

Kompleks Parsiyel Epilepsi Oluşum Mekanizmaları

Dr. Faruk BAĞIRICI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Epilepsi, toplumun yaklaşık %1'ini etkileyen en önemli nörolojik hastalıklardan birisidir. Günümüzde uygulanmakta olan tedaviler semptomları gidermeye yönelik olup, hastaların birçoğu ilaç tedavisine rağmen nöbet geçirmeye devam etmektedirler. Bu derlemede, epilepsinin en yaygın formu olan kompleks parsiyel epilepsinin altında yatan mekanizmalar gözden geçirilecektir.

Anahtar kelimeler: Kompleks parsiyel nöbetler, temporal lob epilepsisi

✓ Mechanisms of Complex Partial Epilepsy

Epilepsy is one of the most important neurological diseases affecting approximately 1% of human population. Today, treatments applied in epilepsy are aimed to exterminate the symptoms but most of the patients are still have seizures although they receive medication. In this review, mechanisms which cause partial epilepsy that is the most widespread form of epileptic seizures will be examined.

Key words: Complex partial seizures, temporal lobe epilepsy

Epilepsi, 1990 yılı istatistiklerine göre, sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm yaş gruplarında 2 milyondan fazla kişide tespit edilmiş olan yaygın bir hastalıktır⁽¹⁾. Büyük bir nöron topluluğu, eşzamanlı (senkron) ve anormal biçimde deşarj yapınca epileptik nöbetler görülür. Senkron deşarj, davranışta iradesiz, ani ve krizler halinde ortaya çıkan değişmelere sebep olur. Bu değişmeler epileptik hastanın hayatını derinden etkiler. Kafa travması, oksijen yetersizliği, tümörler, merkez sinir sistemi enfeksiyonları ve metabolik bozukluklar anormal hücre deşarjı nedenlerinin başlıcalarıdır. Ne var ki, epileptik hastaların yaklaşık yarısında herhangi bir sebep bulmak mümkün olmamaktadır. Son zamanlarda, epileptik hastalıkların şizofreni ve paranoid psikoz gibi psikiyatrik hastalıklar için de risk faktörü oluşturulduğu ileri sürülmektedir⁽²⁾. Bugün uygulanan medikal tedaviler genel olarak hastalıkla birlikte ortaya

çıkan belirtileri gidermeye yöneliktir. Nöbetler antiepileptik ilaçlarla büyük ölçüde kontrol altına alınabilmektedir. Ancak, kompleks parsiyel epilepsili hastaların yarısından çoğunda nöbetler ilaca rağmen devam etmektedir. Epileptik dokunun çıkarılması; felbamate, lamotrigine ve gabapentin gibi yeni bazı ilaçlar nöbetlerin tedavisine katkıda bulunmuştur fakat, epilepsi için profilaktik bilgiler ve kesin etkili bir tedavi henüz mevcut değildir⁽³⁾. Epilepsinin oluşum mekanizmaları konusundaki gelişmeler, bu zor nörolojik hastalığa karşı daha rasyonel bir tedavi yaklaşımına ışık tutacaktır. Bu derlemede, önce terminoloji ve epileptik nöbetlerin sınıflandırılması, sonra da temporal lob epilepsisinin temelindeki bugün bilinen mekanizmalar ele alınacaktır.

Terminoloji ve Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması

Nöbet terimi, merkez sinir sistemindeki

nöron topluluklarının anormal, senkronize ve tekrarlayıcı patlama tarzındaki deşarjlarına bağılı olarak davranışlarda görülen geçici değişiklikleri ifade eder. Epilepsi, ne zaman olacağı önceden tahmin edilemeyen, tekrarlayıcı epizodik beyin disfonksiyonu sendromudur⁽⁴⁾. Uluslararası Epilepsi Derneęi Terminoloji ve Sınıflandırma Komisyonu⁽⁵⁾ epileptik nöbetleri parsiyel ve jeneralize olarak ikiye ayırmaktadır:

1. Jeneralize (Nonfokal) Epilepsi:

Daha nöbetin başlangıcında beyin büyük bir kısmı anormal aktivite gösterir. Jeneralize nöbetler, petit mal ve grand mal nöbetler olarak ikiye ayrılırlar. Petit mal nöbetin en önemli özelliği; kısa süreli ve geçici şuur kaybı ile birlikte olmasıdır. Nöbetin geldiği an, kişinin ifadesinde veya devam eden hareketlerinde bir boşluk görülür. Hasta çoğu zaman bu boşluğun farkında olmaz ancak, olayın şahitleri konuşma veya hareketin kısa bir süre kesildiğini anlarlar. Grand mal nöbette ise; şuurun aniden ve tamamen kaybı ile birlikte tonik-klonik hareketler mevcuttur. Tonik safhada kas tonusu yükselir; klonik safhada kaslarda sertleşme ve kasılmalar görülür. Şuursuzluk periyodu 15 dakika veya daha fazla sürebilir. Nöbet başlangıcında hasta çoğu zaman garip bir ses çıkararak yere düşer. Bu esnada kafasını çarpıp dilini ısırabilir⁽⁴⁾.

2. Parsiyel (Fokal) Epilepsi:

Beyinde belli bir odaktan kaynaklanan epilepsidir. Aynı bir klinik ve EEG özelliği vardır. Epileptik odak presantral girusta, yani motor kortekste ise, iskelet kaslarında ve daha çok karşı taraftaki parmak ile yüz kaslarında iradesiz kasılmalar görülür. Anormal elektrik aktivitesi epilepsi odağından komşu bölgelere yayıldıkça o bölgelerde temsil edilen kaslar sırayla kasılma gösterirler. Mesela, önce parmaklarda başlayan motor aktivite daha sonra sırasıyla bilek, dirsek,

omuz ve hatta yüz ile bacaklara yayılabilir. Böyle bir nöbet ilk defa H. Jackson tarafından tanımlanmış ve motor korteksteki somatotopik organizasyonun farkına varılmıştır. Zaten tanımlanan nöbetlere "**Jackson tipi motor nöbetler**" denmesi de bu nedenledir. Eğer Jackson epilepsisinde anormal hücre deşarjı diğer hemisfere yayılmazsa hasta şuurunu kaybetmez. Epileptik aktivite karşı hemisfere yayılınca şuur kaybı görülür⁽⁴⁾.

Saçlı deriye yerleştirilen elektrotlarla fokal nöbetlerde görülen aktiviteyi kaydetmek mümkündür. Fokal epilepside EEG'nin en tipik özelliği keskin spike'lerdir. Bunlara çoğu zaman EEG spike'leri denir. Elektrodun altındaki nöronların aynı anda aktivite göstermeleri keskin spike gelmesine sebep olur. Fokal ve jeneralize nöbetlerde elde edilen EEG kayıtları birbirinden farklıdır. Jeneralize nöbetlerde de EEG spikeleri görülür fakat, fokal nöbetlerden farklı olarak, bütün elektrotlardan aynı anda epileptik aktivite kaydedilir⁽⁴⁾.

Kompleks Parsiyel Epilepsi Oluşum Mekanizmaları

Fokal epilepsinin bir çeşidine "kompleks parsiyel nöbetler" veya "psikomotor epilepsi" denir. Bu tip epilepsi limbik sistem, hipokampus, septum, amigdaller veya temporal korteksle ilgilidir. Kısa süreli amnezi, anormal derecede öfkelenme, birine saldırma, sıkıntı, korku ve huzursuzluk, kısa bir süre tutarsız konuşma gibi belirtilerden biri veya birkaçı birlikte görülebilir. Epilepsilerin büyük bir yüzdesini kompleks parsiyel nöbetler teşkil eder. Bilinç bozukluğuyla birlikte olduğu için de oldukça zarar vericidir. Bu nöbetler çoğunlukla medikal tedaviyle kontrol altına alınamazlar ve ilaçların, yan etkileri kabullenilebilen dozları, nöbetleri kontrol altına almada tatminkar sonuç vermemektedir. Çoğu kompleks parsiyel epilepsi vakasında anormallik doğrudan doğruya tem-

poral lobdan kaynaklanır. Temporal lobun hipokampus ve amigdala ile birlikte parsiyel olarak çıkarılması, hastaların %80'inden fazlasında nöbetleri hemen hemen tamamen ortadan kaldırmıştır⁽⁶⁻⁹⁾. Kronik temporal lob epilepsili hastalardaki otopsi çalışmaları ve cerrahi olarak çıkarılan parçaların histolojik incelenmeleri, genellikle hipokampusda skleroz olduğunu ortaya koymuştur. "**Ammon boynuzu sklerozu**" olarak isimlendirilen bu patoloji, hipokampusun esas nöronlarının belirgin kaybı ve ona eşlik eden gliozis (glia hücrelerinde çoğalma) ile karakterizedir⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Deneysel çalışmalar, tekrarlayan ve uzamış nöbetlerin, yani status epileptikusun, muhtemelen eksitator glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonuna ve böylece hipokampusta skleroz oluşumuna sebep olduğunu ve bunun sonucunda da eksitotoksiste geliştiğini göstermiştir⁽¹³⁻¹⁵⁾. Sklerotik hipokampusun çıkarılması çarpıcı bir düzelme, hatta insanda epileptik durumun tedavisine sebep olmuştur. Bu durum da sklerotik hipokampusun epilepsiye neden olduğunu göstermektedir⁽¹⁶⁾. Sklerotik hipokampuslu hastaların çoğunda kompleks febril nöbetlerin olduğu, yani çocukluklarında, tekrarlayan şiddetli febril konvulsiyonların ya da status epileptikusun bulunduğu ve bunları takiben de temporal lob epilepsisi geliştiği tespit edilmiştir^(11,17). Bir perinatal hipoksiyi takiben, kompleks febril konvulsiyonlar ya da status epileptikus meydana gelebilir. Bu hipoksi, muhtemelen klinik belirti vermeksizin hipokampal skleroza sebep olabilir. Fakat, perinatal bir problemin olmadığını kesin bilindiği vakalarda da, şiddetli nöbetlerin hipokampusda skleroza neden olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla temporal skleroz, tekrarlayan konvulsiyonların muhtemelen hem nedeni, hem de sonucu olarak ortaya çıkmaktadır⁽¹²⁾.

Morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerle

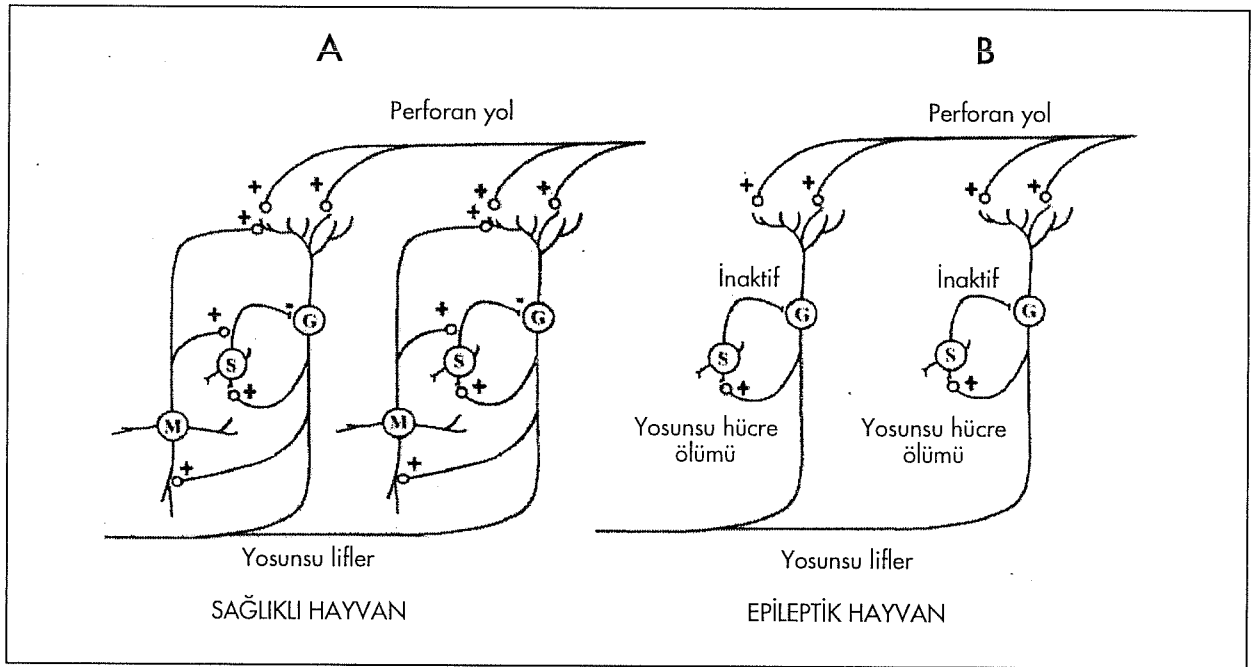
birlikte nöronal ölüm ve gliozis, hipokampusta fokal hipereksitabiliteye ve bunun sonucunda da epilepsi oluşumuna nasıl yol açar? Tekrarlayan şiddetli nöbetler, sürekli olarak GABA kaybına sebep olur. GABA, dentat granül hücrelerinin inhibisyonunu düzenlemektedir⁽¹³⁾. Şimdiye kadar öne sürülen geçerli hipotez şudur: GABA'erjik inhibitör aranöronların ölümü, inhibisyonda azalmaya sebep olur. İnhibisyondaki bu azalma, hipokampusun esas nöron topluluklarında, özellikle CA3 bölgesindeki piramidal ve dentat granül hücrelerinde patolojik hipereksitabiliteye yol açar⁽¹²⁾. İnsandan ve deneysel modellerden izole edilen sklerotik hipokampuslarda yapılan detaylı immünohistokimyasal çalışmalar, hipereksitabilitenin muhtemel mekanizmalarına ışık tutmaktadır. Sloviter⁽¹⁸⁾ yaptığı bir eksperimental çalışmada, mevcut en kuvvetli fikrin aksini iddia ederek, GABA immünoreaktif nöronlarının, hipokampusdaki diğer nöronlara göre, nöbetlerin sebep olduğu hücre ölümüne karşı daha dirençli olduklarını göstermiştir. Ayrıca, epilepsili insanlardan alınan cerrahi dokulardaki GABA'erjik aranöronların, diğerlerine nispeten korunmuş olması da bu fikri kuvvetlendirmektedir. Dirençli GABA'erjik nöronların aksine, girus dentatusun hilusundaki mossy hücrelerinin ve somatostatin/nöropeptid Y immünoreaktif nöronlarının, nöbetlerin sebep olduğu hücre ölümüne aşırı duyarlı oldukları, deneysel çalışmalarda gösterilmiştir⁽¹⁹⁾.

Mossy hücreleri hipokampusun dentat girusunun hilusunda bulunan en çok sayıdaki nöron tipini teşkil ederler⁽²⁰⁾. Mossy hücreleri, dentat granül hücrelerinin aksonları olan mossy lifleri ile karıştırılmamalıdır. Bu hücreler, hem mossy lifleri yoluyla dentat granül hücrelerinden ve hem de hipokampus için major afferent yol olan perforant yolu vasıtasıyla entorhinal korteksten sinaptik in-

putlar alırlar⁽²¹⁾. Mossy hücreleri, granül hücrelerinin dendritlerinin lokalize olduğu girus dentatusun moleküler tabakasına hem ipsilateral, hem de kontralateral projeksiyonlar verirler^(22,23). Fonksiyonel olarak, mossy hücreleri perforant yolun stimülasyonu ile dentat granül hücrelerinden daha düşük bir eşikte aktive olurlar ve hedefleri üzerinde de muhtemelen eksitator etkilidirler⁽²⁴⁾. Muhtemelen intraselüler kalsiyumun aşırı artışı sonucunda, glutamat reseptörlerinin alt tipi NMDA'nın aktivasyonu ile oluşan eksitotoksik mekanizma yoluyla, yoğun sinaptik aktivasyonu takiben, mossy hücreleri hasar görürler⁽²⁵⁾.

Şiddetli nöbetlerden sonra, dentat granül hücrelerinde GABA aracılı inhibisyonun kayba uğradığı durumda, GABAerjik nöron-

ların korunuyor olması akla ters gelmektedir. Bu paradoks, "**inaktif sepet hücresi**" hipotezinin⁽²⁶⁾ doğmasına yol açmıştır. Bu hipotez şunu ileri sürmektedir: Nöbetler histustaki eksitator nöronların (muhtemelen mossy hücreleri) ölümüne sebep olur. Bu durum dentat girustaki inhibitör nöronlar olan GABA'erjik sepet hücrelerine projeksiyon veren tonik eksitator girişin kaybına yol açar. Bu da sonuçta bir disinhibisyona sebep olur. Çünkü, sepet hücreleri mossy hücreleri tarafından aktive edilmedikleri zaman inaktif hale geçerler (Şekil 1). Bu olay bir kez başladı mı kısır döngü oluşur. İnhibisyonun kısmi kaybına, bir de diğer fizyolojik stimuluslara bağlı olarak eksitator sinaptik input da eklenince, granül hücrelerinin aşırı deşarjı ortaya çıkar, daha çok



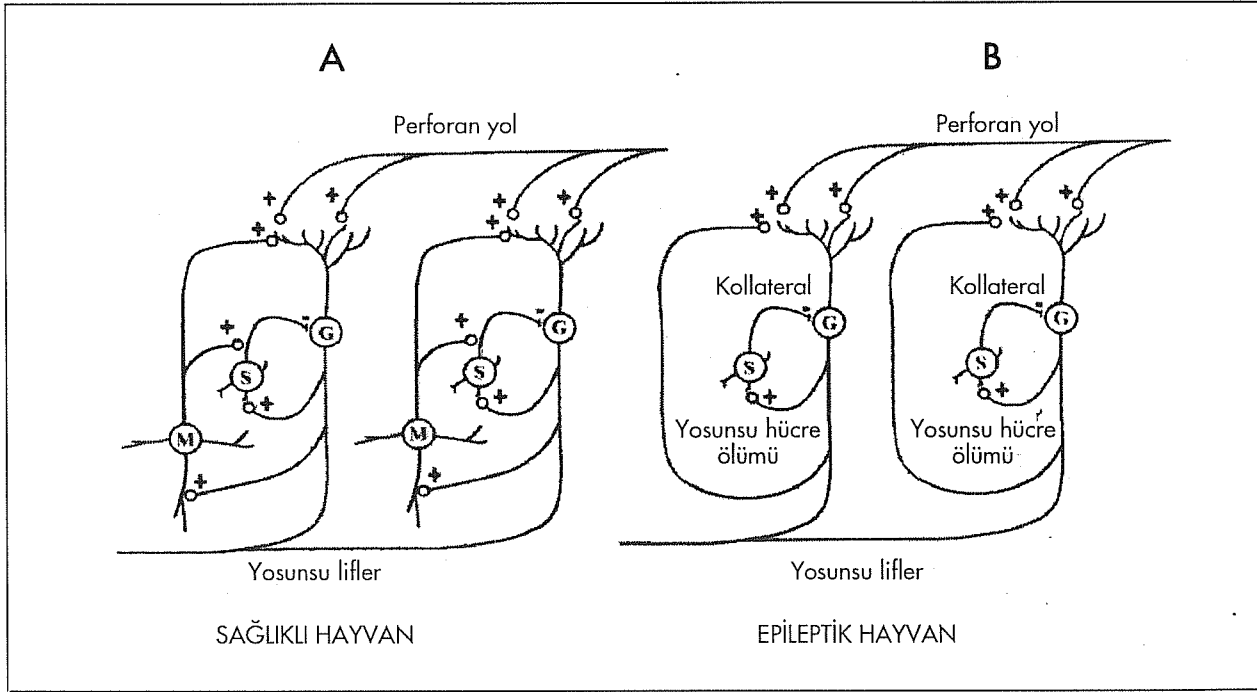
Şekil 1. "İnaktif sepet hücresi" hipotezi

- Sağlıklı hayvanda normal nöronal devrenin şematik gösterimi. Mossy hücreleri (M), hem GABAerjik sepet hücrelerine (S), hem de granül hücrelerine (G) eksitator giriş sağlamaktadır.
- Epileptik hayvanda "inaktif sepet hücresi" hipotezinin şematik gösterimi. Mossy hücrelerinin nöbetler sonucunda ölmesine bağlı olarak, sepet hücrelerine olan eksitator girişin ortadan kalkması sonucunda sepet hücrelerinde "inaktivasyon" durumu oluşur ve eksitator sinaptik inputa granül hücrelerinin cevabı artar.

mossy hücreleri ölür, GABA'erjik inhibisyon daha azalır ve böylece devam eder. Sonuçta, ilk baştaki hasardan uzun zaman sonra epileptik durum ortaya çıkar. Fakat, elektroşok ile status epileptikus meydana getirildikten sonra tek taraflı hipokampal skleroz oluşturulan bir deneysel modelde, hipokampal nöronlarda oluşan hipereksitabilite, olaydan etkilenmemiş olan diğer taraftaki hipokampusun stimülasyonu ile normale döndürülmüştür⁽²⁶⁾. Bu hipotezin ışığında yapılan bir izah şudur: Hasar görmemiş olan karşı taraf hipokampusundaki mossy hücreleri, hipokampal komissür yolu ile, hasar gören taraftaki aktive edilemeyen sepet hücrelerini aktif hale geçirmişlerdir⁽²⁶⁾.

"İnaktif sepet hücreleri" hipotezine al-

ternatif diğer bir hipotez de "Mossy lifi kollateralleri oluşumu" hipotezidir. Dentat granül hücrelerinin hipereksitabilitesi, patolojik nöronal düzenlenmenin bir sonucudur. Burada yine, tekrarlayıcı bir eksitator olay, yani diğer bir kısır döngü sonucunda eksitator granül hücrelerinin kendi kendilerini innerve etmeleri söz konusudur. Bu hipotez şunu ileri sürer: Normal olarak granül hücrelerinin dendritlerine projeksiyon veren mossy hücrelerinin ölümü, sinaptik bağlantının kaybına sebep olur. Bu durumda granül hücrelerinin mossy liflerinde, yine kendileri ile sinaps yapacak bir kollateral oluşumu gerçekleşir (Şekil 2). Bu lifler yüksek konsantrasyonda çinko içerirler ve bu çinko da "Timm" boyaması ile tanımlanabilmektedir. Bu sebeple



Şekil 2. "Yosunsu lif kollateralleri oluşumu" hipotezi

- A. Sağlıklı hayvanda normal nöronal devrenin şematik gösterimi. Mossy hücreleri (M), hem GABA'erjik sepet hücrelerine (S), hem de granül hücrelerine (G) eksitator giriş sağlamaktadır.
- B. Epileptik hayvanda "mossy lifi kollateralleri oluşumu" hipotezinin şematik gösterimi. Nöbet sonucu ölen mossy hücre inputunun kaybını takiben granül hücrelerinin aksonu (yani mossy lifi), kendi dendriti üzerinde rekürrent eksitator sinaps oluşturur.

dentat granül hücrelerinin aksonal yeni kollateral oluşumunun tespitinde kolaylaştırıcı rol oynarlar. Dentat girusun moleküler tabakasındaki projeksiyon miktarında oluşan önemli artış, bir nörotoksin olan kainat ile oluşturulan nöbetleri takiben gösterilmiştir⁽²⁷⁾. Benzer bulgular, epilepsinin "tutuşma" modelinde yapılan çalışmalardan⁽²⁸⁾ ve medikal tedaviye cevap vermeyen epileptik hastalardan alınan cerrahi dokulardan da elde edilmiştir⁽²⁹⁾. Gözlenen hipereksitabilite sadece basitçe inhibisyonun azalmasına değil, aynı zamanda eksitasyonun da artmasına bağlıdır. Bu da, fonksiyonel rekürrent ek-sitatör sinapsların varlığına delildir⁽²⁹⁾.

Mossy liflerindeki kollateral oluşumu histolojik olarak gösterildiği halde, bu dalların projeksiyonları henüz daha tanımlanamamıştır. Daha da ötesi bu kollaterallerin fonksiyonel sonuçları da tartışmalı durmaktadır. Kainat ile tedavi edilmiş sıçanların dentat granül hücrelerinde, inhibisyonun azalması ve eksitasyonun artması, mossy liflerinin kollaterallerinin histolojik olarak gösterilebilmesini gerektirir⁽²⁶⁾. Mossy lifleri kollaterallerinin gelişim süreci, artan eksitabiliteden çok, rekürrent inhibisyonun yeniden düzenlenmesi ile ilişkilidir. Bu bulgular, kollaterallerin net etkisinin, muhtemelen mossy hücre ölümü ile inaktif kalan GABA'erjik sepet hücrelerinin dendritlerinin tercihli re-innervasyonunun bir sonucu olarak, gerçekten inhibe edici olduğunu göstermektedir. Mossy liflerinin kollateralleri, böylece gelişen hipereksitabiliteye karşı kompanse edici bir savunma cevabı gösteriyor olabilirler⁽²⁶⁾.

Her iki hipotezin de doğru olma ihtimali vardır. İki hipotez birlikte epilepsi oluşumuna sebep olabilirler. Kainatla tedavi edilen sıçanlardan alınan in vitro hipokampus dilimlerinde, normal ortamdaki dentat granül hücreleri nispeten normal elektrofizyolojik cevaplar sergilerler⁽³⁰⁾. Fakat, GABA'erjik in-

hibisyonu bloklayan bikukullinin varlığında, kainatla tedavi edilen ve kuvvetli mossy lifleri kollateralleri olduğu histolojik olarak bilinen hayvanlardan alınan bazı dilimlerde, antitromik hiler stimülasyon sonucunda, senkron epileptik deşarjlar meydana gelir. Oysa güçlü kollateralleri olmayan hücrelerde ve kontrol hayvanlarında senkron epileptik deşarjlar oluşmaz. Bu nedenle, hem inhibitör, hem de eksitatör siklusların henüz yeni oluşmakta olduğu, fakat normal olarak sinaptik inhibisyonun bloklanmasıyla ek-sitatör bağlantıların varlığının da baskılandığı ileri sürülmüştür⁽³⁰⁾.

Cevaplanmamış birçok soru olmakla birlikte, makul olan hipotezler anatomik ve fizyolojik olarak test edilerek şekillenmeye devam edecektir. Araştırmalar bize, selektif nöron yaralanması ve ölümlerinin nasıl olduğu hakkında daha ileri bilgi verecektir. Nöron ölümleri, inhibisyonun azalması ve eksitasyonun artması kısır döngülerine sebep olmakta, bu kısır döngü içinde daha da büyük bir hasar meydana gelmekte ve sonuçta nöbetler oluşmaktadır. Aşırı miktarda Ca iyonunun hücre içine girişinin de nöronal eksitabiliteyi artırarak eksitotoksik mekanizmayı harekete geçirdiği ve kalsiyum antagonistleri nikardipin, nifedipin ve verapamilin bu mekanizmayı bloklayarak antiepileptik atki gösterdikleri ileri sürülmüştür⁽³¹⁻³³⁾.

Bu kısır döngü başka yönüyle de çok önemlidir. Bu nöbetlere bağlı olarak oluşan hücre ölümlerinin altında yatan moleküler mekanizma nedir? Glutamat reseptör alt tipi NMDA ve intraselüler haberleşme ile nöron ölümüne sebep olan eksitotoksik mekanizma en kuvvetli muhtemel mekanizma olmakla birlikte, yine de nöron ölümü tam aydınlanmamıştır. Nöbetler, çoğu hipokampal nöron-da, c-fos (hücreesel onkojenik gen) gibi bir erken genin ekspresyonuna sebep olur ve c-

fos tekrarlayan şiddetli nöbetlerle, ölmek üzere olan bazı hipokampal nöronlarda gecikmeli olarak uyarılır⁽³⁴⁾. Bu son yorum, gen ekspresyonunun nöron ölümüne katkıda bulunabileceğini ileri sürmektedir. Çünkü, transkripsiyon (kopyalama) faktörleri için birçok erken gen kodlanır ve burada hedef genlerin ekspresyonu düzenlenir. Durum böyle olunca, ekspresyonu kontrol eden intraselüler sinyallerin ve öldürücü genlerin tanımlanması önemli olur. C-fos'un kopyalama aktivasyonu ve glutamat reseptör aktivasyonu ile bağlantılı hücre içi haberleşme yollarının aydınlatılması, bu moleküler mekanizma hakkında daha ileri bilgiyi sağlayabilir^(35,36).

Eğer mossy liflerinin kollateralleri epilepsi oluşumuna katkıda bulunuyorsa, bu kollaterallerin oluşumundaki temel moleküler mekanizma nedir? Kollateral oluşumuna birçok "nörotrofik faktör" katılır. Dentat granül hücrelerindeki ve diğer başka birçok nöron topluluklarındaki nörotrofinleri [sinir büyüme faktörü (NGF), beyin derivesi nörotrofik faktör (BDNF)]^(37,38) ve nörotrofin reseptörlerini (TrkB ve TrkC)⁽³⁹⁾ şifreleyen genler, nöbetler tarafından uyarılırlar.

Tüm bu soruların cevapları, tedavide önemli gelişmeye zemin hazırlayacaktır. Nöbetlerin sebep olduğu nöron ölümünün moleküler temelini tam olarak bilinmesi, çocuklarda kompleks febril konvulsiyonlar ya da şiddetli nöbetlerin sebep olduğu nöron ölümlerini engellemeyi amaçlayan koruyucu tedaviye ışık tutacaktır. Mossy lifleri kollaterallerinin önemli moleküler bileşenlerinin tanımlanması, uygun koruyucu cevapların artırılması ve uygun olmayan cevapların sınırlandırılması amacına farmakolojik bir yaklaşım sağlayabilir. Selektif farmakoloji, aktivitelerini kaybeden sepet hücrelerinin aktivasyonu yoluyla, yeni bir antiepileptik ajan sınıfı bulunmasına yol gösterebilir.

Geliş tarihi : 16.03.1999

Yayına kabul tarihi : 20.07.1999

Yazışma adresi:

Dr. Faruk BAĞIRICI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Fizyoloji Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Hauser WA, Hesdorffer DC. Epilepsy: Frequency, causes and consequences. New York, Demos, 1990.
2. Vuilleumier P, Jallon P. Epilepsy and psychiatric disorders : Epidemiological data. Rev Neurol (Paris), 1998; 154: 305-317.
3. Shin C, McNamara JO. Mechanism of epilepsy. Annu Rev Med 1994; 45: 379-389.
4. Martin HJ. The collective electrical behaviour of cortical neurons: the electroencephalogram and the mechanism of epilepsy. In: Kandel, E.R., Schwartz, J.H., and Jessell, T.M., (Eds.), Principles of Neural Science. Third Ed., New York: Amsterdam, Elsevier Science Publishing 1991; 777-791.
5. Commission on revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1989; 30: 389-399.
6. Spencer SS, Spencer DD, Williamson PD, et al. The localizing value of depth electroencephalography in 32 patients with refractory epilepsy. Ann Neurol 1982; 12: 248-253.
7. Cahan L, Sutherling WW, McCullough M, et al., Review of the 20-year UCLA experience with surgery for epilepsy. Cleveland Clin Q 1984; 51: 313-318.
8. Dodrill CB, Wilkus RF, Ojemann GA, et al., Multidisciplinary prediction of seizure relief from cortical resection surgery. Ann Neurol 1986; 20: 2-12.
9. Waczak TS, Radtke RA, McNamara JO, et al. Anterior temporal lobectomy for complex seizures: evaluation, results, and long-term follow-up in 100 cases. Neurology 1990; 40: 413-418.
10. Margerison JH, Corsellis JAN. Epilepsy and the temporal lobes. Brain 1966; 89: 499-530.
11. Bruton CJ. The neuropathology of temporal lobe epilepsy. New York: Oxford Univ Press, 1988.

12. Serrano-Castro P, Sanches-Alvarez JC, Garcia-Gomez T. Mesial temporal sclerosis (II): Histological data, physiopathological hypothesis and etiological factors. *Rev Neurol* 1997; 25: 584-589.
13. Sloviter RS. "Epileptic" brain damage in rats induced by sustained electrical stimulation of the perforant path. I. Acute electrophysiological and light microscopic studies. *Brain Res Bull* 1983; 10: 675-697.
14. Sloviter RE, Dempster DW. "Epileptic" brain damage is replicated qualitatively in the rat hippocampus by central injection of glutamate or aspartate but not by GABA or acetylcholine. *Brain Res Bull* 1985; 15: 39-60.
15. Olney JW. In citing excitotoxic cytocide among central neurons. *Adv Exp Med Biol* 1986; 203: 631-45.
16. Dam M. Epilepsy surgery. *Acta Neurol Scan* 1996; 94: 81-87.
17. Sagar HJ, Oxbury JM. Hippocampal neuron loss in temporal lobe epilepsy: correlation with early childhood convulsions. *Ann Neurol* 1987; 22: 334-40.
18. Sloviter RS. Decreased hippocampal inhibition and a selective loss of interneurons in experimental epilepsy. *Science* 1987; 235: 73-76.
19. Babb TL, Brown WJ, Pretorius J, et al. Temporal lobe volumetric cell densities in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1984; 25: 729-740.
20. Amaral DG, Golgi A. Study of cell types in the hilus region of the hippocampus in the rat. *J Comp Neurol* 1978; 182: 851, 851-914.
21. Scharfman HE, Schwartzkroin PA. Responses of cells of the rat fascia dentata to prolonged stimulation of the perforant path: sensitivity of hilar cells and changes in granule cell excitability. *Neuroscience* 1990; 35: 491-504.
22. Ribak CE, Seress L, Amaral DG. The development, ultrastructure and synaptic connections of the mossy cells of the dentate gyrus. *J Neurocytol* 1985; 14: 835-857.
23. Zimmer J, Lauberg S, Sunde N. Neuroanatomical aspects of normal and transplanted hippocampal tissue. In: Seifert, W. (Ed.), *Neurobiology of the hippocampus*. New York: Academic 1983; 64-94.
24. Schwartzkroin PA, Scharfman HE, Sloviter RS. Similarities in circuitry between Ammon's Horn and dentate gyrus: local interactions and parallel processing. In: Storm-mathisen, J., Zimmer, J., Ottersen, O.P., (Eds). *The Hippocampal Region as a Model for Studying Brain Structure and Function*. New York: Elsevier 1990; 269-286.
25. Scharfman HE, Schwartzkroin PA. Protection of dentate hilar cells from prolonged stimulation by intracellular calcium chelation. *Science* 1989; 246: 257-260.
26. Sloviter RS. Permanently altered hippocampal structure, excitability and inhibition after experimental status epilepticus in the rat: The "dormant basket cell" hypothesis and its possible relevance to temporal lobe epilepsy. *Hippocampus* 1991; 1: 41-66.
27. Tauck DL, Nadler JV. Evidence of functional mossy fiber sprouting in hippocampal formation of kainic acid-treated rats. *J Neurosci* 1985; 5: 1016-1022.
28. Cavazos JE, Golarai G, Sutula TP. Mossy fiber synaptic reorganisation induced by kindling: time course development, progression and permanence. *J Neurosci* 1991; 11: 2795-2803.
29. Sutula T, Cascino G, Cavazos J, et al. Mossy fiber synaptic reorganisation in the epileptic human temporal lobe. *Ann Neurol* 1989; 26: 321-330.
30. Cronin J, Obenaus A, Hauser CR, et al. Electrophysiology of dentate granule cells after kainate-induced synaptic reorganization of the mossy fibers. *Brain Res* 1992; 573: 305-310.
31. Bağırıcı F, Gökçe FM, Marangoz C. Depressive effect of nifedipine on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Neuroscience Research Communications*, (in press).
32. Bağırıcı F, Gökçe FM, Marangoz C. Nifedipinin sıçanda penisilinle oluşturulan deneysel epileptisiye etkisi. *Fırat Üniv. Sağ. Bil. Der. (Tıp)*, (Baskıda).
33. Bağırıcı F, Gökçe FM, Marangoz C. Penisilin modeli deneysel epilepside verapamilin antikonvulsan etkisi. *O.M.Ü. Tıp Dergisi*, (Baskıda).

34. Smeyne RJ, Vendrell M, Hayward M, et al. Continuous C-fos expression precedes programmed cell death in vivo. *Nature* 1993; 363: 166-169.
35. Lerea LS, McNamara JO. Ionotropic glutamate receptor subtypes activate c-fos transcription by distinct calcium-requiring intracellular signalling pathways. *Neuron* 1993; 10: 31-41.
36. Bading H, Ginty DD, Greenberg ME. Regulation of gene expression in hippocampal neurons by distinct calcium signalling pathways. *Science* 1993; 260: 181-186.
37. Gall CM, Isackson PJ. Limbic seizures increase neuronal production of messenger RNA for nerve growth factor. *Science*, 1989; 245: 758-761.
38. Ernfors P, Bengzon J, Kokaia Z, et al. Increased levels of messenger RNAs for neurotrophic factors in the brain during kindling epileptogenesis. *Neuron* 1991; 7: 165-176.
39. Bengzon J, Kokaia Z, Ernfors P, et al. Regulation of neurotrophin and trkA, trkB and trkC tyrosine kinase receptor messenger RNA expression in kindling. *Neuroscience* 1993; 53: 433-436.

