

۱۳۸۰ / ۳ / ۲۰

دانشگاه تربیت مدرس
دانشکده علوم پزشکی

پایان نامه کارشناسی ارشد در رشته فیزیولوژی

عنوان:

اثر مهار برگشت پذیر ناحیه CA1 هیپوکمپ توسط
لیدوکائین بر روند و شدت حملات ناشی از کیندلینگ
آمیگدال در موشهای صحرایی

نگارش:

سید مصطفی مرتضوی درجه

استاد راهنما:

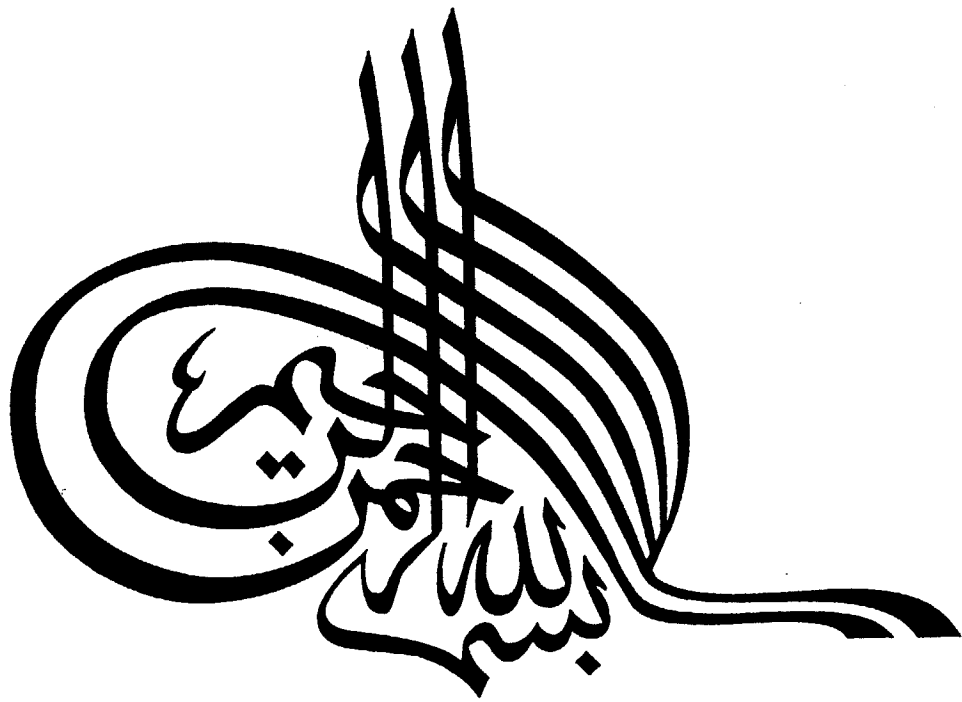
دکتر سید جواد میرنجفی زاده

011713

استاد مشاور:

دکتر یعقوب فتح الهی

شهریور ماه: ۷۹



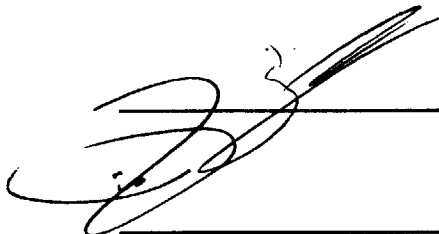
«فرم تأییدیه اعضای هیأت داوران مندرج در پایان نامه کارشناسی ارشد»

بدینوسیله پایان نامه کارشناسی ارشد خانم / آقای سیدمصطفی مرتضوی درجه
تحت عنوان: اثر مهار برگشت پذیر ناحیه GAI هیپوکمپ بر روند و شدت حملات ناشی از کنیدلینگ آمیگدال در
موشهای صحرایی
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.

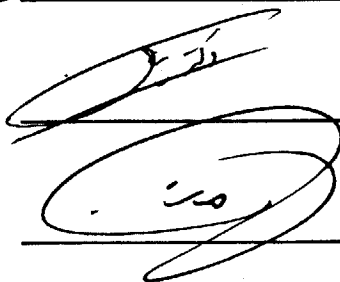


نام و نام خانوادگی و امضاء اعضای هیأت داوران:
جناب آقای دکتر سیدجواد میرنجفی زاده (استاد راهنما)

جناب آقای دکتر یعقوب فتح الهی (استاد مشاور)

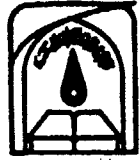


جناب آقای دکتر سهراب حاجی زاده (نماینده تحصیلات تکمیلی)



جناب آقای دکتر سیاح (استاد ناظر)

جناب آقای دکتر سهراب حاجی زاده



بسمه تعالی

آیین‌نامه چاپ پایان‌نامه (رساله)‌های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان‌نامه (رساله)‌های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیتهای علمی - پژوهشی دانشگاه است بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش‌آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می‌شوند:

ماده ۱ در صورت اقدام به چاپ پایان‌نامه (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 پایان‌نامه کارشناسی ارشد / رساله دکتری نگارنده در رشته *تربیت مدرس* است که در سال ۱۳۷۹ در دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی سرکار خانم / جناب آقای دکتر *سیدجواد سیرتقی*، مشاوره سرکار خانم / جناب آقای دکتر *عقرب نوح الهی* و مشاوره سرکار خانم / جناب آقای دکتر _____ از آن دفاع شده است.»

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

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

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

ماده ۶ اینجانب *سید مصطفی رضوی* دانشجوی رشته *تربیت مدرس* مقطع کارشناسی ارشد تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می‌شوم.

نام و نام خانوادگی: *سید مصطفی رضوی*

تاریخ و امضا:

این رساله را به

حضرت مهدی (عجل الله تعالی فرجه الشریف)

که جهان در انتظار حضور اوست،

حضرت امام خمینی، شهیدای عزیز، مقام معظم رهبری،

پدرم، روان پاک مادرم، برادران و خواهران عزیزم،

که خداشناسی، خودشناسی، محبت به ائمه اطهار (س) و خدمت به مردم را به من آموختند،

همسر مهربان و فرزند عزیزم

که زندگی با ایشان جلوه زیبایی دارد،

تقدیم می‌نمایم.

تشکر و قدردانی

جناب آقای دکتر سید جواد میرنجفی زاده به عنوان استاد راهنمای محترم این پایان نامه، در تمام مراحل انجام آزمایشها و نوشتن رساله، با دقت، صمیمیت و سعه صدر حضوری موثر داشتند. ضمن تشکر و قدردانی فراوان از این بزرگوار، آرزوی موفقیت ایشان را در تمام مراحل زندگی دارم.

و از جناب آقای دکتر یعقوب فتح اللهی استاد مشاور این پایان نامه که با صمیمیت و جدیت فراوان راهنماییهای ارزنده‌ای به اینجانب کردند، نهایت سپاسگزاری و تشکر را می‌نمایم.

از اساتید محترم گروه فیزیولوژی، جناب آقای دکتر سمنانیان و جناب آقای دکتر حاجی‌زاده که در طی تحصیل نکات علمی و اخلاقی زیادی را از ایشان فراگرفتم، سپاسگزاری می‌کنم.

از تمام دوستان عزیزی که با دلسوزی و محبت خود مراحل انجام تحقیق را آسانتر نمودند، علی‌الخصوص جناب آقای مسعود علاسوند، صمیمانه تشکر می‌نمایم. همچنین از راهنمایی‌های صادقانه سرکار خانم بناصادق قدردانی و تشکر می‌نمایم.

چکیده:

در این تحقیق جهت مطالعه نقش فعالیت نورونهای ناحیه CA1 هیپوکمپ پستی در گسترش حملات تشنجی و روند ایجاد تشنج ناشی از کیندلینگ آمیگدال، با تزریق لیدوکائین به صورت دو طرفه، فعالیت نورونهای این ناحیه کاهش داده شد و اثر این کاهش فعالیت بر حملات تشنجی و روند ایجاد تشنج بررسی گردید.

در همه حیوانات یک الکتروود سه قطبی در هسته قاعده ای - جانبی آمیگدال و دوکانول (بجز در گروه اول آزمایش دوم) در ناحیه CA1 هیپوکمپ پستی (هر طرف یک کانول) کار گذاشته شد. برای انجام تحقیق، دو آزمایش طراحی گردید و اجرا شد: در آزمایش اول، ابتدا با تحریک الکتریکی آمیگدال همه حیوانات کیندل شدند و سپس به شش گروه تقسیم گردیدند. در گروههای اول تا سوم، لیدوکائین ۱٪ به ناحیه CA1 هیپوکمپ پستی تزریق گردید (۱ میکرولیتر در ۲ دقیقه) و حیوانات این گروهها به ترتیب در فواصل ۵، ۱۵ و ۳۰ دقیقه تحریک شده و پارامترهای تشنجی در آنها اندازه گیری شد. در ۳ گروه دیگر نیز تزریق، تحریک و ثبت پارامترها همانند گروههای اول تا سوم صورت گرفت ولی از لیدوکائین ۲٪ استفاده گردید. در تمام گروههای ذکر شده یک روز قبل از تزریق لیدوکائین، محلول سالین به حیوانات تزریق شده و از داده های حاصل به عنوان کنترل استفاده گردید. نتایج حاصل از این آزمایش نشان داد که ۵ دقیقه پس از تزریق لیدوکائین ۱٪ و ۲٪ به هیپوکمپ، مدت زمان امواج تخلیه متعاقب کاهش پیدا کرده است. همچنین مدت زمان مرحله پنج تشنج نیز ۵ و ۱۵ دقیقه پس از تزریق لیدوکائین ۲٪ بطور معنی داری کاهش یافته است.

در آزمایش دوم، اثر مهار برگشت پذیر هیپوکمپ بر روند کیندلینگ مورد بررسی قرار گرفت. ابتدا حیوانات به ۴ گروه تقسیم شدند. در گروه اول، فقط الکتروود سه قطبی در هسته قاعده ای - جانبی آمیگدال کار گذاشته شد و در گروههای دوم، سوم و چهارم دوکانول نیز در ناحیه CA1 هیپوکمپ پستی کار گذاشته شد. حیوانات گروه اول و دوم، یک هفته پس از جراحی، روزانه یک تحریک دریافت کردند تا کیندل شدند. به گروههای سوم و چهارم هر روز به ترتیب سالین و لیدوکائین ۲٪ (۱ میکرولیتر در ۲ دقیقه) تزریق شده و پنج دقیقه پس از تزریق تحریک شدند. نتایج حاصل از این آزمایش نشان داد که تعداد روزهای لازم برای رسیدن حیوانات به مرحله ۵ تشنج و روزهای لازم جهت رسیدن حیوانات، از

مرحله چهارم به مرحله پنجم تشنج، در گروه چهارم بطور معنی داری نسبت به گروههای دیگر افزایش یافت. بنابراین می توان پیشنهاد کرد که هیپوکمپ در مراحل پایانی (و نه اولیه) کیندلینگ آمیگدال نقش مهمی را ایفا می کند.

واژه های کلیدی: صرع، تشنج، کیندلینگ، هیپوکمپ، آمیگدال، لیدوکائین.

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

۱	فصل اول: مقدمه
۳	فصل دوم: مروری بر مطالعات گذشته
۳	۱-۲- صرع
۳	۱-۱-۲- تعریف صرع
۴	۲-۱-۲- تقسیم‌بندی انواع صرع
۶	۳-۱-۲- نواحی مغزی دخیل در صرع
۷	۴-۱-۲- مدل‌های آزمایشگاهی صرع
۸	۲-۲- کیندلینگ
۸	۱-۲-۲- تاریخچه کیندلینگ
۹	۲-۲-۲- انواع کیندلینگ
۱۰	۳-۲-۲- ویژگی‌های پدیده کیندلینگ
۱۲	۴-۲-۲- انتشار امواج تخلیه متعاقب
۱۳	۵-۲-۲- رابطه بین کیندلینگ و صرع در انسان
۱۴	۳-۲- مکانیسم کیندلینگ
۱۴	۱-۳-۳- مطالعات الکتروفیزیولوژیک
۱۴	۲-۳-۲- مطالعات نوروفارماکولوژیک
۱۶	۳-۳-۲- مطالعات آناتومیک
۱۶	۴-۳-۲- مطالعات سلولی-مولکولی
۱۶	۴-۲- تشکیلات هیپوکمپ
۱۷	۱-۴-۲- آناتومی هیپوکمپ
۱۹	۲-۲-۴- مسیرهای آوران-وابران هیپوکمپ
۱۹	۳-۴-۲- نقش هیپوکمپ در فرایند تشنج

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
۲-۵- آمیگدال	۲۱
۲-۵-۱- آناتومی آمیگدال	۲۱
۲-۵-۲- نقش آمیگدال در ایجاد تشنج	۲۲
۲-۶- لیدوکائین	۲۲
۲-۶-۱- برخی مشخصات فارماکولوژیکی لیدوکائین	۲۴
۲-۶-۲- مکانیسم اثر لیدوکائین	۲۴
۲-۶-۳- لیدوکائین و کیندلینگ	۲۵
فصل سوم: ابزار و روشها	
۳-۱- آماده سازی جهت جراحی	۲۷
۳-۱-۱- تهیه الکتروود	۲۷
۳-۱-۲- تهیه کانول	۲۸
۳-۲- جراحی حیوانات	۲۹
۳-۳- مراقبتهای بعد از جراحی	۳۰
۳-۴- تحریک حیوان	۳۲
۳-۴-۱- اندازه گیری آستانه تحریک	۳۲
۳-۵- ثبت امواج تخلیه متعاقب	۳۳
۳-۶- تزریق دارو	۳۵
۳-۷- آزمایشها:	۳۶
۳-۷-۱- آزمایش اول	۳۶
۳-۷-۲- آزمایش دوم	۳۶

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۳۷	۳-۸- تعیین محل الکتروودوکانونل.....
۳۸	۳-۹- روشهای آماری.....
۳۹	فصل چهارم: نتایج.....
۳۹	۴-۱- اثر مهار برگشت پذیر ناحیه CA1 هیپوکمپ پستی بر شدت تشنج ناشی از کیندلینگ آمیگدال.....
۴۵	۴-۲- اثر مهار برگشت پذیر ناحیه CA1 هیپوکمپ پستی بر روند کیندلینگ آمیگدال.....
۵۳	۴-۳- برش گیری از مغز.....
۵۶	فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری.....
۶۴	نتیجه گیری کلی.....
۶۵	پیشنادهایی برای تحقیقات بعدی.....
۶۶	فهرست منابع.....

فهرست اشکال

عنوان	صفحه
شکل ۱-۲- مقطع هیپوکمپ و نواحی مختلف آن دیده می شود.....	۱۸
شکل ۲-۲- ارتباطات هیپوکمپ با نواحی مختلف مغزی.....	۱۸
شکل ۳-۲- ارتباط نورونهای بخشهای داخلی هیپوکمپ با هم و با نواحی اطراف هیپوکمپ.....	۲۰
شکل ۴-۲- رابطه هسته های آمیگدال با بخشهای مختلف مغز.....	۲۱
شکل ۵-۲- ساختمان شیمیایی لیدوکائین.....	۲۳
شکل ۱-۳- وسایل مورد استفاده در کارگذاری الکتروود.....	۲۸
شکل ۲-۳- چگونگی آزمایش کردن سالم بودن پوشش تفلونی الکتروودها به کمک اهم متر.....	۲۸
شکل ۳-۳- کانولها و سرنگ هامیلتون مورد نیاز برای تزریق به حیوان.....	۲۹
شکل ۴-۳- نحوه جراحی حیوان.....	۳۱
شکل ۵-۳- نحوه اتصال دستگاهها جهت تحریک و ثبت در بساط تحقیقاتی.....	۳۲
شکل ۶-۳- مراحل مختلف تشنج بعد از تحریک الکتریکی حیوان.....	۳۳
شکل ۷-۳- نحوه تزریق دوطرفه دارو به ناحیه هیپوکمپ.....	۳۵
شکل ۱-۴- مقایسه اثر تزریق لیدوکائین ۱٪ و ۲٪ به ناحیه CA1 هیپوکمپ بر مدت زمان امواج تخلیه متعاقب حاصل از آمیگدال.....	۴۱
شکل ۲-۴- اثر تزریق دوزهای ۱٪ و ۲٪ لیدوکائین به ناحیه CA1 هیپوکمپ بر معکوس فاصله تأخیری بین تحریک و مرحله چهارم.....	۴۲
شکل ۳-۴- بررسی اثر تزریق لیدوکائین ۱٪ و ۲٪ به ناحیه CA1 هیپوکمپ بر مدت زمان مرحله پنجم تشنج.....	۴۳
شکل ۴-۴- مقایسه تعداد تحریکات لازم برای رسیدن حیوانات ۴ گروه به مرحله اول تشنج.....	۴۶
شکل ۵-۴- مقایسه تعداد تحریکات لازم برای رسیدن حیوانات ۴ گروه به مرحله دوم تشنج.....	۴۷
شکل ۶-۴- مقایسه تعداد تحریکات لازم برای رسیدن حیوانات ۴ گروه به مرحله سوم تشنج.....	۴۸
شکل ۷-۴- مقایسه تعداد تحریکات لازم برای رسیدن حیوانات به مرحله چهارم تشنج.....	۴۹

فهرست اشکال

صفحه	عنوان
۵۰	شکل ۴-۸ - مقایسه تعداد تحرکات لازم برای رسیدن حیوانات به مرحله پنجم تشنج
۵۴	شکل ۴-۹ - طرح شماتیک گرفته شده از اطلس پاکسینوس و واتسون نشان دهنده موقعیت نوک الکتروود در آمیگدال
۵۵	شکل ۴-۱۰ - نمایش محدوده کارگذاری کانول در ناحیه CA1 هیپوکمپ پستی

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۵	جدول ۱-۲ تقسیم‌بندی انواع صرع.....
۴۴	جدول ۱-۴ اثر تزریق لیدوکائین به داخل ناحیه CA1 هیپوکمپ، بر مرحله تشنج.....
جدول ۲-۴	اثر تزریق لیدوکائین به داخل هیپوکمپ بر اختلاف روزهای لازم جهت رسیدن حیوان از هر مرحله تشنج، به مرحله بعدی.....
۵۱	جدول ۳-۴ - تأثیر مهار برگشت‌پذیر هیپوکمپ بوسیله لیدوکائین بر مرحله حمله در روز میانه روند کیندلینگ، آستانه تحریک و اولین امواج تخلیه متعاقب.....
۵۲	

فصل اول

مقدمه

صرع یکی از شایعترین اختلالات سیستم عصبی در انسان می باشد که از فعالیت غیرطبیعی، همزمان و کنترل نشده سلولهای مغزی حاصل می شود. جهت شناخت عوامل و مکانیسمهای مؤثر در ایجاد صرع و نواحی مغزی دخیل در آن و درمان این اختلال، تحقیقات وسیعی انجام گرفته است اما اطلاعات دانشمندان در این زمینه کافی نبوده و هنوز درمان قطعی صرع شناخته نشده است. صرع لوب گیجگاهی بیشترین درصد ابتلا به این ناراحتی عصبی را به خود اختصاص داده است [۵۱،۲۹]. سیستم لیمبیک بخشی از این لوب مغزی است که دارای نورونهای بسیار تحریک پذیر است [۱۰۴،۳۴]. هیپوکمپ، آمیگدالو شکنج دنداندار از نواحی حساس سیستم لیمبیک هستند که سلولهای آنها آمادگی زیادی برای ایجاد و تقویت امواج صرعی دارند [۵۷،۳۲،۲]. ناحیه هیپوکمپ در ایجاد، حفظ و گسترش تشنج نقش مهمی ایفا می نماید [۹۳،۹۲،۳] و این بخش یکی از مراکز مهم ایجاد صرع در انسان شناخته شده است [۸۵،۲۹] و با استفاده از مدل‌های آزمایشگاهی ایجاد تشنج تحقیقات زیادی بر روی نقش این ناحیه در فرایند تشنج در حال انجام می باشد. یکی از مدل‌های رایج آزمایشگاهی صرع، مدل کیندلینگ است. در این مدل با تحریک مکرر یک ناحیه مغزی به وسیله یک محرک الکتریکی با یک ماده شیمیایی، در حیوان تشنج ایجاد می کنند [۸۵،۶۸،۲۷،۴]. به علت اینکه در مدل کیندلینگ تشنجهای حاصله مشابه تشنج پیچیده موضعی در انسان بوده و به دلیل اینکه شروع و گسترش حملات تشنجی قابل کنترل است و صرع ایجاد شده در این مدل برای ماهها تداوم می یابد، لذا این مدل جهت انجام انواع تحقیقات آزمایشگاهی مناسب شناخته شده است [۷۷،۳۱]. با شناخت مکانیسم کیندلینگ و نواحی مغزی