Archive of SID

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۲۹ شماره ۲ تابستان ۱۳۸۶ صفحات ۹۳-۸۷

اثر مهار موقت و دائم آمیگدال بر روند اکتساب تشنجهای ناشی از کیندلینگ الکتریکی در قشر پیریفورم موشهای صحرایی

پرویزشهابی: فوق لیسانس فیزیولوژی، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر شیرین ببری: استادیار فیزیولوژی، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط
E-mail: shirinb46@yahoo.com
دکتر محبوبه شهسواری: دکترای داروسازی، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۵/۴/۲۵، پذیرش: ۸۵/۸/۲۴

چکیده

زمینه واهداف: صرع یکی از رایج ترین اختلالات عصبی در انسان می باشد . آمیگدال یکی از نواحی است که نقش مهمی در گسترش تشنجات ناشی از قشر پیریفورم داشته ولی نقش آن در روند اکتساب تشنجات ناشی از قشر پیریفورم گزارش نشده است. بنابراین در این تحقیق اثر مهار آمیگدال بر روند اکتساب تشنجات ناشی از قشر پیریفورم مورد مطالعه قرار گرفت.

روش بررسی: در این مطالعه ۳۰ موش صحرایی نر (g ۳۵۰- ۳۰۰) ویستار درپنج گروه شش تایی در دو پروتکل موردمطالعه قرار گرفتند.در پروتکل اول گروهها عبارت بودند از : گروه اول که توسط جراحی کانول گذاری شده اما دارویی دریافت نکردند، گروه دوم حلال دارو و گروه سوم نیم میکرولیترلیدوکایین ۲٪ به صورت تزریق داخل آمیگدال دریافت نمودند. در پروتکل دوم: گروه اول ۲٤ ساعت بعد از تخریب الکتریکی آمیگدال، هر روز با شدت آستانه تحریک شده و کمیت‌های مختلف مورد اندازه گیری قرار گرفت. گروه بعدی که فقط عمل جراحی و الکترود گذاری در آنها انجام گرفت و به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند.

یافته ها: در این آزمایش تزریق لیدوکایین ۲ درصد و تخریب الکتریکی آمیگدال تاثیر معنی داری بر تعداد تحریکات لازم برای رسیدن به مرحله ٤ و ۵ تشنجی داشته ($p<۰/۰۵$) ولی بر تعداد تحریکات لازم برای رسیدن به مرحله ۱، ۲، ۳، مدت زمان امواج تخلیه متعاقب تجمعی، آستانه برای ایجاد تخلیه های متعاقب و طول مدت اولین تخلیه متعاقب نداشت.

نتیجه گیری: به طور کلی نتایج حاصل از این تحقیق نشان می دهد که آمیگدال، به عنوان یکی از ساختارهای مهم در گسترش امواج تشنجی از پیریفورم به سایر نقاط مغزی عمل کرده و مهار موقت و دائم فعالیت نورونی آمیگدال بر این نقش موثر می باشد.

کلید واژه ها: تشنج، کیندلینگ الکتریکی، تخریب الکتریکی، آمیگدال

مقدمه

صرع یک اختلال مزمن با فعالیتهای تشنجی عود کننده بوده که تقریبا پنجاه میلیون نفر را در جهان مبتلا کرده است. تاریخچه تحقیق در مورد صرع به سالها پیش بر می گردد، زمانی که بقراط (حدود ٤۰۰ سال قبل از میلاد) برای اولین بار صرع را به عنوان یک اختلال در مغز معرفی کرد. اما تجزیه و تحلیل نوروبیولوژی صرع توسط John Hughlings Jacson در سال ۱۸٦۰ درلندن شروع شد. همچنین نوآوری دارویی شامل استفاده از فنوباربیتال ها به عنوان داروی ضد تشنج، در سال ۱۹۱۲ توسط A.Hauptman صورت گرفت و با وجود پیشرفت های دارویی که تاکنون صورت گرفته، داروهای ضد صرع موجود تنها در ٤۰ درصد موارد باعث از بین رفتن تشنج شده و در بقیه موارد فقط فرکانس وقوع تشنج را کم می کنند (۱).

علی رغم وجود داروهای ضد صرع، در حدود ۳۰-۲۰ در صد بیماران مبتلا به صرع کانونی، مقاوم به درمان می باشند. در تحقیق بر روی صرع کانونی مدلهای حیوانی نقش مهمی دارند. بهترین مدل آزمایشگاهی برای ایجاد این تشنجها مدل صرعی کیندلینگ است. در این مدل تحریکات الکتریکی ضعیف با فواصل زمانی مشخص به منطقه خاصی از مغز اعمال شده و این تحریکات به مرور زمان سبب رفتار تشنجی کلینیکی در حیوان می گردند (۱،۲). در میان اجزای سیستم لیمبیک وساختارهای مرتبط

www.SID.ir

Archive of SID

با آن قشر پیریفورم در کیندلینگ اهمیت حیاتی دارد، زیرا این قشر از مهمترین نواحی صرع زا در افراد مبتلا به صرع لوب گیجگاهی است. به هنگام ایجاد کیندلینگ در ناحیه پیریفورم امواج تخلیه متعاقب[1] ایجاد می شوند این امواج در ابتدا محدود به ناحیه تحریک بوده اما با ادامه تحریکات، به سایر نواحی مغز نیز گسترش می یابند. یکی از این نواحی، آمیگدال می باشد که به دلیل داشتن ارتباطات دو طرفه با قشر پیریفورم می تواند به عنوان یکی از نواحی دخیل در انتشار امواج تشنجی از قشر پیریفورم در نظر گرفته شود (۳). آمیگدال و هیپوکامپ به عنوان دو ساختار مهم در گسترش وکنترل تشنج شناخته شده اند (۴).گزارش شده که آمیگدال دارای شبکه نورونی لازم برای گسترش و تقویت تشنج است (۵) اما گزارشی نیز مبنی بر عدم تأثیر فعالیت نورونهای هسته های آمیگدال بر تشنجهای ناشی از کیندلینگ قشر پیریفورم مراحل ابتدایی تشنج موجود می باشد (۶). علی رغم مطالعات زیادی که در مورد نقش احتمالی مناطق مختلف مغز در تعدیل فعالیت صرعی نواحی مختلف سیستم لیمبیک صورت گرفته در رابطه با گسترش این امواج در بین این ساختارها اطلاعات کمی در دست است. بنابراین بررسی نحوهٔ ارتباط عملکردی نواحی مختلف مغزی دخیل در تشنج یکی از اهداف بسیاری از تحقیقات آزمایشگاهی می‌باشد.

در این تحقیق با تزریق لیدوکایین ۲ درصد به داخل آمیگدال ویا تخریب الکتریکی این ناحیه از فعالیت نورونهای آمیگدال جلوگیری شد تا تأثیر کاهش فعالیت سلولهای عصبی آمیگدال بر روند اکتساب تشنجهای ناشی از کیندلینگ قشر پیریفورم مورد بررسی قرار گیرد.

مواد و روش ها

در این تحقیق از۳۰ عدد موش صحرایی نر در محدوده وزنی ۳۵۰-۳۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات با تزریق داخل صفاتی مخلوطی از کتامین با دوز ۱۰۰mg/kg و رامپون (به نسبت هشت به یک) بیهوش شده و در دستگاه استریوتاکسی قرار می گرفتند. ابتدا دو الکترود تک قطبی توسط پیچهای متصل به آنها به سطح جمجمه محکم می‌شدند. بر اساس اطلس پاکسینوس (۷)، یک الکترود سه قطبی در قشر پیریفورم با مختصات۰/۲ میلی‌متر به جلو و ٤ میلی‌متر به سمت راست و چپ نسبت به برگما و ۷/۶ میلی‌متر زیر سخت شامه و دوکانول درآمیگدال با مختصات ۲/۵ میلی‌متر به عقب و ٤/۸ میلی‌متر به سمت راست و چپ نسبت به برگما و ۷/۵ میلی‌متر پایین‌تر ازسخت شامه قرار می‌گرفت. پس از پایان کارگذاری الکترودها و کانولها، پین‌های متصل به الکترودها در داخل مادگی سوکت مخابراتی قرار داده می‌شد و توسط سیمان دندانپزشکی بر روی سر حیوان محکم می شد.

یک هفته پس از جراحی، برای به دست آوردن شدت آستانه، ابتدا قشر پیریفورم حیوان توسط جریانی به شدت ۱۰ میکروآمپر تحریک می‌گردید. اگر امواج تخلیه متعاقب حداقل به مدت ۵ ثانیه ثبت می‌شدند، این شدت جریان به عنوان شدت جریان آستانه شناخته می‌شد. در غیر این صورت، هر بار شدت جریان ۱۰ میکروآمپر به فواصل ۵ دقیقه افزایش داده می‌شد تا وقتی که امواج تخلیه متعاقب ثبت شود (شکل۱). سپس حیوانات با شدت جریان آستانه روزانه یکبار تحریک می‌شدند تا مرحله ۵ تشنج را نشان داده و کیندل شوند. مراحل حمله تشنجی در مدل کیندلینگ عبارتند از: مرحله ۱(S1) حرکات دهان و صورت؛ مرحله۲ (S2)، انقباض عضلات گردن؛ مرحله ۳ (S3) کلونوس در یکی از اندامهای جلویی؛ مرحله ٤(S4) ایستادن روی دو پای عقبی همراه با کلونوس دو اندام جلویی و مرحله ۵(S5) از دست رفتن تعادل و به زمین خوردن (۶). کمیتهایی که در این تحقیق اندازه‌گیری می‌شدند عبارتند از: تعداد تحریکات مورد نیاز برای رسیدن به مراحل مختلف تشنجی(S1, S2, S3, S4, S5)، آستانه برای ایجاد تخلیه‌های متعاقب، طول مدت اولین تخلیه متعاقب،مدت زمان امواج تخلیه متعاقب[2] تجمعی؛ مجموعه تخلیه‌های متعاقب در روزهای تحریک تا رسیدن به مرحله ۵ تشنجی. در تمام آزمایشها ضوابط مجاز اخلاقی کار با حیوانات رعایت می شد.

به منظور تعیین نقش آمیگدال بر روند اکتساب تشنج های ناشی از قشر پیریفورم از لیدوکائین (تهیه شده از انستیتو پاستور) به عنوان مهار کننده برگشت پذیر فعالیت نورونی استفاده شد. برای تهیه لیدوکایین ۲ درصد، ۲ گرم از آن در ۱۰۰ میلی لیتر مایع مغزی- نخاعی مصنوعی[3] حل گردید. گروه کنترل هیچ ماده‌ای دریافت نمی‌کردند و فقط عمل جراحی و کانول گذاری در آنها انجام گرفت گروه بعدی که حلال دارو (ACSF به حجم ۰/۵ میکرولیتر در دو دقیقه) دریافت می‌کردند و گروه سوم لیدوکایین ۲٪ (به حجم ۰/۵ میکرولیتر در دو دقیقه) داخل آمیگدال دریافت نمودند. آزمایش به این ترتیب بود که ابتدا حیوانات آستانه گیری شده و روز بعد از آستانه گیری هر روز لیدوکایین ۲٪ تزریق و کمیت های مختلف اندازه گیری می شدند. گروه دریافت کننده حلال دارو و گروه کنترل نیز روز بعد از آستانه گیری تحریک شده و کمیت‌های مختلف اندازه گیری شدند.

در همه گروهها هر حیوانی که مرحلهٔ ۵ تشنج را نشان داد، آزمایش بر روی آن حیوان پایان می یافت. در نهایت داده‌های حاصل از هر سه گروه با یکدیگر مقایسه می گردید.

در عین حال از پروتکل دوم یعنی مهار دائم آمیگدال بر روند اکتساب تشنج نیز استفاده شد که این آزمایش به منظور تأیید این نکته که لیدوکایین تزریق شده به آمیگدال از طریق غیر فعال کردن نورونها و فیبرهای موجود در آمیگدال اثر خود را اعمال کرده است، طراحی شد. در این آزمایش حیوانات به دو گروه تقسیم شدند:

در گروه اوّل جریان DC با شدت ۲ میلی آمپر به مدّت ۲۰ ثانیه اعمال شد. سپس حیوانات ۲٤ ساعت بعد از تخریب الکتریکی، هر روز با شدت آستانه تحریک شده و کمیت‌های

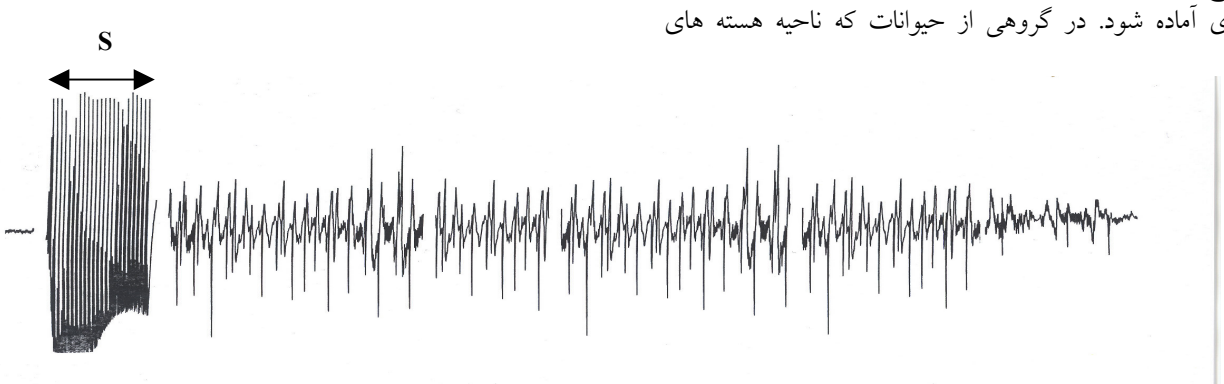
1. After Discharge, AD
2. After Discharge Duration, ADD
3. Artificial Cerebro Spinal Fluid, ACSF

www.SID.ir

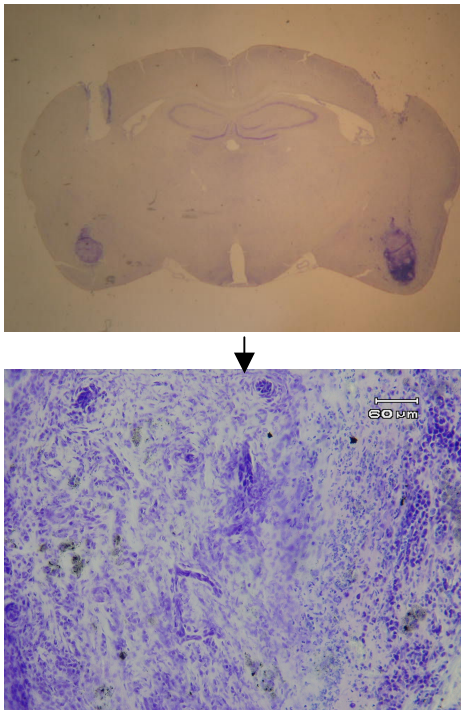
Archive of SID

مختلف مورد اندازه گیری قرار گرفت. اما گروه دوّم هیچ نوع جریان DC دریافت نمی‌کرد و فقط عمل جراحی و الکترود گذاری در آنها انجام گرفت سپس حیوانات آستانه گیری شده و هر روز با شدت آستانه تحریک شده و کمیت‌های مختلف مورد اندازه گیری قرار گرفت و به عنوان گروه کنترل برای گروه قبلی در نظر گرفته شدند.

پس از پایان هر آزمایش موقعیت کار گذاری الکترود ها و یا کانول تعیین می گردید. برای این کار حیوانات عمیقا با اتر بیهوش شده و فرمالین۱۰٪ از طریق بطن چپ به داخل گردش خون پرفیوژن می شد. همزمان، خون از طریق شکافی که در دهلیز راست ایجاد شده بود، از بدن خارج می گردید. سپس مغزحیوانات خارج و در محلول فرمالین ۱۰٪ قرار می گرفت تا برای برش گیری آماده شود. در گروهی از حیوانات که ناحیه هسته های قاعده ای–جانبی تخریب شده بود، برای اطمینان از عدم وجود نورون، مغز حیوانات توسط تکنیک نیسل رنگ آمیزی و توسط میکروتوم برشهای نازک (٦ میکرونی) تهیه و با میکوسکوپ نوری مورد مطالعه قرار گرفت (شکل۲). در همه آزمایشها، فقط موشهایی که جایگاه الکترود و کانول طبق مطالعه بافت‌شناسی درست بود، مورد ارزیابی نهایی قرار می‌گرفت. در پروتکل اول به منظور بررسی تأثیر مهار موقت آمیگدال توسط لیدوکایین ۲ درصد بر روند کیندلینگ از آزمونANOVA یک طرفه و آزمون Tukey استفاده گردید. در آزمایش دوم به منظور بررسی تأثیر مهار دائم آمیگدال توسط جریان الکتریکی بر روند کیندلینگ با کنترل مربوطه از آزمون تی مستقل استفاده شد.



شکل۱. نمونه ای ازامواج تخلیه متعاقب ثبت شده از مغز حیوان. S: نشان دهنده تحریک ۲ ثانیه ای می باشد. بعد از تحریک امواج تخلیه متعاقب ثبت شده اند.

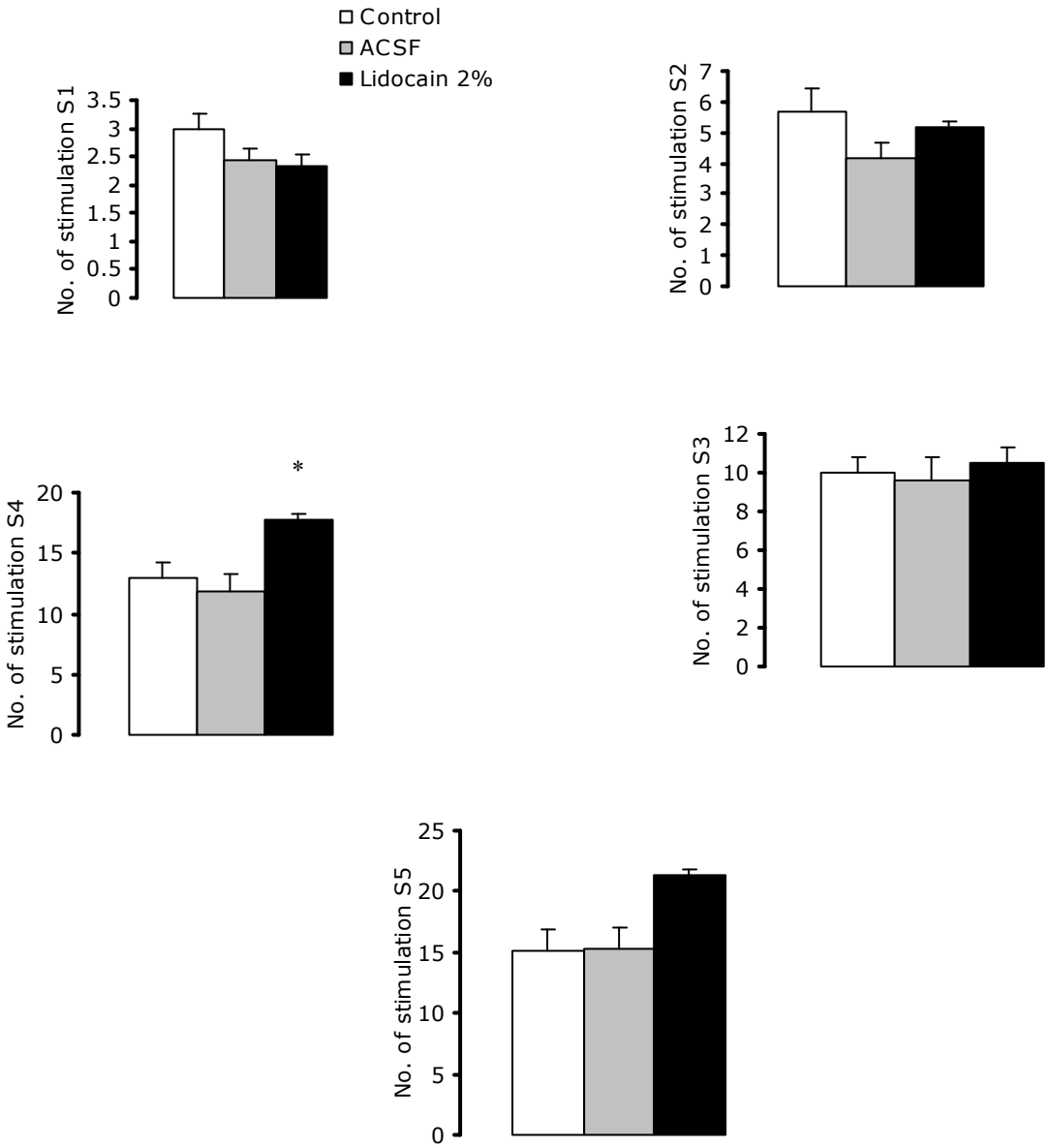


ب

شکل ۲. تعیین وسعت تخریب الکتریکی آمیگدال با استفاده از رنگ آمیزی نیسل. الف) یک نمونه از برش تهیه شده از محل تخریب (Bregma: -2.56). ب) نمایش محل تخریب با بزرگنمایی بیشتر.

www.SID.ir

Archive of SID



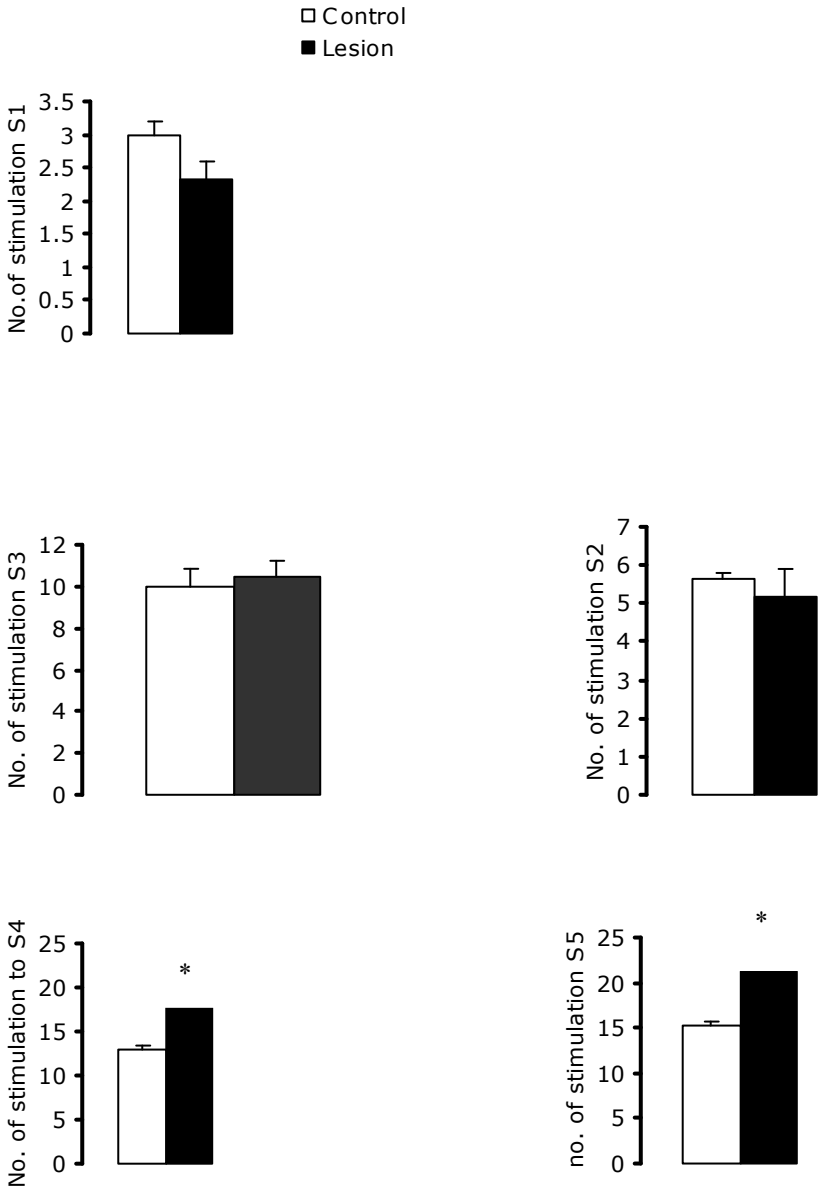
نمودار۱. تعداد تحریکات لازم برای رسیدن به مرحله ۱ (S1)، مرحله ۲ (S2)، مرحله ۳ (S3)، مرحله ۴ (S4) و مرحله ۵ (S5) در سه گروه از موشهای صحرایی نر حیوانات ۵ دقیقه بعد از تزریق تحریک شدند. مقادیر به صورت میانگین ± خطای معیار میانگین نشان داده شده اند، تعداد حیوانات در تمام گروهها ۶ سر می باشد.
*- نشان دهنده $p < ۰/۰۵$ در مقایسه با گروه کنترل، حلال دارو(ACSF) و لیدوکایین ۲٪ باشد.

یافته ها

نتایج بدست آمده از پروتکل اول حاکی از این است که تزریق لیدوکایین ۲ درصددر ناحیه آمیگدال (به حجم ۰/۵ میکرولیتر در دو دقیقه) تاثیر معنی داری ($p<۰/۰۵$) بر تعداد تحریکات لازم برای رسیدن به مرحله ٤ و ۵ تشنجی داشت ولی بر تعداد تحریکات لازم برای رسیدن به مرحله ۱، ۲، ۳، ADD تجمعی، آستانه برای ایجاد تخلیه های متعاقب و طول مدت اولین تخلیه متعاقب نداشت (نمودار۱). در واقع تزریق لیدوکایین وافزایش آستانه تحریک نورونهای ناحیه آمیگدال موجب افزایش تعداد تحریکات مورد نیاز برای گسترش امواج تحریکی به دیگر نواحی مغز وبروز حملات تشنجی شده است. در مجموع می توان نتیجه گرفت که آمیگدال در توسعه حملات تشنجی دارای نقش مهم می باشد.

www.SID.ir

Archive of SID



نمودار ۲. تعداد تحریکات لازم برای رسیدن به مرحله ۱ (S1)، مرحله ۲ (S2)، مرحله ۳ (S3)، مرحله ۴ (S4) و مرحله ۵ (S5) در سه گروه از موشهای صحرایی نر. مقادیر به صورت میانگین ± خطای معیار میانگین نشان داده شده اند، تعداد حیوانات در تمام گروهها ۶ سر می باشد.* نشان دهنده $p < ۰/۰۵$ در مقایسه با گروه کنترل وگروه Lesion می باشد.

آنالیز یافته های مر بوط به پروتکل دوم نشان داد که تخریب الکتریکی آمیگدال تاثیر معنی داری ($p<۰/۰۵$) بر تعداد تحریکات لازم برای رسیدن به مرحله۴ و ۵ تشنجی دارد ولی بر تعداد تحریکات لازم برای رسیدن به مرحله ۱، ۲، ۳، ADD تجمعی و آستانه برای ایجاد تخلیه های متعاقب و طول مدت اولین تخلیه متعاقب تاثیری نداشت (نمودار۲). مقایسه نتایج مربوط به گروهی که در آنها لیدوکایین ۲ درصد در ناحیه آمیگدال تزریق گردیده است با گروهی که در آنها تخریب هسته آمیگدال انجام شده حاکی از عدم تفاوت معنی دار در میزان تحریکات لازم برای رسیدن به مرحله حملات تشنجی در بین این دوگروه است ، این یافته موید بی حسی کامل نورونهای هسته آمیگدال در اثر تزریق لیدوکایین می باشد.

بحث

نتایج به دست آمده از این تحقیق نشان داد که مهار موقت (توسط لیدوکایین) و دایم (تخریب الکتریکی) آمیگدال روند اکتساب تشنج های ناشی از کیندلینگ قشر پیریفورم را افزایش می دهد. همانطور که قبلاً اشاره شد، بین صرع لوب گیجگاهی در انسان که شایعترین نوع تشنج موضعی پیچیده است و پدیده کیندلینگ شباهت های زیادی وجود دارد (۸، ۹، ۱۰). به این دلیل،

www.SID.ir

Archive of SID

هرچه دانش ما از مکانیسم‌های دخیل در ایجاد کیندلینگ و مکانیسم‌های مهار کنندهٔ کیندلینگ بیشتر شود، شناخت ما از مکانیسم‌های ایجاد صرع بیشتر خواهد بود. یکی از زمینه‌های تحقیق در مورد شناخت این مکانیسم‌ها، بررسی نقش نواحی مختلف مغز در ایجاد و گسترش امواج تشنجی می‌باشد. به طور کلی امواج تخلیه متعاقبی که به دنبال تحریک هر ناحیه از سیستم لیمبیک ایجاد می‌شود، محدود به آن ناحیه نبوده و به سایر نقاط مغز انتشار پیدا می‌کند. شواهدی دال بر نقش قشر پیریفورم در تولید، تقویت و گسترش امواج تشنجی در مغز وجود دارد(۳و۱۱). تحقیقات نشان داده است که قشر پیریفورم نه فقط به عنوان یک کانون اولیه که تشنج و کیندلینگ می‌تواند از آنجا برانگیخته شود عمل می‌کند، بلکه به عنوان یک کانون ثانویه در تقویت تشنج‌های شروع شده در سایر کانون‌ها هم نقش دارد، چرا که دیده شده است قشر پیریفورم در تولید و گسترش تخلیه‌های تشنجی القاء شده به وسیله تحریک الکتریکی سایر مناطق مغز از جمله آمیگدال نیز دخیل می‌باشد(۳). قشر پیریفورم به دلیل ارتباطات گسترده‌اش به عنوان یک ناحیه مهم و کلیدی در گسترش امواج تشنجی عمل می‌کند زیرا ورودیهای مختلفی از مناطق لیمبیک و غیر لیمبیک دریافت کرده و خروجیهای فراوانی به مناطق لیمبیک و خارج لیمبیک گسیل می‌دارد. از آنجائیکه ارتباطات مستقیم بین قشر پیریفورم و آمیگدال به اثبات رسیده است (۱۲،۱۳). بنابراین یکی از مسیرهایی که فعالیت تشنجی لیمبیک می‌تواند از طریق آن گسترش یابد مسیر قشر پیریفورم- آمیگدال می‌باشد (۳).

نتایج حاصل از برخی تحقیقات نشان می‌دهد که در مواردی که صرع لوب گیجگاهی نسبت به دارو مقاوم می‌باشد، تخریب جسم آمیگدال توسط عمل جراحی موجب از بین رفتن حمله یا کاهش قابل ملاحظه در آن می‌شود(۱۴). درتحقیقات دیگری نشان داده شده است که در طول روند کیندلینگ تغییرات مورفولوژیک همچون تولید سلولهای عصبی، جوانه زدن آکسونی، پیدایش سیناپسی و آستروگلیوزیس ظاهر می‌شوند که در نهایت منجر به طراحی مجدد سیستم تحریکی، مهاری و تولید الگوهای غیرطبیعی نوروترانسمیتری می‌شوند(۳، ۱۵، ۱۶). با توجه به مشاهدات فوق و با در نظر گرفتن نقش لیدوکایین به عنوان مهار کننده موقت فعالیت نورونی، از این دارو جهت مهار موقت فعالیت نورونی آمیگدال استفاده شد. این نوع مهار در بسیاری از تحقیقات به کار برده شده است (۱۷). لیدوکائین به عنوان مهار کنندهٔ کانالهای سدیمی به کار می‌رود و این مهار در حدود ۳۰ دقیقه طول می‌کشد(۱۸،۱۹). در این مطالعه تزریق روزانه لیدوکایین ۲ درصد به طور دو طرفه به آمیگدال سبب افزایش معنی داری در تعداد تحریکات لازم برای رسیدن به مرحله S4 و S5 تشنجی گردید. اما تاثیر معنی داری بر ADD تجمعی و تعداد تحریکات لازم برای رسیدن به مرحله ۱، ۲و ۳ مشاهده نگردید که مطابق با تحقیقی است که نشان داده است، آمیگدال نقشی در مراحل ابتدایی (S1,S2) تشنج ندارد (۶). افزایش تعداد تحریکات لازم برای رسیدن به مرحله S4 و S5 نشان دهنده زمان لازم برای عمومی شدن تشنج است و طولانی شدن این مراحل حاکی از تاخیر در ایجاد تشنج عمومی است. این موضوع دلیلی بر نقش آمیگدال در عمومی شدن تشنج ناشی از کیندلینگ قشر پیریفورم می باشد. در واقع در کیندلینگ مراحل S1 و S2وS3 نشان دهنده ایجاد امواج تشنجی در ناحیه تحریک (یعنی قشر پیریفورم) ونواحی اطراف آن می باشدو هنوز امواج تشنجی به اندازه کافی قوی نیستند که به تمام نقاط مغز انتشار یابند، ولی با ادامه تحریک تغییراتی در بیان ژنی و آزاد شدن نوروترانسمیترها در نواحی اطراف تحریک همچون آمیگدال ایجاد می شود که باعث افزایش تحریک پذیری در این نواحی می شود. در واقع آمیگدال به عنوان تقویت کننده در گسترش امواج تشنجی عمل می کند که مراحلS4 و S5 نشان دهنده همین مطالب هستند(۶و ۲۰).با توجه به اینکه محدوده فضایی که لیدوکایین ۲ درصد با حجم ۰/۵ میکرولیتر پخش می شود به قطر حدودا ۱ میلی متر می باشد. این امکان وجود داشت که همه نورونها و فیبرهای موجود در آمیگدال کاملا غیر فعال نشوند بنابراین به منظور تایید آزمایش فوق آمیگدال بوسیله جریان الکتریکی تخریب شد. نتایج حاصل ار تخریب الکتریکی آمیگدال نشان داد که از بین رفتن نورونهای این قسمت باعث افزایش معنی دار در تعداد تحریکات لازم برای رسیدن به مرحله S4 و S5 تشنجی گردید ولی بر سایر پارمترها تاثیر معنی داری نداشت. نتایج این آزمایش مشابه نتایج حاصل از تزریق لیدوکایین ۲ درصد بود. در این تحقیق اختلاف معنی داری بین آستانه برای ایجاد ADD و طول مدت اولین ADD در بین گروههای مختلف وجود نداشت و این نشان دهنده این است که اختلاف معنی دار مشاهده شده مربوط به مهار آمیگدال می باشد.

نتیجه گیری

به طور کلی نتایج حاصل از این تحقیق نشان می دهد که آمیگدال، به عنوان یکی از ساختارهای مهم در گسترش امواج تشنجی از پیریفورم به سایر نقاط مغزی عمل می کند و مهار موقت و دائم فعالیت نورونی آمیگدال بر این نقش موثر می باشد.

References

1. Gary L, Seizures and epilepsy. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of neural science*. New York; McGraw-Hill, 2000; 910-935 .

2. Schubert M, Siegmund H, Pape HC, Albrecht D. Kindling-induced changes in plasticity of the rat

www.SID.ir

Archive of SID

amygdala and hippocampus. *Learn. Mem*., 2005; **12**: 520-526

3. Loscher W, Ebert U. The role of the piriform cortex in kindling. *Prog. Neurobiol*., 1996; **50**: 247-481.
4. Akiyama K, Ono M, Kohira I, Daigen A, Ishihara T, Kuroda S. Long-lasting increase in protein kinase C activity in hippocampus of amigdala kindled rats. *Brain Res*., 1995; **679**: 212-220.
5. Goddard GV, Mcintyre DC, Leech CK. Apermanent charge in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neuro*, 1969; 295-330.
6. Ebert U, Lőscher W. Strong induction of c-fos in the piriform cortex during focal seizures evoked from different limbic brain sites. *Brain Res*., 1995; **671**: 338-344.
7. Paxinos G, Watson C. *The rat brain in stereotaxis coordinates*. 3st ed. California: Academic Press, 1986; 1-60
8. McNamara JO, Byrne MC, Dasheiff RM, Fitz JG. The kindling model of epilepsy. *Prog. Neurobiol*, 1980; **15**: 139-159.
9. Gorji A, Ghadiri MK, History of epilepsy in medieval Iranian medicin. *Neurosci. Biobehav. Rev*., 2001; **25**: 455-461.
10. Matthew EB, White HS. The effect of CGX-1007 and CI-1041, novel NMDA receptor antagonists, on kindling acquisition and expression. *Epilepsy Res*., 2004; **59**: 1-12.
11. Sandkohler J, Gebbert GF. Relation contribution of the nucleus raphe magnus and adjacent medullary reticular formation to the inhibition by stimulation in th periaqueductal gray of spinal nociceptive reflex in the pentobarbital-anesthetized rat. *Brain Res*., 1984; **305**: 77–87.
12. Racine RJ, Mosher M, Kairiss EW. The role of the piriform cortex in the generation of interictal spikes in the kindled preparation. *Brain Res*., 1988; **454**: 251-263.
13. Sah P, Faber ES, Lopeez De Armenia M, Power J. The Amygdaloid Complex: Anatomy and Physiology. *Physiol. Rev*., 2003; **83**: 803-834.
14. Valentine PA, Teskey GC, Eggermont J. Kindling changes burst firing, neural synchrony and tonotopic organization of cat primary auditory cortex. *Cereb Cortex*, 2004; **14**: 827 - 839.
15. Morys J, Berdel B, Jagalska–MaJewska H, Luczynska A. The basolateral amygdaloid complex–its development, morphology and functions. *Folia Morphol.*, 2000; **3**: 29-46.
16. Tuunanen J, Pitka A, Do seizures cause neuronal damage in rat amygdale kindling? *Epilepsy Res* , 2000; **39**: 171–176.
17. Yamashita H, Ohno K, Inami H, Shishikura JI, Sakamoto S,Okada M. Suppression of fully kindled seizure and retardation of kindling acquisition by YM928 in the rat kindling model of epilepsy. *Eur J Pharmacol*., 2004; **494**: 147-154.
18. Randish A, Aisher SA. Modulatory substrates mediating mucsimolproduced by electrical stimulation of the vagus. *Brain Res*., 1988; **445**: 68–79.
19. Sarihi A, Motamedi A, Rashidy-Pour A, Naghdi N, Behzadi G. Reversible inactivation of the median raphe nucleus enhance con-solidation and retrieval but not acquisition of passive avoidancelearning in rats. *Brain Res*., 1999; **817**: 59–66.
20. Kellett J, Kokkinidis L. Extinction deficit and fear reinstatement after electrical stimulation of the amygdale: implication for kindling –associated fear and anxiety. *Neurosci*, 2004; **127**: 277-287.

www.SID.ir