

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

GENETİK ABSANS EPİLEPSİLİ SIÇANLARDA *KİNDLİNG*
NÖBET DUYARLILIĞINDA KORTEKSİN ROLÜ

Özlem AKMAN

Kocaeli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Doktora Programı için Öngördüğü
DOKTORA TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

KOCAELİ
2009

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

GENETİK ABSANS EPİLEPSİLİ SIÇANLARDA *KINDLING*
NÖBET DUYARLILIĞINDA KORTEKSİN ROLÜ

Özlem AKMAN

Kocaeli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Doktora Programı için Öngördüğü
DOKTORA TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Danışman: Prof. Dr. Nurbay Ateş
İkinci Danışman: Prof. Dr. Filiz Onat

Destekleyen Kurum: TÜBİTAK (Proje No: 105S334)

KOCAELİ
2009

T.C.
KOCALI ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(Tez Onay Sayfası)


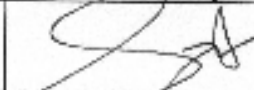



Tez adı: Genetik Absans Epilepsili Sıçanlarda *Kindling* Nöbet Duyarlılığında Korteksin Rolü

Tez yazarı: Özlem Akman

Tez savunma tarihi: 07.04.2009

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nurbay Ateş

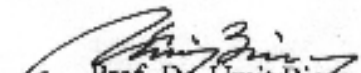
İş bu çalışma Jürimiz tarafından Fizyoloji Anabilim Dalında doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Sınavı jüri üyeleri		İmzası
Ünvanı Adı Soyadı		
Başkan	Prof. Dr. Filiz ONAT	
Üye (Danışman)	Prof. Dr. Nurbay ATEŞ	
Üye	Prof. Dr. Faruk ERDEN	
Üye	Doç.Dr. Pervin İŞERİ	
Üye	Yard. Doç.Dr. Ayşe KARSON	

ONAY

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

08...04...2009


Prof. Dr. Ümit Biçer
Enstitü Müdürü

ÖZET

Absans epilepsinin genetik hayvan modelleri (WAG/Rij ve GAERS), absans nöbetlerin patolojik mekanizmalarını aydınlatmada oldukça önemli katkılar sağlamıştır. Tipik absans epilepsinin EEG fenomeni olan DDD'lerin oluşumundan talamo-kortikal yapılar sorumlu tutulmaktadır. Yakın zamanda, WAG/Rij ve GAERS ırkı sıçanlarda, bir temporal lob epilepsi modeli olan amigdaloid *kindling*'e karşı dirençli olduğunun gösterilmesi, bu iki nöbet tipinin etkileşimi ve olası direncin altta yatan mekanizmaları açısından merak uyandırmaktadır. Öte yandan, bu bulgu genellikle ilerleyici seyir gösteren ve tedaviye direncin sık gözleendiği temporal lob epilepsilerinin kontrolüne yönelik çalışmalara ışık tutması olasılığıyla da ilgi çekmektedir. Bu veriler ışığında genetik absans epilepsi nöbetlerinde, *kindling* sürecini engelleyen faktörler olarak korteks ve talamusun farklı bağlantılarının incelenmesi büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, absans epilepsili sıçanlardaki *kindling* direncinin nöro-anatomik bileşenlerinin ayırıştırılması planlanmıştır. İlk olarak hipokampus ve peririnal korteks gibi farklı bölgelerde *kindling* sürecinin değerlendirilmesi ve DDD'ler üzerine etkisinin incelenip amigdaloid *kindling*le karşılaştırılması amaçlanmıştır. İkinci olarak, korteksin *kindling* sürecindeki olası rolünü ortaya çıkarılması planlanmıştır.

Hipokampal ve peririnal kortikal *kindling* sürecinde amigdaloid *kindling* benzer olarak sekonder jeneralizasyonda direnç tespit edilmesi WAG/Rij ırkı sıçanlarda talamo-kortikal ve limbik döngüler arasında etkileşim olduğu göstermektedir. Tekrarlayan kortikal yayımlı depresyonun amigdaloid *kindling* sürecini engellemesi, korteksin epileptogenezde ve *kindling* direncindeki önemini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: WAG/Rij, diken-ve-dalga deşarj, temporal lob epilepsisi, *kindling*, hipokampus, peririnal korteks.

ABSTRACT

Genetic animal models of absence epilepsy (WAG/Rij and GAERS) have been proved considerable knowledge to revelation of pathogenesis and basic underlying mechanisms of absence seizures. The thalamo-cortical structures are considered to play a crucial role in the generation of SWD that is EEG phenomena of typical absence epilepsy. Recently, it has been reported the resistance of amygdaloid kindling seizures, a model of temporal lobe epilepsy in WAG/Rij and GAERS. One such observation made curious about interaction between two seizure types and underlying mechanism of this resistance. On the other hand, these results are gripping because it could be beneficial in control of drug-resistance and progressive temporal lobe epilepsy. Therefore, it's very important to investigate connection of cortex and thalamus as factors that affect to kindling process in absence seizures.

In this study, we planned to evaluate neuro-anatomical components of kindling resistance in rats with absence epilepsy. Primarily, we aimed to evaluate the kindling from different limbic sites, hippocampus and perirhinal cortex, and to compare its effects on spike-and-wave discharges (SWDs) with that of amygdaloid kindling. Secondly, we planned to investigate the role of cortex during the kindling process.

Hippocampal and perirhinal kindling resembles amygdaloid kindling in showing a delay of or resistance to secondary seizure generalization, which supported the interaction of thalamo-cortical and limbic circuitry in WAG/Rij. Repetitive cortical spreading depression blocked the secondary generalization of amygdala kindling process. This suggests the important role of the cortex in epileptogenesis and the kindling resistance.

Keywords: WAG/Rij, spike-and-wave discharge, temporal lobe epilepsy, kindling, hippocampus, perirhinal cortex.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans ve Doktora eğitimim süresince bilimsel bilgi birikimi ve deneyimlerinden sınırsızca faydalanma fırsatı bulduğum, yönlendirmeleriyle beni daima cesaretlendirmiş ve desteklemiş olan ve öğrencisi olmaktan her zaman onur duyacağım değerli hocam, **Prof. Dr. Nurbay ATEŞ'e**,

Doktora tezim sayesinde birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bana tüm çalışma imkanlarını sunan, ekip çalışmasını öğreten, her zaman cesaretlendiren, bilgi paylaşımını ve desteğini hep yanında hissettiğim, birlikte çalışmaktan ve tanımaktan onur duyduğum değerli hocam, **Prof. Dr. Filiz Onat'a**,

Doktora eğitimim ve tezimin her aşamasında sınırsız yardımlarını, desteğini ve motivasyonu esirgemeyen, birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyacağım çalışma arkadaşım ve değerli hocam, **Yard. Doç. Dr. Ayşe Karson'a**,

Tezimin önemli bir kısmında beraber çalışma fırsatı yakaladığım ve bilgisini, desteğini ve yardımlarını bana her zaman sunan ve güler yüzüyle motive eden değerli hocam, **Doç. Dr. Rezzan Gülhan Aker'e**,

EEG analizi ve işaret işleme konularında yardımları ve kıymetli fikir paylaşımlarından dolayı değerli hocam, **Prof. Dr. Tamer Demiralp'e**,

Marmara Üniversitesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı'nda bulunduğum süre içerisinde birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım, her konuda destek ve yardım gördüğüm değerli arkadaşlarım, **Dr. Ayten Azizova Kurban, Dr. Medine Gülçebi İdrisoğlu ve Uzm. Ecz. Nihan Çarçak'a**,

Ve emeği geçen herkese en içten teşekkürlerimi sunarım...

Bu proje **TÜBİTAK** (Proje No: 105S334) ve **Beyin Araştırmaları Derneği (BarD)** tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ VE İLGİLİ ÇALIŞMALAR	3
2.1. Epilepsinin Tanımı	3
2.2. Epilepsi Sınıflandırması	4
2.3. İdiyopatik Jeneralize Absans Epilepsisi	7
2.3.1. Absans Epilepsi Hayvan Modelleri	8
2.3.2. Absans epilepsi Modeli Olarak WAG/Rij	8
2.3.3. Absans Epilepside Patofizyoloji	9
2.3.4. Diken-ve-Dalga Deşarjlar	11
2.4. Temporal Lob Epilepsisi	12
2.4.1. Temporal Lob Epilepsisinde Patofizyoloji	14
2.4.2 Temporal Lob Epilepsisi Hayvan Modelleri	15
2.4.3. Post Status Epileptikus Modelleri	15
2.4.4. <i>Kindling</i>	16
2.4.5. Elektriksel <i>Kindling</i>	17
2.5. Farklı Anatomik Bölgelerde <i>Kindling</i>	19
2.6. Absans Epilepsinin Diğer Nöbet Tipleriyle ve Limbik Yapılarla İlişkisi	20
2.7. Kortikal Yayılımlı Depresyon	22
3. AMAÇ VE KAPSAM	23
4. GEREÇ VE YÖNTEMLER	25
4.1. Hayvanlar	25
4.2. Deney Grupları	25
4.2.1. Amigdalaoid <i>Kindling</i> Grubu	25

4.2.2. Hipokampal <i>Kindling</i> Grubu	26
4.2.3. Peririnal Kortikal <i>Kindling</i> Grubu	26
4.2.4. KCl ile Kortikal Yayılan Depresyon Oluşturulan Sıçanlarda Amigdalaoid <i>Kindling</i> Gelişiminin İncelendiği Grup	27
4.3. Cerrahi İşlemler	27
4.4. Deney Protokolü	28
4.4.1. <i>Kindling</i>	28
4.4.2. Kortikal Yayılımlı Depresyon	29
4.5. Verilerin Analizi	30
4.5.1. <i>Kindling</i> Hızı ve Ard-Deşarj Süreleri	30
4.5.2. DDD'lerin Değerlendirilmesi	31
4.5.3. DDD'lerin Spektral Analizi	31
4.5.4. Histolojik Doğrulama	32
5. BULGULAR	33
5.1. Amigdaloid <i>Kindling</i>	33
5.1.1. Ard-Deşarj Eşikleri ve Süreleri	33
5.1.2. <i>Kindling</i> Hızı ve Ard-Deşarj Süreleri	33
5.1.3. Bazal DDD'ler ve <i>Kindling</i> Hızı	35
5.1.4. WAG/Rij Sıçanlarda Amigdaloid <i>Kindling</i> Sırasında DDD'lerde Ortaya Çıkan Değişiklikler	36
5.1.5. DDD'lerin Spektral Özellikleri	38
5.2. Hipokampal <i>Kindling</i>	39
5.2.1. Ard-Deşarj Eşikleri ve Süreleri	39
5.2.2. <i>Kindling</i> Hızı ve Ard-Deşarj Süreleri	39
5.2.3. Bazal DDD'ler ve Hipokampal <i>Kindling</i> Hızı	41
5.2.4. WAG/Rij Sıçanlarda Hipokampal <i>Kindling</i> Sırasında DDD'lerde Ortaya Çıkan Değişiklikler	42
5.2.5. DDD'lerin Spektral Özellikleri	42
5.2.6. Nöbet Süreleri	44
5.3. Peririnal Kortikal <i>Kindling</i>	45
5.3.1. Ard-Deşarj Eşikleri ve Süreleri	45
5.3.2. <i>Kindling</i> Hızı ve Ard-Deşarj Süreleri	45

5.3.3. WAG/Rij Sıçanlarda Peririnal Korteks <i>Kindling</i> Sırasında DDD'lerde Ortaya Çıkan Değişiklikler	47
5.3.4. DDD'lerin Spektral Özellikleri	50
5.4. KCl ile Kortikal Yayılan Depresyon Oluşturulan Sıçanlarda Amigdalooid <i>Kindling</i> Gelişiminin İncelendiği Grup	51
5.4.1. <i>Kindling</i> Hızı ve Ard-Deşarj Süreleri	51
5.5. Farklı Beyin Bölgelerindeki <i>Kindling</i> Sürecinin Karşılaştırılması	54
6. TARTIŞMA	55
6.1. Amigdaloid <i>Kindling</i>	55
6.2. Hipokampal <i>Kindling</i>	55
6.3. Peririnal Kortikal <i>Kindling</i>	59
6.4. KCl İle Oluşturulan Kortikal Yayılan Depresyonun Amigdala <i>Kindling</i> Üzerine Etkisi.	61
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	64
KAYNAKLAR DİZİNİ	66
ÖZGEÇMİŞ	77

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AD	: Ard-deşarj
ANOVA	: Analysis of variance
BDNF	: Brain-derived neurotrophic factor
DDD	: Diken-ve-dalga deşarj
EEG	: Elektroensefalogram
FFT	: Fast Fourier Transformation
GABA	: Gama-aminobutirik asit
GAERS	: Genetic Absence Epilepsy Rats from Starsbourg
IFSECN	: The Committee on Terminology of the International Federation of Societies for Electroencephalography
ILAE	: International League Against Epilepsy
KYD	: Kortikal yayımlı depresyon
LTLE	: Lateral temporal lob epilepsisi
MTLE	: Mesial temporal lob epilepsisi
S.H.	: Standart hata
SF	: Serum fizyolojik
TLE	: Temporal lob epilepsisi
WAG/Rij	: Wistar Albino Glaxo from Rijswijk

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. WAG/Rij sıçanların korteksinden kaydedilen DDD'ler.	13
Şekil 2.2. İlk uyarının ardından (a) ve 45. uyarının ardından (b) hipokampus ve ipsilateral korteksden kaydedilen ard-deşarjlar.	18
Şekil 4.1. Sağ korteksden kaydeden epidural EEG; (a) bazal, (b) KCl uygulamasından sonra gözlenen kortikal yayılan depresyon, (c) elektriksel uyarıdan sonra gözlenen ard-deşarjlar.	31
Şekil 5.1. Wistar ve WAG/Rij hayvanlarda izlenen nöbet evresi (a), amigdalada ard-deşarj süresi (b).	34
Şekil 5.2. Wistar ve <i>kindling</i> -eğilimli WAG/Rij gruplarında ilk 2-5.evre nöbete ulaşmak için gereken uyarı sayısı (a), ilk 2-5. evre nöbetler sırasında amigdaladan kaydedilen ard-deşarj süreleri (b).	35
Şekil 5.3. <i>Kindling</i> -eğilimli WAG/Rij'larda ilk 2., 3. ve 5. evre nöbetlerden önce ve sonra DDD'lerin kümülatif süre (a), sayı (b) ve ortalama süreleri (c).	37
Şekil 5.4. <i>Kindling</i> -eğilimli WAG/Rij alt grubunda bazal ve 2-5. evre nöbetten sonraki ilk 10 dk.'lık dönemde DDD'lerin güç spektrumu.	38
Şekil 5.5. Wistar ve WAG/Rij gruplarında hipokampal <i>kindling</i> süresince izlenen nöbet evreleri (a), ventral hipokampusdan kaydedilen ard-deşarj süreleri (b).	40
Şekil 5.6. Wistar ve hipokampal <i>kindling</i> -eğilimli WAG/Rij gruplarında ilk 2-5.evre nöbete ulaşmak için gereken uyarı sayısı (a), ilk 2-5. evre nöbetler sırasında ventral hipokampusdan kaydedilen ard-deşarj süreleri (b).	41
Şekil 5.7. <i>Kindling</i> -eğilimli WAG/Rij'larda ilk 2., 3. ve 5. evre nöbetlerden önce ve sonra DDD'lerin kümülatif süre (a), sayı (b) ve ortalama süreleri (c).	43
Şekil 5.8. <i>Kindling</i> -eğilimli WAG/Rij alt grubunda bazal ve 2-5. evre nöbetten sonraki ilk 10 dakikalık dönemde DDD'lerin güç spektrumu.	44
Şekil 5.9. Wistar ve WAG/Rij sıçanlarda peririnal korteksde tespit edilen ard-deşarj eşikleri (a) ve bunların süreleri (b).	46
Şekil 5.10. Wistar ve WAG/Rij gruplarında izlenen nöbet evresi (a), peririnal	

korteks ard-deşarj süresi (b).	47
Şekil 5.11. Wistar ve WAG/Rij gruplarında ilk 2-5.evre nöbete ulaşmak için gereken uyarı sayısı (a), ilk 2-5. evre nöbetler sırasında kaydedilen ard-deşarj süreleri (b).	48
Şekil 5.12. Peririnal kortikal <i>kindling</i> yapılan WAG/Rij'larda ilk 2., 3., 4. ve 5. evre nöbetlerden önce ve sonra DDD'lerin kümülatif süre (a), sayı (b) ve ortalama süreleri (c).	49
Şekil 5.13. Peririnal kortikal <i>kindling</i> yapılan WAG/Rij grubunda bazal ve 2-4. evre nöbetten sonraki ilk 10 dakikalık dönemde DDD'lerin güç spektrumu.	50
Şekil 5.14. Wistar kontrol ve KCl uygulanan Wistar grubunda amigdaloid <i>kindling</i> nöbet evreleri (a) ve amigdaladan kaydedilen ard-deşarj süreleri (b).	52
Şekil 5.15. Wistar kontrol ve KCl uygulanan Wistar grubunda ilk 2-5.evre nöbete ulaşmak için gereken uyarı sayısı (a), ilk 2-5. evre nöbetler sırasında ventral hipokampusdan kaydedilen ard-deşarj süreleri (b).	53
Şekil 5.16. Wistar kontrol ve KCl uygulanan Wistar grubunda 1-5. evre nöbetlerdeki ortalama ard-deşarj süreleri.	53

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması.	4
Çizelge 2.2. Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması	6
Çizelge 4.1. Deney grupları ve kullanılan hayvan sayıları.	26
Çizelge 5.1. Wistar ve WAG/Rij sıçanlarda amigdalada tespit edilen ard-deşarj eşikleri ve bunları süreleri.	33
Çizelge 5.2. Amigdaloid <i>kindling</i> -eğilimli ve <i>kindling</i> -dirençli WAG/Rij alt-gruplarda kümülatif DDD süreleri, DDD sayıları ve ortalama DDD süreleri.	36
Çizelge 5.3. Wistar ve WAG/Rij sıçanlarda ventral hipokampusda tespit edilen ard-deşarj eşikleri ve bunları süreleri.	39
Çizelge 5.4. Hipokampal <i>kindling</i> -eğilimli ve <i>kindling</i> -dirençli WAG/Rij alt-gruplarda kümülatif DDD süreleri, DDD sayıları ve ortalama DDD süreleri.	42
Çizelge 5.5. Wistar ve WAG/ij gruplarında ilk 2., 3., 4. ve 5. evre nöbetlerde gözlenen davranışsal toplam, motor ve limbik nöbet süreleri.	45
Çizelge 5.6. Wistar ve WAG/Rij sıçanlarda farklı beyin bölgelerindeki <i>kindling</i> hızları ve oranları.	54

1. GİRİŞ

Epilepsi, beyinde nöronal aktivite artışına bağlı olarak gelişen spontan ve tekrarlayıcı nöbetlerle karakterize kronik nörolojik bozuklukların genel tanımıdır. Epileptik nöbetler aşırı uyarılabilir durumda olan belirli bir nöron topluluğu/topluluklarının eş zamanlı ve tekrarlayıcı boşalmaları ile ortaya çıkmaktadır. Semptomatik ve idiyopatik epilepsiler bu hastalığın ana formlarını oluştururlar (Fisher et al. 2003). İdiyopatik epilepsiler tespit edilen bir beyin lezyonu olmaksızın tekrarlayan fokal ya da jeneralize nöbetlerle karakterizedir (Crunelli and Leresche, 2002). İdiyopatik jeneralize epilepsiler grubu içerisinde yer alan tipik absans epilepsi, çocukluk çağında gözlenen, EEG’de 2.5-4 Hz frekansında bilateral ve simetrik diken-ve-dalga deşarjların (DDD) eşlik ettiği, ani ve kısa süreli bilinç kaybıyla karakterize jeneralize bir epilepsi formudur. Çocukluk çağı nöbetlerinin yaklaşık %4’ünü oluşturan tipik absans epilepsinin EEG fenomeni olan DDD’lerin oluşumundan talamo-kortikal yapılar sorumlu tutulmaktadır (Panayiotopoulos, 1997). İlaç tedavisine dirençli epilepsilerin en büyük grubunu oluşturan semptomatik temporal lob epilepsisine yol açan faktörler arasında febril nöbetler, travmalar gibi tetikleyici nedenler rol oynasa da genetik faktörlerin de rolü olduğu düşünülmektedir (Fujiwara and Shigematsu, 2004; Crino et al. 2007).

Absans epilepsi ve temporal lob epilepsisinin deneysel modellerinin çeşitliliği ve yaygınlığı, her iki nöbet tipinin altında yatan mekanizmaların anlaşılması, tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine büyük katkılar sağlamış ve farklı nöbet tiplerinin etkileşimlerinin incelenmesine olanak tanımıştır. Absans epilepsinin genetik hayvan modelleri (WAG/Rij ve GAERS ırkı sıçanlar) absans epilepsinin klinik, farmakolojik, EEG özelliklerini göstermektedirler (Marescaux et al. 1992; Coenen and van Luijtelaar, 2003. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, genetik absans epilepsili (WAG/Rij ve GAERS) sıçanların, bir temporal lob epilepsisi olan elektriksel amigdaloid *kindling* modelinde limbik nöbetlerin sekonder jeneralizasyonuna dirençli oldukları gösterilmiştir (Eşkazan et al. 2002, Onat et al. 2005; Aker et al. 2006). Bu çalışmaların devamında, GAERS’lerin sadece amigdaloid *kindlinge* değil, amigdalaya kainik asit uygulanmasıyla oluşturulan diğer bir temporal lob epilepsisi modelinde de Wistarlara göre dirençli olduğu tespit edilmiştir (Gurbanova et al.

2008). Bu deneysel veriler, insanda parsiyel temporal lob ve idiyopatik jeneralize epilepsilerin ender olarak beraber görülmeleri gerçeđiyle örtüşmektedir.

Parsiyel temporal lob ve idiyopatik jeneralize epilepsilerin beraber görülmelerinin nadir oluşunun altında yatan mekanizmalar, ilişkili anatomik yapılar ve bağlantılar çok iyi bilinmemekle beraber tüm bu deneysel klinik ve deneysel veriler iki farklı epilepsi tipinin altında yatan mekanizmaların birbirleriyle ters yönde bir etkileşim içinde olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda, bu ters yöndeki etkileşimde rolü olabilecek anatomik yapı ve ilişkili nöronal döngülerin aydınlatılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİ VE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

2.1. Epilepsinin Tanımı

Epilepsi, santral sinir sisteminde, kortikal veya subkortikal bölgelerde yer alan nöron gruplarının ani, anormal ve aşırı derecede senkronize deşarjları sonucunda ortaya çıkan nörolojik bir bozukluktur (Velez and Selwa, 2003). Tekrarlayıcı nöbetler şeklinde seyreden bu tabloya sıklıkla duyu ve hareket bozuklukları ve geçici bilinç kaybı eşlik eder. Epilepsi belli bir hastalık ya da sendromdan öte, beyinde çeşitli patolojik süreçlerden kaynaklanan semptomlar bütünüdür (Fisher et al. 2005).

Epilepsi nöbetleri değişik tiplerde olabilir. Parsiyel (fokal) nöbetler, serebral hemisferin sınırlı bir bölgesindeki nöronların aktivasyonu sonucunda oluşur. Yüz, kol veya bacakta kasılma ile karakterize parsiyel nöbetlere (basit parsiyel) bilinç kaybı eklendiğinde kompleks parsiyel nöbetler olarak adlandırılır. Duyu ile ilgili nöbetler, korteksin duyu ile ilgili bölgelerinden kaynaklanan nöbetlerdir ve kaynaklandığı korteks bölgesine göre karşı beden yarısında uyuşukluk, iğnelenme, karıncalanma ya da işitsel, görsel ve tad duyusu ile ilgili halüsilasyonlar şeklinde hissedilebilir. Otonom nöbetler ise kusma, renk solması, kızarma, terleme, pupillalarda dilatasyon gibi otonomik belirtilerle karakterize olan nöbetlerdir. Jeneralize nöbetler (konvulsif ve non-konvulsif) her iki hemisferden aynı anda kaynaklanır. Nöbetler sırasında bilinç bozulabilir ve motor belirtiler çift taraflı olur. Farklı anatomik yapılar tarafından oluşturulan klonik ya da tonik tutulumlar nöbetlerin klinik tablosunu belirlemektedir (Gale, 1988; Engel, 1989).

Epilepsi, en yaygın görülen nörolojik bozukluktur (Hirtz et al. 2007). Dünyada yaklaşık 50 milyon insan epilepsi hastasıdır. Epilepsinin prevalansı hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde %1 civarındadır (Sander, 2003). İnsidansı ise yüz binde 50-70 vaka arasındadır (Hauser et al. 1993). İnsidans yaşla birlikte oldukça değişerek, erken-yetişkinlik döneminde yaşamın ilk yıllarına göre oldukça azalır ve 65 yaşın üzerinde tekrar artış gösterir (Bell and Sander, 2001). Epilepsi vakalarının yaklaşık % 50'si çocukluk ve yaşlılık döneminde ortaya çıkmaktadır .

Merkezi sinir sistemini etkileyen bütün faktörler epilepsi nedeni olabilmektedir. Bir çok epileptik sendromun altında genetik faktörler rol

oyunmaktadır. İdiyopatik (% 65,5) nedenler, vasküler hastalıklar (% 10,9), konjenital malformasyonlar (% 10,9), travmalar (% 4,1), neoplastik bozukluklar (% 4,1), dejeneratif hastalıklar (% 3,5) ve sanral sinir sistemi enfeksiyonları (% 2,5) epilepside gözlenen en yaygın etiyolojik faktör arasındadır (Hauser et al, 1991; Vinters et al. 1993). Genel populasyonun % 1'ini etkileyen tüm epilepsi türleri içinde temporal lob epilepsisi (TLE) yetişkinlerde en yaygın görülen tiptir (Engel, 1996).

2.2. Epilepsi Sınıflandırması

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) 1989 yılında epileptik nöbetlerdeki farklılıkları, etiyolojik faktörleri, yaş faktörünü, nöbet tipini ve EEG bulgularını göz önüne alarak epileptik sendromlar için bir sınıflandırma yapmıştır (Çizelge 2.1.). Bu sınıflandırmada, parsiyel ve fokal epilepsilerin ayrımı, idiyopatik veya primer epilepsiler ile sekonder ya da semptomatik epilepsilerin ayrımı yapılmıştır.

1989 yılındaki sınıflandırma hala geçerli olmakla beraber ILAE 1997 yılından itibaren fenomen, nöbet tipi, sendrom, etiyoloji ve bozuklukları temel alan yeni bir sınıflandırma şeması üzerinde çalışmaktadır (Çizelge 2.2.).

Çizelge 2.1. Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması (ILAE, 1989)

1. Lokalizasyona bağlı (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar

1.1. İdiyopatik (yaşa bağlı başlangıç)

- Sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi
- Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi
- Primer okuma epilepsisi

1.2. Semptomatik

- Temporal lob epilepsisi
- Frontal lob epilepsisi
- Pariyetal lob epilepsisi
- Oksipital lob epilepsisi
- Çocukluk çağının kronik progresif 'epilepsia parsiyalis continua'sı
- Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar

1.3. Kriptojenik

2. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar

2.1. İdiyopatik (yaşa bağı başlangıç-yaş sırasına göre sıralanmıştır)

- Selim ailesel yenidoğan konvülsiyonları
- Selim yenidoğan konvülsiyonları
- Süt çocuğunun selim miyoklonik epilepsisi
- Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi)
- Jüvenil absans epilepsisi
- Jüvenil miyoklonik epilepsi (impulsif “petit-mal”)
- Uyanırken gelen grand-mal nöbetli epilepsi
- Diğer jeneralize idiyopatik epilepsiler
- Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler

2.2. Kriptojenik veya semptomatik (yaş sırasına göre)

- West sendromu
- Lenox-Gastaut sendromu
- Miyoklonik astatik nöbetli epilepsi
- Miyoklonik absanslı epilepsi

2.3. Semptomatik

2.3.1. Nonspesifik etiyoloji

- Erken miyoklonik ensefalopati
- Supresyon “burst”lü erken infantil epileptik ensefalopati
- Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler

2.3.2. Spesifik sendromlar

3. Fokal ya da jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsiler

3.1. Jeneralize ve fokal konvülsiyonlu epilepsiler

- Yenidoğan konvülsiyonları
- Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi
- Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgalı epilepsi
- Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)
- Diğer belirlenemeyen epilepsiler

3.2. Net jeneralize ya da fokal konvülsiyon özelliği olmayanlar

4. Özel durumlar

4.1. Duruma bağı nöbetler

- Febril konvülsiyonlar
- İzole nöbet ya da izole status epileptikus
- Akut metabolik veya toksik nedenlere bağı nöbetler

İdiyopatik epilepsiler genetik olarak taşınır, genelde başka bir nörolojik disfonksiyon eşlik etmez, gelişme basamakları normal ilerler, altta gösterilebilen herhangi bir patolojik süreç yoktur. Nöbetler daha seyrek ve tedaviye yanıt daha

iyidir. EEG interiktal dönemde normal temel aktivite gösterir. Buna karşın semptomatik epilepside altta yatan bir beyin hastalığı ve buna bağlı nörolojik bozukluklar ve EEG'de temel aktivitede yavaşlama saptanır. Tedaviye cevap değişkendir ve spontan sonlanma (remisyon) olasılığı düşüktür. Kriptojenik epilepsiler, nedeni gösterilemeyen ancak bir merkezi sinir sistemini hastalığının neden olduğu düşünülen epilepsilerdir. Ayrıca duruma bağlı olarak ortaya çıkan farklı konvulsiyon tipleride tanımlanmaktadır (Dreifuss, 1990).

Çizelge 2.2. Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması (Engel, 2001)

Kendini Sınırlandıran Epilepsi Nöbetleri
Jeneralize nöbetler
Klonik nöbetler
Tipik absans nöbetler
Atipik absans nöbetler
Miyoklonik absans nöbetler
Tonik nöbetler
Spazmlar
Myoklonik nöbetler
Göz kapağı myoklonisi
Myoklonik atonik nöbetler
Negatif myoklonus
Atonik nöbetler
Jeneralize epilepsi sendronlarındaki refleks nöbetler
Fokal Nöbetler
Fokal duysal nöbetler
Fokal motor nöbetler
Jelastik nöbetler
Hemiklonik nöbetler
Sekonder jeneralize nöbetler
Fokal epilepsi sendromlarındaki refleks nöbetler
Devam Eden Nöbet Tipleri
Jeneralize status epileptikus
Fokal status epileptikus
Refleks Nöbetlere Neden Olan Uyarılar
Görsel uyarı
Düşünme
Müzik
Yeme
Herhangi bir iş yapma
Somatosensoryel
Proprioseptif
Okuma
Sıcak su
İrkime

2.3. İdiyopatik Jeneralize Absans Epilepsisi

Absans nöbetler ilk kez 1705 yılında Poupart tarafından tanımlanmış ve Tissot tarafından “petits acce’s” (hafif nöbet) olarak isimlendirilmiştir. 1824 yılında ise isim Calmeil tarafında absans nöbetler olarak değiştirilmiştir (Temkin, 1971). Absans epilepsilerde aura ya da konvulsiyon görülmemesi ve farmakolojik profilinin farklı olması nedeniyle diğer tip jeneralize epilepsilerden ayrılır (Bauer, 1996; Genton et al. 2001).

ILAE'nin kabul ettiği tipik absanslarla seyreden dört epileptik sendrom bulunmaktadır (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989).

1. Çocukluk çağı absans epilepsisi,
2. Jüvenil absans epilepsisi,
3. Jüvenil miyoklonik epilepsi,
4. Miyoklonik absans epilepsisi.

Çocukluk çağı absans epilepsisi tipik absans nöbetleri ile seyrederek çocukluk çağı nöbetlerinin yaklaşık % 4'ünü oluşturur. Başlangıç yaşı genellikle 3-15 yaş arası olup prevelansı kızlarda biraz daha sıktır. Nöbetler, fiziksel ve mental aktivitenin aniden durması ve saniyeler sonra kaldığı yerden devam etmesi şeklinde olur. Bu sırada hastanın cevapsız ve hareketsiz olduğu, boş bir şekilde baktığı gözlenir. Sadece bilinç kaybı ile seyreden nöbetlere basit absans, bilinç kaybı ile birlikte hafif klonik, atonik, tonik, ve otonom komponentlerin ve otomatizmlerin olduğu nöbetlere kompleks absans nöbetleri denir. Tipik absans nöbetlerinin EEG bulgusu bilateral, genellikle düzenli ve simetrik 3 (2.5-4) Hz frekansında diken-dalga kompleksleri ile karakterize olup bazen çoklu diken-ve-yavaş dalgalar şeklinde seyredebilir (Panayiotopoulos, 1997). EEG' deki temel aktivite normaldir. DDDlerin başlangıcı ve bitişi ani olup atakları özellikle uyanıklık döneminde normal EEG aktivitesi izlemektedir. DDD'ler çocuklara özgün olmayıp epilepsiye sahip yetişkinler %10-15'inde sıklıkla diğer jeneralize epilepsilerle kombine bir şekilde görülmektedir.

Absans epilepsi çok faktörlü genetik etiyolojiye sahiptir. DDD lerin mevcut olduğu idiyopatik jeneralize epilepsilerin bulunduğu ailelerin incelenmesi çocukluk absans epilepsisi ile juvenil absans epilepsisinin oldukça yakın bir genetik ilişkiye

sahip olmasına rağmen, juvenil miyoklonik epilepsinin daha farklı bir genetik altyapıya sahip olduğunu göstermiştir (Marini et al. 2004).

Tipik absans epilepsinin genellikle teşhisi ve tedavisi kolay olmakla birlikte Valporik asit ve etosüksimide (tek ya da kombine) iyi cevap verirler. Diğer tip nöbetlerdekinin aksine vigabatrin ve tiagabin gibi GABA-mimetik ilaçlar absans nöbetleri arttırır. Bu da inhibisyon mekanizmalarında bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir (Dreifus, 1983; Genton et al. 2001; Posner et al. 2005).

2.3.1. Absans Epilepsi Hayvan Modelleri

Absans epilepsinin patogenezi ya da farmakolojik profilini aydınlatmada gerek genetik gerekse kimyasal ajanlarla oluşturulan bir çok model kullanılmaktadır. Absans tipi konvülsif olmayan nöbet kriterlerini taşıyan ve en çok kullanılan deneysel modeller arasında, spontan diken-ve-yavaş dalga deşarjlı genetik hayvan modelleri olan WAG/Rij (Wistar albino Glaxo-Rijswijk) ve GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg) suşu sığanlar yer almaktadır (Marescaux et al. 1992; Coenen and van Luijtelaar, 2003). EEG'lerinde DDD saptanan sığanların inbred üretilmesiyle elde edilen bu modeller absans epilepsinin insandaki klinik, farmakolojik, EEG özelliklerine benzerlik gösterirler (Depaulis and van Luijtelaar, 2006). Genetik yatkınlık göz önünde bulundurulduğunda genetik sığan modelleri deneysel olarak oluşturulan modellere göre insana daha benzer görünmektedir. Diğer taraftan, kedi-penisilin modeli, düşük doz pentilentetrazol ve gama-hidroksibütirik modelleri gibi kimyasal ajanların uygulanmasıyla oluşturulan modeller de yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.3.2. Absans Epilepsi Modeli Olarak WAG/Rij

1986 yılında, inbred olarak üretilen tüm yetişkin WAG/Rij suşu sığanların EEG'lerinde eşlik eden klinik belirtilerle beraber DDD'lerin olduğu saptanmıştır. 6 aylık tüm dişi ve erkek sığanların kortikal EEG'lerinde ortalama 5 saniye süren (1-30 sn), 7-10 Hz. frekansında deşarjlar görülmektedir. DDD'ler 2-3 aylık WAG/Rij sığanların kortikal EEG'lerinde görülmeye başlarken, daha erken yaşlarda

oluşmamaktadırlar. Her saatte yaklaşık 16-18 tane olmakla beraber, bir gün içerisinde yaklaşık 300-400 deşarj görülmektedir. WAG/Rij sıçanlardaki bu nöbetlere yüzde miyoklonik jerkler, bıyıkların seyirmesi, solunumda hızlanma, kafa sallama hareketi ve sıklıkla göz seyirmeleri eşlik etmektedir. Uyanıklık, yavaş-dalga uykusu ve REM gibi uyanıklık düzeyleyleri DDD'lerin görülme sıklığını etkiler (Coenen and van Luijteleaar, 2003).

2.3.3. Absans Epilepside Patofizyoloji

İdiyopatik jeneralize absans epilepsinin patogenezi tam olarak çözümlenememiş olmasına rağmen günümüzde kortiko-talamo-kortikal döngünün, özellikle talamusun ventrobazal ve retiküler çekirdeklerinin ve korteksin somatosensoryal bölgesinin önemli rolü olduğu bilinmektedir (Avoli and Gloor, 1982; Avanzini et al. 2000; Meeren et al. 2002).

Gibbs ve arkadaşları tarafından 1935 yılında EEG'de DDD'lerin ilk kez tanımlanmasının ardından bu ossilasyonların kaynağını bulmaya yönelik çalışmalar başlamıştır. Bunların sonucunda DDD'lerin subkortikal orjinli olduğunu öneren "sentrensefalik teori" ve DDD'lerin korteksten kaynaklandığını öne süren "kortikal teori" öne çıkmıştır (Penfield and Jasper, 1954). Bir çok araştırmacı bu her iki teoriden türeyen kortiko-retiküler teoriyi benimsemektedir (Gloor, 1969; 1979; Meeren et al. 2005). Bu teori, normal uyku içciklerinden ve patolojik DDD'lerden subkortikal bir merkezin sorumlu olduğunu, talamusun bazolateral kompleksindeki talamik relay hücrelerin, retiküler talamik nukleusun ve korteksin bir ağ oluşturarak EEG osilasyonlarının iki türünde bu sistem tarafından üretildiğini varsaymaktadır. Bu görüşe göre, DDD'lerden sorumlu olan en kritik faktör korteksin artmış olan uyarılabilirliğidir. Uyarılabilirliği artmış kortikal nöronlar, normal talamik uyarıya anormal cevap vererek afferent talamo-kortikal girdi sonucunda uyku içciği yerine DDD oluşmasına neden olurlar (Kostopoulos, 2000).

WAG/Rij ve GAERS'ler ile yapılan çalışmalarda, lateral talamusun elektrolitik ve kimyasal lezyonlarının DDD'leri baskıladığı gösterilmiştir (Vergnes and Marescaux, 1992; Avanzini et al. 1993; Meeren, 2002). Talamusun venrobazal

kompleksine GABA_A agonisti musimol ve GABA transaminaz inhibitör enjeksiyonları her iki modelde sistemik enjeksiyonlara benzer şekilde DDD'lerin artışıyla sonuçlanmıştır (Vergnes et al. 1984;. Danober et al. 1998; Coenen and Luijtelaar, 2003; Bouwman and van Rijn, 2004). Bu sonuçlar DDD'lerin talamusdan kaynakladığını ve talamik GABAerjik nöronların DDD'leri kontrol ettiği görüşünü desteklemektedir. Ancak, talamusun retiküler çekirdeğinin sinaptik organizasyonu ve nöronal yapısının epileptik olmayan hayvanlardan farklı olmadığı bulunmuştur (Sabers et al. 1996; van de Bovenkamp-Janssen et al. 2004). DDD'lerin gelişiminde korteksin rolü ise; ilk olarak kedide-penisilin modeli ile gösterilmiş, daha sonra genetik modellerin kullanıldığı çalışmalarla desteklenmiştir (Gloor, 1969; Meeren et al. 2005). GAERS'lerde, korteksin fonksiyonel lezyonlarının (kortikal yayımlı depresyon), hem spontan hem de ilaçla oluşturulan DDD'leri baskıladığı tespit edilmiştir ve dolayısı ile tüm korteksin bu olayda görevi olduğu öne sürülmüştür (Vergnes and Marescaux, 1992). WAG/Rij ırkı sıçanların neokortikal kesitlerinde, GABAerjik inhibisyon eksikliğini destekleyen veriler ve absans epilepsisi olan çocukların neokorteksinde distrofik nöronlar bulunmuştur (Meencke et al. 1989). Meeren ve ark. (2002) WAG/Rij ırkı sıçanların EEG'lerinde non-lineer asosiyasyon analizi ile nöbetin somatosensoryal korteksin perioral bölgesindeki bir odaktan kaynaklandığını ve korteksin diğer alanlarının olaya daha sonra katıldığını göstermiştir. Bu çalışmada nöbet başlangıcında ilk 500 ms boyunca korteksin talamusu yönettiğini gösterilmiştir. Bu bulgular, bilateral senkronize DDD'lerin ancak anatomik ve fonksiyonel olarak sağlam kortiko-talamik network varlığında oluşabileceğini göstermektedir. Bu sonuca benzer olarak GAERS ve WAG/Rij sıçanların somatosensoryal kortekslerine bilateral fenitoin ve etosüksimid enjeksiyonlarının DDD'leri baskıladığı gösterilmiştir (Manning et al. 2004; Gurbanova et al. 2006) Etosüksimid'in talamusa uygulanması kortekse uygulandığındaki etkiyi yeterince gösterememiş, DDD'ler yeterince baskılanmamıştır. WAG/Rij sıçanlarda yapılan morfolojik çalışmalar kortikal odak teorisi desteklemektedirler. Somatosensoryal korteksin perioral bölgesinde Na⁺ kanallarının ekspresyonunda artış tespit edilmiştir (Klein et al. 2004). Ayrıca bu sıçanların motor ve somatosensoryal kortekslerinin I-III kortikal tabakalarında piramidal hücrelerin dağılımında bir düzensizlik ve dendritlerde dallanmanın arttığı

saptanmıştır (Karpova ve ark. 2005). Burdaki piramidal hücrelerin korteksin diğer bölgelerine uzanan projeksiyonları nedeni ile bu odaktan kaynaklanan osilasyonların kolayca tüm kortekse ve talamik çekirdeklere yayıldığı ileri sürülmüştür. Tüm bu morfolojik, fonksiyonel ve elektrofizyolojik çalışmalar absans nöbetlerin oluşumunda korteksin rolünün önemini göstermektedir.

2.3.4. Diken-ve-Dalga Deşarjlar (DDD)

DDD'ler düzenli, simetrik, jeneralize ve geçici elektroensefalografik bir patern olup idiyopatik jeneralize epilepsilerin bir çok formuna eşlik etmektedir (Panayiotopoulos, 2005). Uluslararası Elektroensefalografi ve Klinik Nörofizyoloji Terminoloji Komitesi (IFSECN) tarafınca bir diken-dalga kompleksi; "bir yavaş dalganın takip ettiği dikenli içereri patern" olarak tanımlanmaktadır (Blume and Lemieux, 1988). Nöron topluluğunun senkron eksitasyonları dikenleri oluşturmakta ve bunu takiben talamik ve kortikal nöronlardaki hızlı GABA_A ve yavaş GABA_B inhibitör post sinaptik potansiyellerine bağılı olarak hiperpolarizasyon oluşmaktadır. Bu hiperpolarizayona bağılı olarak inhibitör faz oluşmakta ve EEG'ye yavaş dalga olarak yansımaktadır. İnhibisyon fazının hemen ardından rebound eksitasyon gelişmekte ve siklus kendini tekrarlamaktadır.

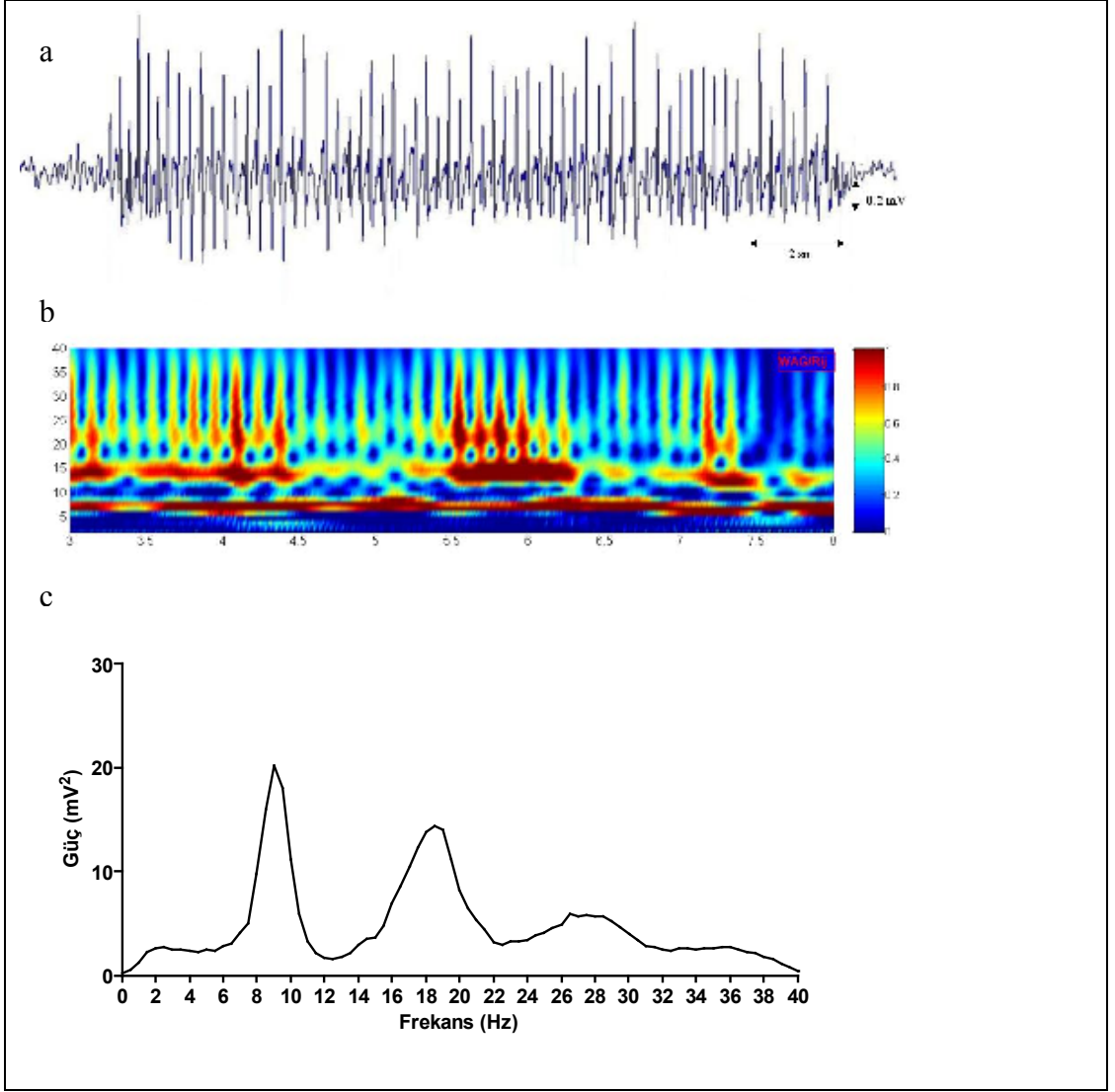
İnsanlardakilerden farklı olarak, WAG/Rij ve GAERS modellerindeki DDD'ler daha yüksek temel frekansa (7-11 Hz) sahiptir. DDD'ler hem insanlarda hem de genetik sıçan modellerinde kümeler halinde ortaya çıkma eğilimindedir (Kellaway, 1985; Midzyanovskaya et al. 2006) ve amplitüdleri frontal orta bölgede en yüksek olup lateral ve posterior yönlere doğru giderek azalmaktadır. DDD'lerin diken frekansının retiküler talamik çekirdeğin ritmik depolarizasyonlarıyla belirlendiği öne sürülmektedir (Destexhe and Sejnowski, 2002; Steriade and Amzica, 2003; Pinault, 2004). Destexhe ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda GABA_Aerjik sistemin; talamo-kortikal döngüdeki GABA_A ve GABA_B dengesinin diken frekansını etkilediği gösterilmiştir (Destexhe, 1999). Ayrıca, Vigabatrin gibi GABA_Aerjik ilaçların DDD frekansını etkilediği gösterilmiştir (Bouwman et al. 2003). Tüm bu veriler nöbetleri oluşturan döngüdeki moleküler farklılıkların DDD'lerin morfolojisi, nöbet paterni ve modülasyonunu etkileyeceğini göstermektedir.

DDD'lerin yoğunluğunun sayı ve süre gibi değişkenlerle ifadesinin ötesinde dalga formlarının karakterizasyonunda EEG'nin zaman ve frekans alanında karakterizasyonu iki önemli yaklaşımı oluşturur. Bu çerçevede, frekans alanında DDD'lerin karakterizasyonunda güç spektrumunun hesaplanması temel bir yaklaşımdır. Diken-ve-dalga paterni gibi kendisi aperiodyik olan işaretlerin belirli sıklıkta yinelenmeleri, güç spektrumunda yinelenme frekansı ve bunun katları olan harmoniklerde tepelere yol açmaktadır (Drinkenburg et al. 1993). Bu DDD'leri EEG'deki diğer paroksizmal aktivitelerden ayıran bir özelliktir (Şekil 2.1.). DDD'lerin spektral özelliklerinin araştırılması, absans epilepsinin tanısı ve tedavisinin değerlendirilmesinde önemli bir yer tuttuğu düşünülmektedir (Bosnyakova et al. 2006).

2.4. Temporal Lob Epilepsisi

Temporal lob epilepsileri fokal epilepsinin bir türü olup, tek ya da çift taraflı temporal lobdan kaynaklanan tekrarlayan nöbetlerle karakterize nörolojik bir bozukluktur. Anatomik olarak lateral ve mesial temporal lob epilepsileri olarak ikiye ayrılırlar. Mesial temporal lobe epilepsi (MTLE) hipokampus, parahipokampal gyrus ve amigdala gibi temporal lobun iç yüzünde bulunan yapılardan kaynaklanır. Lateral temporal lobe epilepsi (LTLE) ise temporal lobun dış yüzeyindeki neokorteksden kaynaklanır. MTLE en yaygın TLE tipidir (Margerison and Corsellis, 1966). Tüm epilepsiler içinde temporal lob epilepsilerinin görülme sıklığı %30-35'ler civarında olup bununda 2/3'ü mesial temporal lobdadır (Mathern et al. 1995).

Temporal lob epilepsisinde nöbetler, basit ve kompleks parsiyel nöbetler şeklinde olabilir. Basit parsiyel nöbetler duysal, somatoduysal, otonomik semptomlarla karakterizeyken, kompleks parsiyel nöbetlerde bu semptomlara bilincin kaybolması eklenir. (Engel, 1996). Basit ve kompleks parsiyel nöbetler kaynaklandığı odağın dışına çıkıp tüm beyne yayıldığında, başka bir deyişle nöbet sekonder jeneralize olduğunda davranışsal olarak jeneralize tonik-klonik nöbetler görülür (Mathern et al. 1995; Williamson, 2004).



Şekil 2.1. WAG/Rij sıçanların korteksinden kaydedilen DDD'ler. Kortikal EEG kaydı (a), DDD'lerin dalgacık dönüşümü (*wavelet transform*) analizi ile zaman-frekans ilişkisi (b), DDD'lerin spektral özellikleri (c). (Akman ve ark. 2008).

Temporal lob epilepsileri gerek etyoloji gerekse başlangıç yaşı, prognoz ve tedaviye verdikleri cevap açısından heterojen bir hastalık grubudur. Temporal lob epilepsisi hastalarının hikayesinde çoğu zaman uzun febril nöbetler veya status epileptikus yer almaktadır. Genellikle bir beyin hasarından (travma, beyin tümörü, inme, febril nöbetler, status epileptikus ve s.) sonra, süresi hastadan hastaya değişen (en az birkaç hafta, ama genellikle birkaç yıl) bir latent (sessiz) dönemi takiben temporal lob epilepsisi nöbetleri gelişmektedir. Bunun dışında viral parazitik veya diğer enfeksiyöz nedenler, serebrovasküler hastalıklar, kortikal gelişimsel

malformasyonlar, travma ve diğ er yaralanmalar sebepler arasında sayılabilir. Geçirilen febril nöbetin veya status epileptikus'un süresi ve Şiddeti ne kadar çoksa latent dönemin süresi o kadar kısa olmaktadır. Bu latent dönem, epileptogenezin altında yatan patofizyolojik olayları kapsamaktadır. Bazı hastalarda ise belli bir beyin hasarı olmaksızın kısa süreli parsiyel başlangıçlı nöbetlerin tekrarlamasının kümülatif etkisinden dolayı temporal lob epilepsisi gelişmektedir (Cavazos et al. 1994).

Temporal lob epilepsisi medikal tedaviye en az yanıt veren epilepsi tipidir. Kompleks parsiyel nöbetlerin tedavisi zor olup genellikle yüksek ilaç dozlarına çıkılması gerekir. Olgularının yaklaşık % 40'ı antiepileptik ilaçlara dirençli olup cerrahi olarak lezyonektomi, anterior temporal lobektomi ile birlikte amigdalohipokampektomi veya selektif amigdalohipokampektomi ile tedavi edilmektedirler. Cerrahi ameliyat sonrası bile hastaların bir kısmında tekrar nöbetler görülebilmektedir (Hennessy et al. 2001; Sharma et al. 2007).

2.4.1. Temporal Lob Epilepsisinde Patofizyoloji

TLE'nin öngörülen mekanizmaları, hipokampusun limbik sistem ile olan yoğun anatomik iliŐkisine ve tekrarlayan eksitasyon ya da tekrarlayan inhibisyon ile ilişkili reseptör kaynaklı elektrofizyolojik değiŐiklere dayandırılmaktadır. Hipokampal nöronlardaki reseptör dağılımındaki değişiklikler uyarılabilirlikte aşırı artış ve n rodejenarasyona yol açabilmektedir (Sharma et al. 2007). Temporal lob epilepsisi hastalarının hipokampuslarında hipokampal skleroz, hipokampal gliozis, dentat girusta mossy liflerinin filizlenmesi ve reorganizasyonu ve granül hücrelerinin dispersiyonu saptanmıştır (Sutula ve ark., 1989; Houser ve ark., 1990; Engel, 1992). Tüm bu değişiklikler tekrarlayan nöbetler ile ya da bu nöbetlere sebep olan baŐlangıçtaki beyin hasarının sonuçları ile olabilmektedir. Ancak bu sonuçlar epileptogenez sürecini etkileyen potansiyel bir mekanizma oluŐurmamakta ve tekrarlayan eksitasyon hipotezi bu süreç için en yaygın kabul edilen açıklama olarak kabul edilmektedir. Mossy liflerinin yoğun sinaptik reorganizasyonu sonucunda dentat girusdaki granül hücrelerinin uyarılabilme derecesi artmakta ve bunun sonucunda spontan motor nöbetler oluşmaktadır. Anormal olarak artan mossy lif

filizleri granül hücrelerinin dendiritleri ile sinaps yapmakta ve tekrarlayan eksitator döngüye yol açmaktadır (Lotman et al. 1992). Hayvan modelleri ve insan çalışmaları sonuçları diğer bir görüş olan tekrarlayan inhibisyon hipotezinide desteklemektedir. Bu görüşe göre; dentate girusdeki GABAerjik dentat basket hücreleri ve hilar mossy hücrelerinin perforant path aracılığı ile uyarılması dentate granül hücrelerinde feed-forward inhibisyonla sonuçlanmaktadır (Menks and Sankar, 2002). TLE'li hastalarda ve hayvan modellerinde sadece hipokampusda değil amigdalada da unilateral ya da bilateral hasar saptanmıştır (Pitkananen et al, 1998). Limbik sistemdeki sinaptik reorganizasyon ve kalıcı nöropatolojik değişiklikler parsiyel başlangıçlı nöbetlerin ortaya çıkışında ön koşul olmamasına rağmen epileptogenez sürecinin ilerlemesi için gerekli bir koşul olarak kabul edilmekte ve tedaviye direnç gösteren epilepsilerdeki altında yatan mekanizma olabileceği öne sürülmektedir (Cavazos ve Creoss, 2006).

2.4.2. Temporal Lob Epilepsisi Hayvan Modelleri

MTLE patogenezini araştırmak amacıyla bir çok hayvan modeli geliştirilmiştir. Bu modeller klinik uygunluk ve yararlılık açısından MTLE'ye benzerlikleri ve farklılıkları olup en yaygın olarak kullanılan *kindling* ve status epileptikus modelleridir. Her iki modelde de tetiklenen ve ilerleyici bir süreç söz konusudur (Coulter and McIntyre, 2002).

Kindling ve status epileptikus modelleri TLE için en uygun modeller olarak kabul görsede, tetanus toksini, perinatal hipoksi/iskemi, hipertermi ve Post-Travmatik epilepsi gibi diğer deneysel modellerde MTLE'de epileptogenezini araştırmak için kullanılmaktadır. Tetanos toksini ve perinatal hipoksi/iskemi modellerinde tetiklenen nöbetin ardından oluşan lezyonlar insandakiyle çok fazla uyuşmadığından ve her uygulamada lezyon gelişmediğinden kullanımı sınırlı modellerdir. Hipertermik nöbetlere maruz kalan sıçanların hipokampusunda nörodejenerasyon ve mossy lif filizlenmesinin tespit edilmesi MTLE'li hastaların bulgularıyla uyuşmakta ancak ilerleyen yıllarda spontan nöbetlerin gözükmemesi modeli kısıtlı kılmaktadır (Sharma et al. 2007).

2.4.3. Post Status Epileptikus Modelleri

MTLE'nin insandaki klinik belirtilerine en yakın olan modellerdir. Akut olarak tetiklenen süreci, ki bu genellikle status epileptikusdur, latent bir periyodun ardından spontan motor nöbetler takip eder. Bu modeller kemokonvulsan maddelerin lokal ya da sistemik uygulanmasıyla ya da elektriksel uyarıyla meydana getirilmektedir.

a) Kemokonvulsantlar

Kainik Asit ve pilokarpin status epileptikus oluşturmak amacıyla en yaygın kullanılan en etkili kimyasal maddeler arındadır (Turski et al. 1984; Okazaki et al. 1999). Uygulamalar sonucunda oluşan hipokampal lezyonlar MTLE hastalarında gözlenen hipokampal skleroza benzer. Status epileptikus'dan sonra hipokampal piramidal nöronlarda ve dentat girusun hilar polimorfik nöronlarında belirgin hasar ve gliozis, ve bu nöron kaybının arkasından, mossy lifleri yolağının, dentat girusun iç moleküler tabakasına doğru filizlenmesi görülmektedir (Sutula et al. 1992) ki buda MTLE hastalarında gözlenen mossy lifleri filizlenmesine benzerdir.

b) Elektriksel Uyarı

Kimyasal konvulsan maddelere göre kullanımı daha seyrek olsada histopatolojik bulguları bu modellerle ve MTLE hastalarınınkiyle benzerdir. Bu modelde hipokampus perforant yol ya da amigdalanın tekrarlayan tetanik uyarıları status epileptikusa neden olmaktadır (Sloviter et al. 1996).

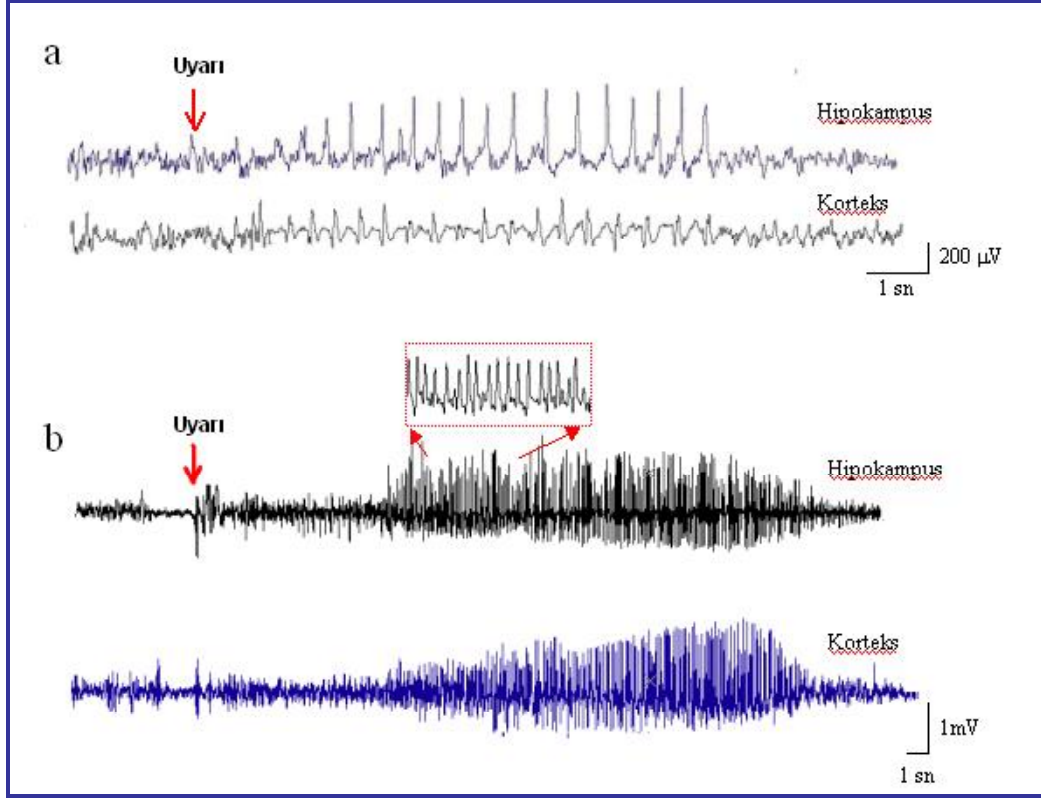
2.4.4. Kindling

Kindling, düşük şiddetteki elektriksel ya da kimyasal uyarıların düzenli olarak tekrarlanmasıyla tetiklenen nöbetlerle karakterize epileptogenez sürecidir ve yaygın olarak sekonder jeneralize temporal lob epilepsisi modeli olarak kabul edilmektedir. Merkezi sinir sisteminin özellikle limbik bölgeler gibi subkortikal yapılarına ard-deşarj oluşturacak eşige eşdeğer şiddetteki elektriksel ya da kimyasal uygulamalarla oluşturulan fokal nöbetlerin davranışsal süresinde ve EEG paterni olan ard-deşarj sürelerinde uygulamaların tekrarına bağlı olarak artış gözlenir ve sonunda konvulsif

motor yanıtlar tetiklenir ve aynı uyarıya daha şiddetli ve uzun süren epileptik yanıt gelişmektedir (Goddard, 1967; 1969; McIntyre et al. 2002). Elektriksel *kindling*'in başlangıçta uyarının özelliklerini kuantifiye etme, lokalizasyonu belirleme ve kronik epileptogenez gelişimini, nöbet yayılımı ve jeneralizasyonu rahatlıkla izleyebilme gibi avantajları bulunduğundan kimyasal *kindling*'e göre daha yaygın kullanıma sahiptir (Bertram, 2007). Kimyasal *kindling* pentilentetrazol, kokain, lidokain, penisilin, karbakol gibi maddelerin eşik altı dozlarının sistemik ya da intraserebral yoldan gün aşırı ya da haftada birkaç kez verilmesiyle oluşturulmaktadır (Sutula et al. 1992; Uemura and Kimura, 1988) Her iki uyarı tipiyle tetiklenen desarjlar nörotransmitterler, iyon kanalları, hücreiçi haberci sistemler ve nörotropik faktörlere ait mRNA ve proteinlerinde değişiklikler gibi aktivasyon-sonrası etkilere sahiptir (Morimoto et al. 2004).

2.4.5. Elektriksel *Kindling*

Elektriksel *kindling*, beynin değişik bölgelerine yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla ard-deşarj eşiği ya da eşik üstü uyarıların tekrarlanmasıyla gerçekleştirilmektedir. Elektriksel *kindling* oluşturabilmek için uyarı bölgesinde ard-deşarjın tetiklenmesi gerekir. Uyarıların tekrarıyla birlikte başlangıçta gözlenen kısa fokal ard-deşarjın süresinde, amplitüdünde ve diken frekansında artış ve diken morfolojisinde değişiklikler gözlenir (Şekil 2.2.) (Racine, 1972a; Morimoto et al. 2004). Tekrarlayan uyarılar interiktaldeşarjların ortaya çıkmasına yol açarken davranışsal nöbetlerin ilerlemesine yol açar.



Şekil 2.2. İlk uyarının ardından (a) ve 25. uyarının ardından (b) hipokampus ve ipsilateral korteksten kaydedilen ard-deşarjlar.

Kindling uyarıları sonucunda gelişen davranış yanıtları Racine'in skalasına göre değerlendirilmektedir (Racine, 1972b). *Kindling* sürecinin erken dönemlerinde sıçanlarda donakalma (0. evre), yüz otomatizmleri (1. evre), kafa sallama hareketi (2. evre) izlenmekte, daha sonra tekrarlayan uyarılarla nöbet yanıtlarının limbik yapıların dışına yayılması sonucunda önce ünilateral klonik nöbetler (3. evre), sonra jeneralize olması ile birlikte bilateral klonik nöbetler (4. evre) ve bunlara ilave olarak denge kaybı (5. evre) görülmektedir. Üst üste birkaç kez 5. evre nöbet geçiren hayvan *kindled* olmuş kabul edilmektedir. Bu etki uzun süreli olup birkaç ay hatta 1 yıl aradan sonra yapılacak uyarı sonrasında 5. evre nöbet ortaya çıkar (Wada et al., 1974). Ayrıca, nöbet geçirme eşiğinin de *kindling* sürecinin sonunda azaldığı görülmektedir.

Kindling modelinde spontan nöbetlerin gelişmesi için çok sayıda *kindling* uyarısı gerekmektedir (*over-kindling* modeli) (Pinel and Rovner, 1978; Michalakis et al. 1998). Amigdala *kindling* yapılan sıçanlarda spontan nöbetlerin gözlenebilmesi için en az 90-100 tane 5. evre nöbeti geçirmesi gerektiği gösterilmiştir (Sayin et al.

2003). Öğrenme ve hafızanın fizyolojik modeli olarak da kabul edilen *kindling* sürecinin erken dönemlerinde GABA ve Glutamat sistemlerinde fonksiyonel değişiklikler, aktivite bağımlı, kompensatuvar, epileptonezle direk ilişkili olmayan sinaptik reorganizasyon gerçekleşir. Uyarıları sayılarının artması nörogenез, aksonal filizlenme, sinaptogenez ve astrogliozise ve tüm geç süreçlerde eksitator ve inhibitör sistemlerin yeniden biçimlenmesine ve nöronal iletide anormal paterne yol açmaktadır (Carl et al. 2005).

Kindling sıçan, fare, kedi, köpek, tavşan ve maymun gibi bir çok hayvan türünde deneysel olarak gerçekleştirilebilmektedir. Genel olarak filogenetik skalada daha düşük düzeyde olan hayvan türlerinin *kindling*'e yatkınlıkları daha fazladır. Örneğin sıçanlarda amigdalaya uygulanan 10-20 uyarının ardından jeneralize nöbet oluşmasına rağmen maymunlarda bunun için yaklaşık 200 uyarıya ihtiyaç duyulmaktadır (Wada and Osawa, 1976).

2.5. Farklı Anatomik Bölgelerde *Kindling*

Farklı nöroanatomik bölgelerdeki *kindling* çalışmaları bize parsiyel nöbetin jeneralize nöbetlere geçişiyle ilişkili olan nöbet ağı hakkında çok şey söylemektedir. *Kindling* ile ilişkili değerlendirmeler; lokal nöbet duyarlılığını gösteren ard-deşarj eşiği, *kindling* hızı ve nöbet latansı gibi ölçümleri kapsar. Farklı limbik yapılarda yapılan çalışmalar amigdala ve hipokampusun komşu kortikal bölgelere (piriform, entorinal ve peririnal korteks) göre daha düşük ard-deşarj eşiğine sahip olduğunu göstermektedir. Limbik sistemdeki *kindling* hızlarına baktığımızda en hızlı *kindling* peririnal/insular bölgede en yavaş *kindling* ise dorsal hipokampusda olmaktadır. Bu bölgelerde uyarı başlangıcı ile 5. evre nöbetin klonik fazı başlangıcı arasındaki latans *kindling* hızı ile paralellik gösterir (McIntyre and Gilby, 2008). Davranışsal yanıtlarda uyarılan bölgeler arasında farklılık gözlenmektedir. Hipokampal *kindling*'de amigdala *kindling*'den farklı olarak 1. ve 2. evre nöbetler sırasında sıklıkla "ıslak köpek silkinişi" davranışı ortaya çıkar. Peririnal kortikal *kindling*'de elektrot ucunun bulunduğu kortikal tabakaya bağlı olarak genellikle 3. ve 5. evre nöbetle başlayıp sonraki 3-4. uyarıda 1. ve 2. evre görülür (McIntyre et al. 1993; Morimoto et al, 2004). *Kindling* hızındaki ve davranış yanıtlarındaki bu farklılıklar

kindling'in fonksiyonel nöroanatomisindeki temel nöral ağ farklılıklarını göstermektedir.

Yukarıda adı geçen bölgeler dışında olfaktor bulb, klastrum ve insular korteks de *kindling*'e yatkın bölgeler arasındadır. Ancak genikulat cisim, red nukleus, superior kolikulus ve substantia nigra gibi orta beyin bölgeleri ve serebellum *kindling* olmayan bölgelerdir.

Kindling yapılan bölgeden, fokal nöbetin jeneralize olarak neokortekse yayılmasına dair yapılan çalışmalar 2 hipotez üzerinde durmaktadır. Bunlardan bir tanesi peririnal korteks ve bu komşu bölgeler aracılığı yayılımın gerçekleştiğini öne sürerken diğer hipotez jeneralizasyonun hem limbik hemde neokortekse karşılıklı bağlantılara sahip olan talamik midline çekirdekler aracılığı ile olabileceğini öne sürmektedir (McIntyre et al. 2002; Kelly et al. 2003; Bertram, 2007). C-fos ekspresyonunun incelenmesi ile yapılan fonksiyonel haritalama çalışmaları *kindling* sürecinde piriform ve peririnal kortekslerin nöbetin jeneralizasyonunda daha ön planda olduklarını ortaya koymuştur (Ebert and Loscher, 1995; Sato et al., 1998). Hipokampal *kindling*'de nöbet aktivitesinin uzun süre hipokampusla sınırlı olduğu halde, daha hızlı seyir gösteren amigdala *kindling* modelinde nöbet aktivitesinin hemen amigdalada ve piriform lobda görüldüğü saptanmıştır. Peririnal bölgeye yapılan tek bir elektriksel uyarı ise hem limbik yapılarda ve hemde neokortekste c-fos ekspresyona neden olmaktadır (Sato et al. 1998). Peririnal kortikal *kindling*'de motor nöbetin hızlı, ani ve bazen değişken olarak ortaya çıkması ve bu nöbetin amigdalaya transfer etkisinin oldukça zayıf olması bu bölgedeki *kindling* döngüsünün komşu limbik yapılardan farklı olduğunu düşündürmektedir.

2.6. Absans Epilepsinin Diğer Nöbet Tipleriyle ve Limbik Yapılarla İlişkisi

Absans epilepsisinin diğer nöbet tipleriyle ilişkisi değerlendirildiğinde; absans epilepsili hayvanlarda jeneralize konvulsif nöbetlere karşı duyarlılık artışı gözlenirken, limbik nöbetlere karşı direnç gözlenmektedir. WAG/Rij ve GAERS ırkı sıçanlarda yaşa bağlı olarak tonik-klonik konvulsif nöbetlere dönüşüm çok fazla rapor edilmemişse de, bu hayvanların jeneralize konvulsif ajanlara daha duyarlı

oldukları pek çok çalışmada gösterilmiştir (Vergnes et al 2000; Klioueva et al. 2001). İnsanlarda ise absans nöbetlerin sıklıkla jeneralize konvulsif nöbetlere dönüştüğü rapor edilmiştir. Öte yandan idiyopatik jeneralize epilepsilerin parsiyel temporal lob epilepsilerle birlikteliğine çok ender rastlanmaktadır (Koutroumanidis et al., 1999; Nicholson et al., 2004). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda WAG/Rij ve GAERS sıçanların elektriksel amigdaloid *kindling* sürecinde limbik fokal nöbetlerin sekonder jeneralizasyonuna dirençli olduklarını gösterilmiştir (Eşkazan et al. 2002, Aker et al. 2006). Bu çalışmalarda GAERS ve WAG/Rij sıçanlardaki DDD'lerin total süresinin *kindling* sürecinin hızıyla negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (Onat et al. 2007). Aynı zamanda, elektriksel *kindling* uyarıları bu sıçanlardaki DDD'lerin sayı ve sürelerinde bir artışa neden olmuştur (Onat et al. 2005; Aker et al. 2006). Tüm bu veriler, EEG'de DDD'leri oluşturan talamokortikal aktivitenin gerek kortiko-limbik gerekse talamo-limbik bağlantılar aracılığıyla *kindling* sürecini engelleyebileceğini düşündürmektedir. 20 ve 30 günlük yavru GAERS'lerde yapılan amigdala *kindling* çalışmasında DDD'lerin henüz oluşmadığı yavru sıçanların 5. evre nöbete Wistar sıçanlarla aynı sürede ulaştığı gösterilmiştir (Çarcak ve ark. 2008) GAERS'lerin sadece elektriksel *kindling*'e değil amigdalaya uygulanan kainik asit ile oluşturulan temporal lob epilepsisine de Wistarlara göre dirençli olduğu tespit edilmiştir (Gurbanova et al. 2008)

Genetik absans epilepsili modeller üzerinde ilk yıllarda yapılan elektrofizyolojik çalışmalar, limbik yapıların absans nöbet aktivitesi açısından sessiz bölgeler olduğunu göstermiş olduğundan limbik yapılar uzun dönem ilgi alanı dışında kalmıştır. Ancak son yıllarda amigdala ve hipokampus gibi limbik bölgelerin DDD'lerin ortaya çıkmasına katkıda bulunmadıkları düşünülmektedir. Nehlig ve arkadaşlarının (1998) yaptığı bir çalışmada GAERS sıçanlarda beyinde glukoz kullanım (*cerebral glucose utilization*) oranının limbik yapılara ait olan bölgelerde arttığı gösterilmiştir. DDD'leri henüz ortaya çıkmamış olan 20 günlük GAERS sıçanlarda glukoz metabolizması kortiko-talamo-kortikal yapılarda değil özellikle limbik bölgelerde artış göstermektedir (Nehlig et al. 1998). WAG/Rij sıçanlarda yapılan bir diğer çalışmada, tiagabin gibi GABA-mimetik ajanların hipokampusu enjeksiyonu ile elde edilen GABAerjik inhibisyonun artışı, EEG'de absans nöbetlerinin azalması ile sonuçlanmıştır (Tolmacheva and van Luijtelaar, 2007).

Ayrıca, GAERS sıçanlarda glutamat dansitesinin hipokampusun mossy lifleri terminallerinde anlamlı derecede farklılık gösterdiği bulunmuştur (Sirvanci et al. 2003; 2005). Limbik yapıların, özellikle amigdalanın, kortikal ve talamik bölgelerle karşılıklı bağlantıları morfolojik ve fonksiyonel çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle, absans nöbet aktivitesi sırasındaki talamokortikal aktivitenin, kortiko-limbik ya da talamo-limbik bağlantılar aracılığıyla, *kindling* sürecini etkilemesi olası görünmektedir.

2.7. Kortikal Yayılımlı Depresyon

Kortikal yayılımlı depresyon (KYD), korteksin herhangi bir noktasının güçlü bir uyarı ile uyarılmasının ardından nöronlardaki hızlı depolarizasyonu takip eden kısa süreli depresyon dalgasının yayılması sonucu meydana gelir. İyonik dengede geçici olarak bozulma ve EEG’de elektriksel aktivitenin baskılanması ile karakterizedir. Gri maddenin mekanik, kimyasal ya da elektriksel yolla lokal olarak uyarılmasıyla tetiklenir. Lokal KCl uygulaması en sık kullanılan yöntemdir. KYD başlangıçta uyarılan bölgede ortaya çıkar ve 2-3 mm/dk hız ile tüm hemikortekse yayılır (Smith et al. 2006). Başta migren olmak üzere, epilepsi, iskemi ve travma gibi patolojik durumlarla ilişkili bulunan KYD, kortekste geçici fonksiyonel lezyon oluşturmak üzere deneysel olarak oluşturulabilmektedir (Vergnes and Marescaux, 1992; Kelly et al. 1999). Bizim çalışmamızda korteksin epileptogenez sürecindeki etkisini değerlendirmek üzere fonksiyonel lezyon oluşturmak amacıyla kullanılmıştır.

3. AMAÇ ve KAPSAM

Bu çalışma, absans epilepsili sıçanlarda gözlenen amigdaloid *kindling* direncinin amigdala ile sınırlı olup olmadığını saptamak ve nöbetlerin sekonder jeneralizasyonuna karşı görülen bu dirençte serebral korteksin rolünü değerlendirmek amacıyla planlanmıştır. Absans epilepsili hayvan modellerinde, limbik nöbetlerin sekonder jeneralizasyonunda direnç sebebi olan mekanizmaların ya da beyin bölgelerinin tespit edilmesi; epileptik aktiviteye katılan beyin yapılarının nöbetle ilgili organizasyonuna ve ortak yapıların farklı epileptik nöbetlerdeki fonksiyonel önemine ilişkin veriler sağlayabileceği gibi, temporal lob epilepsilerinin tedavisine yönelik yeni yaklaşımların oluşmasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Absans epilepsili sıçanların amigdaloid *kindling* sürecinde limbik nöbetlerin sekonder jeneralizasyonuna karşı gösterdikleri direncin amigdalaya özgü olup olmadığını tespit etmek amacıyla, hipokampus ve peririnal korteks gibi 2 farklı bölgede *kindling* süreci değerlendirilmiştir. Hipokampus alternatif devreleri kullanabilme olasılığı olan diğer limbik bir yapı olması nedeniyle, peririnal korteks ise nöbetlerin sekonder jeneralizasyon aşamasında kritik bir bölge olması sebebiyle seçilmiştir. Her iki bölgeden tetiklenen nöbetlerin absans epilepsisiyle olan etkileşiminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla;

1. WAG/Rij sıçanlarda hipokampal ve peririnal kortikal *kindling* hızı, bu bölgelerden kaydedilen ard-deşarj özellikleri, seçilen bölgenin lokal uyarılabilirliği değerlendirilip, elde edilen sonuçlar Wistar gruplarıyla karşılaştırılmıştır.
2. WAG/Rij sıçanlarda *kindling* uyarılarından önce ve sonra DDD'lerin sayı ve süreleri değerlendirilmiştir.
3. WAG/Rij sıçanlarda *kindling* sürecinden önce ve *kindling* uyarılarından hemen sonra korteksten kaydedilen DDD'lerin spektral özellikleri incelenmiştir.
4. Her 2 bölgede tetiklenen *kindling* süreci sırasında elde edilen veriler amigdaloid *kindling* verileri ile karşılaştırılmıştır.

Serebral korteksin *kindling* sırasında epileptogenez sürecine katkısını ve mevcut direncin nedenlerine yönelik olarak rolünü değerlendirmek amacıyla, korteksin geçici deaktivasyonlarının amigdaloid *kindling* üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Bu amaçla;

1. Amigdaloid *kindling* uyarılarından önce KCl uygulanmasıyla kortikal yayılımlı depresyon oluşturulan Wistar grubunda *kindling* hızı ve kaydedilen ard-deşarj özellikleri değerlendirilip, elde edilen sonuçlar kontrol Wistar grubuyla karşılaştırılmıştır.

4. GEREÇ VE YÖNTEMLER

4.1. Hayvanlar

Çalışmamızda 6–8 aylık, erkek, 200-350 gram ağırlığında genetik absans epileptik WAG/Rij ırkı sıçanlar ile epileptik olmayan Wistar Albino sıçanlar kullanılmıştır. Hayvanlar, 12'şer saat aydınlık-karanlık döngüsüne uygun olarak sabit ısı (20 ± 4°C) bir odada standart laboratuvar sıçan yemi ve şebeke suyu ile yiyecek ve içecek alımları serbest bırakılarak barındırılmıştır. Tüm hayvanlar cerrahi işlemlerden sonra her kafeste bir hayvan olacak şekilde tutulmuştur. Tüm deneyler Kocaeli Üniversitesi ve Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

4.2. Deney Grupları

Deney grupları çizelge 4.1. de özetlenmiştir.

4.2.1. Amigdalaoid *Kindling* Grubu

1. WAG/Rij sıçanlarda amigdalanın bazolateral çekirdeğine günde 2 kez verilen elektriksel uyarı sonrasında *kindling* gelişim sürecinin, ard-deşarj eşiklerinin, ard-deşarjların sürelerinin ve uyarı öncesi ve sonrası dönemde DDD'lerin incelendiği grup.
2. Epileptik olmayan Wistar sıçanlarda amigdalanın bazolateral çekirdeğine günde 2 kez verilen elektriksel uyarı sonrasında *kindling* gelişim sürecinin ard-deşarj eşiklerinin, ard-deşarjların sürelerinin incelendiği grup.

4.2.2. Hipokampal *Kindling* Grubu

1. WAG/Rij sıçanlarda ventral hipokampusa günde 2 kez verilen elektriksel uyarı sonrasında *kindling* gelişim sürecinin, ard-deşarj eşiklerinin, ard-deşarj sürelerinin ve uyarı öncesi ve sonrası dönemde DDD'lerin incelendiği grup.
2. Epileptik olmayan Wistar sıçanlarda ventral hipokampusa günde 2 kez verilen elektriksel uyarı sonrasında *kindling* gelişim sürecinin, ard-deşarj eşiklerinin ve ard-deşarjların sürelerinin incelendiği grup.

4.2.3. Peririnal Kortikal *Kindling* Grubu

1. WAG/Rij sıçanlarda peririnal kortekse günde 2 kez verilen elektriksel uyarı sonrasında *kindling* gelişimin, ard-deşarj eşiklerinin, ard-deşarj sürelerinin ve uyarı öncesi ve sonrası dönemde DDD'lerin incelendiği grup.
2. Epileptik olmayan Wistar sıçanlarda peririnal kortekse günde 2 kez verilen elektriksel uyarı sonrasında *kindling* gelişim sürecinin, ard-deşarj eşiklerinin ve ard-deşarjların sürelerinin incelendiği grup.

Çizelge 4.1. Deney grupları ve kullanılan hayvan sayıları

Deney Grupları Hayvanlar	<i>Kindling</i> Deneyleri			
	Amigdaloid <i>Kindling</i>	Hipokampal <i>Kindling</i>	Peririnal Korteks <i>Kindling</i>	KYD/SF+ <i>kindling</i>
WAG/Rij	n = 7	n = 8	n = 7	-
Wistar	n = 7	n = 8	n = 7	n = 9 (KYD) n=8 (SF)

4.2.4. KCl ile Kortikal Yayılan Depresyon Oluşturulan Sıçanlarda Amigdalaoid *Kindling* Gelişiminin İncelendiği Grup

1. Wistar sıçanlarda KCl ile oluşturulan kortikal yayılan depresyonun hemen ardından bazolateral amigdalaoya verilen elektriksel uyarılarla oluşturulan *kindling* gelişim sürecinin ve ard-deşarjların incelendiği grup (n=9).
2. Kontrol grubu; KCl yerine serum fizyolojik verilmiştir (n=8).

4.3. Cerrahi İşlemler

Cerrahi işlemler, tüm deney gruplarındaki sıçanlara ketamin (100mg/kg-ip) ve klorpromazin (1 mg/kg-ip) anestezisi altında gerçekleştirilmiştir. Anestezinin derinliği kornea ve pençe refleksleri ile kontrol edildikten sonra, stereotaksi aletine (Stoelting, model 51600, A.B.D.) bregma ve lambda noktaları aynı düzlemde olacak şekilde yerleştirilmişlerdir. Sıçanların kafaları, kulak delikleri ve ön dişlerden, sabitleme çubukları aracılığı ile stereotaksi aletine sabitlenerek, kafa derisi üzerindeki tüyler tıraş edilip, deri antiseptik solüsyon ile silindikten sonra orta hattan bir insizyonla açılarak, kafatası kemikleri, lambda ve bregma noktaları ortaya çıkartılmıştır. Tüm elektrot ve kanüller aşağıda belirtilen koordinatlara göre Paxinos ve Watson'un (1998) sıçan beyin atlası kullanılarak hesaplanmış ve Bregma referans "0" noktası olarak alınarak yerleştirilmiştir. Elektrot ve kanüllerin dışında 2 adet sabitleme vidası yerleştirildikten sonra dental akrilik yardımıyla kafatasına sabitlenmiştir. Cerrahi işlemler sonrasında hayvanların genel durumu 1-haftalık dinlenme dönemi boyunca takip edilmiştir. Olası enfeksiyonları önlemek için, kafalarındaki yaralara cerrahiden sonra iyot çözeltisi ile pansuman yapılmıştır. Cerrahiden sonra sıvı kaybını önlemek için ise cilt altına ılık % 0.9 NaCl (vücut ağırlığının her 100 g başına 2.5 ml) çözeltisi enjekte edilmiştir.

Epidural EEG: Tripolar kayıt elektrotları (MS333/2A; Plastic One, USA), bir ucu frontal korteks (AP 2.0 mm, L 3.5 mm), bir ucu oksipital korteks (AP -6.0, L 4.0) ve referans ucu serebelum üzerinde olacak şekilde yerleştirilmiştir.

Sağ Bazolateral Amigdala: Amigdaoid uyarı ve kayıt için bipolar stimulus/kayıt elektrotları (MS303/2; Plastic One, USA) AP -2.6 mm, L 4.8mm, V -8.5 mm koordinatlarında yerleştirilmiştir.

Sağ Ventral hipokampus: Hipokampal uyarı ve kayıt için bipolar stimulus/kayıt elektrotları (MS303/2; Plastic One, USA) AP -4.8 mm, L 5.0 mm, V -6.5 mm koordinatlarında yerleştirilmiştir.

Sağ peririnal korteks: Peririnal korteks uyarıları ve EEG kaydı için bipolar stimulus/kayıt elektrotları (MS303/2; Plastic One, USA) AP -3.2 mm, L 5.9 mm, V -7.4 mm koordinatlarında yerleştirilmiştir.

KYD: Kortikal yayımlı depresyon oluşturmak amacıyla sağ frontal kortekse duranın tam üzerine gelecek şekilde kanül (22 gauge, Plastic One, USA) yerleştirilmiştir. Amigdaoid uyarı ve kayıt için bipolar stimulus/kayıt elektrotları (MS303/2; Plastic One, USA) AP -2.6 mm, L 4.8mm, V -8.5 mm koordinatlarında yerleştirilmiştir. Kontralateral amigdala kaydı için sol bazolateral amigdalaya AP -2.6 mm, L -4.8mm, V -8.5 mm koordinatlarında bipolar elektrot yerleştirilmiştir.

4.4. Deney Protokolü

Hayvanlar 1 haftalık iyileşme periyodundan sonra deneyler süresince Pleksiglas kafeslere konularak, kafalarındaki mikrokonektörler, kablolar aracılığı ile EEG kayıt sistemine (PowerLab 8S, ADI Instruments, İngiltere) bağlanmıştır. Deneylerin başlangıcından bir gün önce hayvanlar sisteme bağlanarak sisteme adapte olmaları sağlanmıştır. EEG sinyalleri amplifiye edilmiş, 0.3 ve 100 Hz aralığında filtre edilmiştir. Örnekleme hızı 1000/saniye olarak ayarlanmıştır. Bilgisayara aktarılan EEG kayıtları “Chart for Windows” programı ile analiz edilmiştir.

4.4.1. Kindling

Deneylerin birinci günü 30 dakikalık bir alışma döneminin ardından Wistar ırkı sıçanlardan 1 saat, WAG/Rij ırkı sıçanlardan 3 saat bazal EEG kaydı alınmıştır.

Bazal EEG kayıtlarını takiben ve ard-deşarj eşiklerini tespit etmek için amigdalya, hipokampusa ve peririnal kortekse 50 μ A şiddetinde (80 Hz frekansında, 1 milisaniye sürekli kare dalgalar, toplam 2 saniye süre ile monofazik kare dalga) elektriksel akım verilmiştir. Bu şiddeteki uyarılara 50 μ A'lık artışlarla en az 2 saniye süren 2-3 Hz frekansında diken aktivitesi olarak izlenen ilk ard-deşarj tetikleninceye kadar devam edilmiştir (Kelly et al. 2002). Bu aktiviteyi ortaya çıkaran en az akım şiddeti, ard-deşarj eşiği olarak kabul edilmiştir. Sonraki günlerde hayvanlar günde 2 kere (sabah ve akşam üzeri) kendi ard-deşarj eşiğindeki akım ile uyarılmışlardır. Her uyarıdan 20 dakika önce ve sonra kesintisiz EEG kaydı alınmıştır.

Hayvanların her amigdala uyarısından sonra ortaya çıkan davranış yanıtları Racine'in (1972b) amigdaloid *kindling* için tanımladığı skalaya göre değerlendirilmiştir : donakalma (0. evre), yüz otomatizmleri (1. evre), kafa sallama hareketi (2. evre), ünilateral klonik nöbetler (3. evre), bilateral klonik nöbetler (4. evre) ve bunlarla birlikte denge kaybı ve düşme (5. evre). 1. ve 2. Evre nöbetler konvülsif olmayan limbik nöbetler, 3., 4., ve 5. evreler ise konvülsif limbik nöbetlerdir. Hayvanlar, 3 kere 5. evre nöbet geçirdikten sonra *kindled* kabul edilmiş ve deneylerine son verilmiştir. Amigdaloid *kindling* yapılan deney gruplarında 30 uyarı verilmesine rağmen 5. evre nöbete ulaşamayan hayvanların da deneyi sonlandırılmıştır. Hipokampal *kindling* sırasında ortaya çıkan davranış yanıtları amigdaloid *kindling*'e benzemekte olup, evre 1 ve evre 2 nöbetlere ıslak köpek silkinişi (wet dog shake) davranışı eşlik edebilmektedir. Hipokampal ve peririnal kortikal *kindling* sırasında ortaya çıkan davranış yanıtlarında Racine skalasına göre değerlendirilmiştir. Hipokampal *kindling* yapılan deney gruplarında maksimum uyarı sayısı 50, peririnal kortekse *kindling* yapılan deney gruplarında maksimum uyarı sayısı 25 olarak belirlenip, maksimum uyarılar sonrasında hayvanlar 5. evre nöbete ulaşmasalar bile deneyleri sonlandırılmıştır.

4.4.2. Kortikal Yayılımlı Depresyon

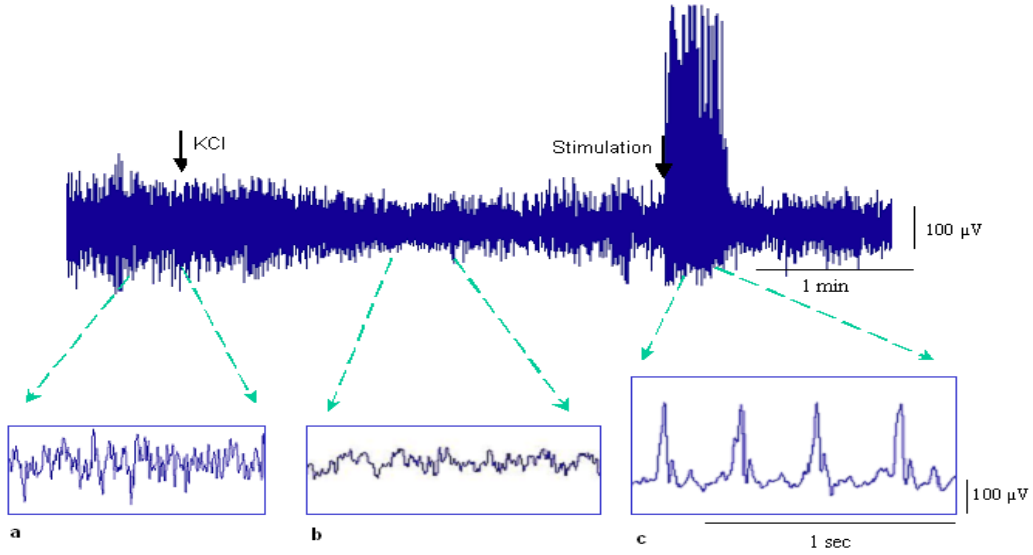
Bazal EEG kayıtlarını takiben ve ard-deşarj eşiklerini tespit etmek için amigdalya, 50 μ A şiddetinde (80 Hz frekansında, 1 milisaniye sürekli kare dalgalar, toplam 2 saniye süre ile monofazik kare dalga) elektriksel akım verilmiştir. Bu

şiddetteki uyarılara 50 µA'lık artışlarla ilk ard-deşarj tetikleninceye kadar devam edilmiştir. Deney grubundaki hayvanların ard-deşarj eşikleri belirlendikten sonra her uyarıdan 3 dakika önce KYD oluşturulmuştur. KYD, 1 mikrok litre (µl) KCl'nin (3M) klavuz kanül aracılığı ile frontal korteksin üzerine verilmesiyle gerçekleştirilmiştir. Bunun için infüzyon kanülü ucuna takılmış polietilen tüp (PE 20) ile klavuz kanülün içine yerleştirilerek sabitlenmiş ve bu sayede enjeksiyonlar hareketleri serbest hayvanda yapılabilmektedir. Polietilen tübün serbest ucu, 1 µl kapasitesi olan Hamilton şırıngasına takılmış ve enjeksiyon 1 µl /dakika hızında gerçekleştirilmiştir. KCl enjeksiyonundan sonra EEG'deki değişiklikler izlenmiş KYD oluşumu elektriksel aktivitedeki depresyonun ile belirlendikten sonra amigdalanın bazolateral çekirdeği her bir hayvan için kendi ard-deşarj eşiği şiddetinde uyarılmıştır (Şekil 4.1). 15. uyarıdan sonra KCl uygulaması kesilmiş ve yerine 1 µl SF verilerek maksimum uyarı sayısına ulaşınca kadar deneye devam edilmiştir. Bu deneyde maksimum uyarı sayısı 35 olarak belirlenmiştir. KCl uygulamasından önce, KCl uygulaması sırasında ve uyarıdan 30 dk sonrasına dek EEG kaydı alınmıştır. *Kindling* gelişim süreci ve alınan EEG kayıtlarından ard-deşarjlar değerlendirilmiştir.

4.5. Verilerin Analizi

4.5.1. *Kindling* Hızı ve Ard-Deşarj Süreleri

Kindling uyarılarından sonra EEG'de izlenen ard-deşarj süreleri ölçülmüş ve davranış yanıtları Racine skalasına göre değerlendirilmiştir. Amigdaloid, hipokampal ve peririnal kortikal *kindling* yapılan WAG/Rij sıçanlardan elde edilen veriler aynı bölgelere *kindling* yapılan Wistar sıçanlardan elde edilen verilerle karşılaştırılmıştır. Ayrıca aynı bölgeye *kindling* yapılan gruplar arasında ard-deşarj eşiği ve ilk ard-deşarj süreleri karşılaştırılmıştır. KCl ile KYD oluşturulan amigdaloid *kindling* grubunun verileri ise serum fizyolojik verilen Wistar grubu ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.



Şekil 4.1. Sağ korteksten kaydeden epidural EEG; (a) bazal, (b) KCl uygulamasından sonra gözlenen kortikal yayılan depresyon, (c) elektriksel uyarıdan sonra gözlenen ard-deşarjlar.

4.5.2. DDD'lerin Değerlendirilmesi

WAG/Rij ırkı sıçanlarda gözlenen DDD'ler kriterlere uygun olarak EEG'den görsel olarak tespit edilmiş ve her bir grup için 3 saatlik bazal EEG kaydından 10 dakikalık periyotlar halinde ortalama DDD sayısı, DDD'lerin total ve kümülatif süreleri hesaplanmıştır. Uyarılardan öncesi ve sonrası için, her iki dönemde de toplam 20 dakika 10 dakikalık zaman dilimlerine bölünerek DDD sayısı, kümülatif ve ortalama süreleri hesaplanmıştır. DDD'lerin ortalama süreleri, kümülatif total sürelerin sayılara olan oranı olarak hesaplanmıştır. DDD'lerin kriteri olarak, en az 1 saniye süren diken ve dalgadan oluşan yüksek amplitüdü asimetrik senkronize ritmik aktivite kabul edilmiştir (Midzianovskaia et al. 2001).

4.5.3. DDD'lerin Spektral Analizi

Tüm WAG/Rij gruplarında, amigdaloid, hipokampal ve peririnal kortikal *kindling* uyarılarıyla tetiklenen nöbetlerin DDD'ler üzerine etkisini görmek için hem uyarı öncesi hem de ilk 2., 3., 4. ve 5. evre nöbetlerin ardından gelen ilk 10 dakikalık dönemde 20 farklı DDD kompleksi için Hızlı Fourier Dönüşümü (Fast Fourier Transform-FFT)(The MathWorks MATLAB 6.5, Natick, USA) ile güç spektrumu hesaplanmıştır. DDD'lerin başlangıcındaki ilk 2 saniyelik segmentler üzerinden

analiz yapılmıştır. DDD'lerin başlangıcı amplitüdü bazal EEG'nin en az 2 katı olan diken tespit edilerek belirlenmiştir.

4.5.4. Histolojik Doğrulama

Deney sonunda, elektrotların hedeflenen beyin bölgelerine yerleşip yerleşmediğinin doğrulanması amacıyla, sıçanlar derin üretan anestezisi (1,2 g / kg i.p.) uygulanarak dekapite edilmiş, beyinleri çıkartılmıştır. Çıkarılan beyinler % 20'lik sükröz içeren % 4'lük formol solüsyonu içinde 2 gün bekletilerek fikse edilmişler ve fikse olan beyinler soğutmalı mikrotomda (Mikrom, Almanya) 40 µm kalınlığında, koronal olarak kesilmiştir. İnce koronal beyin kesitleri jelatinli lamaların üzerine alınmış, tiyonin ile boyanarak cerrahi ışık mikroskobunda incelenmiştir. Hedeflenen bölgeye yerleşimli deneylere ait sonuçlar değerlendirmeye alınmıştır, elektrot yerleşimi uygun olmayan deneyler çalışma dışı bırakılmıştır.

5. BULGULAR

5.1. Amigdaloid *Kindling*

5.1.1. Ard-Deşarj Eşikleri ve Süreleri

Amigdaloid *kindling* yapılan Wistar ve WAG/Rij sıçanlarda tespit edilen ortalama ard-deşarj eşikleri ve amigdaladan kaydedilen ilk ard-deşarjların süreleri Çizelge 5.1.de gösterilmiştir. Ortalama ard-deşarj eşikleri WAG/Rij grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel bir anlamlılık tespit edilmemiştir.

Çizelge 5.1. Wistar ve WAG/Rij sıçanlarda amigdalada tespit edilen ard-deşarj eşikleri ve bunları süreleri. Bulgular “ortalama± S.H.” olarak ifade edilmiştir.

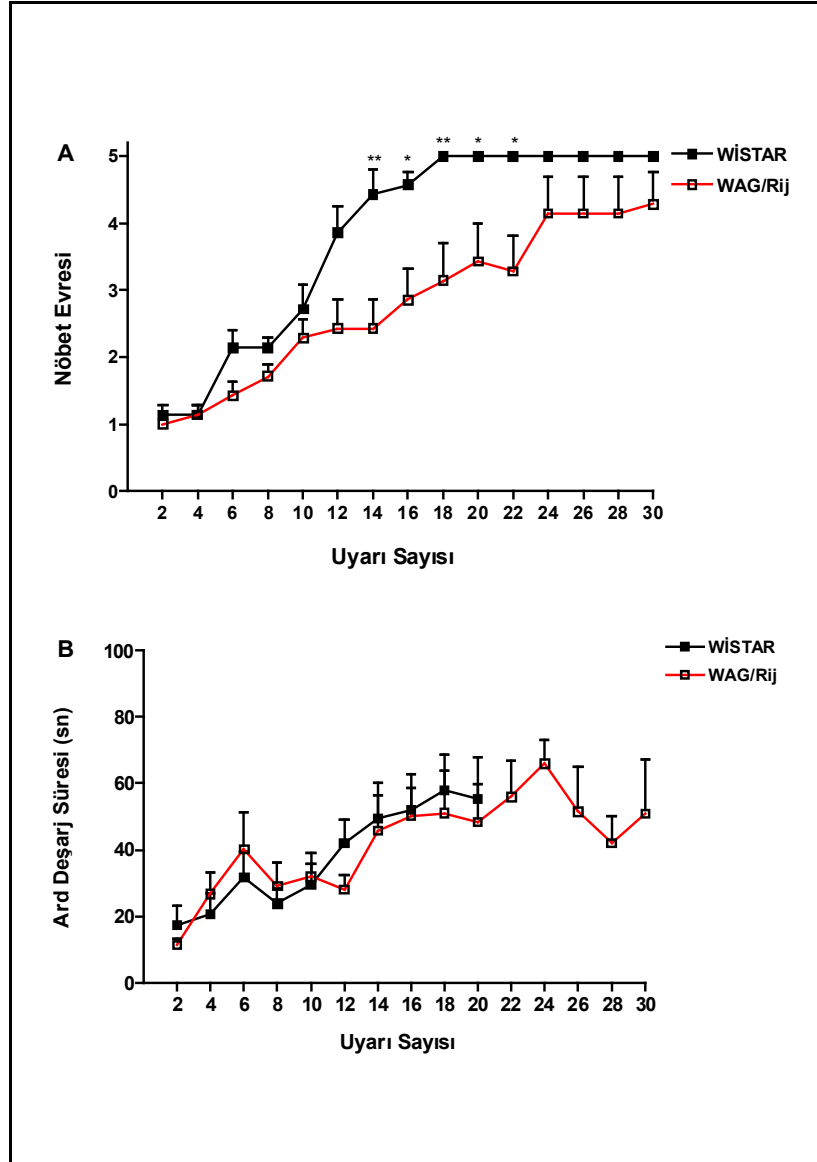
İrk	Hayvan sayısı (n)	AD eşiği (µA)	İlk AD süresi (sn)
Wistar	7	107.1 ± 7.1	14.3 ± 3.0
WAG/Rij	7	142.9 ± 22.9	12.0 ± 2.0

5.1.2. *Kindling* Hızı ve Ard-Deşarj Süreleri

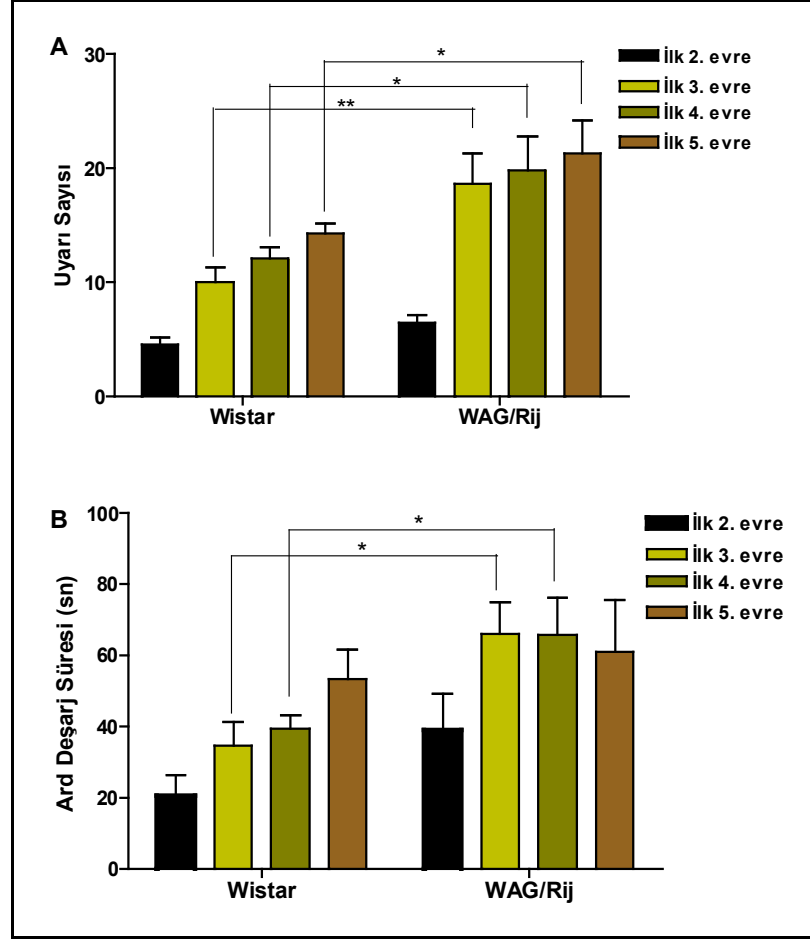
Wistar sıçanlar ortalama 14.7±0.9 uyarıda 5. evre nöbete ulaşmıştır. WAG/Rij sıçanların 5 tanesi 5.evre nöbete ulaşmış olup diğer 2 tanesi maksimum uyarı sayısı sonucunda 2. ve 3. evre nöbette kalmıştır. WAG/Rij sıçanlarda 5. evre nöbet gözlenmesi için ortalama uyarı sayısı 19.2±2.3 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada 5. evre nöbet gözlenen hayvanlar “*kindling*-eğilimli”, maksimum uyarı sonrasında 5. evre nöbete girmeyen hayvanlar “*kindling*-dirençli” alt gruplar olarak tanımlanmıştır. Şekil 5.1a. Wistar ve WAG/Rij gruplarının *kindling* gelişim hızlarını göstermektedir. İki yönlü ANOVA ve post-hoc Bonferroni çoklu karşılaştırma testi iki grup arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir (*p<0,05, **p<0,01). WAG/Rij grubunda ilk 3. evre, 4. evre ve 5. evre nöbetin oluşması için gereken uyarı sayısı Wistar grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Şekil 5.2a.).

Şekil 5.2a. Wistar ve WAG/Rij gruplarında amigdaladan kaydedilen ard-deşarj sürelerini göstermektedir. Her iki grup arasında ortalama ard-deşarj süreleri

açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. WAG/Rij grubunda ilk 3. ve 4. evre nöbet sırasında amigdaladan kaydedilen ard-deşarj süreleri Wistar grubuna göre oldukça yüksek (* $p < 0,05$) bulunurken, ilk 2. ve 5.evre nöbetlerdeki ard-deşarj sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (Şekil 5.2b.).



Şekil 5.1. Wistar (n=7) ve WAG/Rij (n=7) hayvanlarda izlenen nöbet evresi (A), amigdalada ard-deşarj süresi (B). Veriler ortalama \pm S.H olarak ifade edilmiştir. İki yönlü ANOVA ve post-hoc Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile Wistar ve WAG/Rij grupları arasındaki anlamlı farklılık saptanmıştır, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.



Şekil 5.2. Wistar (n=7) ve *kindling*-eğilimli (n=5) WAG/Rij gruplarında ilk 2-5.evre nöbete ulaşmak için gereken uyarı sayısı (A), ilk 2-5. evre nöbetler sırasında amigdaladan kaydedilen ard-deşarj süreleri (B). Veriler ortalama \pm S.H. olarak ifade edilmiştir. Mann-Whitney testi 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir, * $p < 0,05$.

5.1.3. Bazal DDD'ler ve *Kindling* Hızı

Amigdaloid *kindling* yapılan WAG/Rij sıçanlardaki DDD'lerin kümülatif süresi 63.96 ± 13.86 sn, ortalama sayısı 10.43 ± 1.4 ve ortalama süreleri 5.7 ± 0.58 sn olarak bulunmuştur. Amigdaloid *kindling*-eğilimli ve *kindling*-dirençli alt gruplar DDD yoğunlukları açısından karşılaştırıldığında, *kindling*-dirençli hayvanlarda DDD sayılarının *kindling*-eğilimli alt gruptakine göre istatistiksel olarak yüksek olduğu görülmüştür (Çizelge 5.2.). *Kindling*-dirençli WAG/Rij alt grubunda kümülatif DDD süreleri daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel bir anlamlılık tespit edilmemiştir.

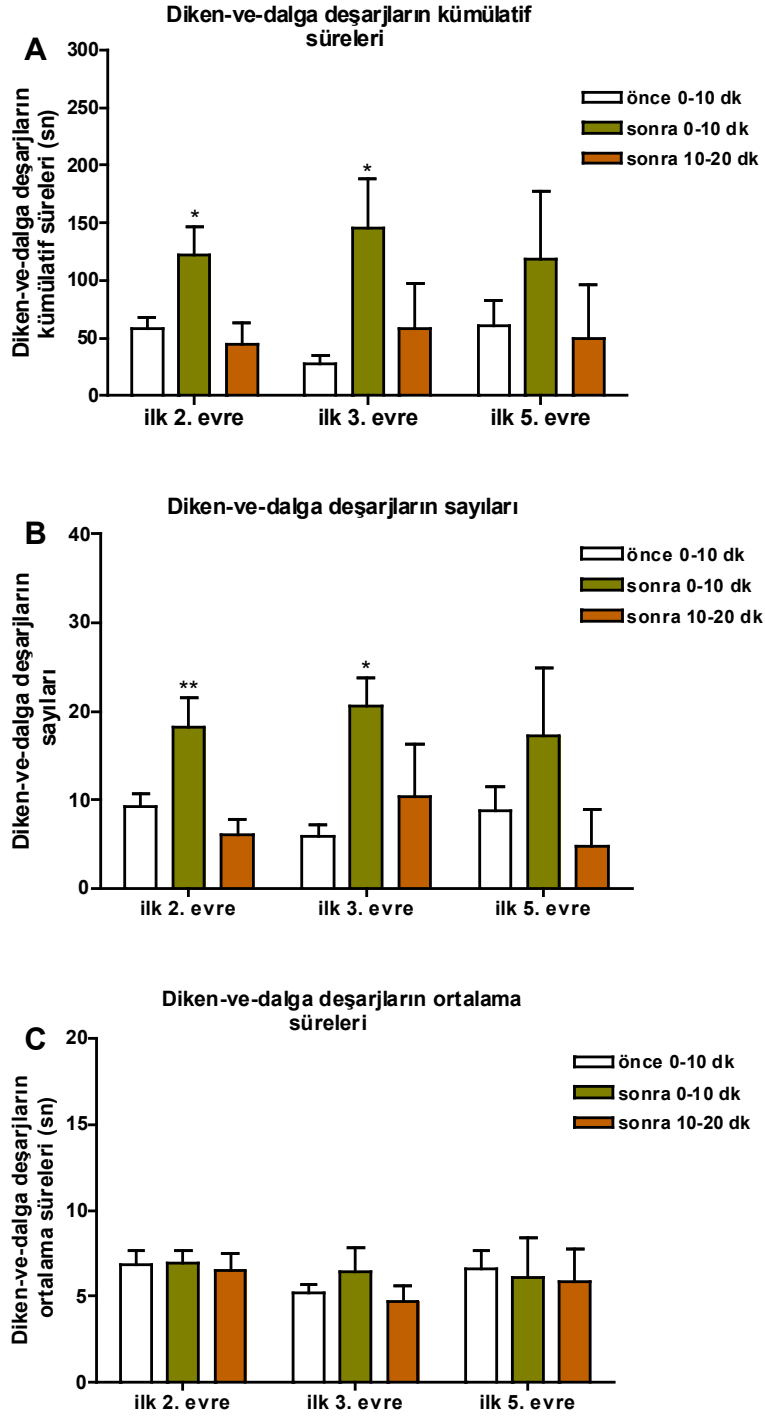
Her iki alt grup arasında ortalama DDD süreleri açısından anlamlı bir fark gözlenmemektedir.

Çizelge 5.2. Amigdaloid *kindling*-eğilimli ve *kindling*-dirençli WAG/Rij alt-gruplarda kümülatif DDD süreleri, DDD sayıları ve ortalama DDD süreleri. Veriler ortalama \pm S.H. olarak ifade edilmiştir. Student-t testi ile 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir, * $p < 0,05$.

WAG/Rij Alt grup	<i>Kindling</i> -eğilimli (n=5)	<i>Kindling</i> -dirençli (n=2)
Kümülatif DDD süresi (sn)	49.02 \pm 12.7	101.3 \pm 21.6
DDD sayısı	8.6 \pm 1.2	15 \pm 1.2*
Ortalama DDD süresi (sn)	5.3 \pm 0.3	6.6 \pm 0.9

5.1.4. WAG/Rij Sıçanlarda Amigdaloid *Kindling* Sırasında DDD'ler de Ortaya Çıkan Değişiklikler

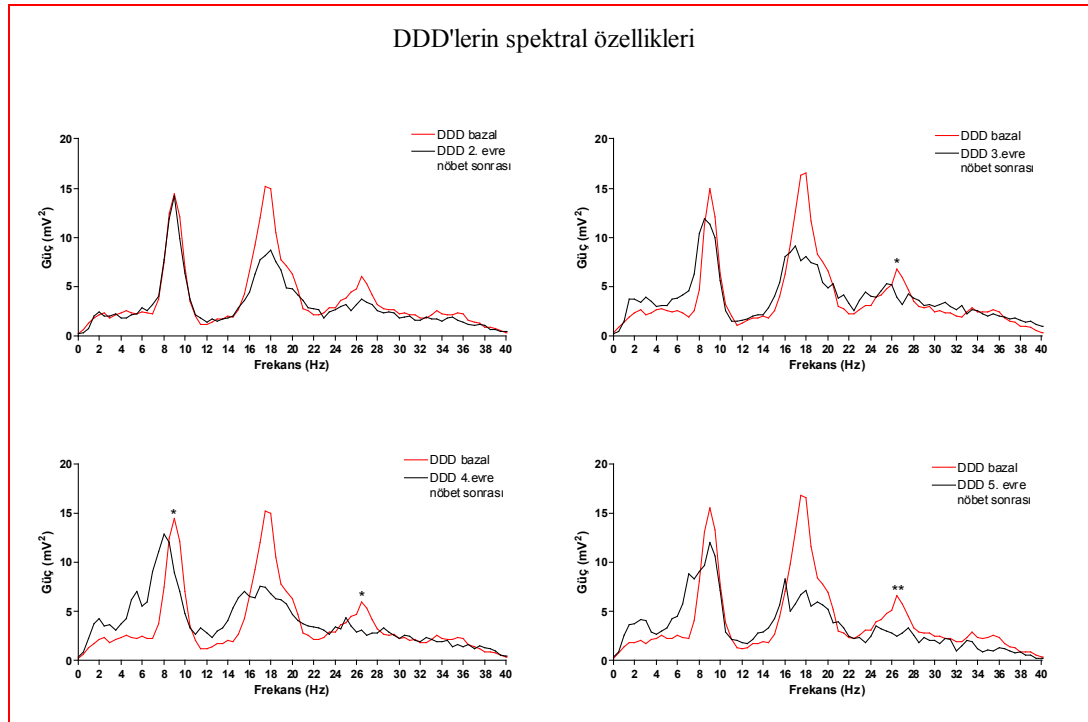
Kindling-eğilimli WAG/Rij sıçanlardaki ilk 2., 3. ve 5. evre nöbetlerden önce ve sonra görülen DDD'lerin total kümülatif süreleri, sayıları ve ortalama süreleri Şekil 5.3.de gösterilmiştir. İlk 2. ve 3. evre nöbetten sonraki ilk 10 dakikalık dönemde DDD'lerin kümülatif süreleri ve sayıları uyarı öncesindeki döneme göre anlamlı bir artış göstermiştir (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$). Aynı parametreler ilk 5. evre nöbetten sonra artış gösterse de, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 5.3a. ve Şekil 5.3b.). DDD'lerin ortalama sürelerinde uyarı öncesi ve sonrası dönemlerde farklılık tespit edilmemiştir (Şekil 5.3c.).



Şekil 5.3. Kindling-eğilimli WAG/Rij’larda ilk 2., 3. ve 5. evre nöbetlerden önce ve sonra DDD’lerin kümülatif süre (A), sayısı (B) ve ortalama süreleri (C). Veriler ortalama \pm S.H. olarak verilmiştir. Tekrarlayan ölçümler için tek yönlü ANOVA ve post-hoc Dunnet testi ile uyarı öncesi ve sonrası değerler arasındaki anlamlı farklılık tespit edilmiştir, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

5.1.5. DDD'lerin Spektral Özellikleri

Amigdaloid *kindling* uyarılarından önce WAG/Rij sıçanların kortikal kayıtlarının spektral analizleri sonucunda DDD'lerin temel frekansı 8.7 ± 0.2 Hz, bu temel frekansın 1. ve 2. harmoniğinin frekansı sırasıyla 17.5 ± 0.4 ve 26.4 ± 0.3 Hz olarak bulunmuştur. Bu bulgular WAG/Rij sıçanlardaki DDD'lerin tipik spektral özellikleriyle uyumludur (Drikenburg et al. 1993). Amigdaloid *kindling* süreciyle gelişen limbik ve motor nöbetlerin DDD'ler üzerine olan etkisi Şekil 5.4'de özetlenmiştir. DDD'lerin temel frekansı ve temel frekansın harmoniklerinin frekansında 3., 4. ve 5. evre gibi motor nöbetlerden sonraki dönemde azalma tespit edilmiştir. Bu frekans kayması 3. evre nöbetten sonra 2. harmonikte, 4. evre nöbetten sonra temel frekans ve 2. harmonikte, 5. evre nöbetten sonra 2. harmonikte istatistiksel olarak anlamlı (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$) bulunmuştur.



Şekil 5.4. *Kindling*-eğilimli WAG/Rij alt grubunda bazal ve 2-5. evre nöbetten sonraki ilk 10 dk.'lık dönemde DDD'lerin güç spektrumu. Student-t testi temel frekans ve temel frekansın harmoniklerinde bazal duruma göre anlamlı azalma tespit edilmiştir. * $p < 0,05$. ** $p < 0,01$.

5.2. Hipokampal *Kindling*

5.2.1. Ard-Deşarj Eşikleri ve Süreleri

Hipokampal *kindling* yapılan Wistar ve WAG/Rij sıçanlarda tespit edilen ortalama ard-deşarj eşikleri ve ipsilateral hipokampusdan kaydedilen ilk ard-deşarjların süreleri Çizelge 5.3.de gösterilmiştir. Ortalama ard-deşarj eşikleri WAG/Rij grubunda Wistar grubuna çok daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel bir anlamlılık tespit edilmemiştir. Her 2 grup arasında ilk ard-deşarj süreleri açısından bir farklılık bulunmamıştır.

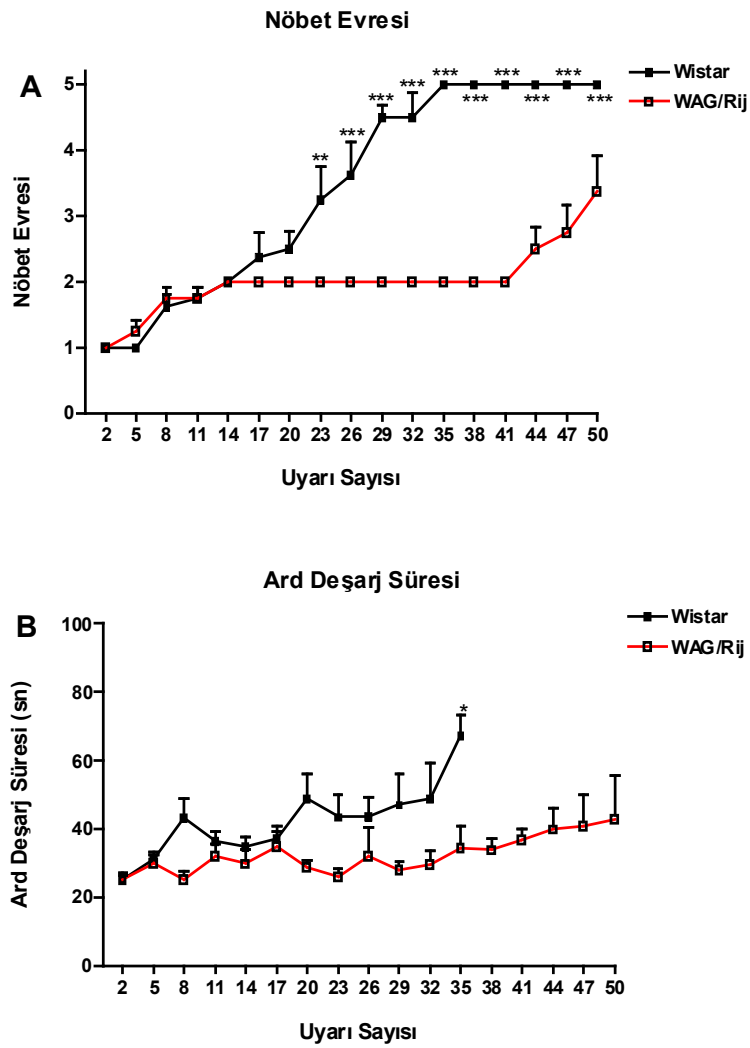
Çizelge 5.3. Wistar ve WAG/Rij sıçanlarda ventral hipokampusda tespit edilen ard-deşarj eşikleri ve bunları süreleri. Bulgular “ortalama \pm S.H.” olarak ifade edilmiştir.

İrk	Hayvan sayısı (n)	AD eşiği (μ A)	İlk AD süresi (sn)
Wistar	11	95.4 \pm 12.5	24.8 \pm 1.5
WAG/Rij	11	163.6 \pm 30.9	27.8 \pm 1.8

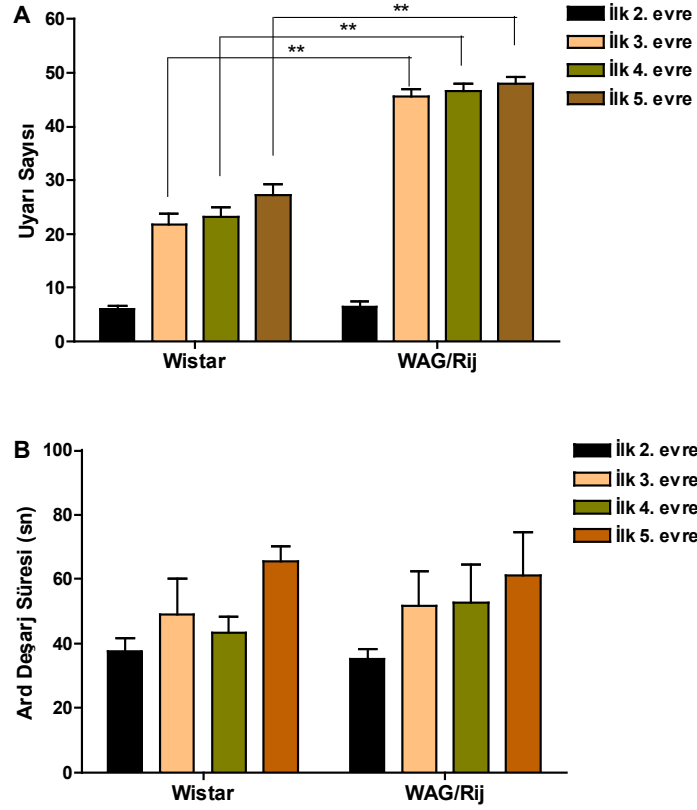
5.2.2. *Kindling* Hızı ve Ard-Deşarj Süreleri

Hipokampal *kindling* yapılan tüm Wistar sıçanlar 34. uyarıya dek 5. evre nöbete ulaştılar. Hipokampal *kindling* süreci tamamlanan 8 WAG/Rij sıçandan 4 tanesi 45. uyarıdan sonra 5.evre nöbete ulaşırken diğer 4 tanesi ise maksimum (50) uyarıdan sonra bile 2. evre nöbette kalmışlardır. Deneyler sonunda 5. evre nöbet gözlenen hayvanlar “*kindling*-eğilimli”, maksimum uyarı sonrasında 5. evre nöbete girmeyen hayvanlar “*kindling*-dirençli” alt gruplar olarak tanımlanmıştır. Şekil 4.5a, Wistar ve WAG/Rij gruplarının hipokampal *kindling* gelişim hızlarını göstermektedir. İki yönlü ANOVA ve post-hoc Bonferroni çoklu karşılaştırma testi iki grup arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir (**p<0,01, ***p<0,001). WAG/Rij grubunda ilk 3. evre, 4. evre ve 5. evre nöbetin oluşması için gereken uyarı sayısı Wistar grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Şekil 5.6a.).

Şekil 5.5b., Wistar ve WAG/Rij gruplarında ventral hipokampusdan kaydedilen ard-deşarj sürelerini göstermektedir. Her iki grup arasında ortalama ard-deşarj süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık sadece 35. uyarıda saptanmıştır. Her iki grup arasında ilk 2., 3., 4. ve 5. evre nöbetler sırasında ventral hipokampusdan kaydedilen ard-deşarj süreleri arasında bir farklılık gözlenmemiştir (Şekil 5.6b.).



Şekil 5.5. Wistar (n=8) ve WAG/Rij (n=8) gruplarında hipokampal *kindling* süresince izlenen nöbet evreleri (A), ventral hipokampusdan kaydedilen ard-deşarj süreleri (B). Veriler ortalama \pm S.H olarak ifade edilmiştir. İki yönlü ANOVA ve post-hoc Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile Wistar ve WAG/Rij grupları arasındaki anlamlı farklılık saptanmıştır, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.



Şekil 5.6. Wistar (n=8) ve hipokampal *kindling*-eğilimli (n=4) WAG/Rij gruplarında ilk 2-5.evre nöbete ulaşmak için gereken uyarı sayısı (A), ilk 2-5. evre nöbetler sırasında ventral hipokampusdan kaydedilen ard-deşarj süreleri (B). Veriler ortalama \pm S.H. olarak ifade edilmiştir. Mann-Whitney testi 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir, ** p < 0,01.

5.2.3. Bazal DDD'ler ve Hipokampal *Kindling* Hızı

Hipokampal *kindling* yapılan WAG/Rij sıçanların bazal kortikal EEG kayıtlarının analizi 10 dakikalık periyot için DDD'lerin kümülatif süresinin 47.61 ± 8.3 sn, ortalama sayısının 6.0 ± 0.9 ve ortalama sürelerinin 7.7 ± 0.4 sn olduğunu göstermiştir. Hipokampal *kindling*-eğilimli ve *kindling*-dirençli alt gruplar DDD yoğunlukları açısından karşılaştırıldığında, her 2 alt grup arasında kümülatif DDD

süresi, ortalama DDD sayısı ve ortalama DDD süresi açısından bir farklılık görülmemiştir (Çizelge 5.4.).

Çizelge 5.4. Hipokampal *kindling*-eğilimli ve *kindling*-dirençli WAG/Rij alt-gruplarda kümülatif DDD süreleri, DDD sayıları ve ortalama DDD süreleri. Veriler ortalama \pm S.H. olarak ifade edilmiştir.

WAG/Rij Alt grup	<i>Kindling</i> -eğilimli (n=4)	<i>Kindling</i> -dirençli (n=4)
Kümülatif DDD süresi (sn)	45.5 \pm 8.0	49.7 \pm 16.0
DDD sayısı	6.1 \pm 1.1	5.9 \pm 1.6
Ortalama DDD süresi (sn)	7.4 \pm 0.1	7.9 \pm 0.9

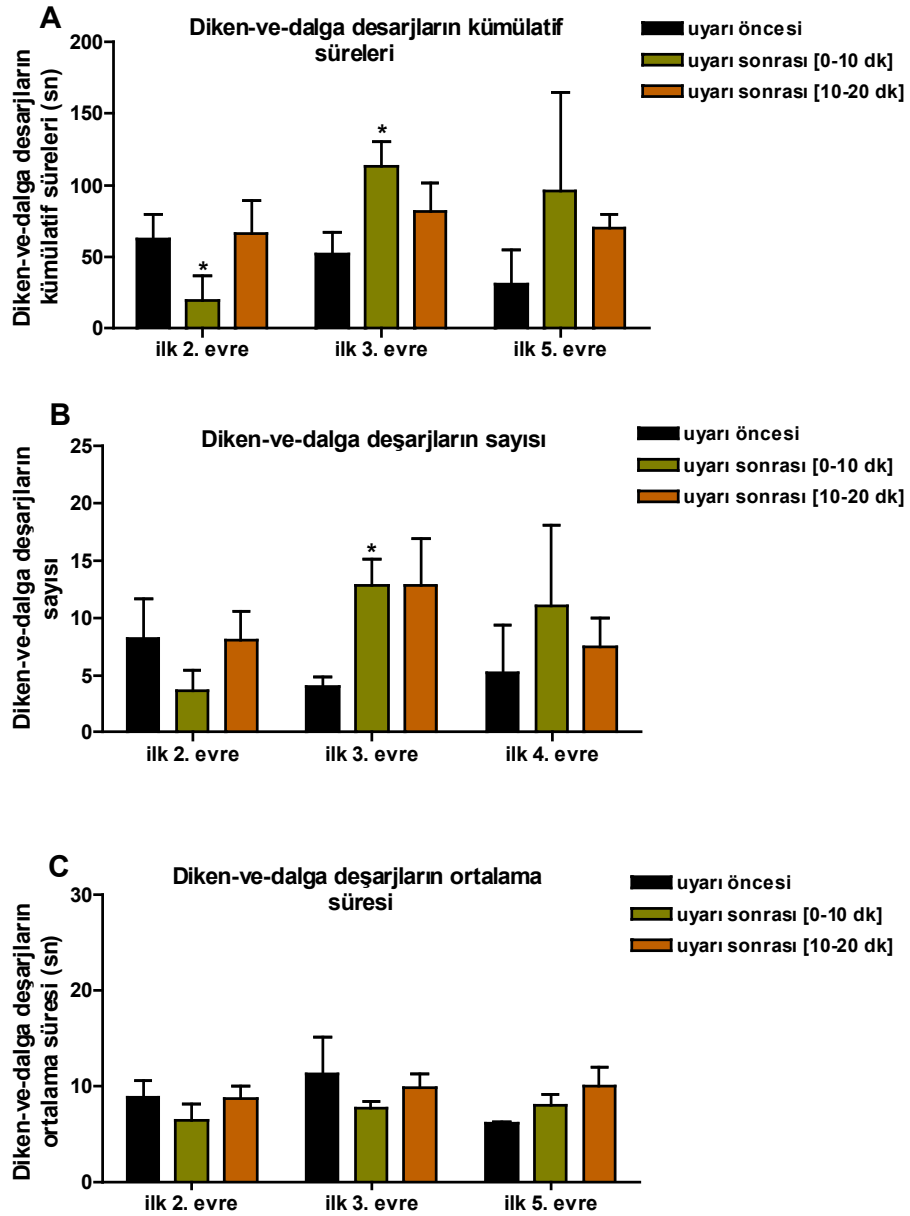
5.2.4. WAG/Rij Sıçanlarda Hipokampal *Kindling* Sırasında DDD’lerde Ortaya Çıkan Değişiklikler

Hipokampal *kindling*-eğilimli WAG/Rij alt grubunda DDD’lerin kümülatif süresi ve sayısı, ilk 2. evre nöbetin ardından uyarı sonrası ilk 10 dakikalık periyotta uyarı öncesi döneme göre azalmış olup, bu azalma kümülatif DDD sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (* $p < 0,05$). 2. evre nöbetinin aksine, hipokampal *kindling*-eğilimli WAG/Rij sıçanlardaki DDD’lerin kümülatif süre ve sayısı ilk 3. evre nöbetin ardından gelen ilk 10 dakikalık zaman diliminde artış göstermiştir (* $p < 0,05$). DDD’lerin ortalama süresinde ise uyarı öncesi ve uyarı sonrası dönemde bir değişiklik olmamıştır (Şekil 5.7.).

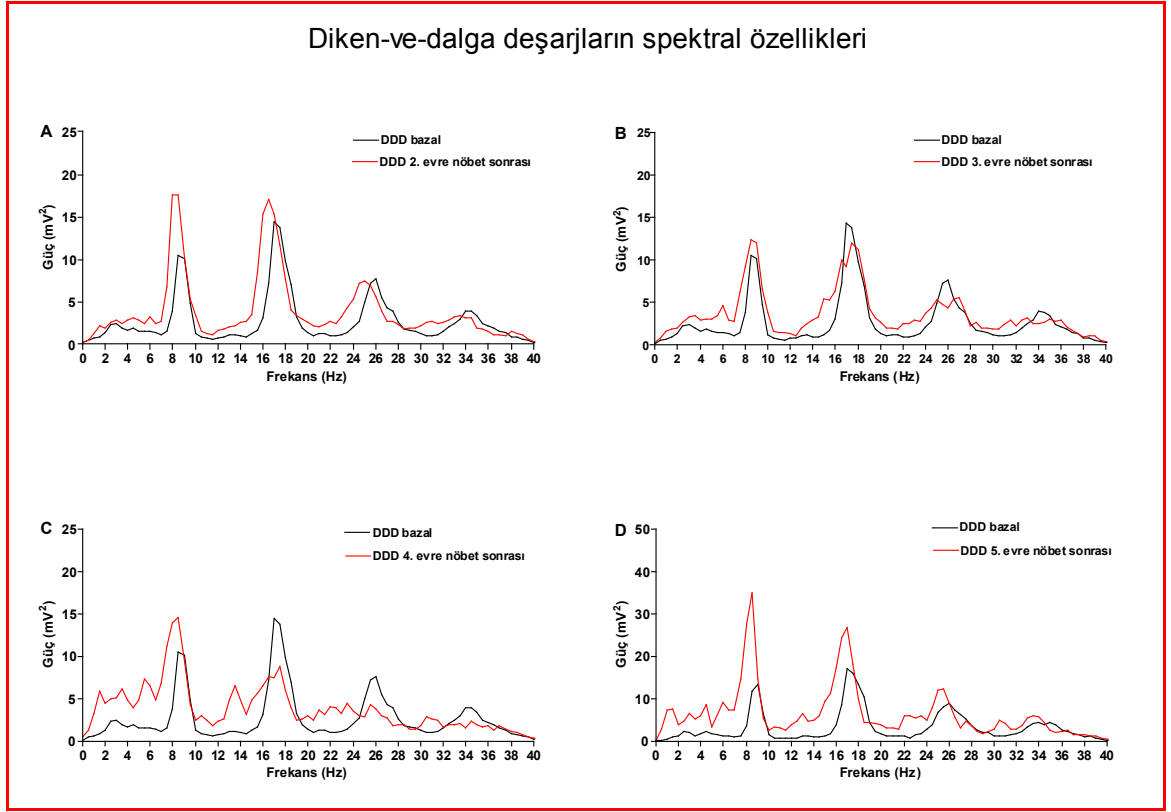
5.2.5. DDD’lerin Spektral Özellikleri

Hipokampal *kindling* süreciyle gelişen limbik ve motor nöbetlerin DDD’ler üzerine olan etkisi Şekil 5.8.’de özetlenmiştir. DDD’lerin temel frekansında 2., 3., 4. ve 5. evre nöbetlerden sonraki dönemde azalma tespit edilsede istatistiksel bir

anlamlılık saptanmamıştır. Evre 4 ve 5 gibi motor nöbetlerin ardından DDD'lerin genel karakterinde bozulma dikkati çekmektedir.



Şekil 5.7. Kindling-eğilimli WAG/Rij'larda ilk 2., 3. ve 5. evre nöbetlerden önce ve sonra DDD'lerin kümülatif süre (A), sayısı (B) ve ortalama süreleri (C). Veriler ortalama \pm S.H. olarak verilmiştir. Tekrarlayan ölçümler için tek yönlü ANOVA ve post-hoc Dunnet testi ile uyarı öncesi ve sonrası değerler arasındaki anlamlı farklılık tespit edilmiştir, * $p < 0,05$.



Şekil 5.8. *Kindling*-eğilimli WAG/Rij alt grubunda bazal ve 2-5. evre nöbetten sonraki ilk 10 dakikalık dönemde DDD'lerin güç spektrumu.

5.2.6. Nöbet Süreleri

Çizelge 5.5. ilk 2., 3., 4. ve 5. evre nöbetlerde gözlenen davranışsal toplam, motor ve limbik nöbet sürelerini göstermektedir. Hipokampal *kindling* yapılan Wistar ve WAG/Rij sıçanlarda davranış nöbet süreleri açısından istatistiksel olarak bir farklılık bulunmamıştır.

Çizelge 5.5. Wistar ve WAG/ij gruplarında ilk 2., 3., 4. ve 5. evre nöbetlerde gözlenen davranışsal toplam, motor ve limbik nöbet süreleri. Wistar n = 8, *Kindling*-eğilimli WAG/Rij n = 4.

Nöbet Süreleri	Wistar	WAG/Rij
Toplam Nöbet Süresi		
2. evre#	37.0 ± 2.8	35.8 ± 2.2
3. evre	61.5 ± 10.3	90.0 ± 23.4
4. evre	101.9 ± 14.8	88.0 ± 13.0
5. evre	88.0 ± 10.4	78.3 ± 8.3
Limbik Nöbet Süresi		
3. evre	31.6 ± 13.0	43.9 ± 10.5
4. evre	31.7 ± 7.4	46.4 ± 10.8
5. evre	36.3 ± 8.8	42.0 ± 8.7
Motor Nöbet Süresi		
3. evre	28.6 ± 8.7	46.0 ± 33.9
4. evre	55.4 ± 6.1	41.5 ± 13.8
5. evre	51.8 ± 4.8	36.3 ± 0.4

2. evre nöbetteki toplam süre aynı zamanda limbik nöbet süresini ifade etmektedir.

5.3. Peririnal Kortikal *Kindling*

5.3.1. Ard-Deşarj Eşikleri ve Süreleri

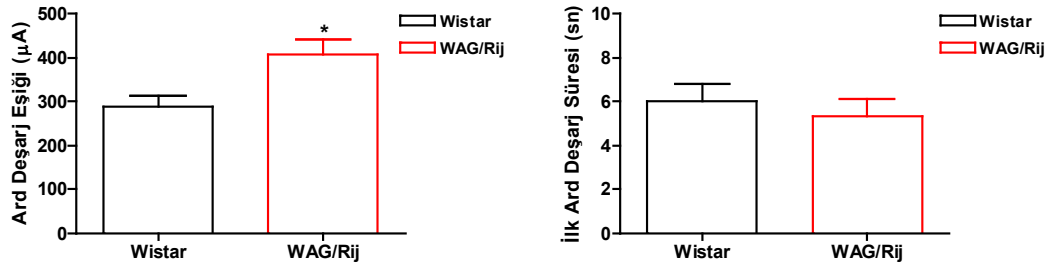
Peririnal kortekse *kindling* yapılan Wistar ve WAG/Rij sıçanlarda tespit edilen ortalama ard-deşarj eşikleri ve ilk ard-deşarjların süreleri Şekil 5.9. da gösterilmiştir. Ortalama ard-deşarj eşikleri WAG/Rij grubunda 406.3±34.6 sn, Wistar grubunda ise 287.5±24.5 sn olarak tespit edilmiş ve Mann Whitney testi ile anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (*p<0,05). Her iki grup arasında ilk ard-deşarj süreleri açısından bir farklılık izlenmemektedir.

5.3.2. *Kindling* Hızı ve Ard-Deşarj Süreleri

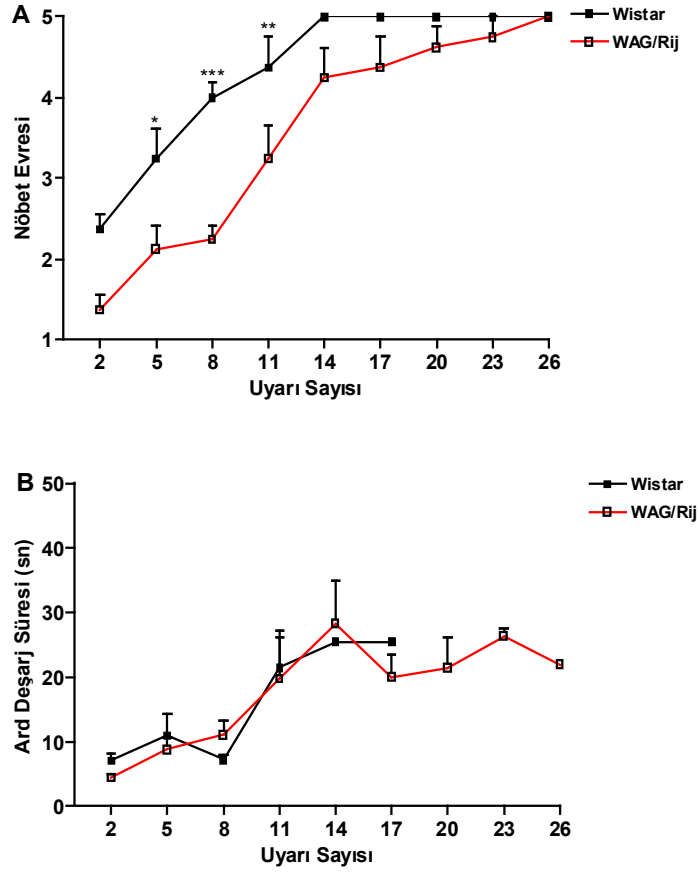
Peririnal kortekse *kindling* yapılan tüm Wistar ve WAG/Rij sıçanlar maksimum sayıdaki (26) uyarıya dek evre 5 nöbete ulaşmışlardır. Wistar sıçanlarda 5. evre nöbet gözlenmesi için ortalama uyarı sayısı 9.8±0.9, WAG/Rij sıçanlarda ise 15.8 ± 1.7 olarak tespit edilmiştir. Şekil 5.10a., Wistar ve WAG/Rij gruplarının

kindling gelişim hızlarını göstermektedir. İki yönlü ANOVA ve post-hoc Bonferroni çoklu karşılaştırma testi iki grup arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$). WAG/Rij grubunda ilk 2. evre, 3. evre, 4. evre ve 5. evre nöbetin oluşması için gereken uyarı sayısı Wistar grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Şekil 5.11a.).

Şekil 5.10b., Wistar ve WAG/Rij gruplarında peririnal korteksten kaydedilen ard-deşarj sürelerini göstermektedir. Her iki grup arasında ortalama ard-deşarj süreleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. WAG/Rij grubunda ilk 3. ve 4. evre nöbet sırasında kaydedilen ard-deşarj süreleri Wistar grubuna göre oldukça yüksek (* $p < 0,05$) bulunurken, ilk 2. ve 5. evre nöbetlerdeki ard-deşarj sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (Şekil 5.11b.).



Şekil 5.9. Wistar (n=8) ve WAG/Rij (n=8) sıçanlarda peririnal kortekste tespit edilen ard-deşarj eşikleri (A) ve bunların süreleri (B). Bulgular “ortalama ± S.H.” olarak ifade edilmiştir. Mann-Whitney testi ile her iki grup arasındaki anlamlı farklılık tespit edilmiştir, * $p < 0,05$.

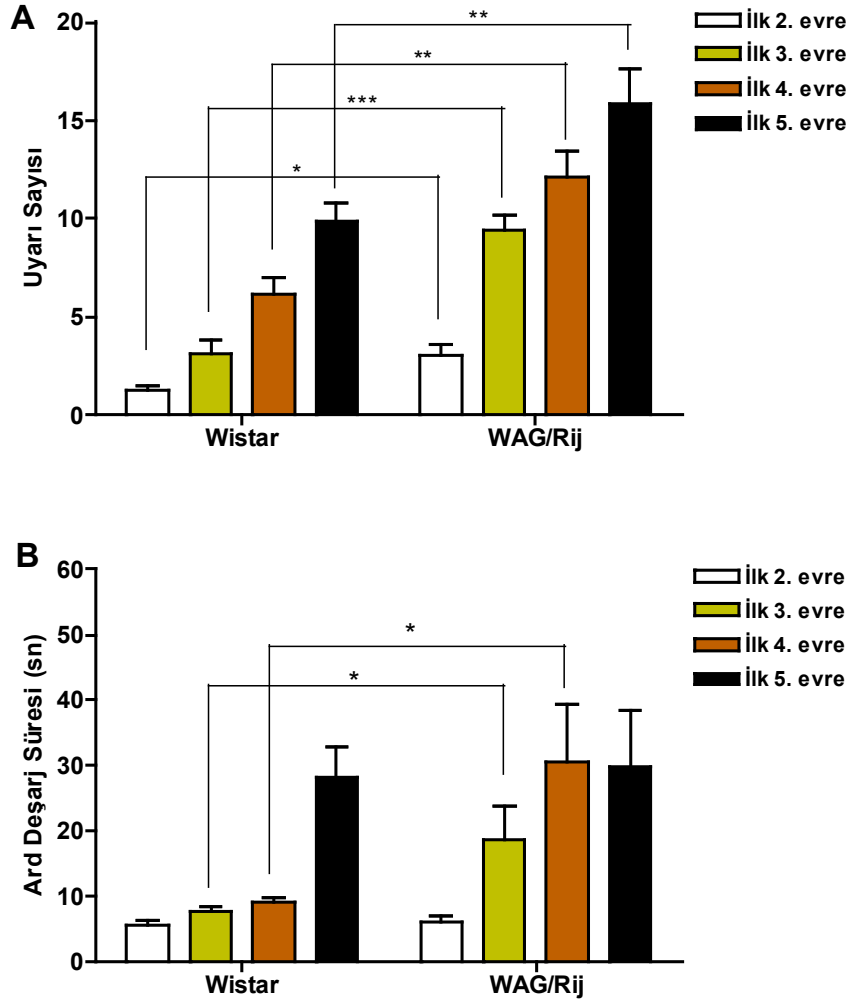


Şekil 5.10. Wistar (n=8) ve WAG/Rij (n=8) gruplarında izlenen nöbet evresi (A), peririnal korteks ard-deşarj süresi (B). Veriler ortalama \pm S.H olarak ifade edilmiştir. İki yönlü ANOVA ve post-hoc Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile Wistar ve WAG/Rij grupları arasındaki anlamlı farklılık saptanmıştır, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

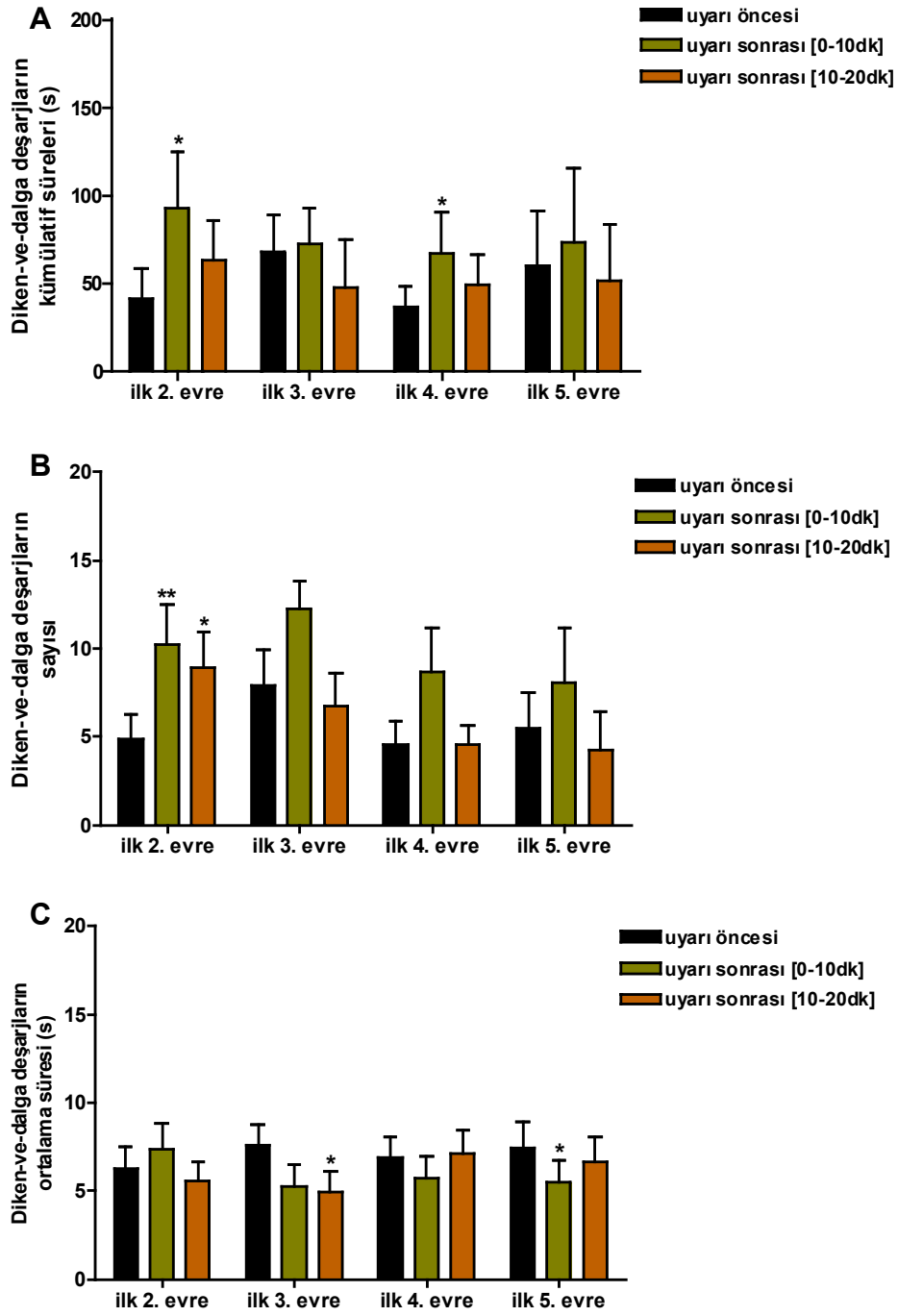
5.3.3. WAG/Rij Sıçanlarda Peririnal Korteks *Kindling* Sırasında DDD'lerde Ortaya Çıkan Değişiklikler

Peririnal kortikal *kindling* yapılan WAG/Rij sıçanlardaki ilk 2., 3., 4. ve 5. evre nöbetlerden önce ve sonra görülen DDD'lerin total kümülatif süreleri, sayıları ve ortalama süreleri Şekil 5.12a. ve b'de gösterilmiştir. İlk 2., 3., 4. ve 5. evre nöbetten sonraki ilk 10 dakikalık dönemde DDD'lerin kümülatif süreleri ve sayıları uyarı öncesindeki döneme göre artış göstermiş, bu artış 2. evre ve 4. evre nöbette

istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$). DDD'lerin ortalama sürelerinde ise ilk 3. evre nöbetin ardından gelen 2. 10 dakikalık periyotta ve ilk 5. evre nöbeti izleyen ilk 10 dakikalık dönemde anlamlı azalma tespit edilmiştir (* $p < 0,05$)(Şekil 4. 12c)



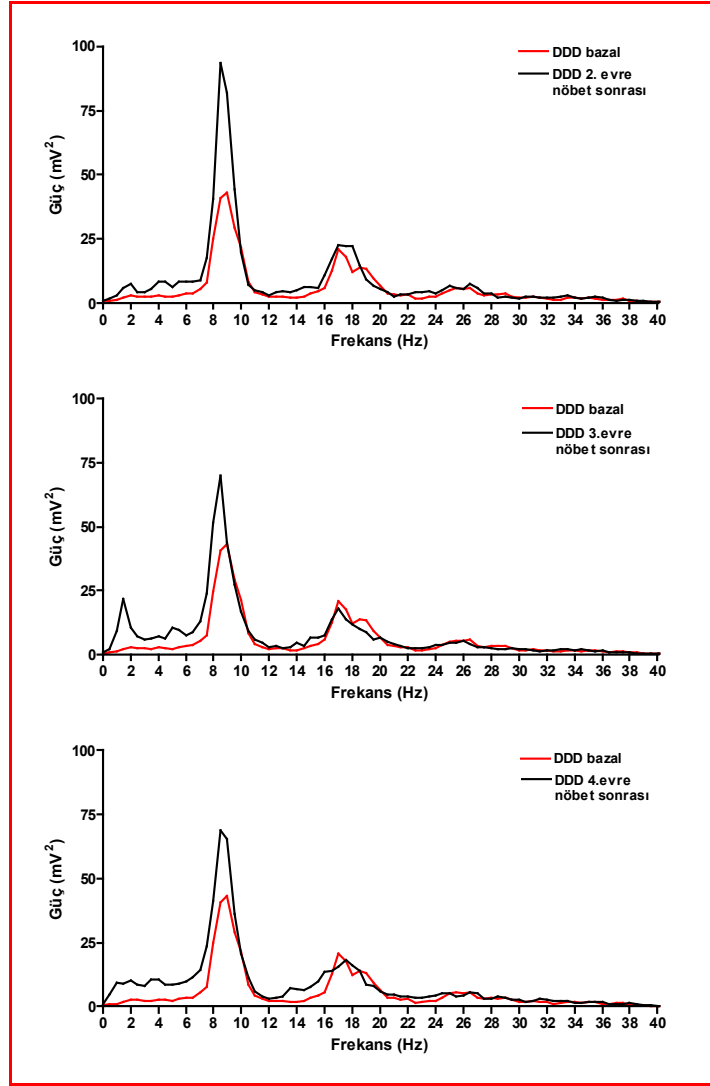
Şekil 5.11. Wistar (n=8) ve WAG/Rij (n=8) gruplarında ilk 2-5.evre nöbete ulaşmak için gereken uyarı sayısı (A), ilk 2-5. evre nöbetler sırasında kaydedilen ard-deşarj süreleri (B). Veriler ortalama \pm S.H. olarak ifade edilmiştir. Mann-Whitney testi 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.



Şekil 5.12. Peririnal kortikal *kindling* yapılan WAG/Rij’larda ilk 2., 3., 4. ve 5. evre nöbetlerden önce ve sonra DDD’lerin kümülatif süre (A), sayısı (B) ve ortalama süreleri (C). Veriler ortalama \pm S.H. olarak verilmiştir. Tekrarlayan ölçümler için tek yönlü ANOVA ve post-hoc Dunnet testi ile uyarı öncesi ve sonrası değerler arasındaki anlamlı farklılık tespit edilmiştir, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

5.3.4. DDD'lerin Spektral Özellikleri

Peririnal kortikal *kindling* süreciyle gelişen limbik ve motor nöbetlerin DDD'ler üzerine olan etkisi Şekil 5.13.'de özetlenmiştir. 4.ve 5.evre gibi motor nöbetlerin ardından DDD'lerin temel frekansı azalma gözlene de istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.



Şekil 5.13. Peririnal kortikal *kindling* yapılan WAG/Rij grubunda bazal ve 2-4. evre nöbetten sonraki ilk 10 dakikalık dönemde DDD'lerin güç spektrumu.

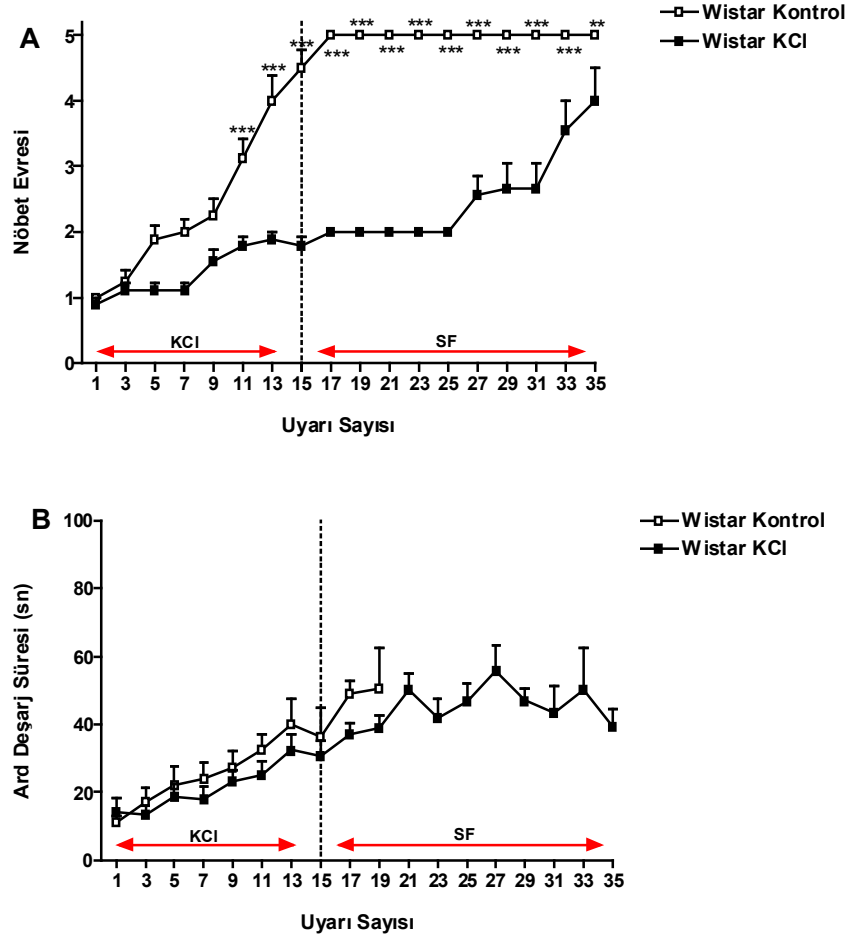
5.4. KCl ile Kortikal Yayılan Depresyon Oluşturulan Sıçanlarda Amigdalaoid *Kindling* Gelişiminin İncelendiği Grup

5.4.1. *Kindling* Hızı ve Ard-Deşarj Süreleri

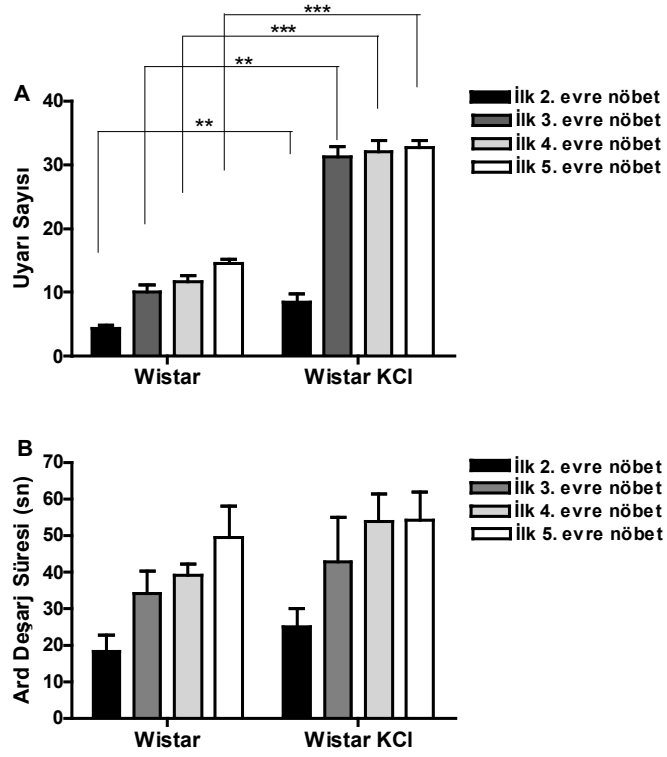
Wistar kontrol grubundaki tüm hayvanlar ortalama 14.5 ± 0.7 uyarının ardından 5. evre nöbete ulaşmıştır. KCl ile kortikal yayımlı depresyon oluşturulan grupta ise 9 hayvandan 5 tanesi ortalama 32.6 ± 1.1 uyarıda 5. evre nöbete ulaşırken diğer 4 tanesi maksimum uyarının (35) sonucunda 2. evre nöbete kalmıştır. Şekil 5.14. Kontrol ve KCl uygulanan gruplardaki amigdalaoid *kindling* gelişim hızlarını göstermektedir. İki yönlü ANOVA, post-hoc Bonferroni çoklu karşılaştırma testi 2 grup arasında *kindling* gelişimi hızı açısından anlamlı fark olduğunu göstermektedir (** $p < 0,001$). İlk 15 uyarı öncesinde KCl oluşturulan Wistar grubunda ilk 2., 3., 4., ve 5. evre nöbetin oluşması gereken uyarı sayısı Wistar grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$) (Şekil 5.15a.).

Her iki grup arasında ortalama ard-deşarj süreleri açısından farklılık gözlenmemiştir. KCl ile KYD oluşturulan grupta, uyarılar öncesinde KCl uygulamasının kesilmesinin ardından ard-deşarj sürelerinde uzama gözlenmiştir (Şekil 5.14b.). Her iki grup arasında ilk 2., 3., 4. ve 5. evre nöbetlerdeki ard-deşarj süreleri açısından fark gözlenmemektedir. Ancak, her nöbet evresi için ortalama ard-deşarj eşikleri karşılaştırıldığında; 2. evre nöbetteki ard-deşarj süreleri KCl ile KYD oluşturulan grupta Wistar kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,0$) (Şekil 5.15b.).

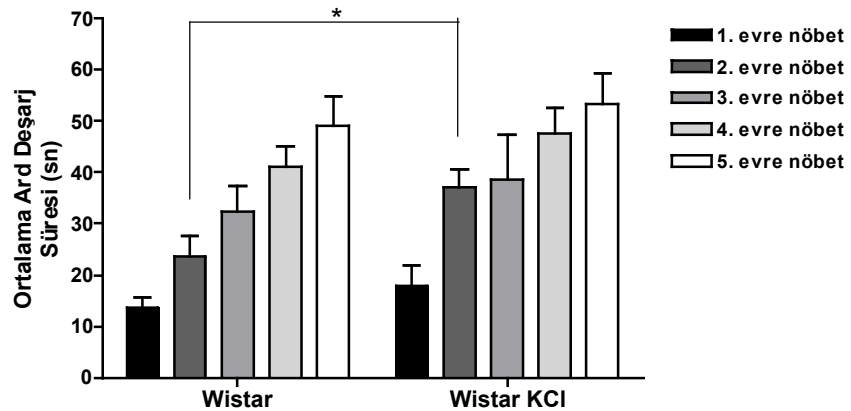
Sonuçlarımız, KCl ile oluşturulan kortikal yayımlı depresyonun amigdalaoid *kindling* gelişimi üzerine geciktirici/engelleme etkisi olduğu göstermektedir. Bu sebepten dolayı, amigdalaoid *kindling* sürecinde fokal nöbetlerin sekonder jeneralizasyonuna dirençli olduğu tespit edilen WAG/Rij ırkı sıçanlarda kortikal yayımlı depresyonun *kindling* gelişimi üzerine etkisi incelenmemiştir. Wistar sıçanlardan elde edilen sonuçlar, *kindling* modelindeki epiletogenez sürecinde korteksin rolünü göstermektedir.



Şekil 5.14. Wistar kontrol (n=8) ve KCl uygulanan Wistar (n=9) grubunda amigdaloid *kindling* nöbet evreleri (A) ve amigdaladan kaydedilen ard-deşarj süreleri (B). İki yönlü ANOVA ve post-hoc Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile kontrol ve KCl uygulanan Wistar grupları arasındaki anlamlı farklılık saptanmıştır, ***p<0,001.



Şekil 5.15. Wistar kontrol (n=8) ve KCl uygulanan Wistar grubunda (n=9) ilk 2-5.evre nöbete ulaşmak için gereken uyarı sayısı (A), ilk 2-5. evre nöbetler sırasında ventral hipokampusdan kaydedilen ard-deşarj süreleri (B). Veriler ortalama \pm S.H. olarak ifade edilmiştir. Mann-Whitney testi 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$



Şekil 5.16. Wistar kontrol (n=8) ve KCl uygulanan Wistar grubunda (n=9) 1-5. evre nöbetlerdeki ortalama ard-deşarj süreleri. Student-t testi ile 2 grup arasında 2. evre nöbette anlamlı farklılık tespit edilmiştir, * $p < 0,05$.

5.5. Farklı Beyin Bölgelerindeki *Kindling* Sürecinin Karşılaştırılması

Amigdaloid, hipokampal ve peririnal kortikal *kindling* yapılan WAG/Rij ve Wistar sıçanlarda *kindled* oranları ve *kindling* hızları çizelge 4.6 da özetlenmiştir. Literatürle uyumlu olarak, bizim sonuçlarımızda da Wistar sıçanlarda peririnal kortikal *kindling* en hızlı gelişmiş onu sırasıyla amigdala ve hipokampus takip etmiştir. WAG/Rij sıçanlarda her 3 bölge için *kindling* hızları Wistar gruplarına daha yavaş bulunmuştur. İlginç olarak, maksimum uyarı sayısı süresince peririnal kortikal *kindling* yapılan tüm WAG/Rij sıçanlar (%100) evre 5 nöbete ulaştığı halde, amigdaloid *kindling*'de bu oran %60'a, hipokampal *kindling*'de ise %50'ye düşmüştür.

Çizelge 5.6. Wistar ve WAG/Rij sıçanlarda farklı beyin bölgelerindeki *kindling* hızları ve oranları.

<i>Kindling</i> yapılan beyin bölgesi	İrk	Denek sayısı	İlk 5. evre nöbet için gerekli uyarı sayısı	<i>Kindled</i> olan denek sayısı	Maksimum uyarı sonrasında <i>kindled</i> olmayan denek sayısı
Amigdala (BLA)	Wistar	7	14.7±0.9	7 (%100)	-
	WAG/Rij	7	19.2±2.3	5 (%60)	2 (%40)
Hipokampus (Ventral)	Wistar	8	27.2 ±1.9	8 (%100)	-
	WAG/Rij	8	48 ± 1.2	4 (%50)	4 (%50)
Peririnal Korteks	Wistar	8	9.8±0.9	8 (%100)	-
	WAG/Rij	8	15.8±1.7	8 (%100)	-

6. TARTIŞMA

6.1. Amigdaloid *Kindling*

Bulgularımız, WAG/Rij ırkı sıçanlarda amigdaloid *kindling* ile tetiklenen limbik nöbetlerin sekonder jeneralizasyonuna karşı bir direnç ya da gecikme olduğunu göstermektedir. Sonuçlarımız, genetik absans epilepsili sıçanlarda daha önce yapılan *kindling* çalışmalarıyla tamamen uyumludur (Aker et al. 2006, Onat et al. 2007). Amigdaloid *kindling* uygulanan WAG/Rij sıçanların 2 tanesi maksimum sayıda uyarının ardından 2. evre nöbette kalmışken (*kindling*-dirençli alt grup) diğer 5 tanesi 5. evre nöbete (*kindling*-eğilimli alt grup) girebilmek için Wistar grubuna göre çok daha fazla sayıda uyarıya ihtiyaç duymuştur. Yapılan önceki çalışmalarda 3 ayrı alt grup (hızlı-*kindled*, yavaş-*kindled*, *kindling*-dirençli) tanımlanmış olsa da bu çalışmadaki denek sayısı böyle bir ayırım yapabilmek için yetersiz kalmıştır. Daha önceki sonuçlara benzer olarak, amigdaloid *kindling* süresince DDD' lerin kümülatif sayısı ve sürelerinde, 2. ve 3. evre nöbetlerden sonra uyarı öncesi döneme göre artış saptanmıştır. Ayrıca, *kindling* ile tetiklenen nöbetlerden sonra DDD' lerin spektral özelliklerinde değişiklikler ve DDD frekansında azalma tespit edilmiştir.

Hipokampal ve peririnal kortikal *kindling* sonuçları ile karşılaştırmak amacıyla tekrarlanan bu grubun, diğer *kindling* bölgelerinin sonuçlarıyla olan benzerlikleri ve farklılıkları ilgili bölümlerde ele alınıp tartışılacaktır.

6.2. Hipokampal *Kindling*

Bulgularımız, WAG/Rij ırkı sıçanlarda hipokampal *kindling* ile tetiklenen limbik nöbetlerin sekonder jeneralizasyonuna karşı bir direnç ya da gecikme olduğunu göstermektedir. Hipokampal *kindling* uygulanan WAG/Rij sıçanların 4 tanesi maksimumun sayıda uyarının ardından 2. evre nöbette kalmışken (*kindling*-dirençli alt grup) diğer 4 tanesi 5. evre nöbete (*kindling*-eğilimli alt grup) girebilmek için Wistar grubuna göre çok daha fazla sayıda uyarıya ihtiyaç duymuşlardır.

Hipokampal *kindling* süresince DDD'lerin kümülatif sayısı ve sürelerinde, 2. evre nöbetlerden sonra azalma ve 3. evre nöbetlerden sonra ise uyarı öncesi döneme göre artış saptanmıştır. Ayrıca, *kindling* ile tetiklenen nöbetlerden sonra DDD'lerin spektral özelliklerinde değişiklikler ve DDD frekansında azalma tespit edilmiştir.

Genetik absans epilepsili sıçanların hipokampuslarında, absans epilepsinin varlığı ile ilişkili birçok fonksiyonel değişiklik saptanmıştır. Bu değişikliklerden bir tanesi DDD'lerin tamamen oluştuğu yaştaki GAERS'ler de tespit edilmiş olup, hipokampuslarında hücre içi serbest demiri kısıtlayarak sitoprotektan (hücre koruyucu) gibi davranan H-ferritin m-RNA düzeylerinde DDD'lerin tamamen oluştuğu yaşta artış olduğu gösterilmiştir (Qi and Dawson, 1994; Kitahara et al. 1995; Lakaye et al. 1999). Yetişkin WAG/Rij sıçanların hipokampuslarında, sinaptik plastisiteyi modüle eden ve nöbetlerin sonlandırılmasında rolü olduğu bilinen pro-enkefalin ve pro-dinorfin gibi opioid peptidlerin düzeylerinin, aynı yaştaki Wistar sıçanlara ve DDD'lerin henüz ortaya çıkmadığı genç yaştaki WAG/Rij sıçanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Albertson et al. 1984; Simons and Chavkin, 1996; Loacker et al. 2007). Bu bulgulara benzer olarak, TLE modellerine direnç gösteren diğer bir ırk olan *Proechimys guyannensis* sıçanların hipokampuslarında opioid reseptörlerin bağlanması artışı saptanmıştır (Rocha et al. 2006). Tüm bu veriler, absans epilepsiyile ilişkili olarak hipokampusda kayda değer nörokimyasal değişikliklerin olduğunu göstermektedir. Bu adaptif değişiklikler hipokampusda tetiklenen epileptiform aktivitenin yayılımını engelleyerek *kindling* nöbetlerin ilerleyişini kısıtlayabilir. DDD'lerin henüz oluşmadığı yavru GAERS sıçanların 5. evre nöbete Wistar sıçanlarla aynı sürede ulaştığı gösterilmiştir (Çarçak ve ark, 2009). Bu veri, absans epilepsinin gelişimi ve buna bağlı olarak DDD'lerin oluşumuyla paralel seyreden nörokimyasal değişikliklerin *kindling* hızını etkileyebileceği görüşünü desteklemektedir.

Absans epilepside kortikal DDD'lere korteks ve talamusun senkronize ateşlemeleri eşlik eder ve nöbetlerin oluşumunda talamusun retiküler çekirdeği önemli yapılardan bir tanesidir (Avanzini et al. 1992). Yapılan anatomik çalışmalarda, hipokampus ve talamusun midline çekirdeği arasında karşılıklı bağlantılar (Herkenham, 1978; Wouterlood et al, 1990; Dolleman-Van Der Weel and Witter, 1996) ve talamusun retiküler çekirdeğinin midline çekirdeğine olan

projeksiyonları saptanmıştır (Kolmac and Mitrofanis, 1997; Çavdar et al. 2008). Ayrıca, son yıllarda yapılan çalışmalar talamusun retiküler ve midline çekirdeklerinin hipokampal *kindling* ile tetiklenen limbik nöbetlerde katılımını ve modülasyonunu öne sürmektedir (Bertram et al, 2001, Nanobasvili et al, 2003). Bu anatomik ve in-vivo çalışmaların sonuçları, talamo-kortikal aktivitenin talamo-limbik ve/veya kortiko-limbik bağlantılar aracılığı ile hipokampal *kindling* ile tetiklenen nöbetlerle negatif yönde etkileşime girebileceğini göstermektedir. Bunlara ek olarak, Velazquez et al. (2007) kimyasal yolla oluşturulan absans epilepside korteksde DDD'lerin kaydedildiği sırada hipokampusda nöbet kaydedilmemesine rağmen hipokampal senkronizasyonunda artış olduğunu tespit etmişlerdir. DDD'ler ile ilişkili bulunan bu senkronizasyon *kindling* direncine katkıda bulunabilir.

Hipokampal *kindling* uygulanan WAG/Rij sıçanlardaki DDD'lerin yoğunluğundaki 2. evre nöbetlerden sonra gözlenen azalma ve 3. evre nöbetlerden sonra gözlenen artış talamo-kortikal ve limbik döngüler arasındaki karşılıklı etkileşimi işaret etmektedir. İlk 3. evre nöbetlerden sonraki dönemde DDD'lerdeki artış amigdala *kindling* sonuçlarıyla benzerdir. Hipokampal *kindling*'in erken evrelerinde nöronal aktivitenin bilateral hipokampusla sınırlı olduğu halde, 3. evre nöbetlerde nöronal aktivitenin amigdala ve peririnal, piriform, frontal ve pariyetal korteks gibi kortikal alanlara yayıldığı gösterilmiştir (Sato et al. 1998). Ayrıca, Blumenfeld ve arkadaşlarının (Blumenfeld et al. 2007) yaptığı bir çalışma talamusun mediodorsal çekirdeğinin 3. evre nöbetlere katılımı gösterilmiştir. Birçok anatomik çalışmada ise amigdala ve talamusun mediodorsal çekirdeği arasındaki yoğun bağlantılar tespit edilmiştir (McDonald, 1987; Reardon et al. 2000). Bu bağlantılar göz önünde bulundurulduğunda, amigdaladaki nöronal aktivite artışının mediodorsal çekirdekler aracılığı ile DDD'leri modüle etmesi mümkün görünmektedir. Kortikal uyarılabilirlik artışının ve mediodorsal talamusun absans epilepsideki rolü iyi bilinmektedir (Banerjee and Snead, 1995; Meeren et al. 2002; Tolmacheva et al. 2004). Bu yapıların 3. evre nöbetlere katılımı DDD'lerin sayı ve kümülatif sürelerinde artışa yol açabilir.

Öte yandan, DDD yoğunluğunda 2. evre nöbetlerin ardından gözlenen azalış amigdaloid *kindling* sonuçlarıyla tamamen zıttır. DDD'lerin yoğunluğu amigdaloid *kindling*'de hem limbik hem de motor nöbetlerin ardından artmaktayken,

hipokampal *kindling*'de evre 2 nöbetlerin ardından azalmaktadır. Bu zıt etki, amigdaloid ve hipokampal *kindling*'in erken evrelerinin farklı yollara sahip olması ve nöbetlere farklı yapılarının katılmasına bağlıdır. Farklı bölgelerin *kindling*'i sırasında nöronal aktiviteyi yansıtan c-fos çalışmalarında amigdala, piriform korteks ve peririnal kortekstedeki *kindling*'den farklı olarak hipokampal *kindling*'de evre 2 nöbetlerde c-fos artışının sadece hipokampus ile sınırlı olduğu gösterilmiştir (Sato et al. 1998). Ventral hipokampusun nukleus akkumbens'deki dopaminerjik sistemle etkileşimi birçok çalışmada gösterilmiştir (Bardgett and Henry, 1999; Zornoza et al. 2005; Raibstein et al. 2006). Absans epilepsili sıçanlarda, nukleus akkumbense dopaminerjik agonistlerin enjeksiyonu DDD'lerde baskılanmaya yol açmaktadır (Riban et al. 2004). Bu veriler göz önünde bulundurulduğunda, ventral hipokampusun elektriksel uyarısı sonucu nukleus akkumbens'deki dopaminerjik iletinin artması evre 2 hipokampal nöbetlerdeki DDD süresindeki azalmayı açıklayabilir.

Hipokampal uyarılarla tetiklenen nöbetlerden sonraki dönemde DDD'lerin spektral özellikleri incelendiğinde; hem limbik hem de motor nöbetlerden sonra DDD'lerin temel frekansında ve bu temel frekansın katları olan harmonik frekanslarında azalma eğilimi görülmektedir. Bu bulgu amigdaloid *kindling* ile tetiklenen nöbetlerin ardından oluşan spektral değişikliklere benzer olup her iki *kindling* grubunda da evre 4 ve 5 nöbetler gibi motor nöbetlerin ardından DDD'lerin morfolojisinde değişiklikler saptanmıştır. Bu sonuçlar limbik döngülerle talamo-kortikal döngülerin karşılıklı etkileşim içinde olduğu görüşünü desteklemektedir. DDD'lerin frekansının talamo-kortikal döngüdeki GABA_A ve GABA_B dengesi tarafından düzenlediği ileri sürülmektedir (Destexhe, 1999). DDD frekansında görülen belirgin azalma bu dengenin nöbetlerin etkisine bağlı olarak GABA_B yönüne kaymış olabileceğini düşündürmektedir.

Amigdaloid ve hipokampal *kindling* arasındaki önemli bir farklılık da hipokampal *kindling* grubundaki, *kindling*-eğilimli alt grubu ve *kindling*-dirençli alt grubu arasında bazal DDD sayı ve süreleri açısından bir farklılık saptanmamış olmasıdır. Halbuki, WAG/Rij'lar ile daha önce yapılan amigdaloid *kindling* çalışmalarının sonucunda, DDD'lerin total süresinin *kindling* sürecinin hızıyla negatif yönde etkilediği tespit edilmiştir (Onat et al. 2007). Bu çalışmadaki

amigdaloid *kindling* sonuçlarımız bir önceki çalışmaların sonuçlarına benzer olup, *kindling*-dirençli alt grupta DDD sayısı daha yüksek bulunmuştur. Löscher ve arkadaşları (1998) tarafından *kindling* hızının genetik yapı olarak aynı olan modellerde bile, çevresel etkilerden, beyin bölgelerindeki anatomik değişikliklerden ve mutasyon ve genetik kontaminasyon gibi genetik faktörlerden etkilenebileceği öne sürülmüştür. Bu görüş hipokampal *kindling* grubunda gözlenen bu alt grubun varlığını açıklayabilir.

6.3. Peririnal Kortikal *Kindling*

Bulgularımız, WAG/Rij ırkı sıçanlarda peririnal kortikal *kindling* ile tetiklenen limbik nöbetlerin sekonder jeneralizasyonunda bir gecikme olduğunu göstermektedir. Peririnal kortikal *kindling* uygulanan WAG/Rij sıçanlar sadece evre 3, 4 ve 5 gibi motor nöbetlere değil evre 2 limbik nöbete girmek için de Wistar grubuna göre çok daha fazla sayıda uyarıya ihtiyaç duymuşlardır. WAG/Rij grubundaki ard-deşarj eşiği Wistar grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Peririnal *kindling* süresince DDD'lerin kümülatif sayısı ve sürelerinde limbik ve motor nöbetlerden sonra uyarı öncesi döneme göre artış saptanmıştır.

Genetik absans epilepsili sıçanların peririnal kortekslerinde absans nöbet aktivitesiyle ilişkili olabileceği düşünülen bazı nöro-adaptif değişiklikler saptanmıştır. Dufour ve arkadaşlarının (2003) yaptığı bir çalışmada GAERS'lerde anaerobik glukoz metabolizmasının ve oksidatif fosforilasyonun son enzimleri olan laktat dehidrogenazın ve sitokrom oksidazın aktivitelerinin epileptik olmayan sıçanlara göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca aynı ekip tarafından yapılan başka bir çalışmada peririnal korteksin bitişiğinde yer alan piriform ve entorinal kortekste lokal serebral glukoz kullanımının DDD'lerin oluşmadığı yavru GAERS'lere göre yüksek olduğu rapor edilmiştir (Nehlig et al. 1998). Her ne kadar absans epilepsili sıçanlarda var olan DDD aktivitesi ile ilişki olan adaptif ya da metabolik değişikliklere dair az veri olsa da bu sonuçlar peririnal korteksin absans nöbet aktivitesinden etkilendiğini düşündürmektedir. Öte yandan, peririnal korteksin, bir kısmı somatosensöryel korteksle ilişkili olmak üzere bir çok neokortikal asosiyasyon

alanıyla karşılıklı bağlantılara ve amigdala ve hipokampus gibi limbik yapılara yakın anatomik ilişkilere sahip olduğu bir çok çalışmada belirtilmiştir (Kosel et al. 1983; Deacon et al. 1983; McIntyre et al. 1996; Burwell, 2005; McIntyre and Kelly, 2005). Bu bağlantılar kapsamında korteksin yaygın olarak katıldığı DDD’de aktivitesinden peririnal korteksin etkilenmesi olası gözükmemektedir. Peririnal korteksin frontal korteksle yoğun afferent bağlantılarını da göz önünde bulundurulduğunda, bu anatomik organizasyonundan dolayı limbik nöbetlerin sekonder jeneralizasyonunu geciktirici rol oynayan kapı görevi görebileceğini göstermektedir.

WAG/Rij sıçanlarda, peririnal korteks ard-deşarj eşiği Wistar grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ard-deşarj eşiği seçilen bölgenin lokal uyarılabilirliğinin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Genetik absans epilepsili sıçanlarda somatosensoryel ve frontal korteksin uyarılabilirlik derecesinin yüksek olduğunu gösteren bir çok moleküler, farmakolojik ve elektrofizyolojik çalışmalar mevcuttur (Meeren et al. 2002, Gurbanova et al. 2006). Bizim sonuçlarımız DDD’lerin oluşumu ve sürdürülmesinde rol alan artmış kortikal uyarılabilirliğin lokal bölgelerle sınırlı olduğu görüşünü desteklemektedir (Tolmacheva et al. 2004). Öte yandan, peririnal korteksde absans nöbet aktivitesinin sebep olabileceğini nöro-adaptif değişiklikler lokal uyarılabilirliği etkileyebilir. WAG/Rij sıçanların amigdala ve hipokampuslarından kaydedilen ard-deşarj eşiklerinin Wistar’lardakine göre daha yüksek olma eğilimi, peririnal korteksdeki anlamlı farklılıkla birlikte değerlendirildiğinde; bu hayvanlarda limbik sisteme dahil olan subkortikal ve kortikal yapıların uyarılabilirliklerinin daha düşük olduğu sonucu çıkmaktadır. WAG/Rij grubunda peririnal kortikal *kindling*’de ilk 2. evre nöbete geçmek için gereken uyarı sayısının Wistar grubuna göre daha yüksek olması, bu bölgedeki lokal uyarılabilirliğin daha az olduğunu bulgularını desteklemekte ve fokal nöbetler sırasında aktivitenin nöronal ağda yayılımında bir gecikme olduğunu göstermektedir.

DDD’lerin yoğunluğunda 2-5. evre nöbetlerden sonraki periyotta görülen artış amigdala *kindling* sonuçlarıyla paraleldir. Yapılan anatomik çalışmalarda peririnal korteksden frontal kortekse olan yoğun direk projeksiyonlar tespit edilmiştir (Kosel et al. 1983; Deacon et al. 1983). Peririnal *kindling*’in fonksiyonel anatomisini belirlemek üzere yapılan çalışmalar ile evre 2-5 nöbetlerin ardından ipsilateral frontal korteksde c-fos aktivasyonunda artış tespit edilmiştir (Sato et al. 1998). Tekrarlayan

elektriksel uyarılar giderek odak dışındaki alanlarda uyarılabilirlik artışına neden olmaktadır. Kortikal uyarılabilirlik artışının DDD aktivitesi ile ilişkisi göz önüne alındığında, peririnal korteksten tetiklenen nöbetleri ardından DDD’lerde gözlenen niceliksel artış beklenebilir bir sonuçtur.

Diğer bir bulgumuz ise davranışsal nöbet paternlerinin farklılığı ile ilişkilidir. Wistarlarda peririnal korteks uyarılarıyla tetiklenen nöbetlerinin davranış özellikleri daha önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olup nöbet evrelerinin ilerleyişinde düzensizlikler mevcuttur (McIntyre et al. 1993; Morimoto et al. 2004). İlk uyarıda evre 3 nöbet görülebilmekte, evre 1-2 nöbetler daha sonraki uyarılarla ortaya çıkmakta ve uyarılar ilerledikçe evre 5 nöbet görülmektedir. İlk kez peririnal kortikal *kindling* yapılan WAG/Rij grubunda ise ilk uyarılarla sadece evre 1-2 nöbetlerin oluşmuş, motor nöbetler ise sonraki uyarıları takiben görülmüştür. WAG/Rij grubunda ilk uyarılarla motor davranışın tetiklenmemesi, peririnal kortekste lokal uyarılabilirliğin azalmış olduğunun diğer bir göstergesidir.

Amigdaloid *kindling* sonuçlarıyla benzerlik gösteren diğer bir bulgumuz ise ard-deşarj süreleriyle ilişkilidir. Peririnal kortikal *kindling* süresince kaydedilen ortalama ard-deşarj sürelerinde her 2 grup arasında fark olmamasına rağmen, WAG/Rij sıçanlarda ilk 3. ve 4. evre nöbetler deki ard-deşarj süreleri Wistar grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar, sekonder jeneralizasyona karşı olan direncin kırılmasının ardından nöbet aktivitesindeki yankılanmanın arttığını göstermektedir. Nöbet evreleri ilerledikçe nöbet aktivitesine kortikal katılım artmaktadır (Sato et al. 1998) WAG/Rij sıçanlardaki uyarılabilirliği artmış kortikal bölgelerin nöbete dahil olması ard-deşarj sürelerinin daha uzun sürmesine yol açabilir.

6.4. KCl ile Oluşturulan Kortikal Yayılan Depresyonun Amigdaloid *Kindling* Üzerine Etkisi.

Sonuçlarımız, amigdaloid *kindling* uyarılarından önce kronik KCl uygulaması ile oluşturulan KYD’ nin sadece uygulandığı dönemde (1-15 uyarı) değil, uygulamanın kesildiği dönemden sonra da (15-35 uyarı) limbik nöbetlerin sekonder jeneralizasyonunu engellediğini göstermektedir. Kronik KYD uygulaması, sadece

evre 3, 4 ve 5 gibi motor nöbetlerin gelişimini değil, davranışsal olarak gözlenen 2. evre limbik nöbetin gelişimini de geciktirmiştir.

KCl ile oluşturulan KYD'nin hem akut hem de kronik etkileri nöbet süreçlerine etki edebilmektedir. Yapılan çalışmalarda kortikal KCl uygulamalarının konvulsif ve non-konvulsif nöbetleri geri dönüşümlü olarak baskıladığı gösterilmiştir (Vergnes and Marescaux, 1992). Kelly ve arkadaşları (1999), frontal korteksin konvulsif nöbet oluşumuna katkısını değerlendirmek amacıyla *kindling* uyarısı ile 5. evre nöbet gelişimi tamamlanmış sıçanların frontal kortekslerine KCl uygulamışlar, konvulsif motor nöbetlerin tamamen baskılandığını göstermişlerdir. Bir gün sonra SF uygulamasını takiben tekrar evre 5 nöbetin ortaya çıkması bu etkinin geri dönüşümlü olduğunu göstermektedir. Her uyarı öncesinde KCl' nin uygulandığı dönemin hemen ardından korteksde yanıtız bir dönem oluşması, ilk 15 uyarının ardından jeneralize nöbet görülmemesini açıklayabilir.

Öte yandan, bu uygulamanın evre 2 limbik nöbetler üzerine etki etmesi serebral korteksin *kindling* fenomeninin sekonder jeneralizasyon aşamasının geç bir bileşeni değil aynı zamanda erken aşamalarının da aktif bir katılımcısı olduğunu düşündürmektedir. Kronik KYD' nin, uygulamanın kesilmesinden sonra da etkisini devam ettirmesi gerek korteks gerekse *kindling* sürecini etkileyecek diğer beyin bölgelerinde yapısal ya da morfolojik değişiklikler oluşturmasına bağlı olabilir. Farklı sürelerde (1-48 saat) tekrarlayan KYD yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalar, korteksin yanı sıra hipokampus, talamus ve bazal gangliyonlarda moleküler yanıtların ön planda olduğu kısa ve uzun süreli değişikliklerin oluştuğunu göstermektedir. Uzun süreleri KYD uygulamalarının nörogenezi aktive ettiği, in-vivo ve in-vitro ortamda oluşturulan KYD' nin hipokampal sinaptik iletiyi etkilediği ve nukleus akkumbens ve kaudate nukleusda dopamin salınımını değiştirdiği gösterilmiştir (Yanamoto et al. 2005; Wernsmann et al. 2006). KYD uygulamalarının serebral iskemiye karşı tolerans artışına neden olması nedeniyle nöroprotektif etkisi olduğu düşünülen nörotrofik faktörlerle etkileşimine yönelik çalışmalar yoğunluk kazanmış ve KYD uygulanan hayvanlarda fibroblast büyüme faktörü, ısı-şok proteinleri ve BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) düzeylerinde artış saptanmıştır (Matsushima et al. 1998; Kawara et al. 1999; Yanamoto et al, 2000; 2004; Rangel et al. 2001; Yavich and Ylinen, 2006). Tekrarlayan KYD hem kortikal

ve hemde hipokampal BDNF artışına neden olmaktadır (Kawahara et al. 1997). BDNF'nin kronik etkisinin reseptör down regulasyonu ya da nöropeptid Y salınımı aracılığıyla antiepileptojenik olabileceği öne sürülmüştür (Binder et al. 2001; Xu et al. 2004). Bizim çalışmamızda KCl uygulaması kesildikten sonra etkinin en az bir hafta süreyle devam ettiği ve ardından ard-deşarj sürelerinde artışa paralel olarak nöbet evrelerinin ilerlediği düşünülürse, bu uzun süreli ve geri dönüşümlü etkide BDNF ya da diğer nörotrofik faktörlerin rolünün olabileceği düşünülebilir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Amigdaloid, hipokampal ve peririnal kortikal *kindling* sonuçları, genetik absans epilepsili sıçanlarda limbik nöbetlerin sekonder jeneralizasyonunda gözlenen mevcut gecikme ya da direncin sadece amigdala ile sınırlı olmayıp seçilen diğer limbik bölgeleri kapsadığını göstermektedir. Ayrıca, bu ilişki çift yönlü olup *kindling* nöbetleri DDD'lerin yoğunlukları ve frekans özelliklerini etkilemektedir. Bu verilere göre, absans epilepsi patogenezinin altında yatan talamo-kortikal sistem aktivitesinin, limbik sistemin birden fazla fonksiyonel alt ünitesiyle etkileştiğini sonucu çıkmaktadır. Seçilen her bir limbik yapının korteks ya da talamus ile bağlantıları göz önüne alındığında, bu yapılarının her birinin talamo-kortikal sistemden direkt olarak etkilenmesi mümkün gözükmemektedir. Ancak, etkilenen tek bir limbik yapının anatomik ve fizyolojik olarak sıkı bağlantıları aracılığıyla diğer limbik yapıları da etkilemesi oldukça olasıdır. Limbik nöbet gelişiminde ortak olan direnç noktasının sekonder jeneralizasyon aşamasında olduğu ve peririnal korteksin bu aşamadaki önemi dikkate alındığında limbik nöbet gelişimini engelleyen temel unsurlardan biri olduğu düşünülebilir. Peririnal korteks neokortikal girdilerin amigdala ve hipokampusa iletiminde ve motor korteksle direkt ilişkilerinin yanı sıra amigdala ve hipokampus arasındaki bağlantılara da aracılık etmektedir. Ayrıca, amigdala ve hipokampusta gözlenmeyen erken nöbet aşamalarındaki gecikme uyarılma eşiğinin yüksek olduğu peririnal *kindling*'de ortaya çıkmıştır. Absans epilepsili hayvanlarda limbik yapılar arasındaki etkileşimlerin daha da aydınlatılabilmesi için ileri elektrofizyolojik, morfolojik ve moleküler çalışmaların yapılması gerekmektedir. Tüm bu çalışmaların sonuçları, idiyopatik jeneralize epilepsisi ile temporal lob epilepsisinin aynı hastada nadiren görülmesinin sebeplerini aydınlatacak ve tedaviye dirençli temporal lob epilepsileri için yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunacaktır.

Tekrarlayan KYD'nin *kindling* gelişimi üzerine etkisinin ilk defa araştırıldığı çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar, KYD'nin *kindling*'de epileptogenezi engellediğini göstermekte ve epileptogenezde korteksin rolünün önemini vurgulamaktadır. Kortikal aktivasyon/deaktivasyonun sürecinin, gerek kortikal gerekse subkortikal ve limbik yapıları nörotransmitter salınımı ve nörogenez açısından geniş bir spektrumda etkilemesi nedeniyle absans epilepsili sıçanlarda gözlenen kortikal DDD aktivitesinin benzer süreçler aracılığıyla *kindling* gelişimini

etkileyebileceğini söylemek olasıdır. WAG/Rij ve GAERS gibi *kindling* süresinde sekonder jeneralizasyona direnç gösteren ırklarda, korteksde bu faktörlerin derinlemesine araştırılması mevcut *kindling* direncinde korteksin rolünü daha da aydınlatacaktır.

KAYNAKLAR

- Aker, R.G., Yananli, H.R., Gurbanova, A.A., Ozkaynakçi, A.E., Ateş, N., van Luijtelaar, G., Onat, F.Y. (2006). Amygdala kindling in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy. *Epilepsia*. 47:33-40
- Akman, O., Demiralp, T., Aker, R., Ateş, N., Onat, F. (2008). A comparative study between two rat strains of absence epilepsy: morphology of spike-and-wave discharges. *Frontiers in Human Neuroscience*. Conference Abstract: doi: 10.3389/conf.neuro.09.2009.01.060.
- Albertson, T.E., Joy, R.M., Stark, L.G. (1984). Modification of kindled amygdaloid seizures by opiate agonists and antagonists. *J Pharmacol Exp Ther*. 228: 620–627.
- Avanzini G., Panzica F., de Curtis M. (2000). The role of the thalamus in vigilance and epileptogenic mechanisms. *Clin Neurophysiol*. 111 (Suppl 2), 19-S26.
- Avanzini, G., Vergnes, M., Spreafico, R., Marescaux, C. (1993). Calcium-dependent regulation of genetically determined spike and waves by the reticular thalamic nucleus of rats. *Epilepsia*, 34:1-7.
- Avanzini, G., de Curtis, M., Marescaux, C., Panzica, F., Spreafico, R., Vergnes, M. (1992). Role of the thalamic reticular nucleus in the generation of rhythmic thalamo-cortical activities subserving spike and waves. *J Neural Transm Suppl*. 35: 85-95.
- Avoli, M. and Gloor, P. (1982). Interaction of cortex and thalamus in spike and wave discharges of feline generalized penicillin epilepsy. *Exp Neurol*, 76, 196–217.
- Banerjee, P.K., Snead, O.C. 3rd. (1995). Thalamic NMDA receptors in the gamma-hydroxybutyrate model of absence seizures: a cerebral microinjection study in rats. *Neuropharmacology* 34:43-53.
- Bardgett, M.E., Henry, J.D. (1999). Locomotor Activity And Accumbens Fos Expression Driven by Ventral Hippocampal Stimulation Require D1 And D2 Receptors. *Neuroscience*. 94: 59–70.
- Bauer, J. (1996). Seizure-inducing effects of antiepileptic drugs: a review. *Acta Neurologica Scandinavica*. 94: 367–377.
- Bell, G.S., Sander, J.W. (2001). The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure*. 10: 306–316.
- Bertram, E. (2007). The relevance of kindling for human epilepsy. *Epilepsia*. 48 (Suppl2):65-74.
- Binder, D.K., Croll, S.D., Gall, C.M., Scharfman, H.E. (2001). BDNF and epilepsy: too much of a good thing? *Trends Neurosci.*, 24:47-53.
- Blume, W.T., Lemieux, J.F. (1988). Morphology of spikes in spike-and-wave complexes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 69:508–515.

- Blumenfeld, H., Rivera, M., Vasquez, J.G., Shah, A., Ismail, D., Enev, M., Zaveri, H.P. (2007). Neocortical and thalamic spread of amygdala kindled seizures. *Epilepsia*. 48: 254-62.
- Bosnyakova, D., Gabova, A., Kuznetsova, G., Obukhov, Y., Midzyanovskaya, I., Salonin, D., van Rijn, C., Coenen, A., Tuomisto, L., van Luijtelaar, G. (2006). Time-frequency analysis of spike-wave discharges using a modified wavelet transform. *J Neurosci Methods*. 154:80-8.
- Bouwman, B.M., van den Broek, P.L.C., van Luijtelaar, G., van Rijn, C.M. (2003). The effects of vigabatrin on type II spike wave discharges in rats. *Neurosci Lett*. 338:177-80.
- Bouwman, B.M., van Rijn, C.M. (2004). Effects of levetiracetam on spike and wave discharges in WAG/Rij rats. *Seizure*. 13:591-4.
- Burwell R. D. (2005). The parahippocampal region: Corticocortical connectivity. *Annals New York Academy of Sciences*: 25-42.
- Carçak, N., Aker, R.G., Ozdemir, O., Demiralp, T., Onat, F.Y. (2008). The relationship between age-related development of spike-and-wave discharges and the resistance to amygdaloid kindling in rats with genetic absence epilepsy. *Neurobiol Dis*. 32:355-63.
- Carl, E. Stafstrom, C.E., Sutula, T.P. (2005). Models of epilepsy in the developing and adult brain: Implications for neuroprotection. *Epilepsy & Behavior*. 7:18-24.
- Cavazos, J. and Cross, D. (2006). The role of synaptic reorganization in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 8: 483-93.
- Cavazos, J.E., Das, I., Sutula, T. (1994). Kindling induces a pattern of neuronal loss in the hippocampus that resembles human hippocampal sclerosis. *J Neurosci*. 14:3106-21.
- Cavdar, S., Onat, F.Y., Cakmak, Y.O., Yananli, H.R., Gülçebi, M., Aker, R. (2008). The pathways connecting the hippocampal formation, the thalamic reuniens nucleus and the thalamic reticular nucleus in the rat. *J Anat., Jan*. 212:249-56.
- Coenen, A.M., Van Luijtelaar, E.L. (2003). Genetic animal models for absence epilepsy: a review of the WAG/Rij strain of rats. *Behav Genet*. 33:635-55.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. (1989). *Epilepsia*. 30: 389-399.
- Coulter, D.A., McIntyre, D.C., Löscher, W. (2002). Animal models of limbic epilepsies: what can they tell us? *Brain Pathol*. 12:240-56.
- Crino, P.B. (2007). Gene expression, genetics, and genomics in epilepsy: some answers, more questions. *Epilepsia*. 48 (S2):42-50.
- Crunelli, V., Leresche N. (2002) Childhood absence epilepsy: genes, channels, neurons and networks. *Nat Rev Neurosci*. 3(5), 371-82.

- Danober, L., Deransart, C., Depaulis, A., Vergnes, M., Marescaux, C. (1998). Pathophysiological mechanisms of genetic absence epilepsy in the rat. *Prog Neurobiol.* 55:27-57.
- Deacon, T.W., Eichenbaum, H., Rosenberg, P., Eckmann, K.W. (1983). Afferent connections of perirhinal cortex in the rat. *J. Comp. Neurol.* 220:807–824.
- Depaulis, A. and van Luijtelaar, G. (2006). Genetic models of Absence epilepsy in the rat. In *Models of seizures and epilepsy.* ed. Pitkanen, A., Schwartzkroin, P.A. & Moshe, S.L. pp. 233-48. San Diego, CA: Elsevier Ac Press.
- Destexhe, A., Sejnowski, T.J. (2002). The initiation of bursts in thalamic neurons and the cortical control of thalamic sensitivity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 357:1649- 57.
- Destexhe, A.(1999). Can GABAA conductances explain the fast oscillation frequency of absence seizures in rodents? *Eur J Neurosci.* 11:2175-81.
- Dolleman-Van Der Weel, M.J., Witter, M.P. (1996). Projections from the nucleus reuniens thalami to the entorhinal cortex, hippocampal field CA1, and the subiculum in the rat arise from different populations of neurons. *J Comp Neurol.* 364 : 637-50.
- Dreifuss, F. (1990). The epilepsies: clinical implications of the international classification. *Epilepsia.* 31(Suppl. 3), 3-10.
- Dreifuss, F.E. (1983). Treatment of the nonconvulsive epilepsies. *Epilepsia.* 24 (Suppl 1):45–54.
- Drinkenburg, W.H., van Luijtelaar, E.L., van Schaijk, W.J., Coenen, A.M. (1993). Aberrant transients in the EEG of epileptic rats: a spectral analytical approach. *Physiol Behav.* 54:779-83.
- Dufour, F., Koning, E., Nehlig, A. (2003). Basal levels of metabolic activity are elevated in Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg (GAERS): measurement of regional activity of cytochrome oxidase and lactate dehydrogenase by histochemistry. *ExpNeurol.* 182:346-52.
- Ebert, U., Löscher, W. (1995). Strong induction of c-fos in the piriform cortex during focal seizures evoked from different limbic brain sites. *Brain Res.* 671:338-44.
- Engel, J. (1989). *Seizures and epilepsy.* Philadelphia: F.A. Davis Company.
- Engel, J. (1996). Excitation and inhibition in epilepsy. *The Canadian Journal of Neurological Sciences.* 23:167-174.
- Engel, J. Jr. (2001). A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia.* 42:796–803.
- Engel, Jr. J. (1992). Update on surgical treatment of the epilepsies. *Clin Exp Neurol.* 29: 32-48.

- Eskazan, E., Onat, F.Y., Aker, R., Oner, G. (2002). Resistance to propagation of amygdaloid kindling seizures in rats with genetic absence epilepsy. *Epilepsia*. 43 :1115-9.
- Fisher, R.S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., Engel, J Jr., (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 46(4):470-2.
- Fujiwara T, Shigematsu H., Etiologic factors and clinical features of symptomatic epilepsy: focus on pediatric cases (2004). *Psychiatry Clin Neurosci*. 58:9-12.
- Gale, K. (1988). Progression and generalization of seizure discharge: anatomical and neurochemical substrates. *Epilepsia*. 29 Suppl 2:15-34.
- Genton, P., Guerrini, R., Perucca, E. (2001). Tiagabine in clinical practice. *Epilepsia*. 42 (S3): 42–45.
- Gloor, P. (1969). Neurophysiological bases of generalized seizures termed centrencephalic. In: Gaustaut, H., Jasper, H.H., Bancaud, J., Walgreny, A. (Eds.), *The Physiopathogenesis of the Epilepsies*. Charles C. Thomas, Springfield, IL, pp.209-236.
- Gloor, P., 1979. Generalized epilepsy with spike-and-wave discharge: a reinterpretation of its electrographic and clinical manifestations. The 1977 William G. Lennox Lecture, American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 20, 571–588.
- Gloor, P., Pellegrini, A., Kostopoulos, G.K. (1979). Effects of changes in cortical excitability upon the epileptic bursts in generalized penicillin epilepsy of the cat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 46: 274–289.
- Goddard, G. (1967). Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature*. 214:1020-1021.
- Goddard, G.V., McIntyre, D.C., Leech, C.K. (1969). A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Experimental neurology*. 25:295-330.
- Gurbanova, A.A., Aker, R., Berkman, K., Onat, F.Y., van Rijn, C.M., van Luijtelaaar G. (2006). Effect of systemic and intracortical administration of phenytoin in two genetic models of absence epilepsy. *Br J Pharmacol*. 148:1076-82.
- Hauser, W.A., Annegers, J.F. ve Kurland, L.T. (1993). The incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota. *Epilepsia*. 34: 453-68.
- Hauser, W.A., Annegers, J.F., Kurland, L.T. (1991). Prevalence of Epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia*. 32:429-445.
- Hennessy, M.J., Elwes, R.D., Rabe-Hesketh, S., Binnie, C.D., Polkey, C.E. (2001). Prognostic factors in the surgical treatment of medically intractable epilepsy associated with mesial temporal sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 103:344-50.
- Herkenham, M. (1978). The connections of the nucleus reuniens thalami: evidence for a direct thalamo-hippocampal pathway in the rat. *J Comp Neurol*. 177: 589-610.

- Hirtz, D., Thurman, D.J., Gwinn-Hardy, K., Mohamed, M., Chaudhuri, A.R. (2007). How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology*. 68:326-37.
- Houser, C., Miyashiro, J., Swartz, B., Walsh, G., Rich, J., Delgado-Escueta, A. (1990). Altered patterns of dynorphin immunoreactivity suggest mossy fiber reorganization in human hippocampal epilepsy. *J Neurosci*. 10: 267–82.
- Karpova, A.V., Bikbaev, A.F., Coenen, A.M., van Luijtelaar, G. (2005). Morphometric Golgi study of cortical locations in WAG/Rij rats: the cortical focus theory. *Neurosci Res*. 51: 119-28.
- Kawahara, N., Croll, S.D., Wiegand, S.J., Klatzo, I. (1997). Cortical spreading depression induces long-term alterations of BDNF levels in cortex and hippocampus distinct from lesion effects: implications for ischemic tolerance. *Neurosci Res*. 29:37-47.
- Kawara, N., Ruetzler, C.A., Mies, G., Klatzo, I. (1999). Cortical spreading depression increases protein synthesis and upregulates basic fibroblast growth factor. *Exp Neurol*. 158:27-36.
- Kellaway, P. (1985). Childhood seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 37:267-83.
- Kelly, M.E., Battye, R.A., McIntyre, D.C. (1999). Cortical spreading depression reversibly disrupts convulsive motor seizure expression in amygdala-kindled rats. *Neuroscience*. 91:305- 13.
- Kelly, M.E., Staines, W.A., McIntyre, D.C. (2002). Secondary generalization of hippocampal kindled seizures in rats: examining the role of the piriform cortex. *Brain Res*. 957:152-61.
- Kitahara, T., Kiryu, S., Takeda, N., Kubo, T., Kiyama, H. (1995). Up-regulation of ferritin heavy chain mRNA expression in the rat skeletal muscle after denervation: Detection by means of differential display. *Neurosci. Res*. 23: 353–360.
- Klein, J.P., Khera, D.S., Nersesyan, H., Kimchi, E.Y., Waxman, S.G., Blumenfeld, H. (2004). Dysregulation of sodium channel expression in cortical neurons in a rodent model of absence epilepsy. *Brain Res*. 1000:102-9.
- Klioueva, I.A., van Luijtelaar, E.L., Chepurnova, N.E., Chepurnov, S.A. (2001). PTZ-induced seizures in rats: effects of age and strain. *Physiol Behav*. 72:421-6.
- Kolmac, C.I., Mitrofanis, J. (1997). Organisation of the reticular thalamic projection to the intralaminar and midline nuclei in rats. *J Comp Neurol*. 377 : 165-78.
- Kosel, K.C., van Hoesen, G.W., Rosene, D.L. (1983). A direct projection from the perirhinal cortex (area 35) to the subiculum in the rat. *Brain Res*. 269 :347–351.
- Kostopoulos, G.K. (2000). Spike-and-wave discharges of absence seizures as a transformation of sleep spindles: the continuing development of a hypothesis. *Clinical Neurophysiology* 111 (Suppl. 2): 27-38.

- Lakaye, B., de Borman, B., Minet, A., Arckens,†L., Vergnes, M., Marescaux, C., Grisar, T. (2000). Increased Expression of mRNA Encoding Ferritin Heavy Chain in Brain Structures of a Rat Model of Absence Epilepsy. *Experimental Neurology*. 162: 112-120.
- Loacker, S., Sayyah, M., Wittmann, W., Herzog, K., Schwarzer, C. (2007). Endogenous dynorphin in epileptogenesis and epilepsy: anticonvulsant net effect via kappa opioid receptors. *Brain*. 130: 1017-1028.
- Lothman, E.W., Stringer, J. L., and Bertram, E. H. (1992). The dentate gyrus as a control point for seizures in the hippocampus and beyond. *Epilepsy Res. Suppl*: 7:301–13.
- Löscher, W., Cramer, S., Ebert, U. (1998). Differences in Kindling Development in Seven Outbred and Inbred Rat Strains. *Experimental Neurology*. 154: 551–559.
- Manning, J.P., Richards, D.A., Leresche, N., Crunelli, V., Bowery, N.G. (2004). Cortical area specific block of genetically determined absence seizures by ethosuximide. *Neuroscience*. 123(1): 5-9.
- Marescaux, C., Vergnes, M., Depaulis, A. (1992) Genetic absence epilepsy rats from Strasbourg. *J Neural Trans, Suppl* 35:37-69.
- Margerison, J.H., Corsellis, J.A. (1966). Epilepsy and the temporal lobes. A clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes. *Brain*. 89:499-530.
- Marini, C., Scheffer, I., Crossland, K. (2004). Genetic architecture of idiopathic generalized epilepsy: clinical genetic analysis of 55 multiplex families. *Epilepsia*. 45:467–478.
- Mathern, G.W., Babb, T.L., Pretorius, J.K., Melendez, M., Levesque, M.F. (1995). The pathophysiologic relationships between lesion pathology, intracranial EEG onsets, and hippocampal neuron losses in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 21:133-47.
- Matsushima, K., Schmidt-Kastner, R., Hogan, M.J., Hakim, A.M. (1998). Cortical spreading depression activates trophic factor expression in neurons and astrocytes and protects against subsequent focal brain ischemia. *Brain Res*. 807:47-60.
- McDonald, A.J. (1987). Organization of amygdaloid projections to the mediodorsal thalamus and prefrontal cortex: a fluorescence retrograde transport study in the rat. *J Comp Neurol*. 262:46-58.
- McIntyre D.C., Kelly, M.E.(2005). The parahippocampal cortices and kindling. *Annals New York Academy of Sciences*: pp:343-353.
- McIntyre, D.C., Gilby, K.L. (2008). Mapping seizure pathways in the temporal lobe. *Epilepsia*. 49 (Suppl. 3):23-30.
- McIntyre, D.C., Kelly, M.E., Armstrong, J.N. (1993). Kindling in the perirhinal cortex. *Brain Res*. 615:1-6.
- McIntyre, D.C., Poulter, M.O., Gilby, K. (2002). Kindling: some old and some new. *Epilepsy Res*. 50:79-92.

- McIntyre, D.C., Kelly, M.E., Staines, W.A. (1996). Efferent projections of the anterior perirhinal cortex in the rat. *J. Comp. Neurol.* 369:302–318.
- Meencke, H. J. (1989). Pathology of childhood epilepsies. *Cleve Clin J Med*, 56 Suppl Pt 1:111-20.
- Meeren, H.K., Pijn, J.P. van Luijtelaar, E.L., Coenen, A.M., Lopes da Silva, F.H. (2002). Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *J Neurosci*, 22, 1480–95.
- Meeren, H.K., van Luijtelaar, E.L.J.M., Lopes da Silva, F.H., Coenen, A.M. (2005). Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory. *Archives of Neurology*. 62: 371–376.
- Menks, J. H., and Sankar, R. (2002). Paroxysmal disorders In Child Neurology (J. H. Menks and H. B. Sarnat, eds.), pp. 919–1024. Lippincott Williams & Wilking, New York.
- Michalakis, M., Holsinger, D., Ikeda-Douglas, C., Cammisuli, S., Ferbinteanu, J., DeSouza C., DeSouza, S., Fecteau, J., Racine, R.J., Milgram, N.W. (1998). Development of spontaneous seizures over extended electrical kindling. I. Electrographic, behavioral, and transfer kindling correlates. *Brain Res.* 793:197–211.
- Midzyanovskaya, I., Strelkov, V., Rijn, C., Budziszewska, B., van Luijtelaar, E., Kuznetsova G. (2006). Measuring clusters of spontaneous spike-wave discharges in absence epileptic rats. *J Neurosci Methods*. 154:183-9.
- Morimoto, K., Fahnestock, M., Racine, R.J. (2004). Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Prog Neurobiol.* 73:1-60.
- Nanobashvili, Z., Chachua, T., Nanobashvili, A., Bilanishvili, I., Lindvall, O., Kokaia, Z. (2003). Suppression of limbic motor seizures by electrical stimulation in thalamic reticular nucleus. *Exp Neurol.* 181:224-30.
- Nehlig, A., Vergnes, M., Boyet, S., Marescaux, C. (1998). Local cerebral glucose utilization in adult and immature GAERS. *Epilepsy Research.* 32: 206–212.
- Okazaki, M. M., Molnar, P., and Nadler, J. V. (1999). Recurrent mossy fiber pathway in rat dentate gyrus: synaptic currents evoked in presence and absence of seizure-induced growth. *J Neurophysiol.* 81:1645–60.
- Panayiotopoulos, C. (1997). Absence epilepsies. In *Epilepsy: a comprehensive textbook*. ed. Engel, J. & Pedley, T.A. pp. 2327–46. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
- Panayiotopoulos, C.P. (2005). Idiopathic generalized epilepsies: a review and modern approach. *Epilepsia.* 46 (Suppl 9):1-6.
- Paxinos, G., Watson, C. (1998). The rat brain in stereotaxic coordinates. 4th ed. Academic Press, San Diego.

- Penfield, W.G., Jasper, H.H. (1954). *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Little Brown & Co. Boston, MA.
- Pinault, D. (2004). The thalamic reticular nucleus: structure, function and concept. *Brain Res Brain Res Rev.* 46:1-31.
- Pinel, J.P., Rovner, L.I. (1978). Experimental epileptogenesis: kindling-induced epilepsy in rats. *Exp Neurol.* 58:190–202.
- Pitkänen, A., Tuunanen, J., Kälviäinen, R., Partanen, K., Salmenperä, T. (1998). Amygdala damage in experimental and human temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 32:233-53.
- Posner, E.B., Mohamed, K., Marson, A.G. (2005). Update of: Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 19;(4):CD003032.
- Onat, F.Y., Eskazan, E., Aker, R. (2005). Experimental absence versus amygdaloid kindling. *Advances in Behavioral Biology; Kindling 6*. Editors: M. Corcoran, SL Moshe, Springer.
- Onat, F.Y., Aker, R.G., Gurbanova, A.A., Ateş, N., van Luijtelaar, G. (2007). The effect of generalized absence seizures on the progression of kindling in the rat. *Epilepsia.* 48 (Suppl 5):150-6.
- Qi, Y., Dawson, G. (1994). Hypoxia specifically and reversibly induces the synthesis of ferritin in oligodendrocytes and human oligodendrogliomas. *J. Neurochem.* 63: 1485–1490.
- Racine R.J. (1972b). Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 32: 281–94.
- Racine, R.J. (1972a). Modification of seizure activity by electrical stimulation. I. After-discharge threshold. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 32: 269–79.
- Raibstein, D.P., Feldon, J. (2006). Effects of dorsal and ventral hippocampal NMDA stimulation on nucleus accumbens core and shell dopamine release. *Neuropharmacology.* 51: 947-57.
- Rangel, Y.M., Karikó, K., Harris, V.A., Duvall, M.E., Welsh, F.A. (2001). Dose-dependent induction of mRNAs encoding brain-derived neurotrophic factor and heat-shock protein-72 after cortical spreading depression in the rat. *Brain Res Mol Brain Res.* 88:103-12.
- Reardon, F., Mitrofanis, J. (2000). Organisation of the amygdalo-thalamic pathways in rats. *Anat Embryol (Berl).* 201:75-84.
- Riban, V., Pereira de Vasconcelos, A., Phâm-Lê, B.T., Ferrandon, A., Marescaux, C., Nehlig, A., Depaulis, A. (2004). Modifications of local cerebral glucose utilization in thalamic structures following injection of a dopaminergic agonist in the nucleus accumbens- involvement in antiepileptic effects? *Exp Neurol.* 188:452-60.

- Rocha, L., Arida, R.M, Carvalho, R.A, Scorza, F.A., Neri-Bazan, L., Cavalheiro, E.A. (2006). GABA and Opioid Binding Distribution in the Brain of the Seizure-Resistant *Proechimys guyannensis*: An Autoradiography Study. *Synapse*. 60:392–398.
- Sabers, A., Møller, A., Scheel-Krüger, J., Mouritzen Dam, A. (1996). No loss in total neuron number in the thalamic reticular nucleus and neocortex in the genetic absence epilepsy rats from Strasbourg. *Epilepsy Res*. 26(1):45-8.
- Sander, J.W. (2003). The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol* 16: 165–70.
- Sato, T., Yamada, N., Morimoto, K., Uemura, S., Kuroda, S. (1998). A behavioral and immunohistochemical study on the development of perirhinal cortical kindling: a comparison with other types of limbic kindling. *Brain Res*. 16; 122-32.
- Sayin, U., Osting, S., Hagen, J., Rutecki, P., Sutula, T. (2003). Spontaneous seizures and loss of axo-axonic and axo-somatic inhibition induced by repeated brief seizures inkindled rats. *J Neurosci*. 23:2759-68.
- Sharma, A.K., Reams, R.Y., Jordan, W.H., Miller, M.A., Thacker, H.L., Snyder, P.W. (2007). Mesial temporal lobe epilepsy: pathogenesis, induced rodent models and lesions. *Toxicol Pathol*. 35:984-99.
- Simmons, M.L., Chavkin, C. (1996). Endogenous opioid regulation of hippocampal function. *Int Rev Neurobiol*. 39: 145-96.
- Sirvanci, S., Meshul, C.K., Onat, F., San, T. (2003). Immunocytochemical analysis of glutamate and GABA in hippocampus of genetic absence epilepsy rats (GAERS). *Brain Res*. 988:180-8.
- Sirvanci, S., Meshul, C.K., Onat, F., San, T. (2005). Glutamate and GABA immunocytochemical electron microscopy in the hippocampal dentate gyrus of normal and genetic absence epilepsy rats. *Brain Res*. 1053:108-15.
- Sloviter, R. S. (1996). Hippocampal pathology and pathophysiology in temporal lobe epilepsy. *Neurologia*. Suppl 4: 29–32.
- Smith, J.M., Bradley, D.P., James, M.F., Huang, C.L. (2006). Physiological studies of cortical spreading depression. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 81:457-81.
- Steriade, M., Amzica, F.(2003). Sleep oscillations developing into seizures in corticothalamic systems. *Epilepsia*. 44 (Suppl) 12:9-20.
- Sutula T., Cavazos J., Golarai G. (1992). Alteration of long-lasting structural and functional effects of kainic acid in the hippocampus by brief treatment with phenobarbital. *J Neurosci*. 12: 4173–87.
- Sutula, T., Cascino, G., Cavazos, J., Parada, I., Ramirez, L. (1989). Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe. *Ann Neurol*. 26: 321–30.
- Temkin, O. (1971). *The Falling Sickness. A History of Epilepsy from the Greeks to the Beginnings of Modern Neurology*, second ed. Johns Hopkins Press, Baltimore.

- Tolmacheva, E.A., van Luijtelaar, G., Chepurinov, S.A., Kaminskij, Y., Mares, P. (2004). Cortical and limbic excitability in rats with absence epilepsy. *Epilepsy Res.* 62:189-98.
- Tolmacheva, E.A., van Luijtelaar, G. (2007). Absence seizures are reduced by the enhancement of GABA-ergic inhibition in the hippocampus in WAG/Rij rats. *Neurosci Lett.* 416:17-21.
- Turski, W. A., Cavalheiro, E. A., Bortolotto, Z. A., Mello, L. M., Schwarz, M., and Turski, L. (1984). Seizures produced by pilocarpine in mice: a behavioral, electroencephalographic and morphological analysis. *Brain Res.* 321: 237–53.
- Uemura, S., and Kimura, H. (1988). Amygdaloid kindling with bicuculline methiodide in rats. *Exp Neurol.* 102:346–53.
- van de Bovenkamp-Janssen, M.C., Akhmadeev, A., Kalimullina, L., Nagaeva, D.V., van Luijtelaar, E.L., Roubos, E.W. (2004). Synaptology of the rostral reticular thalamic nucleus of absence epileptic WAG/Rij rats. *Neurosci Res.* 48(1): 21-31.
- Velazquez, J.L., Huo, J.Z., Dominguez, L.G., Leshchenko, Y., Snead, O.C 3rd. (2007). Typical versus atypical absence seizures: network mechanisms of the spread of paroxysms. *Epilepsia.* 48:1585-93.
- Vélez, L., Selwa, L.M., (2003). Seizure disorders in the elderly. *Am. Fam. Physician.* 67:325-32.
- Vergnes, M., Boehrer, A., Reibel, S., Simler, S., Marescaux, C. (2000). Selective susceptibility to inhibitors of GABA synthesis and antagonists of GABA(A) receptor in rats with genetic absence epilepsy. *Exp Neurol.* 161:714-23.
- Vergnes, M., Marescaux, C. (1992). Cortical and thalamic lesions in rats with genetic absence epilepsy. *J Neural Transm.* 35:71-83.
- Vergnes, M., Marescaux, C., Micheletti, G., Depaulis, A., Rumbach, L., Warter, J.M. (1984). Enhancement of spike and wave discharges by GABA-mimetic drugs in rats with spontaneous petit-mal-like epilepsy. *Neurosci Lett.* 44:91-4.
- Vinters, H.V., Armstrong, D.L., Babb, T.L., Daumas-Duport, C., Robitaille, Y., Bruton, C.J., Farrel, M.A. (1993). The neuropathology of human symptomatic epilepsy. In: Engel, J.Jr. (ed) *Surgical treatment of the epilepsies*, 2nd ed. Raven Press, New York, 593-608.
- Wada, J.A., Osawa, T. (1976). Spontaneous recurrent seizure state induced by daily electrical amygdaloid stimulation in senegalese baboons (*Papio papio*). *Neurology.* 26:273-286.
- Wada, J.A., Sato, M., Corcoran, M.E. (1974). Persistent seizure susceptibility and recurrent spontaneous seizures in kindled cats. *Epilepsia.* 15: 465-478.
- Wouterlood, F.G., Saldana, E., Witter, M.P. (1990). Projection from the nucleus reuniens thalami to the hippocampal region: light and electron microscopic tracing study in the rat with the anterograde tracer Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin. *J Comp Neurol.* 296: 179-203.

- Wernsmann, B., Pape, H.C., Speckmann, E.J., Gorji, A. (2006). Effect of cortical spreading depression on synaptic transmission of rat hippocampal tissues. *Eur J Neurosci.* 23:1103-10.
- Williamson, P.D. (1987). Intensive monitoring of complex partial seizures: diagnosis and subclassification. *Adv Neurol.* 46:69-84.
- Xu, B., Michalski, B., Racine, R.J., Fahnestock, M. (2004). The Effects Of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Administration On Kindling Induction, Trk Expression and Seizure-Related Morphological Changes. *Neuroscience.* 126:521–531.
- Yanamoto, H., Miyamoto, S., Tohnai, N., Nagata, I., Xue, J.H., Nakano, Y., Nakajo, Y., Kikuchi, H. (2005). Induced spreading depression activates persistent neurogenesis in the subventricular zone, generating cells with markers for divided and early committed neurons in the caudate putamen and cortex. *Stroke.* 36:1544-50.
- Yanamoto, H., Mizuta, I., Nagata, I., Xue, J., Zhang, Z., Kikuchi, H. (2000). Infarct tolerance accompanied enhanced BDNF-like immunoreactivity in neuronal nuclei. *Brain Res.* 877:331-44.
- Yanamoto, H., Xue, J.H., Miyamoto, S., Nagata, I., Nakano, Y., Murao, K., Kikuchi, H. (2004). Spreading depression induces long-lasting brain protection against infarcted lesion development via BDNF gene-dependent mechanism. *Brain Res.* 1019:178-88.
- Yavich, L., Ylinen, A. (2005). Spreading depression in the cortex differently modulates dopamine release in rat mesolimbic and nigrostriatal terminal fields. *Exp Neurol.* 196:47-53.
- Zornoza, T., Cano-Cebrián, M.J., Martínez-García, F., Polache, A., Granero, L. (2005). Hippocampal dopamine receptors modulate cFos expression in the rat nucleus accumbens evoked by chemical stimulation of the ventral hippocampus. *Neuropharmacology.* 49:1067-76.

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad	Özlem Akman
Adres	Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD 41380 Umuttepe/Kocaeli
Telefon	0262 3037307
Fax	0262 3037510
E-posta	akmanozlm@gmail.com
Doğum Tarihi	14. 04. 1978
Görevi	Araştırma Görevlisi
Yabancı Dil	İngilizce

EĞİTİM

Doktora	2004-2009 Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans	2001-2004 Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı
Lisans	1995-2000 İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü

İŞ DENEYİMİ

2004-2009	Araştırma Görevlisi, Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı
2006-2007	Araştırma Görevlisi (görevlendirme), Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı
2003-2003	Misafir Araştırmacı, Radboud Üniversitesi, Beyin, Davranış ve Kognisyon Enstitüsü (NICI), Nijmegen, Hollanda
2000-2001	Ürün Uzmanı, Hayat A.Ş., İstanbul

ARAŞTIRMADA BAŞLICA İLGİ ALANLARI

Epilepsi, deneysel epilepsi modelleri, EEG, sinyal analizi, deneysel migren modelleri, tremor

ÖDÜLLER

Beyin Araştırmaları Derneği Proje Destek Ödülü, 2006 (N.Ates, O. Akman, A.Karson)

ÜYELİKLER

Türk Fizyolojik Bilimler Derneği Beyin Araştırmaları Derneği (BAD) Türk Epilepsi ile Savaş Derneği
--