

EPILEPSIA LOBO TEMPORAL E MODELOS EXPERIMENTAIS

Aline Gisele Batista¹

RESUMO

Este trabalho apresenta uma revisão sobre as principais características das epilepsias, distúrbios cerebrais comuns susceptíveis à ocorrência em pessoas de todas as idades. São abordadas importantes definições, etiologias e os principais modelos experimentais utilizados para o estudo da epilepsia lobo temporal, caracterizada como a forma mais frequente de síndrome epiléptica. Apresenta-se uma sucinta descrição dos modelos de *status epilepticus* e abrasamento, assim como suas contribuições para o estudo de alterações neurofisiológicas evidenciadas em epilepsia lobo temporal.

Palavras-Chave: Epilepsia lobo temporal; *Status epilepticus*; Abrasamento.

ABSTRACT

This paper presents an review of the main features of epilepsy, common brain disorders that may occur in people of all ages. Are discussed important definitions, etiologies, and the main experimental models to study of temporal lobe epilepsy, characterized as the most frequent form of epilepsy syndrome. It presents a brief description of the models of status epilepticus and *kindling*, as well as their contributions to study of neurophysiological changes evidenced in temporal lobe epilepsy.

Keywords: Temporal lobe epilepsy; *Status epilepticus*; *Kindling*.

INTRODUÇÃO

O termo epilepsia é utilizado para representar uma diversidade de distúrbios neurológicos que se manifestam por meio de um aumento anormal à predisposição às crises (FISHER *et al.*, 2005). Essas distúrbios são frequentemente referidas utilizando-se o termo no plural “as epilepsias” e clinicamente são caracterizadas por uma interrupção autossustentável, recorrente e transitória das funções cerebrais normais, acompanhada por simultânea hiperativação sincronizada de neurônios em

¹ Doutora em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo e professora da FaSaR.

uma área focal ou geralmente envolvendo todo o cérebro (DICTER e AYALA, 1987).

Segundo Engel (1989), as crises epiléticas são reconhecidas por sintomas ou manifestações clínicas de excessivo sincronismo, caracterizadas por uma atividade anormal de neurônios do córtex cerebral. Essas anormalidades na neurotransmissão são frequentemente relacionadas a um aumento na transmissão excitatória, diminuição na transmissão inibitória ou a ambos os eventos (MELDRUM, 1992). As comorbidades provocadas por crises epiléticas estão associadas a uma grande diversidade de alterações psicopatológicas. Alguns trabalhos sugerem uma relação entre lesões epileptogênicas no sistema límbico, especialmente no lobo temporal mesial e o surgimento de distúrbios comportamentais interictais (FRAZON, 2002).

As crises epiléticas podem ser originadas por diversos fatores e apresentam características específicas que dependem da região do cérebro acometida. De acordo com a Associação Brasileira de Epilepsia (www.abe.org.br), as epilepsias podem ser desencadeadas por diversos fatores incluindo lesões no cérebro, decorrentes de uma forte pancada na cabeça, infecção (meningite, por exemplo), neurocisticercose, abuso de bebidas alcoólicas ou drogas, problemas antes ou durante o parto etc. Entretanto a maioria das epilepsias não tem necessariamente causa comum.

EPILEPSIA LOBO TEMPORAL

A epilepsia lobo temporal (ELT) representa a forma mais frequente de síndrome epilética e manifesta-se pela presença de crises parciais complexas, com ou sem generalização das crises. Esse tipo de epilepsia atinge pacientes que apresentam alto índice de refratariedade ao tratamento medicamentoso e se desenvolve a partir de lesões, principalmente em estruturas como hipocampo, amígdala e para-hipocampo. Na maioria das vezes, essas lesões apresentam-se acompanhadas por esclerose hipocampal, caracterizada por morte neuronal, neurogêneses, glioses e brotamento de fibras musgosas (PITKANEN e SUTULA, 2002; PASTOR *et al.*, 2006). Ainda não existem dados consistentes para afirmar se as crises epiléticas

são causa ou efeito da esclerose hipocampal, mas sabe-se que crises recorrentes, contínuas ou eventuais podem induzir o processo de perda neuronal (PITKANEN e SUTULA, 2002).

A principal forma de neuroplasticidade evidenciada em trabalhos de ELT é caracterizada por um processo de ramificação dos axônios das células granulares em direção à região supragranular e à camada molecular interna do giro denteado hipocampal (SUTULA *et al.*, 1989). Esse tipo de brotamento é verificado em neurônios sobreviventes a algum tipo de insulto e é denominado *sprouting*.

O *sprouting* é frequentemente apontado como consequência e causa de crises epiléticas. Uma importante associação entre *sprouting* e o surgimento de crises em epilepsias tem sido estabelecida nos últimos anos utilizando-se pesquisas em humanos e modelos animais. Um progressivo aumento na densidade de *sprouting* foi verificado após sucessivas crises recorrentes induzidas por abrasamento elétrico (CAVAZOS *et al.*, 1991). Entretanto, Longo e Mello (1997) conseguiram demonstrar que a prevenção de *sprouting* por meio de coadministração de cicloexâmida em ratos tratados com pilocarpina e ácido caínico não impede o desenvolvimento de epileptogêneses.

Não existem dados consistentes para afirmar quais são as contribuições do *sprouting* em ELT (KOYAMA e IKEGAYA, 2004). A relação entre *sprouting* e epileptogêneses apresenta-se de forma controversa. Alguns trabalhos apontam sua presença como um importante fator para explicar a hiperexcitabilidade em tecidos epiléticos, enquanto outros argumentam que esse tipo de brotamento pode atuar excitando interneurônios inibitórios e controlando as crises. De acordo com Wuarin e Dudek (2001), o *sprouting* das células granulares promove o surgimento de novas sinapses que resultam em circuitos excitatórios recorrentes e em geração de crises. Entretanto, independentemente dos contatos sinápticos realizados, excitatórios ou inibitórios, já foi constatado que as fibras do brotamento axonal, que caracterizam o *sprouting*, apresentam baixo potencial para conduzir o potencial de ação, promovendo uma menor condutibilidade do estímulo (MOLNAR; SCHARFMAN *et al.*, 2003). De acordo com os autores, essa característica aparece relacionada ao menor diâmetro das fibras e à ausência de mielina.

O *sprouting* pode ser facilmente identificado por meio do método Timm, uma técnica histoquímica que marca seletivamente os terminais sinápticos formados devido à elevada concentração de zinco que apresentam. O zinco fica localizado em vesículas sinápticas de axônios de células granulares glutamatérgicas (PAOLETTI *et al.*, 2009) e o *sprouting* das fibras musgosas aumenta a quantidade de zinco liberado durante as atividades sinápticas (KÁROLY *et al.*, 2011).

Acredita-se que a progressão do *sprouting* seja contínua, manifestando-se de forma duradoura e, possivelmente, de forma permanente (CAVAZOS *et al.*, 1991; BUCKMASTER, 2012). Entretanto os mecanismos de origem e desenvolvimento desse tipo de brotamento, assim como suas consequências funcionais, são pouco conhecidos. Verifica-se uma grande necessidade de expansão dos estudos para conhecer os mecanismos relacionados a esse tipo de brotamento.

MODELOS EXPERIMENTAIS

Para estudar ELT, o ideal seria a utilização de um modelo experimental baseado em crises espontâneas e recorrentes, capaz de promover todas as variações histopatológicas e fisiológicas próprias desse tipo de síndrome, entretanto os modelos experimentais existentes não reproduzem de forma precisa todas as características comuns ao caso. Os modelos de *status epilepticus* (SE), induzido por injeção sistêmica ou intracerebral de substâncias ou por estimulação elétrica de estruturas límbicas, utilizam o SE como injúria precipitante inicial e reproduzem algumas das características histopatológicas observadas em ELT humana. Por outro lado, os modelos de abrasamento contribuem para o conhecimento do efeito da ocorrência de crises epiléticas de curta duração na fisiopatologia da ELT (GUEDES *et al.*, 2006).

Em modelos de SE são utilizados diversos agentes convulsivantes como a pilocarpina e o ácido kaínico para induzir a fase aguda de estado epilético, que induz os animais a manifestarem crises do tipo tônico-clônicas. Após essa fase, que normalmente é interrompida farmacologicamente, os animais apresentam um período livre de crises denominado fase latente. Consequentemente, depois do

período de algumas semanas, os animais passam a apresentar crises recorrentes espontâneas, caracterizando a fase crônica da indução de atividades epileptiformes.

O abrasamento foi descrito pela primeira vez por GODDARD (1969) e é realizado por meio de repetidas sessões de estímulos em caminhos neurais de forma a induzir o surgimento e intensificação progressiva de atividades convulsivantes à medida que novas estimulações são realizadas. Repetidas crises epiléticas induzidas por abrasamento provocam alterações fisiológicas e morfológicas na região hipocampal, particularmente no GD, onde se verifica perdas de neurônios polimórficos no hilus e *sprouting*. Esse modelo induz alterações neuroplásticas nos sistemas de neurotransmissão dos animais, favorecendo um análogo às variações provocadas por crises em epilepsia humana.

O abrasamento tem sido utilizado em várias espécies como ferramenta para estudar o desenvolvimento das epilepsias, monitorar o padrão de propagação das crises e caracterizar o efeito das crises no cérebro. Esse modelo também é extensamente usado para a avaliação de fármacos antiepiléticos, uma vez que compostos efetivos no tratamento de ELT em humanos inibem as crises induzidas por abrasamento (MORIMOTO *et al.* 1997). A principal característica do modelo de abrasamento é o aumento da susceptibilidade às crises, possivelmente relacionado a uma associação de fatores como a morte de neurônios na região hipocampal e a reorganização da atividade celular (CAVAZOS *et al.*, 1994; HAWRYLAK *et al.*, 1993; HOSOKAWA *et al.*, 1995). No entanto o abrasamento induz estado epilético com manifestação de crises espontâneas apenas em condições eventuais ou quando desenvolvido por meio de grande número de estimulações (*over-kindling*).

Acredita-se que o abrasamento promova alterações irreversíveis de excitabilidade e/ou variações na organização estrutural das redes neurais envolvidas (MORIMOTO *et al.*, 1989). A indução permanente de susceptibilidade às crises, por meio da utilização de modelos de abrasamento em diferentes espécies, caracteriza o abrasamento não apenas como um modelo de epilepsia, mas como uma consequência da plasticidade neural (PITKANEN e SUTULA, 2002). Esse modelo é utilizado realizando-se repetidas estimulações elétricas ou químicas que resultam em alterações eletrofisiológicas e morfológicas em regiões límbicas dos animais.

Essas duas formas de abrasamento apresentam características específicas que devem ser consideradas em pesquisas relacionadas ao estudo dos mecanismos de desenvolvimento das epilepsias. Os efeitos provocados pelo abrasamento estão relacionados ao tipo de indução, à área de estimulação e aos tipos de crises evocadas.

O abrasamento elétrico é caracterizado como um modelo de epilepsia parcial complexa (POST, 2007) em que as crises, inicialmente focais, podem se propagar para estruturas anatomicamente interconectadas, seguindo um padrão característico. Em consequência, às repetidas estimulações elétricas ocorre a propagação das crises para o córtex motor, conduzindo aos estágios do abrasamento à medida que novos músculos são ativados. Por outro lado, o abrasamento químico, realizado por meio de repetidas injeções de agentes químicos proconvulsivantes, é um modelo de epilepsia generalizada.

O modelo de abrasamento químico com PTZ tem se destacado nos últimos anos. Sabe-se que variações de nível histológico e anatômico ocorrem no hipocampo após um período de repetidas exposições ao PTZ. Um dos indícios dessas alterações foi verificado após um período de 24 horas em células piramidais das regiões CA1 e CA3 e em células granulares do GD. Essas alterações foram acompanhadas por um processo de perda neuronal do hipocampo por um período de até 15 semanas após o abrasamento (FRANKE e KITTNER, 2001).

As alterações neurofisiológicas induzidas por PTZ ainda não estão claras, mas acredita-se que a liberação de radicais livres, resultante do aumento da neurotransmissão glutamatérgica, seja responsável por diversas variações fisiológicas na região lobo temporal (SCHROEDER *et al.*, 1998; EKONOMOU *et al.*, 2001). O estresse oxidativo, originado de reações promovidas por substâncias e radicais tóxicos oriundos de processos metabólicos que utilizam oxigênio, é frequentemente verificado em modelos de abrasamento e de aplicação aguda com PTZ. Entre as substâncias e radicais tóxicos verificados em tratamentos com essa droga, destacam-se o óxido nítrico (NO), peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e radicais hidroxila (OH⁻) (BASHKATOVA *et al.*, 2000; DE LUCA, *et al.*, 2006; VEGA RASGADO *et al.*, 2011; RAUCA, *et al.*, 1999; ILHAN, *et al.*, 2005).

Sabe-se que substâncias tóxicas podem interagir com proteínas e membranas lipídicas alterando suas funções e levando à morte celular. De acordo com trabalhos de Pavlova (2006), em modelos de abrasamento com PTZ, a morte neuronal em hipocampo aparece acompanhada por aumento do estresse oxidativo, independente de manifestações externas de crises. No trabalho de Pavlova (2006), o estresse oxidativo foi caracterizado por redução dos níveis de glutathione, importantes componentes antioxidantes de defesa do cérebro.

Whittemore e colaboradores (2005) demonstraram que a exposição de neurônios corticais (mantidos em cultura) a peróxido de hidrogênio (H_2O_2) pode levar à morte neuronal, sendo o aumento de influxo de íons Ca^{2+} nas células um dos fatores responsáveis pela neurodegeneração. A produção de H_2O_2 também parece relacionada à redução da função de KCC2. Wake e colaboradores (2007) propõem que o estresse neuronal na região hipocampal pode promover uma rápida redução na fosforilação da tirosina de KCC2, resultando na translocação e na perda da função de transporte dessa proteína.

Considerando-se o sistema de transmissão de sinais, uma das principais características verificadas em modelos de abrasamento é o aumento da transmissão excitatória mediada por neurotransmissores glutamato. A ativação de receptores de glutamato é conhecida por promover um aumento do influxo de íons Na^+ , conduzindo à excitabilidade neuronal. Alguns trabalhos conseguiram demonstrar que o abrasamento com PTZ conduz a aumentos da densidade e da sensibilidade dos receptores NMDA na região do hipocampo (SCHROEDER *et al.*, 1998) e também a aumentos do número de locais de ligação dos receptores AMPA, principalmente daqueles que contém subunidades permeáveis ao cálcio (EKONOMOU *et al.*, 2001).

Outras linhas de pesquisa apontam que os efeitos específicos do PTZ são mediados por receptores $GABA_A$, via sítios benzodiazepínicos e picrotoxínicos, reduzindo o influxo de íons cloreto (SQUIRES *et al.*, 1984; HUANG *et al.*, 2001). No entanto, o mecanismo de bloqueio do receptor $GABA_A$ pelo PTZ ainda não foi esclarecido (JUNG *et al.*, 2002). Em muitos trabalhos, alterações nas funções de receptores $GABA_A$ aparecem associadas a processos patológicos. Já foi constatado que reduções da inibição, devido ao decréscimo do número de neurônios $GABA$ érgicos

(DINOCOURT *et al.* 2003) e alterações nos receptores GABA_A (BIANCHI *et al.* 2002), podem conduzir a hiperexcitabilidade em redes neuronais e a epileptogêneses (BERNARD *et al.* 2000). Drogas com ação bloqueadora de GABA, como o PTZ, são caracterizadas como excitantes.

O aumento da excitabilidade neuronal em modelos de abrasamento tem sido justificado em diversos trabalhos por mecanismos que aumentam a excitabilidade celular e/ou reduzem a força de inibição GABAérgica em neurônios, existindo poucos relatos a respeito dos efeitos do abrasamento em condições de bloqueio das conexões sinápticas. Considerando que as comunicações não-sinápticas são suficientes para a geração e sustentação das atividades epileptiformes (AE`s) (TAYLOR e DUDEK, 1982; JEFFERYS e HAAS, 1982), muitos pesquisadores buscam desvendar as relações existentes entre esse tipo de comunicação neuronal e as alterações promovidas pelo modelo de abrasamento.

Embora, nos últimos anos, as comunicações neuronais não-sinápticas tenham assumido reconhecida importância em estudos das epilepsias, a maioria das pesquisas com modelos experimentais fundamenta-se em investigações sobre a atuação e/ou efeito das conexões sinápticas em regiões em processo de epileptogênese. Guiada pelos achados experimentais, a indústria farmacêutica direciona a produção de medicamentos antiepilépticos com atuação preferencial sobre mecanismos sinápticos. A alta refratariedade ao tratamento com as drogas disponíveis levanta questionamentos sobre a possível atuação de mecanismos não-sinápticos na gênese e sustentação de crises. Muitos pesquisadores acreditam que o entendimento desses mecanismos pode ser uma importante ferramenta para a compreensão dos processos relacionados ao desenvolvimento das crises na região lobo temporal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BASHKATOVA, V, VITSKOVA, G, NARKEVICH, V, VANIN, A, MIKOYAN, V, RAYEVSKY, K. **Nitric oxide content measured by ESR-spectroscopy in the rat brain is increased during pentylenetetrazole-induced seizures.** J Molec Neurosci. 2000; v.14; p.183-190.

BERNARD, C, COSSART, R, HIRSCH, JC, EXCLAPEZ, M, BEN ARI, Y. **What is GABAergic inhibition? How is modified in epilepsy?** *Epilepsia*. 2000; v.41; p. S90-S95.

BIANCHI, MT, SONG, L, ZHANG, H, MACDONALD, RL. **Two different mechanisms of disinhibition produced by GABAA receptor mutations linked to epilepsy in humans.** *J. Neurosc.* 2002; v. 22; p.5321-5327.

BUCKMASTER, PS. **Mossy Fiber Sprouting in the Dentate Gyrus.** *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. 2012; v.650; p.498-4774.

CAVAZOS, JE, DAS, I, SUTULA, TP. **Neuronal loss induced in limbic pathways by kindling: evidence for induction of hippocampal sclerosis by repeated brief seizures.** *Journal of Neuroscience*. 1994; v.14; p.3106-3121.

CAVAZOS, JE, GOLARAI, G, SUTULA, TP. **Mossy fiber synaptic reorganization induced by kindling: time course of development, progression, and permanence.** *J Neurosci*. 1991; v.11; p.2795-2803.

DE LUCA, G, DI GIORGIO, RM, MACAIONE, S, CALPONA, PR, DI PAOLA, ED, COSTA, N, CUZZOCREA, S, CITRARO, R, RUSSO, E, DE SARRO, G. **Amino acid levels in some brain areas of inducible nitric oxide synthase knock out mouse (iNOS-/-) before and after pentylentetrazole kindling.** *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2006; v.85; p.804- 812.

DICHTER, MA, AYALA, GF. **Cellular mechanisms of epilepsy: a status report.** *Science*. 1987; v.237; p.157-164.

DINOCOURT, C, PETANJEK, Z, FREUND, TF, BEN-ARI, Y, ESCLAPEZ, M. **Loss of interneurons innervating pyramidal cell dendrites and axon initial segments in the CA1 region of the hippocampus following pilocarpine-induced seizures.** *J. Comp. Neurol.* 2003; v.459; p.407-425.

EKONOMOU, A, SMITH, AL, ANGELATOU, F. **Changes in AMPA receptor binding and subunit messenger RNA expression in hippocampus and cortex in the pentylentetrazole-induced 'kindling' model of epilepsy.** *Molecular Brain Research*. 2001; v.95; p.27-35.

ENGEL, J. 1989. **Seizures and Epilepsy**, 1^a ed., Philadelphia. USA, F. A. Davis Company.

FISHER, RS, VAN EMDE BOAS, W, BLUME, W, ELGER, C, GENTON, P, LEE, P, ENGEL, J. Jr. **Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE).** *Epilepsia*. 2005; v.46; p.470-472.

FRANKE, H; KITTNER, H. **Morphological alterations of neurons and astrocytes and changes in emotional behavior in pentilenetetrzol-kindled rats.** *Pharmacol Biochem Behav.* 2001; v.70; p.291-303.

FRAZON, RC. **Valor Lateralizatório do EEG Interictal na Avaliação Pré-Cirúrgica de Crianças com Epilepsia Lobo-Temporal.** 2002. Dissertação de D. Sc. UNICAMP, Campinas, SP, Brasil.

GODDARD, GV, MCINTYRE, DC, LEECH, CK. **A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation.** Exp Neurol. 1969; v; 25; p.295-330.

GUEDES, FA, GALVIS-ALONSO, OU, LEITE, JP. **Plasticidade neuronal associada à epilepsia do lobo temporal mesial: insights a partir de estudos em humanos e em modelos animais.** J. epilepsy clin. Neurophysiol. 2006; v.12; p.10-17.

HAWRYLAK, N, CHANG, FL, GREENOUGH, WT. **Astrocytic and synaptic response to kindling in hippocampal subfield CA1. II. Synaptogenesis and astrocytic process increases to in vivo kindling.** Brain Res. 1993; v. 603; p.309-316.

HOSOKAWA, J, ITANO, T, USUKI, T, TOKUDA, M, MATSUI, H, JANJUA, NA, SUWAKI, H, OKADA, Y, NEGI, T, MURAKAMI, TH. **Morphological changes in the hippocampus in amygdaloid kindled mouse.** Epilepsy Res. 1995; v.20; p.11-20.

HUANG, RQ, BELL-HORNER, CL, DIBAS, ML, COVEY, DF, DREWE, JA, DILLON, GH. **Pentylentetrazole-induced inhibition of recombinant gamma-aminobutyric acid type A (GABAA) receptors: mechanism and site of action.** J Pharmacol Exp Ther. 2001; v.298; p.986-995.

ILHAN A, ALADAG MA, KOCER A, BOLUK A, GUREL A, ARMUTCU F. **Erdosteine ameliorates PTZ-induced oxidative stress in mice seizure model.** Brain Res Bul. 2005; v.65; p.495-499.

JEFFERYS, JG, HAAS, HL. **Synchronized bursting of CA1 hippocampal pyramidal cells in the absence of synaptic transmission.** Nature.1982; v.300; p.448-450.

JUNG, MA, LAL, H, GATCH, MB. **The discriminative stimulus effects of pentylentetrazol as a model of anxiety: recent development.** Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2002; v.26; p.429-439.

KÁROLY, N, MIHALY, A, DOBO, E. **Comparative immunohistochemistry of synaptic markers in the rodent hippocampus in pilocarpine epilepsy.** Acta Histochemica. 2011; v.113; p.656-662.

KOYAMA, R, IKEGAYA, Y, 2004. **Mossy Fiber Sprouting as a Potential Therapeutic Target for Epilepsy.** Current Neurovascular Research. 2004; v.1; p.3-10.

LONGO, BM, MELLO, LE. **Blockade of pilocarpine - or kainate-induced mossy fiber sprouting by cycloheximide does not prevent subsequent epileptogenesis in rats.** Neurosci Lett. 1997; v.226; p.163-166.

MELDRUM, BS, BRUTON, CJ. **Epilepsy**. In: J.H. Adams and L.W. Duchen (Eds.), Greenfield's Neuropathology, 5th Ed, Oxford Univ. Press, New York. 1992; p.1246-1283.

MOLNÁR, P, NADLER, JV. **Mossy fiber-granule cell synapses in the normal and epileptic rat dentate gyrus studied with minimal laser photostimulation**. J Neurophysiol. 1999; v.82; p.1883-1894.

MORIMOTO, K, SATO, H, SATO, K, SATO, S, YAMADA, N. **BW1003C87 Phenytoin and carbamazepine elevate seizure threshold in the rat amygdala kindling model of epilepsy**. Eur J Pharmacol.1997; v. 339; p.11-15.

MORIMOTO, K. **Seizure-triggering mechanisms in the kindling model of epilepsy: collapse of GABA-mediated inhibition and activation of NMDA receptors**. J. Psychiatry Neurol. 1989; v.43; p.459-63.

PAOLETTI, P, VERGNANO, AM, BARBOUR, B, CASADO M. **Zinc at glutamatergic synapses**. Neuroscience. 2009; v.158; p.126-136.

PASTOR, J, UZCÁTEGUI, YG, GAL-IGLESIAS, B, ORTEGA, GJ, SOLA, RG, MENÉNDEZ DE LA PRIDA, L. **Bases fisiopatológicas de la epilepsia Del lóbulo temporal: estudios en humanos y animales**. Rev. Neurol. 2006; v.42; p.663- 673.

PAVLOVA, PV, YAKOVLEV, AA, STEPANICHEV, MYU, GULYEVA, NV. **Pentylentetrazol kindling in rats: is neurodegeneration associated with manifestation of convulsive activity?** Neuroscience and Behavioral. 2006; v. 36; p.746-748.

PITKANEN, A, SUTULA, TP. **Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal lobe epilepsy**. Lancet Neurol. 2002; v.1; p.173-181.

POST, RM. **Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicity, and tolerance phenomena**. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2007; v. 31; p. 858-873.

RAUCA, C, ZERBE, R, JANTZE, H. **Formation of free hydroxyl radicals after pentylentetrazol-induced seizure and kindling**. Brain Research. 1999; v.847; p.347-351.

SCHARFMAN, HE, SOLLAS, AL, BERGER, RE, GOODMAN, JH. **Electrophysiological evidence of monosynaptic excitatory transmission between granule cells after seizure-induced mossy fiber sprouting**. J Neurophysiol. 2003; v.90; p.2536-2547.

SCHROEDER, H, BECKER, A, LOESSNER, B. **Glutamate binding to brain membranes is increased in pentylentetrazol kindled rats**. J. Neurochem. 1998; v.60; p.1007-1011.

SQUIRES, RF, SAEDERUP, E, CRAWLEY, JN, SKOLNICK, P, PAUL, SM. **Convulsant potencies of tetrazoles are highly correlated with action on GABA**

benzodiazepine/picrotoxin receptor complex in brain. Life Sci. 1984; v.35; p.1439-1444.

SUTULA, T, CASCINO, G, CAVAZOS, J, PARADA, I, RAMIREZ, L. **Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe.** Annals of Neurology. 1989; v.26; p.321-330.

TAYLOR, CP, DUDEK, FE. **Synchronous Neural After discharges in Rat Hippocampal Slices without Active Chemical Synapses.** Science. 1982; v.218; p.810-812.

VEGA RASGADO, LA, CEBALLOS REYES, GM, VEGA-DIAZ, MF. **Anticonvulsant Drugs, Oxidative Stress and Nitric Oxide.** Proc. West. Pharmacol. Soc. 2011; v.54; p.40-47.

WAKE, H, WATANAB, M, MOORHOUSE, AJ, KANEMATSU, T, HORIBE, S, MATSUKAWA, N, ASAI, K, OJIKA, K, HIRATA, M; NABEKURA, J. **Early Changes in KCC2 Phosphorylation in Response to Neuronal Stress Result in Functional Downregulation.** The Journal of Neuroscience. 2007; v.27; p.1642-1650.

WHITTEMORE, ER, LOO, DT, WATT, JA, COTMAN, CW. **A detailed analysis of hydrogen peroxide-induced cell death in primary neuronal culture.** Neuroscience. 1995; v.67; p.921-932.

WUARIN, JP, DUDEK, FE. **Excitatory synaptic input to granule cells increases with time after kainate treatment.** Journal of Neurophysiology. 2001; v.85; p.1067-1077.