

Deneyisel epilepsi modelleri

Models of experimental epilepsy

Gönül Bambal¹, Duygu akal², Fatih Ekici²

¹Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

²Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

ÖZET

Epilepsi, % 1 prevalansa sahip olduğu tahmin edilen, dünyada en yaygın görülen ciddi nörolojik durumdur. Birçok sayıda, deneyisel epilepsi ve nöbet modeli geliştirilmiştir. Bu deneyisel modeller hayvanlarda elektrik uyarımı, kimyasal konvülsanlar, genetik modeller, yapısal lezyonlar, fiziksel uyarılar (soğuk, basınç, hipertermi, elektriksel) ile oluşturulmaktadır. İyi karakterize edilmiş hayvan modelleri epileptogenezisin (normal nöronal bir ağın spontan, tekrarlayan nöbetlerin olduğu bir hipereksitabilite ağına değişmesi) altında yatan temel mekanizmaların anlaşılmasına olanak sağlayabilmektedir. Üstelik bu modeller epilepsi tedavisinde yeni tedavi edici yaklaşımların belirlenmesinde de yararlı olabilmektedir. *Klin Den Ar Derg 2011; 2(1): 118-123*

Anahtar kelimeler: Epilepsi, nöbet, deneyisel modeller

ABSTRACT

Epilepsy is the most common serious neurological condition in the world, with an estimated prevalence of 1% of the population. A large number of experimental models of seizure and epilepsy have been developed. These experimental models are elicited by chemical convulsants, electrical stimulation, genetic models, structural lesions, physical stimuli (cold, pressure, hyperthermia, electrical) in animals. Well-characterized animal models may allow the understanding of the basic mechanisms underlying epileptogenesis (it refers to the alteration of a normal neuronal network into a hyperexcitable network in which recurrent, spontaneous seizures occur). Moreover, these models might also prove useful in identifying novel therapeutic approaches to treatment of epilepsy. *J Clin Exp Invest 2011; 2(1): 118-123*

Key words: Epilepsy, seizure, experimental models

GİRİŞ

Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği (International League Against Epilepsy-ILAE) epileptik bir nöbeti “beyindeki anormal aşırı veya senkron nöronal aktiviteden kaynaklanan, geçici semptomlar” olarak tanımlamaktadır. Epilepsi ise kognitif, psikolojik, nörobiyolojik ve sosyal durumun sonuçları ile sürekli bir epileptik nöbet oluşturmaya yatkınlık ile karakterize bir bozukluktur.¹ Epilepsi dünyada % 1 prevalansa sahip olduğu öngörülen, yaygın ve ciddi nörolojik bir bozukluktur. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2009 verileri dünyada yaklaşık 50 milyon epilepsili hasta olduğunu bildirmektedir. Epilepsi insidansının çocukluk çağında ve yaşlılıkta en yüksek düzeyde olduğu gözlemlenirken, erken erişkinlikte daha düşük düzeyde olduğu gözlenmiştir.²

Epileptik nöbetlerin fonksiyonel anatomisi nöbet tipiyle yakından ilişkilidir; bazı nöbetler için başlangıç evrelerinde kritik olan ve gerektiğinde cerrahi müdahalede hedef olarak seçilen tek bir nöbet odağının varlığından bahsedilebildiği gibi, birden fazla bölgenin de sorumlu olabildiği nöbet şekilleri bildirilmektedir.³

Glutamat ve gama aminobütirik asit (GABA), merkezi sinir sisteminde en çok bulunan nörotransmitterlerdir. Glutamaterjik ve

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Gönül Bambal

Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye E-mail: gonulbambal@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 20.06.2010, Kabul Tarihi / Accepted: 26.07.2010

Copyright © Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi 2011, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GABA'erjik nöronlar arasındaki denge, geçici nöron senkronizasyonunu kontrol etmektedir.⁴ İnsan beyni alt sistemlerin karşılıklı olarak etkileştiği karmaşık bir ağdır ve senkronizasyonun beyin fonksiyonunda ve disfonksiyonunda önemli bir rol oynadığı yaygın bir şekilde kabul edilmektedir.⁵ Farklı beyin yapılarında veya yapıları arasında meydana gelen senkronizasyon veya osilatör aktivite anormalliklerinin; epilepsi, parkinson, şizofreni gibi birkaç nörolojik hastalıklar ile ilişkisi olabileceği bildirilmiştir.^{6,7}

İlk olarak 1960'larda uluslararası epilepsi uzmanlarının bir araya gelmeleriyle epileptik nöbetlerin sınıflandırılmasının temelleri atılmıştır. Klinik bilgiler ve elektroensefalografi (EEG) değişikliklerine göre epilepsiler basitçe; jeneralize nöbetler (tonik klonik, miyoklonik, absans gibi), parsiyel nöbetler (basit parsiyel, kompleks parsiyel gibi) ve sınıflandırılmayan nöbetler (uykuda oluşan bazı tonik klonik nöbetler gibi) olarak ayrılırlar.⁸

ILAE'nin uzun yıllar süren çalışmaları sonucunda, 1989 yılında epilepsi ve epileptik sendromlar; nöbet tipi, etiyolojisi, nöbeti uyaran faktörler, başlangıç yaşı, tedavi seçimi gibi faktörleri de kapsayacak şekilde yeniden sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamada iki ana grup bulunmaktadır: ilk gruptaki epileptik sendromlar jeneralize epilepsileri, diğer grupta ise lokalizasyonla ilişkili epilepsileri içermektedir. Gerek jeneralize (tüm beyine yayılan) gerekse lokalizasyonla ilişkili epilepsiler kendi içlerinde nedene yönelik olarak idiyopatik (primer), semptomatik veya kriptojenik olarak ayrılırlar. İdiyopatik epilepsilerde herediter yatkınlık dışında altta yatan herhangi bir patolojik süreç yoktur. Semptomatik epilepsilerin ise bilinen veya şüphelenilen bir merkezi sinir sistemi bozukluğuna bağlı olarak geliştiği kabul edilir. Semptomatik olduğu düşünüldüğü halde sebebi bulunamayan epilepsiler de "kriptojenik epilepsiler" denir.⁹

İnsandaki farklı epilepsi tipleri ile benzer görünümde olan, gerek genetik gerekse kimyasal ajanlar kullanılarak ve lezyon oluşturularak çok sa-

yıda farklı deneysel model geliştirilmiştir.¹⁰ Günümüzdeki hayvan çalışmalarının çoğu sıçanlarda yapılmaktadır.¹¹ Epilepsinin hayvan modelleri, sıklıkla hem normal hem de anormal beyin fonksiyonunun temel nöronal mekanizmalarını araştırmak amacıyla kullanılmaktadır.¹² Epilepsinin hücrel mekanizmalarını araştıran çalışmalar hipersenkronizasyonun mekanizmasının anlaşılmasına, hücrel ve ağ uyarılabilirliğinin değerlendirilmesine odaklanmıştır.¹³

Elliden fazla nöbet modeli bulunmakla birlikte başlıca kullanılan nöbet modellerini; basit parsiyel nöbetler, kompleks parsiyel nöbetler, jeneralize tonik klonik nöbetler, jeneralize absans nöbetler ve status epileptikus modelleri olarak sınıflandırabiliriz.¹⁴

Kimyasal olarak indüklenen nöbet modelleri lokal ve sistemik olarak uygulanan kimyasallara göre sınıflandırıldığında (Tablo 1), lokal uygulanan kimyasalların ya basit parsiyel akut nöbetleri ya da basit parsiyel kronik nöbetleri oluşturduğu, sistemik uygulanan kimyasalların ise kompleks parsiyel veya jeneralize tonik klonik nöbetlere neden olduğunu genel olarak söylenebilmektedir.¹⁵

Basit parsiyel nöbetlerin hayvan modelleri:

*İnhibitör amino asit blokerlerinin (penisilin, bikukullin, pikrotoksin, sitrikin) bölgesel veya odaksal olarak uygulanması

*Kortikal olarak implante edilen metaller (alümin jel, kobalt, çinko, demir)

*Akut odaksal elektrik uyarımı

*Eksitator (glutamat agonistleri; kainat, domoik asit, quisqualat, N-metil-D-Aspartat-NMDA, asetilkolin agonistleri, lityum±pilokarpin) ajanların bölgesel veya odaksal olarak uygulanması

*GABA yoksunluğu

*Kriyojenik hasar oluşturma

Tablo 1. Kimyasal olarak indüklenen nöbet modellerinden bazıları.

Lokal konvülsanlar		Sistemik konvülsanlar	
Kimyasallar	Nöbet modeli	Kimyasallar	Nöbet modeli
Penisilin	Basit parsiyel akut	Kainik Asit	Kompleks parsiyel
Tetanus toksini	Kompleks parsiyel kronik	Bikukullin	Jeneralize Klonik/tonik
Striknin	Basit parsiyel akut	Bemegrid	Jeneralize Klonik/tonik
Alümin	Basit parsiyel kronik	Isoniazid	Jeneralize Klonik/tonik
Kobalt	Basit parsiyel kronik	Methionine Sulfoksimin	Jeneralize Klonik/tonik
Tungstik asit	Basit parsiyel kronik	Pentilenetetrozol (PTZ)	Jeneralize Klonik/tonik
Demir	Basit parsiyel kronik	Pikrotoksin	Jeneralize Klonik/tonik
		Flurotil	Jeneralize Klonik/tonik

Kompleks parsiyel nöbet modelleri:

- *Tetanus toksini
- *Sistemik veya intrahipokampal kainik asit enjeksiyonu
- *Sistemik quisqualik asit
- *Sistemik domoik asit
- *Sistemik pilokarpin veya soman uygulanımı
- *Area tempesta enjeksiyonları
- *Kindling
- *Parsiyel nöbetleri gösteren diğer genetik modeller (Otx-/-fare, transgenik "jerky" fare, Ihara mutant sıçan ve diğer mutant fareler)

Jeneralize nöbet (tonik, tonik- klonik, absans) modelleri:

- *Maksimal elektroşok nöbetleri (MES)
- *Kimyasal konvülsanlar ile oluşturulan modeller
- *Genetik modeller

Kimyasal konvülsanlar ile oluşturulan nöbetler:

- *Glutamat agonistleri (domoik asit, NMDA, quisqualik asit, kainik asit)
- *GABA antagonistleri (Pentilentetrozol-PTZ, bikukullin, piktotoksin)
- *Glutamik asit dekarboksilaz inhibitörleri (tiosemikarbazid, 3-merkaptopropionik asit, alliglisin) ve diğer ajanlar (flurotil, oubain, risinin,

4-deoksiipridoksin, teofilin, sitrikinin) kullanılmaktadır.

Genetik modeller:

Fare modelleri (weaver, diğer mutant ırklar vb.), sıçan modelleri (GEPRs, NODA, Flathead (fh/fh)) ve çeşitli hayvanlardan oluşan modeller (Drosophila mutantları, monogolian gerbil, epileptik köpekler) bulunmaktadır.

Jeneralize nöbetlerin alt sınıfında yer alan absans nöbet modelleri:

*Kimyasal olarak indüklenen hayvan modelleri (kedilerde penisilin sistemik enjeksiyonu, gamma hidroksi bütirat (GHB), {4,5,6,7-tetrahidroisoksazolo[4,5,-c]piridine-3-ol} (THIP), sistemik düşük doz PTZ, bikukullin, CO₂ yoksunluk nöbetleri, vb.)

*Tek gen mutasyonları ile oluşturulan fare modelleri (letharjik, stargezer, tottering, leaner, mocha, ducky)

*Poligenetik sıçan modelleri (Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg (GAERS), Wistar Albino Glaxo from Rijswijk (WAG/Rij)) olmak üzere üç ana grupta toplanabilir.¹⁶

Sıklıkla kullanılan bazı Epilepsi modellerininin oluşturulması:

MES modeli: Genellikle 50-60 Hz ya da düşük frekansda (6 Hz) alternan akım kornea, kafa ya da kulak elektrotları ile uygulanmaktadır. Akım şiddeti farede 50 mA ve sıçanda 150 mA kadardır. Elektroşok nöbetler, postür kaybı, tonik fleksiyonu takiben tonik ekstansiyon ve klonusdur, ancak modelin en kritik noktası ön ve arka ekstremitedeki vücut düzlemine paralel arkaya doğru tonik ekstansiyon şeklindeki bitiş nöbetidir.¹⁷

PTZ ile oluşturulan akut nöbet modeli: PTZ'nin dozunun ayarlanması son derece önemlidir. PTZ intravasküler olarak yaklaşık 50 mg/kg ya da intraperitoneal olarak 100-150 mg/kg dozunda tonik klonik nöbet aktivitesi oluşturmaktadır. PTZ'nin daha düşük dozlarında ise azalmış davranış yanıtı ve daha uzun nöbet öncesi evreleri görülmektedir. PTZ fizyolojik tuzlu su solüsyonu içinde çözündürülerek hazırlanmaktadır.¹⁵ PTZ nöbetlerinde yapılan skorlama şu şekildedir: 0 nöbet yok; 1 jeneralize myoklonik jerk (bir kasın geçici olarak kasılıp sarsılması); 2 doğrulma kaybının eşlik etmediği jeneralize klonik nöbet; 3 doğrulma kaybının eşlik ettiği jeneralize klonik nöbet; 4 ön ekstremitte tonusu ile doğrulma kaybı; 5 arka ekstremitte tonusu ile doğrulma refleksinin kaybı.¹⁸

Absans modellerinden düşük doz PTZ modeli: Sıçan ya da fareye 10-30 mg/kg intraperitoneal ya da subkutan olarak PTZ verilmekte ve neticede EEG'de bilateral, senkron 7-9 Hz.'lik diken dalga deşarjları (DDD) görülmektedir. PTZ'nin dozu artırılıp 40 mg/kg şeklinde ara doza çıkıldığında ise yüz ve ön ekstremitelerle sınırlı olan klonik bulgular ortaya çıkmaktadır.¹⁷

Bazı kemirgen türlerinin EEG kayıtlarında kendiliğinden oluşan DDD'ler izlenebilmektedir. GAERS ve WAG/Rij sıçanlar, kendiliğinden DDD aktivitesi gösteren Wistar Albino Sıçanların inbred (yakın akraba eşleştirmesi) üretilmesiyle elde edilmişlerdir. Bu hayvanlarda absans nöbetler (kısa süreli ve saniyeler içinde sonlanan, bilinç kaybının

da eşlik ettiği nöbetler) dışında nörolojik bir bozukluk tespit edilmemiştir. Bu hayvanlar absans epilepsinin poligenetik sıçan modeli olarak kabul görmektedir.¹⁸⁻²⁰

Temporal lop epilepsisi (TLE) insanda en yaygın olarak görülen epilepsilerden biridir ve sıklıkla TLE'li hastalar geleneksel antiepileptik tedaviye (AED) direnç göstermektedir.²¹ Epilepsinin hayvan modelleri geleneksel AED'ye olan direncin ve epilepsi gelişiminin altında yatan temel mekanizmaların araştırılmasına olanak sağlamaktadır.²²

TLE'nin hayvan modelleri: İki majör gruba ayrılır. İlki eksitotoksik bileşimlerin (kainik asit, pilokarpin) uygulanması ile indüklenen status epileptikus takiben gelişen spontan epilepsi durumu; ikincisi kindling ile indüklenmiş temporal lop epilepsisi olarak belirtilen elektrikle uyarılmış kronik tekrarlayan nöbetlerdir.²³

Sıçanlarda limbik yapıların elektrik stimülasyonu ile uyarılması ile oluşturulan kindling (tutuşurma, ateşleme) nöbetleri: TLE'nin en yaygın biçimde kullanılan modellerinden biridir.²⁴⁻²⁶ Epileptojenik etkilerine ilaveten kindling; TLE'li hastalarda gözlenen çeşitli duygusal problemlere benzer davranış değişikliklerine de neden olmaktadır.²⁷ Bu modelin büyük avantajlarından biri de epileptogenez sürecinin iyi bilinmesi, kolayca kontrol edilebilmesi ve hatasız ölçülebilmesidir. TLE'nin elektriksel kindling modeli, amigdaloid çekirdekler, priform korteks, hipokampus veya diğer limbik yapıların günlük tekrarlayan elektriksel stimülasyonuna dayanmaktadır.^{28,29} Amigdaloid çekirdekler beynin ateşlenme (kindling) oluşumuna en hassas bölgesidir, tekrar tekrar uyarılma sonucu nöronal uyarılabilirlik değişmektedir ve sonuç olarak nöbet oluşumu gelişebilmektedir.³⁰

Kindling; neokorteks, talamus, kaudat gibi nonlimbik alanların uyarılmaları ile de gerçekleştirilebilmektedir ancak farklı davranışların gelişmesine yol açmaktadır. Beyin sapı, serebellum gibi diğer birçok alan kindling'i desteklememiştir. Ti-

pik olarak limbik kindling, davranış etkileri olmadan art-deşarjlar oluşturabilecek bir şiddette uyarının verilmesi ile başlar. Tekrarlayan uyarılar ile art-deşarjların süresi artar ve iktal davranışlar başlar.²⁹

Limbik-kindling nöbetler ayağa kalkma ve düşme olarak bilateral ve unilateral tonik klonik nöbetlerle ilişkili motor epizodları içermektedir. Davranışsal belirtiler ilk olarak Racine'nin tarif ettiği birbirinin ardından gelen aşamalardan geçerek progresif olarak gelişmektedir. Bu aşamalar; 1. aşama: davranışsal tutukluk, 2. aşama: kafa sallama ve bıyık oynatma, 3. aşama: tek taraflı ön üyenin (pençe) klonik hareketi, 4. aşama: çift taraflı ön üyenin (pençe) klonik hareketleri, 5. aşama: çift taraflı ayağa kalkma ve düşme, 6. aşama: orijinal açıklamalar için değişen, kafesin kenarlarına karşı hem saldırgan koşmalar hem de çarpıcı hareketleri içerebilmektedir.^{31,32} Genelde kullanılan uyarı parametreleri 1 saniyede 60-100 Hz olacak şekildedir. Süresi ise 5. aşamaya gelene kadardır. Tipik olarak günde 1 kere, 1 saniye süreli uyarımlarla amigdaloit çekirdeklerin kindling süresi yaklaşık olarak 2 hafta iken, hipokampal kindling süresi 4 haftadır.²⁹

Kimyasal kindling modeli: Kimyasal ajanlar intraserebral veya sistemik olarak verilebilmektedir. Kimyasal kindling'de en yaygın kullanılan ajan PTZ'dir. PTZ, GABAA reseptör kanalının selektif blokeridir ve merkezi sinir sisteminde GABA aracılı nörotransmisyonun azaltılması ile ilişkilidir.³³ Bu modelde PTZ eşik altı dozlarda (20-30 mg/kg) sistemik olarak gün aşırı veya haftada birkaç kez olacak şekilde 1-2 ay boyunca uygulanmaktadır.¹⁷

Sonuç olarak; iyi karakterize edilmiş hayvan modelleri epileptogenezisin altında yatan moleküller ve hücresel değişikliklerin aydınlatılmasına, epilepsinin tedavisinde yeni ve alternatif tedavi edici yaklaşımların belirlenmesine olanak sağlayabilmektedir. Dolayısıyla deneysel çalışmalarda, insandaki epilepsi hastalığının patofizyolojik temeli-

ni en iyi derecede yansıtabilen uygun modelin seçimi son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Seino M. Classification criteria of epileptic seizures and syndromes. *Epilepsy Res* 2006;70(Suppl 1):27-33.
2. Zupec-Kania BA, Spellman E. An overview of the ketogenic diet for pediatric epilepsy. *Nutr Clin Pract* 2009;23:589-596.
3. Bertram EH. Temporal lobe epilepsy: where do the seizures really begin? *Epilepsy Behav* 2009;14(Suppl 1):32-37.
4. Cloix JF, Hévor T. Epilepsy, regulation of brain energy metabolism and neurotransmission. *Curr Med Chem* 2009;16:841-853.
5. Lehnertz K, Bialonski S, Horstmann MT, et al. Synchronization phenomena in human epileptic brain networks. *J Neurosci Methods* 2009;183:42-48.
6. Artieda J, Alegre M, Valencia M, et al. Brain oscillations: pathophysiological and potentially therapeutic role in some neurological and psychiatric diseases. *An Sist Sanit Navar* 2009;32(Suppl 3):45-60.
7. Postnova S, Finke C, Jin W, Schneider H, Braun HA. A computational study of the interdependencies between neuronal impulse pattern, noise effects and synchronization. *J Physiol Paris* 2010;104:176-189.
8. Altay EE, Bilir E. Demans ve epilepsi. *Demans Dizisi* 1999;4:116-128.
9. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
10. Garcia Garcia ME, Garcia Morales I, Matías Guiu J. Experimental models in epilepsy. *Neurologia* 2010;25:181-8.
11. Galanopoulou AS, Moshé SL. The epileptic hypothesis: developmentally related arguments based on animal models. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 7):37-42.
12. Engel JJ, Schwartzkroin PA. What Should Be Modeled? In: Pitkanen A, Schwartzkroin PA, Moshe SL, (eds): *Models of Seizures and Epilepsy*. San Diego, Elsevier Academic Press, 2006;1-14.
13. Contreras D. Experimental models in epilepsy. Elsevier Academic Press, USA. *Revista de Neurologia* 2000;30:370-376.
14. Fisher RS. Animal models of the epilepsies. *Brain Res Brain Res Rev* 1989;14:245-278.
15. McCandless DW, FineSmith RB. Chemically induced models of seizures. *Animal Models of Neurological Disease, II Metabolic Encephalopathies and the Epilepsies*. 1992: Vol 22.

16. Sarkisian MR. Overview of the current animal models for human seizure and epileptic disorders. *Epilepsy Behavior* 2001;2:201-216.
17. Onat F. Epilepsinin deneysel modelleri. *Epilepsi. Nobel Tıp Kitabevleri* 2008;4:37-43.
18. Coppola G, Arcieri S, D'Aniello A, et al. Levetiracetam in submaximal subcutaneous pentylentetrazol-induced seizures in rats. *Seizure* 2010;19:296-299.
19. Danober L, Deransart C, Depaulis A, Vergnes M, Marescaux C. Pathophysiological mechanisms of genetic absence epilepsy in the rat. *Prog Neurobiol* 1998;55:27-57.
20. Manning JP, Richards DA, Bowery NG. Pharmacology of absence epilepsy. *Trends Pharmacol Sci* 2003;24:542-549.
21. Morimoto K, Fahnestock M, Racine RJ. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Prog Neurobiol* 2004;73:1-60.
22. Bethmann K, Fritschy JM, Brandt C, Löscher W. Antiepileptic drug resistant rats differ from drug responsive rats in GABAA receptor subunit expression in a model of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis* 2008;31:169-187.
23. Majores M, Eils J, Wiestler OD, Becker AJ. Molecular profiling of temporal lobe epilepsy: comparison of data from human tissue samples and animal models. *Epilepsy Res* 2004;60:173-178.
24. Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol* 1969;25:295-330.
25. Bertram E. The relevance of kindling for human epilepsy. *Epilepsia* 2007;48(Suppl 2):65-74.
26. Nolte MW, Löscher W, Herden C, Freed WJ, Gernert M. Benefits and risks of intranigral transplantation of GABA-producing cells subsequent to the establishment of kindling-induced seizures. *Neurobiol Dis* 2008;31:342-354.
27. Kalynchuk LE, Pinel JP, Meaney MJ. Serotonin receptor binding and mRNA expression in the hippocampus of fearful amygdala-kindled rats. *Neurosci Lett* 2006;396:38-43.
28. Carçak N, Ferrandon A, Koning E, et al. Effect of stage 2 kindling on local cerebral blood flow rates in rats with genetic absence epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:33-43.
29. Engel J, Pedley TA, Aicardi J, Dichter MA. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Second edition. Volume one. Lippincott Williams & Wilkins, USA 2008.
30. Karabekiroğlu K. Antenatal dönemde steroidlerin fetal beyin üzerine etkileri ve psikiyatrik sonuçları. *Yeni Sempozyum* 2007;45-56.
31. Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1972;32:281-294.
32. Post RM. Do the epilepsies, pain syndromes, and affective disorders share common kindling-like mechanisms? *Epilepsy Res* 2002;50:203-219.
33. Pitkänen A, Schwartzkroin PA, Moshé SL, (Eds). *Models of seizures and epilepsy*. Elsevier Academic Press 2006:345-350.