

## EFFECT OF LAMOTRIGINE TREATMENT ON ACTIVE AVOIDANCE PERFORMANCE IN A MODEL OF DIAZEPAM-INDUCED AMNESIA

Michaela Shishmanova-Doseva

Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacotherapy, Medical University - Plovdiv, Bulgaria, [shishmanovamichaella@gmail.com](mailto:shishmanovamichaella@gmail.com)

**Abstract:** Introduction: Epilepsy is a neurological disorder that affects around 50 million people worldwide. It is often associated with cognitive and behavioral dysfunction which could be a result of the disease or the applied therapy. Memory is the process by which information is encoded, stored, and retrieved. Amnesia is a deficit in memory. There are two main types of amnesia – retrograde and anterograde amnesia. Diazepam is widely used in experimental models of drug-induced anterograde type of amnesia. Purpose: The present study was undertaken to assess the effect of one widely applied in clinical practice anticonvulsant – lamotrigine (LTG) on cognitive function in a model of drug-induced amnesia with diazepam (DZP). Materials and methods: We trained 24 male adult rats, divided into three groups (n=8): the first group was treated with saline p.o. (C-veh); second – with saline p.o. and 2.5 mg/kg DZP i.p. (DZP-veh); and third – with 10 mg/kg LTG and 2.5 mg/kg DZP i.p. (DZP-LTG). We use a Shuttle box (Ugo Basile, Italy) – apparatus for active and passive avoidances. The learning session was held for 5 consecutive days and consisted of 30 trials each. During each trial, subjects were given a conditioned light stimulus (6 sec) and sound stimulus which were followed by 4-sec foot electrical stimulation (0.4 mA) and a 10-sec pause. The measured behavioral parameters were: the number of avoidances, number of escapes, and number of intertrial crossings. Results: The DZP-veh animals decreased significantly the number of avoidances during the learning session on days 2 ( $p < 0.01$ ), 4 ( $p < 0.01$ ) and 5 ( $p < 0.001$ ) and during the memory retention test ( $p < 0.01$ ) compared to the C-veh group. The DZP-LTG rats increased the number of conditioned responses on days 4 and 5 ( $p < 0.01$ ) of the learning session and during the re-test ( $p < 0.01$ ) in comparison with the DZP-veh animals. For the number of escapes one-way ANOVA showed that the DZP-veh animals decreased significantly their number on days 1 ( $p < 0.01$ ), 2 ( $p < 0.001$ ), 3 ( $p < 0.001$ ) and 4 ( $p < 0.01$ ) of the learning session as well as on day 12 ( $p < 0.01$ ) compared to the C-veh rats. The DZP-LTG group increased the number of unconditioned responses compared to the DZP-veh animals on days 1 ( $p < 0.01$ ), 2 ( $p < 0.05$ ), 3 ( $p < 0.001$ ) and 4 ( $p < 0.05$ ) and during the test for long-term memory traces ( $p < 0.05$ ). For the number of intertrial crossings, there was only a tendency for DZP-veh group to decrease them during the learning session in comparison with the controls while the DZP-LTG animals increased them. The difference reached statistical significance only on day 5 ( $p < 0.01$ ) of the learning session compared to the DZP-veh rats. Conclusion: Lamotrigine improves active learning abilities as well as the formation of long-term memory traces in a model of drug-induced amnesia with diazepam.

**Keywords:** Lamotrigine, Diazepam, learning, memory, shuttle box.

## ЕФЕКТ НА ТРЕТИРАНЕТО С LAMOTRIGINE ВЪРХУ АКТИВНОТО ОБУЧЕНИЕ И ПАМЕТ ПРИ МОДЕЛ НА ДИАЗЕПАМ-ИНДУЦИРАНА АМНЕЗИЯ

Михаела Шишманова-Досева

Катедра Фармакология, Токсикология и Фармакотерапия, Медицински университет – Пловдив, България, [shishmanovamichaella@gmail.com](mailto:shishmanovamichaella@gmail.com)

**Резюме:** Въведение: Епилепсията е неврологично заболяване, което засяга около 50 милиона души по света. Тя често се свързва с когнитивни и поведенчески нарушения, които могат да бъдат резултат от самото заболяване или от приложената терапия. Паметта е процесът, при който информацията се кодира, съхранява и извлича. Амнезията е дефицит в паметта. Има два основни типа амнезия – ретроградна и anterograde амнезия. Диазепам се използва широко в експериментални модели на лекарствено-индуциран anterograde тип амнезия. Цел: Настоящото изследване е проведено с цел да се проследи ефектът на един широко прилаган в клиничната практика антиконвулсант – lamotrigine (LTG) върху когнитивните функции при модел на медикаментозно индуцирана амнезия с diazepam (DZP). Материал и методи: В проучването участваха 24 мъжки възрастни плъха (Wistar), разделени в три групи (n=8): 1-вата група беше третирана с физиологичен разтвор p.o. (C-veh); 2-рата група – с физиологичен разтвор p.o. и 2.5 mg/kg DZP i.p. (DZP-veh); и 3-тата група – с 10 mg/kg LTG и 2.5 mg/kg DZP i.p. (DZP-LTG). Използвахме Shuttle box (Ugo Basile,

Italy) – апарат за активно и пасивно избягване. Обучителната сесия беше проведена в 5 последователни дни и се състоеше от 30 тренировки всеки ден. По време на всяко тестване, плъховете получаваха условен светлинен стимул (6 секунди) и звуков стимул, които бяха последвани от 4-секундна електрическа стимулация по решетъчния под (0.4 mA) и 10-секундна пауза. Измерените поведенчески показатели бяха: брой на активните избягвания (авойданси), броя на пасивните избягвания (ескейпи) и брой на междутренировъчните преминавания. Резултати: DZP-veh животните намалиха значително броя на активните избягвания по време на обучителната сесия на 2-рия ( $p < 0.01$ ), 4-тия ( $p < 0.01$ ) и 5-тия ( $p < 0.001$ ) ден, както и по време на теста за дълготрайни паметови следи ( $p < 0.01$ ) спрямо C-veh групата. DZP-LTG плъховете увеличиха броя на авойдансите на 4-тия и 5-тия ден ( $p < 0.01$ ) от обучителната сесия и по време на ре-теста ( $p < 0.01$ ) спрямо DZP-veh животните. По отношение броя на безусловните отговори one-way ANOVA показва, че DZP-veh животните значително намалиха техния брой на 1-вия ( $p < 0.01$ ), 2-рия ( $p < 0.001$ ), 3-тия ( $p < 0.001$ ) и 4-тия ( $p < 0.01$ ) ден от обучението, както и на 12-тия ( $p < 0.01$ ) ден в сравнение с C-veh плъховете. DZP-LTG групата увеличи броя на безусловните отговори в сравнение с DZP-veh животните на 1-вия ( $p < 0.01$ ), 2-рия ( $p < 0.05$ ), 3-тия ( $p < 0.001$ ) и 4-тия ( $p < 0.05$ ) ден, както и по време на теста за дългосрочна памет ( $p < 0.05$ ). По отношение броя на междутренировъчните преминавания DZP-veh групата показва само тенденция за тяхното намаляване по време на обучителната сесия спрямо контролата, докато DZP-LTG животните ги увеличиха. Разликата достигна статистическа значимост само на 5-тия ( $p < 0.01$ ) ден в сравнение с DZP-veh групата. Заключение: Lamotrigine подобрява активното обучение, както и формирането на дълготрайни паметови следи в модел на лекарствено-индуцирана амнезия с diazepam.

**Ключови думи:** Lamotrigine, Diazepam, обучение, памет, shuttle box.

## 1. ВЪВЕДЕНИЕ

Епилепсията е социално-значимо заболяване, засягащо близо 50 млн. души по света (Perucca et al, 2020). Когнитивните и поведенческите дисфункции при епилепсия могат да се проявят независимо от контрола върху припадъците. Рецидивиращата гърчова симптоматика изисква продължителна употреба на антиепилептични медикаменти (АЕМ). Повечето от тях потискат абнормните гърчови разряди, но едновременно с това потискат и променят нормалната невронална активност и интерневронни взаимоотношения като допълнително влошават когнитивните функции на пациентите (Watkins et al, 2019). Когнитивните дисфункции включват дефицит в една или повече от следните области: внимание, възприятие, формиране на концепция, четене, мисловен процес, обучение и памет (Shannon & Love, 2007; Kilova & Kitova, 2021). Паметта е способността на мозъка да приема, обработва и съхранява определено количество информация, която да може да се използва в бъдещ момент. Различават се два основни вида памет: първична памет, която е краткотрайна и вторична памет, която е дълготрайна (Caroni et al, 2012). Амнезията е количествено разстройство на паметта, което се изразява в невъзможността да бъдат възстановени паметови следи за минал опит (Savić et al, 2005; Segura et al, 2021). Въз основа на времето за настъпване и броя на забравените събития, се различават два вида амнезия:

- ✓ ретроградна – загуба на паметта за минали събития. Тя може да бъде епизодична или епихална в зависимост от това дали загубата на памет е свързана със специфични, изолирани събития или с по-дълги периоди от време.
- ✓ антероградна – неспособност за придобиване на нови, дълготрайни паметови следи. Тя е свързана с увреждане или атрофия на хипокампаалните и медиалните темпорални мозъчни зони (Verwey et al, 2005).

Причини, които могат да доведат до амнезия са: (а) психогенна амнезия – свързва се с психични разстройства; и (б) органични причини – удар, травма, инфекциозни заболявания на мозъка, сенилно мозъчно заболяване, тумори, алкохолизъм, злоупотреба с различни субстанции. Същите тези причини могат да доведат до нарушаване и на когнитивните функции (Miller & Butler, 2022).

Различни експериментални модели, които водят до увреждане на когнитивните функции, се използват за изследване на механизмите, лежащи в основата на обучението, паметта и вниманието.  $\gamma$ -Aminobutyric acid (GABA) - ергичната медиация оказва негативен ефект върху процесите на обучение и памет (Beracochea, 2006). По тази причина бензодиазепините намират приложение при експериментални модели на амнезия. Те водят до антерограден тип амнезия, като най-често се използва Diazepam (Costa et al, 2010).

През последните години се създадоха редица нови антиепилептични медикаменти с широкоспектърно действие, сред които е и lamotrigine (LTG). Невропротективното действие на новите АЕМ се изследва върху експериментални модели на амнезия, мозъчна дегенерация, хипоксия, епилептични гърчове и др. Водещи показатели за невропротективното действие са съхраняване на когнитивните функции и подобряване на паметовите възможности на опитни животни.

Цел на настоящето проучване беше да изследва промените, настъпващи при обучение и памет на опитни животни, третирани с lamotrigine при експериментален модел на амнезия с diazepam (DZP).

## 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

**Опитни животни:** 24 броя зрели мъжки бели плъха (Wistar), разделени в 3 групи по 8 плъха, с тегло 180-220 g, отглеждани при стандартни лабораторни условия в пропиленови кафези, при съотношение на светлина : тъмнина – 12h : 12h,  $t^{\circ} = 22 \pm 2$  °C, влажност – 50-55%, вода и храна *ad libitum*. Експериментът е одобрен от Комисията по етика към МУ – Пловдив (№3/26.06.2014) и Българската агенция по безопасност на храните (№ 50/30.06.2011).

**Експериментални групи:** 1-ва група – контрола (физиологичен разтвор р.о.); 2-ра група (DZP-veh) – физиологичен разтвор р.о. и diazepam 2,5 mg/kg i.p. и 3-та група (LTG-DZP) – с lamotrigine 10 mg/kg p.o. и DZP 2,5 mg/kg i.p.

**Апаратура:** Използвахме Shuttle box (UgoBasile, Italy) – като този метод представлява тест за активно двупосочно, условно избягване с наказателно подкрепление.

**Дизайн на проучването**

Една седмица животните се третират само с лекарствената субстанция. През втората седмица се започва 5 дневна тренировъчна програма в апарата Shuttle box. Всеки ден 30 min преди опита, животните се третират с lamotrigine, а DZP се прилага интраперитонеално. Провеждат се по 30 тренировки дневно. Характеристиката на една тренировка включва: 6 секунди светлинен и звуков стимул (5W,670 Hz и 70 dB); 4 секунди електростимулация по решетъчния под на клетката (0.4 mA); 10 секунди междутренировъчна пауза. Седем дни след обучителната сесия се провежда ре-тест, за да се проследи съхранението на паметовите следи. Регистрират се следните показатели: брой на условни отговори (авойданси), брой на безусловни отговори (ескейпи) и брой на междутренировъчни преминавания.

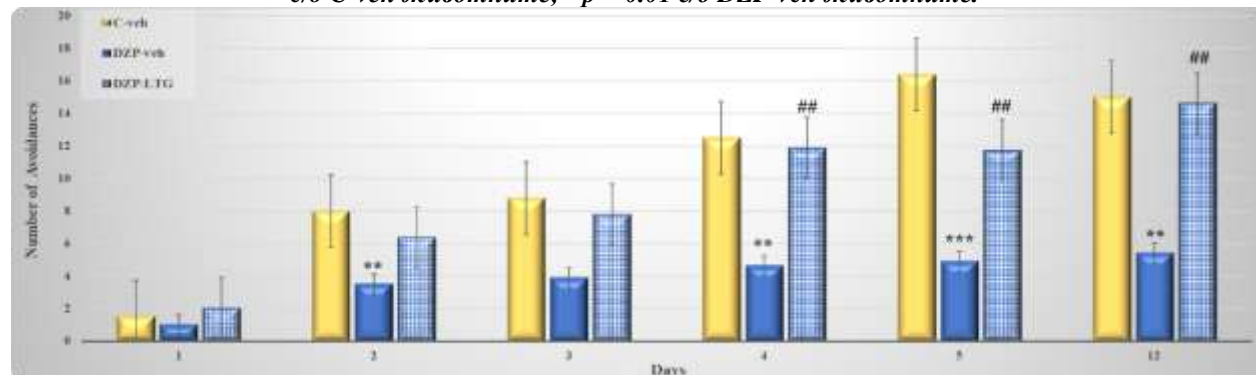
**Статистически анализ**

Всички данни са представени като средна аритметична  $\pm$  стандартна грешка на средната аритметична ( $X \pm SEM$ ). След оценка на разпределението на получените стойности, проверено чрез непараметричен критерии на Kolmogorof-Smirnov, резултатите бяха подложени на параметричен и графичен анализ. Статистически значими се приемаха различията при  $p < 0.05$ . Резултатите от измерванията бяха подложени на еднофакторен дисперсионен анализ (one-way ANOVA). При наличие на сигнификантна стойност на F-критерия в зависимост от хомогенността на дисперсиите (установена с тест на Levene), за оценка на междугруповите различия бе приложен Tukey *post hoc* или Games-Howell *post hoc* тест. За статистическа обработка на данните беше използвана програмата SPSS 19.

## 3. РЕЗУЛТАТИ

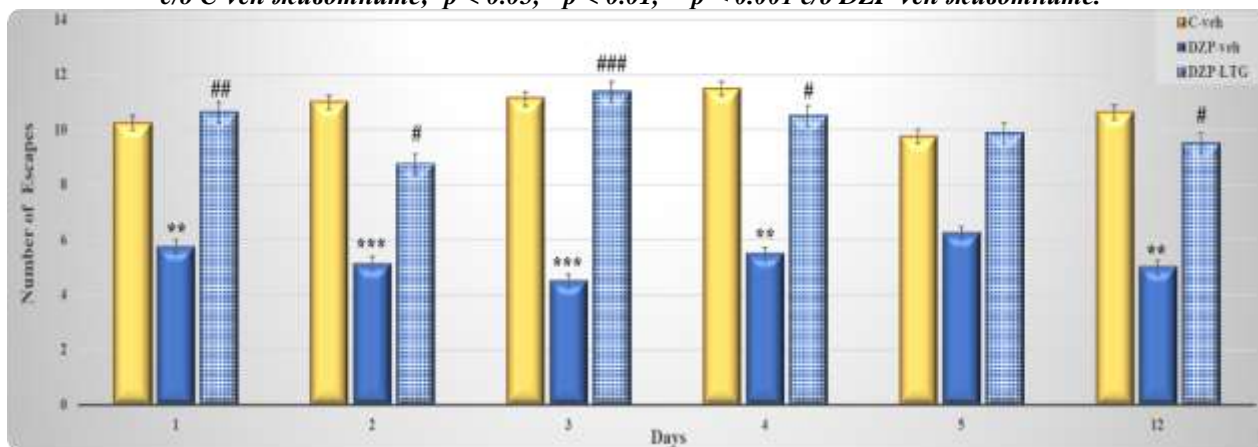
One-way ANOVA показва, че броят на активните избягвания на групата с модел на DZP-индуцирана амнезия, доведе до значимо намаляване на техния брой както през обучителната сесия на 2-ри ( $p < 0.05$ ), 4-ти ( $p < 0.05$ ) и 5-ти ( $p < 0.01$ ) ден, така и по време на теста за дълготрайни паметови следи ( $p < 0.05$ ) спрямо контролната група животни (Фиг. 1). Групата с модел на амнезия и третирана с LTG повиши броя на авойдансите като разликата достигна статистическа значимост на 4-тия и 5-тия ден от обучението ( $p < 0.05$ , съотв.) и на 12-тия ден ( $p < 0.05$ ) спрямо DZP-veh групата.

**Фигура 1. Ефект на lamotrigine (LTG) върху броя на активните отговори на плъхове с модел на diazepam (DZP) – индуцирана амнезия по време на обучение и памет в shuttle box. \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  c/o C-veh животните; ## $p < 0.01$  c/o DZP-veh животните.**



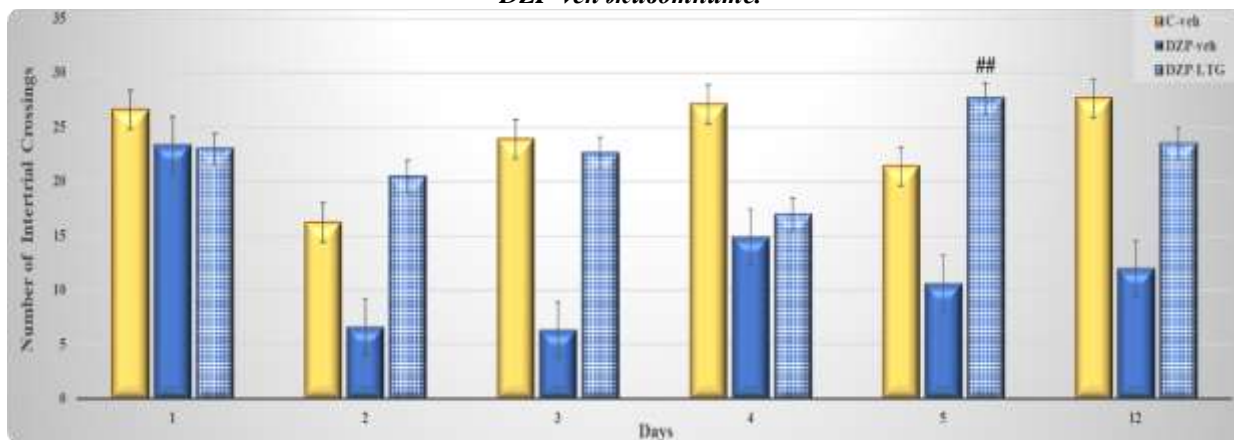
По време на обучителната сесия животните с модел на амнезия доведоха до значимо намаляване на безусловните отговори на 1-вия ( $p < 0.01$ ), 2-рия ( $p < 0.001$ ), 3-тия ( $p < 0.001$ ) и 4-тия ден ( $p < 0.01$ ) спрямо контролната група животни (Фиг. 2). Сигнификантна разлика по отношение на ескейтите се наблюдаваше между двете групи и по време на теста за дълготрайни паметови следи ( $p < 0.01$ ). DZP-LTG групата значимо повиши броя на безусловните отговори на 1-ви ( $p < 0.01$ ), 2-ри ( $p < 0.05$ ), 3-ти ( $p < 0.001$ ) и 4-ти ден ( $p < 0.05$ ) от обучението, както на ре-теста на 12-тия ден ( $p < 0.05$ ) спрямо DZP-veh животните.

**Фигура 2. Ефект на lamotrigine (LTG) върху броя на безусловните отговори на плъхове с модел на diazepam (DZP) – индуцирана амнезия по време на обучение и памет в shuttle box.  $**p < 0.01$ ,  $***p < 0.001$  c/o C-veh животните;  $\#p < 0.05$ ,  $\#\#p < 0.01$ ,  $\#\#\#p < 0.001$  c/o DZP-veh животните.**



One-way ANOVA показва, че DZP-veh животните намалиха броя на междутренировъчните пребягвания по време на обучителната сесия спрямо контролната група, като тенденция за такъв ефект се наблюдаваше на 3-тия ( $p = 0.08$ ) и 5-тия ( $p = 0.060$ ) ден. Тази тенденция се запази и по време на ре-теста за дългосрочна памет. Групата с модел на амнезия и третирана с LTG показва също тенденция за повишаване броя на междутренировъчни преминавания по време на обучителната сесия, като разликата достигна статистическа значимост на 5-тия ден ( $p < 0.01$ ) спрямо DZP-veh животните.

**Фигура 3. Ефект на lamotrigine (LTG) върху броя на междутренировъчните пребягвания на плъхове с модел на diazepam (DZP) – индуцирана амнезия по време на обучение и памет в shuttle box.  $\#\#p < 0.01$  c/o DZP-veh животните.**



#### 4. ОБСЪЖДАНЕ

Настоящото проучване изследва ефекта на lamotrigine върху процесите на обучение и памет при плъхове с модел на амнезия, предизвикана чрез прилагането на бензодиазепина DZP. Той доведе до значително влошаване на когнитивните функции и потискане на двигателната активност, което е в съответствие с други автори (Savić et al, 2005). Установихме значително подобряване на процесите както на активно, така и на



пасивно обучение. Lamotrigine улесни и формирането на дълготрайни паметови следи. По отношение на двигателната активност медикаментът доведе и до нейното възстановяване, след като тя беше потисната от прилагането на diazepam. Установено е, че lamotrigine осъществява своето антиепилептично действие чрез многобройни механизми. Lamotrigine стабилизира пресинаптичните натриевите канали, като блокира тяхната бърза инактивация и по този начин инхибира освобождаването на патологично секретирани глутамат и аспартат, без да има директен ефект върху NMDA рецепторите (Hakami, 2021). Приложен при нормални физиологични условия, lamotrigine не повлиява освобождаването на глутамата и не засяга нормалните невромедиаторни процеси. Следователно, LTG повлиява само епилептоформената активност, резултат от интензивно възпламеняване на невроните при нарушен баланс между възбудните и инхибиторни процеси. Вероятно тези механизми имат отношение към позитивния ефект на препарата върху когнитивните функции, както и за възможността той да се използва и при други заболявания, като биполарното разстройство за стабилизиране на настроението (McIntyre et al, 2020). Има данни за допълнителни механизми на lamotrigine, имащи отношение към дълготрайната потенциация и формирането на паметови следи. Изследванията показват, че lamotrigine може да прояви положителен ефект върху когнитивните функции чрез взаимодействие с норадренергичната система. Kaster et al (2007) установяват в експериментални условия, че lamotrigine повишава нивата на норадреналин и по този начин активира  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ - адренорецепторите. Добре известно е, че адренергичната система има важна роля за консолидацията на паметта при емоционално значими преживявания. Нивото на норадреналин (NA) се покачва значително (75%) при животни, подлагани на активни и пасивни тестове с наказателно подкрепление (McGaugh, 2000). Освобождаването на NA в амигдалата е важен механизъм за възприемането и запаметяването на емоционално значими събития (Tully & Bolshakov, 2010). От една страна NA може да подобри процесите на обучение и памет като усилва дълготрайната потенциация чрез глутаматергичните рецептори, инхибирайки потискащото действие на GABA ергичната система. А от друга, NA води до фосфолиране на GluR1 субединицата на AMPA рецепторите и по този начин улеснява потока през тези рецептори до синапсите като индуцира дълготрайна потенциация в хипокампуса (Hu et al, 2007). Тези допълнителни механизми вероятно обясняват и неговия положителен ефект върху когнитивните функции при модела на DZP-индуцирана амнезия.

Има противоречиви данни за ефекта на lamotrigine върху процесите на обучение и памет. Получените от нас резултати за подобряване на процесите на обучение и памет в резултат от прилагането на lamotrigine при експериментален модел на амнезия допълват други автори. Agarwal et al (2011) наблюдават, че lamotrigine не влошава когнитивните функции на опитни животни при продължителна употреба. Lee et al (2011) установяват при пациенти с наскоро диагностицирана епилепсия, че прилагането на lamotrigine при краткосрочно проучване, не влошава когнитивните функции и подобрява качеството на живот на пациентите. От друга страна, Shannon & Love (2005) съобщават, че lamotrigine влошава процеса на обучение и повишава броя на допуснатите грешки при изпълнение на задачите.

## 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Lamotrigine подобрява активното обучение, както и формирането на дълготрайна паметови следи на опитни животни с модел на diazepam-индуцирана амнезия. Медикаментът възстановява и потисната от diazepam двигателна активност. Допълнителни проучвания са необходими за изясняване на механизмите на тези ефекти.

## REFERENCES

- Agarwal, N.B., Agarwal, N.K., Mediratta, P.K., & Sharma, K.K. (2011). Effect of lamotrigine, oxcarbazepine and topiramate on cognitive functions and oxidative stress in PTZ-kindled mice. *Seizure*, 20(3), 257-262.
- Beracochea, D. (2006). Anterograde and retrograde effects of benzodiazepines on memory. *Scientific World Journal*, 6, 1460-1465.
- Caroni, P., Donato, F., & Muller, D. (2012). Structural plasticity upon learning: regulation and functions. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(7), 478-490.
- Costa, J. C., Costa, K. M., & do Nascimento, J. L. (2010). Scopolamine- and diazepam-induced amnesia are blocked by systemic and intraseptal administration of substance P and choline chloride. *Peptides*, 31(9), 1756-1760.
- Hakami, T. (2021). Neuropharmacology of Antiseizure Drugs. *Neuropsychopharmacology reports*, 41(3), 336-351.
- Hu, H., Real, E., Takamiya, K., Kang, M. G., Ledoux, J., Haganir, R. L., & Malinow, R. (2007). Emotion enhances learning via norepinephrine regulation of AMPA receptor trafficking. *Cell*, 131, 160-173.

- Kaster, M. P., Raupp, I., Binfaré, R.W., Andreatini, R., & Rodrigues, A.L.S. (2007). Antidepressant-like effect of lamotrigine in the mouse forced swimming test: Evidence for the involvement of the noradrenergic system. *European Journal of Pharmacology*, 565, 119–124.
- Kilova, K., & Kitova, T. (2021). Student opinion on the quality of distance medical learning in pandemic conditions. *Journal of Environmental Protection and Ecology*; 22(4), 1706-1714.
- Lee, S. A., Lee, H. W., Heo, K., Shin, D. J., Song, H. K., Kim, O. J., Lee, S.M., Kim, S. O., Lee, B. I. (2011). Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed or untreated partial epilepsy. *Seizure*, 20, 49-54.
- McGaugh, J. L. (2000). Memory - a century of consolidation. *Science*, 287, 248-251.
- McIntyre, R. S., Berk, M., Brietzke, E., Goldstein, B. I., López-Jaramillo, C., Kessing, L.V., Malhi, G.S, Nierenberg, A. A., Rosenblat, J. D., Majeed, A., Vieta, E., Vinberg, M., Young, A.H., Mansur, R. B. (2020). Bipolar disorders. *Lancet*, 396(10265), 1841-1856. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31544-0.
- Miller, T. D., Butler, C. R. (2022). Acute-onset amnesia: transient global amnesia and other causes. *Practical Neurology*, 22(3), 201-208. doi: 10.1136/practneurol-2020-002826.
- Perucca, P., Bahlo, M., & Berkovic, S.F. (2020). The Genetics of Epilepsy. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, doi: 10.1146/annurev-genom-120219-074937.
- Savić, M. M., Obradović, D.I., Ugresić, N.D., & Bokonjić, D.R. (2005). Memory effects of benzodiazepines: memory stages and types versus binding-site subtypes. *Neural Plasticity*, 12(4), 289-98.
- Segura, I. A., McGhee, J., Della Sala, S., Cowan, N., & Pompéia, S. (2021). A reappraisal of acute doses of benzodiazepines as a model of anterograde amnesia. *Human Psychopharmacology*, 2021; 36(3):e2774.
- Shannon, H. E., & Love, P.L. (2007). Effects of antiepileptic drugs on learning as assessed by a repeated acquisition of response sequences task in rats. *Epilepsy and Behavior*, 10(1), 16-25. doi: 10.1016/j.yebeh.2006.11.004.
- Shannon, H.E., & Love, P.L. (2005). Effects of antiepileptic drugs on attention as assessed by a five-choice serial reaction time task in rats. *Epilepsy and Behavior*, 2005, 7(4), 620-628.
- Tully, K., & Bolshakov V. (2010). Eemviewotional enhancement of memory: how norepinephrine enables synaptic plasticity. *Molecular Brain*, 2010; 3, 15.
- Verwey, B., Muntendam, A., Ensing, K., Essink, G., Pasker-de Jong, P.C., Willekens, F.L., & Zitman, F.G. (2005). Clinically relevant anterograde amnesia and its relationship with blood levels of benzodiazepines in suicide attempters who took an overdose. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 29(1), 47-53.
- Watkins, L.V., Pickrell, W.O., & Kerr, M.P. (2019). Treatment of psychiatric comorbidities in patients with epilepsy and intellectual disabilities: Is there a role for the neurologist? *Epilepsy and Behavior*, 98(Pt B), 322-327.