

## EPİLEPTİK NÖBETLER VE KAN-BEYİN BARIYERİ

Mehmet KAYA\*

### Kan-Beyin Bariyerinin Özellikleri ve Önemi:

Beyin damar endotel hücrelerinin oluşturduğu kan-beyin bariyeri (K-BB), beyin interstisyel sıvısındaki elektrolitlerin sürekli olarak belirli bir değerde tutulmasında rol oynar ve aynı zamanda, beyin ekstrasellüler sıvısının stabil olmasına katkı sağlar. Böylece K-BB, kan ile beyin arasındaki madde değişimini düzenler ve nöronların homeostatik bir ortamda çalışmasına katkıda bulunur (1). Epileptik nöbetler sırasında kan ile beyin arasındaki madde değişiminde meydana gelen dengesizlikler, nöbetler sonrası geçici veya sürekli nöropsikiyatrik bozuklukların gelişiminde bir rol oynayabilir (15). Ancak, K-BB'nin bahsedilen bu bozukluklardaki önemi bilinmemektedir. Böylece, konvülsif terapinin gelişmesine paralel olarak kimyasal veya elektriksel uygulamalarla oluşturulan epileptik nöbetlerde, nöbet sırası ve sonrasında K-BB çalışmalarına olan ilgi her geçen gün artmaktadır. Bu derlemede, epileptik nöbetler sırasında meydana gelen K-BB yıkımı, yıkım mekanizmaları ve bu yıkımda rol oynadığı ileri sürülen sistemik veya beyin kan akımındaki değişiklikleri inceleyeceğiz. Aynı zamanda, K-BB geçirgenliğindeki yaşa bağlı değişikliklerden de bahsedeceğiz.

### Epilepsi oluşturma modelleri:

#### 1- Kimyasal ajanlar:

**Kainik asit:** Bir glutamat analogu olup, potansiyel bir nöroeksitator ve nörotoksik maddedir. Limbik ve kortikal bölgelerde beyin hasarı ile karakterize olan tonik-klonik nöbetlere neden olmaktadır (17). **Bikükülin:**

Postsinaptik alanda gabaamino butirik asit (GABA) in inhibitör etkisini bloklayan bir maddedir (5). **Metokspiridoksin:** İnhibitör bir nörotransmitter olan GABA'nın sentezini bloklayan bir ajandır (16). **Pentilentetrazol:** Direkt nöroeksitator etkisi olan bu maddenin oluşturduğu nöbetler, insan epileptik nöbetlerindeki belirtilere yakın benzerlikler gösterir (16). **Antibiyotikler:** Penisilinler (penisilin G, ampisilin, kloksasilin), sefalosporinler (sefotakime, sefalotin, sefuroksime) ve aminoglikosidler (gentamisin) serebral kortekse direkt veya intraventriküler uygulandıklarında epileptojenik etkiye sahip oldukları bilinmektedir (7).

**2- Konvülsif nöbetler oluşturmak için elektroşok uygulanması:** Deneysel uygulamaların yanında psikiyatri kliniklerinde de çeşitli depresif durumların tedavisinde sıkça kullanılan bir metoddur (15).

### Nöbetler sırasında kan-beyin bariyerinin fonksiyonel düzensizlikleri:

Epileptik nöbetler; akut hipertansiyon, K-BB yıkımı, beyin kan akımı (BKA) ve metabolizma artışına eşlik eden sempatik sinir sisteminin aktivasyonunu şiddetlendirir (27). Epileptik hastalarda, serebrospinal sıvıda serum albumin ve beyin hasarı için bir marker olan enolaz düzeylerinin kontrollere göre arttığı bilinmektedir (4). Epileptik nöbetler sırasında oluşan nöronal hasarın patofizyolojisinde K-BB fonksiyonundaki düzensizlikler önemli bir rol oynayabilir (15,17,18).

Epileptik nöbetlerde K-BB geçirgenliğindeki değişiklikleri göstermek için Evans-blue, <sup>14</sup>C-sukroz, işaretli albumin, horseradish pe-

roksidaz (HRP) gibi birçok traser kullanılmaktadır. Normalde beyin dokusuna geçemeyen bu traserler, epilepsi koşullarında K-BB açılmışsa beyin dokusuna geçerler.

Epileptik nöbetler K-BB yıkımına yol açar ve normal şartlarda K-BB'yi geçemeyen polar bileşikler, proteinler, nörotransmitter ve benzeri büyük molekül ağırlıklı maddelerin beyne geçişine müsaade eder. Beyin kapiller endotel hücreleri pentilentetrazol (PTZ), bikükülin, kainik asit veya elektroşok uygulanmasıyla geçirgen hale gelir (16,17,18,20,24). Deneysel nöbetlerde albumin gibi makromoleküllere karşı K-BB geçirgenliğindeki artış çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (10,12,16,21,24,30). Birçok deneysel çalışma beş dakikayı aşan nöbetlerde K-BB geçirgenliğinin arttığını göstermektedir (10,17,20). PTZ'nin konvülzan olarak kullanıldığı çalışmalarda, tripan mavisi kedide, sodyum fluoresin ise guinea pigde traser olarak kullanılmış ve K-BB geçirgenliğinin arttığı bildirilmiştir (15). Rozdilsky ve Olszewski elektrokonvülzif şokta özellikle beynin talamus bölgesinde bariyer yıkımının meydana geldiğini göstermiş ve bu bulgular (29), PTZ ve elektriksel şok uygulanarak köpeklerde oluşturulan epileptik nöbetlerde teyit edilmiştir (11). Bir diğer çalışmada ise tek ve tekrarlanan elektrokonvülzif şokların K-BB geçirgenliğini arttırdığı belirtilmektedir (21).

#### **Nöbetler sırasında kan-beyin bariyerinin ultrastrüktürel bulguları:**

Nöbetler sonrası K-BB'deki açılma mekanizmasını izaha yönelik çok sayıda çalışma mevcuttur (16,24,31). PTZ ile oluşturulan nöbet sonrasında işaretli albumin ve HRP gibi büyük molekül ağırlıklı maddelerin beynin özellikle talamus bölgesinde arttığı gösterilmiştir (13). Elektron mikroskopik çalışmalarda, HRP vezikülleri kapiller endotel hücrelerinde, bazal membranda ve beynin ekstrasellüler tarafında gösterilmiş, dolayısıyla transsellüler yolun çalışabileceği ileri sürülmüş-

tür (13,24). Ekstravazasyonun (Evans blue boyasını bağlayan albuminin bu boya ile birlikte beyne geçmesi) nöbetin süresi ile orantılı olduğunu ileri süren çalışmalara rağmen, elektrokonvülzif şokla oluşturulan nöbetlerde, HRP traserinin beyne geçişi incelenmiş ve hatta ilk elektrokonvülzif şokta gelişen ilk nöbette bu maddenin bariyerden beyne geçtiği gösterilmiştir (24,31).

#### **Nöbetler sırasında kan-beyin bariyeri ve beyin kan akımı arasındaki ilişki:**

En önemli beyin aktivite artışı nöbetler tarafından oluşturulmaktadır. Epileptik nöbetler hem BKA hem de beyin metabolizmasında önemli oranda artışlara neden olmaktadır. Sonuç olarak epileptik nöbetler beyin fonksiyonlarında birçok düzensiz aktivitenin ortaya çıkmasında rol oynar (14,25). PTZ, bikükülin gibi çeşitli kimyasal ajanlarla oluşturulan epileptik nöbetlerde beyin glikoz ve oksijen tüketiminin arttığı bilinmektedir (8,17). Nöbetlerde glikoz kullanımı iki kat, periferik vasküler dirençteki artışa bağlı olarak total ve bölgesel BKA 1.5-9 kat artmakta ve şiddetli vazodilatasyondan dolayı beyin damarlarında otoregülasyon kaybolmaktadır (8,17).

Hem epileptik nöbetler hem de ortalama arteriyel kan basınç artışı, K-BB yıkımına yol açan önemli nedenlerdir. Ancak, gerek nöbetlerde gerekse hipertansiyonda gösterilen K-BB yıkımı bölgesel farklılıklar gösterir (15,16). Lorenzo ve ark. işaretli albuminin beyne geçişi ile bölgesel kan akımı arasındaki ilişkiyi incelemişler ve BKA arttığı halde traser geçişinin bu artışa eşlik etmediği sonucuna varmışlardır (12). Epileptik nöbetlerdeki BKA, nöbetlerin yarattığı metabolik artışla ilişkili çeşitli faktörlerden etkilenebilir ve bu durum kan basıncı artışından bağımsız olabilir (25,30). BKA'nın arttığı bazı bölgelerde K-BB geçirgenlik artışının bu kan akımı artışına eşlik etmediği ve BKA artışı ile K-BB yıkımı arasında bir ilişki, Evans-blue traseri kullanılan bir çalışmada gösteri-

lememiştir (17). Sistemik kan basıncı artışına eşlik etmesi gereken ve K-BB'nin açılması için gerekli olan beyin damar otoregülasyon kaybının yanında, makromoleküllerin beyine geçişi ile ifade edilen K-BB yıkımının meydana gelip gelmemesinde nörojenik faktörlerin de rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (17,31). Bolwig ve ark. elektroşok ile oluşturdukları nöbetlerde  $^{24}\text{Na}$ ,  $^{36}\text{Cl}$   $^{14}\text{C}$ - tioure ve  $^{14}\text{C}$ - D-glukozu (küçük molekül ağırlıklı traserler) kullanmışlar ve BKA artışına bağlı olarak bu maddelerin beyne geçişinde artış olduğunu göstermişlerdir (3). Epilepsi çalışmalarında büyük molekül ağırlıklı traserlerin beyine geçişinde BKA'nın önemli olduğu bildirilmiştir (3,24,31).

Nöbetler sırasında gösterilen K-BB geçirgenliğindeki artışın, beyin birçok bölgesinde yüksek olan BKA'dan bağımsız olarak meydana geldiği ve bir saat sonra normale döndüğü ileri sürülmektedir (12,13,30). Lokus serulous ve servikal sempatetiklerin stimülasyonu suyun K-BB'den geçişini arttırırken, nöbet sırasındaki sistemik hipertansiyon önlenildiğinde su geçişinin azaldığı bildirilmiştir (6). Bu bilgilere ilaveten, nöbet sırasında sistemik kan basıncındaki artışın önlenmesiyle, beyne istenmeyen madde geçişinin azaldığı ve K-BB tamamen normale döndüğü bilinmektedir. Bu durumda K-BB geçirgenlik artışında hemodinamik faktörlerin de kritik bir rol oynadığı ileri sürülmektedir (12,13,30). Ancak, epileptik nöbet kaynaklı nöronal metabolik faktörlerin veya epileptik nöbetler sırasında ortaya çıkan ani kan basıncı artışının tek başına K-BB permeabilite artışında en önemli faktörler olmadıkları, bunların yanında; arterial kan basıncındaki maksimal artış ve bu artışın yüksekliğini koruma süresinin de önemli olduğu ileri sürülmektedir (2,3,12,17,18,20).

### **Epileptik nöbetlerde kan-beyin bariyer yıkım mekanizmaları:**

Beyin kapiller endotel hücrelerindeki pino-

sitozun c-AMP ile stimüle edildiği bilinmektedir. c-AMP ise serotonin, histamin, katekolaminler, elektrik pulsları ve yüksek konsantrasyondaki potasyum gibi diğer depolarize ajanlarla stimüle edilmektedir (24,31). Beyinde bulunan c-AMP özellikle daha çok talamusta lokalizedir (28). Epileptik nöbetler sırasında gösterilen pinositoz artışında beyin metabolizmasındaki artışın önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür (24). Normalde K-BB'den geçemeyen Evans blue-albumin ve HRP gibi makromoleküller, epileptik nöbetler sırasında orta beyin bölgeleri başta olmak üzere beyine geçmektedir. Elektrokonzulziv şok sırasında beyin damar endotel hücrelerinde transendotelial pinositozun aktivasyonu HRP geçişinin arttığı ve nöbet kesildikten sonra da HRP geçişinin azaldığı gösterilmiştir (3,24,31). Diğer yandan, beta adrenerjik reseptörler beyin damarlarında bulunmakta (23) ve bunların agonistleri, yine endotelde bulunan adenil siklazı aktive etmektedir. Aktive adenil siklaz ise c-AMP artışına neden olmaktadır. c-AMP aktivasyonu sonucunda da K-BB'nin yıkıldığı ileri sürülmektedir (3,6,24).

Epileptik nöbet sonrası K-BB fonksiyonunun normale döndüğü bilinmektedir (12). Epileptik nöbetler sırasında sistemik hipertansiyon önlenmesine rağmen, K-BB yıkımının hala devam etmesinde iki mekanizma düşünülmektedir (18,24,31). 1- Artmış olan pinositoz aktivitesini nöbetler sırasında ya membran depolarizasyonu ya da nörotransmitterler tarafından yükseltile c-AMP konsantrasyonu devam ettirmektedir. 2- Epileptik nöbet sırasında ani kan basınç artışı ve vazodilatasyonla pinositotik aktivitenin indüklendiği ile ilgili bilgiler yetersizdir ve sıkı bağlantıların açılıp bu yolla HRP'nin beyine geçtiği de bilinmemektedir (18,24,31).

Sonuç olarak, bir grup araştırmacı epileptik nöbetlerde gösterilen K-BB permeabilite artışının kapiller endotel hücrelerindeki pinositotik aktivite artışı ile sağlanabildiğini

gösterirken (18,24,31), karşı grup, epileptik nöbetlerde kapiller dilatasyona neden olan intraluminal basınç artışı ile sıkı bağlantıların açıldığı ve bu yolla K-BB geçirgenliğinin arttığını ileri sürmektedirler (26,30).

### **Kan-beyin bariyeri, beyin kan akımı ve bölgesel farklılıklar:**

Hem hipertansiyonda hem de nöbetlerde, sistemik kan basıncı artmasına rağmen, her iki koşulda gösterilebilen K-BB yıkımında bölgesel farklılıklar vardır (15,16). K-BB yıkımı, önemli oranda kan basıncı yükselmesine ve bu yüksekliği belirli bir süre korumasına bağlıdır (20). K-BB yıkımı için kritik noktanın BKA'daki otoregülasyon kaybı olduğu bilinmektedir (15,30). Aksine, BKA'nın fazla oranda yükseldiği bölgelerden özellikle kortekste Evans blue geçişinin bu kan akımı artışına eşlik etmediği gösterildi (30). BKA artışına rağmen, K-BB yıkımının bu artışa eşlik etmemesi, damar intraluminal basıncının K-BB'yi açmak için yeterli bir güce ulaşması ile izah edilmeye çalışılmaktadır (12,13).

Hipertansiyonda, Evans blue-albumin ekstravazasyonu daha çok parietal ve oksipital korteks gibi neokorteks alanlarında görülmektedir (16). Epileptik nöbetlerde serebral korteksten ziyade özellikle başta talamus olmak üzere orta beyin çekirdeklerinde ve serebellumda K-BB yıkımı gerçekleşir. Diğer yandan, deneysel çalışmalarda kullanılan konvülfif ajanların K-BB yıkımında bölgesel seçiciliğe sahip oldukları bilinmektedir. Örneğin, PTZ genelde ortabeyin çekirdeklerinde ve kısmen de serebellumda yıkıma neden olur. Bikükülin palliduma, metoksipiridoksin hipokampusu, kainik asit neokortekse seçicilik göstermektedir (15,16).

### **Kan-beyin bariyeri, beyin kan akımı ve yaşa bağlı değişiklikler:**

Elektroşok uygulanan sıçanlarda, traser olarak Evans-blue ve <sup>14</sup>C-sukroz kullanılmış ve K-BB geçirgenliğinde yaşa bağlı bir farklı-

lık gösterilmemiştir (19,26). Aksine, epileptik nöbetlerde yaşa bağlı olarak K-BB yıkımında artış ve bölgesel farklılıkların olduğu bildirilmiştir (22,32,33). K-BB'nin doğumdan sonra beşinci güne kadar tamamlanmadığı ileri sürülmesine rağmen (9), yavru sıçanların beyнинin nöbetle oluşturulan hasara karşı dirençli olduğu ve bu dirençte gelişen beyin plastisitesi ve tamir mekanizmalarındaki hızın rol oynadığı ileri sürülmektedir (22). Bu nedenlerle yaşa bağlı olarak uygulanan epileptik nöbetler, 10 günlük yavru sıçanların beyinde genellikle minimal hasar meydana getirmektedir. 10 ve 20 günlük yavru sıçanlarda PTZ ile oluşturulan nöbetlerde K-BB geçirgenliği beyin birçok bölgesinde artmakta ve bu artış 21 günlük sıçanda 10 günlüğe göre çok daha fazla olmaktadır. 10 ve 21 günlük sıçanlarda PTZ ile oluşturulan nöbetlerde K-BB geçirgenliği beyin birçok bölgesinde artmaktadır. Bu geçirgenlik artışında, nöbet başlangıcında görülen kan basıncı artışının kısmen ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (22).

### **SONUÇ**

Merkezi sinir sisteminde nöronların normal fonksiyonlarını yapabilmeleri için gerekli olan K-BB, özellikle çeşitli depresif durumların tedavileri için uygulanan elektrokonvülfif nöbetlerde yıkılmaktadır. Bu yıkımda hemodinamik faktörlerin yanında metabolik faktörlerin de rol oynadığı ileri sürülmektedir. Tedavi sırasında K-BB yıkımı, tedavinin yanında hastada yeni problemlerin ortaya çıkmasına neden olabileceği için dikkate alınmalıdır. Diğer yandan, son çalışmalarda K-BB geçirgenliğine yaş ve yaşa bağlı BKA farklılıklarının etkileri üzerinde durulmaktadır.

### **KAYNAKLAR**

1. Abbott NJ, Revest PA: Control of brain endothelial permeability. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 3:39 (1991).
2. Ateş N, Üzüm G, Diler AS, Ziyhan YZ: The cerebrovascular permeability and epilepsy: The role of blood pressure. *Neurosci Res Commun* 10:163 (1992).

3. Bolwig TG, Hertz MM, Holm-Jensen J: The permeability of the blood-brain barrier during electroshock seizures in the rat. *Eur J Clin Invest* 7:951 (1977).
4. Correale J, Rabinowicz AL, Heck CN, Smith TD, Loskota WJ, DeGiorgio CM: Status epilepticus increases CSF levels of neuron-specific enolase and alters the blood-brain barrier. *Neurology* 50:1388 (1998).
5. Curtis DR, Duggan AW, Felix D, Johnston GAR: Bicuculline, an antagonist of GABA and synaptic inhibition in the spinal cord of the cat. *Brain Res* 32:69 (1971).
6. Ginsberg MD, Busto R, Harik SI: Regional blood-brain barrier permeability to water and cerebral blood flow during status epilepticus: Insensitivity to norepinephrine depletion. *Brain Res* 337:59 (1985).
7. Grondahl TO, Langmoen IA: Epileptogenic effect of antibiotic drugs. *J Neurosurg* 78:938 (1993).
8. Hashizume K, Tanaka T, Yonemasu Y: Change in cerebral glucose metabolism during limbic seizures elicited from lateral septal nucleus. *Epilepsy Res* 30:167 (1998).
9. Johansson CE: Permeability and vascularity of the developing brain cerebellum vs cerebral cortex. *Brain Res* 190:3 (1980).
10. Lee JC, and Olszewski J: Increased cerebrovascular permeability after repeated electroshocks. *Neurology* 11:515 (1961).
11. Lending M, Slobody LB, Mestern J: Effect of prolonged convulsion on the blood-cerebrospinal fluid barrier. *Am J Physiol* 197:465 (1969).
12. Lorenzo AV, Shirahige I, Liang M and Barlow CF: Temporary alteration of cerebrovascular permeability to plasma protein during drug-induced seizures. *Am J Physiol* 223:268 (1972).
13. Lorenzo AV, Hedley-Whyte ET, Eisenberg HM, Hsu DW: Increased penetration of horseradish peroxidase across the blood-brain barrier induced by metrazole seizures. *Brain Res* 88:136 (1975).
14. Moshe SI: Brain injury with prolonged seizures in children and adults. *J Child Neurol* 13 (Suppl 1):S3 (1998).
15. Neuwelt EA, (Editör): Implication of the blood-brain barrier and its manipulation. Volume 1-2, Clinical Aspects. Bolwig TG, Epileptic seizures and the blood-brain barrier. Plenum Medical Book Company New York and London S:567 (1989).
16. Nitsch C, Klatzo I: Regional patterns of blood-brain barrier breakdown during epileptiform seizures induced by various convulsive agents. *J Neurol Sci* 59:305 (1983).
17. Nitsch C, Suzuki R, Fujiwara K and Klatzo I: Incongruence of regional cerebral blood flow increase and blood-brain barrier opening in rabbits at the onset of seizures induced by bicuculline, methopyridoxine and kainic acid. *J Neurol Sci* 67:67 (1985).
18. Nitsch C, Goping G, Laursen H, Klatzo I: The blood-brain barrier to horseradish peroxidase at the onset of bicuculline-induced seizures in hypothalamus, pallidum, hippocampus, and other selected regions of the rabbit. *Acta Neuropathol* 69:1 (1986).
19. Öztaş B, Kaya M, Camurcu S: Age related changes in the effect of electroconvulsive shock on the blood brain barrier permeability in rats. *Mech Age Dev* 51:149 (1990).
20. Öztaş B, Kaya M: The effect of acute hypertension of blood-brain barrier permeability to albumin during experimentally induced epileptic seizures. *Pharmacol Res* 23:41 (1991).
21. Öztaş B, Kaya M: Blood-brain barrier permeability during acute and chronic electroconvulsive seizures. *Pol J Pharmacol Pharm* 43:259 (1991).
22. Padou V, Boyet S, Nehlig A: Changes in transport of <sup>14</sup>C-aminoisobutyric acid across the blood-brain barrier during pentylentetrazol-induced status epilepticus in the immature rat. *Epilepsy Res* 22:175 (1995).
23. Peroutka SJ, Moskowitz MA, Reinhard JF, Synder SH: Neurotransmitter receptor binding in bovine cerebral microvessels. *Science* 208:610 (1980).
24. Petito CK, Schaefer JA and Plum F: Ultrastructural characteristics of the brain blood-brain barrier in experimental seizures. *Brain Res* 127:251 (1977).
25. Plum F, Posner JB, Troy B: Cerebral metabolic and circulatory responses to induced convulsion in animals. *Arch Neurol* 18:1 (1968).
26. Rapoport SI: Blood-brain barrier in physiology and medicine. Raven Press, New York (1976).
27. Rigaud AS, Pinard E, Borredon J, Seylaz J: Effect of chronic cervical sympathectomy on local cerebral blood flow during limbic seizures in rat. *Brain Res* 532:347 (1990).
28. Robinson GA, Schmith MJ, Sutherland SW: On the development and properties of the brain adenylylase systems. *Adv Biochem Psychopharma* 3:11 (1970).
29. Rozdilsky B, Olszewski J: Permeability of cerebral blood vessels studied by radioactive iodinated bovine albumin. *Neurology* 7:270 (1957).
30. Suzuki R, Nitsch C, Fujiwara K, Klatzo I: Regional changes in cerebral blood flow and blood-brain barrier permeability during epileptiform seizures and in acute hypertension in rabbits. *J Cerebral Blood Flow and Metab* 4:96 (1984).
31. Westergaard E, Hertz MM, Bolwig TG: Increased permeability to horseradish peroxidase across cerebral vessels, evoked by electrically induced seizures in the rat. *Acta Neuropathol (Berl)* 41:73 (1978).
32. Ziyilan YZ, Ateş N: Age-related changes in regional patterns of blood-brain barrier breakdown during epileptiform seizures induced by pentylentetrazol. *Neuroscience Letters* 96:179 (1989).
33. Ziyilan YZ, Lefauconnier JM, Ateş N, Bernard BG, Bourre JM: Age-dependent alternation in regional cerebrovascular permeability during drug-induced epilepsy. *Mech Age Dev* 62:319 (1992).