

İdiopatik Epilepside İz Elementler ve Antioksidan Mekanizmalar

Sema YAVUZER
Adnan GÜVENER
Güzin ÖZELÇİ
Nezahat ZALOGLU
i. Ethem AKÇIL
İbrahim BİLGİN
Onur KARAN
Nursel AYDIN
Uğur KARAGÜL

IDIOPATHIC EPILEPSY - TRACE ELEMENTS
AND ANTIOXIDANT MECHANISMS

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji ve Nöroloji Anabilim Dalları, ANKARA

Geliş Tarihi: 10 Ocak 1985

ÖZET

Çalışma idiyopatik epilepsi olgularında serum iz element düzeyleri ile antioksidan enzimlerden prirncr öneme sahip süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesini araştırmak amacı ile yapıldı, 55 idiyopatik epilepsi olgusunda serum çinko, bakır, ö₁-AT, a₂-M ve eritrosit SOD aktivitesi incelendi, 20 sağlıklı genç erişkinden kontrol değerler elde edildi. Serum çinko ve bakır düzeyleri Perkin-Elmer Atomik Absorbsiyon spektrofo to metrisinde, Eritrosit SOD aktivitesi Beckman Spektrofotometrisinde ölçüldü. Serum a₁-AT ve a⁻M değerleri radyal immundiffüzyon yöntemi ile saptandı. Bulgular karşılaştırıldı ve istatistik olarak değerlendirildi.

Epilepsi olgularında serum bakır düzeyi ve eritrosit SOD aktivitesi anlamlı olarak yüksek ($p < 0,01$, $p < 0,001$), serum çinko düzeyi anlamlı derecede düşük ($p < 0,01$) bulundu. Serum ot₁-AT ve a₂-M değerleri bakımından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Elde edilen sonuçlar literatür ışığında çinko ve/veya bakır metabolizmaları ile inhibe edici sinaptik iletim (GABA ve torin yönünden) ve antioksidan aktivite ilişkisi yönünden irdelenerek, idiyopatik epilepsi patogeneğinde nöronal antioksidan aktivite yetersizliğinin (özellikle CA ve GPx) önemli rolü olabileceği sonucuna ulaşıldı.

Anahtar kelimeler: İdiopatik epilepsi, iz elementler, antioksidan mekanizmalar, SOD

SUMMARY

*The purpose of this study is to determine the serum trace element levels and the erythrocyte superoxide dismutase (SOD) activity in idiopathic epilepsy cases. The serum zinc, copper, cti-AT, a₂-M and the erythrocyte SOD activity were assayed in 55 idiopathic epilepsy cases. Control values were obtained from 20 healthy young adults. The serum zinc and copper levels were measured by Perkin-Elmer atomic absorption spectrophotometer, and the erythrocyte SOD activity was determined by Beckman 26 Model spectrophotometer. The serum &t*AT and OCi-M values were obtained by the radial immunodiffusion technique. The results were compared and evaluated statistically.*

The serum copper levels and the erythrocyte SOD activity were significantly increased ($p < 0,01$, $p < 0,001$) but the serum zinc levels were markedly decreased ($p < 0,01$) in the epileptic cases. There was not significant difference between the serum ftj-AT and a₂-M values of the patients and the control groups ($p > 0,05$).

The results were discussed through the relations with zinc and/or copper m lism and inhibitory synaptic transmission (GABA and taurine) and the antioxidant activity, considering that the deficiency in the neuronal antioxidant activity (particularly CA and GPx) may play an important role in the pathogenesis of idiopathic epilepsy.

Key words: Idiopathic epilepsy, trace elements, anti-oxidant mechanisms, superoxide dismutase

TJ Res Med Sci V, 3, N. 1, 1985, 82-87

T Ki Tıp Bil Araşt Dörgisl Ç.3, S.1, 1985, 82-87

Epilepsi olgularında düşük çinko ve yükselmiş bakır seviyeleri bir çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (9, 24). Çinko ve bakır düzeylerindeki değişiklikler strese karşı genel bir reaksiyon olarak pek çok durumda ortaya çıkabilmekle birlikte, en azından bazı

epilepsi formları ile çinko ve/veya bakır metabolizması arasında direkt bir ilişkinin bulunabileceği düşünülmektedir.

Diğer taraftan deneysel olarak oluşturulan epileptojen fokuslarda lipid peroksidasyon saptanmış ve

epileptik aktivite patogenezinde nöron membranlarındaki lipid peroksidasyonu aktivasyonunun önemli olabileceği ileri sürülmüştür (33, 41, 50). Lipid peroksidasyon organizmada aktive olmuş oksijen formlarının arttığı hallerde veya antioksidan mekanizmaların yetersizliğinde oluştuğuna göre (16), özellikle idiopatik epilepsi patogenezinde nöronal antioksidan mekanizmaların yetersizliği belirli bir role sahip olabilir. Çinko, bakır, demir gibi elementlerin antioksidan enzimlerin yapı ve aktiviteleri yönünden gerekliliği ve epilepsi olgularındaki iz element seviyesi değişiklikleri de bu düşünüşü kuvvetle destekler durumdur.

Yaptığımız literatür incelemesinde epilepsi - antioksidan aktivite ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle sunulan çalışma idiopatik epilepsi tanısı almış olgularda serum iz element düzeyleri ile antioksidan enzimlerden primer öneme sahip olan süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesini araştırmak amacıyla yapıldı.

MATERYAL ve METOD

Çalışmada idiopatik epilepsi tanısı konmuş 55 olguda serum çinko, bakır alfa-1-antitripsin (tt1-AT), alfa-2-makroglobulin (a₂-M) düzeyleri ve eritrosit SOD aktivitesi incelendi. 20 sağlıklı erişkinde kontrol değerler elde edildi.

Element tayinleri Perkin-Elmer Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresinde yapıldı (36). CVt-AT ve CV₂-M miktarları radyal immüno-diffüzyon yöntemi ile saptandı. Eritrosit SOD aktivitesi Beckman Model 26 Spektrofotometrede incelendi. Yöntemin esası riboflavin mevcudiyetinde SOD tarafından nitroblue tetrazolium redüksiyonunun inhibisyonuna dayalı idi (51). Epileptik hasta ve kontrol değerleri student's-t testi ile istatistik olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamızda epileptik hastalarda serum çinko seviyesi düşük, bakır düzeyi yüksek ve kontrol değerlerle karşılaştırmada fark anlamlı bulundu (Tablo -1). Bakır/çinko oranı hasta grubunda ortalama 3,69, kontrol grupta 1,42 olarak hesaplandı. Tabloda serum çinko ve bakır ortalama değerleri verilen epilepsi olguları anti-epileptik tedavi altında idi. Tedavi görmemiş 2 olguda elde edilen Zn²⁺ ve Cu²⁺ bulguları tedavi gören hastalarınkine benzer düzeyde idi.

Epileptik olgularda ve kontrol grupta elde edilen serum cvt-AT ve a₂-M değerleri arasında anlamlı bir fark gözlenmedi.

Eritrosit SOD aktivitesi epilepsi grubunda ortalama 4200.00 ± 159.00 U/gr-Hb, kontrol grupta ortalama 3309.00 ± 65.00 U/gr-Hb olarak bulundu. Eritrosit SOD aktivitesinin hasta grubunda kontrollere göre

anlamlı derecede yüksek olduğu istatistik olarak saptandı (p < 0.001).

Özet olarak çalışmamızda idiopatik epilepsi tanısı almış olgularda kontrollere göre serum çinko düzeyi düşük, serum bakır düzeyi ve eritrosit SOD aktivitesi yüksek bulundu (Şekil - 1). Serum a₂-AT ve a₂-M miktarları normal sınırlar içinde idi.

Tablo -1

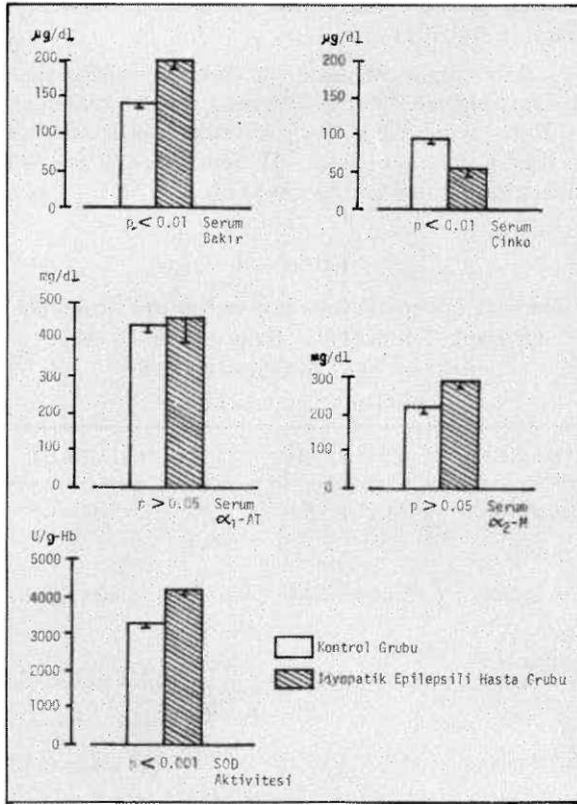
İdiopatik Epilepsi Olgularında ve Kontrol Grubunda Ortalama Serum Çinko, Bakır Cyt -AT, a₂-M ve Eritrosit SOD Aktivitesi Değerleri (ortalama ± standart hata)

ÖLÇÜM	EPİLEPTİK	KONTROL
Zn ugr/dl	52.73 ± 6.65	95.00 ± 2.97
	p < 0.01	
Cu ugr/dl	194.63 ± 9.24	135.00 ± 5.53
	p < 0.01	
Ü1-AT mg/dl	453.48 ± 71.40	436.67 ± 23.32
	p > 0.05	
Ü2-M mg/dl	288.71 ± 22.70	225.00 ± 15.01
	p > 0.05	
SOD U/gr-Hb	4200.00 ± 159.00	3309.00 ± 65.00
	p < 0.001	

TARTIŞMA

Çalışmamızda epilepsi grubunda serum çinko değerleri düşük, bakır değerleri yüksek bulundu. Literatürde benzer bulgular vardır (5, 9, 24). Genellikle epileptiklerde gözlenen serum Zn ve Cu seviyesi değişikliğinin üç nedene bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (1, 5, 9); a) Nöbetler sırasında aşırı kas aktivitesinin oluşturduğu stres, b) Antiepileptik tedavinin etkisi, c) Çinko ve/veya bakır metabolizması ile epilepsi arasındaki muhtemel ilişki.

Epilepsi vak'alarında saptanan normal cvt-AT ve cv₂-M değerleri birinci olasılığın pek geçerli olmadığını gösterir niteliktedir. Diğer taraftan bazı araştırmacılar tedavi gören ve görmeyen hastalarda serum çinko ve bakır değerleri bakımından anlamlı bir fark gözlediklerini (bizim 2 vakamızda da olduğu gibi) bildirmişlerdir (24). Barbean ve çalışma arkadaşları da normal sağlıklı gönüllülerde anti-epileptik ilaç uygulamasının serum çinko ve bakır düzeylerini değiştirmediğini saptamışlardır (5). Sonuç olarak epilepsi olgularında saptanan düşük çinko ve yüksek bakır düzeyleri anti-epileptik tedaviye de bağlı görünmemektedir. Bu durumda çinko ve/veya bakır metabolizmasındaki bir bozukluğun direkt veya indirekt olarak, büyük olası-



Şekil 1. Kontrol grubu ve idiopatik epilepsili hasta grubunda ve ortalama serum bakır, çinko, ev,-AT, α₁-M ve eritrosit SOD aktivitesi düzeyleri.

İkla da antioksidan mekanizmaları etkilemek suretiyle epilepsi patogeneğinde önemli role sahip olma ihtimali kuvvet kazanmaktadır (1, 4, 32).

Epilepsi patogenezi bakımından literatürde üzerinde en fazla durulan mekanizma inhibe edici sinaptik iletimin ve inhibe edici nörotransmitter 7 aminobütirik asit (GABA) yetersizliğidir (18,25,28,29,34, 42, 53). GABA santral sinir sisteminde pre ve post sinaptik inhibisyona aracılık etmektedir (25). Ayrıca GABA, yetersizliğinin konvülsif bozukluklarda rolü olabileceği kabul edilen noradrenalinin "turnover"ını kolaylaştırmaktadır (2, 7, 8,12).

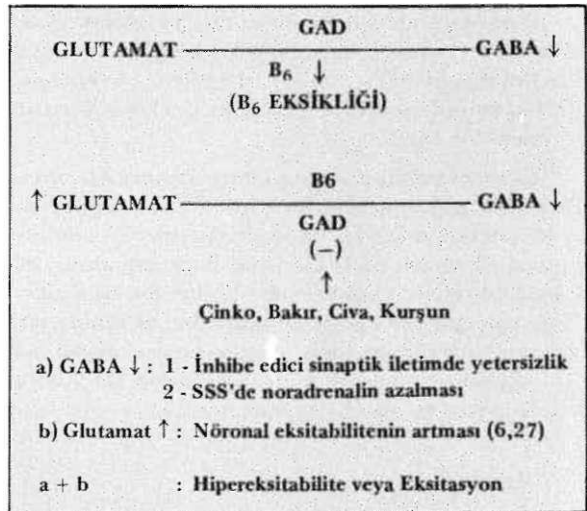
Bir çok araştırmada epilepsi olgularında serebrospinal sıvı (CSF) GABA düzeyi düşük bulunmuş ve nöbet eşiği ile GABA düzeyi arasında pozitif korrelasyon saptanmıştır (29, 49). Yine GABA transaminaz inhibitörü olan 7-acetylenic GABA (GAG) uygulaması amigdala stimülasyonu ile oluşturulan nöbetleri tamamen önlemektedir (30, 31).

GABA sentezi, glutamattan glutamat dekarboksilaz (GAD) enzimi etkisiyle gerçekleşmektedir ve bir çinko metalloenzim olan GAD'ın etkisi için B₆-fosfat gereklidir (Şekil - 2) (20, 21, 39). GABA'nın sinaptosomal membranda bağlanma veya depolanması Zn-ATP-GABA kompleksi şeklinde olmaktadır (5).

Diğer taraftan GAD aktivitesi için gerekli olan Vit. B₆ sindirim kanalında Zn emilimini kolaylaştırmaktadır (22, 15). Nitekim epileptik nöbetleri olan ve CSF GABA düzeyi düşük bazı genç hastalarda Vit. B₆ eksikliği saptanmış ve anti epileptik tedaviye cevap vermeyen bu hastalarda pridoksin etkili olmuştur (3). Ayrıca, normalden yüksek düzeylerde oldukları zaman Zn²⁺ ve Cu²⁺ GAD enzimi inhibisyonu yoluyla GABA sentezi azaltıcı bir etkinlik göstermektedirler (1, 52). Sonuç olarak Zn²⁺ eksikliği ve/veya Cu fazlalığı santral sinir sistemi GABA düzeyini düşürücü etkinliği ile epilepsi patogeneğinde rol oynayabilecektir.

Epilepsi patogeneğinde üzerinde durulan diğer bir inhibe edici nörotransmitter, yaygın kaniya göre nöromodülatör torindir (5, 23).

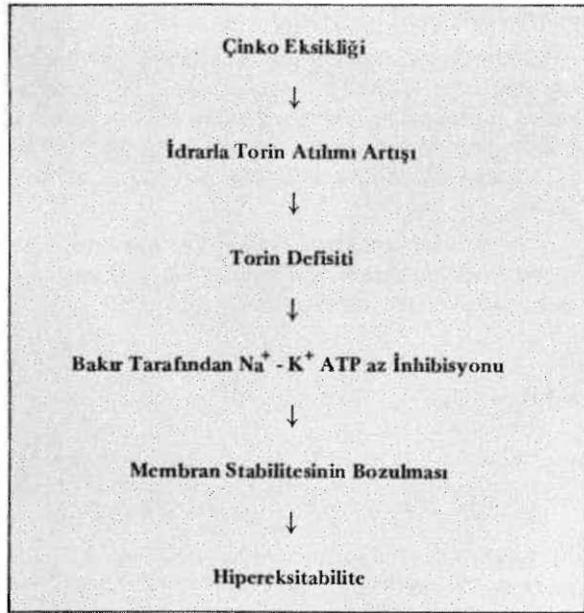
Literatür verilerine göre epileptik hastalarda ve deneysel olarak oluşturulan epileptojen fokuslarda torin defisiti saptanmıştır (47, 48). Yine elektriksel stimülasyonla oluşturulan jeneralize epilepside beyin torin miktarı az bulunmuştur (49). Torin uygulaması nöbet sıklığını azaltmaktadır (46).



Şekil-2. Epilepsi - GABA - Zn/Cu ilişkisi

Membran stabilize edici bir amino asit olan torinin beyinde dağılımı GABA ve çinkoya benzer (19, 37, 38, 40). Beyinde yeterli miktarda bulunması için Zn²⁺ gereklidir, çinko eksikliğinde idrarla atılımı artar ve torin defisiti oluşur (Şekil - 3) (5). Torin, membran Na⁺-K⁺ ATP azını inhibe edici iz elementleri (Zn²⁺, Cu²⁺ gibi) çelasyonla azaltıcı etkinliğe sahiptir (45). Torin böylece Na⁺-K⁺ pompa aktivitesini, hücre içi ve dışı K⁺ konsantrasyonunu güvenceye alır. Bu nedenle torin eksikliği membran stabilitesinin bozulmasıyla hipereksitabilite eğilimi oluşturur.

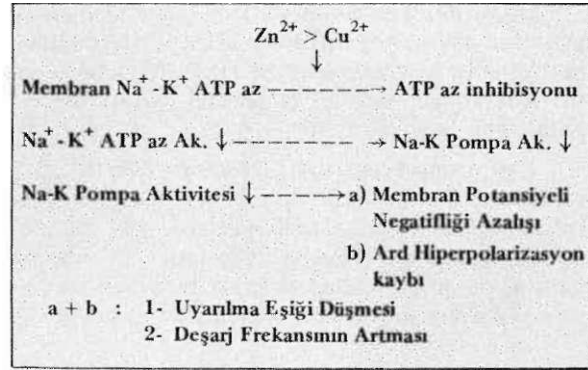
Esasen epilepside nöbet aktivitesinin başlaması ve devamında Na⁺-K⁺ ATP az inhibisyonunun sorumlu olabileceği ısrarla ileri sürülmektedir (11, 14). Deneysel



Şekil-3. Epilepsi - Torin - Çinko ilişkisi

sel epilepsi modellerinde $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP az aktivitesi azalması saptanmıştır (11). Deney hayvanlarında intraventriküler Zn^{2+} , Cu^{2+} ve ouabain enjeksiyonları konvülsiyona neden olur. Etki $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP az inhibisyonu ile olmaktadır (13,14, 35).

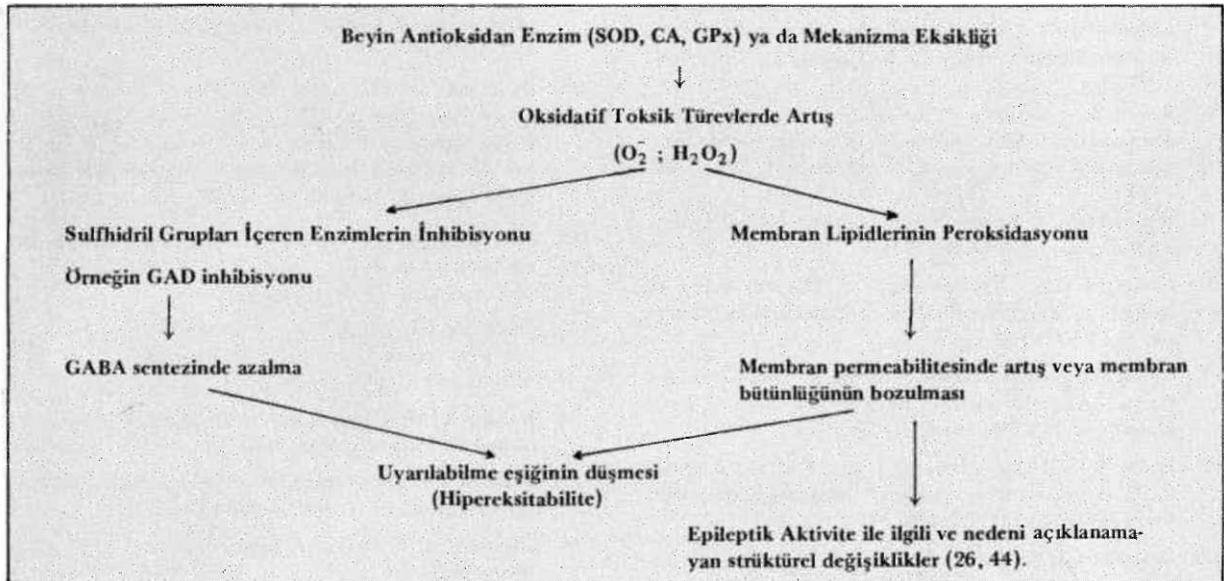
$\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP az aktivitesi noradrenalin sentezinde görevli Dopamin- β Hidroksilaz'm aksonal transportu, noradrenalin salınım ve "uptake"i için de gereklidir (11, 17, 43). Dolayısı ile membran ATP az inhibisyonu membran potansiyeli normal düzeyinin, ard hiperpolarizasyonun oluşmamasına ve noradrenalin sentez ve sahının azalmasına yol açar (Şekil - 4).



Şekil-4. Epilepsi - $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP az Zn/Cu ilişkisi

Epileptik aktivitede rol oynayabileceği ileri sürülen patogenetik mekanizmalardan biri de nöron membranlarında lipid peroksidasyon aktivasyonudur. Ratlarda oluşturulan deneysel penisilin epilepsisinde epileptik aktivite fokuşlarında lipid peroksidasyon saptanmıştır (33). Antioksidanlar deney hayvanlarında konvulsif ajanlarla oluşturulan konvülsiyonları önlemektedir (33). Beynin primer antioksidanı Zn-Cu SOD (cerebrocuprein) 'dir. SOD çok toksik süperoksit radikallerin (O_2^-), hidrojen perokside (H_2O_2) dismutasyonuna aracılık eder. Zn-Cu SOD enziminin stabilitesi ve aktivitesi için çinko ve bakır gereklidir (16). SOD aktivitesi azalması hücrede O_2^- artışına yol açar.

Hücrenin diğer antioksidan enzimleri katalaz (CA) ve glutation peroksidaz (GP) hidrojen peroksidin detoksifiye edilmesi için gereklidirler (16). Bu enzimlerin eksikliği ise H_2O_2 birikimine neden olur. Hücrede O_2^- ve H_2O_2 gibi aktive olmuş oksijen türevlerinin artışı ise: a) membran lipidlerinin peroksidasyonu ile membran permeabilitesi artışına, b) SH bağları içeren enzimlerin inhibisyonuna yol açar (Şekil - 5).



Şekil-5. Epilepsi - Antioksidan Aktivite İlişkisi

GABA sentezinde görevli GAD enzimi, molekülünün aktif bölgesinde sulfidril grupları içerir. Aktivite muhtemelen bu gruplara bağlıdır (52). Böylece beyinde antioksidan aktivite yetersizliği GABA sentezi azalmasına da yol açacaktır.

Çalışmamızda epilepsi olgularında hücrel antioksidan enzim düzeyinin en iyi yansıtıcısı olan eritrositlerde Zn-Cu SOI) aktivitesi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hücrede SOD artışı iki durumu yansıtır: a) aktive olmuş oksijen türevlerinin aşırı artışı, b) diğer intrasellüler antioksidan enzimler CA

ve/veya GP eksikliği.

Demir içeren bu antioksidan enzimlerden birinin veya her ikisinin eksikliği ise nöronda H_2O_2 aşırı artışı ile membran lipidlerinin peroksidasyonu ve GAD enzimi gibi SH bağları içeren enzimlerin inhibisyonu ile nöronal eksitabilite artışına kolayca yol açabilecektir.

Çalışmamız, idiyopatik epilepsi patogeneğinde yer alması kuvvetle muhtemel görünen bu mekanizmayı araştırma yönünde devam etmektedir.

KAYNAKLAR

- Alley CM, KE Killam, LG Fisher: The influence of D-Penicillamine treatment upon seizure activity and trace metal status in the Senegalese Baboon, *Papio Papio*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 217:138-146, 1981.
- Ayhan IH: Nöbet eşliğinin kontrolünde beyin katekolaminlerinin muhtemel rolü. *Epilepsi Simpozyumu. TÜBİTAK Yayınları No: 534*, 1982.
- Bankier A, M Turner, JL Hopkins: Pyridoxine dependent seizures - a wider clinical spectrum. *Arch. Dis. Child.* 58:415-418, 1983.
- Baraldi M, E Caselgrandi, P Borella, LM Zeneroli: Decrease of brain zinc in experimental hepatic encephalopathy. *Brain Research.* 258:170-172, 1983.
- Barbeau A, J Donaldson: Zinc, taurine and epilepsy. *Arch. Neurol.*, 30:52-58, 1974.
- Biscoe JT, J Davics, A Dray, RH Evans, AA Francis, MR Martin, CJ Watkins: Depression of synaptic excitation and of amino acid induced excitatory responses of spinal neurones by D-a-Aminoadipate, α , E-Diaminopimelic acid and HA-966. *European J. Pharmacol.* 45: 315-316, 1977.
- Biswas B, A Carlsson: The effect of intraperitoneally administered GABA on brain monoamine metabolism. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 299:41-46, 1977 a.
- Biswas B, A Carlsson: Tthe effect of intraperitoneally administered GABA on brain monoamine metabolism. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 299:47-51, 1977 b.
- Brunia CHM, G Buyze: Serum copper levels and epilepsy. *Epilepsia*, 13:621-625, 1972.
- Cavazzuti GB: Epidemiology of different types of epilepsy in school age children of Modena, Italy. *Epilepsia.* 21:57-62, 1980.
- Cowan MC, AE Cavalheiro: Epilepsy and membrane Na⁺-K⁺-ATP ase: Changes in model of epilepsy. *Acta. Physiol.* 30:253-258, 1980.
- Dailey WJ, DH Battarbee, CP Jobie: Enzyme activities in the central nervous system of the epilepsy-prone rat. *Brain Research.* 231:225-230, 1982.
- Donaldson J, SL Pierre, JL Minnich, A Barbeau: Determination of Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Cu²⁺, Zn²⁺ and Mn²⁺ in rat brain regions. *Can. J. Biochem.* 51:87-92, 1972.
- Donaldson J, T Pierre, JL Minnich, A Barbeau: Seizures in rats associates with divalent cation inhibition of Na⁺-K⁺-ATP ase. *Can. J. Biochem.* 49:1217-1224, 1971.
- Evans GW: Normal and abnormal zinc absorbtion in man and animals: the tryptophan connection. *Nutr. Rev.* 38:137, 1980.
- Fridovich I: Superoxide dismutases. *Advances in Enzymology* 41:35, 1974.
- Garcia AG, SM Kirpekar, CJ Prat, AR Wakade: Metabolic and Ionic Requirements for the Axoplasmic Transport of Dopamine /3-Hydroxylase. *J. Physiol.* 241:809-821, 1974.
- Gardner RC, R Mallorgo, J Klein, HS Olivier, GM Palfreyman: Chronic elevation of brain GABA by 7-vinyl GABA treatment docs not alter the sensitivity of GABAergic or dopaminergic receptors in rat CNS. *Psychopharmacology.* 79:130-136, 1983.
- Guidotti A, G Badiani, G Pepcu: Taurine distribution in cat brain. *J. Neurochem.* 19:431-435, 1972.
- Hamberger A, IIG Chiang, E Sandoval, CW Cotman: Glutamata as a CNS Transmitter, II. Regulation of synthesis in the Releasable Pool. *Brain Research.* 168-531-541, 1979.
- Hamberger A, HG Chiang, SE Nysten, W Stephen, WS Scheff, WC Cotman: Glutamate as a CNS Transmitter, I. Evaluation of Glucose and Glutamine as Precursors for the Synthesis of Preferentially Released Glutamate. *Brain Research.* 168-513-530, 1979.
- Itoh M: Effect of haloperidol on glutamate decarboxylase activity in discrete brain areas of the rat. *Psychopharmacology.* 79:169-172, 1983.
- Jacobsen JG, LH Jr Smith: Biochemistry and physiology of taurine and taurine derivatives. *Phys. Rev.* 4(2):424-511, 1968.
- Karagöl U: Epilepsili çocuklarda serum çinko ve bakır düzeyleri. *Uzmanlık Tezi*, 1980.
- Krnjevic K: Chemical nature of synaptic transmission in vertebrates. *Physiol. Rev.* 54:418-540, 1974.
- Kiessling M, P Kleihues: Regional protein synthesis in the rat brain during bicuculline-induced epileptic seizures. *Acta. Neuropathol.* 55:157-167, 1981.

27. Koyama I: Amino acids in the cobalt-induced epileptogenic and non-epileptogenic cat's cortex. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 50:740-752, 1972.
28. Kritzler KR, GPE Vining, PL Plotnick: Sodium valproic and corticotropin suppression in the childe treated for seizures. *J. Pediatr.* 102(10):142-143, 1983.
29. Löscher W: Relationship between GABA concentrations in cerebrospinal fluid and seizure excitability. *J. Neurochem.* 38(1):293-295, 1982.
30. McNamara OJ, CL Rigsbee, TM Galloway: Evidence that substantia nigra is crucial to neural network of kindled seizures. *European J. Pharmacol.* 86:485-486, 1983.
31. Myslobodsky SM, SV Elliot: Amygdaloid kindling and the GABA system. *Epilepsia.* 21:163-175, 1980.
32. Niklowitz JW, WD Yeager: Interference of Pb with essential brain tissue Cu, Fe and Zn as main determinant in experimental tetraethyllead encephalopathy. *Life Sei.* 13:897-905, 1973.
33. Nikushkin EV, VE Braslavskii, GN Kry-Zhanovski: Activation of lipid peroxidation in neuronal membranes is a pathogenetic mechanism of epileptic activity. *Z.H. Nevropatol. Psikiatr. IM. S.S. Korsakova* 81(6):810-815, 1981.
34. Pagliusi RS, C Gomes, RJ Leite, G Trolin: Aminoxyacetic acid induced accumulation of GABA in the rat brain interaction with GABA receptors and distribution in compartments. *Arch. Pharmacol.* 322:210-215, 1983.
35. Pei Y, D Zhao, J Huang, Cao: Zinc-induced seizures: A new experimental model of epilepsy. *Epilepsia.* 24:169-176, 1983.
36. Perkin-Elmer: Analysis of serum determination of copper and zinc, BC-5: in analytical methods for atomic absorption spectrophotometry, ed. by Perkin-Elmer Com. Norwalk, Connecticut, 1973.
37. Perry TL, K Berry, S Hansen, S Diamond, C Mok: Regional distribution of amino acids in human brain obtained at autopsy. *J. Neurochem.* 18:513-519, 1971.
38. Perry TL, S Hansen, K Berry, C Mok, D Lesk: Free amino acids and related compounds in biopsies of human brain. *J. Neurochem.* 18:521-528, 1971.
39. Pfeiffer CC, RE Braverman: Zinc, the brain and behavior. *Biological Psychiatry.* 17(4):513-532, 1982.
40. Rajan SK, RW Colburn, JM Davis: Distribution of metal ions in the subcellular fraction of several rat brain areas. *Life Sei.* 18:423-432, 1976.
41. Roy D, MD Pathak, R Singh: Effects of chlorpromazine on the activities of antioxidant enzymes and lipid peroxidation in the various regions of aging rat brain. *J. Neurochem.* 42:628-633, 1984.
42. Schecther TP, Y Tranier, JM Jung, P Bohien: Audiogenic seizure protection by elevated brain concentration in mice: Effects of γ -acetylenic GABA and γ -vinyl GABA, two irreversible GABA-T inhibitors. *European J. Pharmacol.* 45:319-328, 1977.
43. Schwab ME, U Otten, Y Agid, H Thoenen: Nerve growth factor (NGF) in the rat CNS: Absence of specific retrograde axonal transport and tyrosine hydroxylase induction in locus coeruleus and substantia nigra. *Brain Research.* 168:473-483, 1979.
44. Söderfeldt B, II Kalimo, Y Olsson, B Siesjö: Pathogenesis of brain lesions caused by experimental epilepsy. Light-and electron-microscopic changes the rat cerebral cortex following bicuculline induced status epilepticus. *Acta Neuropathol.* 54:219-231, 1981.
45. Specht SC, JD Robinson: Stimulation of the (Na⁺-K⁺)-dependent adenosine triphosphate by amino acids and phosphatidylserine: Chelation of trace metal inhibitors. *Arch. Biophys.* 154:314-323, 1973.
46. Van Gelder NM: Antagonism by taurine of cobalt induced epilepsy in cat and mouse. *Brain Res.* 47:157-165, 1972.
47. Van Gelder NM, AL Sherwin, T Rasmussen: Amino acid content of epileptogenic human brain: focal versus surrounding regions. *Brain Res.* 40:385-393, 1972.
48. Van Gelder NM, A Courtois: Close correlation between changing content of specific amino acids in epileptogenic cortex of cats and severity of epilepsy. *Brain Research.* 43:477-484, 1972.
49. Van Gelder NM, I Siatitsas, C Menin, P Gloor: Feline generalized penicillin epilepsy: Changes of glutamic acid and taurine parallel the progressive increase in excitability of the cortex. *Epilepsia.* 24:200-213, 1983.
50. Vitorica J, A Machado, J Satrustegui: Age-dependent variations in peroxide-utilizing enzymes from rat brain mitochondria and cytoplasm. *J. Neurochem.* 42:351-356, 1984.
51. Winterbourn B, RE Hawkins, M Brian, RW Carrell: The estimation of red cell superoxide dismutase activity. *J. Lab. Clin. Med.* 85:337, 1975.
52. Wu JY, E Roberts: Properties of brain L-Glutamate decarboxylase: Inhibition studies. *J. Neurochem.* 23:759-767, 1974.
53. Yungler ML, JF Philip, P Zarevics, PE Setler: Novel inhibitors of γ -aminobutyric acid (GABA) uptake: Anticonvulsant actions in rats and mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 228(1):109-115, 1984.