

COMPARATIVE STUDY OF LACOSAMIDE, LAMOTRIGINE AND TOPIRAMATE TREATMENT ON PASSIVE LEARNING AND MEMORY IN NAÏVE RATS

Michaela Shishmanova-Doseva

Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacotherapy, Medical University - Plovdiv, Bulgaria, shishmanovamichaella@gmail.com

Abstract: Epilepsy, as a socially significant disease affecting nearly 50 million people worldwide, is a neurological disorder characterized by spontaneous recurrent seizures which impair patients' quality of life. Its pathogenesis and development, as well as therapy with most of the drugs, lead to cognitive impairment. In the last decades, new antiepileptic drugs (AEDs) such as lacosamide, lamotrigine, topiramate have been introduced. In addition to their broad-spectrum therapeutic effects against different forms of epilepsy, some of them are considered significantly rarer to lead to severe consequences on cognitive functions compared to the classic AEDs. The aim of the present study was to investigate the effects of low doses of lacosamide, lamotrigine and topiramate on changes in passive learning and memory in naïve animals. Material and methods: We used 32 male rats (Wistar) randomly divided into 4 groups (n = 8), as follows: 1st group – C-veh (treated with saline p.o.); 2nd group (LCM-group) – treated with lacosamide 3 mg/kg p.o.; 3rd group (LTG-group) – treated with lamotrigine 5 mg/kg p.o. and the 4th group (TPM-group) – treated with topiramate 5 mg/kg p.o. In the two passive avoidance tests (step-through and step-down), the training session was conducted on two consecutive days. 24 hours after the last learning session was the test for short-term memory traces. The test for long-term memory traces in the step-through was performed on the 10th day. The latency of reactions (the rat remaining in the light chamber of the device for more than 178 sec in 2 consecutive training sessions) was considered as a criterion for acquisition and retention. In the step-down test, the long-term memory was tested on the 8th day. The latency of reactions (the rat remaining on the platform for more than 60 sec in 2 consecutive training sessions) was taken as a criterion for acquisition and retention. Results: One-way ANOVA showed that during the learning session in the step-through test, the three groups treated with LCM, LTG, and TPM had shorter the latency time compared to the control animals, without the difference being statistically significant. On the 3rd and 10th day, during the tests for short-term and long-term memory traces, the three groups had similar results to those of the control animals regarding their stay in the light chamber of the device. In the step-down passive avoidance test, we found a significantly longer latency time of the control group on the 3rd (p<0.05) and 8th (p<0.05) days compared to the first day of the same group. During the learning session, the three groups treated with LCM, LTG, and TPM stayed longer on the platform compared to day 1 of the same group without the difference being statistically significant. The LCM group had a longer latency time on day 1 compared to the control animals (p<0.05). During both tests for short-term and long-term memory traces, the latency time of the three experimental groups treated with the drugs were comparable to those of the control animals. Conclusion: The three drugs, administered in low doses of 3 mg/kg for LCM and 5 mg/kg for lamotrigine and topiramate, did not affect negatively both passive learning and the formation of short-term and long-term memory traces.

Keywords: Lacosamide, Lamotrigine, Topiramate, passive learning and memory.

СРАВНИТЕЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ЕФЕКТА ОТ ПРИЛАГАНТО НА ЛАКОЗАМИД, ЛАМОТРИЖИН И ТОПИРАМАТ ВЪРХУ ПАСИВНОТО ОБУЧЕНИЕ И ПАМЕТ ПРИ ИНТАКТНИ ПЛЪХОВЕ

Михаела Шишманова-Досева

Катедра Фармакология, Токсикология и Фармакотерапия, Медицински университет – Пловдив, България, shishmanovamichaella@gmail.com

Резюме: Епилепсията като социално-значимо заболяване, засягащо 50 млн. души по света, представлява неврологично разстройство, характеризиращо се със спонтанно повтарящи се припадъци, които влошават качеството на живот на пациентите. Нейната патогенеза и протичане, както и терапията с повечето медикаменти, водят до когнитивни нарушения. През последните десетилетия навлязоха нови антиепилептични медикаменти (АЕМ) като lacosamide, lamotrigine, topiramate и др., които освен широкоспектърно действие при различни форми на епилепсия се приема, че значително по-рядко водят до тежки последици върху когнитивните функции в сравнение с класическите АЕМ. Целта на настоящото

изследване е да проучи влиянието на ниски дози lacosamide, lamotrigine и topiramate върху промени в пасивното обучение и памет при интактни животни. Материал и методи: В експеримента взеха участие 32 броя мъжки плъха (Wistar), разделени на случаен принцип в 4 групи (n = 8), както следва: 1-ва група – C-veh (физ. разтвор p.o.); 2-ра група (LCM-group) – третирана с lacosamide 3 mg/kg p.o.; 3-та група (LTG-group) – третирана с lamotrigine 5 mg/kg p.o. и 4-та група (TPM-group) – третирана с topiramate 5 mg/kg p.o. При двата теста за пасивно избягване (step-through и step-down) обучителната сесия се проведе в два последователни дни. 24 часа след последната обучителна сесия се проведе тестът за краткотрайна памет. При step-through теста дълготрайната памет се изследва на 10-тия ден. Като критерии за обученост се приемаше престоят на животното в светлото помещение на апарата за 178 sec при 2 последователни тренировки. При step-down теста дълготрайната памет се изследва на 8-мия ден. Като критерий за обученост се приемаше престоя на животното върху платформата на апарата над 60 sec при 2 последователни тренировки. Резултати: One-way ANOVA показва, че по време на обучителната сесия в step-through апарата трите групи, третирани с LCM, LTG и TPM, имаха по-кратко латентното време за престой в светлото помещение на апарата спрямо контролните животни, без разликата да достигне статистическа значимост. На 3-тия и 10-тия ден при отчитане на теста за краткотрайна и дълготрайна памет трите групи имаха резултати близки до тези на контролата по отношение на престоя им в светлото помещение. При теста за пасивно обучение step-down установихме статистически достоверно по-дълго латентно време при контролната група на 3-тия (p<0.05) и 7-мия (p<0.05) ден от опита спрямо първи ден на същата група. През периода на обучение трите групи, третирани с LCM, LTG и TPM, имаха по-дълго латентното време за престой върху платформата спрямо 1-вия ден на опита без разликата да достига статистическа значимост. LCM групата имаше по-дълъг латентен период на 1-вия ден спрямо контролните животни (p<0.05). При провеждане на двата теста за наличие на краткотрайни и дълготрайни паметови следи латенцията на реакциите на трите опитни групи животни са съизмерими с тези на контролата. Заключение: Трите медикамента, приложени в ниски дози 3 mg/kg за LCM и 5mg/kg за lamotrigine и topiramate, не доведоха до влошаване на процесите както на пасивно обучение, така и на формирането на краткотрайни и дълготрайни паметови следи.

Ключови думи: Lacosamide, Lamotrigine, Topiramate, пасивно обучение и памет.

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Епилепсията като социално-значимо заболяване, засягащо около 50 млн. души по света, представлява неврологично разстройство, характеризиращо се със спонтанно повтарящи се припадъци, които влошават качеството на живот на пациентите (Falco-Walter, 2020). Нейната патогенеза и протичане, както и терапията с повечето антиепилептични медикаменти (АЕМ), водят до когнитивни нарушения. През последните десетилетия навлязоха нови АЕМ, сред които lacosamide, lamotrigine, topiramate и др., които освен широкоспектърно действие при различни форми на епилепсия се приема, че значително по-рядко водят до тежки последици върху когнитивните функции в сравнение с класическите АЕМ като phenytoine, valproic acid, phenobarbital и др. (Meador, 2005; Watkins et al. 2019; Kilova & Kitova, 2021).

Topiramate и lamotrigine са представители на 2-ра генерация АЕМ. Topiramate има няколко механизма на действие: инхибира бързата инактивация на волтаж-зависимите Na^+ -канални и на волтаж-зависимите L-тип Ca^{2+} -канални; антагонист е на йонотропните глутаматергични AMPA/kainite рецептори и усилва хлорния инфлукс, медиран от GABA_A рецепторите (Hansen et al. 2018). Lamotrigine стабилизира пресинаптичните натриевите канали, като блокира тяхната бърза инактивация и по този начин инхибира освобождаването на патологично секретиранияте глутамат и аспартат, без да има директен ефект върху NMDA рецепторите (Nakami, 2021). Lacosamide е нов медикамент, представител на 3-та генерация АЕМ и е въведен в неврологичната практика през 2008 година, а в България е регистриран през 2011 год. Одобрен е за политерапия при припадъци с парциално начало (Zaccara et al., 2013). Lacosamide има различен механизъм на действие, свързан с повишаване на бавната инактивация на натриевите канали, което води до продължително стабилизиране на свръхвъзбудимата невронална мембрана (Errington et al., 2008).

Противоречиви са данните в литературата за влиянието на трите АЕМ върху когнитивните функции както при интактни животни, така и при различни експериментални модели на епилепсия. Най-оскъдни са данните по-отношение на новия медикамент lacosamide. Целта на настоящото проучване беше да изследва ефектът на lacosamide, lamotrigine и topiramate върху пасивното обучение и памет при интактни животни.

2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Използвахме 32 броя мъжки бели плъха (Wistar) с тегло 140-160 g. Плъховете бяха отглеждани при стандартни лабораторни условия при съотношение на светлина:тъмнина – 12h:12h, $t^{\circ} = 22 \pm 2^{\circ} \text{C}$, влажност –

50-55%, вода и храна *ad libitum*. Експериментът е одобрен от Българската агенция по безопасност на храните (№ 50/30.06.2011) и Комисията по етика към МУ – Пловдив (№3/26.06.2014).

На случаен принцип животните бяха разделени в 4 групи по 8, както следва:

- ✓ 1-ва група – контрола (физиологичен разтвор p.o.);
- ✓ 2-ра група (LCM-group) – третирана с lacosamide 3 mg/kg p.o.;
- ✓ 3-та група (LTG-group) – третирана с lamotrigine 5 mg/kg p.o.;
- ✓ 4-та група (TPM-group) – третирана с topiramate 5 mg/kg p.o.

Всички животни бяха подложени на два теста за пасивно условно избягване с наказателно подкрепление (step-through и step-down тестове).

- ✓ *Passive-Avoidance Step-through test*

Беше използван автоматичен електронен апарат Step-through (Ugo Basile, Italy) за пасивен авойданс с наказателно подкрепление. Експериментът беше проведен в клетка по стандартна програма. Клетката се състоеше от светла и тъмна част, разделени с вратичка. Всеки експериментален ден включваше три тренировки през 60 min, като характеристиката на една тренировка включваше: закъснение (delay) от 7 sec преди да се отвори вратата, последвано от 12 sec отворена врата. Ако плъхът не преминеше в тъмното помещение автоматично се включваше брояч за време (sec), който отчиташе максимално 3 минути (180 ± 2 sec). Обучителната сесия беше проведена в два последователни дни. Тестовите за запаметяване бяха два: тест за краткосрочна памет - 24 часа след обучителната сесия и тест за дълготрайно съхраняване на паметовите следи на 10-ти ден (считано от първия ден на тренировката). Като критерий за обученост се приемаше престоят на животното в светлото помещение на апарата в рамките на максималното време от 178 sec при 2 последователни тренировки.

- ✓ *Passive-Avoidance Step-down test*

Беше използван автоматичен електронен апарат Step-down (Ugo Basile, Italy) за пасивен авойданс с наказателно подкрепление. Беше използвана стандартна клетка, с пластмасова платформа на пода. Всеки експериментален ден включваше 2 тренировки през 60 min. Постановка на експеримента: плъхът беше поставян върху пластмасова платформа, която след включване на апарата, вибрираше вертикално. При слизване на плъха от нея с 3-те или 4-те лапи беше отчетено времето за реакция и същевременно беше подадена електрическа стимулация по решетъчния под на клетката от 0.4 mA в продължение на 10 sec. Обучението беше проведено в два последователни дни. Тестовите за запаметяване бяха 24 часа след последния обучителен ден и на 7-мия ден от началото на теста “step-down”. Като критерий за обученост се приемаше престоя на животното върху платформата на апарата над 60 sec при 2 последователни тренировки.

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 критерий на Kolmogorof-Smirnov, резултатите бяха подложени на параметричен и графичен анализ. Статистически значими се приемаха различията при $p < 0.05$. Вътрегруповите различия бяха анализирани с чифтен *t*-test, а за междугруповите различия беше приложен еднофакторен (one-way ANOVA) дисперсионен анализ. 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* тест. За статистическа обработка на данните беше използвана програмата SPSS, 19.

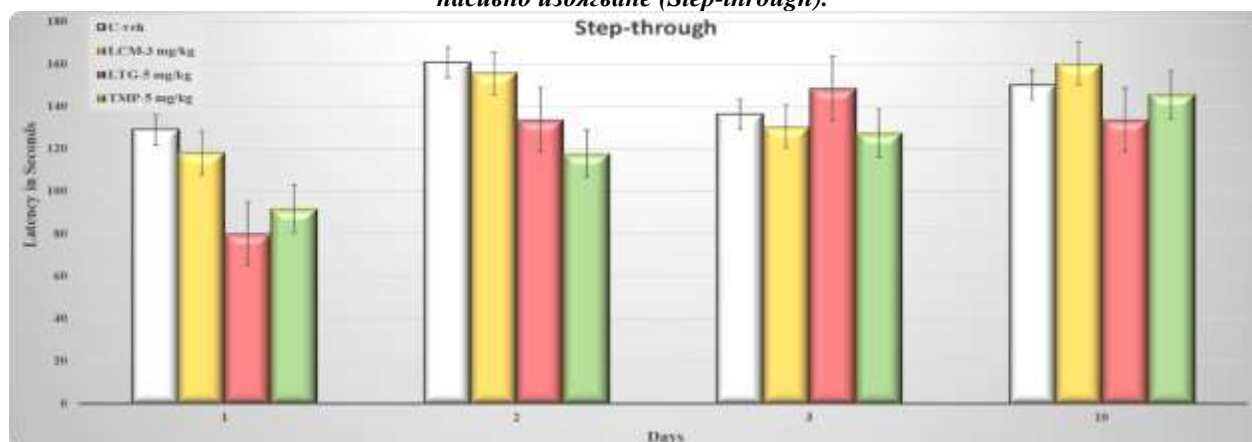
3. РЕЗУЛТАТИ

Passive-Avoidance Step-through test

При провеждане на обучителната сесия трите групи, третирани с lacosamide, lamotrigine и topiramate, имаха по-кратко латентното време за престой в светлото помещение на апарата спрямо контролните животни, без разликата да достига статистическа значимост (Фиг. 1). На 3-тия ден при отчитане на теста за краткосрочна памет трите групи имаха резултати близки до тези на контролата по отношение на престоя им в светлото помещение.

При теста за дълготрайно съхраняване на паметовите следи отново трите групи имаха латентно време близко до това на контролната група.

Фигура 1. Ефект на lacosamide, lamotrigine и topiramate върху латентния период (sec) при тест за пасивно избягване (Step-through).

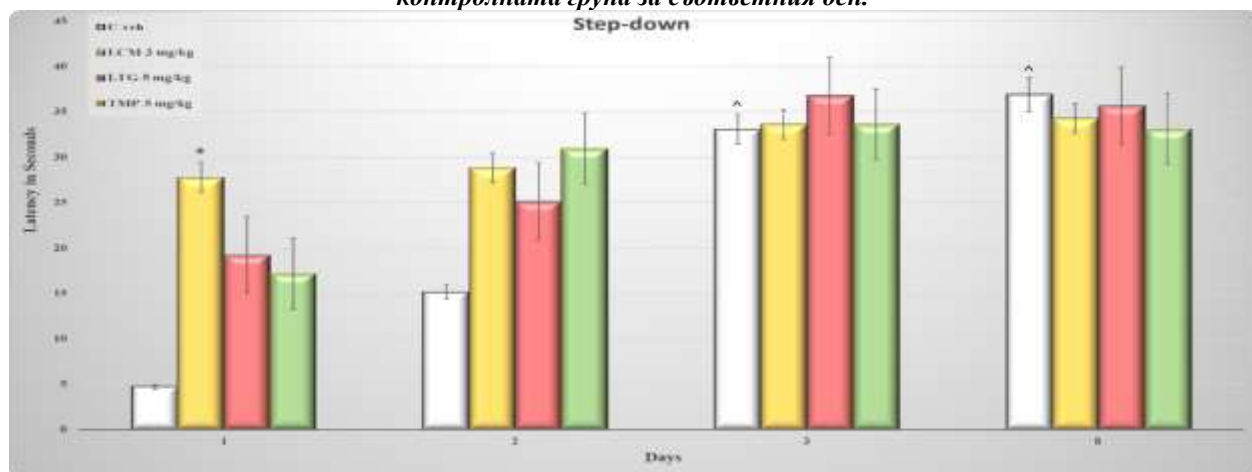


✓ *Passive-Avoidance Step-down test*

При теста за пасивно обучение step-down установихме статистически достоверно по-дълго латентно време при контролната група на 3-тия ($p < 0.05$) и 7-мия ($p < 0.05$) ден от опита спрямо първи ден на същата група (Фиг. 2).

През периода на обучение трите групи, третирани с lacosamide, lamotrigine и topiramate, имаха по-дълго латентното време за престой върху платформата спрямо 1-вия ден на опита без разликата да достига статистическа значимост (Фиг. 2). LCM-групата имаше по-дълъг латентен период на 1-вия ден спрямо контролните животни ($p < 0.05$). При провеждане на теста за краткосрочна памет латенцията на реакциите на трите опитни групи животни са съизмерими с тези на контролата.

Фигура 2. Ефект на lacosamide, lamotrigine и topiramate върху латентния период (sec) при тест за пасивно избягване (Step-down). [^] $p < 0.05$ - спрямо съответната група на първия ден; ^{*} $p < 0.05$ - спрямо контролната група за съответния ден.



При провеждане на теста за дългосрочна памет не бяха отчетени статистически значими разлики между групите третирани с различните АЕМ и контролните животни (Фиг. 2).

4. ОБСЪЖДАНЕ

Настоящото проучване установи, че при двата теста за пасивно обучение (step through и step down) lacosamide, приложен в доза 3 mg/kg, не доведе до влошаване на процесите както на обучение, така и на формирането на краткосрочната и дългосрочната памет. Другите два медикамента, в приложените от нас дози от 5 mg/kg, подобно на lacosamide не оказаха негативен ефект върху пасивното обучение и формиране на паметови следи. Тези резултати допълват данни от друго наше проучване, в което установихме, че

lacosamide дозо-зависимо влошава активното обучение и памет, докато lamotrigine в ниски дози го повлиява благоприятно (Шишманова & Пейчев, 2012; Shishmanova-Doseva et al. 2018). По отношение на topiramate в доза 5 mg/kg, подобно на lacosamide, той доведе до влошаване само на активното обучение без да има негативен ефект върху паметта (Шишманова & Пейчев, 2012).

Lamotrigine е АЕМ, който води до значително по-малко когнитивни и поведенчески промени, спрямо много други медикаменти от групата (Aldenkamp & Baker, 2001). Клинични данни показват, че когнитивните дефицити, резултат от терапията с различни АЕМ, са много по-рядко наблюдавани при пациенти на монотерапия с lamotrigine (Meador et al. 2005; Blum et al. 2006). Установено е, че съществуващите когнитивни проблеми не само, че не се задълбочават във времето, но в някои случаи дори се намалява тяхната тежест, когато lamotrigine се използва като допълващо терапията средство (Meador et al. 2005; Blum et al. 2006).

В съответствие с клиничните данни са и експерименталните, които също показват благоприятния ефект на lamotrigine върху когницията. Celikyurt et al. (2012) установяват, че медикаментът, приложен в дози 20 и 40 mg/kg повлиява положително пасивното обучение и памет при теста step through.

Други автори установяват, че прилагането на lamotrigine (1, 3, 10, 30 и 100 mg/kg) води до нарушаване способността за обучение при теста за изграждане на отговор към последователно повтарящи се задачи с положително подкрепление. Този ефект се наблюдава само при високите дози. По отношение на вниманието и работната памет медикаментът не оказва негативен ефект (Shannon & Love, 2004, 2005, 2007).

Експерименталните и клиничните данните за ефекта на topiramate върху когницията са доста противоречиви. Установено е, че при различни модели с животни, topiramate може да окаже положителен ефект или да доведе до силно влошаване на процесите на обучение и памет при различни експериментални парадигми (Sankar & Holmes, 2004). Нашите резултати са в съответствие с данните от други експериментални проучвания. de Lima et al. (2007) установяват различен ефект върху краткосрочната и дългосрочната памет при теста за разпознаване на нови обекти при различни дози topiramate (0.01, 0.1, 10 и 100 mg/kg), приложени преди или след тренировка. Според авторите, независимо кога са приложени, ниските дози topiramate (0.01 и 0.1 mg/kg) водят до подобряване на паметта, докато високите дози от медикаментът (10 и 100 mg/kg) водят до влошаване на консолидацията и възстановяването на разпознавателната памет при плъхове. Авторите установяват, че topiramate не оказва ефект върху изследователската активност на опитните животни при теста „open field”.

В няколко последователни експериментални проучвания Shannon & Love (2004, 2005, 2007) изследват ефекта на topiramate върху различни аспекти на когнитивните функции. Те установяват, че topiramate в дози 3, 10, 30 и 100 mg/kg води до влошаване на обучението и работната памет, без да оказва негативен ефект върху вниманието на плъхове. Противоречивите данни за ефекта на topiramate върху когнитивните функции вероятно са резултат от многобройните му механизми на действие, чрез които той осъществява своя антиепилептичен ефект.

В съответствие с експерименталните данни за ефекта на lamotrigine и topiramate върху когнитивните функции, са и клиничните данни, получени както от здрави доброволци, така и от епилептично болни пациенти. Клинични проучвания съобщават, че здрави доброволци, получавали lamotrigine имат значително по-добро представяне по отношение на когнитивните функции спрямо тези, получавали topiramate (Martin et al. 1999). При епилептично болни на терапия с topiramate се наблюдават значително по-изразени когнитивни и поведенчески абнормалности спрямо тези, получавали lamotrigine (Lee et al. 2003). Следователно, при topiramate може да се наблюдава относително по-изразено увреждане на когницията и забавяне на психомоторната активност спрямо lamotrigine и други АЕМ.

В достъпната литература се открива едно ретроспективно проучване, сравняващо профила и на трите АЕМ - lacosamide, lamotrigine и topiramate върху когнитивните функции, прилагани като допълваща терапия при пациенти с епилепсия. Авторите установяват, че ефектът на lacosamide върху когницията при пациенти с епилепсия, е съизмерим с този на lamotrigine и значително по-добър от този на topiramate (Helmstaedter & Will, 2013). При пациенти с трудно контролируема епилепсия, Hillenbrand et al. (2011) установяват, че нежеланите лекарствени реакции на lacosamide като замаяност, нарушена координация и умора, са дозо-зависими и са значително по-характерни за най-високата доза от 600 mg дневно на медикамента.

Една от възможностите за намаляване на негативните ефекти на АЕМ върху когнитивните функции може да се постигне чрез бавна титрация на дозата на им или чрез редуциране на дозата на първия медикамент преди прибавянето на втори такъв. При политерапия нежеланите ефекти на АЕМ могат да се редуцират чрез използване на минималната им ефективна доза или посредством комбинирането на АЕМ с различни механизми на действие.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нашето проучване показва, че и трите медикамента, приложени в ниски дози 3 mg/kg за LCM и 5mg/kg за lamotrigine и topiramate, не доведоха до влошаване на процесите както на пасивно обучение, така и на формирането на краткотрайни и дълготрайни паметови следи.

REFERENCES

- Шишманова, М., & Пейчев, Л. (2012). Сравнително проучване на процесите на обучение и памет с шатълбокс на плъхове, третиран с Lacosamide, Lamotrigine и Topiramate. Научни трудове на Съюза на учените в България-Пловдив, серия Б. Естествени и хуманитарни науки, 14, 105-110.
- Aldenkamp, A. P., & Baker, G. (2001). A systematic review of the effects of lamotrigine on cognitive function and quality of life. *Epilepsy and Behavior*, 2, 85–91.
- Blum, D., Meador, K., Biton, V., Fakhoury, T., Shneker, B., Chung, S., Mills, K., Hammer, A., & Isojärvi, J. (2006). Cognitive effects of lamotrigine compared with topiramate in patients with epilepsy. *Neurology*, 67, 400-406.
- Celikyurt, I. K., Ulak, G., Multu, O., Akar, F.Y., Erden, F., Komsuoglu, S. S. (2012). Lamotrigine, a mood stabilizer, may have beneficial effects on memory acquisition and retrieval in mice. *Life Sciences*, 91, 1270-1274.
- de Lima, M.N., Presti-Torres, J., Dornelles, A., et al. (2007). Differential effects of low and high doses of topiramate on consolidation and retrieval of novel object recognition memory in rats. *Epilepsy and Behavior*, 10(1), 32-37.
- Errington, A., Stohr, T., Heers, C., & Lees, G. (2008). The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. *Molecular Pharmacology*, 73, 157-169.
- Falco-Walter, J. (2020). Epilepsy-Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Seminars in Neurology*, 40(6), 617-623.
- Hakami, T. (2021). Neuropharmacology of Antiseizure Drugs. *Neuropsychopharmacology reports*, 41(3), 336-351.
- Hansen, C. C., Ljung, H., Brodtkorb, E., & Reimers, A. (2018). Mechanisms Underlying Aggressive Behavior Induced by Antiepileptic Drugs: Focus on Topiramate, Levetiracetam, and Perampanel. *Behavioural Neurology*, 2064027. doi: 10.1155/2018/2064027. PMID: 30581496; PMCID: PMC6276511.
- Helmstaedter, C., Witt, J. A. (2013). The longer-term cognitive effects of adjunctive antiepileptic treatment with lacosamide in comparison with lamotrigine and topiramate in a naturalistic outpatient setting. *Epilepsy and Behavior*, 26(2), 182-187.
- Hillenbrand, B., Wisniewski, I., Jürges, U., et al. (2011). Add-on lacosamide: A retrospective study on the relationship between serum concentration, dosage, and adverse events. *Epilepsy and Behavior*. 22, 548-551.
- 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., Sziklas, V., Andermann, F., Farnham, S., Risse, G., Gustafson, M., Gates, J., Penovich, P., Al-Asmi, A., Dubeau, F., & Jones-Gotman, M. (2003). The effects of adjunctive topiramate on cognitive function in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 44, 339-347.
- Martin, R., Kuzniecky, R., Ho, S., Hetherington, H., Pan, J., Sinclair, K., Gilliam, F., & Faught, E. (1999). Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology*, 52, 321-327.
- Meador, K. J., Loring, D. W., Vahle, V. J., et al. (2005). Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and topiramate in healthy volunteers. *Neurology*, 64, 2108-2114.
- Sankar, R., & Holmes, G. L. (2004). Mechanisms of action for the commonly used antiepileptic drugs: relevance to antiepileptic drug-associated neurobehavioral adverse effects. *Journal of Child Neurology*, 19(1), S6–14.
- Shannon, H. E., & Love, P.L. (2004). Effects of antiepileptic drugs on working memory as assessed by spatial alternation performance in rats. *Epilepsy and Behavior*, 5, 857-865.
- 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*, 7(4), 620-628.
- 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.
- Shishmanova-Doseva, M., Peychev, L., Koeva, Y., Terzieva, D., Georgieva, K., & Peychev, Z. (2018). Chronic treatment with the new anticonvulsant drug lacosamide impairs learning and memory processes in rats: A possible role of BDNF/TrkB ligand receptor system. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 169, 1-9.
- 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.
- Zaccara, G., Perucca, P., Loiacono, G., Giovannelli, F., & Verrotti, A. (2013). The adverse event profile of lacosamide: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia*, 54(1), 66-74.