مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان- جلد ۶، شماره ۳، بهار ۱۳۸٤

فعالیت گیرنده‌های آدنوزینی A1 آمیگدال تأثیری بر شدت تشنج‌های ناشی از کیندلینگ قشر پیریفورم ندارد

پرویز شهابی(M.Sc)، سیدجواد میرنجفی‌زاده*(Ph.D)، یعقوب فتح‌الهی(Ph.D)، نرگس حسین‌مردی(Ph.D)، محمدابراهیم رضوانی(Ph.D)، سیمین نامور(M.Sc)

دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه فیزیولوژی

چکیده

سابقه و هدف: آدنوزین یک ماده ضدتشنجی درون‌زا است که اثرات ضدتشنجی خود را از طریق فعالیت گیرنده‌های A1 اعمال می‌کند. از آن‌جا که مدار پیریفورم-آمیگدال در گسترش تشنج‌های لوب لیمبیک نقش مهمی دارد و از طرفی، اعمال اثرات ضدتشنجی آدنوزین وابسته به مسیرهای ارتباطی بین نواحی مختلف می‌باشد، در این تحقیق تأثیر فعالیت گیرنده‌های A1 آمیگدال بر تشنج‌های ناشی از کیندلینگ قشر پیریفورم مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: حیوانات با تحریک الکتریکی قشر پیریفورم کیندل شدند. در آزمایش اول به ۵ گروه مختلف حیوانات، N6-سیکلوهگزیل آدنوزین (CHA، آگونیست اختصاصی گیرنده‌های A1) با دوزهای ۱، ۱۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۵۰۰ میکرومولار و به گروهی دیگر، لیدوکایین ۲ درصد به صورت دو طرفه به آمیگدال تزریق شد. ۵ دقیقه بعد حیوانات تحریک و کمیت‌های تشنجی آن‌ها اندازه‌گیری گردید. در آزمایش دوم، حیوانات به سه گروه تقسیم شدند. در گروه اول CHA (۱۰۰ میکرومولار) به صورت روزانه به داخل آمیگدال تزریق و اثر آن بر روند اکتساب کیندلینگ ناشی از تحریک قشر پیریفورم مورد مطالعه قرار گرفت. در گروه دوم به همان ترتیب حلال دارو (مایع مغزی نخاعی مصنوعی) به حیوانات تزریق شد و در گروه سوم هیچ ماده‌ای به حیوانات تزریق نشد. تعداد حیوانات در همه گروه‌ها ۶ الی ۷ سر بود.

یافته‌ها: تزریق دوزهای مختلف CHA هیچ تأثیر معنی‌داری بر کمیت‌های تشنجی نداشت اما تزریق لیدوکائین ۲ درصد باعث کاهش مدت زمان مرحله ۵ (از ۳/۶۹±۳۵/۲۷ به ۴/۲۷±۲۹/۵۱) و افزایش مدت زمان تأخیری تا شروع مرحله ۴ تشنج (از ۳/۶۸±۱۸/۵ به ۱/۷۶±۳۰/۰۳) شد. تزریق روزانه CHA به داخل آمیگدال نیز تأثیر معنی‌داری بر روند اکتساب کیندلینگ ناشی از تحریک قشر پیریفورم نداشت.

نتیجه‌گیری: نتایج به دست آمده نشان داد که فعالیت نورون‌های آمیگدال در گسترش امواج تشنجی از قشر پیریفورم به سایر نقاط مغز نقش دارند و حذف این فعالیت توسط لیدوکایین اثری کاهشی بر تشنج‌های ناشی از کیندلینگ پیریفورم دارد، اما فعالیت گیرنده‌های آدنوزینی A1 تأثیری بر این نقش ندارند.

واژه‌های کلیدی: تشنج، آدنوزین، آمیگدال، قشر پیریفورم، کیندلینگ، لیدوکائین

مقدمه

صرع یکی از اختلالات سیستم عصبی است که به دلیل نامشخص بودن مکانیسم‌های ایجاد آن هنوز روش درمان

* نویسنده مسئول. تلفن: ۸۸۰۱۱۰۰۱-۰۲۱، داخلی ۳۸۶۵، نمابر: ۸۸۰۱۱۰۰۱-۰۲۱، E-mail: mirnajaf@modares.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۴/۲/۲۰ ؛ تاریخ پذیرش: ۸۴/۴/۱۳

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

قطعی آن کشف نشده و تحقیقات زیادی با استفاده از مدل‌های آزمایشگاهی مختلف در این زمینه انجام می‌شود. در بین انواع مختلف صرع، تشنج‌های موضعی پیچیده از رایج‌ترین انواع صرع می‌باشند و بهترین مدل آزمایشگاهی برای مطالعه این نوع تشنج‌ها مدل کیندلینگ است [۵]. آدنوزین یک تعدیل کننده عصبی است و تحقیقات زیادی نشان داده که از طریق گیرنده‌های A1 می‌تواند باعث ایجاد اثرات ضدتشنجی در مدل‌های آزمایشگاهی مختلف ایجاد صرع، از جمله کیندلینگ گردد [۱۰]. بر این اساس می‌توان احتمال داد که تزریق آگونیست‌های اختصاصی گیرنده‌های A1 به داخل هسته‌های مغزی باعث کاهش شدت تشنج‌های ناشی از کیندلینگ شود. مطالعات قبلی ما نشان داده است که تزریق آگونیست غیراختصاصی گیرنده‌های آدنوزینی یا آگونیست اختصاصی گیرنده A1 به داخل هیپوکمپ [۶]، قشر انتورینال [۴]، قشر پری‌رایnال [۱۶]، هسته آکومبنس [۳]، قشر پیریفورم [۲] و آمیگدال [۲۰] باعث کاهش شدت تشنج‌های ناشی از کیندلینگ آمیگدال می‌گردد؛ اما از طرف دیگر، تزریق آگونیست اختصاصی A1 به داخل آمیگدال تأثیری بر کمیت‌های تشنجی کیندلینگ هیپوکمپ نداشته و فقط مدت زمان امواج تخلیه متعاقب ثانویه را کاهش داده است [۱۵]. هم‌چنین تزریق داخل آمیگدالی این آگونیست برتشنج‌های ناشی از کیندلینگ قشر انتورینال نیز تأثیر کمی داشته و فقط در دوزهای بسیار بالا (۵۰۰ μM) اثرات ضدتشنجی ضعیفی ایجاد کرده است [۱]، درحالی‌که در برخی نواحی با غلظت ۰/۱ μM هم اثر ضدتشنجی داشته است [۴]. بنابراین، به نظر می‌رسد که اعمال اثرات ضدتشنجی گیرنده‌های A1 وابسته به مسیرهای ارتباطی بین کانون تشنج و ناحیه فعالیت این گیرنده‌ها باشد.

از طرفی آمیگدال نقش مهمی در گسترش حملات تشنجی داشته و مدار پیریفورم–آمیگدال به عنوان یکی از مسیرهای اصلی در گسترش حملات تشنجی عمل می‌کند [۱۳]. بنابراین با توجه به وجود گیرنده‌های آدنوزینی A1 در آمیگدال [۲۲] و اثرات مهاری این گیرنده‌ها بر فعالیت‌های نورونی در آمیگدال [۲۲]، احتمال داده می‌شود که فعال شدن گیرنده‌های A1 آمیگدال بر شدت حملات تشنجی ناشی از کیندلینگ قشر پیریفورم مؤثر باشد. بنابراین در این تحقیق با تزریق N6–سیکلوهگزیل‌آدنوزین (آگونیست اختصاصی گیرنده‌های آدنوزینی A1) به داخل آمیگدال موش‌های صحرایی، تأثیر فعالیت این گیرنده‌ها بر شدت و روند اکتساب حملات تشنجی ناشی از کیندلینگ قشر پیریفورم مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها

حیوانات. در این تحقیق از موش‌های صحرایی نر نژاد Sprague-Dawley در محدوده وزنی ۲۹۰ تا ۳۵۰ گرم که از مؤسسه رازی کرج تهیه شده بودند، استفاده گردید. حیوانات، آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند و هر کدام به تنهایی در یک قفس و تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگه‌داری می‌شدند.

جراحی حیوانات. حیوانات با تزریق داخل صفاقی مخلوطی از کتامین (۱۰۰ mg/kg) و رامپون (۱۲ mg/kg) بی‌هوش شدند و در دستگاه استریوتاکس قرار گرفتند. ابتدا دو الکترود تک قطبی توسط پیچ‌های متصل به آن‌ها به سطح جمجمه محکم می‌شد. بر اساس اطلس پاکسینوز و واتسون [۱۹]، یک الکترود سه قطبی در قشر پیریفورم (با مختصات ۰/۲ mm به سمت جلو و ۴ mm به سمت راست نسبت به برگما و ۷/۶ mm پایین‌تر از سخت شامه) قرار می‌گرفت. در گروهی از حیوانات برای تزریق دارو، دو کانول راهنما نیز در هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال راست و چپ کار گذاشته شد. برای این منظور، ابتدا موقعیت ناحیه آمیگدال بر اساس اطلس مشخص گردید (۲/۵ mm به سمت جلو و ۴/۸ mm به سمت راست و چپ نسبت به برگما و ۷/۵ mm پایین‌تر از سخت شامه)؛ سپس جمجمه سوراخ شد و دو سرسوزن ۲۲G، که به طول مناسب بریده شده بود، به عنوان کانول راهنما در فاصله یک میلی‌متر بالاتر از ناحیه تزریق (هسته‌های قاعده‌ای–جانبی آمیگدال راست و چپ) قرار گرفتند. برای

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

جلوگیری از ورود ذرات خارجی به داخل کانول راهنما، یک سرسوزن ۲۷G در داخل آن قرار داده شد. طول این سرسوزن به گونه‌ای تنظیم می‌شد که پس از قرار گرفتن در کانول راهنما، نوک آن یک میلی‌متر پایین‌تر از نوک کانول باشد.

پس از پایان کارگذاری الکترودها و کانول‌ها، پین‌های متصل به الکترودها در داخل مادگی سوکت مخابراتی قرار داده می شد و توسط سیمان دندان‌پزشکی بر روی سر حیوان محکم می‌شد.

تحریک الکتریکی و کیندل کردن حیوانات. حداقل یک هفته پس از جراحی، شدت آستانه تحریک تعیین می‌شد. سپس حیوانات با شدت جریان آستانه، روزانه یک‌بار تحریک می‌شدند تا پنج بار مرحله ۵ تشنج را نشان داده و کیندل شوند. 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 [۵]. کمیت‌هایی که بسته به نوع آزمایش در این تحقیق اندازه‌گیری می‌شدند عبارت بودند از: مدت زمان تخلیه‌های متعاقب (After discharge duration; ADD)، مدت زمان تأخیری بین تحریک الکتریکی و شروع مرحله ۴ تشنج (Stage 4 latency; S4L)، طول مرحله ۵ تشنج (Stage 5 duration; S5D)، مدت زمان حمله تشنج (Seizure duration; SD)، مرحله حمله تشنج (Seizure stage; SS)، مجموع تخلیه‌های متعاقب در روزهای مختلف تحریک تا رسیدن به مرحله ۵ تشنجی (Cumulative ADD) و تعداد تحریکات لازم برای رسیدن به مراحل مختلف تشنج.

در تمام آزمایش‌ها ضوابط مجاز اخلاقی کار با حیوانات رعایت می‌شد.

تزریق دارو به آمیگدال. N6 –سیکلوهگزیل‌آدنوزین (CHA، خریداری شده از شرکت سیگما) به عنوان آگونیست اختصاصی گیرنده‌های آدنوزینی A1 و لیدوکائین (خریداری شده از انستیتوپاستور تهران) به عنوان مهارکننده برگشت‌پذیر فعالیت نورون‌ها استفاده گردید. داروها در مایع مغزی نخاعی مصنوعی (ACSF) حل می‌شدند. برای تهیه لیدوکایین ۲ درصد، ۲ گرم از آن در ۱۰۰ میلی‌لیتر ACSF حل گردید تا محلول ۲ درصد آن به دست آید. برای تهیه ACSF، پس از توزین مواد تشکیل‌دهنده آن، برحسب غلظتشان در حجم خاصی از آب مقطر حل می‌شدند. این مواد عبارتند از:

NaCl (114mM)، $MgSO_4$ (2mM)، KCl (3mM)، NaH_2PO_4 (1.25mM)، $CaCl_2$ (1mM)، $NaHCO_3$ (26mM) و Glucose (10mM).

سپس با استفاده از HCl یک نرمال، pH محلول در حد ۷/۴-۷/۲ تنظیم و در هر آزمایش به عنوان محلول شاهد از ACSF استفاده می‌شد. به منظور استریل کردن، داروها از میکروفیلتر (۰/۲μM، ساخت شرکت Scheicher & Schuell) گذرانده می‌شدند. سرعت تزریق دارو با استفاده از دستگاه پمپ تزریق (ساخت شرکت Stoelting)، ۰/۵ میکرولیتر در دو دقیقه بود. در این تحقیق حیوانات ۵ دقیقه پس از تزریق تحریک شدند و کمیت‌های تشنجی مورد اندازه‌گیری قرار گرفتند. این زمان کوتاه به منظور اطمینان از عدم انتشار دارو از آمیگدال به سایر نواحی مغز و ایجاد اثرات موضعی، انتخاب گردید.

آزمایش اول، تأثیر تزریق CHA به داخل آمیگدال بر تشنج‌های ناشی از کیندلینگ قشر پیریفورم. به پنج گروه از حیوانات کیندل شده، CHA با غلظت‌های۱، ۱۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۵۰۰ میکرومولار تزریق شد و حیوانات ۵ دقیقه بعد از تزریق دارو تحریک شدند و کمیت‌های تشنجی، اندازه‌گیری گردید. یک روز قبل از تزریق دارو، به همان حیوانات به عنوان گروه کنترل مایع مغزی–نخاعی مصنوعی تزریق شد.

به گروهی دیگر از حیوانات کیندل شده ابتدا ACSF (۰/۵ میکرولیتر در مدت زمان ۲ دقیقه) به داخل آمیگدال

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

تزریق شد و ۵ دقیقه بعد حیوانات تحریک و کمیت‌های تشنجی آن‌ها به عنوان داده‌های گروه کنترل ثبت گردید. ۲۴ ساعت بعد، به همین حیوانات لیدوکایین ۲ درصد (۰/۵ میکرولیتر در مدت زمان ۲ دقیقه) تزریق و پس از ۵ دقیقه حیوانات تحریک شده و کمیت‌های تشنجی آن‌ها اندازه‌گیری و با داده‌های گروه کنترل مقایسه شد. تعداد حیوانات در تمام گروه‌های فوق ۶ سر بود.

آزمایش دوم، تأثیر تزریق روزانه CHA به آمیگدال بر روند اکتساب کیندلینگ. در این آزمایش به منظور بررسی اثر گیرنده‌های آدنوزینی A1 آمیگدال بر روند اکتساب کیندلینگ ایجاد شده در قشر پیریفورم، ابتدا حیوانات جراحی و سپس ۱۰ روز به آن‌ها استراحت داده شد؛ سپس حیوانات به سه گروه تقسیم شدند. در گروه اوّل CHA با غلظت ۱۰۰μM (با حجم ۰/۵ میکرولیتر در دو دقیقه) هر روز ۵ دقیقه قبل از تحریک، به آمیگدال تزریق می‌شد. در گروه دوّم حیوانات به همان ترتیب هر روز حلال دارو (ACSF به حجم ۰/۵ میکرولیتر در دو دقیقه) را دریافت کرده و تحریک می‌شدند و حیوانات گروه سوّم که به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند، هیچ ماده‌ای دریافت نمی‌کردند و فقط هر روز تحریک می‌شدند. تعداد حیوانات در گروه اول ۶ و در گروه‌های دوم و سوم ۷ سر بود.

آزمایش به این ترتیب بود که ابتدا حیوانات آستانه‌گیری شده و از روز بعد، پس از تزریق داروی مورد نظر (CHA یا لیدوکایین) حیوانات، تحریک و کمیت‌های مختلف تشنجی اندازه‌گیری می‌شدند. حیوانات گروه کنترل نیز بدون دریافت هیچ دارویی روز بعد از آستانه‌گیری، با شدت آستانه، تحریک می‌شدند. در همه گروه‌ها هر حیوانی که مرحلهٔ ۵ تشنج را نشان می‌داد، آزمایش بر روی آن حیوان پایان می‌یافت. درنهایت داده‌های حاصل از هر سه گروه با یک‌دیگر مقایسه گردید.

تأیید بافت‌شناسی. پس از اتمام هر آزمایش، موقعیت کارگذاری الکترودها و یا کانول تعیین می‌گردید. برای این کار، حیوانات با اتر به صورت عمیق بی‌هوش شده و فرمالین ۱۰ درصد از طریق بطن چپ به داخل گردش خون پرفیوز می‌شد. هم‌زمان، خون از طریق شکافی که در بطن راست ایجاد شده بود، از بدن خارج می‌گردید. سپس مغز حیوان بیرون آورده شده و در فرمالین ۱۰ درصد قرار می‌گرفت تا برای برش‌گیری آماده شود.

تجزیه و تحلیل آماری. تمامی داده‌ها به صورت میانگین± خطای معیار میانگین نشان داده شده‌اند. در آزمایش اول برای مقایسه کمیت‌های به‌دست آمده از حیواناتی که CHA و لیدوکایین دریافت کرده بودند، با گروه کنترل مربوطه از آزمون t-زوج‌ها استفاده شد. در آزمایش دوم به منظور بررسی تأثیر CHA بر روند کیندلینگ، آزمون‌های ANOVA یک‌طرفه و Kruskal-Wallis به کار رفت. برای انجام آزمون‌های آماری فوق از نرم‌افزار Statistica استفاده شد.

نتایج

در تمامی آزمایش‌ها، داده‌های حیواناتی که موقعیت الکترود یا کانول آن‌ها صحیح بوده مورد استفاده قرار گرفت.

نتایج آزمایش اول. تزریق ACSF هیچ‌گونه تغییری در کمیت‌های تشنجی ایجاد نکرد و آزمون t- زوج‌ها نشان داد که تزریق هیچ‌یک از غلظت‌های مختلف CHA (۱ تا ۵۰۰ میکرومولار) تأثیر معنی‌داری بر کمیت‌های تشنجی نداشت (جدول ۱). اما ۵ دقیقه پس از تزریق لیدوکایین ۲ درصد، S4L به طور معنی‌داری افزایش و S5D به طور معنی‌داری کاهش یافتند. در کمیت‌های ADD، SD و SS تغییر معنی‌داری مشاهده نشد (شکل ۱).

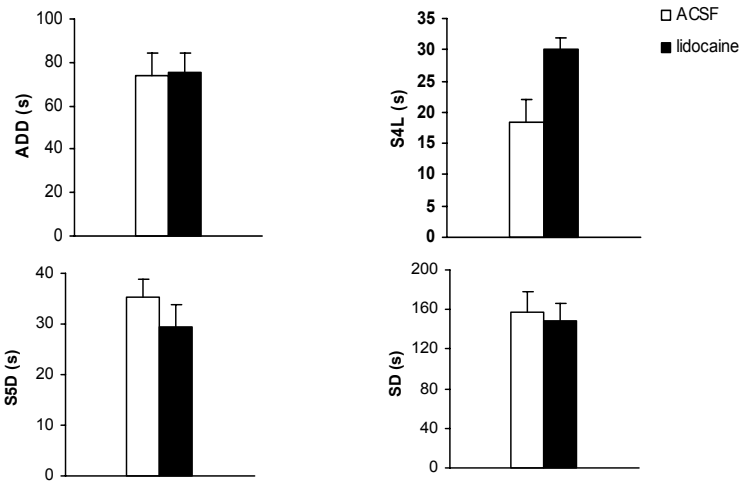
نتایج آزمایش دوم. آزمونANOVA یک‌طرفه و آزمون Kruskal-Wallis نشان داد که تزریق روزانه CHA (۱۰۰میکرومولار) تأثیر معنی‌داری بر کمیت‌های تشنجی ندارد (جدول ۲).

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

جدول ۱. اثر تزریق دوطرفه CHA به داخل آمیگدال بر کمیت‌های تشنجی در کیندلینگ قشر پیریفورم

ماده تزریقی	کمیت‌های تشنجی			
	ADD	S4L	S5D	SD
ACSF	۵۵/۳۲±۷/۷۷	۱۸ ± ۳/۷۳	۲۶/۲۸±۵/۰۵	۱۰۲/۵۴±۱۴/۰۶
CHA (۱ µM)	۶۲/۷۶±۹/۵۹	۱۷/۶±۴/۲۳	۲۹/۶۴±۴/۹۶	۱۰۲/۵۵±۱۴/۱۲
ACSF	۵۵/۲۸±۴/۸۵	۲۱/۲۲±۴/۲۲	۲۶/۴۱±۳/۵	۱۵۶/۷۳±۲۳/۴۹
CHA (۱۰µM)	۶۳/۵۷±۵/۲۷	۱۸/۹۹±۴/۷	۲۸/۷۱±۲/۹۶	۱۵۶/۸۵±۲۱/۹۱
ACSF	۶۴/۴۰±۱۳/۵۱	۲۱/۸۳±۶/۹۸	۲۷/۴۶±۱/۱	۱۳۵/۸۷±۱۵/۴۰
CHA (۱۰۰µM)	۴۹/۳۵±۶/۵۱	۲۳/۰۲±۶/۲۷	۲۲/۵۲±۲/۴۱	۱۳۳/۳۶±۲۰/۹۹
ACSF	۶۲/۶۹±۱۱/۲۵	۱۶/۴۳±۴/۹۷	۲۹/۱۱±۴/۴۷	۱۲۶/۳۷±۱۶/۴۴
CHA (۲۰۰µM)	۵۵/۶۲±۱۰/۹۳	۱۶/۴۴±۴/۸۱	۲۸/۳۵±۳/۵۸	۱۳۰/۸۹±۱۵/۸۸

مقادیر، به صورت میانگین± خطای معیار و بر حسب ثانیه نشان داده شده‌اند. تعداد حیوانات در تمام گروه‌ها ۶ سر می‌باشد. آزمون t–زوج‌ها اختلاف معنی‌داری بین هر گروه با کنترل مربوطه (ACSF) نشان نمی‌دهد. ADD: مدت زمان امواج تخلیه متعاقب، S4L: زمان تأخیری تا شروع مرحله۴ تشنج، S5D: مدت زمان مرحله ۵ تشنج، SD: مدت زمان حمله تشنج.



شکل۱. اثرتزریق دوطرفه لیدوکائین ۲٪ به آمیگدال بر مدت زمان امواج تخلیه متعاقب (ADD)، زمان تأخیری تا شروع مرحله۴ تشنج (S4L)، مدت زمان مرحله ۵ تشنج (S5D) و مدت زمان حمله تشنج (SD). تعداد حیوانات در تمام گروه‌ها ۶ سر می‌باشد. * نشان دهنده P<۰/۰۵ در مقایسه با حالت کنترل (تزریق ACSF) با استفاده از آزمون t–زوج‌ها می‌باشد.

جدول ۲. اثر تزریق روزانه ۱۰۰میکرومولار CHA به داخل آمیگدال بر مراحل تشنج و ADD تجمعی در روند کیندلینگ قشر پیریفورم

گروه آزمایشی	کمیت‌های تشنجی					
	تعداد تحریکات لازم برای رسیدن به مراحل تشنجی					ADD تجمعی
	مرحله ۱	مرحله ۲	مرحله ۳	مرحله ۴	مرحله ۵	(ثانیه)
گروه اول (تزریقCHA)	۲/۴۳±۰/۲	۴/۱۴±۰/۵۱	۹/۵۷±۱/۲۳	۱۲/۲۹±۱/۷۹	۱۵/۱۴±۱/۸۲	۷۰۹/۴۲±۱۲۳/۸۹
گروه دوم (تزریقACSF)	۲/۶۷±۰/۲۱	۵±۰/۶۳	۹/۶۷±۰/۷۶	۱۲±۱/۲۴	۱۳/۵±۱/۴۳	۴۷۹/۵۲±۱۲۱/۱
گروه کنترل (بدون تزریق)	۲±۰	۵/۱۷±۰/۱۷	۱۰/۵±۰/۸۵	۱۲/۶۷±۱/۳۶	۱۵/۵±۱/۴۱	۶۵۰/۶۶±۱۰۲/۷۲

مقادیر، به صورت میانگین± خطای معیار و بر حسب ثانیه نشان داده شده اند. تعداد حیوانات درگروه اول ۶ سر و در گروه‌های دوم و سوم ۷ سر می‌باشد. آزمون ANOVA یک‌طرفه اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های مختلف نشان نمی‌دهد.ADD تجمعی: مجموعه تخلیه‌های متعاقب در روزهای مختلف تحریک تا رسیدن به مرحله ۵.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج به دست آمده از این تحقیق نشان می‌دهد که آمیگدال در گسترش امواج تشنجی ناشی از کیندلینگ قشر پیریفورم نقش دارد، اما فعالیت گیرنده‌های آدنوزینی A1 آمیگدال نقش معنی‌داری در این تأثیرگذاری ندارند. تزریق CHA، آگونیست اختصاصی گیرندهٔ A1 به آمیگدال سبب بروز اثرات ضد تشنجی نمی‌گردد، در حالی‌که کاهش فعالیت نورون‌های آمیگدال به دنبال تزریق لیدوکائین ۲٪ (مهارکنندهٔ برگشت‌پذیر نورونی) موجب کاهش شدت تشنج‌های ناشی از کیندلینگ قشر پیریفورم می‌گردد.

همان‌طور که قبلاً اشاره شد، بین صرع لوب گیجگاهی در انسان که شایع‌ترین نوع تشنج موضعی پیچیده است و پدیده کیندلینگ شباهت‌های زیادی وجود دارد [۵،۱۲،۱۳]. به این دلیل، هرچه دانش ما از مکانیسم‌های دخیل در ایجاد کیندلینگ و مکانیسم‌های مهارکنندهٔ کیندلینگ بیش‌تر شود، شناخت ما از مکانیسم‌های ایجاد صرع بیش‌تر خواهد بود.

مدارک زیادی دال بر نقش قشر پیریفورم در تولید، تقویت و گسترش امواج تشنجی در مغز وجود دارد [۱۴،۲۱]. از طرفی، وجود ارتباطات مستقیم بین قشر پیریفورم و آمیگدال به اثبات رسیده است [۲۳] و یکی از مسیرهایی که فعالیت تشنجی لیمبیک می‌تواند از طریق آن گسترش یابد مسیر قشر پیریفورم- آمیگدال می‌باشد [۱۳]. اما در رابطه با نقش آمیگدال در تشنج‌های لیمبیک گزارش‌های ضد و نقیضی وجود دارد. 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 [۱۸]. اما تحقیقات دیگری نشان می‌دهد که آمیگدال نقشی در کیندلینگ قشر پیریفورم ندارد یا دست کم در مراحل اولیه کیندلینگ نقش ندارد [۱۱].

آدنوزین به عنوان یک مادهٔ ضدتشنجی درون‌زا شناخته شده است [۸،۲۴] که تزریق سیستمیک [۷] و یا تزریق داخل بطن مغزی آگونیست‌های آن موجب مهار تشنج‌های ناشی از کیندلینگ شده و تزریق آنتاگونیست‌های آن باعث تقویت و تسریع این تشنج‌ها می‌گردند [۱۵،۲۰]. هم‌چنین در شرایط in vitro نیز گزارش شده است که آنالوگ‌های آدنوزین باعث مهار رهایش میانجی‌های تحریکی در نورون‌های هیپوکمپ می‌شوند [۹،۲۵]. مطالعاتی که در گذشته انجام شده است، نشان می‌دهد که آدنوزین اثرات ضدتشنجی خود را از طریق گیرندهٔ آدنوزینی A1 اعمال می‌کند [۱۵،۱۰]. با توجه به مشاهدات فوق و با در نظر گرفتن نقش مهاری گیرنده‌های A1 در آمیگدال انتظار می‌رفت که تزریق آگونیست اختصاصی این گیرنده (CHA) به داخل آمیگدال، با مهار فعالیت نورون‌ها در این ناحیه، اثرات منفی بر کیندلینگ قشر پیریفورم داشته باشد، اما نتایج حاصل از این تحقیق این موضوع را تأیید نکرد. در تحقیقات گذشته نشان داده شده است که تزریق داخل آمیگدالی CHA در کیندلینگ قشر انتورینال نیز تأثیر معنی‌داری بر کمیت‌های تشنجی نداشته است [۱] و در کیندلینگ هیپوکمپ نیز فقط موجب کاهش معنی‌دار تخلیه‌های متعاقب ثانویه می‌گردد [۱۵].

هرچند با توجه به این گزارش‌ها و نتایج حاصل از این تحقیق ممکن است تصور شود که گیرنده‌های A1 آمیگدال تأثیری بر فعالیت نورونی این ناحیه ندارند، اما در تحقیق دیگری نشان داده شده است که تزریق داخل آمیگدالی ۲-کلروآدنوزین (آگونیست غیراختصاصی گیرنده‌های آدنوزینی)، باعث کاهش کمیت‌های تشنجی در کیندلینگ آمیگدال می‌شود [۲۰]. از طرفی دیگر، در این تحقیق تزریق دوطرفه لیدوکائین ۲٪ به آمیگدال با کاهش فعالیت نورونی در این ناحیه، سبب کاهش شدت تشنج‌های ناشی از کیندلینگ قشر پیریفورم گردید. این نشان می‌دهد که آمیگدال در تقویت شدت این تشنج‌ها نقش دارد.

تزریق لیدوکایین باعث افزایش معنی‌دار زمان تأخیری بین تحریک تا شروع مرحله ۴ حمله (S4L) و کاهش معنی‌دار مدت زمان مرحله ۵ تشنج (S5D) گردید. کمیت S4L نشان‌دهندهٔ زمان لازم برای عمومی شدن تشنج است و طولانی شدن آن حاکی از تأخیر در ایجاد تشنج عمومی است.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

این موضوع دلیلی بر نقش آمیگدال در عمومی شدن تشنج ناشی از کیندلینگ قشر پیریفورم ارائه می‌دهد. کاهش مرحله ۵ حمله به دنبال تزریق دارو نشان‌دهنده نقش احتمالی آمیگدال در گسترش امواج تشنجی به نواحی حرکتی مغز می‌باشد به طوری که با مهار نورون‌های آمیگدال از گسترش بیش از حد امواج تشنجی قشر پیریفورم جلوگیری شده است.

هر چند با توجه به تغییرات نورونی که در طی روند اکتساب کیندلینگ ایجاد می شود [۱۷] و در نظر گرفتن اثر مهاری آدنوزین در ایجاد این تغییرات [۲۲]، این احتمال وجود دارد که افزایش فعالیت گیرنده‌های A1 قبل از اِعمال تحریک الکتریکی بر روند اکتساب کیندلینگ تأثیر داشته باشد، ولی تزریق روزانه CHA به داخل آمیگدال نیز تأثیر معنی‌داری بر روند کیندلینگ قشر پیریفورم نداشت. در این آزمایش کمیت‌های تشنجی گروه‌های مختلف در روز اول، تفاوت معنی‌داری با هم نداشت که این نشان‌دهنده عدم اختلاف بین حیوانات گروه‌های مختلف در شروع آزمایش بود.

نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد که آمیگدال به عنوان یکی از ساختارهای مؤثر در گسترش حملات تشنجی ناشی از کیندلینگ قشر پیریفورم عمل می‌کند و مهار موقت (توسط لیدوکائین) فعالیت نورونی آمیگدال، بر این نقش مؤثر می‌باشد. با توجه به این که تزریق روزانه CHA به آمیگدال در طی روند کیندلینگ و نیز تزریق CHA بعد از ایجاد کیندلینگ تأثیری بر فعالیت تشنجی ناشی از قشر پیریفورم نداشت، می‌توان چنین نتیجه گرفت که فعالیت گیرنده‌های A1 آمیگدال نقشی در ایجاد اثرات ضدتشنجی آدنوزین در مدل کیندلینگ قشر پیریفورم ندارد و احتمالاً گیرنده‌های A1 در نواحی دیگری به‌جز آمیگدال در کنترل تشنج‌های ناشی از کیندلینگ قشر پیریفورم نقش دارند.

منابع

[۱] امینی‌کمیجانی اعظم، میرنجفی‌زاده سیدجواد، فتح‌الهی یعقوب، معتمدی فرشته. اثر فعالیت گیرنده‌های آدنوزینی A1 آمیگدال بر شدت تشنج‌های ناشی از کیندلینگ قشر انتورینال در موش‌های صحرایی. نشریه پزشکی یاخته، ۱۳۸۲؛ سال ۵، شماره ۱۹: صفحات۱۳۷ تا ۱۴۳.

[۲] رضوانی محمدابراهیم، میرنجفی‌زاده سیدجواد، فتح‌الهی یعقوب، یالیزوان محمدرضا، حسین‌مردی نرگس، شهابی پرویز. تأثیر گیرنده‌های آدنوزینی A1 نورون‌های قشر پیریفورم بر تشنج‌های ایجاد شده به روش کیندلینگ آمیگدال در موش‌های صحرایی. نشریه پزشکی یاخته، ۱۳۸۳؛ سال ۶، شماره ۲۴: صفحات ۱۸۸تا ۱۹۳.

[۳] روضاتی سیدعلی، میرنجفی‌زاده سیدجواد، فتح‌الهی یعقوب، یالیزوان محمدرضا. اثر فعالیت گیرنده‌های آدنوزینی A1 هسته اکومبنس بر شدت تشنج‌های ناشی از کیندلینگ آمیگدال در موش‌های صحرایی. مجله علوم پزشکی مدرس، ۱۳۸۳؛ سال ۷، شماره ۱: صفحات ۴۹ تا ۵۹.

[۴] محمدزاده محمد، میرنجفی‌زاده سیدجواد، فتح‌الهی یعقوب، روضاتی سیدعلی. اثر تعدیل فعالیت گیرنده‌های آدنوزینی A1 نورون‌های قشر انتورینال بر شدت تشنج‌های ناشی از کیندلینگ آمیگدال در موش‌های صحرایی. نشریه پزشکی یاخته، ۱۳۸۱؛ سال ۴، شماره ۱۴: صفحات۷۱ تا ۷۸.

[5] Abel MS, McCandless DW. The kindling model of epilepsy. In: Boultion A, Baker G, Butterworth R, Editors. Neuromethods: animal models of neurological disease. Totowa: The Humana Press; 1992. p.153-166.

[6] 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(1-2):141-9.

[7] Ault B, Wang CM. Adenosine inhibits epileptiform activity arising in hippocampal area CA3. Br J Pharmacol, 1986; 87(4):695-793.

[8] Cunha RA. Adenosine as a neuromodulator and as a homeostatic regulator in the nervous system: different roles, different sources and different receptors. Neurochem Int, 2001; 38(2):107-25.

[9] Dragunow M, Goddard GV, Laverty R, Is adenosine an endogenous anticonvulsant? Epilepsia, 1985; 26(5):480-7.

[10] Dunwiddie TV, Adenosine and suppression of seizures. Adv Neurol, 1999; 79:1001–10.

[11] 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(2):338-44.

[12] Gary L. Seizures and epilepsy. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Editors. Principles of neural sciences. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000. p.910-35.

[13] Loscher W, Ebert U. The role of the piriform cortex in kindling. Prog Neurobiol, 1996; 50(5-6):427-81.

[14] McNamara JO, Byrne MC, Dasheiff RM, Fitz JG. The kindling model of epilepsy. Prog Neurobiol, 1980; 15(2):139-59.

[15] Mirnajafi-Zadeh J, Fathollahi Y, Pourgholami MH. Intraperitoneal and intraamygdala N(6)-cyclohexyladenosine suppress hippocampal kindled seizures in rats. Brain Res, 2000; 858(1):48-54.

[16] 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(1):37-43.

[17] Morimoto K, Fahnestock M, Racine RJ. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. Prog Neurobiol, 2004; 73(1):1-60.

[18] Morys J, Berdel B, Jagalska–Majewska H, Luczynska A. The basolateral amygdaloid complex–its development, morphology and functions. Folia Morphol (Warsz), 1999; 58(3 Suppl 2):29-46.

[19] Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 2nd ed. California: Academic Press, 1986.

[20] Pourgholami MH, Rostampour M, Mirnajafi-Zadeh J, Palizvan MR. Intra-amygdala infusion of 2-chloroadenosine suppresses amygdala-kindled seizures. Brain Res, 1997; 775(1-2):37-42.

[21] 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(1-2):251-63.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

[22] Ribeiro JA, Sebastiao AM, de Mendonca A. Adenosine receptors in the nervous system: pathophysiological implications. Prog Neurobiol, 2003; 68(6):377-92.

[23] Sah P, Faber ES, Lopez De Armentia M, Power J. The amygdaloid complex: anatomy and physiology. Physiol Rev, 2003; 83(3):803-34.

[24] Sattin A, Rall TW. The effect of adenosine and adenine nucleotides on the cyclic adenosine 3', 5'-phosphate content of guinea pig cerebral cortex slices. Mol Pharmacol, 1970; 6(1):13-23.

[25] Traynelis SF, Dingledine R, McNamara JO, Butler L, Rigsbee L. Effect of kindling on potassium–induced electrographic seizures in vitro. Neurosci Lett, 1989; 105(3):326-32.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]