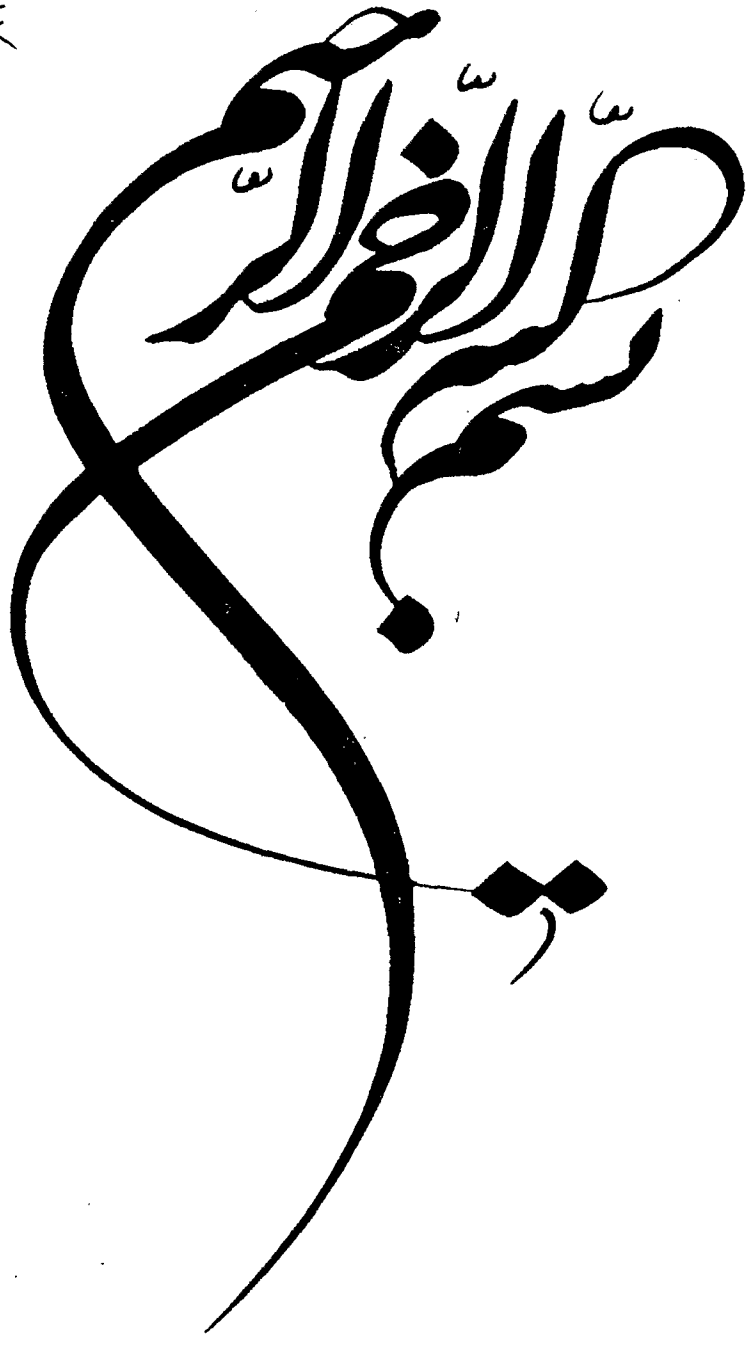
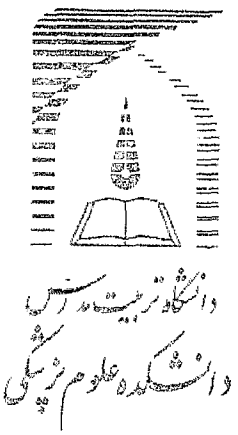
۱۲۱۷



۹۶۴۷۴



پایان نامه کارشناسی ارشد در رشته فیزیولوژی

عنوان موضوع

اثر تحریک الکتریکی با فرکانس پایین بر میزان بیان گیرنده های آدنوزینی A_1 و A_{2A} ژیروس دندانه دار در کیندلینگ مسیر پرفورنت در موش صحرایی

نگارش

علی جهانشاهی انور

استاد راهنما

دکتر سید جواد میرنجفی زاده

استاد مشاور

دکتر محمد جوان

پاییز ۱۳۸۶

۱۳۸۷ /۲/ ۵

۹۶۴۷۴

فرم تأییدیه اعضای هیأت داوران مندرج در پایان‌نامه کارشناسی ارشد»

بدینوسیله پایان‌نامه کارشناسی ارشد **علی جهانشاهی** رشته: **فیزیولوژی** گرایش:
تقدیم می‌شود. اینجانبان نسخهٔ نهائی این پایان‌نامه را از نظر فرم و محتوی بررسی و تأیید کرده و پذیرش آنرا برای تکمیل درجهٔ کارشناسی ارشد پیشنهاد می‌کنیم.

نام و نام خانوادگی و امضاء اعضای هیأت داوران:

جناب آقای دکتر سیدجواد میرنجفی زاده (استاد راهنما)

جناب آقای دکتر محمد جوان (استاد مشاور)

جناب آقای دکتر سعید سمنانیان (استاد ناظر و نماینده تحصیلات تکمیلی)

سرکار خانم مهیار جانی احمدی (استادناظر)

آئین نامه 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 فعالیتهای 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 "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 [redacted] است که در سال ۱۳۸۶ در دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی [redacted] و مشاوره [redacted] از آن دفاع شده است."

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

ماده ٤: در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تادیه کند.

ماده ۵: دانشجو 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 ٤ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تامین نماید.

ماده ٦ : اینجانب [redacted] دانشجوی رشته [redacted] مقطع [redacted] تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

نام ونام خانوادگی [redacted]

تاریخ و امضا ۸۶/۱۰/۲۷

دستورالعمل حق مالکیت مادي و معنوي در مورد نتایج پژوهشهاي علمي
دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاست های پژوهشی دانشگاه در راستای تحقق عدالت و کرامت انسانها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیات علمی، دانشجویان ، دانش آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهشهای علمی تحت عناوین پایان نامه، رساله و طرحهای تحقیقاتی که با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد ذیل را رعایت نمایند:

ماده ۱- حقوق مادی و معنوی پایان نامه ها/ رساله های مصوب دانشگاه متعلق به دانشگاه است و هر گونه بهره برداری از آن باید با ذکر نام دانشگاه و رعایت آیین نامه ها و دستورالعمل های مصوب دانشگاه باشد.

ماده ۲- انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و استاد راهنما مسئول مکاتبات مقاله باشند.
تبصره: در مقالاتی که پس از دانش آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان نامه/ رساله نیز منتشر می شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

ماده ۳- انتشار کتاب حاصل از نتایج پایان نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی دانشگاه باید با مجوز کتبی صادره از طریق حوزه پژوهشی دانشگاه و بر اساس آئین نامه های مصوب انجام می شود.

ماده ۴- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه در جشنواره های ملی، منطقه اي و بین المللی حاصل از نتایج مستخرج از پایان نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق حوزه پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵- این دستورالعمل در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۱۳۸٤/٤/۲۵ در شورای پژوهشی دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب لازم الاجرا است و هر گونه تخلف از مفاد این دستورالعمل، از طریق مراجع قانونی قابل پیگیری خواهد بود.

نام و نام خانوادگي . مرتضی شاه آبادی
تاریخ و امضاء ۸۶/۹/۲۷

چکیده

اعمال تحریکات الکتریکی با فرکانس پایین (Low-Frequency Stimulation; LFS) اثر مهاری بر روند کیندلینگ دارد. مطالعات قبلی نشان داده که این اثرات مهاری وابسته به الگوی LFS بوده و تا حدی به فعالیت گیرنده های آدنوزینی A_1 و A_{2A} بستگی دارد. در مطالعه حاضر اثرات ضد تشنجی LFS با فرکانس های مختلف و تأثیر آن بر تغییر بیان ژن گیرنده های آدنوزینی A_1 و A_{2A} در تشنجات ایجاد شده به روش کیندلینگ مورد بررسی قرار گرفت. حیوانات با تحریک الکتریکی (۱۲ بار در روز) مسیر پرفورنت کیندل شدند. LFS (۲۰۰ پالس با فرکانسهای ۰/۵، ۱ و ۵ هرتز) پس از هر بار تحریک کیندلینگ اعمال شد. پتانسیل های میدانی و شاخص زوج پالس قبل از تحریکات کیندلینگ ثبت می شدند. اعمال فرکانسهای مختلف LFS به مسیر پرفورنت اثر مهاری معنی داری در روند کیندلینگ داشت و باعث کاهش مدت زمان تخلیه های متعاقب و متوسط بروز مراحل رفتاری تشنجی در هر روز گردید. همچنین اعمال LFS به طور معنی داری از افزایش شیب پتانسیل های میدانی برانگیخته و دامنه اسپایک های تجمعی در طی کیندلینگ جلوگیری کرد. از طرف دیگر، اعمال LFS از افزایش تضعیف زوج پالس اولیه و ثانویه و افزایش تضعیف در تسهیل زوج پالس ایجاد شونده در نتیجه کیندلینگ، جلوگیری کرد. اثرات مهاری LFS بر پتانسیل های میدانی وابسته به فرکانس LFS بود. بررسی تغییرات بیان ژن گیرنده های آدنوزینی A_1 وA_{2A} توسط روش PCR نیمه کمی نشان داد اعمال LFS از کاهش بیان ژن گیرنده های آدنوزینی A_1 به دنبال کیندلینگ، جلوگیری کرد. در مقابل، اعمال LFS بیان ژن گیرنده های آدنوزینی A_{2A} را کاهش داد. این اثرات نیز وابسته به فرکانس بود. بر اساس این مطالعه پیشنهاد می شود که اثرات مهاری LFS بر روند کیندلینگ که از طریق مهار تقویت سیناپسی در شکنج دندانه دار ایجاد می شود تا حدی از طریق تغییر بیان ژن گیرنده های آدنوزینی A_1 (با مهار کاهش بیان ژن این گیرنده ها توسط کیندلینگ) و A_{2A} (با کاهش بیان ژن این گیرنده ها) وساطت می شود. این اثرات ممکن است وابسته به فرکانس LFS باشند.

واژگان کلیدی: کیندلینگ – تحریک الکتریکی با فرکانس پایین – گیرنده های آدنوزینی - شکنج دندانه دار

فهرست مطالب

عنوان | صفحه

فصل اول: مقدمه ۱

مقدمه ۲

فصل دوم: مروری بر مطالعات انجام شده..... ٦

۲-۱- صرع ۷

۲-۱-۱- انواع صرع..... ۷

۲-۲- مدل صرعی کیندلینگ..... ۸

۲-۲-۱- مراحل رفتاری حملات تشنجی در مدل کیندلینگ ۹

۲-۲-۲- رابطه بین کیندلینگ و صرع در انسان ۹

۲-۲-۳- الکتروفیزیولوژی کیندلینگ ۱۰

۲-۳- تشکیلات هیپوکمپ ۱۱

۲-۳-۱- شکنج دندانه دار و کیندلینگ ۱۲

۲-٤- الکتروتراپی ۱۳
۲-٤-۱- کاربرد الکتروتراپی در درمان صرع ۱۳
۲-٤-۲- تحریک الکتریکی با فرکانس پایین ۱٤
۲-٤-۳- اثرات LFS در کیندلینگ ۱۵
۲-٤-٤- اثرات سلولی تحریک الکتریکی با فرکانس پایین ۱٦
۲-۵- آدنوزین و گیرنده های آدنوزینی در مغز ۱۸
۲-۵-۱- نقش گیرنده های آدنوزین در اعمال اثر مهاری LFS ۱۹
۲-۵-۲- تغییرات گیرنده های آدنوزین در تشنجات صرعی ۲۰
۲-٦- تأثیر تغییرات فرکانس LFS بر اثر بخشی آن ۲۱
هدف تحقیق ۲۲
فصل سوم: مواد و روشها ۲٤
۳-۱- آماده سازی مواد و وسایل لازم ۲۵
۳-۱-۱- تهیه الکترود ۲٦
۳-۲- جراحی حیوانات ۲٦
۳-۳- تحریک حیوان برای ایجاد کیندلینگ ۲۷
۳-٤- کمیت های اندازه گیری شده ۳۰
۳-۵- روش اندازه گیری بیان ژنی گیرنده های آدنوزینی A_1 و A_{2A} ۳۰

۳-٦- گروه های آزمایشی ۳۳

الف) آزمایش اول- بررسی اثرات مهاری LFS بر روند کیندلینگ مسیر پرفورنت ۳۳

ب) آزمایش دوم- بررسی اثرات LFS بر میزان بیان ژن گیرنده های آدنوزینی A_1 و A_{2A} ۳٤.

۳-۷- روش تجزیه و تحلیل آماری ۳۵

فصل چهارم: نتایج ۳٦

٤-۱- نتایج آزمایش اول ۳۷

٤-۱-۱- اثر LFS بر روند کیندلینگ مسیر پرفورنت ۳۸

٤-۱-۲- اثر LFS بر ثبت پتانسیلهای میدانی در طی ایجاد کیندلینگ ٤۰

٤-۱-۳- اثر LFS بر شاخص زوج پالس ٤۳

٤-۲- نتایج آزمایش دوم- بررسی تأثیر فرکانس های مختلف LFS بر میزان بیان ژن گیرنده

های آدنوزینی A_1 و A_{2A} ٤٦

٤-۲-۱- بررسی کیفیت RNA ٤٦

٤-۲-۲- بهینه سازی تعداد واکنش PCR ٤۷

٤-۲-۳- نتایج آزمایش RFLP ٤۸

٤-۲-٤- بررسی تغیرات بیان ژن گیرنده های آدنوزینی A_1 و A_{2A} ٤۸

فصل پنجم: بحث ۵۰

۵-۱- اثر LFS بر پاسخهای رفتاری و الکتروفیزیولوژیک ناشی از کیندلینگ مسیر پرفورنت.. ۵۱

۵-۲- نقش اعمال فرکانس های مختلف LFS در تغییرات بیان ژن گیرنده های آدنوزینی A_1 و A_{2A} در جریان کیندلینگ مسیر پرفورنت ۵۶
پیشنهاد ها ۶۱
منابع ۶۲
چکیده انگلیسی ۷۳

فهرست جداول و شکل ها

عنوان | صفحه

جدول ۳-۱- توالی پرایمرهای مورد استفاده ۳۲

جدول ٤-۱- مقادیر شدت آستانه تحریکات کیندلینگ و شدت پالس آزمون ۳۷

جدول ٤-۲: مقادیر مجموع کل تخلیه های متعاقب (cADD) در گروه های آزمایشی مختلف ٤۰

شکل۲-۱- نمایی از ورودی و خروجی های شکنج دندانه دار..... ۱۲

شکل۳-۱- تصویر شماتیک از نحوه اتصال دستگاه های تحریک وثبات ۲۸

شکل۳-۲- نمونه ای از ثبت پتانسیل میدانی ناحیه شکنج دندانه دار..... ۲۹

شکل ۳-۳- الگوی آزمایشی از آغاز جراحی تا روز هفتم ۳٤

شکل ٤-۱- تأثیر LFS بر بروز مراحل رفتاری تشنج طی روند کیندلینگ ۳۸

شکل ٤-۲- اثر اعمال LFS بر مدت زمان تخلیه های متعاقب روزانه ۳۹

شکل ٤-۳- تأثیر اعمال LFS بر پتانسیل های میدانی در روند کیندلینگ ٤۱

شکل ٤-٤- درصد تغییرات دامنه اسپایکهای تجمعی (PS) ٤۲

شکل ٤-٥- تغییرات شاخص زوج پالس در روز هفتم به روز اول ٤۳

شکل ٤-٦- تغییرات شاخص زوج پالس در روز های اول، چهارم و هفتم ٤٤

شکل ٤-۷- در صد تغییرات در شاخص زوج پالس در روز ۷ نسبت روز ۱ ..... ٤٥

شکل ٤-۸- بررسی کیفی RNA ی استخراج شده ٤٦

شکل ٤-۹- تأثیر اعمال LFS با فرکانس های مختلف بر بیان گیرنده های آدنوزینی ٤۸

فصل اول

مقدمه

صرع (epilepsy) یک اختلال نورولوژیک با شیوع حدود یک درصد است که مشخصه آن تشنج های غیرقابل پیش بینی و دوره ای است [۱, ۲]. شایعترین نوع صرع در انسان صرع لوب گیجگاهی (Temporal lobe epilepsy) است [۳]. در این نوع صرع، هیپوکمپ نقش مهمی در عمومی شدن تشنجات دارد. به علاوه، نشان داده شده که در صرع لوب گیجگاهی فیبرهای خزه ای (آکسون سلول های گرانولی شکنج دندانه دار) به مقدار زیادی شروع به جوانه زدن کرده و لایه های سوماتیک و مولکولی شکنج دندانه دار را عصب دهی می کنند [٤]. کیندلینگ (Kindling) مدل مناسبی برای مطالعه روند صرع زایی (Epileptogenesis) است [٥, ٦]. دراین مدل استفاده از تحریکات الکتریکی زیر آستانه ای تکراری در نواحی خاصی از مغز جلویی نظیر هیپوکمپ، به تدریج سبب بروز رفتارهای تشنجی و در نهایت سبب ایجاد تشنجات عمومی می شود. مطالعات مورفولوژیک، الکتروفیزیولوژیک و فارماکولوژیک تشابهات برجسته‌ای را بین کیندلینگ و صرع لوب گیجگاهی انسان آشکار کرده است [٤].

در میان نواحی مختلف مغز، شکنج دندانه دار، به عنوان بخشی از تشکیلات هیپوکمپ (که نقش مهمی در صرع لوب گیجگاهی دارد)، یکی از نواحی حساس برای ایجاد کیندلینگ است [٤, ٧]. کیندلینگ باعث تقویت مدارهای مهاری و تحریکی در این ناحیه می شود [٨, ٩]. به طور مثال، نشان داده شده است که کیندلینگ شیب پتانسیل های پس سیناپسی میدانی و دامنه اسپایک های دسته جمعی را افزایش می دهد [۱۰, ۱۱]. علاوه بر این، کیندلینگ در ناحیهٔ شکنج دندانه دار تضعیف اولیه زوج پالس (۵۰-۱۰ میلی ثانیه) و تضعیف تأخیری زوج پالس (۱۰۰۰-۱۵۰ میلی ثانیه) را تقویت می کند،

که ممکن است ناشی از تقویت در انتقال سیناپسی نورونهای مهاری باشد. کیندلینگ تسهیل زوج پالس (۱۰۰-۷۰ میلی ثانیه) را نیز در این ناحیه کاهش می دهد [۱۲].

تحریک زوج پالس برای ارزیابی فعالیت سیناپسی مدارهای مهاری در شکنج دندانه دار مورد استفاده قرار می گیرد. با تحریک مسیر پرفورنت به شکل زوج پالس می توان تخمینی از مهار راجعه به دست آورد. اگر پالس دوم در محدودهٔ زمانی پتانسیلهای مهاری پس سیناپسی پاسخ اول قرار گیرد (کمتر از ۵۰ میلی ثانیه)، مقدار تضعیف پالس دوم نسبت به پالس اول معیاری از مهار اولیه است [۸, ۱۳, ۱٤]. در زوج پالس هایی با فواصل زمانی طولانی تر، اسپایک تجمعی دوم نسبت به اول بزرگتر خواهد بود و پدیده تسهیل مشاهده می شود. اما یک فاز دوم مهاری نیز پس از مرحلهٔ تسهیل وجود دارد. این فاز نسبت به فاز اولیه مهار ضعیف تر است و به جریان های پتاسیمی القا شده توسط کلسیم نسبت داده می شود. این مرحلهٔ دوم مهار در فواصل زمانی ۱۵۰ تا ۱۰۰۰ میلی ثانیه بین دو پالس اتفاق می افتد [۱۲].

وقوع تشنج در حدود ۲۵ درصد از بیماران صرعی، با دارو درمانی قابل کنترل نمی باشد [۱۵]. درمان جراحی نیز تنها در صورت تک کانونی بودن صرع قابل استفاده است و عوارض غیرقابل برگشتی را به دنبال دارد. در دو دهه اخیر تحریک الکتریکی مغز به عنوان یک درمان کمکی و گاهی اصلی در بیماران صرعی مقاوم به درمان مورد توجه قرار گرفته است. تحریک الکتریکی (عمدتاً با فرکانس بالا) در نواحی عمقی مختلفی از مغز برای درمان صرع اعمال شده است [۱٦]. اما در مطالعات *in vivo* و *in vitro* اثرات ضد تشنجی تحریک با فرکانس پایین (Low-frequency stimulation; LFS) نیز مشاهده شده است [۱۵, ۱۷].

LFS (۱ تا ۵ هرتز) همانطور که باعث القای تضعیف طولانی مدت [۱۸] و تضعیف پس از تقویت (depotentiation) می شود [۱۹]، تأثیر محافظتی بلند مدتی بر فعالیت صرعی دارد. از لحاظ بالینی، مشاهده شده که در بیماران مبتلا به صرع لوب گیجگاهی، LFS تعداد اسپایک های بین حمله ای را

کاهش می دهد [۲۰-۲۲]. به علاوه، نشان داده شده است که در موشهای آزمایشگاهی کیندل شده، LFS اثر مهاری بر کانون صرع دارد [۲۱, ۲۲].

هر چند مکانیسم هایی که LFS از طریق آنها اثرات ضد تشنجی خود را اعمال می کند هنوز روشن نشده است، اما شواهدی وجود دارد که نشان می دهد LFS از طریق ایجاد تضعیف طولانی مدت (LTD) و یا ایجاد تضعیف پس از تقویت باعث ایجاد نوعی شکل پذیری (Plasticity) سیناپسی می شود [۲۳]. LFS با افزایش رهایش نوروترانسمیترهای مهاری و نورومودولاتورها از جمله آدنوزین، سبب ایجاد LTD یا تضعیف پس از تقویت می شود [۲٤, ۲۵]. از طرفی، مطالعات انجام گرفته نشان می دهد آدنوزین از طریق گیرنده های A_1 و A_{2A} در ایجاد تضعیف پس از تقویت ناشی از LFS نقش دارد [۲٤, ۲٦]. مطالعه قبلی این آزمایشگاه نیز نشان داد که گیرنده های آدنوزینی A_1 نقش بسزایی در اعمال اثرات مهاری LFS در روند کیندلینگ مسیر پرفورنت دارند [۲۷]. با توجه به اثرات ضد تشنجی بارز آدنوزین و نقش آن در تضعیف پس از تقویت و همچنین حضور گیرنده‌های آدنوزین در ناحیه هیپوکمپ و شکنج دندانه دار، این احتمال مطرح می شود که استفاده از تحریکات با فرکانس پایین در فاصله کوتاهی بعد از تحریکات کیندلینگ باعث تقویت اثرات مهاری آدنوزین در نواحی هیپوکمپ و مهار روند صرع زایی شود.

بر اساس مطالعات انجام شده تشنجات صرعی باعث کاهش تعداد گیرنده های A_1 می شوند [۲۸]. از آنجا که آدنوزین از طریق گیرنده های A_1 موجب تسهیل در ایجاد تضعیف پس از تقویت توسط LFS می شود [۲٦]، می توان احتمال داد که LFS با جلوگیری از کاهش همین گیرنده هابه دنبال تشنجات صرعی، موجب بروز اثرات مهاری بر کیندلینگ شود. از طرف دیگر گزارش هایی نیز وجود دارد، مبنی بر اینکه گیرنده های آدنوزینی A_{2A} ، در اثر تشنجات صرعی دچار تنظیم افزایشی می گردند [۲۹]، بنابراین، با توجه به نقش تسهیلی این گیرنده ها در روند تشنجات، احتمال کاهش گیرنده های مذکور در اثر LFS نیز وجود دارد.

برای بررسی بهتر تأثیر LFS بر پدیده کیندلینگ در این تحقیق تأثیر فرکانس های مختلف LFS بـر تقویت سیناپسی ناشی از کیندلینگ و بیان ژن گیرنده های آدنوزینی A_1 و A_{2A} در ناحیه شکنج دندانـه دار مورد بررسی قرار گرفت. با توجه بـه گـزارش هـای قبلـی [۳۰, ۳۱]. و همچنـین داده هـای اخیـر آزمایشگاه ما، آدنوزین و گیرنده های آدنوزینی A_1 و A_{2A} در ایجاد پدیده تضعیف پس از تقویت نقش دارند [۳۲-۳٤]. علاوه براین، براساس مطالعات انجام شده اعمال تغییر در مشخصـات مـوج تحریکـی باعث تغییر کارایی و مکانیسم LFS در ایجاد اثرات مهاری آن می شـود [۳۵]. مطالعـات قبلـی مـا نیـز نشان داده خصوصیات الگوی LFS نقـش اساسـی در اعمـال اثـرات آن دارد [۳٦]. یکـی از مهمتـرین مشخصه های LFS ، فرکانس امواج می باشد. بر اساس مطالعات انجام شده، مکانیسم ایجاد LTD بسته به فرکانس LFS تغییر می کند [۳۷]. مطالعه این موضوع که تغییر در فرکانس LFS چه تأثیری بر اثرات ضد تشنجی آن خواهد داشت، می تواند در دستیابی به بهترین الگـوی LFS در درمـان صـرع وتشـنج نقش مهمی داشته باشد. بنابراین، در این تحقیق برای بررسی اینکه آیا اثرات LFS در روند صرع زایـی می تواند بسته به فرکانس آن باشـد، از فرکـانس هـای ۰/۵، ۱ و۵ (فرکـانس ۰/۵ بـه عنـوان کمتـرین فرکانس عنوان شده، فرکانس ۵ به عنوان بالاترین فرکانس و ۱ به عنوان متداول ترین فرکـانس مطالعـه شده) استفاده گردید و تأثیر اعمال LFS با فرکانس های فوق بر روند کیندلینگ مسیر پرفورنت و تغییر در بیان ژن گیرنده های آدنوزینی A_1 و A_{2A} در شکنج دندانه دار، به عنوان یک مکانیسـم احتمـالی در ایجاد اثرات ضد تشنجی LFS مورد بررسی قرار گرفت.

فصل دوم

مروری بر منابع

۲-۱- صرع

صرع (Epilepsy) بعد از سکته مغزی شایعترین اختلال نورولوژیک (با شیوع حدود ۱٪ درافراد بالغ و ۲٪ در کودکان) است که حداقل ۵۰ میلیون نفر در دنیا به آن مبتلا هستند [۳۸, ۳۹]. صرع در تمامی گروه‌های سنی دیده می‌شود، اما در میان کودکان و افراد پیر از شیوع بالاتری برخوردار است. شایعترین نوع صرع در افراد بالغ، صرع لوب گیجگاهی (Temporal Lobe Epilepsy) است [۲, ۳]. بطور کلی، به فعالیت الکتریکی غیر طبیعی، همزمان و آشفته دسته ای از نورونها تشنج (Seizure) گفته می‌شود. اگر این تشنج ها به صورت خودبخودی و راجعه بروز کنند نوعی اختلال عصبی به نام صرع (Epilepsy) ایجاد می شود [٤٠]. واژهٔ Epilepsy از کلمه یونانی Epilambanien (به معنای حمله) گرفته شده است [٤١]. صرع به اشکال مختلف شامل آشفتگی در رفتار، حس، حرکت و ادراک دیده می شود. این آشفتگی‌ها ممکن است با تغییر در سطح هوشیاری همراه باشد [۳۸, ۳۹].

۲-۱-۱- انواع صرع

انجمن بین المللی مقابله با صرع (International League Against Epilepsy) در سال ۱۹۸۱ یک تقسیم بندی کلی برای تشنج ها مطرح کرد و آنها را در دو دسته کلی موضعی و عمومی قرار داد [٤٢]. صرع موضعی از ناحیه مشخصی در مغز شروع شده و به دو نوع ساده و پیچیده تقسیم می گردد. نزدیک به ٦٠٪ افراد مصروع، صرع موضعی دارند. در صرع موضعی ساده، فرد مصروع هوشیار باقی می‌ماند و احساسهایی غیر عادی تجربه می کند. در صرع موضعی پیچیده، سطح هوشیاری نیز کاهش می یابد ولی بندرت احساسهای غیر عادی تجربه می‌شوند. در صرع لوب گیجگاهی، که از نوع تشنج های موضعی پیچیده بوده و شایعترین نوع صرع در بالغین است [۳]، گاهی اوقات تشنج بطور

ثانویه عمومی می گردد (Secondary generalized). چون کانون های تشنج در این نوع صرع از ساختمان های لوب گیجگاهی منشأ می گیرند، به این نام خوانده می شود [٤١, ٤٢].

حساسیت بخش‌های مختلف لوب گیجگاهی به صرع متفاوت است. در ٢٥٪ افراد مصروع، کانون صرع در هیپوکمپ، ١٠٪ در آمیگدال می باشد [٤١, ٤٣].

٢-٢- مدل صرعی کیندلینگ

استفاده از مدل های آزمایشگاهی ایجاد صرع در شناخت هر چه بهتر مکانیسم ها و عوامل دخیل در صرع، ارزیابی داروهای ضد صرع و دستیابی به روش های درمانی مؤثر در این بیماری بسیار مفید می باشد. مدل کیندلینگ یکی از مدل های رایج برای ایجاد صرع لوب گیجگاهی است. در این مدل اعمال مکرر تحریکات الکتریکی که شدت آنها کمتر از آستانه لازم برای ایجاد تشنج رفتاری می باشد، به تدریج موجب بروز رفتار تشنجی در حیوان می گردد. تشنج های حاصل از این مدل مشابه تشنج های موضعی پیچیده است که به صورت ثانویه عمومی می شوند [٤٤].

کیندلینگ به عنوان مدلی برای یادگیری و حافظه نیز مطرح شده است [٤٥]. در حین فرایند کیندلینگ تخلیه های الکتریکی از موضع تحریک به نواحی دیگر در مغز منتشر شده و فعالیت آن نواحی را به گونه ای تغییر می دهند که علائم حرکتی تشنج بوجود می آید. این پاسخهای حرکتی بتدریج عمومی و فراگیر می شوند. اگر تحریکات منحصر به نواحی قشر لیمبیک نظیر آمیگدال یا هیپوکمپ باشد، نمی تواند باعث تشنجات کلونیک اندام های جلویی شود و این نشان می دهد که فعالیت تشنجی لیمبیک بایستی از طریق ساختارهای حد واسط به ساختارهایی در مغز دسترسی پیدا کند که به مراکز حرکتی در مغز و نخاع مرتبط هستند [٤٦].

مزایای کیندلینگ نسبت به سایر مدل های آزمایشگاهی ایجاد صرع عبارت است از: (١) قابل مشاهده و ارزیابی بودن روند صرع زایی (Epileptogenesis) منزمن؛ (٢) قابل کنترل بودن الگوی

گسترش و عمومی شدن تشنج و (۳) قابل دستکاری بودن دوره های حمله، بین حمله و پس از حمله[٤].

۲-۲-۱- مراحل رفتاری حملات تشنجی در مدل کیندلینگ

Racine در سال ۱۹۷۲ مراحل رفتاری تشنج را در مدل کیندلینگ براساس شدت به پنج مرحله تقسیم کرد [٦]، که عبارتند از: (۱) حرکات دهان و صورت (Facial clonus)، (۲) حرکت سر به طرف بالا وپایین (Head nodding)، (۳) کلونوس اندام جلویی طرف مقابل نسبت به محل تحریک (Contralateral forelimb clonus)، (٤) کلونوس اندام های جلویی دو طرف و ایستادن روی هر دو پا (Rearing)، (٥) ایستادن روی هر دو پا و افتادن حیوان (Rearing and falling).

حیوانی که مرحله ٥ تشنج را نشان دهد برای همیشه کیندل می ماند که بیانگر تغییرات ساختاری در مغز است. سرعت پیشرفت مراحل مختلف بالا شاخصی برای ارزیابی روند صرع زایی است. مرحله ۱ و ۲ ناشی از فعالیت الکتریکی اولیه در ناحیه لیمبیک است. مرحله ۳ فعالیت تشنجی کانونی را نشان می دهد و مراحل ٤ و ٥ بیانگر گسترش تحریک در مدارهای خارج از سیستم لیمبیک است [٤۳].

۲-۲-۲- رابطه بین کیندلینگ و صرع در انسان

کیندلینگ در بسیاری از ویژگی های مشابه تشنج های موضعی پیچیده در انسان است. این ویژگی ها عبارتند از [٤۷]:

۱- الگوهای رفتاری و الکتروانسفالوگرام

۲- حساسیت مشابه به داروهای ضد تشنجی

۳- ایجاد حملات خودبخودی (همانند صرع) پس از تحریکات بسیار زیاد و بروز متوالی مرحله ٥ تشنج

٤- ایجاد تغییر پایدار در عملکرد مغز به دنبال کامل شدن کیندلینگ