

SEROTONINA EN LAS CRISIS EPILEPTICAS

Por ALBERTO DÍAZ*

RESUMEN

La búsqueda de una explicación neuroquímica de la epilepsia en el hombre tiene diferentes blancos. Uno de los caminos tomados ha sido hacia las monoaminas cerebrales de las cuales, según los reportes disponibles, la noradrenalina y la serotonina son las que poseen un importante rol. Se revisan evidencias sobre la participación que el déficit de serotonina tiene, al menos en parte, sobre la susceptibilidad para las crisis epilépticas en modelos animales, los que tomados como base se tratan de extrapolar al hombre a partir de observaciones clínicas.

SUMMARY

A neurochemical approach for epilepsy in man has different approaches. Taking into account monoaminergic neurotransmitters, serotonin and noradrenalin are the most important. Evidences regarding participation of serotonin in epilepsy are revised, specially susceptibility to seizures in relation to its deficiency. Animal models are applied to clinical evidences.

PALABRAS-CLAVE: Serotonina, neurotransmisores, epilepsia, modelos animales.
KEY WORDS: Serotonin, neurotransmitters, epilepsy, animal models.

* Neurólogo Asistente, Departamento de Investigaciones, Instituto de Ciencias Neurológicas "Oscar Trelles Montes", Lima - Perú.

Desde que en 1954 CHEN *et al.* reportaron que la reserpina reducía el umbral electroconvulsivo en ratones, muchos estudios han confirmado que las monoaminas cerebrales participan en el control de la predisposición a las crisis epilépticas (BLACKWOOD, 1981). A partir de los resultados experimentales obtenidos en animales, como ratones epilépticos y el *baboon* fotosensible *Papio papio*, han corroborado que la manipulación de la serotonina (5HT) está asociada con una modificación del umbral epiléptico convulsivo (GLASS *et al.*, 1995). Estas observaciones pueden ser significativas para la epilepsia humana y su tratamiento, por dicho motivo esta posibilidad es cada vez más investigada.

El modelo animal más usado para la epilepsia generalizada es la rata genéticamente susceptible a epilepsia (GEPR de *genetically epilepsy-prone rat*). Estos animales han sido seleccionados y criados por su susceptibilidad a las crisis audiogénicas (JOBE *et al.*, 1992). Se disponen de dos linajes de GEPR, según el tipo de respuesta ante un estímulo auditivo estandarizado de 100 dB. El primero es el GEPR-3s que muestra un episodio de carrera violento que termina en una convulsión clónica generalizada, y el segundo, GEPR-9s que desarrolla una breve carrera que finaliza en una convulsión tónica de extensión. Además, las GEPRs presentan mayor sensibilidad para desencadenar crisis ante otros estímulos, como electroshock, *kindling*, hipertermia y elevada presión atmosférica (DAILEY *et al.*, 1989; REIGEL *et al.* 1986).

En el modelo GEPR, el déficit serotoninérgico parece actuar como

parcial determinante neuroquímico en la predisposición de crisis epilépticas. Las evidencias que apoyan este concepto provienen tanto de estudios farmacológicos como fisiopatológicos (DAILEY *et al.*, 1989). De esta manera se ha demostrado que los cambios inducidos experimentalmente en la transmisión de la 5HT causan recíprocas alteraciones en la severidad de las crisis audiogénicas. Tanto los agentes farmacológicos como los procedimientos fisiológicos que aumentan las concentraciones sinápticas de 5HT producen efectos anticonvulsivantes contra las crisis audiogénicas. Por el contrario, la depleción experimental de 5HT sináptica aumenta la severidad de dichas crisis.

Posteriores estudios refuerzan este concepto, uno de ellos proviene de mediciones directas en las concentraciones cerebrales de neurotransmisores monoaminérgicos en el modelo GEPR-3s (JOBE *et al.*, 1982). En este estudio se demostró en la mayoría de áreas cerebrales notorias deficiencias de los niveles de 5HT y noradrenalina (NA), sin ninguna anomalía para la dopamina.

Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que en realidad la 5HT modula las crisis en una amplia variedad de modelos animales de epilepsia convulsiva (CAVALHEIRO *et al.*, 1994; JOHNSTON, 1993; PRANZATELLI, 1988; PRZEGA-LINSKI *et al.*, 1994). En general, se puede decir que la facilitación de la neurotransmisión serotoninérgica inhibe las crisis inducidas por máximo electroshock, pilocarpina, pentilene-tetrazol, *kindling* o estimulación sensorial (fónica o auditiva), mientras que la reducción de 5HT cerebral exacerba

dichas crisis (FAINGOLD *et al.*, 1992; JOBE *et al.*, 1992; LÖSCHER *et al.*, 1985; STATNICK *et al.*, 1996; WADA *et al.*, 1972; WADA *et al.*, 1992).

DEFICIT SEROTONINERGICO: PREDISPONENTE DE CRISIS EPI- LEPTICA O CONSECUENCIA DE ELLA?

La mayoría de los estudios mencionados se realizaron ante crisis de modelos GEPR. Esto generó la duda sobre si el déficit de 5HT cerebral detectado podría ser sólo una consecuencia de las crisis más que la causa de su predisposición. Dos estudios aclararon esta duda; en un primer momento se investigaron las concentraciones cerebrales de neurotransmisores monoaméricos en GEPR adultos que estuvieron protegidos de estímulos inductores de crisis. Posteriormente se determinaron las concentraciones de 5HT en las progenies, donde además se determinaron sus niveles a diferentes edades, tanto antes de generar su susceptibilidad a las crisis audiogénicas como en posteriores intervalos.

El primer estudio demostró que las concentraciones de 5HT eran deficitarias en los adultos GEPR que no habían sido expuestos a desencadenantes de crisis (DAILEY *et al.*, 1986). Además, en ciertas áreas cerebrales, este déficit era mayor en la GEPR-9s que en la GEPR-3s. Este hallazgo permite concluir que en el modelo GEPR el déficit de 5HT ocurre aún en ausencia de actividad epileptiforme.

El segundo estudio fue de carácter ontogénico debido a la posibilidad

de la presencia de crisis no manifiestas durante la maduración de la GEPR. Se demostró que la susceptibilidad para las crisis audiogénicas aparece alrededor del día 15 de vida (REIGEL *et al.*, 1989). Así, el desarrollo del déficit de 5HT cerebral en la GEPR parece preceder la expresión de la susceptibilidad a las crisis audiogénicas (DAILEY *et al.*, 1986).

Los resultados de estos estudios ontogénicos parecen indicar que la hipótesis acerca del déficit serotoninérgico es la causa mas no la consecuencia de las crisis en GEPR; datos que además se apoyan en las investigaciones farmacológicas, antes mencionadas, que muestran que cambios inducidos en la actividad serotoninérgica llevan a recíprocas modificaciones en la intensidad de las crisis. Estas observaciones más los hallazgos neuroquímicos en adultos GEPR, apoyan el concepto que el déficit serotoninérgico es determinante en la predisposición de crisis en GEPR.

DETERMINACION MONOAMI- NERGICA DE LA SEVERIDAD DE CRISIS EN EL GEPR

Según los estudios antes mencionados, la severidad de las crisis audiogénicas de la GEPR es regulada, al menos en parte, por neuronas serotoninérgicas. Estas observaciones permitieron postular que dichas crisis son genéticamente más severas en GEPR-9s que en GEPR-3s, debido a que los primeros tienen mayor déficit de 5HT cerebral. Esta hipótesis fue confirmada a partir de las comparaciones en las concentraciones de NA y 5HT entre GEPR-9s y GEPR-3s (DAILEY *et al.*, 1986; 1989; 1991). Estos estudios

además demostraron que los niveles de 5HT en ciertas áreas del cerebro se correlacionaron con la severidad de las crisis. Los niveles más altos estuvieron en los controles no epilépticos, los intermedios en GEPR-3s y los más bajos en GEPR-9s, hallazgo similar fue para el caso de NA.

De esta manera, se proporciona una evidencia adicional para el concepto que el déficit de 5HT, y al parecer también de NA, determina la severidad de las crisis audiogénicas en la GEPR. Pero también, estos datos sugieren que la regulación monoaminérgica sobre la severidad puede estar localizado en relativamente pocas áreas cerebrales, como aquellas de la GEPR-9s donde los déficit son mayores que en GEPR-3s, como es el caso del córtex temporal y el tálamo para la NA y el estriado para la 5HT.

DETERMINACION MONOAMINERGICA DE LA SUSCEPTIBILIDAD DE CRISIS EN EL GEPR

El modelo GEPR permite no sólo estudiar la severidad de las crisis sino también valorar la susceptibilidad a ellas. Las crisis audiogénicas no ocurren en animales normales. Desde que ellas ocurren en la GEPR, es posible que algunas de las diferencias biológicas entre estos dos tipos de animales sean responsables de la susceptibilidad a este tipo de crisis.

Una aproximación en este aspecto se logró con un estudio que tomó dos tipos de progenies no susceptibles, uno proveniente de padres GEPR y otro de padres normales, en quienes se produjo depleción farmacológica de las reservas de NA y 5HT (JOBE *et al.*,

1981). El resultado fue que cerca del 60% de la descendencia no susceptible de padres GEPR se hicieron susceptibles a las crisis audiogénicas, mientras que ninguna aparición significativa de susceptibilidad ocurrió en la descendencia de ratas normales. Estos hallazgos son consistentes con el concepto que el déficit cerebral de neuronas monoaminérgicas sirve como determinante parcial para la susceptibilidad de las crisis audiogénicas en animales que también llevan algunos otros rasgos de susceptibilidad.

REGULACION MONOAMINERGICA POST-SINAPTICA DE LA PREDISPOSICION DE CRISIS EN EL GEPR

Los estudios en cerebros normales han demostrado que existe un sistema de sobrerregulación del número y/o función de los receptores en respuesta a un déficit del contenido sináptico de monoaminas. Si esta capacidad de respuesta postsináptica fuera normal en la GEPR, debería de esperarse una mayor densidad o capacidad funcional del receptor. Sin embargo, los estudios acerca de este punto no han podido demostrar estos cambios en el cerebro de la GEPR.

Es poca la información relativa al estado de los receptores 5HT en GEPR. Un estudio luego de utilizar cortes laminares corticales provenientes de la GEPR y el marcador ^3H -5HT no pudo encontrar ninguna anomalía (BOOKER *et al.*, 1986). La significancia funcional de esta observación no ha sido determinada, pero queda pendiente la posibilidad que existan procesos intra o postsinápticos compensatorios deficientes en el siste-

ma serotoninérgico. Un reciente reporte ha dado luz respecto a este último punto, al evaluar GEPR-9s demostró que junto a las menores concentraciones cerebrales de 5HT estos modelos también presentaban déficit en la recaptación sináptica de 5HT y de la actividad de la enzima triptófano hidroxilasa en la mayoría de regiones del cerebro anterior y en ciertas regiones del tronco cerebral (STATNICK *et al.*, 1996).

Estudios más recientes están abocados a investigar cuál de los diferentes tipos de receptores de 5HT es la que participa en la reducción de la susceptibilidad a las crisis. Los resultados varían de acuerdo al tipo de modelo experimental que se ha tomado. Sin embargo, la mayoría de evidencias indican que la activación de los receptores 5HT₂, 5HT_{1C} y 5HT_{1A} puede inhibir la actividad epileptiforme (PREZEGALSKI *et al.*, 1994; SALGADO *et al.*, 1995) y que la estimulación del receptor 5HT_{2C} puede mediar el desarrollo de las crisis (TECOTT *et al.*, 1995).

IDENTIFICACION DE AREAS TERMINALES SEROTONINERGICAS ANORMALES RESPONSABLES DE LA PREDISPOSICION DE CRISIS EN GEPR

Un primer intento por identificar las áreas serotoninérgicas del sistema nervioso central (SNC) que participan en la predisposición de crisis inducidas por electroshock, fue un estudio en ratas sometidas a lesiones selectivas de neuronas cerebrales monoaminérgicas (CRUNELLI *et al.*, 1981). En lo referente a 5HT la inyección de 5,7-dihidroxitriptamina, un

depletador selectivo de la 5HT cerebral y las lesiones del núcleo del rafe y de fibras serotoninérgicas descendentes en la médula espinal, no pudieron modificar la susceptibilidad a las crisis o la actividad de la difenilhidantoína (DFH), fenobarbital (FNB) y carbamazepina (CBZ). En conclusión, estos datos sugieren que las neuronas serotoninérgicas cerebrales y espinales no juegan un rol crucial en el control de las convulsiones inducidas eléctricamente.

Recientes estudios más selectivos han confirmado que la mayoría de déficit 5HT en las diferentes áreas cerebrales GEPR son de igual magnitud. Sin embargo, existen tres excepciones notorias, una en el segmento ponto-bulbar, otra en el hipocampo y la última en el estriado (STATNICK *et al.*, 1996). Dentro del segmento ponto-bulbar se observa una inversión del déficit, los niveles más bajos están en la GEPR-3s, los intermedios en GEPR-9s y los más altos en los controles no epilépticos. De acuerdo a los resultados de investigaciones previas, esta alteración no sería compatible con una hipótesis de severidad para terminales serotoninérgicas del segmento ponto-bulbar. Sin embargo, este resultado permite la posibilidad que el déficit de 5HT en el segmento ponto-bulbar sea un determinante de susceptibilidad de crisis audiogénicas. Tanto GEPR-3s como GEPR-9s son susceptibles a estas crisis y ambos muestran déficit de 5HT en el segmento ponto-bulbar.

El estriado sólo muestra un tipo de déficit, mientras que la 5HT de la GEPR-9s está anormalmente baja, en la GEPR-3s es igual al control. Esta condición podría causar que la GEPR-

9s tenga un mayor nivel de predisposición a las crisis. El déficit de neurotransmisión serotoninérgica en el sistema límbico, sobre todo en hipocampo donde tiene importante actividad en forma normal (UMBRIACO *et al.*, 1995), puede contribuir a la susceptibilidad a las crisis en la GEPR.

APROXIMACION CLINICA DE LA PARTICIPACION DE LA SEROTONINA EN LA EPILEPSIA DEL HUMANO

Los intentos para demostrar evidencias animales de déficit serotoninérgico en el hombre comenzaron desde muy temprano. En un primer momento fue el estudio en líquido cefalorraquídeo (LCR) del ácido 5-hidroxiindol acético (5HIAA), principal metabolito de la 5HT, debido a que sus niveles reflejan la tasa de recambio de 5HT en el cerebro (FRAZER *et al.*, 1994).

Los primeros estudios de metabolitos monoaminérgicos en el LCR de pacientes epilépticos demostraron aparentes resultados contradictorios. Sin embargo, los primeros estudios incluyeron sólo unos pocos pacientes (PAPESHI *et al.*, 1972). Un posterior estudio reportó menores niveles de 5HIAA en 14 niños epilépticos, los autores concluyeron que en sus pacientes las drogas antiépilépticas (DAE) no afectaban el metabolismo de la 5HT (SHAYWITZ *et al.*, 1975). Este resultado contrastaba con otro estudio donde los niveles del 5HIAA en LCR de 15 pacientes epilépticos no tratados eran normales y elevados en 27 pacientes epilépticos tratados, sobre todo en aquellos con niveles séricos dentro

del rango terapéutico o de intoxicación de FNB y DFH (CHADWICK *et al.*, 1975). Este último hallazgo es compatible con lo demostrado en animales en quienes las DAE elevan los niveles cerebrales de 5HT y 5HIAA (BROWNING, 1992). Estos resultados permitieron ampliar el estudio a los niveles de triptófano en LCR de pacientes epilépticos. Se demostró que los niveles de triptófano y 5HIAA eran normales, en pacientes epilépticos no tratados y tendían a elevarse en pacientes epilépticos tratados, además dichos aumentos estaban en relación al número de DAE usadas y los niveles séricos de FNB y DFH (CHADWICK *et al.*, 1977; YOUNG *et al.*, 1980).

Nuevos estudios han demostrado también reducidos niveles del 5HIAA en LCR de otro tipo de pacientes como es el caso del *status epilepticus* (VERMA *et al.*, 1984) y en niños con convulsiones febriles, desde 2 horas hasta incluso 3-6 días después (GIROUD *et al.*, 1990). No llama a sorpresa que algunos investigadores no hallan podido observar reducciones del 5HIAA en el LCR de pacientes epilépticos (CHADWICK *et al.*, 1975; LAXER *et al.*, 1979). Dichos resultados pueden deberse a la heterogénea naturaleza de la epilepsia y porque una simple muestra de LCR obtenida por punción lumbar puede no reflejar la producción del 5HIAA en regiones individuales del SNC. Otros investigadores han proporcionado hallazgos consistentes a partir de pacientes que presentan epilepsia mioclónica progresiva, desorden caracterizado por mioclonías (una alteración del movimiento) y crisis epilépticas, excelente ejemplo de la conexión que existe entre ambas patologías

(HALLET, 1985). Dichos pacientes tienen reducidos niveles de 5HIAA en LCR, resultado también obtenido en pacientes con mioclonías de intensión (PRANZATELLI, 1994b; PRANZATELLI *et al.*, 1995). Además, numerosas evidencias tanto clínicas (PRANZATELLI *et al.*, 1995) como experimentales (PRANZATELLI *et al.*, 1994a) muestran que el tratamiento con triptófano o 5-hidroxitriptófano (precursor de 5HT) es benéfico en algunos pacientes con epilepsia mioclónica progresiva.

Otro aspecto de interés es la modificación farmacológica de la actividad serotoninérgica en los humanos y su relación con la actividad convulsiva. La recurrencia de crisis convulsivas en una paciente con epilepsia post-traumática luego de la administración de fluvoxamina, un inhibidor de la recaptación de 5HT (DEAIL *et al.*, 1991), es uno de los muchos ejemplos de la actividad proconvulsiva de este grupo de moléculas. Sin embargo, otros estudios también con pacientes epilépticos pero que esta vez reciben fluoxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación

de 5HT, han demostrado que dicho fármaco favorece los efectos anticonvulsivantes de las DAE (FAVALE *et al.*, 1995). Estas evaluaciones han sido realizadas sobre la base de resultados experimentales previos (LEANDER, 1992). De la misma manera, la evaluación de nuevas DAE han permitido notar que ellas pueden explicar su efecto por su acción sobre receptores serotoninérgicos (DAILEY *et al.*, 1994; PRANZATELLI, 1988).

En general, se puede afirmar que la epilepsia representa un complejo grupo de desórdenes con múltiples causas y una alteración en la 5HT puede no necesariamente contribuir en todas las etiologías. Sin embargo, como hemos visto, diferentes evidencias apoyan la hipótesis que el déficit de 5HT contribuye en algunos pacientes a su condición de ser epiléptico. Además, todavía se desconoce si el o los mecanismos responsables para la reducción de 5HIAA en algunos pacientes con epilepsia, es similar a los mecanismos responsables de la pérdida de la función serotoninérgica vista en la GEPR.

RESUME

Une approximation neurochimique pour l'épilepsie chez l'homme a des approches différentes. En rapport avec les neurotransmetteurs monoaminergiques, la noradrenaline et la sérotonine sont les plus importantes. Des évidences en rapport avec la participation de la sérotonine chez les épileptiques sont révisés, en particulière une susceptibilité aux crises et défaillance en sérotonine. Des modèles animaux sont appliqués aux évidences cliniques.

BIBLIOGRAFIA

1. BLACKWOOD, D. (1981): "The Role of noradrenaline and dopamine in amygdaloid kindling". En: *Neurotransmitters, Seizures, and Epilepsy*. Morselli, P.L., Lloyd, K.G., Löscher, W., Meldrum, B.S., Reynolds, E.H. (eds). Raven Press, Ltd., New York: 203-211.- 2. BOOCKER, J.G., DAILEY, J.W., JOBE, P.C. & LANE, J.W. (1986): "Cerebral cortical GABA and benzodiazepine binding sites in genetically seizure prone rats". *Life Sci*, 39: 799-806.- 3. BROWNING, R.A. (1992): "Overview of neurotransmission: Relationship to the action of antiepileptic drugs". En: *Drugs for Control of Epilepsy: Actions on Neuronal Networks Involved in Seizure Disorders*. Faingold, C.L., Fromm, G.H. (eds). CRC Press, Boca Raton: 23-56.- 4. CAVALHEIRO, E.A., FERNANDEZ, M.J., TURSKI, L. & NAFFAH-MAZZACORATTI, M.G. (1994): "Spontaneous recurrent seizures in rats: Amino acid and monoamine determination in the hippocampus". *Epilepsia*, 35: 1-11.- 5. CHADWICK, D., JENNER, P. & REYNOLDS, E.H. (1975): "Amines, anticonvulsants and epilepsy". *Lancet*, 1: 473-476.- 6. CCHAD, D., JENNER, P. & REYNOLDS, E.H. (1977): "Serotonin metabolism in human epilepsy: The influence of anticonvulsant drugs". *Ann Neurol*, 1: 218-224.- 7. CRUNELLI, V., CERVO, L. & SAMANIN, R. (1981): "Evidence for a preferential role of central noradrenergic neurons in electrically induced convulsions and activity of various anticonvulsants in the rat". En: *Neurotransmitters, Seizures, and Epilepsy*. Morselli, P.L., Lloyd, K.G., Löscher, W., Meldrum, B.S., Reynolds, E.H. (eds). Raven Press, Ltd., New York: 195-202.- 8. DAILEY, J.W., JOBE, P.C., REIGEL, J.W. (1986): "Noradrenergic and serotonergic determinants of seizure susceptibility and severity in genetically epilepsy prone rats". *Life Sci*, 39: 775-786.- 9. DAILEY, J.W., REIGEL, C.E., MISHRA, P.K. & JOBE, P.C. (1989): "Neurobiology of seizure predisposition in the genetically epilepsy-prone rats". *Epilepsy Res*, 3: 3-15.- 10. DAILEY, J.W., MISHRA, P.K., KO, K.H., PENNY, J.E. & JOBE, P.C. (1991): "Noradrenergic abnormalities in the central nervous system of seizure-naive genetically epilepsy-prone rats". *Epilepsia*, 32: 168-180.- 11. DAILEY, J.W., SEO, D.O., YAN, Q.S. et al. (1994): "The anticonvulsant effect of the broad spectrum anticonvulsant lorcetazole may be mediated in part by serotonin in rats: A microdialysis study". *Neurosci Lett*, 178: 179-183.- 12. DEAHL, M. & TRIMBLE, M. (1991): "Serotonin reuptake inhibitors, epilepsy and myoclonus". *Br J Psychiatry*, 159: 433-435.- 13. FAVALE, E., RUBINO, V., MAINARDI, P., LUNARDI, G. & ALBANO, C. (1995): "Anticonvulsant effect of fluoxetine in humans". *Neurology*, 45: 1926-1927.- 14. FAINGOLD, C.L. & NARITOKU, D.K. (1992): "The genetically epilepsy-prone rats: Neuronal networks and actions of amino acid neurotransmitters". En: *Drugs for Control of Epilepsy: Actions on Neuronal Networks Involved in Seizure Disorders*. Faingold, C.L., Fromm, G.H. (eds). CRC Press, Boca Raton: 277-308.- 15. FRAZER, A. & HENSLEY, J.G. (1994): "Serotonin". En: *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects*. Siegel, G.J., Agranoff, B.W., Albers, R.W., Molinoff, P.B. (eds). Raven Press, Ltd., New York: 283-308.- 16. GIROUD, M., DUMAS, R., DAUVERGNE, M., et al., (1990): "5-Hydroxyindoleacetic acid and homovanilic acid in cerebrospinal fluid of children with febrile convulsions". *Epilepsia*, 31: 178-181.- 17. GLASS, M. & DRACUNOW, M. (1995): "Neurochemical and morphological changes associated with human epilepsy". *Brain Res Rev*, 21: 29-41.- 18. HALLETT, M. (1985): "Myoclonus: Relation to epilepsy". *Epilepsia*, 26 (suppl 1): S67-S77.- 19. JOBE, P.C., BROWN, R.D. & DAILEY, J.W. (1981): "Effect Ro 4-1284 on audiogenic seizure susceptibility and intensity in epilepsy-prone rats". *Life Sci*, 28: 2031-2038.- 20. JOBE, P.C., LAIRD, H.E., KO, K.H., et al. J.W. (1982): "Abnormalities in monoamine levels in the central nervous system of the genetically epilepsy-prone rat". *Epilepsia*, 23: 359-368.- 21. JOBE, P.C., MISHARA, P.K. & DAILEY, J.W. (1992): "Genetically epilepsy-prone rats: Actions of antiepileptic drugs and monoaminergic neurotransmitters". En: *Drugs for Control of Epilepsy: Actions on Neuronal Networks Involved in Seizure Disorders*. Faingold, C.L., Fromm, G.H. (eds). CRC Press, Boca Raton: 253-275.- 22. JOHNSTON, M.V. (1993): "Neurotransmitters and epilepsy". En: *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. Wyllie E (ed). Lea & Febiger, Philadelphia: 111-125.- 23. LAXER, K.D., SOURKES, T.L., FANG, T.Y. et al. (1979): "Monoamine metabolites in the CSF of epileptic patients". *Neurology*, 29: 1157-1161.- 24. LEANDER, J.D. (1992): "Fluoxetine, a selective serotonin-uptake inhibitor, enhances the anticonvulsant effects of phenytoin, carbamazepine, and ameltolide (LY201116)". *Epilepsia*, 33: 573-576.- 25. LÖSCHER, W., CZUCZWAR, S.J. (1985): "Evaluation on the 5-

- hydroxytryptamine receptor agonist 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin in different rodent models of epilepsy". *Neurosci Lett*, 60: 201-206.
26. PAPERESCHI, P., MOLINA-NEGRO, P., SOURKES, T.L., *et al.* (1972): "The concentration of homovanilic acid 5-hydroxyindoleacetic acid in ventricular and lumbar CSF". *Neurology*, 22: 1151-1159.
27. PRANZATELLI, M.R. (1988): "Effect of antiepileptic and antimyoclonic drugs on serotonin receptors in vitro". *Epilepsia*, 29: 412-419.
28. PRANZATELLI, M.R., TAILOR, P.T. & PLUCHINO, R., (1994a): p,p'-DDT myoclonic/epileptic model: Serotonin receptors binding and behavioral studies in the rat. *Neurotoxicology*, 15:261-272.
29. PRANZATELLI, M.R. (1994b): "Serotonin and human myoclonus: Rationale for use of serotonin receptors agonists and antagonists". *Arch Neurol*, 51: 605-617.
30. PRANZATELLI, M.R., TATE, E., HUANG, Y., *et al.* (1995): "Neuropharmacology of progressive myoclonus epilepsy: Response to 5-hydroxy-L-tryptophan". *Epilepsia*, 36: 783-791.
31. PRZEGALINSKI, E., BARAN, L., & SIWANOWICZ, J. (1994): "Role of 5-hydroxytryptamine receptor subtypes in the 1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]piperazine-induced increase in threshold for maximal electroconvulsions in mice". *Epilepsia*, 35: 889-894.
32. REIGEL, C.E., DAILEY, J.W. & JOBE, P.C. (1986): "The genetically epilepsy-prone rat: An overview of seizure-prone characteristics and responsiveness to anticonvulsant drugs". *Life Sci*, 39: 763-774.
33. REIGEL, C.E., JOBE, P.C., DAILEY, J.W. & SAVAGE, D.D. (1989): "Ontogeny of sound induced seizures in the genetically epilepsy-prone rat". *Epilepsy Res*, 4: 63-76.
34. SALCADO, D., & ALKADHI, K.A. (1995): "Inhibition of epileptiform activity by serotonin in rat CA1 neurons". *Brain Res*, 669: 176-182.
35. SHAYWITZ, B.A., COHEN, D.J., & BOWERS, M.B. (1975): "Reduced cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid and homovanilic acid, in children with epilepsy". *Neurology*, 25: 72-79.
36. STATNICK, M.A., DAILEY, J.W., JOBE, P.C., & BROWNING, R.A. (1996): "Abnormalities in brain serotonin concentration, high-affinity uptake, and tryptophan hydroxylase activity in severe-seizure genetically epilepsy-prone rats". *Epilepsia* 37: 311-321.
37. TECOTT, L.H., SUN, L.M., AKANA, S.F. *et al.* (1995): "Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2c} serotonin receptors". *Nature*, 374: 542-546.
38. UMBRIACO, D., GARCIA, S., BEAULIEU, C. & DESCARRIES, L. (1995): "Relational features of acetylcholine, noradrenaline, serotonin and GABA axon terminals in the stratum radiatum of adult rat hippocampus (CA1)". *Hippocampus*, 5: 605-620.
39. VERMA, A.K., GUPTA, S.K. & MAHESHWARI, M.C. (1984): "5-HIAA in cerebrospinal fluid of patients with status epilepticus". *Epilepsia*, 25: 499-501.
40. WADA, J.A., BALZAMO, E., MELDRUM, B.S. & NAQUET, R. (1972): "Behavioral and electrographic effects of L-5-hydroxytryptophan and D,L-parachlorophenylalanine on epileptic Senegalese baboon (*Papio papio*)". *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1972, 33: 520-526.
41. WADA, Y., NAKAMURA, M., HASEGAWA, H., & YAMA, N. (1992): "Role of serotonin receptor subtype in seizures kindled from the feline hippocampus". *Neurosci Lett*, 141: 21-24.
42. YOUNG, S.N., GAUTHIER, S., ANADERSON, G.M. & PURDY, W.C. (1980): "Tryptophan, 5-hydroxyindoleacetic acid and indoleacetic acid in human cerebrospinal fluid: interrelationships and the influence of age, sex, epilepsy and anticonvulsant drugs". *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 43: 438-445.