

Állatmodellek jelentősége az epilepszia kutatásában

Orbán-Kis Károly, Metz Erzsébet-Júlia, Szilágyi Tibor

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Élettani Tanszék

Rolul modelelor animale în cercetarea epilepsiei

Sindroamele epileptice reprezintă una din cele mai frecvente boli neurologice. Impactul socio-economic și efectul asupra calității vieții pacientului explică efortul intelectual și financiar depus în cercetarea unor metode noi de diagnostic, tratament și prevenire a epilepsiei. În mod optim, cercetarea epilepsiei umane ar trebui efectuat pe oameni. Acest lucru însă de obicei nu este posibil, existând restricții etice, statistice și economice evidente. În consecință, deși există din ce în ce mai multe posibilități de cercetare a epilepsiei pe om, modelele de animale sunt esențiale în cercetarea sindroamelor epileptice. În acest articol este prezentată paleta variată a modelelor pe animale ale epilepsiei, disponibile cercetătorului interesat în cercetarea sindroamelor epileptice. Este descrisă utilitatea acestor modele în: (i) înțelegerea mecanismelor neuronale normale și patologice, (ii) testarea unor metode diagnostice și (iii) terapeutice respectiv (iv) descoperirea unor strategii antiepileptice noi. Sunt prezentate de asemenea motivele pentru utilizarea acestor modele pe animale și sunt descrise elementele epilepsiei care pot fi cercetate cu ajutorul fecărui model.

Cuvinte cheie: epilepsia, epileptogeneza, modele de animale

Animal models in epilepsy research

Epileptic syndromes are one of the most frequent neurological diseases. The economic, social, and personal costs of this disorder underscores the need for more research into new approaches for the diagnosis, treatment, and prevention of epilepsy and its consequences. Optimally, research on human epilepsy should be carried out on humans with epilepsy, but this approach is not always possible or practical due to obvious ethical, statistical, and financial constraints. Consequently, despite tremendous increase in the opportunities for noninvasive research on the human brain, animal models are essential to epilepsy research. This article provides an update on the large variety of animal models available to neuroscientists interested in carrying out research on epilepsy. We present the usefulness of these models in (i) understanding normal and pathologic neural mechanisms, (ii) testing new diagnostic and (iii) therapeutic methods and (iv) finding new antiepileptic strategies. Several reasons are pointed out why animal models might be used and what specifically can and should be addressed by each of them.

Keywords: epilepsy, epileptogenesis, animal models

Orvostudományi Értesítő, 2008, 81 (2): 88-91

www.orvtudert.ro

Az epilepszia háttérben az agy neurokémiai, kóreléttani és anatómiai elváltozásai állnak. Tüneteit és okait tekintve nem kezelhető egységes betegségeként, ezért helyénvaló, hogy betegségsoportként tekintsünk rá, és az epilepsziás tünetegyüttes elnevezést használjuk mind a klinikai, mind a tudományos gyakorlatban [19]. Bár a különböző epilepsziás betegségek tüneteinek sok tekintetben eltérnek, mégis van néhány közös sajátosságuk, amely alapján egy csoportba sorolhatók: az epileptiform elektroencefalogram (EEG) jelenléte és a visszatérő, többé-kevésbé azonos formában zajló, hirtelen kezdődő és múló klinikai jelenségek, rohamok (konvulzió, ictus) [10, 19]. Ezeknek a közös tüneteknek a háttérben egységesen nagyszámú idegsejt kórosan túlfokozott és időlegesen szinkronizált aktivációja áll [10]. Az epilepsziás tünetegyüttesek világszerte a népesség mintegy 0,5-3 %-át érintik [12], és így a viszonylag nagy gyakoriságú neurológiai elváltozások közé tartoznak. Ez magyarázza a rendkívüli igényt az epilepszia megelőzését, diagnózisát és kezelését célzó kutatásra [5].

A humán epilepszia kutatását célszerű lenne embereken végezni, de ez a számos etikai, statisztikai és gazdasági probléma miatt nem kivitelezhető, különösen invazív technika alkalmazása esetében [6]. Éppen ezért valószínű, hogy hosszú távon is az állatmodellek képezik majd az epilepszia és epilepsziás krízis kutatásának alapját. Cikkünk célja röviden áttekinteni a jelenleg rendelkezésre álló kísérletes állatmodelleket és azok lehetséges alkalmazási területeit.

Az epilepszia kísérletes állatmodelljeit leggyakrabban az alapvető normális és patológiás neuronális mechanizmusok kutatására alkalmazzák. Ugyanakkor e modelleknek nagy jelentősége van az új diagnosztikai lehetőségek tesztelésében, új gyógyszerek hatásmechanizmusának és hatékonyságának a vizsgálatában illetve újabban az antiepileptogén hatások vizsgálatában is.

Az epilepsziás krízisek és az epilepszia osztályozásának részletes leírása [8] nem tartozik e cikk céljai közé. Az epilepsziás tünetegyüttesek sokszínűsége valószínűleg nem teszi lehetővé tökéletes állatmodellek létrehozását. Éppen ezért az állatmodellek kialakításában olyan stratégiákat kell követni mely által a klinikailag leírt komplex és változatos fenotípusokkal kapcsolatos kulcsfontosságú kérdések megválaszolhatóak. Erre talán legalkalmasabb az epilepsziás krízisek kulcselemeinek a modellezése [6], melyek közül, a teljesség igénye nélkül, a legfontosabbak a következők: epileptogenezis, interictalis periódus, ictus, a roham befejezése, a postictalis periódus és a rohamok hosszú távú következményei.

A továbbiakban az epilepszia kísérletes állatmodelljeinek fő alkalmazási területeit ismertetjük.

1. Alapvető normális és kóros idegi mechanizmusok megismerése

Az epilepsziás rohamok és egyéb epileptikus agyi tevékenység során az idegsejtek szinkronizációja fokozott [19], és gyakoriak a különböző frekvenciatartományokban megjelenő és dinamikus változó oszcillációk [17, 24]. Ismert, hogy az egyes frekvenciatartományok különbözőképpen keletkeznek, eltérő körülmények között lépnek fel, és eltérő szerepet játszanak az agy működésében [2]. Normális kognitív folyamatokban, például a memórianyomok keletkezésében egyre inkább felismerik az idegsejtek szinkronizációjának és az elektromos oszcillációknak a szerepét [2, 4]. Az epilepsziás állatmodelleket a pszichofiziológusok is kedvelik, mert általuk lehetővé válik a viselkedési zavarok szinte teljes palettájának a vizsgálata. Az epileptiform aktivitás vizsgálata révén tehát közelebb kerülhetünk a fiziológiai agyi



működések megértéséhez is.

Akut epilepszia modellek. E modellek segítségével sikerült először leírni olyan molekuláris és sejtes mechanizmusokat melyek szerepet játszhatnak az epilepsziás rohamok iniciálásában és befejezésében is [1]. Valamennyi akut modell esetében egészséges állapotokban hoznak létre generalizált epilepsziás rohamot (elektrosokk, inzulin sokk, trauma, görcskeltő gyógyszerek – pilocarpin, kainát) vagy fokális rohamokat (helyi elektromos stimuláció, helyileg alkalmazott görcskeltők – penicillin, sztrichnin). Ilyen módszerekkel azonnal kiváltható roham hozható létre, mely segítségével az epilepsziás rohamok egyes alapvető mechanizmusait sikerült tisztázni: neuronok intrinszik tulajdonságainak változása, csökkent gátlás és/vagy fokozott serkentő szinaptikus aktivitás, az extracelluláris milió változása. Hasonlóképpen e módszerek segítségével derült fény számos olyan mechanizmusra melyekről feltételezzük, hogy a rohamok gátlását okozhatják: energia-deplécio, deszinkronizáció, depolarizációs blokk, adenzin felszabadulás. Az akut epilepszia modellek jelentős hátránya, hogy olyan mesterséges beavatkozások révén jönnek létre melyeknek jóformán semmi köze nincs a spontán epilepsziás rohamok megjelenéséhez.

Krónikus epilepszia modellek. Krónikus állatmodellek segítségével tanulmányozhatóak az epileptogenezis, illetve az interictalis is jelen levő epileptogén elváltozások. Segítségükkel számos klinikailag is jelentős mechanizmus követhető mint az excitotoxicitás, az axonburjánzás és a szinaptikus átrendeződés.

A jelenleg alkalmazott állatkísérletes modellek specifikusan a humán epilepsziát próbálják jellemezni, a legnagyobb részük a talán leggyakrabban előforduló temporalis lebeny epilepsziát modellezi [23]. A leggyakrabban alkalmazott krónikus epilepszia modell az amygdala kindling, amely ismételt szubkonvulzív elektromos ingerlés révén vezet egyre súlyosabb rohamokhoz.

Az utóbbi években egyre nagyobb teret kapnak a genetikailag módosított, natívan epilepsziás rohamokat produkáló patkánytörzsek melyek így ideális krónikus modellt hoznak létre [16]. A legismertebb példa a GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg) patkányok alkalmazása mely a humán absence epilepszia modellezésére alkalmas. A GAERS modell segítségével fedeztek fel számos potenciálisan epileptogén mechanizmust, pl. feszültségfüggő csatornák funkciózavara vagy akár hiánya, az agyi anyagcsere zavarai illetve aberráns neuro-gliális kapcsolatok.

Multifaktoriális modellek. Jelenlegi ismereteink szerint a legtöbb humán epilepszia típus multifaktoriális. Így például egyetlen epileptogén behatás önmagában nem fog temporalis lebeny epilepsziát okozni, de epilepsziát okozhat valamilyen inzultus amely egy genetikailag fogékony egyénre hat [23]. Ez képezi az alapját annak a felismerésnek, hogy a kórélettani mechanizmusok szempontjából egy egészséges agyon indukált krónikus epilepszia valószínűleg nem azonos a genetikailag fogékony agyra ható specifikus epileptogén inzultusok által létrehozott idült epilepsziával. Az epilepsziára fogékonnyá tevő genetikai módosulások

leírásával lehetőség nyílik multifaktoriális állatmodellek létrehozására.

2. Új diagnosztikai módszerek tesztelése

Az elektrofiziológiai diagnózis. Az epilepszia diagnózisához, az epilepszia típusának a megállapításához valamint az epileptiform elváltozás lokalizációjához még ma is szinte minden esetben szükséges a rohamok alatti és a rohamok közti epileptiform EEG aktivitás jelenléte [7]. Az interictalis EEG tuskék alapját képező idegi mechanizmusokat az epilepszia állatmodelljei segítségével sikerült először megmagyarázni. Jelenleg az állatmodelleket újabb diagnosztikus EEG kritériumok kialakítására használják.

Epileptogenetikai markerek: az EEG-n gyakran előforduló interictalis tuskéket (interictal spike, IS) egy morfológiailag jól körülhatárolt, neuronális populáció rövid ideig tartó, átmeneti szinkronizációja okozza [9] melyet a potenciálisan epileptogén góc megtalálására alkalmaznak. Sajnos a lokalizáció rendszerint nehézkes, mert nem igazán lehet megállapítani, hogy a látott IS a mérő elektród alatti primer epileptogén gócból származik vagy egy távoli gócból eredt. A problémát tovább bonyolítja, hogy teljesen egészséges emberek EEG felvételén is gyakran látható IS. És végül fontos ismerni, hogy az IS jelenléte vagy hiánya nem ad információkat az epilepsziás rohamok gyakoriságáról vagy súlyosságáról [25]. Ezért, az IS, bár gyakran alkalmazták, nem megfelelő epileptogenetikai marker. Éppen ezért számos állatmodellt alkalmaznak egy olyan epileptogén marker keresésére mely (1) az epileptogén góc pontosabb lokalizációját teszi lehetővé, (2) képes megjósolni egy inzultus epileptogénitását és (3) lehetővé teszi a terápiás hatékonyság követését anélkül, hogy egy újabb epilepsziás roham bekövetkeztére kellene várni. Egy ilyen, már vizsgálat alatt levő, marker a magas (250-600Hz) frekvenciás oszcilláció (fast ripples, high frequency oscillations - HFO) melyet gyakran láthatunk IS-t is generáló agyterületeken [22]. Mélyelektródokkal a HFO viszonylag könnyen felírható temporalis lebeny epilepsziában szenvedő betegek esetében, de még nem azonosítható megbízhatóan non-invazív módszerekkel (felszíni elektródokkal).

Epilepsziás rohamok előrejelzése: megfelelő epileptogén markerek ismeretében lehetőség nyílik olyan algoritmusok kidolgozására melyek segítségével az epileptiform elektrofiziológiai aktivitás kezdete elegendő latenciával megjósolható ahhoz, hogy automatikus elektromos beavatkozással (a szívbe ültetett defibrillátorokhoz hasonlóan) meggátolható legyen a rohamok kialakulása [13]. Ez irányú kutatás elsősorban humán epilepsziás betegeken folyik. Az embereken való kutatásnak azonban számos hátránya van: kevés beteg vállalja a kísérletben való részvételt és az invazív beavatkozást, etikailag megkérdőjelezhető, és embereken viszonylag ritkán jelentkeznek epilepsziás rohamok. Éppen ezért célszerű itt is állatkísérletek alkalmazása, ezáltal nagyobb számú alanyon, elfogadható roham-gyakorisággal lehet gyakorlatban tesztelni a különböző algoritmusokat.

Neuroimagingstikai diagnózis. Ma már a klinikai gyakorlatban is alkalmazhatóak olyan modern képalkotó eljárások melyek révén a potenciálisan epileptogén góc morfológiáját, működését és metabolizmusát lehet vizsgálni. Annak ellenére, hogy már képalkotó diagnosztikai kritériumok is léteznek mégsem ismert, hogy a neuroimagingstikai módszerekkel feltárt elváltozások milyen mechanizmus révén epileptogénnek, hogyan járulnak hozzá a rohamok iniciálásához és/vagy befejezéséhez. Ezen kérdések megválaszolására szintén epilepsziás állatmodelleket alkalmaznak.

Strukturális elváltozások vizsgálata: jelenleg leginkább a mágneses rezonancia alkalmazása elterjedt, a módszerrel potenciálisan epileptogén elváltozások tárhatóak fel (hippocampus sclerosis, kérgi dysplasia). Ezen változások követése hosszú távon ugyanakkor költséges és nehézkes, éppen ezért az elváltozások progressziójának vizsgálatára jelenleg sokkal alkalmasabbak a kis állatok vizsgálatára gyártott nagy felbontású mágneses rezonanciás gépek.

Funkcionális elváltozások vizsgálata: egyre nagyobb jelentőségűek az epilepszia diagnózisában [11]. A legelső ilyen módszer az állatkísérletekben kipróbált fluorodeoxiglükóz jelzőmolekulás pozitronemissziós tomográfia (PET) volt. Ma már számos egyéb jelzőmolekulát is alkalmaznak nemcsak PET-el hanem fotonemissziós tomográfiával (SPECT) is kapcsolva. Az egyik gyakorlatban is bevált epileptogén marker az alfa-metil-triptofán [3].

Az utóbbi évek talán legjelentősebb diagnosztikai előrelépése a funkcionális mágneses rezonancia (fMRI) összekapcsolása a felszíni EEG felírásával. Ezt az fMRI nagy időbeni felbontása teszi lehetővé, mely révén gyakorlatilag háromdimenziós valós idejű képet kaphatunk az epilepsziás roham lefolyásáról. A módszer lehetővé teszi a felszíni EEG-n felírt IS korrelációját az fMRI segítségével azonosított anatómiai struktúrákkal és ezáltal a primer epileptogén góc pontos azonosítására nyílik lehetőség. A módszertani pontatlanságok tisztázására jelenleg állatmodelleket alkalmaznak.

3. Új terápiás lehetőségek kipróbálása

Farmakoterápia. Gyakorlatilag az összes klinikumban használatos gyógyszer hatékonyságának és biztonságának a vizsgálata állatmodellek segítségével történik. Egyetlen kivételtől eltekintve (levetiracetam) az összes gyógyszert csak két egér epilepszia modellen próbálták ki: elektrookk (generalizált tónusos-klónusos roham modell) és subcután Metrazol (absence epilepszia modell) [14]. A két modell révén számos epilepsziában alkalmazott gyógyszert azonosítottak és terveztek. Sajnos ennek a megközelítésnek jelentős hátránya, hogy nem lehet tesztelni az adott gyógyszert más epilepszia típusokon (melyek valószínűleg más patomechanizmuson alapulnak). Feltételezhető, hogy számos gyógyszer, amely az említett két modell alapján nem mutatott hatékonyságot, kitűnő lehetett volna például a fokális és atóniás epilepsziákban. Valószínűleg a terápiás hatékonyság és megbízhatóság tesztelésének mindössze két modellre való leszűkítése az oka annak, hogy jelen-

leg a fokális epilepsziák jelentős részét gyógyszeresen refrakternek tartjuk. A gyógyszeripar ezt a két egér-modellt alkalmazza, mert viszonylag gyorsan és alacsony költségekkel lehet tesztelni sokféle hatóanyagot nagyszámú állaton. Ezzel ellentétben több nagyságrenddel kerülne többé-ugyan ezen anyagok tesztelése krónikus kindling modelleken (egyénilag műtött állatok – magas műteti és személyzeti költségek, hosszú – egy kindling epileptogén kialakítása rendszerint 2-3 hónap). Éppen ezért fontos olyan genetikailag módosított törzsek tenyésztése melyekkel a refrakternek tartott epilepszia-típusokat modellezik, és amelyekben új epileptogén markerek vizsgálata révén költséghatékonyabb lehetne tenni az új gyógyszerek tesztelését.

Alternatív kezelési módszerek. E kezelési stratégiák jelentős része állatmodellekből származik. Így például a vagus-ideg stimulációt először kutyákon indukált akut epilepsziás rohamok esetében, majd majmokon létrehozott krónikus epilepsziás rohamokon próbálták ki [18]. Jelenleg állatokon a refrakter epilepsziás betegek kezelésére alkalmas mélyelektrodos agyi stimuláció tesztelése folyik. Egyes alternatív terápiás stratégiákat egyenesen embereken próbáltak ki: epilepszia műteti kezelése, gamma-kés, ketogén diéta, de ezen terápiás sikereknek a molekuláris magyarázatát már állatmodelleken tesztelik. Ez akár újabb állatmodellek kialakításához is vezethet; tekintettel arra, hogy a ketogén diétát elsősorban gyerekek esetében lehet alkalmazni, a hatásmechanizmus megértése és a módszer tökéletesítése céljából szükségessé vált olyan állatkísérletes modellek kialakítása, melyek a még fejlődő agyon működnek [20].

4. Antiepileptikus stratégiák kidolgozása

A ma ismert és használt összes gyógyszer tulajdonképpen csak antikonvulzív, azaz a görcskészséget csökkenti egy már kialakult epilepsziás betegen. Sajnos nem ismerünk olyan gyógyszereket, amelyek bizonyítottan meg tudják akadályozni az epilepsziás görcskészség kialakulását vagy akár az epileptiformis tevékenység hosszú távú következményeit. E kérdést nem lehet embereken tanulmányozni, nemcsak a költséghatékonysági mutatók miatt, hanem azért sem, mert nem etikus embereken olyan terápiás stratégiákat kipróbálni melynek prognosztikai mutatói előre nem láthatóak [15]. Éppen ezért az antiepileptogén stratégiák kutatása kizárólag állatkísérletes lehet. Hasonlóképpen csak állatmodelleken lehet tesztelni olyan klinikailag megállapított tényeket, folyamatokat, amelyek okozati összefüggése bár emberen nyilvánvalónak tűnik, nehezen bizonyítható objektíven: olyan terápiás stratégiák melyek az epilepsziás morbiditást és mortalitást csökkenthetik, az epileptogén progressziójának terápiás lassítása, viselkedési zavarok terápiás kezelése (például tanulás és memória javítását elősegítő kezelési stratégiák temporalis lebeny epilepsziás betegek esetében) [21].

Módszertani szempontból, a megválaszolendő kérdés függvényében az epilepsziás állatmodellek számos változata alkalmazható. Az elektrofiziológiai kérdések megválaszolásá-

sára alkalmasak *in vivo* és *in vitro* módszerek. Az *in vivo* kísérletek kivitelezhetőek akut (az állatot a kísérlet végén feláldozzák) vagy krónikus módon (ugyanazt az állatot tanulmányozzák hosszú időn, akár hónapokon keresztül is). Néha célszerűbb és etikusabb az *in vitro* módszerek alkalmazása de ezekben az esetekben is választani lehet egy egészséges állat agyának a feldolgozása (*in vitro* körülmények között epileptikussá tett agy) és egy krónikusan epilepsziás állat agyának a felhasználása között. Az *in vitro* kísérletek is lehetnek akutak (pl. akut agyszeletek, izolált sejtek) vagy krónikusak (pl. sejtenyészetek). Az elektrofiziológiai, képalakító és metabolikus vizsgálatokhoz élő szövetre van szükség, de az élő szövet utána fixálható és ez által morfológiai részletek tanulmányozására is alkalmas. A múltban bármilyen morfológiai vizsgálatra csak az állat feláldozása után volt lehetőség, ma már funkcionális és strukturális *in vivo* neuroimaging eljárással révén ugyanez élő állaton, krónikus körülmények között is elvégezhető. Hasonlóképpen a neurokémiai vizsgálatokat is néhány éve még kizárólag *in vitro* lehetett végezni, ma már a mikrodialízis, PET és a mágneses rezonanciás spektroszkópia révén mindez élő állaton is kivitelezhető. A terápiás hatékonyság vizsgálatára ma már számos *in vitro* és *in vivo* modell áll rendelkezésre, ezeket egészítik ki a génmanipulációs technikák (knockout állatok, feltételes transzgen állatok, vektoros gén-manipuláció). És végül az állatmodellekből származó adatok alapján matematikai és számítógépes modelleket lehet építeni, amelyek a paraméterek szabadon történő változtatása által számos, kísérletesen nem tanulmányozható kérdésre adhatnak választ.

Mindezen módszerek révén olyan adatokat nyerhetünk, amelyek relevanciáját tesztelni és bizonyítani kell humán epilepsziás betegeken is. Az állatmodellek révén olyan terápiás stratégiákat lehet kidolgozni, amelyekkel a kezelés hatékonysága és megbízhatósága növelhető, illetve megakadályozható az epilepsziás készség kialakulása embereken.

Köszönetnyilvánítás

Jelen dolgozat a CNCSIS TD 553/2006 és PNII/IDEI 1126/2007 grantok támogatásával készült.

Irodalom

- Avanzini G., Moshe S.L., Schwartzkroin P.A. et al. – *Animal models of partial epilepsy*, in *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, Engel J., Jr., Pedley T.A., Editors. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998, 427-442.
- Buzsáki G., Draguhn A. – *Neuronal oscillations in cortical networks*. *Science*, 2004, 304(5679): 1926-1929.
- Chugani D.C., Chugani H.T., Muzik O. et al. – *Imaging epileptogenic tubers in children with tuberous sclerosis complex using alpha-[11C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography*. *Ann Neurol*, 1998, 44(6): 858-866.
- Csicsvari J., Hirase H., Czurko A. et al. – *Fast Network Oscillations in the Hippocampal CA1 Region of the Behaving* *Rat. J. Neurosci.*, 1999, 19(16): 20RC-.
- Dua T., de Boer H.M., Prilipko L.L. et al. – *Epilepsy Care in the World: Results of an ILAE/IBE/WHO Global Campaign Against Epilepsy Survey*. 2006, 47(7): 1225-1231.
- Engel J. – *Research on the human brain in an epilepsy surgery setting*. *Epilepsy Res*, 1998, 32(1-2): 1-11.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy – *Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes*. *Epilepsia*, 1989, 30: 389-399.
- Fisher R.S., van Emde Boas W., Blume W. et al. – *Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)*. *Epilepsia*, 2005, 46(4): 470-472.
- Gotman J. – *Relationships between interictal spiking and seizures: human and experimental evidence*. *Can J Neurol Sci*, 1991, 18(4 Suppl): 573-576.
- Halász P. – *Epilepsziás tünetegyüttesek*. Springer Hungarica, Budapest, 1997.
- Henry T.R., Duncan J.S., Berkovic S.F. – *Functional Imaging in the Epilepsies*. Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.
- Janszky J. – *Diagnosis of epilepsy*. *Ideggyogy Sz*, 2004, 57(5-6): 157-163.
- Lehnertz K., Litt B. – *The First International Collaborative Workshop on Seizure Prediction: summary and data description*. *Clin Neurophysiol*, 2005, 116(3): 493-505.
- Levy R.H., Mattson R.H., Meldrum B.S. et al. – *Antiepileptic Drugs*. 5th Edition. Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002.
- Loscher W. – *Animal models of epilepsy for the development of antiepileptogenic and disease-modifying drugs. A comparison of the pharmacology of kindling and post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy*. *Epilepsy Res*, 2002, 50(1-2): 105-123.
- Noebels J.L. – *The biology of epilepsy genes*. *Annu Rev Neurosci*, 2003, 26: 599-625.
- Nyikos L., Lasztozci B., Antal K. et al. – *Desynchronisation of spontaneously recurrent experimental seizures proceeds with a single rhythm*. *Neuroscience*, 2003, 121(3): 705-717.
- Schachter S.C. – *Vagus nerve stimulation therapy summary: five years after FDA approval*. *Neurology*, 2002, 59(6 Suppl 4): S15-20.
- Smith M.C., Buelow J.M. – *Epilepsy*. *Dis Mon*, 1996, 42(11): 729-827.
- Stafstrom C.E., Rho J.M. – *Epilepsy and the Ketogenic Diet*. Humana Press, Totowa, 2004.
- Sutula T.P., Pitkanen A. – *Do Seizures Damage the Brain?* Elsevier, Amsterdam, 2002.
- Traub R.D. – *Fast Oscillations and Epilepsy*. *Epilepsy Curr*, 2003, 3(3): 77-79.
- Wieser H.G. – *ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis*. *Epilepsia*, 2004, 45(6): 695-714.
- Worrell G.A., Parish L., Cranston S.D. et al. – *High-frequency oscillations and seizure generation in neocortical epilepsy*. *Brain*, 2004, 127(Pt 7): 1496-1506.
- Ziburkus J., Cressman J.R., Barreto E. et al. – *Interneuron and pyramidal cell interplay during in vitro seizure-like events*. *J Neurophysiol*, 2006, 95(6): 3948-3954.