بسم الله
الرحمن الرحیم

دانشگاه تربیت مدرس
دانشکده علوم پزشکی

رساله

دوره دکتری تخصصی (Ph.D.) در رشته فیزیولوژی

عنوان

بررسی نقش احتمالی پدیده مهار منتشر شونده قشری در مدل تشنجی هیپوکامپ و آمیگدال موش صحرایی

نگارش

پرویز شهابی

اساتید راهنما

دکتر علی گرجی

دکتر یعقوب فتح اللهی

اساتید مشاور

دکتر مهیار جان احمدی

دکتر سید جواد میر نجفی زاده

پاییز ۱۳۸۹

بسمه تعالی

تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از رساله دکتری

آقای پرویز شهابی ایرانق رشته فیزیولوژی رساله دکتری خود را با عنوان: بررسی مکانیسم های احتمالی ناشی از پدیده مهار منتشر شونده قشری در ایجاد صرع لوب گیجگاهی

در تاریخ ۸۹/۹/۱۴ ارائه کردند. اعضای هیات داوران نسخه نهایی این رساله را از نظر فرم و محتوا تایید کرده است و پذیرش آنرا برای تکمیل درجه دکتری پیشنهاد می‌کنند.

اعضای هیات داوران	نام و نام خانوادگی	امضاء
استاد راهنمای اصلی	دکتر علی گرجی	
استاد راهنمای دوم	دکتر یعقوب فتح الهی	
استاد مشاور	دکتر مهیار جان احمدی	
استاد مشاور	دکتر سید جواد میر نجفی زاده	
استاد ناظر	دکتر سعید سمنانیان	
استاد ناظر	دکتر نیما نادری	
استاد ناظر	دکتر محمد سیاح	
استاد ناظر و نماینده تحصیلات تکمیلی	دکتر محمد جوان	

آیین‌نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهشهای علمی دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاست‌های پژوهشی و فناوری 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 هیأت علمی، دانشجویان، دانش‌آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهشهای علمی که تحت عناوین پایان‌نامه، رساله و طرحهای تحقیقاتی با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد زیر را رعایت نمایند:

ماده ۱- حق نشر و تکثیر پایان نامه/ رساله و درآمدهای حاصل از آنها متعلق به دانشگاه می باشد ولی حقوق معنوی پدید آورندگان محفوظ خواهد بود.

ماده ۲- انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و با تایید استاد راهنمای اصلی، یکی از اساتید راهنما، مشاور و یا دانشجوی مسئول مکاتبات مقاله باشد. ولی مسئولیت علمی مقاله مستخرج از پایان نامه و رساله به عهده اساتید راهنما و دانشجو می باشد.

تبصره: در مقالاتی که پس از دانش‌آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه/ رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

ماده ۳- انتشار کتاب و یا نرم افزار و یا آثار ویژه (اثری هنری مانند فیلم، عکس، نقاشی و نمایشنامه) حاصل از نتایج پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی کلیه واحدهای دانشگاه اعم از دانشکده ها، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده ها، پارک علم و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و براساس آئین‌نامه‌های مصوب انجام شود.

ماده ٤- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه یافته ها در جشنواره‌های ملی، منطقه‌ای و بین‌المللی که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵- این آیین‌نامه در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۸۷/٤/۱ در شورای پژوهشی و در تاریخ ۸۷/٤/۲۳ در هیأت رئیسه دانشگاه به تایید رسید و در جلسه مورخ ۸۷/۷/۱۵ شورای دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم‌الاجرا است.

«اینجانب **پرویز شهابی** دانشجوی رشته **فیزیولوژی** ورودی سال تحصیلی **۸۶-۸۵** مقطع **دکتری** دانشکده **علوم پزشکی** متعهد می شوم کلیه نکات مندرج در آیین نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش های علمی دانشگاه تربیت مدرس را در انتشار یافته های علمی مستخرج از پایان نامه / رساله تحصیلی خود رعایت نمایم. در صورت تخلف از مفاد آیین نامه فوق الاشعار به دانشگاه وکالت و نمایندگی می دهم که از طرف اینجانب نسبت به لغو امتیاز اختراع بنام بنده و یا هرگونه امتیاز دیگر و تغییر آن به نام دانشگاه اقدام نماید. ضمناً نسبت به جبران فوری ضرر و زیان حاصله براساس برآورد دانشگاه اقدام خواهم نمود و بدینوسیله حق هرگونه اعتراض را از خود سلب نمودم ».

امضاء
تاریخ

آئين‌نامه پايان‌نامه (رساله)هاي دانشجويان دانشگاه تربيت مدرس

نظر به اينكه چاپ و انتشار پايان‌نامه (رساله)هاي تحصيلي دانشجويان دانشگاه تربيت مدرس، مبين بخشي از فعاليت‌هاي علمي پژوهشي دانشگاه است. بنابراين به منظور آگاهي و رعايت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان اين دانشگاه نسبت به رعايت موارد ذيل متعهد مي‌شوند:

ماده ١ : در صورت اقدام به چاپ پايان‌نامه (رساله)ي خود، مراتب را قبلاً به‌طور كتبي به دفتر ‘‘دفتر نشر آثار علمي’’ دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ٢ : در صفحه سوم كتاب (پس از برگ شناسنامه)، عبارت ذيل را چاپ كند:
‘‘ كتاب حاضر، حاصل **رساله دكتري** نگارنده در رشته **فيزيولوژی** است كه در سال **١٣٨٩** در دانشكده علوم پزشكي دانشگاه تربيت مدرس به راهنمايي **دكتر علی گرجی و دكتر يعقوب فتح اللهی** ، مشاوره **دكتر مهيار جان احمدی و سيد جواد مير نجفی زاده** از آن دفاع شده است.

ماده ٣ : به منظور جبران بخشي از هزينه‌هاي انتشارات دانشگاه، تعداد يك درصد شمارگان كتاب (در هر نوبت چاپ) را به ‘‘دفتر نشر آثار علمي’’ دانشگاه اهداء كند. دانشگاه مي‌تواند مازاد نياز خود را به نفع مركز نشر در معرض فروش قرار دهد.

ماده ٤ : در صورت عدم رعايت ماده ٣، ٥٠% بهاي شمارگان چاپ شده را به‌عنوان خسارت به دانشگاه تربيت مدرس، تاديه كند.

ماده ٥ : دانشجو تعهد و قبول مي‌كند در صورت خودداري از پرداخت‌هاي بهاي خسارت، دانشگاه مذكور را از طريق مراجع قضايي مطالبه و وصول كند، به علاوه به دانشگاه حق مي‌دهد به منظور استيفاي حقوق خود، از طريق دادگاه، معادل وجه مذكور در ماده ٤ را از محل توقيف كتابهاي عرضه شده نگارنده براي فروش، تامين نمايد.

ماده ٦ : اينجانب **پرويز شهابی** دانشجوي رشته **فيزيولوژی** مقطع **دكتری** تعهد فوق و ضمانت اجرايي آن را قبول كرده، به آن ملتزم مي‌شوم.

نام و نام خانوادگي
تاريخ و امضا

تقدیم به :

روح پاک پدرم و مادر گرامیم

همسر فداکار و همیشه مهربانم

برادران و خواهران عزیزم

و

همه آنان که قلبشان بر شرافت انسان می تپد

با تشکر و قدردانی فراوان از

اساتید راهنمای بزرگوارم

جناب آقای دکتر گرجی که در تمامی مراحل این تحقیق اینجانب را یاری نمودند و در راه کسب دانش از هیچ مساعدتی دریغ نورزیدند.

استاد فرهیخته و فرزانه جناب آقای دکتر فتح اللهی که افتخار شاگردی و کسب دانش از محضر ایشان را داشتم.

اساتید مشاور ارجمندم

سرکار خانم دکتر جان احمدی که با گشاده رویی اینجانب را مشاوره و راهنمایی نمودند.

جناب آقای دکتر سید جواد میر نجفی زاده که از حمایت های بیدریغشان در همه حال بهره مند بودم.

و با سپاس از

اساتید محترم گروه فیزیولوژی، جناب آقای دکتر سمنانیان، جناب آقای دکتر حاجی زاده، جناب آقای دکتر جوان و جناب آقای دکترمانی که از محضرشان استفاده فراوان بردم.

اساتید و کارشناسان محترم دانشگاه مونستر آلمان

کارشناسان گروه فیزیولوژی، آقایان نعیمی و سلیمی

کارشناسان دانشگاه، آقایان موسوی، میرزاخانی، کریمی، مرادی و خانم ها دباغ، پهلوان، باقری و زیبایی

همکلاسی‌های خوبم آقایان میلادی، بیات، عزیزی، رضایی و خانم ها صفری و خضری

دوستان عزیزم شجاعی، صادق و همه دانشجویان گروه فیزیولوژی

و در پایان بر خود لازم می دانم از خانواده محترم آقای دکتر گرجی به خاطر حمایت بیدریغشان از اینجانب در کشور آلمان تشکر نمایم.

چکیده

مقدمه: مهار منتشر یک واقطبیدگی نوروگلیالی است که نقش مهمی در اختلالات نورولوژیک همچون صرع و میگرن همراه با حمله ناگهانی دارد. شروع و گسترش مهار منتشر، تحریک پذیری شبکه عصبی را تعدیل می کند. در ابتدا یک دوره تحریک پذیری کوتاه مدت وجود دارد که بلافاصله با مهار یاخته‌های عصبی دنبال می شود و سپس با یک فاز تحریک پذیری ثانویه طولانی مدت همراه است. در این مطالعه خصایص الکتروفیزیولوژیک یاخته‌های عصبی ناحیه CA1 هیپوکمپ و بادامه جانبی در دوره تحریک پذیری ثانویه بررسی شده است.

روش‌ها: این مطالعه روی مقاطع زنده هیپوکمپ-بادامه-قشر نو موش صحرایی انجام شده است که در آن با KCl، مهار منتشر شونده ایجاد می گردید. در این مقاطع با کاربرد آنتاگونیست گیرنده بیکوکولین در غلظت زیر آستانه تشنج (۱/۲۵ µmol/L) به مدت ٤٥ دقیقه، مهار منتشر در ثبت برون یاخته‌ای منجر به ایجاد پتانسیل‌های میدانی Ictal و Interictal و در ثبت درون یاخته‌ای، منجر به إلقاء PDS (Paroxysmal Depolarization Shift) می‌شود.

یافته‌ها: بعد از ایجاد مهار منتشر در هر دو ناحیه CA1 و بادامه جانبی پتانسیل استراحت غشاء در راستای واقطبیدگی بود، آستانه پتانسیل عمل کاهش و بسامد فعالیت خود به خودی به طور معنی‌داری افزایش یافت. در طول تزریق جریان، دامنه افزایش و فواصل بین اسپایک به طور معنی‌داری کاهش یافت و بیشتر یاخته‌های عصبی از سریع به آهسته سازش تبدیل شدند و طول مدت PDS و پتانسیل‌های میدانی صرعی افزایش معنی‌داری نشان دادند. همچنین نشان داده شد که استفاده از آنتاگونیست گیرنده‌های گلوتامات (AMPA ,NMDA) و مهار کننده کانال‌های K^+ وCa^{2+} به طور معنی داری دامنه پتانسیل‌های میدانی پس سیناپسی تحریکی بعد از مهار منتشر را کاهش می‌دهد.

نتیجه گیری: نتایج بر نقش احتمالی مهار منتشر به عنوان ساز و کاری برای وقوع صرع لوب گیجگاهی در بافت‌های عصبی مستعد با افزایش تحریک یا کاهش مهار دلالت دارد. مطالعه فاز تحریک پذیری ثانویه، فهم ما از ساز و کار عملکرد مهار منتشر در اختلالات نورولوژیک را زیاد می‌کند. این یافته‌ها ممکن است راههای درمان صرع را بهبود بخشند.

واژه‌های کلیدی: صرع، برش افقی، مهار منتشر، فعالیت انفجاری تشنجی، بیکوکولین

فهرست مطالب

فصل اول: مقدمه و مروری بر مطالعات گذشته ۱

۱-۱. مقدمه ۲

۱-۲. مهار منتشر (SD) ۵

۱-۲-۱. تاریخچه مهار منتشر ۵

۱-۲-۲. زایش مهار منتشر ٦

۱-۲-۳. خصایص یاخته‌ای مرتبط با SD ۷

۱-۲-٤. نقش K^+ در ایجاد SD ۱۰

۱-۲-۵. بافر فضایی آستروسیتی K^+ و گسترش SD ۱۲

۱-۲-٦. عملکرد گیرنده‌های گلوتامات و SD ۱٤

۱-۲-۷. ارتباط بین هوموستاز Ca^{2+} و SD ۱۵

۱-۳. اتورادیوگرافی گیرنده‌ها ۱۵

۱-٤. بیماریهای ناشی از SD ۱۷

۱-٤-۱. SD و فاز حمله ناگهانی در میگرن ۱۷

۱-٤-۲. SD و بیماریهای عروقی مغزی (CVD) ۱۷

۱-٤-۲-۱. خونریزی درون مغزی ۱۹

۱-٤-۲-۲. خونریزی زیر عنکبوتیه (SAH) ۱۹

۱-٤-۳. SD و صرع ۲۰

۱-٤-۳-۱. ساز و کارهای یاخته‌ای و مولکولی صرع ۲۱

۱-٤-۳-۲. امواج شارپ ریتمیک خود به خودی ۲۳

۱-٤-٤. فراموشی کلی گذرا TGA ۲۵

۱-۵. ایجاد تقویت سیناپسی طولانی مدت ۲٦

۱-٦. هیپوکامپ ۲۷

۱-٦-۱. ورودیها و خروجی‌های هیپوکمپ ۲۸

۱-٦-۲. سیناپس‌های هیپوکمپ ۲۹

۱-٦-۳. نواحی اصلی هیپوکمپ..... ۲۹
۱-٦-۳-۱. ناحیهCA3 ..... ۲۹
۱-٦-۳-۲. ناحیه CA1 ..... ۳۰
۱-٦-٤. هیپوکمپ و تشنج..... ۳۱
۱-۷. بادامه..... ۳۱
۱-۷-۱. شکل پذیری سیناپسی LA ۳۳
۱-۷-۲. دروازه مهاری شکل پذیری سیناپسی در بادامه جانبی..... ۳۳
فصل دوم: مواد و روش‌ها..... ۳٦
۲-۱. آماده کردن نمونه بافتی..... ۳۷
۲-۲.روش ایجاد SD..... ۳۸
۲-۳. روش اندازه‌گیری فعالیت یاخته عصبی..... ۳۹
۲-٤. ثبت سیگنال‌های درون یاخته‌ای..... ۳۹
۲-٤-۱. متغیرهای ثبت درون یاخته‌ای..... ٤۰
۲-٤-۲. متغیرهای اندازه‌گیری شده بعد از تزریق جریان مثبت..... ٤۱
۲-٤-۳. متغیرهای فعالیت صرعی..... ٤۲
۲-۵. ثبت برون یاخته‌ای..... ٤۳
۲-۵-۱. ثبت پتانسیل‌های میدانی صرعی EFP..... ٤۳
۲-۵-۲. ثبت پتانسیل‌های میدانی از ناحیه CA1 در مقاطع افقی مغز..... ٤۳
۲-۵-۳: ثبت پتانسیل‌های برانگیخته از LA در مقاطع افقی مغز..... ٤٤
۲-٦. ایجاد تقویت سیناپسی طولانی مدت..... ٤٤
۲-۷. گروههای آزمایشی..... ٤۵
۲-۷-۱. مطالعه اول..... ٤۵
۲-۷-۲. مطالعه دوم..... ٤٦
۲-۷-۳ مطالعه سوم..... ٤٦
۲-۸. روش‌های اندازه گیری و آنالیز ٤۷
فصل سوم: نتایج و یافته‌ها..... ٤۸
۳-۱. تأثیر SD بر فعالیت یاخته‌های عصبی ناحیه CA1 هیپوکمپ..... ٤۹

۳-۱-۱. فعالیت یاخته‌های عصبی قبل از SD در CA1 هیپوکمپ..... ٤٩
۳-۱-۲. پاسخ‌های برانگیخته ناحیه CA1 هیپوکمپ..... ٤٩
۳-۱-۳. فعالیت الکتریکی یاخته‌های عصبی بعد از ایجاد SD در CA1..... ٥٠
۳-۱-٤. پاسخ‌های برانگیخته یاخته‌های عصبی بعد از ایجادSD ٥١
۳-۲. ثبت فعالیت صرعی بعد از SD در CA1 هیپوکمپ..... ٥٩
۳-۳. تأثیر SD بر فعالیت یاخته‌های عصبی ناحیه LA..... ٦٢
۳-۳-۱. فعالیت یاخته‌های عصبی قبل از SD در LA..... ٦٢
۳-۳-۲. پاسخ‌های برانگیخته یاخته‌های عصبی در LA..... ٦٣
۳-۳-۳. فعالیت الکتریکی یاخته‌های عصبی بعد از ایجاد SD در LA..... ٦٣
۳-۳-٤. پاسخ یاخته‌های عصبی ناحیه LA متعاقب تزریق جریان بعد از ایجاد SD..... ٦٤
۳-٤. فعالیت صرعی بعد از SD در LA..... ٧١
۳-٥. تأثیر فعالیت انفجاری تشنجی بر قدرت سیناپسی CA_1 ..... ٧٤
۳-٦. اثر CNQX و فعالیت انفجاری تشنجی در CA_1 ..... ٧٥
۳-۷. اثر AP_5 و فعالیت انفجاری تشنجی در CA_1 ..... ٧٦
۳-۸. اثر TEA و فعالیت انفجاری تشنجی در CA_1 ..... ٧٧
۳-۹. اثر وراپامیل و فعالیت انفجاری تشنجی CA_1 ..... ٧٨
۳-۱۰. تأثیر فعالیت انفجاری تشنجی بر قدرت سیناپسی بادامه جانبی ٧٩
۳-۱۱. اثر CNQX و فعالیت انفجاری تشنجی در LA..... ٨٠
۳-۱۲. اثر AP_5 و فعالیت انفجاری در LA ٨١
۳-۱۳. اثر TEA و فعالیت انفجاری تشنجی در LA ٨٢
۳-۱٤. اثر وراپامیل و فعالیت انفجاری تشنجی در LA..... ٨٣
فصل چهارم: بحث، نتیجه‌گیری و پیشنهادها..... ٨٤
٤-۱. بحث..... ٨٥
٤-۲. نتیجه‌گیری..... ٩٥
٤-۳. پیشنهادها..... ٩٧
٤-٤. فهرست منابع..... ٩٨
٤-٥. چکیده انگلیسی..... ١١٩

فهرست جدول‌ها

جدول ۲-۱. ترکیب محلول‌ها..... ۳۷

جدول ۳-۱.اندازه‌گیری متغیرهای پتانسیل عمل قبل و بعد از SD در CA1..... ۵۲

جدول ۳-۲. اندازه‌گیری متغیرهای پتانسیل عمل بعد از تزریق جریان قبل و بعد از SD در CA1 ..... ۵۳

جدول ۳-۳. اندازه‌گیری پتانسیل‌های میدانی صرعی قبل و بعد از SD در CA1 ..... ۶۰

جدول ۳-٤. اندازه‌گیری پتانسیل‌های عمل صرعی بعد از ایجاد SD در CA1 ..... ۶۰

جدول ۳-۵. اندازه‌گیری متغیرهای پتانسیل عمل قبل و بعد از SD در LA ۶۵

جدول ۳-۶. اندازه‌گیری متغیرهای پتانسیل عمل بعد از تزریق جریان قبل و بعد از SD در LA ۶۵

جدول ۳-۷. اندازه‌گیری متغیرهای پتانسیل‌های میدانی صرعی بعد از ایجاد SD در LA ۷۲

جدول ۳-۸. اندازه‌گیری متغیرهای پتانسیل عمل صرعی بعد از ایجاد SD درLA ۷۲

فهرست نمودارها

نمودار ۳-۱. فعالیت یاخته عصبی خود به خودی در هیپوکمپ..... ٥٦
نمودار ۳-۲. مقایسه متغیرهای الکتروفیزیولوژیک یاخته عصبی در CA1..... ٥٨
نمودار۳-۳. مقایسه کمیت‌های پتانسیل‌های میدانی صرعی..... ٦١
نمودار ۳-٤. تغییرات معنی دار فعالیت پاروکسیسمال یاخته عصبیی در هیپوکمپ..... ٦٢
نمودار ۳-٥. فعالیت یاخته‌های عصبی خود به خودی در بادامه..... ٦٨
نمودار ۳-٦. مقایسه کمیت‌های مختلف فعالیت یاخته عصبی در بادامه جانبی..... ۷۰
نمودار ۳-۷. فعالیت پاروکسیمال یاخته‌های عصبی و پتانسیل‌های میدانی صرعی..... ۷۳

فهرست شکل‌ها

شکل ۱-۱. اولین ثبت لئو از مهار منتشر در مغز خرگوش..... ٦

شکل ۱-۲. تغییر پتانسیل آهسته (SPC) همزمان با دیالیز موضعی پتاسیم..... ۸

شکل ۱-۳. تغییرات جریان مستقیم و یونهای برون یاخته‌ای در جریان SD ۹

شکل ۱-٤. ورود K^+ به درون یاخته‌های گلیال..... ۱۱

شکل ۱-۵. ثبت پتانسیل‌های میدانی شارپ ریتمیک در برش قشر نو آدمی ۲٤

شکل ۱-٦. عناصر عصبی تشکیلات هیپوکمپ ۲۸

شکل ۱-۷. سازماندهی کلی از مدارهای بادامه..... ۳۲

شکل ۱-۸. دریچه مهاری LTP در LA..... ۳٤

شکل ۲-۱. تصویری از یک برش مرکب از مغز موش صحرایی..... ۳۸

شکل ۲-۲. روش اندازه گیری تغییرات پتانسیل غشاء..... ٤۰

شکل ۲-۳. روش اندازه گیری تغییرات پتانسیل غشاء بعد از تزریق جریان مثبت..... ٤۱

شکل ۲-٤. الگوی تخلیه یاخته‌های عصبی..... ٤۲

شکل ۲-۵. روش اندازه گیری تغییرات پتانسیل غشاء در فعالیت صرعی..... ٤۲

شکل ۲-٦. روش اندازه گیری تغییرات پتانسیل‌های میدانی صرعی..... ٤۳

شکل ۲-۷. پروتکل آنالیز پتانسیل‌های بر انگیخته شده..... ٤٤

شکل ۲-۸. پروتکل تحریک تتانیک..... ٤۵

شکل ۳-۱. نمونه‌ای از ثبت درون یاخته‌ای در هیپوکمپ..... ۵٤

شکل ۳-۲. جزئیات فعالیت خود به خودی یاخته‌های عصبی در هیپوکمپ قبل و بعد از SD ۵۵

شکل ۳-۳. نمونه‌ای از ثبت درون یاخته‌ای تزریق جریان مثبت با شدت‌های مختلف در هیپوکمپ..... ۵۷

شکل ۳-٤. جزئیات ثبت فعالیت یاخته عصبی پاروکسیسمال در هیپوکمپ..... ٦۱

شکل ۳-۵. نمونه‌ای از ثبت درون یاخته‌ای در بادامه جانبی..... ٦٦

شکل ۳-٦. جزئیات فعالیت خود به خودی یاخته عصبی در بادامه جانبی قبل و بعد از SD..... ٦۷

شکل ۳-۷. ثبت درون یاخته‌ای پس از تزریق جریان مثبت با شدت‌های مختلف در بادامه جانبی..... ٦۹

شکل ۳-۸. جزئیات ثبت فعالیت پاروکسیمال در بادامه جانبی ۷۳

شکل ۳-۹. اثر فعالیت انفجاری تشنجی ایجاد شده با SD بر LTP ناحیه CA1 ..... ۷٤
شکل ۳-۱۰. اثر CNQX و فعالیت انفجاری تشنجی ایجاد شده با SD بر LTP ناحیه CA1..... ۷۵
شکل ۳-۱۱. اثر AP5 و فعالیت انفجاری تشنجی ایجاد شده با SD بر LTP ناحیه CA1..... ۷۵
شکل ۳-۱۲. اثر TEA و فعالیت انفجاری تشنجی ایجاد شده با SD بر LTP ناحیه CA1..... ۷۷
شکل ۳-۱۳. اثر Verapamil و فعالیت انفجاری تشنجی ایجاد شده با SD بر LTP ناحیه CA1. ..... ۷۸
شکل ۳-۱٤. اثر فعالیت انفجاری تشنجی ایجاد شده با SD بر LTP ناحیه LA..... ۷۹
شکل ۳-۱۵. اثر CNQX و فعالیت انفجاری تشنجی ایجاد شده با SD بر LTP ناحیه LA..... ۸۰
شکل ۳-۱٦. اثر AP_5 و فعالیت انفجاری تشنجی ایجاد شده با SD بر LTP ناحیه LA..... ۸۱
شکل ۳-۱۷. اثر TEA و فعالیت انفجاری تشنجی ایجاد شده با SD بر LTP ناحیه LA..... ۸۲
شکل ۳-۱۸. اثر Verapamil و فعالیت انفجاری تشنجی ایجاد شده با SD بر LTP ناحیه LA..... ۸۳

فصل اول

مقدمه و

مروری بر مطالعات گذشته

۱-۱. مقدمه

مهار منتشر (SD)[1] در سال ۱۹٤٤ کشف شد ولی ساز و کار دقیق آن هنوز به طور کامل شناخته نشده است. SD دارای سه مرحله می‌باشد: مرحله تحریک پذیری اولیه، مرحله مهار و مرحله تحریک پذیری ثانویه. مرحله سوم یک عامل خطر آسیب شناختی برای ایجاد بعضی از بیماری‌ها از جمله صرع[۲] می‌باشد. این بیماری یکی از شایع‌ترین اختلالات عصبی می‌باشد. شناخت ساز و کارهای ایجاد آن، از دیرباز یکی از موضوعات تحقیقاتی بشر بوده است و علیرغم تحقیقات گسترده در این زمینه، هنوز ساز و کار اصلی این اختلال ناشناخته است. با توجه به این که ٤۰ درصد بیماران صرعی، به دارو درمانی مقاوم می‌باشند، تحقیقات زیادی برای دستیابی به شیوه‌های جدید درمان صرع در حال بررسی است. شایع‌ترین صرع بالغین، صرع لوب گیجگاهی[۳](TLE) است. در بیشتر بیماران مبتلا به صرع لوب گیجگاهی، ناحیه مولد تشنجات، هیپوکامپ و بادامه‌ها می‌باشند [۱].

در آدمی، تشنج عمدتاً از هیپوکمپ و نواحی مجاور آن در لوب گیجگاهی منشأ می‌گیرد. تمایل هیپوکمپ به شروع تشنج به دلیل توانایی آن در ایجاد تقویت سیناپسی طولانی مدت می‌باشد. وجود یک مدار داخلی یک طرفه تحریکی و محدود بودن یاخته عصبی‌های مهاری در هیپوکمپ، این ناحیه را مستعد تولید فعالیت تشنجی کرده است. ورودی قشر انتورینال به شکنج دندانه دار و سپس به CA3[4] و از آنجا به CA1 و مجدداً از CA1 به قشر انتورینال باز می‌گردد. این حلقه ارتباطی یکی از مسیرهایی است که می‌تواند تشنج را ایجاد و یا آن را تقویت نماید [۲]. کمتر از ٤۰ در صد امواج

1. Spreading Depression
2. Epilepsy
3. Temporal Lobe Epilepsy
4.Cornu Ammonis

مهار منتشر (SD)[1] تولید شده در قشر گیجگاهی، از طریق قشر انتورینال به ناحیه CA1 هیپوکمپ می‌رسد [۳].

همچنین صرع TLE ممکن است نتیجه صدمه یک طرفه یا دو طرفه بادامه‌ها باشد [٤]. هسته‌های جانبی و قاعده‌ای بادامه‌ها نقش مهمی در ایجاد صرع در آدمی دارند [٥]. در این هسته‌ها علاوه بر کاهش تعداد یاخته عصبی و گلیوزیس، تغییرات سیناپسی نیز به شکل کاهش شاخه‌های دندریتی یاخته‌های زنده مشاهده می‌شود [٦]. علاوه بر کاهش یاخته‌های اصلی، کاهش دانسیته جمعیت اینتریاخته‌های عصبی مشخصی هم اثبات شده است. هسته قاعده‌ای جانبی، کانون عمده ارزیابی‌های الکتروفیزیولوژیک در صرع TLE بوده است [۷]. ساز و کارهای متعددی مسئول تحریک پذیری فوق العاده شبکه‌های یاخته عصبی هسته قاعده‌ای جانبی می‌باشند که از آن جمله فقدان وقوع خود به خودی IPSP، مهار پس‌گستر[۲] و افزایش گیرنده‌های NMDA[3] را می‌توان نام برد [۸]. مطالعات اندکی راجع به تغییرات عملکردی هسته جانبی بادامه (LA)[4]، جایی که فقدان یاخته عصبی و گلیوزیس در اشخاصی که صرع مقاوم به درمان[٥] TLE دارند، صورت گرفته است [٥]. تحقیقات نشان می‌دهد که SD فعالیت بادامه را تحت تأثیر قرار می‌دهد. بیش از ۷۵ در صد امواج SD از میان قشر گیجگاهی به بادامه می‌رسد. بر پایه مطالعات جدید SD منتشره به LA، LTP[6] در ناحیه LA را در برش ترکیبی قشر–هیپوکمپ–بادامه زیاد می کند [۳].

مطالعات انجام یافته نشان داده‌اند که ارتباط نزدیکی بین SD و فعالیت صرعی وجود دارد. SD می‌تواند تخلیه‌های تشنجی را در مدل‌های حیوانی مختلف برانگیزد [۹]. به نظر می رسد علیرغم مطالعات زیاد، شناخت ارتباط بین SD و تخلیه‌های انفجاری تشنجی در بافت‌های یاخته عصبی حیوانی، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

1. Spreading Depression
2. Feedforward
3. N-Methyl-D-Aspartate
4. Lateral Amygdala
5. Intractable
6. Long Term Potentiation

تحقیقات در صرع کانونی بر این معطوف است که چگونه فعالیت الکتریکی در یک یا گروهی از یاخته‌های عصبی منجر به تشنج می‌گردد. هر یاخته عصبی در کانون تشنج، پاسخ الکتریکی هماهنگ و کلیشه‌ای دارد که PDS[1] نامیده می‌شوند. PDS وابسته به وقایع شبکه‌ای بسیار هماهنگ شونده[2] می‌باشد که از یک EPSP بزرگ ناشی می‌شود. EPSP بزرگ احتمالاً در نتیجه فعالیت همزمان مسیرهای تحریکی راجعه می‌باشد [۱۰]. بر روی PDS شماری پتانسیل عمل با بسامد بالا سوار می‌شوند و بعد از آن PDS با هیپرپلاریزاسیون دنبال می‌شود [۱۱]. PDS مشابه SD، میان یاخته‌های عصبی گسترش می‌یابد اما سرعت انتشار آن بالا می باشد [۱۲]. بنابراین، ساز و کارهای گسترش آنها احتمالاً متفاوت هستند.

فعالیت تشنجی ممکن است توسط SD مکرر زیاد شود و این احتمالاً توسط مهار انتخابی عملکرد گاباارژیک صورت می‌گیرد. پیشنهاد شده است که SD احتمالاً توسط همزمانی فعالیت یاخته‌های عصبی واقع در کانون‌های مختلف تخلیه‌های انفجاری هماهنگ، زیاد می‌شود و منجر به افزایش تحریک پذیری می‌گردد. گسترش SDهای غیرطبیعی به صورت الکتریکی یا فارماکولوژیکی منجر به ایجاد کانون‌های فعالیت صرعی می‌گردد. شواهدی از کشت بافت هیپوکمپ وجود دارد که پیشنهاد می‌کند SD، ساز و کاری برای دژنراسیون بافتی می‌باشد [۱۳].

بررسی‌های قبلی گرجی و همکاران نشان داد که بعد از افزودن غلظت پایینی از بیکوکولین (آنتاگونیست گیرنده $GABA_A$) به محلول سوپرفیوژن به مدت ٤٥ دقیقه، پتانسیل‌های میدانی صرعی برانگیخته با SD به صورت ictal و interictal در همه نمونه‌ها ایجاد می‌شود. همچنین الگوی گسترش پتانسیل‌های میدانی صرعی و تأخیر در شروع و نیز شکل تخلیه‌های انفجاری بر پایه محل شروع SD تغییر می‌یابد. در بین داروهای ضد تشنجی مختلف Lamotrigine قویترین ماده در مهار پتانسیل‌های صرعی ایجاد شده با SD می‌باشد. همچنین این گروه در مطالعه دیگری نشان دادند که پتانسیل‌های میدانی برانگیخته با SD با اعمال APV[3]؛ آنتاگونیست گیرنده‌های NMDA و CNQX[4]؛

1. Paroxysmal Depolarization Shift
2. Hypersynchronous
3. 2-amino-5-phosphonopentanoic acid
4. 7-nitro-2,3-dioxo-1,4- dihydroquinoxaline-6-carbonitrile

آنتاگونیست گیرنده‌های AMPA[1] و نیفیدیپین مهار کننده کانال‌های کلسیمی تحت تأثیر قرار می‌گیرد. همچنین تغییرات همودینامیک، متابولیک و یونی مرتبط با امواج SD تولید اسپایک‌های با ولتاژ بالا را تسهیل می‌کنند و نقش مهمی در صرع زایی دارند (داده‌های چاپ نشده از گرجی و همکاران).

SD ممکن است همزمانی فعالیت کانون‌های مختلف پتانسیل‌های میدانی شارپ ریتمیک را تسهیل کند و تحریک‌پذیری بافت مغز موش صحرایی را افزایش دهد. با توجه به این که SD یکی از راه‌های ایجاد وقایع شبه تشنجی می‌باشد بنابراین در مدل بیکوکولین با غلظت پایین[2] این سؤال مطرح می‌شود که نقش وقایع شبه تشنجی بر ویژگی‌های الکتروفیزیولوژیک نواحی مهم در ایجاد تشنج (CA1 هیپوکمپ و بادامه جانبی) چیست؟ علاوه بر این، گیرنده‌های گلوتاماترژیک (NMDA, AMPA) و کانال‌های K^+، Ca^{2+} و وقایع شبه تشنجی چه اثری در شکل پذیری سیناپسی نواحی LA و CA1 دارند؟

۱-۲. مهار منتشر (SD)

مهار منتشر، یک پدیده پاتوفیزیولوژیک است که به صورت موج واقطبیدگی (دپولاریزاسیون) خود انتشار یابنده نوروگلیالی، با توزیع مجدد حجم عظیمی از یون‌ها به طور موقت، بین بخش‌های درون و برون یاخته‌ای مشخص می‌شود. SD با یک دوره کوتاه مدت تحریک پذیری شروع و بلافاصله با یک دوره مهار و تحریک پذیری ثانویه طولانی مدت دنبال می‌شود [١٤، ١٥].

۱-۲-۱. تاریخچه مهار منتشر

این پدیده در سال ١٩٤٤ توسط لئو برزیلی کشف شد (شکل ۱-۱) [١٦]. چند سال قبل، لشلی (١٩٤١) حمله ناگهانی اورای بینایی ناشی از سندرم میگرن افتالمیک خودش را به صورت حرکت جرقه‌های نوری در میدان بینایی که باعث ایجاد کوری می‌گردد، توصیف کرد. این دانشمند تعیین

1. A-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate
2. Low concentration of bicuculline