Archive of SID

تاثیر گیرنده های آدنوزینی A_1 نورونهای قشر پیریفورم بر تشنجهای ایجاد شده به روش کیندلینگ آمیگدال در موشهای صحرایی

محمدابراهیم رضوانی .M.Sc، سیدجواد میرنجفی‌زاده .Ph.D، یعقوب فتح‌الهی .Ph.D، محمدرضا پالیزوان .Ph.D
نرگس حسین‌مردی .M.Sc، پرویز شهابی .M.Sc
گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس
گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک
آدرس مکاتبه: تهران صندوق پستی: ۱۱۱-۱۴۱۱۵، دانشگاه تربیت مدرس، گروه فیزیولوژی
پست الکترونیک: Email:mirnajaf@modares.ac.ir

دریافت مقاله: ۸۳/۹/۸، پذیرش مقاله: ۸۳/۱۱/۱۹

هدف: بررسی نقش گیرنده‌های آدنوزینی قشر پیریفورم بر تشنجهای ناشی از کیندلینگ آمیگدال

مواد و روشها: حیوانات با تحریک روزانه آمیگدال کیندل شدند. N^6- سیکلوهگزیل آدنوزین (CHA1؛ ۱، ۱۰ و ۱۰۰ میکرومولار)، به عنوان آگونیست اختصاصی گیرنده آدنوزینی A_1، و ۸- سیکلوپنتیل ۳، ۱- دی‌متیل گزانتین(CPT؛ ۱۰ و ۲۰ میکرومولار)، به عنوان آنتاگونیست اختصاصی گیرنده آدنوزینی A_1 به قشر پیریفورم تزریق شدند. حیوانات در زمانهای ۵، ۱۵ یا ۹۰ دقیقه پس از تزریق دارو تحریک و پارامترهای تشنجی اندازه‌گیری شدند.

یافته ها: تزریق CHA به قشر پیریفورم با غلظتهای ۱۰ و ۱۰۰ میکرومولار، باعث کاهش معنی‌دار مدت زمان امواج تخلیه متعاقب آمیگدال و مدت زمان مرحله ۵ تشنج شد و زمان تاخیری بین تحریک تا شروع مرحله ۴ تشنج را افزایش داد. تزریق CPT (۱۰ میکرومولار) به قشر پیریفورم ۵ دقیقه قبل از تزریق CHA (۱۰۰ میکرومولار) آثار ضد تشنجی CHA را از بین برد.

نتیجه گیری: نتایج حاصله نشان می‌دهد که فعال‌سازی گیرنده‌های آدنوزینی A_1 قشر پیریفورم، اثر کاهشی بر شدت تشنجهای ناشی از کیندلینگ آمیگدال داشته و فعالیت صرعی آمیگدال و گسترش امواج تشنجی از آمیگدال به سایر نواحی مغز را تضعیف می کند.

گل واژگان: تشنج، آدنوزین، آمیگدال، پیریفورم، کیندلینگ

مقدمه

قشر پیریفورم بخش وسیعی از لب بویایی در پستانداران است که در ایجاد و گسترش صرع لب گیجگاهی (شایع‌ترین نوع صرع در انسان) دخیل است (۱). بهترین مدل آزمایشگاهی برای این نوع صرع، کیندلینگ الکتریکی است. بررسی نقش قشر پیریفورم در کیندلینگ اهمیت کلینیکی دارد، زیرا این قشر ازمهمترین نواحی صرع‌زا در افراد مبتلا به صرع لب گیجگاهی است (۲). شواهد زیادی وجود دارد که در حین اولین تحریکات الکتریکی آمیگدال در سیستم لیمبیک، تخلیه‌های متعاقب قوی با کمترین تاخیر در قشر پیریفورم به وجود می‌آید (۳، ۴). همچنین تخریب دو طرفه قشر پیریفورم سرعت تعمیم تشنج در کیندلینگ آمیگدال را به تعویق می‌اندازد (۵). آمیگدال جایگاهی است که با تحریکات الکتریکی کم به سرعت کیندل، و موجب تشنجات موضعی پیچیده در حیوان می‌شود که الگوی خوبی برای مطالعه صرع لب گیجگاهی در انسان است (۶، ۷). با توجه به ارتباطات آناتومیک بین آمیگدال و قشر پیریفورم (۸) به نظر می‌رسد که فعالیت قشر پیریفورم می‌تواند بر تشنجات ناشی از کیندلینگ آمیگدال مؤثر باشد.

نوروترانسمیترها و نورومودولاتورهایی که فعالیت قشر پیریفورم را تغییر می‌دهند بر شدت تشنجهای ناشی از کیندلینگ آمیگدال تاثیر می‌گذارند. در بین عوامل مهار کننده، نقش مهاری آنتاگونیستهای NMDA (۹، ۱۰) مسددهای کانال سدیمی (۱۱) و نیز آگونیستهای GABA (۹، ۱۲) در قشر پیریفورم به اثبات رسیده است، که این نشان‌گر نقش اساسی این ناحیه در تنظیم تحریک‌پذیری آمیگدال و حساسیت آن به تشنج است. از طرفی، آدنوزین و آنالوگهای آن به عنوان یک سیستم نورومودولاتوری مهاری در مغز عمل می‌کنند که آثار ضدتشنجی آنها از طریق فعالیت گیرنده‌های A_1 است. در مطالعات قبلی نشان داده‌اند که تزریق محیطی (۱۳)، داخل قشر انتورنیال (۱۴) و داخل هیپوکمپ (۱۵) آدنوزین، آثار ضدتشنجی در کیندلینگ آمیگدال دارد. در حالی که در مورد آثار ضد تشنجی آگونیستهای اختصاصی گیرنده‌های A_1 قشر پیریفورم بر تشنجات ناشی از کیندلینگ آمیگدال بررسی انجام نشده است. از این رو، با توجه به وجود ارتباطات قشر پیریفورم و آمیگدال (۸)، نقش تسهیلی آن در کیندلینگ آمیگدال (۱۶) و وجود گیرنده‌های A_1 آدنوزینی در این ناحیه (۱۷)، در این

www.SID.ir

Archive of SID

مطالعه نقش فعالیت گیرنده‌های A_1 آدنوزینی بر تشنجات ناشی از کیندلینگ آمیگدال بررسی شد.

مواد و روشها

جراحی و القای کیندلینگ در حیوانات

در این تحقیق از موشهای صحرایی نر نژاد Sprague-Dawley (خریداری شده از موسسه رازی کرج) در محدوده وزنی ۳۵۰-۳۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات با تزریق داخل صفاقی مخلوطی از کتامین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و رامپون (به نسبت هشت به یک) بیهوش شده و بر اساس اطلس پاکسینوز (۱۸)، یک الکترود سه قطبی درآمیگدال با مختصات ۲/۵ میلی‌متر به عقب و ۴/۸ میلی‌متر به سمت راست نسبت به برگما و ۷/۵ میلی‌متر پایین‌تر از سخت شامه و دو کانول در قشر پیریفورم با مختصات ۰/۲ میلی‌متر به عقب و ۴/۷ میلی‌متر به سمت راست و چپ نسبت به برگما و ۷/۶ میلی‌متر زیر سخت شامه قرار می‌گرفت و دو الکترود تک قطبی نیز به طح جمجمه وصل می‌شد. پس از پایان کارگذاری الکترودها و کانولها، پینهای متصل به الکترودها در داخل مادگی سوکت مخابراتی قرار داده شد و توسط سیمان دندانپزشکی بر روی سر حیوان محکم شد.

یک هفته پس از جراحی، حیوانات با شدت جریان آستانه روزانه یک‌بار تحریک شدند تاپنج بار مرحله ۵ تشنج را نشان دهند (۱۵). مراحل حمله تشنجی در مدل کیندلینگ عبارتند از: مرحله ۱: حرکات دهان و صورت، مرحله ۲: انقباض عضلات گردن، مرحله ۳: کلونوس در یکی از اندامهای جلویی، مرحله ۴: ایستادن روی دو پای عقبی همراه با کلونوس دو اندام جلویی و مرحله ۵: از دست رفتن تعادل و به زمین خوردن (۱۹). کمیتهایی که در این تحقیق اندازه‌گیری شدند عبارتند از: مدت زمان تخلیه‌های متعاقب (ADD; afterdischarge duration) مدت زمان تاخیری بین تحریک الکتریکی و شروع مرحله ۴ تشنج (S_4L; Stage 4 latency)؛ مدت زمان مرحله ۵ تشنج (S_5D; Stage 5 duration) و مرحله حمله تشنج (SS; Seizure stage). در تمام آزمایشها ضوابط مجاز اخلاقی کار با حیوانات رعایت شد.

تزریق دارو

در این تحقیق از N^6- سیکلوهگزیل آدنوزین (CHA, N^6-cyclohexyladenosine;، خریداری شده از شرکت Sigma) به عنوان آگونیست اختصاصی گیرنده A_1 و از ۸- سیکلو پنتیل -۳، ۱- دی متیل گزانتین (8-Cyclopentyl-1, 3-dimethylxanthine، CPT خریداری شده از شرکت RBI) به عنوان آنتاگونیست اختصاصی گیرنده A_1 استفاده شد.

برای تزریق، داروها در مایع مغزی- نخاعی مصنوعی (ACSF; Artificial cerebrospinal fluid) حل شده و سپس با سرعت ۰/۲۵ میکرولیتر در دقیقه و حجم ۰/۵ میکرولیتر تزریق گردیدند. در همه آزمایشها، ۲۴ ساعت قبل از تزریق دارو، به حیوانات ACSF تزریق و از داده‌های آن به عنوان کنترل استفاده شد.

تزریق CHA یاCPT به قشر پیریفورم

در این آزمایش، CHA با غلظتهای ۱، ۱۰ و ۱۰۰ میکرومولار و CPT با غلظت ۱۰ و۲۰ میکرومولار (۱۴، ۱۵) به قشر پیریفورم حیوان کینندل تزریق شد. گروههای مختلف حیوانات در زمانهای ۵، ۱۵ و ۹۰ دقیقه پس از تزریق تحریک و کمیتهای تشنجی آنها اندازه‌گیری شدند.

تزریق CHA همراه باCPT به قشر پیریفورم

در این آزمایش، CPT با غلظت۱۰ میکرومولار ۵ دقیقه قبل از تزریق CHA با غلظت ۱۰۰ میکرومولار به داخل قشر پیریفورم حیوان کیندل تزریق شد و گروههای مختلف حیوانات در زمانهای ۵، ۱۵ و۹۰ دقیقه پس از تزریق تحریک و کمیتهای تشنجی آنها اندازه گیری شدند.

تایید بافت شناسی

پس از پایان هر آزمایش جهت اطمینان از قرار داشتن الکترود و کانول در جایگاه صحیح، به محل کانول رنگ Blue Methylene (۰/۲۵ میکرولیتر در دقیقه، ۰/۵ میکرولیتر) تزریق و محل الکترود نیز با جریان الکتریکی مستقیم با شدت ۱ میلی‌آمپر و مدت ۵ ثانیه تخریب شد. سپس مغز حیوانات خارج و در محلول فرمالین ۱۰درصد قرار داده شد. بعد از یک هفته از محل الکترود و کانول برش‌گیری به عمل آمده تا محل الکترود و کانول مشخص شود. در همه آزمایشها، فقط موشهایی که جایگاه الکترود و کانول طبق مطالعه بافت‌شناسی درست بود، مورد ارزیابی نهایی قرار گرفت.

روش تجزیه و تحلیل آماری

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. برای مقایسه داده‌های هر گروه با کنترل، از آزمون t-test زوجها استفاده گردید. در آزمایش سوم برای مقایسه کمیتهای به دست آمده از گروهی که CHA دریافت کرده بودند باگروهی که CHA همراه با CPT دریافت کرده بودند، از آزمون t-test غیر زوجها استفاده شد.

یافته‌ها

www.SID.ir

Archive of SID

همه حیوانات پس از تزریق دارو یا ACSF مرحله ۵ تشنجی را نشان دادند و تزریق ACSF هیچ تغییری در رفتار حرکتی و فعالیت صرعی حیوان ایجاد نکرد.

شکل۱: اثر تزریق دو طرفه CHA (۱، ۱۰ و ۱۰۰ میکرومولار) به قشر پیریفورم برمدت زمان امواج تخلیه متعاقب ثبت شده از آمیگدال. حیوانات در زمانهای ۵، ۱۵، و ۹۰ دقیقه بعد از تزریق، تحریک شدند. مقادیر به صورت میانگین ± خطای معیار میانگین و بر حسب ثانیه نشان داده شده اند. تعداد حیوانات در همه گروهها ۶ سر است. * نشان دهنده $P<0/05$ در مقایسه با حالت کنترل (تزریق ACSF) با استفاده از آزمون t-test زوجها است.

CHA با غلظت ۱۰۰ میکرومولار کمیت ADD را در زمان ۹۰ دقیقه پس از تزریق نیز به طور معنی‌دار کاهش داد (شکل ۱). آزمون ANOVA دو طرفه نشان داد که اثر CHA بر ADD وابسته به دوز ($P<0/01$ و $F_{(2و54)} = 5/02$) و وابسته به زمان ($P<0/05$ و $F_{(2و54)} = 1/47$) و اثر افزایش آن بر S_4L فقط وابسته به دوز ($P<0/05$ و $F_{(2و54)} = 4/52$) است. در هیچ کدام از گروهها اثر دارو وابسته به غلظت × زمان نبود.

اثر تزریق CPT به داخل قشر پیریفورم

تزریق CPT با دوز ۲۰ میکرومولار در زمانهای ۵ و ۱۵ دقیقه پس از تزریق کمیتهای ADD و S_5D را به طور معنی‌دار افزایش داد و بر کمیت S_4L اثر معنی‌دار نداشت (جدول ۱). دوز ۱۰ میکرومولار CPT در زمانهای مختلف پس از تزریق، اثر معنی‌داری بر کمیتهای تشنجی نداشت.

شکل۲: اثر تزریق دو طرفه CHA (۱، ۱۰ و ۱۰۰ میکرومولار) به قشر پیریفورم برمدت زمان مرحله ۵ تشنج. حیوانات در زمانهای ۵، ۱۵، و ۹۰ دقیقه بعد از تزریق، تحریک شدند. مقادیر به صورت میانگین ± خطای معیار میانگین و بر حسب ثانیه نشان داده شده اند. تعداد حیوانات در همه گروهها ۶ سر می باشد. * نشان دهنده $P<0/05$ در مقایسه با حالت کنترل (تزریق ACSF) با استفاده از آزمون t-test زوجها است.

شکل ۳: اثر تزریق دو طرفه CHA (۱، ۱۰ و ۱۰۰ میکرومولار) به قشر پیریفورم بر مرحله تاخیری بین تحریک تا مرحله ۴ تشنج. حیوانات در زمانهای ۵، ۱۵، و ۹۰ دقیقه بعد از تزریق، تحریک شدند. مقادیر به صورت میانگین ± خطای معیار میانگین و بر حسب ثانیه نشان داده شده اند. تعداد حیوانات در همه گروهها ۶ سر می باشد. × نشان‌دهنده $P<0/05$ و ** نشان‌دهنده $P<0/01$ در مقایسه با حالت کنترل (تزریق ACSF) با استفاده از آزمون t-test زوجها است.

www.SID.ir

Archive of SID

شکل۴: حذف اثرات CHA بر مدت زمان امواج تخلیه متعاقب آمیگدال، مدت زمان مرحله ۵ تشنج (S_5D) و مدت زمان تاخیری بین شروع تحریک تا شروع مرحله ۴ تشنج (S_4L) به دنبال تزریق CPT. ۵ دقیقه قبل از تزریق CHA (۱۰۰ میکرومولار)، CPT با غلظت ۱۰ میکرومولار تزریق شد. حیوانات در زمانهای ۵، ۱۵ و ۹۰ دقیقه بعد از تزریق، تحریک شدند. مقادیر به صورت میانگین ± خطای معیار میانگین و بر حسب ثانیه نشان داده شده اند. تعداد حیوانات در همه گروهها ۶ سر می باشد.
*نشان دهنده $P<۰/۰۵$ و ** نشان دهنده $P<۰/۰۱$ در مقایسه با گروه CHA با استفاده از آزمون t-test غیر زوجها است.

جدول۱: اثر تزریق CPTبه قشر پیریفورم برکمیتهای تشنجی ناشی از کیندلینگ آمیگدال

کمیت اندازه‌گیری شده	زمان تحریک پس از تزریق (دقیقه)	داروی تزریق شده	
		ACSF	CPT (20μM)
ADD	۵	۱۱۹/۳۷±۱۴/۱۲	۱۳۴±۱۰/۹*
	۱۵	۱۱۵/۳±۱۱/۱۴	۱۲۶/۳±۱۰/۲۹*
	۹۰	۱۱۸/۳±۱۲/۱	۱۱۱/۷±۱۱/۱۵
S_4L	۵	۱۱/۸±۲/۰۸	۱۱/۳۸±۱/۸
	۱۵	۱۵/۹±۱/۶۶	۱۲/۳±۲/۲
	۹۰	۱۱/۶۹±۲/۲	۱۲/۲۳±۲/۱۶
S_5D	۵	۲۳±۳/۴	۳۱/۲±۲/۹*
	۱۵	۲۲±۲/۲	۲۸/۵±۳/۸*
	۹۰	۲۳/۴±۳/۲	۲۴/۵±۲/۸

داده‌ها به صورت میانگین ± خطای معیار نشان داده شده اند. درهر گروه تعداد حیوانات ۶ سر می باشد. * نشان دهنده $P<۰/۰۵$ در مقایسه با ACSF (گروه کنترل) با استفاده از آزمون t- زوجهاست.

www.SID.ir

Archive of SID

اثر تزریق CHA همراه با CPT به داخل قشر پیریفورم

تزریق CPT با دوز ۱۰ میکرومولار ۵ دقیقه قبل از CHA با دوز ۱۰۰ میکرومولار، اثر کاهشی CHA بر کمیتهای تشنجی ADD و S_5D، و اثر افزایشی آن بر S_4L در زمانهای مختلف از بین برد (شکل ۴).

بحث

نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد تزریق دو طرفه آگونسیت گیرنده‌های آدنوزینی A_1 در قشر پیریفورم باعث کاهش شدت تشنجهای ناشی از کیندلینگ آمیگدال می‌شود.

قشر پیریفورم تحریک پذیری فیزیولوژیک آمیگدال را تشدید می‌کند (۱۶) و نیز به واسطه ارتباطات آناتومیک گسترده‌ای که با دیگر نواحی مغز دارد (۸)، فعالیت صرعی را تشدید و سرعت انتشار اسپایکهای صرعی را به نیمکره مخالف مغز بیشتر و سرعت عمومی شدن صرع را تند می‌کند (۱، ۲۰).

مهم‌ترین نوروموددولاتور قشر پیریفورم آدنوزین است. مطالعات متعددی نقش ضدتشنجی آدنوزین را گزارش کرده اند (۲۱، ۲۲). همچنین ۲-کلروآدنوزین که آنالوگ پایدار آدنوزین است در بعضی مدلهای آزمایشگاهی صرع از جمله کیندلینگ، آثار ضدتشنجی داشته است (۲۳، ۲۴). تزریق ۲-کلروآدنوزین به شکل سیستمیک (۲۲)، داخل آمیگدالی (۲۵) و داخل قشر پری رینال (۲۶) آثار ضدصرعی دارد. همچنین تزریق آنتاگونیستهای A_1 آدنوزین باعث تقویت و تسریع حملات صرعی می‌شود (۲۷). در شرایط *in vitro* آنتاگونیستهای آدنوزین رهایش میانجی تحریکی (۲۸)، تعداد اسپایکهای صرعی شکل (۲۹) و انتقال سیناپسی برانگیخته شده در برشهای زنده هیپوکمپ (۳۰) را تضعیف می‌کند.

در تحقیقات قبلی این آزمایشگاه نیز به دنبال تزریق CHA به هیپوکمپ (۱۵) و قشر انتورینال (۱۴) آثار ضدتشنجی دیده شده است. همچنین در مطالعات دیگری نیز آثار ضد تشنجی آدنوزین و آنالوگهای آن (۱۳) و اثر مهاری CHA برحملات صرعی (۱۴، ۱۵) گزارش شده است. بنابراین، با توجه به اینکه قشر پیریفورم در تنظیم فیزیولوژیک تحریک‌پذیری آمیگدال نقش دارد (۱۶) به نظر می‌رسد افزایش فعالیت این ناحیه می‌تواند کیندلینگ آمیگدال را تسهیل و مهار فعالیت این ناحیه می‌تواند کیندلینگ آمیگدال را تضعیف کند.

در این مطالعه برای تایید اثر گیرنده‌های A_1 آدنوزین، نشان داده شده که تزریق CPT به داخل قشر پیریفورم، ADD آمیگدال را طولانی می‌کند و هر گاه CPT قبل از CHA تزریق شود آثار ضد صرعی CHA از بین می‌رود. این شواهد اختصاصی بودن اثر CHA را نشان می‌دهد که به واسطه گیرنده A_1 است.

اثر تزریق CHA به قشر پیریفورم بر ADD آمیگدال وابسته به دوز و زمان است. آثار الکتروفیزیولوژیک CHA با غلظتهای ۱۰ و ۱۰۰ میکرومولار به شکل کاهش در ADD آمیگدال دیده می شود. ADD نشان‌گر فعالیت مدارهای موضعی در ناحیه ثبت است که به خاصیت ذاتی نورونها و مدارهای آن ناحیه بستگی دارد (۱، ۳۱). از لحاظ زمانی اثر CHA از ۵ دقیقه پس از تزریق، یعنی زمانی کافی برای اعمال اثر، شروع و تا ۹۰ دقیقه ادامه می‌یابد. هنگامی که اثر CHA در ۵ دقیقه ارزیابی می‌شود آثار کاملاً موضعی آن دیده می‌شود، در حالی که غلظت آن در موضع بالاست و هنگامی که اثر CHA در ۹۰ دقیقه ارزیابی می‌شود، آثار موضعی و نیز انتشار آن به نواحی مجاور با هم مشاهده می‌شود در حالی که غلظت دارو به دلیل انتشار و تجزیه کاهش پیدا کرده است و در زمان ۱۵ دقیقه حالت بینابینی وجود دارد. اثر وابسته به زمان CHA نشان می‌دهد که این اثر کاملاً موضعی است و اثر آن پس از ۹۰ دقیقه در قشر پیریفورم از بین می‌رود. همه پارامترهای اندازه‌گیری شده ۲۴ ساعت پس از تزریق دارو به مقادیر کنترل بر می‌گردد.

در مطالعه حاضر، همچنین نشان دادیم که فعال‌شدن گیرنده‌های A_1 آدنوزین مرحله تاخیر در فاز ۴ را طولانی می‌کند. به عبارت دیگر CHA مرحله عمومی شدن تشنج را در کیندلینگ آمیگدال طولانی کرده است زیرا که S_4L شاخص سرعت تعمیم حملات تشنجی است و مربوط به درگیر شدن مدارهای ساقه مغز است که منجر به عمومی شدن تشنج می شود (۱، ۳۱). از طرفی تزریق CHA به داخل قشر پیریفورم S_5D را نیز کوتاه کرده است و این نشان می‌دهد که طول مدت حملات تونیک - کلونیک با فعال شدن گیرنده‌های A_1 آدنوزین در این قشر کاهش می‌یابد (۱، ۳۱).

به طور کلی نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد که قشر پیریفورم، به عنوان یکی از ساختارهای مهم در گسترش امواج تشنجی از آمیگدال به سایر نقاط مغزی نقش داشته و فعال‌سازی گیرنده‌های A_1 آدنوزینی این ناحیه به وسیله CHA باعث کاهش شدت تشنج در موشهای کیندل می شود.

اگرچه در این مطالعه، نقش ضد صرعی گیرنده‌های A_1 آدنوزینی قشر پیریفورم در حملات صرعی ناشی از کیندلینگ آمیگدال در حین حمله صرعی و در موشهای کیندل نشان داده شده است، ولی درمورد نقش گیرنده‌های آدنوزین A_1 این ناحیه بر اسپایکهای پس از حمله صرعی و مدت زمان مرحله خاموشی پس از حمله صرع در موشهای کیندل و نیز اثر CHA بر روند کیندلینگ آمیگدال نیاز به مطالعات بیشتری است.

www.SID.ir

Archive of SID

References

1. Löscher W, Ebert U: The role of the piriform cortex in kindling. Prog Neurobiol, 1996; 50: 427-481

2. Kelly ME, Staines WA, McIntyre DC: Secondary generalization of hippocampal kindled seizures in rats: examining the role of the piriform cortex. Brain Res, 2002; 957: 152-161

3. Timofeeva OA, Peterson GM: Delayed development of spontaneous seizures and prolonged convulsive state in rats after massed stimulation of the anterior piriform cortex. Brain Res, 1997; 754: 227-238

4. Ebert U, Rundfeldt C, Loscher W: Development and pharmacological suppression of secondary afterdischarges in the hippocampus of amygdala-kindled rats. Eur J Neurosci, 1995; 7: 732-741

5. Schwabe K, Ebert U, Loscher W: Bilateral lesions of the central but not anterior or posterior parts of the piriform cortex retard amygdala kindling in rats. Neuroscience, 2000; 101: 513-521

6. Morys J, Berdel B, Jagalska-Majewska H: Luczynska A: The basolateral amygdaloid complex--its development, morphology and functions. Folia Morphol, 1999; 58: 29-46

7. Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK: A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. Exp Neurol, 1969; 25: 295-330

8. Schwabe K, Ebert U, Loscher W: The central piriform cortex: anatomical connections and anticonvulsant effect of GABA elevation in the kindling model, Neuroscience, 2004; 126: 727-741

9. Morimoto K, Dragunow M: Goddard GV: Deep prepyriform cortex kindling and its relation to amygdala kindling in the rats. Expl Neurol, 1986; 94: 637-648

10. Steven JR, Philips I, De Beaurepair R: Venyl GABA in endopiriform area suppresses kindled amygdala seizures. Epilepsia, 1988; 29: 404-411

11. McCown TJ, Breese GR: Seizure interactions between the inferior collicular cortex and the the deep prepiriform cortex. Epilepsy Res, 1991; 8: 21-28

12. Schwabe K, Ebert U, Loscher W: Bilateral microinjections of vigabatrin in the central piriform cortex retard amygdala kindling in rats. Neuroscience, 2004; 129: 425-429

13. Anschel DJ, Ortega EL, Kraus AC, Fisher RS: Focally injected adenosine prevents seizures in the rat. Experimental Neurol, 2004; 190: 544-547

۱۴. محمد زاده محمد، میرنجفی زاده سید جواد، فتح الهی یعقوب، روضاتی سیدعلی: اثرتعدیل فعالیت گیرنده های آدنوزینی A1 نورونهای قشر انتورینال بر شدت تشنجهای ناشی از کیندلینگ آمیگدال در موشهای صحرایی. نشریه پزشکی یاخته، سال چهارم، تابستان ۸۱، شماره ۱۴، صفحات ۷۸-۷۱

15. 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

16. Wahnschaffe U, Ebert U, Loscher W: The effects of lesions of the posterior piriform cortex on amygdala kindling in the rat. Brain Res, 1993; 615: 295-303

17. Daval JL, Werck MC: Autoradiograghic changes in brain adenosine A1 receptors and their coupling to G protein following seizures in the developing rat. Develop Brain Res, 1991; 59: 237-247

18. Paxinos G. and Watson C: The rat brain in stereotaxic coordinates. California: Academic Press, 1986

19. Racine RJ: Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1972; 32: 281-294

20. Loscher W, Ebert U: Basic mechanisms of seizure propagation: targets for rational drug design and rational polypharmacy. Epilepsy Res Suppl, 1996; 11: 17-43

21. De Sarro G, De Sarro A, Meldrum BS: Anticonvulsant action of 2-chloroadenosine injected focally into the inferior colliculus and substantia nigra. Eur J Pharmacol, 1991; 194: 145-152

22. Albertson TE, Joy RM, Stark LG: Caffeine modification of kindled amygdaloid seizures. Pharmacol Biochem Behav. 1983; 19: 339-343

23. Dragunow M, Goddard GV, Laverty R: Is adenosine an endogenous anticonvulsant? Epilepsia, 1985; 26: 480-487

24. Franklin PH, Tripp ED, Zhang G, Gale K, Murray TF: Adenosine receptor activation blocks seizures induced by bicuculline methiodide in the rat prepiriform cortex. Eur J Pharmacol, 1988; 150: 207-209

25. Pourgholami MH, Rostampour M, Mirnajafi-Zadeh J, Palizvan MR: Intra-amygdala infusion of 2-chloroadenosine suppresses amygdala-kindled seizures. Brain Res. 1997; 775: 37-42

26. Mirnajafi-Zadeh J, Pourgholami MH, Palizvan MR, Rostampour M, Fallahi M: Anticonvulsant action of 2-chloroadenosine injected focally into the perirhinal cortex in amygdaloid kindled rats. Epilepsy Res. 1999; 37: 37-43

27. Dunwiddie TV: Endogenously released adenosine regulates excitability in the in vitro hippocampus. Epilepsia, 1980; 21: 541-548

www.SID.ir

Archive of SID

28. Corradetti R, Lo Conte G, Moroni F, Passani MB, Pepeu G: Adenosine decreases aspartate and glutamate release from rat hippocampal slices, Eur J Pharmacol 1984 ; 104: 19-26
29. Sagratella S, Frank C, Benedetti M, Scotti de Carolis A: Modulatory action of purinergic drugs on high potassium-induced epileptiform bursting in rat hippocampal slices. Pharmacol Res Commun,1987; 19 819-26
30. Wu LG, Saggau P: Adenosine inhibits evoked synaptic transmission primarily by reducing presynaptic calcium influx in area CA1 of hippocampus. Neuron,1994; 12: 1139-1148
31. Burchfiel JL, Applegate CD: Stepwise progression of kindling: perspectives from the kindling antagonism model. Neurosci Biobehave Rev, 1989; 13: 289-299

www.SID.ir