



Sistemik ve İntrakortikal *Fenitoin Uygulamasının* İki Farklı Genetik Absans Epilepsi Modelinde *Diken ve Yavaş Dalga Deşarj* *Oluşumuna Etkisi*

Türk Farmakoloji Derneği
Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklararası Bilimsel
Etkileşme Seminerleri Programı
Prof. Dr. Orhan Altinkurt Toplantısı
8-10 Mart 2006
Uludağ, Bursa

Yrd.Doç.Dr. Rezzan Gülhan Aker
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji
Anabilim Dalı

İçerik

- Epilepsi
 - Absans epilepsi
 - Deneysel Modeller
 - Spontan genetik modeller
 - GAERS ve WAG/Rij suşu sıçanlar
- Fenitoin ve epilepsideki yeri
- Amaç
- Gereç ve Yöntem
- Bulgular
- Sonuç ve Sorular

Epilepsi



- Bir nöron grubu
 - Eşzamanlı (senkron),
 - Aşırı ve anormal (fizyolojik karşılığı olmayan) deşarjlar
 - Gelip geçici motor, duyuşsal, bilişsel ve otonom belirtiler
 - Tekrarlayan nöbetler
- Prevalans: % 0,5 - 1
- İnsidans: yüz binde 50 - 70

Epilepsi



- Jeneralize epilepsiler
 - Konvülsif
 - Konvülsif olmayan
 - **ABSANS EPİLEPSİ**
- Parsiyel epilepsiler

İlaçların etkisi

Fenitoin
Karbamazepin → **Konvülsif nöbetler**
Okskarbazepin

Valproik asid

Etosüksimid → **Konvülsif olmayan nöbetler (Absans)**

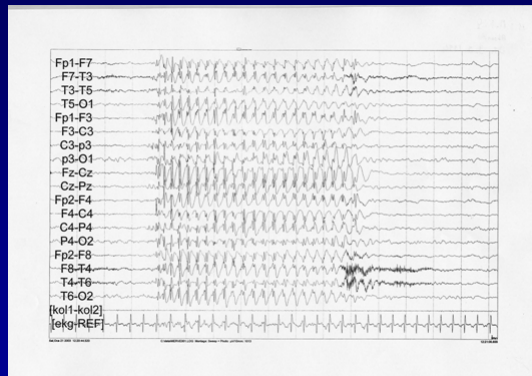
TFD Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklararası
Bilimsel Etkileşme Seminerleri Programı, Prof.
Dr. Orhan Altinkurt Toplantısı

8-10 Mart 2006, Uludağ

5

Absans Epilepsi

- Klinik
 - Jeneralize konvülsif olmayan nöbetler
 - Kısa süreli bilinç kaybı
 - EEG'de 3-4 Hz diken ve yavaş dalga deşarjları (DDD)



TFD Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklararası
Bilimsel Etkileşme Seminerleri Programı, Prof.
Dr. Orhan Altinkurt Toplantısı

8-10 Mart 2006, Uludağ

6

Deneysel modeller

■ 19 yy. → → Merritt ve Putnam (*Science* 1937, 85:525-6)

■ *Drozofila* → → *Primatlar*

- Klinik?
- Kısıtlılıkları
 - Normal/epileptik olmayan beyinler
 - Davranış farklılıkları



Deneysel modeller

“Bir kedi için en iyi deney modeli gene bir kedidir; daha da iyisi bizzat kendisidir.”

Anonim

Deneysel modeller

■ *In vivo* hayvan modelleri

– Nöbet **X** Epilepsi

– Akut **X** Kronik



Deneysel modeller

Akut
Nöbet -iktogenez



→ **geçici** epileptiform aktivite

Sistemik-topikal konvülzan madde
Elektrik stimülasyonu
Metabolik değişiklikler

Kronik
Epilepsi-epileptogenez



→ **kalıcı** epileptiform aktivite

Yapısal lezyonlar
Tekrarlayan elektiriksel stimülasyonlar
Genetik modeller

Deneyisel modeller

■ Genetik

- Spontan genetik
- Manipülasyon ile oluşturulan
 - Transgenik
 - Knock-out, knock-in



■ Normal hayvanda genetik dışı faktörler ile oluşturulan

- Kimyasal uyarılar (penisilin, bikukulin, demir, Al, kainik asid, pilokarpin, PTZ, vs)
- Fiziksel uyarılar
 - Elektriksel
 - Soğuk
 - Basınç
 - Hipertermi

TFD Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklararası
Bilimsel Etkileşme Seminerleri Programı, Prof.
Dr. Orhan Altinkurt Toplantısı

8-10 Mart 2006, Uludağ

11

Deneyisel Absans Epilepsi Modelleri

Kimyasal maddelerle oluşturulan modeller

Model	Cins	Nöbet başlangıcı ve özellikleri	DDD Frekansı (Hz)	ETX' e cevap	Valproat' a cevap
Penisilin	Kedi	300 000 IU kg ⁻¹ i.m., enjeksiyondan 1 saat sonra başlar ve 6-8 saat sürer	3	+	+
Düşük doz PTZ	Sıçan	20 mg kg ⁻¹ i.p., 3 haftadan büyük sıçanlarda bilateral senkron DDD	7-9	+	Zayıf
γ-hidroksibütirat	Kedi, sıçan ve maymun	Ön ilaç γ- bütürolakton uygulamasından 2-5 dak sonra DDD; sıçanlarda maxç sensitivite postnatal 28. gün	7-9	+	+
AY9944(koles-terol sentez inhibitörü)	Sıçan	Atipik absans epilepsi modeli; DDD postnatal 21. Gün başlar ve uyku sırasında da izlenir	4-6	+	Bifazik

Manning et al, TIPS 2003

TFD Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklararası
Bilimsel Etkileşme Seminerleri Programı, Prof.
Dr. Orhan Altinkurt Toplantısı

8-10 Mart 2006, Uludağ

12

Deneyisel Absans Epilepsi Modelleri

Genetik fare modelleri (tek gen mütasyonları)			<i>Manning et al, TIPS 2003</i>		
Model	Kromozom ve ilişkili gen ürünü	Fenotip	DDD Fk. (Hz)	ETX cevap	Valproat cevap
Lethargic (lh/lh)	Krom. 2, Ca ²⁺ kanalı β_4 sub.	15 günden sonra letarji ve ataksi, fokal motor nöbet, kortikal DDD	5-7	+	+
Stargazer (stg/stg)	Krom.15, Ca ²⁺ kanalı γ_2 sub.	Ataksi ve head-tossing, sık ve uzamış DDD	5-7	+	?
Tottering (tg/tg)	Krom. 8, Ca ²⁺ kanalı α_{1A} sub.	3 haftadan sonra ataksi ve motor nöbetler, kortikal DDD	5-7	+	?
Leaner (tg ^{ia} / tg ^{ia})	Krom. 8, Ca ²⁺ kanalı α_{1A} sub.	İleri derecede ataksik ancak motor nöbet yok, DDD, doğumdan sonra yaşaması ender	5-7	+	?
Mocha (mh/mh)	Krom.10, adaptör benzeri protein kompleksi AP ₃ δ_2 sub.	Ataksi, sağırılık, hiperaktivite, kortikal DDD	5-7	+	?
Ducky (du/du)	Krom.9, Ca ²⁺ kanalı $\alpha_2 \delta_2$ sub.	Ataksi, wide-based gait, paroksizmal diskinezi, boyutları küçük, 35 günden fazla yaşamıyor, kortikal DDD	5-7	+	?

TFD Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklararası Bilimsel Etkileşme Seminerleri Programı, Prof. Dr. Orhan Altinkurt Toplantısı

8-10 Mart 2006, Uludağ

13

Deneyisel Absans Epilepsi Modelleri



- Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg (GAERS) (*Vergnes et al., 1982; INSERM U398*)
- Wistar Albino Glaxo/Rijswijk (WAG/Rij) (*van Luijtelaar and Coenen, 1986; NICI*)

TFD Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklararası Bilimsel Etkileşme Seminerleri Programı, Prof. Dr. Orhan Altinkurt Toplantısı

8-10 Mart 2006, Uludağ

14

Deneysel Absans Epilepsi Modelleri

Spontan Genetik Sıçan Modelleri (poligenetik)					
Model	Başlangıç	Yaşla remisyon	DDD Frekansı (Hz)	DDD süresi	Antiepileptik profili
GAERS	DDD'lar 30-40. günde başlar, bütün hayvanlarda 13. haftada DDD'lar gelişir	Yok	7-10	25 ± 8 sn	+
WAG/Rij	DDD'lar 60-80. günde başlar, bütün hayvanlarda 4. ayda DDD'lar gelişir	Yok	7-10	5 ± 2 sn	+

Manning et al, TIPS 2003

8-10 Mart 2006, Uludağ

TFD Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklararası
Bilimsel Etkileşme Seminerleri Programı, Prof.
Dr. Orhan Altinkurt Toplantısı

15

GAERS

■ Strasbourg-Genetik Absans Epilepsi Sıçanları

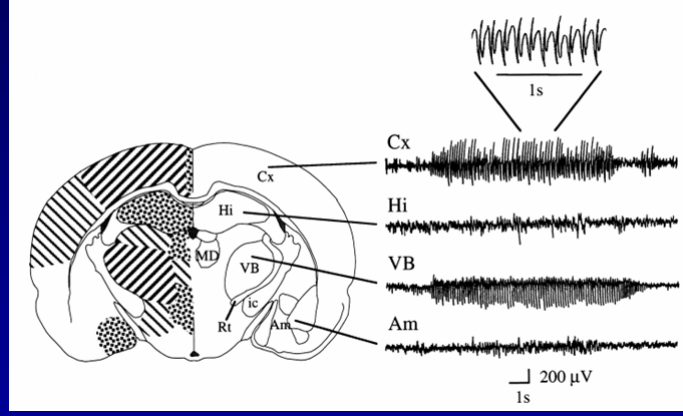


8-10 Mart 2006, Uludağ

TFD Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklararası
Bilimsel Etkileşme Seminerleri Programı, Prof.
Dr. Orhan Altinkurt Toplantısı

16

GAERS sıçanlarda farklı bölgelerden alınan edilen EEG kaydı



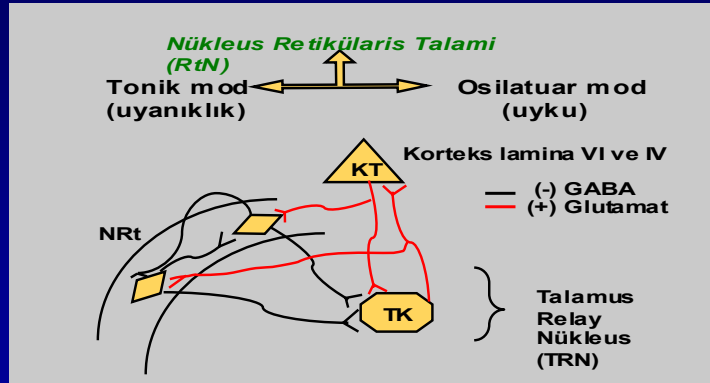
Danober et al, Progress in Neurobiol. 1998

8-10 Mart 2006, Uludağ

TFD Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklararası
Bilimsel Etkileşme Seminerleri Programı, Prof.
Dr. Orhan Altinkurt Toplantısı

17

Talamo-kortiko-talamik döngü



8-10 Mart 2006, Uludağ

TFD Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklararası
Bilimsel Etkileşme Seminerleri Programı, Prof.
Dr. Orhan Altinkurt Toplantısı

18

Kortikal versus Talamik

8-10 Mart 2006, Uludağ

TFD Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklararası
Bilimsel Etkileşme Seminerleri Programı, Prof.
Dr. Orhan Altinkurt Toplantısı

19

Absans Epilepsi: Talamo-kortiko- talamik döngüde bozukluk

■ Talamik bozukluk

- TRN'in ibotenik asitle lezyonu diken ve yavaş dalga deşarjların (DDD) baskılanması (*Avanzini et al., 1992; Meeren, 2002*)
- Lateral talamusun ünilateral elektrolitik lezyonu kortikal DDD'lerin baskılanması (*Vergnes & Marescaux, 1992*)
- GAERS'lerde TRN nöronlarında T-tipi Ca^{++} akımlarının amplitüdünün epileptik olmayan kontrol sıçanlara göre yüksek bulunması (*Tsakiridou et al., 1995*)

■ Hipereksitabl korteks

- Kortekse ünilateral KCl enjeksiyonu ile DDD'lerin hemen baskılanması (*Vergnes & Marescaux, 1992*)
- GAERS'lerde sensorimotor kortekse NMDA uygulanmasıyla oluşan intrakortikal cevabın kontrol grubuna göre daha hızlı dağılım göstermesi (*Pumain et al., 1992*)
- Anestezi altındaki GAERS'lerde ritmik hücre ateşlenmeleri kortekste talamusa göre birkaç siklüs önce başlıyor (*Tsakiridou et al., 1995*)

8-10 Mart 2006, Uludağ

TFD Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklararası
Bilimsel Etkileşme Seminerleri Programı, Prof.
Dr. Orhan Altinkurt Toplantısı

20

Absans Epilepsi: Talamo-kortiko-talamik döngüde bozukluk

■ Talamik bozukluk

- GABA_B aracılı IPSP ve T-tipi Ca⁺⁺ kanalları aracılı düşük-eşikli Ca⁺⁺ akımları (I_T)
- GABA_A reseptör subüniteleri
 - Alfa1- Venterobazal çekirdekler
 - Alfa3- Retiküler çekirdek Alfa1G ve alfa1H subünite mRNA artışı (GAERS)
 - Alfa1G knock-out----gamaHB ile DDD görülmüyor

■ Hipereksitabl korteks

- I_h (hiperpolarizasyonla aktive olan katyon akımları) azalmış
- GABA_{B1} mRNA'sının GAERS'lerde kortekste kontrol grubuna göre yüksek, VB'de ise düşük bulunması (Princivalle et al., 2003)
- Kortikal odak (Meeren et al., J Neurosci 2002)
- WAG/Rij sıçanlarda somatosensöriyel kortekste Na⁺ kanalları mRNA ve protein düzeyleri artmış. (Klein et al., 2004)

TFD Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklararası Bilimsel Etkileşme Seminerleri Programı, Prof. Dr. Orhan Altinkurt Toplantısı

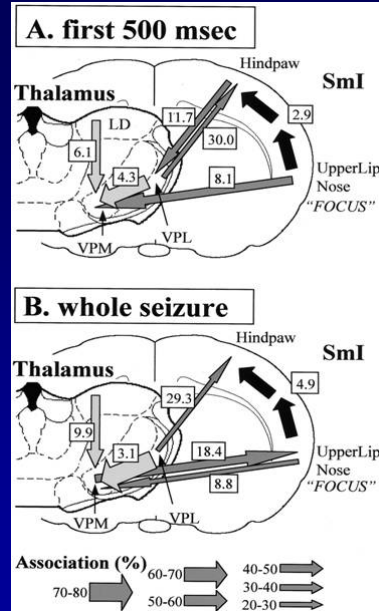
8-10 Mart 2006, Uludağ

21

Non-lineer asosiyasyon sinyal analizi sonuçları:

- DDD'lerin ilk 500 milisaniyesinde kortikal odak (perioral somatosensöriyel alan) öncülük etmekte → DDD'ların başlangıç noktası somatosensöriyel korteksin perioral bölgesi.
- Hızlı korteks yayılımı (1.4 m/s)
- Nöbetin ilk 500 ms korteks talamusu yönetiyor.
- Nöbetin devamında korteks-talamus ilişkisi iki yönlü olabilir.

Meeren et al., J Neurosci 2002



TFD Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklararası Bilimsel Etkileşme Seminerleri Programı, Prof. Dr. Orhan Altinkurt Toplantısı

8-10 Mart 2006, Uludağ

22

Kortikal versus Talamik

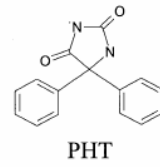
■ Etosüksimid enjeksiyonu:

- VB talamus ve TRN – gecikmiş DDD baskılanması (*Richards et al., 2003*)
- Somatosensoriyel korteks (S1po) – hızlı DDD baskılanması (*Manning, 2004*)

■ Lidokain enjeksiyonu:

- Somatosensoriyel korteks (S1po) – DDD↓ (*Sitnikova & van Lujtelaar, 2004*)

Fenitoin



- 1938 - Merritt ve Putnam
- Antikonvülzan etkinliğinin Na⁺ kanallarının blokajı ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. (*Tunncliffe, 1996*)
- Etkisi voltaja ve frekansa bağımlıdır. (*Schwartz & Grigat, 1989*)
- Na⁺ kanallarının değişik alttipleri üzerine etkisi farklılık gösterebilmektedir. (*Song et al., 1996*)
- Yüksek voltajla aktive olan Ca⁺⁺ kanallarını bloke eder. (*Schumacher et al., 1998*)
- Post-iktal glutamat salınımını azaltır. (*Rowley et al., 1995*)
- K⁺ akımlarını zayıflatır. (*Nobile & Vercellino, 1997*)
- GABA_A reseptörü spesifik moleküler alttiplerinde GABA'nın etkisini artırmaktadır. (*Granger et al., 1995*)

Amaç

Bu çalışmanın amacı:

- İki farklı genetik absans epilepsi modeli olan GAERS ve WAG/Rij sıçanlarda **perioral bölgeye lokal fenitoin mikroenjeksiyonunun etkisini incelemek ve karşılaştırmak**;
 - GAERS ve WAG/Rij sıçanlarının **S1po bölgesinde sodyum kanallarına duyarlı bir bölgeyi paylaşıp paylaşmadıklarını**;
 - Antikonvülzan bir ilaç olan **fenitoinin lokal uygulanmasının** diken ve yavaş dalga deşarj oluşumu üzerindeki **etkisini** araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

- WAG/Rij suşu sıçanlar: 370-450 g ağırlığında, yetişkin erkek (>6 ay, n=6)
- GAERS suşu sıçanlar: 230-300g ağırlığında yetişkin dişi ve erkek (>4 ay, n=11)
- Yem ve su alımları serbest, 20±2°C ve 12 saatlik aydınlık/karanlık döngüsü
- Etik kurul onayı: Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu ve RU-DEC Radboud Üniversitesi

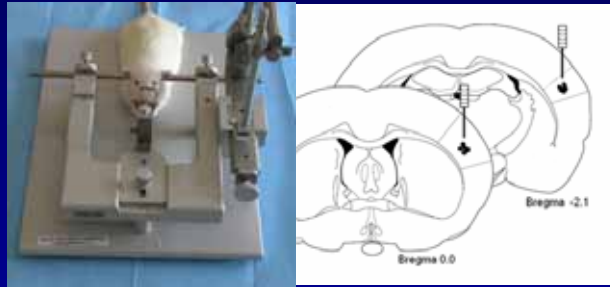
Gereç ve Yöntem



■ **Stereotaksi:**
bilateral kanül ve EEG kayıt elektrodlarının
yerleştirilmesi

- WAG/Rij (n = 6)
 - Anestezi: izofluran (başlangıç % 5 ve idame % 2,5) altında atropin sülfat (0.1 ml, i.m.)
- GAERS (n = 11)
 - Anestezi: ketamin (100 mg/kg ip) ve klorpromazin (0,5 mg/kg ip)

Gereç ve Yöntem



WAG/Rij (n = 6) ve GAERS Grup I (n = 5) AP: - 0.0, L: \pm 5.5, V: - 0.5
GAERS Grup II (n = 6) AP: - 2.1, L: \pm 5.5, V: - 1.3

Gereç ve Yöntem



■ Enjeksiyonlar

- Fenitoin
 - intraperitoneal – 40 mg/kg ve 80 mg/kg
 - intrakortikal – 720 µM ve 3.6 mM/500nl
- Etosüksimid
 - intraperitoneal – 100 mg/kg
 - intrakortikal – 40 mM ve 400 mM/500nl
- Kontrol solüsyon
 - intraperitoneal – fizyolojik tuzlu su (FTS) (pH=10.5 ve 11.5)
 - intrakortikal – Ringer (pH=9 ve 9.8)

Gereç ve Yöntem



■ EEG kaydı

- Her enjeksiyondan 2 saat önce ve 2 saat sonra: toplam 4 saat
- EEG sinyalleri amplifiye edilerek 1-100 Hz arasında filtre edilmişler, 200 örnek/saniye örnekleme hızında kaydedilip bilgisayarda daha sonra analiz edilmek üzere toplanmışlardır.
- Diken ve yavaş dalga deşarjları WAG/Rij grubunda P.L.C. van den Broek'un (NICI, University of Nijmegen, The Netherlands) geliştirdiği yazılım kullanarak otomatik, GAERS grubunda ise Chart for Windows v.5 programı kullanılarak manuel olarak tespit edilmiştir.
- Diken ve yavaş dalga deşarjlarının sayıları ve total kümülatif süreleri bazale göre yüzde değişim olarak ifade edilmiştir; zamana göre değişimleri ise 20 dakikalık zaman aralıkları alınarak hesaplanmıştır.

Gereç ve Yöntem

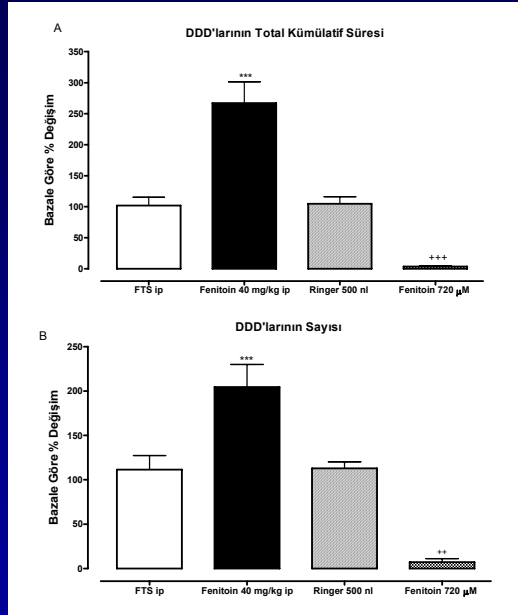
■ İstatistiksel analiz

- Sonuçlar ortalama \pm ortalamanın standart hatası (S.H.) olarak ifade edilmiştir.
- Gruplar arası farklılık tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve “post-hoc” Bonferroni testi kullanılarak, gruplar arasında zamana göre farklılık iki yönlü varyans analizi (ANOVA) ve “post-hoc” Bonferroni testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.
- $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

WAG/Rij grubunda fenitoinin diken ve yavaş dalga deşarj sayı ve süreleri üzerine etkisi

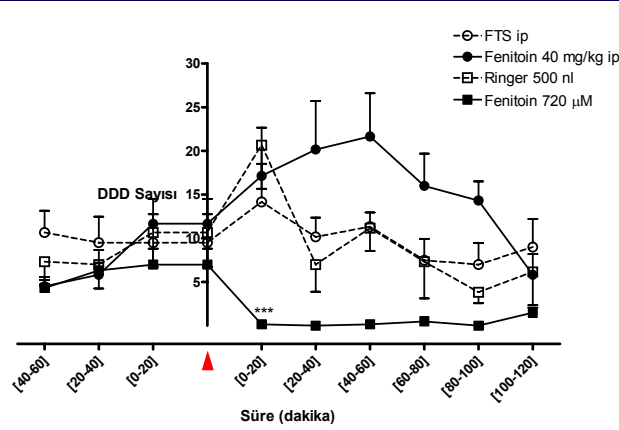
Şekil 2. WAG/Rij grubunda (n=6), fizyolojik tuzlu su (FTS), Ringer ve fenitoinin intraperitoneal (i.p.) ve intrakortikal enjeksiyonlarının diken ve yavaş dalga deşarjların (DDD) total kümülatif süre (A) ve sayıları (B) üzerine olan etkisi. Tek yönlü varyans analizi ve post-hoc Bonferroni testi ile *** - p<0.001 FTS'ye göre, ++ - p<0.01, +++ - p<0.001 Ringer'e göre anlamlı farklılık.



TFD Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklararası Bilimsel Etkileşme Seminerleri Programı, Prof. Dr. Orhan Altinkurt Toplantısı

8-10 Mart 2006, Uludağ

33



Şekil 3. WAG/Rij grubunda (n=6), fizyolojik tuzlu su (FTS), Ringer ve fenitoinin intraperitoneal (i.p.) ve intrakortikal enjeksiyonlarından önce ve sonra 20 dakikalık zaman aralıklarında izlenen diken ve yavaş dalga deşarjların (DDD) sayısı. *** - p<0.001, çift yönlü varyans analizi ve post-hoc Bonferroni testi ile Ringer'e göre anlamlı farklılık.

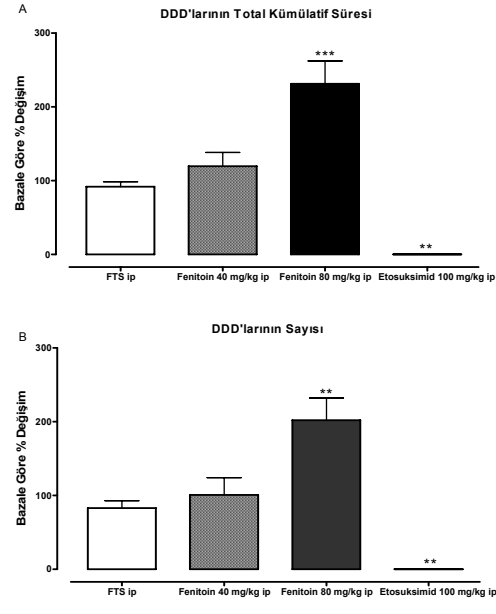
TFD Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklararası Bilimsel Etkileşme Seminerleri Programı, Prof. Dr. Orhan Altinkurt Toplantısı

8-10 Mart 2006, Uludağ

34

GAERS grubunda i.p. yoldan uygulanan fenitoin ve etosüksimidin diken ve yavaş dalga deşarjı sayı ve süreleri üzerine etkisi

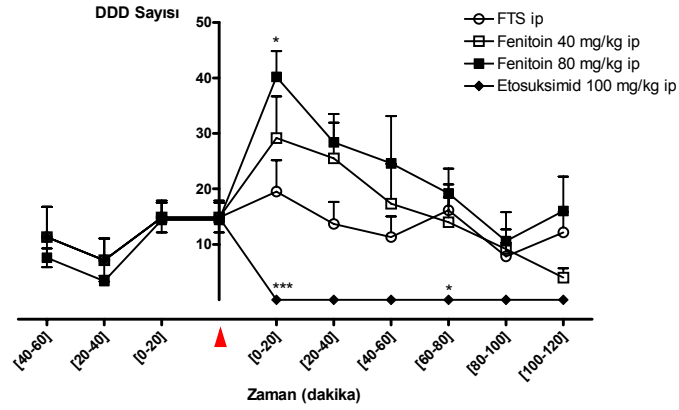
Şekil 4. GAERS grubunda (n=6), fenitoin ve etosüksimidin intraperitoneal (i.p.) enjeksiyonlarının diken ve yavaş dalga deşarjıların (DDD) total kümülatif süre (A) ve sayıları (B) üzerine olan etkisi. Tek yönlü varyans analizi ve post-hoc Bonferroni testi ile fizyolojik tuzlu su (FTS) grubuna göre anlamlı farklılık, * - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001.



TFD Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklararası Bilimsel Etkileşme Seminerleri Programı, Prof. Dr. Orhan Altinkurt Toplantısı

8-10 Mart 2006, Uludağ

35



Şekil 5. GAERS grubunda (n=6), fizyolojik tuzlu su (FTS), fenitoin ve etosüksimidin intraperitoneal (i.p.) enjeksiyonlarından önce ve sonra 20 dakikalık zaman aralıklarında izlenen diken ve yavaş dalga deşarjıların (DDD) sayısı. * - p<0.05 ve *** - p<0.001, çift yönlü varyans analizi ve post-hoc Bonferroni testi ile FTS'ye göre anlamlı farklılık.

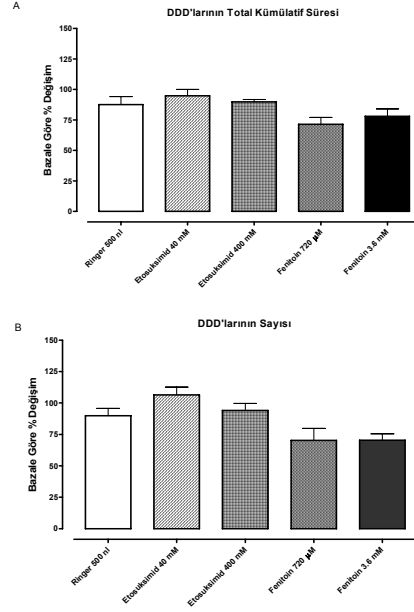
TFD Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklararası Bilimsel Etkileşme Seminerleri Programı, Prof. Dr. Orhan Altinkurt Toplantısı

8-10 Mart 2006, Uludağ

36

GAERS Grup I: intrakortikal yoldan uygulanan fenitoin ve etosüksidin diken ve yavaş dalga deşarj sayı ve süreleri üzerine etkisi

Şekil 6. GAERS sıçanlarında (Grup I) fenitoinin ve etosüksimidin intrakortikal enjeksiyonlarının diken ve yavaş dalga deşarjların (DDD) total kümülatif süre (A) ve sayıları (B) üzerine olan etkisi.



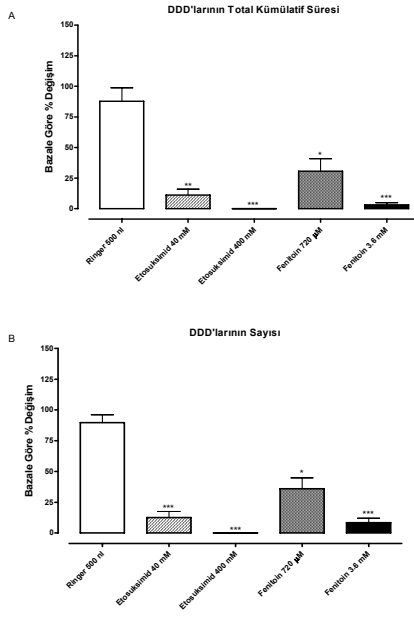
TFD Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklararası Bilimsel Etkileşme Seminerleri Programı, Prof. Dr. Orhan Altinkurt Toplantısı

8-10 Mart 2006, Uludağ

37

GAERS Grup II: intrakortikal yoldan uygulanan fenitoin ve etosüksidin diken ve yavaş dalga deşarj sayı ve süreleri üzerine etkisi

Şekil 7. GAERS sıçanlarında (Grup II) fenitoin ve etosüksimidin intrakortikal enjeksiyonlarının diken ve yavaş dalga deşarjların (DDD) total kümülatif süre (A) ve sayıları (B) üzerine olan etkisi. Tek yönlü varyans analizi ve post-hoc Bonferroni testi ile kontrol Ringer grubuna göre anlamlı farklılık, * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$.

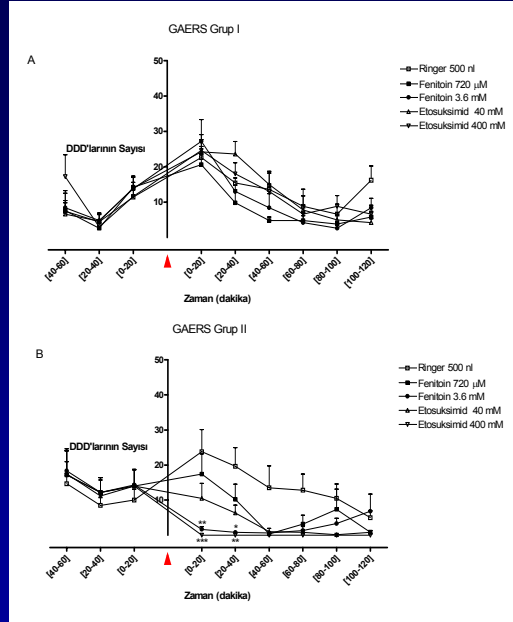


TFD Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklararası Bilimsel Etkileşme Seminerleri Programı, Prof. Dr. Orhan Altinkurt Toplantısı

8-10 Mart 2006, Uludağ

38

Şekil 8. GAERS sıçanlarında (Grup I (A) ve Grup II (B)) fenitoin ve etosüksimidin intrakortikal enjeksiyonlarından önce ve sonra 20 dakikalık zaman aralıklarında izlenen diken ve yavaş dalga değerlerinin (DDD) sayısı. * - $p < 0.05$, çift yönlü varyans analizi ve post-hoc Bonferroni testi ile kontrol Ringer enjeksiyonuna göre anlamlı farklılık.



TFD Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklararası
Bilimsel Etkileşme Seminerleri Programı, Prof.
Dr. Orhan Altinkurt Toplantısı

8-10 Mart 2006, Uludağ

39

Sonuç

- **Kortikal odak**
 - GAERS ve WAG/Rij'larda farklı olabilir
- **Fenitoin**
 - sistemik → DDD ↑
 - İntrakortikal odak → DDD ↓
 - GAERS grubunda kullanılan doz ve konsantrasyon WAG/Rij grubundan iki kat fazla

TFD Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklararası
Bilimsel Etkileşme Seminerleri Programı, Prof.
Dr. Orhan Altinkurt Toplantısı

8-10 Mart 2006, Uludağ

40

Sorular



- Fenitoinin sistemik ve lokal etkisi neden farklı?
 - Beyindeki diğer Na⁺ kanalları aracılı etki daha mı baskın?
 - Na⁺ kanalları dışında başka bir etki mekanizması mı?
 - Sistemik etki bir disinhibisyon mu?
 - Talamusda nasıl bir etki ortaya çıkar?
- GAERS ve WAG/Rij sıçanlarda kortikal odak farklı mı?
 - Absans nöbetlerin şiddeti odağın yerleşimine bağımlı olabilir mi?

Teşekkür

- Prof. Dr. Filiz Onat
- Dr. Gilles van Luijtelaar
- Ayten A. Gurbanova

GAERS - INSERM U398

- Astrid Nehlig
- Marguerite Vergnes
- Christian Marescaux





8-10 Mart 2006, Uludağ

TFD Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklararası
Bilimsel Etkileşme Seminerleri Programı, Prof.
Dr. Orhan Altinkurt Toplantısı

43



İlginiz için teşekkür ederim