

Lityum-Pilokarpin İle Oluşturulan Deneysel Epilepsi Modeli Üzerine Bir NMDA Antagonisti MK-801'in Antikonvülfif Etkisinin Klinik ve Elektrofizyolojik Olarak Araştırılması (*)

İbrahim BORA (**), Suat ÇELİK (***), Sibel GÜRÜN (****), Mustafa BAKAR (**), Mehmet ZARİFOĞLU (**), Ö. Faruk TURAN (**), İsmail Hakkı ULUS (****), Sadık SADIKOĞLU (**), Erhan OĞUL (**)

ÖZET

Kolinergic sistemin nöbet aktivitesini tetiklediği ve nöbet aktivitesinin sürdürülmesinde rol oynadığına inanılır. Lityum klorid verilen sıçanlara küçük dozlarda pilokarpin uygulanması sekonder jeneralize olan ve satusa dönüşen limbik nöbetlere neden olur. Çalışmada lityum klorid (3 mEg/kg/IP) uygulanan sıçanlara 24 saat sonra pilokarpin hidroklorid (30 mg/kg/IP) verilmeden önce MK-801 (1mg/kg/IP) enjekte edildi ve takiben davranış özellikleri gözlemlendi. Diğer bir grupta ise (n:10) genel anestezi (tiopental 50 mg/kg) altında sıçanlara 4 adet epidural elektrod yerleştirildi. ve sonra tüm deney boyunca EEG kaydı yapıldı. Çalışmanın sonunda MK-801'in lityumpilokarpinle oluşturulan nöbetlerde hem klinik olarak hem de elektroensefalografik olarak nöbet aktivitesini anlamlı olarak azalttığı görüldü.

Anahtar sözcükler: Lityum-pilokarpin, MK-801, deneysel epilepsi

SUMMARY

Anticonvulsant Effect of MK-801 Against Seizures Induced by Lithium-Pilocarpine: Clinical and Electrophysiologic Study

It is believed that the cholinergic system may play a role in triggering and maintaining seizure activity. Administration of small doses of pilocarpine to rats pretreated with lithium chloride induced limbic seizures that become secondarily generalized and evolve into status epilepticus. In this experimental study, Lithium chloride (3 mEg/kg/IP) injected to rats. After 24 hours MK-801 (1 mg/kg-IP) was given prior to pilocarpine hydrochloride (30 mg/kg/IP) and their behavioral patterns and seizures were observed. In a second group (n:10) rats were prepared surgically under general anesthesia (tiopental 50 mg/kg) with four epidural recording electrodes and then EEG was monitored continuously throughout the experiment. The result of the study showed that MK-801 significantly reduced the seizures activity both clinically and electroencephalographically in Lithiumpilocarpine induced seizures.

Key words: Lithium-Pilocarpine, MK-801, experimental epilepsy

GİRİŞ

Epilepsinin patogenezi yoğun olarak yıllardır araştırılmaktadır. Bu temel mekanizmaların araştırılması ve yeni tedavi yaklaşımları içinde deneysel olarak oluşturulan epilepsi modellerine gereksinim duyulmaktadır.

Epilepsi ve kolinergic mekanizmalar arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinmektedir. Ancak antikolinergic ilaçların antikonvülzan etkiye sahip olmaları nedeni ile epilepside kolinergic mekanizmaların tutulumu çok fazla dikkate alınmamaktadır⁽¹⁾.

Epilepsinin altında yatan hücresel olaylarda asetilkolin (ACh) işlevinin önemli olduğu yapılan çeşitli çalışmalarla gösterilmeye çalışılmaktadır⁽²⁾ (Kolinergic sistemin nöbet aktivitesini tetiklediği ve doğrudan eksitotoksik potansiyelle sahip olmasa da glutamat ve aspartat gibi nöral hasardan sorumlu eksitotoksik mekanizmaları uyarak nöbet ak-

(*) Bu çalışma XX. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde (9-14 Ekim 1994, Adana) Poster olarak sunulmuştur.

(**) Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

(***) Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı

(****) Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

tivitesinin sürdürülmesinde rol oynadığına inanılır^(3,4,5). Pilokarpin sıçanlarda sekonder jeneralize olan ve statusa dönüşen limbik nöbetlere yol açar⁽⁶⁾.

Bu çalışmada deneysel olarak lityum-pilokarpin ile nöbet oluşturulan sıçanlarda bir eksitator amino asit (EAA) antagonisti olan MK-801'in, bu epilepsi modeli üzerine olan klinik ve elektrofizyolojik etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

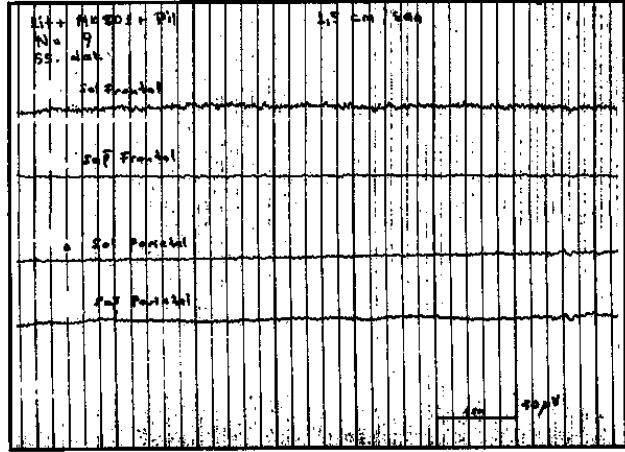
MATERYAL ve METOD

Çalışmada erişkin, ağırlıkları 200-300 gram arasında değişen erkek Sprague-Dawley türü sıçanlar kullanıldı. Tüm sıçanlar çalışmadan 14 gün önce Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme Merkezi'nden alınarak 4-5'li gruplar halinde, oda sıcaklığı 21 ± 1 C° olan bir odaya yerleştirildiler ve klasik diet+su ile beslendiler.

Çalışma grubu 1 (Ç1): (n:10): Bu grupta sıçanlara lityum klorid (3 mEq/kg) intraperitoneal (İP) verildikten 24 saat sonra pilokarpin hidroklorid (30 mg/kg) İP enjekte edildi. Takiben sıçanlardaki davranış özellikleri gözlemlendi.

Çalışma grubu 2 (Ç2): (n:10): Bu grupta sıçanlara MK-801+serum fizyolojik verilerek ortaya çıkan davranış özellikleri gözlemlendi.

Çalışma grubu 3 (Ç3): (n:10): Bu grupta sıçanlara aynı dozda lityum klorid verildikten 24 saat son-



Resim 2. Lityum verildikten sonra pilokarpin öncesi MK-801 uygulanan 9 nolu sıçanda normal EEG trasesi.

ra, Pilokarpin verilmeden 20 dakika önce MK-801 (1 mg/kg) İP verildi ve takiben davranış şekilleri gözlemlendi.

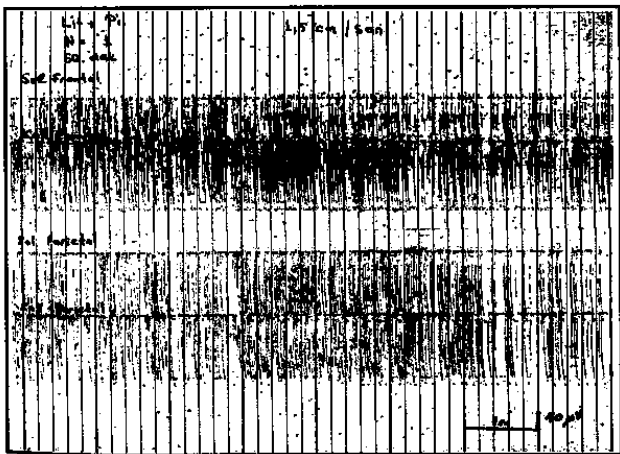
Çalışma grubu 4 (Ç4): (n:10): Bu grupta sıçanlara tiopental (50 mg/kg) anestezisi altında monopolar olarak frontal ve parietal lokalizasyonlarında olmak üzere 4 adet paslanmaz çelikten yapılmış vida elektrod dişçi matkabı ile kemik yapılar geçilerek epidural mesafeye yerleştirildi. Akrilik ile bu elektrodlar sağlandı. Bu cerrahi prosedürden sonra sıçanlar 3 gün süre ile bekletildiler. Daha sonra sıçanlara lityum verildi. 24 saat sonra pilokarpin uygulandı ve 8 kanallı Nihon Kohden marka EEG cihazına bağlanarak 90 dakika süre ile kayıt yapıldı (Resim 1).

Çalışma grubu 5 (Ç5): (n:10): Sıçanlara aynı cerrahi işlemler uygulandıktan ve elektrodlar yerleştirildikten sonra lityum verildi. 24 saat sonra pilokarpin veriliminden 20 dakika önce MK-801 İP olarak enjekte edildi ve yine EEG aletine bağlanarak kayıt yapıldı (Resim 2).

İLAÇLAR

Lityum klorid: 3 mEq/kg suda çözündürüldü ve İP olarak verildi.

Pilokarpin hidroklorid: 0.1-0.2 ml salinde çözündürüldü. 30 mg/kg dozunda İP olarak lityumdan 24 saat sonra verildi.



Resim 1. Lityum-pilokarpin uygulanan 1 nolu sıçanda jeneralize epileptik aktivite.

SKOR DAVRANIŞ

0	normal
1	limbik otomatizm ve tremor
2	baş sallama ve/veya ıslak köpeğin silkelene hareketi
3	düşme ile birlikte ön ekstremitelerin limbik klonik hareketleri
4	klonik tonik nöbetler
5	status epileptikus (en azından 60 dk. daha uzun süren nöbet) ilave puanlar
6	pilokarpın verilmesinden sonraki 30 dak. içinde ölüm
7	pilokarpın verilmesinden sonra 31-180 dak. içerisinde ölüm

SKOR EEG

0	normal
1	fokal/jeneralize yavaş dalga aktivite
2	seyrek fokal epileptik aktivite
3	sık aralıklarla fokal epileptik aktivite
4	fokal başlayıp jeneralize olan epileptik aktivite
5	seyrek jeneralize epileptik aktivite
6	sık aralıklarla jeneralize epileptik aktivite
7	fokal ve/veya jeneralize status

MK-801 (Merck-Sharp-Dohme): 1 mg/kg olacak şekilde %0.9'luk NaCl ile çözüldürüldükten sonra İP olarak verildi.

Sıçanların davranış farklılıklarına karar verebilmek için her sıçan üstü açık bir tel kafes içersine konuldu ve tüm sıçanlardaki davranış değişiklikleri 12-18 saatleri arasında değerlendirildi. Cerrahi işlem uygulanmayan grupta lityum ve pilokarpın verildikten sonra sıçanlar 3 saat süre ile gözlemlendiler. Davranış değişiklikleri 0-7 arasında derecelendirildi⁽⁷⁾.

İstatistiksel çalışmada; nöbetlerin başlangıç zamanları T testi ile, klinik ve EEG skorları ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi.

SONUÇLAR

Lityum-pilokarpın verilen sıçanlarda ortalama 19.5.dak. sonra (16-22 dak) limbik nöbetler başladı. 7'sinde baş sallama ya da ıslak köpek silkelene mesinde şeklinde, 3 sıçanda ise ön ayakların havaya kalkması ve klonik kasılmalar şeklinde nöbetler başladı. Ortalama 29.2 dak. sonra sıçanlar jeneralize tonik klonik nöbetler (JTKN) geçirmeye başladılar (24-38 dak). Yedi sıçan 60 dakika içerisinde statusa girdiler. Bu sıçanlardan bir tanesi (No 9)

67. dakikada eksitus oldu. Pilokarpın verilmesinden bir dakika sonra tüm sıçanlarda sekresyon artışı görüldü.

LİTYUM-PİLOKARPİN ALAN GRUPTA KLİNİK DEĞERLENDİRME

No	Nöbet başlama zamanı (dak.)	Nöbet şekli	Skor
1	20	baş sallama	2
	38	JTKN	4
2	18	ön eks. klonik kasılma	3
	34	JTKN	4
			5
3	22	ön eks. havaya kalkması ve klonik kasılma	3
	26	JTKN	4
		status	5
4	22	ön eks. havaya kalkması ve klonik kasılma	3
	28	JTKN	4
		status	5
5	16	baş sallama, silkeleme	2
	24	JTKN	4
6	17	baş sallama	2
	31	JTKN	4
		status	5
7	20	baş sallama, kaşınma	2
	27	JTKN	4
		status	5
8	20	baş sallama	2
	26	JTKN	4
9	22	baş sallama	2
	28	JTKN	4
		status	5
	67	ex.	6
10	18	baş sallama, silkeleme	2
	30	JTKN	4
		status	5

Sadece MK-801-serum fizyolojik verilen grupta ort. 13.3 dak. sonra tüm sıçanlarda ataksi, kas tonusunda azalma, sırtüstü bırakıldıklarında doğrulamama ön ve arka ayaklarını kullanamama şeklinde davranışlar görüldü. 2 saat sonra ve 24 saat sonra aynı davranış özellikleri devam ediyordu.

Lityum verilen sıçanlarda pilokarpın verilmeden 20 dak. önce MK-801 verildiğinde ort. 11.5 dak. sonra tüm sıçanlar baş sallama şeklinde davranış gösterdiler. Takiben 6 sıçanda 15-120 sn. arasında değişen kısa süreli JTKN (ort.31.dak.) görüldü. Hiçbir sıçan statusa girmedi. JTKN süresi de sade-

LİTYUM-PILOKARPİN ALAN GRUPTA KLİNİK DEĞERLENDİRME

No	Nöbet başlama zamanı (dak.)	Nöbet şekli	Skor
1	14	baş sallama	2
	30	kısa sür. JTKN	4
2	14	baş sallama	2
	19	kısa sür. JTKN	4
3	13	baş sallama	2
	30	kısa sür. JTKN	4
4	8	baş sallama	2
	14	baş sallama	2
5	30	kısa sür. JTKN	4
	10	baş sallama	2
6	45	kısa sür. JTKN	4
	9	baş sallama	2
7	11	baş sallama	2
	32	kısa sür. JTKN	4
8	9	baş sallama	2
	13	baş sallama	2
9	29	kısa sür. JTKN	4
	10	baş sallama	2
10	29	kısa sür. JTKN	4

ce lityum-pilokarpin verilen gruba göre çok kısa süreli idi. Lityum-pilokarpin grubunda klinik de-

ğerlerin maksimum skoru 48 olarak bulunurken, Lityum-MK-801- pilokarpin ile tedavi edilen grupta maksimum skor 34 olarak bulundu (p=0.003).

Lityum-MK-801-pilokarpin verilerek EEG kaydı yapılan grupta vizüel olarak nöbet gözlenmedi. Ancak 2 sıçan (5 ve 10 nolu) EEG kaydının birinci saatinden sonra ex. oldular.

Lityum-pilokarpin grubunda EEG skoru 63 olarak bulunurken, lityum-MK-801-pilokarpin grubunda EEG skoru 35 olarak bulunmuştur (p=0.002).

TARTIŞMA

Bu çalışmada lityum verilen sıçanlara 24 saat sonra muskarinik kolinergik agonist pilokarpin uygulanarak epileptik nöbetler ortaya çıkarılmıştır. Normal dozlarda lityum ya da pilokarpinin tek başlarına kullanılmaları konvülsiyonlara neden olmaz. Honchar ve Olney, lityumun sıçanlarda nöbet eşiğini düşürdüğünü ve pilokarpinle birlikte kullanıldığında nöbetlerle birlikte beyin hasarı oluşturduğunu⁽⁸⁾, Joep ve ark. ise lityumun kısa ya da uzun

LİTYUM-PILOKARPİN GRUBUNDA EEG SKORU

No.	Nor.	yavad. aktivite	sey. fok. ep. aktivite	sık fok. ep. aktivite	fokal+jen. ep. aktivite	sey. jen. ep. aktivite	sık jen. ep. aktivite	st.
1	-	-	-	-	FP2, P4+jen.	-	-	+
2	-	-	-	-	-	-	jen. ep.	+
3	-	-	-	-	FP1, FP2+jen.	-	-	+
4	-	-	-	-	FP1, FP2+jen.	-	-	-
5	-	-	-	-	FP1, P3+jen.	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	jen. ep.	-
7	-	-	-	-	-	-	jen. ep.	+
8	-	-	-	-	P4, P3+jen.	-	-	+
9	-	-	-	-	P4, P3+ jen.	-	-	+
10	-	-	-	-	FP1, P3+jen.	-	-	+

LİTYUM-MK 801-PILOKARPİN GRUBUNDA EEG SKORU

No.	Nor.	yavad. aktivite	sey. fok. ep. aktivite	sık fok. ep. aktivite	fokal+jen. ep. aktivite	sey. jen. ep. aktivite	sık jen. ep. aktivite	st.
1	-	teta	-	-	-	-	-	+
2	-	teta	-	-	-	jen. ep.	-	-
3	-	teta	-	P3	-	-	-	-
4	-	teta	P4	-	-	-	-	-
5	-	teta	-	-	FP1+jen.	-	-	ex
6	-	teta	FP1	-	-	-	-	-
7	-	teta	-	-	P3, P4+jen.	-	-	-
8	-	teta	-	-	P3, P4+jen.	-	-	-
9	-	teta	-	-	FP1+jen.	-	-	-
10	-	teta	-	-	-	jen. ep.	-	ex

sürelili kullanımından sonra ACh metabolizmasında artma olduğunu rapor etmişlerdir⁽⁹⁾. Haas ve Ryall, sıçanlarda ve kedilerde beyin ve omuriliğin kolinoseptif nöronları üzerine lityumun eksitator etki gösterdiğini bildirmişlerdir⁽¹⁰⁾. Lityum insanlarda da nöbet eşliğini düşürür ve temporal lob nöbetlerini presipite eder⁽⁸⁾. Sadece lityum verilen sıçanlarda sedasyon dışında başka bir bulgu görülmez⁽⁸⁾. Turski, yüksek dozlarda pilokarpin (300-400 mg/kg) uygulamasının sıçanlarda limbik nöbetlerle birlikte hipokampus, amigdala ve korteksde EEG değişiklikleri ortaya çıkardığını rapor etmiştir⁽¹¹⁾. Lityum verilen sıçanlara 24 saat sonra küçük dozlarda pilokarpin (30 mg/kg) uygulanırsa status epileptikus ortaya çıkar ve sıklıkla 24 saat içerisinde fatal seyreder^(8,12). Bu çalışmada da pilokarpinin düşük dozu (30 mg/kg) tercih edilmiştir. Lityum-pilokarpin grubundaki sıçanların %70'i bir saat içerisinde tonik-klonik satusa girmişlerdir. 24 saat sonunda ise sıçanların % 40'ı hala yaşıyordu. Lityum pilokarpin verilen sıçanlarda ort. 15-30 dak. sonra konvülsiyonlar ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada ise lityum-pilokarpin grubunda ort. 19.5 dak. sonra limbik nöbetler, ort. 29.2 dak. sonra ise JTKN ortaya çıkarken, lityum-MK-801-pilokarpin alan grupta ort. 11.5 dak. sonra sadece baş sallama şeklinde limbik nöbetler, ort. 31 dak. sonra motor nöbetler görüldü. Limbik nöbetlerin başlangıcı bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p < 0.0001$) motor nöbetlerin başlangıç zamanı arasında istatistiksel anlamlılık saptanamadı ($p < 0.05$). Sıçanlarda pilokarpinle oluşturulan statub epileptikus takiben uzun süreli bir periyotta spontan rekürren nöbetler (SRN) saptanmaktadır. İlk SRN genel olarak pilokarpinle oluşturulan satusdan sonraki 5-10. günlerde görülmektedir. Bu çalışmada sıçanlar uzun süre takip edilemediklerinden SRN görülmemiştir.

İntrasellüler ve ekstrasellüler kayıt tekniklerinin gelişmesi epilepsinin hücrel mekanizmaları üzerine olan araştırmaları stimüle etmiştir. Beyinde muskarinik kolinerjik eksitasyonun voltaja bağımlı ve Ca^{++} 'a bağımlı K^+ iletisinde azalmanın bir sonucu olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir⁽¹⁴⁾. Pilokarpin, lityum-pilokarpin epileptik nöbetlerini takiben görülen sitopatoloji ile glutamatın doku reaksiyonunun benzer özellikler göstermesi kolinerjik sistemin eksitotoksik potansiyele sahip olduğu anlamına gelmez⁽³⁾. Kolinerjik sistemin nöbet akti-

vitisenini tetiklenmesinde ve sürdürülmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Kolinerjik sistem glutamat ve aspartat gibi nöronal hasardan sorumlu eksitotoksik mekanizmaları uyarak nöbet aktivitesinin sürdürülmesinde rol oynar. Bu nedenle antikolinerjik ilaçlar nöbetlerin başlamasını engeller fakat devam eden nöbetlere etki etmezler. Nöbetlerin kimyasal modelinde antikolinerjik ilaçların antikonvülzan etkilerinin olmaması epileptogenezde ACh'nun anahtar rolü oynadığı postulatına engel değildir⁽⁴⁾.

Pilokarpin ile oluşturulan nöbetlerle birlikte olan hücre hasarının ultrastrüktürel analizinde, elektron mikroskopik düzeyde nöronal hücre gövdeleri ve dendritlerde şişme ve astroglial elemanlarda dilatasyon görülmüştür^(3,15). Aksonlar rölaf olarak korunmuştur. Bu sitopatolojik pattern glutamat ile beyinin eksitotoksik reaksiyonuna benzer⁽⁴⁾.

Lityum-pilokarpin ile tedavi edilen sıçanlarda oluşan nöbetler esnasındaki nörotransmitter fonksiyon çalışmalarında konvülsiyonların başlangıcından hemen önce hipokampus, korteks ve striatumda ACh konsantrasyonunda azalma gösterilmiştir. Status epileptikus başladığı zaman ACh konsantrasyonu uzun bir süre korteks ve hipokampusda ileri derecede artmış ancak striatumda artmamıştır. Bunun nedeni ise bilinmemektedir. Kolin düzeyi ise bu üç bölgede status esnasında artmıştır. Lityum-pilokarpinle oluşturulan nöbetler sırasındaki ACh konsantrasyonundaki değişikliklerin analizi status sırasında ACh'in sentez regülasyonundaki bozukluğu düşündürmektedir⁽¹⁶⁾.

Sıçanlarda pilokarpin ile oluşturulan nöbetlerin elektrografik analizinde, korteks ve amigdala ile karşılaştırıldığında hipokampus en önce aktive olur. Bu gözleme zıt olarak Clifford ve ark. elektrografik aktivitenin ventral pallidum veya nukleus accumbens çevresindeki ventral önbeyinden kaynaklandığını rapor etmişlerdir.

Glutamat ve aspartat gibi EAA nörotransmitterler nöbet aktivitesinin başlamasında ve yayılımında rol oynarlar ve beyin hasarına neden olurlar⁽¹⁷⁾. MK-801 bir EAA antagonistidir. NMDA reseptörlerini bloke eder. Maksimal elektroşok ve kimyasal ajanlarla oluşturulan nöbetlere karşı çok etkilidir⁽¹⁸⁾. Kolinesteraz inhibitörleri tarafından oluşturu-

ruhan konvülziyonları ve elektrografik nöbet aktivitesini etkin olarak durdurur ya da azaltır⁽¹⁹⁾. MK-801'in pilokarpinden önce verildiğinde doza bağlı olarak elektrografik nöbet aktivitesinin süresinde ve yoğunluğunda azalma meydana getirdiği bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Keza Ormandy, Jope ve Snead, MK-801'in sıçanlarda lityum-pilokarpin modelinde nöbet aktivitesini önlemede etkili olduğunu, fakat böyle bir aktiviteyi durdurmada daha az etkili olduğunu rapor etmişlerdir⁽²⁰⁾. Çalışmamızda lityum-pilokarpin ile oluşturulan nöbetlere karşı MK-801'in hem klinik nöbetleri önlemede hem de elektrografik olarak epileptik aktiviteyi azaltma ya da ortadan kaldırma açısından çok etkili olduğu görülmüştür. MK-801 limbik nöbetler üzerine çok etkili olamazken motor nöbetlere, tonik klonik nöbetlere etkili olmuştur. Tonik klonik nöbetlerin süresini ve sıklığını belirgin olarak azaltmıştır. MK-801 uygulanan sıçanların hiçbirisi status epileptikusa girmemiştir. Lityum-pilokarpin grubunda EEG kayıtlarında sıçanların %70'inde fokal başlayıp takiben jeneralize olan diken dalga aktivite, %30'unda ise başlangıçtan itibaren jeneralize diken dalga aktivite görülmüş ve bu grubun %70'inde takiben klinik ve elektrografik olarak status aktivitesi saptanmıştır. Pilokarpin öncesi MK-801 uygulanan grubun EEG'sinde ise tüm sıçanlarda genel olarak yavaş dalga aktivite (muhtemelen MK-801'e bağlı aktivite) trasede belirginleşmiştir. 3 sıçanda fokal diken dalga, 4'ünde seyrek aralıklarla fokal + jeneralize diken dalga aktivite, 2'sinde ise kısa süreli jeneralize diken dalga görülmüştür. Bir sıçan ise teta aktivite dışında epileptik aktivite göstermemiştir.

Sonuç olarak epilepsiye patogenetik yaklaşımda kolinerjik sistemin önemli olduğu, MK-801'in lityum-pilokarpin ile oluşturulan nöbetleri klinik ve elektroensefalografik olarak belirgin düzeyde düzelttiği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Maynert EW, Marczyński TJ, Anthony A: The role of the neurotransmitter in the epilepsies, *Adv. Neurol* 1975; 13:79-147
2. Dichter MA, Ayala GF: Cellular mechanisms of epilepsy: A

status report, *Science* 1987; 237: 157-164

3. Clifford DB, Olney JW, Maniotis A, Collins RC, Zorumski CF: The functional anatomy and pathology of lithium-pilocarpine and high-dose pilocarpine seizures, *Neuroscience* 1978; 23:953-968

4. Olney JW: Inciting excitotoxic cytotoxicity among central neurons. In: *Excitatory amino acid and seizures disorder*. Y Ben-Ari, R Schwarcz, eds. Plenum Press, New York, 1986; 631-645

5. Bradford HF, Peterson DW: Current views of the pathobiochemistry of epilepsy. *Mol Aspects Med* 1987; 9:119-172

6. Turski WA, Czuczwar SJ, Kleinrok Z, Turski L: Cholinomimetics produce seizures and brain damage in rats, *Experimentia* 1983; 39:1408-1411

7. Janusz W, Kleinrok Z: The role of the central serotonergic system in pilocarpine induced seizures: Receptor mechanism, *Neuroscience Res* 1989; 7:144-153

8. Honchar MP, Olney JW, Sherman WR: Systemic cholinergic agents induce seizures and brain damage in lithium treated rats, *Science* 1983; 220:323-325

9. Jope RS: Effect of lithium treatment in vitro and in vivo on acetylcholine metabolism in rat brain, *J. Neurochem* 1979; 33:487

10. Haas HL, Ryall RW: An excitatory action of iontophoretically administered lithium on mammalian central neurons, *Br J Pharmacol* 1977; 60:185

11. Turski WA, Cavilheiro EA, Bortolotto ZA, Mello LM, Schwarz M, Turski L: Seizures produced by pilocarpine in mice: A behavioral electroencephalographic and morphological analysis, *Bain Res* 1984; 321:237-253

12. Morrisett RA, Jope RS, Snead OC: Effects of drugs on the initiation and maintenance of status epilepticus induced by administration of pilocarpine to lithium pretreated rats, *Exp Neurol* 1987; 91: 471-480

13. Turski WA, Czuczwar SJ, Cavilheiro EA, Turski L, Kleinrok Z: Acute and long term effects of systemic pilocarpine in rats: Spontaneous recurrent seizures as a possible model of Pharmacol 1983; 324:25

14. Benardo LS, Prince DA, Sloviter RS: Excitotoxic mechanisms of epileptic brain damage, *Adv. Neurol* 1982;249:333-344

15. Olney JW, Collins RC, Sloviter RS: Excitotoxic mechanisms of epileptic brain damage, *Adv Neurol* 1986; 44:857-877

16. Jopen RS, Simonato M, Lally K: Acetylcholine content in rat brain is elevated by status epilepticus induced by lithium and pilocarpine. *Jour of Neurochem* 1986; 49 (3): 944-951

17. Braitman DJ, Sparenborg S: MK-801 protects against seizures induced by the cholinesterase inhibitor soman. *Brain Res Bull* 1989; 23:145-148

18. Clineschmidt BV, Williams M, Witoslawski JJ, Bunting PR, Risley EA, Totaro JA: Restoration of shock-suppressed behavior by treatment with (+) 5-methyl-10-11-dihydro-5Hidbenzo (a,d) cyclohepten-5 n-imine (MK-8014), a substance with potent anticonvulsant, central sympathomimetic and apparent anxiolytic properties. *Durg Dev Res* 1982; 2: 147-163

19. Sparenborg S, Brennecke LH, Nancy KJ, Braitman J: Dizocilpine (MK-801) arrests status epilepticus and prevents Dizocilpine (MK-801) arrests status epilepticus and prevents brain damage induced by soman. *Neuropharm* 1982; 31:357-368

20. Ormandy GC, Jope RS, Snead OC: Anticonvulsant actions of MK-801 on the lithium-pilocarpine model of status epilepticus in rats. *Expl Neurol* 1989; 106:172-180