

تاثیر القای طولانی مدت روی پتانسیلهای میدانی ایجاد شده در فرکانس ۲۵ هرتز در هیپوکامپ موشهای یا حرکت آزاد

بابک تحویل‌داری ^{M.Sc.}، رونالد ریسین ^{Ph.D.}، یعقوب فتح‌الهی ^{Ph.D.}، دکتر سعید سمنایان ^{Ph.D.}

✪ دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

✪ دانشگاه مک‌مستر، دانشکده علوم پایه، گروه روانشناسی

✪ آدرس مکاتبه: تهران، صندوق پستی ۱۱۱-۱۴۱۱۵، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

چکیده

✪ **هدف:** بررسی اثر القای تقویت طولانی مدت (Long-term potentiation) بر روی شکل پذیری کوتاه مدت (STP: Short-term plasticity).

✪ **مواد و روشها:** تغییرات حاصله در اثر القای تقویت طولانی مدت بر روی پتانسیلهای میدانی (Field potentials) ایجاد شده توسط تحریکات الکتریکی با فرکانس ۲۵ هرتز در مسیر پرفورانت با ثبت دو قطبی (Bipolar) در ناحیه شکنج دندانه‌ای در هیپوکامپ موشهای با حرکت آزاد بررسی گردید.

✪ **یافته‌ها:** تقویت طولانی مدت و شکل پذیری کوتاه مدت در این ناحیه مغزی با یکدیگر تداخل داشته و شکل پذیری کوتاه مدت فقط قادر به تقویت پاسخ اول پس از القای تقویت طولانی مدت گردید.

✪ **نتیجه‌گیری:** القای تقویت طولانی مدت در این ناحیه مغزی به صورت انتخابی عمل می‌نماید، که این پدیده در پردازش اطلاعات در این ناحیه مغزی حائز اهمیت است.

✪ **کل واژگان:** تقویت طولانی مدت، شکل پذیری کوتاه مدت، هیپوکامپ، قطاری از پالسها

مقدمه

این اصل که پردازش اطلاعات در مغز به صورت تغییر در کارایی سیناپسی اتفاق می‌افتد از حدود یک صد سال پیش در ذهن دانشمندان به وجود آمد. واژه شکل‌پذیری عصبی عبارت است از تسهیل نسبی که به واسطه آن نورونها و مخصوصاً ارتباطاتشان تغییر و تعدیل می‌یابند (۱، ۲). بارزترین مثالی که به عنوان شکل‌پذیری سیناپسی در پستانداران مطالعه گردید است، تقویت طولانی مدت یا LTP^۱ می‌باشد (۱، ۳، ۴). این پدیده اولین بار در شکنج دندان‌های هیپوکامپ در خرگوش بیهوش (۵) و پس از آن در خرگوش با حرکت آزاد (۶) بررسی گردید. امروزه با توجه به خصایص تقویت طولانی مدت سیناپسی، این پدیده به عنوان بهترین مدل فرایندهای یادگیری و حافظه شناخته شده است (۱).

در مقایسه با تقویت طولانی مدت، نوع دیگری از شکل‌پذیری سیناپسی وجود دارد که شکل‌پذیری کوتاه مدت^۲ نامیده می‌شود. این پدیده می‌تواند فقط برای مدت بسیار کوتاهی در حدود چند صد میلی‌ثانیه تا چند ثانیه پایدار بماند (۷). انواع مختلفی از شکل‌پذیری کوتاه مدت همچون تسهیل، تضعیف، افزایش و تقویت وجود دارند که به نظر می‌رسد بر اثر مکانیسم پیش سیناپسی به وجود می‌آیند و قادرند با القاء و بروز LTP نیز واکنشهایی نشان دهند (۸، ۹).

فهم دقیق و کامل چگونگی تداخل این دو پدیده می‌تواند ما را در حل بسیاری از مسائل پیچیده و بغرنج کمک کند. چرا که امروزه نقش شکل‌پذیری کوتاه مدت در پردازش زمانی اطلاعات و تبدیل آنها به یک الگوی زمانی - فضایی شناخته شده است (۱۰، ۱۱).

به جز تعدادی از تحقیقات که در آنها پروتکل زوج پالس^۳ استفاده گردیده است، تحقیقات محدودی در بررسی تاثیرات حاصله از القای LTP روی بیان و بروز STP صورت پذیرفته است (۸).

اگر LTP باعث تغییر در بیان STP گردد، این پدیده باید خصوصیات زمانی پاسخهای پس سیناپسی را نیز تغییر دهد، بنابراین در نورونهای تحت تاثیر قرار گرفته افزایش در پاسخهای اولیه مشهود می‌گردد و دیگر پاسخها، متعاقب قطاری از تحریکات الکتریکی با فرکانس متوسط، بدون افزایش خواهند بود، به عبارت دیگر افزایش در پاسخهای بعدی مشهود نخواهد بود. این پدیده می‌تواند به صورت عمده بیان تقویت فرکانسی و همچنین پردازش الگوهای زمانی را تغییر دهد. از طرف دیگر، در صورت عدم هرگونه واکنش بین این دو پدیده، انتخابگری زمانی به صورت دست نخورده باقی خواهد ماند. مطالعات گذشته نشان می‌دهد که دربرشهای عرضی هیپوکامپ ناحیه CA1، تمامی پاسخهای ایجاد شده بر اثر تحریکات الکتریکی کوتاه مدت با فرکانس ۴۰ Hz بر اثر القای LTP پدید تقویت را نشان می‌دهند (۱۲).

در این تحقیق ما با استفاده از ثبت پتانسیلهای میدانی در هیپوکامپ در فرکانس ۲۵ هرتز تداخل، بین تقویت طولانی مدت و شکل‌پذیری کوتاه مدت را بررسی نمائیم.

مواد و روشها

* حیوانات و جراحی

۱۱ سر موش بالغ نر از گونه Long-Even hooded برای این آزمایش انتخاب گردید، آنها به صورت مجزا و تحت شرایط غذایی به صورت آزاد (آب و پلت) و ۱۲ ساعت در تاریکی و ۱۲ ساعت در روشنایی نگهداری می‌شدند. حیوانات در زمان جراحی وزنی بین ۳۵۰ تا ۴۵۰ گرم داشتند. جهت کاهش اغتشاشات الکتریکی از ثبت توسط الکترودهای دو قطبی استفاده گردید. همچنین به منظور افزایش احتمال تحریک و همچنین جهت ثبت به صورت دو قطبی^۴ نوکهای دو الکتروده از همدیگر جدا گردید. دو رشته سیم از جنس فولاد زنگ نزن که با تفلون پوشش داده و به صورت مارپیچ به دور هم تابیده شدند و به عنوان الکترودهای ثبتی و تحریکی به کار رفتند. قطر این سیمها حدود ۱۲۰ μm بود. انتهای هر یک از رشته الکترودها به Gold-Plated Pin متصل گردید. حیوانات با تزریق داخل صفاقی (ip)^۵ سدیم پنتوباریتال به میزان ۶۵ mg/kg بیهوش می‌گردیدند. الکتروده تحریکی و ثبتی به ترتیب در راه پرفورانت و سلولهای گرانولار ناحیه شکنج دندان‌های قرار گرفت. مختصات با توجه به نقطه برگما به دست آمدند. مختصات الکتروده تحریکی عبارت بود از: $M/L = +4/1mm$, $A/P = -7/6mm$ ؛ مختصات ثبتی عبارت بود از: $M/L = +1/8mm$, $A/P = -3/5mm$ ؛ $D/V = 3/4mm$ ؛ نوکهای الکترودهای تحریکی و ثبتی به ترتیب ۵/۰ mm و ۷/۵ mm فاصله داشتند (۱۳). از دو پیچ فولادی زنگ نزن جهت ایجاد پایه و یک پیچ به عنوان الکتروده زمین استفاده گردید. تمامی الکترودها در درون سوکت ۹ سوراخه قرار گرفتند و کل این مجموعه توسط سیمان دندانپزشکی بر روی سر حیوانات ثابت گردید. دو و یا سه عدد پیچ در جلو و عقب سیمان زده شد و جمع آوری داده‌ها حداقل بعد از ده روز آغاز گردید.

* پروتکل تحریک و ثبت

حیوانات در درون محفظه‌ای به ابعاد ۶۰ × ۵۰ × ۵۰ سانتی‌متر که درب جلویی آن از جنس Plexiglas بود، قرار می‌گرفتند و عمل تحریک و ثبت از آنها انجام می‌پذیرفت. تحریکات الکتریکی دو فازی راست گوشه (طول مدت زمان ۱/۰ ms و با اختلاف زمانی ۱/۰ ms از همدیگر) توسط (Grass S88) Stimulator و دو عدد ایزولاتور فوتوالکتریک که به صورت موازی با قطبیت مخالف متصل شده‌اند، تولید می‌شد. تمام ثبتها در باند ۲/۰ Hz تا ۳ kHz فیلتر و سپس توسط (Grass Model) Amplifier تقویت و توسط برد A/D (با سرعت 12bit، 10kHz) توسط برنامه نرم‌افزاری Labview به صورت فایل text ثبت می‌گردیدند. این اطلاعات در حافظه یک

1. Long Term Potatiation
2. Short-Term plasticity
3. Paired Pulse
4. Dipole
5. Intraperitoneal

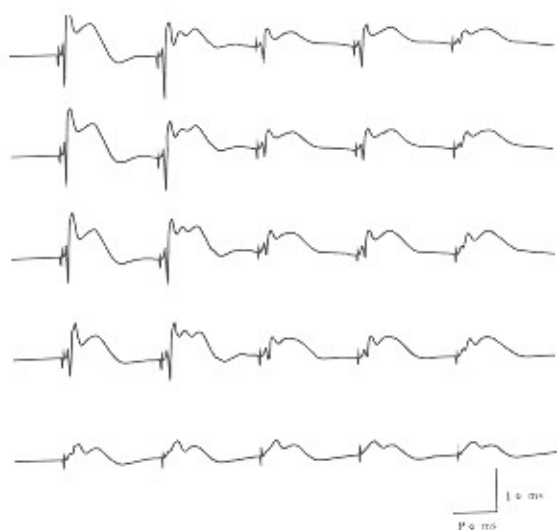
یافته‌ها

* نتایج بافت شناسی

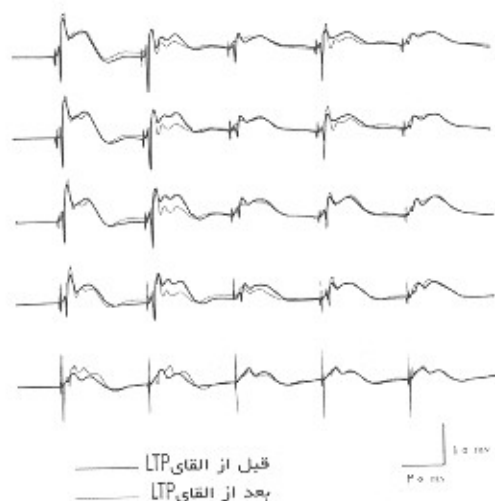
برای تمامی حیوانات مراحل تاییدیه بافت‌شناسی انجام گرفت. الکترودهای تحریکی و ثبات به ترتیب در مسیر پرفورانت و شکنج دندانه‌ای واقع بودند. نوکهای الکترودهای ثبات در دو طرف سلولهای گرانولار شکنج دندانه‌ای قرار داشتند. هیچ کدام از حیوانات در هنگام القای LTP فعالیتهای صرعی از خود نشان ندادند.

* مورفولوژی پاسخها

شکل ۱ نشان دهنده نمونه‌ای از آزمایش تست است. همان طور قبلاً ذکر شده است با توجه به مدت زمان انتخابی، در هر یک از EPSPها، پنج تحریک وجود دارد.



شکل ۱: نمونه‌ای از پاسخهای ثبت شده. شدت جریان الکتریکی به ترتیب از پایین به بالا ۱۲۵، ۶۴، ۲۵، ۵۰۰، ۱۰۰۰ میکروآمپر می‌باشد.



شکل ۲: مقایسه‌ای بین پاسخهای پایه و هفتمین تست پس از القای کامل LTP. افزایش دامنه PS در پاسخ اول از پاسخهای پنجگانه در تمامی حیوانات به جز یک مورد مشاهده گردید. شدت جریان الکتریکی به ترتیب از پایین به بالا ۱۲۵، ۶۴، ۲۵، ۵۰۰، ۱۰۰۰ میکروآمپر می‌باشد.

کامپیوتر ذخیره می‌گردد تا بعداً تجزیه و تحلیل گردند. سه بار آزمون جهت پایداری پاسخهای قبل از القای LTP به صورت یک روز در میان انجام شد. فرکانس تستها در فرکانس ۲۵ هرتز به دست آمد. پنج شدت متفاوت ($100 \mu A$ ، 500 ، 250 ، 125 ، 64) جهت انجام آزمایش مورد استفاده قرار گرفت. جهت هر شدت هشت Sweep ثبت و معدل آنها تعیین شد. هر یک از Sweepsها واجد پنج عدد پالس در هر شدت جریان مشخص بودند. فرکانس Sweepها 0.1Hz بود.

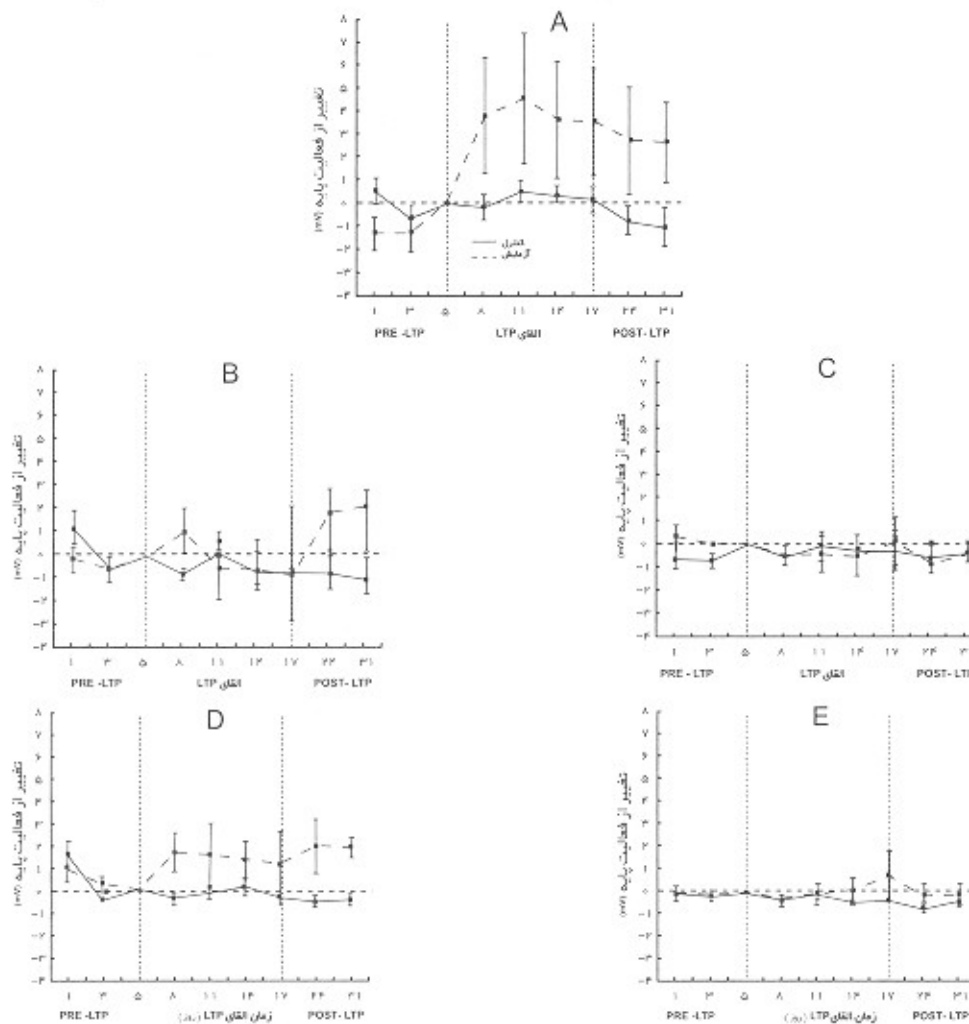
پروتکل القای LTP یک روز پس از آزمون سوم به کار رفت. جهت القای LTP از trainهایی از امواج تحریکی با فرکانس بالا استفاده گردید. طی دوازده روز متوالی، دوازده سری train به هر یک از حیوانات گروه آزمایش اعمال گردید. ۶۰ مورد train، هر یک شامل هشت عدد پالس با فرکانس ۳۰۰ هرتز و شدت $100 \mu A$ در هر سری در طی یک روز به حیوانات تحت آزمایش اعمال گردید. مدت زمان هر train، ۲۴ میلی‌ثانیه بود و هر ۱۰ ثانیه یک train به حیوان داده می‌شد و از تمامی حیوانات طی انجام تست و دوران القای LTP ثبت الکتروانسفالوگرافی صورت می‌گرفت تا در صورت بروز هرگونه تشنج و با صرع آن حیوان از گروه خارج گردد. همچنین آزمونهایی در روزهای سوم، ششم، نهم و دوازدهم القای LTP قبل از اجرای پروتکل LTP در حیوانات گروه آزمایش و حیوانات گروه کنترل صورت پذیرفت.

این آزمایشها جهت ثبت تغییرات تدریجی به وجود آمده در پاسخ پتانسیل میدانی صورت پذیرفت. همچنین دو سری آزمون در روزهای هفتم و چهاردهم پس از اتمام القای LTP نیز جهت بررسی پایداری و ثبات تقویت حاصله انجام شد.

جهت تایید بافت‌شناسی، پس از جمع آوری اطلاعات، موشها با تزریق داخل صفااتی اورتان بیهوش شدند و عمل پرفیوژن با تزریق محلول سالین ۰/۹ درصد و متعاقب آن تزریق محلول فرمل صورت پذیرفت. مغز موشها پس از خروج از درون جمجمه، به مدت یک شب در محلول فرمل مشابه با افزایش ۳۰ درصد سوکروز، نگهداری می‌شد. سرانجام برشهایی به ضخامت $40 \mu m$ از مغزهای پرفیوز و یخ زده تهیه که توسط رنگ کریسل و ایولت رنگ آمیزی شد.

تمامی تغییرات حاصله در دامنه پتانسیل میدانی بر اساس میلی‌ولت اندازه‌گیری و در شدت جریان $250 \mu m$ اندازه‌گیری گردید. سومین تست به عنوان پاسخ پایه در هر دو گروه حیوانات فرض گردید و تغییرات حاصله در طی القای LTP بر اساس آن اندازه‌گیری گردید. خطوط مماس در نقاط turn over هر یک از Population Spikeها رسم و ارتفاع خطوط مماس تا فله هر یک از پتانسیلهای عمل میدانی در هر یک از پاسخهای پنجگانه محاسبه گردید.

آزمون آماری ANOVA برای آنالیز آناری داده‌ها استفاده شد. برای مشخص نمودن ارتباط القای LTP و STP در پاسخهای پنجگانه در بین گروههای کنترل و آزمایش ابتدا یک آزمون ANOVA سه طرفه طراحی و سپس آزمون ANOVA دو طرفه به منظور مشخص نمودن اختلاف بین گروه کنترل و آزمایش برای هر یک از پاسخها طراحی شد.



شکل ۳: تاثیر القای LTP بر روی دامنه پتانسیلهای میدانی پاسخهای پنجگانه (شکل A-E). شدت جریان ۲۵۰ میکرو آمپر. شکل A: تاثیر القای LTP بر روی پاسخ اول. $F(8, 72) = 1.30; P < 0.05$. شکل B: تاثیر القای LTP بر روی پاسخ دوم. $F(8, 72) = 1.30; P < 0.05$. شکل C: تاثیر القای LTP بر روی پاسخ سوم. $F(8, 72) = 0.79; P < 0.05$. شکل D: تاثیر القای LTP بر روی پاسخ چهارم. $F(8, 72) = 0.91; P < 0.05$. شکل E: تاثیر القای LTP بر روی پاسخ پنجم. $F(8, 72) = 1.97; P < 0.05$.

نتایج آزمون ANOVA سه طرفه اختلاف معنی داری را بین پاسخهای پنجگانه در گروه کنترل با گروه آزمایش نشان داد ($F(32, 288) = 2.01; P < 0.01$). با توجه به نتایج به دست آمده در پاسخ اول از پاسخهای پنجگانه در هر دو فرکانس، پروتکل استفاده از تحریکات الکتریکی مستناب و روزانه القاکننده پدیده تقویت دراز مدت در این منطقه مغزی است ($F(8, 72) = 2.86; P < 0.01$) (شکل ۳).

بیشترین تغییر در دامنه پتانسیل میدانی در بین I/O سوم و چهارم مشاهده گردید که در این زمان حیوانات فقط دو روز متوالی تحریکات با فرکانس بالا را دریافت کرده بودند. پس از آن به نظر می‌رسد که میزان تقویت به بک سطح پایدار و ماکزیمم می‌رسد که برای مدت طولانی حتی پس از دو هفته از آخرین تحریکات نیز پایدار خواهد ماند. هیچ گونه تغییر معنی داری بر اثر القای LTP در دیگر پاسخهای پنجگانه (پاسخهای دوم، سوم، چهارم و پنجم) مشاهده نشد (شکل ۳).

در شدت جریانهای پایین‌تر پاسخهای میدانی ایجاد شده به صورت بک پتانسیلهای پس سیناپسی تحریکی تجمعی (pEPSON) بروز می‌کند و به تدریج با افزایش شدت جریان و پس از گذشتن از آستانه تحریک در پاسخهای ایجاد شده پتانسیل عمل میدانی (PS) بر آنها ظاهر می‌شود. با توجه به کاهش تدریجی در اندازه پتانسیل عمل میدانی بروز تضعیف (Depression) واضح است.

تغییرات حاصله در پاسخها، متعاقب القای LTP

شکل ۲ نشان دهنده نمونه‌هایی از گروه آزمایش و مقایسه بین I/O پایه و آزمایش پس از ۱۲ روز القای LTP را نشان می‌دهد. تمامی حیوانات تحت آزمایش به جز یک مورد پدیده تقویت را در پاسخ اول خود نشان دادند. پاسخهای یک مورد استثناء آنالیز نشد. برای هر یک از پاسخهای یک Sweep به شرط عدم پتانسیل عمل، عدد منظور شد.

بحث

پاسخهای پایه به دست آمده در این طرح تحقیقاتی نشان دهنده این مطلب است که بر اثر افزایش شدت تحریک، دامنه پاسخها افزایش می‌یابد (شکل ۲). به صورتی که در شدتهای پایتتر به علت بسج کمتر آورانهای تحریکی، دامنه پاسخها کوچکتر و در شدتهای بالاتر به علت افزایش تعداد آورانها تحریکی دامنه پاسخهای ایجاد شده، افزایش می‌یابد. به علت مدار نورونی خاص، پاسخها پس از رسیدن به حد آستانه واجد یک پتانسیل عمل میدانی هستند که بر اثر فعال شدن تمامی نورونها به صورت همزمان ایجاد می‌گردد (۱).

همچنین کاهش دامنه پتانسیل عمل میدانی در هیپوکامپ در پاسخهای انتهایی (پاسخهای چهارم و پنجم) در مقایسه با پاسخهای ابتدایی تر (پاسخهای اول و دوم) مشهود است. علت این پدیده را می‌توان به خاصیت ذاتی بافت مذکور در میزان رهایش نوروترانسمیتر نسبت داد (۹). در هیپوکامپ به علت خاصیت ذاتی نورونها و میزان بالای رهایش نوروترانسمیتر بر اثر تحریک بافت توسط قطاری از پالسها، تمامی ذخایر و زیگولی بر اثر اولین تحریک آزاد می‌گردد. بنابراین بروز پدیده قطاری از پالسها، تمامی ذخایر و زیگولی بر اثر اولین تحریک آزاد گشته و بروز پدیده تضعیف در پاسخهای انتهایی تر مشهود است.

نتایج تایید کننده این مطلب است که اعمال تحریکات الکتریکی با فرکانس بالا به صورت متناوب و فاصله دار به راد پرفورانت باعث القای تقویت طولانی مدت در هیپوکامپ (شکنج دندانهای) می‌گردد. اولین پاسخ ایجاد شده در تست، به صورت معنی داری پدیده تقویت طولانی مدت را در این منطقه مغزی نشان می‌دهند. همچنین تقویت القاء شده برای مدت دو هفته پس از اتمام کامل پروتکل نیز پایدار خواهد ماند. همچنین در تایید مطالعات گذشته، القای LTP در هیپوکامپ به سطح قابل اشباع و پایداری طی روز اول و دوم اجرای پروتکل مورد نظر می‌رسد (۱۴، ۱۵).

این مساله می‌تواند توجه کننده نوع حافظه و یادگیری که هر یک از مناطق مغزی در آن نقش دارند، نیز باشد (۱۶، ۱۷). هیپوکامپ در ذخیره اطلاعات و دادههای سریع و گذرا نقش دارد، لذا القای LTP نیز در منطقه مذکور دارای تاثیرات متفاوتی روی پاسخهای میدانی برانگیخته ناشی از تحریکات الکتریکی در فرکانس ۲۵ هرتز است. مطالعات گذشته، نشان داده است ارتباط بین دو پدیده LTP و STP

با استفاده از پروتکل زوج پالس (Paried-Pluse) امکان پذیر است (۸، ۱۸، ۱۹، ۲۰، ۲۱، ۲۲). با استفاده از این پروتکل اثبات شده است که LTP و STP در شکنج دندانهای از طریق دو مکانیسم متفاوت بیان می‌شوند (۲۰، ۲۱، ۲۲). تحقیقات این مسئله را عنوان نموده که به علت کاهش در تسهیل حاصل از تحریک بافت مورد نظر بر اثر دو تحریک الکتریکی متوالی بروز LTP یک پدیده پیش سیناپسی است. در این تحقیق ما بر آن بودیم، تا تداخل بین دو پدیده فوق الذکر را توسط استفاده از یک train کوتاه در فرکانس متوسط نشان دهیم.

نتایج نشان داد در هیپوکامپ بیان STP در اثر القای LTP تغییر یافت. در این منطقه نتوانست تغییری در کارایی سیناپسی در تمام پاسخهای ایجاد شده توسط یک train با فرکانس ۲۵ هرتز ایجاد کند. این نتایج با نتایج حاصل از مطالعه روی ناحیه CA1 مقاطع زنده هیپوکامپ که در مطالعات گذشته انجام شده است، کاملاً متفاوت است (۲۳، ۲۴) در آن مطالعات القای LTP باعث افزایش معنی دار در تمامی پاسخهای ایجاد شده در اثر train بوده است. اگر چه بعضی از حیوانات ما نیز نشان دهنده پدیده تقویت در پاسخ چهارم بودند، ولی تاثیر کلی LTP در مقایسه با مطالعات گذشته متفاوت است.

STP دارای نقش مهمی در پردازش زمانی است (۱۰، ۱۱). استفاده از یک train می‌تواند زمینه را برای مطالعه این پردازش مهیا کند و توسط آن مقایسه‌ای بین قبل و بعد از القای LTP داشته باشیم. امروزه مشخص شده است که الگوی پاسخ دهی یک نورون در دستگاه اعصاب در طول زمان تغییر می‌یابد و می‌تواند دامنه وسیعی از فعالیتها را از یک پتانسیل عمل تا دسته‌ای از پتانسیل‌های عمل را شامل شود (۲۵، ۲۶، ۲۷). همچنین مشخص شده است که احتمال رهایش و انتقال سیناپسی به شدت از الگوی فعالیت پیش سیناپسی تبعیت می‌کند. همچنین با توجه به نتایج می‌توان عنوان نمود که بروز تقویت طولانی مدت در پاسخهای یک بافت می‌تواند به صورت شرطی از فرکانس تحریکات پیش سیناپسی باشد.

آزمایشات ما که روی حیوان با حرکت آزاد صورت پذیرفت، نشان داد که یافته‌ها در مقایسه با آزمایشات قبلی نتایج بسیار متفاوتی را نشان می‌دهند. این اختلاف می‌تواند در کد کردن اطلاعات جدید موثر باشد. ارتباطات رفتاری حاصل از این یافته باید در مطالعات بعدی در نظر گرفته شود. ما اثبات کردیم که این پروتکل در حیوانات با حرکت آزاد نیز امکان است.

References

1. Bliss TVP, Colligrigle GL: A synaptic model of memory: Long-term potatiation in hippocampus. Nature 1993; 361: 31-39
2. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: Principles of neural science. (4ed). 2000, pp 1275-1277
3. Nicoll RA, Malenca RC: Contrasting properties of two forms of long-term potentiation in the hippocampus. Nature 1995; 377: 115-118
4. Kikwood A, Dudek SM, Gold JT, Ailenman CD, Bear M: Common forms of synaptic plasticity in hippocampus and neocortex in vitro. Science 1993; 260: 1518-1521
5. Bliss TPV, Lomo T: Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J. Physiol. 1973; 232: 331-356

6. Bliss TPV, Gardner-Medwin AR: Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973; 357-474
7. Zucher RS: Short-term synaptic plasticity. *Ann Rev Neurosci* 1989; 12: 13-31
8. MacNaughton BL: Long-term synaptic enhancement and short-term potentiation in rat fascia dentata act through different mechanisms. *J Physiol* 1982; 324: 249-269
9. Castro-Alamancos MA, Connors BW: Distinct forms of short-term plasticity at excitatory synapses of hippocampus and neocortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 4161-4166
10. Buonowano DV, Merzenich MM: Temporal information transformed into a spatial code by a neural network with realistic properties. *Science* 1995; 267: 1028-1030
11. Buonomano DV, Hickmott PW, Merzenich MM: Context-sensitive synaptic plasticity and temporal-to-spatial transformation in hippocampus slices. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 10403-10408
12. Buonomano DV: Distinct functional types of associative long-term potentiation in neocortical and hippocampal pyramidal neurons. *J Neurosci* 1999; 19(6): 6748-6754
13. Paxinos G: *The rat nervous system*. (2ed). Academic Press, 1994
14. Rocine RJ, Moore KA, Swicks S: Activation of the NMDA receptors: a correlate in the dentate gyrus field potential and its relationship to long-term potentiation and kindling. *Brain Res* 1991; 556: 226-239
15. Maarten de J, Renald JR: The effects of repeated induction of long-term potentiation in the dentate gyrus. *Brain Res* 1985; 328: 181-185
16. Mc Clelland JL, Mc Naughton BL, O'Reilly RC: Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: Insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol Rev* 1995; 102: 419-457
17. Zola-Morgan SS, Squire LR: *Neuroanatomy of memory*. *Annu Rev Neurosci* 1993; 16: 547-563
18. Schultz PE, Cook EP, Johnston D: Changes in paired-pulse facilitation suggest presynaptic involvement in long-term potentiation. *J Neurosci* 1994; 14(9): 5325-5337
19. Kuhnt U, Voronin LL: Interaction between paired-pulse facilitation and long-term potentiation in area CA1 of guinea-pig hippocampal slices: Application of quantal analysis. *Neuroscience* 1994; 62: 391-397
20. Wang JH, Kelly PT: Attenuation of paired-pulse facilitation associated with synaptic potentiation mediated by postsynaptic mechanisms. *J Neurophysiol* 1997; 78: 2707-2716
21. Kleschevnikou LM, Sokolov MV, Kuhnt U, Dawa GS, Stephenson SD, Voronin LL: Changes in paired-pulse facilitation correlate with induction of long-term potentiation in area CA1 rat hippocampal slices. *J Neurosci* 1996; 16(3): 829-843
22. Li S, Anwyl R, Rowan MJ: A persistent reduction in short-term facilitation accompanies long-term potentiation in the CA1 area in the intact hippocampus. *J Neurosci* 2000; 20(2): 213-220
23. Pananceau M, Chen HX, Gustafsson B: Short-term facilitation evoked during brief afferent tetani is not altered by long-term potentiation in the guinea-pig hippocampal CA1 region. *J Physiol* 1998; 508(2): 503-508
24. Selig DK, Nicoll RA, Malenka RC: Hippocampal long-term potentiation preserves the fidelity of postsynaptic responses to presynaptic bursts. *J Neurosci* 1999; 19(4): 1236-1246
25. Ranck Jr JB: Studies on single neurons in dorsal hippocampal formation and septum in unrestrained rats. I. Behavioral correlates and firing repertoires. *Exp Neurol* 1973; 41: 461-531
26. Lisman JE: Bursts as a unit of neural information: Making unreliable synapses reliable. *TINS* 1997; 20: 38-43
27. Magleby KL: Short-term changes in synaptic efficacy. In: *synaptic function*. Edelman GM, Einar GW, Cowan WM (eds). 1987, pp 21-56

