

## NEUROQUÍMICA DAS EPILEPSIAS

LUIZ MARQUES DE ASSIS \*

Vários agentes etiológicos têm sido identificados como responsáveis pelo aparecimento de crises epilépticas. No entanto, a causa das epilepsias é uma só: resultam de descarga anormal dos neurônios. O mecanismo íntimo da descarga epiléptica ainda é ponto obscuro em neurofisiologia. No presente trabalho é feita revisão dos conhecimentos atuais de neuroquímica, sob o ponto de vista dinâmico, com aplicação desses conhecimentos à fisiopatologia das epilepsias.

### NEUROQUÍMICA

Em condições normais as células nervosas são banhadas por uma solução, o líquido intersticial, da qual são separadas pela membrana. O líquido intersticial difere do intracelular, não só devido às concentrações iônicas variáveis, como pelos potenciais elétricos. Embora em concentrações diferentes, os íons se encontram em equilíbrio, para cuja manutenção desempenha papel importante a membrana celular. Esta, em síntese, é constituída por camadas alternadas de prótidos e de lípidos, dispostos de forma tal que as primeiras ocupam as porções externa e interna e, os últimos, a porção intermediária. A membrana é permeável, em maior ou menor grau, aos diferentes íons. Duas hipóteses foram aventadas para explicar a permeabilidade da membrana: seria devida a porosidades existentes na sua estrutura, através das quais passariam os íons sob forma hidratada; dependendo do diâmetro maior ou menor destes, eles seriam menos ou mais difusíveis através da membrana. Outra hipótese condicionaria a permeabilidade da membrana à existência de um fosfátide, lipossolúvel, que funcionaria como transportador, limitado à membrana; um íon combinar-se-ia com o fosfátide da superfície interna ou externa, formando um complexo íon-transportador que se difundiria através da membrana, sendo o íon liberado no lado oposto.<sup>43</sup> Quanto maior a capacidade de combinação com o transportador, maior a difusibilidade de determinado íon.

Qualquer que seja o mecanismo da permeabilidade celular, verificou-se que o  $K^+$  é 100 vezes mais difusível através da membrana que o  $Na^+$ , existindo em quantidade muito maior dentro da célula, quando comparado ao encontrado no líquido intersticial. Assim sendo, o gradiente de concentração impele o  $K^+$  para fora da célula; à medida que esse cátion eflui,

---

Trabalho da Clínica Neurológica (Prof. Adherbal Tolosa) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

\* Médico contratado.

carrega consigo cargas positivas, determinando uma negatividade intracelular progressivamente maior, devida aos ânions aminácidos (especialmente ácido glutâmico<sup>1, 40, 41</sup>) que, por apresentarem moléculas de tamanho muito grande, são pouco difusíveis, em condições normais. Vai surgindo, assim, um gradiente elétrico que atrai, com intensidade progressivamente maior, o  $K^+$  (carregado positivamente) para o interior da célula (que se torna cada vez mais negativo). O gradiente elétrico, de início menor que o gradiente de concentração, cresce até igualá-lo; nesse instante estabelece-se um equilíbrio, com o  $K^+$  ainda em quantidade muito maior dentro que fora da célula. Por outro lado, a saída de  $K^+$  determina uma positividade na superfície externa e uma negatividade na superfície interna da membrana, fato êsse de grande importância para os fenômenos que exporemos posteriormente.

O  $Na^+$ , que existe em maior quantidade no líquido intersticial, é atraído para o espaço intracelular pelo gradiente de concentração; a mesma ação exerce o gradiente elétrico, pois, sendo o  $Na^+$  um cátion, comporta-se, sob êsse ponto de vista, da mesma forma que o  $K^+$ . No entanto, embora êsses dois gradientes convirjam num mesmo sentido, o  $Na^+$  permanece em quantidade muito maior no líquido extracelular, penetrando na célula em quantidade muito pequena. Isso ocorre seja por incapacidade pura e simples do  $Na^+$  atravessar a membrana ou, caso êle seja difusível, por uma força que impeça tal fenômeno. No entanto, estudos com  $Na^+$  radioativo demonstraram que a membrana é permeável ao  $Na^+$ ; resta a outra hipótese, segundo a qual uma força se encarregaria de carrear o  $Na^+$  de dentro para fora da célula, continuamente, de forma a mantê-lo em níveis extracelulares altos: é a êsse trabalho que se denominou bomba de sódio. Seu mecanismo íntimo ainda é obscuro. Verificou-se experimentalmente<sup>21</sup> que a adição de um inibidor de metabolismo ao meio externo, interrompendo o ciclo metabólico em algum ponto, impede o efluxo de sódio; donde se conclui que, para o funcionamento da bomba de sódio, é necessária energia que resulta, em última análise, da oxidação da glicose e de outros metabolitos pelas células. O mais provável mecanismo da bomba de sódio é o seguinte: sob forma de um composto orgânico, o sódio difundir-se-ia através da membrana, mediante a ação do gradiente de concentração; êsse composto seria produzido continuamente no interior da célula e destruído na sua superfície externa. Assim considerada, a bomba de sódio nada mais seria que o gradiente de concentração, mantido por metabolismo, de um composto ôrgano- $Na$ <sup>43</sup>.

Do que foi exposto decorre o seguinte fato, fundamental para a compreensão de certos fenômenos: em repouso, a célula nervosa é carregada positivamente na superfície externa de sua membrana e, negativamente, na superfície interna. Nessas condições diz-se que a célula está *polarizada*. A membrana *despolariza* ou *hipopolariza* quando há tendência a igualdade elétrica entre as superfícies externa e interna. Quando, pelo contrário, a diferença de potencial entre ambas aumenta ainda mais, diz-se que a membrana se *hiperpolariza*.<sup>45</sup>

Foi demonstrado, por meio do sódio radioativo, que a despolarização determina aumento da permeabilidade celular ao sódio; por outro lado, o

afluxo de sódio resultante determina aumento da despolarização; constitui-se, assim, um círculo vicioso, até que seja atingido o máximo de permeabilidade ao sódio. O afluxo de sódio determina positividade do meio intracelular; com isso desaparece o gradiente elétrico, que mantinha o  $K^+$  dentro da célula, ocorrendo então seu efluxo. O aumento da permeabilidade da membrana ao sódio, provocado pela despolarização, é transitório, de forma que, quando esta atinge um máximo, aquela cai abruptamente. Há, então, retorno dos íons  $Na^+$  e  $K^+$  e a célula se repolariza.

#### PAPEL DA ACETILCOLINA

Na despolarização da célula nervosa toma parte ativa a acetilcolina (Ach). A despolarização libera Ach, que passa de forma fixa, inativa, para forma livre, ativa; esta age aumentando a permeabilidade da membrana ao  $Na^+$ . A destruição da Ach, que é facilmente hidrolisável, permite a repolarização da membrana. A acetilcolina forma-se pela transferência do radical acetil da acetil-coenzima A para a colina, tendo como mediador químico a colinacetilase. Sua destruição é feita rapidamente pela acetilcolinesterase, que hidrolisa a Ach em duas partes inativas<sup>7</sup>. Não há dúvida de que é a Ach a responsável pelas alterações da permeabilidade da membrana. Essas alterações ocorrem antes do desdobramento do ATP; neste processo há liberação de energia que, provavelmente, é utilizada para a ressíntese da acetilcolina (acetilação do coenzima A). Portanto, na regulação da descarga neuronal, desempenha papel importante o sistema colinacetilase-acetilcolina-colinesterase.

Em epilepsia o papel da Ach já foi realçado. Aplicação local cortical dessa substância<sup>31</sup> determinou o aparecimento de espículas e ondas de grande amplitude no electroencefalograma; em córtex tratado com eserina ou prostigmina, êsse efeito era maior. A semelhança entre o registro elétrico de córtex submetido à ação da Ach e o registro de crises epiléticas, chamou a atenção de Brenner e Merrit<sup>6</sup>, que sugeriram estar o metabolismo da Ach relacionado aos mecanismos das convulsões em seres humanos. Injeção intracisternal<sup>5, 16</sup> provocou o aparecimento de descargas elétricas. Em condições normais, a Ach não é dosável no liquor; no entanto, após convulsões, foi verificada a existência dessa substância no líquido, tudo se passando como se ela se liberasse com tal intensidade que certa quantidade escaparia à destruição pela colinesterase, difundindo-se para os espaços subaracnóides.

Com êsses conhecimentos é possível interpretar a ação de alguns medicamentos anticonvulsionantes. Assim, a difenilidantoina diminui o  $Na^+$  intracelular, aumentando sua saída da célula; o Diamox tem a mesma ação, diminuindo sua entrada<sup>30, 32, 44, 46</sup>. Os barbitúricos agiriam aumentando a quantidade de Ach fixa, estabilizando dessa forma, os neurônios normais, contra a detonação de um foco; essa ação dar-se-ia por depressão do consumo de oxigênio e de glicose pelo cérebro, interrompendo as transformações energéticas necessárias à síntese da Ach, interferindo no equilíbrio acetilcolina livre-acetilcolina fixa.

## SUBSTANCIAS EXCITADORAS E INIBIDORAS. PAPEL DO GABA

Sabe-se que, em crustáceos, uma fibra muscular recebe, ao mesmo tempo, uma terminação nervosa excitadora e uma inibidora. Os músculos dos animais superiores não possuem tais fibras. Não obstante, pode-se inibir reflexamente um movimento muscular, inibição essa que ocorre em nível central. A constatação de que, no sistema nervoso central, existem sinapses inibidoras e excitadoras, veio alterar profundamente certos conceitos que eram, até há pouco tempo, tidos como indiscutíveis. O cardiazol e a estriçnina eram consideradas substâncias estimulantes do sistema nervoso central; de fato, ambas são agentes convulsionantes, mas com modo de ação completamente diferente. Na realidade, a estriçnina é um depressor, que bloqueia sinapses inibidoras, disso resultando, indiretamente, efeito excitador e convulsão; o cardiazol apresenta o mesmo efeito final, excitando sinapses excitadoras<sup>35</sup>.

No homem foi descrito, na medula espinal, um sistema inibidor. No corno anterior, os motoneurônios emitem colaterais para células inibitórias (de Renshaw) que, por sua vez, entram em sinapse com os primeiros; portanto, excitação do motoneurônio provoca, via célula de Renshaw, sua inibição. Sob o ponto de vista iônico e elétrico, o que ocorre é o seguinte: a descarga do motoneurônio se faz à custa de uma despolarização de sua membrana, cujo mecanismo referimos anteriormente; o mesmo fenômeno ocorre na célula de Renshaw, que também se despolariza. Ao nível da sinapse entre a célula de Renshaw e o motoneurônio, não é liberada a acetilcolina, e sim outra substância, o ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), que alteraria a permeabilidade da membrana seletivamente ao  $K^+$ <sup>27</sup>, favorecendo sua saída do motoneurônio; com isso haveria aumento da negatividade intracelular e da positividade extracelular, ou seja, efeito de hiperpolarização<sup>9</sup>, que protegeria a célula contra a descarga. Portanto, em nível medular, o GABA inibe células estimulantes, com efeito oposto ao da estriçnina.

O GABA é um aminoácido de cadeia curta que resulta do ácido L-glutâmico, tendo como enzima a L-glutâmico Descarboxilase que requer, para sua atividade, a presença de pirodoxina; sob a mediação do GABA-transaminase, o GABA é decomposto, numa reação de transaminação, resultando, entre outras substâncias, o  $\alpha$ -cetoglutarato<sup>36, 37, 38, 42</sup>. O fato de ser o GABA um aminoácido de cadeia curta é importante, pois admite-se que eles tenham efeito inibitório sobre as sinapses despolarizantes, ao contrário do que ocorre com os de cadeia longa, que teriam efeito inibitório sobre sinapses hiperpolarizantes (ação semelhante à da estriçnina)<sup>18</sup>.

Foi identificada no cérebro humano uma substância com capacidade de inibir os reflexos de estiramento dos crustáceos. Essa substância, fator I, foi admitida como sendo o fator inibitório cerebral. Em 1950 o GABA foi isolado do cérebro humano<sup>2</sup>. Em 1957 o fator I foi identificado com o GABA<sup>3, 29</sup>. Verificou-se depois (1959) que diversas substâncias além do GABA entravam na constituição desse fator<sup>28</sup> e que nem todas as ações do fator I eram explicadas pelo GABA<sup>22</sup>. Tais achados reforçam a idéia de que esse aminoácido seja realmente uma substância inibidora.

Tem sido estudado o possível papel que o GABA desempenharia nas epilepsias. Estudos electroencefalográficos demonstraram que essa substância age predominantemente em áreas corticais superficiais de forma oposta à estriquina<sup>23</sup>. Experiências feitas em ratos<sup>20</sup>, com perfusão do espaço cerebrospinal em solução salina e conseqüentes convulsões, demonstraram, cessada a crise e persistindo a perfusão, a existência de uma substância inibidora, que foi identificada com o ácido  $\beta$ -hidroxi- $\gamma$ -aminobutírico (GABOB); por outro lado, convulsões provocadas foram abolidas com GABOB e GABA por via intracarotídea. Estudos clínicos e electroencefalográficos, feitos em indivíduos normais e epiléticos, demonstraram seus efeitos benéficos no tratamento dessa síndrome, não só no que se refere à incidência e frequência das crises, como também na inibição da difusão da descarga focal<sup>15, 17</sup>

Há evidências de que no cérebro exista um sistema inibidor semelhante ao da medula<sup>4, 10, 19, 34</sup>; em favor dessa hipótese está o fato de que deficiência de piridoxina, que toma parte importante na formação do GABA, pode determinar o aparecimento de convulsões<sup>8, 25, 26, 33</sup>. Admitindo-se a existência de sistema dessa natureza em nível cerebral, percebe-se a importância capital que assumem, em relação à fisiopatologia das epilepsias, as substâncias excitadoras e inibidoras. Symonds<sup>39</sup> foi o primeiro autor a chamar a atenção para esse problema. Considerando-se as sinapses hiperpolarizantes ou inibidoras e as sinapses despolarizantes ou excitadoras, uma substância pode agir num ou noutro sistema, provocando efeito final de excitação ou de inibição. É o que ocorre com a estriquina que é um potente inibidor eletivo de sinapses inibidoras, resultando efeito excitador; é o que parece ocorrer também com os aminácidos de cadeia curta, entre os quais o GABA, que bloqueiam sinapses excitadoras, resultando efeito final de inibição.

#### CONCLUSÕES

Encaradas as epilepsias dessa forma, várias interpretações novas poderão ser aventadas para fenômenos que até há bem pouco tempo eram entendidos de maneira pouco satisfatória. Assim sendo, a tendência atual para explicar a natureza da descarga epilética está orientada no sentido de deficit em substâncias inibidoras, mais que em excesso de substâncias excitadoras. Levando em conta que o GABA é um potente agente inibidor, não seria estranhável que essa substância e outras do mesmo tipo estivessem em deficit por ocasião das crises epiléticas<sup>24</sup>. Para a cessação da crise pode-se admitir que seja pôsto em ação o sistema inibitório cerebral, durante a convulsão. Efron<sup>13</sup> registrou potenciais da membrana celular do cérebro de gato durante convulsão induzida, verificando marcada hiperpolarização durante a fase tônica, que aumentava até atingir um valor máximo no período pós-clônico imediato, retornando depois, lentamente, ao nível préictal. Essa experiência sugere que mecanismos "hiperpolarizantes" ou inibidores seriam colocados em ação durante a crise, determinando provavelmente, sua cessação. Talvez um distúrbio desse mecanismo fôsse responsável pelos estados de mal epiléticos.

Mas não é só o desencadeamento e a cessação da crise epiléptica que encontram explicação nos fenômenos de excitação e de inibição. É sabido que alguns pacientes conseguem inibir uma crise por meio de estímulos sensitivo-sensoriais de diversas naturezas; na literatura há referência, inclusive à inibição de crise por meio de reflexo condicionado; nesses casos, admite-se que os estímulos aferentes determinem uma resposta central inibitória, que seria responsável pelo abortamento da crise<sup>11, 12</sup>.

As paralisias pós-ictais constituem outro grupo de fenômenos para os quais a fisiopatologia permanecia obscura; até pouco tempo admitia-se que essas paralisias ocorriam por exaustão, acúmulo de catabolitos e anoxia na região da descarga. Referimo-nos principalmente aos casos de paralisia que surgem após crise bravais-jacksoniana motora. Existe um outro grupo de paralisias pós-ictais, que surge após inibição provocada de uma crise motora ou sensitiva que se inicia em determinado segmento do corpo. A literatura registra casos interessantes a respeito<sup>13</sup>: inibição de crise jacksoniana motora que se inicia pelo pé direito, determinando paralisia do membro superior do mesmo lado e afasia. A interpretação mais correta dos casos de paralisias pós-ictais puras e dos que se seguem à inibição provocada, estaria nos sistemas inibidores cerebrais, que seriam, nesse momento, colocados em ação pelos mecanismos já expostos.

#### SUMMARY

The author makes a survey of the current knowledge on neurochemistry, in a dynamic point of view, for application to the neurophysiology of the epilepsies. The role of the excitatory and inhibitory systems and drugs, specially referring to gamma-aminobutyric acid, is studied. Considering these knowledge the author emphasizes the current tendency of neurophysiologists to explain, on experimental grounds, the epileptic manifestations.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMES, A. — Studies on water and electrolytes in nervous tissue. *J. Neurophysiol.* 19:213-223, 1956.
2. AWAPARA, J.; LANDUA, A. J.; FUERST, R.; SEALE, B. — Free gamma-aminobutyric acid in brain. *J. biol. Chem.* 187:35-39, 1950.
3. BAZEMORE, A.; ELLIOT, K. A. C.; FLOREY, E. — Factor I and gamma-aminobutyric acid. *Nature* 178:1052-1053, 1956.
4. BLUM, B. — Inhibition of motor cortex seizures by antidromic pyramidal stimulation. *Exp. Neurol.* 5:401-405, 1962.
5. BORNSTEIN, M. B. — Presence and action of acetylcholine in experimental brain trauma. *J. Neurophysiol.* 9:349-366, 1946.
6. BRENNER, C.; MERRIT, H. H. — Effect of certain choline derivatives on electrical activity of the cortex. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chic.) 48:382-395, 1942.
7. BURGÉN, A. S. V.; MAC INTOSH, F. C. — The physiological significance of acetylcholine. In Elliot, K. A. C., Page, I. H. e Quastel, J. H.: *Neurochemistry*. Thomas, Springfield, 1955, pág. 311.
8. COURSIGN, D. B. — Convulsive seizures in infants with pyridoxine-deficient diet. *J. Amer. med. Ass.* 154:406-408, 1954.
9. CURTIS, D. R.; PHILLIS, J. W. — Gamma-aminobutyric acid and spinal synaptic transmission. *Nature* 182:323, 1958.
10. DUSSER DE BARENNE, J. G.; MC CULLOCH, W. S. — An «extinction» phenomenon on stimulation of the cerebral cortex. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 32:524-527, 1934.
11. EFRON, R. — The effects of olfactory stimuli in arresting

- uncinate fits. *Brain* 79:267-281, 1956. 12. EFRON, R. — The conditioned inhibition of uncinate fits. *Brain* 80:251-262, 1957. 13. EFRON, R. — Post-epileptic paralysis: theoretical critic and report of a case. *Brain* 84:381-394, 1961. 14. ELLIOT, K. A. C.; JASPER, H. H. — Gamma-aminobutyric acid. *Physiol. Rev.* 39:383-406, 1959. 15. FLORIS, V.; MOROCUTTI, C.; GAGGINO, G.; NAPOLIONE-CAPRA, A. — Riflessi clinici delle recenti acquisizioni sui fenomeni d'inibizioni nel sistema nervoso. *Riv. Neurobiol.* 7:824-888, 1961. 16. FORSTER, F. M. — Action of acetylcholine on motor cortex. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* 54:391-394, 1945. 17. GIOVE, C.; DE MAIO, D. — Azione dell'acido gamma-amino-beta-idrossibutirrico (GABOB) sull'elettroencefalogramma di soggetti epilettici. *Riv. exp. Freniat.* 86:113-132, 1962. 18. GRUNDFEST, H.; REUBEN, J. P.; RICKLES, Jr., W. H. — The electrophysiology and pharmacology of lobster neuromuscular synapses. *J. gen. Physiol.* 42:1301-1323, 1959. 19. Van HARREVELD, H.; SCHAPÉ, J. P. — Changes in the electrical conductivity of cerebral cortex during seizure activity. *Exp. Neurol.* 5:383-400, 1962. 20. HAYASHI, T. — The inhibitory action of beta-hydroxy-gamma-aminobutyric acid upon the seizure following stimulation of the motor cortex of the dog. *J. Physiol.* 145:570-578, 1959. 21. HODGKIN, A. L.; KEYNES, R. D. — Active transport of cations in giant axons from sepia and loligo. *J. Physiol.* 120:28-60, 1955. 22. HONOUR, A. G.; MC LENNAN, H. — The effects of GABA and other compounds on structures of the mammalian nervous system which are inhibited by factor I. *J. Physiol.* 150:306-318, 1960. 23. IWAMA, K.; JASPER, H. H. — The action of gamma-aminobutyric acid upon cortical electrical activity in cat. *J. Physiol.* 138:365-380, 1957. 24. JASPER, H. H. — La signification physiologique de l'acide gamma-amino-butirique dans le système nerveux. *In P Paget e A. Monnier: Actualités Neurophysiologiques.* Masson, Paris, 1960, pág. 33. 25. KILLAN, K. F. — Convulsant hydrazides: comparison of electrical changes and enzyme inhibition induced by administration of thiosemicarbazide. *J. Pharmacol.* 119:263-271, 1957. 26. KILLAN, K. F.; BAIN, J. A. — Convulsant hydrazides: in vitro and in vivo inhibition of vitamin B6 enzymes by convulsant hydrazides. *J. Pharmacol.* 119:255-262, 1957. 27. KUFFLER, K. F.; EDWARDS, C. — Mechanisms of gamma-aminobutyric acid (GABA) action and its relation to synaptic inhibition. *J. Neurophysiol.* 21:589-610, 1958. 28. MC LENNAN, H. — A comparison of some physiological properties of an inhibitory factor from brain (factor I) and of gamma-aminobutyric acid and related compounds. *J. Physiol.* 139:79-86, 1957. 29. MC LENNAN, H. — The identification of one active component from brain extracts containing factor I. *J. Physiol.* 146:358-368, 1959. 30. MEYER, J. S.; GOTOH, F.; TAZAKI, Y. — Inhibitory action of carbon dioxide and acetazolamide in seizure activity. *Elettroenceph. Clin. Neurophysiol.* 13:762-775, 1961. 31. MILLER, F. R.; STAVRAKY, G. W.; WOONTON, G. A. — Effects of eserine, acetylcholine and atropine on the electrocorticogram. *J. Neurophysiol.* 3:131-138, 1940. 32. MILLICHAP, J. G.; BALTER, M.; HERNANDEZ, P. — Development of susceptibility to seizures in young animals: brain water, electrolyte and acid-base metabolism. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 99:6-11, 1958. 33. MOLONY, C. J.; PARMELEE, A. H. — Convulsions in young infants as a result of pyridoxine (vitamin B6) deficiency. *J. Amer. med. Ass.* 154:405-406, 1954. 34. PHILLIPS, C. G. — Intracellular records from Betz cells in the cat. *Quart. J. exp. Physiol.* 41:58-69, 1956. 35. PURPURA, D. P.; GRUNDFEST, H. — Physiological and pharmacological consequences of different synaptic organizations in cerebral and cerebellar cortex of cat. *J. Neurophysiol.* 20:494-522, 1957. 36. ROBERTS, E.; BAXTER, C. F. — Metabolic studies of gamma-aminobutyric acid. *Neurology* 8 (supl. 1):77-80, 1958. 37. ROBERTS, E.; FRANKEL, S. — Gamma-aminobutyric acid in brain: its formation from glutamic acid. *J. biol. Chem.* 187:55-63, 1950. 38. ROBERTS, E.; ROTHSTEIN, M.; BAXTER, C. F. — Some metabolic studies of gamma-aminobutyric acid. *Proc. Soc. exp. Biol.* 97:796-802, 1958. 39. SYMONDS, C. — Excitation and inhibition in epilepsy. *Brain* 82:133-145, 1959. 40. TERNER, C.; EGGLESTON, L. V.; KREBS, H. A. — The role of glutamic acid in the transport of potassium in brain and retina. *Biochem. J.* 47:139-149, 1950. 41. TOWER, D. B. — Nature and extent of the biochemical lesion in human epileptogenic cerebral cortex. *Neurology* 5:113-130, 1955. 42. UDEN-FRIEND, S. — Identification of gamma-aminobutyric acid in brain by the isotope derivative method. *J. biol. Chem.* 187:65-69, 1960. 43. WOODBURY, J. W. — The

cell membrane: ionic and potential gradients and active transport. *In* Ruch, T. C., Patton, H. D., Woodbury, J. W. & Towe, A. L.: Neurophysiology. Saunders, Filadélfia, 1961, pág. 2. **44.** WOODBURY, D. M.; KOCH, A.; VERNADAKIS, A. — Relation between excitability and metabolism in brain as elucidated by anticonvulsant drugs. *Neurology*, 8 (supl. 1):113-116, 1958. **45.** WOODBURY, J. W.; PATTON, H. D. — Action potential; cable and excitable properties of the cell membrane. *In* Ruch, T. C., Patton, H. D., Woodbury, J. W. & Towe, A. L.: Neurophysiology. Saunders, Filadélfia, 1961, pág. 32. **46.** WOODBURY, J. W.; ROLLINS, L. T.; GARDNER, M. D.; HIRSCHI, W. L.; HOGAN, J. L.; RALLISON, M. L.; TANNER, G. S.; BRODIE, D. A. — Effects of carbon dioxide on brain excitability and electrolytes *Amer. J. Physiol.* 192:79-89, 1958.