

Excitabilidad Cortical por Estimulación Magnética Transcraneal como Biomarcadores para el Control de las Convulsiones en Epilepsia del Lóbulo Temporal.

Cortical Excitability by Transcranial Magnetic Stimulation as Biomarkers for Seizure Controllability in Temporal Lobe Epilepsy.

Publicado originalmente en la Revista Neuromodulation 2020; 23: 399–406

Traducción: Dra. Luciana Caramuta

Han-Wei Huang, MD; Jing-Jane Tsai, MD; Pei-Fang Su, PHD; Yu-Lin Mau, MS; Yi-Jen Wu, MD, PhD; Wen-Chi Wang, BA; Chou-Ching K. Lin, MD, PhD.

* Department of Neurology, National Cheng Kung University Hospital, College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan.

† Department of Statistics, College of Management, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan.

Dirija la correspondencia a: Chou-Ching K. Lin, MD, PhD, Department of Neurology, National Cheng Kung University Hospital, College of Medicine, National Cheng Kung University, 138 Sheng Li Road, Tainan 704, Taiwan. Email: cxl45@mail.ncku.edu.tw

RESUMEN.

Objetivo: Investigar si los indicadores de excitabilidad cortical son buenos biomarcadores para el control de las convulsiones en epilepsia del lóbulo temporal (ELT).

Materiales y Métodos: Fueron reclutados tres grupos de sujetos: aquellos con pobre control (PC) ELT ($N=41$), buen control (WC) ELT ($N=71$), y controles sanos ($N=44$). Se obtuvieron curvas de recuperación de corta y larga latencia por pulsos pareados de estimulación magnética transcraneal. Se utilizaron modelos lineales de efectos mixtos para estudiar los efectos de agrupación, intervalo entre estímulos (IEE), y drogas antiepilepticas sobre inhibición intracortical de intervalo largo (LICI), inhibición intracortical de intervalo corto (SICI) y facilitación intracortical (ICF).

Resultados: El modelo de efectos mixtos que no incorporó drogas antiepilepticas mostró que la agrupación y el intervalo entre estímulos, fueron factores significativos para la inhibición intracortical de intervalo largo (LICI), de intervalo corto (SICI) y la facilitación intracortical (ICF). La inhibición intracortical de intervalo prolongado en el grupo de controles sanos fue mayor que en los dos grupos con epilepsia, y la diferencia fue significativa en el intervalo entre estímulos de 50, 150, y 200 msec. En contraste, SICI/ICF en el grupo de pobre control fue mayor que en el grupo de controles sanos y el grupo de buen control, y la diferencia fue significativa en un intervalo entre estímulos de 15 msec. Sin embargo, debido a la gran variabilidad fue difícil identificar un valor de corte con buena sensibilidad y especificidad. Con la incorporación de drogas antiepilepticas en el modelo de efectos mixtos no se obtuvieron cambios en los resultados.

Conclusiones: Aunque los parámetros de LICI y SICI/ICF fueron significativamente diferentes, estos pueden no ser los biomarcadores adecuados para el control de la epilepsia del lóbulo temporal.

Palabras clave: excitabilidad cortical, facilitación intracortical, inhibición intracortical de intervalo largo, inhibición intracortical de intervalo corto, epilepsia del lóbulo temporal, estimulación magnética transcraneal.

ABSTRACT

Objective: To investigate whether indicators of cortical excitability are good biomarkers of seizure controllability in temporal lobe epilepsy (TLE).

Materials and Methods: Three groups of subjects were recruited: those with poorly controlled (PC) TLE ($N = 41$), well controlled (WC) TLE ($N = 71$), and healthy controls ($N = 44$). Short- and long-latency recovery curves were obtained by paired pulse transcranial magnetic stimulation. Linear mixed effect models were used to study the effects of group, interstimulus interval (ISI), and antiepileptic drugs on long-interval intracortical inhibition (LICI) and short-interval intracortical inhibition (SICI) and intracortical facilitation (ICF).

Results: The mixed effect model that did not incorporate antiepileptic drugs showed that group and ISI were significant factors for LICI and SICI/ICF. LICI in the healthy control group was greater than in the two epilepsy groups, and the difference was significant at ISIs of 50, 150, and 200 msec. In contrast, SICI/ICF in the PC group was greater than in the healthy control and WC groups, and the difference was significant at an ISI of 15 msec. However, due to large variance, it was difficult to identify a cutoff value with both good sensitivity and good specificity. Incorporating the information of antiepileptic drugs to the mixed effect model did not change the overall results.

Conclusions: Although LICI and SICI/ICF parameters were significantly different at the group level, they may not be suitable biomarkers for the controllability of TLE at the subject level.

Keywords: Cortical excitability, intracortical facilitation, long-interval intracortical inhibition, short interval intracortical inhibition, temporal lobe epilepsy, transcranial magnetic stimulation.

INTRODUCCION

La epilepsia es uno de los desórdenes neurológicos más condicionantes en todo el mundo¹ y se debe a descargas anormales en el cerebro. La epilepsia del lóbulo temporal es la forma más común de epilepsia focal de inicio en edad adulta.² Actualmente, el electroencefalograma y la clínica son las herramientas más frecuentemente utilizadas para evaluar un adecuado tratamiento.³ Sin embargo, la excitabilidad cortical evaluada mediante estimulación magnética transcraneal (TMS) también ha demostrado ser una herramienta prometedora para evaluar efectos terapéuticos. Se han propuesto muchos índices, incluidos los que utilizan pulsos simples o dobles para evaluar la excitabilidad cortical,^{4,5} incluyendo umbrales motores y potenciales evocados motores para protocolos de pulso simple, y curvas de recuperación de inhibición cortical de intervalo largo, inhibición cortical de intervalo corto y facilitación intracortical del protocolo de doble pulso, siendo más ampliamente utilizadas las obtenidas a partir del doble pulso. Al variar el intervalo de tiempo entre dos estímulos, el primero, estímulo condicionante, tiene un efecto diferente en la respuesta del segundo, estímulo de prueba. En el caso de facilitación intracortical, la prueba de estímulo es seguida de una respuesta prolongada (facilitación), mientras que en la inhibición cortical de intervalo corto y la inhibición cortical de intervalo largo provoca una respuesta más pequeña (inhibición). Se ha propuesto que la acción de la inhibición cortical de intervalo corto es mediada por receptores GABA-A,⁶ mientras que la inhibición cortical de intervalo prolongado sería mediada por receptores GABA-B.

Estudios recientes han mostrado que aun cuando el foco epileptógeno está lejos de la corteza motora principal, la excitabilidad cortical de áreas motoras, determinada por estimulación magnética transcraneal (TMS) se ve afectada por el tipo de convulsión.^{4,8-13} Se ha demostrado hiperexcitabilidad bilateral en pacientes con convulsiones generalizadas, mientras que en pacientes con convulsiones focales se demostró hiperexcitabilidad ipsilateral.¹⁴ En pacientes con convulsiones focales, se demostró que la facilitación en la corteza ipsilateral es más débil,

mientras que, en la corteza contralateral, la inhibición es más fuerte.¹⁵ En comparación con pacientes con una tasa de convulsiones más baja, se ha reportado que aquellos con una tasa de convulsiones más alta, muestran una inhibición intracortical más débil pero una facilitación intracortical más fuerte.¹⁶ Sin embargo, Wright y col.¹⁷ reportaron que la facilitación y la inhibición intracortical no fueron correlacionadas con el descenso de fármacos antiepilepticos. Diferentes tipos de fármacos antiepilepticos (FAE) tienen distintos efectos sobre la excitabilidad cortical.^{18,19} Generalmente un tipo de fármaco antiepileptico tiene efectos diferentes sobre varios índices de excitabilidad cortical derivados de la TMS. Sin embargo, en general, los fármacos que actúan sobre los receptores GABA (Vigabatrin) cambian la excitabilidad intracortical y pueden ser evaluados por inhibición cortical de intervalo corto e inhibición cortical de intervalo largo, mientras que aquellos que actúan sobre canales iónicos de membrana neuronal (carbamazepina, lamotrigina) cambian el umbral motor y pueden ser evaluados por potencial evocado motor y facilitación intracortical. Potenciadores del sistema de norepinefrina han demostrado tener efectos significativos solo en la facilitación intracortical.²⁰

Adicionalmente, Lee y col. reportaron que el umbral motor estaba positivamente relacionado con la concentración de las drogas, pero que esta relación fue insignificante durante la fase de descenso de las mismas.²¹ Más aun, Badawy y col.⁸ mostraron que la evaluación usando TMS podría predecir la efectividad de los fármacos antiepilepticos (FAE), y que para los pacientes en que los FAE fueron efectivos, la excitabilidad cortical disminuía en las etapas iniciales de la administración de los FAE. Sin embargo, otros estudios^{13,22} han reportado que los índices obtenidos de estimulación magnética transcraneal no fueron buenos indicadores de capacidad de control de las convulsiones. Estas inconsistencias podrían deberse a gran variabilidad interindividual, a la falta de protocolos de estimulación estandarizados aceptados universalmente, y a factores ambientales. Existen bases de datos sobre protocolos del uso clínico de pulsos pareados en estimulación magnética trans-

craneal. Tanto los factores del sujeto como los ambientales y los parámetros del protocolo de estimulación magnética transcraneal podrían afectar los resultados de la estimulación magnética transcraneal. La hora del día, el estado del sueño,²⁴ la edad y dominancia hemisférica,²⁵ y el ciclo menstrual²⁶ han sido reportados como factores del sujeto y ambientales, mientras que el intervalo entre ensayos^{27,28} y la forma y tamaño de la bobina^{29,30} han sido reportados como factores relacionados con el protocolo de TMS.

Como se indica más arriba, a pesar que el uso de la estimulación magnética transcraneal como herramienta para evaluar la excitabilidad cortical en epilepsia es un punto muy importante, aún hay debates y resultados contradictorios sobre la utilidad de la excitabilidad cortical en personas con epilepsia. El objetivo principal de este estudio transversal fue reevaluar la posibilidad de utilizar la excitabilidad cortical derivada de pulsos pareados de TMS como un biomarcador para el control de las convulsiones, mediante un protocolo sencillo estandarizado, un tamaño de muestra relativamente grande y un análisis estadístico riguroso.

MATERIALES Y METODOS

Fueron reclutadas personas con Epilepsia del Lóbulo Temporal del Hospital Universitario Nacional de Cheng Kung, desde febrero de 2012 a agosto de 2013 y fueron reclutados voluntarios sanos de edades similares como controles. Se revisaron imágenes cerebrales, el electroencefalograma (EEG), la semiología de las convulsiones, la frecuencia de las convulsiones y el perfil farmacológico. Los criterios de inclusión para los controles sanos fueron los siguientes: 1) ausencia de historia de desórdenes neurológicos, 2) edad entre 20 y 50 años, y 3) claridad de conciencia y cooperación. Los criterios de inclusión para los pacientes fueron los siguientes: 1) Epilepsia del Lóbulo Temporal confirmada por Imágenes de Resonancia Magnética cerebral (RMI) y por EEG, 2) edad entre 20 y 50 años, 3) intervalo entre crisis menor a 4 meses antes del uso de FAE, 4) ausencia de historia de otros desórdenes neurológicos, 5) claridad de conciencia y

cooperación, 6) seguimiento por más de un año. Las personas con Epilepsia del Lóbulo Temporal fueron divididas en dos grupos: aquellas con buen control de crisis (WC) y aquellas con pobre control de crisis (PC). La efectividad en el control de crisis fue definida de acuerdo con la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) como: 1) no más de dos drogas utilizadas para el control de convulsiones y 2) estar libre de convulsiones por más de un año. La definición original de la ILAE de epilepsia respondedora a drogas es estar libre de convulsiones por un mínimo de tres veces el periodo más largo de intervalo entre crisis antes del tratamiento o 12 meses, el que sea más largo.³¹ Como solo reclutamos pacientes con un intervalo libre de crisis pretratamiento menor de 4 meses, un intervalo libre de crisis de 12 meses entraría dentro de los criterios de la ILAE.

Este estudio cumple con la Declaración de Helsinki, y el protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario Nacional de Cheng Kung. Antes de ingresar al estudio, se explicó a todos los pacientes el objetivo, los potenciales peligros, y los procedimientos experimentales; todos ellos firmaron un consentimiento informado.

PROCEDIMIENTOS DE EVALUACION

Los grupos de evaluación incluyeron evaluación clínica, EEG, y protocolo de TMS. La evaluación clínica se concentró en la frecuencia de convulsiones y los síntomas. Se realizó EEG esfenoidal a los pacientes y EEG estándar a los controles sanos, en un horario fijo de 8:00 am y con una duración de 15 minutos. Fue realizada TSM después del EEG para obtener el umbral motor, el potencial evocado motor y las curvas de recuperación de LICl, SICI /ICF.

La estimulación magnética se realizó utilizando un sistema Bi-Stim (www.magstim.com).

El potencial evocado motor fue definido como la respuesta electromiográfica a la estimulación magnética, fue registrado a través de un par de electrodos Ag/AgCl ubicados en la superficie del músculo abductor corto del pulgar contralateral usando una versión de Oxford Medelec Synergy EMG system. El filtro de paso más alto fue de 10 Hz y el más bajo fue de 5 Hz. La

velocidad fue de 100 msec, y la respuesta fue 100 uV al determinar el umbral motor, y 500 mseg y 5 mV para los procesos siguientes. El protocolo de TMS fue modificado del informado por Badawy y col.⁸ El primer paso del protocolo de TMS fue determinar el umbral motor. El protocolo cumplió con el método de frecuencia relativa recomendado por la Federación Internacional de Neurofisiología Clínica.³² En las personas con epilepsia, se estimuló el lado con mayor frecuencia de descargas epileptiformes interictales. Mientras que para los sujetos sanos fue asignado un lado al azar. El punto de estimulación objetivo fue definido donde el mayor potencial evocado motor fue generado con la bobina circular de la TMS (130 mm diámetro), ubicada tangencialmente al vertex con el mango puntiagudo hacia atrás y lateralmente con un ángulo de 45 grados desde la línea media. La cara de la bobina se fijó de modo que la corriente fuera mirando al vertex, en sentido de las agujas del reloj cuando se estimulaba el hemisferio derecho, y contrario a las agujas del reloj cuando se estimulaba el hemisferio izquierdo. Se dio un pulso magnético a la vez. La magnitud inicial de estimulación se fijó en el 30% de la máxima potencia de salida y se fue incrementando un 5% hasta identificar una respuesta. Al mismo tiempo, la ubicación de la bobina se fue ajustando mediante prueba y error hasta obtener la máxima respuesta. La estimulación de esa misma magnitud fue repetida 10 veces. La magnitud de estimulación fue ajustada en incrementos del 1% con el objetivo de encontrar la máxima magnitud en la cual la respuesta fue válida menos de 5 veces. La validez de la respuesta fue definida cuando la

amplitud de pico a pico del EMG era mayor de 100 µV. El potencial evocado motor fue definido como la respuesta obtenida dada por un pulso simple a 120% del umbral motor. Se pidió a los pacientes que duerman bien y regularmente antes de la experiencia. Se utilizaron tapones de oídos para protección durante la experiencia. No hubo estimulación falsa.

El segundo paso fue determinar las curvas de recuperación de inhibición intracortical de intervalo largo (LICI) e inhibición intracortical de intervalo corto/facilitación intracortical (SICI/ICF). Para LICI fueron aplicados pulsos magnéticos de la misma magnitud (acondicionados y probados), y la magnitud de estimulación magnética se fijó en 120 % del umbral motor. El intervalo entre estímulo se fijó aleatoriamente en 50, 100, 150, 200, 250 o 300 mseg. Una respuesta condicionada fue definida como la respuesta producida por el primer pulso de la estimulación y una respuesta de prueba fue definida como la respuesta producida por el segundo pulso. Para SICI/ICF la magnitud de pulso condicionado fue 80% del umbral motor y el pulso de prueba fue 120% del umbral. El intervalo entre estímulos fue entre 10 y 20 seg. Las curvas de recuperación fueron construidas a partir de los resultados de LICI y SICI/ICF, respectivamente. Cada punto de la curva de recuperación de LICI fue la relación de la diferencia entre el pico y el valle de la respuesta de prueba y la respuesta condicionada. Y la curva de recuperación de SICI/ICF fue la relación de la diferencia pico y valle de la respuesta de prueba y al potencial evocado motor.

Tabla 1. Datos demográficos de los sujetos

| | PC (N = 41) | WC (N = 71) | HE (N = 44) | Valor p |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|---------|
| Edad (años) | 38.7 ± 10.3 | 38.5 ± 11.7 | 37.6 ± 8.70 | 0.86 |
| Sexo (masculino/femenino) | 19/22 | 45/26 | 21/23 | 0.12 |
| Talla (cm) | 164.7 ± 8.6 | 166.4 ± 8.2 | 167.3 ± 9.7 | 0.39 |
| Peso (Kg) | 64.3 ± 11.9 | 68.3 ± 13.4 | 67.6 ± 15.7 | 0.33 |
| Número de FAE | 2.22 ± 0.99 | 1.23 ± 0.42 | 0.00 ± 0.00 | <0.001 |
| Los resultados se presentan en forma de media ± desvío standard | | | | |
| FAE, fármaco antiepiléptico; HE controles sanos; PC pobre control; WC grupo de buen control de convulsiones | | | | |

| Tabla 2. Perfil de drogas antiepilepticas de los grupos | | | |
|----------------------------------------------------------------|-------|----|----|
| | Grupo | | |
| | Total | PC | WC |
| Carbamazepina | 88 | 33 | 55 |
| Fenitoína | 8 | 1 | 7 |
| Ácido valproico | 11 | 4 | 7 |
| Levetiracetam | 24 | 19 | 5 |
| Lamotrigina | 23 | 14 | 9 |
| Topiramato | 15 | 12 | 3 |
| Otros | 5 | 4 | 1 |

PC, grupo de pobre control; WC, grupo de buen control de convulsiones.

ANALISIS ESTADISTICO

La descripción estadística fue presentada como estimación de la media y desviación standard por variables continuas, y la frecuencia y porcentaje de categorías variables. Luego se utilizaron modelos lineales de efectos mixtos para investigar la asociación entre la combinación de sexo, edad y los tres grupos (controles sanos,

buen control y pobre control), y las variables dependientes, tasa de respuesta de LICl y SICI/ICF, respectivamente. En total había tres grupos y seis intervalos entre estímulos (ISIs) (50, 100, 150, 200, 250 y 300 mseg) para LICl y 4 ISIs (2, 5, 10 y 15 mseg) para SICI/ICF. En la comparación estadística, se fijó como referencia el número más pequeño de 100 mseg para LICl y 2 para SICI/ICF.

Cuando los FAEs fueron incorporados como factores independientes, la dosis de cada fármaco fue tomada como una variable continua. Luego fue utilizada una prueba post hoc (Tukey method) para estudiar la diferencia dentro de un factor donde una *p* menor de 0.05 fue considerada estadísticamente significativa. Para una ISI específica (15 mseg), se utilizó regresión logística para identificar la asociación entre variables dependientes y variables independientes. El área bajo la curva fue utilizada para evaluar la precisión de cada modelo. Todos los análisis fueron realizados y las figuras fueron trazadas usando R freeware de la versión 3.5.1 de Windows.

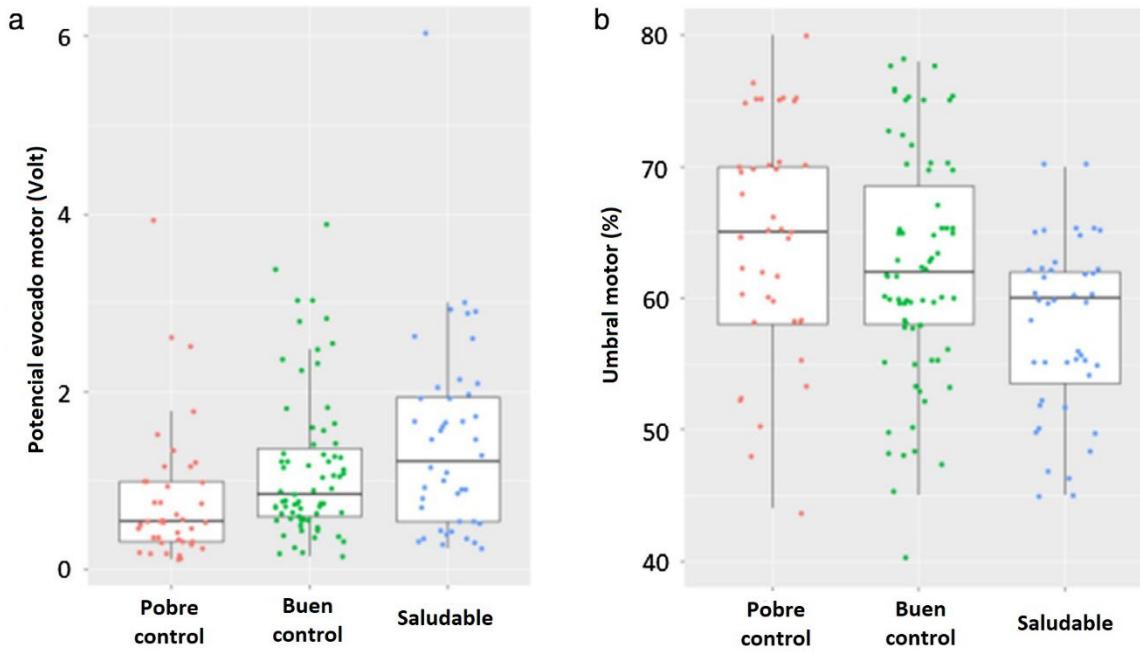


Figura 1. a. Diagramas de cajas y líneas de potencial evocado motor. b. Diagrama de umbral motor. La caja muestra la media \pm cuartiles, las líneas muestran 1.5 el rango intercuartil y los puntos muestran los datos. MEP, potencial evocado motor; MT, umbral motor.

Tabla 3. Resumen de resultados de TMS, LICI, y SICI/ICF

| | PC (N = 41) | WC (N = 71) | HE (N = 44) | Valor p |
|------------------------|-------------|-------------|-------------|---------|
| MEP (mV) | 0.78 ± 0.76 | 1.14 ± 0.83 | 1.43 ± 1.09 | 0.005 |
| MT (%) | 64.6 ± 8.7 | 62.1 ± 8.7 | 57.7 ± 6.5 | 0.001 |
| ISI de LICI (msec) | | | | |
| 50 | 0.74 ± 0.88 | 0.90 ± 0.77 | 1.24 ± 1.01 | 0.026 |
| 100 | 0.12 ± 0.24 | 0.14 ± 0.25 | 0.21 ± 0.27 | 0.184 |
| 150 | 0.14 ± 0.24 | 0.18 ± 0.25 | 0.33 ± 0.29 | 0.002 |
| 200 | 0.47 ± 0.36 | 0.59 ± 0.40 | 0.80 ± 0.44 | 0.001 |
| 250 | 0.78 ± 0.43 | 0.90 ± 0.39 | 0.95 ± 0.49 | 0.181 |
| 300 | 0.92 ± 0.46 | 0.93 ± 0.37 | 0.87 ± 0.43 | 0.695 |
| ISI de SICI/ICF (msec) | | | | |
| 2 | 0.97 ± 0.64 | 0.69 ± 0.73 | 0.67 ± 0.49 | 0.057 |
| 5 | 1.43 ± 1.00 | 1.04 ± 1.02 | 1.15 ± 0.85 | 0.128 |
| 10 | 2.30 ± 1.85 | 1.57 ± 1.42 | 1.79 ± 1.58 | 0.070 |
| 15 | 2.55 ± 2.09 | 1.66 ± 1.44 | 1.90 ± 1.53 | 0.025 |

Los resultados se presentan como la media +/- desviación standard

HE, controles sanos; ICF, facilitación intracortical; ISI, intervalo entre estímulos; MEP, potencial evocado motor; MT, umbral motor; PC, grupo de pobre control de convulsiones; SICI, inhibición intracortical de intervalo corto; TMS, estimulación magnética transcraneal; WC grupo de buen control de convulsiones.

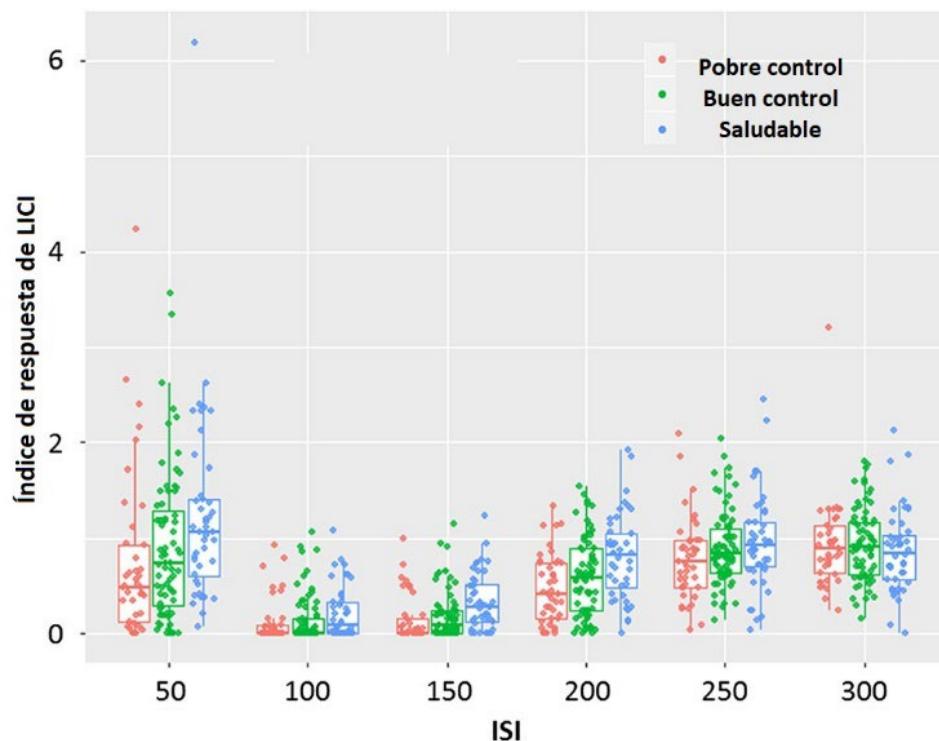


Figura 2. Diagrama de LICl. Todos los datos fueron incluidos en el trazado y el análisis. El diagrama de cajas muestra la media ± cuartiles, las líneas muestran 1.5 veces el rango intercuartil, y los puntos muestran todos los datos. LICl, inhibición intracortical de intervalo largo.

| Tabla 4. Resultados del modelo de efecto lineal combinado del LICI | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|---------|---------|
| | Valor | Error estándar | Valor t | Valor p |
| (Interceptar) | 30.643 | 19.618 | 1.562 | 0.119 |
| Sexo | -8.713 | 4.528 | -1.924 | 0.056 |
| Edad | -0.539 | 0.216 | -2.501 | 0.013 |
| Grupo WC | 13.038 | 5.540 | 2.353 | 0.020 |
| Grupo HE | 28.295 | 6.376 | 4.438 | <0.001 |
| MEP | -0.008 | 0.003 | -3.151 | 0.002 |
| MT | 0.466 | 0.284 | 1.642 | 0.103 |
| ISI de LICI | 0.136 | 0.021 | 6.466 | <0.001 |

HE, controles sanos; ISI, intervalo entre estímulos; LICI, inhibición intracortical de intervalo largo; MEP, potencial evocado motor; MT, umbral motor; WC, buen control.

| Tabla 5. Resultados del modelo de efecto lineal de LICI incorporando las dosis de FAEs como factores independientes. | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------|---------|---------|
| | Valor | Error estándar | Valor t | Valor p |
| (Interceptar) | -0.734 | 2.155 | -0.341 | 0.734 |
| Sexo | -0.563 | 0.489 | -1.152 | 0.251 |
| Edad | -0.060 | 0.023 | -2.560 | 0.011 |
| Grupo WC | 1.327 | 0.717 | 1.851 | 0.066 |
| Grupo HE | 2.717 | 1.013 | 2.681 | 0.008 |
| MEP | -0.0002 | 0.0003 | -0.668 | 0.505 |
| MT | -0.013 | 0.032 | -0.401 | 0.689 |
| ISI de LICI | 0.023 | 0.002 | 10.185 | <0.001 |
| carbamazepina | -0.0004 | 0.001 | -0.568 | 0.571 |
| Fenitoína | 0.001 | 0.004 | 0.311 | 0.756 |
| Ácido valproico | 0.00002 | 0.001 | 0.019 | 0.984 |
| Levetiracetam | -0.0003 | 0.0004 | -0.876 | 0.383 |
| Lamotrigina | 0.006 | 0.003 | 2.412 | 0.017 |
| Topiramato | 0.002 | 0.003 | 0.877 | 0.382 |

HE, controles sanos; ISI, intervalo interestímulo; LICI, inhibición intracortical de intervalo largo; MEP, potencial evocado motor; MT, umbral motor; WC, bien controlado.

| Tabla 6. Resultado de modelo de efecto lineal de LICI con un término cuadrático de ISI | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------|---------|---------|
| | Valor | Error estándar | Valor t | Valor p |
| (Interceptar) | 4.106 | 2.183 | 1.881 | 0.060 |
| Sexo | -0.343 | 0.478 | -0.717 | 0.475 |
| Edad | -0.060 | 0.023 | -2.618 | 0.010 |
| Grupo WC | 1.135 | 0.585 | 1.941 | 0.054 |
| Grupo HE | 2.664 | 0.673 | 3.957 | <0.001 |
| MEP | -0.0002 | 0.0003 | -0.570 | 0.570 |
| MT | 0.006 | 0.030 | 0.213 | 0.832 |
| ISI de LICI | -0.067 | 0.011 | -6.337 | <0.001 |
| (ISI de LICI) ² | 0.0003 | 0.00003 | 8.698 | <0.001 |

HE, controles sanos; ISI, intervalo interestímulo; LICI, inhibición intracortical de intervalo largo; MEP, potencial evocado motor; MT, umbral motor; WC, bien controlado.

| Tabla 7. Resultados de modelo de efecto lineal de SICI/ICF | | | | |
|-------------------------------------------------------------------|---------|----------------|---------|---------|
| | Valor | Error estándar | Valor t | Valor p |
| (Interceptar) | 87.457 | 74.027 | 1.181 | 0.238 |
| Sexo | 16.112 | 17.364 | 0.928 | 0.355 |
| Edad | 0.172 | 0.827 | 0.208 | 0.836 |
| Grupo WC | -39.151 | 21.244 | -1.843 | 0.067 |
| Grupo HE | -4.403 | 24.449 | -0.180 | 0.857 |
| MEP | -0.053 | 0.010 | -5.541 | <0.001 |
| MT | 0.712 | 1.088 | 0.655 | 0.514 |
| ISI de LICI/ICF | 9.492 | 0.564 | 16.832 | <0.001 |

HE, controles sanos; ICF, facilitación intracortical; ISI, intervalo interestímulo; MEP, potencial evocado motor; MT, umbral motor; SICI, inhibición intracortical de intervalo corto; WC, bien controlado.

| Tabla 8. Resultados de Modelo mixto de efecto lineal de SICI/ICF incorporando dosis de FAEs como factor independiente. | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------|---------|---------|
| | Valor | Error estándar | Valor t | Valor p |
| (Interceptar) | 107.417 | 77.953 | 1.378 | 0.169 |
| Sexo | 13.306 | 17.960 | 0.741 | 0.460 |
| Edad | 0.395 | 0.858 | 0.460 | 0.646 |
| Grupo WC | -57.217 | 26.350 | -2.171 | 0.032 |
| Grupo HE | -19.530 | 37.247 | -0.524 | 0.601 |
| MEP | -0.055 | 0.010 | -5.700 | <0.001 |
| MT | 0.557 | 1.164 | 0.478 | 0.633 |
| ISI de LICI/ICF | 9.492 | 0.564 | 16.832 | <0.001 |
| Carbamazepina | 0.014 | 0.026 | 0.513 | 0.608 |
| Fenitoína | -0.052 | 0.154 | -0.335 | 0.738 |
| Ácido valproico | 0.007 | 0.031 | 0.230 | 0.819 |
| Levetiracetam | -0.030 | 0.014 | -2.164 | 0.032 |
| Lamotrigina | 0.051 | 0.095 | 0.537 | 0.592 |
| Topiramato | -0.073 | 0.092 | 0.790 | 0.431 |

HE, controles sanos; ICF, facilitación intracortical; ISI, intervalo interestímulo; MEP, potencial evocado motor; MT, umbral motor; SICI, inhibición intracortical de intervalo corto; WC, bien controlado.

DISPONIBILIDAD DE DATOS

Los datos que respaldan los hallazgos de este estudio están disponibles por el autor para una revisión razonable.

RESULTADOS

Del total de 156 sujetos reclutados, se incluyeron 41 con pobre control de convulsiones (grupo PC), 71 con buen control (grupo WC) y 44 controles sanos (grupo HE), todos los sujetos

fueron incluidos en el análisis. Los datos demográficos y los perfiles de FAEs fueron plasmados en las Tablas 1 y 2. No hubo diferencias significativas en las características demográficas entre los tres grupos; sin embargo, el grupo de PC tuvo más FAEs. Debido que el tipo de enfermedad objetivo fue la Epilepsia del Lóbulo Temporal, la Carbamazepina fue el fármaco más frecuente y comúnmente usado en ambos grupos de convulsiones. Los resultados del Potencial Evocado Motor y del Umbral Motor están descritos en la Figura 1 y la Tabla 3. Para el Potencial Evocado Motor hubo una diferencia significativa entre los tres grupos, y la

prueba post hoc mostró que el Potencial Evocado Motor en el grupo de controles sanos fue significativamente mayor que en el grupo de pobre control de crisis (PC). Para el Umbral Motor también hubo una diferencia significativa entre los tres grupos, y la prueba post hoc mostró que mientras la diferencia entre los grupos de pobre control y buen control fue insignificante, el Umbral Motor en el grupo de controles sanos fue significativamente más pequeño que en los otros dos grupos.

Los resultados de LICI se muestran en la Figura 2 y Tabla 3. La tasa media de respuesta fue principalmente menor de uno, es decir, inhibitoria, y mostró un ISI= 100 y 150 mseg. El grupo de controles sanos tuvo los mayores valores, y el grupo de pobre control, los más bajos. Los análisis estadísticos utilizando el modelo de efecto mixto lineal se resumen en la Tabla 4. Se encontraron interacciones de efectos principales entre edad, grupo e ISI (intervalo entre estímulos) con LICI. La LICI (inhibición cortical de intervalo largo) disminuyó con la edad. La prueba de post hoc mostró que LICI aumento en relación con ISI. Entre los grupos hubo diferencias estadísticamente significativas para algunos ISIs, en el grupo de PC fue más pequeño que en el grupo de controles sanos para ISI=50, y en ambos grupos PC y WC fue más pequeña que en el grupo de controles sanos ISI 150 y 200 mseg. No hubo diferencias significativas entre los grupos en otras combinaciones. Cuando las dosis de FAEs fueron incluidas como factores independientes, los resultados fueron casi los mismos que cuando no se los incluyeron. La Lamotrigina fue el único fármaco que tuvo un efecto significativo y una tendencia a aumentar el LICI (Tabla 5). Debido que la relación entre ISI y LICI mostró una forma cuadrática en lugar de una lineal, es decir una forma de U, también investigamos agregar un término cuadrático de ISI. Los resultados mostraron que también hubo un efecto significativo sobre LICI, pero esto no cambió sobre otros factores.

Los resultados de SICI/ICF (inhibición cortical de intervalo corto/facilitación intracortical) se resumen en la Figura 3 y Tabla 3. En contraste

con LICI, la tasa de respuesta fue mayor a uno, es decir, facilitadora, y mostró una tendencia a aumentar con ISI. El grupo de buen control (WC) tuvo los valores más pequeños, mientras que el de pobre control (PC), los valores mayores. El análisis estadístico usando el modelo mixto de efecto lineal se resume en la Tabla 7. Se encontraron interacciones de efectos principales entre Potencial Evocado Motor, grupo y ISI con SICI/ICF. SICI/ICF disminuyó con el Potencial Evocado Motor. La prueba de post hoc mostró que SICI/ICF aumentaba en relación con ISI. Para un ISI=15 mseg, SICI/ICF fue mayor en el grupo de pobre control que en el de buen control de convulsiones. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en otras combinaciones. También investigamos la posibilidad de usar los resultados de SICI/ICF con ISI=15 mseg para

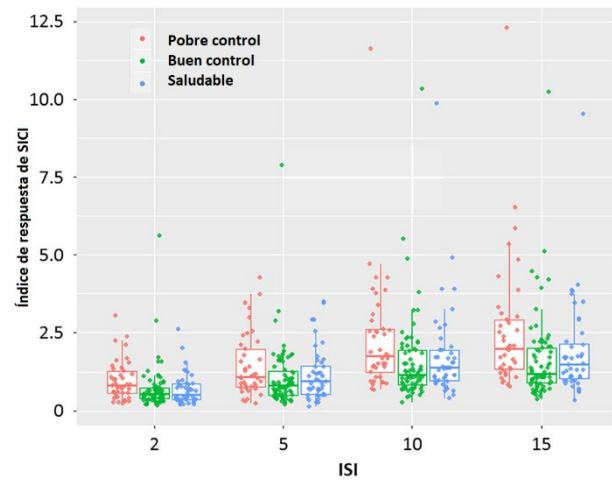


Figura 3. Diagramas de caja y patillas de SICI/ICF. Todos los puntos de datos, incluidos los valores atípicos, se incluyeron en el trazado y los análisis. El diagrama de caja muestra la media \pm cuartiles, las patillas muestran 1.5 veces el rango intercuartíl y los puntos muestran todos los datos. ICF, facilitación intracortical; SICI, inhibición intracortical de intervalo corto [La figura en color se puede ver en wileyonlinelibrary.com]

diferenciar individualmente a los pacientes en los grupos de pobre y buen control. Trazamos primero la curva característica de funcionamiento receptor y determinamos que el punto de corte óptimo de la tasa de respuesta de SICI/ICF sea 1.17, con una sensibilidad y especificidad que se corresponde con valores de 0.83 y 0.51 respectivamente. Cuando se incluyeron las dosis

de FAEs como factores independientes, los resultados fueron nuevamente casi los mismos que en aquellos donde no se incluyeron. El Levetiracetam fue el único FAE que tuvo un efecto significativo y tendió a disminuir SICI/ICF (Tabal 8).

DISCUSION

Los principales resultados de este estudio se resumen más abajo. El modelo de efectos mixtos que no incluyó los FAEs mostró que el grupo y el ISI fueron factores significativos para LICI y SICI/ICF. LICI fue mayor en el grupo control que en los dos grupos de epilepsia, indicando que la excitabilidad evaluada para ISIs largos fue mayor en el grupo de controles sanos. Por otro lado, SICI/ICF fue mayor en el grupo de pobre control que en los controles sanos y en el grupo de buen control, la excitabilidad evaluada para ISIs cortos fue mayor en los grupos de pobre control. La incorporación de los FAEs al modelo no mostró cambios.

La forma de las curvas de recuperación de LICI y SICI/ICF y los efectos de los FAEs sobre esas curvas ha sido punto de debate. Muchos estudios han mostrado que la curva de recuperación de SICI/ICF tiende a aumentar con ISI, lo cual es consistente con nuestros resultados en los controles sanos,^{9,5} excepto que la pendiente de nuestra curva fue menos empinada. Tanto en el estudio de Werhahn y col. como en el de Badawy y col. SICI/ICF fue menor de 0.5 para ISI= 2 mseg, mientras que nuestro resultado estuvo entre 0,5 y 1. Para los sujetos con epilepsia tratados, nuestros resultados mostraron que para aquellos con pobre control de convulsiones (PC) (refractarios), la excitabilidad aumentó en todas los ISIs probados desde 2 hasta 15 mseg, es decir, la curva de recuperación desplazada hacia arriba, comparada con los controles sanos. En contraste, Badawy y col⁹ mostraron un aumento de excitabilidad solo para ISI= 2 y 5 mseg. Los resultados de nuestros pacientes con buen control de crisis (WC) (libres de convulsiones por un año), mostraron reducción de la excitabilidad para ISI=5, 10 y 15 mseg comparado con los controles sanos. En contraste, Badawy y col,⁹ no mostraron diferencias al comparar con los con-

troles sanos en todos los ISIs. Otro estudio³³ que investigó pacientes con epilepsia focal antes y después de recibir zonisamida, reportó que SICI/ICF no tuvo cambios por la medicación. Sin embargo, los autores no mencionan el control de las convulsiones, sin aclarar si los sujetos reclutados tenían pobre o buen control de estas.

Las curvas de recuperación de LICI de nuestro estudio fueron similares a aquellas de los estudios previos, (10,34-36) es decir, a forma de U con valles para ISI= 100 y 150 mseg. Las curvas de recuperación de controles sanos en los tres estudios mostraron una forma similar. El estudio de Bauer y col.¹⁰ también reportó que la curva de recuperación tenía valles en ISI=100 y 150 mseg y que permanecía debajo del 100% sin diferencias significativas entre los grupos control y los grupos con epilepsia refractaria generalizada y focal, excepto entre los grupos control y epilepsia focal refractaria con ISI=100 y 200 mseg, sin embargo, Badawy y col. mostraron que la curva de recuperación de LICI en controles sanos fue cercana a una línea horizontal debajo de 100% para una ISI de 100 a 300 mseg tanto en sujetos sanos como en sujetos libres de crisis, mientras que la curva fue desplazada hacia arriba 200% en el grupo de epilepsia refractaria. Los resultados de Badawy fueron limitados por el pequeño tamaño de la muestra, mientras que el estudio de Bauer fue limitado por la recopilación de datos de cuatro centros médicos usando un protocolo de TMS no uniforme. Nuestros resultados apoyan una forma de U para la curva de recuperación de LICI. Además, aunque la forma de las curvas fue similar, en contraste a otros estudios, nosotros encontramos diferencias significativas entre los grupos con ISI = 50,150 y 200 mseg. La inhibición fue más fuerte en el grupo de pobre control, seguido por el grupo de buen control, y más débil en el grupo de controles sanos. Nuestros resultados son muy diferentes de aquellos reportados en estudios pasados. Badawy y col. informaron diferencias significativas para todas las longitudes de ISIs del grupo de pobre control y solo para 250 y 300 mseg del grupo de buen control y que el grupo de pobre

control tuvo una inhibición más débil. En suma, Bauer y col.¹⁰ reportaron que la diferencia entre el grupo de epilepsia focal controlada y refractaria fue significativa para ISI=100 y 200 mseg, y que el grupo de epilepsia focal refractaria tenía una inhibición más fuerte.

En este estudio, los pacientes con pobre control usaban más FAEs y los resultados de las evaluaciones de TMS podrían no diferenciarse entre los efectos de las convulsiones intratables y los de los FAEs. Los efectos de los FAEs sobre la excitabilidad cortical medidos por TMS han sido bien documentados.^{18,19} Algunos estudios han indicado que la administración aguda de FAEs comúnmente usados como los bloqueantes de canales de sodio y los agonistas del receptor GABA-B no tiene ningún efecto sobre la excitabilidad cortical. Sin embargo, otros estudios han reportado que la lamotrigina reduce la tasa de respuesta de LICI³⁵ y que el uso prolongado de carbamazepina y fenitoína podrían tener efectos adicionales a través de mecanismos GABA.³⁹

Nuestros resultados muestran que la lamotrigina aumenta LICI mientras que el levetiracetam disminuye SICI en el grupo de pobre control. Por lo tanto, es posible que la epilepsia podría tener un aumento de la excitabilidad cortical la cual se manifiesta como un SICI/ICF más largo en el grupo con pobre control, pero que los FAEs contrarrestan este efecto y resulta en un SICI/ICF similar al grupo de buen control.

Comparado con estudios previos, nuestro estudio muestra más diferencias significativas entre los sujetos de los grupos. Esto podría deberse a un número relativamente grande de sujetos, una fuente pura de pacientes (una clínica dirigida por un epileptólogo), criterios estrictos y muy claros de clasificación, un solo técnico bien entrenado, un cuidadoso mantenimiento del ambiente del estudio con un tiempo fijo. Todos estos factores podrían ayudar a disminuir ambigüedades y variaciones. Para ser utilizado clínicamente, la precisión tiene que ser satisfactoria y el tiempo de examen debe ser suficiente. Nuestros resultados resaltan los hallazgos de Bauer y col.¹⁰ ya que, debido a la gran variación

y pequeñas diferencias en los resultados, es improbable que LICI tenga valor clínico como biomarcador para epilepsia. Por el contrario, se desconoce si SICI/ICF puede ser usado como un marcador para decidir si continuar o detener FAEs. La razón por la cual se elige ISI=15 mseg entre otros intervalos en SICI/ICF se debió a que fue la mayor diferencia significativa entre los grupos de buen control y pobre control de convulsiones. Nosotros identificamos un punto de corte óptimo de tasa de respuesta de SICI/ICF, pero su realización no fue lo suficientemente buena como para ser utilizado clínicamente. Futuros estudios son necesarios para investigar si la variación entre los sujetos debidos a polimorfismos genéticos es un factor potencial. En conclusión, sugerimos que, aunque los parámetros derivados de LICI y SICI fueron significativamente diferentes a nivel de grupo, estos podrían no ser biomarcadores adecuados para controlar la epilepsia del Lóbulo Temporal a nivel de sujetos, en pacientes que ya reciben FAEs.

La principal limitación de este estudio es que es un estudio transversal de pacientes con epilepsia bajo medicación estable, por lo tanto, la influencia de la medicación sobre la excitabilidad cortical mediante estimulación magnética no puede ser separada. Otra posible limitación es que no comparamos activamente el grupo de controles sanos con el grupo de pacientes, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre sus características demográficas.

En nuestra opinión, futuros estudios transversales para buscar biomarcadores útiles en esta población de pacientes sean probablemente innecesarios, mientras que estudios longitudinales que comparan resultados seriados de un mismo paciente podrían tener una alta sensibilidad.

CONCLUSIONES

En este estudio transversal de pacientes con epilepsia y bajo una medicación estable, aunque los indicadores de excitabilidad cortical (LICI y SICI/ICF) derivados de la TMS fueron significativamente diferentes a nivel de grupos, ellos

podrían no ser biomarcadores adecuados para el control de la Epilepsia del Lóbulo Temporal a nivel del sujeto. La incorporación de la información de los FAEs en el análisis no cambio las conclusiones.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1- Murray CJ, Vos T, Lozano R et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet* 2012; 380:2197–2223.
- 2- Tellez-Zenteno JF, Hernandez-Ronquillo L. A review of the epidemiology of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Treat* 2012; 2012:630853.
- 3- Noachtar S, Remi J. The role of EEG in epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav* 2009; 15:22–33.
- 4- Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron* 2007; 55:187–199.
- 5- Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol* 1996; 496:873–881.
- 6- Di Lazzaro V, Oliviero A, Meglio M et al. Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2000; 111:794–799.
- 7- Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol* 1999; 517:591–597.
- 8- Badawy RA, Macdonell RA, Berkovic SF, Newton MR, Jackson GD. Predicting seizure control: cortical excitability and antiepileptic medication. *Ann Neurol* 2010; 67:64–73.
- 9- Badawy RA, Vogrin SJ, Lai A, Cook MJ. The cortical excitability profile of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54:1942–1949.
- 10- Bauer PR, de Goede AA, Stern WM et al. Long-interval intracortical inhibition as biomarker for epilepsy: a transcranial magnetic stimulation study. *Brain* 2018; 141:409–421.
- 11- Hamer HM, Reis J, Mueller HH et al. Motor cortex excitability in focal epilepsies not including the primary motor area—a TMS study. *Brain* 2005; 128:811–818.
- 12- Pawley AD, Chowdhury FA, Tangwiriyasakul C et al. Cortical excitability correlates with seizure control and epilepsy duration in chronic epilepsy. *Ann Clin Transl Neurol* 2017; 4:87–97.
- 13- Tataroglu C, Ozkiziltan S, Baklan B. Motor cortical thresholds and cortical silent periods in epilepsy. *Seizure* 2004; 13:481–485.
- 14- Badawy RA, Curatolo JM, Newton M, Berkovic SF, Macdonell RA. Changes in cortical excitability differentiate generalized and focal epilepsy. *Ann Neurol* 2007; 61:324–331.
- 15- Werhahn KJ, Lieber J, Classen J, Noachtar S. Motor cortex excitability in patients with focal epilepsy. *Epilepsy Res* 2000; 41:179–189.
- 16- Cantello R, Civardi C, Cavalli A et al. Cortical excitability in cryptogenic localization-related epilepsy: Interictal transcranial magnetic stimulation studies. *Epilepsia* 2000; 41:694–704.
- 17- Wright MA, Orth M, Patsalos PN, Smith SJ, Richardson MP. Cortical excitability predicts seizures in acutely drug-reduced temporal lobe epilepsy patients. *Neurology* 2006; 67:1646–1651.
- 18- Ziemann U. TMS and drugs. *Clin Neurophysiol* 2004; 115:1717–1729.
- 19- Ziemann U. Pharmaco-transcranial magnetic stimulation studies of motor excitability. *Handb Clin Neurol* 2013; 116:387–397.
- 20- Kirschner J, Moll GH, Fietzek UM et al. Methylphenidate enhances both intracortical inhibition and facilitation in healthy adults. *Pharmacopsychiatry* 2003;36: 79–82.
- 21- Lee HW, Seo HJ, Cohen LG, Bagic A, Theodore WH. Cortical excitability during prolonged antiepileptic drug treatment and drug withdrawal. *Clin Neurophysiol* 2005; 116:1105–1112.
- 22- Ertas NK, Gul G, Altunalka A, Kirbas D. Cortical silent period following transcranial magnetic stimulation in epileptic patients. *Epileptic Disord* 2000;2: 137–140.
- 23- Hermsen AM, Haag A, Duddek C et al. Test-retest reliability of single and paired pulse transcranial magnetic stimulation parameters in healthy subjects. *J Neurol Sci* 2016; 362:209–216.
- 24- Bolden LB, Griffis JC, Pati S, Szaflarski JP. Cortical excitability and neuropsychological functioning in healthy adults. *Neuropsychologia* 2017; 102:190–196.
- 25- Vallence AM, Smalley E, Drummond PD, Hammond GR. Long-interval intracortical inhibition is asymmetric in young but not older adults. *J Neurophysiol* 2017;118: 1581–1590.
- 26- Hattemer K, Knake S, Reis J et al. Excitability of the motor cortex during ovulatory and anovulatory cycles: A transcranial magnetic stimulation study. *Clin Endocrinol* 2007; 66:387–393.
- 27- Pellicciari MC, Miniussi C, Ferrari C, Koch G, Bortolotto M. Ongoing cumulative effects of single TMS pulses on corticospinal excitability: An intra- and inter-block investigation. *Clin Neurophysiol* 2016; 127:621–628.
- 28- Vaseghi B, Zoghi M, Jaberzadeh S. Inter-pulse interval affects the size of singlepulse TMS-induced motor evoked potentials: A reliability study. *Basic Clin Neurosci* 2015; 6:44–51.
- 29- Fleming MK, Sorinola IO, Newham DJ, Roberts-Lewis SF, Bergmann JH. The effect of coil type and navigation on the reliability of transcranial magnetic stimulation. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2012; 20:617–625.

- 30- Valzania F, Quatrale R, Strafella AP et al. Pattern of motor evoked response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994; 93:312–317.
- 31- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia* 2010; 51:1069–1077.
- 32- Groppa S, Oliviero A, Eisen A et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 2012; 123:858–882.
- 33- Joo EY, Kim SH, Seo DW, Hong SB. Zonisamide decreases cortical excitability in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2008; 119:1385–1392.
- 34- De Goede AA, Ter Braack EM, van Putten M. Single and paired pulse transcranial magnetic stimulation in drug naive epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 3140–3155.
- 35- Silbert BI, Heaton AE, Cash RF et al. Evidence for an excitatory GABA_A response in human motor cortex in idiopathic generalised epilepsy. *Seizure*. 2015; 26:36–42.
- 36- Stern WM, Sander JW, Rothwell JC, Sisodiya SM. Impaired intracortical inhibition demonstrated *in vivo* in people with Dravet syndrome. *Neurology* 2017; 88:1659–1665.
- 37- Brodtmann A, Macdonell RA, Gilligan AK, Curatolo J, Berkovic SF. Cortical excitability and recovery curve analysis in generalized epilepsy. *Neurology* 1999; 53:1347–1349.
- 38- Sommer M, Gileles E, Knappmeyer K, Rothkegel H, Polania R, Paulus W. Carbamazepine reduces short-interval interhemispheric inhibition in healthy humans. *Clin Neurophysiol* 2012; 123:351–357.
- 39- Granger P, Biton B, Faure C et al. Modulation of the gamma-aminobutyric acid type A receptor by the antiepileptic drugs carbamazepine and phenytoin. *Mol Pharmacol* 1995; 47:1189–1196.