

BEYİN KORTEKSİNE TOPIKAL OLARAK TATBİK EDİLEN SÜKSİNİLKOLİN, SKOPOLAMİN ve BİPERİDENİN EPİLEPTOJEN ETKİLERİ

Dr. Üner TAN (x)

Özet: *Beyin korteksine lokal olarak tatbik edilen süksinilkolin, biperiden ve skopolaminin etkileri birinci servikal segment seviyesinden spinalize edilmiş olan anestezi-siz kedilerde araştırıldı.*

Somatomotor kortekse bir adsorbant doku yardımı ile lokal olarak tatbik edilen % 5 lik süksinilkolinden sonra ECoG'de yüksek amplitütlü intermittent keskin dalgalar oluştu. Bu dalgalar uzun süre devam edebilen epileptik deşarjlara dönüştü.

Topikal biperidende süksinilkolin gibi ECoG'de epileptiform deşarjlar oluştu. Bu deşarjlar i.v. eserin tarafından durduruldu. Süksinilkolin deşarjları ise topikal biperidenden sonra önce arttı sonra azaldı ve kayboldu.

Subpial olarak somatomotor kortekse bir mikroenjektör yardımı ile tatbik edilen 30 mikron küp skopolaminden sonra yüksek amplitütlü intermittent keskin dalgalar oluştu ve birçok deneylerde bu dalgalar uzun sürsli konvulzif deşarjlara dönüştüler. Skopolaminin bu epileptojen etkisi i.v.0.1 mg/kg eserinden sonra antagonize edildi. Akustik kortikal uyarılma potansiyeli ve süksinilkolin tarafından oluşturulan deşarjlar topikal skopolaminden sonra kayboldu.

THE EPILEPTOGENIC EFFECTS OF SUCCYN LCHOLINE, SCOPOLAMINE AND BIPERIDEN TOPICALLY APPLIED TO THE CERELRAL CORTEX

Summary : The effects of succylsyncholine, biperiden and scopolamine applied topically on the cerebral cortex were studied in cats spinalized at the first cervical spinal segment.

High amplitude intermitten sharp waves occured after % 5 succynylcholine applied to the somatomotor cortex by an adsorbant tissue. These waves changed to long-lasting epileptic discharges.

Similar to succinylcholine, topical biperiden also produced epileptiform discharges in EGoG. These discharges were blocked by i.v. eserine. The succinylcholine discharges were first increased then decreased by topical biperiden.

High amplitude intermitten sharp waves occurred in ECoG, after subpial injection of 30 μ g scopolamine into the somatomotor cortex. These waves usually changed to long-lasting convulsive discharges in some experiment. This epileptogenic effect of scopolamine was antagonized by i.v. eserine of 0.1 mg/kg. The acoustic evoked potentials and the discharges elicited by succinylcholine disappeared after topical scopolamine.

GİRİŞ:

Elektroensefalogram (EEG) da görülen epileptik deşarjların nasıl oluştuğunun bilinmesi hem epilepsi patogenezinin anlaşılabilmesi hemde epilepsi tedavisinin daha kesin olarak yapılabilmesi yönlerinden önem taşımaktadır. Bu amaçla birçok modeller kullanılmaktadır. Böylece farmakolojik epilepsi modeli oluşturan yeni droglar bulunduğu gibi, bu çalışmada beyin korteksindeki transmitter maddeleri hakkında da önemli bulgular elde edildi ve epileptik deşarjın transmitter maddeleri ile olan muhtemel ilişkileride aydınlatılmaya çalışıldı.

MATERYEL VE METOT

Deneyler 27 erişkin kedi üzerinde yapıldı. Deney hayvanları birinci spinal servikal segment seviyesinde spinalize edildi ve bir solunum pompası yardımı ile solunum devam ettirildi. Preparasyon esnasında yarı açık eter anestezisi kullanıldı. Preparasyon sona erdikten sonra ECoG da oluşabilecek artefaktları önleyebilmek amacı ile gallamine triethiodide ile hayvan paralyze edildi. Basınç altında kalan tüm kontakt noktaları lidocain ile infiltre edildi. Sol serebral korteks kraniotomi ile açıldı. Dura kaldırıldı ve genellikle serum fizyolojiye batırılmış olan üç pamuk kaydedici elektrot somatomotor, temporal ve postero-paryetal kortekse yerleştirildi.

Arteriyel kan basıncı sağ A. femoralis'e takılan bir polietilen kanül yardımı ile deney boyunca kaydedildi ve 100 mmHg'nın altına düştüğü takdirde Rheo-macrodex ile yükseltildi. Hayvanın ısısı bir termostat yardımı ile 36.5-37°C arasında tutuldu.

Kortikal uyarılma potansiyellerini araştırmak için, bir hoparlör yardımı ile 0.2 msec süreli klik verildi ve temporal korteksten akustik uyarılma potansiyelleri kaydedildi.

Kullanılan drogların topikal aplikasyonu iki şekilde yapıldı:

1) drog solüsyonu 2x2 mm lik filter kağıdına emdirildi ve araştırılacak bölgede bulunan kaydedici elektrodun altına yerleştirildi; 2) pia altına ucu inceltilmiş bir hipodermik iğne ile girildi ve bir mikroenjektör yardımı ile subpial olarak 30 mikron küp kadar drog solüsyonundan enjekte edildi. Drogların pH'sının nötral olmasına dikkat edildi. Açılmış bulunan korteks yüzeyi % 2.5 luk izotonik agar ile kaplanarak korteksin kuruması ve pulzasyonları önledi.

Bu çalışmada şu droglar kullanıldı: succinylcholine-chloride (Fako, İstanbul), biperiden hydrochloride (Knoll, Ludwigshafen), scopolamine bromide (E. Merck, Darmstadt), eserine (Sandoz, Basell), bicuculline (Pierce Chemical), ouabaine crist. (Haver, İstanbul).

BULGULAR:

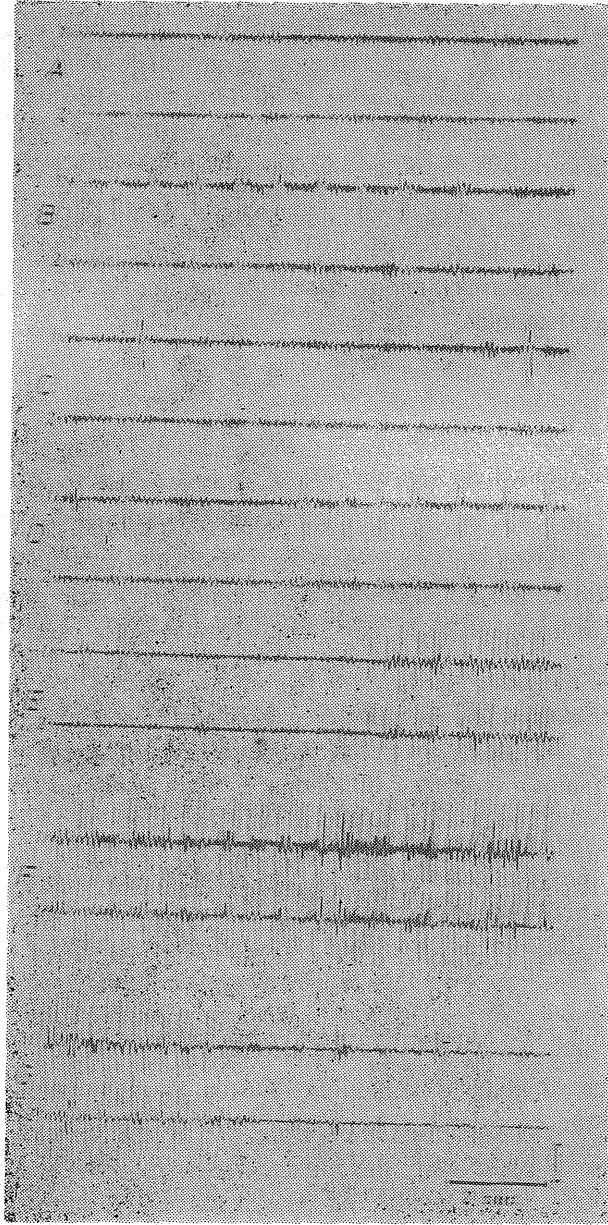
Topikal Süksinilkolinin Konvulzif Etkisi

Süksinilkolin beyin korteksine lokal olarak tatbik edildiğinde ECoG da yüksek amplitütlü intermitten keskin dalgalar ("spikes") meydana geldi. Deneylerin pek çoğunda bu keskin dalgalar uzun süreli epileptik deşarja dönüştü. Süksinilkolinin bu etkisi lokal aplikasyondan 2 dakika kadar sonra başladı ve saatlerce devam etti.

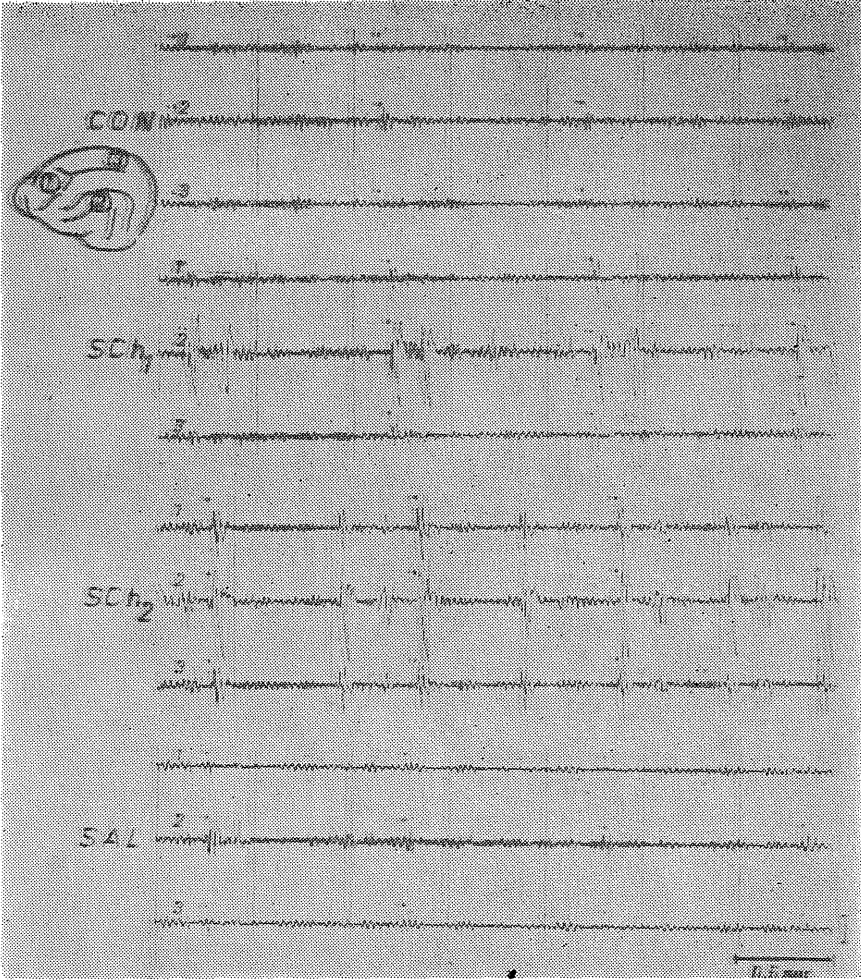
Şekil 1 de süksinilkolinin epileptojen etkisi gösterilmiştir. Kontrol periyodunda, 1-2 (A_1) ve 2-3 (A_2) nolu traselerde çabuk beta aktivitesi kaydedildi. % 5 lik süksinilkolinin motor bölgeye tatbikinden 2 dakika sonra intermitten "spike" aktivitesi meydana geldi (B_1). Diğer trasede herhangi bir değişiklik izlenmedi. Süksinilkolin aplikasyonundan 8 dakika sonra çift "spike"lar oluşmaya başladı (C_1). On dakika sonra tek deşarjlar yeniden görüldü (D_1). Aplikasyonun 26. dakikasında deşarj hızı arttı ve diğer trasedede simultane deşarjlar meydana geldi ($E_{1,2}$). Bu konvulzif deşarjlar 23 saniye kadar devam etti (F ve G).

Topikal Süksinilkolinin Akustik Uyarılma Potansiyellerine Etkisi

Şekil 2 de topikal süksinilkolinin akustik uyarılma potansiyellerine etkisi görülüyor. Bütün deneylerde süksinilkolin bu potansiyellerde artışı neden oldu. Süksinilkolinden önce kaydedilen traselerde 0.2 msec süreli bir klik ancak 2 nolu trasede çok küçük uyarılma potansiyelleri oluşturuyordu (CON: 2). % 2 lik süksinilkolinin temporal kortekse aplikasyonundan 10 dakika sonra klik uyarılarının çok daha büyük akustik uyarılma potansiyelleri oluşturduğu izlendi (SCH_1 : 2 nolu trase). Ayrıca diğer traselerdede uyarılma potansiyelleri kaydedildi (SCH_1 : 1 ve 3). Bu safhada bir akustik uyarı iki deşarja neden oluyordu. Aynı bölgeye ikinci bir %2 lik süksinilkolin aplikasyonu bu deşarjların amplitüdünün daha da artmasına neden oldu (SCH_2). Temporal korteks fizyolojik serum ile yıkandıktan



Şekil 1. Topikal süksinilkolinin EVoG a etisi. A: kontrol periyodu; u ve-2 nolu traseler, elektrot 1-2 ve 2-3 arasında kaydedilmiştir. B, C, D ve E:s% 5 lik süksinilkolinin elektrot 1 altına aplikasyondan 2, 8, 10 ve 26 dakika sonra kaydedilen traseler, E, F, G birbirini takip eden traseler. Vertikal çizgi, 150 misro volt.



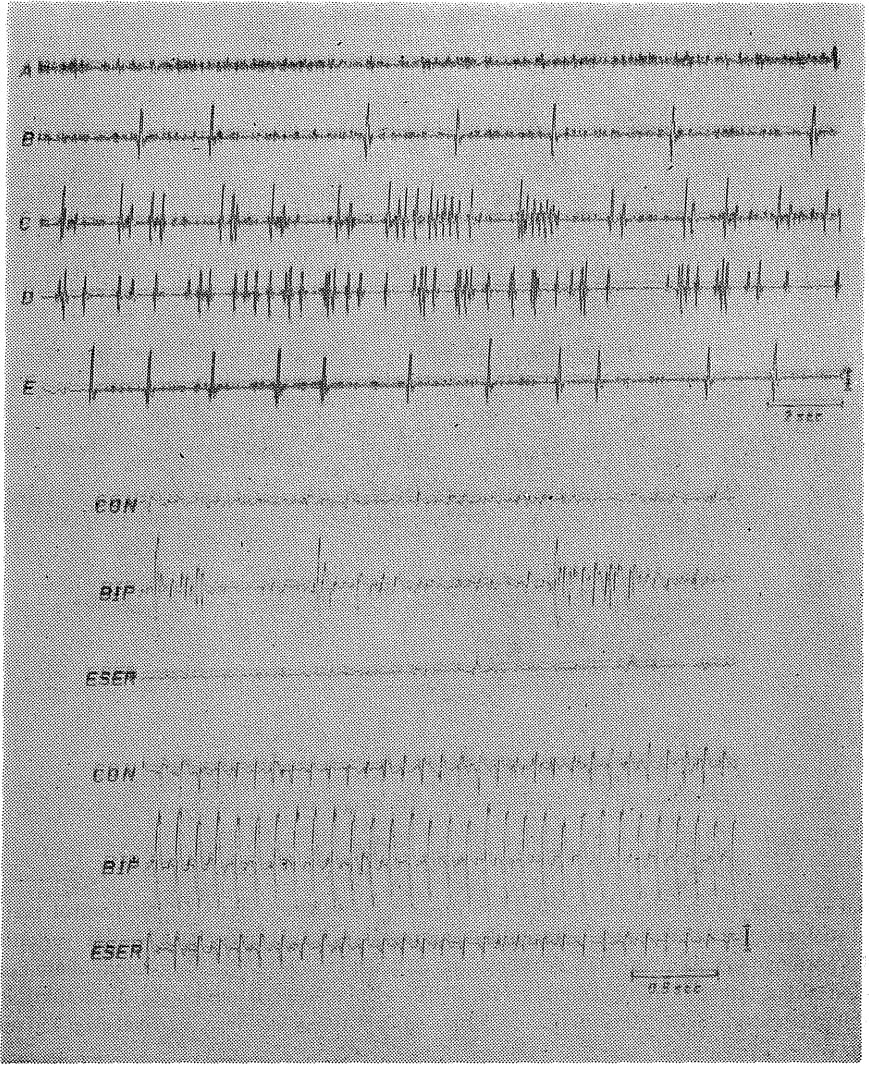
Şekil 2. Topikal süksinilolinin kortikal uyarılma potansiyellerine etkisi. CON: Tontrol periyodu. 1, 2 ve 3: elektrot 1-2, 2-3 ve 1-3 ten kaydedilen traseler (solda elektrotların beyne yerleştirilmiş şekli görülüyor). Klinik uyaranları noktalarla gösterilmiştir. SCH1, % 2 lik süksinilkolinin 2. elektrodun altına tatbikinden 10 dakika sonra, SVh2, aynı bölgeye ikinci bir % 2 lik süksinilkolin tatbikinden sonra. SAL, süksinilkolinin yıkanmasından 10 dakika sonra, Vertikal çizgi 150 mikron volt.

sonra aynı akustik uyaran kontrol periyodunda olduğu gibi ancak çok küçük uyarılma potansiyelleri oluşturabildi (SAL).

Topikal Biperiden'in epileptojen etkisi ve eserin tarafından antagonizasyonu

Bu konuda yapılan 22 deneyin tümünde biperiden intermıttent diken aktivitesi oluşturdu. % 0.5-1.0 lik biperidenin bu etkisi genellikle aplikasyondan 10 dakika sonra başlayır ve 2 saat kadar devam ediyordu.

Şekil 3 te biperidenin epileptojen aktivitesi gösterilmiştir. Kontrol periyo-
dunda, ECoG kaydedildi (A). % 1 lik biperiden solüsyonunun motor bölgeye tat-



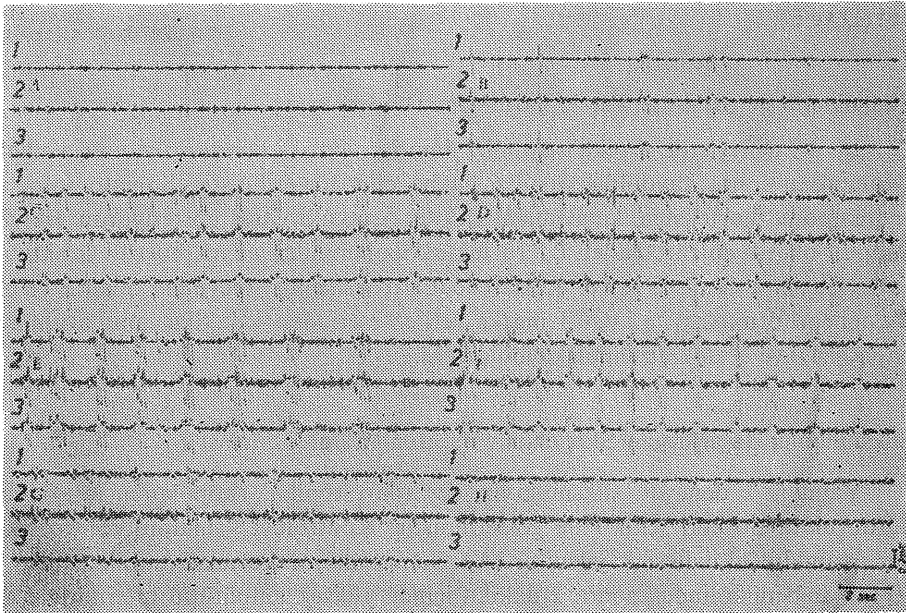
Şekil 3. Topikal biperidenin ECoG a etkisi ve akustik uyarılma potansiyellerinin biperider tarafın-
an artırılması. A: ECoG, elektrot 1-2 arasından kaydedilmiştir. B: birinci elektrodun altına %
1 lik biperiden solüsyonun tatbikinden 10 dakika sonra, C ve D: 21 ve 28 dakika sonra. E: bipe-
ridenden 2 saat sonra. Vertikal çizgi, 150 misro volt. Altıta: ayrı deney, kayedici elektrotlar 2 ve
3ürasında bulunuyor (ekil 2 deki beyin yekline bknz.) CON, kontrol ECoG; BIP, % 1 lik biperi-
den in 2. elektrot altına tatikinden 10 dakika sonra, ESER, i.v. eserinden 14 dakika sonra, Son üç
trase (altıta): elektrot 2-3 arasından kaydedilen akustik uyarılma potansiyelleri. Kontrolde
(CON), biperiden den sonra (BIP) ve eserinden sonra (ESER), Vertikal çizgi 150 mikro volt.

bikinden 10 dakika sonra yüksek amplitütlü difazik intermitten dalgalar meydana geldi. (B). Bu deşarjların sayısı 21. dakikada artış gösterdi (C) ve aplikasyonun 28. dakikasına kadar böylece devam etti (D). İntermitten deşarjlar 2 saat kadar kaybolmadı (E).

ECoG normal kontrol periyodundaki durumuna döndüğü zaman, EGoG yeniden kaydedildi (CON, E den sonra gelen ilk trase). % 1 lik biperiden solüsyonunun aynı bölgeye tatbikinden 10 dakika sonra intermitten deşarjlar oluştu (BIP). Bu biperiden deşarjları intravenöz olarak verilen 0.1 mg/kg eserinden sonra 1 dakika içinde önemli derecede küçüldüler ve 14. dakikada kayboldular (ESER). Akustik uyarılma potansiyelleri (CON, altta) de aynı biperiden aplikasyonundan sonra arttı (BIP) ve aynı eserinden sonra azaldı (ESER).

Süksinilkolin-Biperiden Etkileşimi

Bu konuda yapılan 10 deneyin tümünde süksinilkolin deşarjları topikal biperiden tarafından duduruldu. Şekil 4 topikal biperidenin süksinilkolin deşarjlarına olan etkisini gösteriyor. Kontrol periyodunda, her üç elektrottan kaydedilen



Şekil 4. Süksinilkolin deşarjlarının topikal biperiden tarafından antagonizasyonu. 1, 2, 3: Elektrot 1-2, 1-3 ve 1-3 arasından kaydedilen ECoG lar. A: Kontrol, B: birinci elektrodun altına tatbik edilen: 5 lik süksinilkolinden 2 dakika sonra. C: aynı bölgeye aynı konsantrasyonda tatbik edilen ikinci bir süksinilkolinden 10 dakika sonra. D: aynı bölgeye % 0.5 lik biperiden tatbikinden 2 dakika sonra. E, F, G, ve H: biperiden'den 2 dak. 30 san, 6 dak. ve 12 dak. sonra alınan traseler, Vertikal çizgi, 150 mikro volt.

ECoG da çabuk beta aktivitesi vardı (A). % 5 lik süksinilkolinin birinci elektrodun altına tatbikinden 2 dakika sonra tek ve çift deşarjlar meydana geldi (B). Aynı kortikal bölgeye % 5 lik ikinci bir süksinilkolin tatbikinden sonra bu deşarjların frekansı arttı (C). D de, % 0.5 lik biperiden ilave edildi. Bundan 2 dakika sonra amplittler arttı ve intermittent burst aktivitesi oluştu (D ve E). O halde biperiden önce süksinilkolin etkisini artırdı. Fakat bundan 6 dakika sonra tripletler kayboldu (F) ve süksinilkolin deşarjları azalmaya başladı (G). 12. dakikada ise süksinilkolin deşarjları tamamen kayboldu (H).

Topikal Skopolaminin Epileptojen Aktivitesi

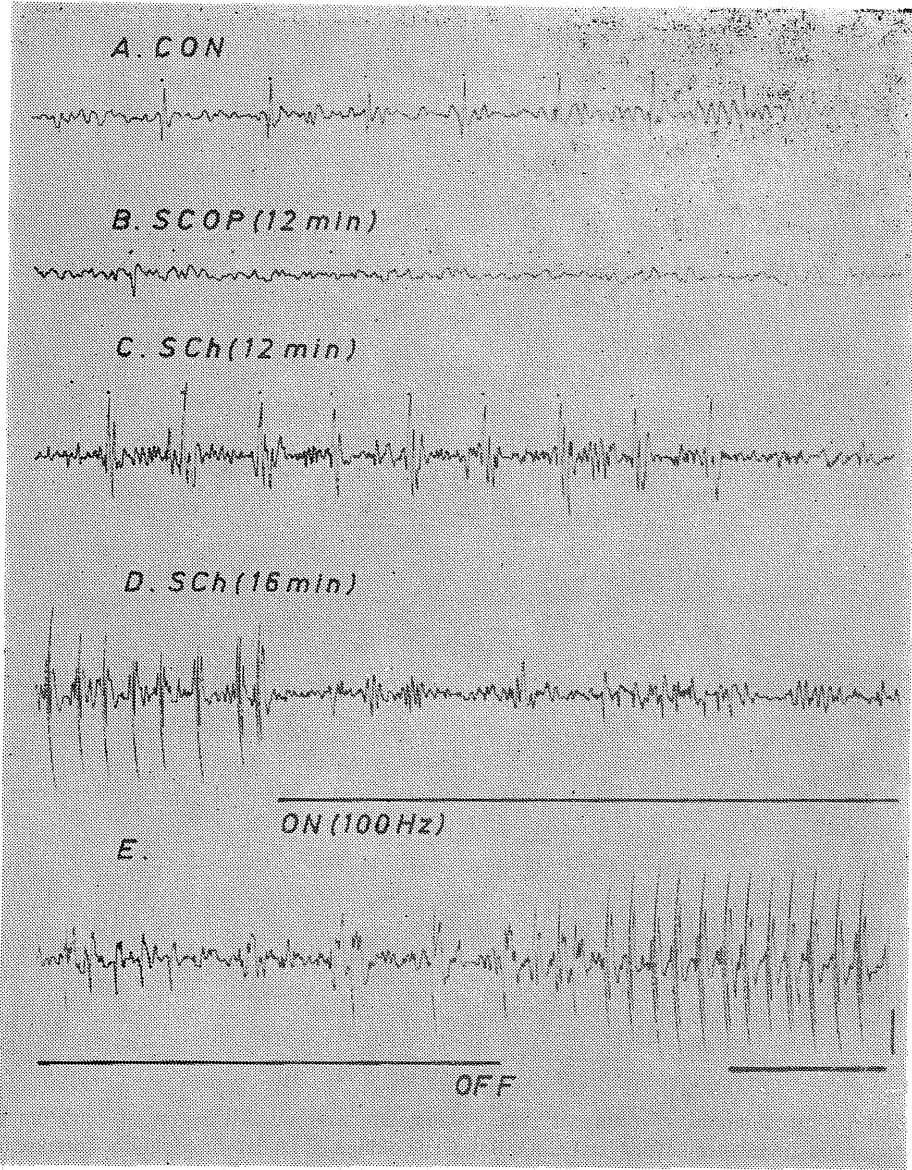
Bu konuda yapılan 12 deneyde % 10-20 lik topikal skopolamin ECoG da deşarjlar oluşturdu. şekil 5 te skopolamin deşarjları gösterilmiştir. Somatomotor korteksten kaydedilen ECoG da predominant olarak alfa aktivitesi hakimdi (A). Subpial olarak 30 mikron kp % 20 lik skopolamin solüsyonunun somatomotor kortekse aplikasyonundan 2 dakika sonra ECoG da amplitüt artışı izlendi ve yüksek amplitütlü keskin dalgalar meydana geldi (B). Bu tek deşarjlar çok yüksek amplitütlü paroksizmal aktiviteye dönüştü (C) ve bu etki en az iki saat kadar devam etti (D ve E).

Skopolamin Deşarjlarının Eserin Tarafından Durdurulması

Bütün deneylerde topikal skopolaminin konvulzif aktivitesi i.v. eserin enjeksiyonundan sonra kayboldu, şekil 6 da bu etki gösterilmiştir. Somatomotor ve ve temporal korteksten kaydedilen ECoG beta aktivitesi gösteriyordu (A1,2). Subpial olarak enjekte edilen % 10 luk skopolaminden sonra bu çabuk aktivite yavaş ECoG a dönüştü ve her iki trasedede paroksizmalar meydana geldi (B ve C). Bu epileptiform aktivite i.v. 0.1 mg/kg verilen eserinden 4 dakika sonra azalmaya başladı (D) ve 20 dakika içinde kayboldu (E).

Süksinilkolin Deşarjlarının Skopolamin Tarafından Durdurulması

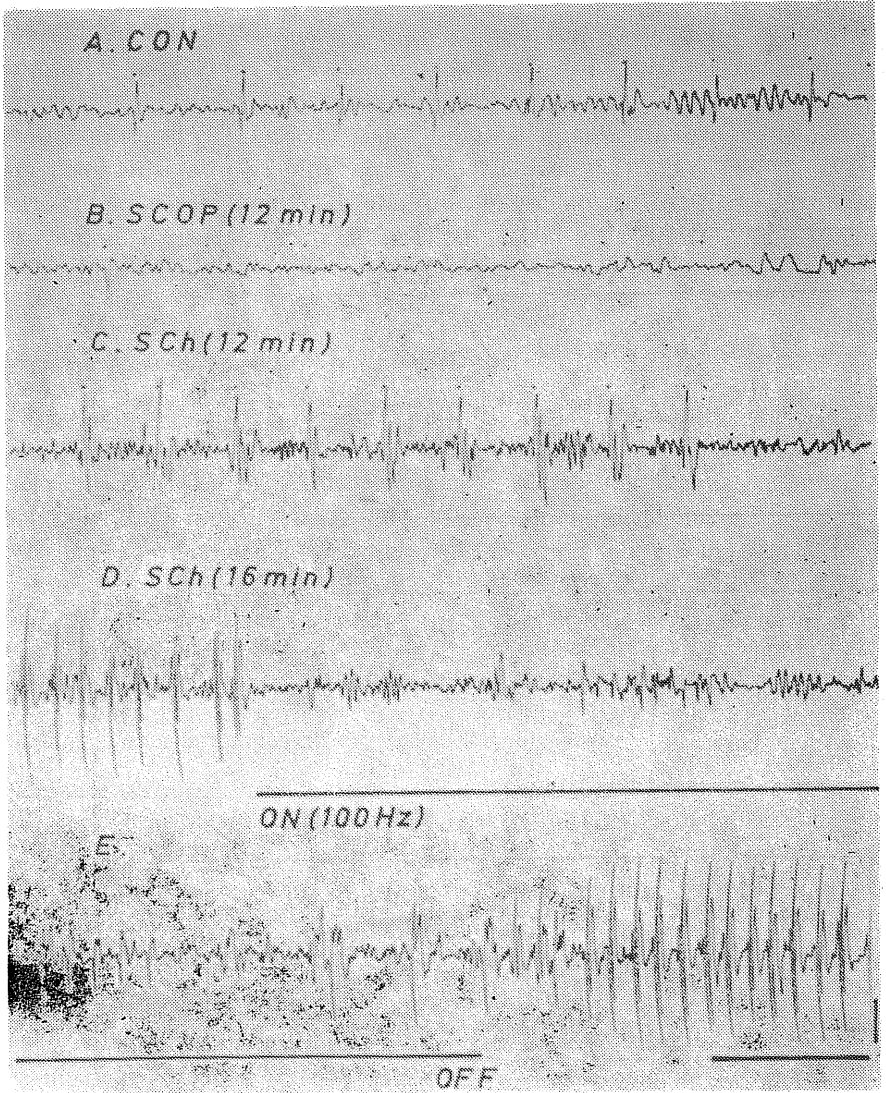
Yapılan 7 deneyde süksinilkolin deşarjları topikal skopolamin tarafından durduruldu. Bu etki şekil 7 de gösterilmiştir. Kontrolde, somatomotor korteksten uyanıklık aktivitesi kaydedildi (A). Somatomotor kortekse tatbik edilen % 10 luk süksinilkolinden sonra 2 dakika içinde yüksek amplitütlü intermittent difazik deşarjlar meydana geldi (B). Bu deşarjlar generalize deşarjlara dönüştü (C,6. dakika). Fakat aynı bölgeye % 5 lik skopolamin aplikasyonundan 6 dakika sonra bu deşarjlar kayboldular (D ve E). Kontrol olarak, aynı bölgeye % 10 luk süksinilkolin tatbik edildi. Bundan 4 dakika sonra intermittent deşarjlar yeniden oluştu (F); 6 dakika sonra bunların frekansı arttı (G) ve 12 dakika içinde generalize epileptiform aktiviteye dönüştü (H).



Şekil 5. Topikal skopolaminin epileptojen etkisi. A: Kontrol EEG, B-E: 2, 4, 30 ve 120 dakika, sematomotor kortekse skopolamin aplikasyonundan sonra. Horizontal çizgi, 10 san. Vertikal çizgi 700 mikro volt A da, diğer traselerde 500 mikro volt.

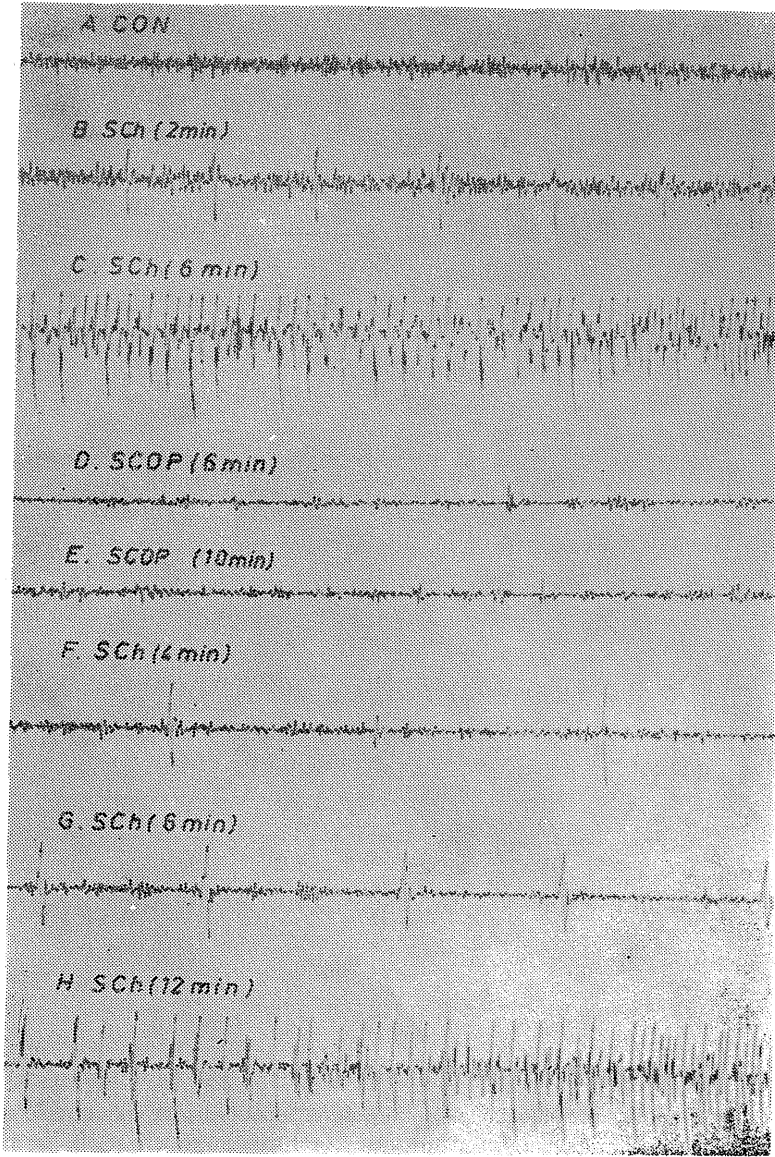
Topikal Skopolaminin Akustik Uyarılma Potansiyeline Etkisi

Şekil 8 de, temporal korteksten kaydedilen akustik uyarılma potansiyelleri görülüyor (A: uyarılma anı nokta ile gösterilmiştir). Bu potansiyeller % 10 luk

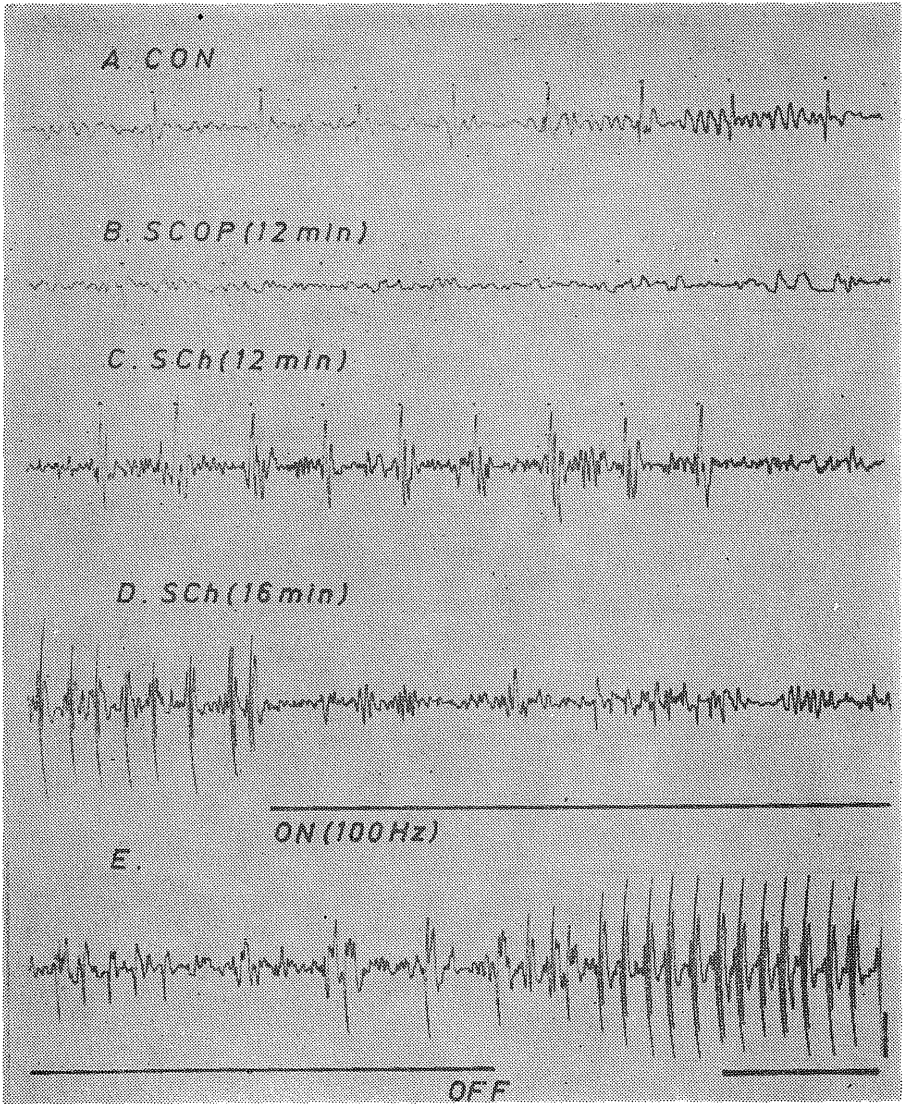


Şekil 6. Skopolamin deşarjlar:nın eserin tara-ından antaonizasyonu. A1, 2: kontrol, sematomotor vetemporal kortektsten kaydedilen ECoG. B ve C: da olduğu gibi fakat somatomotor kortekse tatbik edilen skopolaminden 12 ve 16 dakia sonra. D ve E: i.v. verilen 0.1 mg/kg. eserinden 4ve 20 dakika sonra. Horizontal çizgi, 0.5 msan; Vertikal çizgi, 75 mikro volt.

skopolaminin temporal kortekse lokal aplikasyonundan 12 dakika sonra kayboldular (B). Bu skopolamin etkisi aynı bölgeye tatbik edilen süksinilkolinden sonra aniden ortaya çıktılar (C). Süksinilkolinden 12 dakika sonra bu deşarjlar diken dalga kompleksine dönüştü (D). Süksinilkolin deşarjları 100 Hz lik akustik ses uyarımı esnasında kaybuldu (D ve E: on ve off arasında kalan kısım).



Şekil 7. Süksinilkolin deşarjlarının skopolamin tarafından antagonizasyonu. A: somatomotor korteksten kaydedilen ECoG. B: süksinilkolinden 2 dakika sonra ve C, 6 dakika sonra. D: aynı bölgeye tatbik edilen skopolaminden 6 dakika ve E 10 dakika sonra. F, G, H: aynı bölgeye tatbik edilen süksinilkolinden 4, 6 ve 12 dakika sonra. Horizontal çizgi 1 san, vertikal çizgi 75 mikro volt.



Şekil 8. Skopolamin ve süksinilkolinin akustik uyarılma potansiyellerine etkisi. A: temporal korteksten katedilen uyarılma potansiyelleri (noktalar ses verildiği anı gösteriyor). B: temporal kortekse tatbik edilen skopolaminden 12 dak. sonra; C, aynı bölgeye tatbik edilen süksinilkolinden sonra; D: süksinilkolinden 16 dak. sonra; E, D nin devamı. On'da 100 Hz. 1ık ses veriliyor ve off ta ses durduruluyor. Horizontal çizgi, 2 san. ve vertikal çizgi 150 mikro volt.

TARTIŞMA

Bu çalışmada birçok farmakolojik maddenin beyin korteksine lokal olarak tatbik edildiği takdirde epileptojenik olarak etki gösterebileceği ve farmokolojik epilepsi modeli oluşturmakta kullanılabileceği gösterildi.

Epileptojen olarak etki gösteren topikal süksinilkolinin etkisi i.v. yolla verilen süksinilkolininkine göre çok daha uzun devam ediyordu. Bunun nedeni kanda bulunan ve süksinilkolinin parçalanmasını sağlayan psödokolinesteraz fermentinin beyin korteksinde bulunmaması olabilir. Topikal süksinilkolin beyin korteksinde asetilkolinin etkilerini simüle etmek yolu ile etkili olabilir. Çünkü, topikal asetilkolin epileptojendir (Echlin ve McDonald, 1954; Echlin, 1959; Ferguson and Jasper, 1971). Muhtemelen süksinilkolin kortikal kolinerjik nöronların kolinoseptif bölgelerini etkilemektedir. Bu düşüncüyü, süksinilkolinin kortikal akustik uyarılma potansiyellerini kuvvetlendirdiğine ilişkin bulgu desteklemektedir. Gerçekten, özel akustik aferent yolların uyarılmasından sonra kortikal asetilkolin output'unda artış meydana gelmektedir (Mitchell, 1963; Neal ve ark., 1968). Diğer taraftan, süksinilkolin deşarjlarının kolinolitik bir madde olan biperiden tarafından durdurulmasında, süksinilkolinin kortikal nöronlardaki kolinoseptif bölgeleri etkilemek yolu ile epileptojen aktivite gösterdiği fikrini desteklemektedir. Süksinilkolin deşarjlarının topikal biperiden tarafından kuvvetlendirilmesi ise ayrı bir mekanizma sonucu oluşabilir. Bununla ilgili olarak, topikal biperiden aplikasyonunun ECoG'da epileptiform aktivite meydana getirdiği bulundu. Süksinilkolin deşarjlarının daha geç bir safhada biperiden tarafından durdurulması, biperidenin antimuskarinerg etkisi ile açıklanabilir; çünkü kortikal kolinerjik reseptörler muskarinerg özellikler gösterirler (Krnjevic ve Phillis, 1963).

Aşağıdaki nedenlerden dolayı, biperidenin epileptiform aktivitesi iki mekanizma üzerinden meydana gelebilir: 1) biperiden kortikal nöronlarda bulunan kolinerjik inhibitör sinapsları bloke edebilir (Randić ve ark., 1964; Phillis ve ark., 1968; Jordan ve Phillis, 1972) ve böylece oluşan dizinhibisyon asetilkolin birikmesine yol açabilir. Fazla asetilkolininde epileptojenik aktivite gösterdiği bilinmektedir; 2) biperiden kortikal nöronlarda bulunan muskarinerg eksitator sinapsları (Krnjevic ve Phillis, 1963 c) bloke edebilir ve böylece penisilin epilepsisinde diğerleri tarafından ileri sürüldüğü gibi (Guberman ve Gloor, 1974; Testa ve Gloor, 1974), retiküler aktivasyon sistemi üzerinden kortekse gelen desinkronize edici etkileri azaltabilir. Kronik fokus ile yapılan deneylerde, nöronal deafferantasyonun epileptiform aktivite oluşumuna katkıda bulunduğunu göstermektedir (Ward, 1969). İlk olasılık doğru olabilir; çünkü topikal süksinilkolin, agonisti asetilkolin gibi konvulzif etki göstermektedir ve bu süksinilkolin etkisi kolinolitik bir madde olan biperiden tarafından antagonize edilmektedir. İkinci olasılıkta geçerli olabilir; çünkü topikal biperidenin konvulzif etkisi eserin tarafından durdurulmaktadır. Sonuç olarak, kolinolitik maddelerin epileptojenik aktivitesinin, inhibitör ve eksitator kortikal muskarinerg sinapsların inhibisyonu sonucu oluşabileceği düşünülebilir.

Skopolaminin beyin yüzeyine topikal aplikasyonu birbirine zıt iki etki oluşturdu: (1) % 10-20 lik konsantrasyonlarda, topikal skopolamin ECoG'da epileptiform aktivite oluşturdu; (2) % 5-10 gibi düşük konsantrasyonlarda topikal skopo-

lamin süksinilkolin ile oluşturulan epileptik deşarjı durdurdu. Skopolaminin süpressör etkisi antikolinerjik özellikleri ile açıklanabilir, çünkü süksinilkolin ile oluşturulan epileptik deşarjlar asetilkolin gibi kolinerjik reseptörlerin aktivasyonu sonucu oluşuyor (Tan, 1977 a,b). Klik ile oluşturulan kortikal akustik uyarılma potansiyellerinin skopolaminden sonra kaybolması da bu maddenin kolinolitik özellikleri ile açıklanabilir, çünkü akustik uyarılma potansiyelinin oluşumunda eksitator kolinerjik sinapsların katkısı vardır (Neall ve ark., 1968).

Daniels ve Spehlman (1973) % 40 gibi yüksek konsantrasyonlar kullandıkları halde topikal skopolaminin herhangi bir deşarja neden olmadığını tesbit ettiler. Buna karşılık, bu çalışmada subpial enjeksiyon metodu kullanılarak % 10-20 kadar daha düşük konsantrasyonlarda bile topikal skopolaminin epileptojen olduğu gösterildi. Bu bulguya uygun olarak, Krip ve Vazquez (1971) 1 mg/kg i.p. skopolamin enjeksiyonundan sonra, izole serebral korteksin elektriksel stimülasyonundan sonra oluşan epileptiform sonraki deşarjın süresini arttığını tesbit ettiler.

Skopolaminin konvulzif etkisinin mekanizması ile ilgili olarak, skopolaminin eksitator kortikal muskarinerg sinapsları bloke ettiği ve bunun sonucu olarak kortikal desinkronizasyonu azalttığı ve böylece epileptiform aktiviteye sevkeden kortikal senkronizasyon oluşturduğu düşünülebilir. Gerçekten, uyku esnasında olduğu gibi yavaş dalga EEG si epileptik deşarjları kolaylaştırmaktadır (Li ve ark., 1952; Pompeiano, 1969; Feeney ve Gullotta, 1972). Bu çalışmada topikal skopolaminden sonra EEG dalgalarında frekans azalışı ve amplitüt artışı izlendi. Guberman ve Gloor (1974)'da skopolaminden sonra EEG de yüksek amplitütlü yavaş dalgalar kaydettiler. Bundan başka intravenöz atropin enjeksiyonundan sonra yavaş dalga EEG si oluşmaktadır (Celesia ve Jasper, 1966). Sonuç olarak, atropin ve skopolamin gibi antimuskarinerg droglar kortikal nöronlarda senkronize aktivite oluşturarak en azından epileptik deşarjın oluşmasına katkıda bulunabilirler. Gerçekte, elektrokortikografik "arousal" reaksiyonu esnasında serebral kortekte asetilkolin biriktiği tesbit edildi (Mitchell, 1963; Kanai ve Szerb, 1965; Sie ve ark., 1965; Celesia ve Jasper, 1966; Collier ve Mitchell, 1967; Phillis, 1968). Bu senkronizasyon hipotezine uygun olarak, skopolamin deneylerinde topikal skopolaminden sonra kontroldaki çabuk beta aktivitesinin kaybolduğu yerine, daha yavaş ve büyük amplitütlü dalgaların geçerek paroksizmal deşarjların oluştuğu izlendi. Fakat eserinden sonra yeniden çabuk aktivite oluştuğunda skopolamin deşarjlarında kayboldu. Bu deney konvulsif aktivite ile ECoG senkronizasyon seviyesi arasındaki sıkı ilişkiyi göstermesi yönünden önemlidir.

ECoG daki senkronizasyonun artışının epileptik deşarj oluşturmak için yeterli olamayacağı açıktır. Bu safhada bir triggere ihtiyaç vardır. Bu trigger mekanizması dizinhibisyon ve asetilkolin salgısında artış gibi olayları içerebilir. Disinhibisyon, inhibitör muskarinerg sinapsların kolinolitikler tarafından blokajı sonucu oluşa-

şabilir. Bunun sonucu olarakta kortikal nöronların "burst" aktivitesi için gerekli olan eşiği düşer. Diğer taraftan, atropin ve skopolaminin serebral korteksten asetil kolin salgısını artırdığı tesbit edildi (Mitchel, 1963; Szerb, 1964; Polak, 1965; Celesia ve Jasper, 1966; Polak ve Meeuwuws, 1966; Bowers, 1967; Bertels-Meeuwuws ve Polak, 1968; Dudar ve Szerb, 1969; Polak, 1971 a,b; Nistri ve ark., 1972). Bu etki muhtemelen kolinerjik nöronların aktivitesini kontrol eden bir negatif "feedback" devresinde bulunan santral muskarinerg reseptörlerin bolokajı sonucu oluşmaktadır (Dudar ve Szerb, 1969; Polak 1971 a; Molenaar ve Polak, 1970).

Yukarda açıklanan dizinhibisyon ve asetilkolin salgısında artış, atropin ve skopolamin gibi antimuskarinerg drogların topikal aplikasyonundan sonra izlenen kortikal nöronların epileptik aktivitesi için trigger mekanizması olabilir. Yalnız bir sonuç bu hipotez ile uyumsuz görünmektedir. Skopolamin paroksizmalarının eserinden sonra kaybolduğu bulundu. Eserinden sonra skopolamin deşarjlarında herhangi bir potensiyasyon izlenmedi. Bu çelişki eserin tarafından oluşturulan desinkronizasyona bağlıdır. Bu şekilde skopolaminin deşarj meydana getirmesi için gerekli olan birinci koşul, yani senkronizasyon, ortadan kalkmış oluyor. Bilindiği gibi EEG desinkronizasyonu epileptik aktiviteyi durdurmaktadır (Wagner ve ark., 1975).

KAYNAKLAR

- Bertels-Meeuwuws, M.M and Polak, R.L.: Influence of antimuscarinic substances on in vitro synthesis of acetylcholine by rat cerebral cortex. Brit. J. Pharmacol. Chemother. 33: 368-380 (1968).
- Celesia, G.C. and Jasper, H.H.: Acetylcholine released from the cerebral cortex in relation to state of activation. Neurology (Minneapolis) 16: 10523-1063 (1966).
- Colier, B., and Mitchell, J.F.: The central release of acetylcholine during consciousness and after brain lesions. J. Physiol. (London) 188: 8u-98 (1967).
- Daniels, J.C. and Spehlman, R.: The convulsant effects of topically, applied atropine. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 34: 843-87 (1973).
- Dudar, J.D. and Szerb, J.C.: The effect of topically applied atropine on resting and evoked cortical acetylcholine release. J. Physiol. (London) 203: 741-762 (1969).
- Echlin, F.A.: The supersensitivity of chronically isolated cerebral cortex as a mechanism in focal epilepsy. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 11: 697-772 (1959).
- Echlin, F.A. and McDonald, J.: The supersensitivity of chronically isolated and partially isolated cerebral cortex as a mechanism in focal cortical epilepsy. Trans. Amer. neurol. Ass. 79: 75-79 (1954).

- Feeney, D.M. and Gullotta, F.P.: Suppression of seizure discharges and sleep spindles by lesions of the rostral thalamus. *Brain Res.* 54: 254-259 (1972).
- Ferguson, J.H. and Jasper, H.H.: Laminar DC studies of acetylcholine activated epileptiform discharge in cerebral cortex. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 30: 377-390 (1971).
- Guberman, A. and Sloor, P.: Cholinergic drug studies of generalized penicillin epilepsy in the cat. *Brain Res.* 78: 203-222 (1974).
- Jordan, L.M., and Phillis, J.W.: Acetylcholine inhibition in the intact and chronically isolated cerebral cortex. *Brit. J. Pharmacol.* 45: 584-595 (1972).
- Krnjevic, K. and Phillis, J.W.: Pharmacological properties of acetylcholine sensitive cells in the cerebral cortex. *J. Physiol. (Lond.)* 166: 328-350 (1963).
- Kanai, T., and Szerb, J.C.: Mesencephalic reticular activating system and cortical acetylcholine output. *Nature (Lond.)* 205: 50-52 (1965).
- Trip, G. and Vazquez, A.J.: Effects of diphenylhydantoin and cholinergic agents on the neurally isolated cerebral cortex. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 30: 391-398 (1971).
- Li, C.H., Jasper, H. and Henderson, L.: The effect of arousal mechanisms on various forms of abnormality in the electroencephalogram. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 4: 513-526 (1952).
- Mitchell, J.F.: The spontaneous and evoked release of acetylcholine from the cerebral cortex. *J. Physiol. (Lond.)* 165: 98-116 (1963).
- Molenaar, P.C. and Polak, R.L.: Stimulation by atropine of acetylcholine release and synthesis in cortical slices from rat brain. *Brit. J. Pharmacol. Chemotherap.* 40: 406-417 (1970).
- Neal, M.J., Hemsworth, B.A. and Mitchell, J.F.: The excitation of central cholinergic mechanism by stimulation of the auditory pathway. *Life Sci.* 7: 757-763 (1968).
- Nistri, A., Bartolini, A., Deffenu, G. and Pepeu, G.: Investigation into the release of acetylcholine from the cerebral cortex of the cat: Effects of amphetamine, of scopolamine and of septal lesions. *Neuropharmacol.* 11: 656-647 (1972).
- Phillis, J.W.: Acetylcholine release from cerebral cortex: its role in cortical arousal. *Brain Res.* 7: 378-389 (1968).
- Phillis, J.W., Tebecis, A.K., and York, D.H. *Europ. J. Pharmacol.* 7: 471 (1968).
- Polak, R.L.: Effect of hyosicine on the output of acetylcholine into perfused cerebral ventricles of cats. *J. Physiol. (Lond.)* 181: 317-323 (1965).

- Polak, A.L.: An analysis of the influence of antimuscarinic agents on synthesis, storage and release of acetylcholine by cortical slices from rat brain. Drukkerij De Bij. Amsterdam, 1971 a).
- Polak, R.L.: The stimulating action of atropine on the release of acetylcholine by rat cerebral cortex in vitro. *Brit. J. Pharmacol. Chemoth.* 41: 600-606 (1971 b).
- Polak, R.L. and Meeuws, M.M.: The influence of atropine on the release and uptake of acetylcholine by the isolated cerebral cortex of the rat. *Biochem. Pharmacol.* 15: 989-992 (1966).
- Pompeiano, O.: *Sleep Mechanisms. Basic Mechanisms of the Epilepsies.* Little Brown, Boston, pp. 453-573 (1969).
- Randic, M., Siminoff, R. and Straughan, D.W.: Acetylcholine depression of cortical neurones. *Exp. Neurol.* 9: 236-242 (1964).
- Sie, G., Jasper, H.H. and Wolf, L.S.: Rate of Ach release from cortical surface in encephale and cerveau isole cat preparations in relation to arousal and epileptic activation of the ECoG. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 18: 206 (1965).
- Szerb, J.C.: The effect of tertiary and quaternary atropine on cortical acetylcholine output and on the electroencephalogram in cats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 42: 303-314 (1964).
- Tan, Ü.: Electrocorticographic changes induced by topically applied succinylcholine and biperiden. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 4u: 252-258 (1977a).
- Tan, Ü., Marangoz, C., Şenyuva, F.: The effects of topical succinylcholine on single unit and electrocorticographic activity. *Experientia* (in press) 1977 b.
- Testa, G. and Gloor, P.: Generalized penicillin epilepsy in the cat: effect of midbrain cooling. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 36: 417-524 (1974).
- Wagner, H.R., Feenay, D.M., Gullotta, F.P., and Cote, L.L.: Suppression of cortical epileptiform activity by generalized and localized ECoG desynchronization. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 39: 499-506 (1975).
- Ward, A.A.: The epileptic neuron: chronic focus in animals and man. In H.H. Jasper et al. (Ed.), *Basic mechanisms of the epilepsies.* Little, Brown and Co., Boston, Mass., 1969: 263-288.