

تأثیر پایدار پالس تتا بر فعالیت عصبی ناحیه CA1 برش‌های زنده هیپوکامپ موش‌های صحرایی مستعد به حملات صرع در اثر تزریق مکرر پنتیلن‌تترازول

محمود اله‌دادی سلمانی (M.Sc)، یعقوب فتح‌الهی* (Ph.D)
دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

چکیده

سابقه و هدف: اثر پالس با ریتم تتا (TPS) بر فعالیت عصبی ناحیه CA1 هیپوکامپ موش‌های صحرایی کیندل شده (Kindled) با پنتیلن‌تترازول، بررسی شده است. مواد و روش‌ها: PTZ به مقدار ۴۵ mg/kg هر ۴۸ ساعت یک‌بار به موش‌های صحرایی نر از نژاد NMRI تزریق شد. برش‌های زنده‌ی هیپوکامپ از سه گروه کنترل، نسبتاً و کاملاً کیندل تهیه گردید. TPS به دستجات آوران شافر اعمال شد و از دو ناحیه استریاتوم رادیاتوم و پیرامیدال ناحیه CA1 این برش‌ها پتانسیل میدانی ثبت گردید. یافته‌ها: تزریق مکرر پنتیلن‌تترازول (PTZ)، تغییرات درازمدتی را در پاسخ‌دهی سیناپس‌های ناحیه CA1 به صورت افزایش دامنه OPS و شیب fEPSP ایجاد می‌نماید. TPS دامنه اسپایک‌های دسته‌جمعی (OPS) سیناپس‌های ناحیه CA1 موش‌های نسبتاً و کاملاً کیندل شده را کاهش داد، که مقدار کاهش در موش‌های کاملاً کیندل نسبت به کنترل معنی‌دار بود؛ در حالی که بر شیب fEPSP اثری نداشت. نتیجه‌گیری: نتایج نشان می‌دهد تزریق تکراری PTZ، پاسخ‌دهی سلول‌های عصبی ناحیه CA1 را به TPS تغییر می‌دهد. طوری که در اثر TPS گذرا، کاهش ماندگار در فعالیت عصبی بروز می‌کند، که می‌تواند در تحریک‌پذیری این ناحیه نقش داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: هیپوکامپ، پنتیلن‌تترازول، کیندلینگ شیمیایی

مقدمه

به صرع‌زایی ساختارهای مغزی به‌وجود می‌آورد [۱،۶]. کیندلینگ با PTZ شامل تجویز مکرر دوزهای زیرآستانه‌ای PTZ می‌باشد [۱۷،۱۱]. علاوه بر دخالت سیستم‌های مهارتی گابا در کیندلینگ [۱۱]، برخی محققان بر وقوع تقویت مشابه LTP و درگیری گیرنده‌های NMDA در فرایند صرع‌زایی تأکید می‌ورزند، زیرا آنتاگونیست‌های رقابتی و غیررقابتی NMDA از کیندلینگ پیشگیری می‌کنند یا آن را به تأخیر می‌اندازند [۱۱]. مطالعات فارماکولوژیک نیز نشان می‌دهد که آنتاگونیست گیرنده NMDA می‌تواند قابلیت حیوان را برای نشو و نمای پاسخ کیندلینگ کاهش دهد. اگر چه، وقتی که

صرع (Epilepsy) یک بیماری نیست، بلکه مجموعه‌ای از سندرم‌های جداگانه است که یا اولیه‌اند و یا متعاقب صدمات مغزی به وجود می‌آیند. یک کانون صرع‌زا می‌تواند به‌وسیله فاکتورهای متفاوت و متنوع ژنتیکی و محیطی ایجاد شود [۱۴]، که برای مطالعه آن، مدل‌های حیوانی مختلفی پیشنهاد شده است و از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به کیندلینگ (Kindling) اشاره کرد. کیندلینگ یک مدل تجربی صرع است که در آن اعمال روزانه و مکرر تحریکات زیرآستانه‌ای الکتریکی یا شیمیایی، به تدریج یک تغییر دائمی در حساسیت

به موازات تزریق PTZ، به موش‌های گروه کنترل، سالین نرمال تزریق می‌گردید. تعداد تزریق و فاصله زمانی بین تزریقات در هر دو گروه یکسان بود.

حیوانات با استفاده از اتر بی‌هوش می‌شدند و سپس سر آن‌ها سریعاً جدا می‌گردید. پس از باز کردن استخوان جمجمه، مغز به سرعت خارج می‌شد و در مایع مغزی - نخاعی مصنوعی (ACSF) سرد (۴-۰ درجه سانتی‌گراد) و اکسیژنه قرار می‌گرفت. هیپوکامپ پس از خارج شدن، روی قطعه‌ای از آگار قرار داده می‌شد و سپس این قطعه آگار روی پایه دستگاه Vibroslicer نصب می‌گردید و سپس این پایه درون محفظه‌ای که حاوی ACSF سرد و اکسیژنه بود قرار می‌گرفت. عمل برش‌گیری، عمود بر محور طولی هیپوکامپ انجام می‌گرفت و مقاطع زنده‌ای با ضخامت ۴۵۰-۴۰۰ میکرون تهیه و به محفظه بافتی منتقل می‌گردیدند. در محفظه بافتی این برش‌های زنده (Slices) بر روی توری قرار می‌گرفت. جریان ACSF توسط پمپ پرستالتیک به میزان ۲ میلی‌لیتر در دقیقه برقرار بود، سپس دمای محفظه به صورت تدریجی افزایش می‌یافت و توسط دستگاه کنترل‌کننده درجه حرارت، دمای آن در محدوده 2 ± 32 درجه سانتی‌گراد حفظ می‌گردید. بعد از حدود ۲ ساعت، الکترودهای تحریکی و ثبات در محل مورد نظر قرار می‌گرفت، سپس ۲۰ دقیقه با بالاترین شدت تحریک و پاسخ‌ها ثبت می‌شد تا پایدار گردد، آنگاه پروتکل اصلی، شامل I/O و اعمال TPS آغاز می‌گشت.

پتانسیل میدانی به دو صورت پتانسیل پس‌سیناپسی تحریکی میدانی (fEPSP) و پتانسیل عمل میدانی (OPS) از لایه جسم سلولی یاخته‌های هر می ناحیه CA1 هیپوکامپ ثبت می‌شد. شکل ۱ موج ثبت شده را نشان می‌دهد. به منظور ثبت OPS و fEPSP میکروالکتروود شیشه‌ای به مقاومت ظاهری ۱۰-۲ مگا اهم در لایه جسم سلولی قرار داده می‌شد و پتانسیل‌های میدانی در پاسخ به تحریک شاخه‌های جانبی شافر تولید می‌شدند. به منظور تحریک الکتریکی از پالس‌های مربعی به پهنای ۲۰۰ میکروثانیه با جریان ثابت (۲۵، ۵۰

صرع تثبیت شده باشد، داروها بر کاهش تشنجات، اثر کمی دارند [۵]؛ پس می‌توان گفت که شاید یک تغییر طولانی‌مدت در سیستم NMDA اتفاق افتاده است [۱۱]. به نظر می‌رسد که تغییر جریان‌های پتاسیمی در تولید فعالیت صرعی شکل دخیل است و Kv11 احتمالاً نوع اصلی درگیر در تولید صرع باشد [۱۶].

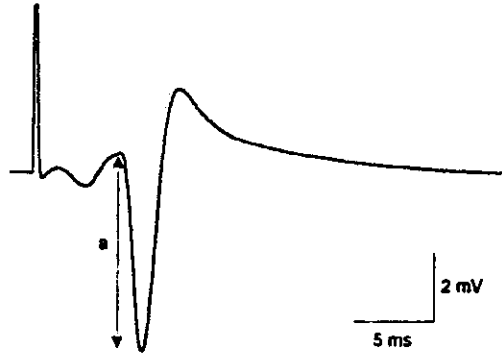
حین رفتارهای جستجوگرانه و دیگر رفتارهای مرتبط با اکتساب اطلاعات، ریتم غالب در EEG هیپوکامپی، الگوی فعالیتی منظم در محدوده ۸-۴ هرتز است که ریتم تا نامیده می‌شود [۱۲]. برای تقویت‌زدایی از نوعی تحریک تک‌پالسی که فرکانس مشابهی با این امواج تا دارد، به نام پالس با ریتم تا (TPS) استفاده می‌شود [۱۹]. این الگوی تحریکی در القای LTP ناتوان است، حال آن‌که اشکال گذرای تضعیف سیناپسی ایجاد می‌نماید [۱۲] و اگر به فاصله کوتاهی پس از القای LTP باشد، بیشترین کارایی را خواهد داشت.

تزریق مکرر پنتیلین ترازول (PTZ)، تغییرات درازمدتی را در پاسخ‌دهی سیناپس‌های ناحیه CA1 ایجاد می‌نماید، لذا هدف از تحقیق حاضر، ارزیابی اثر پالس با ریتم تا بر انتقال سیناپسی ناحیه CA1 هیپوکامپ موش‌های صحرایی است که در اثر تزریق تکراری پنتیلین ترازول کیندل شده‌اند.

مواد و روش‌ها

آزمایش‌ها روی موش‌های صحرایی نر از نژاد NMRI انجام شد. حیوانات در اتاقی که شرایط نوری آن ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت نور بود، در دمای ۲۲-۲۵ درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شدند. حیوانات آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند و در زمان شروع فرایند کیندلینگ در محدوده وزنی ۹۰-۱۲۰ گرم قرار داشتند.

جهت ایجاد کیندلینگ، ماده شیمیایی پنتیلین ترازول به میزان ۴۵ میلی‌گرم در کیلوگرم به روش تزریق داخل‌صفاقی (IP) هر ۴۸ ساعت یک‌بار به موش‌ها تزریق می‌شد. پاسخ‌های تشنجی براساس تحقیقات قبلی طبقه‌بندی شده‌اند [۲،۷،۸،۱۳].



شکل ۲. نمونه‌ای از پاسخ ثبت شده در ناحیه CA1 هیپوکامپ که چگونگی اندازه‌گیری دامنه (a) پتانسیل عمل میدانی را نشان می‌دهد.

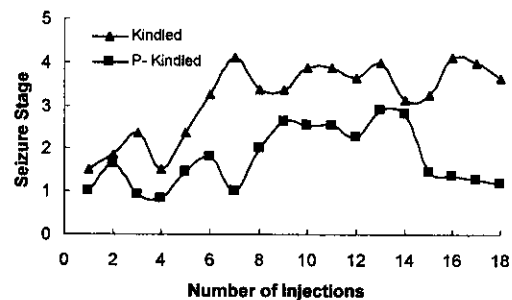
اثر تزریق مکرر PTZ بر فعالیت عصبی پایه.

الف) بررسی تغییرات شیب fEPSP. با قراردادن الکتروده ثبات بر روی دندریته‌های نورون‌های هرمی، پاسخ‌ها به شکل یک fEPSP منفی ثبت می‌شد و بنابراین متغیر مورد نظر که در این گروه مورد ارزیابی قرار گرفت، شیب fEPSP بود. شکل ۳، شیب fEPSP اندازه‌گیری شده را برای گروه‌های کنترل، پارشیال کیندل و کیندل نشان می‌دهد. شیب fEPSP در هر سه گروه با افزایش شدت تحریک، افزایش پیدا می‌کرد. مقایسه شیب fEPSP در سه گروه کنترل، پارشیال کیندل و کیندل، اختلاف معنی‌داری را بین گروه‌ها نشان داد ($F_{2,65}=6.406$; $P=0.002$). با استفاده از آزمون توکی، این اختلاف با $P<0.05$ بین گروه کیندل با هر دو گروه کنترل و پارشیال کیندل مشاهده گردید.

جدول ۱. مقایسه آماری به روش ANOVA یک‌طرفه، بین سه گروه کنترل، پارشیال کیندل و کیندل در دقایق اول، دوم و سوم حین اعمال TPS

fEPSP		OPS		
$F_{2,20}$	P	$F_{2,16}$	P	
0.360	0.701	0.76	0.48	دقیقه اول
0.876	0.431	0.816	0.459	دقیقه دوم
0.925	0.412	0.697	0.512	دقیقه سوم

۱۰۰، ۱۵۰، ۲۰۰ میکروآمپر) و فرکانس 0.1 HZ استفاده می‌شد. ابتدا هر مقطع به مدت ۱۰ الی ۲۰ دقیقه تحریک می‌شد تا پاسخ‌ها پایدار گردد. در صورتی که در یک مقطع، پاسخ پایداری وجود نداشت، از مجموعه داده‌ها حذف می‌گردید. پاسخ‌های مربوط دریافت، تقویت و پالایش می‌گردید. شکل نهایی پاسخ‌ها با استفاده از میدل سیگنال‌های آنالوگ به دیجیتال به صورت رقمی تبدیل می‌شد و با آهنگ ۱۰ کیلوهرتز نمونه‌برداری می‌گردید و در حافظه کامپیوتر ذخیره می‌شد. مدت زمان نمونه‌برداری ۶۴ میلی‌ثانیه بود.



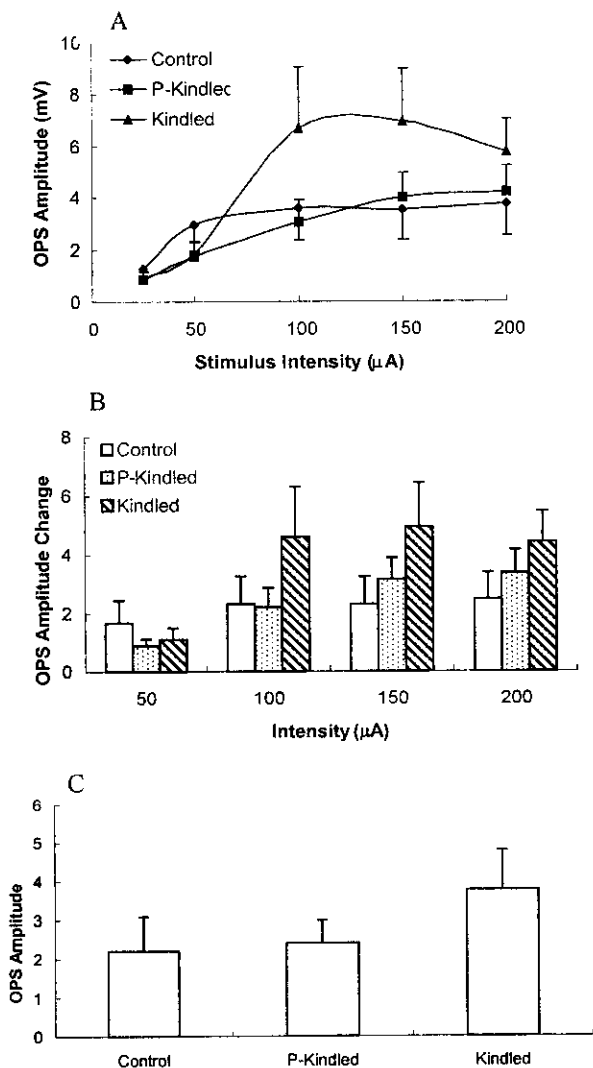
شکل ۱. افزایش پیش‌رونده تشنج به دنبال تزریق مکرر پنتیلن‌تترازول در دو گروه پارشیال کیندل ($n=11$) و کیندل کامل ($n=8$).

برای تجزیه و تحلیل اطلاعات از آنالیز واریانس استفاده شده است و به دنبال آنالیز واریانس جهت مقایسه میانگین گروه‌ها، از آزمون توکی استفاده شد. در همه محاسبات آماری، $P<0.05$ به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد. نتایج به صورت $Mean \pm SEM$ نشان داده شده است.

نتایج

ایجاد کیندلینگ. با اولین تزریق PTZ (۴۵ mg/kg)، برخی از موش‌ها مراحل مختلف تشنج را از خود بروز می‌دادند [۳]. با تکرار تزریق‌ها هر ۴۸ ساعت یک‌بار، به تدریج مراحل پیشرفته‌تر تشنج در حیوانات ایجاد می‌شد. کلیه حیوانات در محدوده تزریق هشتم تا هجدهم کاملاً کیندل گردیدند. آن‌هایی که در این فاصله، کیندل نشدند به عنوان پارشیال کیندل در نظر گرفته شدند (شکل ۲).

fEPSP مثبت که بر روی آن یک پتانسیل عمل تجمعی قرار داشت، ثبت می‌شدند و بنابراین در این حالت قادر به اندازه‌گیری دامنه OPS بودیم.

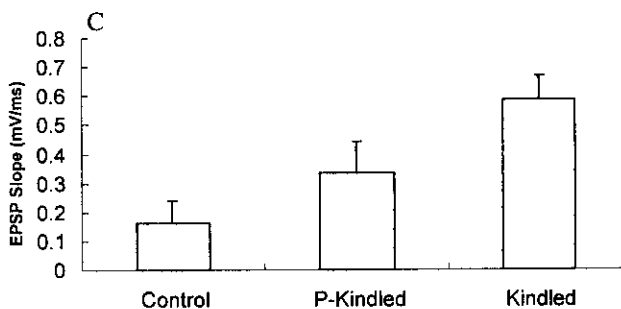
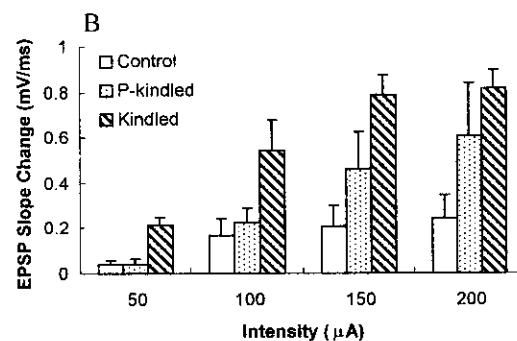
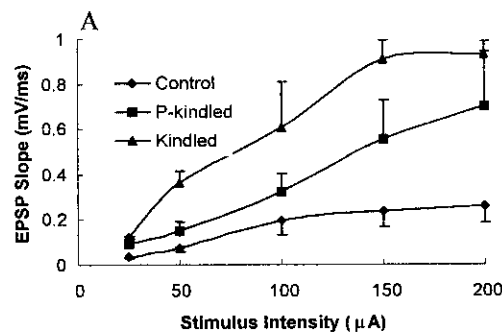


شکل ۴. مقایسه میانگین دامنه OPS در گروه‌های کنترل (n=6)، پارشیال کیندل (n=5) و کیندل (n=4). آنالیز واریانس یک‌طرفه تفاوت معنی‌داری را بین گروه‌های کنترل، پارشیال کیندل و کیندل نشان نداد (P=0.043; $F_{2,57}=3.27$).

A. نمودار تحریک-پاسخ برای میانگین دامنه OPS در شدت‌های ۲۵، ۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ میکروآمپر.

B. نمودار ستونی که میزان افزایش دامنه OPS را برای شدت‌های ۲۵، ۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ نسبت به دامنه OPS در شدت ۲۵ میکروآمپر نشان می‌دهد.

C. نمودار ستونی میانگین دامنه OPS که در هر گروه، در تمام شدت‌ها را به صورت یک‌جا برای سه گروه نشان می‌دهد.



شکل ۳. مقایسه میانگین شیب fEPSP در گروه‌های کنترل (n=5)، پارشیال کیندل (n=7) و کیندل (n=5). آنالیز واریانس یک‌طرفه تفاوت معنی‌داری را بین گروه‌های کنترل، پارشیال کیندل و کیندل نشان داد ($F_{2,65}=6.406$; $P=0.002$).

A. نمودار تحریک-پاسخ برای میانگین شیب fEPSP در شدت‌های ۲۵، ۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ میکروآمپر.

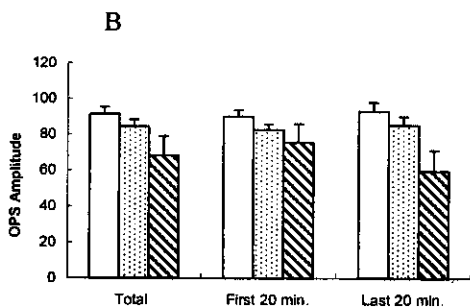
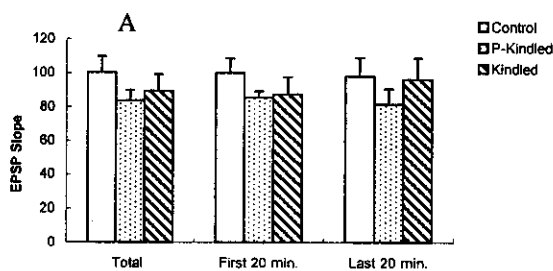
B. نمودار ستونی که میزان افزایش شیب fEPSP را برای شدت‌های ۲۵، ۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ نسبت به شیب fEPSP در شدت ۲۵ میکروآمپر نشان می‌دهد.

C. نمودار ستونی میانگین شیب fEPSP که در هر گروه، در تمام شدت‌ها را به صورت یک‌جا برای سه گروه نشان می‌دهد.

*ANOVA following Tukey's test $P < 0.05$

ب) بررسی تغییرات دامنه پتانسیل عمل میدانی. در این گروه چون الکتروود ثابت بر روی لایه جسم سلولی نورون‌های هرمی قرار داده شده بود، پاسخ‌ها به شکل یک

ب) فعالیت عصبی پس از اعمال TPS. پس از اتمام تحریک با پالس تنا، فرکانس از ۵ هرتز به ۰/۱ هرتز تغییر می‌یافت و ثبت به مدت ۶۰ دقیقه با این تحریک ادامه می‌یافت. شکل ۶ نشان می‌دهد که با اعمال TPS الگوی پاسخ‌ها تغییر می‌کند. این تغییر در مورد شیب fEPSP قابل توجه نیست، حال آن‌که دامنه OPS کاهش یافته است. آنالیز واریانس یک‌طرفه تفاوت معنی‌داری را در کل دوره زمانی، ۲۰ دقیقه اول و آخر، بین میانگین شیب fEPSP در سه گروه کنترل (n=9)، پارشیال کیندل (n=8) و کاملاً کیندل (n=6) نشان نداد (F_{2,20}=0.92, P=0.41) (شکل ۶).



شکل ۶. نمودار ستونی مقایسه میانگین شیب fEPSP (شکل A) و دامنه OPS (شکل B) در گروه‌های کنترل، پارشیال کیندل و کیندل پس از اعمال TPS. محور عمودی بر حسب درصد تغییر دامنه OPS یا شیب fEPSP است.

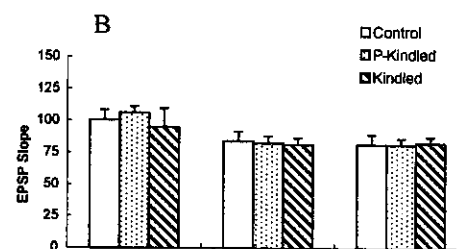
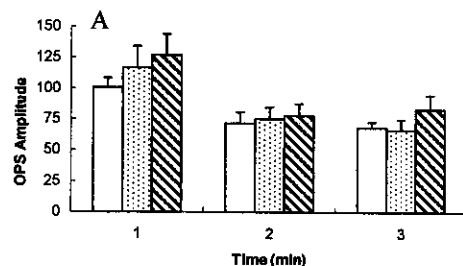
P < 0.05 Tukey's test following ANOVA*

اختلاف دامنه OPS با استفاده از آنالیز واریانس برای سه گروه کنترل (n=6)، پارشیال کیندل (n=6) و کیندل (n=7) نشان داده شد (F_{2,16}=4.45, P=0.02) و آزمون Tukey این تفاوت را بین گروه‌های کنترل و کاملاً کیندل، آن‌هم در ۲۰ دقیقه آخر نشان داد (شکل ۶).

اندازه‌گیری دامنه OPS تفاوت معنی‌داری (P=0.43)؛ (F_{2,57}=3.27)، را بین گروه‌های کنترل، پارشیال کیندل و کیندل نشان نداد (شکل ۴).

اثر TPS بر فعالیت عصبی ناحیه CA1 هیپوکامپ حین اعمال TPS

الف) فعالیت عصبی حین اعمال TPS. پس از گرفتن I/O، ۵۰-۶۰ درصد بالاترین شدت به عنوان پالس آزمون انتخاب می‌شد. سپس پاسخ پایه برای ۱۵ دقیقه ثبت می‌گردید، که متعاقب آن با شدت پالس آزمون که در مورد هر برش منحصر به فرد است به مدت ۳ دقیقه با فرکانس ۰/۱ هرتز تحریک می‌شد و پاسخ‌ها حین اعمال تحریک ثبت می‌گردید. در ابتدا پاسخ‌ها افزایش نشان می‌داد ولی فوراً کاهش می‌یافت و سرانجام به مقدار قبل از تحریک برمی‌گشت و گاهی از آن نیز فراتر می‌رفت. مقایسه آماری به روش ANOVA یک‌طرفه، اختلاف معنی‌داری (جدول ۱) بین سه گروه کنترل، پارشیال کیندل و کیندل نشان نداد (شکل ۵).



شکل ۵. مقایسه دامنه OPS و شیب fEPSP حین اعمال TPS. کل دوره زمانی به سه بخش یک دقیقه‌ای تقسیم شده که در محور افقی نشان داده شده و محور عمودی به صورت درصد تغییر دامنه OPS بیان گردیده است.

A. مقایسه شیب fEPSP در سه گروه کنترل (n=9)، پارشیال کیندل (n=8) و کیندل (n=6) حین اعمال TPS.

B. مقایسه دامنه OPS در سه گروه کنترل (n=6)، پارشیال کیندل (n=6) و کیندل (n=7) حین اعمال TPS.

تقویت فعالیت عصبی ناحیه CA1 در اثر کاربرد

مکرر PTZ. در طی کیندلینگ، تغییراتی در مدارهای نورونی ایجاد می‌شود، از جمله: ارتباطات غیرطبیعی ناشی از تشنج در هیپوکامپ، که احتمالاً به شکل افزایش جوانه‌زنی آکسونی ظاهر می‌شود. هم‌چنان که فیبرهای خزه‌ای در DG نیز جوانه‌زنی می‌نمایند [۷]. البته معلوم نیست که کدام نوع تشنج (موضعی یا عمومی) می‌تواند منجر به جوانه‌زنی آکسونی شود و نیز نمی‌توان جوانه‌زنی آکسونی را به عنوان تنها عامل افزایش استعداد تشنج مطرح کرد [۲۰]. نظیر جوانه‌زنی آکسونی، مدارهای تحریکی راجعه نیز در هیپوکامپ از جمله در DG ایجاد می‌گردد که این مدارهای تحریکی در افزایش تحریک‌پذیری ناشی از کیندلینگ نقش دارند [۱۵]. پس افزایش شیب fEPSP مشاهده شده در این تحقیق را شاید بتوان به افزایش احتمالی مدارهای راجعه تحریکی ناشی از جوانه‌زنی آکسونی در ناحیه CA3 مربوط باشد و این افزایش به صورت افزایش رهایش نوروترانسمیتر در بخش پیش‌سیناپسی فیبرهای شافر در ناحیه CA1، باعث افزایش شیب fEPSP در بخش پس‌سیناپسی شود.

نتایج به ما نشان می‌دهد که شیب fEPSP در همه شدت‌ها به طور یکسان تقویت نشده است، بلکه تقویت پاسخ در شدت‌های پایین بیشتر (در مورد موش‌های کیندل) است، که می‌تواند حاکی از پدیده Recruitment باشد؛ یعنی با افزایش شدت تحریک، مدارهای (فیبرهای) بیشتری وارد عمل می‌شوند. ولی در شدت‌های بالا، تقویت پاسخ در موش‌های کیندل و پارشیال مشاهده می‌شود که این افزایش حساسیت در شدت‌های بالا می‌تواند به دلیل هم‌زمانی فعالیت نورونی باشد [۳،۴] که همگی به‌طور هم‌زمان تخلیه می‌شوند.

تقویت شیب fEPSP از دامنه OPS زیادتر است و از آن‌جا که دامنه OPS، تعداد و هم‌زمانی تخلیه سلول‌های هرمی را منعکس می‌سازد، در واقع خروجی نورون نسبت به ورودی آن کاهش یافته است [۳،۴]، بنابراین این پدیده

می‌تواند ناشی از سازمان‌دهی مجدد (Reorganization) باشد که در طی کیندلینگ در مدارهای نورونی و حتی در یک نورون (تغییر در نوع و تعداد گیرنده‌ها و اتصالات سیناپسی) اتفاق می‌افتد.

در طی ثبت پتانسیل میدانی یک‌سری اسپایک‌های اضافی در برش‌های زنده موش‌های کاملاً کیندل مشاهده گردید، که شاید به دلیل افزایش تحریک‌پذیری مدارهای ناحیه CA1 و سیناپس‌های مربوطه باشد [۳] که پس از نشو و نمای کیندلینگ و گذشت زمان نیز جرح و تعدیل (Modification) می‌شود [۳،۴].

ثبت پایه حین اعمال TPS. در ثبت پایه ابتدا افزایش گذرا و متعاقب آن یک کاهش و سپس یک بازگشت به سطح پایه، در دامنه OPS و شیب fEPSP، حین اعمال TPS وجود دارد. نشان داده شده است که اعمال LFS، رهایش آدنوزین را به فضای سیناپسی افزایش می‌دهد. آدنوزین به‌صورت پیش‌سیناپسی، رهایش نوروترانسمیتر را از طریق مهار ورود کلسیم به پایانه کاهش می‌دهد و یا حتی به شکل پس‌سیناپسی، تحریک‌پذیری نورونی را از طریق افزایش کنداکتانس پتاسیم و بنابراین هایپرپلاریزاسیون نورون‌ها، کاهش می‌دهد [۹]. افزایش رهایش نوروترانسمیتر و متعاقب آن تضعیف سیناپسی ناشی از آدنوزین، احتمالاً مکانیسم‌های افزایش و کاهش ثانویه در فعالیت نورونی باشند.

اثر ماندگار TPS بر برش‌های زنده موش‌های کاملاً کیندل. در آزمایش‌های ما کاهش در پاسخ‌های OPS مشاهده شده است که البته بر خلاف تقویت‌زدایی که در کاربرد گذرای PTZ مشاهده شده است، فقط در OPS مؤثر می‌باشد و این معکوس شدن تقویت در ۲۰ دقیقه آخری ثبت معنی‌دار است. لازم به ذکر است که تقویت در دامنه OPS مشاهده شد ولی معنی‌دار نیست. پس شاید نتوان اصطلاح تقویت‌زدایی را در این مورد به‌کار برد. اما تقویت پاسخ‌های OPS در کارهای دیگر این آزمایشگاه [۳،۴] مشاهده شده است و این معنی‌دار نبودن، شاید به دلیل کم بودن تعداد نمونه باشد.

- [2] Corda MC, Orlandi M, Lecca D, Glorgi O. Decrease in GABAergic function induced by pentylentetrazol kindling in rats, Antagonism by MK-801. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992; 262: 792-800.
- [3] Fathollahi Y, Motamedi F, Semnanian S, Zardoshti M. Examination of persistent effects of repeated administration of pentylentetrazol on rat hippocampal CA1: evidence from in vitro study on CA1 of hippocampal slices. *Brain Res*, 1997; 758: 92-98.
- [4] Fathollahi Y, Motamedi F, Semnanian S, Zardoshti M. Repeated administration of pentylentetrazol alters susceptibility of rat hippocampus to primed burst stimulation: evidence from in-vitro study on CA1 of hippocampal slices. *Brain Res*, 1991; 738: 138-141.
- [5] Ferrendelli JA, Kinscherf DA. Cyclic nucleotides in epileptic brain: Effects of pentylentetrazol on regional cyclic AMP and cyclic GMP levels in vivo. *Epilepsia*, 1977; 18(4): 525-531.
- [6] Goddard GV, McIntyre PC, Slevin JT. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol*, 1969; 25: 295-330.
- [7] Grecksch G, Becker A, Rauca C. Effect of age on pentylentetrazol kindling and kindling induced impairments of learning performance. *Pharmacol Biochem Behav*, 1997; 56: 595-601.
- [8] Hassan H, Grecksch G, Ruthrich H, Krug M. Effects of nicardipine, an antagonist of L-type voltage-dependent calcium channels, on kindling development, kindling induced learning deficits and hippocampal potentiation phenomena. *Neuropharmacology*, 1999; 38: 1841-1850.
- [9] Huang CC, Liang YC, Hsu KS. A role for extracellular adenosine in time-dependent reversal of long term potentiation by low-frequency stimulation at hippocampal CA1 synapses. *J Neurosci*, 1999; 19: 9728-38.
- [10] Huang CC, Liang YC, Hsu KS. Characterization of the mechanism underlying the reversal of long term potentiation by low frequency stimulation at hippocampal CA1 synapses. *J Biol Chem*, 2001; 276(51): 48108-117.
- [11] Krug M, Koch M, Grecksch G, Schulzeck K. Pentylentetrazol kindling changes the ability to induce potentiation phenomena in the hippocampal CA1 region. *Physiol Behav*, 1997; 62: 721-727.
- [12] Larson J, Xiao P, Lynch G. Reversal of LTP by theta frequency stimulation. *Brain Res*, 1993; 600: 97-102.
- [13] Lipton P. Brain slices, In: *Neuromethods*. Bulton AA, Baker G. editors. Clifton New Jersey: Human press; 1985, p. 69-112.
- [14] Lopez da silva FH, Kamphius W, Wadman WJ. Epileptogenesis as a plastic phenomenon of the brain, a short review. *Acta Neurol Scand*, 1992; 140: 34-40.
- [15] Lynch M, Sutula T. Recurrent excitatory connectivity in the dentate gyrus of kindled and kainic acid- treated rats. *J Neurophysiol*, 2000; 83: 693-704.
- [16] Madeja M, Stocker M, Mobhoff U, Pongs O, Speckmann EJ. Potassium currents in epilepsy: Effects of epileptogenic agent pentylentetrazol on a cloned potassium channel. *Brain Res*, 1994; 656: 287-294.
- [17] Mason CR, Cooper RM. A permanent change in convulsive threshold in normal and brain-damaged rats with repeated small doses of pentylentetrazol. *Epilepsia*, 1972; 13: 663-674.
- [18] Morgan SL, Teyler TJ. Electrical stimuli patterned after theta-rhythm induced multiple form of LTP. *J Neurophysiol*, 2001; 86: 1289-1296.
- [19] Omrani A, Fathollahi Y. Reversal of pentylentetrazol-induced potentiation phenomenon by theta pulse stimulation in the CA1 region of hippocampal slices. *Synapse*, 2003; 50: 83-94.
- [20] Timofeeva OA, Peterson GM. Dissociation of mossy fiber sprouting and electrically-induced seizure sensitivity: Rapid kindling versus adaptation. *Epilepsy Res*, 1999; 33: 99-115.
- [21] Zhuo M, Zhang W, Son H, Mansuy I, Sobel RA, Seidman J, et al. A selective role of calcineurin A α in synaptic depotentiation in hippocampus. *Proc Natl Acad Sci*, 1999; 96: 4650-55.

تقویت‌زدایی ناشی از LFS در اثر کاربرد مقلدهای NMDA، افزایش و در اثر مهار گیرنده A₁ آدنوزین توسط DPCPX مهار می‌گردد [۱۰]. بنابراین این فرایند وابسته به گیرنده‌های NMDA و آدنوزین است. رابطه این دو گیرنده به این ترتیب است که افزایش غلظت آدنوزین، فعالیت گیرنده‌های آدنوزین را افزایش داده و باعث تقویت‌زدایی می‌شود [۱۰، ۲۱]. تقویت‌زدایی به واسطه TPS نیز (پس از یک زمان بحرانی) در اثر CPX مهار می‌شود که دخالت گیرنده‌های A₁ آدنوزین را در این پدیده مطرح می‌سازد و چون TPS رهایش آدنوزین را نیز افزایش می‌دهد به تقویت بهتری منجر می‌شود [۱۲]. در کارهای ما نیز TPS توانسته است، زدایش را در ثبت OPS به‌وجود آورد که البته به‌جز در ۲۰ دقیقه انتهایی ثبت معنی‌دار نیست. علت این زدایش مختصر را شاید بتوان به تقویت ناشی از (Voltage) VDCC dependent calcium channel) نسبت داد زیرا برای این‌که این تقویت، پاک شود نیاز به الگوی تحریک متفاوت از TPS است (۲۰-۳۰ هرتز) و تقویت با TPS عادی رفع نمی‌شود، در حالی‌که تقویت ناشی از NMDA به راحتی از طریق اعمال TPS و فعالیت کینازهای وابسته به سرین/ترئونین معکوس می‌گردد [۱۸] و شاید این مقدار اندک معکوس شدن، در واقع همان تقویت‌زدایی وابسته به NMDA باشد.

بنابراین کیندلینگ شیمیایی با پنتیلن‌تترازول، فعالیت عصبی را در لایه جسم سلولی و درخت دندریتی ناحیه CA1 هیپوکامپ تقویت کرده است و تزریق تکراری PTZ، پاسخ‌دهی سیناپس‌های ناحیه CA1 را به TPS تغییر می‌دهد، که می‌تواند در تحریک‌پذیری این ناحیه نقش داشته باشد.

منابع

- [1] Assouline G, Barkaie E, Gutnick M. Cysteamine suppresses kindled seizures in pentylentetrazol - kindled rats. *Eur J Pharmacol*, 1985; 106: 649-652.