

کیندلینگ شیمیایی سبب تغییر توانایی تحریک تتانیک با الگوی ریتم تتا در ایجاد شکل پذیری سیناپسی در CA1 موش صحرایی بی‌هوش می‌گردد.

محمد رضا پالیزوان* (M.Sc)، یعقوب فتح الهی (Ph.D)، سعید سمنایان (Ph.D)،
سهراب حاجی‌زاده (Ph.D)، سید جواد میرنجفی‌زاده (Ph.D)
دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه فیزیولوژی

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به اثرات کیندلینگ شیمیایی بر تغییر فعالیت نورون‌ها، هدف این مطالعه بررسی اثر کیندلینگ شیمیایی با پنتیلن تترازول بر شکل‌پذیری سیناپسی ناشی از تحریک تتانیک با الگوی ریتم تتا (PBs) در لایه جسم سلولی و لایه دندریتی سلول‌های هرمی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق از موش‌های صحرایی نژاد NMRI با وزن بین ۲۵۰ تا ۳۲۰ گرم استفاده شد. حیوانات بطور تصادفی به دو گروه کنترل و کیندل تقسیم شدند. به منظور ایجاد کیندلینگ از ماده پنتیلن تترازول (PTZ) با دوز ۴۵ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن حیوان استفاده شد. به گروه کنترل به جای PTZ با همان حجم محلول سالین تزریق شد. ۴۸ تا ۱۴۴ ساعت پس از پایان کیندلینگ حیوانات با دوز ۱/۲ g/kg داروی اورتان بی‌هوش شده و در دستگاه استریوتاکسی قرار داده می‌شدند. سپس سوراخی به قطر یک میلی‌متر جهت قرارگیری الکتروود تحریکی بر روی فیبرهای جانبی شافر و سوراخ دیگری به قطر یک میلی‌متر برای قرارگیری میکروالکتروود ثبات بر روی ناحیه CA1 هیپوکمپ ایجاد شد. موج تحریکی از طریق الکتروودهای تحریکی دو قطبی بر روی فیبرهای جانبی شافر وارد شده و پاسخ‌های سیناپسی از روی لایه دندریتی و یا جسم سلولی نورون‌های هرمی ثبت می‌شد. این پاسخ‌ها قبل از PBs و ۵، ۱۵، ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از PBs جمع‌آوری و پس از دریافت، تقویت و پالایش در حافظه رایانه ذخیره می‌شدند.

یافته‌ها: نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل آماری نشان می‌دهند که ۴۸ تا ۱۴۴ ساعت پس از پایان کیندلینگ اختلاف معنی‌داری بین اثر PBs در ایجاد LTP در ناحیه دندریتی سلول‌های هرمی بین موش‌های کیندل و کنترل وجود ندارد و در لایه جسم سلولی، PBs در موش‌های کنترل سبب ایجاد LTP می‌گردد در حالی که در موش‌های کیندل شده جواب‌های متغیری ایجاد می‌کند.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که تغییر توانایی PBs در ایجاد LTP در موش‌های کیندل شده می‌تواند یکی از دلایل اختلال یادگیری مشاهده شده در این موش‌ها باشد.

واژه‌های کلیدی: پنتیلن تترازول، پتانسیل‌های میدانی، تقویت طولانی مدت، هیپوکمپ، موش صحرایی

مقدمه

در این مدل بکار بردن پشت سرهم تحریکات زیرآستانه‌ای مغز سبب ایجاد و گسترش تشنج شده و در

کیندلینگ یکی از مدل‌های تجربی ایجاد صرع است.

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۲۱-۲۴۱۴۱۳۱، فاکس: ۰۲۱-۸۰۰۷۵۹۸

می‌کنند. [۱۰]. در حالی که نورون‌های واسطه‌ای دیگر بطور عمده با دندریت‌ها و یا قطعه ابتدایی آکسون سیناپس برقرار می‌نمایند [۲۱، ۱۳]. بنابراین به نظر می‌رسد که تغییراتی که در ناحیه دندریتی و جسم سلولی این نورون‌ها اتفاق می‌افتد یکسان نباشد. نتایج قبلی ما نیز نشان داده‌اند که به دنبال کیندلینگ شیمیایی با پتیلین تترازول تغییراتی که در پتانسیل‌های عمل تجمعی (PS, Population Spike) که از لایه جسم سلولی ثبت می‌گردد و پتانسیل‌های پس سیناپسی تجمعی (Population Excitatory Post Synaptic Potentials, PEPS) که از لایه دندریتی ثبت می‌گردد یکسان نیست [۶]. بنابراین هدف از این تحقیق اندازه‌گیری تغییرات LTP در نواحی دندریتی و جسم سلولی نورون‌های CA1 هیپوکمپ موش‌های صحرایی بی‌هوش، ۴۸ تا ۱۴۴ ساعت پس از پایان کیندلینگ شیمیایی با پتیلین تترازول است.

مواد و روش‌ها

حیوانات. در این تحقیق از موش‌های صحرایی نر نژاد NMRI با وزن بین ۲۵۰ تا ۳۲۰ گرم استفاده شد. حیوانات در اتاقی با درجه حرارت حدود ۲۴ درجه سانتیگراد و شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند و آب و غذا به طور آزاد در اختیار آنها قرار داشت.

ایجاد کیندلینگ در حیوانات. به منظور ایجاد کیندلینگ، داروی PTZ تهیه شده از شرکت Sigma به میزان ۴۵ mg/kg، بشکل داخل صفاقی، هر ۴۸ ساعت یک بار به موش‌ها تزریق شد. پاسخ‌های تشنجی براساس تحقیقات قبلی [۲] به شکل زیر طبقه‌بندی می‌شوند: مرحله صفر = عدم پاسخ، مرحله اول = انقباض عضلات صورت و گوشه‌ها، مرحله دوم = موج انقباضی بدن، مرحله سوم = پرش‌های میوکلونیک و ایستادن روی دو پا، مرحله چهارم = افتادن به پهلو و مرحله پنجم = افتادن به پشت و حملات عمومی تونیک و کلونیک. فعالیت‌های تشنجی در طول بیست دقیقه پس

نهایت منجر به حملات عمومی تونیک/کلونیک می‌گردد [۲۲، ۱۴]. کیندلینگ را می‌توان با تحریکات الکتریکی [۸] و یا بکار بردن مواد تشنج‌زای شیمیایی مثل پتیلین تترازول [۷] ایجاد کرد. بیماری‌های تشنجی در انسان اغلب با اختلال در اعمال شناختی مثل حافظه و یادگیری همراه هستند [۱۲]. در حقیقت موش‌های کیندل شده با پتیلین تترازول نسبت به موش‌های طبیعی توانایی کمتری را در یادگیری از خود نشان می‌دهند [۹]. چندین گروه از یافته‌های تحقیقاتی هیپوکمپ را به عنوان محل این اختلال بوجود آمده در یادگیری معرفی می‌کنند. تخریب هیپوکمپ سبب نقصان یادگیری در موش‌های صحرایی جوان می‌گردد [۲۴، ۱۹، ۱۷، ۴]. به نظر می‌رسد که هیپوکمپ به شکل یک نقشه فضایی از محیط اطراف عمل می‌کند، بدین ترتیب که میزان تخلیه پتانسیل‌های عمل سلول‌های هیپوکمپ با محل قرارگیری حیوان در محیط ارتباط مستقیم دارد [۱۱، ۱۵، ۱۸]. به علاوه، نورون‌های هیپوکمپ پدیده تقویت طولانی مدت (Long Term Potentiation, LTP) را از خود نشان می‌دهند که به عنوان اساس سلولی حافظه و یادگیری مطرح است [۲۵، ۱۶، ۳]. بنابراین تغییر در LTP هیپوکمپ می‌تواند توجیه‌کننده اختلال یادگیری مشاهده شده در موش‌های کیندل شده باشد.

LTP در ناحیه CA1 هیپوکمپ اغلب به شکل *in vitro* و بر روی برش‌های زنده مغز مطالعه شده است. اما به دلیل اینکه برش‌های مغزی تهیه‌های جدا شده‌ای از مغز هستند که فقط قسمتی از مدارهای نورونی طبیعی را داشته و میزان مهار در آنها کاهش یافته است [۲۳]، مطالعه LTP بشکل *in vivo* ضروری به نظر می‌رسد.

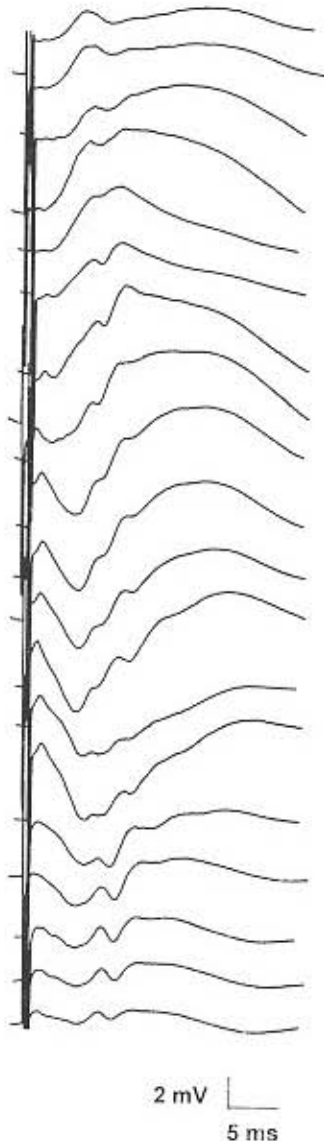
نورون‌های اصلی ناحیه CA1 سلول‌های هرمی هستند و انواعی از نورون‌های واسطه‌ای مهاری می‌توانند بر روی فعالیت این سلول‌ها اثر بگذارند. هر گروه از نورون‌های واسطه‌ای مهاری، ناحیه ویژه‌ای از سطح سلول‌های هرمی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. آکسون سلول‌های سبیدی (basket cells) بطور عمده بر روی جسم سلولی و دندریت‌های نزدیک به جسم سلولی سیناپس برقرار

از تزریق PTZ مورد ارزیابی قرار می‌گرفت. حیوانات گروه کنترل به جای PTZ با همان حجم محلول سالین نرمال دریافت می‌کردند.

جهت بررسی اثرات کیندلینگ شیمیایی بر روی LTP ناحیه CA1 آزمایش‌ها بر روی حیوانات بی‌هوش و در دو گروه مجزا انجام گرفت. در گروه اول تغییرات LTP در ناحیه دندریتی و در گروه دوم تغییرات LTP در ناحیه جسم سلولی مورد ارزیابی قرار گرفت.

جراحی. حیوانات با تزریق اورتان $1/2 \text{ mg/kg}$ (به شکل داخل صفاقی) بی‌هوش شده و در داخل دستگاه استریوتاکسی قرار داده شدند. سوراخی به قطر یک میلیمتر (با مختصات $3/3 \text{ mm}$ به عقب و 2 mm به سمت راست نسبت به برگما) برای قرار دادن الکتروود دو قطبی تحریکی و سوراخ دیگری به قطر یک میلیمتر (با مختصات $4/5 \text{ mm}$ به عقب و 3 mm به سمت راست نسبت به برگما) برای قرار دادن میکروالکتروود شیشه‌ای ثبات ایجاد گردید. سپس به وسیله یکی از بازوهای دستگاه استریوتاکسی میکروالکتروود شیشه‌ای حاوی محلول یک نرمال کلرید سدیم که دارای مقاومت ظاهری ۲ تا ۵ مگا اهم بود بر روی لایه دندریتی و یا جسم سلولی سلول‌های هرمی قرار داده می‌شد و توسط بازوی دیگر استریوتاکسی الکتروود دو قطبی تحریکی از جنس فولاد زنگ نزن با پوشش تفلونی بر روی انشعابات جانبی شافر قرار می‌گرفت. پس از قرارگیری مناسب الکتروودها، با تحریک انشعابات جانبی شافر، ثبت از لایه جسم سلولی و یا دندریتی سلول‌های هرمی امکان پذیر بود.

الکتروفیزیولوژی. با فرو بردن تدریجی الکتروود ثبات به داخل مغز ابتدا از لایه جسم سلولی نورون‌های هرمی ثبت انجام می‌گیرد این ثبت به شکل یک pEPSP مثبت است که ممکن است بر روی آن یک پتانسیل عمل تجمعی منفی نیز ثبت گردد (شکل ۱). با افزایش عمق الکتروود ثبات بتدریج pEPSP کوچکتر شده و در نهایت محو می‌گردد سپس فعالیت دندریت‌های سلول‌های هرمی ثبت می‌گردد که به شکل یک pEPSP منفی است که گاهی بر روی آن یک پتانسیل عمل مثبت نیز دیده



شکل ۱. نمونه پاسخ‌های ثبت شده از لایه‌های مختلف ناحیه CA1 هیپوکامپ موش صحرایی بی‌هوش. با فرو بردن الکتروود ثبات به داخل مغز ابتدا از لایه جسم سلولی و سپس از لایه دندریتهای نورونهای هرمی ثبت انجام می‌گیرد.

می‌شود (شکل ۱). در این تحقیق در قسمت اول از آزمایش‌ها الکتروود ثبات در ناحیه دندریتی و در قسمت دوم از آزمایش‌ها الکتروود ثبات در ناحیه جسم سلولی نورون‌های هرمی قرار داده شد. به منظور تحریک الکتریکی از موج‌های مربعی به پهنای ۲۰۰ میکروثانیه و فرکانس ۰/۱ هرتز استفاده شد. جریان الکتریکی بکار

مورد بررسی در هر آزمایش ارائه گردیده‌اند. از آزمون ANOVA با روش measures repetitive برای مقایسه زمان‌های مختلف و شدت‌های متفاوت در هر گروه روش randomized completely جهت مقایسه بین گروه‌ها و به دنبال آن از آزمون Tukey's برای تجزیه و تحلیل آماری نتایج استفاده شد. اختلاف در سطح $P < 0.05$ معنی دار تلقی شد.

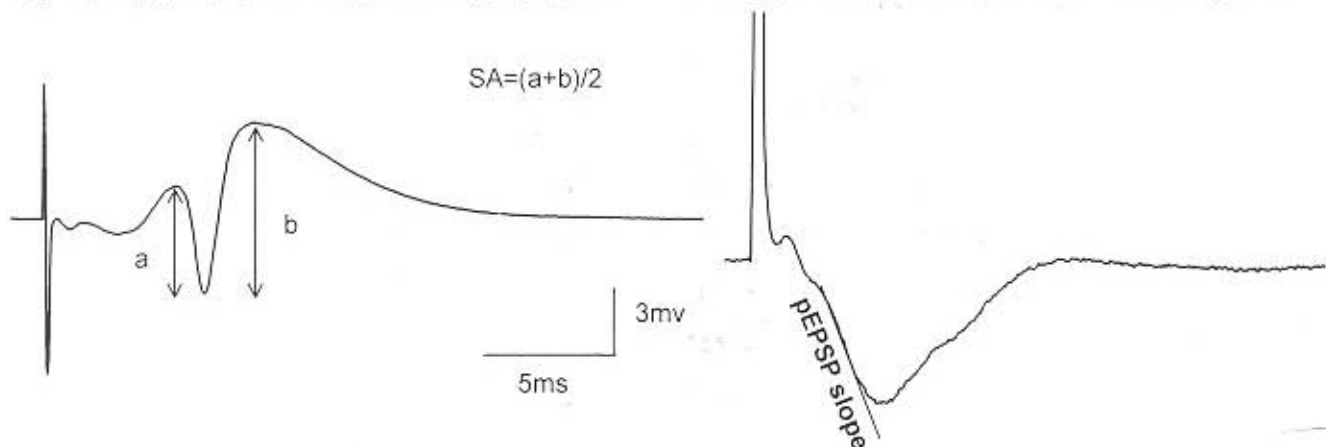
نتایج

ایجاد کیندلینگ. با تزریق اولین دوز PTZ برخی از موش‌ها مراحل مختلف تشنج را از خود نشان می‌دادند. با ادامه تزریقات به تدریج مراحل پیشرفته‌تر تشنج در حیوانات ظاهر می‌شد، به طوری که پس از ۱۵ بار تزریق PTZ تمامی حیوانات مرحله پنجم تشنج را از خود نشان دادند. در طول ایجاد کیندلینگ تعداد ۴ موش از گروه ذکر شده در اثر تشنج مردند.

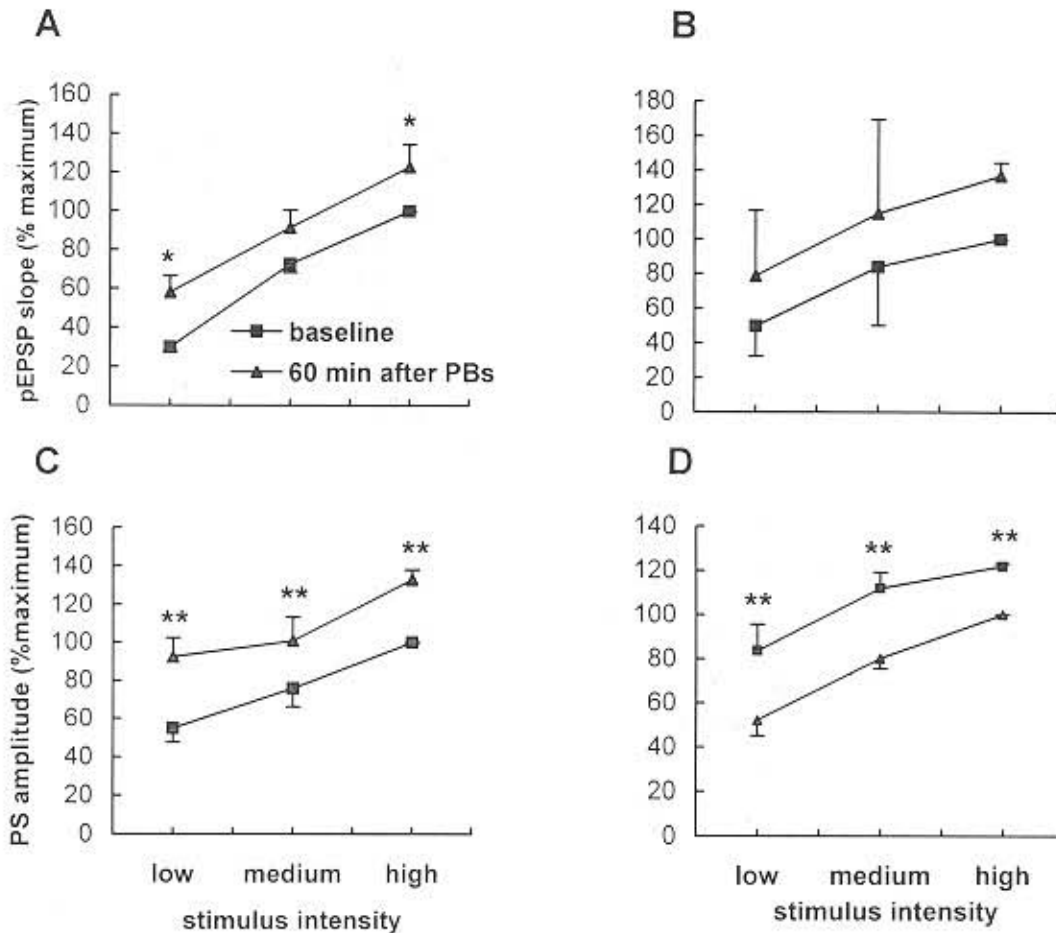
اندازه‌گیری میزان LTP در لایه دندریتی نورون‌های هرمی. بکار بردن PBs بر روی انشعابات جانبی شافر سبب افزایش شیب pEPSP در موش‌های کنترل ($n=7$) گردید. این افزایش پاسخ حداقل برای مدت یک ساعت پایدار بود. اما در موش‌های کیندل شده ($n=6$)، PBs اثر معنی‌داری بر روی افزایش طولانی مدت شیب pEPSP نداشت. شکل ۳ (A و C) نشان می‌دهند که منحنی ورودی / خروجی (I/O) مربوط به مقادیر نرمالیزه شده شیب pEPSP در موش‌های گروه

رفته بین ۱۰۰ تا ۳۰۰ میکروآمپر بود. پتانسیل‌های میدانی با سه شدت جریان تحریک حداقل، متوسط و حداکثر ثبت می‌شدند. برای القاء LTP از تحریک تتانیک مشابه ریتم تتا (Primed Burst Stimulation, PBs) استفاده شد. در این نوع تحریک ابتدا یک پالس تحریکی به راه عصبی مورد نظر اعمال می‌شود و ۱۷۰ میلی ثانیه پس از آن قطاری از ایمپالس‌ها شامل ۱۰ پالس با فرکانس ۱۰۰ هرتز به همان راه عصبی وارد می‌گردد. این عمل هشت بار تکرار شده سپس ۵، ۱۵، ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از اعمال PBs مجدداً پاسخ‌ها ثبت می‌شدند. کمیت‌های مورد بررسی. پاسخ‌ها پس از دریافت، تقویت و پالایش گردیدند (در محدوده ۱ هرتز تا ۱۰ کیلو هرتز). شکل نهایی پاسخ با استفاده از برد تبدیل سیگنال‌های آنالوگ به دیجیتال به شکل رقمی تبدیل شده و با سرعت ۱۰ کیلوهرتز نمونه‌برداری و در حافظه کامپیوتر ذخیره گردید. مدت نمونه برداری پس از اعمال تحریک ۳۲ میلی ثانیه بود. سپس میانگین ۱۰ پاسخ متوالی از ثبت‌ها محاسبه و از روی میانگین بدست آمده اندازه PS و شیب pEPSP محاسبه شد. نحوه اندازه‌گیری این متغیرها در شکل ۲ آورده شده است.

بافت شناسی. تمامی حیوانات در پایان آزمایش‌ها کشته شده و مغز آنها در فرمالین قرار داده می‌شد تا پس از برش‌گیری موقعیت الکترودها مورد ارزیابی قرار گیرد. تجزیه و تحلیل آماری. نتایج حاصل بصورت میانگین \pm خطای معیار همراه با ذکر تعداد حیوانات



شکل ۲. نمونه پاسخهای ثبت شده از لایه‌های دندریتی و جسم سلولی ناحیه CA1 هیپوکامپ موش صحرایی بیهوش. در شکل نحوه اندازه‌گیری شیب pEPSP و دامنه PS نشان داده شده است.



شکل ۳. منحنی ورودی/خروجی مقدار متوسط و نرمالیزه شده سبب pEPSP و دامنه PS قبل و ۶۰ دقیقه پس از تحریک تنانیک با الگوی ریتم تنا در موش‌های کنترل (A و C) و کیندل شده (B و D) ۴۸ تا ۱۴۴ ساعت پس از پایان کیندلینگ. PBs بطور معنی‌داری سبب القاء LTP در سبب pEPSP و دامنه PS در موش‌های کنترل گردید. حیوانات کیندل شده LTP را در pEPSP از خود نشان ندادند. اما LTP به شکل معنی‌داری در PS موش‌های کیندل شده مشاهده شد. $P < 0.05$ * و $P < 0.001$ ** با استفاده از آنالیز واریانس دو طرفه و به دنبال آن استفاده از آزمون Tukey.

در پاسخ به PBs پنج موش LTP را نشان دادند در حالی که این نوع تحریک در سه موش دیگر نسبت به قبل از تحریک پاسخ‌ها کاهش پیدا کرد ($37/69 \pm 67$) قادر به ایجاد LTP نبود. شکل ۳ (B و D) منحنی ورودی/خروجی (I/O) مربوط به مقادیر نرمالیزه شده دامنه PS را نشان می‌دهد. همانگونه که در شکل نشان داده شده است منحنی I/O در موش‌های گروه کنترل [$F(1,18) = 105.5, P = 0.0001$] و گروه کیندل شده ($F(1,21) = 119.01, P < 0.0001$) به سمت چپ شیفت پیدا می‌کند. شکل ۴ میزان LTP را در گروه‌های کنترل و کیندل با یکدیگر مقایسه می‌کند.

کنترل [$F(1,21) = 105.63, P = 0.18$] و کیندل شده [$F(1,51) = 5.90, P = 0.0005$] به سمت چپ شیفت پیدا می‌کند. اما تجزیه و تحلیل post hoc با آزمون Tukey نشان داد که این اختلاف در گروه کیندل شده برای شدت‌های تحریک مختلف معنی‌دار نیست.

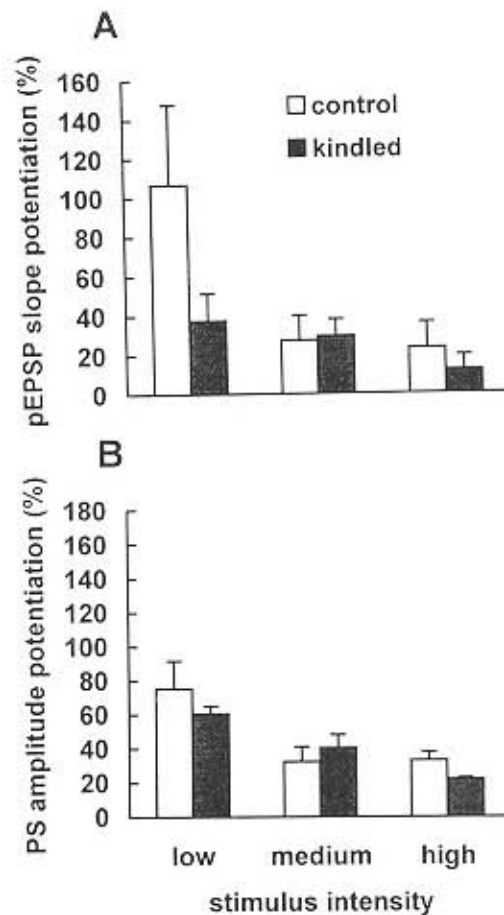
شکل ۴ میزان LTP را در گروه‌های کنترل و کیندل با یکدیگر مقایسه می‌کند.

اندازه‌گیری میزان LTP در لایه جسم سلولی نورون‌های هرمی. بکار بردن PBs بر روی انشعابات جانبی شافر سبب افزایش دامنه PS در موش‌های کنترل ($n=7$) گردید. این افزایش پاسخ حداقل برای مدت یک ساعت پایدار بود. اما در موش‌های کیندل شده ($n=8$)

تحریک طبیعی نورون‌های هیپوکمپ است بر دیگر انواع تحریک‌هایی که برای ایجاد LTP بکار می‌روند ارجحیت دارد.

در حالی که PBs قادر به ایجاد LTP بر روی لایه دندریتی نورون‌های هرمی نیست این نوع تحریک در لایه جسم سلولی پاسخ‌های متفاوتی ایجاد می‌کند. شواهد موجود حاکی از وجود آستانه قابل تغییر برای ایجاد LTP است که بستگی به فعالیت قبلی سیناپس دارد. بر این اساس گزارش شده است که فعالیت قبلی سیناپس در برخی موارد می‌تواند سبب مهار القاء LTP به وسیله PBs گردد حتی در موارد دیگری بکار بردن PBs می‌تواند سبب ایجاد LTP گردد [۱]. یک مدل بیوشیمیایی نیز مهار القاء LTP را در حضور غلظت بالای کلسیم پیش بینی می‌کند [۵]. اما معلوم نیست که این اشکال در القاء LTP توسط PBs ناشی از تغییر در آستانه تحریک پس از کیندلینگ است و یا ناشی از افزایش بسیار زیاد کلسیم ناشی از بکار بردن تحریک تتانیک می‌باشد. اثرات مختلف PBs در لایه جسم سلولی و دندریتی در موش‌های کیندل شده می‌تواند ناشی از وقایع نورونی متفاوتی باشد که در اثر کیندلینگ در این دو لایه اتفاق می‌افتد. چندین یافته مختلف از این فرضیه حمایت می‌کنند. (۱) انواع ویژه‌ای از اینترنورون‌ها مناطق متفاوتی از سلول‌های هرمی را تحت تأثیر خود قرار می‌دهند [۱۰، ۱۳]. (۲) همچنین نتایج قبلی ما بر روی برشهای زنده نشان داده شده است که تغییراتی که در اثر کیندلینگ در pEPSP اتفاق می‌افتد با تغییراتی که در PS اتفاق می‌افتد متفاوت است و تغییرات این دو متغیر الزاماً در یک جهت نیست. [۶]

نتایج قبلی ما بر روی برشهای زنده هیپوکمپ موش‌های کیندل شده نشان داده است که پس از ایجاد کیندلینگ تحریک تتانیک با الگوی ریتم تتا به آسانی قادر به افزایش طولانی مدت شیب pEPSP است [۶] که متفاوت از نتایج این تحقیق در *in vivo* است. متفاوت بودن نتایج می‌تواند ناشی از تفاوت در تکنیک بکارگرفته شده (*in vitro* و *in vivo*) و یا قطع فیبرهای طولی در



شکل ۴. مقایسه میزان تقویت شیب pEPSP و دامنه PS در موش‌های کنترل (A) و کیندل شده (B). * $P < 0.05$ با استفاده از آنالیز واریانس دو طرفه و به دنبال آن استفاده از آزمون Tukey.

بحث

مهم‌ترین یافته این مطالعه این است که کیندلینگ شیمیایی با PTZ سبب ایجاد اثرات متفاوتی بر روی LTP ایجاد شده در لایه جسم سلولی و لایه دندریتی نورون‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکمپ موش صحرائی بی‌هوش می‌گردد.

در این مطالعه برای القاء LTP از تحریک تتانیک با الگوی ریتم تتا استفاده شد. بنظر می‌رسد که این نوع تحریک مشابه طرح تخلیه نورون‌ها در رفتارهایی است که با امواج تتای هیپوکمپی همراه هستند [۱۳، ۲۰]. بنابراین از این نظر که این نوع تحریک مشابه طرح

kindling induced by pentylenetetrazol in rats, *Eur. J. Pharmacol.*, 193 (1991) 363-365.

- [7] Fathollahi, Y., Motamedi, F., Semnani, S. and Zardoshti, M., Repeated administration of pentylenetetrazol alters susceptibility of rat hippocampus to primed-burst stimulation: evidence from in vitro study on CA1 of hippocampal slice, *Brain Res.*, 738 (1996) 138-141.
- [8] Goddard, G.V., McIntyre, D.C. and Leech, C.K., A permanent change in brain function resulting from electrical stimulation, *Exp. Neurol.*, 25 (1969) 295-330.
- [9] Grecksh, G., Becker, A., Godau, C. and Matthies, H., Gangliosids improve a memory deficit in pentylenetetrazol-kindled rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 39 (1991) 825-828.
- [10] Halasy, K., Buhl, E.H., Lorinczi, Z., Tamas, G. and Somogyi, P., Synaptic target selectivity and input of GABAergic basket and bistratified interneurons in the CA1 area of the rat hippocampus, *Hippocampus*, 6 (1996) 306-329.
- [11] Hill, A.J., First occurrence of hippocampal spatial firing in a new environment, *Exp. Neurol.*, 62 (1978) 282-297.
- [12] Holmes, G.L., The long-term effects of seizures on the developing brain: clinical and laboratory issues, *Brain Dev.*, 13 (1991) 393-409.
- [13] McBain, C.J., Multiple forms of feedback inhibition by str. oriens inhibitory interneurons? *J. Physiol.*, (Lond) 524 (2000) 91-116.

تهیه‌های زنده هیپوکمپ باشد. بعلاوه برش‌های زنده هیپوکمپ تهیه‌های جدا شده‌ای هستند که فقط بخشی از مدارهای *in vivo* را داشته و میزان مهار در آنها کاهش یافته است.

بطور خلاصه، نتایج ما نشان می‌دهد که قرارگیری پشت سر هم مدارهای نورونی هیپوکمپ در معرض PTZ توانایی نورون‌های هرمی ناحیه CA1 را در پاسخ به PBs تغییر می‌دهد بطوری که PBs در لایه دندرتی اثری بر روی LTP ندارد بکار بردن این نوع تحریک در لایه جسم سلولی سبب ایجاد پاسخ‌های متغیر می‌گردد.

منابع

- [1] Abraham, W.C. and Bear, M.F., Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity, *TINS* 19 (1996) 126-129.
- [2] Barkel, E., Grossman, Y. and Gutick, M.J., Long-term changes in neocortical activity after chemical kindling with systemic Pentylenetetrazol: an in vivo study, *J. Neurophysiol.* 72 (1994) 72-83.
- [3] Bliss, T.V.P. and Collingridge, G.L.A., A synaptic model of memory: long term potentiation in the hippocampus, *Nature*, 361 (1993) 31-39.
- [4] Buzaki, G., Acsadi, G. and Jani, A., Differential contribution of fimbria and fornix fibers to behavior, *Behv. Neurol. Biol.*, 28 (1980) 79-88.
- [5] Christie, B.R., Stellwagen, D. and Abraham, W.C., Reduction of the threshold for long-term potentiation by prior theta-frequency synaptic activity, *Hippocampus*, 5 (1995) 52-59.
- [6] Giorgi, O., Orlandi, M., Lecca, D. and Corda, M.G., MK-801 prevents chemical

- hippocampal long-term potentiation, *Hippocampus*, 1 (1991) 181-192.
- [21] Qian, Z., Gilbert, M.E., Colicos, M.A., Kandel, E.R. and Kuhl, D., Tissue-Plasminogen activator is induced as an immediate gene during seizure, kindling and long-term potentiation, *Nature*, 361 (1993) 453-457.
- [22] Ricardson, T.L., Turner, R.W. and Miller, J.J., Extracellular fields influence transmembrane potentials and synchronization of hippocampal neural activity, *Brain Res.*, 294 (1984) 255-262.
- [23] Schwartzkroin, P.A., To slice or not to slice, In Kerkut, G.A. and Wheal, H.V., (Eds), *Electrophysiology of isolated mammalian CNS preparations*, Academic Press, New York, 1981, PP.15-50.
- [24] Sutherland, R.J., Whishaw, I.Q. and Kolb, B., A behavioral analysis of spatial localization following electrolytic, kainate- or colchicine- induced damage to the hippocampal formation in the rat, *Behav. Brain Res.*, 7 (1989) 133-153.
- [25] Teyler, T.J. and Discenna, P., Long-term potentiation as a candidate mnemonic device, *Brain Res. Rev.*, 7 (1984) 15-28.
- [14] McNamara, J.O., Byrne, M.C., Dasneif, R.M. and Fitz, J.G., The kindling model of epilepsy: A review, *Prog. Neurobiol.*, 15 (1989) 139-159.
- [15] McNaughton, B.L., Barnes, C.A. and Okeefe, J., The contributions of position direction and velocity to single unit activity in the hippocampus of freely moving rats, *Exp. Brain Res.*, 52 (1983) 41-49.
- [16] McNaughton, B.L. and Morris, R.G., Hippocampal synaptic enhancement and information storage within a distributed memory system, *TINS* 11 (1987) 125-127.
- [17] Morris, R.G., Garrua, G.M., Rawlins, P. and Okeefe, J., Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions, *Nature*, 297 (1982) 681-683.
- [18] Olton, D.S., Branch, M. and Best, P.J., Spatial correlates of hippocampal unit activity, *Exp. Neurol.*, 58 (1978) 387-409.
- [19] Olton, D.S., Walker, J.A. and Gage, F.H., Hippocampal connections and Spatial discrimination, *Brain Res.* 138 (1978) 295-308.
- [20] Otto, T., Eichenbaum, H., Wiener, S.I. and Wible, C.G., Learning-related patterns of CA1 spike trains parallel stimulation parameters optimal for inducing

Effects population of pentylenetetrazol-kindling on long-term potentiation of excitatory postsynaptic potential and population spikes in the CA1 region of rat hippocampus.

M.R. Palizvan*(M.Sc), Y. Fathollahi (Ph.D), S. Semnianian (Ph.D), S. Hajezadeh (Ph.D), J.Mirnajafizadeh (Ph.D).

Dept. of Physiology, School of Medical Sciences, Tarbiat Modarres University,

Introduction. The effectiveness of θ -pattern primed-burst (PBs) for the induction of long-term potentiation (LTP) of population excitatory postsynaptic potential (pEPSP) and population spikes (PS) were investigated in hippocampal CA1 of pentylenetetrazol-kindled rats.

Materials and Methods. Experiments were carried out in the control and kindled animals. Field potentials (pEPSP and PS) were recorded at stratum radiatum and stratum pyramidale following stimulation of the stratum fibers, respectively. PBs was delivered to stratum fibers and PB potentiation was assessed.

Results. The results showed that 48-144 h after kindling PB potentiation in stratum radiatum of kindled animals was not significantly changed compared to controls. In stratum pyramidale PBs induced LTP in control animals but not in kindled ones.

Conclusion. The effect is compatible with the hypothesis that postulate kindling associated functional deficit in hippocampus, especially CA1, as an explanation for the behavioral deficits seen with the kindling model of epilepsy.

Key words: Pentylenetetrazol; Field potentials; Long- term potentiation; Hippocampus; Rat

* Corresponding author. Fax:009821-22414131; Tel: 009821-8007598