

PATOFYZIOLÓGIA EPILEPSIE

MUDr. Vladimír Donáth, Ph.D.

Neurologické oddelenie, Nemocnica F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Epilepsiu klinicky definujú opakované záchvaty, ktoré sú produkované paroxyzmálnymi neuronálnymi výbojmi. Väčšina výskumov o patofyziológii epilepsie vychádza z experimentov na zvieratách. Podľa súčasných predstáv sa záchvatová aktivita odohráva na rôznych úrovniach. Základné záchvatové úrovne sú: inhibičné neurotransmitterové systémy a excitačné neurotransmitterové systémy. Oba tieto systémy sú fyziologicky v rovnováhe. Závažné porušenie rovnováhy medzi excitačnými neurotransmitterovými a inhibičnými neurotransmitterovými systémami, či v zmysle zníženia inhibície, alebo zvýšenia excitácie, môže mať za následok epileptický záchvat. Popri týchto mechanizmoch spolupracujú napäťovo závislé iónové kanály. Existujú významné dôkazy, že sa zúčastňujú na generácii záchvatov.

Kľúčové slová: epilepsia, modely epilepsie, kindling, GABA, inhibičné neurotransmitery, excitačné neurotransmitery, napäťovo závislé kanály, hyperexcitabilita, synchronizácia.

Úvod

Názov epilepsia je odvodený od gréckeho slova epilambanein (ἐπιλαμβάνειν) „byť zachvátený“. Vhodnejší názov je epileptický syndróm, alebo epilepsie, pretože ide o komplexnú skupinu chorôb, ktorých spoločným menovateľom je tendencia k hyperexcitabilite. Táto sa vyvinie a zachváti jednu alebo viacero oblastí centrálného nervového systému. Epileptické syndrómy a záchvaty sú rôznorodé a môžu mať viacero príčin. Podobne existuje viacero základných celulárnych a molekulárnych mechanizmov, ktoré sú zodpovedné za vznik rozličných epileptiformných fenoménov.

Základné mechanizmy epileptogenézy

Epilepsiu klinicky definujú opakované záchvaty, ktoré sú produkované paroxyzmálnymi neuronálnymi výbojmi.

K štúdiu epileptických fenoménov v sieti buniek alebo na molekulárnej úrovni sú potrebné modelové systémy. Väčšina výskumov vychádza z experimentov na zvieratách. Tieto však neposkytujú úplnú informáciu o patofyziologických substrátoch, ktoré by boli zodpovedné za opakované spontánne epileptické záchvaty. Dosaď neexistujú hypotézy, ktoré by jednoducho a pritom aj koherentne vysvetlili rôznorodosť generácie epileptických fenoménov.

Experimentálne modely epilepsie

Existuje veľké množstvo rôznych experimentálnych modelov epilepsie. Dajú sa rozdeliť podľa toho, či produkujú *parciálne* alebo *generalizované* záchvaty, alebo ich možno deliť podľa doby trvania vývoja na *modely akútne* a *chronické*.

Akútne modely využívajú náhlu aplikáciu lokálneho alebo systémového chemického či fyzikálneho inzulatu. Aplikácia je krátka, prudká a produkuje konzistentný a dramatický elektrofyziologický efekt. Týmto spôsobom sa dosiahne relatívne krátka perióda záchvatovej aktivity, ktorej elektrický obraz je podobný epileptickým záchvatom u ľudí. *Akútne modely parciálnych záchvatov* využívajú metódu elektrickej stimulácie, ložiskovú aplikáciu konvulzív alebo blokátorov inhibície (28). *Akútne modely generalizovaných konvulzívnych epileptických záchvatov* využí-

vajú metódy maximálneho elektrošoku alebo systémovú aplikáciu konvulzív ako sú napr. pentylenetetrazol, bikulín, kyselina kainová a pod. Akútne modely experimentálnej epilepsie sú veľmi užitočné pri testovaní antiepileptických preparátov.

Chronické modely sa väčšinou uskutočňujú vytvorením trvalého mozgového dráždenia, ktoré produkuje stály epileptiformný jav. Chronické modely umožňujú dlhodobé sledovanie epileptických javov a poskytujú štúdium morfológického poškodenia. Sú veľmi podobné humánnym typom epilepsii. Napríklad lokálna aplikácia kyseliny kainovej do oblasti hipokampu experimentálnych zvierat tvorí veľmi podobné lézie, ako sa nachádzajú u ľudí s komplexnou parciálnou epilepsiou. Kyselina kainová pôsobí prolongovane ako agonista excitačnej transmie a výsledný efekt je podobný ľudskému status epilepticus (26, 29).

Zvláštnu pozornosť si zaslúži *model kindling*. Ide o opakovanú ložiskovú aplikáciu elektrickej stimulácie na mozog, ktorá vyvolá parciálne alebo generalizované epileptické záchvaty (19). Najčastejšie smeruje do hipokampu alebo do amygdaly. Táto stimulácia spočiatku nemá priamy excitačný efekt. Nasledujúce stimulácie indukujú rozvoj progresívnych postupne intenzívnejších záchvatov (30). Neurochemickými a patologickými štúdiami mozgových častí, ktoré boli podrobené kindling mechanizmu sa zisťujú štrukturálne zmeny alebo receptorové alterácie, ktoré by mohli zodpovedať za rozvoj epileptogenézy.

Mikro- a makromechanizmy v epileptogenéze

Záchvatová aktivita sa odohráva na rôznych úrovniach (tabuľka 1).

A. Inhibičný neurotransmitterový systém

GABA neurotransmisia

GABA je najväčším inhibičným neurotransmitterom v CNS. Syntetizuje sa a uvoľňuje z presynaptických terminálov GABAergných neurónov (23). GABA sa syntetizuje z α -ketoglutarátu na kyselinu glutamovú, ktorá sa potom dekarboxyluje dekarboxylázou kyseliny glutamovej (GAD)

Tabuľka 1. Záchvatové úrovně epilepsie

neurotransmitterová
inhibičné neurotransmitterové systémy
excitačné neurotransmitterové systémy
<i>Oba tieto systémy sú fyziologicky v rovnováhe. Závažné porušenie rovnováhy medzi excitačnými neurotransmitterovými a inhibičnými neurotransmitterovými systémami, či v zmysle zníženia inhibície, alebo zvýšenia excitácie, môže mať za následok epileptický záchvat.</i>
transport iónov
selektívny
napäťovo závislé iónové kanály

na GABA. Presynaptic ké uvoľňovanie GABA sa realizuje prostredníctvom Ca^{2+} závislých mechanizmov, ktoré sú regulované presynaptickými autoreceptormi.

GABA sa po uvoľnení do synaptickej štrbiny môže uchytiť na postsynaptický:

1. GABA-A receptorový komplex
2. GABA-B receptorový komplex.

GABA-A receptor tvoria makromolekulárne proteíny, ktoré obsahujú špecifické väzobné miesta pre naviazanie GABA, benzodiazepinov, barbiturátov, pikrotoxínu a neurosteroidov (31). Receptor sa funkčne viaže na komplex chloridových kanálov. GABA efekt je inhibičný. Zvyšuje influx negatívnych Cl^- iónov intracelulárne, čo spôsobí hyperpolarizáciu membrány a rýchly typ neuronálnej inhibície.

GABA-B receptor tvorí sedem transmembránových proteínov, ktoré sa spájajú s kalciovými alebo draslíkovými kanálmi. Presynaptická aktivácia GABA-B receptoru spôsobuje redukciu vstupu kalciových iónov. Postsynaptická inhibícia spočíva v zvyšovaní draslíkovej konduktancie. Výsledkom je pomalá inhibícia hyperpolarizáciou membrány. GABA-B receptor je metabotropný a viaže sa na G-proteín (2).

GABA a epilepsia

Porucha funkcie GABA sa môže podieľať pri vzniku epileptických záchvatov:

- experimentálne modely epilepsie vykazujú zníženie počtu GABAergných zakončení, redukciu GABAergných neurónov a iné morfológické zmeny GABA sprostredkovej inhibície
- pri vyšetrení chirurgicky resektovaného mozgového tkaniva z hipokampu u pacientov s temporálnou epilepsiou sa mikrodialýzou zistila redukcia $GABA_A$ receptorov
- pri vyšetrení pozitronovou emisnou tomografiou sa u pacientov s temporálnou epilepsiou pozorovala redukcia počtu benzodiazepinových väzieb $GABA_A$ receptorov v medziálnej časti temporálneho laloku
- GABA agonisti potláčajú (vigabatrín, tiagabín) a GABA antagonisti provokujú epileptické záchvaty (9, 14, 24, 31).

B. Excitačný neurotransmitterový systém

Najdôležitejší predstavitelia excitačného neurotransmitterového systému sú kyselina glutamová (glutamát) a kyselina asparagová (aspartát). Obe pôsobia ako agonisti na všetky typy iónotropných glutamátových receptorov.

Neurotransmisia kyseliny glutamovej

Kyselinu glutamovú možno považovať za hlavného reprezentanta excitačnej neurotransmisie. Kyselina glutamová sa uvoľňuje z presynaptického nervového zakončenia v závislosti na mechanizme, ktorý je závislý na kalciových kanáloch. Po zachytení na postsynaptickom receptore glutamát spôsobuje excitáciu depolarizáciou postsynaptickej membrány (10).

Rozdielnosť pôsobenia excitačných aminokyselín (AK) závisí od typov glutamátových postsynaptických receptorov.

Dva typy glutamátových postsynaptických receptorov:

1. iónotropné
2. metabotropné.

1. Iónotropné receptory integrálne obsahujú kation špecifické kanály, ktoré sa rozdeľujú na:

- NMDA receptory (N-metyl-D-aspartát)
- AMPA receptory (amino-3hydroxy-5metyl-4isoxazol propiónová kyselina)
- receptory kyseliny kainovej.

2. Metabotropné receptory sa nazývajú tie receptory, ktoré nepôsobia na iónové kanály priamo, ale prostredníctvom ligandu. V danom prípade ide o G-proteín. Výsledkom takého spojenia sú rôzne biochemické kaskády, ktoré modulujú rad celulárnych funkcií vrátane prietoku cez napäťovo viazané iónové kanály. Funkčnú úlohu metabotropných receptorov sa doposiaľ nepodarilo dobre definovať a nie sú známi ani receptoroví antagonisti. Morfológicky sú v súčasnosti známe tri typy a osem podtypov metabotropných receptorov (32).

- **AMPA** receptory spôsobujú veľmi rýchlu excitačnú transmisiiu v CNS. Pridružené kanály sa rýchlo aktivujú a dezaktivujú. Väzba glutamátu na AMPA receptor spôsobí influx Na^+ intracelulárne. Otvorenie kanála spôsobí depolarizáciu membrány. Permeabilita katiónov je rozdielna pre Na^+ a K^+ . Receptory sú len veľmi málo permeabilné pre Ca^{2+} ióny.
- **NMDA** receptory účinkujú prostredníctvom napäťovo závislého mechanizmu. Ide o kationovo závislý kanál, ktorý je priepustný pre kalciové a sodíkové ióny. Jeho aktivácia je výrazne pomalšia ako AMPA receptoru. Receptor obsahuje väzobné miesta pre glutamát a aj pre glycín. Glycín je nevyhnutný pre aktiváciu kanála a zvyšuje odpoveď NMDA. Pôsobí ako koagonista. Naviazanie glutamátu na receptoroch NMDA spôsobí otvorenie Na^+ aj Ca^{2+} iónových kanálov.
- NMDA receptorová aktivácia je modulovaná Mg, Zn polyaminmi aj steroidmi. Existujú aj antagonisti polyaminových recepčných miest (33).

Najdôležitejšia *blokáda napäťovo závislých kanálov* je blokáda prostredníctvom Mg^{2+} . Magnéziové ióny blokujú kanál mechanizmom napäťovej závislosti aj v prípade, keď glycín a glutamát sú už naviazané. Napäťová závislosť znamená, že pri zmeňujúcej sa polarizácii membrány dochádza aj k redukcii schopnosti magnéziovej blokády. Mg^{2+} preventívne zabráňujú excitácii.

Gradáciou depolarizácie membrány sa zvyšuje influx Ca^{2+} iónov. Nadmerný influx Ca^{2+} iónov intracelulárne môže zapríčiniť „excitotoxický“ účinok glutamátu. Nadmerný influx Ca^{2+} iónov po glutamátovej receptorovej aktivácii môže aktivovať množstvo Ca^{2+} závislých enzýmov (proteinkináza-C, fosfolipáza A_2 , kalmodulín, endonukleázy). Takýto mechanizmus môže byť zodpovedný za ireverzibilné porušenie neurónov.

Excitačné postsynaptické potenciály, ktoré sú sprostredkované AMPA receptormi, musia dosiahnuť prahovú aktivitu pred otvorením NMDA receptorov. Predpokladá sa, že NMDA receptorový komplex je vyhradený pre „špeciálne“ aktivity ako je dlhotrvajúca potenciácia po repetitívnej elektrickej stimulácii, neuronálna plasticita, kódovanie pamäti a epileptogenéza po chemickej alebo elektrickej stimulácii.

NMDA aj „non-NMDA“ receptory sú lokalizované na tej istej synapse. Synaptický potenciál pozostáva z dvoch súčastí:

1. rýchla - cestou non-NMDA receptorov
2. pomalá - cestou NMDA receptorov.

Prolongovaný efekt po iniciálnej aktivácii sa dá skrátiť magnéziom, ktoré blokuje tok iónov cez NMDA kanály (10).

Kainátový receptor tiež rýchlo aktivuje oba typy receptorov. Tieto sa stávajú permeabilné pre monovalentné kationy. Fyziologický rozdiel medzi AMPA a kainátovými receptormi nie je jasný, ale anatomicky ide o odlišné štruktúry.

Excitačná neurotransmisia a epilepsia

Synaptická excitácia hrá rozhodujúcu úlohu v každej CNS funkcii. Už malá porucha medzi excitačnou a inhibičnou neurotransmisiou môže vyvolať záchvat. Permanentné zmeny v excitačnom synaptickom účinku alebo zmeny v lokálnych rekurentných excitačných okruhoch môžu spôsobiť hyperexcitabilný stav, ktorý je podstatou epilepsie. V tomto procese excitácie na biofyzickej a farmakologickej úrovni hrajú hlavnú úlohu individuálne AMPA, kainátové a NMDA receptorovo-kanálové komplexy. Metabotropné glutamátové receptory a ich G-proteinový systém pôsobia ako modulačný element.

Glutamát má dôležitú úlohu v iniciácii, rozšírení a udržiavaní epileptickej aktivity. Aplikácia glutamátu na kortex experimentálnych zvierat spôsobuje epileptické záchvaty (17). Metodikou intraoperačnej mikrodialýzy sa v experimente zistilo zvýšenie glutamátu a aspartátu pred záchvatom, ale nie počas záchvatu. Predpoklad, že abnormality v transporte alebo v metabolizme glutamátu sa podieľajú na vzniku epilepsie posilňuje aj zistenie, že epileptici majú vyššie hodnoty glutamátu v mozgu (11). U pacientov s epilepsiou sa zistilo zväčšenie denzity glutamátových a kainátových receptorov.

Napäťovo závislé iónové kanály

Napäťovo závislé iónové kanály určujú excitabilitu neurónov. Sú súčasťou dendritov a obsahujú mechanizmy, ktoré umožňujú prestup neurortansmitera z presynaptických zakončení. Ide o rozvetvené proteíny, ktoré tvoria príchody v membráne. Ich otvorenie a často aj zavretie sa reguluje transmembránovým napäťovým gradientom. Kanály sú tvorené rozličnými podjednotkami, čo vysvetľuje ich rozdielne vlastnosti. V tomto membránovom proteínovom komplexe sa nachádza napäťový senzor, ktorý reguluje otváranie kanála. Navyše každý kanál obsahuje selektívny filter. Filter určuje typ iónu, ktorý môže prejsť kanálom.

Na základe typu permeability príchodu možno výsledný transmembránový prítok iónov rozdeliť na Na^+ , K^+ , Ca^{2+} a Cl^- . Popísaný je aj protónový prítok. Dosať nie je známe, či existuje špecifický napäťovo závislý kanál pre Mg^{2+} .

Napäťovo závislé iónové kanály sa podieľajú na excitabilite neurónov. Sú integrujúcou súčasťou dendritov. V závislosti na transmembránovom gradiente napätia otvárajú alebo zatvárajú príchod. Podľa obsahu permeability príchodu sa výsledný transmembránový prúd rozdeľuje na transmembránový tok, ktorý presúva jeden z nasledovných iónov: Na^+ , K^+ , Ca^{2+} a Cl^- . Dosať nie je známe, či existuje špecifický napäťovo závislý kanál pre Mg^{2+} . Funkčnosť napäťovo závislých iónových kanálov sa dá ovplyvniť liekmi. Tieto pôsobia na fluiditu, schopnosť otvárania a zatvárania príchodu. Môžu ovplyvniť prah aktivácie (8, 13).

Napäťovo závislé Na^+ kanály

Sodíkové kanály sa klasifikujú na základe kinetiky. Pre generáciu akčného potenciálu sú dôležité kanály s rýchlym prítokom Na^+ . Aktivita Na^+ kanálov je extrémne dôležitá pri vzniku a udržiavaní záchvatovej aktivity. Blokovanie tejto aktivity má význam pri znižovaní neuronálnych výbojov. Týmto spôsobom pôsobí fenytoín, karbamazepín, valproát, primidón, lamotrigín. Tieto antiepileptiká sú pravdepodobne schopné naviazať sa na inaktivovaný Na^+ kanál, čím sa môže dosiahnuť predchádzanie neuronálnym výbojom (8).

Napäťovo závislé K^+ kanály

Aktivita K^+ kanálov je základom pri zástave záchvatovej aktivity. Napäťovo závislé kanály, špecifické pre K^+ sú na rozdiel od napäťovo závislých Na^+ kanálov značne heterogénne. Niektoré sa otvárajú pri hyperpolarizovanej, iné pri depolarizovanej membráne. K^+ kanály sú umiestnené nezávisle od Na^+ kanálov. Prúd K^+ iónov je časovo retardovaný vzhľadom k prúdu Na^+ iónov. Prúd K^+ iónov je repolarizujúci. Karbamazepín pravdepodobne účinkuje prostredníctvom K^+ kanálov (8).

Napäťovo závislé Ca^{2+} kanály

Ca^{2+} a pomalý Na^+ prítok má význam pri vzniku záchvatových výbojov a udržiavaní neuronálnej excitability. Ca^{2+} kanály spôsobujú depolarizáciu membrány a nepriamo pôsobia zvýšením intracelulárnej koncentrácie Ca^{2+} (18).

Ca²⁺ kanály sú dvojakého druhu:

- napäťovo závislé
 - uplatňujúce sa v ligandovom mechanizme.
1. *napäťovo závislé* sú tvorené 6 typmi: T, L, N, P, Q a R. Podľa typu aktivácie ich možno rozdeliť na dve podskupiny. Podskupina, ktorá sa aktivuje nízkymi hodnotami napätia a podskupina, ktorá sa aktivuje vysokými hodnotami napätia. Nízkymi hodnotami sa aktivujú iba kanály typu T. Tieto sa aj najskôr uplatňujú v mechanizme epileptogenézy. Na jednotlivých neurónoch môže koexistovať viacero typov Ca²⁺ kanálov.
 2. *Ca²⁺ kanály uplatňujúci sa v ligandovom - väzobnom mechanizme.* Ligandové kanály účinkujú pri naviazaní neurotransmiteru na receptor. Tieto kanály pozostávajú z viacerých podjednotiek. Ligandové kanály sa rýchlo otvárajú a účinkujú pri rýchlej synaptickej transmisii.

Cl⁻ kanály

Aktivita Cl⁻ kanálov má význam predvšetkým v inhibičných neurotransmiterových procesoch (GABA). Týmto spôsobom plnia úlohu pri znižovaní výbojovej aktivity, pretože napomáhajú pri vzniku membránovej hyperpolarizácie. Benzodiazepíny využívajú GABA sprostredkované ovplyvnenie Cl⁻ konduktancie (8).

Existujú aj reverzné Cl⁻ kanály. Tieto sú závislé od Cl⁻ pumpy. V závislosti od membránového potenciálu a reverzného potenciálu pre Cl⁻ kanály môže byť výsledkom tak depolarizácia ako aj hyperpolarizácia (34).

Napäťovo závislé iónové kanály a epilepsia

Existujú významné dôkazy, že napäťovo závislé iónové kanály sa zúčastňujú na generácii záchvatov. Toxíny, ktoré predlžujú otvorenie Na⁺ kanálov, spôsobujú záchvaty. Podobne lieky, ktoré zabraňujú aktivácii K⁺ prietoku, tiež indukujú záchvaty. Z týchto dôvodov sú napäťovo závislé iónové kanály cieľom viacerých antiepileptík. Fenytoín, karbamazepín a zrejme aj valproát pôsobia na Na⁺ prietok. Z nových antiepileptík topiramát, lamotrigín, felbamát, zonisamid a oxkarbazepín bránia prietoku Na⁺ napäťovo závislým kanálom. Špeciálny záujem je o vplyv na vychytávanie Ca²⁺ alebo aktiváciu K⁺ toku. Lieky, ktoré aktivujú ATP-závislý K⁺ tok, majú významný antiepileptický účinok. Ca²⁺ blokádu spôsobuje ethosuximid, zonisamid, valproát, felbamát a topiramát.

Literatúra

1. Anderson P, Sears TA. The role of inhibition in the phasing of spontaneous thalamo-cortical discharge. *J Physiol* 1964; 173: 459-480.
2. Bowery NG. GABA-B receptor pharmacology. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1993; 33: 109-147.
3. Echlin FA. The supersensitivity of chronically „isolated“ cerebral cortex as a mechanism in focal epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1959; 11:697-722.
4. Engel J Jr. Mechanisms of neuronal excitation and synchronization. In: Engel J Jr.: *Seizures and Epilepsy*. Philadelphia: FA Davis 1979: 41-70.
5. Fahn S. GABA. In: Chase T, Tower D. (eds.). *GABA in nervous system function*. New York. Raven Press. 1976: 169-174.
6. Finch DM, Babb T L. Response decrement in a hippocampal basket cell. *Brain Res*. 1977; 130: 354-359.

Neuronálna excitabilita a synchronizácia

Normálna neuronálna funkcia vychádza z potenciálového gradientu cez selektívne permeabilnú membránu 60-80 μ V, ktorého polarita je intracelulárne negatívna. Proces excitatačnej neurotransmisie medzi bunkami začína generáciou akčného potenciálu a jeho propagáciou pozdĺž axónom. Kombinácia zvýšenia excitačného účinku so simultánnym znížením inhibičného synaptického efektu s vytvorením lokálnych rekurentných okruhov a ďalším zapojením axonálnych dráh môže zvýšiť celkovú excitabilitu. Permanentné zmeny v excitačnej synapse alebo zmeny v rekurentných excitačných okruhoch môžu spôsobiť „hyperexcitačný stav“, ktorý je základom epileptického záchvatu.

Neuronálna synchronizácia

Neuronálna excitabilita je nevyhnutným, avšak nie celkom postačujúcim stavom pre generáciu epileptického záchvatu. Existujú mechanizmy, ktoré spôsobia synchronizáciu veľkého počtu neurónov. Presné vysvetlenie tohoto javu zatiaľ nie je známe. Predpokladá sa, že k vysvetleniu by mohli prispieť poznatky o rekurentných inhibičných okruhoch. Tento systém je schopný zabezpečiť simultánnu inhibíciu rozsiahleho súboru neurónov, pričom súčasne je prítomná excitácia malej skupiny neurónov. V prípade, že simultánne inhibované neuróny majú refraktérnu periódu v obdobnom čase, môže následne vzniknúť schopnosť výboja v tom istom momente, ak súčasne pretrváva vplyv excitovaných neurónov. Ako veľmi dôležitá sa považuje schopnosť inhibičných okruhov zabezpečiť účasť širokého záberu neurónov, ktorých vzrušivosť sa mení súčasne a súčasne vznikne aj schopnosť ich synchronného výboja. Potrebná je systematická interakcia excitačných a inhibičných procesov. Pre vývoj epileptického záchvatu je však nevyhnutný vysoko výkonný inhibičný systém (1, 4, 6, 12, 22).

Záverečná poznámka

V súčasnosti sa nedá bezo zbytku vysvetliť neurobiochemickú, bioelektrickú a neurofarmakologickú komplexnosť problému epileptogenézy. Teórie a koncepcie behom času s novými poznatkami prichádzajú a odchádzajú. Uvedené údaje možno považovať iba za mierne simplifikované nahliadnutie do problematiky epileptogenézy, ktorá v mnohom doposiaľ nie je vysvetlená.

7. Gloor P, Quesney LF, Zumstein H. Pathophysiology of generalized penicillin epilepsy in the cat: the role of cortical and subcortical structures. II: Topical applications of penicillin to the cerebral cortex and to subcortical structures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1977; 43: 79-94.
8. Harris JK, DeLorenzo RJ. Epilepsy. A molecular and cellular view. In: Smith D B. (ed.): *Epilepsy: Current Approaches to Diagnosis and Treatment*. Raven Press. Ltd. New York. 1990: 227-250.
9. Henry TR, Chugani HT, Abou-Khalil BW, et al. Positron emission tomography. In: Engel J Jr. (ed): *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. New York, Raven Press. 1993: 211-232.
10. Holmes GL. Pathogenesis of epilepsy: the role of excitatory amino acids. *Cleveland Clin Journal of Med* 1995; 62: 240-247.

11. Janjua NA, et al. Familial increase in plasma glutamic acid in a epilepsy. *Epilepsy Res.* 1992; 11: 37-44.
12. Kandel ER. Nerve cells and behavior. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. (eds): *Principles of Neural Science*. New York. Elsevier. 1991: 18-32.
13. Koester J. Voltage-gated ion channels and the generation of the action potential. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TH. (eds): *Principles of Neural Science*. 3rd ed. New York. Elsevier. 1991: 104-118.
14. Leddens H, Wisden W. Function and pharmacology of multiple GABA-A receptor subunits. *Trends Pharmacol Sci.* 1991; 12: 49-51.
15. Lewin E. The production of epileptogenic cortical foci in experimental animals by freezing. In: Purpura DP, Penry JK, Tower DB, a spol. (eds.): *Experimental Models of Epilepsy: A Manual for the Laboratory Worker*. New York. Raven Press. 1972: 37-49.
16. Matsumoto HM, Ajmone-Marsan C. Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: Interictal manifestations. *Exp Neurol* 1964; 9: 286-304.
17. Meldrum BS. Neurotransmission in epilepsy, *Epilepsia.* 1995; 36. Suppl I: S30-S35.
18. Nowycky MC, Fox AP, Tsien RW. Three types of neuronal calcium channel with different calcium agonist sensitivity. *Nature.* 1985; 316: 440-443.
19. Olsen RW, Avoli M. GABA and Epileptogenesis. *Epilepsia.* 1997; 38: 399-407.
20. Prince DA. The depolarization shift in „epileptic“ neurons. *Exp Neurol* 1968; 21: 467-485.
21. Prince DA. Topical convulsant drugs and metabolic antagonists. In: Purpura DP, Penry JK, Tower DB. et al. (eds.): *Experimental Models of Epilepsy: A Manual for the Laboratory Worker*. New York. Raven Press. 1972: 51-83
22. Purpura DP. Intracellular studies of synaptic organizations in the mammalian brain. In: Pappas GD, Prupura DP, (eds): *Structure and Function of Synapses*. New York. Raven Press. 1972: 257-302.
23. Quesney LF, Gloor P, Kratzenberg E. a spol.: Pathophysiology of generalized penicillin epilepsy in the cat: The role of cortical and subcortical structures. I: Systemic application of penicillin. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1977; 42: 640-655.
24. Schwartz RD. The GABA-A receptor gated ion channel: biochemical and pharmacological studies of structure and function. *Biochem Pharmacol* 1988; 27: 3369-3378.
25. Swinyard EA. Electrically induced convulsion. In: Purpura DP, Penry JK, Tower DB. et al. (eds.): *Experimental Models of Epilepsy: A Manual for the Laboratory Worker*. New York. Raven Press. 1972: 433-458.
26. Tanaka T, Kajijima M, Daita G, et al. Electroclinical features of kainic acid-induced status epilepticus in freely moving cats: Microinjection into the dorsal hippocampus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982; 54: 288-300.
27. Ward AA. Topical convulsant metals. In: Purpura DP, Penry JK, Tower DB. et al. (eds.): *Experimental Models of Epilepsy: A Manual for the Laboratory Worker*. New York. Raven Press. 1972: 13-35.
28. Engel J Jr. Experimental animal models of epilepsy: classification and relevance to human epileptic phenomena. *Epilepsy Res Suppl* 1992; 8: 9-20.
29. Lothman EW, Collins RC, Ferrendelli JA. Kainic acid-induced limbic seizures. electrophysiologic studies. *Neurology* 1981; 31: 806-812.
30. Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol* 1969; 25: 295-330.
31. Treiman DM. GABAergic Mechanisms in Epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 8-12.
32. Pin J, Duvoisin R. Review: neurotransmitter receptors I: The metabotropic glutamate receptors: structure and functions. *Neuropharmacology* 1995; 34: 1-26.
33. Stone TW. Subtypes of NMDA receptors. *Gen Pharmacol* 1993; 24: 825-832.
34. Deisz RA, Lux HD. The role of intracellular chloride in hyperpolarizing post-synaptic inhibition of crayfish stretch receptor neurones. *J Physiol (Lond)* 1982; 326: 123-138.