

اثر فعالیت گیرنده‌های آدنوزینی A₁ آمیگدال بر شدت تشنجهای ناشی از کیندلینگ قشر انتورینال در موشهای صحرایی

اعظم امینی کمیجانی ^{M.Sc.*}، سید جواد میرنجفی زاده ^{Ph.D.*}، یعقوب فتح‌الهی ^{Ph.D.*}، فرشته معتمدی ^{Ph.D.*}

✽ دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

✽ دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه فیزیولوژی

✽ مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

✦ آدرس مکاتبه: تهران، صندوق پستی: ۱۱۱-۱۴۱۱۵، دانشگاه تربیت مدرس

دانشکده علوم پزشکی، گروه فیزیولوژی

چکیده

✽ **هدف:** بررسی نقش گیرنده‌های آدنوزینی A₁ آمیگدال بر تشنجهای ناشی از کیندلینگ قشر انتورینال
✽ **مواد و روشها:** به کمک استرپوتاکیسی یک الکتروود سه قطبی در قشر انتورینال حیوانات کار گذاشته شد. حیوانات با تحریک روزانه قشر انتورینال، کیندل شدند و از طریق یک کانول راهنما، آگونیست اختصاصی گیرنده آدنوزینی A₁ N⁶-سیکلوهمگزیل آدنوزین (CHA)، با غلظت‌های ۱۰، ۵۰، ۱۰۰ و ۵۰۰ میکرومولار و آنتاگونیست اختصاصی گیرنده آدنوزینی A₁ و ۸-سیکلوپنتیل - ۳، ۱- دی متیل گزانتین (CPT)، با غلظت‌های ۱۰ و ۲۰ میکرومولار به داخل آمیگدال تزریق شد.
✽ **یافته‌ها:** CHA فقط با غلظت ۵۰۰ میکرومولار در زمان ۱۵ دقیقه پس از تزریق باعث کاهش معنی دار امواج تخلیه متعاقب انتورینال، امواج تخلیه متعاقب آمیگدال، مدت زمان مرحله ۵ تشنج و طول دوره تشنج و افزایش معنی دار در زمان تاخیری بین تحریک و شروع مرحله ۴ تشنج شد. تزریق غلظت ۲۰ میکرومولار به داخل آمیگدال، زمان تاخیری بین تحریک و شروع مرحله ۴ تشنج را در زمان ۱۵ دقیقه پس از تزریق به طور معنی داری کاهش داد. ولی CPT با غلظت ۱۰ میکرومولار هیچ تاثیر معنی داری بر کمیت‌های تشنجی نداشت. پیش‌درمانی حیوانات با CPT (۱۰ μM)، اثرات CHA (۵۰ μM) بر کمیت‌های تشنجی را حذف نمود.
✽ **نتیجه‌گیری:** نتایج حاصله پیشنهاد می‌کند که آمیگدال ممکن است در گسترش امواج تشنجی از قشر انتورینال به سایر نواحی نقش داشته و فعالیت گیرنده‌های آدنوزینی A₁ این ناحیه در ایجاد اثرات ضد تشنجی مؤثر باشد.

کل واژگان: تشنج، آدنوزین، آمیگدال، قشر انتورینال، کیندلینگ



مقدمه

کیندلینگ یکی از مهمترین مدلها برای ایجاد تشنج به صورت مزمن است. تشنجهایی که با استفاده از این مدل ایجاد می شود مشابه رایجترین نوع تشنج در انسان، یعنی تشنجهای پیچیده موضعی است. به کمک کیندلینگ می توان نحوه ارتباط و عملکرد متقابل نواحی مختلف مغز را به هنگام تشنج و نیز تاثیر داروها و مواد شیمیایی مختلف را بر فعالیت آنها مورد بررسی قرار داد (۱).

تحقیقات زیادی مؤید نقش کلیدی قشر انتورینال در تولید (۲، ۳) و گسترش حملات لوب گیجگاهی است (۴). همچنین شواهد نشان دهنده آسیب این قشر در صرع لوب گیجگاهی است (۳، ۵). این قشر یکی از نواحی است که به کمک کیندلینگ می توان در آن تشنج ایجاد کرد (۱). هنگام ایجاد تشنج به روش کیندلینگ در قشر انتورینال، امواج تشنجی از این ناحیه به سایر نقاط مغز منتشر می شود (۶) و لذا پیشنهاد می شود که برخی از نواحی مغزی ممکن است در این عمل انتشار امواج تشنجی، نقش داشته باشند. آمیگدال یکی از نواحی مهم مغزی است که ارتباط آناتومیکی و فیزیولوژیکی با قشر انتورینال دارد (۷، ۸). آمیگدال دارای شبکه نورونی لازم برای تقویت و گسترش تشنج است و اهمیت زیادی در ایجاد صرع در انسان دارد (۹). از طرف دیگر مطالعات نشان داده که ارتباطات دو طرفه زیادی بین آمیگدال و قشر انتورینال در هر نیمکره وجود دارد. با استفاده از مطالعات آناتومیکی نشان داده شده که یک مسیر تک سیناپسی تحریکی از قسمت جانبی قشر انتورینال به آمیگدال وجود دارد. ارتباط بین آمیگدال و قشر انتورینال از این جهت مهم است که به احتمال زیاد هر دوی این ساختمانها نقشی را در شروع و گسترش تشنج ایفا می کنند (۱۰). بنابراین، این احتمال وجود دارد که آمیگدال در انتشار امواج تشنجی قشر انتورینال نقش داشته باشد و هر گونه تعدیل در فعالیت نورونهای این ناحیه بتواند بر شدت تشنجهای ناشی از تحریک قشر انتورینال مؤثر باشد. از جمله موادی که می تواند فعالیت نورونهای آمیگدال را تعدیل کند، آدنوزین است (۱۱).

مطالعات فراوان نشان داده است که آدنوزین در مدل‌های مختلف ایجاد صرع، از کیندلینگ اثر ضد تشنجی دارد (۱۲). آدنوزین یک تعدیل کننده نورونی درون زاد است و پیشنهاد می شود که به عنوان یک ماده ضد تشنجی درون زاد عمل می کند (۱۳، ۱۴). نتایج حاصل از آزمایشها نشان داده است که اثر ضد تشنجی آدنوزین از طریق فعال شدن گیرنده‌های آدنوزینی A_1 واسطه‌گری می شود (۱۲). گیرنده‌های آدنوزینی A_1 در اکثر نقاط مغز از جمله آمیگدال یافت می شوند (۱۳، ۱۵). بنابراین هدف از این تحقیق مشخص نمودن نقش گیرنده‌های آدنوزینی A_1 آمیگدال در گسترش تشنجهای ناشی از کیندلینگ قشر انتورینال است.

مواد و روشها

مواد داروها

در این تحقیق برای ایجاد کیندلینگ در ناحیه قشر انتورینال الکترولیت و جهت تزریق دارو در ناحیه آمیگدال کانول کار گذاشته شد. جنس الکترولیت مورد نیاز برای تحریک و ثبت فعالیت عصبی حیوانات

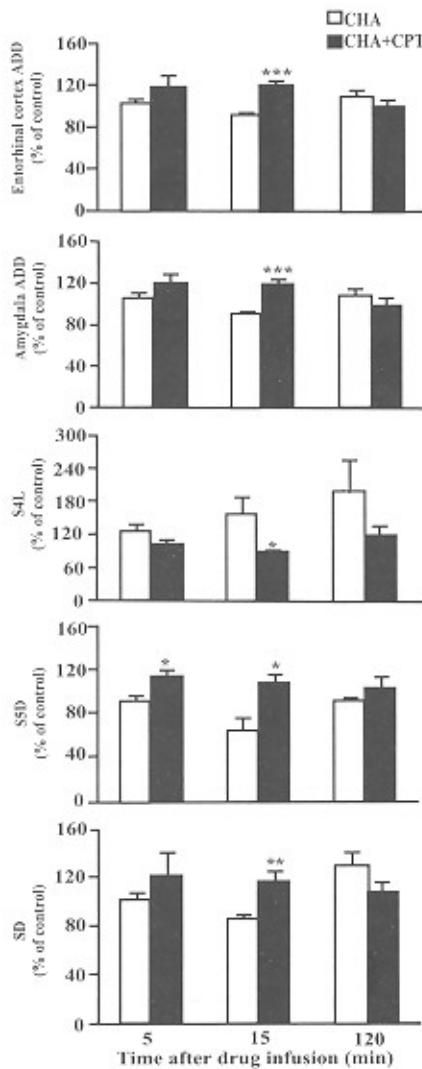
فولاد ضد زنگ (Stainless Steel) با پوشش تفلونی است. برای تهیه کانول راهنما از سر سوزن ۲۲G استفاده گردید. سر سوزن دندانه‌زنی ۲۷G نیز به عنوان کانول تزریق مورد استفاده قرار می گرفت. در این تحقیق از N^6 -سیکلوهاگزیل آدنوزین (CHA)، خریداری شده از شرکت سیگما) به عنوان آگونیست اختصاصی گیرنده A_1 و از A_1 -سیکلوپنتیل - ۳، ۱- دی متیل گزانتین (CPT)، خریداری شده از شرکت (RBI) به عنوان آنتاگونیست اختصاصی گیرنده A_1 استفاده شد.

جراحی حیوانات

در این تحقیق از موشهای صحرایی نر نژاد Sprague-Dawley در محدوده وزنی ۳۵۰-۴۰۰ گرم استفاده شد. با تزریق مخلوط کتامین و رامبون به نسبت هشت به یک با دوز ۱۰۰ mg/kg به صورت داخل صفاقی حیوانات بیهوش شده و با استفاده از دستگاه استریوتاکسی الکترولیت سه قطبی در قشر انتورینال (۴/vmm به سمت راست و ۶/vmm به عقب به برگما و ۶/vmm پایین تر از سخت شامه) و کانول راهنما در هسته قاعده‌ای - جانبی آمیگدال (۲/vmm به عقب، ۴/vmm به راست نسبت به برگما و ۶/vmm به پایین تر از سخت شامه) قرار می گرفت. به کانول راهنما یک الکترولیت تک قطبی به وسیله چسب متصل می شد این الکترولیت برای ثبت از آمیگدال مورد استفاده قرار می گرفت. قبل از کارگذاری الکترولیت سه قطبی و کانول، الکترولیت‌های تک قطبی که به عنوان differential و earth به کار می روند، توسط پیچهای متصل به آن‌ها بر روی جمجمه محکم می شدند. پینهای متصل به الکترولیتها را وارد سوکت مخابراتی کرده و سوکت بوسیله سیمان دندانه‌زنی روی سطح جمجمه محکم می گردید.

حداقل یک هفته بعد از جراحی، شدت آستانه تحریک حیوان مشخص می گردید. پس از آن حیوانات با شدت جریان آستانه هر ۲۴ ساعت یکبار تحریک می شدند تا مراحل مختلف تشنج را نشان داده و کیندل شوند. بعد از پنج بار مشاهده مرحله ۵ تشنج، آزمایشهای مربوط به تزریق دارو انجام می گرفت. کمپتهایی که در این تحقیق بعد از هر بار تحریک اندازه گیری می شدند عبارتند از: مدت زمان تخلیه‌های متعاقب (Afterdischarge duration, ADD) از قشر انتورینال که عبارت است از زمان بین تحریک تا پایان ثبت امواج تخلیه متعاقب از قشر انتورینال؛ مدت زمان تخلیه‌های متعاقب از آمیگدال یعنی مدت زمان بین تحریک تا پایان ثبت امواج تخلیه متعاقب از آمیگدال؛ یعنی مدت زمان تاخیری بین تحریک الکتریکی و شروع مرحله ۴ تشنج (Stage ۴ latency; S_{4L}) که عبارتست از فاصله زمانی بین شروع تحریک تا آغاز مرحله ۴ تشنج؛ طول دوره مرحله ۵ تشنج (Stage ۵ duration; S_{5D}) یعنی مدت زمانی که حیوان در مرحله ۵ تشنج بسر می برد؛ طول دوره حمله تشنجی (Seizure Duration; SD) یعنی مدت زمان کل دوره تشنجی و مرحله حمله تشنج (Seizure Stage; SS) که نشان می دهد حیوان پس از تحریک در چه مرحله تشنجی شده است. به جز کمپتهای اول و دوم که الکترولیت فیزیولوژیک می باشند، سایر کمپتها رفتاری هستند که با مشاهده حیوان و ثبت زمان به وسیله کامپیوتر اندازه گیری می شدند.

در این آزمایش ۱۵ دقیقه پس از تزریق CHA با غلظت ۵۰۰ میکرومولار ADD ثبت شده از قشر انتورینال، ADD ثبت شده از آمیگدال، S_oD و SD به طور معنی داری کاهش و S_oL افزایش یافت (شکل ۱). هیچ کدام از غلظت‌های دیگر (۱۰، ۵۰، ۱۰۰ میکرومولار) تاثیر معنی داری بر کمیت‌های تشنج نداشتند. بر اساس ANOVA دو طرفه کاهش S_oD و افزایش S_oL وابسته به دوز است (به ترتیب $P < 0.05$ و $P < 0.01$) و در هیچ مورد دیگری وابستگی به دوز، زمان یا دوز × زمان دیده نشد.



شکل ۱: اثر تزریق یک طرفه CHA (۵۰۰ میکرومولار) به آمیگدال بر مدت زمان اسواج تخلیه متعاقب ثبت شده از قشر انتورینال (Entorhinal Cortex ADD) و آمیگدال (Amygdala ADD). زمان تاخیری تا شروع مرحله ۲ تشنج (S_oL)، مدت زمان مرحله ۵ تشنج (S_oD)، و مدت زمان مرحله حمله تشنج (SD) حیوانات در زمانهای ۵، ۱۵ و ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق، تحریک شدند. مقادیر به صورت میانگین ± خطای معیار میانگین و بر حسب تائید نشان داده شده‌اند. تعداد حیوانات در تمام گروهها ۶ سر می‌باشد. * نشان دهنده $P < 0.05$ و ** نشان دهنده $P < 0.01$ در مقایسه با حالت کنترل (تزریق ACSF) با استفاده از آزمون t زوجها می‌باشد.

در تمامی آزمایشها بر اساس مجوز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مسائل اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد.

* گروه بندی حیوانات

در این تحقیق سه مرحله آزمایش وجود داشت. در همه آزمایشها، ۲۴ ساعت قبل از تزریق CPT و CHA به حیوانات ACSF تزریق می‌شد و این گروهها به عنوان کنترل انتخاب می‌شدند. تعداد حیوانات در تمامی گروهها ۸-۶ سر بود.

* تزریق CHA به داخل آمیگدال

در این آزمایش به ۹ گروه از حیوانات غلظتهای ۱۰، ۵۰، ۱۰۰ و ۵۰۰ میکرومولار CHA تزریق و سپس حیوانات در زمانهای ۵، ۱۵ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق تحریک شدند.

* تزریق CPT به داخل آمیگدال

در این آزمایش به ۶ گروه از حیوانات غلظتهای ۱۰ و ۲۰ میکرومولار CPT تزریق و سپس حیوانات در زمانهای ۵، ۱۵ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق تحریک شدند.

* تزریق CHA همراه با CPT به داخل آمیگدال

در این آزمایش حیوانات به سه گروه تقسیم شدند. در تمامی گروهها تزریق CPT (۱۰ میکرومولار)، ۵ دقیقه قبل از تزریق CHA (۵۰۰ میکرومولار) صورت می‌گرفت. حیوانات در ۵، ۱۵ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق CHA تحریک شده و کمیت‌های تشنجی بعد از تحریک، اندازه گیری می‌گردیدند.

* تائید بافت‌شناسی

پس از پایان هر آزمایش جهت اطمینان از قرار داشتن الکتروود و کانول در محل مورد نظر، مغز حیوانات خارج و در محلول فرمالید ۱۰ درصد قرار داده شد. بعد از یک هفته از محل الکتروود و کانول برشگیری به عمل آمده تا محل الکتروود و کانول مشخص گردد.

* روش تجزیه و تحلیل اطلاعات

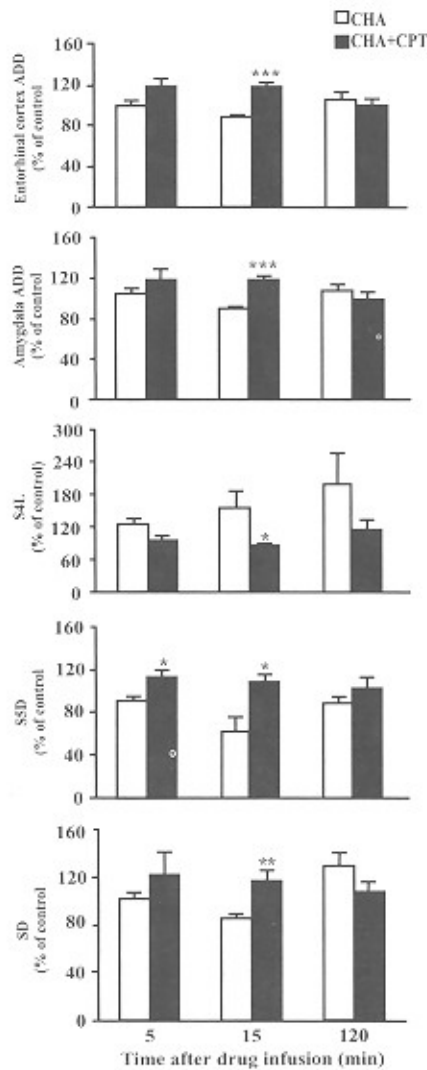
در آزمایشهای اول و دوم برای مقایسه تاثیر غلظت‌های مختلف CHA و CPT در زمانهای پس از تزریق دارو بر کمیت‌های تشنج، از آزمون ANOVA دو طرفه و آزمون Tukey استفاده شد. جهت نمایش اختلاف بین داده‌ها، با استفاده از آزمون t- زوجها هر یک از کمیتها با کنترل مربوطه، مقایسه شدند. در آزمایش سوم برای مقایسه کمیت‌های به دست آمده از گروهی که CHA همراه با CPT دریافت و با گروهی که فقط CHA دریافت کرده بودند، از آزمون t- غیر زوجها استفاده گردید.

یافته‌ها

* تزریق CHA به داخل آمیگدال

با تزریق ACSF هیچگونه تغییری در کمیت‌های تشنجی مشاهده نشد.

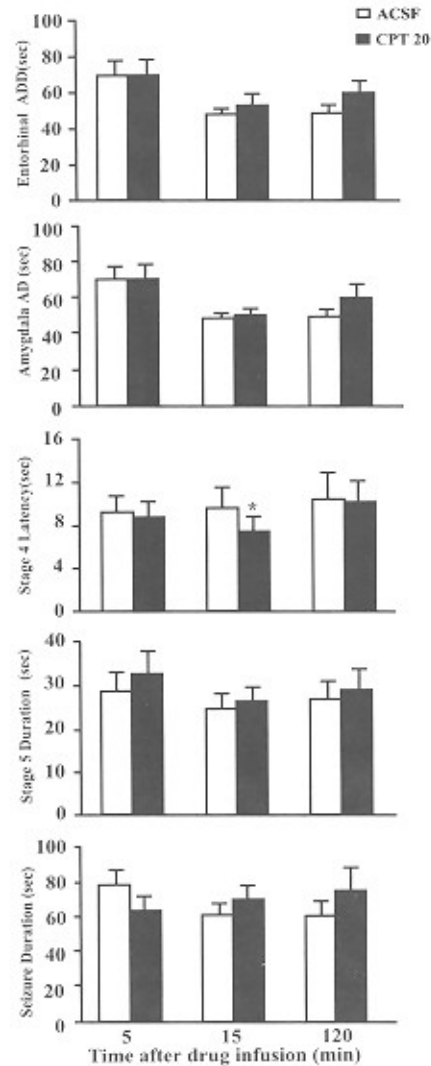
۱۰ میکرومولار و بعد از ۵ دقیقه، CHA با غلظت ۵۰۰ میکرومولار تزریق گردید. سپس در زمانهای ۵، ۱۵ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق CHA، حیوانات تحریک و تمامی کمیت‌های تستی اندازه‌گیری شدند. داده‌های به دست آمده با گروهی که فقط CHA با غلظت ۵۰۰ میکرومولار دریافت کرده بودند مقایسه گردید. نتایج حاصله نشان داد که اثرات کاهشی CHA بر ADD، S_oD، SD و S_L و اثر افزایشی آن بر S_oD را در زمان ۱۵ دقیقه بعد از تحریک حذف نمود. همچنین اثر کاهشی CHA بر S_oD را در زمان ۵ دقیقه بعد از تحریک حذف نمود (شکل ۳).



شکل ۳. کاهش اثرات CHA بر مدت زمان امواج تخلیه متعاقب (ADD) ثبت شده از قشر انورینال و آمیگدال، مدت زمان مرحله ۵ تشنج (S_oD) و مدت زمان مرحله حمله تشنج (SD) و افزایش اثرات CHA بر زمان تاخیری تا شروع مرحله ۴ تشنج (S_L) با تزریق CPT. ۵ دقیقه قبل از تزریق CHA با غلظت ۵۰۰ میکرومولار، CPT با غلظت ۱۰ میکرومولار تزریق شد. حیوانات در زمانهای ۵، ۱۵ و ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق، تحریک شدند. مقادیر به صورت میانگین ± خطای معیار میانگین و بر حسب تائیه نشان داده شده‌اند. تعداد حیوانات در تمام گروهها ۶ سر می‌باشد. * نشان دهنده $P < 0.05$ و ** نشان دهنده $P < 0.01$ و *** نشان دهنده $P < 0.001$ در مقایسه با گروه CHA با استفاده از آزمون t- غیر زوجها می‌باشد.

* تزریق CPT به داخل آمیگدال

در این آزمایش فقط غلظت ۲۰ میکرومولار CPT در زمان ۱۵ دقیقه بعد از تزریق باعث کاهش معنی دار در S_oD شد و آزمون ANOVA دو طرفه نشان داد که این اثر وابسته به دوز، زمان و یا دوز × زمان نمی‌باشد (شکل ۲). آزمون ANOVA دو طرفه نشان داد که به دنبال تزریق غلظت‌های مختلف CPT هیچگونه تغییر معنی دار در کمیت‌های تستی دیگر ایجاد نمی‌شود.



شکل ۲. اثر تزریق یک طرفه CPT با غلظت ۲۰ میکرومولار به آمیگدال بر مدت زمان تخلیه متعاقب (ADD) ثبت شده از قشر انورینال و آمیگدال، زمان تاخیری تا شروع مرحله ۲ تشنج (S_L)، مدت زمان مرحله ۵ تشنج (S_oD)، و مدت زمان مرحله حمله تشنج (SD) حیوانات در زمانهای ۵، ۱۵ و ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق، تحریک شدند. مقادیر به صورت میانگین ± خطای معیار میانگین و بر حسب تائیه نشان داده شده‌اند. تعداد حیوانات در تمام گروهها ۶ سر می‌باشد. * نشان دهنده $P < 0.05$ در مقایسه با حالت کنترل تزریق ACSF با استفاده از آزمون t- زوجها می‌باشد.

* تزریق داخل آمیگدالی CPT همراه با CHA

در این آزمایش به گروههای مختلف حیوانات ابتدا CPT، با غلظت

۱۴۰

ثانیاً، در مهار تشنج علاوه بر سیستم آدنوزینی، سیستمهای دیگری نیز نقش دارند.

علیرغم اینکه در مورد نقش آمیگدال و به ویژه گیرندههای آدنوزینی A_1 این ناحیه در رابطه با کیندلینگ قشر انتورینال اطلاعاتی در دسترس نیست، اما مشاهده شده است که فعالیت این گیرندههای باعث مهار آزاد شدن میانجیهای عصبی تحرکی مانند گلوتامات، آسپاراتات ($21, 22, 20$)، استیل کولین و نورآدرنالین ($22, 23$) می شود. از آنجا که اسید گلوتامیک، نورآدرنالین و استیل کولین از میانجیهای عصبی تحرکی موجود در آمیگدال هستند (11)، احتمال داده می شود که بخشی از اثرات ضد تشنجی که به دنبال تزریق CHA به آمیگدال مشاهده می شود ناشی از مهار رهاش این نوروترانسمیترها باشد.

مقایسه اثرات تزریق داخل آمیگدالی CHA در کیندلینگ قشر انتورینال با اثرات آن بر کیندلینگ هیپوکمپ (20) نشان می دهد که در مطالعه قبلی CHA در دوزهای پایین تری (20 میکرومولار) نسبت به این تحقیق (500 میکرومولار) باعث مهار فعالیت های تشنجی ناشی از کیندلینگ شده است. در این جا، این احتمال مطرح می شود که نقش گیرندههای آدنوزینی A_1 آمیگدال در گسترش تشنجات قشر انتورینال کمتر از نقش آنها در جلوگیری از گسترش تشنجهای هیپوکمپ است، و نیز اینکه نواحی دیگری وجود دارند که در گسترش تشنجات قشر انتورینال نقش مهمتری نسبت به آمیگدال دارند. از طرفی مطالعات قبلی ما نشان داد که تزریق CHA به داخل قشر انتورینال موجب مهار تشنجهای ناشی از کیندلینگ آمیگدال می شود (24). لذا نتایج مطالعه حاضر نشان دهنده وجود ارتباطی دو جانبه بین آمیگدال و قشر انتورینال در گسترش حملات صرعی است و در این میان گیرندههای آدنوزینی A_1 قشر انتورینال در جلوگیری از گسترش تشنج نقش بیشتری نسبت به گیرندههای آدنوزینی A_1 آمیگدال دارند.

در این تحقیق برای پی بردن به نقش آدنوزین درون زاد در آمیگدال، GPT به تنهایی و به صورت یک طرفه در این ناحیه تزریق گردید، در غلظت 20 میکرومولار باعث تغییر معنی داری در S_{epL} شد. نشان داده شده که هنگام تشنج غلظت آدنوزین افزایش می یابد و پیشنهاد شده که بکسی از دلایل احتمالی خاتمه یافتن تشنج مربوطه به تاثیر آدنوزین درون زاد است (25). بنابراین، کاهش S_{epL} (کاهش زمان لازم برای عمومی شدن تشنج)، به دنبال تزریق آناگونست گیرنده A_1 ، نشان می دهد که آناگونست به کار برده شده از تاثیر آدنوزین درون زاد جلوگیری کرده به علاوه، حذف اثرات ضد تشنجی CHA به دنبال تزریق GPT، مؤید این موضوع است که CHA از طریق گیرندههای آدنوزینی A_1 اثرات خود را اعمال کرده است.

بنابراین می توان این احتمال را مطرح کرد که فعالیت گیرندههای آدنوزینی A_1 در نورونهای آمیگدال تا حدی باعث کاهش شدت تشنجهای ناشی از کیندلینگ قشر انتورینال می شود و آمیگدال در گسترش امواج تشنجی از قشر انتورینال به سایر نواحی مغز نقش داشته

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که آمیگدال در گسترش امواج تشنجی ناشی از کیندلینگ قشر انتورینال نقش دارد و گیرندههای آدنوزینی A_1 این ناحیه، تا حدی در این امر دخیل هستند. تزریق CHA موجب کاهش فعالیت یاخته های این ناحیه و در نتیجه جلوگیری از گسترش امواج تشنجی از قشر انتورینال به سایر نواحی مغز می شود. در مدل های صرع اثرات ضد تشنجی آدنوزین نشان داده شده است (14) و این اثرات را به فعالیت گیرندههای آدنوزینی A_1 نسبت می دهند ($11, 13, 16, 17, 18, 19$).

با در نظر گرفتن نقش مهاری گیرندههای A_1 در آمیگدال (11) انتظار می رود که تزریق CHA به داخل آمیگدال، با مهار فعالیت نورونهای این ناحیه، اثرات منفی بر کیندلینگ قشر انتورینال داشته باشد. نتایج حاصل از این تحقیق تأیید کننده آزمایشهای محققینی است که نقش تحرکی برای آمیگدال قائل شده اند و پیشنهاد می کند، احتمالاً فعال شدن گیرندههای آدنوزینی A_1 در این ناحیه از گسترش بیشتر امواج تشنجی جلوگیری می کند.

از آنجایی که پس از تحریک قشر انتورینال، امواج تشنجی از طریق مدارهای نورونی ویژه ای به مناطق حرکتی مغز (که در بروز رفتارهای تشنجی نقش دارند) هدایت می شوند، اثر مهاری آمیگدال بر این امواج موجب بروز تغییرات معنی داری در رفتار تشنجی می شود که این تغییرات به صورت تغییر در کمیت های تشنجی ثبت می گردد. کاهش مدت زمان امواج تخلیه متعاقب قشر انتورینال نشانه کاهش فعالیت نورونهای در این قشر است که این امر به دنبال تزریق CHA به داخل آمیگدال رخ داده است. کاهش مدت زمان امواج تخلیه متعاقب قشر انتورینال نشان می دهد که در شرایط معمول هنگام کیندلینگ قشر انتورینال نورونهای آمیگدال موجب تقویت فعالیت نورونهای قشر انتورینال گردیده و با مهار نورونهای آمیگدال به وسیله CHA، این اثر تقویتی از بین می رود. از طرف دیگر به دنبال تزریق CHA مدت زمان امواج تخلیه متعاقب آمیگدال نیز کم می شود، کاهش مدت میزان امواج تخلیه متعاقب آمیگدال مهمترین نشانه کاهش فعالیت آمیگدال در این تحقیق می باشد.

همانطور که قبلاً اشاره شد کمیت S_{epL} نشان دهنده زمان لازم برای عمومی شدن تشنج است. طولانی شدن این مرحله بعد از تزریق دارو نشان دهنده تأخیر در ایجاد تشنج عمومی است و این موضوع بر نقش احتمالی آمیگدال در عمومی شدن تشنج ناشی از کیندلینگ قشر انتورینال دلالت دارد.

کاهش مدت زمان مرحله 5 حمله (S_{5D}) و حمله تشنج (SD) نیز نشان دهنده نقش احتمالی آمیگدال در گسترش امواج تشنجی از قشر انتورینال به نواحی حرکتی مغز است. در مرحله حمله (SS)، در هیچ یک از غلظت های به کار رفته CHA تغییری ایجاد نشد. از این رو می توان دو احتمال داد: اولاً، در مرحله ای که تشنج عمومی شده است قسمتهای دیگری از مغز نقش دارند، یعنی آمیگدال به تنهایی در حفظ امواج تشنجی دو نواحی حرکتی مغز نقش ندارد و برای تغییر مرحله حمله بر آمیگدال قسمتهای دیگری از سیستم عصبی باید مهار شوند.



تقدیر و تشکر

این تحقیق با حمایت مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی صورت گرفته است لذا بدین وسیله از تمامی عزیزان در آن مرکز تشکر به عمل می‌آید.

باشد. اما هنوز برای پی بردن به نقشه آناتومیکی دقیق در مورد نحوه گسترش امواج تشنجی از هر یک از نواحی سیستم لیمبیک و تعیین نقش گیرنده‌های آدنوزینی در تعدیل این گسترش نیاز به کارهای تحقیقاتی زیادی وجود دارد.



References

1. Abel MS, McCandless DW: The kindling model of epilepsy. In: Boulton A, Baker G, Butterworth R, (eds.) Neuromethods: animal models of neurological disease, vol. 22, Human press, Totowa 1992; 153-166
2. Du F, Schwarcz R, Tamminga CA: Entorhinal cortex in temporal lobe epilepsy. Am . psychiat 1995; 152: 826-840
3. Du F, Whetsell Wo Jr, Abou khalil B, Blumenkopf B, Lothman EW, schwarcz R: preferential neuronal loss in layer III of the entorhinal cortex in patients with temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res, 1993; 16: 223-233
4. Spencer SS, Spencer DD: Entorhinal hippocampal interactions in medial temporal lobe epilepsy. Epilepsia, 1994; 35: 721-727
5. Scharfman HE, Goodman JH, Du F, Schwarcz R: chronic changes in synaptic responses of entorhinal and hippocampal neurons after amino oxycetic acid(AOAA) - induced entorhinal cortical neuron loss. J Neurophysiol 1998; 80: 3031-3046
6. Spiller AE, Racine RJ: Transfer kindling between sites in the entorhinal cortex-perforant path-dentate gyrus system. Brain Res 1994; 635: 130-138
7. Pitkanen A, Jolkkonen E, Kempainen S: Anatomic heterogeneity of the rat amygdaloid complex. Folia Morphol. 2000; 59: 1-23
8. Pitkanen A, Savander V, LeDoux JE: Organization of intra - amygdaloid circuitries in the rat: an emerging framework for understanding function of the amygdala. Trends Neurosci. 1997; 20: 517-523
9. Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK: A. Permanent charge in brain function resulting from daily electrical stimulation. Exp Neurol 1969; 25: 295-330
10. Brothers LA, Finch DM: Physiological evidence for an excitatory pathway from entorhinal cortex to amygdala in the rat. Brain Res 1985; 359: 10-20
11. Davis M, Rainie D, Cassell M: Neurotransmission in the rat amygdala related to fear and anxiety. Trend Neurosci. 1994; 17: 208-214
12. Simonato M, Varani K, Muzzolini A, Bianchi C, Beani L, Borea PA: Adenosine A1 receptors in the rat brain in the kindling model of epilepsy. Eur J pharmacol. 1994; 265: 121-124
13. Brundege YM, Dunwiddie TV: Role of adenosine as a modulator of synaptic activity in the central nervous system. Adv Pharmacol. 1997; 39: 353-391
14. Dunwiddie TV: Adenosine and suppression of seizures. In: Jaspers basic mechanisms of the epilepsies, vol 79: edited by Delgado Escueta AV, Wilson WA, Olsen RW, porter RJ, philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 1001-1010
15. Tohyama M, Takatsuji K: Atlas of neuroactive substances and their receptors in the rat. Oxford University press, 1998
16. Alasvand Zarasvand M, Mirnajafi Zadeh J, Fathollahi Y, Palizvan MR: Anticonvulsant effect of bilateral injection of N6-cyclohexyladenosine into the CA1 region of the hippocampus in amygdala kindled rats. Epilepsy Res, 2001; 47: 141-149
17. Rosen JB, Berman RF: Differential effects of adenosine analogs on amygdala, hippocampal and caudate nucleus kindled seizures. Epilepsia, 1987; 28: 658-666
18. Mirnajafi-Zadeh J, Pourgholami MH, palizvan MR, Rostampour M, Fallahi M: Anticonvulsant action of 2-chloroadenosine injected focally in to the perirhinal cortex in amygdaloid kindled rats. Epilepsy Res, 1999; 37: 37-43
19. Pourgholami MH, Rostampour M, Mirnajafi-Zadeh J, Palizvan MR: Intraamygdala infusion of 2-chloroadenosine suppresses amygdala-kindled seizures. Brain Res. 1997; 775: 37-42
20. Mirnajafi-Zadeh J, Fathollahi Y, Pourgholami MH: Intraperitoneal and intraamygdala infusion N6-cyclohexyladenosine suppress hippocampal kindled seizures in rats. Brain Res. 2000; 858: 48-54
21. Dragunow M: Purinergic mechanisms in epilepsy. Prog. Neurobiol, 1988; 31: 85-108
22. Deckert J, Jorijensen MB: Evidence for pre and postsynaptic localization of adenosine A1 receptors in

the CA1 region of rat hippocampus: a quantitative autoradiographic study. *Brain Res*, 1988; 449: 161-164
23. Bengzon J, Kalen P, Lindvall O: Evidence for long term reduction of noradrenaline release after kindling in the rat hippocampus. *Brain Res*, 1990; 353-357

۲۴. محمدزاده محمد، میرنجفی زاده سیدجواد، فتح‌الهی یعقوب،

روضاتی سیدعلی: اثر تعدیل فعالیت گیرنده‌های آدنوزینی A_1 نورونهای قشر انورتورینال بر شدت تشنجهای ناشی از کیندلینگ آمیگدال موشهای صحرائی. *یاخته* ۱۳۸۱، سال ۴، شماره ۱، صفحه ۷۸-۷۱
25. During M.J., Spencer D.D., Adenosine: a potential mediator of seizure arrest and postictal refractoriness. *Ann. Neurol.*, 32: 618-624, 1992.

