대한간질학회지 2005;9(2):137-142

어린 연령 쥐 시각 피질 절편에서 Carbamazepine, D-(-)-2-Amino-5-Phosphonopentanoic Acid와 6-Cyano-7-Nitroquinoxaline-Dione이 시험관내에서 Pentylenetetrazole로 유도된 간질모양 활동파에 미치는 효과

최 병 준

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

In Vitro Effect of Carbamazepine, D-(−)-2-Amino-5-Phosphonopentanoic Acid and 6-Cyano-7-Nitroquinoxaline-Dione on Pentylenetetrazole-Induced Epileptiform Activity in Young Rat Visual Cortex

Byung Joon Choi, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose : Carbamazepine (CBZ) has little untoward effect in behavior, cognition and psychosocial aspects and commonly used in children. But, CBZ can sometimes worsen tonic-clonic seizures. The goal of the present study was to investigate the effect of CBZ, D-(−)-2-amino-5-phosphonopentanoic acid (D-AP5) and 6-cyano-7-nitroquinoxaline-dione (CNQX) on pentylenetetrazole (PTZ)-induced epileptiform activity in young rat visual cortex.

Methods : The visual cortex slices were obtained from 14-18 day-old Sprague-Dawley rats. We observed the effect of CBZ, D-AP5 and CNQX on PTZ-induced epileptiform activity from visual cortex slices in vitro.

Results : The latency of PTZ-induced epileptiform activity was prolonged by 0.5 and 1 mM CBZ, the duration and frequency were decreased by 1 mM CBZ and amplitude was decreased by 0.5 and 1 mM CBZ. 3 mM CBZ and 20 μM CNQX blocked PTZ-induced epileptiform activity and 50 μM D-AP5 attenuated.

Conclusion : This study suggest that CBZ may have more effect on epileptiform activity originated from visual cortex and differential effect according to brain region in young rat. Also, NMDA and AMPA mechanism may involve in PTZ-induced epileptiform activity originated from young rat visual cortex. (J Korean Epilep Soc 2005; 9(2):137-142)

KEY WORDS : Carbamazepine · Visual cortex.

서 론

효과적인 항경련제를 도입하는 것이 성공적인 경련 조절을 위해 매우 중요하다. 그러나, 어떤 상황에서는 항경련제가 경련의 빈도를 올리고 경련을 더욱 심하게 만든다.[1-4] 항경련제가 경련을 악화시키는 원인은 많이 연구되지 않았지만, 이와 관련되어 고려할 사항은 여러 가지가 있다 ; 경련의 병리생리학적 이해 증진, 보다 선택적이면서도 합리적인 약물 사용과 향상된 항경련제 선택 임상 기준 선정 등이다.

항경련제 중 경련을 악화시키는 중요한 예 중 하나는 carbamazepine (CBZ)이다. CBZ는 1952년에 항우울제인 imipramine 개발과 관련되어 합성되었는데, iminobenzyl에 carbamyl군을 추가 후 이를 iminostilbene에 결합시킨 약이다. 실제는 임상적으로도 행동, 인지 및 심리 사회학적 측면에서 부작용이 매우 적어,[5-9] 어른 뿐만 아니라 어린이의 발작에 매우 유효하여 많이 사용하고 있다.[10,11] 그러나, 전신 간질 증후군에서는 정형 혹은 비정형적 결신

Received 11 November 2005
Accepted 18 December 2005
Corresponding author: **Byung Joon Choi, M.D.**, Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 505 Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea
E-Mail: choibj@catholic.ac.kr

발작의 빈도를 증가시키고 증상을 악화시키는 임상 보고가 있다.[1] 따라서, CBZ가 연령이 어린 동물 모델에서 발생하는 전신 경련에 어떠한 영향을 주는지 알아 보는 것은 매우 유익할 것으로 생각된다. 시험관내(in vitro) 뇌 조직 절편 모델은 생체내(in vivo) 모델에서는 조절이 어려운 뇌 조직 절편의 환경 인자들을 최대한 정상으로 조절 가능하므로 CBZ 자체의 효과를 보는 데는 매우 유리하다고 할 수 있다. 또한, 뇌의 각 부분에 따라 항경련제의 특이성이 다를 수 있는데 CBZ는 시각 피질에서 기원한 전신성 전위에 좀 더 효과가 있으므로,[12] 시각 피질에서 CBZ 영향을 살펴 보는 것은 의미가 있다. 한편 시각 피질에서 CBZ를 시험관내로 어린 연령에서 관찰한 연구 보고는 많지 않다. 따라서, 본 실험에서는 동물에서 전신 강직-간대 발작을 일으키는 것으로 알려진 pentylenetetrazole(PTZ)을 사용하여 시각 피질에서 간질 모양 활동파가 생기는지 관찰하고, CBZ를 첨가하여 그 효과를 알아 보았다. 또한, NMDA 길항제인 D-(-)-2-amino-5-phosphonopentanoic acid(D-AP5)와 AMPA 길항제인 6-cyano-7-nitroquinoxaline-dione(CNQX)을 첨가하여 그 영향을 관찰하였다.

대상과 방법

생후 14~18일 사이의 Sprague-Dawley 쥐를 대상으로 하였다. 흰쥐를 마취시키기 위하여 chloral hydrate 400 mg/kg을 복강 내로 투여하였으며, 마취 후에는 되도록 빨리 뇌를 적출하여 얼음으로 차갑게 한 인공 뇌척수액(NaCl 125 mM ; KCl 2.5 mM ; NaH2PO4 2 mM ; MgSO4 1.25 mM ; NaHCO3 25 mM ; CaCl2 2 mM ; Glucose 10 mM, pH 7.3~7.4)에 담가두었다. 그런 다음 29~32℃의 온도에 95%의 산소와 5%의 이산화탄소를 포함하고 있는 인공 뇌척수액에서 30~45초간 담가 회복시킨 후 실험에 사용하였다.

뇌 조직을 꺼내어 cyanoacrylate 성분의 순간 접착제로 vibratome(HA752-084 ; Campde-Inst, King ST, UK) 수조의 teflon 블록에 붙인 후 여기에 인공 뇌척수액을 채워 넣고 vibratome을 이용하여 400 μm 두께로 시각 피질이 포함되게 절단하였다. 그리고 절단된 시각 피질 조직 절편을 나일론 그물 위에 놓고, minipuls 3 peristaltic pump (Gilson Co, Middleton, WI, USA)를 이용하여 95% 산소와 5% CO_2의 혼합 가스가 공급되는 인공 뇌척수액을 3.5~4 ml/분의 속도로 관류시켰다. 이후 시각 피질 조직 절편은 1시간 이상 조용한 곳에 두어 평형을 이루게 한 후 전기장 전위를 측정하였다.

시각 피질 조직 절편은 다음과 같이 실험군을 나누어 인공 뇌척수액을 관류시켰다 ; 1) 뇌 조직 절편에 3 mM PTZ 첨가 군, 2) 뇌 조직 절편에 3 mM PTZ와 0.5 mM CBZ 첨가 군, 3) 뇌 조직 절편에 3 mM PTZ와 1 mM CBZ 첨가 군, 4) 뇌 조직 절편에 3 mM PTZ와 3 mM CBZ 첨가 군, 5) 뇌 조직 절편에 3 mM PTZ와 50 μM D-AP5 첨가군, 6) 뇌 조직 절편에 3 mM PTZ와 20 μM CNQX 첨가군. 이 후 각각의 실험군에서 다시 1시간동안 전기장 전위를 측정하였다. 전기장 전위는 Flaming/Brown micropipette puller(Model P-97, Sutter Instrument Co, Novato, CA, U.S.A.)로 뽑은 glass capillary microelectrode(저항 : 3~5 MΩ, 1B150F-4, World Precision Instruments, Inc, Sarasota, Florida, U.S.A)를 시각 피질 II층에 놓고 bridge amplifier(IX2-700, Dagan Corp, Minneapolis, MN, U.S.A)를 통해 측정하였다.

통계는 경련 모양 활동파가 나타나는 잠복시간, 빈도, 진폭과 전기장 전위가 지속되는 시간을 평균값을 내어 비교하였는데, 각각의 실험군 간의 차이는 t-test를 이용하였고, p값은 0.05미만을 통계학적으로 의미있는 것으로 간주하였다.

결 과

최종적으로 결과를 얻을 수 있었던 뇌 조직 절편은 총 61개로서 각 군 숫자는 다음과 같았다 ; 1) 뇌 조직 절편에 3 mM PTZ 첨가 군 11개, 2) 뇌 조직 절편에 3 mM PTZ와 0.5 mM CBZ 첨가 군 12개, 3) 뇌 조직 절편에 3 mM PTZ와 1 mM CBZ 첨가 군 12개, 4) 뇌 조직 절편에 3 mM PTZ와 3 mM CBZ 첨가 군 7개, 5) 뇌 조직 절편에 3 mM PTZ와 50 μM D-AP5 첨가군 11개, 6) 뇌 조직 절편에 3 mM PTZ와 20 μM CNQX 첨가군 8개.

먼저 3 mM PTZ가 뇌 시각 피질에서 자발성 경련 모양 활동파를 일으키는지 알아 보았다. 3 mM PTZ 첨가군에서 자발적 간질 모양 활동파가 유도되었는데(Figure 1A), 이의 잠복기(Figure 2), 지속시간(Figure 3), 빈도(Figure 4)와 진폭(Figure 5)은 12.7±1.9분, 951.4±221.6 ms, 12.8±2.3/분과 2.5±0.5 mV이었다. 3 mM PTZ와 0.5 mM CBZ 첨가 군에서도 자발적 간질 모양 활동파를 관찰하였는데(Figure 1B), 이의 잠복기(Figure 2), 지속시간(Figure 3), 빈도(Figure 4)와 진폭(Figure 5)은 14.1±

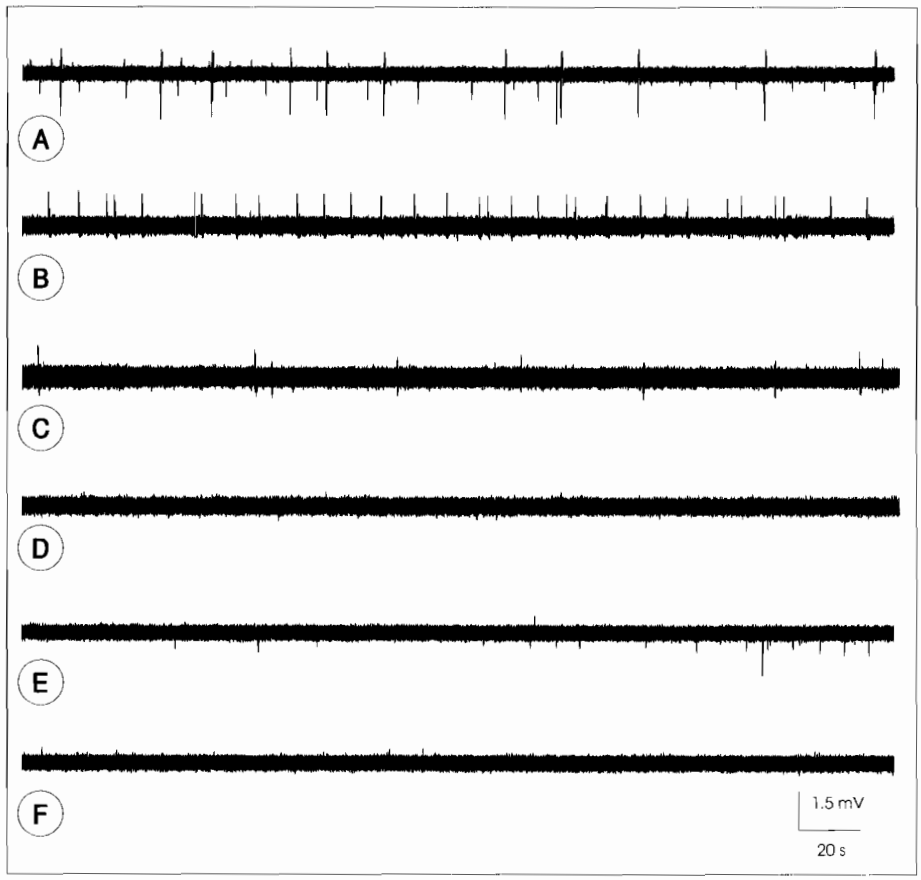

Figure 1. PTZ-induced epileptiform discharges from visual cortex slices (A), and the effects of 0.5 mM CBZ (B), 1 mM CBZ (C), 3 mM CBZ (D), 50 μM D-AP5 (E) and 20 μM CNQX (F) on them. PTZ, pentylenetetrazole; CBZ, carbamazepine; D-AP5, D(−)-2-amino-5-phosphonopentanoic acid; CNQX, 6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione.

1.6분, 867.9±90.3 ms, 13.5±3.0/분과 1.1±0.3 mV이었으며, 이를 3 mM PTZ 첨가군에서 유도된 자발적 간질 모양 활동파와 비교하여 보면, 잠복기와 진폭 변화는 통계적으로 의미 있는 차이를 보였다. PTZ와 1 mM CBZ 첨가 군에서도 자발적 간질 모양 활동파를 관찰하였는데(Figure 1C), 이의 잠복기(Figure 2), 지속시간(Figure 3), 빈도(Figure 4)와 진폭(Figure 5)은 24.7±6.5분, 751.0±96.2 ms, 1.4±0.4/분과 0.9±0.1 mV이었으며, 이를 3 mM PTZ 첨가군에서 유도된 자발적 간질 모양 활동파와 비교하여 보면, 잠복기, 지속시간, 빈도와 진폭 변화는 통계적으로 의미 있는 차이를 보였다. PTZ와 3 mM CBZ 첨가 군에서는 자발적 간질 모양 활동파가 3 mM CBZ로 억제되어 나타나지 않았다(Figure 1D). 3 mM PTZ와 50 μM D-AP5 첨가군에서 자발적 간질 모양 활동파를 관찰하였는데(Figure 1E), 이의 잠복기(Figure 2), 지속시간(Figure 3), 빈도(Figure 4)와 진폭(Figure 5)은 18.8±4.8분, 4.4±1.3 ms, 3.1±1.1/분과 1.0±0.3 mV이었으며, 이를 3 mM PTZ 첨가군에서 유도된 자발적 간질 모양 활동파와 비교하여 보면, 잠복기, 지속시간, 빈도와 진폭 변화는 통계적으로 의미 있는 차이를 보였다. PTZ와 20 μM CNQX 첨가 군에서는 자발적 간질 모양 활동파가 20 μM CNQX로 억제되어 나타나지 않았다(Figure 1F).

고 찰

어린 연령 동물에서 간질 실험 모델은 매우 중요하여, 이러한 모델을 통해 항경련제의 효과와 안전성을 평가하는데 매우 유효하다는 점은 많은 보고자가 강조하고 있으며,[13,14] 임상적으로도 경련은 어른보다 어린이에서 더 많이 일어나는 것은 잘 알려져 있다. 어린 연령에서 경련 유발제와 항경련제를 사용한 실험은 임상적으로 어린 연령에서 발생하는 경련의 생리병리학적 기전 설명에 많은 도움이 될 수 있다.

본 연구는 시험관내에서 관찰한 결과로 PTZ에 의해 자발성 경련모양 활동파가 시각 피질에서 나타나는 것을 알 수 있었다. 따라서, 시각 피질이 여러 부위로 나누어 있다 할지라도 각각 별개의 기능을 하는 부분들이 잘 확립된 전방 및 피드백 투사를 통해 상호간 밀접하게 연결이 잘 형성되어 있어,[15] 간질 모양 활동이 잘 나타나고 있다. 이와 같은 PTZ의 효과는 아마도 뇌 안에서 흥분성 시스템을

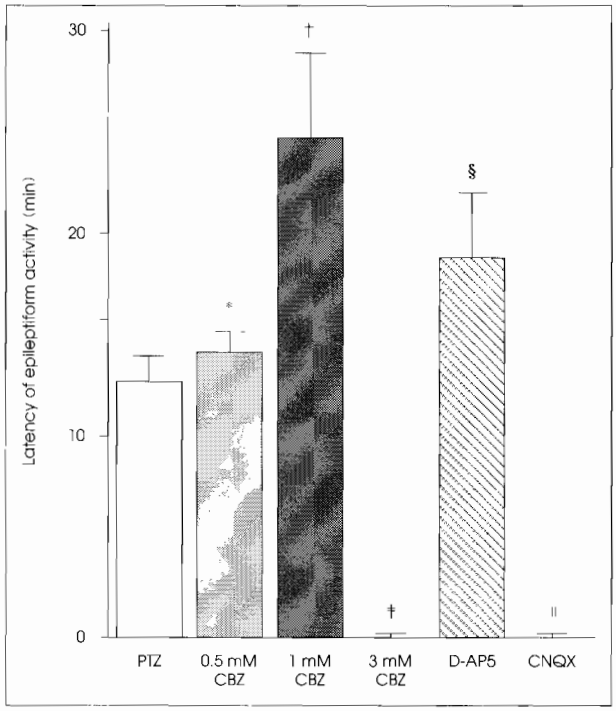

Figure 2. The latency of PTZ-induced epileptiform discharges, and the effects of 0.5 mM CBZ, 1 mM CBZ, 3 mM CBZ, D-AP5 and CNQX on that. *The latency of PTZ-induced epileptiform discharge was increased by 0.5 mM CBZ ($p<0.05$, compared to PTZ). †The latency of PTZ-induced epileptiform discharge was increased by 1 mM CBZ ($p<0.05$, compared to PTZ). ‡The PTZ-induced epileptiform discharge was blocked by 3 mM CBZ. §The latency of PTZ-induced epileptiform discharge was increased by D-AP5 ($p<0.05$, compared to PTZ). ‖The PTZ-induced epileptiform discharge was blocked by CNQX. PTZ, pentylenetetrazole; CBZ, carbamazepine; D-AP5, D(−)-2-amino-5-phosphonopentanoic acid; CNQX, 6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione.

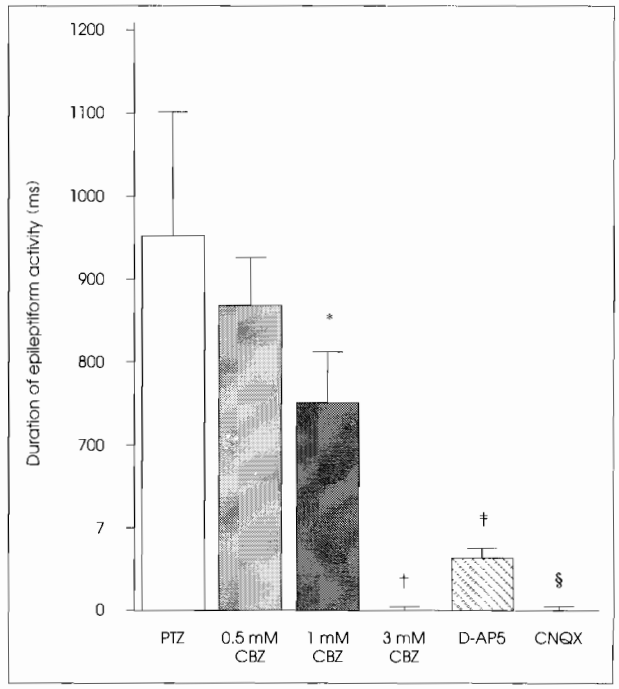

Figure 3. The duration of PTZ-induced epileptiform discharges, and the effects of 0.5 mM CBZ, 1 mM CBZ, 3 mM CBZ, D-AP5 and CNQX on that. *The duration of PTZ-induced epileptiform discharge was decreased by 1 mM CBZ ($p<0.05$, compared to PTZ). †The PTZ-induced epileptiform discharge was blocked by 3 mM CBZ. ‡The duration of PTZ-induced epileptiform discharge was decreased by D-AP5 ($p<0.05$, compared to PTZ). §The PTZ-induced epileptiform discharge was blocked by CNQX. PTZ, pentylenetetrazole; CBZ, carbamazepine; D-AP5, D(−)-2-amino-5-phosphonopentanoic acid; CNQX, 6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione.

증가시켜, 뉴론막의 흥분성과 안정성을 직접 변경시키며,[16] Na+ 채널과 상호 관련하여 막을 변화시켜 양이온과 음이온의 투과성을 변화시킨다.[17]

CBZ 효과는 뇌의 각 지역에 따라 다를 수 있어 성인 동물의 해마보다 시각 피질에서 발생한 전신성 전위를 CBZ가 좀더 억압한다.[12,18] 본 논문 결과에 따르면, CBZ가 어린 쥐의 시각 피질에서 발생한 자발성 경련모양 전위를 억제하며, 특히, 3 mM CBZ는 PTZ 유발 자발성 경련 모양 활동파를 완전히 억제하는 것을 알 수 있었다. CBZ는 여러 가지 작용 기전이 존재하는데, 주작용은 뉴론의 고빈도 흥분 특질 변경, Na+ 채널 비활성화 증가와 비활성화된 채널의 회복율 저하로 경련성 초점에서 보이는 것과 같은 확장 탈분극(extended depolarization)에서 생기는 지속적인 재발성 활성(firing)을 막는 것이며,[19-22] 연접전 Na+ 채널 억제와 연접전 활동 전위(action potential) 생성(firing) 억제를 초래하여 이차적으로 연접전 전압-의존성 Ca+ 유입(entry)을 감소시켜 궁극적으로 연접부 전달(transmission)을 감소시킨다.[12] 또한, PTZ와 CBZ는 이온 레벨에서 서로 직접적인 경쟁이 일어나기 때문에, CBZ가 PTZ 유발 자발성 경련 모양에 현저한 항경련 효과를 보이는 것으로 생각된다.[23] 본 실험에서는 어린 연령에서 CBZ가 항경련 효과를 나타냈는데, 이는 이 연령에서 시냅스 연접부(synaptic junction) 발달, 신경전달물질계 성숙과 전압-의존성 Na+ 채널의 밀도 증가 등으로 뉴론 막 특질에 영향을 끼칠 수 있었기 때문인 것으로 생각된다.[21,25] 또한, 본 논문에서 CBZ 효과를 관찰한 후 PTZ 존재 하에서 1시간의 세척(washout)을 한 후에도 CBZ 투여전의 상태로 돌아오지 못하는데, 이는 아마도 CBZ가 뉴론의 phospholipid와 단백질 성분에 결합하기 때문인 것으로 생각된다.[26]

본 연구 결과를 보면, NMDA 길항제인 D-AP5가 PTZ로 유도된 자발성 경련 모양 전위를 완전 없애지는 못하지만 현저하게 억제하는 것을 시험관내에서 알 수 있었고, AMPA 길항제인 CNQX는 PTZ로 유도된 자발성 경련 모양 전위를 완전 차단하는 것을 시험관내에서 알 수 있었는데, 이는 생체내에서 관찰한 다른 보고[27]와 유사한 결과

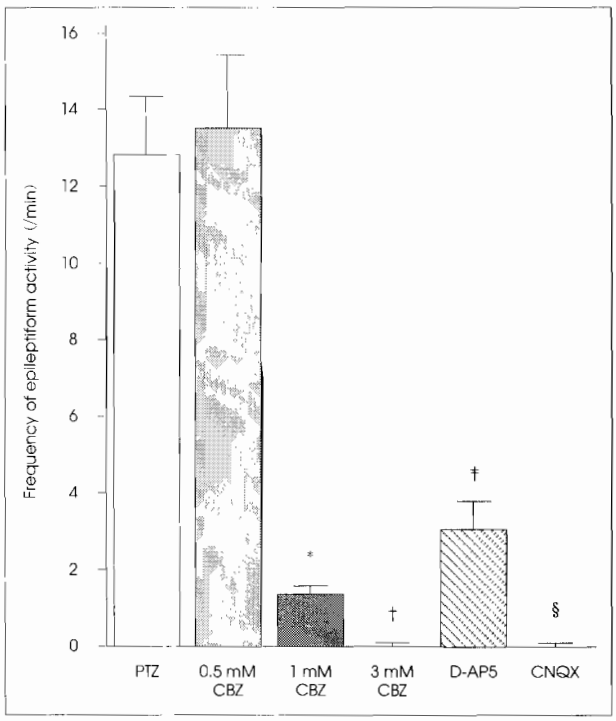

Figure 4. The frequency of PTZ-induced epileptiform discharges, and the effects of 0.5 mM CBZ, 1 mM CBZ, 3 mM CBZ, D-AP5 and CNQX on that. *The frequency of PTZ-induced epileptiform discharge was decreased by 1 mM CBZ ($p<0.05$, compared to PTZ). †The PTZ-induced epileptiform discharge was blocked by 3 mM CBZ. ‡The frequency of PTZ-induced epileptiform discharge was decreased by D-AP5 ($p<0.05$, compared to PTZ). §The PTZ-induced epileptiform discharge was blocked by CNQX. PTZ, pentylenetetrazole; CBZ, carbamazepine; D-AP5, D(−)-2-amino-5-phosphonopentanoic acid; CNQX, 6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione.

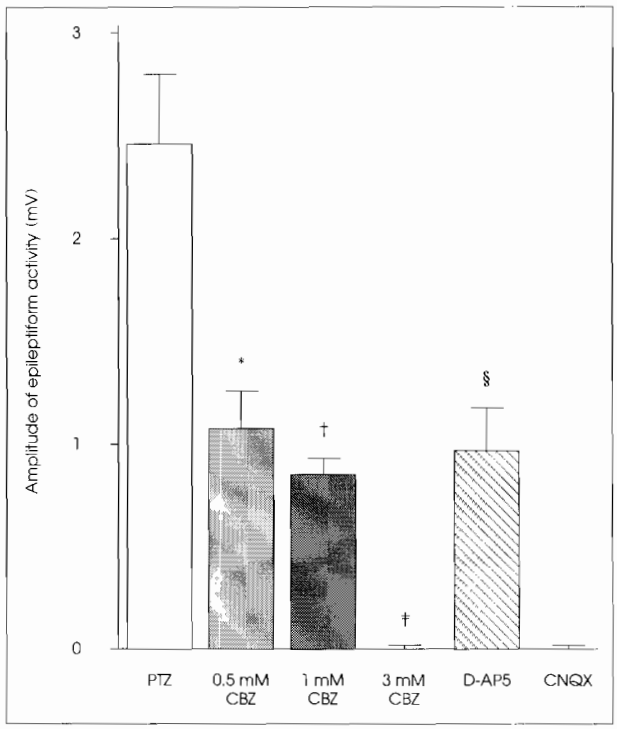

Figure 5. The amplitude of PTZ-induced epileptiform discharges, and the effects of 0.5 mM CBZ, 1 mM CBZ, 3 mM CBZ, D-AP5 and CNQX on that. *The amplitude of PTZ-induced epileptiform discharge was decreased by 0.5 mM CBZ ($p<0.05$, compared to PTZ). †The amplitude of PTZ-induced epileptiform discharge was decreased by 1 mM CBZ ($p<0.05$, compared to PTZ). ‡The PTZ-induced epileptiform discharge was blocked by 3 mM CBZ. §The amplitude of PTZ-induced epileptiform discharge was decreased by D-AP5 ($p<0.05$, compared to PTZ). ∥The PTZ-induced epileptiform discharge was blocked by CNQX.

로, NMDA와 AMPA 수용체가 PTZ 유도 경련 모양 전위에 관련됨을 알 수 있었다. PTZ의 경련 유발 효과는 아마도 NMDA 혹은 AMPA 타입의 glutamate 수용체 활성을 통해 연접 후 뉴론에 대한 glutamate의 흥분 작용이 오래 지속되고, glutamate 전달(glutamatergic transmission) 활동이 증가되어 glutamate성 혹은 glutamate-민감성 뉴론에 의한 것으로 생각된다.[27] 또한, PTZ는 glutamate성 연접 전달(glutamatergic synaptic transmission)을 통해 GABA의 억제성 활동을 약화시키는데, NMDA와 AMPA가 연관되어 ionotropic GABAa와 metabotropic GABAb 수용체를 모두 억압하며[28-30] GABA성 연접 전달(GABAergic synaptic transmission)은 NMDA 길항제와 AMPA 길항제에 의해 억제된다.[27]

결론적으로 CBZ가 어린 연령의 시각 피질에서 기원한 PTZ 유발 경련 모양 활동 전위를 소실시키는 것을 알 수 있었는데, 이는 전신성 경련을 유발하는 PTZ에 CBZ를 첨가하면 경련을 악화시키거나 효과가 없다는 다른 생체내 보고[31]와는 다르다. 이와 같은 차이를 보이는 원인 중 하나로 뇌의 각 부위에 따른 CBZ의 효과 차이를 생각해야 할 것으로 생각되는데, 아마도 CBZ가 어린 연령의 시각 피질 기원성 경련 모양 전위에 좀더 효과적인 것으로 생각되며, 이와 같은 뇌의 위치에 따른 차이에 대해서는 앞으로 더욱 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Bauer J. Seizure-inducing effects of antiepileptic drugs: a review. *Acta Neurologica Scandanavica* 1996;94:367-77.
2. Gram L, Dulac O. Antiepileptic drug-induced worsening of seizures in adults and children. *Epilepsia* 1995;36(suppl 3):S57.
3. Lerman P. Seizures induced or aggravated by anticonvulsants. *Epilepsia* 1986;27:706-10.
4. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998;39:5-17.
5. Stores G. Behavioral effects of antiepileptic drugs. In: Nelson KB, Ellenberg JH. *Febrile seizures*. New York: Raven Press. 1981;185-92.
6. Trimble MR. Anticonvulsant drugs and psychosocial development: phenobarbitone, sodium valproate and benzodiazepines. In: Morselli PL, Pippenger CE, Penry JK. *Antiepileptic drug therapy in pediatrics*. New York: Raven press. 1983;201-23.

7. Benner-Levy J, Sores G. The nature of cognitive dysfunction in school children with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1984;69(suppl 99):79-89.
8. Galassi R, Morrealc A, Lorusso S, Procaccianti G, Lugaresi E, Baruzzi A. Carbamazepinc and phenytoin. Comparison of cognitive effects in epilcptic patients during monotheraphy and withdrawal. *Arch Neurol* 1988;45:892-4.
9. Trimble MR, Cull C. Children of school age: the influence of antiepileptic drugs on behavior and intellect. *Epilepsia* 1988;29(suppl 3):15-9.
10. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, *et al*. Comparison of carbamazepinc, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and sccondarily generalized tonic-clonic seizures. *New England J Med* 1985;313:145-51.
11. Shorvon S. The drug treatment of epilepsy. In: Hopkins A, Shorvon S, Cascino G. *Epilepsy*, 2nd ed. London: Chapman & Hall, 1995;171-214.
12. Kubota T, Jibiki I, Hirose S, Yamaguchi N. Comparative experimental study of antiepileptics-Regional specificity of antiepileptic action of carbamazepine, Phenobarbital and valproate sodium. *Brain Dev* 1990;12:503-8.
13. Woodbury DM. Significance of animal models of epilepsy for, evaluation of antiepileptic drug efficacy and safety in pediatrics. In: Morselli PL, Pippenger CE, Penry JK. *Antiepileptic drug therapy in pediatrics*. New York: Raven Press. 1983;349-62.
14. Mecarelli O, de Feo MR, Rina MF, Ricci GF. Effects of progabide on bicuculline-induced epileptic seizures in developing rats. *Clin Neuropharmacol* 1988;11:443-53.
15. Tropea D, Sermasi E, Domenici L. Synaptic plasticity of feedback connections in rat visual cortex. *Dev Brain Res* 1999;118:61-7.
16. Woodbury DM. Convulsant drugs: mechanisms of action. In: Glaser GH, Penry JK, Woodbury DM. *Antiepiletic drugs*: mechanism of action. New York: Raven Press. 1980:249-303.
17. Bodner RL, Greenberg MS, Popov AI. A quantitative determination of the interaction if pentamethylenetetrazole with sodium ion by sodium-23 NMR. *Spectroscopy Letters* 1972;5:489-95.
18. Kubota T, Jibiki I, Hirose S, Yamaguchi N. Antiepileptic effects under steady state of phenytoin serum levels produced in acute experiments. *Epilepsia* 1987;28:169-78.
19. Mcdonald RL. Carbamazepine. Mechanisms of action. In: Levy R, Mattson R, Meldrum B, Penry JK. Dreifuss FE. *Antiepileptic drugs*. 3rd ed. New York: Raven Press. 1989;447-55.
20. Courtney KR, Etter EG. Modulated anticonvulsant block of sodium channels in nerve and muscle. *Eur J Pharmacil* 1983;88:1-9.
21. Courtney KR. Mechanisms of frequency-dependent inhibition of sodium, currents in myelinated nerve by the lidocaine derivative GEA 968. *J Pharmacol Exp Ther* 1975;195:225-36.
22. White HS. Clinical significance of animal seizure models and mechanism of action studies of potential antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1997;38(suppl 1):9S-17S.
23. De Feo MR, Mecarelli O, Ricci G, Rina MF. Effects of carbamazepine on bicuculline- and pentylenetetrazol-induced seizures in developing rats. *Brain Dev* 1991;13:343-7.
24. Purpura DP. Ontogenetic model in studies of cortical seizure activities. In: Purpura DP, Penry JP. Tower DB, Woodbury DM, Wakter RD. *Experimental models of epilepsy*. New York: Raven Press. 1972;532-55.
25. Kriegstein AR, Suppes T, Prince DA. Cellular and synaptic physiology and epileptogenesis of developinf rat neocortical neurons in vitro. *Dev Brain Res* 1987;34:161-71.
26. Goldberg MA, Todoroff T. Brain binding of anticonvulsants: carbamazepine and Valproic acid. *Neurology* 1980;30:826-31.
27. Lukomskaya NY, Rukoyatkina NI, Gorbunova LV, Gmiro VE, Magazanik LG. Studies of the Roles of NMDA and AMPA Glutamate Receptors in the Mechanism of Corasole Convulsions in Mice. *Neuroscience Behav Physiology* 2004;34:783-9.
28. Corda MG, Orlandi M, Lecca D, Giorgio O. Decrease in GABAergic function induced by pentylenetetrazole kindling in rats: antagonism by MK-801. *J Pharmacol Exptl Ther* 1992;262:792-800.
29. De Sarro G, Palma E, Costa N, Marra R, Gratteri S, de Sarro A, Rotiroti D. Effect of compounds acting on GABA (B) receptors in the pentylenetetrazole kindling model of epilepsy. *Neuropharmacol* 2000;39:2147-61.
30. Getova D, Froestl W, Bowery NJ. Effect of GABAB receptor antagonism on the development of pentylenetetrazole-induced kindling in mice. *Brain Res* 1998;809:182-8.
31. Cortez MA, McKerlie C, Snead OC III. A model of atypical absence seizures: EEG, pharmacology, and developmental characterization. *Neurology* 2001;56:341-9.