

# تغییرات طیف امواج مغزی و ناتوانی یادگیری و حافظه ناشی از تماس با سطوح پایین سرب در طی دوران جنینی در رات

فریبا هوشمند<sup>۱</sup>، دکتر حجت اله علایی<sup>۲</sup>، مهرآفرین فشارکی<sup>۳</sup>

یافته / سال پنجم / شماره ۱۹

## چکیده

**مقدمه:** مسمومیت با سرب در کودکان با عدم توانایی تکامل عصبی همراه بوده و ممکن است به نارسایی حرکتی و هوشی منجر شود. هدف از انجام مطالعه حاضر ارزیابی اثرات دراز مدت تماس با سطوح پایین سرب در طی دوران جنینی بر روی یادگیری، حافظه و امواج مغزی (EEG) بود.

**مواد و روشها:** در طی دوران بارداری به راتهای مادر، استات سرب با سه دوز ۰/۰۵، ۰/۱ و ۰/۲ درصد و به گروه کنترل آب دوبار تقطیر داده شد. از نوزادان نر هر چهار گروه، آزمون رفتاری با استفاده از شاتل باکس و به روش اجتنابی فعال یک طرفه انجام شد. در این روش تعداد شوکهای الکتریکی بعنوان معیاری از یادگیری و حافظه در نظر گرفته شد. آزمون یادگیری در سن ۶۰ روزگی و آزمون حافظه در سن ۹۰ روزگی صورت گرفت. پس از انجام تستهای رفتاری، الکترودهای مورد نیاز در ناحیه حسی - حرکتی قشر مغز کاشته شدند و پس از طی دوره بهبودی امواج مغزی ثبت شدند.

**یافته ها:** نتایج بدست آمده نشان داد که سرب تأثیری بر یادگیری نداشته و تنها دوز ۰/۱ درصد آن سبب افزایش تعداد شوک دریافتی ( $5/185 \pm 0/98$ ) در مقایسه با گروه کنترل ( $1/667 \pm 0/62$ ) شده است. به عبارتی این دوز استات سرب سبب کاهش حافظه شده است ( $P < 0.05$ ). همچنین به استثنای یک افزایش در موج دلتا هیچ تفاوت معنی داری در امواج چهارگانه مغزی بین گروههای تست و کنترل مشاهده نشد.

**نتیجه گیری:** نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که سرب در دوزهای مورد استفاده تأثیر معنی داری بر روی الگوی امواج مغزی نداشته است و سرب فقط در دوز ۰/۱ درصد بر رفتار تأثیر داشته و سبب کاهش حافظه شده است.

**واژه های کلیدی:** استات سرب، طیف امواج مغزی، یادگیری، دوران جنینی، حافظه

۱- کارشناس ارشد فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

۲- دانشیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۳- کارشناس ارشد فیزیولوژی - گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

## مقدمه

سرب به طور گسترده ایی در محیط زیست انتشار پیدا کرده است و از جمله سموم عصبی (neurotoxin) است که درمورد آن مطالعات بسیاری صورت گرفته است. اثرات تماس با سطوح بالای سرب بر فعالیت سیستم عصبی انسان (مانند خواب آلودگی، هذیان، استفراغ، گیجی، کاهش اشتها، تغییرات ولتاژ امواج مغزی...) و اثرات زیان آور رفتاری آن (مانند کاهش ضریب هوشی، فعالیت زیاد، ضعف کنترل حرکتی) در کودکان مبتلا به آنسفالوپاتی سربی مشخص شده است (۱،۲). مطالعات رفتاری در حیوانات علاوه بر مشاهدات بالینی بیانگر شباهت های موجود بین اثرات پلومبسم (Plumbism) در کودکان و سندروم عقب ماندگی ذهنی بخصوص در (MBD) Minimal brain dysfunction است (۳). کودکان مبتلا به MBD آسیب هایی نظیر کاهش هماهنگی حرکتی، بیش فعالی<sup>۱</sup> و مشکلات متنوعی در یادگیری را نشان میدهند (۴،۳). با اینحال تحقیقات تجربی در مورد اثرات سرب بر رفتار موجب بوجود آمدن نتایج متناقض شده است (۴،۱). بطوریکه در مورد تاثیر سرب بر فعالیت حرکتی علاوه بر بیش فعالی، در برخی تحقیقات دیگر نشان داده شده که سرب هیچ تاثیری بر فعالیت حرکتی نداشته و یا حتی سبب کاهش این رفتار می شود (۴،۵) و یا در مورد اثرات سرب بر یادگیری در پژوهش های مختلف به نتیجه مشابهی نرسیده اند (۳،۵،۶). به عنوان مثال دراگان<sup>۲</sup> با استفاده از روش های Water-maze, T-maze و Shuttle box هیچ تفاوت معنی داری در یادگیری و حافظه بین گروه های تست و کنترل، در دوزهایی از سرب که سبب کاهش فعالیت حرکتی شده بود، مشاهده نکرد (۷). ما<sup>۳</sup> و همکاران نیز عدم تاثیر سرب بر یادگیری به روش ماز شعاعی را گزارش کردند (۸) در صورتی که هارلی<sup>۴</sup> با استفاده از همین روش (۹) و کامار<sup>۵</sup> با استفاده از روش شرطی فعال<sup>۶</sup> کاهش یادگیری در رات را گزارش کردند (۳).

بروز علائم سمیت عصبی ناشی از سرب ظاهراً تا حد زیادی وابسته به سن و دوز سرب میباشد و ارگانسیم های جوان از جمله کودکان حساستر از بالغین میباشد (۱۰). همچنین مشخص شده است که تجمع سرب در بدن از زندگی جنینی آغاز می شود؛ زیرا سرب می تواند به سهولت از جفت عبور کند (۱۱). گزارشات اولیه حاکی از آن بود که دوزهای بالای سرب میتواند سبب سقط جنین در انسان شود. سطح سرب در خون بند ناف با سطح سرب خون مادر متناسب است، اگرچه مختصری پایین تر است. مغز جنین بویژه نسبت به اثرات سمیت سرب حساستر است زیرا در جنین سد خونی - مغزی هنوز نابالغ (immature) است (۱۲،۱۳). راسوا<sup>۷</sup> و همکاران دریافتند که جذب سرب بوسیله مغز جنین رات در دوران بارداری بیشتر از آن چیزی است که بعد از تولد رخ میدهد (۱۴).

با توجه به حساسیت دوره جنینی نسبت به عوامل توکسیک و اهمیت شناخت اثرات این فلز در مقادیری کمتر از آنچه که سبب سمیت آشکار می شود و از آنجائیکه تغییرات بوجود آمده در طیف امواج الکتروانسفالوگرام بواسطه تماس با سطوح پایین سرب به حد کافی در گذشته بررسی نگردیده است؛ لذا این تحقیق برای پاسخ به این سؤال که آیا عدم توانایی یادگیری و تغییر الگوی امواج مغزی در رات هایی که در دوران جنینی از راه جفت و از طریق آب آشامیدنی مادر در معرض سرب قرار گرفته اند، بوجود می آید یا خیر و همچنین ارزیابی اثرات دراز مدت سرب بر پارامترهای مورد تحقیق پس از قطع تماس با آن، انجام گرفت.

## مواد و روشها

در این مطالعه تجربی ۳۱ رأس از رات های بالغ نر و ماده نژاد Wistar در قفس های فلزی قرار داده شدند و بعد از حدود ۴-۵ روز رات های ماده از رات های نر جدا و به صورت

1. Hyperactivity
2. Dragann
3. Ma
4. Harley

5. kumar
6. Operant
7. Rossouw

در روش یادگیری اجتنابی فعال از وسیله ای به نام shuttle box که دارای دو اتاقک تاریک (شوک) و روشن (امن) و یک تیغه متحرک است، استفاده شد. در این روش ابتدا حیوان در اتاقک تاریک قرار داده می شد و پس از حدود چند ثانیه دریچه گیوتینی متحرک عقب کشیده و هم زمان با این عمل لامپ اتاق امن روشن می شد و پس از گذشت ۱۰ ثانیه چنانچه رات از اتاق تاریک خارج نمی شد، جریان الکتریکی از طریق صفحات مسی به کف پای حیوان وارد می گردید. این آزمایش در سه روز متوالی و هر روز سه دفعه با فاصله زمانی ۲۰ تا ۳۰ دقیقه و هر بار ده مرتبه تکرار شد و نتایج آزمون که شامل موارد دریافت نکردن شوک (پاسخ اجتنابی) و تعداد شوک های دریافتی بود در جداول مربوط ثبت گردید. در این روش تعداد پاسخ های اجتنابی معیار یادگیری است (۱۵).

آزمون حافظه: این آزمون به منظور بررسی اثر دراز مدت سرب بوده و همانند مرحله قبل است؛ ولی در دو روز متوالی و در مجموع طی شش جلسه انجام شد. در این مرحله آزمایش تعداد پاسخ های اجتنابی (دریافت نکردن شوک) توسط جانور معیار حافظه است (۱۵).

#### ج) روش الکتروفیزیولوژیک (ثبت امواج مغزی):

در روش الکتروفیزیولوژیک برای تعیین محل قرار گرفتن الکتروده ها روی سطح قشر مغز از دستگاه استرئوتاکس و اطلس پاکسینوس استفاده شد و برای ثبت امواج مغزی از دستگاه فیزیوگراف مدل hp7798A دارای اسیلوسکوپ کاتدی برای نمایش امواج، استفاده گردید. سیگنال هایی که از دو الکتروده دریافت کننده امواج در سر حیوان وارد دستگاه فیزیوگراف می شد، توسط تقویت کننده تفاضلی دستگاه Differential Amplifier تقویت می گردید. سیگنالهایی که از تقویت کننده ها به منظور حذف و تضعیف آرتیفکتها در دستگاه تعبیه شده بودند، به دو بخش دیگر دستگاه یعنی اسیلوسکوپ به منظور نمایش سیگنالها هدایت می شدند و از

تصادفی به چهار گروه شامل سه گروه مورد و یک گروه کنترل تقسیم شدند. به هر گروه مورد در طول دوران بارداری آب حاوی استات سرب و آب دوبار تقطیر برای گروه کنترل به جای آب معمولی گذاشته شد. در اواخر دوران بارداری هر رات باردار به تنهایی در قفس مخصوص قرار داده می شد و در طی این مدت نیز مواد غذایی و آب حاوی سرب و دوبار تقطیر بر حسب گروه مورد یا کنترل در دسترس آنها قرار داشت. مقدار آب مصرفی همه گروهها روزانه اندازه گیری می شد. تقریباً رات مادر در هر زایمان هشت بچه به دنیا می آورد که آنها را در شرایط مشابه و به صورت گروهی نگهداری می کند. با پایان یافتن دوران بارداری و تولد نوزادان برای یک دوره ۶۰ روزه به مادر و نوزادان اجازه زندگی عادی و نوشیدن آب معمولی داده شد. البته در سن حدود ۴۰ روزگی نوزادان بر حسب جنس از یکدیگر جدا شدند. سپس حیوانات نر گروه های مورد و کنترل از نظر تأثیر سرب بر روند یادگیری و حافظه و الگوی امواج مغزی بررسی شدند.

#### الف) تهیه محلول استات سرب و محلول کنترل:

برای تهیه محلول های ۰/۰۵، ۰/۱ و ۰/۲ درصد به ترتیب مقادیر ۰/۵، ۱ و ۲ گرم استات سرب در یک لیتر آب دوبار تقطیر حل گردید. برای جلوگیری از رسوب و ته نشین شدن نمک های سرب غیر محلول، اسید هیدروکلریک و برای بهبودی طعم محلول به آن گلوکز اضافه شد (۱۲). برای تهیه محلول کنترل مقادیر مشابهی از اسید هیدروکلریک و گلوکز به آب دوبار تقطیر اضافه گردید (۱۲).

#### ب) روش رفتاری:

آزمون یادگیری: رات های متعلق به گروه های مورد و کنترل مربوط در سن ۶۰-۶۵ روزگی برای ارزیابی یادگیری با روش شرطی اجتنابی فعال<sup>۱</sup> آزمون شدند. بعد از اتمام جلسات یادگیری رات ها به مدت ۳۰ روز در شرایط لانه به سر بردند و پس از اتمام مدت زمانی فوق برای ارزیابی حافظه مجدداً به آزمایشگاه آورده شدند.

1. Active avoidance learning

آنچه جهت آنالیز امواج EEG به کامپیوتر هدایت شده و پس از آنالیز روی مانیتور به نمایش درمی آید. روش جراحی:

برای شروع جراحی ابتدا حیوانات وزن و سپس با کتامین (i.p, 100mg/Kg) بیهوش می شدند. پس از بیهوشی موهای سر آن ها تراشیده می شد و در صورت فقدان پاسخ پای عقب، در طول خط وسط سر یک برش در پوست سر حیوان ایجاد و با تیغ بیستوری ضریع استخوان برداشته می شد و پس از پاک کردن سطح جمجمه با پنبه، به وسیله یک مته دستی دو سوراخ کوچک در دو قسمت مشخص شده جمجمه منطبق بر قشر حسی حرکتی مغز ایجاد می گردید. در بخش خلفی دو سوراخ فوق و بر روی خط مستقیم سوراخ سومی برای قرار دادن الکتروود اتصال به زمین ایجاد می گردید. الکتروودها به وسیله چسب قطره ای در سطح جمجمه تثبیت می شدند و سیمان دندانپزشکی، به منظور ثابت نمودن الکتروودها، در فاصله بین آن ها ریخته می شد. برای جلوگیری از عفونت کلرامفنیکل با دوز 0.1 g/Kg به مدت 5-7 روز تزریق می گردید. بعد از بهبودی حیوان در داخل یک محفظه از جنس پلاستیکی گلاس با دیواره های تیره قرار داده می شد و سوکتی که Female الکتروودهای کاشته شده روی سر حیوان بود به الکتروودها متصل می گردید. الکتروودهای استفاده شده سیم های نقره ای پوشش داری با طول 2-3 میلیمتر بود که به انت های پین هایی که نقش Male را در سوکت داشتند لحیم می شد

#### روش های آماری:

جهت مقایسه اثر سرب بر روی یادگیری، حافظه، و امواج مغزی بین چهار گروه، سه گروه آزمون و یک گروه کنترل، از تحلیل واریانس یک طرفه و نرم افزار SPSS استفاده شد.

#### یافته ها

##### الف) اثرات استات سرب بر یادگیری:

در این قسمت از آزمایش ها میانگین تعداد شوک دریافتی (فقدان پاسخ اجتنابی) گروه های آزمون 0.05، 0.1 و

0.2 درصد که سرب را در طی دوران جنینی دریافت کرده بودند (از طریق مادر که در دوران بارداری از آب حاوی استات سرب استفاده کرده بود)، با گروه کنترل که مادر در دوران بارداری از آب دوبار تقطیر استفاده می کرد، مقایسه شدند. نتایج به دست آمده نشان داد که بین هیچ کدام از گروه های آزمون با گروه کنترل تفاوت معنی داری در محدوده آماری  $P < 0.05$  وجود ندارد. هم چنین هیچ تفاوت معنی داری بین گروه های آزمون نیز مشاهده نشد (جدول شماره ۱).

##### ب) اثرات استات سرب بر روی حافظه:

مقایسه میانگین تعداد شوک دریافتی بین گروه های آزمون با گروه کنترل نشان می دهد که میانگین تعداد شوک دریافتی در گروه آزمون 0.1 درصد نسبت به گروه کنترل بیشتر است و این افزایش در محدوده آماری  $P < 0.05$  معنی دار است. هم چنین تفاوت معنی داری بین گروه آزمون 0.1 درصد با گروه آزمون 0.05 درصد وجود دارد ( $P < 0.05$ ) به عبارت دیگر از میان دوز های استات سرب استفاده شده، دوز 0.1 درصد باعث کاهش حافظه شده است (جدول شماره ۱).

##### جدول شماره ۱: اثرات تماس با میزان اندک سرب در طی دوره

##### جنینی بر یادگیری و حافظه در رات

تعداد دوز استات سرب (%)	یادگیری	حافظه
	$\bar{x} \pm s.e.m$	$\bar{x} \pm s.e.m$
کنترل	$14/795 \pm 2/629$	$1/667 \pm 0/1620$
0.05	$19/683 \pm 3/044$ NS	$2/143 \pm 0/1726$ *c
0.1	$20/0 \pm 2/357$ NS	$5/185 \pm 0/980$ *a*b
0.2	$13/175 \pm 2/203$ NS	$3/095 \pm 0/868$ NS

داده ها بصورت میانگین تعداد شوک های دریافتی  $\pm$  خطای معیار (NS=nonsignificant), ( $P < 0.05$ )

\*a = تفاوت معنی دار با گروه کنترل

\*b = تفاوت معنی دار با گروه آزمون 0.05 درصد

\*c = تفاوت معنی دار با گروه آزمون 0.1 درصد

##### ج) اثر استات سرب بر طیف امواج مغزی:

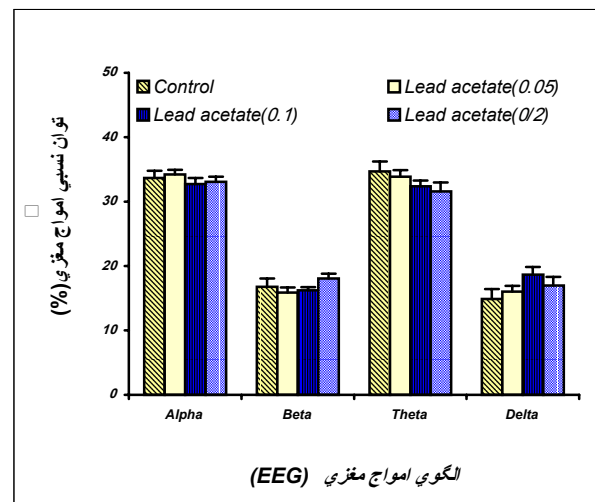
تحلیل طیف رایانه ای EEG در ناحیه Somatosentory

مغز و در حالت هوشیاری تحلیل گردید. نتایج نشان داد که تجویز استات سرب با دوزهای 0.05، 0.1 و 0.2 درصد در دوران جنینی تغییرات اندکی را در امواج مغزی رات هوشیار به

بالاترین غلظت یون سرب هستند. همچنین توزیع سرب در نواحی مختلف مغز به مقدار سرب تجویز شده، مدت تماس و سن بستگی دارد (۵،۱۰).

همان طور که اشاره شد سرب می تواند از جفت عبور کند و راه تجویز سرب یک نقش مهم در ویژگی و خصوصیات عوارض به وجود آمده در اثر این فلز دارد. تزریق I.P<sup>۱</sup> (تزریق از راه جفت) استات سرب در رات سبب افزایش میزان ناهنجاری های اسکلتی در جنین میگردد و اثرات Fetotoxic و Embryotoxic سرب در رات فقط هنگامی که سرب به صورت I.V<sup>۲</sup> (وریدی) تزریق شود، مشاهده می گردد (۱۱)؛ در حالی که دوزهای بسیار بیشتر سرب تجویز شده به صورت خوراکی اثرات کمی بوجود می آورد (۱۸،۱۹). همچنین اثرات توکسیک سرب بر روی رات به روزی از بارداری که تجویز سرب صورت می گیرد، بستگی دارد. در روز نوزدهم بارداری اثرات تراژونیک مشاهده می شود، حال آنکه سرب داده شده در روز شانزدهم بارداری به هیدروسفالی و خونریزی سیستم اعصاب مرکزی منتهی میگردد (۱۸). در مطالعه براون<sup>۴</sup> نیز مشاهده شد رات هایی که سرب با دوز ۱۰۰mg/Kg را بصورت I.P در روز های ۸، ۲۱ و ۳۵ دریافت کرده بودند، از نظر یادگیری و حافظه (با استفاده از روش Water Scape) Maze تفاوتی با گروه کنترل نداشتند. وی با مقایسه نتایج خود با نتایج تحقیق سنودون<sup>۵</sup> اظهار می دارد که تجویز سرب قبل از روز یازدهم شیرخوارگی و نه بعد از آن، ممکن است در اجرای شیوه T-maze اثر کند (۲۰). هم چنین کارلسون<sup>۶</sup> دریافت که بره های متولد شده از میش هایی که در طی دوران بارداری سرب دریافت کرده بودند، برای آموختن آزمون های تمیز بینایی نیاز به تعداد روزهای بیشتری داشتند. هم چنین مشاهده شد بره هایی که قبل از تولد در معرض سرب بودند قادر به تمیز تفاوت اشکال<sup>۱</sup> هستند؛ اما نمی توانند اشکال

وجود آورده است (نمودار ۱). تغییرات مشاهده شده در هیچ کدام از باندهای فرکانسی در هیچ یک از دوزهای بکار رفته "با وجود افزایش موج دلتا در گروه های سه گانه آزمون" در مقایسه با گروه کنترل از لحاظ آماری معنی دار نیست. هم چنین در میزان آب مصرفی گروه های آزمون و کنترل در طی مدت بارداری تفاوت معنی داری به دست نیامد.



نمودار ۱- طیف امواج مغزی از ناحیه Somatosensory قشر مغز در رات های نر در معرض سرب و رات های کنترل.

## بحث

نتایج حاصل از آزمون رفتاری نشان داد که دوز ۰/۱ درصد استات سرب باعث افزایش تعداد شوک دریافتی و به عبارتی کاهش حافظه شده است و این افزایش تعداد شوک در مقایسه با گروه آزمون ۰/۰۵ درصد نیز معنی دار بود؛ ولی در آزمون یادگیری بین گروه های آزمون و کنترل تفاوت معنی داری در تعداد شوک دریافتی مشاهده نشد.

تماس با سرب اثرات ویرانگری بر تکامل سیستم عصبی دارد و سبب ایجاد نقصان های مورفولوژیک، شناختی<sup>۱</sup>، و رفتاری می گردد (۱۶،۱۷). گزارش شده است که غلظت یون سرب در سراسر بافت مغز یکسان و یکنواخت نیست و بافت هایی که بیشترین حساسیت را به تجمع آن دارند، دارای

1. Cognitive
2. Intra Placenta
3. Intra Vein
4. Brown
5. Snodon
6. Carlson

یکسان ولی متفاوت از لحاظ اندازه را از هم تشخیص دهند. این مسئله به این معنا است که توانایی در تعیین تفاوت های کمی<sup>۲</sup> محرک ها تحت تأثیر سرب واقع شده؛ اما بروی توانایی در تعیین تفاوت های کیفی<sup>۳</sup> اثری نداشته است (۲۱).

رابطه بسیار پیچیده ای بین تغییرات مقدار سرب با تغییرات رفتاری ناشی از آن مشاهده شده است (۵،۲۲) و مکانیسم یا مکانیسم هایی که به واسطه آن دوزهای مختلف سرب اثرات رفتاری متفاوتی اعمال می کنند مشخص نشده است (۸). در این تحقیق نیز اثرات متفاوت دوزهای مختلف سرب بر رفتار مشاهده شد. به طوری که تماس با دوز ۰/۱ درصد باعث افزایش تعداد شوک دریافتی در آزمون حافظه شد در حالی که سایر دوزها تاثیری نداشتند. از طرف دیگر گزارش شده است که تماس با سطوح پایین سرب در طی دوران جنینی به طور مشخص بر حافظه تأثیر می گذارد (۲۳) و در این تحقیق نیز این یافته به دست آمد.

اگر چه اساس نوروبیولوژیکی اثرات سرب مشخص نشد؛ اما مکانیسم های متعددی پیشنهاد شده است از جمله این که اثرات مهاری سرب بر مجموعه رسپتوری NMDA در کاهش یادگیری نقش دارد (۲۴،۲۵). به علاوه اثرات یون سرب بر این رسپتور در مراحل اولیه تکامل عصبی بسیار بارزتر و برجسته تر به نظر می آید. به دنبال مصرف سرب در رات ها، سرب بطور انتخابی در هیپوکامپ تجمع می یابد. کالینز<sup>۴</sup> و همکاران ضمن تأیید این مسئله نشان دادند که مقادیر قابل ملاحظه ای از سرب در بافت های مغزی ۲-۴ هفته بعد از قطع استعمال سرب وجود خواهد داشت (۲۶). نتایج نشان داده است که سلول های عصبی کلینرژیک سپتوم نسبت به اثرات زیانبار تماس با میزان اندک سرب آسیب پذیری بیشتری دارند و تصور می شود که اختلال در ظاهر شدن<sup>۵</sup> رسپتورهای موسکارینی و اختلال یا قطع انتقال موسکارینی در سپتوم احتمالاً یک فاکتور مهم در کاهش یادگیری در اثر تماس با میزان اندک سرب است (۲۷). تماس با سرب در دوره جنینی به

کاهش دانسیته ترمینال های عصبی کلینرژیکی در هیپوکامپ منجر می شود که این امر ممکن است در اثر آسیب وارده بر تکامل ترمینال های عصبی در هیپوکامپ و یا به علت دژنره شدن ارسالات کلینرژیکی نوروها در کمپلکس Ms/vDB<sup>۶</sup> باشد (۲۸).

همچنین اختلالات رفتاری ایجاد شده در انسان و مدل های جانوری در اثر تماس بلند مدت با میزان اندک سرب با تغییراتی در سیستم های نوروترانسمیتری در بعضی نواحی مغزی همراه است (۱۳، ۲۹، ۳۰). تماس با سطوح پایین سرب در زمان های مختلف مسیر تکاملی بر روی جایگاه های اتصال و ویژگی های رسپتوری<sup>۷</sup> و دانسیته رسپتوری اثرات خاصی دارد. به عنوان مثال رسپتور های کلینرژیکی موسکارینی معمولاً در روز پانزدهم بارداری در رات قابل شناسایی است و محتوای این رسپتورها با یک شکل نسبتاً خطی در طی هفته آخر بارداری و اولین ماه بعد از تولد افزایش می یابند. تماس با سرب در طی مراحل قبل و بعد جنینی ظاهراً با افزایش خطی تعداد رسپتورهای موسکارینی در مراحل تکاملی ممانعت کرده و سبب کاهش دانسیته رسپتورهای موسکارینی میگردد (۳۱). علاوه بر اینکه فعالیت آنزیم غشایی استیل کولین ترانسفراز نیز به طور معنی داری به دنبال تماس با سرب کاهش می یابد (۳۲).

در خصوص اثر سرب بر EEG نتایج این تحقیق نشان داد که استات سرب باعث تغییرات اندکی در توان امواج مغزی رات های نر شده است و این تغییرات در هیچ یک از باندهای فرکانسی در محدوده آماری  $P < 0.05$  معنی دار نیست. نکته جالب توجه افزایش و کاهش غیر معنی دار امواج دلتا و تتا به ترتیب در هر سه دوز بکار رفته است. نیدلمان<sup>۱</sup> گزارش کرده است که مقادیر سرب بیشتر از ۲۰ ppm در دندان بر روی

- |   |               |
|---|---------------|
| 1. geometric  | 4. Collins    |
| 2. guantitative                                       | 5. expression |
| 3. gualitative  |               |
| 6. Medial septum/ventral of the Diagonal Band complex | 7. affinity   |

نیز کمتر از سطح سرب در مغز حیوانات آن تحقیق بوده است. علاوه بر اینکه مرحله تکاملی که حیوانات در هنگام تماس با سرب نیز متفاوت بود.

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد سرب در دوز های استفاده شده تأثیر معنی داری الگوی امواج مغزی نداشته است و همان طور که در مطالعات مشابه گزارش شده، اثر سرب بر رفتار بر حسب دوز به کار رفته متفاوت است در این تحقیق نیز مشاهده شد که سرب فقط در یک دوز (دوز ۱/۰ درصد) بر رفتار تأثیر داشته و سبب کاهش حافظه شده است. هم چنین نتایج این مطالعه این گزارش را که تماس با سرب در دوران جنینی تأثیر خود را روی حافظه اعمال می کند (۷) تأیید نمود.

#### تشکر و قدردانی:

بدین وسیله از کلیه همکاران گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که ما را در انجام این تحقیق یاری نمودند قدردانی می گردد.

#### References

1. Garretson LK, Lead. In: Haddad LM, Winchester JF. Clinical management of poisoning and drug overdose. Philadelphia: W.B Saunders Company, 1990
2. Freund G, Niedermeyer E. Toxic encephalopathies. In: Niedermeyer E, Lopes de Silva F. Electroencephalography. 2nd Ed. Baltimore, Urban & Schwarzenberg, 1993
3. Kumar MV, Desiraju T. EEG spectral power reduction and learning disability in rats exposed to lead through postnatal developing age. Indian J Physiol Pharmacol, 1992; 36(1): 15-20

1. Needleman
2. Auditory processing
3. Electro Encepholography

4. Burdette
5. Niklowitz

بهره هوش (IQ) و زمان واکنش در جریان شنوایی<sup>۲</sup> کودکان تأثیر نامطلوب گذاشته و EEG<sup>۳</sup> این کودکان دارای نسبت بالاتری از امواج دلتا در نواحی مرکزی، پاریتال و اکسی پیتال و امواج آلفای کمتری در نواحی اکسی پیتال، پاریتال و بودند (۳۳). هم چنین گزارش شده است که تجویز سرب به نوزادان موش ها در طول دوران شیرخوارگی منجر به تغییر فرکانس امواج تتای هیپوکامپ در دوران بزرگسالی (adult) گردیده است باردت<sup>۴</sup> و همکاران مشاهده کردند که سرب بطور انتخابی فقط توان امواج ۶-۷ هرتز را در هیپوکامپ رات هایی که در دوران حاملگی و قبل از مرحله Pre- Weaning در تماس سرب قرار داشتند، کاهش داده است (۳۴). آنها ثبت امواج مغزی را نه در طی دوره تماس با سرب بلکه حدود ۵۵ روز بعد از قطع مصرف سرب مورد آزمایش قرار دادند. در تحقیق حاضر نیز ثبت امواج مغزی بعد از قطع مصرف سرب (۶۰ روز پس از اتمام تماس با سرب) انجام شد. کامار و همکاران با ثبت امواج مغزی در دو ناحیه قشر حرکتی و هیپوکامپ رات هایی که تا سن ۶۰ روزگی به طور مداوم سرب دریافت کرده بودند، مشاهده کردند که سرب سبب کاهش معنی دار طیف توان EEG تمام باندهای مغزی در هر دو ناحیه شده است (۳). این کاهش به استثنای امواج بتا و دلتا در مورد بقیه امواج معنی دار بوده است. نیکلوویتز<sup>۵</sup> اساس تغییرات ایجاد شده در باندهای مغزی را ناشی از تکامل دندریت ها، ایجاد ارتباطات سیناپسی، کاهش احتمالی میتوز سلول های گلایال و میکرونورون ها و تغییر متابولیسم در نتیجه مسمومیت سربی دانسته است. تغییرات متابولیسم سلول ممکن است سبب تغییر ترکیبات غشایی در عناصر نورونی در هر طرف سیناپس گردد (۳۵). در این تحقیق نیز همانند مطالعه باردت ثبت امواج مغزی مدتی بعد از قطع تماس با سرب انجام شد در حالی که در تحقیق کامار امواج مغزی در هنگام تجویز سرب ثبت شده است و چون در این تحقیق مدت تماس حیوانات با سرب بسیار کمتر از مدت آن در تحقیق کامار بوده، پس احتمالاً سطح سرب مغز

4. David O, Clark J, Voeller K. Lead and hyperactivity. *Lancet*, 1972; 1: 900-9003
5. Cory-Slechta DA, Weiss B, Cox C. Delayed behavioral toxicity of lead with increasing exposure concentration. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1983; 71:342-353
6. Rodrigues AL, Rocha JB, Mello CF, et al. Effect of prenatal lead exposure on rat behavior in open-field and two-way avoidance tasks. *Pharmacol Toxicol*. 1996; 70(3): 150-6
7. Dragann N, Brown S, Vogel WH. Effect of lead acetate on learning and memory in rats. *Arch Environ Health*, 1994; 22: 370-372
8. Ma T, Chen HH. Effects of chronic lead (pb) exposure on neurobehavioral function and dopaminergic neurotransmitter receptors in rats. *Toxicol Lett*, 1999; 105(2): 111-121
9. Harley CW. Arm choices in a sunburst maze: effects of hippocampotomy in the rat. *Physiol Behav*, 1979; 23: 283-290
10. Yun S, Lannrt H, Hoyer S. Chronic exposure to low-level lead impairs learning ability during aging and energy metabolism in aged rat brain. *Arch Gerontol Geriatr*, 2000; 30(3): 199-213
11. Goyer RA. Transplacental transport of lead. *Environ health Perspect*, 1990; 89:101-107
12. Moorhouse SR, Carden S, Drewitt PN, et al. The effect of chronic low-level lead exposure on blood- brain barrier function in the developing rat. *Biochem Pharmacol*, 1988; 37(23): 4539-4547
13. Antonio MT, Leret ML. Study of the neurochemical alterations produced in discrete brain areas by prenatal low-level lead exposure. *Life Sciences*, 2000; 67:635-42
14. Rossouw J, Offermeier J, Rooyen JM. Apparent central neurotransmitter receptor changes induced by low-level lead exposure during different developmental phases in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1987; 91: 132-9
15. Schulteis G, Koob GF. Active avoidance conditioning paradigms for rodents. In: Sahgal A (ed.). *Behavioral neuroscience: a practical approach*. Oxford: IRL Press, 1993; Vol 2: 59-63
16. Kern M, Audesirk T, Audesirk G. Effects of inorganic lead on the differential and growth of cortical neurons in culture. *Neurotoxicology*. 1993; 14(2-3): 316-27
17. Finkelstein Y, Markowitz ME, Rosen JF. Low-level lead -induced neurotoxicity in children: an update on central nervous system effects. *Brain Res Brain Res Rev*, 1998; 27(2): 168-176
18. Domingo JL. Metal-induced developmental toxicity in mammals: a review. *J of Toxicology and Environmental Health*, 1994; 42: 123-141
19. Zelikoff JT, Bertin J, Burbacher TM, et al. Symposium overview: health risks associated with prenatal metal exposure. *Fundam Appl Toxicol*, 1995; 25: 161-170
20. Brown DR. Neonatal lead exposure in the rat: decreased learning as a function of ages blood concentrations. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1975; 32: 628-37. .
21. Carlson RL, Van-Gelder GA, Karas GC. et al. Slowed learning in lambs prenatally exposed to lead. *Arch Environ Health*, 1974; 29:154-156



22. Gilbert ME, Mack CM, Lasley SM. Chronic developmental lead exposure and hippocampal long-term potentiation: biphasic dose-response relationship. *Neurotoxicology*, 1999; 20(1): 71-82
23. Silbergeld EK. Mechanisms of lead neurotoxicity, or looking beyond the lamppost. *FASEB J*, 1992; 6: 3201-3206
24. Jett DA, Guilarte TR. Developmental lead exposure alters NMDA and muscarinic cholinergic receptors in the rat hippocampus: an autoradiographic study. *Neurotoxicology*, 1995; 16(1): 7-16
25. Petit TL, LeBoutillier JC, Brooks WJ. Altered sensitivity to NMDA following developmental lead exposure in rats. *Physiol Behav*, 1992; 52: 687-693
26. Collins MF, Hardian PD, Whittle E, et al. Lead in blood and brain regions of rats chronically exposed to low doses of the metal. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1982; 65: 314-322
27. Bielarczyk H, Tomsing JL, Suszkiw JB. Prenatal low-level lead exposure and the septo-hippocampal cholinergic system: selective reduction of muscarinic receptors and cholineacetyltransferase in the rat septum. *Brain Res*. 1994; 643: 211-217
28. Tian X, Bourjeily N.; Bielarczyk H. Reduced densities of sodium-dependent  $\{3H\}$ hemicholinium-3 binding sites in hippocampus of developing rats following prenatal low level lead exposure. *Brain Res*. 1995; 86(1-2): 268-274
29. Leret ML, Garsia-Uceda F, Antonio MT. Effect of maternal lead administration on monoaminergic, GABAergic and glutamatergic system. *Brain Research Sulletin*. 2002; 58(5): 469-473
30. Shi S, Chen Z, Liang Y. Effects of lead on neurobehavioral and neurochemistry in rats. *Chung Hua Yu Fang I Hsueh Tsa Chih*, 1995; 29(2): 80-88
31. Rossouw J, Offermeier J, Rooyen JM. Apparent central neurotransmitter receptor changes induced by low-level lead exposure during different developmental phases in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1987; 91: 132-139
32. Sandhir R, Julka D, Gill KD. Lead-induced regional lipid peroxidation in brain and its implications on membrane bound enzymes. *Pharmacol Toxicol*, 1994; 74(2): 66-71
33. Needleman HL. Lead at low dose and behaviour of children. *Acta Psychiatr Scand*. 1983; 67(Suppl.303): 26-37
34. Burdette LJ, Goldstein R. Long term behavioral and electrophysiological changes associated with lead exposure at different stages of brain development in the rat. *Dev Brain Res*, 1986; 29: 101-110
35. Niklowitz WJ. Subcellular mechanisms in lead toxicity. Significance in childhood encephalopathy, neurological sequelae and late dementias. In: Roizin L, Shiraki H (eds.). *Neurotoxicology*. New York: Raven Press, 1977: 289-98