نقش گیرنده‌های آدنوزینی A_1 قشر پیریفورم بر تشنج‌های ایجاد شده به روش کیندلینگ در هیپوکمپ موش صحرایی

سیمین نامور I

***سیدجواد میرنجفی‌زاده** II

یعقوب فتح‌الهی III

محمدابراهیم رضوانی I

پرویز شهابی IV

نرگس حسین‌مردی I

پرویز قربانی V

مریم زراعتی I

چکیده

زمینه و هدف: هپوکمپ، یکی از شایع‌ترین نواحی سیستم لیمبیک در ایجاد صرع لوب گیجگاهی می‌باشد و صرع ایجاد شده در این ناحیه می‌تواند از طریق قشر پیریفورم منتشر شود. آدنوزین یک ماده ضد تشنجی درونزا می‌باشد و اثرات ضد تشنجی خود را از طریق فعال کردن گیرنده‌های آدنوزینی A_1 اعمال می‌کند. هدف از این مطالعه بررسی نقش گیرنده‌های آدنوزینی A_1 قشر پیریفورم بر تشنج‌های ایجاد شده به روش کیندلینگ در ناحیه CA_1 هیپوکمپ بود.

روش بررسی: در جراحی حیوانات، یک الکترود سه قطبی برای تحریک و ثبت در ناحیه CA_1 هیپوکمپ و دو کانول در قشر پیریفورم کار گذاشته شد. حیوانات با تحریک الکتریکی هیپوکمپ، کیندل شدند. در حیوانات کیندل شده، N^6 سیکلوهگزیل آدنوزین(Cyclohexyladenosine=CHA)، آگونیست اختصاصی گیرنده آدنوزینی A_1 با غلظت‌های ۱، ۱۰ و ۱۰۰ میکرومولار و ۱ و ۳-دی‌متیل-۸-سیکلوپنتیل گزانتین(1,3-dimethyl-8-cyclopenthylxantine=CPT)، آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های آدنوزینی A_1، با غلظت‌های ۱۰ و ۲۰ میکرومولار در قشر پیریفورم تزریق شد و حیوانات ۵، ۱۵و ۹۰ دقیقه پس از تزریق، تحریک شدند.

یافته‌ها: تزریق CHA با غلظت‌های ۱۰ و ۱۰۰ میکرومولار، مدت زمان تخلیه متعاقب(ADD= Afterdischarge diuration)، مدت زمان مرحله ۵ تشنج(Stage 5 duration=S5D) و مدت زمان تشنج(Seizure duration=SD) را به طور معنی‌دار کاهش داد ولی تاثیری بر زمان تاخیری بین تحریک الکتریکی و شروع مرحله چهار تشنج نداشت. تزریق CPT با غلظت ۲۰ میکرومولار در قشر پیریفورم باعث افزایش معنی‌دار ADD، S5D و SD و کاهش معنی‌دار S4L(Stage 4 latency) شد. تزریق CPT(۱۰ میکرومولار)، ۵ دقیقه قبل از CHA(۱۰۰ میکرومولار) از اثرات CHA جلوگیری کرد.

نتیجه‌گیری: از نتایج حاصل از این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که فعالیت گیرنده‌های آدنوزینی A_1 در قشر پیریفورم باعث کاهش شدت تشنج‌های ناشی از کیندلینگ ناحیه CA_1 هیپوکمپ می‌شود.

کلیدواژه‌ها: ۱- صرع ۲- کیندلینگ ۳- هیپوکمپ ۴- قشر پیریفورم ۵- گیرنده‌های آدنوزینی A_1

تاریخ دریافت: ۸۴/۱/۱۷، تاریخ پذیرش: ۸۴/۶/۱۵

I) دانشجوی دکترای فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، تقاطع بزرگراه جلال‌آل‌احمد و چمران، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

II) دانشیار فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، تقاطع بزرگراه جلال‌آل‌احمد و چمران، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران(*مؤلف مسؤول).

III) استاد فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، تقاطع بزرگراه جلال‌آل‌احمد و چمران، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

IV) دانش‌آموخته فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، تقاطع بزرگراه جلال‌آل‌احمد و چمران، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

V) دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، تقاطع بزرگراه جلال‌آل‌احمد و چمران، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

مقدمه

صرع یکی از رایج‌ترین اختلالات سیستم عصبی مرکزی می‌باشد که بیش از ۱٪ جمعیت بشری از آن رنج می‌برند.[۱-۳] شایع‌ترین نوع صرع در انسان، صرع لوب گیجگاهی می‌باشد که از کانونی در سیستم لیمبیک شروع می‌شود.[٤] روشهای مختلفی برای مطالعه صرع وجود دارد. یکی از این روشها، مدل صرعی کیندلینگ می‌باشد.[٥و ٦] در این مدل، تحریک الکتریکی ضعیف و زیر آستانه‌ای که به طور مکرر از طریق یک الکترود به ناحیه‌ای از مغز وارد می‌شود، به مرور زمان منجر به رفتار تشنجی می‌شود که در ابتدا محدود به کانون تحریک بوده، سپس به نواحی دیگری از مغز انتشار می‌یابد و در نهایت به علت ایجاد تغییرات پایدار در مغز، منجر به ایجاد تشنج عمومی همراه با از دست دادن هوشیاری می‌شود.[۷و ۸] یکی از شایع‌ترین نواحی سیستم لیمبیک در ایجاد صرع لوب گیجگاهی، هیپوکمپ است.[۹و ۱۰] هیپوکمپ با نواحی دیگر سیستم لیمبیک از جمله قشر پیریفورم، ارتباطات آناتومیکی و فیزیولوژیکی دارد و احتمال دارد این ناحیه در انتشار امواج تشنجی از هیپوکمپ، نقش مهمی داشته باشد.[۱۱]

یکی از عوامل موثر در انتشار امواج تشنجی، آدنوزین است که یک تعدیل کننده نورونی درونزا می‌باشد.[۱۲و ۱۳] نتایج حاصل از تحقیقات نشان می‌دهد که آدنوزین دارای اثرات ضد تشنجی بوده و اثرات خود را بیش‌تر از طریق گیرنده‌های آدنوزینی A_1 اعمال می‌کند[۱٤]، اما جایگاه‌های دقیق عملکرد این گیرنده در مغز هنوز بخوبی مشخص نشده‌اند.

با توجه به وجود گیرنده‌های آدنوزینی A_1 در قشر پیریفورم و ارتباطات آناتومیکی و فیزیولوژیکی بین قشر پیریفورم و ناحیه CA_1 هیپوکمپ، هدف از این مطالعه مشخص نمودن نقش گیرنده‌های آدنوزینی A_1 قشر پیریفورم بر روی تشنج‌های ایجاد شده به روش کیندلینگ در ناحیه CA_1 هیپوکمپ می‌باشد.

روش بررسی

در هنگام جراحی حیوانات، یک الکترود سه قطبی در ناحیه CA_1 هیپوکمپ کار گذاشته می شد که برای تحریک و ثبت، مورد استفاده قرار می‌گرفت. در قشر پیریفورم نیز به صورت دو طرفه، دو کانول راهنما برای تزریق کار گذاشته می‌شد. در این مطالعه از موشهای صحرایی نر نژاد Sprague-Dawley(خریداری شده از انستیتو رازی کرج) در محدوده وزنی ۳۵۰-۳۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات با تزریق داخل صفاقی کتامین(۱۰۰میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن) و رامپون(به نسبت ۱ به ۸) بیهوش می‌شدند.

براساس اطلس Paxinos و Watson[۱۵] مختصات محل کار گذاری الکترود در ناحیه CA_1 هیپوکمپ عبارت بود از: ۳/٦ میلیمتر به عقب، ۲/۳ میلیمتر به راست نسبت به برگما و ۲/۱ میلیمتر پایین‌تر از سخت شامه. کانول‌های راهنما در قشر پیریفورم با مختصات ۰/۲ میلیمتر به سمت جلو نسبت به برگما، ٤ میلیمتر به سمت راست و چپ نسبت به برگما و ٦/۷ میلیمتر پایین‌تر از سخت شامه قرار می‌گرفتند. دو الکترود تک قطبی نیز به عنوان الکترودهای Differential و Earth توسط پیچ بر روی جمجمه متصل می‌شدند.

در این مطالعه، حیوانات با موج مربعی و تک‌فازی با تواتر ٦۰ هرتز که مدت زمان هر پالس ۱ میلی‌ثانیه بود، به مدت ۲ ثانیه تحریک می‌شدند. برای تحریک هر حیوان، ابتدا شدت آستانه تحریک، تعیین می‌شد؛ بدین ترتیب که ابتدا ناحیه هیپوکمپ توسط جریانی با شدت ۲۵ میکروآمپر تحریک می‌شد. اگر این شدت جریان برای ایجاد امواج تخلیه متعاقب کافی بود و امواج، حداقل ۵ ثانیه ثبت می‌گردید، به عنوان جریان آستانه در نظر گرفته می‌شد، در غیر این صورت با فواصل زمانی ۱۰ دقیقه‌ای، شدت جریان، هر بار ۱۰ میکرو آمپر افزایش می‌یافت تا اینکه اولین تخلیه‌های متعاقب به مدت حداقل ۵ ثانیه ثبت شد و شدت آستانه بدست آمد.

میانگین آستانه تحریک در این تحقیق، ۲۵۰ میکروآمپر بود. تقریباً ۳۰ الی ٤۰ تحریک برای کیندل شدن حیوانات لازم

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

بود. کمیت‌های اندازه‌گیری شده عبارت بودند از:

الف) مدت زمان امواج تخلیه متعاقب (Afterdischarge duration=ADD)؛ این کمیت، زمان بین شروع تحریک حیوان تا لحظه پایان ثبت امواج تخلیه متعاقب می‌باشد.

ب) زمان تاخیری بین تحریک الکتریکی تا شروع مرحله ٤ تشنج(Stage 4 latency=S4L)؛ زمان بین لحظه تحریک تا لحظه شروع مرحله ٤ تشنج می‌باشد.

ج) مدت زمان مرحله ٥ تشنج(Stage 5 duration=S5D)؛ مدت زمانی که حیوان در مرحله ٥ حمله به سر می‌برد.

د) مدت زمان مرحله تشنج(Seizure duration=SD)؛ این کمیت، مدت زمانی است که حیوان رفتار تشنجی را نشان می‌دهد.

ه) مرحله حمله تشنجی(Seizure stage=SS)؛ که با مشاهده رفتار حیوان اندازه‌گیری می‌شود.

برای تزریق دارو به داخل قشر پیریفورم از مایع مغزی ـ نخاعی مصنوعی (Artificial cerebrospinal fluid=ACSF) به عنوان حلال استفاده می‌شد. برای تهیه ACSF، مواد تشکیل دهنده آن بر حسب غلظت‌هایشان در حجم خاصی از آب مقطر حل می‌گردیدند. این مواد(که از شرکت سیگما تهیه شدند) عبارتند از:

١) سولفات منیزیوم($MgSO_4$) با غلظت ٢ میلی‌مولار
٢) کلرید سدیم($NaCl$) با غلظت ١١٤ میلی‌مولار
٣) کلرید پتاسیم(KCl) با غلظت ٣ میلی‌مولار
٤) کلرید کلسیم($CaCl_2$) با غلظت ١ میلی‌مولار
٥) فسفیت سدیم(NaH_2PO_4) با غلظت ١/٢٥ میلی‌مولار
٦) گلوکز(Glucose) با غلظت ١٠ میلی‌مولار
٧) بی‌کربنات سدیم($NaHCO_3$) با غلظت ٢٦ میلی‌مولار

pH این مایع توسط محلول ١ نرمال NaOH (هیدروکسید سدیم یا سود) در حدود ٤، ٧-٢و ٧ تنظیم می‌شد. در این تحقیق از غلظت‌های ١، ١٠و ١٠٠ میکرومولا CHA و غلظت‌های ١٠ و ٢٠ میکرومولار CPT استفاده گردید.

داروها توسط پمپ با سرعت ١ میکرولیتر در هر ٢ دقیقه به صورت دو طرفه به قشر پیریفورم تزریق می‌شدند. در این تحقیق سه گروه آمایشی وجود داشت.

در گروه اول به گروه‌های مختلف، CHA با دوزهای ١، ١٠ و ١٠٠ میکرومولار تزریق می‌شد و حیوانات در زمانهای ٥، ١٥و ٩٠ دقیقه پس از تزریق، با شدت آستانه، تحریک می‌شدند. در هر گروه، ٢٤ ساعت قبل به حیوانات ACSF به همان ترتیب تزریق و حیوانات تحریک می‌شدند تا داده‌های حاصل به عنوان گروه کنترل مورد استفاده قرار گیرند.

در گروه دوم، CPT با دوزهای ١٠ و ٢٠ میکرومولار به حیوانات تزریق می‌شد. در اینجا نیز ٢٤ ساعت قبل، حیوانات ACSF به همان ترتیب دریافت کرده بودند و داده‌های حاصل به عنوان گروه کنترل مورد استفاده قرار گرفتند.

در گروه سوم، به حیوانات ٥ دقیقه قبل از تزریق CHA ١٠٠ میکرومولار، CPT ١٠ میکرومولار تزریق می‌شد و حیوانات در زمانهای ٥، ١٥و ٩٠ دقیقه پس از تزریق CHA تحریک می‌شدند. داده‌های بدست آمده با داده‌های حاصل از تزریق CHA به تنهایی مقایسه می‌شد.

در تمام آزمایش‌ها حداقل تعداد حیوان مورد استفاده، ٦ سر بود. برای هر یک از دوزهای داروها و هر یک از زمانهای تحریک از گروه جداگانه‌ای استفاده می‌شد.

پس از پایان هر آزمایش، برای اطمینان از قرار داشتن الکترود و کانول در محل مورد نظر، محل الکترود توسط جریان الکتریکی مستقیم با شدت ١ میلی‌آمپر و به مدت ٥ ثانیه تخریب می‌گردید. به درون قشر پیریفورم نیز ١ میکرولیتر رنگ تزریق می‌شد و پس از آن، مغز حیوانات خارج، و در محلول فرمالین ١٠٪ قرار داده می شد. بعد از یک هفته از محل الکترود و کانول، برش‌گیری بعمل می‌آمد تا محل الکترود و کانول مشخص گردد.

در آزمایش‌های اول و دوم این مطالعه که از نوع مطالعات بنیادی می باشد، برای مقایسه تاثیر غلظت‌های مختلف CHA و CPT در زمانهای مختلف پس از تزریق دارو بر کمیت‌های تشنج، از آزمون ANOVA دو طرفه و آزمون Tukey استفاده شد. برای تعیین اختلاف بین داده‌ها، با استفاده از آزمون t زوجها(Paired-samples t-test) هر یک از کمیت‌ها

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

با کنترل مربوط مقایسه شدند. در آزمایش سوم برای مقایسه کمیت‌های بدست آمده از گروهی که CHA دریافت کرده بودند با گروهی که CHA همراه با CPT دریافت کرده بودند، از آزمون t غیرزوجها(Impaired sample t test) استفاده گردید.

در این مطالعه به دلیل پایین بودن فرکانس نمونه‌برداری دستگاه ثبات، امکان تجزیه و تحلیل دقیق اسپایک‌های ثبت شده وجود نداشت. همچنین به علت طولانی‌بودن زمان لازم برای کیندل کردن حیوانات و احتمال ایجاد عفونت و کنده‌شدن سوکت، برخی حیوانات در طول تحقیق از مطالعه خارج می‌شدند.

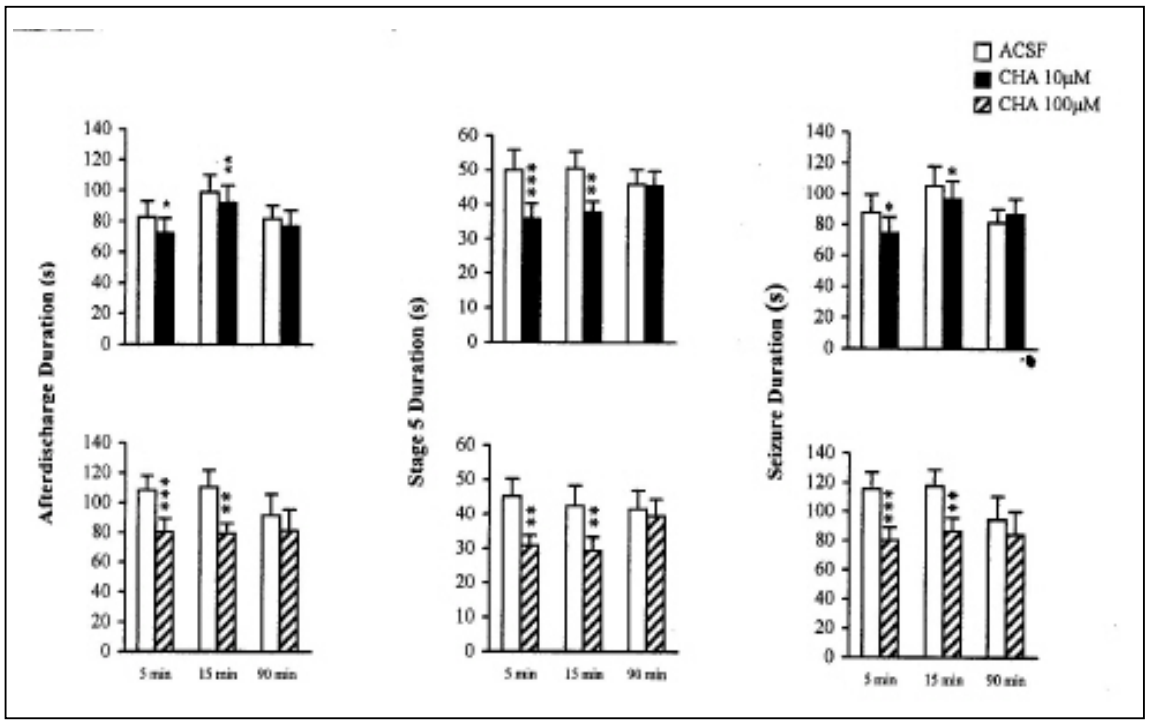
یافته‌ها

در تمامی آزمایش‌ها، تزریق ACSF به قشر پیریفورم هیچ تغییری در کمیت‌های تشنجی بوجود نیاورد.

نتایج آزمایش اول نشان داد که هیچ یک از غلظت‌های CHA باعث تغییر مرحله حمله تشنج نشد. تزریق CHA با غلظت ۱ میکرومولار، تاثیر معنی‌داری بر کمیت‌های تشنجی نداشت، اما در اثر تزریق CHA با غلظت‌های ۱۰ و ۱۰۰ میکرومولار، کاهش معنی‌داری در ADD، S5D و SD مشاهده شد(شکل شماره ۱) ولی اثر معنی‌داری روی S4L دیده نشد.

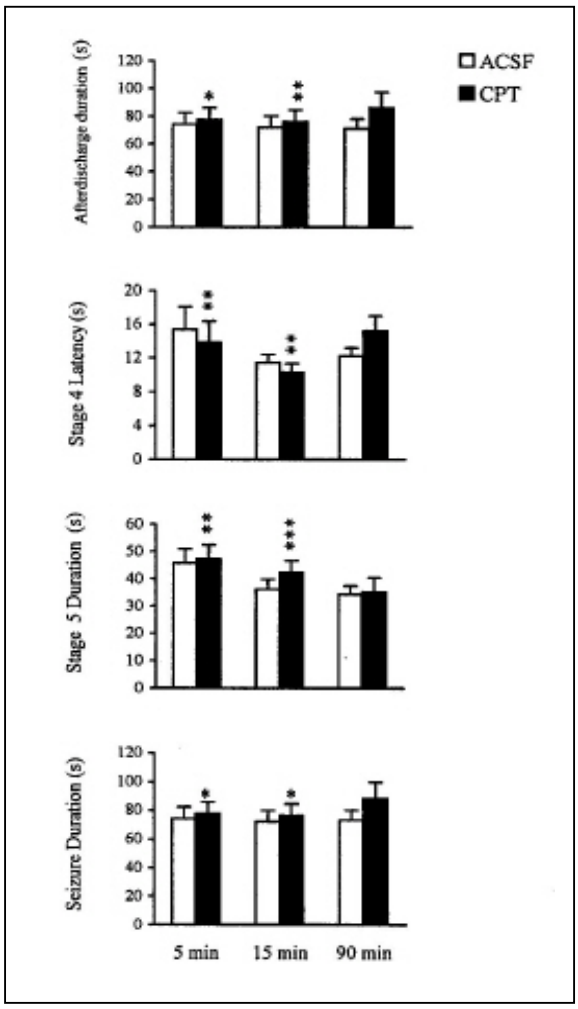
نتایج آزمایش دوم نشان داد که تزریق CPT با غلظت ۱۰ میکرومولار تاثیر معنی‌داری روی کمیت‌های تشنجی نشان نداد. ولی CPT با غلظت ۲۰ میکرومولار موجب افزایش معنی‌دار ADD، S5D و SD شد و S4L را به طور معنی‌دار کاهش داد(شکل شماره ۲).

نتایج آزمایش سوم نشان داد که تزریق CPT قبل از CHA، تأثیر CHA بر کمیت‌های تشنجی را کاهش می‌دهد(شکل شماره ۳).

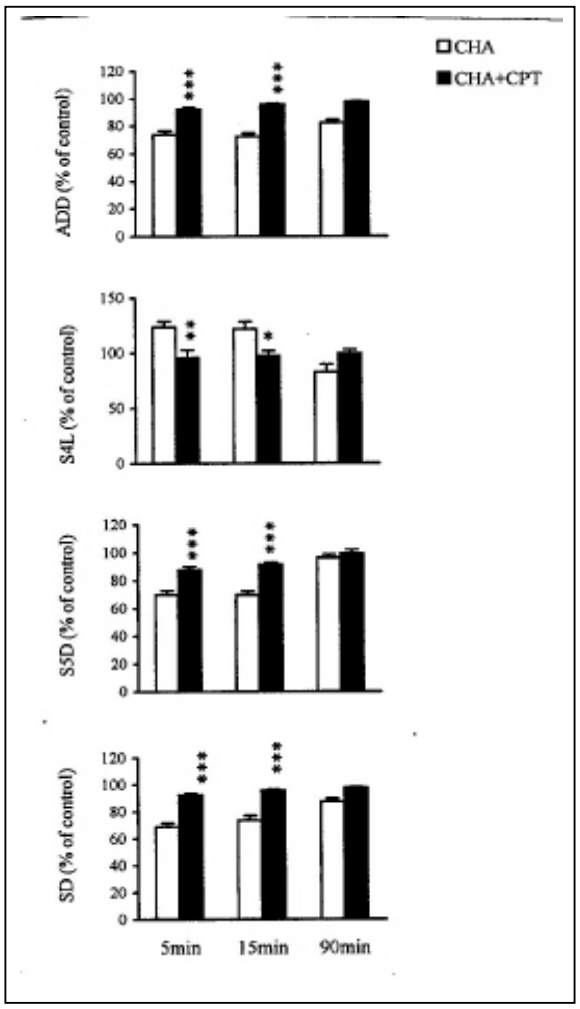


شکل شماره ۱– اثر تزریق دو طرفه CHA(۱۰ و ۱۰۰ میکرومولار) به قشر پیریفورم بر مدت زمان امواج تخلیه متعاقب، بر مدت زمان مرحله ۵ تشنج و مدت زمان تشنج. حیوانات در زمانهای ۵، ۱۵و ۹۰ دقیقه بعد از تزریق، تحریک شدند. مقادیر به صورت میانگین±انحراف معیار میانگین و برحسب ثانیه نشان داده شده‌اند. *نشان دهنده P<۰/۰۵، ** نشان دهنده P<۰/۰۱ و *** نشان دهنده P<۰/۰۰۱ در مقایسه با حالت کنترل(تزریق ACSF) با استفاده از آزمون t- زوجها می‌باشد.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]



شکل شماره ۲- اثر تزریق دو طرفه CPT(۲۰ میکرومولار) به قشر پیریفورم بر مدت زمان امواج تخلیه متعاقب، زمان تاخیری بین تحریک و شروع مرحله ٤، مدت زمان مرحله ٥ حمله و مدت زمان تشنج. حیوانات در زمانهای ٥، ۱۵و ۹۰ دقیقه بعد از تزریق، تحریک شدند. مقادیر بصورت میانگین±انحراف معیار میانگین و برحسب ثانیه نشان داده شده‌اند. *نشان دهنده P<۰/۰۵، ** نشان دهنده P<۰/۰۱ و *** نشان دهنده P<۰/۰۰۱ در مقایسه با حالت کنترل(تزریق ACSF) با استفاده از آزمون t- زوجها می‌باشد.



شکل شماره ۳- اثر تزریق دو طرفه CPT(۱۰ میکرومولار) به قشر پیریفورم ٥ دقیقه قبل از تزریق CHA(۱۰۰ میکرومولار) بر مدت زمان امواج تخلیه متعاقب، زمان تاخیری بین تحریک و شروع مرحله ٤، مدت زمان مرحله ٥ حمله و مدت زمان تشنج. حیوانات در زمانهای ٥، ۱۵و ۹۰ دقیقه بعد از تزریق، تحریک شدند. مقادیر بصورت میانگین±انحراف معیار میانگین و برحسب ثانیه نشان داده شده‌اند. *نشان دهنده P<۰/۰۵، ** نشان دهنده P<۰/۰۱ و *** نشان دهنده P<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه CHA با استفاده از آزمون t- زوجها می‌باشد.

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که قشر پیریفورم در گسترش امواج تشنجی ناشی از کیندلینگ ناحیه CA_1 هیپوکمپ نقش دارد. تزریق CHA، به عنوان آگونیست اختصاصی گیرنده A_1 به قشر پیریفورم موجب بروز اثرات ضد تشنجی می‌گردد و تزریق CPT، به عنوان آنتاگونیست اختصاصی گیرنده A_1 آدنوزین موجب تشدید روند تشنج می‌شود و از اثرات ضد تشنجی CHA جلوگیری می‌کند. وجود گیرنده‌های آدنوزینی A_1 در قشر پیریفورم[۱۶] و اینکه فعالیت این گیرنده‌ها سبب کاهش فعالیت نورونی و کاهش آزاد شدن نوروترانسمیترهای تحریکی می‌شود[۱۷-۱۹]، نشان دهنده اثر تعدیلی آدنوزین در قشر پیریفورم می‌باشد. بنابراین به نظر می‌رسد که کاهش فعالیت نورونی به دنبال

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

فعالیت گیرنده‌های A_1 آدنوزینی قشر پیریفورم(با توجه به اینکه این ناحیه نقش زیادی در ایجاد، انتشار و حفظ فعالیت تشنجی دارد[۲۰])، موجب اثرات ضدتشنجی آدنوزین می‌شود.

قشر پیریفورم حساس‌ترین ناحیه مغز قدامی برای ایجاد صرع لوب گیجگاهی می‌باشد و یکی از مهم‌ترین نقاط مغز برای ایجاد و مطالعه صرع است. حساسیت زیاد این ناحیه به علت ویژگی‌های ذاتی نورون‌های این ناحیه می‌باشد. قشر پیریفورم نسبت به نواحی دیگر سیستم لیمبیک، ارتباطات بیش‌تری با سیستم حرکتی دارد.[۲۰] بعلاوه، قشر پیریفورم به علت اینکه بخشی از شبکه هیپوکمپی ـ پاراهیپوکمپی می‌باشد، در انتشار تشنج‌های ناشی از کیندلینگ هیپوکمپ نقش بسزایی دارد.[۲۱] با توجه به وجود ارتباطات دو جانبه و غیرمستقیم بین قشر پیریفورم و هیپوکمپ(از طریق قشر انتورینال)، تشنج‌ها در مدار هیپوکمپ و پیریفورم انتشار می‌یابند.[۲۰]

اثرات مشاهده شده در آزمایش اول همگی دلالت بر اثرات ضد تشنجی CHA دارند. با توجه به اینکه در این مطالعه ناحیه تزریق دارو، قشر پیریفورم و ناحیه تحریک، ناحیه CA_1 هیپوکمپ بوده است، بنابراین تغییری که در فعالیت نورون‌های قشر پیریفورم به دنبال تزریق دارو رخ داده است، باعث کاهش تشنج ناشی از کیندلینگ ناحیه CA_1 هیپوکمپ شده است. تزریق CHA به قشر پیریفورم در واقع اثر مهاری بر انتشار امواج تشنجی از ناحیه CA_1 هیپوکمپ به نواحی حرکتی را ایجاد می‌کند.

مطالعات قبلی ما نیز نشان داد که تزریق CHA به هیپوکمپ اثرات ضد تشنجی بر کیندلینگ آمیگدال دارد.[۲۲] اما در آنجا، CHA با دوزهای بسیار کم(۰/۱ میکرومولار) باعث ایجاد اثرات ضد تشنجی شد. در حالی که در این مطالعه، دوزهای بالای ۱۰ میکرومولار چنین اثری داشتند. این نشان می‌دهد که هیپوکمپ(و گیرنده‌های آدنوزینی آن) نقش مهم‌تری در تشنج‌های با منشأ آمیگدال دارند.

تغییر معنی‌داری که در کمیت‌های تشنجی در زمانهای ۵ و ۱۵ دقیقه پس از تزریق دارو مشاهده شد، نشان دهنده این است که در این فاصله زمانی، گیرنده‌های آدنوزینی A_1 در قشر پیریفورم در حال فعالیت می‌باشند. اثر نسبتاً طولانی CHA به این دلیل است که این دارو به علت کم محلول بودن در چربی[۲۳] به راحتی از سد خونی ـ مغزی عبور نکرده و از محیط شسته نمی‌شود. همچنین به خاطر وجود سیکلوهگزیل در موقعیت N^6، قدرت و تمایل این ماده به گیرنده‌های آدنوزینی A_1 و مقاومت در برابر عوامل تجزیه کننده، افزایش یافته[۲۴] و متابولیزه نمی‌شود. بنابراین، با اتصال به گیرنده سبب شروع مکانیسم‌های داخل سلولی شده و اثرات مهاری خود را اعمال می‌کند. در فاصله زمانی ۹۰ دقیقه، احتمالاً دارو فرصت دارد به سایر نواحی مغز انتشار پیدا کند و تحت تأثیر فرآیند متابولیسم قرار گیرد، در نتیجه اثرات معنی‌داری روی کمیت‌های تشنجی نشان نداده است.

برای تأیید اینکه CHA واقعاً از طریق فعال کردن گیرنده‌های A_1 آدنوزین اثرات ضد تشنجی خود را اعمال می‌کند، CPT به عنوان آنتاگونیست اختصاصی گیرنده A_1، ۵ دقیقه قبل از CHA در قشر پیریفورم تزریق گردید و نتایج بدست آمده از این آزمایش نشان داد که در این حالت اثرات ضد تشنجی که هنگام تزریق آگونیست‌های آدنوزین به تنهایی مشاهده می‌شد، بروز نمی‌کند. از بین رفتن اثرات ضد تشنجی هنگام استفاده از CPT قبل از CHA نشان دهنده این است که CPT، گیرنده‌های A_1 آدنوزینی را اشغال می‌کند و از اثرات CHA جلوگیری می‌کند.

برای پی بردن به نقش آدنوزین درونزا در ناحیه قشر پیریفورم، CPT به تنهایی و به صورت دو طرفه در این ناحیه تزریق گردید که در غلظت ۱۰ میکرومولار هیچ تغییر معنی‌داری در کمیت‌های تشنجی ایجاد نکرد. در صورتی که با غلظت ۲۰ میکرومولار، ۵ و ۱۵ دقیقه بعد از تزریق، باعث تقویت کمیت‌های تشنجی شد. علت مشاهده اثر دارو در ۱۵ دقیقه، داشتن زمان کافی برای انتشار به نواحی قشر پیریفورم و مهار تمام گیرنده‌های آدنوزینی A_1 و افزایش آزاد شدن نوروترانسمیترهای تحریکی می باشد. بنابراین آدنوزین درونزا در این ناحیه از مغز، نقش ضد تشنجی دارد.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه، می‌توان نتیجه گرفت که قشر پیریفورم یکی از ساختارهای مهم در گسترش امواج تشنجی ناشی از کیندلینگ ناحیه CA_1 هیپوکمپ به دیگر نواحی مغزی می‌باشد و نقش مهمی در انتشار امواج تشنجی دارد و فعالیت گیرنده‌های آدنوزینی A_1 این ناحیه، با کاهش میزان فعالیت نورون‌های آن، باعث کاهش شدت تشنج ناشی از کیندلینگ ناحیه CA_1 هیپوکمپ می‌شود.

فهرست منابع

1- Chang BS, Lowenstein DH. Mechanisms of disease epilepsy. N Engl J Med 2003; 349: 1257-66.

2- Ure JA, Perassolo M. Update on the pathophysiology of the epilepsies. J Neurosci 2000; 177: 1-17.

3- Macdonald RL, Bianch MT, Feng H. Mutations linked to generalized epilepsy in human reduce $GABA_A$ receptor current. Exp Neurol 2003; 184: 58-67.

4- Zhang X, Cui SS, Wallace AE, Hannesson DK, Schamued LC, Saucier DM, et al. Relations between brain pathology and temporal lobe epilepsy. J Neurosci 2002; 14: 6052-61.

5- Najm I, Ying Z, Janigro D. Mechanisms of epileptogenesis. Clev Clin Ohio 2001; 14: 237-46.

6- Morimoto K, Fahnestock M, Racine RJ. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: Rewiring the brain. Prog Neurobiol 2004; 73: 1-60.

7- McNamara JO, Byrne MC, Dasheiff RM, Fitz JG. The kindling model of epilepsy. Prog Neurobiol 1980; 15: 139-59.

8- Abel MS, Candless DW. The kindling model of epilepsy. In: Boultin A, Baker G, Butterwortw R, editors. Neuromethods: Animal model of neurological disease. 1st ed. Vol 22. Totowa: Human Press; 1992. p. 153-66.

9- Binaschi A, Bregola G, Simonato M. On the role of somatostatin in seizure control: clues from the hippocampus. Rev Neurosci 2003; 14: 285-30.

10- Francis J, Jung B, Zhag G, Chang J, Burnham WM. Kindling induces the mRNA expression of methyl DNA-binding factors in the adult rat hippocampus. J Neurosci 2002; 9113: 79-87.

11- Kelly ME, Staines WA, MyIntyre DC. Secondary generalization of hippocampal kindled seizures in rats: Examining the role of the piriform cortex. Brain Res 2002; 975: 152-61.

12- Boison D. Adenosine and epilepsy: from therapeutic rationale to new therapeutic stratgies. Neuroscientist 2005; 11: 25-36.

13- Stone TW. Adenosine, neurodegeneration and neuroprotection. Neurol Res 2005; 27: 161-8.

14- Dunwiddie TV, masino SA. The role and regulation of adenosine in the central nervous system. Annu Res Neurosci 2001; 24: 31-55.

15- Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 1st ed. New York: Academic Press; 1986. p. 10-20.

16- Weaver DR. A_1-adenosine receptor gene expression in fetal rat brain. Brain Res Dev Brain Res 1996; 94: 205-23.

17- Avsar E, Empson RW. Adenosine acting via A_1 receptors, controls the transition to status epilepticus-like behavior in an in vitro model of epilepsy. Neuropharmacology 2004; 47: 427-37.

18- Rebola N, Rodrigues RJ, Lopes LV, Richardson PJ, Oliveria CR, Cunha RA. Adenosine A1 and A2 receptors are co-expressed in pyramidal neurons and co-localized in glutamatergic nerve terminals of the rat hippocampus. Neuroscience 2005; 133: 79-83.

19- Brambilla D, Chapman D, Greene R. Adenosine mediation of presynaptic feedback inhibition of glutamate release. Neuron 2005; 46: 275-83.

20- Loscher W, Ebert U. The role of the piriform cortex in kindling. Prog Neurosci 1996; 50: 427-81.

21- Timofeeva OA, Peterson GM. Delayed developvent of spontaneous seizures and prolonged convulsive state in rats after massed stimulation of the enterior piriform cortex. Brain Res 1997; 754: 227-38.

22- Alasvand Zarasvand M, Mirnajafi-Zadeh J, Fathollahi Y, Palizvan MR. Anticonvulsant effect of bilateral injection of N6-cyclohexyladenosine into the CA_1 region of the hippocampus in amygdala-kindled rats. Epilepsy Res 2001; 47: 141-9.

23- jacobson KA, Van Galon PJM, Williams M. Adenosine receptors: pharmacology, structure relationships and therapeutic potential. J Med Chem 1992; 35: 407-22.

24- Poulsen SA, Quinin RJ. Adenosine receptors: New opportunitities for furter druges. Bioorg Med Chem 1998; 6: 619-41.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

The Role of Piriform Cortex Adenosine A_1 Receptors in Hippocampal Kindled Seizures in Rats

S. Namvar, MS [I] ***J. Mirnajafizadeh, PhD** [II] **Y. Fathollahi, PhD** [III]
M.E. Rezvani, MS [I] **P. Shahabi, MS** [IV] **N. Hosseinmardi, MS** [I]
P. Ghorbani, BS [V] **M. Zeraati, MS** [I]

Abstract

Background & Aim: Hippocampal CA1 region is the most common area in the development of temporal lobe epilepsy and piriform cortex is recognized as an important structure involved in the control of kindled seizures. This fundamental study dealt with the role of adenosine A_1 receptors of piriform cortex in CA1 hippocampal kindled seizures in rats.

Material & Method: We implanted a tripolar electrod in the right hippocampal CA1 and two guide cannulae in the left and right piriform cortex of all the studied animals. In fully kindled animals, N^6-cyclohexyladenosine (CHA; a selective adenosine A_1 receptors agonist injected at concentrations of 1,10 and 100 μm) and 1,3-dimethyl-8-cyclopenthylxantine(CPT; a selective adenosine A_1 receptors antagonist injected at concentrations of 10 and 20 μm) were microinfused into the piriform cortex and the animals were stimulated 5, 15 and 90 minutes after the drug injection.

Results: Obtained data showed that CHA infusion at concentrations of 10 μm and 100 μm reduced afterdischarge duration(ADD), stage 5 seizure duration(S5D), and total seizure duration(SD). Stage 4 latency(S4L) did not change significantly. On the other hand, CPT injection at concentration of 20 μm increased ADD, S5D, SD and decreased S4L significantly. Infusion of CPT(10 μm) 5 minutes before CHA(100 μm) microinjection reduced the effects of CHA on seizure parameters.

Conclusion: Thus, it can be concluded that the activity of adenosine A_1 receptors in the piriform cortex has anticonvulsant effects on CA1 hippocampal kindled seizures.

Key Words: **1) Seizure** **2) Kindling** **3) Hippocampus** **4) Piriform Cortex** **5) Adenosine A_1 Receptors**

***I*)** *Doctoral Student of Physiology. Faculty of Medical Sciences. Tarbiat Modarres University. Tehran, Iran.*
***II*)** *Associate Professor of Physiology. Faculty of Medical Sciences. Tarbiat Modarres University. Tehran, Iran.(*Corresponding Author)*
***III*)** *Professor of Physiology. Faculty of Medical Sciences. Tarbiat Modarres University. Tehran, Iran.*
IV) *MS in Physiology. Faculty of Medical Sciences. Tarbiat Modarres University. Tehran, Iran.*
***V*)** *MS Student of Physiology. Faculty of Medical Sciences. Tarbiat Modarres University. Tehran, Iran.*

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]