

DERLEMELER:

İst.Tıp Fak. Mecmuası 61:4, 1998

EPİLEPTİK NÖBET OLUŞUMUNDA HÜCRESEL MEKANİZMALAR

Gülay ÜZÜM*

Fizyolojik olarak epileptik nöbet, paroksizmal yüksek frekanslı veya senkronize düşük frekanslı, yüksek voltajlı elektriksel boşalmalar sonucu merkezi sinir sisteminin (MSS) bir parçası ya da tümünün önüne geçilemeyen aşırı aktivitesidir. Farklı etyolojik nedenlerle MSS'deki değişik tipte nöron gruplarını içine alacak şekilde ortaya çıkar. Aynı anda ve pekçok nöron gruplarının hipersenkron olarak beliren boşalmaları, bu ekeltrokimyasal olaya katılan sinir sisteminin bölgesine göre klinik belirtiler verir. Normalden fazla elektrik aktiviteye sahip bu hücre grubuna "epileptojenik odak" denir. Normal sinir dokusunda deşarjın komşu hücre gruplarına yayılmasını engelleyen kimyasal ve nöral inhibitör yollar, anormal güçlü olan epileptik deşarj karşısında etkisiz kalır (3).

Bu nöronların niçin anormal deşarj yaptıkları sorusu hala tam olarak açıklanabilmiş değildir. Kortikal epileptojenik nöronların hipersensitiv oldukları, sitoplazmik membran permeabilitelerinin artmış olduğu, kronik olarak böyle kaldıkları bilinmektedir (3,14,16).

Hipertermi, hipoksi, hipoglisemi, hiponatremi, hipomagnezemi, amonyak artışı, tekrarlayan duysal stimülasyonlar bu nöronları aktifleyebilmektedir. Uykuda daha duyarlı oldukları (bu dönem nöronların hipersenkronize oldukları dönemdir) bilinmektedir (15).

Niçin böyle bir deşarj doğduğu sorusuna birçok yanıt verilebilir. Şimdi bunların kısaca inceleyelim.

Epilepsili kişilerin beyinlerinde genellikle hipokampus piramidal hücrelerin CA1

nöronları ve belki CA2, CA4 nöronları "pacemaker" merkezler olabileceği kabul edilmektedir (19). Araştırmalar da bu nedenle hipokampal kesitlerin bu bölgelerinde yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda; hipokampusun hassasiyetinde lateralizasyon mevcut olduğu, epileptik hastaların sağ hipokampusun CA4 piramidal hücreleri sol hipokampusa göre düşük yoğunlukta bulunması hassasiyet asimetrisini düşündürmektedir (2,8,20). Ayrıca hipokampal özelleşmenin cinsiyete göre farklı olduğunu, erkeklerde sol hipokampus CA1, CA4, dentat girus (DG) nöronlarında kadınlara oranla anlamlı yoğunluk artışı ve hücreler arası bağlantının fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca epileptik nöbetlerde hormon değişikliklerine bakıldığında, nöbetlerin şiddetlendiği dönemde prolaktin ve ACTH salgılanmasında anlamlı artış bulunmuştur. Bu nedenle temporal loblardan kaynaklanan sürekli eksitasyonlar, anterior hipofzi regüle eden ventromedial hipotalamus üzerinden nöbetlerin frekans ve yoğunluğunu artırdığını da düşündürmektedir (17). Tabii ki, birçok faktör bu nöronları "pacemaker" yapmaktadır. Epileptik deşarjlar hücrenin bioelektrik deşarjlarının anomalisi olduğuna göre hücre membranındaki potansiyelin devamı ve potansiyelin sinaps yoluyla yayılmasında rol oynayan kimyasal, hormonal ileticilerinde epileptojenik aktivitede rol oynamaları olasıdır. Bugün birçok sinaptik taşıyıcı bilinmektedir. Eksitator nörotransmitter olan Asetilkolin (ACh) nin epileptik nöbetler sırasında bol miktarda salgılandığı saptanmıştır (15).

ACh'nin ventriküle injeksiyonu nöbetlere neden olmuştur. Endojen ACh serbestleşmesinin NMDA (N-Metil D-Aspartat) reseptörleri ile modüle edildiği ve bu reseptörlerin kolinerjik dendritler üzerine direkt etki ile ACh serbestleşmesini artırdıkları saptanmıştır (1). Yine GABA agonistlerinin ACh serbestleşmesini inhibe ettiği de rapor edilmiştir (1). Öte yandan bilinen en önemli inhibitör nörotransmitter olan, ayrıca epileptik nöbetlerin patogenezinde önemle sorumlu tutulan GABA eksikliğidir. Deneysel oluşturulmuş epileptik nöbetlerde GABA'nın % 50-60 oranında azaldığı, GABA'eriik inhibitör sinapsların fonksiyon kaybının epileptik odağı oluşturduğu düşünülmüştür. GABA'nın iki mekanizma ile nöbetten sorumlu olabileceği düşünülmektedir (18). Birincisi sinapslardaki GABA konsantrasyonu düşünce nöronal inhibisyonda azalma olacaktır. İkincisi GABA'nın konsantrasyonu normal olabilir, ancak mevcut GABA kullanılamamaktadır. İkincisini destekleyen bir çalışma Walton tarafından yapılmıştır (18). Lityum ve pilokorpin enjeksiyonu ile status epileptikus oluşturulmuş olan bu çalışmada beyinde eksitator aminositlerin konsantrasyonlarının düşmüş olduğu, buna karşın GABA konsantrasyonunun ise beklenmedik bir şekilde özellikle nöbetin şiddetlendiği dönemde artmış olduğu, nöbetin başlangıcında da düşmüş olduğu saptanmıştır. Ayrıca Chapman ve ark. bikukilin ile oluşturdukları epileptik nöbetlerde de benzer sonuçlar elde etmişlerdir (7). Nöroaktif aminoasitlerin konsantrasyonunun düşmüş olabileceği beklenen bir sonuçtur (6). Ancak GABA miktarındaki artışı açıklamak güçtür. Buna, araştırmacılar sinaptik bölgede GABA'nın reuptake'i veya metabolize olamaması nedeniyle GABA düzeyinin artmış olabileceğine ilişkin açıklama getirmişlerdir. GABA sentezi var, ancak kullanılamamaktadır. Epileptik nöbetlerde en fazla etkilenen nöronlar GABA'eriik nöronlardır. Epileptik nöbet oluşumunda GABA'nın önemine daha sonra değinmek üzere diğer aminoasitlerin etkisine kısaca yer

vermek istiyorum.

İnhibitör aminoasitlerden taurinin konsantrasyonunun düşmüş olduğu, glisin artmış olduğu saptanmıştır. Glisin inhibitör etkisinin yanısıra diğer önemli etkisi glutamatın NMDA reseptörlerine cevabını artırmasıdır. Böylece ekstrasellüler alanda artmış olan glisin glutamatın eksitator etkisini artırmaktadır. Nitekim Guilarte tarafından yapılmış çalışmada B6 vitamin eksikliği ile oluşturulmuş nöbetlerde korteks ve hipokampusta glutamatın anlamlı olarak düşmüş olduğu, glisin ise anlamlı şekilde artmış olduğu saptanmıştır (13).

Biyojenik aminlerin de epileptik nöbetlerin patogenezinde önemli olduğu, katekolaminlerin antikonvulzan etki gösterdiği bilinmektedir. Alfa, beta adrenerjik reseptörlerin bloke edilmesi nöbet eşliğini düşürmektedir. Siklik nükleotidlerden cAMP artışının nöbetleri önlediği, cGMP artışının nöbetleri başlattığı, Adenozin ve biyojenik aminlerin ise MSS'de cAMP düzeyini yükselterek inhibitör etki gösterdikleri bilinmektedir. ACh ise guanil siklazı aktive ederek veya Na⁺-K⁺ geçişini etkileyerek depolarizasyon oluşturmaktadır (9,15). Burada Na⁺-K⁺ pompasının önemi de karşımıza çıkmaktadır. Bu pompanın hücre içi Na⁺ ve Ca⁺⁺ miktarını düzenlediği bilinmektedir. Hücre içi Ca⁺⁺ miktarı artışı ise nörotransmitter salınımı ve sinaptik iletiyi bozmaktadır. Hücre içi Ca⁺⁺ artışı hücre hasarının en önemli göstergesidir. Nitekim epileptik nöbetlerin oluşumunda beyin en önemli pacemaker merkezi kabul edilen hipokampus CA3 piramidal hücrelerinde sınırlı Ca⁺⁺ artışının NMDA reseptörlerinin aktivasyonuna neden olduğu ve magnezyumun da (Mg) bu reseptörler üzerinde Ca⁺⁺ geçişini modüle ettiği de çeşitli araştırmalarda rapor edilmiştir (9). Bu aşamada güçlü bir membran stabilizatörü olan Mg'un önemini vurgulamak gerekir. Mg, çeşitli ATPazların (örn: Na⁺ pompasını kontrol eden Na⁺-K⁺ ATPaz) aktivatörüdür. Daha önce belirttiğimiz gibi Na⁺-K⁺ ATPaz enzimi Na⁺ girişini azaltır, intrasellüler K⁺ depolanmasını artırır. Membrandan Ca⁺⁺ akımını düzenler. Mg, ayrıca enerji bağımlı reaksiyonlarda nöromediatörlerin (aminler,

aminoasidler) sentezi, serbestlemesi, uptake'i ve depolanmasını artırır. Mg, inhibitör aminoasidlerin reseptörlerini aktive eder, eksitator aminoasidlerini bloke eder. Güçlü epileptojenik ajanların katabolizması için gerekli taurinin hücre içine alınmasını artırır. İki ana siklik nüleotid olan "ikincil mesenger" cAMP ve cGMP oluşumu üzerine de etkilidir. Mg, hiperpolarize edici etkisi olan ve adenilat siklazla aktiflenen cAMP sentezi için de gereklidir. Siklik nükleotidlerin oranı (cAMP/cGMP) Mg eksikliğinde azalır. Özellikle hipokampusta cGMP'de predominant bir artış olmaktadır (9). siklik nükleotidlerin oranındaki azalış, serotonin, ACh ve katekolamin turnoverinde artış ve muhtemelen inhibitör aminoasid GABA ve taurin turnover'inde azalmaya neden olmaktadır. Bütün bunların şığında epileptik nöbet oluşumunda Mg eksikliği birçok olayı aktiflemesi açısından gözardı edilmemelidir.

Epileptik nöbet oluşumunda iskemi ve hipogliseminin de önemini vurgulamak gerekdir. Çünkü hipogliseminin nöbet eşiğini düşürdüğü bilinmektedir. Glikoz hem nörotransmitter yapımı, hem de Na⁺-K⁺-ATPaz enzimi için gereklidir. İskemide metabolizma bozulması sonucu o bölgenin daha fazla kan akımı ihtiyacı doğmakta ve o bölgenin eksitabilite eşiği düşmektedir.

Bu aşamada, epileptik nöbeti meydana getiren tek bir sebep değil, multifaktöryel bir olay olduğu söylenebilir.

Tetik çeken nedenler ne olursa olsun, epileptik nöronun fizyolojik özelliği şudur. Nöronlarda "Paroksizmal depolarizasyon şifti (PDS)" oluşmaktadır. PDS eksitan bir postsinaptik potansiyele (EPSP) benzer. Ancak EPSP'ye göre çok daha geniş amplitüdüdür. PDS'nin bir başka özelliği ise oluşumunda çok hızlı ve pek çok sayıda aksiyon potansiyeli yaratmasıdır. Bu nöronlarda normal EPSP geliştikten sonra PDS gelişir. PDS muhtemelen fokus içindeki nöronlar arası eksitan bir feed-back sonucudur ve tüm nöronun somadendritik bölgesini kaplar. PDS nöbet öncesi oluşur. PDS'nin yarattığı ardışık yüksek frekanslı impuls dizileri bir norondan diğerine yayılır ve böylece epileptik nöbet veya spike (diken)

aktivitesi oluşur (10,11).

PDS'den sonra hiperpolarizasyon dönemi ise abartılmış inhibe edici postsinaptik potansiyele (IPSP) benzer. Zengin komüssural bağlantılar nedeni ile deşarjlar bir hemisferde olmasına karşın, diğer hemisferin aynı alanında bir ayna fokus gelişebilir. Ayna fokus bir süre sonra otonomi kazanıp asıl fokusun çıkarılmasından sonra bu sekonder odaktan deşarjlar ortaya çıktığı deneysel olarak gösterilmiştir. Fokal başlayıp elementer semptomoloji gösterebildiği gibi kortikotalamik yolla diensefalona yayılarak tonik klonik nöbetlere dönüşebilir. Bir süre sonra presipite eden nöronların yorgunluğu ve bazı beyin yapılarınca aktif inhibisyon, tonik nöbetin klonik tipe dönüşümüne neden olur. Nöbeti durdurmada yardımcı olan aktif inhibisyonun beynin inhibitör alanlarından gelen feed-back devreler yoluyla olduğu sanılmaktadır. Grand-Mal nöbet kuşkusuz bazal ganglionlar gibi yapıları da uyarmakta ve bunlar beyin sapı retiküler formasyonuna birçok inhibitör impuls göndermektedir.

Epileptik nöbet oluşumu için ileri sürülen teorileri üç grupta toplayabiliriz.

1. Gibbs'in diffüz kortikal hipotezi: Serebral disritmiye bağlı ve jeneralize kortikal bozukluğun bir sonucu olarak geliştiği düşünülmektedir.

2. Penfield'in sentransefalik epilepsi konsepti: Nöbetin mezensefalonda ve diensefalonda yerleşmiş, kortekse bilateral projeksiyon gösteren sentransefalik sistemin nöronlarından kaynaklandığı sanılmaktadır.

3. Gloor'un kortikoretiküler teorisi: Ortabeyin ve talamik retiküler sistemden çıkan uyarıların, diffüz hipereksitabl korteksde generalize diken dalga boşalmalarına yol açabileceği ve bu ilişkinin absans atağına sebep olabileceği vurgulanmaktadır (12).

EEG'de bilateral olarak çıkan diken-dalgaların kaynağı araştırıldığında yavaş dalgaların kortekse çıkmadan birkaç dakika önce talamusta oluştuğu, dikenlerin ise korteksin derinliklerinde oluştuğu gözlenmiştir.

Gloor ve ark'nın yaptığı çalışmada (12) kedilere yüksek doz penisilin verilerek insan

absans ataklarındaki gibi bilateral senkron diken dalga boşalımları oluşturmuşlardır. Bu çalışmada kortikal ve talamik nöronların osilasyonlarını göstererek kortiko-retiküler hipotezi desteklemişlerdir. Burada ne korteks, ne talamik nöronlar, ne de retiküler formasyon tek başına aktif olarak sorumlu olurlar. Çıkıcı retiküler sistemin depresyonuna neden olan uykunun NREM döneminde jeneralize diken-dalga boşalımlar artmıştır. Halbuki bu sistemin aktiflenmesi diken-dalga potansiyellerini azaltmıştır. Uykunun NREM döneminde EEG'de 10/sn frekanslı diken-dalga boşalımları oluştuğu gözlenmiştir.

Nöronal aktivitenin diken-dalga potansiyellerine dönüşümünü sağlayan şey kortikal hipereksitabilitenin yaygın artışı gibi görünmektedir. Piramidal hücreler, aksiyon potansiyellerinin temporal ve spasyal sumasyonu ile aşırı derecede uyarılırlar. İntrakortikal geri götürücü inhibitör yollar (bu yollar kortikal piramidal nöronların ana aksonlarıdır) Golgi tip II internöronlar ile eksitator bağlantılar yapıp, çok geniş dallanmış aksonlara orijin vererek geri dönerler ve piramidal nöronlarla aksosomatik sinapslar yapıp inhibitör etki gösterirler. Böylece 200-300 msn süren bu inhibisyon talamokortikal yolların ateşlenmesini sınırlandırarak kortikal nöronların aşırı uyarılmasını engeller. Bu sayede EEG'de, EPSP'lerin toplanması sonucu kısa ve güçlü kortikal aktiviteye bağlı diken ve bunu izleyen güçlü IPSP'lerin baskısı sonucu nöronların dinlenme fazına geçtiğini gösteren dalga komponenti oluşur. Talamus bu dalgaların oluşumunda pasif birliktelik göstermez. Çünkü talamus hasarı diken-dalga paternini ortadan kaldırmıştır. GABA'erjik sistemin korunması, korteks ve talamusta ritmik şekilde diken depolarizasyonuna ve dalga esnasında oluşan nöronal sessizliğin korunması açısından önemli katkı sağlar. Nitekim yukarıda belirttiğim Gloor'un çalışmasında, kortekse klorun iyontoforetik olarak enjeksiyonu depolarizasyonların aralıklı, ancak daha güçlü oluştuğunu göstermiştir. Sağlıklı bir GABA'erjik sistem yukarıda belirtilen mekanizmanın daha etkin şekilde

çalışmasını, IPSP'ler arasında oluşan toplu depolarizasyonların daha güçlü olmasını sağlar. Eksitator aminoasitlerin ise kortikal aktiviteyi daha da şiddetlendirdiği, böylece diken-dalga potansiyellerinin gücünü ve devamlılığını sağladığı anlaşılmaktadır.

Generalize nöbetler ise diken-dalga boşalımlarının yavaş dalga komponentinin inhibisyonu söz konusu olduğunda ortaya çıkar. Bu inhibisyonda ise, derin yerleşik hücrelerin ve bağlantı sistemlerinin bilateral yayılmasında rol oynadıkları düşünülmektedir. Glutamat aspartat eksitasyonu ve GABA inhibisyonu diken dalga boşalımlarının stabil hale geçmesini sağlar. GABA'erjik inhibisyonunun kırılması ile non-konvulziv primer jeneralize (Petit-Mal) den Grand Mal'e geçiş sağlanabilmektedir. Bu sonuç daha önce açıklamış bulunduğum Walton ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (18) görülen nöbetin başlangıcında GABA eksikliği ve nöbetin şiddetlendiği dönemde GABA artışının olası sebebini açıklayabilir. Epileptik nöbetlerin oluşumunda GABA'nın farklı bir açıdan öneminin ortaya çıktığı bu aşamada bununla ilgili bir başka çalışmaya yer vermek istiyorum.

Bonnet ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada (5) çeşitli epileptik ajanların epileptojenik eşik konsantrasyonlarında hipokampus CA3 nöronlarının GABA cevaplarına bakılmıştır. Bu çalışmada deneysel nöbet oluşturan pentilentetrazol (PTZ), bicucilline methiodide (BMI), Penisillin (PEN), kafein (CAF) gibi maddelerin nöbet oluşturabilecek eşik konsantrasyonları GABA'erjik IPSP'yi değiştirmek için gerekli konsantrasyonlar olmadığı ortaya çıkmıştır. Bu deneyden elde edilen sonuçlar;

- GABA antagonisti olan PEN ve BMI'nin düşük konsantrasyonlarında epileptik aktiviteyi uyandırabilecek konsantrasyon GABA'erjik IPSP'yi değiştirmemiştir.
- Sinaptik mekanizmalardan ziyade endojen olarak epileptik etki gösteren CAF verildiğinde GABA'erjik IPSP'ler büyümüş veya değişmeden kalmıştır.
- BMI ile oluşturulan epileptik paroksizmal depolarizasyon organik Ca++ antagonisti

verapamil tarafından bloklanmıştır. Burada, verapamilin sinaptik transmisyonu engellemediğini açıklamak gerekir.

SONUÇ

Bu bilgilerin ışığında; halen çalışılmamış olsa da, farklı epileptik maddelerin hipokampusta farklı bölgeleri etkilemesi açısından nöronlardaki GABA reseptörlerinin önemine dikkat çekilebilir. Konvülfif ilaçların epileptojenik etkisinde GABA antagonistik özellikleri yanında, intrasellüler Ca^{++} konsantrasyonunu değiştirerek epileptik aktiviteye neden olabilecekleri düşünülebilir.

Epileptik aktivite oluşumundan, anlaşılacağı üzere tek bir neden sorumlu tutulamaz. Birçok presipitan faktör söz konusudur. Ancak GABA eksikliğinin sebep olduğu konusunda artık daha toleranslı düşünülüp, aksine GABA'erjik sistemin diken-dalga boşalmalarının güçlenmesi için zemin hazırladığı sanılmaktadır. GABA'erjik sistemin çalışması, eksitator aminoasitlerin oluşturacakları depolarizasyonların spasyal ve temporal sumasyonu için gerekli zamanın sağlanması ve diken-dalga boşalmalarının daha da güçlenmesini sağlamaktadır. Ancak, çeşitli nedenlerle, belki de GABA erjik sinapsların haraplanması ve mevcut GABA'nın kullanılmaması nedeniyle GABA inhibisyonunun kırılması üzerine jeneralize nöbetler oluşabilmektedir. Bu arada bir takım faktörler nedeniyle hücre içi Ca^{++} miktarı artışı gözardı edilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Alberch, J., Arenas, E., Arroyos, A.R., Marsal, J.: Excitatory amino acids release endogenous acetylcholine from rat striatal slices: Regulation by Gamma-aminobutyric acid. *Neurochem Int.* 1:107 (1990).
2. Amarah, D.B., Insausti, R., Cown, W.M.: The commissural connections of the monkey hippocampal formation. *J Comp Neurol* 224:307 (1984).
3. Adams, R.D., Victor, M.: Principles of neurology (1989), p.258
4. Ben-Ari, Y.: Limbic seizure and brain damage produced by kainic acid: Mechanisms and relevance to human temporal lobe epilepsy. *Neuroscience* 14:375 (1985).
5. Bonnet, U., Bingmann, D.: GABA-responses of CA3 neurones at epileptogenic threshold

- concentrations of convulsants. *Neuro Report* 4:715 (1993).
6. Cain, D.H., Boon, P., Bevan, M.: Failure of Aspartame to Affect Seizure susceptibility in kindled rats. *Neuropharmacology* 28:433 (1989).
7. Chapman, A.G., Meldum, B.S., Siesjo, B.K.: Cerebral metabolic changes during prolonged seizures in rats. *J Neurochem.* 28:1025 (1977).
8. Dam, A.M.: The density of neurons in the human hippocampus. *Neuropathol Appl Neurobiol* 5: 249 (1979).
9. Durlach, J., Poenaru, S., Rouhani, S., Bara, M., Guet-Bara, A.: The control of central neuro Hyperexcitability in Magnesium Deficiency. *Nutrients and Brain Function. Central neuro Excitability and magnesium Deficiency* (1987), p.48.
10. Engle, J.Jr., Kuhl, D.E., Phelps, M.E., Chandall, P.H.: Comparative localization of epileptic foci in partial epilepsy by PCT and EEG. *An Neurol* 12: 529 (1982).
11. Green, J.D., Petsche, H.: Hippocampal electrical activity. IV. Abnormal electric activity. *Electroencephalogr. Clin Neurophysion* 13:868 (1961).
12. Gloor, P., Fariello, R.G.: Generalized epilepsy: some of its cellular mechanisms differ from those of focal epileps. *TINS* 11:63 (1988).
13. Guilarte, T.R.: Regional changes in the concentrations of Glutamate, Glycine, Taurine and GABA in the Vitamin B6 Deficient developing rat brain: Association with neonatal seizures. *Neurochemical Research* 14:889 (1989).
14. Laidlaw, M.V., Laidlaw, T.: People with epilepsy (1984), p.67.
15. Öztaş, B.: Konvulsiyonların etyopatogenezine nöron düzeyinde yaklaşım Nöro-psikiyatri arşivi XXIII/1-2 (1986).
16. Treiman, D.M., Walton, N.Y., Kendrick, C.: A progressive sequence of electroencephalographic changes during generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsy Res* 5:49 (1990).
17. Valdizan, J.R., Vergara, J.M., Rodriguez, J.P., Guallar, A., Garcia, C.: Nocturnal prolactin and growth hormone levels in children with complex partial and generalized tonic-clonic seizures. *Acta Neurol Scan* 1992:86 (1992).
18. Walton, N.Y., Gunawan, S., Treiman, D.M.: Brain Amino acid Concentration Changes during status epilepticus induced by lithium and pilocarpine. *Experimental Neurology* 108:61 (1990).
19. Zaidel, D.W., Esiri, M., Oxbury, J.M.: Regional differentiation of cell densities in the left and right hippocampi of epileptic patients. *J Neurol* 240: 322 (1993).
20. Zaidel, D.W., Esiri, M.M., Oxbury, J.M.: Sex related asymmetries in the morphology of the left and right hippocampi ? *J Neurol* 304:1 (1994).