

EPİLEPSİNİN HÜCRESEL VE BİYOKİMYASAL MEKANİZMALARI

H.Uysal*, H. Bolay**

Bu yazıda, nöroloji pratiğinde en sık karşılaşılan hastalıklardan biri olan epileptik nöbetin oluşmasında ve yayılmasında rol oynayan temel hücresel ve moleküler mekanizmalar güncel literatür bilgileri ışığında sunulmuştur. Son yıllarda elektrofizyoloji ve moleküler biyoloji tekniklerindeki gelişmelere paralel olarak epileptogenezde rol alan iyon akımları ve reseptör alt tiplerinde ortaya çıkan değişiklikler daha ayrıntılı tanımlanmış, deneysel çalışmaların yanında mezilyal temporal sklerozlu hastalardan elde edilen patolojik incelemelerle, eksitasyon artışını açıklayabilen "sprouting" ve "dormant basket" hücre hipotezlerine temel oluşturan bulgular ortaya konulmuştur. Nöron kaybına eşlik eden nekrotik veya apoptotik süreçlere ilişkin bulgular incelenerek, terapötik önemi araştırılmaktadır. Epilepsi patogenezi ile ilgili gelişmelerin izlenmesi yeni tanımlanan mekanizmaların anlaşılmasını kolaylaştırarak sık karşılaşılan bu hastalığın tedavisinde yeni stratejiler geliştirilmesini sağlayacaktır.

Anahtar sözcükler: Nöbet, Deneysel nöbet modelleri, Paroksizmal depolarizasyon şifti, End folium skleroz.

Cellular and biochemical mechanisms in epilepsy

In this article cellular and molecular mechanisms of the genesis and spreading of epileptic seizure are discussed with review of the current literature. In recent years, the changes in ionic currents and receptor subtypes playing a role in epileptogenesis have been described in detail parallel to the advances in electrophysiology and molecular biology techniques. The basis of "sprouting" and "dormant basket cell" hypotheses which may explain increased excitation, derived from the experimental studies and investigation of pathological specimens obtained from patients with mesial temporal sclerosis. The neuronal loss associated with either necrotic or apoptotic process has been investigated. Understanding the molecular mechanisms of epileptogenesis will provide new therapeutic strategies.

Key words: Seizure, Experimental models of epilepsy, Paroxysmal depolarisation shift, End folium sclerose.

Epileptik nöbet, kişilerin % 2-5' inin yaşamlarının herhangi bir döneminde görülen, %1' inin ise tekrarlayan nöbetlerden yakındığı en sık karşılaşılan nörolojik hastalıklardan biridir. Tekrarlayıcı nöbeti olanların ise 1/10'unda tedaviye direnç gelişmektedir (16). Bu kadar sık görülen bir klinik tablonun mekanizmaları henüz tümüyle aydınlatılamamıştır. Santral sinir sistemi farklı patolojik koşullara benzer yanıtlar oluşturmaktadır ve epileptik nöbet bunun en iyi örneğidir. Epileptogenezin mekanizmaları ile ilgili hipotezlerin özetlendiği Tablo 1'de (17) epileptik nöbet için çok farklı mekanizmaların varlığı dikkat çekmektedir. Bu mekanizmaları inceleyen çalışmalar çok çeşitli epilepsi modelleri üzerinde yapılmıştır; jeneralize tonik klonik nöbetler için sistemik kemokonvülzanlar (pentilentetrazol vb.), maksimal elektroşok; jeneralize absans nöbetler için talamik stimülasyon, sistemik penisilin, gama hidroksibütirat, kolesterol sentez inhibitörleri; basit parsiyel nöbetler için topik konvülzanlar (alimünyum, penisilin, kobalt vb.), dondurularak oluşturulan foküsler; kompleks par-

siyel nöbetler için ise kindling, kainik asit veya tetanus toksini kullanılmıştır (15). Epilepsinin hücresel mekanizmalarının karışıklığı ve çeşitliliğinin birbirinden farklı epilepsi modellerinde incelenmesi, araştırmacıların karşılaştığı zorluğu da belirlemektedir (4).

Epilepsinin hücresel mekanizmalarını çözmeye yönelik temel çalışmalar elektrofizyolojinin hücresel kayıt yapmasıyla başlamıştır (8). 1960'ların başında yapılan öncü çalışmalarda, skalptan elde edilen EEG kayıtlarındaki interiktal ve iktal "spike"ların hücresel karşılığının paroksizmal depolarizasyon şiftinin (PDS) olduğu gösterilmiştir (Şekil 1) (8). PDS'ler uzamış depolarizasyon (yüzlerce milisaniye) üzerinde ortaya çıkan çok sayıda aksiyon potansiyellerinden oluşmaktadır. Normal koşullarda hipokampusun CA3 bölgesindeki piramidal nöronlar voltaja bağımlı olarak spontan ve uyarılmış burstler oluşturabilmektedir. Tetrodotoksin ile sinaptik blokaj yapıldığında da spontan burstlerin gözlemlenmesi, burstlerin endojen kökenli olduğuna işaret etmektedir. Kandel ve Spencer tarafından hipokampal ve neokortikal piramidal nöronlarda görülen spontan, endojen PDS'lerden voltaja bağlı Ca^{++} kanalları ile Ca^{++} bağlı K^{+} kanallarının sorumlu olduğu gösterilmiş ve

*: Doç. Dr., Sevgi Hastanesi Nörolojik Bilimler Bölümü

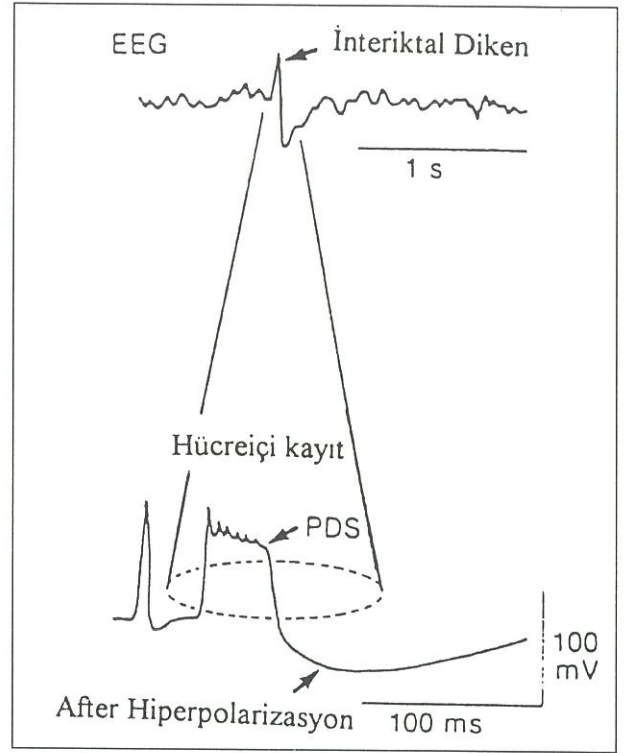
** : Uzm. Dr. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı ve Nörolojik Bilimler ve Psikiyatrik Enstitüsü, Ankara

Tablo-1: Epileptogenezisin Mekanizmaları (17)

- A) Sinaptik plastisite;
i) GABA'erjik inhibisyonun kaybı
GABA döngüsünde işlevsel veya yapısal bozukluk,
GABA'nın salınım ve geriliminde değişiklik,
Reseptör yoğunluğu, yerleşimi veya işlevinde
farklılaşma
ii) Glutamaterjik eksitasyonda artma
Long term potansiyalizasyon,
Hücre içi kalsiyum düzeyinde artış,
İkincil mesaj sisteminin tetiklenmesi ve hedef
genlerin aktivasyonu
- B) Hüresel Plastisite
i) Morfolojik değişiklikler
Aksonal tomurcuklanma,
Dendrit ve dendritik "spine" larda farklılaşma,
ii) Büyüme faktörleri ve modülatör hormonların
uyarılması
iii) İyon kanalları ve reseptörlerin aktiviteye bağımlı
modülasyonu
iv) Metabolik kapasitenin değişmesi
- C) Ekstrasellüler ortamdaki değişiklikler
i) Gliaların ekstrasellüler ortama etki ve katkıları,
ii) İyon dağılımındaki değişiklikler (K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}),
iii) pH değişiklikleri,
iv) Ekstrasellüler aralığın modülasyonu,

burstlerin depolarizan spike afterpotansiyellerinin toplamından oluştuğu öne sürülmüştür (8). Şekil-2 de laboratuvarımızda kaydedilen spontan oluşan bir endojen paroksizmal depolarizasyon şifti görülmektedir(1). Daha sonra yapılan çalışmalarda endojen PDS'lerden farklı özellikler gösteren, membran potansiyelindeki ani depolarizasyonun tetiklediği bir seri aksiyon potansiyelinin varlığı saptanmıştır (10). Bu depolarizasyonun sinaptik kökenli olduğu ve rekürren eksitator döngü içinde büyük sinaptik potansiyellerin birleşimi olduğu düşünüülerek bu tip PDS'lere "network-driven burst" adı verilmiştir. Bu ve benzeri çalışmaların ışığında "PDS'leri büyük EPSP'lerin oluşturduğu" hipotezi giderek kabul edilen bir görüş haline gelmiştir. Potansiyelize olan EPSP'lerin nöronu yavaş inaktive olan Na akımlarının gelişebileceği düzeyde depolarize ettiği, depolarizasyon sürdükçe düşük eşikli Ca akımlarının açılarak depolarizasyonu ve NMDA'nın aracılık ettiği eksitator sinaptik etkinliği artırdığı, ve nihayet yüksek eşikli Na ve Ca akımlarının aktivasyonu ile nöronun burstler halinde aksiyon potansiyeli, yani PDS, oluşturduğu düşünülmektedir (3,4,8,14).

Nöronal eksitabilitedeki artışın kanıtı olan PDSler, nöbet nedeni olmaktan çok "son ortak" yol gibi görünmektedir. Epileptik hastaların dokularında yapılan çalışmalarda PDS oluşturacak membran kanal değişiklik-

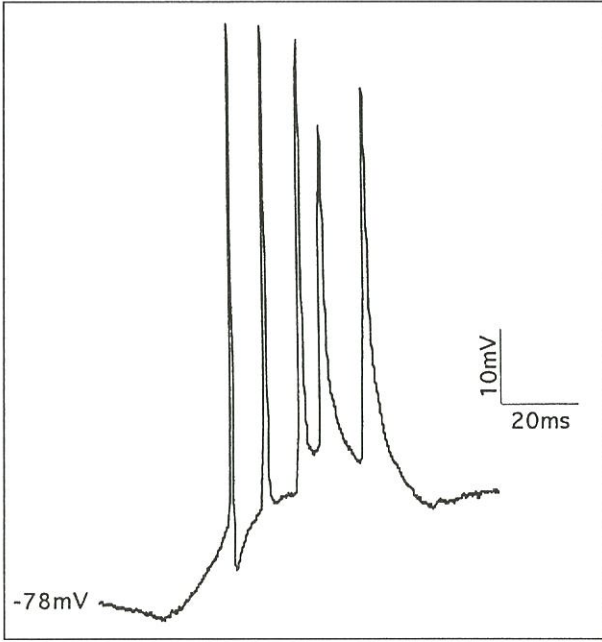


Şekil-1: EEG deki interiktal dikenin elektrofizyolojik karşılığı olan kortikal piramidal nörondaki paroksizmal depolarizasyon şiftinin şematik gösterimi (18).

leri saptanmaması, araştırmaların odak noktasını PDS oluşturacak büyüklükte EPSP' lere neden olan hüresel mekanizmaların bulunmasına yönelmiştir (3).

1988 de Traynelis ve Dingledine tarafından interiktal burstlerin (PDS'lerin) nöbeti tetikleyebileceği öne sürülmüştür (20). Yüksek ekstrasellüler K^+ modelinde CA3 deki senkronize interiktal burslerin sinaptik olarak CA1 deki tonik ve klonik fazları aktive ettiği, CA3 ile CA1 arasındaki shaffer kollateral aksonları kesildiğinde nöbetin kaybolduğu ve shaffer kollateral aksonları elektiriksel olarak uyarıldığında tekrar nöbet oluştuğu görülmüştür. Bu bulgular CA1 deki nöbetin başlaması için CA3 deki interiktal burstlerin gerekli olduğunu ortaya koymuştur. (Şekil 3 de hipokampustaki piramidal nöronlar arasındaki anatomik ilişki şematik olarak gösterilmiştir.) Ayrıca K^+ artışı ile oluşturulan bu model, interiktal nöbetin iktal nöbete dönüşmesinde NMDA reseptörünün aracılık ettiği sinaptik aktivasyonun gerekli olduğunu ve glial hücre aktivasyonunun da rol aldığını göstermiştir (20).

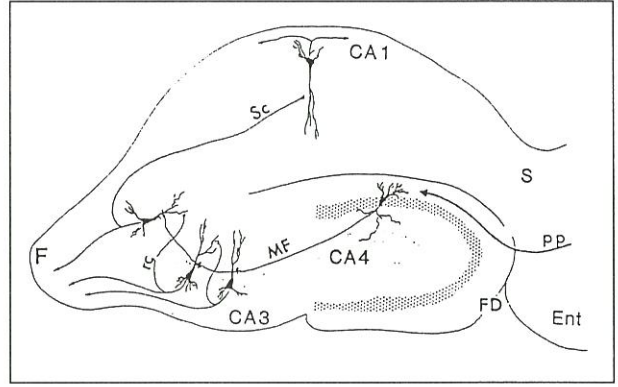
Potasyum artışı CA3 deki burstlerin CA1 deki piramidal hücrelerde oluşturduğu ateşlemeyi gerek sayı, gerekse de frekans olarak arttırmaktadır Bu süreç rejeneratif tiptedir ve nöbet oluşturuncaya kadar döngü devam etmektedir. Interiktal dikenlerin nöbete dönüşme-



Şekil-2: İstirahat membran potansiyeli -78 mV olan ve kendiliğinden burst oluşturan bir nöronun içinden kaydedilen bir endojen PDS örneği.(1)

sini sağlayan diğer bir faktör ise senkronize olarak ateşleme yapan nöronların artışıdır. Ekstrasellüler K^+ artışı diğer yandan, Cl^- ve K^+ 'un reversibl potansiyelini etkileyerek hem GABA-A hem de GABA-B'ye bağlı inhibisyonu azaltmaktadır. Böylece senkronizasyonu ve yayılmayı önleyen en önemli inhibitör mekanizma olan IPSP'lerin etkisi zayıflamaktadır. Hipokampal nöronlardaki uzamış burst boşalmaları aynı zamanda büyük after hiperpolarizasyon (AHP) göstermektedirler. AHP ler Ca^{++} a bağlı K akımları tarafından oluşturulduklarından K un dışı akımının azalması AHP nin amplitüdünü düşürmekte ve etkisini sınırlamaktadır. Bu etkiler CA1 deki senkronize piramidal hücre boşalmasını artırmaktadır. Belirli bir noktada bu pozitif feed-back mekanizma CA1 deki piramidal nöronların tonik depolarizasyonunu tetikleyerek nöbeti başlatabilmektedir (20). Ekstrasellüler K^+ konsantrasyonunu etkileyen dolayısıyla istirahat membran potansiyelinin korunmasında temel faktör olan $Na-K$ pompasının blokajı ile de jeneralize ve şiddetli nöbetler oluşturulabilmektedir. $Na-K$ pompasını aktive eden ve ekstrasellüler K^+ u hücre içine çeken kimi nöromodülatörler ise nöbeti yatıştırabilmektedir (7, 21).

Senkronizasyonun gelişmesinde ileri sürülen sinaptik ve nonsinaptik mekanizmalar; i) Rekürren sinaptik eksitasyon, ii) Afferent liflerin antidromik aktivasyonu, iii) Ekstrasellüler boşluktaki daralma ve büyük akımların oluşturduğu efaptik etkilenme, iv) Ekstrasellüler iyon konsantrasyonundaki değişim, v) Kortikal nöronlar arasındaki elektriksel "coupling", vi) Çeşitli modüle-



Şekil-3: Hipokampal hücre organizasyonunun şematik gösterimi. (Kısaltmalar; Ent, entorinal korteks; FD, fascia dentata; F, fimbria; MF, mossy fibre; pp, perforan pathway; rc, rekürren kollateral; Sc, Schaffer kollaterali.)

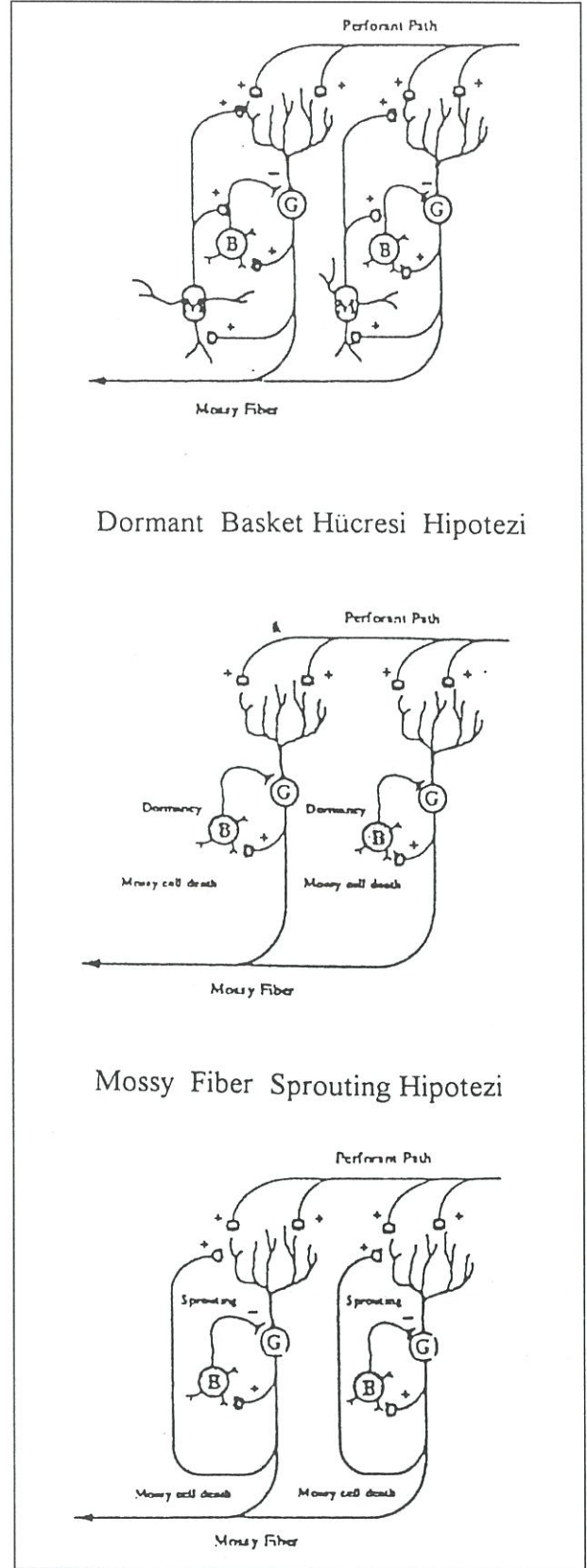
törlerin diffüz salınımıdır (3-6, 14).

Bu mekanizmaların içinde en önemlisi rekürren sinaptik eksitasyondur ve çeşitli patolojik çalışmalarla rekürren eksitator kollateral yolların varlığı hem hipokampusta hemde neokortekste gösterilmiştir (8, 19). Destekleyen bir diğer bulgu, serebellum purkinje hücrelerinde burstler halinde boşalım görülmesine rağmen rekürrent eksitator liflerin olmaması nedeniyle epileptik aktivite göstermemeleridir (19). Normal koşullarda bu eksitator kollateral eksitasyon geniş inhibitör döngü ile modüle edilebilmektedir. İnhibitör sinapslar nöron soması ve dendritlerin proksimalinde yerleşmiş iken eksitator sinapslar daha distal dendritlerde sonlanmaktadır (11). Normal koşullarda eksitator etkinin yayılmasını ve daha fazla nöronun senkronizasyonunu engelleyen temel faktör olan inhibitör sinaps etkinliğinin hızlı boşalmalar sırasında giderek azaldığı gösterilmiştir. Bu inhibitör etkinin değişmesinde GABA reseptör fosforilasyonu ve desensitizasyonu gibi mekanizmaların rol oynayabileceği düşünülmektedir (9).

Yukarıda bahsedilen mekanizmalar normal bir hipokampal organizasyonun patolojik koşullarda nasıl nöbet oluşturabileceği ile ilgili çok temel bilgiler vermektedir. Ancak sorun normal bir hipokampus değil de epileptik bir hipokampus olunca cevaplanması gereken bir çok soru ortaya çıkmaktadır. Hipokampusta ne olmaktadır da kompleks parsiyel nöbetleri oluşturan bir epileptik fokus oluşmaktadır? Meziyal temporal sklerozlu hastaların beyinlerinden alınan kesitlerde gözlenen en önemli değişiklikler hipokampusta değişik düzeyde nöron kaybı ile gliozisin varlığıdır. Bu değişim diffüz olabilir, yani CA4 den CA1'e kadar uzanabilir ve dentat gyrusu, granüler tabakayı içerebilir. Bu en ağır histopatolojik görünümdür. Daha selektif olarak CA3 ve CA1 deki nöron kaybı ile granüler tabakada ola-

bilir veya en hafif olarak sadece granüler tabakada olabilir ki buna "end folium atrofi" denilmektedir (19). Slo-
viter ve arkadaşları perforan yolun uzun süreli uyarılması ile geliştirdikleri nöbet modelinde uyarının 24 ile 48 saat sonrasında "end folium"da belirgin hücre kaybı olduğunu saptamışlardır. Daha önceleri hücre kaybının inhibitör GABA'erjik inter nöronlara ait olduğu ve hiper-eksitabilitenin de inhibisyonun azalması ile eksitator etkilerin kontrol edilememesine bağlı olduğu düşünül-
mekteydi. Ancak Sloviterin çalışması ile hücre kaybının GABA' erjik nöronlarda olmadığı, tersine eksitator Mossy nöronlarda ve somastatin içeren inhibitör nöronlarda olduğu gösterilmiştir (19). Epileptik foküste morfolojik değişikliklerin yanı sıra moleküler düzeyde de değişiklikler bulunmaktadır. İnsanlarda epileptik foküste, GABA'erjik internöronlarda azalmanın yanında, NMDA reseptörünün Ca^{++} geçirgenliğini sınırlayan Glu R 2/3 reseptör alt grubunun ekspresyonunun da azaldığı gösterilmiştir (11). Bu bulgular nöronlarda Ca^{++} geçirgenliğinin değişmesi ve eksitasyon artışı hipotezini desteklemektedir.

Eksitasyondaki artış kavramı ile eksitator internöronların kaybı ve inhibitör internöronların korunması bulguları birbirleri ile çelişkili görünmesine rağmen bunu açıklayabilecek hipotezler geliştirilmiştir (9). En önemlisi Sloviter ve arkadaşlarının "Dormant Basket Cell" hipotezidir ve eksitator Mossy nöronların sadece kendisini eksite eden nöronu eksite etmediği aynı zamanda GABA' erjik basket hücrelerini de uyardığı öne sürülmektedir (Şekil-4). Dolayısıyla GABA' erjik basket hücreleri hayatiyetini sürdürseler bile aktif olamamakta, "dormant" (atıl) kalmakta ve bu nedenle de inhibisyon azalmaktadır. Elektrofizyolojik olarak da çift stimulus tekniği kullanılarak yapılan çalışmalarda, eksitator inter nöron kaybına rağmen eksitasyonun arttığı gösterilmiştir. Aynı zamanlarda bu hipoteze alternatif olarak "sprouting" (tomurcuklanma) hipotezi geliştirilmiştir (Şekil-4). Bu hipotez temel olarak eksitasyon artışının Mossy hücrelerin kaybı ile piramidal nörona ait eksitator mossy liflerin sprouting ile kendi üzerinde sinaps yaptığını savunmaktadır. İnsandan alınan epileptik foküse ait patolojik kesitlerde, özel boyama yöntemleri ile granüler nöronlara ait mossy liflerin kendi üzerinde sonlanan eksitator kollaterallerin varlığının gösterilmesi bu hipotezi desteklemektedir. Bugün her iki hipotezin de eksitasyondaki artışın mekanizmasında geçerli olduğu kabul edilmektedir (3,6,9,14) Tomurcuklanmaya yol açan nedenin ise olası patolojik koşullarda aktive olan bazı sinir büyüme faktörleri olduğu düşünülmektedir. Kindling sırasında dentat girus ve peririnal kortekste BDGF (brain derived neurotrophic factor) mRNA'sında büyük artma gözlenmektedir. NGF ye karşı oluşturulan antikolar kindlingi geciktirmekte ve tomurcuklanmayı bloke etmektedirler (19).



Şekil-4: Hipokampustaki hücre ölümü ile ilgili hipotezlerin şematik gösterimi.

Epilepsinin gelişiminde tomurcuklanmanın önemi tedavi yaklaşımlarında değişiklik yapabilecek potansiyele sahip olmasıdır. Artık nöbeti kontrol altına almakla kalınmayacak, tomurcuklanmayı engelleyerek epileptik fokus oluşumunu önlemek gibi tedavi stratejileri de düşünülebilecektir.

Gerek akut gerekse de kronik dönem hücre kaybının mekanizması henüz tümüyle aydınlatılabilmemiş değildir. Status epileptikusta hipokampusta görülen selektif hücre kaybında şiddetli nöronal aktivite sırasında hücre içine giren Ca^{++} miktarındaki artış ile bağlantı kurulmuştur. Meldrum ve arkadaşları nöbet sırasında, NMDA reseptör aktivasyonu oluşan dendrit ve perikaryonda Ca^{++} yüklenmesini göstermişlerdir. Akut dönemdeki hücre kaybının nekrotik olabileceği ile ilgili görüşler olmasına rağmen gecikmiş hücre ölümünün mitokondrilerdeki fonksiyon bozukluğunun düzeyi ve intrasellüler Ca^{++} iyonu yüklenmesinin derecesi bağlantılı olarak apoptotik olabileceğini destekleyen çalışmalar da mevcuttur. Kainik asit ve elektiriksel uyarı ile oluşturulan deneysel epilepsi "kindling" modellerinde temporal epilepsili hastalardaki skleroza benzer lezyon oluşturulabilmektedir. Deneysel olarak kainik asitle oluşturulan nöbetlerde apoptotik ölüm sürecinin nöronlarda varlığı gösterilmiştir (15). Tedaviye dirençli mezial temporal sklerozlu hastalardan alınan doku örneklerinde elektron mikroskopide apoptotik hücre kalıntıları gözlenmiştir (12). Status epileptikusta glutamat reseptörlerinin aktivasyonu ve hücre içi Ca^{++} artışının hipokampal piramidal nöronlarda gecikmiş ve seçici dejenerasyona yol açtığı bildirilmiştir. Glutamat analogu olan kainik asitin amigdala içine enjeksiyonu ile oluşturulan modellerde paroksizmal aktivitenin jeneratörü olan bölgelerde nekrotik hücre ölümü yanısıra apoptotik sürecin de varlığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır (13). Apoptotik kaskadın inhibe edilmesi ile apoptotik nöron ölümünün engellenmesi ileride yeni tedavi seçeneklerinden birini oluşturabilecektir.

Bu yazıda fokal nöbet ve epilepsinin mekanizmaları ile ilgili kısa bir özet verilmiştir. Bu konudaki gelişmelerin bilinmesi ve izlenmesi yalnızca yeni tanımlanan mekanizmaların anlaşılmasını kolaylaştırmayacak aynı zamanda sık karşılaşılan bu hastalığın tedavisinde yeni stratejiler geliştirilmesini sağlayacaktır.

Kaynaklar:

- 1- Bolay H, Sara Y, Onur R, Dalkara T. Nöronal uyarılabilirlik ve Sinaptik transmisyonun iskemik penumbral kortekste in-vivo intrasellüler kayıtlar ile incelenmesi. Türk Nöroloji Dergisi-1998;4:18.
- 2- DeFelipe J. et al. Microzonal decreases in the immunostaining for non-NMDA ionotropic excitatory amino acid receptor subunits GluR 2/3 and GluR 5/6/7 in the human epileptogenic neocortex. Brain Res-1994; 657;150-158.
- 3- Dichter MC, Ayala GF. Cellular mechanisms of epilepsy: A status report. Science-1987; 237:157-163
- 4- Dichter M. The premise, the promise and the problems with basic research in epilepsy. Epilepsia-1993; 34 (5) 791-799.
- 5- Heinemann U, Eder C, Lap A. Epilepsy. Glia-1996; Ch 62: 936-949.
- 6- Fisher RS. Cellular mechanisms of the epilepsy in epilepsy, 2nd ed. Edt by A. Hopkins, S. Shorvon, G. Cascino., 1995.
- 7- Grisar T. Glial and neuronal Na-K pump in epilepsy. Ann Neurol-1984; 16(suppl): 128-134.
- 8- Goldensohn ES, Porter RJ, Schwarczkojn PA. An historic perspective on 50 years of advances in research. Epilepsia-1997; 38(1): 124-150.
- 9- Holmes GL. Epilepsy in the developing brain: Lessons from the laboratory and clinic. Epilepsia-1997; 38(1): 12-30.
- 10- Johnson D, Brown TH. The synaptic nature of the paroxysmal depolarizing shift in hippocampal neurons. Ann Neurol-1984; 16(suppl): 65-71.
- 11- Lothmann EW, Bertram EH, Stringer JL. Functional anatomy of hippocampal seizures. Prog Neurobiol-1991; 37: 1-82.
- 12- Marco P, DeFelipe J. Altered synaptic circuitry in the human temporal neocortex removed from epileptic patients. Exp Brain Res-1997; 114: 1-10.
- 13- Marlangue CC, Zouaoui DA, Represa A, Ben-Ari A. Apoptotic features of selective neuronal death in ischemia, epilepsy and gp 120 toxicity. Trends Neurosci-1996; 19: 109-114.
- 14- McNamara JO. Cellular and molecular basis of epilepsy". J Neurosci-1994; 14(6): 3413-3425.
- 15- Meldrum BS. Epileptic brain damage: A consequence and a cause of seizures. Neuropharmacol App Neurobiol-1997;23:185-202.
- 16- Schwarczkojn PA. Basic research in the setting of an epilepsy surgery center. in Surgical treatment of the epilepsies. Second ed. Edt by. J.Engel. Raven Press Ltd. New York-1993.
- 17- Schwarczkojn PA. Origins of the epileptic state. Epilepsia-1997; 38(8): 853-858.
- 18- Selzer ME, Dichter MA. Cellular pathophysiology and pharmacology of epilepsy. In Diseases of the nervous system clinical neurobiology. Edt by A.K Asbury, G.M. McKhann, W.I. McDonald. W.B.Saunders Company-1992: 916-935.
- 19- Sloviter RS. The functional organization of the hippocampal dentate gyrus and its relevance to the pathogenesis of temporal lobe epilepsy. Ann Neurol-1994; 35: 640-654.
- 20- Traynelis SF, Dingledine R. Potassium-induced spontaneous electrographic seizures in rat Hippocampal Slice. J Neurophysiol-1988; 59: 259-276.
- 21- Uysal H, Kuli P, Çağlar S, İnan LE, Akarsu ES, Palaoğlu Ö, Ayhan İH. Antiseizure activity of insulin: Insulin inhibits pentylene-tetrazole, penicillin and kainic acid-induced seizures in rats. Epilepsy Res-1996; 25: 185-190.