

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова
Российской Академии Наук

Научный доклад об основных результатах подготовленной научно-
квалификационной работы (диссертации)

**Роль SK-каналов в реализации судорожных состояний в моделях
эпилепсии у крыс**

Соболева Елена Борисовна

1.5.5. Физиология человека и животных
(Биологические науки)

Научный руководитель
д.б.н., заведующий лабораторией
Зайцев Алексей Васильевич

Санкт-Петербург
2023

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования

Эпилепсия – одно из наиболее распространённых неврологических заболеваний, которое проявляется в возникновении спонтанных рецидивирующих судорожных припадков. Ему подвержены около 50 миллионов людей во всём мире [1], в частности, в Российской Федерации насчитывается более 400 тысяч пациентов, страдающих эпилепсией [2].

Эпилепсия может вызывать снижение когнитивных функций и нарушения памяти уже после первого припадка [3,4]; при продолжительном течении эпилепсия ассоциирована с такими психоневрологическими нарушениями, как депрессия [5], тревожные расстройства [6,7], мигрени [8], интериктальные и постиктальные психозы [9]. Качество жизни пациентов значительно ухудшается, как за счёт неврологических симптомов, так и в связи с рядом ограничений из-за риска непредсказуемых припадков [10].

Несмотря на обилие антиэпилептических препаратов, до сих пор примерно в 30% случаев эпилепсия является фармакорезистентной [11] и для её лечения приходится применять такие травмирующие методики, как, например, нейрохирургия. Это ставит перед исследователями задачу поиска новых мишеней для фармакологического воздействия, для чего необходимо более полно понимать патологические процессы, происходящие во время эпилептического припадка.

В процесс генерации эпилептических припадков вовлечено множество различных ионных каналов, расположенных на мембране нейронов головного мозга, однако конкретная роль многих каналов до сих пор не ясна. Особого внимания среди них заслуживают калиевые каналы: при открытии этих каналов ионы калия входят внутрь клетки, что приводит к гиперполяризации мембраны и снижает возбудимость нейрона. Одним из таких перспективных в качестве мишени для лекарств, но недостаточно изученным каналов являются

кальций-зависимые калиевые каналы малой проводимости, сокращённо SK-каналы.

SK-каналы экспрессируются в различных типах возбудимых клеток, в том числе в нейронах; показано, в частности, что они присутствуют в основных нейронах зоны CA1 гиппокампа [12]. В мембране нейронов эти каналы колокализированы с NMDA рецепторами [13] и с потенциал-зависимыми кальциевыми каналами L-типа [14]: подобное соседство позволяет им быстро реагировать на вход ионов кальция в клетку. SK-каналы опосредуют среднюю фазу следовой гиперполяризации [15] и способны снижать возбудимость нейронов [16], что в теории даёт им возможность модулировать возбудимость нейронов, реагируя на массиванный вход ионов кальция во время эпилептических разрядов. Также сами SK-каналы подвергаются модуляции при эпилепсии: было показано, что активность и экспрессия SK-каналов снижается в хронических моделях эпилепсии [17,18]. Исследователи уже предпринимали попытки ослабить эпилептическую активность, усиливая работу SK-каналов посредством селективного активатора 1-EBЮ. Так, было показано, что активация SK-каналов может остановить эпилептоподобную активность *in vitro* [19], а в острых моделях *in vivo* активация каналов повышает порог генерации судорог [20].

Исходя из вышесказанного, можно предположить, что SK-каналы активируются во время эпилептических приступов, участвуя в модуляции эпилептической активности по принципу отрицательной обратной связи. Это делает их перспективной мишенью для лечения эпилепсии, в связи с чем необходимо более полно изучить роль SK-каналов в протекании эпилептической активности.

Цель и задачи исследования

Цель исследования:

Изучить роль SK-каналов в регуляции судорожных состояний на моделях *in vitro*.

Задачи исследования:

1. Исследовать влияние фармакологической блокады и активации SK-каналов на мембранные свойства основных нейронов энторинальной коры головного мозга крыс.
2. Исследовать влияние фармакологической блокады и активации SK-каналов на развитие эпилептоподобной активности в *in vitro* модели иктальных разрядов.

Положения, выносимые на защиту

1. Блокада SK-каналов нарушает способность нейронов поддерживать высокие частоты генерации потенциалов действия (ПД).
2. SK-каналы не влияют на процесс развития эпилептоподобной активности в модели иктальных разрядов: частота возникновения ИР остаётся неизменной.
3. SK-каналы регулируют продолжительность нахождения нейрона в деполяризационном блоке во время тонической фазы ИР.

Научная новизна исследования

Впервые проведено исследование SK-каналов на нейронах энторинальной коры головного мозга крыс, протестирован эффект нового селективного активатора SK-каналов NS-309.

Теоретическое и практическое значение работы

Изучение влияния фармакологической модуляции SK-каналов на эпилептоподобную активность позволяет расширить наши знания о механизмах, лежащих в основе эпилептических припадков. Новая информация о действии фармакологических агентов на мозг помогает разрабатывать новые лекарства и методы терапии эпилепсии.

Апробация результатов исследования

Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на конференциях Актуальные проблемы биомедицины (Санкт-Петербург, 2021-2022), Четвертой международной конференции "Физика – наукам о жизни" (Санкт-Петербург, 2021), конференции Российского нейрохимического общества Rus Neurochem 2022 с международным участием (Санкт-Петербург, 2022) и VII Съезде физиологов СНГ с международным участием (Сочи – Дагомыс, 2022).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 2 печатные работы, в том числе 2 печатные работы в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Материалы и методы

1. Объект исследования

Эксперименты проводились на самцах крыс линии Вистар возрастом 20–22 дня; число задействованных в исследовании животных – 60. Животные содержались в стандартных условиях, со свободным доступом к воде и пище. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с директивой Совета Европейского Сообщества 86/609/ЕЕС и постановлениями комиссии по биоэтике Института Эволюционной Физиологии и Биохимии им. И.М. Сеченова.

2. Изготовление переживающих срезов мозга

Эвтаназия животных проводилась посредством декапитации, мозг быстро извлекали и помещали в охлаждённую до +2 °С искусственную спинно-мозговую жидкость (ACSF) следующего состава (в мМ): 126 NaCl, 24 NaHCO₃, 2.5 KCl, 2 CaCl₂, 1.25 NaH₂PO₄, 1 MgSO₄, and 10 глюкозы; pH 7.3–7.4; жидкость непрерывно аэрировали газовой смесью 95% O₂ / 5% CO₂. Далее с помощью вибротома Microm HM 650 V изготавливали горизонтальные срезы толщиной 350 мкм, содержащие гиппокамп и энторинальную кору. Срезы инкубировались 1 час в ACSF комнатной температуры, после чего начинался непосредственно эксперимент. В эксперименте использовали 1–3 среза с одного животного, по 1 нейрону со среза.

3. Патч-кламп регистрация

Проводилась регистрация мембранного потенциала основных нейронов глубоких слоёв дорсальной области медиальной энторинальной коры мозга крысы методом патч-кламп в конфигурации целая клетка. Во время эксперимента срезы мозга непрерывно омывались аэрируемым перфузирующим раствором температурой 30 °С. Визуализация нейронов осуществлялась с помощью микроскопа Zeiss Axioscop 2, оснащённого

системой дифференциального контраста; изображение передавалось на монитор ПК при помощи видеокамеры Grasshopper GS3-U3-23S6M-C. Патч-электроды изготавливались из боросиликатного стекла с микрофиламентом с помощью пуллера для изготовления микропипеток P-1000 (Sutter); после заполнения внутривнутрипипеточным раствором и погружения в ACSF электроды имели сопротивление 3–5 МОм.

В экспериментах было использовано два типа внутривнутрипипеточных растворов с различным составом (в мМ): 1) основной KGlu – для контрольных записей: 136 K-Gluconate, 10 NaCl, 10 HEPES, 5 EGTA, 4 ATP-Mg, and 0.3 GTP; (2) KGlu с пониженным содержанием EGTA – для регистрации эффектов блокады и активации SK-каналов: 138 K-Gluconate, 10 NaCl, 10 HEPES, 4 ATP-Mg, 0.3 GTP, and 0.25 EGTA. Оба раствора имели pH 7.25; для установки нужного pH использовали КОН.

Регистрация мембранного потенциала нейронов проводили с помощью патч-кламп усилителя Multiclamp 700B; полученные данные переводились в цифровой формат аналогово-цифровым преобразователем NI USB-6343. Первичная обработка и регистрация данных велась с помощью программного обеспечения WinWCP 5. Данные фильтровались на частоте 10 кГц, сбор данных осуществлялся с частотой 30–50 кГц. В окончательный анализ данных брали те нейроны, сопротивление доступа которых было не более 15 МОм и в течение сеанса регистрации изменялось не более чем на 20%.

Были использованы следующие фармакологические агенты: селективный блокатор SK-каналов апамин (100 нМ, Alomone Labs) и селективный активатор SK-каналов NS-309 (2 мкМ, Alomone Labs).

4. Мембранные свойства нейронов

Для описания электрофизиологических свойств нейронов (пассивные и активные мембранные свойства) производилась регистрация ответов на ступеньки тока продолжительностью 1500 мс различной величины, по результатам были выстроены частотно-токовые характеристики (ЧТХ).

Частота генерации ПД (в Гц) вычислялась как отношение числа ПД к продолжительности ступеньки тока. Далее ЧТХ были аппроксимированы сигмоидальной функцией Гомперца:

$$f = f_{max} e^{-e^{-k(I-I_{infl})}}, \quad (1)$$

где f_{max} – максимальная частота генерации ПД (в Гц); e – экспонента (≈ 2.71828); k – наклон сигмоидальной кривой; I_{infl} – ток перегиба, величина инъектируемого тока (в пА) в момент достижения максимального наклона кривой; максимальный наклон кривой (в Гц/пА) вычислялся $f_{max} * k/e$.

Также при анализе использовались такие значения, как величина инъектируемого тока, при котором достигалась максимальная частота генерации ПД ($I_{max\ frequency}$), и коэффициент адаптации ($C_{adaptation}$) – отношение между частотой генерации ПД за последние 500 мс подачи тока и за всю ступеньку тока.

5. Эпилептоподобная активность

Для вызова острого эпилептоподобного состояния в срезе мозга использовали проэпилептический ACSF следующего состава (в мМ): 126 NaCl, 24 NaHCO₃, 3.5 KCl, 2 CaCl₂, 1.25 NaH₂PO₄, 0.25 MgSO₄, 10 глюкозы, 0.1 4-аминопиридин. Перфузия проэпилептическим раствором вызывала в срезе эпилептоподобные разряды двух типов: ГАМКа-опосредованные интериктальные разряды и иктальные разряды (ИР); текущая работа сосредоточена на анализе разрядов второго типа, ИР.

В процессе анализа зарегистрированные ИР были разделены на три разновидности в зависимости от степени выраженности деполяризационного блока: 0 баллов присваивали ИР, в ходе которых ПД генерировались без перерывов, и пиковая амплитуда всех ПД была около 0 мВ; 1 балл присваивали ИР, в ходе которых ПД также генерировались без перерывов, однако пиковая

амплитуда ПД во время тонической фазы ИР была ниже 0 мВ; 2 балла присваивали в случае, если генерация ПД прерывалась более чем на 4% от общей продолжительности ИР.

Далее для описания свойств ИР были вычислены следующие показатели: площадь иктального разряда – положительная площадь под графиком относительно базовой линии; частота поздних клонических разрядов – частота отдельных разрядов в области последних 40% от продолжительности ИР.

6. Статистический анализ данных

Базовый математический анализ данных проводился с помощью скриптов, специально написанных в программе Wolfram Mathematica 12. Статистический анализ и визуализация данных осуществляли в программе Prism 9. Значения-выбросы определялись согласно Q-тесту Диксона с 95% доверительным интервалом. Нормальность распределения оценивали с помощью теста Колмогорова-Смирнова; равенство дисперсии проверяли тестом Левена. Статистически значимые различия определяли различными тестами в зависимости от типа распределения: наборы данных с нормальным распределением оценивали с помощью однофакторного ANOVA и последующего теста Тьюки; наборы данных, которые не прошли проверку на нормальность, и данные, полученные с использованием балльной системы, оценивали с помощью критерия Крускала-Уоллиса и последующего теста Данна. Уровень статистической значимости был установлен как $P \leq 0.05$. На графиках данные с нормальным распределением представлены как среднее \pm стандартная ошибка среднего; прочие данные представлены как среднее и квартили (25 и 75%).

Результаты и обсуждение

1. SK-каналы предотвращают раннее наступление деполяризационного блока и поддерживают высокую частоту генерации потенциалов действия

В первую очередь мы проверили, как фармакологическая модуляция SK-каналов влияет на биофизические свойства основных нейронов энторинальной коры. Для этого в перфузирующий раствор (контрольный ACSF) были добавлены, соответственно, селективный блокатор либо активатор SK-каналов.

Было показано, что блокада SK-каналов уменьшает величину следовой гиперполяризации после вызванной ступенькой тока пачки ПД, тогда как активация SK-каналов её увеличивает (рис. 1А,Б).

Воздействие на SK-каналы никак не повлияло на пассивные мембранные свойства нейронов, такие как потенциал покоя, входная проводимость мембраны и временная константа мембраны (рис. 1В). Напротив, характер генерации ПД заметно изменился (рис. 1Г). В целом форма сигмоидальной кривой, аппроксимирующей ЧТХ, не отличается от контрольной – такие показатели, как максимальный наклон восходящей фазы сигмоиды и ток перегиба I_{infl} , при воздействии на SK-каналы не изменились; однако момент достижения максимальной частоты ПД отличается: при блокаде SK-каналов максимальная частота генерации ПД достигается при меньших значениях входящего тока, чем в контроле, а активация SK-каналов приводит к тому, что для достижения максимальной частоты требуется ещё более высокая амплитуда тока (рис. 1Д). Апамин, блокатор SK-каналов, также увеличивает коэффициент адаптации, что говорит о том, что SK-каналы способствуют адаптации нейронов к увеличению частоты генерации ПД.

Всё это говорит о том, что SK-каналы способствуют поддержанию высоких частот генерации ПД, помогая нейронам противостоять наступлению деполяризационного блока.

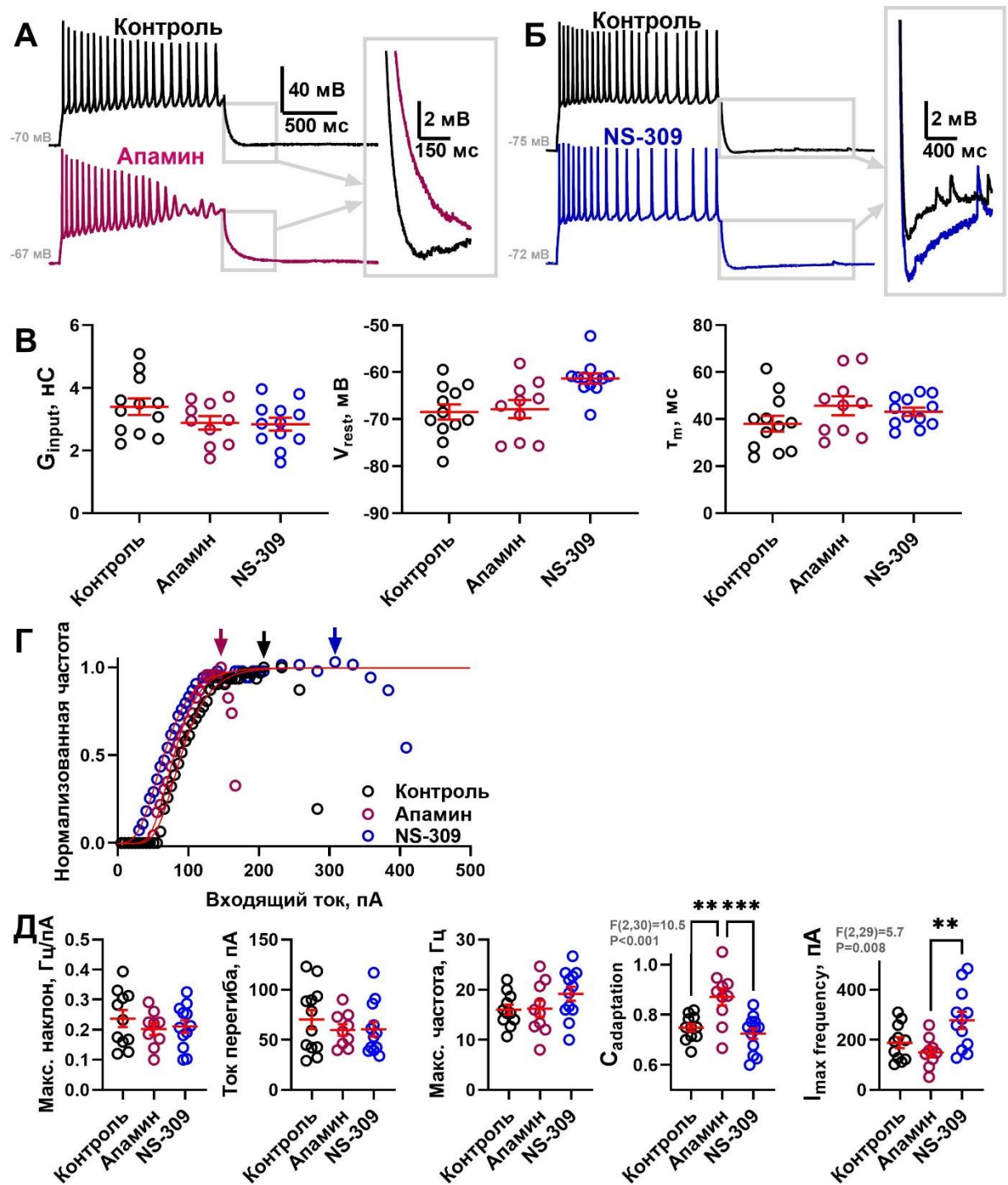


Рис. 1. SK-каналы модулируют процесс генерации ПД высокой частоты. (А) Репрезентативная запись мембранного потенциала нейрона энторинальной коры в ответ на деполяризующую ступеньку тока в контрольных условиях (чёрный) и в присутствии блокатора SK-каналов апамина (красный). Блокада каналов переводит следовую гиперполяризацию в следовую деполяризацию. (Б) Репрезентативная запись мембранного потенциала нейрона энторинальной коры в ответ на деполяризующую ступеньку тока в контрольных условиях (чёрный) и в присутствии активатора SK-каналов NS-309 (синий). Активация каналов увеличивает амплитуду следовой гиперполяризации. (В) Входная проводимость мембраны, потенциал покоя и временная константа мембраны

(пассивные мембранные свойства) нейронов энторинальной коры не изменяются под воздействием фармакологических модуляторов SK-каналов. (Г) Репрезентативный пример частотно-токовой характеристики в контрольных условиях (чёрный), в присутствии блокатора (красный) и активатора (синий) SK-каналов; стрелками обозначены моменты достижения максимальной частоты генерации ПД; тонкой красной линией обозначены аппроксимирующие сигмоидальные кривые. (Д) Некоторые активные мембранные свойства нейронов энторинальной коры изменяются под воздействием модуляторов SK-каналов. Звёздочками обозначены статистически значимые различия между группами. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

2. Модуляция SK-каналов не влияет на развитие эпилептоподобной активности в срезе

Чтобы изучить, какую роль играют SK-каналы в протекании эпилептических припадков, была использована 4-аминопиридиновая *in vitro* модель острых судорожных состояний. Эпилептоподобная активность в этой модели представлена регулярными ИР, имитирующими лимбические судороги у пациентов, страдающих височной эпилепсией [21]. Во время ИР основные нейроны энторинальной коры активно генерируют ПД; ИР делится на тоническую и клоническую фазу, как и эпилептические припадки, и во время тонической фазы в большинстве случаев присутствует деполяризационный блок [22]. Это позволяет предположить, что эффект SK-каналов должен проявиться во время ИР.

На рис. 2А представлены репрезентативные записи мембранного потенциала нейронов после начала перфузии проэпилептическим раствором (обозначена красными стрелками) в контрольных условиях и в присутствии фармакологических модуляторов SK-каналов; синими стрелками обозначены ИР. Ни блокада, ни активация SK-каналов значимо не повлияла на эволюцию эпилептоподобного состояния в срезе (рис. 2Б). Остановить или ослабить эпилептоподобную активность с помощью активации SK-каналов, как это было показано в других исследованиях на похожих *in vitro* моделях [19], не удалось. Возможно, степень участия SK-каналов в регуляции эпилептоподобной активности зависит от исследуемой зоны мозга и

выбранной *in vitro* модели: активатор SK-каналов 1-EBIO успешно подавил эпилептоподобную активность пирамидных нейронов зоны CA3 гиппокампа, представленную короткими регулярными интериктальными разрядами [19], тогда как в текущем исследовании другой активатор SK-каналов NS-309 практически не повлиял на развитие состоящей из иктальных разрядов эпилептоподобной активности.

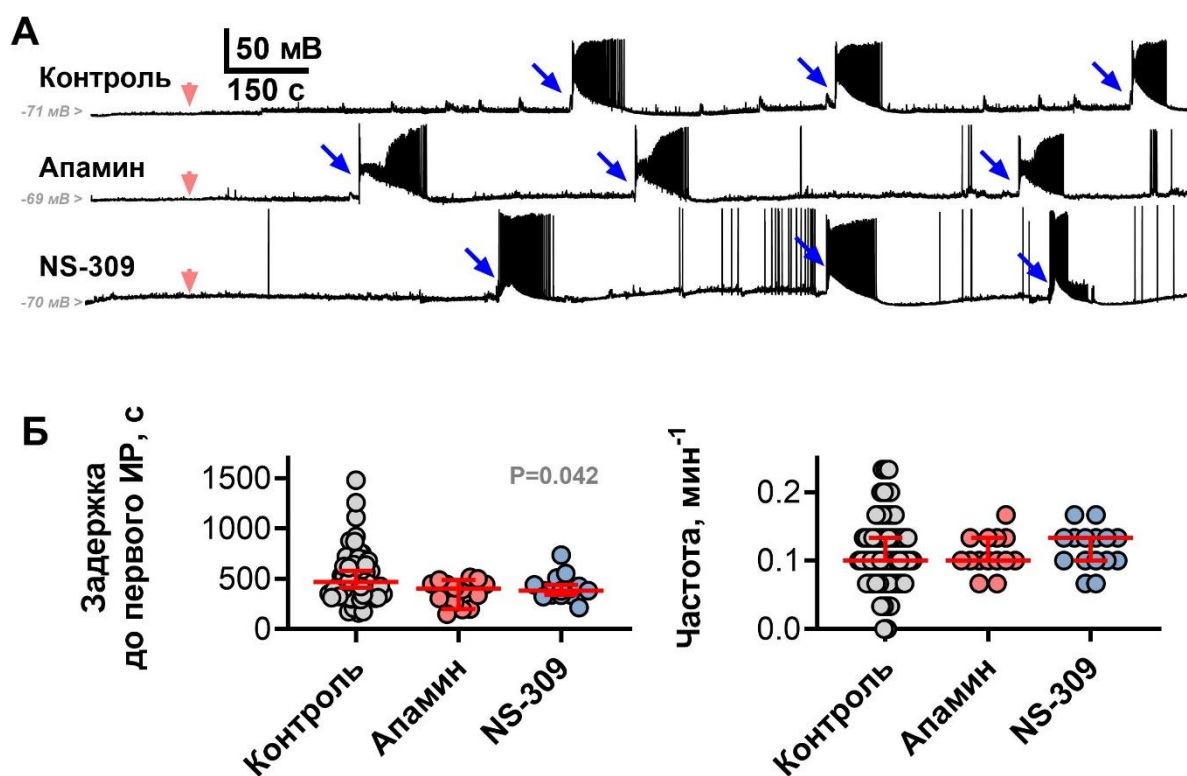


Рис. 2. Развитие эпилептоподобного состояния в срезе. (А) Репрезентативные записи мембранного потенциала нейронов энторинальной коры после перфузии проэпилептическим ACSF. Красными стрелками обозначен момент начала перфузии проэпилептическим раствором. (Б) Воздействие на SK-каналы не влияет на характеристики эволюции эпилептоподобного состояния в срезе; частота ИР и временная задержка до появления первого ИР не отличается от контрольных значений.

3. SK-каналы модулируют паттерн генерации потенциалов действия во время иктального разряда

На следующем этапе исследования были описаны свойства отдельных ИР. Так как форма разрядов изменяется в ходе развития эпилептоподобной активности [23], то для анализа были отобраны только первые ИР из каждой

записи; репрезентативные примеры представлены на рис. 3А. Оказалось, что активация SK-каналов ослабляет деполяризационный блок во время тонической фазы ИР, а блокада, напротив, делает деполяризационный блок более выраженным (рис. 3Б).

Также были проанализированы другие параметры, описывающие форму ИР. Так, воздействие апамина увеличивает площадь под графиком при неизменной продолжительности ИР, то есть при блокаде SK-каналов мембрана нейрона значительно более деполяризована, чем в контроле и при активации каналов (рис. 3В). Частота разрядов во время поздней клонической фазы не изменилась – это говорит о том, что SK-каналы не вовлечены в сетевые механизмы генерации разрядов.

Таким образом, основной эффект блокады и активации SK-каналов проявляется в регуляции процесса генерации ПД во время тонической фазы ИР.

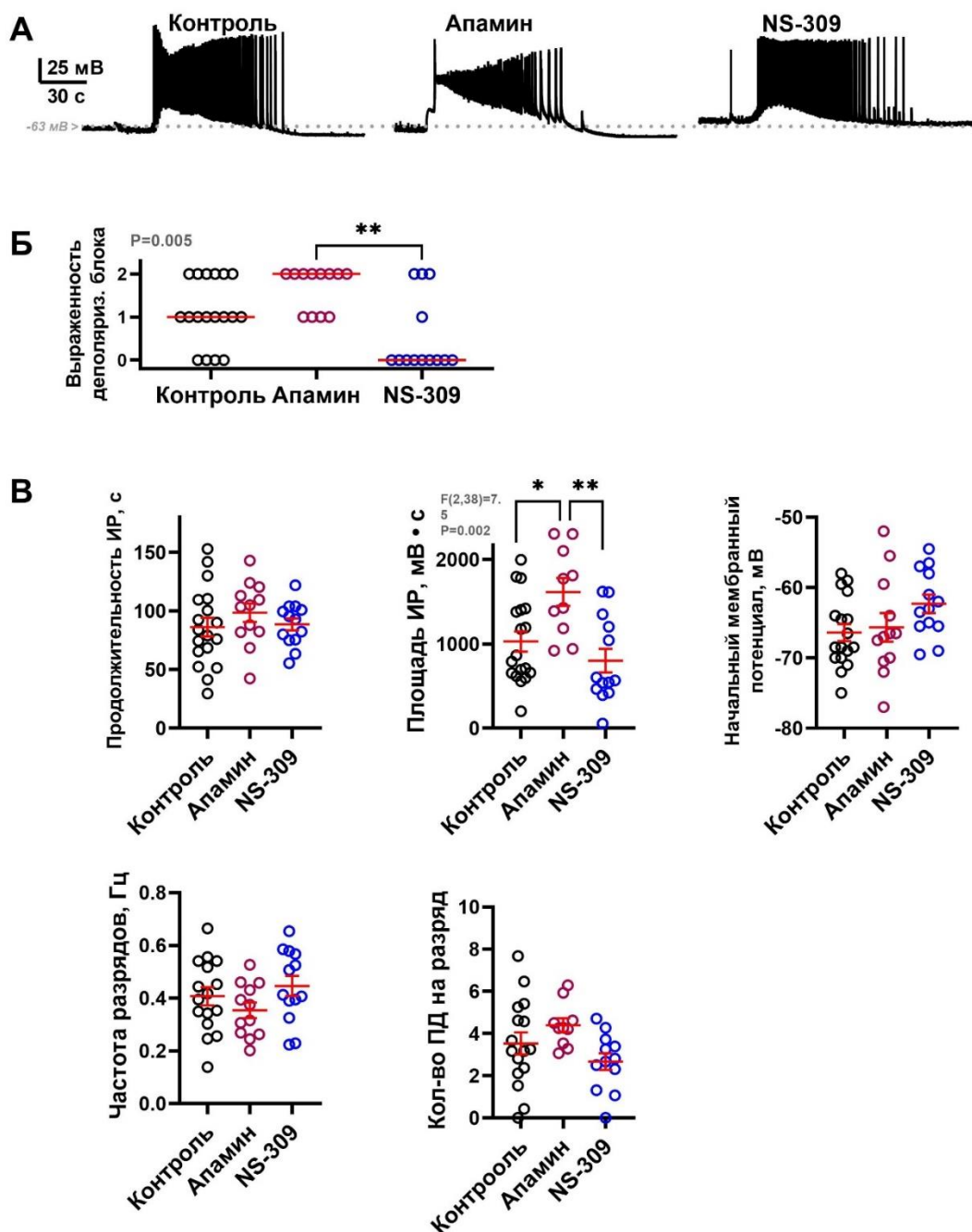


Рис. 3. SK-каналы влияют на свойства отдельных иктальных разрядов. (А) Репрезентативные записи мембранного потенциала нейронов энторинальной коры во время ИР в контрольных условиях и в присутствии фармакологических агентов. (Б) Блокада SK-каналов усиливает выраженность деполяризационного блока во время тонической фазы ИР, тогда как активация SK-каналов её ослабляет. (В) Графики, характеризующие различные свойства ИР: показано, что блокада SK-каналов увеличивает площадь ИР по сравнению с контролем и с воздействием активатора каналов. Звёздочками обозначены статистически значимые различия между группами. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Выводы

1. SK-каналы играют важную роль в поддержании высоких частот генерации потенциалов действия и предотвращают раннее наступление деполяризационного блока.

2. SK-каналы не влияют на процесс развития эпилептоподобной активности в 4-аминопиридиновой модели иктальных разрядов: частота возникновения иктальных разрядов остаётся неизменной.

3. SK-каналы регулируют продолжительность нахождения нейрона в деполяризационном блоке во время тонической фазы иктальных разрядов.

Список публикаций по теме диссертации

Статьи

1. E. B. Soboleva, D. V. Amakhin, D. S. Sinyak, A.V. Zaitsev. Modulation of seizure-like events by the small conductance and ATP-sensitive potassium ion channels // Biochemical and Biophysical Research Communications. Volume 623, 1 October 2022, Pages 74-80

2. D. V. Amakhin, E. B. Soboleva, A. V. Chizhov, A. V. Zaitsev. Insertion of Calcium-Permeable AMPA Receptors during Epileptiform Activity In Vitro Modulates Excitability of Principal Neurons in the Rat Entorhinal Cortex / Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 12174

Тезисы

1. Соболева Е.Б. Проводимость мембраны нейрона как фактор, регулирующий эпилептиформную активность / Актуальные проблемы биомедицины (Санкт-Петербург, 2021) с. 116-117

2. Амахин Д.В., Соболева Е.Б., Зайцев А.В. Проводимость мембраны нейрона как фактор регуляции эпилептиформной активности в энторинальной коре / Четвертая международная конференция "Физика – наукам о жизни" (11.10-14.10) (Санкт-Петербург, 2021), с. 77

3. Соболева Е.Б., Амахин Д.В. Роль SK-каналов в реализации судорожных состояний в in vitro модели эпилептических припадков у крыс / Актуальные проблемы биомедицины (Санкт-Петербург, 2022) с. 133-134

4. Соболева Е.Б., Амахин Д.В., Зайцев А.В. The blockade of SK and K_{ATP} channels increases the neuronal firing frequency during the seizure-like events but does not affect the evolution of epileptiform activity in the entorhinal cortex slice / Всероссийская с международным участием конференция Российского нейрохимического общества RusNeuroChem (22.05-24.05) (Санкт-Петербург, 2022)

5. Амахин Д.В., Соболева Е.Б., Чижов А.В., Зайцев А.В. Проводимость мембраны нейрона как фактор регуляции эпилептиформной активности в модели острого судорожного состояния *in vitro* / VII Съезд физиологов СНГ с международным участием (03.10-08.10) (Сочи – Дагомыс, 2022) с. 27

Список цитируемой литературы

- [1] J. Falco-Walter, Epilepsy-Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology, *Semin. Neurol.* 40 (2020) 617–623. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718719>.
- [2] Г.Н. Авякан, Современная эпилептология. Проблемы и решения, Эпилепсия и Пароксизмальные Состояния. 6 (2014) 46–49.
- [3] В.Р. Hermann, M. Seidenberg, C. Dow, J. Jones, P. Rutecki, A. Bhattacharya, B. Bell, Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy, *Ann. Neurol.* 60 (2006) 80–87. <https://doi.org/10.1002/ana.20872>.
- [4] J.A. Witt, C. Helmstaedter, Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients, *J. Neurol.* 259 (2012) 1727–1731. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6526-2>.
- [5] F. Gilliam, A.M. Kanner, Treatment of depressive disorders in epilepsy patients, *Epilepsy Behav.* 3 (2002) 2–9. [https://doi.org/10.1016/s1525-5069\(02\)00503-0](https://doi.org/10.1016/s1525-5069(02)00503-0).
- [6] J. Williams, C. Steel, G.B. Sharp, E. DelosReyes, T. Phillips, S. Bates, B. Lange, M.L. Griebel, Anxiety in children with epilepsy, *Epilepsy Behav.* 4 (2003) 729–732. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.08.032>.
- [7] C. Brandt, M. Schoendienst, M. Trentowska, T.W. May, B. Pohlmann-Eden, B. Tuschen-Caffier, M. Schrecke, N. Fueratsch, K. Witte-Boelt, A. Ebner, Prevalence of anxiety disorders in patients with refractory focal epilepsy-a prospective clinic based survey, *Epilepsy Behav.* 17 (2010) 259–263. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.12.009>.
- [8] A. Mutlu, Association between epilepsy and headache, *Neurol. Sci.* 39 (2018) 2129–2134. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3558-0>.
- [9] A.M. Kanner, Psychosis of Epilepsy: A Neurologist’s Perspective, *Epilepsy Behav.* 1 (2000) 219–227. <https://doi.org/10.1006/ebbeh.2000.0090>.
- [10] F. Gilliam, R. Kuzniecky, E. Faught, L. Black, G. Carpenter, R. Schrodtt, Patient-Validated Content of Epilepsy-Specific Quality-of-Life Measurement, 38 (1997) 233–236.
- [11] R. Mohanraj, M.J. Brodie, Early predictors of outcome in newly diagnosed epilepsy, *Seizure.* 22 (2013) 333–344. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.02.002>.
- [12] M. Stocker, M. Krause, P. Pedarzani, An apamin-sensitive Ca²⁺-activated K⁺ current in hippocampal pyramidal neurons, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 96 (1999) 4662–4667. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.8.4662>.
- [13] M.M. Shah, D.G. Haylett, K⁺ currents generated by NMDA receptor activation in rat hippocampal pyramidal neurons, *J. Neurophysiol.* 87 (2002)

- 2983–2989. <https://doi.org/10.1152/jn.2002.87.6.2983>.
- [14] N. V. Marrion, S.J. Tavalin, Selective activation of Ca²⁺-activated K⁺ channels by co-localized Ca²⁺ channels in hippocampal neurons, *Nature*. 395 (1998) 900–905. <https://doi.org/10.1038/27674>.
- [15] C. Villalobos, V.G. Shakkottai, K.G. Chandy, S.K. Michelhaugh, R. Andrade, SKCa Channels Mediate the Medium but not the Slow Calcium-Activated Afterhyperpolarization in Cortical Neurons, *J. Neurosci.* 24 (2004) 3537–3542. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0380-04.2004>.
- [16] X. Cai, C.W. Liang, S. Muralidharan, J.P.Y. Kao, C.M. Tang, S.M. Thompson, Unique roles of SK and Kv4.2 potassium channels in dendritic integration, *Neuron*. 44 (2004) 351–364. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.09.026>.
- [17] M.S. Oliveira, F. Skinner, M.F. Arshadmansab, I. Garcia, C.F. Mello, H.G. Knaus, B.S. Ermolinsky, L.F.P. Otalora, E.R. Garrido-Sanabria, Altered expression and function of small-conductance (SK) Ca²⁺-activated K⁺ channels in pilocarpine-treated epileptic rats, *Brain Res.* 1348 (2010) 187–199. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.05.095>.
- [18] R. Schulz, T. Kirschstein, H. Brehme, K. Porath, U. Mikkat, R. Köhling, Network excitability in a model of chronic temporal lobe epilepsy critically depends on SK channel-mediated AHP currents, *Neurobiol. Dis.* 45 (2012) 337–347. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.08.019>.
- [19] S.C. Lappin, T.J. Dale, J.T. Brown, D.J. Trezise, C.H. Davies, Activation of SK channels inhibits epileptiform bursting in hippocampal CA3 neurons, *Brain Res.* 1065 (2005) 37–46. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.10.024>.
- [20] N.J. Anderson, S. Slough, W.P. Watson, In vivo characterisation of the small-conductance KCa (SK) channel activator 1-ethyl-2-benzimidazolinone (1-EBIO) as a potential anticonvulsant, *Eur. J. Pharmacol.* 546 (2006) 48–53. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.07.007>.
- [21] M. Avoli, M. D’Antuono, J. Louvel, R. Köhling, G. Biagini, R. Pumain, G. D’Arcangelo, V. Tancredi, Network and pharmacological mechanisms leading to epileptiform synchronization in the limbic system in vitro, *Prog. Neurobiol.* 68 (2002) 167–207. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(02\)00077-1](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(02)00077-1).
- [22] M. Bikson, P.J. Hahn, J.E. Fox, J.G.R. Jefferys, Depolarization block of neurons during maintenance of electrographic seizures, *J. Neurophysiol.* 90 (2003) 2402–2408. <https://doi.org/10.1152/jn.00467.2003>.
- [23] A.J. Trevelyan, D. Sussillo, R. Yuste, Feedforward inhibition contributes to the control of epileptiform propagation speed, *J. Neurosci.* 27 (2007) 3383–3387. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0145-07.2007>.