

# 간질과 산화스트레스

김 원 섭

충북대학교 의과대학 소아과학교실

## Epilepsy and Oxidative Stress

Won Seop Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Korea

Epilepsy is arising from many molecular and biochemical events. In the underlying mechanisms of epilepsy, oxidative stress plays an important role in seizure-induced brain damage and neuronal death. Also epileptic seizures are noted in mitochondrial diseases with problems in oxidative phosphorylation. So oxidative stress is an important emerging cause of seizure-induced neuronal death as well as a

result of epileptic seizure event. (J Korean Epilep Soc 2004;8(2): 103-107)

**KEY WORDS** : Epilepsy · Oxidative stress · Neuronal death · Mitochondri.

### 서론

간질은 흔하지만 아직 잘 모르는 부분이 많은, 생화학적 분자생물학적 다양한 원인에 의해 생기는 신경학적 질병이다. 간질환자를 잘 치료 하기 위해서는 경련의 시작과 경련으로 인해 생기는 뇌 손상의 기전을 이해하는 것이 중요하다. 산화 스트레스(oxidative stress)는 경련으로 인한 신경세포 사멸(neuronal death)의 중요한 한 원인이다. 산화 스트레스는 활성 산소(reactive oxygen species : ROS)의 생성이 우리 몸의 항 산화 능력(antioxidant capacity)을 추월하는 경우에 생긴다. 활성 산소와 활성 질소(reactive nitrogen species : RNS)가 뇌졸중(Stroke), 파킨슨병(Parkinson's disease), 알츠하이머 병(Alzheimer's disease), 헌팅톤병(Huntington's disease), 근위축성 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis) 등 많은 신경계질환에 중요한 역할을 한다고 생각

되어 왔다.<sup>1</sup> 그리고 간질에서의 활성산소에 대한 연구도 최근에 활발히 진행되고 있다. 뇌 속에는 활성 물질(reactive species)과 그 표적(target)이 되는 물질이 많으므로, 산화 스트레스는 신경계에 아주 중요하다. 뇌는 특히 높은 호기성 대사과정(aerobic metabolism)과 다불포화 지방산(polyunsaturated fatty acid)의 양이 많고, 손상에 대한 복구 능력이 취약하며, 높은 철분 부하(high iron load)로 산화 스트레스에 취약하다.<sup>2</sup> 뇌는 특히 우리의 호흡동 안에 만들어진 초과 산화물(superoxide : O<sub>2</sub><sup>-</sup>)의 근원지인 미토콘드리아(mitochondria)가 풍부하다.<sup>3</sup> 그래서 활성 물질들이 거대 세포분자(macromolecules)인 단백질, 지방, DNA, 당(sugar)을 직접 공략 하거나, 이런 물질에 손상을 줄 수 있는 자유 라디칼(free radical)의 합성을 자극하여 신경에 타격을 준다. 그래서 본 종설에서는 간질성 경련(epileptic seizure)의 원인이자 결과인 산화 스트레스에 대해 살펴보고자 한다.

### 간질성 발작의 산화스트레스 증거

경련으로 인한 신경세포 사멸에 산화 스트레스는 다음의 몇 가지 점에 의해 알 수 있다. (1) 실험동물에서 경련이 세포내 거대분자의 산화(oxidation)를 증가 시키고, (2) 초과 산화물 디스무타제(superoxide dismutase :

Received 17 November 2004

Accepted 20 November 2004

Corresponding author: Won Seop Kim, M.D., Department of Pediatrics, Chungbuk National University College of Medicine, 62 Kaeshin-dong, Hungdok-gu, Cheongju, Chungbuk 361-711, Korea  
E-Mail: wskim@chungbuk.ac.kr

SOD), 비타민 C, 멜라토닌 같은 항산화물질(antioxidant)들이 경련으로 인한 손상을 막아주며,<sup>4-9</sup> (3) 자유 라디칼 형성을 억제하는 칼로리 제한(caloric restriction)으로 경련시의 뇌 손상을 보호하며,<sup>10</sup> (4) 간질의 뇌 손상에 중요한 역할을 하는 글루타민산염(glutamate)에 기인한 흥분독성(excitotoxicity)에 산화 스트레스가 중요한 역할을 한다는 점,<sup>11-16</sup> 산화 스트레스가 간질로 인한 뇌 손상에 중요한 원인 역할을 한다는 증거가 될 수 있다.

## 발작으로 인한 산화스트레스

### 아코니타제(Aconitase)의 비활성(Inactivation)

일반적으로 생체 내에서 일어나는 활성물질들은 안정적이지 못하고 일시적으로 나왔다 사라지므로 그것의 일정한 농도를 측정하는 것은 힘들다. 그래서 활성 산소와 산화(oxidation)에 민감한 단백질, 지방, DNA의 농도나 존재를 측정하는 것이 그 부위의 산화 스트레스 여부나 정도를 간접적으로 측정하는데 도움이 된다. 특히 철분 결합 단백질인 아코니타제는 세포질(cytoplasm)과 미토콘드리아에 있는데, 초과산화물의 산화 공격에 민감해서, 특히 아코니타제는 미토콘드리아내의 초과산화물의 목표물이다.<sup>17-19</sup> 그러므로 아코니타제의 활성도(activity)는 초과산화물 농도의 지표가 된다. 아코니타제의 중심에 있는 철성분이 초과산화물에 의한 산화공격에 민감하므로, 아코니타제의 초과산화물에 의한 비 활성 정도(inactivation)를 측정하면 간접적으로 초과산화물의 생성 정도를 파악할 수 있다.<sup>20</sup> Liang 등<sup>8</sup>이 카인 산(kainic acid)으로 인한 쥐 간질 모델에서, 경련이 해마(hippocampus)에서 미토콘드리아 아코니타제를 비 활성화 시키므로, 아코니타제가 초과산화물의 생성의 유용한 지표가 된다는 것을 밝혔다. 또 Patel 등<sup>21</sup>이 해마의 CA3부위에서 미토콘드리아 아코니타제의 극심한 비 활성화가 신경세포 사멸 전에 일어난다는 사실을 알아내었다. 그러므로 이런 사실들은 실험동물에서 경련이 초과산화물로 인한 뇌의 해마부위의 손상을 만든다는 증거이다.

### 지방 과산화(Lipid peroxidation)

경련성 활동후의 지방산화작용은 F2-IsoPs(F2-Isoprostanes)등으로 측정되어 왔다.<sup>6,21</sup> F2-IsoPs는 Prostaglandin F2(PGF2)-like compounds의 한 종류이며, 생체조건 내에서 non-cyclooxygenase와 arachidonic

acid의 과산화과정을 포함한 free-radical-catalyzed mechanism에 의해 생기며,<sup>22</sup> 자유 라디칼에 기인한 지방 과산화반응의 믿을만한 표지자이다. F2-IsoPs는 음식물 중에 있는 지방성분에 영향을 받지 않고 정상적인 체액 내에 존재하므로 측정이 가능하고, 지방 과산화 후에 생기는 물질이다.<sup>23</sup> 그리고 카인 산으로 인한 쥐 간질 모델의 CA3 부위에서 F2-IsoPs가 증가되어 있다.<sup>21,24</sup> 이런 사실로 볼 때 경련으로 인한 산화적 지방 손상(oxidative lipid damage)이 나타나며 이점이 또한 경련으로 인한 신경세포사멸에 중요한 역할을 한다고 생각되어지고 있다.

### DNA 산화(DNA oxidation)

경련후의 산화에 의한 DNA손상은 DNA산화 손상의 지표인 8-OHdG(8-hydroxy-2-deoxyguanosine)의 측정으로 표현되어 왔다.<sup>8,25</sup> 2-deoxyguanine(2-dG)에 대한 8-OHdG의 증가된 비율은 산화에 의한 DNA손상을 반영한다고 한다.<sup>26,27</sup> 그러므로 카인 산 간질 모델에서 증가된 8-OHdG는 카인 산으로 인한 쥐 간질 모델의 신경세포사멸에서, 산화에 의한 DNA손상을 의미한다.<sup>28-30</sup>

### SOD 변이 생쥐(SOD mutant mice)

산화된 단백질, 지방과 DNA는 산화 스트레스를 알아내는데 유용한 지표이지만, 일차적 활성물질을 직접 측정해 잡아내는 것은 쉽지 않다. 그래서 유전자 도입 동물/녹아웃 동물(transgenic/knock-out animals)을 사용하는데, 유전자 도입 동물/녹아웃 동물은 산화에 의한 손상과 정의 일차적 반응물질들을 알아내는데 유용하다. 세가지 SOD(superoxide dismutase)가 세포질(CuZnSOD or SOD1),<sup>31</sup> 미토콘드리아 (MnSOD or SOD2),<sup>32</sup> 세포외부(EC-SOD or SOD3)33에 있어서 초과 산화물로 부터 보호하는 역할을 한다.

CuZnSOD(SOD1),<sup>34</sup> MnSOD(SOD2),<sup>8</sup> EC-SOD(SOD3)35유전자 도입 생쥐에 관한 연구들이 진행되어 왔는데, SOD1의 역할은 논란이 많지만,<sup>34,36</sup> SOD2를 과발현(overexpression)시킨 생쥐에서는, 카인 산으로 인한 미토콘드리아 아코니타제 비 활성화와 해마 세포 사멸이 보호된다고 알려져 있다.<sup>8,37</sup> 그리고 역시 SOD3 과발현시킨 생쥐에서는 역시도 카인산으로 인한 해마 손상이 억제된다고 알려져 있다.<sup>35</sup> 이러 점들로 보아서 미토콘드리아와 세포외 구역에서도, 경련으로 인해 초과산화물이 생성되며 그 결과 신경세포 손상이 된다는 것을 알 수 있다.

## 경련에 기인한 산화 세포 사멸(Seizure-induced oxidative cell death)

경련으로 인한 산화스트레스의 주된 근원지는 미토콘드리아이다. 미토콘드리아의 산화 스트레스와 활동장애가 주된 원인이다. 경련이 길어지면 초과산화물이 많이 생성되어서 미토콘드리아 내부의 항 산화 방어작용이 무너지게 된다. 즉 증가된 신경 세포 흥분, 과도한 글루타민산염 방출, N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor 활성화, 세포질과 미토콘드리아내 과도한 칼슘 유입, 그리고 ATP 소모가 증가 된다. 세포의 에너지 요구가 증가되어 전자 전달 연쇄사슬(electron transfer chain)을 통해 전자의 급격한 이동으로 초과산화물의 생산이 증가 된다. 그리고 cytochrome C의 방출이 일어나서, 이 역시 경련으로 인한 초과산화물생성의 중요한 원인이 된다. 또 수산화라디칼(hydroxyl radicals)이 미토콘드리아의 단백질, 지방, DNA를 산화시켜서 초과산화물로 인한 산화 손상을 증폭시킨다.<sup>38</sup> 임상에서 mitochondrial complex C deficiency 환자에 생긴 측두엽 간질(temporal lobe epilepsy)에서도 이런 미토콘드리아와 산화스트레스와의 관계를 알 수 있다.<sup>39</sup>

## 미토콘드리아 질환과 간질

이상의 기술들에 의해서 산화스트레스가 간질의 발생에 하나의 역할을 한다는 것을 알게 됐다. 어떤 환자에서는 mitochondrial DNA(mtDNA)의 변이와 결손(mutation/deleteon)의 결과로 생긴 미토콘드리아 기능장애가 간질의 원인인 경우가 있다. 이런 유전성 미토콘드리아 질환에서는 간질성 경련이 주된 증상이다. 대표적인 병이 myoclonic epilepsy with ragged red fibers(MERRF)인데, 분자적 결함이 간질증후군과 연관이 있다고 확인된 경련성 질환이다.<sup>40</sup> 그래서 tRNA에서 단일 변이(single mutation)로 인해 분자적 결함이 발생되어서 간대성 경련과 근육 조직 생검에서 특징적인 ragged red fibers가 발견되는 근육병이다.<sup>41</sup> 그 이외에도 Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis(MELAS), Leigh's syndrome, Neuropathy, Ataxia and Retina Pigmentosa(NARP), Chronic Progressive External Ophthalmoplegia(CPEO), Kerns-Sayre Syndrome(KSS), Pearson Syndrome(PS), Alper's syndrome 등<sup>42,43</sup>이 간질성 경련과 연관이 있다. 미토콘드리아는 세포 내 ATP 생성, 활성산소 형성, 세포 소멸/괴사(apoptosis/necrosis),

지방산 대사 등의 몇 가지 중요한 활동을 한다. 이런 각각의 활동은 정상 뇌 활동에 필수적인 것이고, 이 과정에서 한, 두 부분에 결함이 생기면 경련을 일으킬 수 있다. 그러므로 미토콘드리아의 기능장애는 mtDNA 질병과 관련된 간질에 중요한 영향을 미친다. 그리고 미토콘드리아의 자유 라디칼 형성과 그 결과로 인한 기능장애는 미토콘드리아 질환과 관련된 간질성 경련을 일으킨다. 즉 미토콘드리아 산화 스트레스와 기능장애가 경련을 일으킬 수 있다. 이를 뒷받침하는 연구들에 의하면 첫째 산화성 인산화 결합(oxidative phosphorylation)시 장애가 초과산화물의 합성을 증가시킬 수 있고, 둘째 고압성 고산소증,<sup>44</sup> 산화 환원성 철분염의 국소적 유입,<sup>45</sup> 미토콘드리아 독소,<sup>46</sup> 뇌졸중과 같은 노화와 연관된 신경질환, 신생아의 저산소증과 같은 미토콘드리아의 자유 라디칼을 증가시키는 일련의 상황들<sup>47</sup>이 경련활동을 유발시킬 수 있다는 점, 그리고 셋째 synaptic NMDA receptor의 활성화가 초과산화물 형성을 증가시키고 특히 *Sod2*<sup>-/-</sup>mice를 이용한 실험에서도 미토콘드리아 초과산화물의 과형성이 경련을 유발시키며, 또 SOD2가 결핍된 *Sod2*<sup>-/-</sup>mice에서 심한 미토콘드리아 질환이 생기며 경련이 발생한다는 사실이다.<sup>48</sup> 그리고 미토콘드리아 질환의 간질의 기본 개념은 mtDNA 변이와 결손 또는 nuclear DNA 변이가 있는 생쥐 모델에서, 전자 전달 연쇄사슬의 장애, 해마와 신피질(neocortex)의 대량의 신경 퇴화(neurodegeneration), 그리고 카인 산으로 인한 뇌손상이 증가되는 소견으로도 알 수가 있다.<sup>49</sup> 그러므로 산화 스트레스, 미토콘드리아와 간질이 서로 연관이 되어 있는 것을 알 수 있다.

## 결론

산화스트레스와 미토콘드리아의 기능장애는 계속된 간질성 경련의 결과로도 생길 수 있고, 또 그 자체가 경련에 기인한 뇌 손상에 중요한 역할을 한다. 그리고 미토콘드리아 기능 장애는 mtDNA 혹은 nuclear DNA 변이로 인한 간질성 경련의, 중요한 생화학적 방어쇠 역할을 한다. 간질의 원인 혹은 결과로서의 산화스트레스와 미토콘드리아의 기능 장애는 미토콘드리아성 간질의 치료와 간질의 대사성 손상의 기전을 이해하는데 도움을 준다. 그래서 자유 라디칼의 생태와 mtDNA 질병 라는 각각 다른 두 영역에서의 획기적인 학문발견이 간질연구의 한 영역을 밝히는데 도움이 될 것으로 사료되며, 이 분야의 계속적인 연구가 필요하리라 생각된다.

## REFERENCES

1. Beal MF. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. *Biochem Biophys Acta* 1998;1366:211-23.
2. Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. *J Neurochem* 1992;59:1609-23.
3. Turrens JF, Freeman BA, Levitt JG, Crapom JD. The effect of hyperoxia on superoxide production by lung submitochondrial particles. *Arch Biochem Biophys* 1982;217:401-10.
4. MacGregor DG, Higgins MJ, Jones PA, et al. Acorsbate attenuates the systemic kainate-induced neurotoxicity in the rat hippocampus. *Brain Res* 1996;727:133-44.
5. Sun AY, Cheng Y, Bu Q, Oldfield E. The biochemical mechanisms of the excitotoxicity of kainic acid. Free radical formation. *Mol Chem Neuropathol* 1992;17:51-63.
6. Bruce AJ, Baudry M. Oxygen free radicals in rat limbic structures after kainate-induced seizures. *Free Radic Biol Med* 1995;18:993-1002.
7. Tan D, Manchester LC, Reiter RJ, Qi W, Kim SJ, EI-Sokkary GH. Melatonin protects hippocampal neurons in vivo against kainic acid-induced damage in mice. *J Neurosci Res* 1998;54:382-9.
8. Liang LP, Ho YS, Patel M. Mitochondrial superoxide production in kainate-induced hippocampal damage. *Neuroscience* 2000;101:563-70.
9. Rong Y, Doctrow SR, Tocco G, Baudry M. Euk-134, a synthetic superoxide dismutase and catalase mimetic, prevents oxidative stress and attenuates kainate-induced neuropathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:9897-902.
10. Bruce-Keller AJ, Umberger G, McFall R, Mattson MP. Food restriction reduces brain damage and improves behavioral outcome following excitotoxic and metabolic insults. *Ann Neurol* 1999;45:8-15.
11. Bindokas VP, Jordan J, Lee CC, Miller RJ. Superoxide production in rat hippocampal neurons: selective imaging with hydroethidine. *J Neurosci: Official J Soc Neurosci* 1996;16:1324-36.
12. Coyle JT, Puttfarcken P. Oxidative stress glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science* 1993;262:689-95.
13. Dugan LL, Sensi SL, Canzoneiro LMT, et al. Mitochondrial production of reactive oxygen species in cortical neurons following exposure to N-Methyl-D-aspartate. *J Neurosci: Official J Soc Neurosci* 1995;15:6377-88.
14. Dykens JA, Stem A, Trenkner E. Mechanism of kainate toxicity to cerebellar neurons in vivo is analogous to reperfusion tissue injury. *J Neurochem* 1987;49:1222-8.
15. Lafon-Cazal M, Pietri S, Culcasi M, Bochaert J. NMDA-dependent superoxide production and neurotoxicity. *Nature* 1993;364:535-7.
16. Patel M, Day BJ, Crapo JD, Fridovich I, McNamara JO. Requirement for superoxide in excitotoxic cell death. *Neuron* 1996;16:345-55.
17. Flint DH, Tuminello JF, Emptage MH. The inactivation of Fe-5 cluster containing hydrolyases by superoxide. *J Biol Chem* 1993;267:22369-76.
18. Gardner PR, Fridovich I. Inactivation-reactivation of aconitase in *Escherichia coli* a sensitive measure of superoxide radical. *J Biol Chem* 1992;267:8757-63.
19. Gardner PR, Raineri I, Epstein LB, White CW. Superoxide radical and iron modulate aconitase activity in mammalian cells. *J Biol Chem* 1995;270:13399-405.
20. Gardner PR. Superoxide-driven aconitase Fe-S center cycling. *Biosci Res* 1997;17:33-42.
21. Patel M, Liang LP, Roberts LJ. Enhanced hippocampal F2-isopropane formation following kainate-induced seizures. *J Neurochem* 2001;79:1065-70.
22. Morrow JD, Hill KE, Burk RF, Nammour TM, Badr KF, Roberts LJ. A Series of prostaglandin F2-like compound are produced in vivo in humans by a noncyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:9383-7.
23. Robers LJ, Morrow JD. Measurement of F(2)-isoprostanes as an index of oxidative stress in vivo. *Free Radic Biol Med* 2000;28:505-13.
24. Baran H, Heldt R, Hertting G. Increased prostaglandin formation in rat brain following systemic application of kainic acid. *Brain Res* 1987;404:107-12.
25. Lan J, Henshall DC, Simon RP, Chen J. Formation of base modification 8-hydroxyl-2'-deoxyguanosine and DNA fragmentation following seizures induced by systemic kainic acid in the rat. *J Neurochem* 2000;74:302-9.
26. Marnett LJ, Burcham PC. Endogenous DNA adducts: potential and paradox. *Chem Res Toxicol* 1993;6:771-85.
27. Shigenaga MK, Park JW, Cundy KC, Gimeno CJ, Ames BN. In vivo DNA damage: measurement of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in DNA and urine by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Meth Enzymol* 1990;186:521-30.
28. Giulivi C, Boveris A, Cadenas E. Hydroxyl radical generation during mitochondrial electron transfer and formation of 8-hydroxydeoxyguanosine in mitochondrial DNA. *Arch Biochem Biophys* 1995;316:909-16.
29. Mecocci P, MacGarvey U, Kaufman AE, et al. Oxidative damage to mitochondrial DNA shows marked age-dependent increases in human brain. *Ann Neurol* 1993;34:609-16.
30. Richter C. Oxidative damage to mitochondrial DNA and its relationship to ageing. *Int J Biochem Cell Biol* 1995;27:647-53.
31. McCord JM, Fridovich I. SOD: an enzymatic function for erythrocyte cuprein chemocuprein. *J Biol Chem* 1969;244:6049-55.
32. Weisiger RA, Fridovich I. Superoxide dismutase organelle specificity. *J Biol Chem* 1973;248:3582-92.
33. Marklund SL. Extra-cellular superoxide dismutase in human tissues and human cell lines. *J Clin Investig* 1984;74:1398-403.
34. Kondo T, Sharp FR, Honkaniemi J, Mikawa S, Epstein CJ, Chan PH. DNA fragmentation and prolonged expression of C-Fos, C-Jun, and Hsp70 in kainic acid-induced neuronal cell death in transgenic mice over-expressing human CuZn-superoxide dismutase. *J Cerebral Blood Flow Metabol: Official J Int Soc Cerebral Blood Flow Metabol* 1997;17:241-56.
35. Liang LP, Chang L, Crapo JM, Patel M. Modulation of excitotoxic injury in extra cellular super oxide dismutase mutant mice. *Free Radic Biol Med* 2001;31 (suppl 1):133. Abstract.
36. Hirata H, Cadet JL. Kainate-induced hippocampal DNA damage is attenuated in superoxide dismutase transgenic mice. *Brain Res Mol Brain Res* 1997;48:145-8.
37. Patel M, Liang LP. Exacerbation of kainite-induced excitotoxicity in SOD2 deficient mice. *Soc Neurosci* 2001;27.
38. Patel M. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and epilepsy. *Free Radic Res* 2002;36:1139-46.
39. Schauwecker PE, Steward O. Genetic determinants of susceptibility to excitotoxic cell death: implications for gene targeting approaches. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4103-8.
40. Wallace DC, Zheng X, Lott MT, et al. Familial mitochondrial encephalomyopathy (Merrf): genetic, pathophysiological and biochemical characterization of a mitochondrial DNA disease. *Cell* 1988;55:601-10.
41. Shoffner JM, Lott MT, Lezza AMS, Seibel P, Ballinger SW, Wallace DC. Myoclonic epilepsy and red-ragged fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA Trna (Lys) mutation.

- Cell* 1990;61:931-7.
42. Cock H, Schapira AHV. Mitochondrial DNA mutations and mitochondrial dysfunction in epilepsy. *Epilepsia* 1999;40:33-40.
  43. Naviaux RK, Nyhan WL, Barshop BA, *et al.* Mitochondrial DNA polymerase gamma deficiency and Mtdna depletion in a child with Alpers' syndrome. *Ann Neurol* 1999;45:54-8.
  44. Balentine JD. Experimental pathology of oxygen toxicity. In: Jobsis FF. *Oxygen and Physiological Function*. Dallas: Professional Information Library, 1977:311-78.
  45. Willmore LJ, Sypert GW, Munson JB, Hurd RW. Chronic focal epileptiform discharges induced by injection of iron into rat and cat cortex. *Science* 1978;200:1501-3.
  46. Zuchora B, Turski WA, Wielosz M, Urbanska EM. Protective effect of adenosine receptor agonists in a new model of epilepsy-seizures evoked by mitochondrial toxin, 3-nitropropionic acid, in mice. *Neurosci Lett* 2001;305:91-4.
  47. Jensen FE, Holmes GL, Lombroso CT, Blume HK, Firkusny IR. Age-dependent changes in long-term seizure susceptibility and behavior after hypoxia in rats. *Epilepsia* 1992;33:971-80.
  48. Patel MN, Day BJ, Wallace DC, Liang LP. SOD2-deficient mice exhibit spontaneous age-related seizures and increased susceptibility to kainate-induced oxidative damage and apoptosis. *Epilepsia* 2001;42:227.
  49. Sorensen L, Ekstrand M, Silva JP, *et al.* Late-onset corticohippocampal neurodepletion attributable to catastrophic failure of oxidative phosphorylation in mlon mice. *J Neurosci: Official J Soc Neurosci* 2001;21:8082-90.