



Güven AKÇAY¹

Giriş

Epilepsi, beyindeki nöronların anormal ve aşırı elektriksel deşarjları sonucu ortaya çıkan ve tekrarlayan spontan kronik beyin hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Epilepsinin başlıca nedenleri arasında inme, kafa travmaları, beyin damarlarındaki yapısal bozukluklar, beyindeki hemorajiler ve genetik faktörler yer almaktadır. Epilepsi, psikolojik, fiziksel sosyal ve ekonomik problemlere yol açmaktadır. Her yıl yaklaşık olarak 2.4 milyon kişide epilepsi hastalığı görülmektedir. Epilepsi dünyada % 1 prevalansa sahip olduğu öngörülen, yaygın ve ciddi nörolojik bir bozukluktur. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2019 verilerine göre, dünyada yaklaşık 50 milyon epilepsili hasta olduğu rapor edilmiştir. Epilepsi çocukluk çağında ve yaşlılıkta en yüksek insidansa sahip iken erken erişkinlikte ise daha düşük düzeyde olduğu gözlenmiştir. Epilepsi nöbetleri beyindeki sinir hücreleri arasındaki inhibisyon ve eksitasyon dengesinin bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır. Epileptik hastalarının yaklaşık olarak % 20-30'unun antiepileptik ilaçlara dirençli olduğu bilinmektedir. Epilepsi tedavisinde genellikle nöbet sıklığının kontrolü üzerine odaklanılmıştır. Epilepsinin oluşumuna sebep olan mekanizmaların ve yeni tedavi yöntemlerin anlaşılmasında deneysel modellerin kullanılması sıklıkla tercih edilmektedir. Bu yüzden çok sayıda deneysel epilepsi modelleri geliştirilmiştir. Bu deneysel modeller hayvanlarda elektrik uyarımı, kimyasal konvülzanlar, genetik modeller, yapısal lezyonlar, fiziksel uyarılar (soğuk, basınç, hipertermi, elektriksel) ile oluşturulmaktadır.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik AD., guvenakcayibu@gmail.com

yıcıların işlev bozukluğunun epilepsiye yol açtığı bildirilmiştir (61). Voltajla aktive olan potasyum kanalının KCNQ2/3 alt birimlerindeki mutasyon, bir tür neonatal epilepsi sendromu olan Brief Fear of Negative Evaluation Scale (BFNE)'ye neden olmaktadır (62, 63). BFNE'li yenidoğan vakaların çoğunda kendiliğinden geçen nöbetler yaşarlar; ancak yenidoğanların %10-15'i ileriki yaşamlarında epilepsi geliştirmeye devam ederler (64). KCNQ2 ve KCNQ3 homozigot mutant farelerde, spontan nöbetler görülmektedir (65, 66). Sodyum kanallarının SCN1A, SCN2A veya SCN1B alt birimindeki mutasyon, bir tür çocukluk çağı epilepsisi olan ateşli nöbetlerle birlikte genel epilepsiye sebep olmaktadır. Bebeklik döneminde şiddetli miyoklonik epilepsisi (SMEI veya Dravet sendromu) olan hastalarda da SCN1A'da mutasyon tanımlanmıştır (67).

Sonuç ve Öneriler

Epilepsi, her yaşta insanı etkileyen en yaygın nörolojik durumlardan biridir. Epilepsi, spontan tekrarlayan nöbetlerin ortaya çıkması ile karakterizedir. Halihazırda mevcut ilaçlar, epilepsili hastaların yaklaşık üçte birinde nöbetlerin kontrolünde etkisizdir. Ayrıca, bu ilaçlar yan etkilerle ilişkilidir ve bunların hiçbiri bir nöbet sonrasında epilepsi gelişimini önlemede etkili değildir. Epilepsi (epileptogenez) gelişim sürecine müdahale edebilecek etkili bir terapötik strateji geliştirilmesinde epilepsi öncesi ve sonrası beyinde meydana gelen değişiklikleri incelemek çok önemlidir. Deneysel epilepsi modelleri, epileptogenez mekanizmasının yanı sıra nöbet oluşumunun anlaşılmasına büyük ölçüde katkıda bulunur. İnsan epilepsisinin bazı özelliklerini temsil edebilecek birçok model vardır. Her modelin avantajları ve dezavantajları bulunur. Araştırmacıların çalışmalarına başlamadan önce kullanacağı terapötik ilaca uygun modeli seçerken iyi analiz etmesi gerekir. Bu bağlamda sizlere yardımcı olabilmesi adına deneysel epilepsi modelleri bu bölümde özetlenmiştir.

Kaynaklar

1. Organization, W.H., *Epilepsy in the who africa region, bridging the gap: the global campaign against epilepsy*. 2004: Geneva, Switzerland.
2. Thurman, D.J., et al., *Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy*. Epilepsia, 2011. 52 Suppl 7: p. 2-26.
3. Fiest, K.M., et al., *Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies*. Neurology, 2017. 88(3): p. 296-303.
4. Coimbra, E.R., et al., *Cognitive performance of patients with mesial temporal lobe epilepsy is not associated with human prion protein gene variant allele at codons 129 and 171*. Epilepsy Behav, 2006. 8(3): p. 635-42.

5. Allone, C., et al., *Neuroimaging and cognitive functions in temporal lobe epilepsy: A review of the literature*. J Neurol Sci, 2017. 381: p. 7-15.
6. Engel, J., Jr., *A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology*. Epilepsia, 2001. 42(6): p. 796-803.
7. *Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy*. Epilepsia, 1981. 22(4): p. 489-501.
8. Jokeit, H. and A. Ebner, *Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1999. 67(1): p. 44-50.
9. Hermann, B.P., et al., *Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy*. Ann Neurol, 2006. 60(1): p. 80-7.
10. Keary, T.A., et al., *Multivariate neuropsychological prediction of seizure lateralization in temporal epilepsy surgical cases*. Epilepsia, 2007. 48(8): p. 1438-46.
11. Scharfman, H.E., *The neurobiology of epilepsy*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2007. 7(4): p. 348-54.
12. Engel J, et al., *Causes of human epilepsy*, in *Seizures and Epilepsy*. 1989: Philadelphia, p. 112-134.
13. Ettinger, A.B., *Structural causes of epilepsy. Tumors, cysts, stroke, and vascular malformations*. Neurol Clin, 1994. 12(1): p. 41-56.
14. Morimoto K, Fahnstock M, and R. RJ., *Kindling and status epilepticus models of epilepsy: Rewiring the brain*. 2004: Neurobiol. p. 1-60.
15. Shin, C. and J.O. McNamara, *Mechanism of epilepsy*. Annu Rev Med, 1994. 45: p. 379-89.
16. Hardman JG, Limbird LE, and G. GA., *The Pharmacological Basis Of Therapeutics*. 10th ed. ed. 2001.
17. Hauser SL and B. MF., *Mechanisms of Neurologic Diseases*, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*,. Fauci AS, et al., Editors. 2008, Mc Graw Hill: United States of America.
18. Engel J and P. TA., *Epilepsy: A comprehensive textbook*. 1997, Philadelphia: Lippincott-Raven.
19. Ueda, Y. and N. Tsuru, *Simultaneous monitoring of the seizure-related changes in extracellular glutamate and gamma-aminobutyric acid concentration in bilateral hippocampi following development of amygdaloid kindling*. Epilepsy Res, 1995. 20(3): p. 213-9.
20. Kaura, S., et al., *Effect of amygdaloid kindling on the content and release of amino acids from the amygdaloid complex: in vivo and in vitro studies*. J Neurochem, 1995. 65(3): p. 1240-9.
21. Vasiliev, D.S., et al., *(Morphofunctional changes in field CA1 of the rat hippocampus after pentylenetetrazole and lithium-pilocarpine induced seizures)*. Zh Evol Biokhim Fiziol, 2014. 50(6): p. 463-9.
22. Pavlova, T.V., et al., *Pentylenetetrazole kindling induces activation of caspase-3 in the rat brain*. Neurosci Behav Physiol, 2004. 34(1): p. 45-7.
23. Patsoukis, N., et al., *Thiol redox state (TRS) and oxidative stress in the mouse hippocampus after pentylenetetrazol-induced epileptic seizure*. Neurosci Lett, 2004. 357(2): p. 83-6.
24. Zhu, L.J., et al., *Spatiotemporal changes of the N-methyl-D-aspartate receptor subunit levels in rats with pentylenetetrazole-induced seizures*. Neurosci Lett, 2004. 356(1): p. 53-6.
25. Ngugi, A.K., et al., *Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach*. Epilepsia, 2010. 51(5): p. 883-90.
26. Shorvon, S.D., *The etiologic classification of epilepsy*. Epilepsia, 2011. 52(6): p. 1052-7.
27. Van Den Herrewegen, Y., et al., *The Barnes Maze Task Reveals Specific Impairment of Spatial Learning Strategy in the Intrahippocampal Kainic Acid Model for Temporal Lobe Epilepsy*. Neurochem Res, 2019. 44(3): p. 600-608.

28. Akcay G., *Deneysel Serebral İskemi Modeline Bağlı Öğrenme ve Hafıza Değişikliklerine Transkraniyal Doğru Akım Stimülasyonunun Etkilerinin Araştırılması*, in *Biyofizik*. 2020, Akdeniz Üniversitesi. p. 102.
29. Isaacson, R.L., *Unsolved mysteries: the hippocampus*. Behav Cogn Neurosci Rev, 2002. 1(2): p. 87-107.
30. Schmidt, B., D.F. Marrone, and E.J. Markus, *Disambiguating the similar: the dentate gyrus and pattern separation*. Behav Brain Res, 2012. 226(1): p. 56-65.
31. Woollett, K. and E.A. Maguire, *Exploring anterograde associative memory in London taxi drivers*. Neuroreport, 2012. 23(15): p. 885-8.
32. Kitamura, T. and K. Inokuchi, *Role of adult neurogenesis in hippocampal-cortical memory consolidation*. Mol Brain, 2014. 7: p. 13.
33. Tanaka, K.Z., et al., *Cortical representations are reinstated by the hippocampus during memory retrieval*. Neuron, 2014. 84(2): p. 347-54.
34. C., M., *Deneysel epilepsi modelleri*. OMÜ Tıp Dergisi, 1997. 14(3): p. 147-186.
35. Bora İ, Y.S., Gürses C., *Epilepsi*. 2 ed. Vol. 1. 2018, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
36. Dhir, A., *Pentylenetetrazol (PTZ) kindling model of epilepsy*. Curr Protoc Neurosci, 2012. Chapter 9: p. Unit9.37.
37. Aricioglu, F., I.A. Paul, and S. Regunathan, *Agmatine reduces only peripheral-related behavioral signs, not the central signs, of morphine withdrawal in nNOS deficient transgenic mice*. Neurosci Lett, 2004. 354(2): p. 153-7.
38. Bengzon, J., et al., *Suppression of epileptogenesis by modification of N-methyl-D-aspartate receptor subunit composition*. Eur J Neurosci, 1999. 11(3): p. 916-22.
39. Beghi, E., G. Giussani, and J.W. Sander, *The natural history and prognosis of epilepsy*. Epileptic Disord, 2015. 17(3): p. 243-53.
40. Beghi, E., et al., *Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure*. Epilepsia, 2010. 51(4): p. 671-5.
41. Engel J, S.P., *What should be modeled*, in *Models of Seizures and Epilepsy*, S.P. Pitkanen A, Moshe SL, Elseiver, Amsterdam, Editor. 2006, Elseiver: Amsterdam. p. 1-14.
42. Engel J and S. PA., *What should be modeled*, in *Models of Seizures and Epilepsy*, Pitkanen A, Schwartzkroin PA, and M. SL., Editors. 2006, Elseiver: Amsterdam. p. 1-14.
43. Liao, Y., et al., *MicroRNA-328a regulates water maze performance in PTZ-kindled rats*. Brain Res Bull, 2016. 125: p. 205-10.
44. Racine, R.J., *Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1972. 32(3): p. 281-94.
45. Raol, Y.H. and A.R. Brooks-Kayal, *Experimental models of seizures and epilepsies*. Prog Mol Biol Transl Sci, 2012. 105: p. 57-82.
46. Hamilton, S.E., et al., *Disruption of the m1 receptor gene ablates muscarinic receptor-dependent M current regulation and seizure activity in mice*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. 94(24): p. 13311-6.
47. Ahmed Juvala, I.I. and A.T. Che Has, *The evolution of the pilocarpine animal model of status epilepticus*. Heliyon, 2020. 6(7): p. e04557.
48. Ben-Ari, Y., *Limbic seizure and brain damage produced by kainic acid: mechanisms and relevance to human temporal lobe epilepsy*. Neuroscience, 1985. 14(2): p. 375-403.
49. Hellier, J.L., et al., *Recurrent spontaneous motor seizures after repeated low-dose systemic treatment with kainate: assessment of a rat model of temporal lobe epilepsy*. Epilepsy Res, 1998. 31(1): p. 73-84.
50. Williams, P.A., et al., *Development of spontaneous recurrent seizures after kainate-induced status epilepticus*. J Neurosci, 2009. 29(7): p. 2103-12.
51. Tauck, D.L. and J.V. Nadler, *Evidence of functional mossy fiber sprouting in hippocampal formation of kainic acid-treated rats*. J Neurosci, 1985. 5(4): p. 1016-22.

52. Sutula, T., J. Cavazos, and G. Golarai, *Alteration of long-lasting structural and functional effects of kainic acid in the hippocampus by brief treatment with phenobarbital*. J Neurosci, 1992. 12(11): p. 4173-87.
53. Akdogan, I.Y., GN., *Experimental Epilepsy Models and Morphologic Alterations of Experimental Epilepsy Models in Brain and Hippocampus*, in *Underlying Mechanisms of Epilepsy*. 2011. p. 269-282.
54. Löscher, W., S. Cramer, and U. Ebert, *Differences in kindling development in seven outbred and inbred rat strains*. Exp Neurol, 1998. 154(2): p. 551-9.
55. Kubová, H. and S.L. Moshé, *Experimental models of epilepsy in young animals*. J Child Neurol, 1994. 9 Suppl 1: p. S3-11.
56. Goddard, G.V., D.C. McIntyre, and C.K. Leech, *A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation*. Exp Neurol, 1969. 25(3): p. 295-330.
57. Mares P, K.H., *Electrical stimulation-induced models of seizure*, in *Models of seizures and epilepsy*, S.P. Pitkanen A, Moshe SL, Editor. 2006, Elsevier. p. 153-9.
58. Lothman, E.W., et al., *Self-sustaining limbic status epilepticus induced by 'continuous' hippocampal stimulation: electrographic and behavioral characteristics*. Epilepsy Res, 1989. 3(2): p. 107-19.
59. Nissinen, J., et al., *A new model of chronic temporal lobe epilepsy induced by electrical stimulation of the amygdala in rat*. Epilepsy Res, 2000. 38(2-3): p. 177-205.
60. Mazarati, A., et al., *Epileptogenesis after self-sustaining status epilepticus*. Epilepsia, 2002. 43 Suppl 5: p. 74-80.
61. Reid, C.A., S.F. Berkovic, and S. Petrou, *Mechanisms of human inherited epilepsies*. Prog Neurobiol, 2009. 87(1): p. 41-57.
62. Rogawski, M.A., *KCNQ2/KCNQ3 K+ channels and the molecular pathogenesis of epilepsy: implications for therapy*. Trends Neurosci, 2000. 23(9): p. 393-8.
63. Singh, N.A., et al., *A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns*. Nat Genet, 1998. 18(1): p. 25-9.
64. Ronen, G.M., et al., *Seizure characteristics in chromosome 20 benign familial neonatal convulsions*. Neurology, 1993. 43(7): p. 1355-60.
65. Singh, N.A., et al., *Mouse models of human KCNQ2 and KCNQ3 mutations for benign familial neonatal convulsions show seizures and neuronal plasticity without synaptic reorganization*. J Physiol, 2008. 586(14): p. 3405-23.
66. Peters, H.C., et al., *Conditional transgenic suppression of M channels in mouse brain reveals functions in neuronal excitability, resonance and behavior*. Nat Neurosci, 2005. 8(1): p. 51-60.
67. Escayg, A. and A.L. Goldin, *Sodium channel SCN1A and epilepsy: mutations and mechanisms*. Epilepsia, 2010. 51(9): p. 1650-8.