Edgar Castillo Támara,
Juan Manuel Camargo Ballestas

RESUMEN

La epilepsia ocasiona importante morbilidad. Con los antiepilépticos actuales hasta 30 por ciento de los pacientes pueden ser refractarios al tratamiento. Ahora se sabe que la principal causa de estos fracasos es el desarrollo de farmacoresistencia, la cual estaría explicada por dos hipótesis que, son hoy día motivo de muchos estudios. Una de estas hipótesis se refiere a alteraciones en los sitios de acción de los fármacos (canales y receptores), en tanto que la otra lo hace al aumento en la función o expresión de los transportadores multidrogas. Este último fenómeno ha despertado un nuevo campo de investigación farmacogenética; el cual parece ser promisorio como posible solución a la farmacoresistencia.

PALABRAS CLAVES: epilepsia, antiepilépticos, morbilidad

(Martín Torres Zambrano, Edgar Castillo Támara, Juan Manuel Camargo Ballestas. Resistencia farmacológica en epilepsia. *Acta Neurol Colomb* 2007;23:278-285).

SUMMARY

Epilepsy presents an important morbidity rate. Despite of antiepileptic drug a significant group (30%) of patients is refractory. Nowadays it is known that the main cause of this problem is the development of drug resistance, which could be explained by two hypotheses that are matter of multiple studies. One of these hypotheses refers to alterations in anticonvulsants targets (channels and receptors), the other talk about increase in the expression of multi-drugs transporters. The second fact has opened a new field of investigation in pharmaco-genetics, which seems promise a possible solution to this old problem.

KEY WORDS: epilepsy, anticonvulsants, drug resistance, morbidity

(Martín Torres Zambrano, Edgar Castillo Támara, Juan Manuel Camargo Ballestas. *Refractory epilepsy: new insights*. *Acta Neurol Colomb* 2007;23:278-285).

INTRODUCCIÓN

La epilepsia tiene una prevalencia aproximada del 1 por ciento en la población general. En Colombia, se ha encontrado una prevalencia general de 11.3 por 1000 habitantes por año (1,2).

La mayoría de los pacientes con epilepsia se controlan con los fármacos antiepilépticos

actualmente disponibles en el mercado. Sin embargo, un grupo significativo de casos (25-30 %) persisten con crisis a pesar de un tratamiento adecuado, a lo que se ha denominado epilepsia refractaria (1, 3,4).

Actualmente no hay una definición de consenso sobre epilepsia refractaria. La mayoría de los autores están de acuerdo en que

Recibido: 1/08/07. Revisado: 5/09/07. Aceptado: 19/10/07.

Martín Torres Zambrano. Neurólogo. Jefe del servicio de neurología de Hospital Neurológico L.C.E. - Bolívar. Docente de neurología - Universidad de Cartagena. Edgar Castillo Támara. Neurólogo Hospital Neurológico L.C.E. - Bolívar. Docente de neurología - Universidad de Cartagena. Juan Manuel Camargo Ballestas. Residente de tercer año de Medicina interna - Universidad de Cartagena.

Correspondencia: Dr. Martín Torres Zambrano. E-mail: matoz01@gmail.com

epilepsia refractaria es aquella que no responde al uso de dos o tres fármacos antiepilépticos en un periodo comprendido entre uno y dos años; mientras otros la definen como la presencia de una o más crisis por mes a pesar de un tratamiento adecuado (mínimo dos fármacos) (5,6).

No están del todo entendidos los mecanismos por los que unos pacientes responden a un tratamiento antiepiléptico, mientras otros no; a pesar de sufrir crisis similares, aún con una misma etiología y con el uso de los mismos fármacos. No obstante, una de las explicaciones a dicho problema es el desarrollo de resistencia farmacológica a los antiepilépticos; a la cual contribuyen una serie de factores individuales, genéticos, y posiblemente medioambientales (5) (Tabla 1).

Algunas alteraciones genéticas que causan polimorfismo de las proteínas (enzimas, canales, transportadores), son blancos de estudio de la farmacogenética como potenciales causas de resistencia a los antiepilépticos. Mann y otros describieron polimorfismos de la citocromo P450-2C9 asociados a alteraciones en el metabolismo de la fenitoína. Igualmente existen factores genéticos que influyen en la función de los transportadores multidrogas y en los canales de sodio; los cuales juegan un papel importante en el desarrollo de resistencia farmacológica (7,8).

MECANISMOS IMPLICADOS

La resistencia farmacológica en pacientes con epilepsia puede deberse a mecanismos de origen farmacocinéticos o farmacodinámicos.

TABLA 1. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A EPILEPSIA REFRACTARIA:

1. Edad temprana de inicio.
2. Tipo de crisis: mayor frecuencia en epilepsia con crisis generalizadas y ausencias atípicas.
3. Etiología: más frecuentes en casos con alteraciones estructurales: Epilepsia sintomática: esclerosis mesial - Disgenesia cortical. Epilepsia criptogénica.
4. Número de crisis al iniciar fármacos antiepilépticos.
5. No respuesta al primer fármaco antiepiléptico.

Los mecanismos farmacocinéticos son aquellos que no permiten que se alcancen las concentraciones del fármaco antiepiléptico en el sitio de acción, entre ellos podemos nombrar los siguientes: administración de una dosis inadecuada (pseudo-resistencia), nivel sérico subterapéutico, a pesar de una dosis adecuada, nivel sérico en rango terapéutico, pero la concentración del principio activo es insuficiente en el parénquima cerebral.

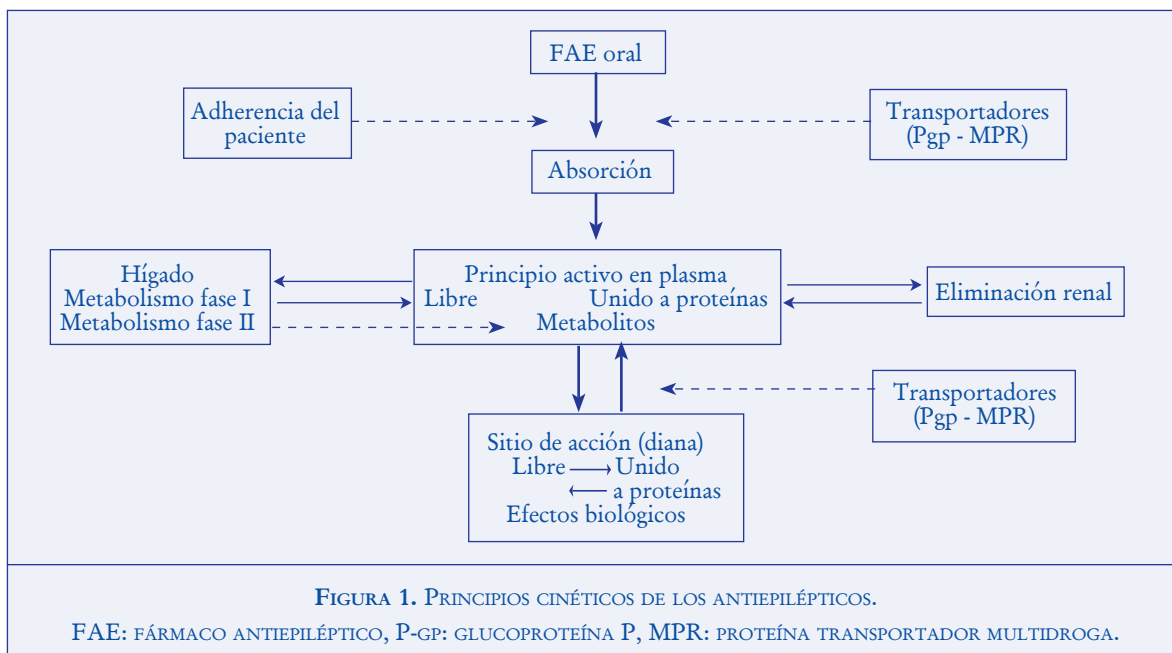
El efecto biológico de un fármaco antiepiléptico está condicionado por propiedades físicas del principio activo, siendo una de las más importantes la liposolubilidad; la cual afecta su distribución en los diferentes compartimentos del sistema nervioso central (9).

En general, los mecanismos farmacocinéticos están dados por factores que influyen en la absorción, metabolismo y eliminación del fármaco con sus metabolitos (10) (Figura 1).

Los mecanismos farmacodinámicos que conllevan a resistencia a los antiepilépticos están dados por todos los factores que alteran la acción de dichos fármacos en sus sitios de acción, en el sistema nervioso central (sitios diana), a pesar de niveles séricos y concentraciones adecuados en parénquima cerebral (11).

Las alteraciones farmacodinámicas pueden ocurrir en la sinapsis (comunicación neuronal) o en los sitios efectores ubicados en la membrana neuronal (canales iónicos, receptores).

En tanto, los mecanismos por medio de los cuales se presenta resistencia a los antiepilépticos están explicados por dos hipótesis. La primera se debe a alteraciones en las moléculas diana ("targets"), entre las cuales podemos señalar como las más importantes los canales iónicos (canalopatías) y los receptores en el sistema nervioso central. La otra hipótesis se refiere a la sobreexpresión de los transportadores multidrogas, cuya función normal es la de controlar las concentraciones de fármacos y toxinas en el parénquima cerebral (y en otros tejidos). A estos complejos mecanismos nos referiremos a continuación (10, 12,13).



ALTERACIONES EN LAS MOLÉCULAS DIANAS DE LOS ANTIEPILÉPTICOS.

Los fármacos antiepilépticos ejercen normalmente su acción a través de una serie de mecanismos celulares en el cerebro, ya sea por medio de la activación o inactivación de receptores y canales iónicos. Algunos estudios, han implicado muchas de las alteraciones en estos sistemas en el desarrollo de resistencia farmacológica (13).

Se han demostrado diferentes fenómenos que se pueden asociar al polimorfismo de algunos canales iónicos. Los cambios transcripcionales en las subunidades de algunos canales se han asociado a funcionamiento aberrante de los mismos, pudiendo explicar el desarrollo de resistencia. Algunos autores han demostrado alteración de la plasticidad neuronal en diferentes áreas del sistema nervioso central, como consecuencia misma de la actividad epiléptica. Como consecuencia de ello se han encontrado modificaciones post-traslacionales en los sitios diana, entre las que se encuentran la fosforilación y glicosilación de los canales iónicos (13).

CAMBIOS MOLECULARES EN EL CANAL DE SODIO.

El canal de sodio está constituido por una subunidad α y dos subunidades β . Es el sitio diana de múltiples antiepilépticos de primera línea (Carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, topiramato y ácido valproico) (14).

Se han descrito dos tipos de canales de sodio: los canales rápidos y transitorios (denominados INaT) responsables de la primera fase del potencial de acción y, los canales lentos y persistentes (INaP), cuya función no está totalmente esclarecida (15).

Se han demostrado alteraciones en los canales INaT como causas de farmacoresistencia. En efecto estos cambios impiden la inhibición farmacológica que se busca con los antiepilépticos, que actúan sobre ellos. Curia y otros, describieron que la fosforilación de los canales tipo INaT, producida por acción de la proteína cinasa C afectaba la respuesta farmacológica al topiramato (13,15).

Estudios (*ex - vivo*) en muestras de tejido humano hallaron modificaciones en algunas subunidades; entre las principales se encuen-

tran: disminución de subunidades accesorias ($\beta 1$ y $\beta 2$) en células granulares dentadas, y en las neuronas piramidales CA1; y la expresión alterada de subunidades α (neuronas piramidales CA1) (16,17).

CAMBIOS MOLECULARES EN OTROS CANALES

Se han propuesto y estudiado otros tipos de canales como potenciales causas del desarrollo de resistencia a los antiepilépticos.

Los canales de calcio se subdividen en: canales de alto y de bajo umbral, estos últimos también llamados canales tipo T. Los primeros son el sitio de acción de muchos antiepilépticos (Carbamazepina, fenitoína, ácido valproico, gabapentín, lamotrigina, lavitiracetam, pregabalina). Los canales tipo T se expresan en el compartimiento postsináptico, donde se encargan de controlar la excitabilidad neuronal. Una sobre-expresión aberrante de estos últimos canales demostrada en neuronas hipocámpales CA1 se ha asociado a resistencia farmacológica. Huguenard demostró en neuronas talámicas, que los canales tipo T son capaces de generar crisis en pacientes no epilépticos (13,18).

Las corrientes H son corriente catiónicas encargadas de la estabilización del potencial de reposo. Se ubican predominantemente en las dendritas. En algunos estudios se ha demostrado que la pérdida de dendritas en neuronas de la corteza entorrinal se ha asociado a resistencia farmacológica. Poolos y otros han descrito que la lamotrigina y el gabapentín ejercen acción por medio de las corrientes H; lo que ha llevado a concluir que posiblemente la resistencia a estos dos fármacos se deba a este mecanismo (13,19).

Otras canalopatías no tan importantes como las anteriores se han postulado como causas de farmacoresistencia a los antiepilépticos. Se considera que una de ellas es la disfunción de los canales de potasio (13).

CAMBIOS MOLECULARES EN LOS RECEPTORES

Las alteraciones en el receptor GABA-A pueden conllevar a resistencia farmacológica.

El receptor GABA-A está formado por 19 subunidades, de las cuales las de mayor densidad son las α (seis en total). El receptor GABA-A es el sitio diana de las benzodiazepinas y de los barbitúricos, cuya activación causa entrada de cloro a la neurona; ejerciendo una función exclusivamente inhibitoria (20,21).

Se han asociado alteraciones en las subunidades α con el desarrollo de fármaco resistencia. En efecto, una reducción en la subunidad $\alpha 1$, ha demostrado un incremento en la subunidad $\alpha 4$ en las células granulares de cerebros humanos de pacientes con resistencia a los antiepilépticos (22).

Otra alteración sináptica que se ha ligado a farmacoresistencia en epilepsia es la disregulación de los receptores del glutamato, principal neurotransmisor excitatorio. Los receptores del glutamato son dos: NMDA y AMPA. En algunas investigaciones se logró demostrar que la acción del felbamato era afectada por cambios en alguna subunidad del receptor NMDA. Se requieren más estudios dirigidos a aclarar el papel que juegan estos receptores en el posible desarrollo de farmacoresistencia a los antiepilépticos (23).

MODIFICACIONES EN LOS TRANSPORTADORES MULTIDROGAS COMO POSIBLE CAUSA DE FARMACORESISTENCIA

Los transportadores multidrogas son proteínas transmembranas encargadas de retirar sustancias (fármacos, toxinas) del interior de la célula para preservar la integridad de la misma. Son proteínas con función de bomba, pertenecientes a la superfamilia de proteínas unidas a ATP, ya que requieren de energía para cumplir su función. Se han descubierto varias proteínas de este tipo, las que principalmente se han asociado con potencial resistencia farmacológica son la glucoproteína P (P-gp) y la familia de proteínas de resistencia a multidrogas (MRP, del inglés *Multidrug - Resistant Proteins*) (12,24).

Estas proteínas son codificadas por genes de la familia ABC (del inglés, *Adenosine triphosphate - Binding Cassette proteins*) en total siete: (ABC-A, ABC-B, ABC-C, ABC-D, ABC-E, ABC-F y ABC-G) (25).

La glucoproteína P fue descubierta por Víctor Ling en la década de los 70, en células cancerígenas; en aquel momento la denominó proteína MDR (*Multidrug - Resistant*). Ling relacionó esta proteína con el desarrollo de resistencia a la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama. Posteriormente, se han encontrado en células normales de algunos tejidos (Hígado, riñón, intestino y células endoteliales de la barrera hemato-encefálica); desarrollan una función excretora (12,26) (Figura 2).

Actualmente se sabe que es una glucoproteína formada por 12 subunidades, codificadas por el gen ABC-B1 (MDR-1), localizada en las células endoteliales de la barrera hemato-encefálica, los astrocitos y las neuronas CA3 del hipocampo (12).

La sobre-expresión de esta glucoproteína en dichas áreas se ha relacionado con el desarrollo de resistencia farmacológica a antiepilépticos (Carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, felbamato, fenobarbital y topiramato), ya que se encarga de retirar el principio activo del parénquima cerebral, lo que origina concentraciones subterapéuticas en el sitio diana (27,28).

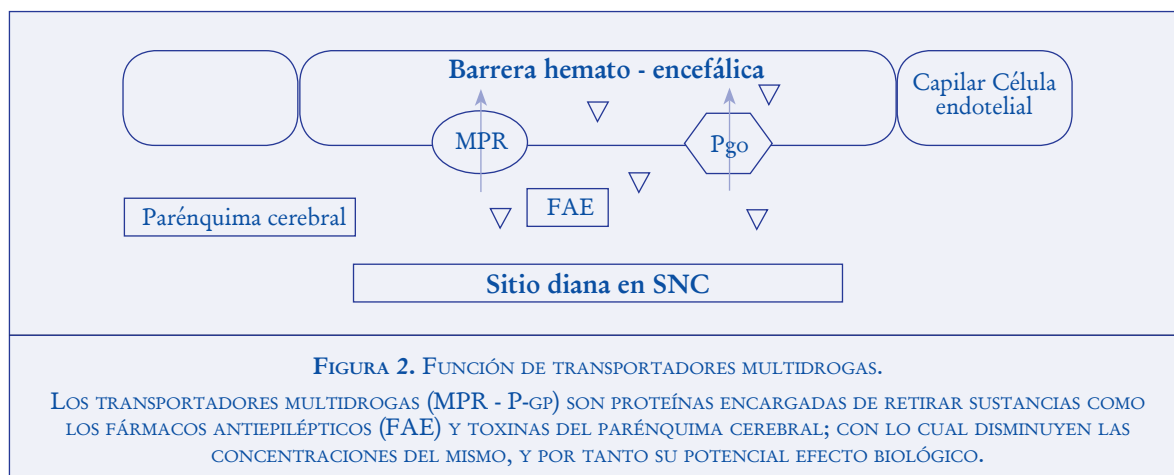
El transportador MRP es una proteína constituida por 17 subunidades, codificadas por el gen ABC-C. En humanos se han encontrado dos isoformas denominadas MRP-1 y MRP-2. Se ha localizado tanto en células endoteliales de la barrera hemato-encefálica como en los astrocitos. Según algunos estudios la proteína

MRP se relaciona con resistencia a la Fenitoína (15, 42).

En un estudio de Rizzi y col, realizado en ratones, se compararon las concentraciones en cerebro de fenitoína en los animales que poseían la proteína versus las concentraciones en animales carentes de MRP. Las concentraciones del fármaco se encontraban mas elevadas en los ratones MRP (-) y mas baja en los animales MRP (+), lo que llevó a la conclusión de que la sobre-expresión de esta proteína en tejido cerebral de los animales con epilepsia se relacionaba con menos concentraciones del fármaco en el sitio de acción, y por tanto con posible resistencia farmacológica (43, 44, 45, 46).

En un estudio de Rizzi y otros, realizado en ratones, se compararon las concentraciones en cerebro de fenitoína en los animales que poseían la proteína contra las concentraciones en otros animales carentes de MRP. Las concentraciones del fármaco se encontraban disminuidas en los ratones MRP (+), lo que llevó a la conclusión de que la sobre-expresión de esta proteína en tejido cerebral de los animales con epilepsia se relacionaba con menos concentraciones del fármaco en el sitio de acción, y por tanto con posible resistencia farmacológica (29,30).

Otro mecanismo en estudio, es el efecto de los radicales de oxígeno reactivo; el cual juega un papel preponderante en algunos modelos que explican el desarrollo de resistencia a los antiepilépticos. Durante el estado epiléptico



entra calcio a la neurona suscitando una cascada de eventos capaces de originar cambios transcripcionales. Con la entrada de calcio a la neurona se induce despolarización, edema y liberación de radicales de oxígeno de la mitocondria de la neurona. Estos radicales de oxígeno alteran la estructura de las proteínas de la cadena respiratoria (complejo I, citocromo C y las caspasas 1 y 9) con la consiguiente disminución en la generación de ATP. Toda esta serie de pasos finalmente ocasionan la alteración del DNA celular, trastornos estructurales de las proteínas de membrana (canales, receptores, otras) y por último, la muerte neuronal (31,32).

Según algunos autores, se cree que los anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico, anticuerpos antinucleares y anticuerpos anticardiopina pueden influir de alguna forma en el desarrollo de resistencia farmacológica en pacientes con epilepsia. Sin embargo, las investigaciones referentes a esta última teoría no son concluyentes (33).

PERSPECTIVAS FUTURAS

A pesar del advenimiento de múltiples fármacos antiepilépticos, en la última década; un tercio de los pacientes con epilepsia son refractarios al tratamiento. Lo que acarrea aumento en los costos, la morbilidad y mortalidad de esta población. Ahora se conoce que los mecanismos anteriormente descritos son los responsables de la mayoría de estos fracasos terapéuticos, lo que obliga a la comunidad científica a plantear investigaciones, con el fin de buscar nuevas estrategias de manejo, como una alternativa de solución a esta problemática.

Entre estas estrategias podemos nombrar las siguientes: producción de sustancias que inhiban directa y específica de los transportadores multidrogas, inhiban modulación funcional de los transportadores, modulación transcripcional de los transportadores, creación de vías puentes (Bypass) de los transportadores en la barrera hemato-encefálica y creación de nuevos antiepilépticos con mecanismos de acción diferentes de aquellos usados por los fármacos actuales.

De las anteriores, la estrategia que parece más promisoría es la administración de sustancias que bloqueen de manera competitiva la acción de los transportadores multidrogas. Existen diversas moléculas de este tipo, pero aún no se dispone de ellas en el comercio, debido a la falta de estudios dirigidos a comprobar su eficacia (Tabla 2) (12, 13,30).

CONCLUSIONES

La epilepsia refractaria es un problema médico que produce deterioro en la calidad de vida de los pacientes, y aumento en la morbi - mortalidad de la población con epilepsia. Como la resistencia farmacológica es el principal mecanismo implicado en el desarrollo de esta condición, se requieren medidas dirigidas a la prevención de su desarrollo. Entre estas recomendaciones tenemos: una clasificación adecuada de la crisis y síndromes con el fin de escoger el fármaco más apropiado; educar a los pacientes con epilepsia y brindarles el apoyo suficiente, lo que disminuiría el inadecuado seguimiento (o consumo) del tratamiento; optimización del tratamiento; cuando se requiera de politerapia, elegir fármacos con diferentes mecanismos de acción; y por último remitir oportunamente

TABLA 2. SUSTANCIAS CON RELACIONADAS CON LA INHIBICIÓN DE LOS TRANSPORTADORES MULTIDROGAS.

• Inhibidores de P-gp.	
- Primera generación:	
No selectivos	- Clínicamente disponibles: Verapamilo - Ciclosporina - Quinidina.
- Segunda generación:	
Más selectivos	- Efectos inhibitorios sobre metabolismo de drogas: Valspodar - Biricodar.
- Tercera generación:	
Mayor selectividad	- Sin efectos sobre metabolismo de drogas: Zosuquidar - Tariquidar.
• Inhibidores de MRPs: Probenecid.	

al paciente para cirugía de epilepsia cuando se cumplan las indicaciones.

A pesar de todo lo anterior queda todavía un vacío en el manejo de los pacientes que no responden a la terapéutica actual; que muy posiblemente amerite estrategias avanzadas en el campo de la farmacogenética, aún por establecer.

REFERENCIAS

1. Devinski O. Patients with refractory seizures. *N Eng J Med* 1999; 340: 1565 - 1570.
2. Velez A, Eslava - Cobos J. Epilepsy in Colombia: Epidemiologic profile and classification of epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47: 193 - 201.
3. Arroyo S, Brodie MJ, Avanzini G, et al. Is refractory epilepsy preventable? *Epilepsia* 2002; 43: 437 - 444.
4. Brodie MJ, French JA. Management of first antiepileptic drug in adolescents and adults. *Lancet* 2000; 356: 323 - 329.
5. Brodie MJ. Diagnosing and predicting refractory epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2005; 112 (Suppl. 181): 36 - 39.
6. French JA. Refractory epilepsy: Clinical overview. *Epilepsia* 2007; 48(Suppl 1): 3 - 7.
7. Mann M, Pons G. Various pharmacogenetics aspects of antiepileptic drug therapy: A review. *CNS Drgs* 2007; 21: 143 - 164.
8. Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, et al. Association of multidrug resistance in epilepsy with polymorphism in the drug - transporter gene ABCB1. *N Eng J Med* 2003; 348: 1442 - 1448.
9. Bazil CW, Pedley TA. Clinical pharmacology of antiepileptic drugs. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26: 38 - 52.
10. Kwan P, Brodie MJ. Potential role of drug transporters in the pathogenesis of medically intractable epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 224 - 235.
11. Glauser TA. Advancing the medical management of epilepsy: disease modification and pharmacogenetics. *J Childs Neurol* 2001; 17(Suppl. 1): S85 - S93.
12. Loscher W. Drug transporters in the epileptic brain. *Epilepsia* 2007; 48(Suppl 1): 8 - 13.
13. Remy S, Beck H. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain* 2006; 129: 18 - 35.
14. Kohling R. Voltage - gated sodium channels in epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 1278 - 1295.
15. Catterall WA. Molecular properties of brain sodium channels: an important target for anticonvulsant drugs. *Adv Neurol* 1999; 79: 441 - 456.
16. Ellerkmann RK, Remy S, Chen J, et al. Molecular and functional changes in voltage - dependent sodium channels following pilocarpine - induced status epilepticus in rat dentate granule cells. *Neuroscience* 2003; 119: 323 - 333.
17. Lucas PT, Meadows LS, Nicholls J, et al. An epilepsy mutation in the ∞ I subunit of the voltage - gated sodium channels results in reduced channel sensitivity to phenytoin. *Epilepsy Res* 2005; 64: 77 - 84.
18. Huguenard JR. Low - threshold calcium currents in central nervous system neurons. *Annu Rev Physiol* 1996; 58: 329 - 348.
19. Robinson RB, Siegelbaum SA. Hyperpolarization - activated cation currents: from molecules to physiological function. *Annu Rev Physiol* 2003; 65: 453 - 480.
20. Loup F, Picard F, Andre VM, et al. Altered expression of ∞ 3 - containing GABA-A receptors in the neocortex of patients with focal epilepsy. *Brain* 2006; 129: 3277 - 3289.
21. Rudolph U, Crestani F, Mohler H. GABA-A receptor subtypes: dissecting their pharmacological functions. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 188 - 194.
22. Brooks - Kayal AR, Shumate MD, Jin H, et al. Selective changes in single cell GABA-A receptor subunit expression and function in temporal lobe epilepsy. *Nat Med* 1998; 4: 1166 - 1172.
23. Harty TP, Rogawski MA. Felbamate block of recombinant N-Methyl D-Aspartate receptors: selectivity for the NR2B subunit. *Epilepsy Res* 2000; 39: 47 - 55.
24. Dombrowski SM, Desai SY, Marroni M, et al. Overexpression of multiple drug resistance genes in endothelial cells from patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 1501 - 1506.
25. Dean M, Rzhetsky A, Alikmets R, et al. The human ATP - binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Res* 2001; 11: 1156 - 1166.
26. Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim Biophys Acta* 1976; 455: 152 - 162.
27. Loscher W, Potschka H. Drug resistance in brain diseases and the role of drug efflux transporters. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 591 - 602.
28. Rizzi M, Caccia S, Guiso G, et al. Limbic seizures induce P-glycoprotein in rodent brain: functional implications for pharmacoresistance. *J Neurosci* 2002; 22: 5833 - 5839.
29. Beck H. Plasticity of antiepileptic drug targets. *Epilepsia* 2007; 48(Suppl. 1): 14 - 18.
30. Van Vliet EA, Van Schaik R, Edelbroek PM, et al. Inhibition of the multidrug transporter P-glycoprotein

improves seizure control in phenytoin epileptic rats. *Epilepsia* 2006; 47: 672 - 680.

31. Kunz WS, Kudin AP, Vielhaber S, et al. Mitochondrial complex I deficiency in the epileptic focus of patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000; 48: 766 - 773.

32. Steven H, Gibbs JE, Heales S, et al. Depletion of reduced glutathione precedes inactivation of

mitochondrial enzymes following limbic status epilepticus in the rat hippocampus. *Neurochem Int* 2006; 48: 75 - 82.

33. Verrotti A, Greco R, Altobelli E, et al. Anticardiolipin, glutamic acid decarboxylase and antinuclear antibodies in epileptic patients. *Clin Exp Med* 2003; 3: 32 - 36.