

## TEKRARLAYAN PENTYLENETETRAZOLE KONVULSIYONLARINDA NÖBET ŞEKLİ VE ŞİDDETİNDE GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLER

Dr. Nurbay ATEŞ, Dr. Deniz ÖZTÜRK, Dr. Gül İLBAY  
Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD, KOCAELİ

### ÖZET

Çalışmamızda tekrarlanan Pentylenetetrazole (PTZ) uygulamalarıyla oluşan konvulsif nöbetlerin süre ve şekilleri ve santral sinir sisteminin PTZ'e duyarlılığında değişiklik olup olmadığı araştırıldı.

Günaşırı i.p olarak toplam beş kez 55 mg/kg dozunda PTZ uygulandı ve otuz dakika boyunca epileptik nöbet aktivitesi gözlemlendi. Kontrol grubuna ise aynı miktarda %0.9 NaCl enjekte edildi. 55 mg/kg PTZ tüm hayvanlarda jeneralize tonik-klonik nöbetlere yol açtı. Toplam nöbet süresi ilk nöbete göre 3. enjeksiyondan sonra anlamlı olarak azalmış, 5. enjeksiyondan sonra ise anlamlı olarak artmış bulundu. Tekrarlanan enjeksiyonlar sonucu nöbet karakteristiklerinde önemli değişiklikler gözlemlendi.

Sonuçlarımız tekrarlanan PTZ enjeksiyonlarına bağlı konvulsiyonlarda hem nöbet şiddetinde hem de süresinde önemli farklılıklar olduğunu göstermektedir. Bu durum konvulsan ajanın eksitator etkisine karşı beyindeki inhibitör sistemlerin aktive olmasına bağlı olarak nöbet komponentlerinde gözlenen değişikliklerin ortaya çıkabileceğini ve tekrarlayan konvulsiyonların bazı beyin bölgelerinde uyarılma eşliğinde değişikliklere yol açabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler : Epileptik nöbetler, nöbet şiddeti, PTZ

### THE CHANGES IN THE SEIZURES PATTERN AND INTENSITY DURING THE COURSE OF REPEATED PENTYLENETETRAZOLE INDUCED CONVULSIONS

#### SUMMARY

In this study, we investigated the effects of repeated PTZ administration on convulsion time, convulsion pattern and also the changes in the sensitivity of central nervous system to PTZ.

Following the alternate day administration of 55 mg/kg PTZ five times, epileptic seizures activity has been observed for 30 min. All PTZ injections resulted with generalized tonic-clonic convulsions but after the repeated injections the components of epileptic seizures have been changed obviously. The convulsion time has found to be decreased after 3. injection and in contrary increased after 5. injection significantly.

Our results show that, repeated PTZ injections result important differences in the intensity and the duration of the epileptic seizures. This can be attributed to the motivation of the neural inhibitory systems and different activation level of brain structures.

Key Words: Epileptic seizures, seizure intensity, PTZ

Pentylenetetrazole (PTZ) deneysel epilepsi modelleri oluşturmak amacıyla sıklıkla kullanılan sistemik konvulsan bir ajandır<sup>(1)</sup>. PTZ'un 50-80 mg/kg'lık tek bir dozunun uygulanmasını takiben myoklonik jerkler, myoklonuslar, tonik ekstansiyon ve fleksiyonlar, tonik-klonik konvulsiyonlar ortaya çıkmaktadır<sup>(2)</sup>. Bu nöbet şekli major PTZ nöbeti olarak adlandırılmaktadır<sup>(3)</sup>. PTZ ile oluşturulan konvulsiyonlarda nöbet şeklinin, ontojenik gelişim basamaklarında değişiklik gösterdiği, yetişkin hayvanlarda ise belirgin bir nöbet paterninin ortaya çıktığı gösterilmiştir<sup>(4)</sup>. PTZ'un subkonvulsif dozlarının uygulanmasının uzun süreli nöronal değişikliklerle birlikte

duyarlılık artışına yol açtığı, buna karşın yüksek konvulsif dozların ise inhibitör nöronal sistemleri aktive edebileceği bildirilmiştir<sup>(5)</sup>. Biz bu çalışmamızda tekrarlanan PTZ nöbetleri oluşturarak geçirilen bir nöbetin sonraki nöbetleri nasıl etkileyebileceğini, konvulsif nöbet aktivitesinin süresini ve şeklini değerlendirerek santral sinir sisteminin PTZ'e duyarlılığında değişiklik olup olmadığını araştırdık.

#### MATERYAL VE METOD

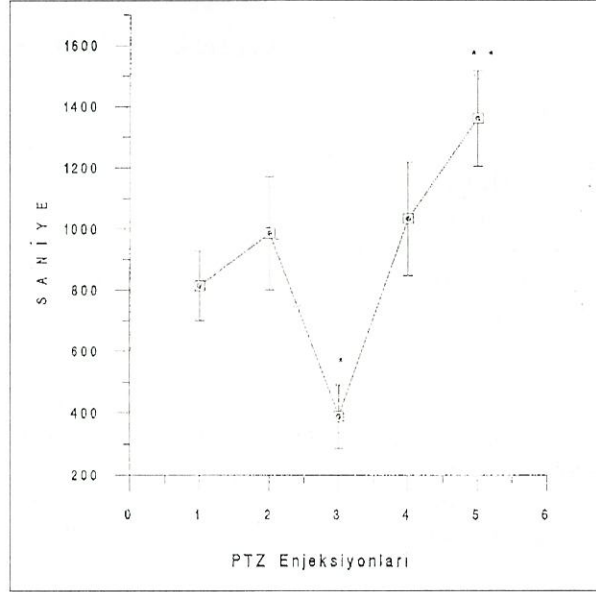
KO.Ü Tıp Fak. Fizyoloji Laboratuvarında yapılan çalışmamızda 20-24 haftalık wistar albino erkek sıçanlar kullanıldı. 12 saat aydınlık / 12 saat karanlık rejiminde tutuldular.

Standart sıçan yemi ve çeşme suyunu ad libitum olarak alan hayvanlar kontrol ve deney grubu olarak ikiye ayrıldılar. Deney grubundaki sıçanlara gün aşırı toplam beş kez 55 mg/kg dozunda i.p. PTZ enjeksiyonu yapıldı (6). PTZ enjeksiyonundan hemen sonra sıçanlar pleksiglas gözlem kafesine konuldu ve otuz dakika boyunca epileptik nöbet aktivitesi gözlemlendi. Kontrol grubundaki hayvanlara ise aynı miktarda %0.9 'luk NaCl enjekte edildi. Konvulsiyon süresi ve nöbet şekli izlenerek kaydedildi. PTZ (Sigma Co) serum fizyolojik içinde çözdürülerek uygulandı. Veriler Ort.±SE (Standart hata) olarak ifade edildi. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı.  $P<0.05$  istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

### BULGULAR

55 mg/kg PTZ tüm hayvanlarda yaklaşık 6-23 dakika süreli, jeneralize tonik-klonik nöbetlere yol açtı. Jeneralize nöbetler fasiyel ve ön üye kaslarının klonuslarına eşlik eden klonik nöbetleri takiben başlayıp baş, boyun, kuyruk ekstansiyonu tonik fleksiyon- ekstansiyon ile birlikte doğrulma refleksinin kaybı, vahşi koşu ve takiben uzamış klonuslarla tamamlandı. Tekrarlanan enjeksiyonlara bağlı olarak tonik-klonik nöbet komponentlerinde ve süresinde önemli değişiklikler saptandı. İntraperitoneal 1. PTZ enjeksiyonu sonrası toplam tonik-klonik nöbet süresi ortalama  $815\pm113$ , 2. enjeksiyon sonrası  $986\pm185$ , 3. enjeksiyon sonrası  $389\pm103$ , 4. enjeksiyon sonrası  $1034\pm185$ , 5. enjeksiyon sonrası  $1361\pm157$  saniye olarak bulundu. Toplam nöbet süresi şekil 1'de görüldüğü gibi ilk nöbete oranla 3. enjeksiyondan sonra anlamlı olarak azalmış, 5. enjeksiyondan sonra ise anlamlı olarak artmıştır. Toplam nöbet süresinde artmanın gözlemlendiği 5. enjeksiyondan sonra görülen nöbet komponentleri ayrı ayrı değerlendirildi ve 1. enjeksiyondan sonra oluşan tonik aktivite nöbet süresinin %94 'ünü oluştururken bu oranın 5. enjeksiyondan sonra %37'ye düştüğü bulundu. Vahşi koşu ile birlikte ekstremite klonik kasılmaları birinci enjeksiyonu takiben oluşan nöbetin %6 'sını oluştururken 5. enjeksiyon sonucu oluşan nöbette %63 oranında yer tutmuştur. İlk enjeksiyon sırasında mortalite oranı %28.5, ikinci enjeksiyonda %30 idi (şekil

2). Daha sonraki enjeksiyonlarda ise ölüm gözlenmedi.

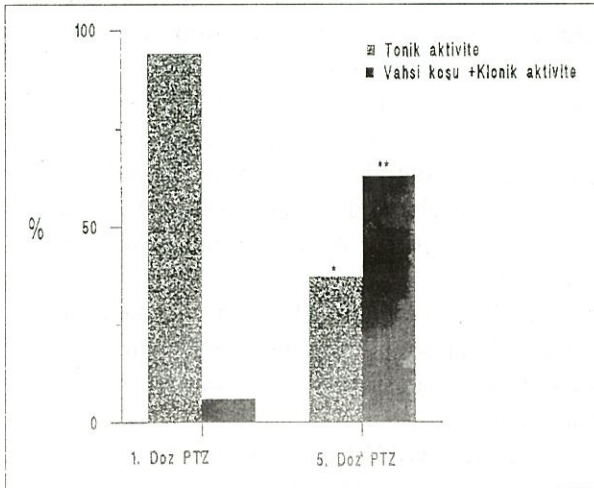


Şekil 1: Günaşırı 5 kez uygulanan PTZ dozlarıyla oluşan generaliz nöbet süreleri. \*  $p<0.05$  (tüm dozlar), \*\*  $p<0.05$  (ilk doz)

### TARTIŞMA

Sonuçlarımız ilk iki enjeksiyon sonucu oluşan nöbetlerde statusa bağlı olarak ölümlerin oluştuğunu, sonraki nöbetlerde ise jeneralize tonik-klonik statusa girilmeden sonlandığını göstermektedir. Özellikle 3 doz PTZ enjeksiyonundan sonra toplam epileptik nöbet aktivitesinin anlamlı olarak azaldığı, 4. ve 5. dozlardan sonra ise arttığı saptanmıştır. Bu sonuçlar ilk iki PTZ enjeksiyonu sonucunda PTZ'e karşı duyarlılığın azaldığı, sonraki enjeksiyonlarda nöbet süresinde artış gözlenmesine rağmen nöbetin daha hafif bir tarzda (klonik) seyrettiği ve bu nedenle ölüme yol açmadığı tespit edilmiştir. Çalışmada 55 mg/kg PTZ günaşırı olarak uygulanmış ve bu şekilde bir önceki dozun PTZ eşliğinde yaptığı artış kısmen ortadan kaldırılmış ve bu sabit dozda devam edilmiştir. Gözlenen konvulsiyon yanıtı 3. dozdan sonra oluşan PTZ nöbetinde sürenin belirgin olarak azaldığıdır. 5. dozda ise nöbet süresi artmakla birlikte nöbet şekli değişmiştir. Toplam sürenin arttığı 4., 5. doz PTZ nöbetlerinde doğrulma refleksinin kaybıyla birlikte gözlenen tonik-klonik konvulsif aktivite yerine vahşi koşu ve uzamış klonusların eşlik ettiği klonik nitelik baskın hale gelmiştir.

Jeneralize nöbetlerin tonik ve klonik komponentlerinin farklı beyin yapılarında gözlenen hiperaktiviteyle ilişkili olduğu araştırmacı tarafından rapor edilmiştir (7). Bu çalışmalarda klonik nöbetler daha çok ön beyin yapılarıyla ilişkili, tonik komponentin önde olduğu tonik-klonik nöbetlerin ise beyin sapı yapılarıyla ilişkili olduğu belirtilmektedir. Klonik PTZ nöbetlerinin, insan myoklonik nöbetleri için, tonik-klonik nöbetlerin ise jeneralize tonik-klonik nöbetler için bir model olduğunu gözönüne alırsak tekrarlayan enjeksiyonlara bağlı olarak gözlenen klonik aktivite artışı nöbet şiddetinde bir azalma olarak değerlendirilebilir (4). Bu değerlendirme şöyle açıklanabilir; PTZ, özellikle GABA reseptör kompleksindeki benzodiazepin bağlanma alanlarını bloklayarak etki gösterir (8). Aynı zamanda tek bir doz enjeksiyonu ile eksitator aminoasitlerin aktivasyonuna yol açar. Oysa PTZ 'un yüksek ve tekrarlanan dozları inhibitör nöral sistemlerin harekete geçmesine yol açar ve bu etki PTZ'un jeneralize konvulsif etkisine karşılık gelir (5,9,10). Bu değerlendirmeyi kanıtlayacak önemli bulgular vardır, şöyle ki; merkezi sinir sisteminde en önemli inhibitör sistemlerden biri olan adenosinin ve bazı diğer nöroprotektif ajanların PTZ nöbetleri sonucu konsantrasyonları artar (11). Nöbetlerin tekrarlamasıyla oluşan bu artış, en azından bazı beyin bölgelerinin aktivasyonunu azaltarak nöbet şiddetinde ve buna bağlı olarak nöbet şeklinde bir değişikliğe yol açabilir (5).



Şekil 2: 1.ve 5. PTZ enjeksiyonlarında tonik aktivitenin ve vahşi koşu ile birlikte klonik

kasılmaların toplam nöbet süresine oranları \*  $p < 0.05$  (1. doz PTZ), \*  $p < 0.05$  (1. doz PTZ)

Sonuç olarak tekrarlanan PTZ enjeksiyonlarına bağlı olarak hem nöbet şiddetinde hem de süresinde önemli farklılıklar oluşmaktadır. Bu farklılıklar beyindeki inhibitör sistemlerin harekete geçmesi ve tekrarlayan konvulsiyonlara yanıt veren beyin bölgelerindeki farklı aktivasyon düzeyiyle açıklanabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Fisher R S: *Animal models of epilepsies*. Brain Res Rev 1989; 14: 245-278
2. Mares P, Schichkerova P: *Seizures elicited by subcutaneous injection of metrazol during ontogenesis in rats*. Activ. Sup 1980; 22: 264-268
3. Mares P, Mirvaldova H, Belska M: *Influence of a new antiepileptic drug org 6370 on metrazol-induced seizures in rats during ontogenesis*. Physiologia Bohemoslovaca 1990; 39: 199-205
4. Veliskova J, Velisek L, Moshe S L: *Age specific effects of baklofen on pentyleneterazole-induced seizures in developing rats*. Epilepsia 1996; 37(8): 718-722
5. Goldman H, Berman R B, Hazlett J et al: *Cerebrovascular response to pentyleneterazole: time and dose dependent effects*. Epilepsy Res 1992; 12: 227-242
6. Mc Caughran J A, Manetto C. and Jr: *Changes in convulsive threshold in developing rat following chronic administration of pentyleneterazole*. Epilepsia 1982; 23: 619-627
7. Miller J W, MD, PhD, McKeon C A, BS Ferredeli A, MD: *Functional anatomy of pentyleneterazol and electroshock seizures in the rat brainstem*. Annals of Neurology 1987; 22 (5): 615-621
8. Brabcova R, Kubova H, Velisek L, Mares P: *Effects of benzodiazepine, bretazenil (Ro 16-6028), on rhythmic metrazol EEG activity: Comparison with standart anticonvulsants*. Epilepsia 1993; 34(6): 1135-1140
9. Paredes G S, Otero R S, Alvarez E M, et al: *Experimental spike-and-wave discharges induced by pentyleneterazole and tolerance to repeated injections: an electrophysiological and biochemical study*. Epilepsy Res 1989; 4: 139-146
10. Hantraye E, Brouillet B, Guibert C, et al: *Pentyleneterazole-induced seizure is not mediated by benzodiazepine receptors in vivo*. Neuropharmacol 1987; 22 (10): 1509-1512
11. Levin E, Bleck V: *Electroshock seizures in mice: Electroshock seizures in mice*. Epilepsia 1981; 22: 577-881