

## 간질발작기전 연구의 최근 동향

계명대학교 의과대학 신경과학교실 · 신경외과학교실\* 및 면역학 교실\*\*

이상도 · 손은의\* · 최병길\*\*

### 1. 간질과 간질 동물 모델<sup>1)</sup>

간질은 stroke에 다음가는 가장 흔히 보는 중추신경계 질환으로서, 그 유병률은 인구의 0.5에서 1%이나 달한다. 간질의 요인으로서는 주산기 장애, 감염, 외상, 중독, 종양 그이외에 신경계 성숙에 관여하는 유전자(들)의 변이 등, 여러가지 원인들을 추리하고 있으나, 확실한 원인들이 밝혀지지 않고 있다.

간질은 “뇌의 과잉 방전으로 일어나는 발작이 반복해서 일어나는 기능성 질환”으로 규정되어 왔다. 간질의 진단에는 물론 임상증상의 관찰이 가장 중요하지만 뇌파 검사(Electroencephalography, EEG)에 의하여 정확한 진단을 얻을 수 있다. EEG에서 뇌파의 기원 세포들은 excitatory neuron인 추체세포들이다. 물론 대뇌피질에는 추체세포 이외에도 많은 세포들이 분포하고 서로 관련되고 있겠지만, EEG는 추체세포들의 수상돌기들이 특이하게 대뇌피질을 향하여 수직으로 분포하고 또한 몇 세포층을 통하여 수평 분포를 이루고 있다는 점에 의존하고 있다. 추체세포 이외의 세포들은 주로 interneuron들로서, 이들은 주로 inhibitory neuron들이다. 이들 interneuron들 또는 axon들이 수평으로 orient하고 있는 neuron들의 전기활성들은 대뇌 피질 또는 머리의 피부에 삽입한 macroelectrode에 도달하지 않는다. 그러나 추체세포들의 dendrites와 axon의 특이한 방향성 때문에, 이들 세포들의 synaptic potential의 총화는 두개내 extracellular space를 거쳐 EEG 전극에 포착될 수 있음으로, EEG는 주로 추체세포들의 synaptic potential의 총화를 반영하는 셈이다.

간질환자의 발작간 뇌파(interictal EEG)의 특징은 극파(spike) 또는 극파서파 복합체(spike-wave complex)의 출현이다. 추체세포의 intracellular recording에서는 극파와 일치하여 paroxysmal depolarization shift(PDS)라고 부르는 일시성의 과잉 홍분

을 나타내는 과대한 탈분극파가 생기며 서파와 일치하여 후과분극(afterhyperpolarization, AHP)의 과잉 억제를 나타내는 과도한 분극이 생긴다. 흔히 발작 시에는 이러한 탈분극파와 과분극파, 즉 홍분과 억제가 번갈아 rhythmic하게 반복된다. 간질동물 모형의 뇌조직편 수준에서도 이와같은 PDS와 AHP를 관찰함으로써 PDS와 AHP는 간질세포의 전기생리적 특징임이 확인되었다. 또한 최근에는 막전위고정법(voltage-clamp method)등의 기법을 이용하여, 간질 neuron의 막전위변동과 그 세포체내외의 ion들의 이동의 관계를 연구할 수도 있게 되었다.

임상적으로는 뇌피질의 광범한 부위가 동시에 과홍분되어 발작이 전신성으로 표현되고 의식상실이 동반되는 전신성 간질(generalized epilepsy)과 뇌피질의 국소적인 과홍분에 의하여 의식상실이 없는 부분성 또는 초점성간질(partial or focal epilepsy)이 있다. 초점성간질 중에는 의식의 장애를 동반하여 복잡한 양상을 보이는 초점성간질(complex partial seizure or psychomotor seizure)이 가장 혼란 간질 유형이다. 간질기전의 해명을 위한 기초연구에서는, 환자의 생리상태를 실험적으로 조작하지 못하는 윤리적 제약 때문에, 동물을 사용한 실험 간질 모델들이 개발되어 왔다. 현재 쓰이고 있는 실험 모델을 크게 분류하면 전반발작모델(telencephalic theory 또는 centroventral theory 등을 바탕짓는)과 초점발작모델(epileptic neuron theory를 바탕짓는)이 있으며, 실험동물 조작 중심으로 보면, 뇌국소의 반복적인 전기자극(kindling), 자극제의 국소투여 또는 epilepsy-like fit를 일으키는 변이종을 쓰는 유전성 모델 등이 있다.

유전성 간질동물을 사용하면 특발성 간질의 발생 기전을 추구하는데 유용한 모델이 되리라고 생각된다. 카이닌산을 위시한 여러가지 화학물질을 뇌에 주입하므로서 얻는 간질 모델에서는, 초점부위의 손상과 이차성 조직변화를 동반하는 점에서 보면, 기

질성 뇌병변에 의한 간질의 병리를 연구하는데 유용한 모델이 되리라 생각된다. 그러나 난치성 경파를 밝기 쉬운, 이차성 전반화를 동반하게 되는 부분(초점) 간질이 임상에서 가장 문제가 되기 때문에, 심한 조직변화를 볼 수 없는 kindling 모델이 이러한 부분 간질의 가장 좋은 모델인 듯하다.

## 2. Kindling Model<sup>2,3)</sup>

Kindling 현상이란 경련을 일으키는 역치보다 낮은 강도의 전류로 일정 부위의 뇌조직이 일정한 시간 간격으로 반복 자극되면 뇌파검사상 간질양 후방전(epileptiform afterdischarge)이 점진적으로 증가되고 종래에는 국소성 및 전신성경련 발작이 일어나는 현상을 말한다. (Goddard 등 1969). 전기적 kindling 현상은 편도핵(amygdala), 이상엽피질(pyriiform cortex)등 변연 피질에서 가장 잘 관찰되며, 전기적 kindling에 의한 동물모형은 여러 면에서 인간의 측두엽 간질과 유사한 점이 많음으로 측두엽 간질의 좋은 동물 모형으로써 알려져 있다.

Kindling 모델의 특징은 다음과 같이 요약할 수 있다. (1) 자극부위의 위치를 정확하게 정할 수 있고, 그 부위의 epileptogenicity를 설명할만한 심한 병적 조직변화를 볼 수 없다. (2) epileptogenicity와 발작의 발현을 실험적으로 조정할 수 있다. (3) kindling 형성의 여러과정을 정확히 관찰할 수 있다. (4) 형성된 epileptogenicity와 발작형의 영속성이 있다. (5) 어떤 종류의 동물에서는 kindling 후에 자연치유의 경우를 볼 수 있다. 더욱 kindling 모델과 사람의 측두엽간질이 ① 간질 발작유형의 유사성, ② 발작시의 발작간의 뇌파의 유사성, ③ 간질치료제에 대한 반응의 유사성, ④ 간질발생 부위의 신경 병리 소견의 유사성 때문에 간질 연구의 좋은 모델로 인정되고 있다.

Kindling 자극을 어느 뇌부위의 입력 섬유에 반복 해두면, 그후 한번의 자극에 의해서라도, 유발전위의 excitatory postsynaptic potential (EPSPs) 성분과 세포 홍분성을 나타내는 population spike의 amplitude가 커지는 것을 볼 수 있고, 더구나 그것이 장기간 지속하는 현상들을 볼 수 있다. 이와같은 점은 전기생리학에서 neuronal plasticity의 모델로 보는 long-term potentiation(LTP)와 흡사하다. LTP, 즉 특정 pattern들의 neuron의 synaptic activity는 영속적인 synaptic function의 변화를 일으킬 수

있다는 이 개념은 neuron의 가소성(plasticity)을 설명하는 대표적인 현상이다. 이 개념은 여러가지 실험동물계에서 연구되어 왔으며, neuron의 분화과정에서 Synaptic connection들을 어떻게 조절하고 있는가 하는 문제라든가, 학습과 기억형성의 과정을 neuron 수준에서 설명하는 문제라든가, 더구나 여러 가지 신경질환의 병태 생리를 설명하는 모델이 되어 왔다.

간질의 경우처럼 정상적인 neural network이 어떤 지속적인 자극(주산기의 뇌 손상, 감염, 중독 등으로 시작한)으로, neuron들이 새로운 신경 생리학적 속성(발작)을 가지게 되는 과정의 문자 생물학적 분석에서도, LTP기전 연구에서 얻은 지견들을 응용하면서 새로운 통찰을 얻을 수 있으리라고 생각된다.

## 3. Kindling model을 이용한 간질 발작기전 연구<sup>4-7)</sup>

Kindling mechanism의 연구는 excitatory synaptic transmission의 prolonged acceleration이란 가설에서 출발하였다. 이 가설은 kindling 자극을 어느 뇌부위의 입력섬유에 가해주고, 그후 pulse를 반복해 주므로서, excitatory postsynaptic potential (EPSP) 성분과 population spike의 증폭이 나타나며, 이것이 장기간 지속된다는 것이며 이 현상 자체가 전기 생리학에서 추구하고 있던 장기증강현상(long-term potentiation: LTP)과 흡사하다는 점이라는 것이다. 그후 1987년에 Mody & Heinemann은 kindling 후에 얻은 hippocampus 결편의 synapses전달에 장기 증강 현상(LTP)이 일어나는 것을 보았고, 이 LTP는 APV에 의하여 차단되고, Mg 농도를 낮추어 줌으로서도 증강하는 것을 관찰하고, NMDA 수용체가 이에 관여하고 있다는 결론을 얻었다.

NMDA agonist들의 결합은 NMDA 수용체를 통한 Ca influx를 일으키며, 이 Ca influx는 NMDA antagonist, APV에 의하여 차단되는데, 이같은 Ca의 변동이 실험 간질 모델들에서나 사람 간질 조직 결편을 사용한 실험에서 일어남을 보고하고 있다.

어린 쥐의 뇌조직에 전기 자극을 가하므로서 electrographic seizures를 일으키는 in vitro brain slice model을 사용한 실험등에서도 NMDA receptor antagonist가 epileptogenesis를 blocking 한다는 결과를 얻고 있다. 간질 뇌수술후에 얻은 사람 뇌

절편을 이용한 실험들에서도 전극자극에 의하여 epileptiform bursts of action potential을 볼 수 있을 뿐 아니라, NMDA receptor antagonist가 이를 blocking하는 것을 보고하고 있다. 어떤 실험계에서는 NMDA receptor agonists 사용후 extracellular  $\text{Ca}^{++}$ 의 변화를 측정하고 있다. 이들 실험들은 모두 epileptogenesis에서 NMDA receptor에 의한 세포체내  $\text{Ca}^{++}$ 의 변동을 주요 발작기전으로 보고 있다. 그러나 아무리 한정적인 모델을 이용한 경우라고 해도, 발작은 한 국소의 변화에 의해서 일어나는 것이 아니고, limbic system을 중심으로 basal ganglia, brainstem의 neuronal network를 통하여 일어나는 홍분성 자극군과 억제성(첫째 GABA계, 그외에 norepinephrin계와 TRH계 등에 의한) 전도계의 interaction의 총화로서 일어나는 현상으로 보아야 한다. 따라서 발작기전을  $\alpha$ -amino butyric acid (GABA)의 억제기능의 감소에 찾고자 하는 연구들도 있다. 사실 GABA agonist계 억제  $\alpha$ -vinyl-GABA(vigabatrin, VGB)은 GABA transaminase를 억제하므로서 뇌 GABA 농도를 높이므로서 간질 발작을 억제하고 있다.

흥미로운 것은 분자생물학적 기법들의 응용에 따라, 간질 발작 기전의 첫단계로서  $\text{Ca}^{++}$ 를 중심으로 한 신호전달계의 활성화, 그리고 이에 따르는 유전자 표현의 변화를 추적하는 연구들이 뛰어어서 보고되고 있는 점이다. 특히 간질 발작시 calmodulin, cyclic nucleotides, inositol phosphates, transcription factor들의 발현, immediate early genes와 growth associated protein genes 발현을 검색한 연구들이 많이 보고되고 있다.

그러나 더욱 더 흥미있는 보고들은 kindling 후에 neuron에 mRNA들 표현의 변화가 오고, neuron에도 전자현미경적 미세변화, 예컨대 axon terminal의 sprouting(발아현상)이 온다는 것인데, 이들은 neuroplasticity의 관점으로 볼 때 주목할 일들이다. 종말분화(terminal differentiation)를 거쳐 non-cycling cell로서 머물게 된다는 것은 종래에 생각하던 불변의 상태가 아니고, 가역성 있는 상태이기도 하고, 종말세포가 그 분화상을 유지하는데는 아주 다양한 유전자들을 동원하여 끊임없이 상황에 따라 보수하고 개편해 나가야 하는 것을 시사하고 있다.

이상을 요약한다면, 수많은 전기 생리학적, 분자생물학적 연구들에도 불구하고, 간질기전의 대부분이 밝혀지지 않고 있다. 따라서 neurotransmitter re-

ceptor subunit들의 표현,  $\text{Ca}^{++}$  influx에 뛰어어 일어나는 Ca dependent enzyme들의 활성화, immediate early genes들의 역할, late response gene들의 역할들을 더 깊이 추구해 볼 필요가 있다.

끊임없이 변하는 현실에 적응해서 생존하는 길로서, 생물은 중추신경계에 도달하는 정보들의 적립으로서 기억, 학습, 운동등의 기능을 향상시킬수 있는 반면, 이런 활동들의 일종의 쪽오상태가 neuron의 과잉 방전 현상일지도 모른다.

사실 사람의 limbic epilepsy는 학습과 기억장애를 동반함이 알려져 왔고, hippocampal formation에 sclerotic change가 오는 것도 일찍부터 알려져 왔다. excitatory neurotransmitter receptor인 Glutamate receptors가 neurotoxicity mechanism, 간질 발생기전, 그리고 기억, 학습의 전기생리학적 기전에 관여하고 있다는 사실은 이러한 모든 현상들이 동일한 신경회로상에서 일어나고 있는 현상들이라고 볼 수 있다. 끝으로 LTP기전 연구는 간질발작기전 연구 또는 glutamate neurotoxicity의 연구들과 동일한 면을 가지고 있으므로, 참고로서 LTP의 분자생물학적기전에 대한 최신지견들을 소개하고자 한다.

#### 4. LTP의 분자생물학적 기전 연구<sup>8-11)</sup>

아마 중추신경계의 가장 놀라운 기능의 하나는 거대한 양의 정보를 축적할 수 있다는데 있다. 벌써 수십년전부터 neuronal synaptic strength의 long-lasting modification에 의하여 정보를 축적할 수 있으리라고 생각해 왔다. 특히 Hebbs는 그의 1949 저서에서, A세포의 axon이 B세포를 반복하여 자극을 전달하면, B세포에 어떤 대사계의 변화 또는 생장과정의 변화가 일어나서, A세포의 자극전달 효율이 심하게 증가할 수 있을 것이다라는 견해를 발표하였다. 1973년 Bliss와 Lømo는, 마취한 토끼에게 고주파 전기자극을 수초동안 가한후, 여러가지 간격을 두고 한번의 전극자극을 주었을때, granule cell들의 synaptic response의 진폭이 훨씬 증가하는 것을 관찰하고 이 현상을 long-term potentiation(LTP)이라고 불렀다. Hippocampus는 어떤 형태의 장기기억의 저장장소로서 알려져 왔으며, hippocampus의 기억능력은 hippocampal pyramidal cell의 LTP때문으로 알려져 있다. LTP를 cellular mechanism for memory로 보는 이유는 첫째 LTP는 반복자극에 의

하여 증강된다는 점이다. 둘째 LTP는 input specificity가 있고, 세째로 LTP는 associate property를 가지고 있다(Bliss & Collingridge, 1993). 그 이후의 실험들에 의하여 hippocampal LTP는 NMDA receptor에 의하여 일어나고, GABAB autoreceptor에 의하여 조절되고 있다는 것이 알려졌다. 여기에서 강조하고 싶은 점은 LTP의 생리학적 특성이 간질발작의 전기생리학적 성상에 흡사하다는 것이다.

고주파 전극자극후 presynaptic terminal에서 glutamate가 유리되면, Postsynaptic spine에 있는 N-methyl-D-aspartic acid(NMDA) receptors (glutamate 수용체의 한 subtype)와  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol propionate(AMPA) glutamate 수용체 (glutamate 수용체 subtype의 하나)에 결합한다. AMPA receptor는 주로  $Na^+$ 을 통과시키는데, AMPA receptor의 활성화로 인하여 막 전위가 급격하게 크게 변하게 된다. 이때 NMDA receptors는 extracellular  $Mg^{++}$ 에 의하여 blocking되어 있다가, LTP 유도중에 membrane depolarization에 의하여  $Mg^{++}$ 가 제거되면, 곧 열려서  $Ca^{++}$ 와  $Na^+$ 를 통과시킨다.

최근의 Collingridge 교실의 실험들에 의하면, LTP에 있어서  $Ca^{++}$  source는 NMDA 수용체를 통한 외부  $Ca^{++}$ 뿐만 아니라, inositol triphosphate pathway를 통하여 intracellular  $Ca^{++}$  store에서 유리되는  $Ca^{++}$ 이 있다고 한다.

이 intracellular  $Ca^{++}$  store의 개방에는 NMDA 수용체가 관여하는 것이 아니고 mGluR(glutamate 수용체 subtype의 하나)이 관여할 것 같다고 Collingridge는 그 후 종설에서 추론하고 있다.

이 모델에서  $Ca^{++}$  inflow 또는 세포체내  $Ca^{++}$  store에서의  $Ca^{++}$  release는 매우 중요하다. 왜냐하면  $Ca^{++}$ 는 neuron내 연속적인 신호전달계를 엮어주는 제 2의 messenger 역할을 담당하고 있기 때문이다.

나아가서, LTP기전 해명을 시도한 실험계에서 Bashir 등은(1994) 이러한  $Ca^{++}$ 의 증가는 세포내 protein kinase들(PKC, CaMK II 등)을 활성화시키며, 이를 kinase는 NOS나 PLA<sub>2</sub>를 phosphorylate 하여 NO나 arachidonate를 유리시키므로서, presynaptic terminal을 retrograde activation을 일으켜서, 지속적 synaptic transmission을 유지할 수 있을 것이라는 해석을 하고 있다. 이 견해를 지지하는 실험들로서는 Ca MK II deficient transgenic mouse은 학습능력을 잃고, 이런 쥐의 hippocampal slice에서는

LTP 유도가 불가능하다는 것이나, postsynaptic neuron에 CaMKII(1-290) (Constitutively active CaMKII)를 주입해주면, LTP가 유지된다는 실험 등이 있다.

LTP의 유지에는 neuron에서 새로운 gene transcription들이 동반해야 한다는 관찰을 재확인하는 실험들이 최근에 보고 되었다.

LTP 형성에는 cAMP와 PKA가 관여하고 있다는 보고들이 이미 있었으나, 최근에 cAMP response element-binding protein(CREB)와 기억형성이 밀접하게 관련되어 있다는 것이 밝혀졌다. 즉 cAMP에 의하여 protein kinase A(PKA)가 활성화되면, PKA는 inactive CREB를 phosphorylation하여 활성화시키고, phosphorylated CREB는 c-fos, c-jun 같은 immediate early genes들의 enhancer에 결합하여 여러 가지 gene expression을 증가시키고, 드디어 late response gene들의 transcription도 유도한다.

PKA 억제제를 주면 LTP 유도가 저해된다는 관찰의 의미는 LTP 유지에는 많은 유전자들 (neurotransmitter receptors, neurotrophines, adhesion molecules etc)의 표현이 불가결하다는 것이겠다.

최근에 synaptic NMDA receptor들의 활성이 아마 NMDA receptor의 phosphorylation 또는 dephosphorylation 상태에 의하여 조절되고 있으며, calcineurin의 dephosphorylation을 담당하고 있으리라는 보고가 있다.

PKC나 calcineurin은 모두  $Ca^{++}$ 에 의하여 활성이 조정되고 있으므로, 결국 LTP의 영속성을 조절하는 기전도  $Ca^{++}$ 에 의하여 결정되고 있는 듯하다. 또한 흥미 깊은 보고는 neurotrophic factors(BDNF와 NT-3)가 neuron의 분화와 생존에만 관여하고 있는 것이 아니라, LTP 유지에도 관여한다는 것이다.

이상 최근 LTP기전 연구들을 종합해보면, 더욱더 LTP와 간질발작기전의 유사성을 엿볼 수 있다. 요약한다면 LTP 유도이나 간질 발작에는 NMDA 수용체 및 mGlu 수용체에 의한 IP<sub>3</sub>산생 및 intracellular  $Ca^{++}$  store의 release에 의한  $Ca^{++}$  influx가 중심경로가 되는 반면, LTP의 장기유지이나 간질 발작성의 영속화에는 cAMP/PKA/CREB에 의한 새로운 gene expression들이 반드시 동반하는 것 같다(Fig. 1. 참조).

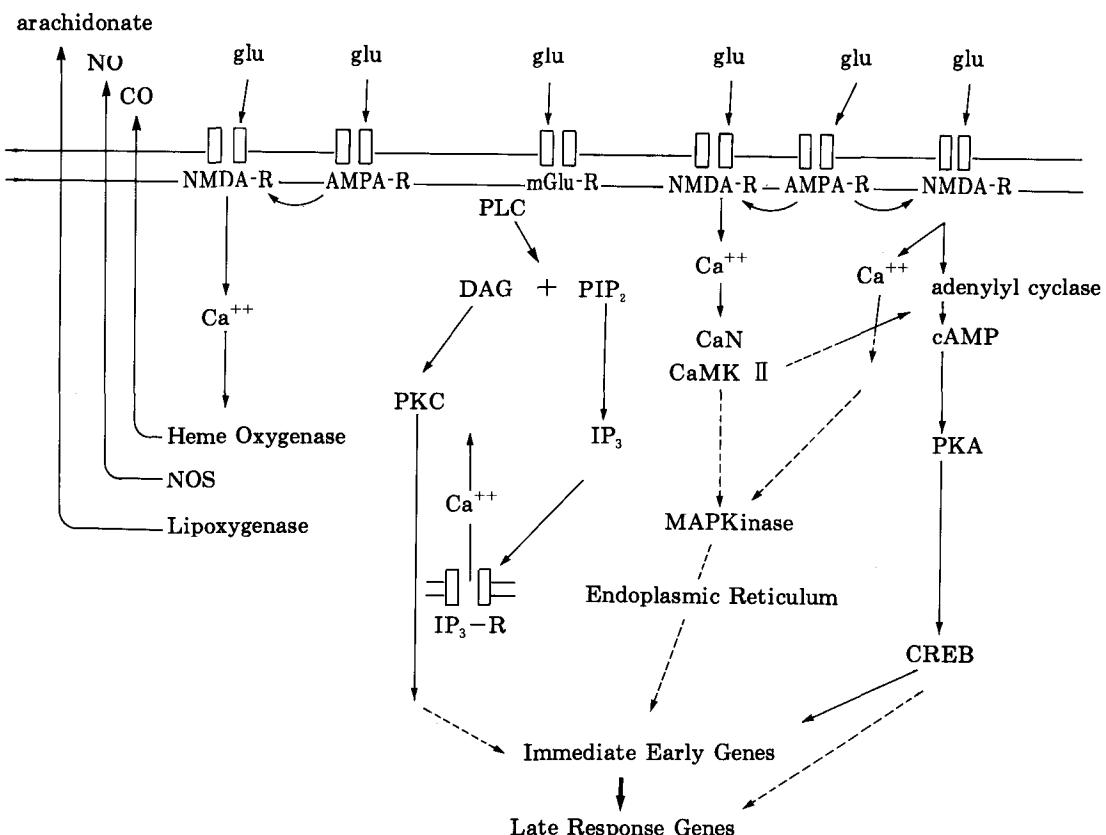


Fig. 1. 간질발작과 Long-term potentiation(LTP)에 관여하는 Synaptic mechanisms glu, glutamate; NMDA-R, NMDA receptor; cAMP, cyclic adenosine monophosphate; PKA, Protein kinase A; CREB, cAMP responsive element binding protein; Ras, ras oncogene; AMPA-R, AMPA receptor; CaN, calcineurin; CaMKII, calcium-calmodulin-dependent kinase II; MAPKinase, mitogen-activated protein(MAP) kinase; mGlu-R, metabotropic glutamate receptor; PLC, phosphoinositide-specific phospholipase C; DAG, diacylglycerol; PIP<sub>2</sub>, phosphatidyl bisphosphate; PKC, protein kinase C; IP<sub>3</sub>, inositol triphosphate; IP<sub>3</sub>-R, IP<sub>3</sub> receptor; NOS, NO synthase; NO, nitric oxide; CO, carbon monoxide.

## 5. 신경방사선학적 연구

최근 신경방사선학적 기술의 발달에 의하여, positron emission tomogram(PET), single photon emission CT(SPECT)등의 기능적 뇌영상검사가, 간질환자의 발작초점의 확정에 이용되기 시작하였다. 초점발작 환자의 경우에는 neuron의 지속적인 과잉홍분을 볼 수 있듯이, 이런 환자의 뇌영상검사에서는 발작홍분에 의한 뇌기능 항진을 반영하는 국소뇌대사나 혈류의 증가를 볼 수 있다고 한다. 그반면 발작간혈기에는 기능저하를 반영하는 대사저하

상 또는 혈류저하상을 볼 수 있다고 한다.

이 발작간혈기의 저하상은, CT나 MRI상으로는 아무런 기질적 이상을 볼 수 없을 경우에도 많이 볼 수 있으므로, 현재 그 발현기전이 문제되고 있다.

현재 이를 설명할 수 있는 가설은 아직 없으나, CT나 MRI 해상능력의 한계를 넘어서 미세변화, 예컨데 dendritic spine의 감소, 상실등에 의한 2차성 기능부전을 반영하고 있는지도 모른다. 아마 앞으로 전자현미경적 연구의 발달과 아울러 이러한 영상검사법으로서 간질발작 전파경로의 형태학적 연구가 성행할 것으로 생각되며 이 분자의 성과에 기대가 된다.

## 6. 결 론

이상 실험간질모델의 대표로서 Kindling에 대하여 신경생리학적 및 신경화학적 연구성과들을 요약하였다. 그리고 간질발작 기전과 Long-term potentiation의 유사성을 지적하고, 이 분야의 최근 성과가 앞으로의 발작기전 연구에 기여할 것을 지적하였다. 그러나 현재까지 알려진 synaptic mechanisms에서는 아직 LTP, seizure, excitotoxicity 등의 각자 특이한 신호전달 경로의 설명이 불가능하다. 따라서 이 분야의 분자생물학적 연구들은 아직 출발점에 놓여 있으며 향후의 연구성과에 큰 기대를 걸고 싶다.

## 참 고 문 헌

- Pumain JLR, Roux FX, Chodkiewicz JP: Recent advances in understanding epilepto-genesis in animal models and in humans. *Adv Neurol* 1992; 57: 517-523.
- McNamara, JO, Morrisett R, Nadler JV: Recent advances in understanding mechanisms of the kindling model. *Adv Neurol* 1992; 57: 555-560.
- 허균: Kindling의 임상적용. 대한정신약물학회지 1994, 5: 122-127.
- Gall C, Lauterborn J, Bundman M, Murray K, Isackson P: Seizures and the regulation of neurotrophic factor and neuropeptide gene expression in brain, in Anderson VE, Hauser WA, Leppik IE, Noebels JL, Rich SS (eds.): *Genetic Strategies in Epilepsy Research*, Amsterdam, Elsevier, 1991, 225-245.
- Ylinen AMA, Miettinen R, Pitkänen A, Gulyás AL, Freund TF, Riekkinen PJ: Enhanced GABAergic inhibition preserves hippocampal structure and function in a model of epilepsy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1991, 88: 7650-7653.
- Menini C, Brailowsky S, Siolva-Barrat C, Riche D, Naquet R: Cortical GABAergic control of epilepsy in photosensitive baboons. *Adv Neurol* 1992, 57: 571-578.
- Clark S, Stasheff S, Lewis DV, Martin D, Wilson WA: The NMDA receptor in epilepsy, in collingridge, GL & Watkins, JC (eds.): *The NMDA Receptor*, Oxford, Oxford University Press, 1994, 395-427.
- Olney JW: Excitotoxicity, in Chang LW(ed): *Principles of Neurotoxicology*, New York, Marcell Dekker Inc, 1994, 495-523.
- Ghosh A, Greenberg ME: Calcium signaling in neurons: molecular mechanisms and cellular consequences. *Science* 1995, 268: 239-247.
- Malenka RC: Synaptic plasticity in the hippocampus: LTP and LTD. *Cell* 1994; 78: 535-538.
- Bashir ZI, Beretta NA, Bortolotto ZA, Clark K, Davies CH, Frenguelli BG, Harvey J, Potier B, and Collingridge GL: NMDA receptors and longterm potentiation in the hippocampus, in Collingridge GL & Watkins JC (eds.): *The NMDA Receptor*. Oxford, Oxford Univ. Press, 1994, 294-312.