

Epilepsi ve Otoimmünite: Temel Fizyopatolojik Mekanizmalar

Epilepsy and Autoimmunity: Basic Physiopathological Mechanisms



Dr. Ebru Nur VANLI YAVUZ

Ebru Nur VANLI YAVUZ,¹ Erdem TÜZÜN²

¹Koç Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Otoimmünite ve inflamasyon epilepsi dışında farklı nörolojik sendromlarla ilişkilendirilmiş olmakla birlikte, epilepsinin tek veya hakim klinik tablo olduğu olgularda da giderek artan sıklıkla saptanmaktadır. Epilepsi etiolojisinde otoimmünitenin rolüne dair bilgilerimiz olsa da, epilepside temel otoimmün mekanizmalara dair bilgiler kısıtlıdır. Temel fizyopatolojik mekanizmaların gözden geçirilmesi epileptogenezin anlamak klinik tanı ve yeni tedavi seçenekleri geliştirilmesi açısından önemlidir. Bu yazının amacı temel fizyopatolojik mekanizmaların epileptogenezdeki yerini açığa kavuşturaktır.

Anahtar sözcükler: Epilepsi; inflamasyon; mekanizma; otoimmünite.

Summary

Autoimmunity and inflammation have been linked with different neurological syndromes apart from epilepsy, but they are also increasingly observed in cases where epilepsy occurs alone as the dominant clinical feature. There is some evidence that inflammation and autoimmunity contribute to the etiology of epilepsy. On the other hand the basic physiopathological mechanisms are still unclear. Reviewing these basic mechanisms is important to understand the role of inflammation and autoimmunity on epilepsy to contribute to clinical diagnosis and future treatment options of epilepsy. The aim of this article is to elucidate these mechanisms on epileptogenesis.

Keywords: Epilepsy; inflammation; mechanism; autoimmunity.

Giriş

Farmakolojik ve cerrahi tedavide ilerlemeye rağmen epilepside nöbet oluşum mekanizmaları hakkında bilinenler azdır. Ancak son yıllarda epilepsi patofizyolojisinde elde edilen kanıtlar inflamasyon ve otoimmüniteye olan ilgiyi giderek artırmaktadır. Bu kanıtlar inflamatuvar cevap sonrasında tekrarlayan nöbetler ve nöbetlerle ilgili hücre hasarı da geliştiğini göstermektedir. Epilepsi etyopatogenezinin ve tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde bu mekanizmaların anlaşılması önemli bir basamağı oluşturmaktadır. Bu yazının amacı epilepside inflamasyon ve otoimmüniteye ait temel fizyopatolojik mekanizmaların rolünü gözden geçirmektir.

Epileptik süreçte inflamasyon ve otoimmüniteden sorum-

lu yapılar olarak kan beyin bariyeri, siklooksijenaz (COX)- 2 salınımı, ve ilişkili prostoglandinler, klasik sitokinler ve hedefleri, ayrıca "Toll-like" reseptörler gösterilmektedir. Deneysel çalışmalarla epileptogenez ve nöbetin ortaya çıkışında immün mediyatörlerin (IL-1 β , TNF- α ve toll- like reseptör 4) belirgin rolü olduğu, IL-1 β 'nin febril nöbet ve febril status epileptikusa neden olduğu gösterilmiştir. Endojen salınan IL-1 β 'nin deneysel febril status sırasında hipokampusta üretildiği gösterilmiştir. Nöbet eşliğini düşürdüğü, nöbetleri ve statusu tetiklediği düşünülmektedir. Ayrıca nöbet sonrası 48 saate kadar yüksek olması da dikkat çekicidir.^[1-5]

TNF- α ise uzun dönemde gelişen değişikliklerde rol almakta ve hayvan beyinlerinde glutamat reseptörü üzerinden etki etmektedir. Nöbet yayılımında ve tekrarında önemli olan

Geliş (Submitted): 22.09.2015

Kabul (Accepted): 12.10.2015

İletişim (Correspondence): Dr. Ebru Nur VANLI YAVUZ

e-posta (e-mail): ebruvanli@hotmail.com



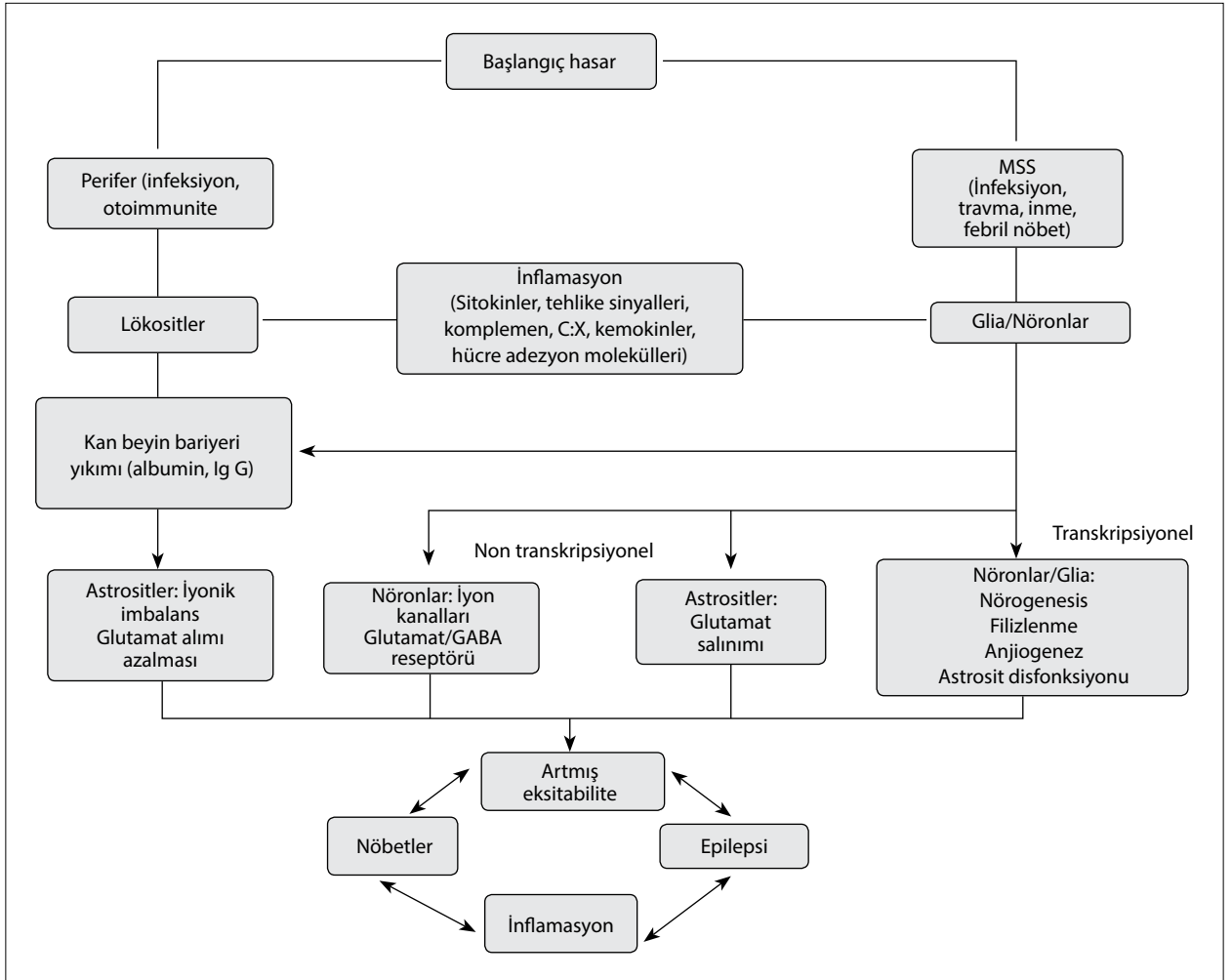
Toll- like reseptör 4 ise glia tarafından aktive edilen hasarlı ya da ölü nöronlardan salınmaktadır. TGF-β ise özellikle kan beyin bariyerinin açılmasıyla ilişkilidir. Ayrıca TNF-α ilişkili medyatörlerin hayvan beynine lipopolisakkarit uygulandıktan uzun süre sonra glutamat ilişkili reseptörlerde değişiklik görülmektedir. Ayrıca AMPA ilişkili reseptörleri de tetiklediği düşünülmektedir. Tüm bu medyatörlerin epilepside olası rolü olması sebebiyle inflamasyonla ilişkili artan sayıda belirteçler olabileceği akla gelmektedir.^[1,6-8]

Ayrıca nöron ve glia hücrelerinden salınan high-mobility box-1 (HMGB1) içeren ve diğer bir farklı inflamasyonda görevli medyatör olan toll- like reseptör 4 (TLR4) de prokonvulzan bir yolda rol alır. HMGB1 ve TLR4 antagonistleri nöbet oluşumunu geciktirir ve kronik nöbet oluşumunu

azaltır. HMGB1'in prokonvulzan etkileri, IL-1 β gibi kısmı olarak ifenprodil duyarlı NMDA reseptörleri ile ilişkilidir. Bundan dolayı HMGB1-TLR4 sinyalleri nöbet oluşumuna ve yayılımına katkıda bulunur ve ilaca dirençli epilepsilerde hedeflenen antiepileptik ilaç mekanizmalarında göz önünde bulundurulmalıdır.^[9-11]

Hayatın herhangi bir döneminde SSS'nin kronik inflamatuvar bir kaskadının aktivasyonu ile epileptik olayın oluşmasına zemin hazırlayan patolojik olayların akışı Şekil 1'de gösterilmektedir.^[12]

Kortikal gelişimsel malformasyonlar ve hipokampal sklerozda (HS) inflamatuvar süreçlerin etkili olduğu bilinmektedir. ILAE'nin tanımlamasında CA1 ve endfolyumda nöronal hü-

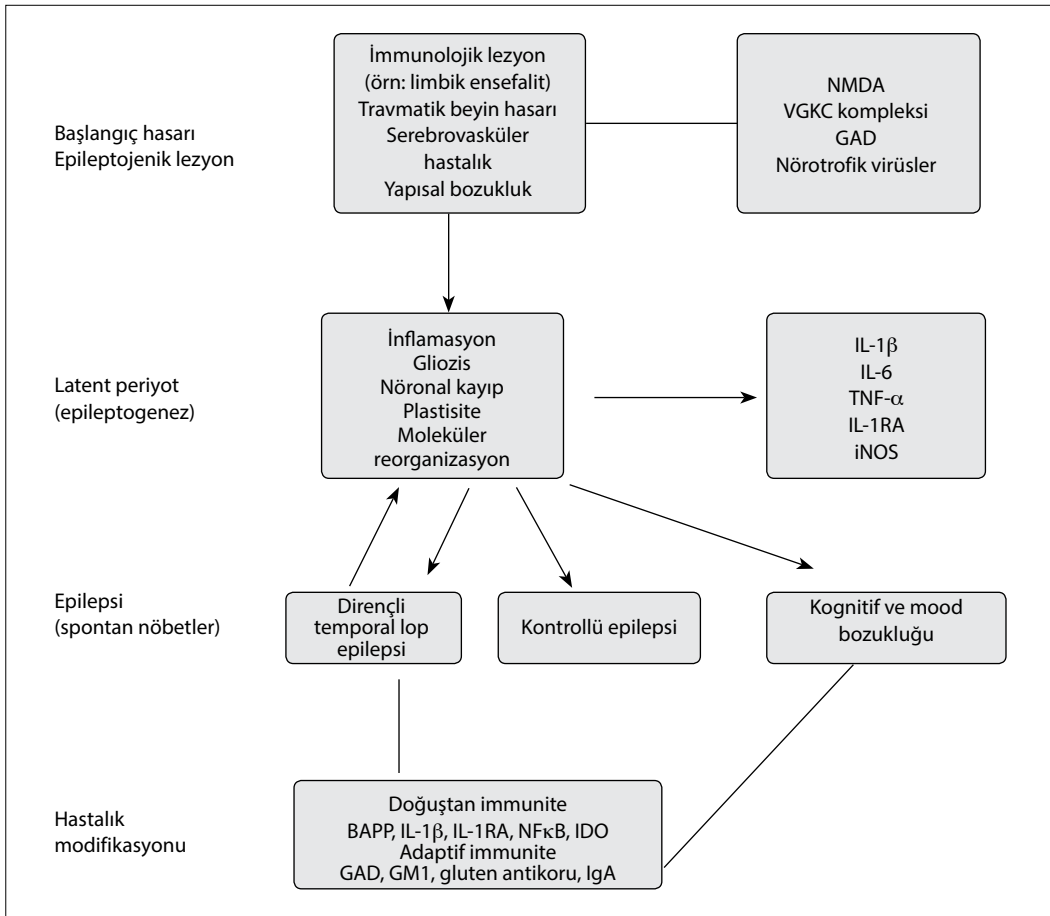


Şekil 1. İnflamasyondan başlayıp epilepsiye neden olan patolojik olayların akışı.^[1,12] GABA: γ-amino butyric acid; MSS: Merkezi sinir sistemi; IgG: Immunglobulin G; COX: Siklooksijenaz.

re kaybı ve gliozis rapor edilmiştir. Astrogliazis HS'nin major bulgusudur ve glial fibriler asidik proteinle doğrulanabilir. Kronik epilepsili hastalarda nöbet sonrasında serumda ve BOS'ta IL-6 ve IL-1 reseptör antagositlerinin artması tanıda bu sitokinlerin belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca IL-6'nın kompleks parsiyel nöbet geçiren temporal lob epilepsili (TLE) hastalarda artmış olmasına rağmen temporal lob dışı epilepsili hastalarda artmaması ilgi çekicidir. Hayvan gen ekspresyon analizleriyle TLE'de klasik inflamatuvar yolların aktive olduğu gösterilmiştir. Bu kalıcı kompleman aktivasyonu etkilenen yolları hareketli hale getirip inflamatuvar yanıtın devam etmesine katkıda bulunur. IL-1 β , kompleman componentleri ve plazminojen aktivatörlerinin hassas olan kan beyin bariyerini etkileği söylenebilir. Bu mekanizmalar sırasında da TLR4' e dikkat çekmek gerekir.^[13-15]

Dirençli epilepsiyle seyreden fokal kortikal displazilerde ve hipokampal sklerozda inflamatuvar sürecin ve immün cevap aktivasyonu olduğuna dair elimizde kanıtlar mevcuttur. Özellikle pediatrik fokal kortikal displazilerde apoptotik ve nekrotik hücre ölümüyle ilerleyici hücre hasarı sonrası dirençli epilepsiler ortaya çıkmaktadır.^[13] Proinflamatuvar sitokinlerin ve birçok otoantikorların TLE'lerle ilişkili olduğu bilinmektedir.^[16,17] Birçok immünolojik ürünün epilepsi ve TLE üzerindeki etkisi Şekil 2'de özetlenmiştir.

Normal şartlar altında KBB'nin fonksiyonunu devam ettirebilmesi perisitlerin, perivasküler mikrogliaların, astrosit ve bazal tabakanın devamlılığını sağlmasına bağlıdır. SSS'de sirkumventriküler alanlar ve koroid pleksus gibi bazı alanlarda KBB yoktur ya da kısmi olarak bulunur. BOS koroid



Şekil 2. İmmunolojik aktivasyonun epilepsinin çeşitli basamaklarındaki rolü.^[18] NMDA: N-metil-D-aspartat; VGKC: Voltaj bağımlı potasyum kanalı; GAD: Glutamik asit dekarboksilaz; IL-1 α : İnterlökin 1 alfa; TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa; IL-1RA: İnterlökin 1 reseptör antagonisti; iNOS: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz; β AAPP: β Amiloid Prekürsör Protein; NF κ B: Nükleer faktör kappa B; IDO: İdolamin 2,3 -dioksijenaz; GM1: monosialogangliozid 1 antikor; Ig A: Immunglobulin A.

Tablo 1. İnflamasyon ve immunitenin epilepsideki rolü, anahtar sorular, olası yanıtlar ve gelecekte yanıtlanacak sorular

Sorular, ihtiyaçlar ve gelecekteki yönergeler	Yanıtlar
Beyin inflamasyonu neye sebep olur?	A- Rekürren nöbetler B- Epileptik beyin hasarı (travmatik beyin hasarı, inme, infeksiyon) C- Hücre ölümü (febril nöbetlerde)
İnflamatuvar mediyatörlerin kaynakları hangileridir?	A- Yerleşik parenkimal hücreler: mikroglia, astrosit, nöronlar B- KBB'nin endotelial hücreleri C- Hedef hücre tipleri
Hangi koşullar altında inflamasyon beyin dokusuna zarar verir?	A- İnflamatuvar mediyatörlerin nöronal eksitabilite üzerine direkt etkileriyle B- Perivasküler glia ya da lökosit-endotelial hücre interaksyonu tarafından üretilen inflamatuvar moleküller yoluyla kan beyin bariyer hasarı C- Nöronal proteinlere karşı otoantikolar: adaptif immunitenin disfonksiyonu D- Sinaptik, moleküler, hücrel plastisiteyi içeren genlere bağlı transkripsiyonel aktivasyon E- mTOR aktivasyonu
İhtiyaçlar ve gelecekteki yönergeler	<ul style="list-style-type: none"> • Ek inflamatuvar mekanizmaların belirlenmesi • İnflamatuvar yollardaki değişimle birlikte transgenik modellerdeki nöronal eksitabilite çalışmaları • Nöronal eksitabilitenin bozulmasıyla genetik modellerde spesifik inflamatuvar yol çalışmaları <p>Birçok hayvan epilepsi modelinde spesifik inflamatuvar yolak çalışmaları</p>
Epileptik sürecin her basamağı inflamatuvar mekanizmaları kapsar mı?	A- Proepileptojenik hasardan sonra, akut ve kronik tekrarlayan nöbetlerde ve epileptogenez sırasında beyin inflamasyonu belgelenmiştir
İhtiyaçlar ve gelecekteki yönergeler	<ul style="list-style-type: none"> • Epileptogenezde inflamasyonun rolü • Epileptik süreçte lökositlerin rolü • Epileptik süreçte koruyucu otoimmunitenin rolü
Her hastada aynı derecede beyin inflamasyonu var mı?	A- Etiyolojiye bağlı olarak farklı kaynaklarda ve farklı derecede inflamasyon bulgusu
İhtiyaçlar ve gelecekteki yönergeler	<ul style="list-style-type: none"> • Farklı etiyojili epilepsilerde inflamasyon derecesi ve kaynakların değerlendirilmesi
Beyin inflamasyonu saptayan biyomarkerlar var mı? Tanı ve tedavi amaçlı	A- Görüntüleme yöntemleri (MRG/ MRS/ PET) B- BOS'ta inflamatuvar markerların ölçümü C- Otoantikolar <ul style="list-style-type: none"> • Bu markerların kanıtlanması
İlaça dirençli epilepsiler için yeni anti-inflamatuvar tedavi tasarlanabilir miyiz?	A- Antisitokinler (reseptör bloke ediciler, sentez inhibitörleri), anti-kor nötralizanları B- Anti PG-E2 reseptörleri C- Anti hücre adhezyon molekülleri D- Kan beyin bariyerinin yeniden mühürlenmesi E- Anti mTOR
İhtiyaçlar ve gelecekteki yönergeler	<ul style="list-style-type: none"> • Farklı epilepsi modellerinde olası hedeflerin belirlenmesi • Farklı epilepsi modellerinde olası hedeflerin belirlenmesi • Yeterli klinik verilerin tasarlanması

KBB: Kan beyin bariyeri; mTOR: Memeli hedef rapamisin; MRG/MRS: Magnetik rezonans görüntüleme/spektroskopi; PET: Pozitif Emisyon Tomografi; BOS: Beyin omurilik sıvısı; PGE2: prostoglandin E2.

pleksus epitel hücrelerinde apikal sıkı bağlanma seviyesinde BOS bariyeri bulunur. Fizyolojik şartlarda KBB'î SSS'nin sıkı regülasyonunu plazmadan kaynaklanan maddelerin girişini düzenleyerek sağlar. Bir çok SSS hasarında (nöbetler, infeksiyonlar, travmatik ve iskemik olaylarda) KBB fizyolojisinde ve yapısında bozulma olduğunda geçici değişiklikler olur. Özellikle KBB geçirgenliğinin kaybında ve inflamasyon sürecindeki olaylar geç ortaya çıkan epilepsilerle ilişkilidir. Ayrıca COX-2 ve kompleman sisteminin upregülasyonu da beyin parenkiminde gösterilmiştir.^[19-21]

Glutamat beyindeki en önemli eksitatör nörotransmitterlerdendir. İyonotropik glutamat reseptörleri eksitatatör transmisyonu yönetir. Yüksek düzeydeki glutaminerjik eksitasyon yenidoğan beyin hızlıca gelişmesini sağlar. Ancak kognitif yıkımla giden yaşa özgü nöbetlere yatkınlık sağlar. Üç tip iyonotrofik glutamat reseptörü vardır. N-metil-D-aspartat reseptörleri (NMDA), kainat (KA) ve alpha-amino-3-hidroksi-5-methyl-4-isoxazolepropionik asid (AMPA). NMDA eksitotoksitenin en önemli medyatörlerindendir. Fizyolojik aktivasyonu hücre için gerekli olsa da fazla aktivitesi hünre ölümüne yol açar. Mitokondriyal disfonksiyon, kalsiyum bağımlı enzim aktivasyonu, mitojenin aktive ettiği protein kinaz yolak aktivasyonu sinaptik transmisyonunda ve plastisitede kritik rolleridir. İki altunitesinde NR1 subuniti glisine, NR2 (A,B,C,D) sununiti ise glutamata bağlanır. NR1 ve NR2 subuniti kalıcı farmolojik özellikleriyle reseptör subtiplerini oluşturmak için birleşirler. Eksitotoksositeye neden olarak NMDA reseptörünün fazla aktivite göstermesi epilepsi, demans, inme gibi hastalıklara yol açarken, az çalışması ise şizofreni semptomlarını ortaya çıkarabilmektedir.^[22,23]

AMPA memelilerde en hızlı eksitatör transmisyonu yapan, iyonotropik glutamat reseptörüdür. Nöbet oluşumunda ve nöbet aktivitesinin yayılımında rol alır. GluR1, 2, 3 ya da 4 subunitleri vardır ve yüksek oranda sinaptik hipokampus CA3-CA1 alanlarında en yüksek düzeyde GluR1/2 ve GluR2/3 reseptörleri bulunur.^[20,21] Her bir alt tipin etkili olduğu alan vardır. Eğer GluR2 alt ünitesi eksik olursa sodyum, potasyum ve kalsiyuma geçirgen hale gelir. Tüm nöronlar birbirlerini AMPA reseptörleri sayesinde aksiyon potansiyeli oluşturarak ateşleyebilir. Ayrıca AMPAR dirençli epilepsi ve status epileptikus patogenezisinde önemli bir role sahiptir. Kensini sınırlayan tek bir nöbetin yayılımında AMPA reseptör ekster-nalizasyonu ve γ -amino butyric acid (GABA) internalizasyonuna neden olabilir. Geçiş fazında GABA reseptörleri sitoplazmik membrana geçer.^[24,25]

Glutamik asit dekarboksilaz (GAD) eksitatör bir transmitter olan glutamati inhibitör olan gama bütirik aside çeviren katalizör son enzimdir. Her biri kendi geni tarafından kodlanan GAD65 ve GAD67 isimli iki formu vardır. GAD 67 hücre sitoplazmasından üretilirken GAD 65 sinir terminali yakınında bulunur. Sinaptik aktivite ve nörotransmisyonunda gerekli olan gaba aminobütirik asidi (GABA) oluşturur. GABAB reseptörlerinin GABAB1 VE GABAB2 olmak üzere presinaptik inhibisyon yapan 2 alt grubu vardır. Postsinaptik GABAB reseptörleri yavaş inhibitör postsinaptik potansiyel üretir ve benzer mekanizmaları inhibe eder. GABAerjik nöron hasarına ikincil GAD enziminin beyin omurilik sıvısına salınması ve buna bağlı gelişen anti-GAD antikor üretimi olası mekanizmalar olarak öne sürülmüştür. Beyinde ve medulla spinaliste geniş bir dağılımı olan GABAB reseptörleri hipokampus, talamus ve serebellumda daha fazla bulunur.^[26,27]

Voltaj Bağımlı Potasyum kanal kompleksi yapısında LGI1, CASPR2 ve Contactin- 2 yer almaktadır. Kompleksin %70'ini LGI1, %20'sini CASPR2, %10'unu ise contactin-2 oluşturur. Kompleks memeli kortikal nöronal membranlarından salınır. VGKC antikorları direkt olarak kendileri VGKC'larına bağlanmaz. Bu bağlanma sırasında lösinden zengin inaktif gliom 1 (LGI1) ve CASPR2 gibi proteinlerine bağlanır. Bu kompleksin en önemli parçasını presinaptik terminalden salınan glikoprotein olan LGI1 oluşturur. LGI1 özellikle hipokampus ve neokortekste üretilir. CASPR2 hücre adezyon molekülü olarak davranan membran proteindir. Nöral jukstparanodelarda VGKC lokalizasyonunda gereklidir. CASPR2 contactin-2 isimli diğer bir adezyon proteini ile etkileşime girer. Contactin-2 sinir sistemi boyunca glia hücreleri ve aksonlarda üretilir. Contactin-2 and CASPR2 ranvier nodonun parçası olarak tanımlanmış olsa da SSS'de de önemli rolleri vardır.^[28-30]

Sonuç olarak nörotravma, inme, febril nöbet, status epileptikus gibi olaylarla beyin dokusunda inflamasyonun tetiklendiği gösterilmiştir. Bu hasarların da epilepsi gelişmesinde risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Eğer subklinik olarak ortaya çıkan bu olaylar varsa kronik bir kaskadı aktive edip kronik epilepsiye yol açacağı düşünülmektedir.

İnflamasyon ve immünitenin epilepsideki rolü, anahtar sorular, olası yanıtlar ve gelecekte yanıtlanacak sorular Tablo 1'de yer almaktadır.^[31]

Klinik pratikte ise klasik antiepileptiklerle kontrol altına alınmayan dirençli epilepsilerin steroid ve ACTH gibi ajanlarla

kontrol altına alınması, bu ilaçların kısmen de olsa etkilerini antiinflamatuar özellikleriyle gösterdiğini desteklemektedir. Sitokinlerin etkisiyle ilgili yapılacak çalışmalar sadece nöbet oluşum mekanizmasını değil, hastalıklardaki inflamatuvar sinyalin aktivasyonunu blokajda da yeni gelişmeler kaydetmeyi sağlar. Böylece özellikle mevcut tedavilere yanıt alınmayan epilepsilerde yeni tedavi yaklaşımlarına ışık tutabilir.^[12]

Kaynaklar

- Friedman A, Dingledine R. Molecular cascades that mediate the influence of inflammation on epilepsy. *Epilepsia* 2011;52 Suppl 3:33–9. [CrossRef](#)
- Dubé CM, Ravizza T, Hamamura M, Zha Q, Keebaugh A, Fok K, et al. Epileptogenesis provoked by prolonged experimental febrile seizures: mechanisms and biomarkers. *J Neurosci* 2010;30(22):7484–94. [CrossRef](#)
- Dubé CM, Brewster AL, Richichi C, Zha Q, Baram TZ. Fever, febrile seizures and epilepsy. *Trends Neurosci* 2007;30(10):490–6.
- Auvin S, Mazarati A, Shin D, Sankar R. Inflammation enhances epileptogenesis in the developing rat brain. *Neurobiol Dis* 2010;40(1):303–10. [CrossRef](#)
- Auvin S, Shin D, Mazarati A, Sankar R. Inflammation induced by LPS enhances epileptogenesis in immature rat and may be partially reversed by IL1RA. *Epilepsia* 2010;51 Suppl 3:34–8. [CrossRef](#)
- Harré EM, Galic MA, Mouihate A, Noorbakhsh F, Pittman QJ. Neonatal inflammation produces selective behavioural deficits and alters N-methyl-D-aspartate receptor subunit mRNA in the adult rat brain. *Eur J Neurosci* 2008;27(3):644–53. [CrossRef](#)
- Beas-Zárate C, Rivera-Huizar SV, Martínez-Contreras A, Feria-Velasco A, Armendariz-Borunda J. Changes in NMDA-receptor gene expression are associated with neurotoxicity induced neonatally by glutamate in the rat brain. *Neurochem Int* 2001;39(1):1–10. [CrossRef](#)
- Zhou M, Baudry M. Developmental changes in NMDA neurotoxicity reflect developmental changes in subunit composition of NMDA receptors. *J Neurosci* 2006;26(11):2956–63. [CrossRef](#)
- Maroso M, Balosso S, Ravizza T, Liu J, Aronica E, Iyer AM, et al. Toll-like receptor 4 and high-mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures. *Nat Med* 2010;16(4):413–9. [CrossRef](#)
- Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature* 2002;418(6894):191–5. [CrossRef](#)
- Park JS, Svetkauskaite D, He Q, Kim JY, Strassheim D, Ishizaka A, et al. Involvement of toll-like receptors 2 and 4 in cellular activation by high mobility group box 1 protein. *J Biol Chem* 2004;279(9):7370–7. [CrossRef](#)
- Vezzani A. Epilepsy and inflammation in the brain: overview and pathophysiology. *Epilepsy Curr* 2014;14(1 Suppl):3–7. [CrossRef](#)
- Aronica E, Crino PB. Inflammation in epilepsy: clinical observations. *Epilepsia* 2011;52 Suppl 3:26–32. [CrossRef](#)
- Aronica E, Boer K, van Vliet EA, Redeker S, Baayen JC, Spliet WG, et al. Complement activation in experimental and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis* 2007;26(3):497–511. [CrossRef](#)
- Rodgers KM, Hutchinson MR, Northcutt A, Maier SF, Watkins LR, Barth DS. The cortical innate immune response increases local neuronal excitability leading to seizures. *Brain* 2009;132(Pt 9):2478–86. [CrossRef](#)
- Alapirtti T, Rinta S, Hulkkonen J, Mäkinen R, Keränen T, Peltola J. Interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1beta production in patients with focal epilepsy: A video-EEG study. *J Neurol Sci* 2009;280(1-2):94–7. [CrossRef](#)
- Liimatainen S, Fallah M, Kharazmi E, Peltola M, Peltola J. Interleukin-6 levels are increased in temporal lobe epilepsy but not in extra-temporal lobe epilepsy. *J Neurol* 2009;256(5):796–802.
- Liimatainen S, Lehtimäki K, Palmio J, Alapirtti T, Peltola J. Immunological perspectives of temporal lobe seizures. *J Neuroimmunol* 2013;263(1-2):1–7. [CrossRef](#)
- Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia* 2005;46(11):1724–43.
- Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol Dis* 2004;16(1):1–13. [CrossRef](#)
- Abbott NJ, Friedman A. Overview and introduction: the blood-brain barrier in health and disease. *Epilepsia* 2012;53 Suppl 6:1–6. [CrossRef](#)
- Waxman EA, Lynch DR. N-methyl-D-aspartate receptor subtypes: multiple roles in excitotoxicity and neurological disease. *Neuroscientist* 2005;11(1):37–49. [CrossRef](#)
- Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7(12):1091–8.
- Szczurowska E, Mareš P. NMDA and AMPA receptors: development and status epilepticus. *Physiol Res* 2013;62 Suppl 1:21–38.
- El Desoky ES. The AMPA receptor antagonist perampamil is a new hope in the treatment for epilepsy. *Fundam Clin Pharmacol* 2014;28(5):473–80. [CrossRef](#)
- Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol* 2010;9(1):67–76. [CrossRef](#)
- Stagg CJ, Lang B, Best JG, McKnight K, Cavey A, Johansen-Berg H, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with epilepsy are associated with low cortical GABA levels. *Epilepsia* 2010;51(9):1898–901. [CrossRef](#)
- Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 2011;10(8):759–72. [CrossRef](#)
- Fukata Y, Lovero KL, Iwanaga T, Watanabe A, Yokoi N, Tabuchi K, et al. Disruption of LGI1-linked synaptic complex causes abnormal synaptic transmission and epilepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(8):3799–804. [CrossRef](#)
- Poliak S, Gollan L, Martínez R, Custer A, Einheber S, Salzer JL, et al. Caspr2, a new member of the neuroligin superfamily, is localized at the juxtaparanodes of myelinated axons and associates with K⁺ channels. *Neuron* 1999;24(4):1037–47. [CrossRef](#)
- Vezzani A, Rüegg S. General conclusions. *Epilepsia* 2011;52 Suppl 3:52–3. [CrossRef](#)