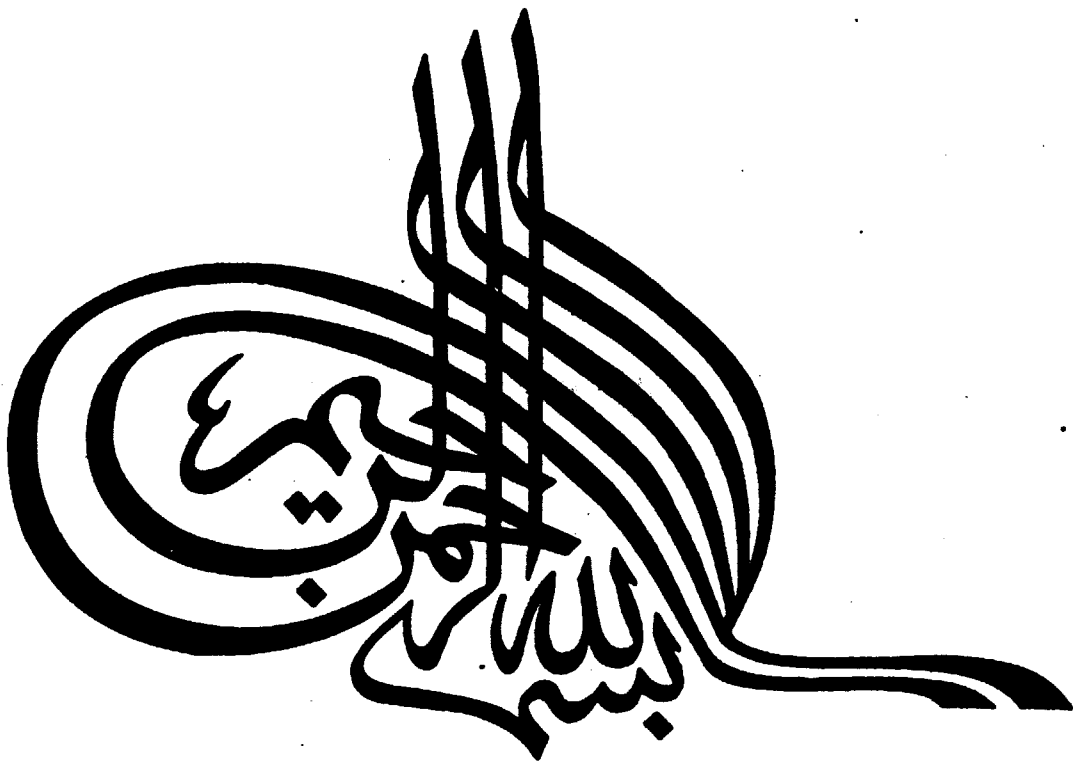
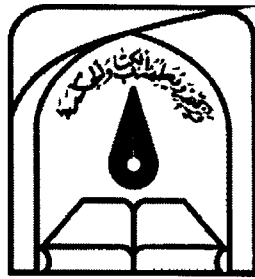


۲۵۲
۱۳۸۵
۱۳۸۵



۲۵۱۵۵

ارزاعات آران علم ایران
تاسیس ۱۳۰۰
ارزاعات آران علم ایران
تاسیس ۱۳۰۰



دانشگاه تربیت مدرس

دانشکده پزشکی

۱۳۸۰ / ۷ / ۲۰

پایان نامه

برای دریافت درجه کارشناسی ارشد در رشته فیزیولوژی

عنوان موضوع

تأثیر فعالیت گیرنده های آدنوزینی A_1 در قشر انتورینال بر تشنجهای ایجاد شده
به روش کیندلینگ در آمیگدال موش صحرایی

نگارش:

محمد محمدزاده

013023

استاد راهنما:

دکتر سید جواد میرنجفی زاده

استاد مشاور:

دکتر یعقوب فتح اللهی

تابستان ۱۳۸۰

۳۵۱۵۵

«فرم تأییدیه اعضای هیأت داوران مندرج در پایان نامه کارشناسی ارشد»

بدینوسیله پایان نامه کارشناسی ارشد آقای محمد محمدزاده

رشته: فیزیولوژی گرایش:

تقدیم می شود. اینجانبان نسخه نهائی این پایان نامه را از نظر فرم و محتوی بررسی و تأیید کرده و پذیرش آنرا برای تکمیل درجه کارشناسی ارشد پیشنهاد می کنیم.

نام و نام خانوادگی و امضاء اعضای هیأت داوران:

جناب آقای دکتر سیدجواد میرنجفی زاده (ستاد راهنما)

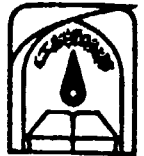
جناب آقای دکتر یعقوب فتح اللهی (استاد مشاور)

جناب آقای دکتر سهراب حاجی زاده (نماینده تحصیلات تکمیلی)

جناب آقای دکتر محمد سیاح (استاد ناظر)

جناب آقای دکتر سعید سمنانیان (استاد ناظر)

نهان



بسمه تعالی

آیین نامه چاپ پایان نامه (رساله) های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه (رساله) های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیت های علمی - پژوهشی دانشگاه است بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می شوند:

ماده ۱ در صورت اقدام به چاپ پایان نامه (رساله) ی خود، مراتب را قبلاً به طور کتبی به «دفتر نشر آثار علمی» دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲ در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه)، عبارت ذیل را چاپ کند:
«کتاب حاضر، حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد / رساله دکتری نگارنده در رشته فیزیک است که در سال ۱۳۸۰ در دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی سرکار خانم / جناب آقای دکتر سید محمد حسینی، مشاوره سرکار خانم / جناب آقای دکتر غنیمت رحمانی و مشاوره سرکار خانم / جناب آقای دکتر غنیمت رحمانی و مشاوره سرکار خانم / جناب آقای دکتر غنیمت رحمانی از آن دفاع شده است.»

ماده ۳ به منظور جبران بخشی از هزینه های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر سوبت چاپ) را به «دفتر نشر آثار علمی» دانشگاه اهدا کند. دانشگاه می تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.

ماده ۴ در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تأدیه کند.

ماده ۵ دانشجوی تعهد و قبول می کند در صورت خودداری از پرداخت بهای خسارت، دانشگاه می تواند خسارت مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند؛ به علاوه به دانشگاه حق می دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده ۴ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تأمین نماید.

ماده ۶ اینجانب محمد محمدزاده دانشجوی رشته فیزیک مقطع کارشناسی ارشد تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی: محمد محمدزاده

تاریخ و امضا: ۲۳/۴/۸۰

تقدیم به:

پدر و مادر

و

تمامی کسانی که علم را نه برای

علم بلکه برای انسان شدن و

کامل شدن می آموزند

تشکر و سپاسگزاری

منت خدای را عز وجل که طاعتش موجب قربت و به شکر اندرش مزید نعمت، پس از سپاسگزاری از درگاه ایزد منان، از استاد محترم راهنما، جناب آقای دکتر سید جواد میرنجفی زاده خالصانه تشکر نمایم. همیشه خود را ملزم می دانم که در مجامع علمی شاگردی شایسته، آن طور که در شان آن بزرگوار است، باشم.

از استاد محترم مشاور، جناب آقای دکتر یعقوب فتح اللهی که در طول تحصیل، همواره مونس و یاور اینجانب بوده است، تشکر و سپاسگزاری می نمایم.

همچنین از اساتید بزرگوار گروه، جناب آقای دکتر سعید سمنانیان و جناب آقای دکتر سهراب حاجی زاده که همواره از سرمایه علمی و اخلاقی آنها بهره مند شده ام، بسیار سپاسگزارم.

از سرکار خانم سهیلا بناصاقد که به عنوان کارشناس گروه، یاور و گره گشای مشکلات دانشجویان می باشد، تشکر می نمایم.

در پایان از تمامی دانشجویان گروه فیزیولوژی به ویژه، آقایان: فیروز قادری پاکدل، سید علی روضاتی، اکبر پڑهان، مسعود علاسوند و کریم شیران تشکر می نمایم.

چکیده

در این تحقیق نقش گیرنده های آدنوزینی A_1 قشر انتورینال بر تشنجهای ناشی از کیندلینگ آمیگدال مورد بررسی قرار گرفت. حیوانات با تحریک روزانه آمیگدال، کیندل شدند و از طریق دو کانول راهنما، آگونیست اختصاصی گیرنده آدنوزینی A_1 ، N^6 -سیکلوهاگزیل آدنوزین (CHA)، با غلظت های 10^{-1} و 10^{-10} میکرومولار به قشر انتورینال تزریق گردید. این دارو با غلظت 10^{-10} میکرومولار در زمانهای ۱۵، ۶۰، ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق باعث کاهش معنی دار در مدت زمان امواج تخلیه متعاقب آمیگدال (A-ADD)، مدت زمان امواج تخلیه متعاقب قشر انتورینال (E-ADD) و مدت زمان مرحله پنج تشنج گردید و زمان تأخیری بین تحریک تا شروع مرحله ۴ تشنج را افزایش داد، اما در مرحله حمله هیچ تغییری بوجود نیاورد. CHA با غلظت 10^{-1} و 10^{-5} میکرومولار در زمان های ۵ و ۱۵ دقیقه پس از تزریق تنها باعث کاهش معنی دار در E-ADD شد. تزریق دو طرفه ۸-سیکلوپتیل 10^{-3} -دی متیل گزانتین (CPT)، آنتاگونیست اختصاصی گیرنده آدنوزینی A_1 با غلظت های ۱ و ۵ میکرومولار به قشر انتورینال هیچ تغییر معنی داری در کمیتهای تشنج ایجاد نکرد. زمانی که CPT ($5\mu M$)، ۵ دقیقه قبل از تزریق CHA ($10\mu M$) به داخل قشر انتورینال تزریق شد، به طور معنی دار اثرات ضد تشنجی CHA را کاهش داد. نتایج حاصله پیشنهاد می کند که قشر انتورینال ممکن است در گسترش امواج تشنجی از آمیگدال به سایر نواحی نقش داشته باشد و فعالیت گیرنده های آدنوزینی A_1 این ناحیه در بروز اثرات ضد تشنجی نقش داشته باشد.

کلمات کلیدی: تشنج، آدنوزین، آمیگدال، قشر انتورینال، کیندلینگ

فهرست مطالب، جداول و اشکال

۱	فصل اول مقدمه
۲	مقدمه
۴	فصل دوم: مروری بر مطالعات گذشته
۵	۱-۲ صرع
۶	۱-۱-۲ تقسیم‌بندی انواع صرع
۷	۲-۱-۲ مکانیسم‌های ایجاد صرع
۸	۳-۱-۲ مدل‌های آزمایشگاهی ایجاد صرع
۹	۲-۲ کیندلینگ
۱۰	۱-۲-۲ تاریخچه
۱۰	۲-۲-۲ انواع کیندلینگ
۱۱	۳-۲-۲ ویژگی‌های پدیده کیندلینگ
۱۳	۴-۲-۲ رابطه بین کیندلینگ و صرع در انسان
۱۳	۳-۲ مکانیسم‌های اساسی کیندلینگ بر اساس مطالعات انجام شده
۱۴	۱-۳-۲ مطالعات نورو آناتومی
۱۴	۲-۳-۲ مطالعات نوروفارماکولوژی
۱۵	۳-۳-۲ مطالعات الکتروفیزیولوژی
۱۶	۴-۳-۲ مطالعات بیولوژی سلولی - مولکولی
۱۷	۳-۲ آمیگدال
۱۷	۱-۴-۲ ساختار تشریحی آمیگدال
۱۸	۲-۴-۲ مسیرهای اوران و وبران
۲۰	۳-۴-۲ میانجی‌های نورونی آمیگدال
۲۰	۴-۴-۲ نقش آمیگدال در فرایند تشنج
۲۱	۵-۲ قشر انتورینال
۲۱	۱-۵-۲ ساختار تشریحی قشر انتورینال
۲۳	۲-۵-۲ الکتروفیزیولوژی نورونهای قشر انتورینال

۲۵.....	۶-۲ آدنوزین.....
۲۵.....	۱-۶-۲ تولید و رهایش آدنوزین.....
۲۶.....	۲-۶-۲ غلظت آدنوزین در مایع میان بافتی.....
۲۷.....	۳-۶-۲ گیرنده‌های آدنوزینی.....
۳۰.....	۴-۶-۲ اثرات ضد تشنجی آدنوزین.....
۳۱.....	۵-۶-۲ مکانیسم اثرات ضد تشنجی آدنوزین.....
۳۲.....	۶-۶-۲ کاربرد دارویی آدنوزین.....
۳۳.....	فصل سوم: مواد، ابزار و روشها
۳۴.....	۱-۳ آماده سازی مواد و وسایل.....
۳۴.....	۱-۱-۳ آماده سازی الکتروود.....
۳۶.....	۲-۱-۳ آماده سازی کانول راهنما و کانول تزریق.....
۳۶.....	۳-۱-۳ آماده سازی دارو.....
۳۸.....	۲-۳ جراحی حیوانات.....
۳۹.....	۳-۳ موج تحریکی.....
۴۱.....	۴-۳ ثبت کمیتهای تشنجی.....
۴۳.....	۵-۳ تزریق دارو.....
۴۴.....	۶-۳ آزمایش اول.....
۴۵.....	۷-۳ آزمایش دوم.....
۴۵.....	۸-۳ آزمایش سوم.....
۴۶.....	۹-۳ تأیید بافت شناسی.....
۴۶.....	۱۰-۳ روش تجزیه و تحلیل اطلاعات.....
۴۸.....	فصل چهارم: نتایج
۴۹.....	۱-۴ نتایج آزمایش اول.....
۵۵.....	۲-۴ نتایج آزمایش دوم.....
۶۰.....	۳-۴ نتایج آزمایش سوم.....
۶۵.....	۴-۴ برش گیری از مغز.....
۶۷.....	فصل پنجم: بحث، نتیجه گیری و پیشنهادها
۶۸.....	۱-۵ بحث و بررسی.....

۷۶.....	۲-۵ نتیجه گیری
۷۷.....	پیشنهادها
۷۸.....	منابع و مراجع
۷.....	جدول ۱-۲ تقسیم بندی انواع صرع
جدول ۱-۴	اثر تزریق دو طرفه CPT (۵۱ میکرومولار) به قشر اتورینال بر مدت زمان امواج تخلیه متعاقب
۵۶.....	آمیگدال
جدول ۲-۴	اثر تزریق دو طرفه CPT (۵۱ میکرومولار) به قشر اتورینال بر مدت زمان امواج تخلیه متعاقب
۵۷.....	قشر اتورینال
جدول ۳-۴	اثر تزریق دو طرفه CPT (۵۱ میکرومولار) به قشر اتورینال بر مدت زمان تاخیری بین تحریک و
۵۸.....	شروع مرحله ۴ حمله
جدول ۴-۴	اثر تزریق دو طرفه CPT (۵۱ میکرومولار) به قشر اتورینال بر مدت زمان مرحله ۵ تشنج
۱۹.....	شکل ۱-۲ دیاگرام بسیار ساده از تقسیم بندی هسته های آمیگدال
۲۴.....	شکل ۲-۲ مدل فرضی از آورانها و وایرانهای قشر اتورینال
۲۷.....	شکل ۲-۳ مسیرهای اصلی برای تشکیل آدنوزین در مغز
۳۰.....	شکل ۲-۴ تصویر شماتیک از گیرنده آدنوزینی A ₁
۳۵.....	شکل ۱-۳ وسایل لازم جهت تهیه الکتروود
۳۶.....	شکل ۲-۳ نمایش چگونگی کنترل پوشش نفلونی به وسیله اهم متر
۳۷.....	شکل ۳-۳ وسایل لازم جهت تزریق دارو
۴۰.....	شکل ۴-۳ مراحل جراحی حیوان جهت کارگذاری الکتروود و کانول گذاری
۴۱.....	شکل ۵-۳ نحوه اتصال دستگاههای تحریک کننده و ثبات به حیوان
۴۲.....	شکل ۶-۳ مراحل مختلف تشنج
۴۴.....	شکل ۷-۳ نمونه ای از ثبت همزمان امواج تخلیه متعاقب از آمیگدال و قشر اتورینال
۵۱.....	شکل ۱-۴ اثر تزریق دو طرفه CHA به قشر اتورینال بر مدت زمان امواج تخلیه متعاقب آمیگدال
۵۲.....	شکل ۲-۴ اثر تزریق دو طرفه CHA به قشر اتورینال بر مدت زمان امواج تخلیه متعاقب قشر اتورینال

- شکل ۳-۴ اثر تزریق دو طرفه CHA به قشر انتورینال بر مدت زمان تأخیری بین تحریک و شروع مرحله ۴ حمله. ۵۳.....
- شکل ۴-۴ اثر تزریق دو طرفه CHA به قشر انتورینال بر مدت زمان مرحله ۵ تشنج. ۵۴.....
- شکل ۵-۴ کاهش اثرات CHA بر مدت زمان تخلیه متعاقب آمیگدال با تزریق CPT. ۶۱.....
- شکل ۶-۴ کاهش اثرات CHA بر مدت زمان تخلیه متعاقب قشر انتورینال با تزریق CPT. ۶۲.....
- شکل ۷-۴ افزایش اثرات CHA بر زمان تأخیری بین لحظه تحریک تا شروع مرحله ۴ حمله با تزریق CPT ۶۳.....
- شکل ۸-۴ کاهش اثرات CHA بر مدت زمان مرحله ۵ حمله با تزریق CPT. ۶۴.....
- شکل ۹-۴ طرح شماتیک گرفته شده از اطلس پاکسینوز و واتسون نشان دهنده موقعیت نوک الکتروود در آمیگدال. ۶۵.....
- شکل ۱۰-۴ طرح شماتیک گرفته شده از اطلس پاکسینوز و واتسون نشان دهنده موقعیت کانول تزریق در قشر انتورینال. ۶۶.....

فصل اول

مقدمه

مقدمه

صرع یکی از اختلالات رایج عصبی است که به دلیل ناشناخته بودن مکانیسمهای ایجاد آن راه درمان قطعی آن هنوز شناخته نشده است. از اینرو با استفاده از مدل‌های آزمایشگاهی ایجاد تشنج مطالعات فراوانی در حال انجام است.

یکی از مدل‌های رایج ایجاد تشنج، کیندلینگ است که در آن با تحریک مکرر ناحیه خاصی از مغز در حیوان آزمایشگاهی تشنج ایجاد می‌شود. به کمک این مدل آزمایشگاهی می‌توان نحوه ارتباط بین نواحی مختلف مغز را بررسی کرد و نقش داروها و مواد شیمیایی مختلف را بر تشنج ایجاد شده در یک ناحیه مشخص مورد بحث قرار داد.

کیندلینگ بهترین مدل برای ایجاد تشنجهای موضعی پیچیده می‌باشد [۱]. این نوع تشنجهای، شایعترین تشنجهای در انسان می‌باشند [۲،۳]. در تشنج‌های موضعی پیچیده، منشأ ایجاد تشنج معمولاً لوب گیجگاهی و سیستم لیمبیک است [۴،۵]. آمیگدال یکی از نواحی سیستم لیمبیک است که در ایجاد صرع لوب گیجگاهی دخالت دارد [۶] و همچنین یکی از مراکز حساس مغز برای ایجاد تشنج به روش کیندلینگ معرفی شده است [۴،۷].

از طرفی قشر انتورینال نیز در تولید حملات گیجگاهی دخالت دارد [۸،۹،۱۰،۱۱،۱۲] و به عنوان ناحیه‌ای مهم در شروع و گسترش حملات [۱۳] در نظر گرفته می‌شود. وجود ارتباط آناتومیکی و فیزیولوژیکی این قشر با آمیگدال مشخص شده است. به عنوان مثال اطلاعات مربوط به کنترل هیجان‌ات از هسته‌های قشری، جانبی و قاعده‌ای - جانبی آمیگدال به

قشر انتورینال ختم می‌شوند [۱۴]. همچنین از قشر انتورینال به هسته‌های جانبی و مرکزی آمیگدال اطلاعات زیادی گسیل می‌شود [۱۴، ۱۵].

همانطور که اشاره شد با استفاده از مدل کیندلینگ می‌توان تأثیر نواحی مختلف مغزی را بر یکدیگر بررسی کرد زیرا در این مدل یک ناحیه به عنوان کانون تشنج و بعضی نواحی مغزی به عنوان رله کننده امواج تشنجی عمل می‌کنند. با توجه به ارتباط آناتومیک بین آمیگدال و قشر انتورینال احتمال داده می‌شود که تغییر فعالیت یاخته‌های قشر انتورینال بر شدت تشنجات ناشی از کیندلینگ آمیگدال مؤثر باشد. بنابراین، می‌توان انتظار داشت عواملی که در این قشر دارای گیرنده بوده و با اثرگذاری بر گیرنده‌های خود فعالیت نورونهای این ناحیه را کم یا زیاد می‌کنند، بر حملات تشنجی ناشی از کیندلینگ آمیگدال نیز مؤثر باشند. یکی از این عوامل آدنوزین می‌باشد.

آدنوزین به عنوان یک ماده ضد تشنج درون‌زا شناخته شده است که غلظت آن در زمان تشنج بسیار زیاد می‌شود [۱۶]. تزریق سیستمیک آگونیستهای آن موجب مهار تشنجهای ناشی از کیندلینگ و تزریق آنتاگونیستهای آن باعث تقویت و تسریع این تشنجهای می‌گردند [۱۷، ۱۸، ۱۹، ۲۰، ۲۱، ۲۲]. اثرات ضد تشنجی آدنوزین با تزریق به داخل بطن مغز نیز مشاهده شده است.

با توجه به اینکه آدنوزین اثرات ضد تشنجی خود را از طریق گیرنده‌های آدنوزینی A_1 اعمال می‌کند [۲۴، ۲۵]، احتمال داده می‌شود نواحی مغزی که دارای این گیرنده باشند، در بروز اثرات ضد تشنجی آن نقش داشته باشند. تاکنون نقش برخی از این نواحی از جمله آمیگدال [۲۳]، هیپوکمپ [۲۲] و پری راینال [۲۶] در ایجاد اثرات ضد تشنجی آدنوزین نشان داده شده است. از طرفی، با توجه به وجود گیرنده‌های آدنوزینی A_1 در قشر انتورینال [۱۳]، این ناحیه نیز ممکن است در این رابطه نقش داشته باشد.

بنابراین، هدف از این تحقیق این است که نقش قشر انتورینال و فعالیت گیرنده‌های آدنوزینی A_1 این ناحیه در گسترش حملات تشنجی ناشی از تحریک آمیگدال بررسی شود.

فصل دوم

مروری بر مطالعات گذشته

وزارت اطلاعات و ارتباطات
جمهوری اسلامی ایران