

DOI: 10.13376/j.cblls/2014007

文章编号: 1004-0374(2014)01-0044-06

## 环路失稳-老年痴呆症癫痫样症状发生机制研究进展

周 斌, 周煜东\*

(浙江大学医学部神经科学研究所, 卫生部医学神经生物学重点实验室, 浙江省神经生物学重点实验室, 杭州 310058)

**摘 要:**  $\beta$ -淀粉样蛋白 (amyloid- $\beta$ , A $\beta$ ) 聚集是阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 的典型病理特征之一。虽然病理水平的 A $\beta$  对兴奋性突触功能起抑制作用, 但 A $\beta$  对抑制性中间神经元的抑制作用使局部神经网络发生兴奋与抑制的不平衡, 从而产生自发性癫痫样活动。AD 早期对兴奋性神经元的去抑制作用很可能是针对 A $\beta$  引起的兴奋性突触功能降低的一个代偿机制。试从环路失衡的角度对 AD 及其癫痫症状的发病机制进行综述, 并讨论通过调节神经网络的兴奋性治疗 AD 的新思路。

**关键词:** 阿尔茨海默症; 神经环路; 癫痫; 去抑制

**中图分类号:** Q42; R742.1; R749.16 **文献标志码:** A

## Circuit instability-progress in mechanisms underlying epileptiform activity in Alzheimer's disease

ZHOU Bin, ZHOU Yu-Dong\*

(Institute of Neuroscience, Key Laboratory of Medical Neurobiology of Ministry of Health of China, Zhejiang Province Key Laboratory of Neurobiology, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China)

**Abstract:** Amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ) deposition is one of the key pathological characters of Alzheimer's disease (AD). Although pathological levels of A $\beta$  cause excitatory synapse depression, inhibitory effects of A $\beta$  on GABAergic inhibitory neurons render excitation-inhibition imbalance in local neuronal networks, leading to epileptiform discharges. This disinhibition of excitatory neurons may be a compensatory mechanism in response to A $\beta$ -induced excitatory synapse dysfunction. Here we review the pathogenesis of AD and AD-associated epilepsy from the view of circuit instability, and discuss regulating network activity as a new strategy in the treatment of AD.

**Key words:** Alzheimer's disease; neural circuit; epilepsy; disinhibition

阿尔兹海默症 (Alzheimer's disease, AD) 是一种常见的中枢神经系统退行性疾病, 在 65 岁以上的人群中高发。AD 最早由德国精神科医师及神经病理学家 Alois Alzheimer 在 1906 年描述记录。100 年来, 研究人员对 AD 的发病机制进行了大量研究, 取得了众多研究成果, 但临床上对 AD 患者实行综合性治疗后只能缓解其某些症状, 无法阻止痴呆相关症状的恶化<sup>[1]</sup>。癫痫 (epilepsy) 通常是由各种病理因素造成的在大脑相关区域产生突发性异常同步放电, 导致大脑功能短暂障碍的一种慢性神经疾病。越来越多的证据表明, AD 和癫痫之间存在一定的联系。与同年龄段的正常人相比, AD 患者存在癫痫症状的比例要高很多, 因此 AD 可能是导致老年

人癫痫发生的一个重要原因<sup>[2]</sup>。由于样本量、研究方法以及 AD 形式的不同, 报道的 AD 患者的癫痫终生患病率在 1.5%~64% 之间, 差异较大<sup>[3-5]</sup>。兴奋性神经元环路异常以及相关的颞叶癫痫症状也在 AD 动物模型的研究中被观察到<sup>[6-7]</sup>。

脑内存在  $\beta$ -淀粉样蛋白 (amyloid- $\beta$ , A $\beta$ ) 沉积是 AD 的一个典型病理特征。许多研究表明, 寡聚

收稿日期: 2013-07-29

基金项目: 国家重点基础研究发展计划 ("973" 项目) (2013CB530902); 国家自然科学基金项目 (91132712, 81221003); 浙江省自然科学基金项目 (LR12C09001)

\*通信作者: E-mail: yudongzhou@zju.edu.cn

A $\beta$ 是导致AD突触功能异常、突触丢失、神经元死亡的重要因素<sup>[8-9]</sup>,但对A $\beta$ 在环路水平上的作用和A $\beta$ 对神经网络同步化活动的影响方面还知之甚少。已有研究表明,过度兴奋的神经元主要分布在临近A $\beta$ 沉积所在脑区<sup>[10]</sup>,提示A $\beta$ 可能触发了神经网络的异常同步活动。由淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)基因和早老素(presenilin, PS)基因突变所导致的常染色体显性早发性AD患者经历癫痫发作的几率非常高<sup>[5,11]</sup>,而这些基因突变引发的A $\beta$ 异常积累是早发性AD发病的一个关键机制<sup>[12]</sup>。由A $\beta$ 引起的神经环路异常可能是AD进程中一个比较早期的事件,因此研究A $\beta$ 引起的环路异常和癫痫发生对AD的病理研究和早期诊断治疗都有非常重要的意义<sup>[13]</sup>。AD中神经环路的异常活动与认知功能的下降密切相关<sup>[14-15]</sup>,因此在环路水平上阐明AD发生的机制不仅有助于我们以此改善AD的癫痫症状,还可以为AD的核心症状——认知功能下降的有效诊治提供极大的助益。在此综述中,将对AD、癫痫和神经环路异常之间的联系进行讨论。通过回顾最近的临床研究并结合来自AD动物模型的研究成果,以期阐明AD早期神经环路兴奋性的变化。此外,还将进一步探讨AD神经网络兴奋和抑制的不平衡的产生机制,并对调节环路兴奋性在AD治疗中的有效性进行讨论。

## 1 神经环路异常存在于AD早期

AD并发癫痫的现象曾被认为是在AD晚期由于大范围的神经退行性病变所产生的二级症状。然而仔细考察存在的临床证据和最近的动物实验研究表明,兴奋性神经环路异常和癫痫发作在AD早期就已经存在<sup>[8]</sup>。研究AD早期突触和神经元功能的变化是当前AD研究的热点。然而AD早期就存在神经环路异常提示我们不能忽视从环路水平上研究AD早期的病理机制。

### 1.1 临床证据

临床上有很多证据显示在AD早期就存在与癫痫相关的异常的兴奋性神经元活动<sup>[4]</sup>。这些癫痫样活动很可能促进进行性的AD认知障碍。比如,散发性AD(sporadic AD)患者有较高的癫痫发作率,但其癫痫发作率并没有随着AD的进程而增高,相反在AD早期癫痫发作率反而最高,提示在散发性AD早期就已经存在神经环路水平上的异常<sup>[5]</sup>。家族性早发性AD(familial early-onset AD)患者并发癫痫的几率相对较高<sup>[5]</sup>,尤其是那些极早发AD患者

(40岁以前患AD),超过80%的患者会并发癫痫<sup>[11]</sup>。早发性AD患者的癫痫高发率很可能是这些患者认知障碍迅速发展的原因。一些AD患者存在短暂癫痫性失忆(transient epileptic amnesia, TEA)症状,患者会不定期的发生失忆性的闲逛和迷失方向。TEA可以用抗癫痫药物治疗<sup>[16]</sup>,提示AD中认知障碍和癫痫发生有一定的相关性。载脂蛋白E4(apolipoprotein E4, ApoE4)与AD发生相关。无失忆症状的ApoE4携带者的脑电图存在癫痫样活动<sup>[17]</sup>,提示神经环路的异常活动可能促进AD的发展。综上所述,异常神经环路活动在AD早期就已经存在,这些癫痫样的兴奋性活动很有可能促进了AD症状的发展。

### 1.2 AD动物模型

虽然啮齿类动物不会自发产生类似AD的症状,但当转基因小鼠大脑高表达人类A $\beta$ 时许多AD的典型病理特征就会发生<sup>[8]</sup>。人类APP转基因小鼠(hAPPJ20)不仅具有类似AD的突触功能下降和认知障碍,而且可以从其大脑皮层和海马上记录到自发的癫痫样活动<sup>[6]</sup>。但是hAPPJ20却并不存在明显的神经元死亡现象,提示AD并发癫痫并不需要AD晚期大范围神经退行性病变。病理状态下积累的寡聚A $\beta$ 不仅抑制兴奋性突触功能,也补偿性的下调抑制性突触功能,增加兴奋性神经元的同步放电,造成神经环路的失稳<sup>[18-19]</sup>。综上所述,AD动物模型的研究也表明,A $\beta$ 可诱发神经环路失稳,而且和AD晚期的神经退行性病变无关。

## 2 AD癫痫症状的发生机制

AD并发癫痫意味着AD相关神经环路存在着兴奋与抑制的不平衡,从而导致环路失稳。我们将从A $\beta$ 对突触功能的调控机制入手,着重考察AD中的去抑制(disinhibition)现象,对A $\beta$ 诱发神经环路失稳的机制进行综述。

### 2.1 A $\beta$ 级联假说

A $\beta$ 是一种黏性多肽,以单体、可溶性的寡聚体和不可溶的纤维状形式存在。可溶性的A $\beta$ 寡聚体对突触和神经元的毒性最大<sup>[20]</sup>。基于可溶性的寡聚A $\beta$ 在脑内的水平与AD患者的认知障碍严重程度相关,目前一般认为可溶性寡聚A $\beta$ 是AD病理变化和障碍产生的主因:可溶性寡聚A $\beta$ 通过一系列信号通路导致突触和神经元功能改变,突触丢失,甚至神经元死亡,最终引起认知功能障碍。这一A $\beta$ 级联假说也适用于解释AD癫痫症状的产生,hAPP转基因小鼠神经元中高表达的A $\beta$ 足以引

起癫痫样活动和癫痫发作，并导致认知能力的下降<sup>[18]</sup>。兴奋性神经元活动异常与人类AD及认知功能下降的因果关系尚未明确，值得注意的是，抑制hAPP小鼠癫痫发生可反转其认知缺陷的形成<sup>[21]</sup>，这可能为明确AD癫痫症状的发病机制提供了重要线索。

## 2.2 A $\beta$ 通常对兴奋性突触起抑制作用

癫痫的产生是由于神经网络兴奋性提高、同步活动增强所致。但A $\beta$ 对兴奋性突触的作用基本上是抑制性的<sup>[22]</sup>。在APP转基因小鼠中发现A $\beta$ 的过量表达与突触传递和突触可塑性改变有关，A $\beta$ 可抑制中枢突触长时程增强(long-term potentiation, LTP)的诱导<sup>[23-24]</sup>，同时促进突触长时程抑制(long-term depression, LTD)的形成<sup>[24-25]</sup>。进一步的研究证明，A $\beta$ 对突触可塑性的调节与突触后膜上谷氨酸受体的转运相关<sup>[26-27]</sup>，而谷氨酸能兴奋性突触功能与突触后膜上NMDA和AMPA受体的数量密切相关。病理性A $\beta$ 的升高可导致兴奋性突触NMDA受体的内在化(internalization)，导致突触可塑性降低<sup>[26]</sup>。A $\beta$ 也可以通过激活代谢型谷氨酸受体(metabotropic glutamate receptor, mGluR)激活包括丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和钙调神经磷酸酶(calcineurin, CaN)在内的一些下游信号分子，引起突触后AMPA受体内在化，最终导致突触抑制<sup>[27]</sup>。A $\beta$ 也可增加神经突起(neurite)内钙离子浓度，使其钙超载(calcium overload)，从而激活包括CaN在内的下游信号分子，最终引起兴奋性突触的丢失<sup>[28]</sup>。虽然A $\beta$ 能提高突触前神经递质的释放几率<sup>[29]</sup>，但这种正向调节一般是急性的；由于A $\beta$ 同时抑制突触囊泡的再循环<sup>[30]</sup>，A $\beta$ 长期作用会使突触囊泡耗竭而使递质释放降低。综上所述，A $\beta$ 对兴奋性突触传递主要起抑制作用。AD中兴奋性突触功能的降低与癫痫症状的发生似乎是矛盾的<sup>[31]</sup>。但是神经环路的兴奋性并不是只由兴奋性突触功能决定，从网络的角度我们也需要考察抑制性突触在AD癫痫症状发生过程中的作用。

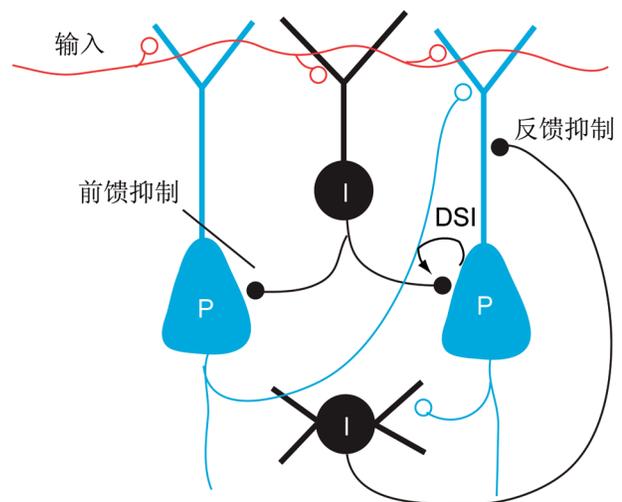
## 2.3 AD神经网络兴奋性增高的去抑制机制

神经环路的兴奋与抑制的平衡决定了网络水平的兴奋性。由于中枢神经系统中兴奋性神经元接收的抑制性输入要远远多于兴奋性输入<sup>[32]</sup>，因此抑制性输入显然在决定神经网络兴奋性的过程中作用更大。虽然A $\beta$ 对兴奋性突触的作用主要是抑制性的，但如果抑制性输入也同时被A $\beta$ 所抑制，则环路的兴奋性反而会增高。因此，A $\beta$ 或其他因素造成的

由抑制性中间神经元介导的去抑制可能是AD神经网络兴奋性增高的关键机制。此外，GABA能中间神经元是脑的 $\gamma$ 节律(30~80 Hz)产生的关键<sup>[33]</sup>，而 $\gamma$ 节律与脑认知功能的信息处理密切相关<sup>[34]</sup>。因此，去抑制很可能造成 $\gamma$ 节律的抑制。在AD患者<sup>[35]</sup>和AD动物模型<sup>[15]</sup>上都发现了 $\gamma$ 节律下降的现象，这从另一个方面证明了去抑制机制的存在。

### 2.3.1 去抑制的发生位点

与中枢神经系统GABA能中间神经元活动相关的对兴奋性神经元的去抑制现象可以发生在神经环路的许多部位(图1)。首先，GABA能中间神经元的兴奋性降低可显著降低神经网络的抑制性基调(inhibitory tone)，包括紧张性抑制(tonic inhibition)和相位性抑制(phasic inhibition)在内的中枢抑制都会降低，造成神经环路兴奋性增高。其次，如果GABA能中间神经元的兴奋性没有变化，但只要其轴突和其他兴奋性神经元之间形成的抑制性突触传递被抑制，便能使突触后的兴奋性神经元去抑制，并增加神经网络整体上的兴奋性。抑制性突触传递被抑制而产生的去抑制现象可发生在前馈抑制(feedforward inhibition)和反馈抑制(feedback inhibition)的局部神经环路上。再次，兴奋性神经元去极化可通过释放内源性大麻素2-花生四烯酰甘油(2-arachidonoylglycerol, 2-AG)作用于抑制性突触前终末，使其对兴奋性神经元的抑制作用降低。这一去极化诱导的抑制压抑(depolarization-induced suppression



神经环路中抑制性突触传递的降低可使兴奋性神经元去抑制，导致环路兴奋性提高。A $\beta$ 引起的去抑制机制是造成AD神经网络过度兴奋的原因。P，锥体神经元；I，中间神经元；DSI，去极化诱导的抑制压抑。

图1 神经环路去抑制机制

of inhibition, DSI) 作用可使兴奋性神经元的活动增强, 从而提高神经环路的兴奋性。AD 癫痫症状的发生很有可能与这些去抑制作用的增强相关<sup>[19]</sup>。

### 2.3.2 GABA能神经元兴奋性降低

抑制性中间神经元的兴奋性与神经环路的兴奋性有极大的关联, 抑制性中间神经元兴奋性降低往往伴随着神经元网络兴奋性的提高<sup>[36]</sup>。A $\beta$  可以通过调控 GABA 能神经元上的离子通道直接调控其兴奋性, 也可以通过调控其他调质对 GABA 能神经元的兴奋性来间接调节其兴奋性。含 Nav1.1 的电压门控钠通道 (voltage-gated sodium channels, VGSC) 是在抑制性神经元上高表达的钠通道亚型, 对癫痫的发生具有十分重要的作用<sup>[37]</sup>。Nav1.1 主要表达在含小清蛋白 (parvalbumin, PV) 的中间神经元上<sup>[38]</sup>。最近的研究表明, APP 转基因小鼠 (hAPPJ20) PV 中间神经元的 Nav1.1 表达水平与野生型相比显著降低, 导致 PV 中间神经元静息电位相对去极化、动作电位的幅度也较低<sup>[15]</sup>。这些 PV 中间神经元兴奋性的变化使得在兴奋性神经元上记录的自发抑制性突触后电流 (spontaneous inhibitory postsynaptic current, sIPSC) 频率显著增加<sup>[15]</sup>。在 hAPPJ20 小鼠上恢复 PV 中间神经 Nav1.1 的表达则增加了抑制性突触活动, 降低了环路的兴奋性, 同时也改善了该小鼠的记忆缺陷<sup>[15]</sup>。以上结果表明中间神经元的兴奋性降低是 AD 神经环路兴奋性增高的关键因素。

A $\beta$  也可以通过胆碱能系统来间接影响 GABA 能中间神经元的兴奋性。基底前脑的胆碱能神经元死亡是 AD 的另一个典型特征, 与 AD 患者认知和记忆能力的下降密切相关。正常情况下, 通过激活突触前抑制性神经元上的毒蕈碱型乙酰胆碱受体 (muscarinic acetylcholine receptor, mAChR)<sup>[39]</sup> 或烟碱型乙酰胆碱受体 (nicotinic acetylcholine receptor, nAChR)<sup>[40]</sup> 可以增加中间神经元的兴奋性, 导致突触后神经元上记录的自发或微小抑制性突触后电流增加。但在 A $\beta$  的作用下, 胆碱能系统激活导致的中间神经元兴奋性增高则被抑制, 这一间接的去抑制现象可使胆碱能调控的抑制性输出降低, 造成神经环路兴奋性的增高。

综上所述, A $\beta$  可直接或间接地抑制 GABA 能中间神经元的兴奋性, 导致其抑制性输出的下降, 从而增加神经环路的兴奋性。

### 2.3.3 A $\beta$ 对DSI的调制

DSI 是控制突触后神经元抑制性输入的另一个重要机制。突触后神经元产生的逆向信使 2-AG 作

用于突触前的大麻素受体 (cannabinoid receptor), 使突触前 GABA 的释放降低。最近的研究表明, A $\beta$  可导致 2-AG 的产生增加, 使 DSI 增强, 从而造成突触后神经元兴奋性的提高<sup>[41-42]</sup>。AD 中 2-AG 增加通常由 2-AG 的合成酶 sn-1- 二酯酰甘油酯酶 (sn-1-diacylglycerol lipase, DAGL) 增高所致<sup>[41]</sup>。抑制 2-AG 的降解酶单酯酰甘油酯酶 (monoacylglycerol lipase, MAGL) 则可通过抑制  $\beta$ - 分泌酶显著降低 A $\beta$  的产生<sup>[42]</sup>。因此, DSI 做为突触后神经元驱动的去抑制机制, 其作用的增强对突触后兴奋性神经元本身的活动有正向的调控作用, 这也是 AD 神经网络兴奋性增高的一个原因。

### 2.4 局部范围内神经元兴奋性的提高

前述去抑制机制可以解释 AD 神经环路兴奋性的提高。利用在体双光子成像技术, Busche 等<sup>[10]</sup> 对 AD 小鼠皮层神经元产生的钙信号进行直接的观测。他们发现虽然有 29% 的皮层第 2/3 层神经元的活性降低了, 但也有 21% 的神经元显示了自发钙信号频率的增加<sup>[10]</sup>。值得注意的是, 这些活性增强的皮层神经元基本上都位于 A $\beta$  沉积的斑块的附近, 而且这些神经元活性增强是由于抑制性突触降低所致<sup>[10]</sup>。利用电压敏感染料在 AD 离体脑片标本上也发现了去抑制导致的局部神经环路兴奋性的提高<sup>[36]</sup>。以上结果直观地表明了 A $\beta$  导致的去抑制可提高局部神经网络兴奋性。利用功能磁共振成像技术 (fMRI) 测量血氧合度差异 (blood oxygenation level difference, BOLD) 信号可确定被试在执行认知相关任务时激活的脑区。AD 早期被试激活的脑区范围较广<sup>[43]</sup>, 而且与记忆回忆任务相关的默认网络 (default network) 持续激活<sup>[44]</sup>。持续激活的默认网络通常伴有明显的 A $\beta$  沉积<sup>[44]</sup>。以上结果提示 A $\beta$  引起的去抑制使更多相关联的脑区激活, 同时去抑制导致的  $\gamma$ - 振荡下降使激活脑区的信息处理效率大大降低。综合以上对 AD 小鼠模型和早期 AD 患者脑的成像观测, 虽然 A $\beta$  对兴奋性突触的抑制作用能造成部分脑区兴奋性的下降, 但由于去抑制机制的作用使一部分脑区兴奋性反而增强, 这可能是 AD 癫痫症状产生的原因。

## 3 结论

AD 早期 A $\beta$  引起神经环路兴奋性的提高与抑制性中间神经元兴奋性降低引起的去抑制机制相关。A $\beta$  通过降低 GABA 能中间神经元的兴奋性以及抑制突触前 GABA 的释放, 抑制兴奋性神经元

上的抑制性输入,以代偿 A $\beta$  造成的兴奋性输出的降低。去抑制造成的局部神经环路兴奋与抑制的失衡是 AD 早期癫痫症状出现的原因。另外,由于抑制性中间神经元的作用减弱使更多的脑区参与了认知功能的执行,更由于  $\gamma$  节律的下降而使信息处理的效率降低,这可能是 AD 早期信息处理的基本模式。随着 AD 病程的进展,当去抑制机制无法再代偿兴奋性突触的大量丢失时,即无法籍由中间神经元兴奋性的降低而调动脑的认知储备 (cognitive reserve) 时,认知与记忆障碍就不可避免。因此,从神经环路的角度而言,AD 的早期治疗要从提高兴奋性突触功能或降低抑制性突触功能入手,目的是调动认知储备,使更多的大脑区能参与认知功能。以增强 GABA 能突触功能为目的的一些抗癫痫药物因此很有可能干扰了 AD 早期的去抑制机制,从而加剧了神经元网络活动异常和认知能力下降<sup>[45]</sup>。

#### [参 考 文 献]

- [1] Mucke L. Neuroscience: Alzheimer's disease. *Nature*, 2009, 461(7266): 895-7
- [2] Friedman D, Honig LS, Scarmeas N. Seizures and epilepsy in Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther*, 2012, 18(4): 285-94
- [3] Scarmeas N, Honig LS, Choi H, et al. Seizures in Alzheimer disease: who, when, and how common? *Arch Neurol*, 2009, 66(8): 992-7
- [4] Pandis D, Scarmeas N. Seizures in Alzheimer disease: clinical and epidemiological data. *Epilepsy Curr*, 2012, 12(5): 184-7
- [5] Amatniek JC, Hauser WA, DelCastillo-Castaneda C, et al. Incidence and predictors of seizures in patients with Alzheimer's disease. *Epilepsia*, 2006, 47(5): 867-72
- [6] Palop JJ, Chin J, Roberson ED, et al. Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease. *Neuron*, 2007, 55(5): 697-711
- [7] Minkeviciene R, Rheims S, Dobszay MB, et al. Amyloid  $\beta$ -induced neuronal hyperexcitability triggers progressive epilepsy. *J Neurosci*, 2009, 29(11): 3453-62
- [8] Palop JJ, Mucke L. Epilepsy and cognitive impairments in Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2009, 66(4): 435-40
- [9] Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. *Cell*, 2012, 148(6): 1204-22
- [10] Busche MA, Eichhoff G, Adelsberger H, et al. Clusters of hyperactive neurons near amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Science*, 2008, 321(5896): 1686-9
- [11] Snider BJ, Norton J, Coats MA, et al. Novel presenilin 1 mutation (S170F) causing Alzheimer disease with Lewy bodies in the third decade of life. *Arch Neurol*, 2005, 62(12): 1821-30
- [12] Hattiangady B, Kuruba R, Shetty AK. Acute seizures in old age leads to a greater loss of CA1 pyramidal neurons, an increased propensity for developing chronic TLE and a severe cognitive dysfunction. *Aging Dis*, 2011, 2(1): 1-17
- [13] Palop JJ, Chin J, Mucke L. A network dysfunction perspective on neurodegenerative diseases. *Nature*, 2006, 443(7113): 768-73
- [14] Leonard AS, McNamara JO. Does epileptiform activity contribute to cognitive impairment in Alzheimer's disease? *Neuron*, 2007, 55(5): 677-8
- [15] Verret L, Mann EO, Hang GB, et al. Inhibitory interneuron deficit links altered network activity and cognitive dysfunction in Alzheimer model. *Cell*, 2012, 149(3): 708-21
- [16] Rabinowicz AL, Starkstein SE, Leiguarda RC, et al. Transient epileptic amnesia in dementia: a treatable unrecognized cause of episodic amnesic wandering. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2000, 14(4): 231-3
- [17] Ponomareva NV, Korovaitseva GI, Rogaev EI. EEG alterations in non-demented individuals related to apolipoprotein E genotype and to risk of Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*, 2008, 29(6): 819-27
- [18] Palop JJ, Mucke L. Amyloid- $\beta$ -induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks. *Nat Neurosci*, 2010, 13(7): 812-8
- [19] Gleichmann M, Chow VW, Mattson MP. Homeostatic disinhibition in the aging brain and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2011, 24(1): 15-24
- [20] Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid  $\beta$ -peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(2): 101-12
- [21] Sanchez PE, Zhu L, Verret L, et al. Levetiracetam suppresses neuronal network dysfunction and reverses synaptic and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(42): E2895-903
- [22] Koffie RM, Hyman BT, Spires-Jones TL. Alzheimer's disease: synapses gone cold. *Mol Neurodegener*, 2011, 6(1): 63
- [23] Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV, et al. Naturally secreted oligomers of amyloid  $\beta$  protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation *in vivo*. *Nature*, 2002, 416(6880): 535-9
- [24] Shankar GM, Li S, Mehta TH, et al. Amyloid- $\beta$  protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med*, 2008, 14(8): 837-42
- [25] Li S, Hong S, Shepardson NE, et al. Soluble oligomers of amyloid  $\beta$  protein facilitate hippocampal long-term depression by disrupting neuronal glutamate uptake. *Neuron*, 2009, 62(6): 788-801
- [26] Snyder EM, Nong Y, Almeida CG, et al. Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid- $\beta$ . *Nat Neurosci*, 2005, 8(8): 1051-8
- [27] Hsieh H, Boehm J, Sato C, et al. AMPAR removal underlies A $\beta$ -induced synaptic depression and dendritic spine loss. *Neuron*, 2006, 52(5): 831-43

- [28] Kuchibhotla KV, Goldman ST, Lattarulo CR, et al. A $\beta$  plaques lead to aberrant regulation of calcium homeostasis *in vivo* resulting in structural and functional disruption of neuronal networks. *Neuron*, 2008, 59(2): 214-25
- [29] Abramov E, Dolev I, Fogel H, et al. Amyloid- $\beta$  as a positive endogenous regulator of release probability at hippocampal synapses. *Nat Neurosci*, 2009, 12(12): 1567-76
- [30] Park J, Jang M, Chang S. Deleterious effects of soluble amyloid- $\beta$  oligomers on multiple steps of synaptic vesicle trafficking. *Neurobiol Dis*, 2013, 55: 129-39
- [31] Palop JJ, Mucke L. Synaptic depression and aberrant excitatory network activity in Alzheimer's disease: two faces of the same coin? *Neuromolecular Med*, 2010, 12(1): 48-55
- [32] Zhou YD, Lee S, Jin Z, et al. Arrested maturation of excitatory synapses in autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy. *Nat Med*, 2009, 15(10): 1208-14
- [33] Mann EO, Paulsen O. Role of GABAergic inhibition in hippocampal network oscillations. *Trends Neurosci*, 2007, 30(7): 343-9
- [34] Sohal VS, Zhang F, Yizhar O, et al. Parvalbumin neurons and  $\gamma$  rhythms enhance cortical circuit performance. *Nature*, 2009, 459(7247): 698-702
- [35] Herrmann CS, Demiralp T. Human EEG  $\gamma$  oscillations in neuropsychiatric disorders. *Clin Neurophysiol*, 2005, 116(12): 2719-33
- [36] Hazra A, Gu F, Aulakh A, et al. Inhibitory neuron and hippocampal circuit dysfunction in an aged mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64318
- [37] Catterall WA, Kalume F, Oakley JC. Nav1.1 channels and epilepsy. *J Physiol*, 2010, 588(Pt 11): 1849-59
- [38] Ogiwara I, Miyamoto H, Morita N, et al. Nav1.1 localizes to axons of parvalbumin-positive inhibitory interneurons: a circuit basis for epileptic seizures in mice carrying an *Scn1a* gene mutation. *J Neurosci*, 2007, 27(22): 5903-14
- [39] Zhong P, Gu Z, Wang X, et al. Impaired modulation of GABAergic transmission by muscarinic receptors in a mouse transgenic model of Alzheimer's disease. *J Biol Chem*, 2003, 278(29): 26888-96
- [40] Chen GJ, Xiong Z, Yan Z. A $\beta$  impairs nicotinic regulation of inhibitory synaptic transmission and interneuron excitability in prefrontal cortex. *Mol Neurodegener*, 2013, 8: 3
- [41] Mulder J, Zilberter M, Pasquare SJ, et al. Molecular reorganization of endocannabinoid signalling in Alzheimer's disease. *Brain*, 2011, 134(Pt 4): 1041-60
- [42] Chen R, Zhang J, Wu Y, et al. Monoacylglycerol lipase is a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Cell Rep*, 2012, 2(5): 1329-39
- [43] Sperling RA, Dickerson BC, Pihlajamaki M, et al. Functional alterations in memory networks in early Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med*, 2010, 12(1): 27-43
- [44] Sperling RA, Laviolette PS, O'Keefe K, et al. Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia. *Neuron*, 2009, 63(2): 178-88
- [45] Carter MD, Weaver DF, Joudrey HR, et al. Epilepsy and antiepileptic drug use in elderly people as risk factors for dementia. *J Neurol Sci*, 2007, 252(2): 169-72