

DENEYSSEL EPİLEPSİ MODELLERİ

Dr. Cafer MARANGOZ

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

- ✓ Epilepsi merkez sinir sisteminin en yaygın hastalıklarından birisidir. Dünyada yaklaşık 50 milyon epilepsi hastasının olduğu ve bunların %20 ile %30'unun mevcut antiepileptik ilaçlarla kontrol altına alınamayan nöbetler geçirdikleri bilinmektedir. Epilepsi konusundaki araştırmalar deneysel modeller üzerinde yapılmaktadır. Yeni ve etkili antiepileptik ilaçların geliştirilmesi ve hastalığın temelinde yatan mekanizmaların aydınlatılması için uygun deneysel modellere mutlaka ihtiyaç vardır. İyi bir epilepsi modeli şu özelliklere sahip olmalıdır: 1. Spontan olarak tekrarlayan nöbetleri olmalı. 2. Nöbetler insan epilepsisindekine benzer olmalı. 3. Modeldeki EEG'nin biçimi ilgili epilepsi çeşidindeki benzemeli. 4. Nöbetlerin frekansı ilaçların etkisini akut ve kronik olarak test etmeye yetecek ölçüde olmalı. 5. Antiepileptik ilaçların farmakokinetiği insandaki ile aynı olmalı. 6. Antiepileptik ilaçların etkili oldukları plazma ve beyin seviyeleri, insanda ilgili nöbeti önleyebilen seviyedeki gibi olmalıdır. Deneysel epilepsinin hayvan modelleri üç sınıfa ayrılabilir: 1. Konvulsan kimyasal maddelerle veya elektrik akımıyla oluşturulanlar. 2. Refleks epilepsi modelleri. 3. İdiopatik modeller. Bu üç sınıfın her birine giren hayvan modelleri kısaca ele alınacaktır. Yeni antiepileptik ilaçların araştırılmasında daha çok birinci sınıftaki modeller kullanılmaktadır. Epilepsinin tutuşma modeli, farmakolojik ve EEG özellikleri bakımından insandaki psikomotor epilepsiye benzemektedir. Birçok hayvan türünde refleks epilepsi görülür. Papio-papio türü babunlarda ışık uyaranları miyoklonik nöbetleri; sıçan ve farelerin bazı ırklarında ses uyaranları miyoklonik ve tonik-klonik nöbetleri oluşturur. Kümes hayvanlarında fotosensitif ve febril nöbetler kaydedilmiştir. Antiepileptik ilaçların büyük çoğunluğu refleks epilepsilerde etkili olmaktadır. İdiopatik epilepsiye köpeklerde sık rastlanır. Sonuç olarak, epilepsinin temel mekanizmasının ve tedavi yollarının daha iyi anlaşılması için uygun deneysel model son derece önemlidir.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, hayvan modeli

- ✓ **Experimental Models of Epilepsy**
50 million persons worldwide suffer from epilepsy, and 20-30% of those afflicted have seizures that are resistant to treatment with the currently available antiepileptic drugs. Studies on the epilepsy have been done in experimental models. For development of new and effective antiepileptic drugs, and the study of mechanisms of the epilepsies requires appropriate experimental models. An ideal model for epilepsy should show the following characteristics: (1) the development of spontaneously occurring recurrent seizures; (2) seizure types similar to seizure types occurring in human epilepsy; (3) EEG Pattern similar to EEG of the respective seizure in humans; (4) high seizure frequency to allow acute and chronic drug efficacy tests; (5) pharmacokinetics of antiepileptic drugs similar to those in humans; (6) effective plasma and brain concentrations of antiepileptic drugs similar to those required for control of the respective seizure in humans. Animal models of experimental epilepsy can be divided into three classes: (1) models induced by convulsant drugs or by an electrical stimulation; (2) models of reflex epilepsies; (3) models of idiopathic epilepsies. Animal models of epilepsy taken from each of these three classes are briefly reviewed. The models in the first class are widely used for evaluation of new anticonvulsant drugs. The EEG patterns and pharmacological properties of kindled seizures are similar to those of psychomotor epilepsy in humans. Various animal species exhibit reflex epilepsies. Myoclonic seizures are induced by photic stimulation in Papio-papio baboons; tonic-clonic seizures are induced by auditory stimuli in certain strains of mice and rats. Photosensitive and febrile seizures have been reported in fowl. Most antiepileptic drugs are effective in reflex epilepsies. Idiopathic epilepsy is most common in dogs. As a conclusion, the suitable animal models are most important for an easier treatment of the epilepsies and a better understanding of the basic mechanisms of the epileptic phenomena.

Key words: Epilepsy, animal models.

1. GİRİŞ

Epilepsi çok yaygın nörolojik hastalıklardan birisidir. 1994 yılındaki tahminlere göre bütün dünyada yaklaşık 50 milyon epilepsi hastası bulunmakta ve bunların %20-30'unda nöbetler mevcut ilaçlarla kontrol altına alınamamaktadır⁽¹⁾. Beyinde büyük bir nöron topluluğu birlikte (senkron) ve anormal biçimde deşarj yapmaya başlayınca epileptik nöbetler görülür. Anormal nöron deşarjının sebepleri arasında travma, inme, kanama, oksijenin yetmemesi, vasküler malformasyonlar, enfeksiyon ve metabolik bozukluklar sayılabilir⁽²⁾. Ancak, epileptik hastaların yaklaşık yarısında herhangi bir sebep bulmak mümkün olmamaktadır.

Epilepsinin elektrofizyolojik temelleri ve diğer özellikleri hakkında akla gelen sorulara cevap aramak ve daha etkili antiepileptik ilaçlar geliştirmek için deneysel modeller üzerinde çalışılır. Çünkü intakt insan beyninde hücre içi kayıtlar, mikrokimyasal analizler ve anatomik iz sürme işlemlerini yapmak, en azından tıbbi etik açıdan mümkün değildir.

Epilepsiyle ilgili çalışmalarda seçilmesi gereken modelin çeşidini, araştırmanın amacı belirler. Bu tip çalışmaların üç önemli amacı olabilir: 1. İlaç geliştirme. 2. Mekanizmayı aydınlatma. 3. Temel olaylar arasındaki ilişkileri ve olayların gelişimini belirleme.

Eğer ana amaç antiepileptik ilaç geliştirme ise; model klinik etkinliği tahminde işe yarayacak bir ilaç cevap profili vermeli, ayrıca uygulanması kolay ve maliyeti ucuz olmalıdır. Eğer amaç uzun süre ilaç uygulanmasının yan etkilerini araştırmak ise, o zaman modelin klinik sendroma son derece benzer olması sağlanmalıdır.

Çalışmanın amacı kronik bir odağın nasıl meydana geldiğini detaylı olarak tanımlamak ise, o zaman en uygun yol primatlarda alüminyum odağı oluşturmaktır.

Çünkü, alüminyum modelinin özellikleri ile insandaki kortikal fokal epilepsinin özellikleri oldukça benzerdir.

Programlanan araştırmaların esas amacı epilepsinin mekanizmasını aydınlatmak olduğunda, akut epilepsi odağı üzerinde çalışılmalıdır. Konvulsan bir madde veya elektrik uyararı verilerek akut bir odak oluşturulabilir. İşte hipokampus dilimlerinde penisilin odağı bu maksatla meydana getirilir.

Tablo I'de "epilepsi" konusunda akla gelen ve deneysel modellerde cevapları aranan başlıca sorular yer almaktadır:

Tablo I. Epileptik Nöbetler İle İlgili Temel Sorular⁽²⁾.

1. EEG nasıl oluşuyor?
2. Epilepsinin nöronal temelleri nedir?
3. Başlatıcısı nerededir?
4. Nöbetler niçin yayılma gösterir?
5. Nöbetler niçin durmaktadır?
6. Nöbetler niçin çeşitlidir?
7. Epilepsinin patolojisi nedir?
8. Nöbetlerin beyne zararı var mıdır?
9. Nöbetlerde niçin bir gizli dönem vardır?
10. Antikonvulsan etkinin mekanizması nedir?

Epilepsi çalışmalarında kullanılan deneysel model çeşidi oldukça fazladır. Bunun birkaç önemli nedeni vardır: 1. Modeli oluşturulacak klinik nöbetler çeşitlidir (Tablo II). 2. Modellerin hiçbirisi klinik epilepsiyle tamamen aynı değildir. 3. Çeşitli modellerden elde edilen sonuçların karşılaştırılarak test edilmesi gerekir. 4. Geliştirilen yeni metotlara ve yeni şartlara daha uygun yeni modeller oluşturulmaktadır.

İdeal bir epilepsi modeli aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır⁽¹⁾.

1. Spontan olarak tekrarlayan nöbetleri olmalıdır.

2. Nöbetler insan epilepsisindeki benzerdir.

3. Modeldeki EEG'nin biçimi ilgili epilepsi çeşidindekine benzemelidir.

4. Nöbetlerin frekansı, ilaçların etkisini akut veya kronik olarak test etmeye yetecek ölçüde olmalıdır.

5. Antiepileptik ilaçların farmakokinetiği insandakine benzer olmalıdır.

6. Antiepileptiklerin etkili oldukları plazma ve beyin seviyeleri, insanda ilgili nöbeti önleyen seviye kadar olmalıdır.

Bu kriterlerin tümünü karşılayan tek bir model şimdilik bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar deneysel modelleri insandaki nöbetlere göre değil de modelin oluşturulmasına göre sınıflandırır(3). Bu sınıflandırmaya göre deneysel modeller 3 gruba ayrılmaktadır: 1. Konvulsan kimyasal madde veya elektrik uyarıcılarıyla oluşturulan modeller. 2. Refleks epilepsi modelleri. Ses ve ışık gibi uyarıcılarla başlatılan modellerdir. 3. İdiopatik modeller. Genetik olarak epilepsiye meyilli hayvanlarda, hem davranış hem de EEG bakımından insandaki idiyopatik epilepsiye benzer bir tablo oluşturulabilir.

1.2. Klinik Epilepsi

Klinik nöbetler esas olarak parsiyel (fokal-lokal) ve jeneralize diye iki büyük sınıfa ayrılır. Klinik ve EEG bulgularına göre parsiyel nöbetler lokal bir beyin bölgesinden başlar. Bir hemisferin belli bir kısmından başlayan anormal deşarjlar, nöbet esnasında beynin diğer kısımlarına da yayılır. Diğer taraftan, jeneralize (umumi) nöbetlere beynin bütün bölgelerinde aynı anda başlıyan anormal nöron deşarjı sebep olmaktadır(4).

1.2.1. Parsiyel (lokal) nöbetler

Parsiyel nöbetler üç gruba ayrılır: 1. Basit parsiyel nöbetler. 2. Kompleks parsiyel nöbetler. 3. İkincil olarak jeneralize olan parsiyel nöbetler. Basit parsiyel nöbetler beyin hemisferlerinden birisiyle ilgilidir ve şuur

kaybı olmaz. Kompleks parsiyel nöbetler her iki hemisferle ilgilidir, şuur kaybı veya şuur bulanıklığı görülür. Parsiyel nöbet bazen jeneralize tonik-klonik nöbet haline dönüşebilir (ikincil veya sekonder jeneralize nöbet).

Basit parsiyel nöbetler 5'e ayrılabilir: a. Motor. b. Duyu. c. Duyu-motor. d. Otonomik viseral. e. Kognitiv. Son iki nöbet çeşidi genel olarak kompleks parsiyel nöbetlerin habercisi sayılır.

"Kompleks parsiyel nöbetler" terimi daha önce kullanılan "temporal lob nöbeti", "psikomotor nöbet" ve "limbik nöbet" terimleriyle eş anlamlıdır(2).

1.2.2. Jeneralize (umumi) nöbetler

Jeneralize nöbetlerde bir odağın varlığı tesbit edilmemiştir. Epileptik deşarjlar beynin her tarafında aynı anda başlamaktadır. Bu sınıfa giren başlıca nöbetler; a. Petit-mal (absans). b. Grand-mal (tonik-klonik). c. Miyoklonik. d. Tonik. e. Klonik. f. Atonik diye sıralanabilir.

Petit mal (küçük nöbet), 3-30 saniye süren şuursuzluk dönemi ve göz kırpması gibi otomatik hareketlerle karakterizedir. EEG'de diken-dalga şekli yaygındır. Yaygın otomatik hareketler olduğunda nöbetin petit mal mı, kompleks parsiyel mi olduğunu ayırt etmek güçtür. Grand-mal (büyük nöbet), şuurun aniden ve tamamen kaybı ile tonik-klonik hareketlerle belirgindir. Tonik dönemde kas tonusu yükselir. Klonik dönemde kaslarda sertleşme ve kasılmalar olur. Nöbet başlangıcında hasta garip bir ses çıkararak yere düşer. Bu esnada kafasını çarpıp dilini ısırabilir. Miyoklonik nöbette yüz veya ekstremitelerde bir veya birkaç kez gerilmeler olur. Uzun-ritmik gerilmeler görülmez. Tonik nöbetler sertleşmeyle, klonik nöbetler ise ritmik gerilmelerle karakterizedir.

Daha önceleri "akinetik" veya "astatik" nöbetler diye adlandırılan atonik nöbetlerde

kas tonusu aniden kaybolur, hissedilmeyecek kısa bir süre için şuur kaybı görülür.

Epileptik nöbetlerin %10 ile 25'i sıralanan bu grupların hiç birisine uymaz. Bu nedenle sınıflandırılmayan grubu oluşturur. Tablo II'de epilepsinin sınıflandırılması yapılmıştır⁽⁵⁾.

Tablo II. Epilepsinin Sınıflandırılması.

I. Parsiyel (lokal - kısmi) epilepsi

1. Basit
 - a. Motor
 - b. Duyu
 - c. Duyu-motor
 - d. Otonomik-viseral
 - e. Kognitif
2. Kompleks (psikomotor)
3. Sekonder jeneralize

II. Jeneralize (umumi) epilepsi

1. Petit-mal (absans)
2. Grand-mal (tonik-klonik)
3. Myoklonik
4. Tonik
5. Klonik
6. Atonik

III. Sınıflandırılmayanlar

İnsandaki epileptik nöbetlere uygun olabilecek çok sayıda deneysel modelin en önemlileri tablo III'de görülmektedir⁽²⁾.

**1.3. Elektroensefalogram (EEG) -
Elektrokortigogram (ECoG)**

Epilepsiyle ilgili çalışmalarda EEG ve ECoG en çok kullanılan metottur. Kafatası üzerinden kaydedilen beyin dalgalarına elektroensefalogram, korteks yüzeyinden kaydedilenlere de elektrokortikogram denir. Temel araştırmalara göre, kısa süreli olan aksiyon potansiyellerinin EEG'ye direkt katkısı çok azdır. Beyin dalgaları eksitator ve inhibitör postsinaptik potansiyellerin (EPSP ve

İPSP) cebirsel toplamı sonucu arta kalan sinaptik aktivitenin senkronizasyonu yoluyla oluşur ve yüzeydeki kaydedici elektrot yardımıyla yazdırılır. Korteks yüzeyine yakın nöronal yapıların EPSP'leri EEG dalgalarının negatif kısımlarını; derin kortikal yapıların İPSP'leri de EEG dalgalarının pozitif kısımlarını oluştururlar. Ayrıca, yüzeyel İPSP'ler EEG dalgalarının pozitif kısımlarının, derindeki ise negatif kısımlarının oluşumuna katkıda bulunur⁽⁶⁾.

Epileptik deşarjlar EEG'nin aşırı senkronizasyonunu ifade eder. EEG epileptik nöbetin imzası sayılır. Absans nöbetlerde EEG'de saniyede 3-4 ritmik diken-dalga kompleksi görülür. Jeneralize tonik-klonik nöbetlerde (grand mal) diken-dalga kompleksine rastlanmaz. Bir nöbete girilirken EEG'deki ilk değişiklik, düşük amplitütlü desenkronize dalgalar olabilir⁽⁷⁾. Tonik-klonik nöbette bunu saniyede 15-25 frekanslı keskin dalgalar izler. Nöbetten sonra EEG düzleşir ve kontroldekinden daha yavaş dalgalar görülür. Nöbet karşılığı olarak iktus (ictus) da kullanılır. Bu nedenle, nöbet sonrasında postiktal periyot; nöbetler arası zamana da interiktal periyot denir. İnteriktal dönemde EEG normal olabileceği gibi davranışı etkilemeyecek ölçüde çok kısa süreli deşarjlar da görülebilir. İnteriktal deşarjlar epilepsinin beyindeki kaynağı hakkında bilgi verir⁽²⁾.

Epilepsinin deneysel modellerinden elde edilen kayıtlar genellikle interiktal epilepsideki benzemektedir. Ancak, davranış desteklemediği sürece, EEG'deki diken benzeri dalgaların epilepsiyi gösterdiğini söylemek mümkün değildir. Diğer taraftan, interiktal dönemde EEG'de dikenlerin olmaması epilepsi olmadığı anlamına gelmez^(2,7).

1.4. Terminoloji

Deneysel modellerle ilgili çalışmalarda belli bir terminoloji kullanılır. Nevar ki kul-

Tablo III. Deneysel Epilepsi Modelleri.

<p>Basit parsiyel (akut)</p> <p>Topikal konvulsanlar Penisilin, bikukullin v.b. Akut elektriksel uyarı GABA - kesilmesi (terki) Neokorteks dilimleri</p> <p>Basit parsiyel (kronik)</p> <p>Kortekse metal verilmesi Alüminyum hidroksit Kobalt, Çinko, Demir v.b. Kriyojenik hasar Gangliosit antikor verilmesi Sistemik fokal epileptogeneziz</p> <p>Jeneralize tonik-klonik</p> <p>Genetik Işığa duyarlı babunlar Farede sesle oluşan nöbetler Paytak ve E1 fareler Sıçan, gerbil ve drozofila Maksimal elektrik şoku Kimyasal konvulsanlar Pentilentetrazol, Penisilin v.b. Metabolik düzensizlik Hipoksi, hiperglisemi, hiperbarik oksijen, hiperkarbi, üremi, yüksek temperatür, ilaç kesilmesi.</p>	<p>Kompleks parsiyel</p> <p>Kainik asit, tetanos toksini Fırtınalar alanına enjeksiyon Tutuşma Beyin dilimleri</p> <p>Jeneralize absans</p> <p>Talamusun uyarılması Bilateral odak Sistemik penisilin γ- hidroksi-butirat İ.v. opiat v.b.</p> <p>Status epileptikus</p> <p>Lityum-pilokarpin Kobalt-hemosistein Rekurrent uyarılma.</p>
--	--

lanılan terimler çok sabit değildir. Örneğin deşarjlara diken (spike), keskin dalga, epileptiform deşarj, börst deşarjı, sonraki deşarj (aftırdeşarj) gibi değişik adlar verilebilmektedir. Deneysel epilepsi modelleriyle ilgili sonuçları gözden geçirirken en önemli bazı terimlerin hangi anlama geldiği ve hangi anlamda kullanıldığı bilinmelidir. Aşağıdaki terimler bu maksatla açıklanacaktır⁽⁸⁾:

Diken (spike): Süresi 70 ms olan EEG dalgasıdır. Aksiyon potansiyelinin piki ile karıştırılmaması gereken bu dalganın süresi için 50 ile 80 ms arasında farklı bilgilere rastlanabilir.

Diken-dalga (spike and wave) kompleksi: Süresi 70 ms kadar olan bir diken ile süresi 200-500 ms olan bir dalga çiftine verilen ad.

Keskin dalga: Süresi 70-200 ms arasında olan dalga.

Yavaş dalga: Süresi 125 ms'den fazla olan dalgalardır. EEG'nin teta ve delta dalgaları yavaş dalgalardır.

Çoklu diken-dalga kompleksi: Birlikte gelen birden çok diken ile bir dalgaya verilen addır.

Antikonvülsan: Epilepsi olgusunda epileptik nöbetleri durduran.

Antiepileptojenik: Epilepsi tablosunun ortaya çıkmasına yol açacak gelişmeleri önleyen.

2. BASİT PARSİYEL EPİLEPSİNİN AKUT MODELLERİ

Bu gruptaki modeller insanda travma veya hematoma sonucu görülen epileptik deşarjların analogudur. Konvulsan maddelerin topikal olarak verilmesi; akut elektrik uyarıları ve beyin dilimleri metodu parsiyel nöbetlerin başlıca akut modelleridir.

2.1. Topikal Konvulsanlar

2.1.1. Fokal Penisilin Modeli

Basit parsiyel nöbetlerle ilgili çalışmalarda topikal olarak en çok kullanılan konvulsan madde bir antibiyotik olan penisilindir. Penisilin sistemik olarak verildiğinde, sistemik fokal epilepsi ile jeneralize (petit mal) epilepsi modelleri oluşmaktadır. Penisilin konvulsiv özelliği ilk kez Walker ve Johnson⁽⁹⁾ tarafından gözlemlendi.

Sıçan, tavşan veya kedide açılan korteks yüzeyine 1.7-3.4 mM penisilinde ıslatılan küçük bir kurutma kağıdı parçası konursa akut fokal epilepsidekine benzer bir ECoG kaydedilir. Penisilinden 2-5 dakika sonra gelmeye başlayan deşarjlar insandaki interiktal dikenlere benzer⁽¹⁰⁾. EEG'de akut penisilin odağından kaydedilen interiktal deşarjların tek hücre cevabındaki karşılığına paroksizmal depolarize şift (PDS) denir. Penisilin odağından alınan hücre içi kayıtlar PDS'lerin membran geçirgenliğinin aşırı ölçüde artışıyla ilgili olduklarını gösterdi^(11,12).

Topikal penisilin modeli, epilepsinin nasıl yayıldığını araştırma bakımından da uygun bir metottur. İşaretli penisilinle yapılan çalışmalar odağın birkaç milimetre karelik bir alanla sınırlı kaldığını göstermiştir⁽¹³⁾. Bu odağın çevresindeki nöronlar epileptiform aktivitenin yayılmasını engellemek için inhibitör aktivite gösterirler⁽¹⁴⁾. Doku kültürüne⁽¹⁵⁾,

anestezili hayvanda kortekse⁽¹⁶⁾ ve hipokampus dilimlerine düşük doz penisilin verildiğinde, gama aminobütirik asit (GABA) tarafından oluşturulan postsinaptik inhibisyonun selektif olarak bloklandığı⁽¹⁷⁾; yüksek dozda ise blokajın pek spesifik olmadığı⁽¹⁸⁾ tesbit edilmiştir.

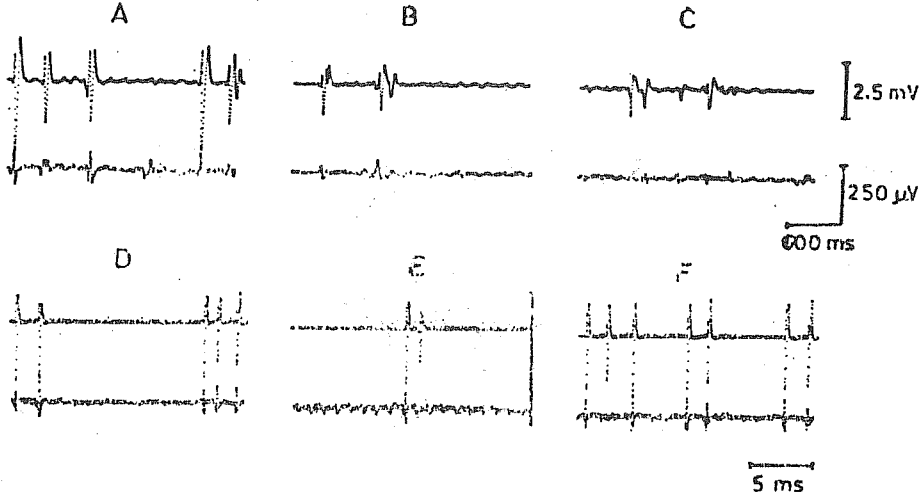
Akut penisilin modeli hem ucuz hem de kolay oluşturulan bir modeldir. Çalışmalarımızda kedi⁽¹⁹⁾, tavşan⁽²⁰⁾ ve sıçan⁽²¹⁾'de kortekse uygulanan 300-500 İ.U. kristalize penisilinle epileptiform aktivite oluşturuldu ve farklı kimyasal maddelerin epileptiform aktiviteye olan etkileri araştırıldı. Kedide pia altına verilen 30 mikron küp %0.1'lik adrenalin solüsyonu aynı yolla verilen penisilin oluşturduğu epileptik aktiviteyi 10-13 dakika; piramidal yolun repetitif uyarılması ise bir dakika süreyle iyice azalttı⁽¹⁹⁾. Bu etki Şekil 1'de görülmektedir.

Tavşanda⁽²⁰⁾ i.c. 300 IU penisilinden 25 dakika sonra verilen etomidat epileptiform aktiviteyi 10 dakika süreyle önemli ölçüde blokladı (Şekil 2).

Sıçanda⁽²¹⁾ i.c. 300 IU penisilinden sonra korteks içine verilen sodyum nitroprussit (5 µl, 5nM i.c.) penisilin oluşturduğu deşarjları 4-5 dakika süreyle önemli ölçüde baskıladı (Şekil 3).

2.1.2. Diğer Fokal Konvulsanlar

Basit parsiyel nöbetin akut fokal modelini oluşturmak için bikukullin^(22,23), pikrotoksin⁽²⁴⁾, strikinin⁽²⁾, kolinerjik maddeler⁽²⁵⁾ ve antikolinerjikler^(26,27) kullanılmıştır. Bikukullin sadece deney amacıyla kullanılan bir alkaloiddir. Penisilin ile bikukullin arasında yapısal benzerlikler vardır⁽¹⁹⁾. Pikrotoksin Karraib adalarında yetişen ve sarmaşık türü bir bitki olan *Anamirta cocculus*'un tohumlarından elde edilen mikrokristal yapılı bir maddedir. Barbiturat zehirlenmelerine karşı santal ve solunum uyarıcısı olarak kullanılır. Sit-



Şekil 1. Penisilin epilepsisi üzerine adrenalinin etkisi. A, intrakortikal penisilinden (500 IU) 40 dakika sonra. B, penisilin odağına %0.01'lik adrenalin solusyonundan 30 mikron küp subpial verildikten 3 dakika sonra. C, adrenalinden 5 dakika; D, adrenalinden 13 dakika sonra. E, piramidal yolun repetitif uyarılmasından hemen sonra; F, 2 dakika sonra. Üst traseler ECoG; alt traseler korteks içi mikroelektrot kayıtlarıdır⁽¹⁹⁾.

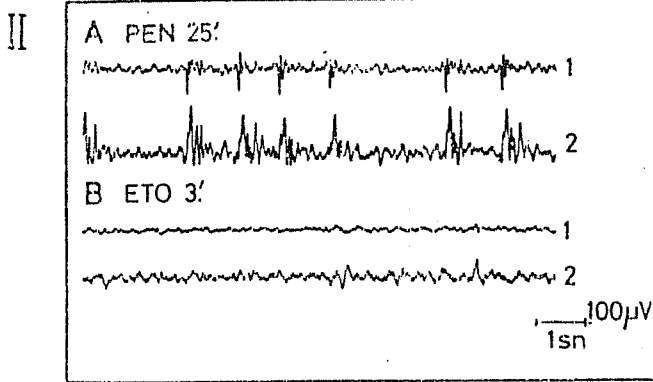
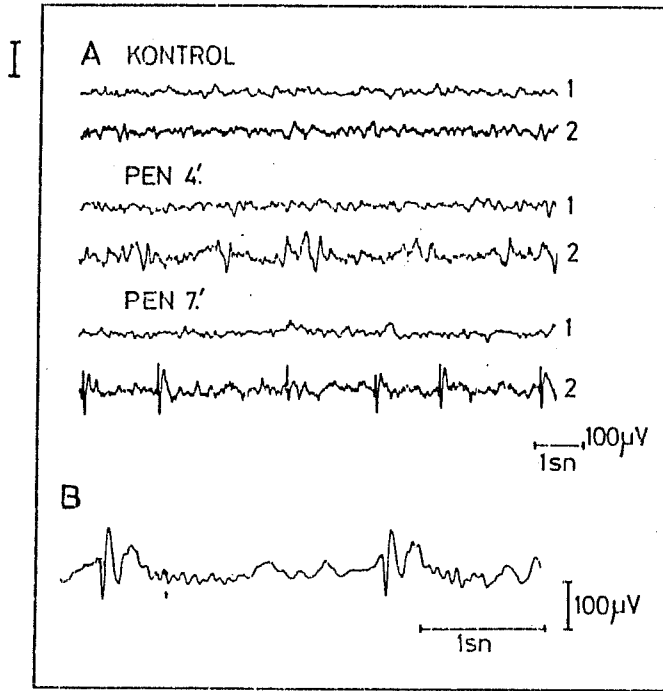
riknin, anavatanı Hindistan olan strychnos cinsi bitkinin çeşitli türlerinden elde edilen oldukça zehirli bir alkaloiddir ($C_{21}H_{22}N_2O_2$). Santral sinir sistemi uyarıcı ve köpek-fare zehiri olarak kullanılır. Sitriknin non-kompetitif olarak glisininin inhibitör etkisini bloklar⁽¹⁰⁾. Kedide absorban doku yoluyla temporal kortekse verilen %5'lik bikukullin birkaç saniye sonra paroksizmal depolarizasyonlara yol açmakta; topikal epinefrin bu aktiviteyi önlemektedir⁽²²⁾. Bikukullin, pikrotoksin ve sitriknin GABA'nın sinaptik etkilerini, özellikle GABA_A reseptörleri üzerinden bloklayarak epileptiform aktiviteye sebep olmaktadır^(2,10).

Anestezisiz spinalize kedide pia altına verilen 30 mikron küp %10-20'lik skopolamin iki dakika içinde tek diken şeklinde; 4. dakikada da paroksizmal aktiviteye yol açmakta; epileptiform aktivite 2 saat sürmekte ve intravenöz eserinden sonra kaybolmaktadır

⁽²⁷⁾. Skopolaminin konvulsan etkisi Şekil 4'de görülmektedir.

Skopolamin solanaceae familyasının özellikle *Datura metal* ve *Scopola carniolica* türlerinden elde edilen bir alkaloiddir. Antikolinergik bir madde olan skopolamin hidrobromid ($C_{17}H_{22}NO_4 \cdot HBr \cdot 3H_2O$) renksiz veya beyaz kristal şeklindedir. Midriatik ve sebral sedatif olarak kullanılır.

Klinikte antiepileptik olarak kullanılan ilaçlar sitriknin etkisini tam olarak önleyemezler. Diazepam hem bikukullin hem de pikrotoksine karşı en etkili antikonvulsandır. Fenitoin ile karbamazepin bikukulline karşı etkisizdir. Pikrotoksin epilepsisi karbamazepin tarafından bariz olarak baskılanırken fenitoin etkisizdir. Petit mal epilepside kullanılan valproat ve etosüksimid bikukullin ve pikrotoksin epilepsisini çok az etkiler⁽¹⁰⁾.



Şekil 2. IA, Beynin sol tarafına verilen intrakortikal penisilinden (300 IU) sonraki durum. IB, penisilinden 12 dakika sonra gelen diken-dalgı kompleksleri. IIA, penisilinden 25 dakika sonraki durum. IIB, 10 mikrolitre etomidattan (i.c) 3 dakika sonra, epileptiform aktivite baskılanmıştır. 1, sağ; 2, sol hemisferden alınan kayıtlar⁽²⁰⁾.

2.2. Elektrik Uyarıyla Akut Uyarı

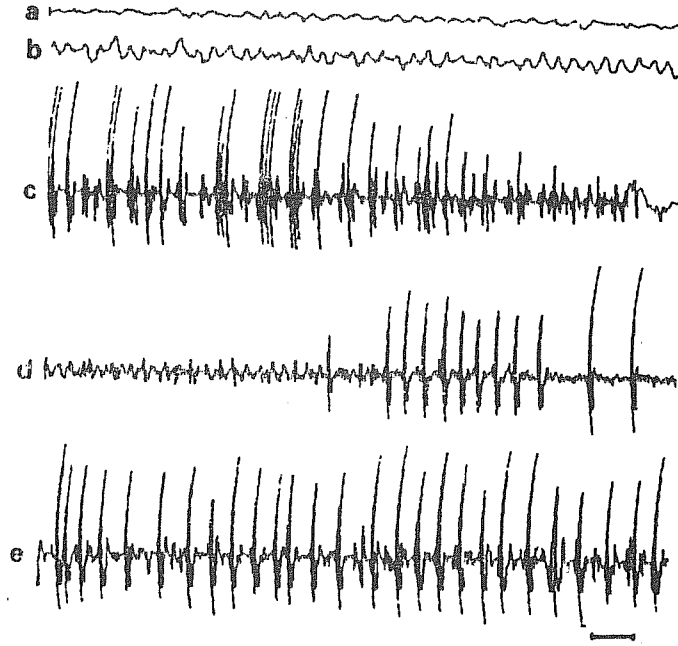
Korteks doğrudan doğruya elektrik akımıyla uyarılarak basit parsiyel nöbet modeli oluşturulabilir. Korteks üzerine değiştirilen bipolar çelik top elektrotlardan tek uyarın süresi 0.5-10 ms; şiddeti 0.5-5 mA; frekansı 10-100 Hz olan alternatif kare dalga katarları (katar süresi 1-5 sn) verilir. Uyarı kesildikten sonra gelen ritmik keskin deşarjlar (sonraki deşarjlar), basit parsiyel veya jeneralize tonik-klonik nöbetlerdekine oldukça benzerdir⁽²⁾.

2.3. GABA Kesilmesi

Beyin fonksiyonlarında depresyona sebep olan kimyasal maddelerin (alkol gibi) uzun süre uygulanmasından sonra aniden kesilmesi beyin aktivitesini arttırabilir ve epileptik nöbetlere yol açabilir. Babun türü maymunlarda motor kortekse mikroenjektörle 7 gün süreyle GABA verilmiş; GABA infüzyonu durdurulunca EEG'de diken ve diken-dalgı aktivitesi ile arka ekstremitelerde kasılmalar tesbit edilmiştir⁽²⁸⁾. Basit parsiyel epilepsinin bu akut modeli sıçanlarda da oluşturulmuştur⁽²⁹⁾. Sıçanlarda motor kortekse 3 saat ile 14 gün süreyle GABA çözeltisi (100 µg/100 µl) verilmiş, GABA kesildikten sonra epileptik nöbetler görülmüş ve nöbet süresi ile infüzyon süresi arasında bir ilişki tesbit edilmiştir⁽²⁹⁾.

2.4. Neokorteks ve Hipokampus Dilimleri

Fare, sıçan, kobay, tavşan ve maymun beyin korteksinden alınan dilimler *in vitro* ortamda yaşatılarak konvulsan maddelere maruz tutulur ve böylece akut parsiyel nöbetlerin bir başka modeli oluşturulabilir^(30,31).



Şekil 3. Sodyum nitroprussitin (SNP) ECoG aktivitesine olan etkisi, a, SNP'den 2 dakika sonra temel kontrol aktivite azaldı. b, SNP'den 8 dakika sonra, aktivite kontrol değerine döndü. c, Penisilinle oluşturulan aktivite SNP tarafından baskılandı. e, SNP'den 10 dakika sonra etki kayboldu. Bar 200 μ V, 4 sn⁽²¹⁾.

2.5. Akut Modellerin Mahzurları

Akut modellerin üstün ve yararlı özellikleri yanında aşağıda sıralanan mahzurları da vardır⁽²⁾: 1. Bir akut modeli etkileyen kimyasal madde diğer modeli hiç etkilemeyebilir. Penisilinaz penisilin modelinde etkili olurken diğer modelleri etkilemez. 2. Akut modeldeki odakta bulunan nöronların hemen hepsi epilepsi olayına katılır, halbuki klinik odakta durumun böyle olmadığı sanılmaktadır. 3. Modeldeki odağın sınırları daha belirgin iken hastada epileptik doku ile normal doku içiçe girmiş olabilir. 4. Akut modellerde uygulanan anestezinin de bazı etkileri olduğu unutulmamalıdır. 5. Akut modelde epileptiform aktivite ancak saatler sürer. Klinik nöbet ise çok uzun sürelidir. Bu nedenle akut model nöronal yapılarda ve

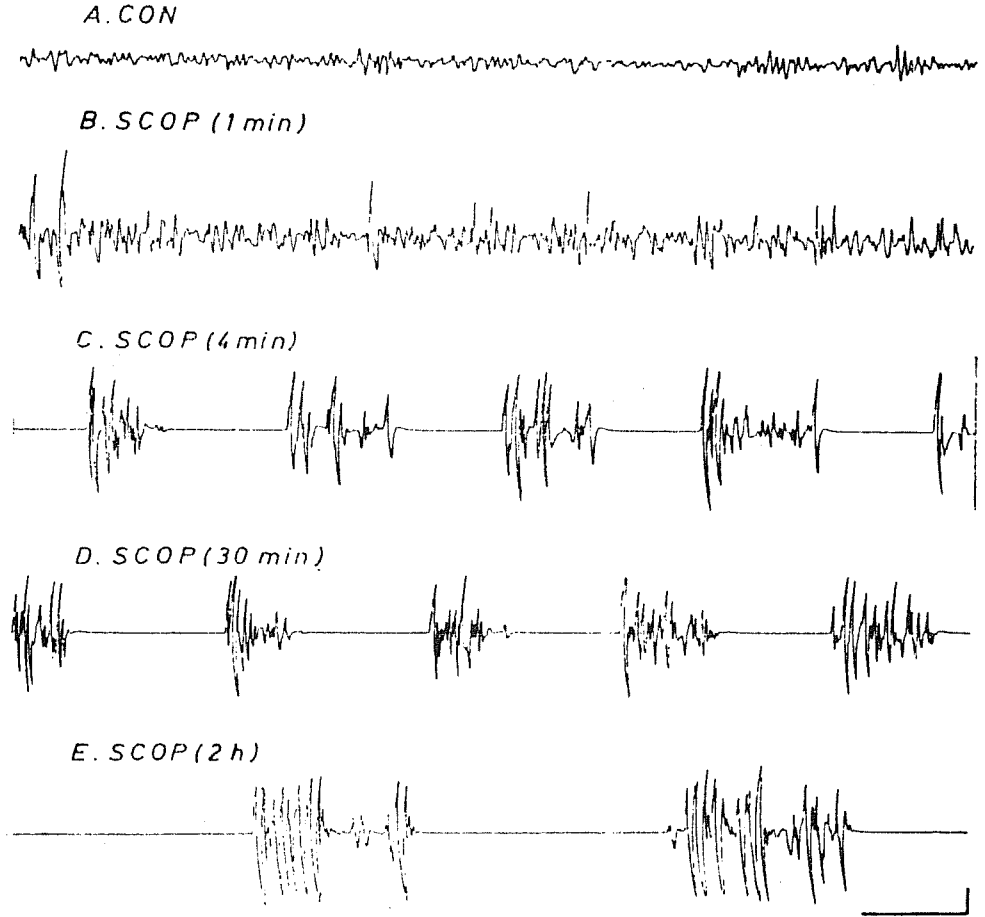
mikro çevrede meydana gelebilecek değişiklikler hakkında yeterli bilgi vermez.

3. BASİT PARSİYEL EPİLEPSİNİN KRONİK MODELLERİ

Beyine verildiğinde epileptik nöbetlere yol açan maddeleri metaller ve metal olmayanlar diye ikiye ayırabiliriz:

3.1. Metaller

Epilepsi modeli oluşturmak için topikal olarak beyne verilen metallere alüminyum^(32,33), kobalt ve nikel⁽³⁴⁾, tungsten, antimon, bizmut, kadmiyum, krom, kalay, titanyum, demir, molibden, zirkonyum, civa, vanadyum, tantal^(35,36), berilyum, kurşun⁽³⁷⁾ ve çinko^(38,39,40)'yu sayabiliriz. Bunlardan alüminyum, kobalt, demir ve çinko modelleri



Şekil 4. Skopolaminin konvulsan etkileri. A, CON, kontrol; B-E, 30 mikron küp skopolaminin pia altına verilmesinden 2, 4, 30 ve 120 dakika sonraki ECoG. Horizontal bar 1 sn; dikine bar A'da 75 μ V; B-D'de ise 500 μ V⁽²⁷⁾.

daha çok çalışılmıştır. Metaller, beyin korteksinde verildikleri odakta kalmaları, çevreye çok az difüzyon yapmaları ve yıkılıp kaybolmamaları bakımından diğer epileptojenik ajanlara üstünlük arzederler.

3.1.1. Alüminyum Modeli

Alüminyum hidroksitin maymunda duyu motor kortekse verilmesiyle elde edilen bu kronik model, diğer deneysel modellerden daha fazla ilgi çekmiştir. Bunun birkaç nedeni vardır: 1. Maymun organizasyon açısından diğer hayvanlardan daha komplekstir. 2. Mekanizması ve özellikleri iyice araştırılmış-

tır. 3. Bu model, elektrofizyolojisi, biyokimyası, farmakolojik cevapları ve davranışı bakımlarından insandaki fokal motor epilepsiye oldukça benzemektedir^(2,33,41). Modelin bulucusu olan Kopeloff⁽³²⁾, alüminyum kremine pia yüzeyine uyguladı. Fakat daha sonra %4'lük alüminyum hidroksit pia altına verildi. Maymunda klinik nöbet alüminyum verilmesinden 5-8 hafta sonra görülür. Hatta bazen 8 ay kadar gecikebilir. Nöbetler, hayvan yaşadıkça spontan olarak devam eder. Nöron kaybı, gliosis, dendritlerin yapısındaki değişiklik, GABA inhibitör nöronlarının azalması gibi değişiklikler insandaki fokal motor

epilepsi ile maymundaki alüminyum modelinde tamamen benzerdir^(2,10,33,41). Kedi, köpek ve tavşanda da alüminyum modeli oluşmakta, fakat sıçanda spontan nöbetler oluşmamaktadır⁽⁴¹⁾.

3.1.2. Kobalt Modeli

Farede beyin korteksine verilen saf kobalt tozunun basit parsiyel nöbetlere yol açtığı ilk kez Kopeloff⁽³⁴⁾ tarafından gösterildi. Daha sonra sıçan, kedi, tavşan ve maymunda da kobalt modeli oluşturuldu^(10,41). Sıçanda lateral ventriküllere verilen kobalt klorür (0.45 µM/10 µl) 6 saat sonra hayvanların %56'sında jeneralize konvulsiyonlara yol açtı. Sodyum fenobarbital ile nitrazepam epileptik nöbetleri tamamen önlerken karbamazepin sıçanların ancak %60'ında etkili olmuştur. Sodyum valproat ile fenitoin bu kobalt modelinde etkisizdir⁽⁴²⁾.

Kobalt odağının histopatolojik ve kimyasal özellikleri detaylı olarak çalışılmıştır. Sonuçlar, alüminyum modeline benzerdir. GABA nöronlarının ve terminalerinin kaybı en önemli ortak bir bulgudur. Zaten, kobalt dahil diğer iki değerlikli katyonların, GABA sentezini sağlayan L-glutamat dekarboksilaz enzimini inhibe ettikleri bilinmektedir^(10,33). Diğer taraftan Donaldson ve ark.⁽³⁸⁾, iki değerlikli katyonların Na⁺, K⁺-ATP'azı duraklatarak epileptiform aktiviteye sebep olduklarını ileri sürmüşlerdir.

Kobalt modeli, insandaki uzun süreli fokal epilepsiyi araştırmak için pek uygun değildir. Çünkü uzun süreli bir model değildir. Kobaltın kortekse verilmesinden 5-7 gün sonra başlar ve ancak iki hafta kadar devam eder⁽³³⁾.

3.1.3. Demir Modeli

Kronik fokal epilepsinin bir modeli de demirle oluşturulur⁽³⁶⁾. Demir klorürün (100 mM) kedi (10µl) ve sıçana (5µl) pia altından

verilmesi hem akut hem de kronik fokal modeli oluşturabilir^(36,43). Demir tuzu verilmesinden 6-12 hafta sonra beyinler histopatolojik değerlendirilmeye alındığında, demir odağında patolojik değişmelerin meydana geldiği tesbit edilmiştir⁽⁴³⁾. Astrogliosis, demir yüklü makrofaj ve nöronlar ile meningeo-rebral sikatris gibi patolojik bulgular insandaki posttravmatik epilepsi odağından elde edilen bulgulara oldukça benzemektedir. Ayrıca, dendritlerdeki dikenlerin kaybolması, dendrit dallarının azalması ve bu değişikliklerin sadece odakta görülmesi modelin önemini arttırmaktadır^(36,43). Demir modelinde mikroelektrotlarla tek hücrelerden ekstrasellüler kayıtlar alındığında, odaktaki nöronlarda demir verilmesinden itibaren 10-20 dakika süreyle deşarj frekansının düştüğü, sonra deşarj frekansının gittikçe arttığı ve bu nöronların bürst aktivitesi gösterdikleri; odak dışındakilerin ise normal aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir⁽⁴³⁾.

Demir katyonlarının hangi mekanizmayla epileptiform aktiviteye yol açtıkları tam olarak bilinmemektedir. Ancak, demir ve demirli bileşiklerin biyolojik yapılarda peroksitlerin veya süperoksit radikallerinin oluşmasına, bu radikallerin de hücre zarlarında lipit peroksidasyonuna yol açtığı bilinmektedir^(43,44). Subpial olarak demir klorür uygulanan sıçanlara alfa tokoferol ve selenyum gibi iki antiperoksidan verildiğinde hem epileptiform deşarjlar hem de sonuçta görülen histopatolojik bulgular önemli ölçüde azalmıştır⁽⁴⁴⁾. Bu bulgu, demirle oluşturulan kronik epileptik aktivitenin gelişmesinde peroksidatif hasarın önemli olduğunu göstermektedir.

3.1.4. Çinko Modeli

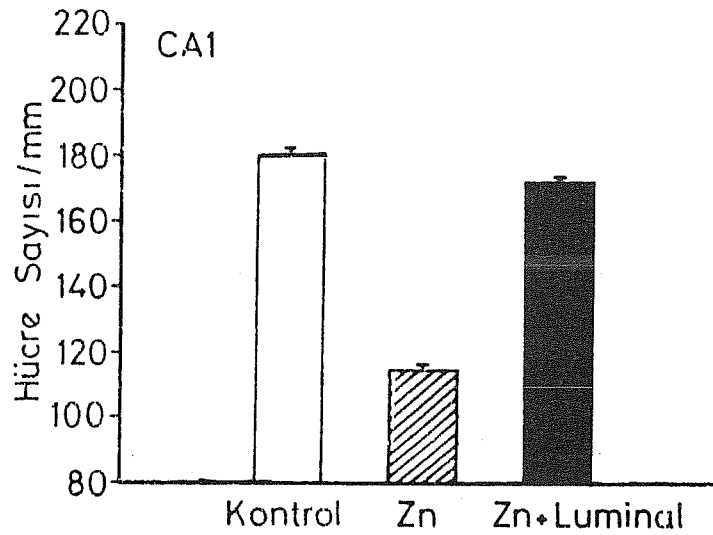
Donaldson ve ark. (38) çinko, bakır, demir ve manganez iyonlarının intraventriküler olarak verilmesinin konvulsiyonlara neden ol-

duklarını ve bu iyonların membranlardaki Na^+ - K^+ -ATP'azı duraklatarak etki ettiklerini ileri sürdüler. Ayrıca çinko, denenen metallerin en etkilisiydi. Daha sonra tavşanlarda hipokampusu 10 μl çinko sulfat ($\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$) verilerek deneysel epilepsinin yeni bir kronik modeli oluşturuldu⁽³⁹⁾. Bu modelde epileptik nöbetler haftalar boyu devam etmekte ve klinik veya elektrofizyolojik açıdan basit parsiyel nöbetlerin yanında hem kompleks parsiyel nöbetlere hem de ikincil jeneralize nöbetlere benzemektedir. Fenobarbital (30 mg/kg), fenitoin (30 mg/kg), nitrazepam (30 mg/kg) ve sodyum valproat (300 mg/kg) gibi klinikte yaygın olarak kullanılan antiepileptikler günde iki kez intravenöz olarak uygulandığında; ilk uygulamadan itibaren 3-4 saat süreyle nöbetler durmuş fakat fenobarbital verilenler hariç, diğer hayvanlarda tekrarlayan nöbetler yeniden başlamıştır. Adı

geçen ilaçlardan sadece fenobarbital hayvanların ölümünü tamamen önlemiştir⁽³⁹⁾.

Çinko modeli epilepside hem hipokampus hem de serebellumda önemli ölçüde nöron kaybı olduğu ilk defa Marangoz ve ark.⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾ tarafından tesbit edildi. Laboratuvarlarımızda tavşanda oluşturulan çinko modelinde, spontan epileptik nöbetler ve jeneralize konvülsiyonlar tesbit edildiği halde, sıçanlarda spontan nöbetlere rastlanmadı. Deneysel epilepsinin alüminyum modelinde de sıçanlarda spontan epileptik nöbetlerin gözlenmemiş olduğu hatırlanmalıdır.

Pei ve ark.⁽³⁹⁾'nın çinko modeliyle ilgili olarak tavşanlardan elde ettikleri bulguları ve özellikle fenobarbitalin etkisiyle ilgili sonuçlarını histopatolojik açıdan test etmek amacıyla yaptığımız bir çalışma⁽⁴⁸⁾, bu antiepileptik ilacın, korteks içine verilen çinko sulfatın nörotoksik etkisini önlemekte olduğunu gösterdi (Şekil 5).



Şekil 5. Kontrol ve deney gruplarında çeşitli kesit seviyeleri (anterior-posterior) için hipokampusun CA1 bölgesinde tesbit edilen hücre yoğunlukları. Fenobarbital (luminal)'in nöron kaybını hemen tamamen önlediği görülmektedir⁽⁴⁸⁾.

Söz konusu çalışmamızda sıçanlar üç gruba ayrıldı. Birinci gruptakilerde beyin korteksine 500 µg/kg çinko sülfat; ikinci gruptakilere aynı miktar çinko sülfat ile birlikte günde iki kez fenobarbital (luminal, 30 mg/kg i.m.) verildi. Üçüncü gruptaki hayvanlara intrakortikal olarak 2 mikrolitre fizyolojik su uygulandı. Hayvanlar 7 gün sonra derin anestezi altında perfüze edilerek hipokampus bölgesinden alınan kesitlerde histopatolojik değerlendirmeler ve hücre sayımı yapıldı. Çinko grubunda önemli miktarda hücre ölümü varken; luminal nöron kaybını önlemekteydi (Şekil 5).

Luminal hücre içine kalsiyum girişini azaltarak ve böylece inhibitör etkileri artırıp, eksitator etkileri engelleyerek çinko sülfatın sebep olduğu nöron kaybını önleyebilir.

Aşırı miktardaki çinkonun prokonvulsif ve nörotoksik etkileri iyi bilinmekle beraber bu etkilerin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda birçok ihtimal bulunmaktadır: 1. Çinko, Na⁺-K⁺ ATP'azı duraklatarak veya GABA nöronlarını öldürerek epileptik aktiviteye yol açabilir^(20,38,41). 2. Çinko bazı proteinlerin tiol ve imidazol kısımlarıyla reaksiyona girerek, proteinlerin yapı ve fonksiyonunu değiştirebilir. Sonuçta hücre ölümü başlar. 3. Çinko sinir hücrelerinde, hücre iskeletinin yapısını bozarak hücre ölümüne yol açabilir. 4. Çinko, nöronlara su ve klorür girişini artırarak hücrenin şişip ölmesine sebep olabilir. 5. Çinko, mitokondrilerde elektron taşınmasını duraklatır. Sonuçta enerji üretilmez ve membrandaki aktif pompalar çalışmaz. 6. Çinko eksitator sistemlerin etkisini artırarak ve inhibitör sistemleri zayıflatarak görev yapıyor olabilir. 7. Çinko, eksitator presinaptik terminalleri etkileyerek transmitter salgısını artırıp bu yolla epileptiform aktiviteye ve hücre ölümüne neden olabilir⁽⁴⁸⁾.

3.2. Temperatur Modeli

Deney hayvanlarında beynin belli bir alanı soğutularak fokal epilepsi modeli oluşturulabilir^(49,50). Korteksin dondurulması için iki ayrı metot kullanılabilir: 1. Aseptik şartlarda kafa tasında bir delik açılır ve dura üstünden soğutma yapılır. Bu hayvanlar üç hafta süreyle izlenebilir. 2. Barbiturat veya eter anestezisi altında beyin korteksi geniş olarak açığa çıkarılır, dura kaldırılır, buz ve eter ihtiva eden küçük bir metal kap dondurulacak odağa temas ettirilir. Eğer daha geniş bir alan dondurulacaksa etil klorür spreyi kullanılabilir. Dondurma için sıvı azot sondası da kullanılır. Soğuk lezyonu başlangıçta beyin aktivitesinde azalmaya ve sessizliğe yol açar fakat daha sonra birkaç saat içinde başlayan ve birkaç gün devam eden epileptik nöbetlere yol açar. Antikonvulsif maddeler, bu modelde ya epileptik aktivitenin başlamasını geciktirir veya tamamen önler.

3.3. Sistemik Fokal Model

Hem fokal hem de jeneralize epilepsinin özelliklerine sahip olan bu model Remler ve ark.⁽⁵¹⁾ tarafından geliştirilerek "sistemik fokal epileptogenezis" diye adlandırılmıştır. Bu modelde, sıçan beyninin çok az bir kısmına (0.25 ml) radyasyon uygulanır. Üç ila altı ay içinde radyasyon uygulanan bölgede kan-beyin engeli yıkılır. Bu dönemi takiben, normalde kan-beyin engelini geçemeyen bikukullin metodid (2 mg/kg) sistemik olarak verilir. Beyinde sadece belli bir kısma ulaşan bikukullin haftalarca devam eden fokal epilepsiye neden olur. Tekrarlayan EEG dikenleri fenitoin, fenobarbital, klordiazepoksit ve valproik asit gibi anti-epileptikler tarafından baskılanmıştır⁽⁵²⁾.

Kronik modeller, beyinde bir hasarın olduğu an ile epilepsi başlangıcı arasındaki sürede meydana gelen olayları araştırma imkanı vermektedir. Bu gizli dönemde nelerin

olduğu ve hangi mekanizmaların devreye girmeye başladığı şimdilik tam olarak bilinmemektedir.

4. KOMPLEKS PARSİYEL EPİLEPSİ MODELLERİ

Kompleks parsiyel nöbetler, genel olarak amigdaller, hipokampus, temporal neokorteks gibi yapıları kapsayan limbik lobdan kaynaklanır. Aslında, deneysel modellerin basit parsiyel ve kompleks parsiyel diye sınıflandırılması yapay bir işlemdir. Buna rağmen, son yıllarda epilepsi konusunda araştırma yapanlar kompleks parsiyel modellere oldukça önem vermişlerdir.

4.1. Kainik Asit Modeli

Glutamat, aspartat, quisqualat, ibotenat, domoat, kainat ve benzeri doğal aminoasitler beyine verildiklerinde konvulsiyonlara neden olurlar. Erişkin hayvanlarda glutamat kan beyin engelinden geçemezken, onun etkili analogu olan ve Japon su yosunundan elde edilen kainik asit sistemik uygulama sonucu kolaylıkla kan beyin engelinden geçerek konvulsiyonlara ve beyinde nöron ölümüne yol açar⁽⁵³⁾. Konvulsiyonlar günlerce sürebilir. Kainik asit, sıçanda beyin ventriküllerine verildiğinde epileptik nöbetlere ve hipokampusta hücre ölümüne sebep olur^(33,54). İnsandaki temporal lob epilepsisinde selektif hücre ölümü hipokampusun CA1 bölgesinde iken, kainik asit verilen sıçanlarda nöron kaybı CA3-CA4 bölgelerinde olur. GABA nöronları pek etkilenmez⁽³³⁾.

Anestezisiz sıçanlarda kainatın amigdallere verilmesiyle fokal status epileptikus modeli oluştuğu bildirilmiştir⁽⁵⁵⁾. Epileptik nöbetlerin şiddeti ile verilen kainik asit dozu arasında bir ilişki bulunmuştur. Örneğin, 0.4 µg gibi düşük bir doz amigdal kaynaklı parsiyel fokal nöbetlere sebep olurken; 1.6 mikrogramlık yüksek doz ikincil jeneralize status

epileptikusa ve sonuçta hayvanların ölümüne yol açmış; diazepam hayvanların ölümünü önlemiştir⁽⁵⁵⁾. Kainat sistemik olarak verildiğinde (9-12 mg/kg i.p.) konvulsiyonlar ve yavaşça gelişen status epileptikus görülmüştür⁽¹⁰⁾. Sıçanda kainik asitle epileptiform aktivite oluşturmak için gereken intravenöz eşik doz 4 mg/kg iken nöronal hasar için gereken eşik doz 7 mg/kg (i.v.) olarak belirlenmiştir⁽⁵⁶⁾.

Benzodiazepinler, barbituratlar ve aminooksiasetik asit gibi eksitator amino asit antagonistleri, sıçan ve farelerde kainik asitle oluşturulan epileptiform aktiviteyi önlemektedir⁽⁵³⁾. Bu üç grup maddenin GABA'nın etkisini artırdığı bilinmektedir. Kainik asidin GABA üzerinden prokonvulsif etki gösterdiğini ileri sürenler bu bulguya dayanırken; diğer bazı çalışmalar GABA sisteminin, kainik asidin konvulsan etkisini izah etmede pek önemli olmadığını göstermektedir⁽⁵³⁾. Örneğin GABA'nın etkisini artıran valproik asit beyne verilen glutamatın etkisini önlerken, kainik asidin konvulsif etkisini önlemez⁽⁵³⁾.

Sıçanda 0.5 µg kainik asit 0.5 µl fosfat tamponu içinde lateral ventriküle verilmiş; hipokampusun CA3 ve CA4 nöronlarında tek taraflı lezyon oluşturulmuş ve hücre dışı kayıt tekniğiyle hipokampusun piramidal nöronlarından kayıtlar alınmıştır. Sonuç olarak, lezyonlu taraftaki hipokampusun CA1 nöronlarında inhibitör postsinaptik potansiyellerin (IPSP) kaybolduğu ve bu hücrelerin anormal bürst aktivitesi gösterdikleri bulunmuştur⁽⁵⁷⁾. Muhtemelen bu durum epilepsiye neden olmaktadır. Bu deneyin sonuçları ile kainik asit verilen hayvanlardan elde edilen histopatolojik sonuçlar ve davranış tablosu, sıçanda hipokampusun kainik asitle tahrib edilmesi yoluyla, temporal lob epilepsisine ait bir modelin oluşturulduğunu gösterir.

4.2. Tetanos Toksini Modeli

Bazı deney hayvanlarında beynin çeşitli bölgelerine tetanos toksini vererek kronik parsiyel epilepsi modeli oluşturulabilir. Tetanos toksini ilk defa 1962 yılında köpek beyin korteksine verilerek kronik epilepsi meydana getirildi⁽⁵⁸⁾. Tetanos, gram pozitif bir bakteri olan *Clostridium tetani*'nin 145000 Da'luk toksininin sebep olduğu, kaslarda tonik kasılmalar, sertleşme ve çene kilitlenmesi ile seyreden öldürücü bir hastalıktır. Hastalıkta toksin periferden omuriliğe taşınır ve orada inhibitör nörotransmitterin (muhtemelen glisin) salgılanmasını önler.

İlk uygulamadan sonra toksin sıçan ve kedide hipokampus, substansiya nigra, nukleus kaudatus, talamus ve beyin korteksi gibi bölgelere de verilmiştir⁽¹⁰⁾. Bu model en çok sıçan hipokampusuyla oluşturulmuştur. Farede hipokampusa toksin verilmesini takiben bir gün içinde epileptiform aktivite başlar ve nöbetler haftalarca sürer⁽⁵⁹⁾. Sıçanda nöbet başlangıcında hareketlilik kesilir; sonra ön ekstremitelerde myoklonik kasılmalar olur; bazı hayvanlarda jeneralize tonik klonik nöbetler de görülebilir. EEG'de eş zamanlı ve frekansı 3-20 kadar olan dikenler veya diken-dalgalar belirgindir. Yaklaşık bir ay süreyle hayvanlar günde 100 kadar nöbet geçirirler. Tetanos toksininin epileptik nöbetleri nasıl oluşturduğu tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, toksinin presinaptik uçlardan GABA ve glisin gibi inhibitör nörotransmitterlerin salgılanmasına engel olarak epilepsiye yol açtığı sanılmaktadır.

4.3. Prepiriform Korteks Modeli

Prepiriform korteksin çevresi epileptiform aktivitenin en kolay oluşturulduğu bir bölgedir. Şimdi "fırtınalar alanı" denen bu bölgeye tek taraflı olarak pikomol miktarı bikukullin, karbakol, kainik asit, glutamat, aspartat veya N-metil-D-aspartat (NMDA) ve-

rilirse çift taraflı klonik motor nöbetler görülür. GABA agonisti muskimol ile glutamat antagonisti antikonvulsan 2-amino-fosfonoheptanoik asit bu bölgede etkili inhibisyona sebep olur⁽⁶⁰⁾.

Bu modeli sınıflamada belli bir yere oturtmak zordur. Çünkü, aktivite tek bir hemisferin limbik bölgesinden kaynaklansa da klonik motor nöbetler ile EEG deşarjları jeneralize tiptedir. Muhtemelen fırtınalar alanından kaynaklanan nöbetler hızlı ikincil jeneralize kompleks parsiyel epilepsinin analogudur⁽²⁾.

4.4. Tutuşma Modeli

Kompleks parsiyel epilepsinin çok önemli bir modeli de tutuşma (kindling)'dir. Limbik yapılara ve beynin diğer bölgelerine verilen tekrarlayan elektrik veya kimyasal uyarılar lokal dokuda hem elektrofizyolojik hem de morfolojik değişmelere sebep olur. Limbik sistemin bazı bölgelerinin tekrarlayan yüksek frekanslı uyarılarla uyarılmasının zamanla şiddetlenen epileptiform aktiviteye yol açtığı 1958'de keşfedildi⁽⁶¹⁾. Bu konu daha sonraki araştırmacılarca yaygınlaştırıldı⁽⁶²⁾. Tekrarlanan **uyarılar arasındaki süre bir dakikadan bir güne kadar** değişmektedir. Bu modelde ilk nöbeti başlatan uyarandan aylar sonra verilecek daha düşük bir uyarın şiddetli bir nöbeti başlatabilir. Hayvanlarda amigdallerin tekrarlayan uyarılarla uyarılması sonucu meydana getirilen tutuşma ile insanda görülen psikomotor epilepsi hem EEG yapısı hem davranış hem de ilaçlara olan cevap bakımından birbirlerine oldukça benzemektedirler.

4.4.1. Tutuşma Modelinin Hazırlanması

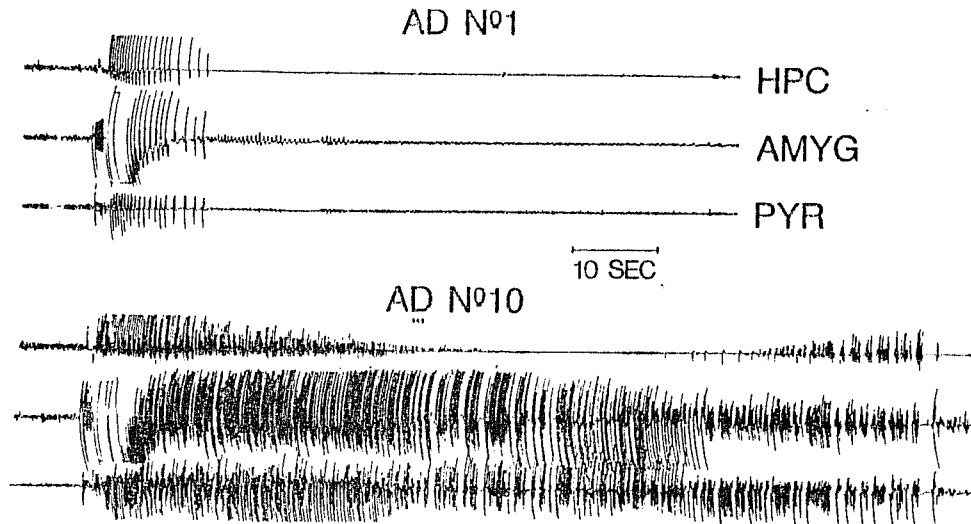
Elektrik uyarılarıyla oluşturulacak tutuşma modelinde kullanılacak deney hayvanı (kedi veya sıçan)'nda bazolateral amigdalya, dorsal hipokampusa ya da frontal kortekste-

fırtınalar alanına kronik elektrotlar, anestezi altında implante edilir. Sonra seçilen uyarıcı, her gün bir veya daha çok kez bu elektrotlar yoluyla uygulanır. Genelde uyarıcı şiddeti 0.2-1 mA; frekansı 60 Hz ve katar sayısı da saniyede 1-2 olur. Uyarıcı eşikini tayin etmek için; minimum şiddetteki bir uyarıcıdan başlanır ve sonraki deşarj (SD) elde edilinceye kadar, saat başı 100 μ A artırılır. İlk SD'yi oluşturan uyarıcı şiddeti eşik uyarıcı olarak seçilir ve tekrarlanan uyarıcıların eşik şiddette olması sağlanır. Uyarıcıya, 5 gün üstüste jeneralize konvülsiyon oluşuncaya kadar devam edilir. Sonra, uyarıcı şiddeti, jeneralize konvülsiyonlar kayboluncaya kadar her gün 50 μ A azaltılır. Jeneralize konvülsiyona yol açan minimal uyarıcıya son elektrokonvülsif eşik denir^(2,33,63).

Sıçanda amigdallere verilen başlangıç uyarıcının şiddeti eşik değerin üzerinde ise 10 sn süreli bir epileptiform sonraki deşarj (SD)

meydana gelir. Sonraki deşarjın beyin sapı ile karşı tarafa yayılışı zayıftır. Hayvan hareketlesizleşir. Uyarıcı tekrarlandığında sonraki deşarjın şiddeti ve yayılma alanı artar. Uyarıcı 6-15 kez tekrarlanınca SD'lerin süresi 3-10 kat artar, diken frekansı iki katına çıkar, diken yüksekliği artar ve diken dalga kompleksleri belirir (Şekil 6). Artık tutuşma modeli oluşmak üzeredir. Bundan sonraki gelişmeleri 5 ayrı safhaya ayırabiliriz^(63,64): 1. Yüz ve ağızda seğirmeler tutuşmanın başlangıç safhasıdır. Henüz konvülsiyonlar görülmez. 2. Başın klonik hareketleri. 3. Önce kontrolateral taraftan başlamak üzere ön ekstremitelerde klonik hareketler. 4. Klonik gerilme. 5. Postür kontrolünün kaybı ve düşme.

Eğer amigdala uyarılarak tutuşma modelinin 5. safhası elde edilmişse, bu ilk odak (amigdala) çıkarılsa bile, daha sonra hipokampus veya başka bir bölgenin uyarılması yoluyla başka bir tutuşma modelinin



Şekil 6. Amigdala (AMYG) uyarılma modelinin 5. safhasına ulaşılana kadar uyarıcı frekansı ve yayılışındaki artış. Şekilde Piriform korteks (PYR) ile hipokampusun (HPC) cevabı da görülmektedir. Bu hayvan 10. sonraki deşarjda (SD) 5. safhaya ulaşarak jeneralize konvülsiyon göstermiştir⁽⁶⁴⁾.

oluşturulması kolaylaşır. Amigdala tutuşma modelinde diken frekansı dakikada 1-30 arasında değişir⁽⁶³⁾.

Tutuşma modelini oluşturmak için kullanılan bazı uyarılar şöyle sıralanabilir: Karbakol, klordimeform, kokain, fluorotil, elektrokonvulsif şok, lidokain, pentilentetrazol⁽⁶³⁾.

Tutuşmanın mekanizması henüz iyice bilinmemektedir. Aşağıda özetlenecek bulgular bu konuya biraz ışık tutabilir. Sıçanda en kolay tutuşan beyin bölgeleri bulbus olfaktorius ile onun hedefi olan piriform korteks, sonra amigdaller ve daha sonra da hipokampustur⁽⁶⁴⁾. Kronik cevapta değil, fakat akut epileptik cevap oluşturmada en düşük eşikli bölge hipokampustur. Amigdala ve piriform korteksin motor sistemler ile kuvvetli bağlantılara sahip olmaları, bu yapılarda tutuşmayı kolaylaştıran önemli bir sebep olabilir. Ayrıca, bu bölgelerde daha kolay tutuşan nöronların bulunduğu ileri sürülmüştür. Özellikle piriform korteksin III. tabakasında spontan deşarj yapan peysmeykır hücrelerinin varlığı tesbit edilmiştir⁽⁶⁴⁾.

Eğer tutuşturma uyararı sırasıyla iki ayrı bölgeye verilirse, bu bölgelerden birisi baskın hale gelerek konvulsiyonları başlatır; diğeri ise baskılanır ve ancak kısmi bir tutuşma etkisi gösterir⁽⁶⁴⁾.

Fenobarbital, diazepam ve valproat tutuşma nöbetlerini ve tutuşmanın oluşumunu engeller. Halbuki, fenitoin ve karbamazepin tutuşma nöbetlerini duraklatırken, tutuşmanın oluşumunu etkilemez. Klonidin ile MK-801 ise tutuşmanın oluşumunu inhibe ederken, tutuşma nöbetlerini etkilemez^(2,64). Yani, bazı ilaçlar tutuşma modelinin meydana gelmesini engellerken; tutuşmuş beyindeki epileptiform aktiviteyi etkilemezler. Tutuşma modelinin oluşmasını baskılayan ilaçlar insanda antiepileptik etki gösterebilirler. Diğer taraftan, tutuşmuş beyindeki epi-

leptiform aktiviteyi engelleyenler de insanda antikonvulsan etki yapabilirler. O halde, insanda kompleks parsiyel nöbetleri önlemek için geliştirilecek bir ilacın, öncelikle tutuşma modelindeki epileptiform aktivitede denemesi uygun olur.

4.4.2. Tutuşmuş Beyinde Neler Oluyor?

Tutuşmuş beyinde çok çeşitli değişikliklerin olduğu belirlenmiştir. Bunların sadece bir kısmı sıralanacaktır^(33,63,64):

1. Tutuşmuş beyinde, beyin fonksiyonları değiştiğinde meydana gelen bir protein olan C fos aktivasyonuna rastlanır.
2. Eksitator sinaptik bağlantılar daha güçlü hale gelir.
3. GABA, noradrenalin, tiotropin-serbestletici hormon (TRH), adozin sistemlerinin tutuşmayı baskılayıcı etki gösterdikleri bildirilmiştir.
4. Tutuşma durumunda nöronlara klorür girişi azalmaktadır.
5. Tutuşma modelinde nitrik oksitinin hem prokonvulsan hem de antikonvulsan gibi davranışını gösteren çelişkili sonuçlar vardır⁽⁶⁵⁾.

4.4.3. Tutuşma Modelinin Klinikle İlgisi

Sıçanda amigdalların ve hipokampusun uyarılmasıyla oluşturulan tutuşma nöbetlerinin 1. ve 2. safhalarında görülen davranış biçimi insanda temporal lobtan kaynaklanan kompleks parsiyel nöbetlerdekiyle tıpatıp aynıdır. Tutuşmuş amigdala nöbetlerinde amigdala ve hipokampus içinden yazdırılan EEG'nin şekli insanda kompleks nöbetler esnasında kaydedilene benzemektedir. Her iki olayın farmakolojileri de benzerdir. Yani, fenobarbital, karbamazepin, valproat ve diazepam, davranışı etkilemeyecek dozlarda bile tutuşma nöbetlerini (amigdala kaynaklı) baskılamaktadır. Ancak, insanda petit mal

epilepsiye karşı kullanılan etosüksimid tutuşma modelinde etkisizdir. Bütün bu özelliklerin yanında, maymun ve insanda da tutuşmanın sağlanabileceğini gösteren çalışmaların sonuçlarını göz önüne aldığımızda, bu modelin epilepsi araştırmalarında çok önemli olduğunu söyleyebiliriz.

4.5. Beyin Dilimleri Modeli

Beyin dilimleri içinde en çok *in vitro* hipokampus dilimleri kullanılır. Çünkü, hipokampusun kompleks parsiyel epilepsideki rolü çok önemlidir. Ancak, bu *in vitro* model *in vivo* hipokampusa göre çok daha basittir. Dilim alınca mekanik hasar olur, doku hipoksik şartlarda kalabilir, uzun aksonlar kesilir ve hipokampusun dışından gelen aferentler yok olur. Araştırılması gereken nöronal devrelerin tam olup olmadıkları bilinemez. Yani, elde insandaki parsiyel kompleks epilepsiyle karşılaştırılamayacak kadar basit bir model kalabilir. Bütün bu dezavantajlarına rağmen, hipokampus dilimlerinde senkronizasyonun, interiktal dikenlerin, inhibitör ve eksitator devrelerin ve tek nöron davranışının temel mekanizmalarını ve antikonvulsan maddelerin etkilerini araştırmak mümkündür^(2,66). Ayrıca bu modelin, mekanik açıdan stabil olması nedeniyle hücre içi kayıtlar için daha elverişli olması, kanbeyin engelinin olmaması, anestezi madde ihtiva etmemesi gibi avantajlı yönleri de vardır.

4.5.1. Hipokampus Diliminin (*in vitro*) Hazırlanması

Hipokampus dilimini hazırlamak için önce deneyde kullanılacak hayvanın (fare, sıçan, kobay veya tavşan) beyni dekapitasyon sonucu çıkarılır ve hızlı bir şekilde hipokampus beyinden ayrılır. Vibrotom veya özel kesiciler kullanılarak 400-500 mikron kalınlığında hipokampus dilimleri kesilir. Ke-

sitler hipokampusun uzun eksenine dik olarak alınır. Böylece, yeteri kadar fonksiyonel devre korunmuş olur. Kesilen dilimler oksijenlendirilen bir kaptaki nemli tutulur. Uygun ortamda dilimler 18 saat kadar normal canlılığını devam ettirebilir⁽⁶⁷⁾.

Dilimler kayıt için, içinde yapay beyin-omurilik sıvısı bulunan ve sürekli olarak oksijenlendirilen özel bir kutuya konur. Beyin dilimleri hareketsiz olduklarından, bu dilimlerde oluşturulacak epilepsi tamamen elektriksel bir olaydır. Dilimlerde, spontan aktivitenin veya uyarılara karşı tekrarlayan deşarjların oluşması epileptiform aktivitenin göstergesidir. Penisiline (1.7 mM) maruz kalan dilimlerde bu tip nöronal aktivite görülebilir.

Kontrol deneyde, CA1'deki piramidal nöronun aferentlerine verilen tek uyarı tek bir deşarja sebep olur. Bu cevap aynı anda deşarj yapan yüzlerce piramidal hücrenin cevabıdır (57). Ortama konvulsan bir madde, mesela penisilin verildikten sonra aynı uyarı tekrarlanırsa nöronların uzun süreli bört aktivitesi (paroksizmal aktivite) gösterdikleri tesbit edilir. Dilimlerden alınan hücre içi kayıtlarda, anestezili kedinin korteksinden kaydedilen paroksizmal depolarizasyon şiftlerine benzeyen büyük ve uzun süreli depolarizasyonlara rastlanmıştır⁽⁶⁸⁾. Epilepside interiktal dönemden iktal döneme geçişin özelliklerini anlamada beyin dilimlerinde yapılan araştırmaların önemli katkısı olmuştur.

4.5.2. İzole Hücre Preparatları

Beyin dilimlerinden sonra, epilepsinin doku kültürü modeli önem kazanmaya başladı. Şimdi izole hücre preparatları ya doku kültüründe büyütülen hücrelerden veya beyin dilimlerinin petri kaplarında mekanik ya da enzimatik olarak hücrelere ayrılmasından elde edilir. Bu preparatlar mikroskop altında gözlenen tek nöronlardan hücre içi

veya hücre dışı kayıt alma şansını vermektedir. Hücre membranında bulunan tek iyon kanallarından kayıt almak için yama kısıncacı (patch kısıncacı) denen bir metot geliştirildi. Bu metotla membranın birkaç mikrometre karesi izole edilir. Özel olarak hazırlanan, ucu ateşle bilenen ve içi NaCl çözeltisi ile doldurulan cam mikroelektrot, enzimatik olarak temizlenen hücre membranına değdirilir. Sonra cam elektrodta emici bir kuvvet uygulanır. Membranın o bölgesi elektrodun ucuna yapışır ve membran elektrodun içine doğru bombeleşir. Yapışma bölgelerinde elektrik direnci oldukça yüksektir. Bundan dolayı, mikroelektrodun ucuna rastlayan yamadaki kanalların iyon akımı mikroelektrodun ucuyla alınır ve hassas bir monitörle okunur⁽⁶⁹⁾. Yamada 1-3 tane kanal bulunabilir. Yama kısıncacı, voltaja duyarlı tek iyon kanallarının epilepsi olayında nasıl davrandıklarını, membranın nörotransmitterlere olan cevabını ve antikonvulsanların etki şeklini anlamamızı sağlayan bir metottur⁽⁷⁰⁾. Ancak, unutulmamalıdır ki, bir yamadan elde edilen sonuçlar, klinik epilepsiyi tüm yönleriyle aydınlatmaya yetmez.

İnsanda epileptik odaktan alınan doku örnekleri üzerinde de araştırmalar yapılmaktadır. Ancak, epileptik dokuları deney modeli olarak sınıflandırmak mümkün değildir. Diğer taraftan, operasyon esnasında kanama, tahribat ve oksijensiz kalma sonucu doku tabii yapısını yitirebilir. Ayrıca, bu örneklerle kontrollü deneyler yapılamaz. Çünkü, kontrol olarak normal insan beynini kullanmak gerekir.

5. PETİT MAL EPİLEPSİNİN MODELLERİ

Jeneralize absans, kesintiler, küçük nöbet gibi değişik adlarla da anılan bu epilepsi çeşidinde, devam eden aktivitenin kısa süreyle kesilmesi, şuurulluk halinin (kısmen

veya tamamen) kısa süreli olarak kaybı ve EEG'de saniyede 3-4 diken-dalga modeli görülür. Belirtilen özelliklerin tümüne sahip olan bir hayvan modeli olmamakla beraber şu 5 modelin oldukça benzer özellikler taşıdıkları bildirilmiştir (2): 1. Talamusun uyarılması. 2. Kortekste çift taraflı odak oluşturulması. 3. Sistemik penisilin. 4. Gama-hidroksibütirat. 5. Genetik modeller. Ayrıca, intraventriküler opiatlar ile THIP (4,5,6,7-tetrahidroksiizoksazolo-4,5c-piridin-3 ol)'de benzer bir modeli oluşturmaktadır.

5.1. Talamusun Uyarılması

Anestezisiz hayvanlarda talamusun intralaminar ve orta hat nukleuslarının uyarılmasının kesintiye (absans) ve EEG'de diken-dalga modeline neden olduğu bilinmektedir⁽⁷²⁾. Talamusun uyarılmasıyla oluşan diken-dalga modelinin hücresel temelleri araştırılmıştır. EEG'deki dikenler ile senkron hücre deşarjları ve hücre içinden yazdırılan depolarize şiftler aynı ana rastlamaktadır. Dalgalar ise nöronal inhibisyon olayıyla ilgilidir⁽⁷³⁾.

5.2. Çift Taraflı Odak Modeli

Kortekste yaygın fonksiyon bozukluğunun petit mal epilepsiyeye yol açabileceği şeklindeki görüşe bağlı olarak, beyin korteksinin her iki tarafına yaygın olarak konvulsan maddeler verilerek bir model oluşturulmuştur⁽⁷⁴⁾. Penisilin gibi kimyasal bir konvulsandan 15 ms sonra senkronize 2.5-3 Hz frekanslı diken dalgalar belirmiştir⁽⁷⁴⁾. Bu çalışmalar, anestezili hayvanlarda yapıldığı için davranış analizi yapılmamıştır. Davranış biçimini belirlemek amacıyla maymunda çift taraflı kobalt odağı oluşturulmuştur⁽⁷⁵⁾. Bu çalışmada pre-motor kortekse çift taraflı olarak 60 mg kobalt tozu konmuş; 80-120 dk sonra EEG'de bilateral dikenler gelmeye başlamıştır. Daha sonra bilateral 3 Hz frekanslı diken-dalgalar

belirmiş, 2-3 saat içinde gözlerin yukarı hareketi, göz kapaklarının açılması ve davranışta petit maldekine benzer bir tablo tesbit edilmiştir.

5.3. Sistemik Penisilin Modeli

Yüksek doz sistemik penisilinle oluşturulan çok odaklı model en yaygın modellerden birisidir. Özellikle kedide sistemik penisilinle oluşturulan EEG modeli, klinik modele oldukça benzemektedir⁽⁷⁶⁾. Ancak, farklı olarak klinik epilepsinin yıllar boyu tekrarlama özelliği vardır.

Kedide sistemik olarak verilen yüksek doz penisilin (200 000-400 000 IU/kg İ.M.) 30-60 dakika sonra jeneralize, bilateral, senkron diken-dalga modelinin belirmesine yol açar ve bu epileptiform aktivite 3-5 saat devam eder. Bu model hem anestezili kedide akut olarak, hem de elektrot yerleştirilmiş anestezisiz kedide kronik olarak meydana getirilmiştir⁽⁷⁷⁾. Kedide oluşturulan jeneralize penisilin modeli özellikle şu iki sorunun cevabını araştırmak bakımından çok önemlidir: 1. EEG'de kaydedilen diken-dalga modelinin hücresel temeli nedir? 2. Diken-dalga oluşumunda korteks ile korteks altı yapıların rolü nedir?

5.3.1. Penisilin Etki Şekli

Muhtemelen penisilin GABA'nın etkisini bloklayarak epileptiform aktiviteye sebep olmaktadır. Penisilin in vitro hipokampus dilimlerinde inhibitör postsinaptik potansiyelleri önler; asetilkolinin uyarıcı etkisini ve presinaptik uçlardan asetilkolin salgısını artırır. Penisilin korteks dilimlerinden glutamat salgısını artırdığı da bildirilmiştir. Ayrıca, penisilin parasinaptik yollardan ve kalsiyum üzerinden de etki ederek börst aktivitesine yol açabileceği tesbit edilmiştir. Anestezili kedide penisilin epilepsisi başlamadan önce ekstraselüler kalsiyum se-

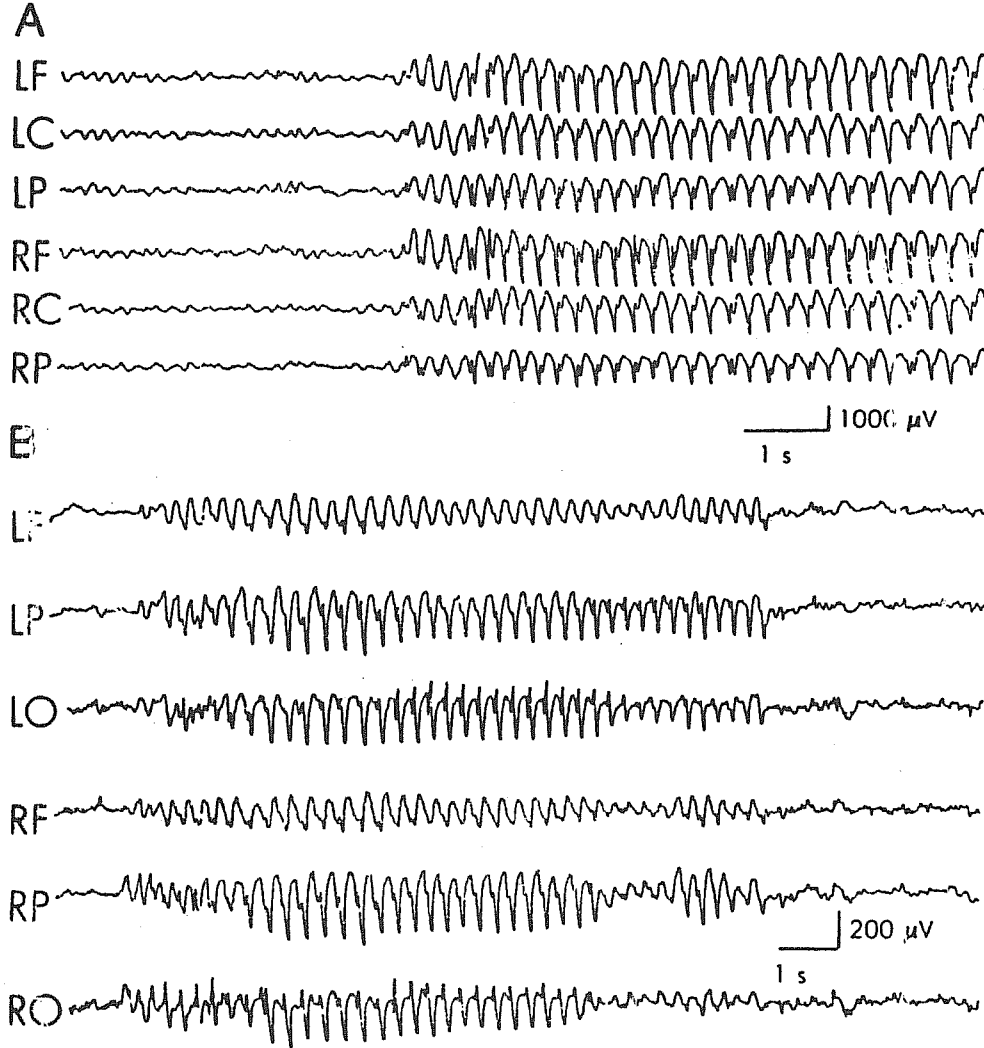
viyesinin arttığı bulunmuştur (53). Bütün bunlara rağmen, kedi penisilin modelinde GABA ile iletilen inhibisyonda önemli değişikliklerin olmadığını gösteren çalışmalar da vardır⁽²⁾.

İnsanda petit mal epilepsinin korteks altı yapılardan, özellikle talamus ile beyin sapının retiküler formasyonundan kaynaklandığı ileri sürülmüştür⁽²⁾. Kedigillerde oluşturulan model için aynı şeyleri söylemek güçtür. Çünkü, bu modelde diken dalgalar medyal talamus veya retiküler formasyondan önce korteksten kaydedilmiştir⁽⁷⁴⁾. Kortekse yaygın olarak verilen penisilin, talamusa ulaşmadığı halde EEG'de diken dalga modelinin belirmesini sağlar⁽⁷⁷⁾. O halde, bu modeldeki deşarjlar korteksten kaynaklanmakta, fakat talamus ile korteks arasındaki nöronal devreler tarafından kuvvetlendirilip sürdürülmektedir⁽⁷⁷⁾.

Bu modelin antikonvulsanlara olan farmakolojik cevabı, klinik petit mal epilepsininkine oldukça benzemektedir. Etosüksimid ile sodyum valproat hem deneysel hem de klinik epilepside etkili iken; difenilhidantoin çok daha az etkilidir. Ayrıca, karotisler yoluyla verilen amobarbital ve pentilentetrazolün kedide diken-dalga modeline olan etkisi, insandaki etkisine benzemektedir^(77,78). Şekil 7, klinik absans epilepsi ile yüksek doz sistemik penisilin verilmiş kediden alınan EEG'lerin benzer yapıda olduklarını göstermektedir^(78,79).

5.4. Gama-Hidroksibütirat (GHB) Modeli

GHB, GABA'nın doğal bir metabolitidir ve insan dahil bir çok türde epileptiform aktiviteye neden olur⁽⁸⁰⁾. Sıçanlara 100-150 mg/kg i.p. GHB verildiğinde EEG'de hızlı dikenler, saniyede 4-6 diken-dalga kompleksi ve absans epilepsidekini andıran bir davranış biçimi tesbit edilmiştir⁽⁸⁰⁾.



Şekil 7. A, 9 yaşındaki erkek çocuktan petit mal nöbeti esnasında; B, Yüksek doz intramüsküler penisilin verilmiş kediden, epileptiform aktivite başladığında kaydedilen diken dalga aktivitesi. L sol; R sağ; F frontal; C santral; P parietal; O oksipital⁽⁷⁹⁾.

GHB'nin yüksek dozu (1500 mg/kg) piliç, fare ve tavşanda konvülsiyonlara yol açmıştır⁽¹⁰⁾. GHB'nin oluşturduğu nöbet şu özelliklerinden dolayı petit-mal epilepsidekinin benzeri sayılmıştır: 1. EEG'de paroksizmal aktivitenin varlığı. 2. Klinikte petit-mal epilepsiyeye karşı kullanılan bazı ilaçların GHB'nin

etkisini selektif olarak bloklamaları. 3. Maymunda paroksizmal aktivitenin, çocuklarda görülene benzer olması⁽¹⁰⁾. GHB'nin hangi mekanizma yoluyla epileptiform aktiviteye yol açtığı kesin olarak bilinmiyorsa da bu modelde GABA iletiminin zayıfladığı bildirilmiştir⁽¹⁰⁾.

5.5. Opioid Peptit Modeli

Biyoaktif peptitlerden bazılarının epilepsi ile ilişkisi çalışılmıştır. Bunlardan özellikle endojen ve sentetik opioid peptitlerle olan çalışmalar daha dikkat çekicidir. Düşük doz morfin sülfatın antikonvulsan olduğu; fakat parenteral yoldan verilen yüksek doz morfinin, kemiricilerde klonik konvülsiyonlara yol açtığı bulunmuştur⁽⁸¹⁾. Sistemik yoldan verilen opioid peptitler kolayca merkez sinir sistemine ulaşamazlar. Fakat intraventriküler yoldan verilen metionin enkefalin sıçanda epileptiform aktiviteye neden olmuştur⁽⁸²⁾. İntraventriküler yoldan verilen opioidlerden sonra tesbit edilen EEG ve davranış biçimi, bazı araştırmacılara göre petit mal epilepsiyeye⁽⁸¹⁾, bazı araştırmacılara göre de kompleks parsiyel epilepsiyeye benzemektedir⁽²⁾.

Opioidlerin merkez sinir sistemindeki reseptörlerinden her birinin ayrı bir epilepsi çeşidiyle ilgili olduğu ileri sürülmüştür. Bu çalışmalara göre, lösin-enkefalin ve ilgili reseptörü (delta) petit mal epilepsiyeye ilgilidir (Geniş bilgi için 83. kaynağa bakınız). Metionin enkefalin (120 µg) talamusun dorsomedyal nukleusuna verildiğinde, EEG'de epileptiform aktivite oluşmuş; fakat aynı doz periaquaduktal gri maddeye uygulandığında epileptiform aktivite meydana gelmeden analjezi görülmüştür⁽¹⁰⁾. O halde opioidlerin prokonvulsan etkileri bölgeye ve reseptör çeşidine has bir özelliktir.

5.6. THIP Modeli

GABA_A reseptörünün parsiyel agonisti olan THIP, benzodiazepinlerin GABA-benzodiazepin reseptör kompleksine bağlanmasını duraklatır. Muhtemelen bunu endojen GABA'nın etkilerini bloklayarak başarır. Sıçanlara verilen 5-10 mg/kg THIP (i.p.) saatlerce devam eden absans benzeri davranış biçimine ve EEG'de bilateral senkron diken-dalga modeline sebep olur⁽⁸⁴⁾.

5.7. Petit Mal İçin Genetik Model

Wistar ve Sprague-Dawley sıçanların %30 kadarı spontan epilepsi nöbetleri gösterirler. Davranışta kesintiler ve EEG'de 7-11 Hz'lik diken dalga deşarjları bu nöbetlerin en tipik özelliğidir. Sıçanların WAG/Rij ırkında da spontan kesintiler ve EEG'de diken dalgalar gözlenmiştir^(2,85).

6. GRAND MAL (JENERALİZE TONİK-KLONİK) EPİLEPSİ MODELLERİ

"Büyük nöbet" diye de adlandırılan bu epilepside EEG'de frekansı 10 Hz kadar olan, aynı ana rastlayan, bilateral-ritmik deşarjlar görülür. Bazen bu deşarjlardan önce bilateral, çoklu diken-dalga deşarjları ve myoklonik kasılmalar vardır⁽⁷⁹⁾. Jeneralize epilepsiler primer ve sekonder tipler diye alt gruplara ayrılır. Primer tipte EEG'de temel aktivite normaldir, 3 Hz'lik diken dalgalar görülür, nörolojik bulgular ve biyokimya sonuçları normaldir. Sekonder jeneralize epilepsili hastalarda ise, zihin faaliyetlerinde gerilik, beyin hasarını veya kusurunu gösteren nörolojik ve biyokimyasal bulgular ve EEG'de, genelde yavaş (1-2.5 Hz) ve düzensiz aktivite tesbit edilir⁽⁷⁹⁾.

Büyük nöbet için geliştirilen deneysel modelleri; 1. Genetik, 2. Maksimal elektroşok, 3. Sistemik konvulsanlar, 4. Metabolik modeller diye gruplandırabiliriz.

6.1. Genetik Modeller

Genetik yapılarından dolayı epileptik nöbetler geçiren hayvanlar vardır. Nöbet, kendiliğinden geldiği için, ayrıca konvulsan bir madde vermek gerekmez. Bu tip hayvanların beyinlerinde, genelde patolojik bir değişikliğe de rastlanmaz. Ayrıca, epilepsiyeye meyilli olmanın moleküler temellerini araştırmak ve epilepsinin başlaması veya yayılması ile ilgili soruları cevaplandırmak için plan-

lanacak çalışmalarda epilepsinin genetik modelleri tercih edilir. Bugün çok çeşitli genetik model bilinmektedir^(2,33,86,87). Başlıcaları şöyle sıralanabilir: 1. Işığa duyarlı babun modeli. 2. Sese duyarlı fare modeli. 3. Paytak fare modeli. 4. E1 fareleri modeli. 5. Genetikman epilepsiye meyilli sıçan modeli. 6. Moğol gerbili modeli. 7. Titrek drozofila modeli.

Ancak bu modellerin hiçbiri grand mal epilepsiye tıpatıp benzemez.

6.1.1. Işığa Duyarlı Babun Modeli

Epilepsi hastalarının, özellikle primer jeneralize epilepsililerin yaklaşık %3'ünde ışığa duyarlı epilepsi nöbetleri görülür. Tekrarlayan ışık veya şekillerin vizüel yoldan epilepsi oluşturması halinde ışığa duyarlı epilepsiden sözedilir. Bu hastalar televizyon izlerken bile nöbet geçirebilirler.

Bu hastalara ışık uyaraları verilince fotokonvulsif cevap oluşur. Yani EEG'de ya 3 Hz frekanslı diken dalga şeklinde veya çoklu diken ve dalga biçiminde jeneralize bilateral simetrik ve ritmik deşarjlar kaydedilir. *Papio papio* denen babun türü bir Senegal maymunundan yazdırılan fotokonvulsif aktivite ile insandan elde edilen fotokonvulsif cevapların benzer oldukları tesbit edilmiştir⁽⁸⁸⁾.

Fotosensitif epileptiklerin çoğunda, fotokonvulsif cevap oluşturan ışık uyarının frekansı 20 Hz (60 Hz'e kadar çıkabilir) kadardır. Babunlarda ise ortalama eşik frekans 25-35 Hz, yani biraz daha yüksektir⁽⁸⁸⁾. Ayrıca, epilepsi eşiği haftadan haftaya değişiklik gösterebilir⁽²⁾.

Papio papio ile insan EEG'leri arasında bazı temel farklılıklar vardır. Babunda ritmik çoklu diken ve dalga modeli frontorolantik bölgede simetrik olarak başlar. Bu esnada vizüel kortekste patolojik aktivite görülmez. Halbuki insanda, paroksizmal EEG deşarjları sadece oksipital ve posterior temporal

kisimlerde simetrik veya asimetrik olarak görülebilir; ya da bütün beyinde hemen hemen aynı anda başlar⁽⁸⁸⁾.

İnsandaki ışığa duyarlı epilepsiye en fazla benzeyen ve 1960'lı yıllarda bulunan⁽⁸⁹⁾ bu modelle çalışmak, ne yazık ki çok pahalıya mal olmaktadır.

GABA'nın postsinaptik inhibitör etkisini ortadan kaldıran, bikukullin, pikrotoksin ve pentilentetrazol gibi maddeler fotokonvulsif cevabın, yani ışık uyarısıyla oluşan epilepsinin başlamasını kolaylaştırır⁽⁸⁸⁾.

Barbiturat, benzodiazepin veya alkolün kesilmesinden sonra, fotokonvulsif cevap, ışık uyarısına bağlı kas kasılmaları ve epileptik nöbetler görülür. Bütün bu belirtilerin GABA inhibitör sisteminin zayıflamasıyla ilgili oldukları bilinmektedir.

Apomorfın gibi, dopaminin etkisini taklit eden maddeler ışıkla oluşturulan kas kasılmalarını önler⁽⁸⁸⁾. İnsanda cilt altından verilen düşük doz apomorfın fotokonvulsif cevapları önlemektedir⁽⁸⁸⁾.

Tonik-klonik ve myoklonik epilepsi tedavisinde kullanılan benzodiazepinler, barbituratlar ve valproik asit gibi ilaçlar *Papio papio*'da ışığa duyarlı epilepsiyi önemli ölçüde önlemiştir. Ancak, fenitoin, karbamazepin ve trimetadion gibi ilaçlar daha az etkili olmuştur⁽⁸⁸⁾.

6.1.2. Farelerde Sesle Meydana Getirilen Epilepsi Modeli

Farelerde spontan olarak epilepsi nöbeti geçiren 12 ayrı ırkın; ve duyu uyarılarına karşı epileptik nöbet oluşturan 5 ırkın varlığı yıllar önce tesbit edilmiştir. Bunların tümünde tek nokta mutasyonu olduğu bildirilmiştir⁽⁹⁰⁾.

Jeneralize epilepsinin en elverişli modeli, genetikman sesle oluşan epilepsiye meyilli sıçan modelidir. Bu maksatla en çok kullanılanlar DBA/2J ve SJL/J mutant ırkları-

dır. DBA/2J'ler 2-4 haftalık iken sese bağlı şiddetli epileptik nöbet geçirirler. Dördüncü haftadan sonra sese bağlı nöbetler gittikçe azalır⁽⁹¹⁾. Sekiz haftalık hayvanlarda sese bağlı nöbetler kendiliğinden oluşmaz; ancak maksimal elektrik şoku veya eksitatör amino asitle oluşturulan nöbetlerde eşik değerin hala düşük olduğu görülür⁽²⁾.

SJL/J ırkında, ancak birkaç gün süreyle sese maruz bırakıldıktan sonra zayıf bir epileptik nöbet görülür. Epilepsiyi oluşturacak ses şiddetli olmalı, aniden verilmeli ve frekansı 12-16 kHz olmalıdır. Epilepsiyeye meyilli fare uyarın karşısında önce ürker, sonra koşup sıçramaya başlar. Bazı durumlarda klonik kasılmalar ve uzun tonik spazmlar da görülebilir. DBA/2J'lerde tekrarlayan nöbetler öldürücü olabilir. Fenitoin, fenobarbital ve valproik asidin sese bağlı epilepsi nöbetlerini önledikleri bildirilmiştir (2).

Farelerdeki sese bağlı epilepsinin klinik karşılığı yoktur. Ancak, bu model epileptiform aktiviteye neden olan genetik faktörleri araştırma bakımından önemlidir. Epilepsiyeye meyilli farelerde kalsiyuma bağlı ATP'az yetersizliği olduğu belirlenmiştir⁽⁹¹⁾. İşte bu tür sonuçlar epilepsiyeye meyilli olmanın altında yatan mekanizmaları aydınlatmaya yarayabilir.

6.1.3. Paytak Fare Modeli

Paytak fare sekizinci kromozoma bağlı otozomal çekinik bir özellikten dolayı oluşan ırkın (tg/tg ırkı) adıdır. Bu ırkta ataksi, miyoklonik nöbetler ve EEG'de 6-7 Hz frekanslı diken dalgalar görülür⁽⁹²⁾.

Epileptik nöbetler hayvan 4 haftalık iken başlar. Nöbetlerin başlangıcında arka ekstremiteelerde bilateral spazmları tek taraflı klonik kasılmalar izler. Klonik kasılmalar yayılabilir fakat jeneralize biçime dönüşmezler. Paytak fareler çok farklı epilepsi tablosu gösterebilirler. Yani bu bakımdan çeşitlilik

arzederler. İrkin tg/tg'la çeşidi uzun süre nöbet geçirmektedir⁽⁹¹⁾.

Paytak farede, normal yabani ırka göre en önemli farklılık, lokus seruloustan kaynaklanan ve beyin çeşitli yerlerine uzanan noradrenalin liflerinin çok daha yoğun olmasıdır⁽³³⁾. Paytak fare beyininde noradrenajik lif yoğunluğu en fazla olan bölgeler beyin korteksi, hipokampus, serebellum, lateral genikulat nükleus ve kohlear nükleustur. Bu bölgelerde lif yoğunluğu %100-200 kadar artmış olabilir⁽⁸⁶⁾.

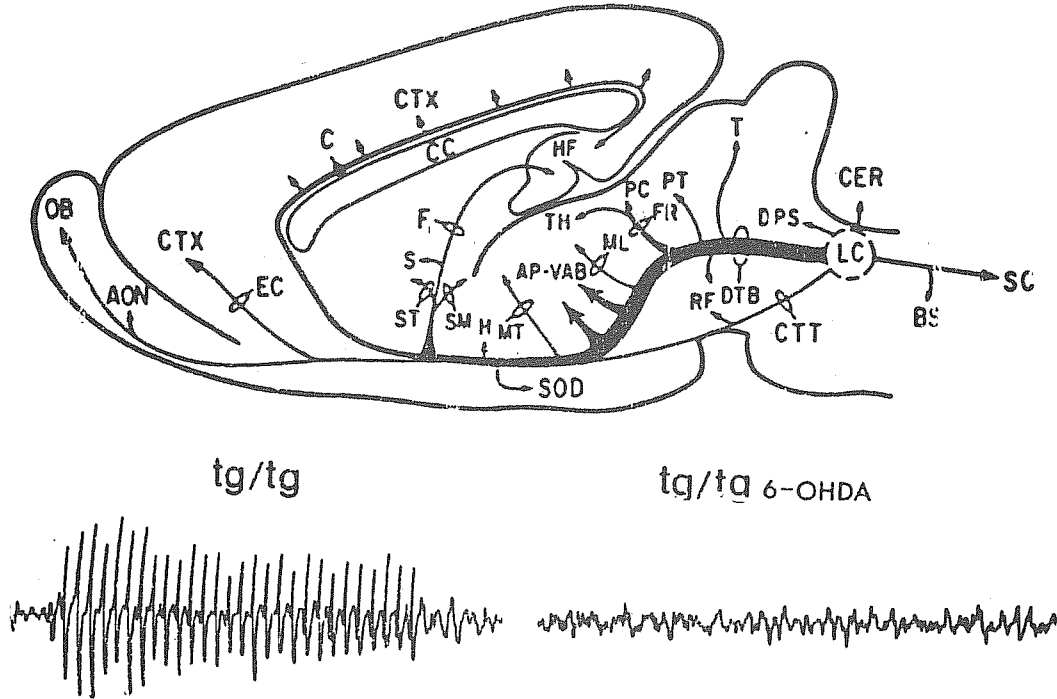
Başka anatomik-biyokimyasal farklar bulunamadığı için paytak farede görülen epilepsi ve ataksi noradrenalin liflerindeki aşırı artışa bağlanmıştır. Seçici bir nörotoksin olan 6-hidroksidopamin verilerek noradrenalin uçları tahrip edildiğinde hayvanlarda ataksi, miyoklonus ve epileptik nöbetler azalmıştır (Şekil 8).

Paytak farelerde, spontan epileptik nöbetler başladıktan sonra hipokampusun girus dentatusunda bulunan yosunsu liflerin filizlenerek aşırı ölçüde çoğaldıkları tesbit edilmiştir⁽³³⁾.

6.1.4. Epileptik Fare (E1) Modeli

E1 diye kısaltılan epilepsi farelerinde vestibuler sistem uyarıldığında epileptik nöbetler oluşur. Hayvanlar 7-8 haftalık iken başlayan nöbetler zamanla artar. On haftalıklarda, vestibuler sistem uygun uyarınlarla uyarılınca nöbetler hemen oluşur. EEG çalışmaları interiktal deşarjların parietal korteksten, özellikle hipokampustan kaynaklandığını göstermiştir⁽⁹³⁾. Yani E1 farelerinde temporal lob epilepsisi vardır.

E1'lerin hipokampusunda piramidal nöronları ihtiva eden tabakada (CA1 ve CA2 bölgeleri) tahribat ve hipokampusun *stratum radiatum* kısmında GABA ve VİP (vazoaktif intestinal polipeptit) ihtiva eden nöron sayısında artış tesbit edilmiştir⁽³³⁾.



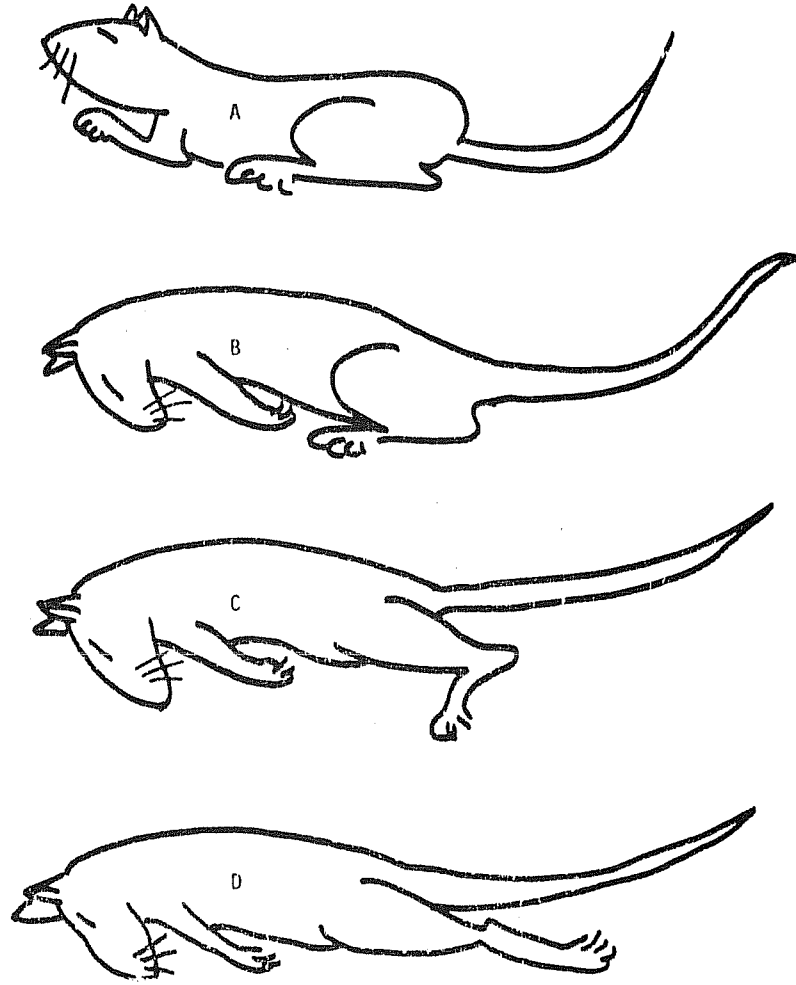
Şekil 8. Santral noradrenerjik hiperinnervasyonun diken-dalga aktivitesine etkisi. Şeklin üst kısmında ponstaki lokus seruleus'tan kaynaklanan noradrenalin liflerinin dağılımı görülmektedir. Alt solda paytak farede (tg/tg) tipik diken dalga aktivitesi; sağda, doğumdan sonra cilt altından 6-OH-dopamin verilen aynı fare ırkından yazdırılan EEG görülmektedir. Bu grup 12 hafta süreyle izlenmiş ve epileptiform aktivite tesbit edilmemiştir (86).

6.1.5. Genetik Bakımdan Epilepsiye Meyilli Sıçan Modeli

Epilepsinin en iyi bilinen genetik modellerinden birisi genetikman epilepsiye meyilli sıçan (GEMS) modelidir. Önceleri bu hayvanların sadece sesle oluşturulan epilepsiye meyilli oldukları sanılıyordu; fakat daha sonra hipertermi, elektroşok, pentilentetrazol ve bikukullin gibi çok çeşitli fiziksel ve kimyasal uyaranların da epilepsiyi kolaylıkla başlattığı tesbit edildi^(2,33,87). GEMS'lerin biri epilepsiye şiddetli eğilim gösteren (GEMS-9s), diğeri de epilepsiye orta şiddette eğilimi olan (GEMS-3s) iki ayrı kolonisi vardır. Ses uyarını verildiğinde her iki koloninin fertleri klonik kasılmalar sonucu dengelerini yitirip

düşerler. Ancak GEMS-9s'lerde tonik ekstensör konvulsiyonlar da görülür. Hayvanlar (GEMS'ler) 2-4 haftalıkken epilepsiye meyilde artış olur. GEMS'lerde gözlenen konvulsiyon biçimleri Şekil 9'da görülmektedir.

GEMS'lerin en duyarlı oldukları uyaranlar: 1. Ses uyarını (100 dB; süre 100 ms; frekans 2 Hz). 2. Morfinin intraserebroventriküler verilmesi (GEMS-9s'lere). 3. Barbiturat kesilmesi. 2-deoksiglukoz metoduyla yapılan çalışmalara göre, epileptik olmayan kontrollerden farklı olarak, GEMS'lerde beyin korteksi, derin serebellar çekirdekler, beyin sapı, hipokampus ve inferior kollikülüs gibi yapılar daha fazla glukoz tüketmektedirler. Bu bulgu belirtilen yapılarda tonik nöronal



Şekil 9. Genetikman epilepsiye meyilli sıçanlarda konvulsiyon biçimleri. A, ön ve arka ekstremiteleri, kulakları ve bıyıkları etkileyen jeneralize kasılmalar. B, boyun, gövde ve ön ekstremitede tonik fleksiyon, arka ekstremitede kasılma. C, B' dekinden farklı olarak arka ekstremitelerde parsiyel tonik ekstensiyon. D, C'dekinden farklı olarak arka ekstremitelerde tam ekstensiyon olur. Hayvan maksimal konvulsiyon geçirir(87).

hiperaktivitenin varlığı anlamına gelir.

GEMS'lerde nörotransmitter sistemlerinin durumu geniş olarak araştırılmıştır⁽⁸⁷⁾. Elde edilen sonuçlara göre beynin çeşitli bölgelerinde noradrenalin ve serotonin mik-

tarı azalmakta, talamus ile striatumda asetilkolin artışı olmakta ve inferior kollikülüsteki nöronların GABA'ya olan cevabı düşmektedir^(2,33,87). Diğer taraftan GEMS'lerin epilepsiye meyilli olmayan yavrularında

monoamin sistemi deneysel olarak zayıflatılınca, epilepsiye meyil başlamıştır⁽⁹⁴⁾. O halde, monoamin sistemi hem epilepsiye meyilde hem de nöbetin şiddetini belirlemede önemli bir role sahiptir. Ana etken, paytak farelerde hiper noradrenerjik innervasyon iken, GEMS'lerde hipoinnervasyondur. Yani bu iki genetik modelde epilepsiye olan meyli iki farklı mekanizma belirlemektedir.

Klinikte kullanılan hemen hemen tüm antikonvulsanlar GEMS'lerde sesle oluşturulan epilepsiyi önlemektedir. Fenobarbitalin antikonvulsan etkisi sedatif etkisine bağlı değildir. Grand mal epilepside kullanılan ilaçların koruyucu etkisi, petit mal ve myoklonik nöbetlerde kullanılan ilaçların etkisinden daha fazladır⁽⁸⁷⁾. Karbamazepin ile fenitoinin GEMS-9s'lerde sesle oluşturulan epilepsiyi önlemede daha etkili oldukları (GEMS-3s'e göre); etosüksimid ile fenobarbitalin bu iki kolonide (GEMS-9s ve GEMS-3s) aynı etkiyi gösterdikleri, valproik asitin ise GEMS-3s'lerde daha etkili olduğu bildirilmiştir (95).

Peptiderjik sistem ile nitrik oksit sisteminin genetikman epilepsiye meyilli sıçanlardaki durumu ve epilepsiye meyilli olmadaki etkileri konusunda daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır^(65,87).

6.1.6. Moğol Gerbili Modeli

Bulunduğu ortam değiştirildiğinde veya rahatsız edildiğinde jeneralize tonik-klonik nöbet geçirdiği için Moğol gerbili (*Meriones unguiculatus*) iyi bir epilepsi modelidir. Bu gerbillerin epilepsiye duyarlı (SS) ve epilepsiye dirençli (SR) iki ırkı vardır. Epilepsiye duyarlı ırka ait hayvanların yüzüne 10 sn süreyle basınçlı hava (ortalama 5 bar) uygulandığında gittikçe şiddetlenen epileptik nöbet görülür. Nöbetin şiddeti sıfırdan 6'ya kadar derecelendirilmiştir⁽⁹⁶⁾. Sıfır, nöbet yok; 1. Hayvan hareketlidir, kulakları ve bıyıkları titrer,

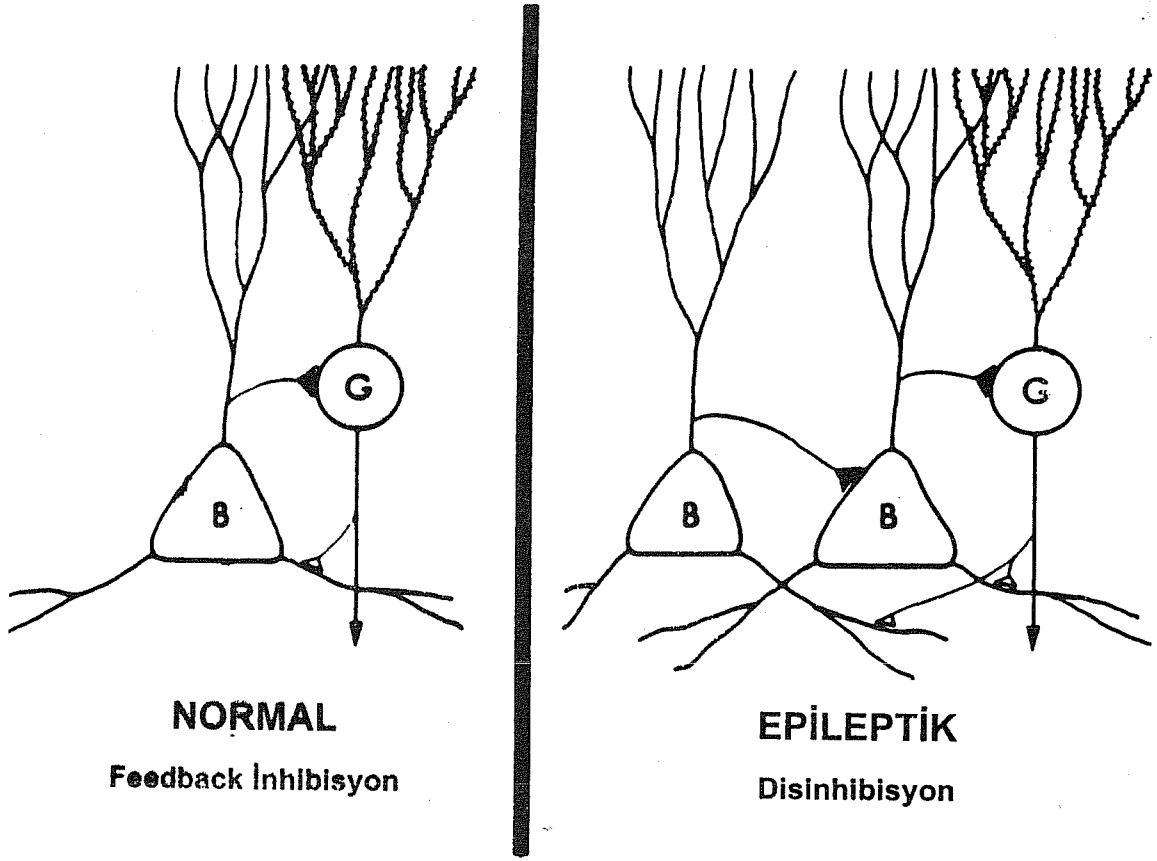
arka ayaklarını yere vurur. 2. Motor aktivite kesilir, kulak, bıyık, göz kapaklarının titremesi artar. 3. Motor aktivite yoktur, jenera-lize miyoklonik kasılmalar olur. Vücut eğilir. Kısa süreli sessizliği aniden başlayan normal aktivite izler. 4. Klonik-tonik nöbetler görülür, hayvan ayakta duramaz, düşerek yuvarlanır. 5. Klonik-tonik nöbetler görülür, hayvan ayakta duramaz, düşerek yuvarlanır. 6. Epileptik nöbetin şiddeti ölüme kadar artar. Birinci ve ikinci safhalara "**küçük nöbet**"; üçüncü-beşinci safhalara da "**büyük nöbet**" adı verilir. SS' llerde girus dentatustaki GAD (glutamik asit dekarboksilaz; glutamattan GABA sentezini sağlayan enzim)-pozitif nöronların sayısı, SR'dekilere göre çok fazladır⁽³³⁾. SS gerbillerin granüler hücre tabakasında GABA ihtiva eden akson uçlarının da SR'dekilerden yoğun olduğu bulunmuştur⁽³³⁾. Ayrıca, girus dentatusta ve CA3'ün apikal dendridik bölgesinde GABA nöronlarının (inhibitör sepet hücreleri) ve inhibitör sinaps sayısının arttığı belirlenmiştir⁽³³⁾. İşte inhibitör sepet hücrelerinin artışı "**disinhibisyon**" yol açarak epilepsiye neden olabilir (Şekil 10). Sayıları artan GABA'erjik nöronlar birbirini duraklatarak inhibisyonu yok ederler. Yani, GABA salgısı olmaz.

GABA agonisti maddeler verilerek SS' llerde GABA seviyesi artırılınca epilepsiye olan meylin azaldığı tesbit edilmiştir. SS' llerde substansia nigranın epilepsiye meyilde rol oynayabileceği, çünkü beyinde sadece bu bölgede GABA/benzodiazepin bağlanma oranının azaldığı ileri sürülmüştür⁽³³⁾.

Hipokampusun ana uyarıcı girişini oluşturan perforant yol bilateral olarak kesilince epileptik tablonun kaybolduğu; tek taraflı kesilerde veya forniksin iki taraflı kesilmesinde epileptik aktivitenin etkilenmediği bilinmektedir⁽⁹⁷⁾.

6.1.7. Titrek Drozofila Modeli

Sirke sineği (*Drosophila melanogaster*) ge-



Şekil 10. Solda epilepsiye dirençli, sağda epilepsiye meyilli gerbillerde girus dentatusun granül ve sepet hücrelerini ilgilendiren bağlantıların şeması. Normalde granül hücrelerinin (G) aksonları sepet hücrelerinin (B) bazal dendritleriyle eksitatorik sinaps yaparlar. Sepet hücreleri de granül hücrelerinin gövdesinde inhibitör sinaps oluştururlar. Epilepsiye duyarlı gerbillerde ise sepet hücrelerinin (B) sayısı fazladır. Bir sepet hücresi, granül hücrelerini duraklatan diğer sepet hücresinde inhibisyona sebep olabilir. Böylece inhibisyon azalarak kaybolur (disinhibisyon) ve granül hücreleri epileptiform aktivitenin kaynağı haline gelir.⁽³³⁾

netik çalışmaların vazgeçilmez deney hayvanlarından biridir. Sineğin "titrek drozofila" denen mutant bir ırkı etere maruz kalınca kanatlarını sallayarak titretir (98). Bunun sebebi X kromozomundaki bir genin yapısında meydana gelen değişikliktir. Uçma kaslarından alınan hücre içi kayıtlar, "A" akımı denen ve potasyum kanalından olan akımın anormal olduğunu gösterdi. Bu kanal,

uyarılmayla başlayan depolarizasyondan sonra membranda repolarizasyonu sağlar. Kanalin olmaması veya yetmezliği uzun süreli deşarjlara yol açar. İnsanda bu tip iyon kanalı eksikliğinin olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

6.2. Maksimal Elektroşok Modeli

Maksimal elektroşok (MES), epilepsinin

en kullanışlı ve en çok çalışılan; özellikle antiepileptik ilaç geliştirme araştırmalarında sık sık başvurulan bir modelidir. Elektrik uyarılarının epileptik nöbete yol açtığı 1870'den beri bilinmektedir⁽²⁾. Fenitoin 1938 yılında bu metotla yapılan çalışmalar sonucu keşfedildi.

MES modelinde kedi, tavşan, sıçan ve fare kullanılabilir. Sabit akım veya sabit voltaj şeklindeki elektrik akımı kulaklardan veya korneadan verilir. İlaç araştırma çalışmalarında Tablo IV'deki parametreler kullanılır (99.100).

Tablo IV. MES Modelinde Uygulanan Uyarıların Özellikleri.

Hayvan	Akım şiddeti (mA)	Akım süresi (sn)	Frekans (Hz)
Fare	50	0.2	60
Sıçan	150	0.2	60
Tavşan	300	0.2	60
Kedi	400	0.2	60

Farede 15 mA şiddetindeki alternatif kare dalga akım 1 sn süreyle kulaktan verildiğinde tonik nöbetler meydana gelir. Epileptik nöbetin eşiğini tesbit etmek için 0.2 sn süreli uyarılar 5 dakika veya daha uzun süreli aralıklarla uygulanır ve akım şiddeti, minimal bir nöbet görülünceye kadar her uygulamışta %10 kadar artırılır. Yüzde klonusun belirmesi veya EEG'de epileptiform aktivitenin görülmesi "minimal nöbetin" belirtileridir. Uyarı şiddeti daha da artırılarak submaksimal nöbetler elde edilir. Jeneralize klonus veya ekstremitte eklemlerinde fleksiyonla beraber tonik kasılmalar submaksimal nöbetin oluştuğunu gösterir. Akım şiddetinde artış devam ettiği halde nöbetlerin süresi veya şekli değişmiyorsa "maksimal epileptik nöbetten" söz edilir. Normal hayvanlarda maksimal nöbetleri oluşturan akım şiddetinin üstündeki akımlar "supramaksimal" diye adlandırılır⁽¹⁰⁰⁾.

Maksimal elektroşokla oluşturulan nöbet-

lerde gözlenen olayların sırası şöyledir: Uyarı izleyen bir gizli dönem; ekstremitelerin tüm eklemlerinde aşırı ekstensiyon (tremor yok veya çok azdır); ani relaksasyon. Nöbetin sonunda ekstensiyonu bir klonik faz izleyebilir.

Fare ve sıçanda MES nöbetlerini durdurabilen kimyasal maddeler primer ve sekonder jeneralize tonik-klonik epilepsilerde ilaç adayı olarak kabul edilirler. MES nöbetlerinin en etkili inhibitörü fenitoin dir. Karbamazepin de etkilidir, fakat etosüksimid etkili değildir⁽⁹⁹⁾.

6.3. Sistemik Konvulsanlarla Oluşturulan Modeller

Sistemik olarak verildiklerinde jeneralize nöbetlere yol açan çok sayıda kimyasal madde vardır. Pentilentetrazol (metrazol), penisilin, bemegrid, pikrotoksin, bikukullin, sitrikinin, allilglisin, flurotil, homosistein, N-metil-D-L-aspartat bunların başlıcalarıdır.

6.3.1. Pentilentetrazol (PTZ) Modeli

Antiepileptik ilaç geliştirmek için yapılan araştırmalarda en fazla kullanılan kimyasal madde, pentilentetrazol (metrazol)'dur. Bir tetrazol türevidir olan PTZ fare, sıçan, tavşan, kedi ve primatlarda konvulsan etki gösterir. PTZ önce miyoklonik kasılmalara yol açar, sonra jeneralize, tonik-klonik nöbetleri başlatır. EEG'de diken-dalgalar veya çoklu dikenler belirgindir⁽¹⁰¹⁾.

Farede klonik nöbet oluşturmak için PTZ'nin %1'lik çözeltisinden 50 mg/kg (i.v) vermek yeterlidir. Tonik-klonik nöbet için ge-

reken eşik doz (hayvanların %50'sinde etkili olan doz) ise 90 mg/kg'dır. PTZ'nin cilt altından verilmesiyle, hayvanların %97'sinde klonik nöbetler oluşturmak için gereken doz, fare için 85 mg/kg; sıçan için 70 mg/kg'dır.

Sistemik yoldan verilen PTZ' nin önce mezensefalondaki retiküler formasyonun nöronlarını, daha sonra da beyin korteksindeki nöronları etkilediği tesbit edilmiştir. Fare ve kobayda PTZ' ile oluşturulan epileptik nöbetlerde mamillar cisimciklerin, anterior talamusun ve mamillo talamik yolların önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür (102). GABA'nın parçalanmasını önleyen gama vinil-GABA sıçanda retiküler formasyona ve hipotalamusa verilirse, PTZ ile oluşturulan epileptik nöbetleri durdurur⁽¹⁰³⁾.

PTZ; kültürdeki fare omurilik nöronlarında, anestezili kedide korteks nöronlarında ve nukleus kuneatusun nöronlarında GABA' nın etkisini bloklamaktadır. Ayrıca, PTZ sıçan korteksi dilimlerinde glutamik asidin serbestlenmesini artırmaktadır⁽⁵³⁾. PTZ'nin diğer transmitter sistemlerini de etkilediğini gösteren çalışmalar vardır (53. kaynağa bakınız).

Petit mal epilepsinin tedavisinde kullanılan etosüksimid, maksimal elektroşokla oluşturulan nöbetlerin (MES) eşliğini et-

kilemezken, PTZ ile oluşturulan nöbetleri durdurur. Bunun aksine, fenitoin ve karbamazepin gibi MES'e karşı etkili olan ilaçlar PTZ ile oluşturulan epileptiform aktiviteyi etkilemezler. Karbamazepin ile diazepam fare hipokampusunda PTZ ile oluşan börst aktivitesini tamamen durdurur; fenobarbital az bir etki gösterir; valproik asit ise etkisizdir (104).

Klinikte kullanılan önemli antikonvulsanların fare ve sıçanda MES ve PTZ nöbetlerini durdurucu dozları (mg/kg) Tablo V'de görülmektedir:

6.3.2. Tonik-Klonik Epilepsinin Sistemik Penisilin Modeli

Kortekse verilen kristalize penisilin akut fokal epilepsiye sebep olduğu daha önce belirtilmişti. Klinik tecrübeler bazı insanlarda yüksek doz penisilin miyoklonus, jeneralize tonik-klonik nöbetler ve ensefalopati oluşturabildiğini göstermiştir⁽¹⁰⁵⁾. İnsana günde 20 milyon üniteden fazla penisilin verildiğinde (i.v), eğer böbreklerde de yetmezlik varsa, kandaki ilaç düzeyi yükselir, kan-beyin engeli bozulur ve daha çok penisilin beyne ulaşarak sıklıkla ensefalopatiye yol açar.

Parenteral yoldan verilen penisilin kedi

Tablo V. Fare ve Sıçanda MES ve PTZ Nöbetlerinin İnhibisyonu*.

Antikonvulsan	F-MES	S-MES	F-PTZ	S-PTZ
Fenitoin	9.5	14	E	E
Karbamazepin	8.8	4	E	E
Fenobarbital	21.8	12	13	7
Valproik asit	272	100	149	74
Etosüksimid	E	E	130	54**
Diazepam	19.1	5	0.2	0.3

* PTZ cilt altından; test edilen ilaçlar i.p. olarak verilmiştir. Doz (mg/kg) hayvanların %50'sinde epileptik nöbetleri durduran miktardır.

F-MES farede, S-MES sıçanda maksimal elektroşok nöbetleri;

F-PTZ farede; S-PTZ de sıçanda pentilentetrazol nöbetlerini gösteriyor. E, Etkisiz.

** Oral yoldan verilmiştir⁽²⁾.

ve sıçanda jeneralize epilepsiyi meydana getirdiği bilinmektedir^(76,77).

Kedigillere parenteral yoldan verilen penisilin petit mal ve miyoklonik epilepsi dahil çeşitli klinik nöbetler için model oluşturmaktadır. Kilogram başına 300.000 ünite (i.m) veya daha fazla miktarda penisilin verildikten sonra, hayvan çeşitli epilepsi tiplerini ardarda geçirir. Sistemik penisilin daha çok petit mal benzeri bir tablo oluşturduğundan, konu ilgili bölümde daha geniş olarak ele alındı. Penisilin modelinde deşarjların jeneralize bir yapı kazanmasında, beyin sapının retiküler formasyonundan kaynaklanıp talamustan geçerek beyin korteksine ulaşan girişlerin, özellikle çıkıcı biyojenik amin yolları ile çıkıcı kolinerjik sistemin önemli olduğu düşünülmektedir⁽²⁾.

6.3.3. Bemegrid (Megimide) Modeli

Bemegrid bir glutarimid türevidir. Etkisi PTZ'ninkine benzer. Klinikte analeptik olarak kullanılır. Hem fokal epilepsi hem de tonik-klonik nöbetleri oluşturmak için kullanılmaktadır⁽¹⁰⁶⁾.

6.3.4. Diğer Konvulsanlar

Sistemik olarak verilen pikrotoksin ve bikukullin jeneralize klonik ve tonik-klonik epilepsi nöbetlerini oluştururlar. Birer GABA antagonisti olan bu maddeler inhibitör postsinaptik potansiyelleri bloklayarak konvulsif etki gösterirler. Pikrotoksin ile bikukullin GABA'nın etkisini farklı yollardan antagonize ederler. Bikukullinin etkisi farmakolojik bakımdan yarışmayla olurken, pikrotoksin GABA'nın yarışan bir antagonisti değildir⁽²⁾. Çünkü pikrotoksin GABA bağlayan bölgeyle değil, reseptörde klor kanalıyla etkileşir. Bikukullin ile oluşan jeneralize tonik-klonik nöbetlerin erken döneminde neokorteks ile buraya sinaptik bağlantısı olan yapılarda beyin metabolizması en yüksek seviyededir⁽¹⁰⁷⁾.

Klinikte kullanılan antikonvulsanlardan karbamazepin pikrotoksinin konvulsif etkisini biraz azaltırken, bikukulline karşı etkisizdir. Fenitoin her iki konvulsana karşı etkisiz iken; diazepam oldukça etkilidir. Fenobarbitalin etkisi orta derecede olurken; petit mal epilepside kullanılan etosüksimid ve valproik asit çok düşük etkiye sahiptirler⁽²⁾.

Allilglisin, tiosemikarbazid ve metionin sulfoksimin (MSO) gibi GABA sentezini durduran maddeler epileptik nöbetleri oluşturmak için kullanılabilir^(2,53). Allilglisin ile tiosemikarbazid GABA sentezinde rol oynayan glutamik asit dekarboksilaz enzimini duraklatırlar⁽¹⁰⁸⁾.

Allilglisinin D ve L izomerleri kemiricilerde farklı tipte epileptik nöbetlere yol açar. D izomer düzensiz kasılmalara, sıçramaya, kısa süreli dönme hareketine; L izomer ise ön pençelerde miyoklonusa, ürkmeye ve tonik nöbetlere sebep olur⁽⁵³⁾. Allilglisin nöbetleri, benzodiazepinler, barbituratlar, fenitoin, valproik asit ve baklofen tarafından bloklanır⁽¹⁰⁹⁾.

Sitriknin intravenöz yoldan verilerek jeneralize epilepsi modeli oluşturulabilir. Sitrikninin %0.01'lik çözeltisi kuyruk veninden verilir. Her 10 sn'de 0.05 ml kadar çözelti uygulanır. Tonik ekstensiyonlar sitrikninin omuriliğe olan maksimum etkisini gösterir. Fenobarbital, trimetadion ve benzodiazepinler sitrikninin konvulsif etkisini azaltır⁽¹¹⁰⁾. Sitriknin cilt altından (1.5 mg/kg)'da verilir. Sitriknin GABA-benzodiazepin reseptörlerini ve diğer transmitter sistemlerini de etkiler (2, 10, 53). Fakat, konvulsif etkisini açıklama bakımından glisinin etkisini antagonize etmesi daha önemlidir⁽¹¹¹⁾.

6.3.5. Konvulsif Anestezikler

İnhalasyon yoluyla verilen bazı anesteziklerin insanda konvulsiyonlara yol açtıkları bilinmektedir. Dietilelerin altı fluorlu

türevi olan flurotil böyle bir anesteziktir. İnsanda vaporizatör içinde 1-2 ml dozda verilerek bazı mental hastalıklarda konvulsif tedavi için kullanılır. Flurotil modelini kullanmanın bazı avantajları vardır: Testi uygulamak kolaydır; klonik-tonik nöbetin son safhası belirgindir ve bu safhada normal postür korunamaz⁽¹¹²⁾. Deneye alınacak fare 8-10 litrelik ağız sıkıca kapanabilen bir cam kavanoza konur ve kavanoza 1.5 ml flurotil enjekte edilerek klonik-tonik nöbetlerin latensi tesbit edilir. Denenecek antikonvulsanların bu latense olan etkileri araştırılır.

6.3.6. Homosistein

Sistemik olarak verilen homosistein konvulsiyonlara sebep olur. Sıçan ve farede intraperitoneal olarak verilen homosistein tiolakton (1 gr/kg) 10-60 dakika içinde jeneralize tonik-klonik konvulsiyonları oluşturur⁽¹¹³⁾. Bu modelde tekrarlayan nöbetler, status epileptikus ve ölüm de görülür. Homosistein sülfür ihtiva eden bir amino asittir ve yapısı glutamine ve glutamat analogu homosistein aside benzer. Sistation β -sentaz yetmezliği olan insanlarda homosistein birikimi olur ve bu hastalar epileptik nöbetler geçirirler.

Homosisteinin etki mekanizması iyice açıklanmamıştır. Homosistein bir piridoksal fosfat (B6 vitamini) antagonisti olduğundan GABA sentezini bozabilir. Buna rağmen, piridoksal fosfat veya piridoksamin homosisteinin oluşturduğu epileptik nöbetleri şiddetlendirir, hidrazin (diamid) ise bu nöbetleri baskılar⁽¹¹⁴⁾. Homosisteinin beyinde çeşitli nörotransmitter sistemlerini etkilediği ileri sürülmüştür.

6.3.7. Eksitatör Amino Asitler

Glutamik asit reseptörleri, endojen olmayan N-metil-D-aspartat (NMDA), quisqualat ve kainat gibi amino asitlere olan du-

yarlılıklarına göre sınıflandırılmıştır. Farelere intra peritoneal 340 mg/kg ve intra venöz olarak 105 mg/kg olarak verilen NMDA, klonik konvulsiyonlara sebep olur⁽¹¹⁵⁾. NMDA'ın dekstro formu biyolojik bakımdan aktiftir ve farelere 200 mg/kg dozda verilirse (i.v) hayvanların tümü 10 dakika içinde ölür⁽²⁾. Farelerde NMDA'nın 100 mg/kg (i.p) dozu kaşınma ve kuyruk ısırma davranışına; daha yüksek doz ise klonik veya tonik nöbetlere yol açar. Valproik asit, diazepam ve NMDA'nın spesifik antagonistleri nöbetlere karşı koruyucu ve ölümü önleyici etki gösterirlerken; fenobarbital, fenitoin veya etosüksimid etkisiz kalırlar^(115,116).

6.4. Metabolik Bozukluklar Sonucu Oluşan Modeller

Hipoksi, hipoglisemi, üremi, ilaç kesilmesi ve yüksek temperatür gibi metabolizmanın bozulduğunu gösteren durumlarda epileptik nöbetler de meydana gelebilir. Ancak, bu durumlarda merkez sinir sisteminde başka bozukluklar da olabildiğinden, epilepsinin mekanizmasını araştırmayı amaçlayan çalışmalarda belirtilen metabolik modeller kullanılamaz. Buna rağmen jeneralize epileptik nöbetlerle ilgili çalışmalarda şu üç metabolik model kullanılmıştır⁽²⁾: 1. Hiperbarik oksijen. 2. Hiperkarbi (kanda CO₂'nin artması). 3. İlaç kesilmesi.

7. STATUS EPİLEPTİKUSUN MODELLERİ

Status epileptikusda, epilepsi nöbetleri sık sık tekrarlayarak birbiri arkasına gelir. Hasta nöbetler arasında şuuruna hakim değildir. Status epileptikusun konvulsif ve konvulsif olmayan diye iki çeşidi vardır. Epileptik nöbetlere sebep olan NMDA, kainik asit, flurotil, bikukullin ve pentilentetrazol gibi kimyasal maddeler, yüksek dozlarda verildiklerinde, kemirici hayvanlarda status epi-

leptikus oluşturabilirler. Kainik asit anestezi sırasında amigdallara verince fokal status epileptikus oluşmuştur⁽⁵⁵⁾. Antikonvulsan verilmediği takdirde, status epileptikus genellikle ölümle sonuçlanır.

7.1. Lityum-Pilokarpin Modeli

Status epileptikusun en iyi bilinen modeli lityum-pilokarpin modelidir⁽¹¹⁷⁾. Bu modelde sıçanlara önce yaklaşık 3 mEq/kg i.p. lityum klorid verilir. En az 20 saat geçtikten sonra kolinerjik bir madde olan pilokarpin (25-30 mg/kg, 0.1-0.2 ml kadar) cilt altından uygulanır. Pilokarpinden yaklaşık 30 dakika sonra jeneralize klonik veya tonik-klonik epileptik nöbetler başlar ve saatlerce sürer. EEG'nin biçimi ve zaman içindeki yapısı, klinik status epileptikustakine benzemektedir⁽¹¹⁷⁾. Bir ay süreyle her gün lityum verilirse, pilokarpinin konvulsan eşiği 26 kat düşer⁽¹¹⁸⁾. Lityum-pilokarpin ikilisiyle oluşturulan status epileptikus atropin, diazepam, valproik asit, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ve paraldehit tarafından baskılanır⁽¹¹⁸⁾. Pilokarpin yerine, güçlü bir asetilkolinesteraz inhibitörü olan takrin (5 mg/kg i.p) verilerek, nitrik oksit (NO)'in lityum klorid-takrin epilepsisindeki rolü araştırılmıştır⁽¹¹⁹⁾.

7.2. Kobalt-homosistein Modeli

Fokal kobalt ile homosistein ikilisi de hayvanlarda status epileptikus oluşturur. Homosisteinin tek başına tonik-klonik nöbetlere sebep olduğu daha önce anlatılmıştı^(113,114). Bu modelde, sıçanın kafa tasında bir delik açılır; 25 mg kadar toz kobalt bu delik yoluyla duranın üzerine konur. Hayvanlar 5 gün süreyle iyileşmeye bırakılır. Bu süre içinde EEG'de çoklu dikenler veya motor nöbetler görülür. Belirtilen süre sonunda 5.5 mmol/kg, i.p. homosistein tiolakton verilir. Homosisteinden yaklaşık 30 dakika sonra ilk nöbet ve bundan 8 dakika sonra ikinci nöbet

görlür. Sonra her 5-10 dakikada bir tonik nöbetler tekrarlar. Saatlerce kaydedilen EEG'nin yapısı status epileptikustakine benzer. Homosisteinden hemen sonra fenitoin, fenobarbital veya benzodiazepinler verilirse nöbetler önlenir⁽¹¹⁷⁾.

7.3. Elektriksel Modeller

Sıçanlarda elektrik uyarınlarıyla da status epileptikus oluşturulabileceği bildirilmiştir. Bu modeli meydana getirmek için sıçanda hipokampusun fimbria bölgesine katar frekansı 20 Hz, katar süresi 10sn, katarlar arası aralığı 30sn olan 0.3ms süreli monofazik kara-dalga uyarılardan ibaret katarlar verilir. Hipokampusun CA3 bölgesinden en büyük sinaptik cevabı alınca kadar akım şiddeti artırılır. Deneye alınan hayvanların %85'i, 7 saat zarfında status epileptikus tipi nöbetler geçirir⁽¹²⁰⁾. Tutuşmuş hipokampus uyarıldığında da status epileptikus görülebilir⁽¹²¹⁾. Elektriksel modeller kimyasal modellere göre daha zaman alıcıdır. Ancak, yabancı kimyasal maddelerin deney ortamına verilmemesi bu modellerin üstün yanındır.

8. SONUÇ

Epilepsi tek ve belirli bir hastalık değil, klinik özellikleriyle tanımlanan nörolojik bozukluklar grubudur. Nöbetler epilepsinin dışı vuran ve zaman zaman tekrarlayan belirtileridir. Epilepsiyle ilgili temel mekanizmaları açıklamak, daha etkili anti-epileptik ilaçları geliştirmek ve farklı epileptik nöbetlerin temelinde bulunan patolojik olayları belirlemek maksadıyla çok çeşitli epilepsi modeli geliştirilmiştir. Bir kısmı yukarıda açıklanan bu modellerden, şimdiye kadar elde edilen genel sonuçları şöyle özetleyebiliriz:

1. Epilepsi konusunda akla gelen tüm sorulara cevap verecek tek bir model yoktur.

Zaten model, asıl değil, asla benzeyen veya benzetilen bir örnektir.

2. Model üzerinde yapılan çalışmalar, ancak o modeli ilgilendiren temel mekanizmaları aydınlatılabilir; klinik epilepside yer alan mekanizmaları tam olarak açıklayamaz. Bir modeldeki EEG ile davranış biçiminin, belli bir klinik nöbetteki benzemesi, bu iki olayda patolojik temelin de aynı olmasını gerektirmez. Uykudaki EEG ve şuursuzluk durumu epilepsideki benzemektedir. Ancak, uyku bir epilepsi çeşidi değildir. Belirtilen nedenlerle bazı bilim adamları "*epilepsi modeli*" terimi yerine "*nöbet modeli*" ve "*epilepsinin mekanizmalarıyla ilgili model*" (*in vitro* modeller için) terimlerini kullanmanın daha doğru olacağını ileri sürmüşlerdir(122).

3. Bazı konvulsan kimyasal maddelerle birden çok epilepsi modeli oluşturulabilir. Farklı şekilde verilen kristalize penisilin basit parsiyel epilepsi, jeneralize miyoklonik, jeneralize tonik-klonik ve jeneralize absans epilepsi modellerini meydana getirebilir. O halde belli bir deneyde hangi tip modelin oluşturulduğu, EEG ve davranış analizleri yapılarak belirlenmelidir.

4. Epilepsi araştırmalarında en fazla kullanılan modeller şöyle sıralanabilir: Fokal penisilin modeli, kronik alüminyum hidroksit modeli, sistemik pentilentetrazol ile oluşturulan tonik-klonik model, maksimal elektroşokla oluşturulan tonik-klonik model, kompleks parsiyel ve ikincil jeneralize epilepsilerin tutuşma modeli, *in vitro* hipokampus dilimleri modeli ve genetik modeller.

5. Akut penisilin odağında yapılan araştırmalar fokal epilepsinin temel mekanizmalarına, senkronizasyonun sebeplerine, epileptik odağın çevresindeki inhibisyona ve epileptiform aktivitenin yayılışına ışık tutmuştur(123,124).

6. Basit parsiyel ve ikincil jeneralize epilepsinin en uygun modeli alüminyum hid-

roksit verilerek oluşturulan modeldir. Fokal penisilin modelinde, patolojik değişimleri araştırmak mümkün değilken, kronik alüminyum modelinde zamanla ortaya çıkan fokal patolojik değişiklikleri tesbit etmek mümkündür. Travma veya herhangi bir beyin hasarı ile EEG'de epleptiform aktivitenin belirlenmesi arasında geçen süre (latens) içinde cereyan eden olayların anlaşılmasında da kronik metal modellerinin önemli yeri vardır(33). Beyine irrite edici metal verilmiş olması, pahalı oluşu ve uzun zaman alışı bu modellerin istenmeyen yanlarıdır.

7. Antiepileptik ilaç geliştirme çalışmalarında en kullanışlı olanlar, maksimal elektroşok ile sistemik pentilentetrazol modelleridir(1). Bu modellerde yapılan çalışmalar, elektroşok nöbetlerinin neokorteksten; pentilentetrazol nöbetlerinin ise diensefalondan kaynaklandığını göstermiştir.

8. Epileptik nöbetler nedeniyle uzun sürede beyinde meydana gelebilecek nörokimyasal ve yapısal değişiklikleri araştırmak için kullanılması gereken modellerin başında tutuşma modeli gelmektedir. Fiziksel tutuşma modelinde, sisteme dışarıdan bir madde verilmesi gerekmez; sadece elektrik uyarıları yeterlidir(64). Tutuşma modeliyle ilgili tüm mekanizmaların anlaşılması, hem epilepsi olayının, hem de telkin, tekrar, eğitim v.b. uyarılar sonucu davranışta görülen değişmelerin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

9. Gelişen teknolojiye ve keşfedilen yeni araştırma metodlarına bağlı olarak deneysel modellerden bazısının önemi zaman içinde daha da artabilmektedir. Genetik modeller ile tek iyon kanalının davranışını ve antikonsulsanlar ile konvulsanlara karşı verdiği cevapları araştırmamızı mümkün kılan yama kısıncı metodu son yılların gözde modellerindendir.

10. Epilepsi çalışmalarında sadece bir

veya birkaç deneysel model kullanmak yeterli olmaz. Sürekli olarak yeni ve daha iyi modellerin geliştirilmesi, cevabı araştırılacak soru için en iyi modelin bulunması gerekir. Modellerde tüm nörotransmitter sistemleriyle ilgili sinaptik ve parasinaptik mekanizmalar ele alınmalıdır. Temel moleküler mekanizmalar, genetik alt yapı ve iyon kanalları ile hücre zarındaki ilgili moleküller ve ikinci haberci sistemleri, çeşitli modellerde sürekli olarak araştırılması gereken konulardandır. Böylece epilepsinin temel mekanizmaları daha iyi anlaşılacak, epileptik nöbetlerin çeşidine göre daha etkili ilaçlar ve tedavileri geliştirilecektir.

Geliş tarihi: 08.09.1997

Yayına kabul tarihi: 09.09.1997

Prof.Dr. Cafer MARANGOZ
Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı
55139 SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Löscher W, Schmidt D. Strategies in antiepileptic drug development: is rational drug design superior to random screening and structural variation? *Epilepsy Res* 1994; 17: 95-134.
2. Fisher RS. Animal models of the epilepsies. *Brain Res Rev* 1989; 14: 245-278.
3. Bizière K, Chambon JP. Animal models of epilepsy and experimental seizures. *Rev Neural (Paris)* 1987; 143: 329-340.
4. Porter RJ. *Epilepsy: One Hundred Elementary Principles*. 2nd ed. London, WB Saunders Co, 1989.
5. Dreifuss FE. and the Commission on classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
6. Creutzfeldt O, Watanabe S, and Lux HD. Relations between EEG-phenomena and potentials of single cortical cells. I. Evoked responses after thalamic and epicortical stimulation. II. Spontaneous and convulsoid activity. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1966; 20: 1-37.
7. Fisch BJ, and Pedley TA. Generalized tonic-clonic epilepsies. In Lüders H and Lesser RP (Eds). *Epilepsy: Electroclinical Syndromes*. New York, Springer, 1987; 151-185.
8. Klemm WR. *Animal Electroencephalography*. New York, Academic Press, 1969.
9. Walker AE, and Johnson HC. Convulsive factor in commercial penicillin. *Arch Surg* 1945; 50: 69-73.
10. De Deyn PP, D'Hooge R, Marescau B, et al. Chemical models of epilepsy with some reference to their applicability in the development of anticonvulsants. *Epilepsy Res* 1992; 12: 87-110.
11. Matsumoto H, and Ajmone-Marsan C. Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: interictal manifestations. *Exp Neurol* 1964; 9: 286-304.
12. Johnston D, and Brown TH. Mechanisms of neuronal burst generation. In Schwartzkroin PA, Wheal H (Eds). *Electrophysiology of Epilepsy*. London, Academic Press, 1984; 277-301.
13. Noebels JL, and Pedley TA. Anatomic localization of topically applied (14C) penicillin during experimental focal epilepsy in cat neocortex. *Brain Res* 1977; 125: 293-303.
14. Prince, DA and Wilder BJ. Control mechanisms in cortical epileptogenic foci. *Arch Neurol* 1967; 16: 194-202.
15. Mac Donald RL, and Barker JL. Pentilene-tetrazol and penicillin are selective antagonists of GABA-mediated post-synaptic inhibition in cultured mammalian neurons. *Nature* 1977; 267-721.
16. Hill RG, Simmonds MA, and Straughn DW. A comparative study of some convulsant substances as gamma-aminobutyric acid antagonists in the feline cerebral cortex. *Br J Pharmacol* 1973; 49: 37-51.
17. Dingledine R, and Gjerstad L. Reduced inhibition during epileptiform activity in the in vitro hippocampal slice. *J Physiol (Lond)* 1980; 305:

- 297-313.
18. Ayala GF, and Vasconsetto C. Penicillin as an epileptogenic agent: its effect on an isolated neuron. *Science* 1970; 167: 1257-1260.
 19. Marangoz C, Karatoy M. Penisilin epilepsisi odağında inhibitör sistemler üzerine deneysel bir çalışma. *Atatürk Üniv. Fen Fak Der. Özel sayı I*, 1982; 1: 112-122.
 20. Marangoz C, Şahinoğlu H, Kesim Y. Deneysel epilepside etomidatın antiepileptik etkileri. *Tr J Med Sciences* 1992; 16: 38-44.
 21. Marangoz C, Ayyıldız M, Açar E. Evidence that sodium nitroprusside possesses anticonvulsant effects mediated through nitric oxide. *NeuroReport* 1994; 5: 2454-2456.
 22. Tan Ü, Marangoz C, Şenyuva F. Electrographic effects of topically applied ouabain, epinephrine and bicuculline. *Arch int Pharmacodyn* 1997; 226: 21-29.
 23. Campbell AM, and Holmes O. Bicuculline epileptogenesis in the rat. *Brain Res* 1984; 323: 239-246.
 24. Usunoff G, Atsev E, and Tchavdarov D. On the mechanisms of picrotoxin epileptic seizures (macro- and micro-electrode investigations). *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1969; 27:444.
 25. Ferguson JH, and Jasper HH, Laminar DC. Studies of acetylcholine activated epileptiform discharge in cerebral cortex. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1971; 30: 377-390.
 26. Daniels JC, and Spehlman R. The convulsant effect of topically applied atropine. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1973; 34: 83-87.
 27. Tan Ü, Şenyuva F, and Marangoz C. Electrographic effects of topically applied scopolamine. *Epilepsia* 1978; 19: 223-232.
 28. Brailowsky S, Menini C, Silva-Barrat, et al. Epileptogenic (-aminobutyric acid withdrawal syndrome after chronic, intracortical infusion in baboons. *Neurosci Lett* 1987; 74: 75-80.
 29. Brailowsky S, Kunimoto M, Menini C, et al. The GABA-withdrawal syndrome: a new model of focal epileptogenesis. *Brain Res* 1988; 442: 175-179.
 30. McCormick DA, Connors BW, Lighthall JW, et al. Comparative electrophysiology of pyramidal and sparsely spiny stellate neurons of the neocortex. *J Neurophysiol* 1985; 54: 782-806.
 31. Schwartzkroin PA, Turner DA, Knowles WD, et al. Studies of human and monkey "epileptik" neocortex in the in vitro slice preparation. *Ann Neurol* 1983; 13: 249-257.
 32. Kopeloff LM, Barrera SE, and Kopeloff N. Recurrent convulsive seizures in animals produced by immunologic and chemical means. *Am J Psychiat* 1942; 98: 881-902.
 33. Ribak CE. Epilepsy and the cortex: anatomy. In: Peters A (Ed). *Cerebral Cortex*. Vol. 9. New York, Plenum, 1991; 427-483.
 34. Kopeloff LM. Experimental epilepsy in the mouse. *Proc Soc Exp Biol Med* 1960; 104: 500-504.
 35. Chusid JG, and Kopeloff LM. Epileptogenic effect of pure metals implanted in motor cortex of monkeys. *J Applied Physiol* 1962; 17: 697-700.
 36. Willmore LJ, Sybert GW, and Munson JB. Recurrent seizures induced by cortical iron injection: A model of posttraumatic epilepsy. *Ann Neurol* 1978; 4: 329-336.
 37. Chusid JG, and Kopeloff LM. Epileptogenic effects of metal powder implants in motor cortex of monkeys. *Inter J Neuropsychiat* 1967; 3: 24-28.
 38. Donaldson J, St-Pierre T, Minnich J, et al. Seizures in rats associated with divalent cation inhibition of Na⁺-K⁺-ATP ase. *Can J Biochem* 1971; 49: 1217-1224.
 39. Pei-Y-Q, Zhao D, Haung J, et al. Zinc-induced seizures: a new experimental model of epilepsy. *Epilepsia* 1983; 24: 169-176.
 40. Marangoz C, Genç H. Çinko ve ketaminin tavşan hipokampusunda piramidal hücre sayısına etkisi. *Karadeniz Tıp Der* 1993; 6: 143-145.
 41. Craig CR and Colasanti BK. Experimental epilepsy induced by direct topical placement of chemical agents on the cerebral cortex. In: Jobe PC, Laird HE (Eds). *Neurotransmitters and Epilepsy*. Clifton, Humana Press, 1987; 191-214.
 42. Zhao D, Feng G, Wu X, et al. Seizures induced by

- intraventricular microinjection of ionized cobalt in the rat- a new experimental model of epilepsy. *Brain Res* 1985; 342: 323-329.
43. Reid SA, and Sybert GW. Chronic models of epilepsy. In: Schwartzkroin PA, Wheal H (Eds). *Electrophysiology of Epilepsy*. London, Academic Press, 1984; 137-151.
44. Willmore LJ, and Rubin JJ. Antiperoxidant pretreatment and iron induced epileptiform discharges in the rat: EEG and histopathologic studies. *Neurology* 1981; 31: 63-69.
45. Marangoz C, Açar E, Ayyıldız M, et al. İntrakortikal çinko sülfattan sonra sıçan hipokampusunda piramidal hücrelerin azalması. *Tr J Med Sci* 1990; 14: 231-237.
46. Açar E, Taşçı N, Marangoz C. Sıçanda korteks içine verilen çinko sülfatın purkinje hücreleri sayısına etkisi. *Tr J Med Sci* 1990; 14: 238-247.
47. Marangoz C, Genç H. Tavşanda intrakortikal çinko sülfattan sonra Purkinje hücreleri sayısında azalma. *T. Kl. Tıp Bil. Araş. Dergisi* 1990; 8: 67-74.
48. Marangoz C, Ayyıldız M, Taşçı N. Fenobarbital nöronları intrakortikal çinkonun toksik etkisinden korumaktadır. *Tr J Med Sci* 1991; 15: 378-383.
49. Hanna GK, and Stalmaster RM. Cortical epileptic lesions produced by freezing. *Neurology* 1973; 23: 918-925.
50. Loiseau H, Averet N, Arrigoni F, et al. The early phase of cryogenic lesions: an experimental model of seizures updated. *Epilepsia* 1987; 28: 251-258.
51. Remler MP, and Marcussen WH. Systemic focal epileptogenesis. *Epilepsia* 1986; 27: 35-42.
52. Remler MP, Sigvardt K, and Marcussen WH. Pharmacological response of systemically derived focal epileptic lesions. *Epilepsia* 1986; 27: 671-677.
53. Faingold CL. Seizures induced by convulsant drugs. In: Jobe JP and Laird II HE (Eds). *Neurotransmitters and Epilepsy*. Clifton, The Humana Press, 1987; 215-276.
54. Nadler JV, Perry BW, and Cotman CW. Intraventricular kainic acid preferentially destroys hippocampal pyramidal cells. *Nature* 1978; 271: 676-677.
55. Ben-Ari Y, Lagowska J, Tremblay E, et al. A new model of focal status epilepticus: intraamygdaloid application of kainic acid elicits repetitive secondarily generalized convulsive seizures. *Brain Res* 1979; 163: 176-179.
56. Lothman EW, and Collins RC. Kainic acid induced limbic seizures: metabolic, behavioral, electroencephalographic and neuropathological correlates. *Brain Res* 1981; 218-318.
57. Wheal HW, Ashwood TJ, and Lancaster B. A comparative in vitro study of the kainic acid lesioned and bicuculline treated hippocampus: Chronic and acute models of focal epilepsy. In: Schwartzkroin PA, Wheal H (Eds). *Electrophysiology of Epilepsy*. London, Academic Press, 1984; 173-200.
58. Carrea R, and Lanari A. Chronic effect of tetanus toxin applied locally to the cerebral cortex of the dog. *Science* 1962; 137: 342-343.
59. Mellanby J, Hawkins c, Mellanby H, et al. Tetanus as a tool for studying epilepsy. *J Physiol* 1984; 79: 207-215.
60. Piredda S, and Gale K. Role of excitatory amino acid transmission in the genesis of seizures elicited from the deep prepiriform cortex. *Brain Res* 1986; 377: 205-210.
61. Alanso-DeFlorida F, and Delgado JMR. Lasting behavioral and EEG changes in cats induced by prolonged stimulation of the amygdala. *Am J Physiol* 1958; 193: 223-229.
62. Goddard GV. Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature* 1967; 214: 1020-1021.
63. Racine RJ, and Burham WM. The kindling model. In: Schwartzkroin PA, Wheal H (Eds). *Electrophysiology of Epilepsy*. London, Academic Press, 1984; 153-171.
64. Sato M, Racine RJ, and McIntyre DC. Kindling: basic mechanisms and clinical validity. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1990; 76: 459-472.
65. Marangoz C. Nitrik oksit ve deneysel epilepsi.

- O.M.Ü. Tıp Der. 1996; 13: 165-183.
66. Wong RKS, Traub RD, and Miles R. Epileptogenic mechanisms as revealed by studies of the hippocampal slice. In: Schwartzkroin PA, Wheal H (Eds). *Electrophysiology of Epilepsy*. London, Academic Press, 1984; 253-275.
 67. Fisher RS. The hippocampal slice. *Am J EEG Tech* 1987; 27: 1-14.
 68. Yamamoto C. Intracellular study of seizure-like afterdischarges elicited in thin hippocampal sections in vitro. *Exp Neurol* 1972; 35: 154-164.
 69. Lindau M, and Neher E. Patch-clamp techniques for time-resolved capacitance measurements in single cells. *Eur J Physiol* 1988; 411: 137-146.
 70. Macdonald RL. Anticonvulsant and convulsant drug actions on vertebrate neurones in primary dissociated cell culture. In: Schwartzkroin PA, Wheal H (Eds). *Electrophysiology of Epilepsy*. London, Academic Press, 1984; 353-387.
 71. Sherwin AL. Guide to neurochemical analysis of surgical specimens of human brain. *Epilepsy Res* 1988; 2: 281-288.
 72. Hunter J, and Jasper HH. Effects of thalamic stimulation in unanesthetized animals. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1949; 1: 305-324.
 73. Pollen DA. Experimental spike and wave responses in petit mal epilepsy. *Epilepsia* 1968; 9: 221-232.
 74. Fisher RS, and Prince DA. Spike-wave rhythms in cat cortex induced by parenteral penicillin. I. Electroencephalographic features. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1977; 42: 608-624.
 75. Marcus EM, and Watson CW. Bilateral symmetrical epileptonic foci in monkey cerebral cortex: mechanisms of interactions and regional variations in capacity for synchronous spike slow wave discharges. *Arch Neurol* 1968; 19: 99-116.
 76. Prince DA, and Farrell D. "Centrencephalic" spike-wave discharges following parenteral penicillin injection in the rat. *Neurology* 1969; 19: 309-310.
 77. Gloor P. *Electrophysiology of generalized epilepsy*. In: Schwartzkroin PA, Wheal H (Eds). *Electrophysiology of Epilepsy*. London, Academic Press, 1984; 107-136.
 78. Guberman A, Gloor P, and Sherwin AL. Response of generalized penicillin epilepsy in the cat to ethosuximide and diphenylhydantoin. *Neurology* 1975; 25: 758-764.
 79. Gloor P, and Fariello RG. Generalized epilepsy: some of its cellular mechanisms differ from those of focal epilepsy. *Trends neurosci* 1988; 11: 63-68.
 80. Snead III OC. (-hydroxybutyrate model of generalized absence seizures: further characterization and comparison with other absence models. *Epilepsia* 1988; 29: 361-368.
 81. Snead III OC, and Bearden LJ. Anticonvulsants specific for petit mal antagonize epileptogenic effect of leucin enkephalin. *Science* 1980; 210: 1031-1033.
 82. Urca G, Frenk H, Liebeskind JC, et al. Morphine and enkephalin: analgesic and epileptic properties. *Science* 1977; 197: 83-86.
 83. Marangoz C. Biyoloji, nöroloji ve psikiyatride beyin peptitleri. *Doğa Bilim Der. Seri C*, 1985; 9: 321-348.
 84. Fariello RG, and Golden GT. The THIP-induced model of bilateral synchronous spike and wave in rodents. *Neuropharmacol* 1987; 26: 161-165.
 85. Coenen AML, and Lujtelaar ELJM. The WAG/Rij rat model for absence epilepsy: age and sex factors. *Epilepsy Res* 1987; 1: 297-301.
 86. Noebels JL. Single gene control of excitability in central neurones. In: Schwartzkroin PA, Wheal H (Eds). *Electrophysiology of Epilepsy*. 1984; 201-217.
 87. Laird II HE, and Jobe PC. The genetically epilepsy-prone rat. In: Jobe PC and Laird II HE (Eds). *Neurotransmitters and Epilepsy*. Clifton, Humana Press, 1987; 57-94.
 88. Meldrum BS, and Wilkins AJ. Photosensitive epilepsy in man and the baboon: Integration of pharmacological and psychophysical evidence. In: Schwartzkroin PA, Wheal H (Eds). *Electrophysiology of Epilepsy* 1984; 51-77.
 89. Killam KF, Killam EK, and Naquet R. An animal

- model of light-sensitive epilepsy. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1967; 22: 497-513.
90. Noebels JL. Analysis of inherited epilepsy using single locus mutations in mice. *Fed Proc* 1979; 38: 2405-2410.
91. Seyfried TN, and Glaser GH. A review of mouse mutants as genetic models of epilepsy. *Epilepsia* 1985; 26: 143-150.
92. Noebels JL, Sidman RL. Inherited epilepsy: Spike-wave and focal motor seizures in the mutant mouse tottering. *Science* 1979; 204: 1334-1336.
93. Suzuki J. Paroxysmal discharges in the electroencephalogram of the E1 mouse. *Experientia* 1976; 15: 336-338.
94. Jobe PC, Brown RD, and Dailey JW. Effect of Ro-4-1284 on audiogenic seizure susceptibility and intensity in epilepsy-prone rats. *Life Sci* 1981; 28: 2031-2038.
95. Dailey JW, and Jobe PC. Anticonvulsant drugs and the genetically epilepsy-prone rat. *Fed Proc* 1985; 44: 2640-2644.
96. Loskota WJ, Lomax P and Rich ST. The gerbil as a model for the study of the epilepsies. *Epilepsia* 1974; 15: 109-119.
97. Ribak CE, and Khan SU. The effects of knife cuts of hippocampal pathways on epileptic activity in the seizure-sensitive gerbil. *Brain Res* 1987; 418: 146-151.
98. Timpe LC, and Jan LY. Gene dosage and complementation analysis of the Shaker locus in *Drosophila*. *J Neurosci* 1987; 7: 1307-1317.
99. Porter RJ, Cereghino JJ, Gladding GD, et al. Antiepileptic drug development program. *Cleve Clin Q* 1984; 51: 293-305.
100. Domer FR. *Animal Experiments in Pharmacological Analysis*. Illinois, Charles C Thomas Publisher, 1971; 319-331.
101. Straw RN, and Mitchell CL. The effect of pentylenetetrazol on bioelectrical activity recorded from the cat brain. *Arch Int Pharmacodyn* 1967; 168: 456-466.
102. Mirski MA, and Ferrendelli JA. Interruption of the connections of the mamillary bodies protects against generalized pentylenetetrazol seizures in guinea pigs. *J Neurosci* 1987; 7: 662-670.
103. Miller JW, McKeon AC, and Ferrendelli JA. Functional anatomy of pentylenetetrazole and electroshock seizures in the rat brainstem. *Ann Neurol* 1987; 22: 615-621.
104. Piredda S, Yonekawa W, Whittingham TS, et al. Effects of antiepileptic drugs on pentylenetetrazole-induced epileptiform activity in the in vitro hippocampus. *Epilepsia* 1986; 27: 341-346.
105. Fossieck Jr B, and Parker RH. Neurotoxicity during intravenous infusion of penicillin: a review. *J Clin Pharmacol* 1974; 14: 504-512.
106. Rodin E, Onuma T, Wasson S, et al. Neurophysiological mechanisms involved in grand mal seizures induced by metrazol and megimide. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1971; 30: 62-72.
107. Dworski S, and McCandless DW. Regional cerebral energy metabolism in bicuculline induced seizures. *Neurochem Res* 1987; 12: 237-240.
108. Horton RW. GABA and seizures induced by inhibitors of glutamic acid decarboxylase. *Brain Res Bull* 1980; 5: 605-608.
109. Ashton D, and Wauquier A. Effects of some anti-epileptic, neuroleptic and gabaminerjik drugs on convulsions induced by D,L-allyl-glycine. *Pharmacol Biochem Behav* 1979; 11: 221--226.
110. Orlof MJ, Williams HL, and Pfeiffer CC. Timed intravenous infusion of metrazol and strychnine for testing anticonvulsant drugs. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949; 70: 254-257.
111. Curtis DR, Duggan AW, and Johnston GAR. The specificity of strychnine as a glycine antagonist in the mammalian spinal cord. *Exp Brain Res* 1971; 12: 547-565.
112. Dawson Jr R, and Bierkamper G. Flurothyl seizure thresholds in mice treated neonatally with a single injection of monosodium glutamate (MSG): evaluation of experimental parameters in flurothyl seizure testing. *Pharmacol Biochem Behav* 1987; 28: 165-169.
113. Freed WJ. Selective inhibition of

- homocystein-induced seizures by glutamic acid diethyl ester and other glutamate esters. *Epilepsia* 1985; 26: 30-36.
114. Hurd RW, Hammond EJ, and Wilder BJ. Homocystein induced convulsions: enhancement by vitamin B6 and inhibition by hydrazine. *Brain Res* 1981; 209: 250-254.
115. Czuczwar SJ, Frey HH, and Loscher W. Antagonism of N-methyl-D-L-aspartic acid-induced convulsions by antiepileptic drugs and other agents. *Eur J Pharmacol* 1985; 108: 273-280.
116. Leander JD, Lawson RR, Ornstein PL, et al. N-methyl-D-aspartic acid-induced lethality in mice: selective antagonism by phencyclidine-like drugs. *Brain Res* 1988; 448: 115-120.
117. Walton NY, and Treiman DM. Response of status epilepticus induced by lithium and pilocarpine to treatment with diazepam. *Exp Neurol* 1988; 101: 267-275.
118. Morrisett RA, Jope RS, and Snead III OC. Status epilepticus is produced by administration of cholinergic agonists to lithium-treated rats: comparison with kainic acid. *Exp Neurol* 1987; 98: 594-605.
119. Bagetta G, Iannone M, Scorsa AM, et al. Tacrine-induced seizures and brain damage in LiCl-treated rats can be prevented by N(-nitro L-arginine methyl ester. *Eur J Pharmacol* 1992; 213: 301-304.
120. Vicedomini JP, and Nadler JV. A model of status epilepticus based on electrical stimulation of hippocampal afferent pathways. *Exp Neurol* 1987; 96: 681-691.
121. McIntyre DC, Stokes KA, and Edson N. Status epilepticus following stimulation of a kindled hippocampal focus in intact and commissurotomed rats. *Exp Neurol* 1986; 94: 554-570.
122. Avanzini G. Animal models relevant to human epilepsies. *Italian J Neurol Sci* 1995; 16: 5-8.
123. Dichter MA, and Ayala GF. Cellular mechanisms of epilepsy: a status report. *Science* 1987; 237: 157-164.
124. Jefferys JGR. Basic mechanisms of focal epilepsies. *Exp Physiol* 1990; 127-162.

TEŞEKKÜR

Türk Fizyolojik Bilimler Derneği'nin Adana'da yapılan 23. Ulusal Kongresi'nde (29 Eylül - 4 Ekim 1997) konferans olarak sunulan bu çalışmanın hazırlanmasında katkıları bulunan Dr. Gül İLGÜZ TELCİ ile Araş.Gör. Mehmet BOŞNAK'a teşekkür ederim.