

# Kedide Amigdaloid Kindling Epilepsi Nöbetlerine Pirasetamın Etkisi

Saadet TEKİNŞEN ASLAN (\*), Esat EŞKAZAN (\*), Ümit SAYIN (\*)

## ÖZET

Bu çalışmada pirasetamın kindling epilepsi nöbetlerinin oluşma sürecine etkisi araştırılmıştır. Çalışmada 2300-4000 gr ağırlığında her iki cinsten seçilmiş genç erişkin kediler kullanıldı. Kedilerde pentobarbital anestezisi altında stereotaksik olarak iki taraflı, lateral amigdaloid nükleuslara bipolar kaydedici ve stimülasyon elektrotları ile somatomotor ve vizüel korteksler için uygun kaydedici elektrotlar yerleştirildi. Ameliyattan 7,10 günlük bir derlenme dönemi geçtikten sonra, 3'ü kontrol, 3'ü pirasetam uygulanan kedilere her gün belli saatte ve aynı amigdaloid nükleusa, Wada ve Seto'nun tanımladığı yöntemle göre stimülasyon yapıldı. Kedilerin stimülasyon öncesi ve sonrası poligrafik kayıtları alındı ve davranışları izlendi. Pirasetam uygulanan kedilere drog 200 mg/kg/günde i.p. verildikten 1.5 saat sonra amigdaloid stimülasyon yapıldı. Stimülasyonlara devam sırasında ortaya çıkan epileptik gösteriler, uyarıyla aynı yüz yarısındaki klonilerden jeneralize tonik-klonik nöbete kadar 6 basamakta gelişen bir derecelendirme ile değerlendirildi. Her iki grupta nöbetin zamandaki gelişme hızında, şiddetinde ve bioelektriksel gösterilerde anlamlı bir fark saptanamadı ve 6. basamağa, bütün hayvanlarda 15-38 stimülasyon sonunda ulaşıldı.

**Anahtar kelimeler:** amigdaloid kindling, epilepsi nöbeti, pirasetam, kedi

## SUMMARY

### *The Effect of Piracetam on the Amygdaloid Kindling Seizures in the Cat*

In this research, the effect of piracetam on the development of kindling seizures has been studied. In the experiment group adult cats of both sexes weighing about 2300-400 gr, were used. Under the pentobarbitone anesthesia bilateral recording and stimulating electrodes into the amygdaloid nuclei and proper recording electrodes into the somatomotor and visual cortexes were stereotaxically implanted in those cats. After a period of recovery for postoperative 7-10 days the cats, three of which were used as the control and the three of which were used as the piracetam group, were stimulated according to the method described by Wada and Sado at definite daytimes and at the same amygdaloid nucleus. Before and after the stimulation, the polygraphic EEG's of the cats were recorded and the behaviours were observed. In the piracetam group, 1.5 hrs after the administration of piracetam (200 mg/kg/day) amygdaloid stimulation was committed. Epileptic manifestations observed during the stimulations were classified into the stages differing from the clonus of the ipsilateral face muscles to generalized tonic clonic convulsions. There were no differences in the development and the intensity of the seizures and the bioelectrical parameters in these two groups and in all animals the 6th stage was achieved after 13-38 stimulations.

**Key words:** amygdaloid kindling, seizures, piracetam, cat

## GİRİŞ ve AMAÇ

Goddard (1967) ve Goddard ve ark., (1969) hayvanlarda bazı merkez sinir sistemi oluşumlarını uygun aralıklarla tekrarlayan kısa süreli ve düşük şiddetteki elektriksel akımla uyarak yeni bir deneysel epilepsi modeli geliştirmişlerdir<sup>(3,5)</sup>. Tekrarlayan sürüm sonucu bir ateşin tutuşturmasına benzetilerek İngi-

lizce "kindling" sözcüğü ile özetlenen bu elektriksel fokal başlatılan deneysel epilepsi modeline daha sonra kimyasal maddelerle oluşturulan fokal ve sistemik kindling modelleri eklenmiştir. Bilinen başka deneysel epilepsi modelleri üzerinde belli üstünlükleri olan elektriksel kindling epilepsisi, epilepsinin oluşum mekanizmalarına olduğu kadar epileptik fenomenlerin farmakolojik yönden değerlendirilmesine de olanak tanımıştır. Diğer yandan, Goddard ve Douglas (1976) kindling olayı ile öğrenme fenomenleri arasındaki benzerliklere dikkat çekerek

(\*) İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı

her iki süreçte de ortak mekanizmaların rol almış olabileceğini ileri sürmüşlerdir (4).

Kimyasal yapısı 2-okso-1-pirolidin asetamid olan pirasetam GABA'dan bir molekül su çıkartılıp halka yapısına dönüştürülerek elde edilebilen ve klinikte unutkanlık, dikkat azlığı ve konsantrasyon güçlüğü gibi konularda yararlı etkileri olduğu ileri sürülen ilginç bir drogdur. Hayvan deneylerine göre, uyandırılmış potansiyellerin transkallozal geçişini kolaylaştırdığı (6), assosiatif ve görsel kortekste zayıf görsel yanıtları kuvvetlendirdiği (9) ve diskriminatif görsel öğrenmeyi kolaylaştırdığı (1) bildirilmiştir. Bu verileri dikkate alarak bir öğrenme fenomeni biçiminde de yorumlanan "kindling" epilepsisini pirasetamın nasıl etkileyebileceğini incelemeyi amaçladık.

## MATERYAL ve METOD

Çalışmada 2300-4000 gr ağırlığında her iki cinsten, 3'ü kontrol, 3'ü pirasetam uygulamak için ayrılmış toplam 6 yetişkin kedi kullanılmıştır. Pentobarbital anestezisi altındaki kedilerde stereotaksik olarak iki tarafı, lateral amigdaloid nükleuslara bipolar kaydedici ve stimülasyon elektrotları ile somatomotor ve vizüel kortekslerine uygun kaydedici elektrotlar yerleştirilmiştir.

Ameliyattan 7-10 günlük bir derlenme dönemi geçtikten sonra kedilere hergün belli saatte ve aynı amigdaloid nükleusa, Wada ve Sata'nın tanımladığı (8) yöntemle göre stimülasyon yapılmıştır.

Elektriksel uyarı için 60 Hz kare dalga üreten yerli yapım bir stimülatörden yararlanılmıştır. Stimülasyonlar 1 sn. süreyle ve stimülasyon şiddeti de sabit kalacak biçimde oluşturulmuştur. Stimülasyonlara 100 mikroAmper ile başlanmış ve şiddeti hergün 200 mikroAmper artırılarak devam edilmiştir. Amigdala'da ilk artdeşarjın görülmesinden sonra stimülasyon şiddeti 100 mikroAmper azaltılmış ve bundan sonraki günlerde stimülasyona, şiddeti bu değerinde sabit tutularak devam edilmiştir. Hayvanların, bir tarafı camlı gözleme kafesinde, stimülasyon öncesi ve sonrası poligrafik kayıtları çekilip davranışları izlenmiştir.

Pirasetam uygulanan kedilere drogun dağılımı ve MSS geçiş kinetiği dikkate alınarak (2,7) 200 mg/kg/gün dozunda intraperitoneal olarak verildikten 1.5 saat sonra amigdaloid stimülasyon yapılmıştır.

Stimülasyonlar sonunda en son aşama olan jeneralize konvülsif nöbet gelişen hayvanlarda 5 gün daha stimülasyon yapılarak nöbet geçirmeleri sağlanmıştır. Sonra bu hayvanlarda 100 mikroAmper ile başlanıp hergün 100 mikroAmper artırılarak stimülasyon yapılmış böylece nöbet tetikleme eşikleri saptanmıştır.

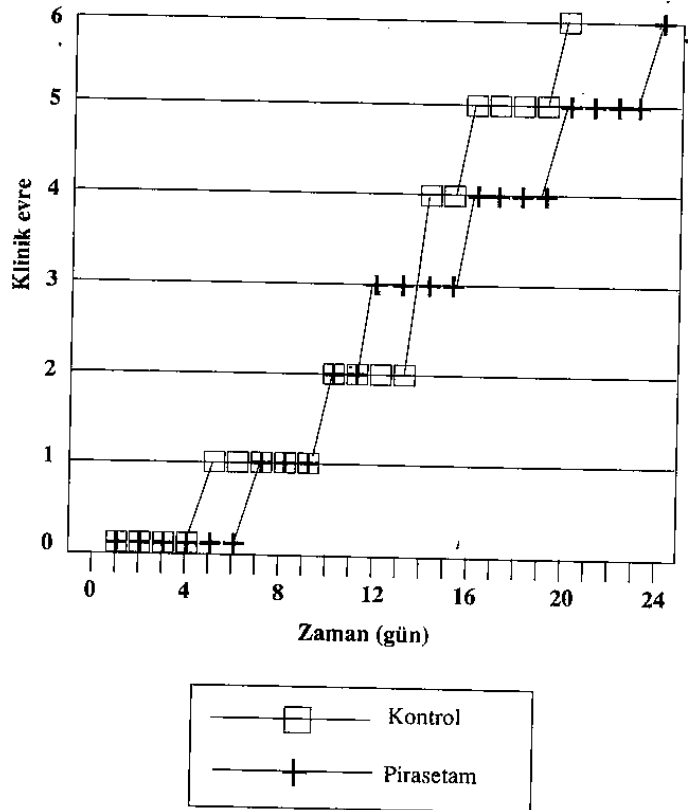
## NÖBET GELİŞİMİ ve BULGULAR

Jeneralize tonik-klonik konvülsiyonlar her iki grup hayvanda da 15-38. günler arasında gelişmiştir. Nöbetin gelişiminin kronolojik kalıbı şöyle sıralanmaktadır (8):

1. Stimülasyonun yapıldığı tarafta (ipsilateral) tek taraflı fasyal kloniler,
2. Bilateral kloniler,
3. Baş sallama,
4. Kontralateral olarak başın dönmesi ve ön pençenin kontralateral tonik ekstansiyonu,
5. Jeneralize klonik kasılmalar,
6. Jeneralize konvülsif nöbet

## ELEKTROGRAFİK BULGULAR

Dört kedide artdeşarjlar 4. günde, birinde 5. günde ve bir diğerinde ise 2. günde görüldü. Artdeşarj görülmesinden 3-4 gün sonra amigdaloid bölgeye ait EEG kaydında stimülasyonu izleyen 5-10 sn'lik sürede izole keskin dalgalar ortaya çıktı. Sonraki günlerde keskin dalgaların çıkış ve kalış süreleri



Şekil 1. Kedide amigdaloid kindling epilepsi nöbetlerine pirasetam etkisi.

davranışsal değişikliklerle bağlantılı olarak artarken, "spike" ve "polyspike"lar da görülmeye başlandı. Stimülasyon öncesi ve sonrası kayıtlarda non-REM uykusu sırasında interiktal ve postiktal deşarjlar daha belirgindi. İnteriktal ve postiktal deşarjlar hem stimülasyonun yapıldığı amidaloid bölgede hem de karşı amigdaloid bölgede görüldükten sonraki birkaç gün içinde jeneralize konvülsif nöbet gelişti.

Her iki grupta nöbetin zamandaki gelişme hızı grafikte gösterilmiştir (Şekil 1). Ancak, iki grup arasında nöbetlerin zamandaki gelişme hızı ve biyoelektriksel gösterilerde anlamlı bir fark saptanamamıştır.

### SONUÇ ve TARTIŞMA

Çalışmamız kedide elektriksel kindling süreci üzerine pirasetam'ın, 200 mg/kg/gün dozunda ve kindling oluşma süresince kullanılmasının belli bir etkisinin bulunmadığını göstermiştir. Bilindiği gibi, kindling olayı ile öğrenme ve bellek süreçleri arasında bazı paralellik olduğu ileri sürülmüştür (4). Çalışmamızı tasarlarken pirasetam'ın başka bazı hayvan deneylerinde MSS'de informasyonun geçişini hızlandırdığı ya da kuvvetlendirdiğini bildirir savlar dikkate alınmıştır (1,6,9). Bu çalışmalarda pirasetam'ın kedide suprasilvian korteksin elektriksel uyarısıyla uyandırılmış potansiyellerin transkallosal geçişini selektif olarak kolaylaştırdığı (6), sıçanlarda vizüel kortekste zayıf stimülusların ortaya

çıkma ihtimalini arttırdığı (9) ve interhemisferik geçişi hızlandırdığı bildirilmektedir (1).

Bu deneysel modellerin kindling ile farklı metodolojileri olmakla birlikte, MSS'de informasyonun işlenmesi ya da öğrenme süreçlerine belli bir yaklaşım sağladıkları düşünülmektedir. Pirasetam'ın bu modellerde belli etkisinin bildirilmesine karşın, kindling sürecini etkilememesini bu modellerin temel mekanizmaları ile kindling olayının farklı biyokimyasal süreçlerle ilgili olmalarına bağlamak mümkündür.

### KAYNAKLAR

1. Buresova O and Bures J: Piracetam-induced facilitation of interhemispheric transfer of visual information in rat. *Psychopharmacologia*, 1976; 46(1):93-102
2. Gobert J: Genèse d'un médicament: le piracetane. *Métabolisation et recherche biochimique*. *J Pharmacie de Belgique*, 1972; 27:281-304
3. Goddard GV: Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature* 1967; 214:1020-1021
4. Goddard GV and Douglas RM: Does the engram of kindling model the engram of normal long term memory? In: Wada J ed, *Kindling*. New York Raven Press 1976; 1-18
5. Goddard GV, McIntyre DC and Leech CK: *Experimental Neurology* 1969; 25:295-330
6. Glurgea C and Moyersoons F: Differential pharmacological reactivity of three types of cortical evoked potentials. *Arch Int Pharmacodyn et Thérap* 1970; 188(2):401-404
7. Ostrowski J, Keil M, Schraven E: Autoradiographische untersuchungen zur Verteilung von Piracetam-14C bei Ratte und Hund *Arzn Forsch (Brug Res)* 1975; 25:589-596
8. Wada JA and Sata M: Generalized convulsive seizures induced by daily electrical stimulation of the amygdala in cats. *Neurology* 1974; 565-574
9. Wolthuis OL: Experiments with UCB6215, a drug which enhances acquisition in rats: its effects compared with those of methamphetamine. *Europ J Pharmacol* 1971; 16:283-297