

بررسی تغییرات دامنه زیرباندهای الکتروانسفالوگرام در حین تشنجات موضعی در مدل صرعی پیلوکارپین

ساحل متقی^{۱،۲}، محمد نیک نظر^۳، محمد سیاح^{۳*}، وهاب باباپور^۱، بیژن وثوقی وحدت^۳، محمد باقر شمس اللهی^۳
۱. بخش فیزیولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران
۲. بخش فیزیولوژی و فارماکولوژی انستیتو پاستور ایران، تهران
۳. بخش پردازش تصاویر و سیگنالهای بیومدیکال، دانشکده مهندسی برق دانشگاه صنعتی شریف، تهران
دریافت: ۱ آذر ۹۰ پذیرش: ۲۶ دی ۹۰

چکیده

مقدمه: صرع لوب گیجگاهی (TLE) شایعترین و مقاومترین صرع در بزرگسالان است. مدل صرعی پیلوکارپین دارای بیشترین شباهت رفتاری، مورفولوژیک و الکتروگرافیک به TLE می باشد. هدف از مطالعه حاضر بررسی تغییرات دامنه (بزرگی) زیرباندهای الکتروانسفالوگرام در خلال تشنجات موضعی در موشهای صحرایی صرعی شده با پیلوکارپین بود. تحلیل این تغییرات ممکن است به تشخیص پیش از موعد حملات صرعی کمک کند.

روش ها: TLE با تزریق داخل صفاقی پیلوکارپین (۳۸۰ mg/kg) ایجاد شد. جهت پیشگیری از عوارض کولینرژیک، نیم ساعت قبل از تجویز پیلوکارپین، اسکوپولامین (۱ mg/kg) زیرجلدی تزریق می شد. ۲ ساعت پس از حمله مداوم صرعی (SE)، دیازپام (۲۰ mg/kg)، داخل صفاق تجویز می شد تا حملات خاتمه یابند. بوسیله الکترودهای سطحی از موشهای مصروع ثبت الکتروانسفالوگرام گرفته شد. سیگنال به دست آمده با استفاده از تبدیل ویولت دابیشز (Daubichies wavelet transform) به زیرباندهای آلفا، بتا، گاما، تتا و دلتا تفکیک شد و پس از محاسبه توان (مربع دامنه) زیرباندها در هنگام تشنجات موضعی و قبل از تشنج در هر موش، میزان تغییر بصورت درصد بیان گردید.

یافته ها: ۶۵ درصد حیوانات SE نشان دادند. $39/4 \pm 5/4$ دقیقه پس از تزریق پیلوکارپین SE ظاهر می شد. تشنجات موضعی $3/8 \pm 0/4$ روز و تشنجات فراگیر $7 \pm 0/5$ روز بعد ظاهر شدند. در طی تشنجات موضعی، توان EEG و زیرباندهایش کاهش یافت اما این کاهش از نظر آماری معنی دار نبود. بیشترین میزان کاهش در زیرباندهای بتا و گاما و کمترین میزان کاهش در زیرباندهای آلفا و تتا مشاهده شد.

نتیجه گیری: با توجه به پروتکل استفاده شده در این تحقیق به نظر می رسد در طی تشنجات موضعی ناشی از پیلوکارپین توان زیرباندهای الکتروانسفالوگرام دستخوش تغییر معنی داری نمی شوند.

واژه‌های کلیدی: الکتروانسفالوگرام، تشنجات موضعی، پیلوکارپین

مقدمه

الزایمر است و به تشنجاتی اطلاق می شود که بصورت راجعه و خود به خودی رخ می دهند [۳۱]. صرع لوب میانی گیجگاهی (MTLE) شایعترین علت تشنجات موضعی پیچیده محسوب می شود که در آن خاستگاه تشنجات از ساختارهای میانی لوب گیجگاهی بخصوص هیپوکمپ، آمیگدال و ژيروس پراهیپوکمپ هستند [۳۲]. تزریق سیستمیک پیلوکارپین در

صرع سومین اختلال شایع نورولوژیک بعد از سکته مغزی و

sayyahm2@pasteur.ac.ir
www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:
وبگاه مجله:

موش صحرایی باعث ایجاد تشنجاتی برخاسته از نواحی میانی لوب گیجگاهی و بدنال آن بروز تشنجات موضعی پیچیده می‌گردد. مدل صرعی پیلوکارپین بدلیل شباهتهای رفتاری، مورفولوژیک، و الکتروگرافیک به صرع لوب گیجگاهی در انسان، مدل مناسبی برای بررسی این نوع صرع محسوب می‌شود بطوریکه در آن رفتارهای تشنجی در سه مرحله مشخص شامل حمله مداوم صرعی (Status epilepticus, SE)، مرحله نهفته (Latent period) و مرحله مزمن یا رخداد تشنجات راجعه خود به خودی (Spontaneous recurrent seizures) قابل تفکیک هستند [۲۹].

الکتروانسفالوگرام (EEG) یک معیار حساس برای ارزیابی فعالیت کلی مغز است و ناشی از فعالیت پتانسیل‌های سیناپسی میلیونها سلول هرمی در کورتکس مغز می‌باشد [۲]. بر اساس فرکانس امواج EEG در ۵ گروه تقسیم می‌شوند: (۱) امواج آلفا که در محدوده فرکانسی ۸ تا ۱۶ هرتز هستند و در انسان به طور عمده از ناحیه پس سری در حالت هوشیاری و آرامش با چشمان بسته و همچنین سایر نواحی حسی از جمله قشر حسی حرکتی ثبت می‌شوند. شواهد نشان می‌دهد که این امواج در نژادهای مختلف موشهای صحرایی نیز از قشر حسی حرکتی ثبت می‌شوند و تحت تاثیر تالاموس هستند [۲۶، ۱۶]. (۲) امواج دلتا که شامل تمام امواج با فرکانس زیر ۴ هرتز هستند. این امواج در خواب عمیق ثبت می‌شوند [۲۶]. (۳) امواج بتا که از نئوکورتکس ثبت می‌شوند دارای دامنه کم، فرکانس بین ۱۶ تا ۳۰ هرتز و متأثر از فعال بودن مغز هستند [۲۶، ۱۴]. (۴) امواج گاما دارای فرکانس ۳۰ تا ۸۰ هرتز، مشابه امواج بتا تحت تأثیر فعالیت مغزی مانند هوشیاری و ادراک هستند و از هیپوکامپ و نئوکورتکس ثبت می‌شوند [۲۳، ۱۴]. (۵) امواج تتا فرکانس ۴ تا ۱۲ هرتز دارند از هیپوکامپ منشأ می‌گیرند و در ارتباط با حرکات ارادی موش صحرایی است [۲۳، ۵].

مواد و روش ها

در این مطالعه از موشهای صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده ی وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم پرورشی انستیتو پاستور ایران استفاده شد. موشها در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و تاریکی و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری می‌شدند. تمامی آزمایشات بر اساس شیوه نامه کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور ایران مبتنی بر استفاده از حداقل تعداد حیوانات و استفاده از روشهای منجر به کمترین میزان زجر، صورت پذیرفت.

صرع لوب گیجگاهی توسط پیلوکارپین هیدروکلراید (ساخت کمپانی سیگما) با دوز ۳۸۰ mg/kg و تزریق داخل صفاقی ایجاد شد. جهت پیشگیری از بروز عوارض کولینرژیک این ماده، حیوانات نیم ساعت قبل از تجویز پیلوکارپین، اسکوپولامین متیل نترات (ساخت کمپانی سیگما) با دوز ۱ mg/kg از راه زیر جلدی دریافت می‌کردند. پس از تجویز پیلوکارپین حیوانات به مدت ۶۰ دقیقه مورد مشاهده قرار می‌گرفتند تا بروز حمله مداوم صرعی (SE) در آنها تشخیص داده شود. ۲ ساعت پس از بروز SE، دیازپام با دوز ۲۰ mg/kg، به حیوانات تزریق داخل صفاقی می‌شد تا حملات را متوقف نماید. بعد از بروز

توان یا مربع دامنه (بزرگی) امواج EEG و زیر باندهای آن بعنوان معیاری از همزمانی (Synchronization) در نظر گرفته می‌شود بعبارتی افزایش توان شاخصی از افزایش همزمانی است [۲۵]. مطالعات نشان داده اند که همزمانی EEG و زیر باند های آن در شرایط مختلف فیزیولوژیک و پاتولوژیک تغییر می‌کند به عنوان مثال حرکات آزادانه موش صحرایی در EEG با از بین رفتن همزمانی

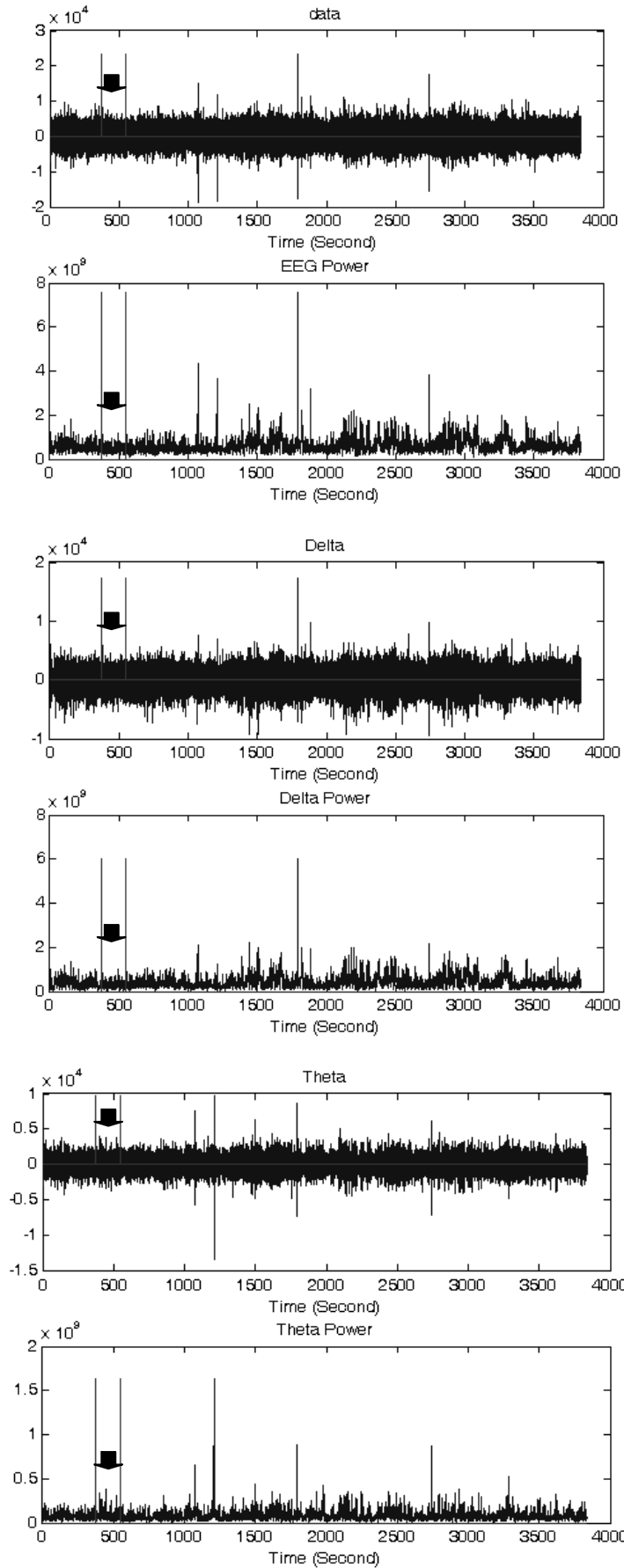
طبقه بندی رفتارهای تشنجی شناخته می شود [۳۰]. بر اساس این طبقه بندی رفتارهای صرعی به مراحل زیر تقسیم می شود: (۱) خیره شدن و انقباضات دهانی (۲) اتوماتیسم (۳) کلونوس یکطرفه اندام جلویی (۴) کلونوس دو طرفه اندام جلویی (۵) کلونوس دو طرفه اندام جلویی به همراه افتادن (۶) تشنجات تونیک و کلونیک. مراحل ۱ تا ۳ جزو تشنجات موضعی و مراحل ۴ تا ۶ مربوط به تشنجات جنرالیزه است. شروع صرع با مشاهده اتوماتیسم دهانی شامل حرکات شبه جویدن و همچنین بالا و پایین آوردن تکراری سر (Head nodding) بر روی سیگنال در حال ثبت علامت گذاری می گردید و پایان تشنج نیز به همین ترتیب با خاتمه این رفتار بر روی سیگنال مشخص می شد. برای پردازش این سیگنالها به منظور حذف نویز و آرتیفکت از یک فیلتر پایین گذر (Low pass) با فرکانس قطع ۱۰۰ هرتز استفاده شد تا نویزهای با فرکانس بالا حذف شوند و در ادامه از یک فیلتر میان نگذر باند باریک (Notch) برای حذف نویز ۵۰ هرتز برق شهر استفاده شد. الکتروانسفالوگرام با استفاده از مبدل ویولت داییشز مرتبه ۴ (Fourth-order Daubichies wavelet transform) به زیرباندهای آلفا، بتا، گاما، تتا و دلتا تجزیه شد و میانگین توان (مربع دامنه) هر یک از زیرباندها در هنگام تشنج و قبل از تشنج در هر یک از موشها بصورت مجزا محاسبه و میزان تغییر آن به شکل درصد بیان گردید (میانگین توان زیرباند در هنگام تشنج تقسیم بر میانگین توان زیرباند قبل از تشنج ضربدر ۱۰۰). سپس میانگین درصد تغییرات هر زیرباند در موشها بدست آمد. نتایج بصورت $Mean \pm S.E.M$ نمایش داده شده اند. داده ها با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تکمیلی توکی آنالیز شدند. در تمام آنالیزها $P < 0.05$ به عنوان ملاک تفاوت معنی داری در نظر گرفته شد.

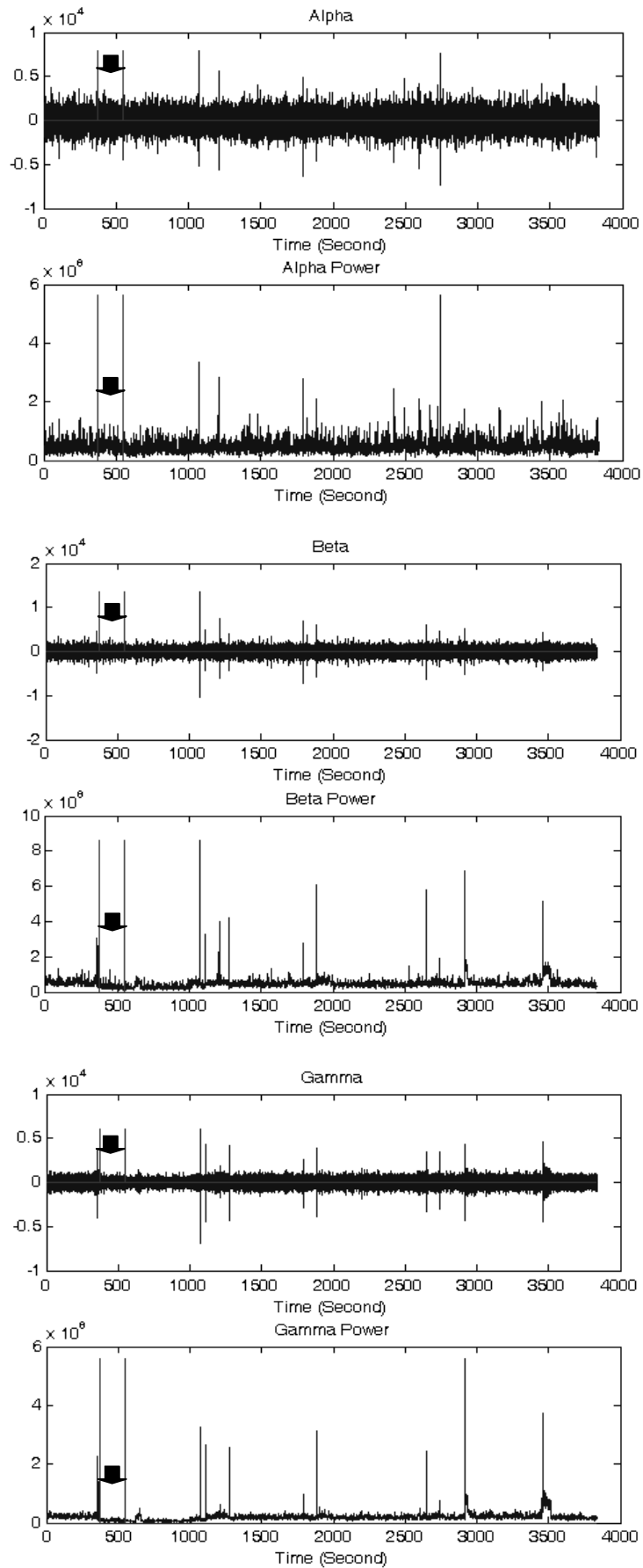
یافته ها

تجویز پیلوکارپین با دوز بکار رفته در این تحقیق در ۶۵ درصد از حیوانات (۱۳ از ۲۰ حیوان) موجب بروز SE گردید. میزان مرگ ناشی از SE ۳۸/۵ درصد (۵ از ۱۳ حیوان) بود.

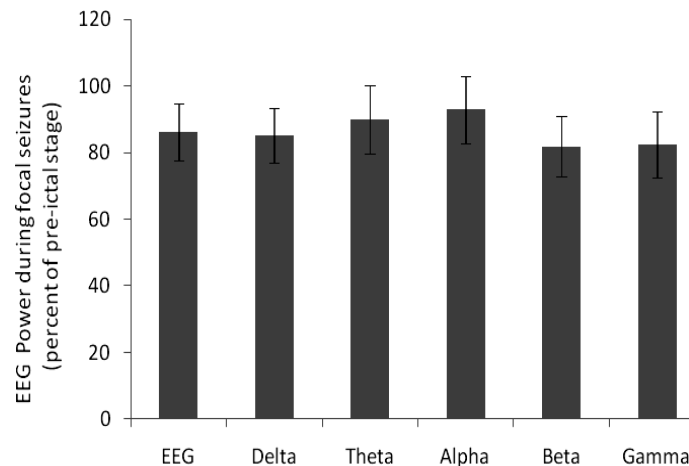
SE، حیوانات به مدت ۲ تا ۳ روز قادر به خوردن و آشامیدن نبودند. در این مدت هر ۱۲ ساعت یکبار ۵ میلی لیتر نرمال سالین ۰/۹ درصد به هر حیوان به روش داخل صفاقی تزریق می شد. بعد از این مرحله حیوانات به داخل محفظه های پلکسی گلاس منتقل شده و حرکات و رفتارهای آن ها به طور شبانه روزی توسط دوربین های دیجیتالی (Infra UN-112S Red CCD Unicorn) ثبت می شد. این فیلم ها بصورت روزانه مشاهده می شدند. ۴ روز بعد از بروز SE با کمک جراحی استریوتاکسی، الکتروودگذاری جهت ثبت EEG در حیوانات انجام می شد. موشها توسط تزریق داخل صفاقی کتامین ۶۰ mg/kg و زایلازین ۱۰ mg/kg، بیهوش شده و در دستگاه استریوتاکس (Stoelting, USA) قرار می گرفتند. الکتروودها در موقعیت Frontal (۳ میلیمتر در جلوی برگما و ۲ میلی متر در جانب خط وسط) و Occipital (۱ میلیمتر در جلوی نقطه ی لامبدا و ۳/۵ میلیمتر در جانب خط وسط) روی جمجمه ثابت می شدند [۲۲]. از الکتروود فرونتال برای ثبت و از الکتروود پس سری به عنوان زمین و دیفرنشیال استفاده شد. سپس حیوانات به محفظه های پلکسی گلاس برگردانده شده و دوباره توسط دوربین ها کنترل می شدند. بعد از طی دوران بازیابی (Recovery) بین ساعات ۸ تا ۱۶ از حیوانات ثبت الکتروانسفالوگرام گرفته می شد. الکتروودهای مربوط به ثبت توسط یک کابل به یک تقویت کننده -AC Differential (DAM 80, WPI) که دارای فیلتر میان گذر (Band Pass) یک دهم تا ۱۰۰۰ هرتز بود، مربوط می شدند. کابل به اندازه ای بلند بود که امکان حرکت آزادانه حیوان فراهم گردد. این ثبت ها با نرخ نمونه برداری یک کیلو هرتز و دقت مبدل آنالوگ به دیجیتال ۱۲ بیت انجام شدند. ثبت های به دست آمده توسط نرم افزار Biochart (Science beam, USA) در کامپیوتر ذخیره می شدند. با توجه به این که در هنگام تشنجات جنرالیزه مشکلاتی از قبیل ایجاد آرتیفکت های شدید ناشی از حرکات ناگهانی و شدید موش، قطع و وصل شدن سوکت و ایجاد نویز وجود داشت در این مطالعه فقط تشنجات موضعی مورد بررسی قرار گرفتند.

یکی از علائم رفتاری مشخصه تشنجات موضعی با منشا لوب گیجگاهی اتوماتیسم (Automatism) یا انجام حرکات غیر رفلکسی و غیر ارادی است [۱۳] که بعنوان مرحله دوم





شکل ۱- نمونه ای از الکتروانسفالوگرام و زیرباندهای تشکیل دهنده آن قبل، در حین و پس از تشنجات موضعی ناشی از پیلوکاریپین. فلش‌ها نشان دهنده بازه زمانی آغاز و پایان تشنجات موضعی هستند.



شکل ۲- درصد توان الکتروانسفالوگرام و زیرباند‌های آن در خلال تشنجات موضعی ناشی از پیلوکارپین نسبت به حالت نرمال و قبل از تشنج (۱۰۰٪). بیشترین درصد کاهش در زیرباند‌های بتا و گاما و کمترین میزان تغییرات در زیرباند‌های آلفا و تتا مشاهده می‌شود.

میکروولت (تقریباً حدود ۱۰۰ میکروولت) و فرکانس آنها بین نیم تا ۱۰۰ هرتز است [۲۶،۲].

توان یا مربع بزرگی امواج EEG و زیرباند‌های آن به عنوان معیاری از همزمانی (Synchronization) در نظر گرفته می‌شود به عبارتی افزایش توان شاخصی از افزایش همزمانی است [۲۵]. نتایج ما نشان داد که همزمانی امواج EEG و زیرباند‌های آن در هنگام تشنجات موضعی در مدل پیلوکارپین تغییر نمی‌کند. Lee و همکارانش در سال ۲۰۰۰ نشان دادند که در زمان شروع صرع نتوکورتیکال امواج تیز ریتمیک در محدوده آلفا و تتا مشاهده می‌شود [۱۷]. در مطالعه دیگری توسط Faught و همکارانش در سال ۱۹۹۶ افزایش همزمانی فقط در زیر باند تتا مشاهده شد [۱۱]. در مطالعاتی نیز نشان داده شده است که امواج با ولتاژ زیاد تتا به جای امواج آلفا ظاهر می‌شوند [۱۹،۱۵]. نتایج مطالعات Monto و همکارانش در سال ۲۰۰۶ و همچنین Schevon و همکاران در سال ۲۰۰۷ مبین افزایش همزمانی امواج EEG در مناطق اپیلتوژنیک نتوکورتکس در حین تشنجات موضعی در انسان می‌باشند [۲۴،۲۱]. در برخی از مدل‌های حیوانی صرع نیز افزایش همزمانی گزارش شده است به عنوان مثال در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۱ در تشنج حاد القا شده با پنتیلین تترازول، افزایش همزمانی در زیرباند‌های بتا و گاما مشاهده شد [۳]. افزایش توان زیرباند گاما در طی تشنجات در سایر مدل‌های تشنجی نیز گزارش شده است [۳۳،۹]. اما از طرف دیگر Bettus و همکاران در سال ۲۰۰۸ نشان دادند که در عین حالی که توان

بطور متوسط $39/4 \pm 5/4$ دقیقه پس از تزریق پیلوکارپین حیوانات دچار SE شدند. تشنجات موضعی در فاصله $0/4 \pm$ روز ۳/۸ و تشنجات فراگیر $7 \pm 0/5$ روز پس از تزریق پیلوکارپین ظاهر شدند.

شکل ۱ نمونه‌ای از EEG ثبت شده قبل، در حین و پس از بروز تشنجات موضعی را نشان می‌دهد. تحلیل داده‌های به دست آمده نشان داد با اینکه توان EEG و زیرباند‌های آن در هنگام تشنجات موضعی کاهش می‌یابند اما این کاهش از نظر آماری معنی دار نیست. درصد کاهش توان در زیر باند بتا و پس از آن در زیرباند گاما بیشتر از سایر زیرباند‌ها است. از طرف دیگر در زیرباند‌های آلفا و تتا حداقل تغییرات رخ می‌دهد (شکل ۲).

بحث

نتایج ما نشان داد که توان EEG و زیرباند‌های آن در هنگام تشنجات موضعی در مدل صرعی پیلوکارپین دستخوش تغییر معنی داری نمی‌شود. درصد تغییرات توان زیرباند‌های بتا و گاما بیشتر از سایر زیرباند‌ها است. از طرف دیگر کمترین میزان تغییرات در زیر باند‌های آلفا و تتا مشاهده می‌شود. اما در مجموع این تغییرات معنی دار نیستند.

الکتروانسفالوگرام ثبت فعالیت پتانسیل‌های سیناپسی میلیون‌ها سلول هرمی قشر مغز است که دامنه و فرکانس آن در شرایط مختلف تغییر می‌کند. دامنه این امواج معمولاً کمتر از ۳۰۰

گیجگاهی با از بین رفتن هوشیاری همراه هستند [۶، ۱۰]. شاید این امر یکی از دلایل بیشتر بودن میزان کاهش توان زیرباند های بتا و گاما نسبت به سایر زیرباندها باشد. علاوه بر نئوکورتکس، در هیپوکامپ نیز ریتم گاما (به همراه ریتم تتا) در ارتباط با فعالیتهای رفتاری زیاد می شود. در موش صحرایی فعالیت خود به خودی امواج گاما در مناطق وسیعی از هیپوکامپ همزمان است و به نظر می رسد که به طور مستقل در نرونهاى ناحیه CA1، CA3، هیپوس و قشر انتورینال تولید شوند [۲۳]. در صرع لوب گیجگاهی و همچنین مدل صرعی پیلوکارپین، آسیب نورونی در ناحیه CA1 و CA3 به ویژه در نرونهاى بینابینی و همچنین قسمتی از قشر انتورینال مشاهده شده است [۸] که شاید یکی دیگر از دلایل کاهش زیاد توان زیرباند گاما نسبت به زیر باندهای دیگر باشد. به علاوه، در مطالعه ای در سال ۲۰۰۲ در مدل صرع کابینیک اسید، که یکی از مدل های صرع لوب گیجگاهی است، مشخص شد که بین امواج صرعی تیز با فرکانس پایین و امواج گاما حالت آنتاگونیست وجود دارد بطوریکه توان باند گاما در ابتدای شروع صرع افزایش می یابد ولی در هنگام فعالیت امواج تیز با فرکانس کم، توان این باند به صورت معنی دار کم می شود [۲۰].

در مجموع نتایج این مطالعه نشان می دهد که در خلال تشنجات موضعی در مدل پیلوکارپین توان زیرباندهای EEG نسبت به حالت طبیعی و غیر تشنجی مغز دستخوش تغییر معنی داری نمی شود. علت این یافته شاید به منطقه ثبت گرفته شده، مدل صرعی بکار رفته و روش آنالیز داده ها مربوط باشد. مطالعات بیشتری در راه است تا به این احتمالات پاسخ دهد.

سیاسگزاری

این مطالعه بخشی از رساله دکترای فیزیولوژی دامپزشکی دانشگاه تهران بوده و با بودجه انستیتو پاستور ایران به شماره طرح ۴۷۲ انجام شده است.

زیرباند تتا در ساختارهای هیپوکامپ، آمیگدال و قشر انتورینال در بیماران دچار صرع لوب گیجگاهی کاهش می یابد ولی در توان زیرباندهای آلفا، بتا، گاما و دلتا تغییر معنی داری مشاهده نمی شود [۴]. در همین راستا در مطالعه ای دیگری در سال ۲۰۰۸ معلوم شد که در طی تشنجات موضعی ناشی از پیلوکارپین در موشهای صحرایی توان امواج آلفا و تا حد کمتری توان امواج دلتا و بتا ثبت شده از هیپوکامپ افزایش می یابد در حالیکه اگر ثبت از ناحیه فرونتال گرفته شود توان فقط در محدوده امواج دلتا افزایش پیدا می کند و در مورد سایر زیرباندها توان تغییری نمی کند [۱۰]. بنابراین به نظر می رسد که بسته به ناحیه مورد ثبت، نوع مدل صرعی مطالعه شده و پروتکل مورد استفاده برای آنالیز داده ها نتایج متفاوت و گاه متناقضی بدست آید که شامل افزایش، کاهش و عدم تغییر توان زیرباندهای EEG می باشد.

ریتم تتا از سپتوم میانی ناحیه هیپوکامپ موش صحرایی منشأ می گیرد [۵] و تحت تأثیر آورانه های کولینرژیک و گابارژیک است [۱۲] به طوریکه در حالت بیداری بعد از تجویز پیلوکارپین که آگونیست گیرنده های موسکارتینی است انسجام (Coherence) بین باند های تتا ثبت شده از هیپوکامپ و قشر فرونتال افزایش می یابد [۲۷]. از طرفی در مدل صرعی پیلوکارپین میزان گلوتامات خارج سلولی در طی دوران نهفته در هیپوکامپ افزایش می یابد [۷]. نتایج مطالعات برون تن (*in vitro*) نشان می دهد که تحریک فارماکولوژیک گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات سبب ایجاد ریتم هایی در فرکانس آلفا و تتا در نرونهاى قشر تالاموس می گردد [۱۶].

مطالعه ما نشان داد که تغییرات توان زیرباندهای بتا و گاما در هنگام تشنجات موضعی بیشترین میزان کاهش را نسبت به سایر زیرباندها نشان می دهد. این دو زیرباند معمولاً با هم یا به دنبال هم ثبت می شوند [۲۸، ۱۴]. مطالعات نشان داده اند که ریتم های بتا و گاما در نئوکورتکس حیوانات و انسانهای بیدار و هوشیار ثبت می شوند و در ارتباط با هوشیاری، ادراک و پاسخ به محرکهای جدید هستند [۱۴]. تشنجات موضعی صرع لوب

References

- [1] Bartolomei F, Wendling F, Regis J, Gavaret M, Guye M, Chauvel P, Pre-ictal synchronicity in limbic networks of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 61 (2004) 89-104.
- [2] Basar E, Basar-Eroglu C, Karakas S, Schurmann M, Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *Int J Psychophysiol* 39 (2001) 241-8.
- [3] Beiso WG, Liu X, Wang L, Medvedev AV, Koka K, Transcutaneous focal electrical stimulation via concentric ring electrodes reduces synchrony induced by pentylenetetrazole in beta and gamma bands in rats. *Int J Neural Syst* 21 (2011) 139-49.
- [4] Bettus G, Wendling F, Guye M, Valton L, Régis J, Chauvel P, Bartolomei F, Enhanced EEG functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 81 (2008) 58-68.
- [5] Bland BH, Colom LV. The physiology and pharmacology of hippocampal formation theta rhythms. *Prog Neurobiol* 41 (1993) 157-208.
- [6] Blumenfeld H, Rivera M, McNally KA, Davis K, Spencer DD, Spencer SS, Ictal neocortical slowing in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 63 (2004) 1015-21.
- [7] Cavalheiro EA, Fernandes MJS, Turski L, Naffah-Mazzacoratti MG, Spontaneous re-current seizures in rats: amino acids and monoamines determination in the hippocampus. *Epilepsia* 35 (1994) 1-11.
- [8] Curiaa G, Longob D, Biaginib G, Jonesc RSG, Avoli M, The pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci Methods* 172 (2008) 143-57.
- [9] Curtis M, Gnatkovsky V, Reevaluating the mechanisms of focal ictogenesis the role of low- voltage fast activity. *Epilepsia* 50 (2009) 2514-25.
- [10] Englot DJ, Mishra AM, Mansuripur PK, Herman P, Hyder F, Blumenfeld H, Remote effects of focal hippocampal seizures on the rat neocortex. *J Neurosci* 28 (2008) 9066-81.
- [11] Faught E, Kuzniecky RI, Hurst DC, Ictal EEG wave forms from epidural electrodes predictive of seizure control after temporal lobectomy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 9 (1996) 441-8.
- [12] Freund TF, Buzsaki G, Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus* 6 (2008) 345-70.
- [13] Gloor P, Neurobiological substrates of ictal behavioral changes. *Adv Neurol* 55 (1991) 1-34.
- [14] Haenschel C, Baldeweg T, Croft R, Whittington MA, Gruzelier J, Gamma and beta frequency cortical oscillation in response to novel auditory stimuli: A comparison of human electroencephalogram (EEG) data with *in vitro* models. *Proc Natl Acad Sci* 97 (2000) 7645-50.
- [15] Hughes SW, Crunelli V, Just a phase they're going through: the complex interaction of intrinsic high-threshold bursting and gap junctions in the generation of thalamic α and θ rhythms. *Int J Psychophysiol* 64 (2007) 3-17.
- [16] Hughes SW, Crunelli V, Thalamic mechanisms of EEG alpha rhythms and their pathological implications. *Neuroscientist* 11 (2005) 357-72.
- [17] Lee SA, Spencer DD, Spencer SS, Intracranial EEG seizure-onset patterns in neocortical epilepsy. *Epilepsia* 41 (2000) 297-307.
- [18] Leung LS, Generation of theta and gamma rhythms in the hippocampus. *Neurosci Biobehav Rev* 22 (1998) 275-90.
- [19] Lopes SF, Blanes W, Kalitzin SN, Parra J, Suffczynski P, Velis DN, Epilepsies as dynamical diseases of brain systems: basic models of the transition between normal and epileptic activity. *Epilepsia* 44 (2003) 72-83.
- [20] Medvedev AV, Epileptiform spikes desynchronize and diminish fast (gamma) activity of the brain: An "anti-binding" mechanism? *Brain Res Bull* 58 (2002) 115-128.
- [21] Monto S, Vanhatalo S, Holmes MD, Palva JM, Epileptogenic neocortical networks are revealed by abnormal temporal dynamics in seizure-free subdural EEG. *Cereb Cortex* 17 (2006) 1386-93.
- [22] Paxinos G, Watson CR, *The rat brain in stereotaxic coordinates*. San Diego, Elsevier Academic Press, 2007.
- [23] Penttonen M, Acsady L, Kamondi A, Buzsaki G, Gamma frequency oscillation in the hippocampus of the rat: intracellular analysis in vivo. *Eur J Neurosci* 10 (1998) 718-28.
- [24] Schevon CA, Cappell J, Emerson R, Isler J, Grieve P, Goodman R, Mckhann GJr, Weiner H, Doyle W, Kuzniecky R, Devinsky O, Gilliam F, Cortical abnormalities in epilepsy revealed by local EEG synchrony. *Neuroimage* 35 (2007) 140-8.

- [25] Sebban C, Zhang XQ, Tesolin-Decros B, Millan MJ, Spedding M, Changes in EEG spectral power in the prefrontal cortex of conscious rats elicited by drugs interacting with dopaminergic and noradrenergic transmission. *Br J Pharmacol* 128 (1999) 1045-54.
- [26] Shaker MM, EEG Waves Classifier using Wavelet Transform and Fourier Transform. *Int J Biol Med Sci* 1 (2006) 85-90.
- [27] Tejada S, González JJ, Rial RV, Coenen AML, Gamundí A, Esteban S, Electroencephalogram functional connectivity between rat hippocampus and cortex after pilocarpine treatment. *Neuroscience* 165 (2010) 621-31.
- [28] Traub RD, Whittington MA, Buhl EH, Jefferys JGR, Faulkner H, On the mechanism of the gamma-beta frequency shift in neuronal oscillations induced in rat hippocampal slices by tetanic stimulation. *J Neurosci* 19 (1999) 1088-1105.
- [29] Turski WA, Cavalheiro EA, Schwarz M, Czuczwar SJ, Kleinrok Z, Turski L, Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: behavioural, electroencephalographic and neuropathological study. *Behav Brain Res* 9 (1983) 315-35.
- [30] Veliskova J, Behavioral characterization of seizures in rats. In: Pitkänen A, Schwartzkroin PA, Solomon LM, editors. *Models of Seizures and Epilepsy*. Burlington: Elsevier Academic Press, 2006, p. 601-611.
- [31] Vezzani M, French J, Bartfai T, Baram TZ, The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 7 (2011) 31-40.
- [32] Williamson PD, French JA, Thadani VM, Kim JH, Novelty RA, Spencer SS, Spencer DD, Mattson RH, Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: Interictal and ictal scalp electroencephalopathy, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results and pathology. *Ann Neurol* 34 (1993) 781-7.
- [33] Worrell GA, Parish L, Cranstoun SD, Jonas R, Baltuch G, Litt B, High-frequency oscillations and seizure generation in neocortical epilepsy. *Brain* 127 (2008) 1496-1506.