اثر فعالیت گیرنده‌های آدنوزینی A_1 آمیگدال بر شدت تشنجهای ناشی از کیندلینگ قشر انتورینال در موشهای صحرایی

اعظم امینی کمیجانی M.Sc.☆، سید جواد میرنجفی‌زاده 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 A_1 آمیگدال بر تشنجهای ناشی از کیندلینگ قشر انتورینال

* **مواد و روشها:** به کمک استریوتاکسی یک الکترود 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 A_1، N^6- سیکلوهگزیل آدنوزین (CHA)، با غلظت‌های ۱۰، ۵۰، ۱۰۰ و ۵۰۰ میکرومولار و آنتاگونیست اختصاصی گیرنده آدنوزینی A_1 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 مرحلهٔ ۵ تشنج و طول دوره تشنج و افزایش معنی‌دار در زمان تاخیری بین تحریک و شروع مرحلهٔ ۴ تشنج شد. تزریق غلظت ۲۰ میکرومولار به داخل آمیگدال، زمان تاخیری بین تحریک و شروع مرحلهٔ ۴ تشنج را در زمان ۱۵ دقیقه پس از تزریق به طور معنی‌داری کاهش داد. ولی CPT با غلظت ۱۰ میکرومولار هیچ تاثیر معنی داری بر کمیت‌های تشنجی نداشت. پیش درمانی حیوانات با CPT (۱۰μM)، اثرات CHA (۵۰۰μM) بر کمینهای 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 A_1 این ناحیه در ایجاد اثرات ضد تشنجی مؤثر باشد.

گل 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 می‌شود مشابه رایجترین نوع تشنج در انسان؛ یعنی تشنجهای پیچیده موضعی است. به کمک کیندلینگ می‌توان 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 می‌توان در آن تشنج ایجاد کرد (۱). هنگام ایجادتشنج به روش کیندلینگ در قشر انتورینال، امواج تشنجی از این ناحیه به سایر نقاط مغز منتشر می‌شود (۶) و لذا پیشنهاد می‌شود 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 می‌کنند (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 می‌تواند 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 می‌شود که به عنوان یک ماده ضد تشنجی درون زاد عمل می‌کند (۱۳، ۱۴). نتایج حاصل از آزمایشها نشان داده است که اثر ضد تشنجی آدنوزین از طریق فعال شدن گیرنده‌های آدنوزینی A_1 واسطه گری می‌شود (۱۲). گیرنده‌های آدنوزینی A_1 در اکثر نقاط مغز از جمله آمیگدال یافت می‌شوند (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 و داروها

در این تحقیق برای ایجاد کیندلینگ در ناحیه قشر انتورینال الکترود و جهت تزریق دارو در ناحیه آمیگدال کانول کار گذاشته شد. جنس الکترود 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 دندانپزشکی ۲۷G نیز به عنوان کانول تزریق مورد استفاده قرار می‌گرفت.

در این تحقیق از N^6- سیکلوهگزیل آدنوزین (CHA)، خریداری شده از شرکت سیگما) به عنوان آگونیست اختصاصی گیرنده A_1 و از ۸- 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 ۳۵۰-۳۰۰ گرم استفاده شد. با تزریق مخلوط کتامین و رامپون به نسبت هشت به یک با دوز ۱۰۰mg/k به صورت داخل صفاقی حیوانات بیهوش شده و با استفاده از دستگاه استریوتاکسی الکترود سه قطبی در قشر انتورینال (۴/vmm به سمت راست و ۶/vmm به عقب به برگما و ۶/۸mm پایین‌تر از سخت شامه) و کانول راهنما در هسته قاعده‌ای - جانبی آمیگدال (۲/۵mm به عقب، ۴/۸mm به راست نسبت به برگما و ۶/۵mm به پایین‌تر از سخت شامه) قرار می‌گرفت. به کانول راهنما یک الکترود تک قطبی به وسیله چسب متصل می‌شد این الکترود برای ثبت از آمیگدال مورد استفاده قرار می‌گرفت. قبل از کارگذاری الکترود سه قطبی و کانول، الکترودهای تک قطبی که به عنوان differential و earth به کار می‌روند، توسط پیچهای متصل به آن‌ها بر روی جمجمه محکم می‌شدند. پینهای متصل به الکترودها را وارد سوکت مخابراتی کرده و سوکت بوسیله سیمان دندانپزشکی روی سطح جمجمه محکم می‌گردید.

حداقل یک هفته بعد از جراحی، شدت آستانه تحریک حیوان مشخص می‌گردید. پس از آن حیوانات با شدت جریان آستانه هر ۲۴ ساعت یکبار تحریک می‌شدند تا مراحل مختلف تشنج را نشان داده و کیندل شوند. بعد از پنج بار مشاهده مرحله ۵ تشنج، آزمایشهای مربوط به تزریق دارو انجام می‌گرفت. کمیتهایی که در این تحقیق بعد از هر بار تحریک اندازه گیری می‌شدند 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 می‌برد؛ طول دوره حمله تشنجی (Seizure Duration; SD) یعنی مدت زمان کل دوره تشنجی و مرحله حمله تشنج (Seizure Stage; SS) که نشان می‌دهد حیوان پس از تحریک وارد چه مرحلهٔ تشنجی شده است. به جز کمیتهای اول و دوم که الکترو فیزیولوژیک می‌باشند، سایر کمیتها رفتاری هستند که با مشاهده حیوان و ثبت زمان به وسیله کامپیوتر اندازه گیری می‌شدند.

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 ۹گروه 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 ۶گروه 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، اندازه‌گیری می‌گردیدند.

* تائید بافت‌شناسی

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

* روش تجزیه و تحلیل اطلاعات

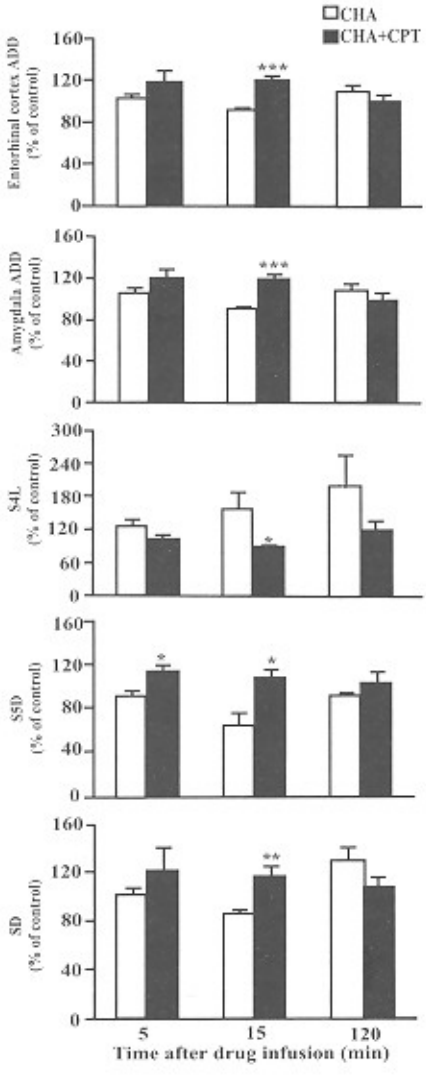
در آزمایشهای اول و دوم برای مقایسه تأثیر غلظت‌های مختلف CHA و CPT در زمانهای پس از تزریق دارو بر کمیتهای تشنج، از آزمون ANOVA دو طرفه و آزمون Tukey استفاده شد. جهت نمایش اختلاف بین داده‌ها، با استفاده از آزمون t- زوجها هر یک از کمیتها با کنترل مربوطه، مقایسه شدند. در آزمایش سوم برای مقایسه کمیتهای به 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.

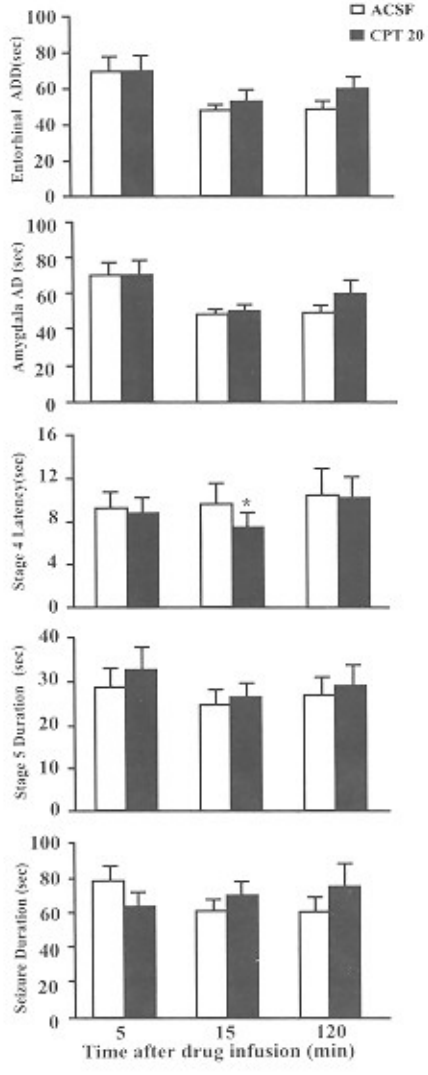
در این آزمایش ۱۵ دقیقه پس از تزریق CHA با غلظت ۵۰۰ میکرومولار ADD ثبت شده از قشر انتورینال، ADD ثبت شده از آمیگدال، S_5D و SD به طور معنی داری کاهش و S_{4L} افزایش یافت (شکل ۱). هیچ کدام از غلظت‌های دیگر (۱۰، ۵۰، ۱۰۰ میکرومولار) تاثیر معنی‌داری بر کمیت‌های تشنج نداشتند. بر اساس آزمون ANOVA دو طرفه کاهش S_5D و افزایش S_{4L} 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 امواج تخلیه متعاقب ثبت شده، از قشر انتورینال (Entorhinal Cortex ADD) و آمیگدال (Amygdala ADD)، زمان تاخیری تا شروع مرحله ۴ تشنج (S_4L)، مدت زمان مرحله ۵ تشنج (S_5D)، 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 ثانیه 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.

* تزریق CPT به داخل آمیگدال

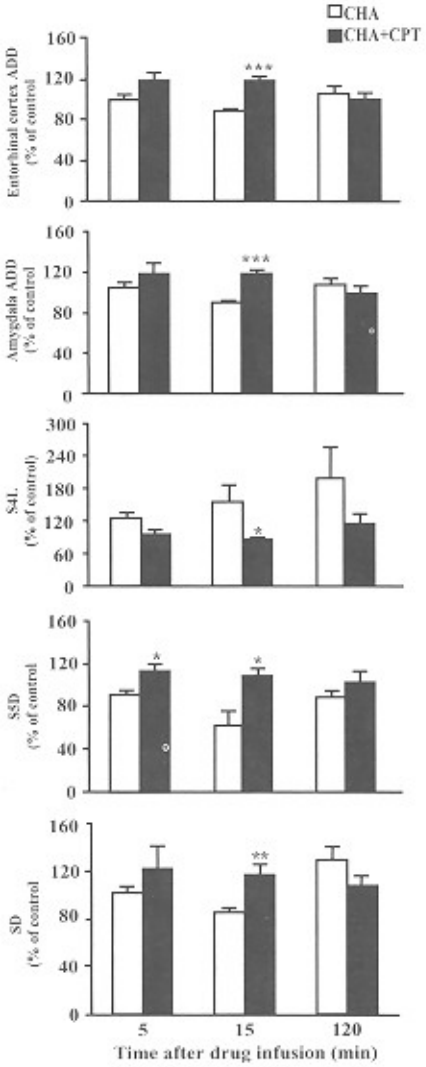
در این آزمایش فقط غلظت ۲۰ میکرومولار CPT در زمان ۱۵ دقیقه بعد از تزریق باعث کاهش معنی دار در S_4L شد و آزمون ANOVA دو طرفه نشان داد که این اثر وابسته به دوز، زمان و یا دوز × زمان نمی‌باشد (شکل ۲). آزمون ANOVA دو طرفه نشان داد که به دنبال تزریق غلظت‌های مختلف CPT هیچگونه تغییر معنی دار در کمیت‌های تشنجی 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 انتورینال و آمیگدال، زمان تاخیری تا شروع مرحله ۴ تشنج (S_4L)، مدت زمان مرحله ۵ تشنج (S_5D)، 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 ثانیه 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 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 تشنجی 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 CPT اثرات کاهشی CHA بر ADD، S_5D و SD و اثر افزایشی آن بر S_4L را در زمان ۱۵ دقیقه بعد از تحریک حذف نمود. همچنین اثر کاهشی CHAبر S_5D 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 انتورینال و آمیگدال، مدت زمان مرحله ۵ تشنج (S_5D) و مدت زمان مرحله حمله تشنج (SD) و افزایش اثرات CHA بر زمان تاخیری تا شروع مرحله ۴ تشنج (S_4L) با تزریق CPT. ۵ دقیقه قبل از تزریق CHA با غلظت ۵۰۰ میکرو مولار، 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 ثانیه 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

بحث

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 یاخته‌های این ناحیه و در نتیجه جلوگیری از گسترش امواج تشنجی از قشر انتورینال به سایر نواحی مغز می‌شود.

در مدلهای صرع اثرات ضد تشنجی آدنوزین نشان داده شده است (۱۴) و این اثرات را به فعالیت گیرنده‌های آدنوزینی A_1 نسبت می‌دهند (۱۱، ۱۳، ۱۶، ۱۷، ۱۸، ۱۹).

با در نظر گرفتن نقش مهاری گیرنده‌های A_1 در آمیگدال (۱۱) انتظار می‌رود 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 تائیدکننده آزمایشهای محققینی است که نقش تحریکی برای آمیگدال قائل شده‌اند و پیشنهاد می‌کند، احتمالاً فعال شدن گیرنده‌های آدنوزینی A_1 در این ناحیه از گسترش بیشتر امواج تشنجی جلوگیری می‌کند.

از آنجایی که پس از تحریک قشر انتورینال، امواج تشنجی از طریق مدارهای نورونی ویژه‌ای به مناطق حرکتی مغز (که در بروز رفتارهای تشنجی نقش دارند) هدایت می‌شوند، اثر مهاری آمیگدال بر این امواج موجب بروز تغییرات معنی داری در رفتار تشنجی می‌شود که این تغییرات به صورت تغییر در کمیت‌های تشنجی ثبت می‌گردد. کاهش مدت زمان امواج تخلیه متعاقب قشر انتورینال نشانه کاهش فعالیت نورونها 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 می‌دهد 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 می‌رود. از طرف دیگر به دنبال تزریق CHA مدت زمان امواج تخلیه متعاقب آمیگدال نیز کم می‌شود، کاهش مدت میزان امواج تخلیه متعاقب آمیگدال مهمترین نشانه کاهش فعالیت آمیگدال در این تحقیق می‌باشد.

همانطور که قبلاً اشاره شد کمیت S_4L 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 ۵ 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 غلظت‌های به کار رفته CHA تغییری ایجاد نشد. از این رو می‌توان دو احتمال داد: اولاً، در مرحله‌ای 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. 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 تحریکی مانند گلوتامات، آسپارتات (۲۰، ۲۱، ۲۲)، استیل کولین و نورآدرنالین (۲۲، ۲۳) می‌شود. از آنجا که اسید گلوتامیک، نورآدرنالین و استیل کولین از میانجی‌های عصبی تحریکی موجود در آمیگدال هستند (۱۱)، احتمال داده می‌شود که بخشی از اثرات ضد تشنجی که به دنبال تزریق CHA به آمیگدال مشاهده می‌شود ناشی از مهار رهایش این نوروترانسمیترها باشد.

مقایسه اثرات تزریق داخل آمیگدالی CHA در کیندلینگ قشر انتورینال با اثرات آن بر کیندلینگ هیپوکمپ (۲۰) نشان می‌دهد که در مطالعه قبلی CHA در دوزهای پایین‌تری (۲۰ میکرومولار) نسبت به این تحقیق (۵۰۰ میکرومولار) باعث مهار فعالیت‌های تشنجی ناشی از کیندلینگ شده است. در این جا، این احتمال مطرح می‌شود 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 می‌شود (۲۴). 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 درون‌زاد در آمیگدال، CPT به تنهایی و به صورت یک طرفه در این ناحیه تزریق گردید، در غلظت ۲۰ میکرومولار باعث تغییر معنی داری در S_4L شد. نشان داده شده که هنگام تشنج غلظت آدنوزین افزایش می‌یابد و پیشنهاد شده که یکی از دلایل احتمالی خاتمه یافتن تشنج مربوطه به تاثیر آدنوزین درون زاد است (۲۵). بنابراین، کاهش S_4L (کاهش زمان لازم برای عمومی شدن تشنج)، به دنبال تزریق آنتاگونیست گیرنده A_1، نشان می‌دهد که آنتاگونیست به کار برده شده از تاثیر آدنوزین درون زاد جلوگیری کرده به علاوه، حذف اثرات ضد تشنجی CHA به دنبال تزریق CPT، مؤید این موضوع است که CHA از طریق گیرنده‌های آدنوزینی A_1 اثرات خود را اعمال کرده است.

بنابراین می‌توان 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 می‌شود و آمیگدال در گسترش امواج تشنجی از قشر انتورینال به سایر نواحی مغز نقش داشته

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.

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.

References

1. Abel MS, McCandless DW: The kindling model of epilepsy. In: Boultion 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 oxyacetic 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 emergening framework for underastanding 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 exitatory phathway from entorhianl 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 ZadehJ, Fathollahi Y, Palizvan MR: Anticonvulsant effect of bilateral injection of N6-cyclohexyladenosine into the CA1 region of the hippocompus 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

روضاتی سیدعلی: اثر تعدیل فعالیت گیرنده‌های آدنوزینی A_1 نورونهای قشر انتورینال بر شدت تشنجهای ناشی از کیندلینگ آمیگدال موشهای صحرایی. یاخته ۱۳۸۱، سال ۴، شماره ۱، صفحه ۷۸-۷۱

25. During M.J., Spencer D.D., Adenosine: a potential: mediator of seizure arrest and posticta refractoriness. Ann. Neurol., 32: 618-624, 1992.

the CA1 region of rat hippocampus: a quantitative autoradiogrphic study. Brain Res, 1988; 449: 161-164

23. Bengzon J, Kalen P, Lindvall O: Evidence for long term reduction of noradernaline release after kindling in the rat hippocampus. Brain Res, 1990; 353-357

۲۴. محمدزاده محمد، میرنجفی‌زاده سیدجواد، فتح‌الهی یعقوب،