

## اثر تخریب الکتریکی هسته های قاعده ای- جانبی و جانبی آمیگدال بر شدت تشنجهای ناشی از کیندلینگ الکتریکی قشر پیریفورم در موشهای صحرایی

پرویزشهبایی<sup>۱</sup>، سید جواد میرنجفی زاده<sup>۱</sup>، یعقوب فتح الهی<sup>۱</sup>، نرگس حسین مردی<sup>۱</sup>، محمدابراهیم رضوانی<sup>۱</sup>، علی اسلامی فر<sup>۲</sup> و زهرا دلجو<sup>۱</sup>  
۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس ۲- انستیتو پاستور، تهران

### چکیده

**هدف:** با توجه به نقش مهم آمیگدال و قشر پیریفورم در ایجاد تشنجهای لب گیجگاهی، در این تحقیق تاثیر تخریب هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال بر تشنجهای ناشی از کیندلینگ قشر پیریفورم مورد بررسی قرار گرفت.

**روش کار:** تمامی حیوانات با تحریک الکتریکی قشر پیریفورم کیندل شدند. در آزمایش اول، لیدوکائین ۲ درصد (برای ایجاد مهار برگشت پذیر) به صورت دوطرفه به آمیگدال حیوانات کیندل شده تزریق گردید و ۵ دقیقه بعد حیوانات تحریک و کمیتهای تشنجی آنها اندازه گیری شد. در آزمایش دوم، هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال حیوانات با جریان DC تخریب و ۲۴ ساعت بعد کمیتهای تشنجی آنها ارزیابی شد. در این آزمایش تحریک حیوانات تا ۵ روز پس از تخریب نیز انجام شد.

**یافته ها:** تزریق لیدوکائین به هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال باعث کاهش شدت تشنجهای گردید و به دنبال آن افزایش معنی دار در مدت زمان تأخیری تا شروع مرحله ۴ تشنج و کاهش معنی دار در مرحله ۵ تشنج ایجاد شد. تخریب الکتریکی این هسته ها نیز شدت تشنجهای را کاهش داد و تمامی کمیتهای تشنجی بجز مرحله حمله تشنج بطور معنی دار کاهش یافتند. کاهش معنی دار کمیتهای تشنجی تا ۴ روز پس از تخریب دیده می شد، اما در روز پنجم تمامی کمیتهای به اندازه طبیعی خود بازگشتند.

**نتیجه گیری:** فعالیت نورونهای هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال نقش مهمی در گسترش امواج تشنجی ناشی از قشر پیریفورم دارد و حذف فعالیت این نورونها باعث کاهش شدت حملات تشنجی ناشی از کیندلینگ قشر پیریفورم می شود. این کاهش موقتی بوده و پس از گذشت چند روز (احتمالاً به علت فعالیت نواحی دیگر مغز) دوباره شدت حملات تشنجی به میزان اولیه خود باز می گردد.

**واژه های کلیدی:** تشنج، قشر پیریفورم، آمیگدال، تخریب الکتریکی، لیدوکائین.

### مقدمه

تخلیه متعاقب ایجاد می شوند. این امواج در ابتدا محدود به ناحیه تحریک بوده اما با ادامه تحریکات به سایر نواحی مغز نیز گسترش می یابند و بنابراین این نواحی نیز به گسترش هر چه بیشتر امواج تشنجی کمک می کنند [۸].

هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال که یکی از اجزای سیستم لیمبیک می باشد، به دلیل داشتن ارتباطات دو طرفه با قشر پیریفورم [۷] می تواند به عنوان یکی از نواحی دخیل در انتشار امواج تشنجی از قشر پیریفورم به سایر نواحی مغز در نظر گرفته شود. هر چند برخی مطالعات این مطلب را تایید می کند [۹]، اما گزارشهایی نیز مبنی بر عدم تأثیر فعالیت نورونهای این هسته های آمیگدال بر تشنجهای ناشی از کیندلینگ موجود می باشد [۱۰]. بنابراین، در این تحقیق با تزریق لیدوکائین به داخل هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال و یا با تخریب الکتریکی این ناحیه در حیواناتی که با تحریک الکتریکی قشر پیریفورم کیندل شده اند، از فعالیت نورونهای

صرع یکی از رایجترین اختلالات سیستم عصبی است که علیرغم شیوع نسبتاً زیاد هنوز راه درمان قطعی آن یافت نشده است [۱، ۲]. شایعترین نوع صرع در انسان، تشنجهای لب گیجگاهی بوده [۳] و بهترین مدل آزمایشگاهی برای ایجاد این نوع تشنجهای مدل صرعی کیندلینگ است [۴]. در این مدل با تحریک الکتریکی مکرر ناحیه خاصی از مغز، بویژه در سیستم لیمبیک، می توان بتدریج رفتار تشنجی را در حیوان ایجاد نمود [۵]. در بین نواحی مختلف سیستم لیمبیک، قشر پیریفورم بیشترین حساسیت را نسبت به تحریکات الکتریکی داشته و با تحریک آن می توان سریعتر از تمامی نواحی دیگر مغز، در حیوان آزمایشگاهی کیندلینگ ایجاد نمود [۶]. این ناحیه در انسان نیز به عنوان یکی از مهمترین کانونهای ایجاد تشنجهای لب گیجگاهی شناخته شده است [۷]. به هنگام ایجاد کیندلینگ، در ناحیه تحریک شونده امواج

صورت؛ مرحله ۲، انقباض عضلات گردن؛ مرحله ۳، کلونوس در یکی از اندامهای جلویی؛ مرحله ۴، ایستادن روی دو پای عقبی همراه با کلونوس دو اندام جلویی و مرحله ۵، از دست رفتن تعادل و به زمین خوردن [۱۹]. کمیتهایی که در این تحقیق اندازه گیری می شدند عبارتند از: مدت زمان تخلیه‌های متعاقب (Afterdischarge duration; ADD) مدت زمان تأخیری بین تحریک الکتریکی و شروع مرحله ۴ تشنج ( $S_4L$ ; Stage 4 latency); طول مرحله ۵ تشنج ( $S_5D$ ; Stage 5 duration); مدت زمان حمله تشنج (Seizure stage; SS). در تمام آزمایشها ضوابط مجاز اخلاقی کار با حیوانات رعایت می شد.

### تزریق لیدوکائین به هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال

برای تهیه لیدوکائین ۲ درصد، ۲ گرم از آن در ۱۰۰ میلی لیتر مایع مغزی- نخاعی مصنوعی (Artificial cerebrospinal fluid; ACSF) حل گردید تا محلول ۲ درصد آن به دست آید. برای تهیه ACSF، پس از توزین مواد تشکیل دهنده آن، برحسب غلظتشان در حجم خاصی از آب مقطر حل می شدند. این مواد عبارتند از:

NaCl (114mM), MgSO<sub>4</sub> (2mM), KCl(3mM), NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1.25mM), CaCl<sub>2</sub> (1mM), NaHCO<sub>3</sub> (26 mM), Glucose (10mM)

سپس با استفاده از HCl یک نرمال، pH محلول در حد ۷/۲-۷/۴ تنظیم می شد. در هر آزمایش به عنوان محلول شاهد از ACSF استفاده می شد. در این آزمایش لیدوکائین به میزان ۰/۵ میکرولیتر و در مدت زمان ۲ دقیقه تزریق گردید.

### تخریب الکتریکی هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال

برای تخریب الکتریکی هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال از جریان مستقیم (DC) با شدت ۲ mA که به مدت ۲۰ ثانیه اعمال می شد استفاده گردید. این جریان از طریق الکترودهای تک قطبی داخل آمیگدال (به عنوان قطب منفی) و یکی از الکترودهای تک قطبی موجود در روی سطح مجامه (به عنوان قطب مثبت) به حیوان اعمال می گردید.

### آزمایش اول- اثر تزریق لیدوکائین به هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال بر کیندلینگ قشر پیریفورم

در این آزمایش ابتدا حیوانات (n=۶) با تحریک الکتریکی قشر پیریفورم کیندل شدند. در حیواناتی که پنج بار مرحله ۵ تشنج رانشان دادند ابتدا ACSF (۰/۵ میکرولیتر در مدت زمان ۲ دقیقه) به داخل هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال تزریق شد و ۵ دقیقه بعد حیوانات

این هسته ها در آمیگدال جلوگیری شد تا تأثیر این کاهش فعالیت بر تشنجهای ناشی از کیندلینگ قشر پیریفورم مورد ارزیابی قرار گیرد.

## مواد و روشها

### حیوانات

در این تحقیق از موشهای صحرایی نر نژاد Sprague-Dawley محدود وزن ۲۹۰ تا ۳۵۰ گرم که از موسسه رازی کرج تهیه شده بودند، استفاده گردید. حیوانات آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند و هر کدام به تنهایی در یک قفس و تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری می شدند.

### جراحی حیوانات

حیوانات با تزریق داخل صفاقی کتامین (۱۰۰ mg/kg) و رامپون (به نسبت ۸ به ۱) بیهوش شده و در دستگاه استریوتاکس قرار می گرفتند. ابتدا دو الکترود تک قطبی توسط پیچهای متصل به آنها به سطح مجامه محکم می شدند. بر اساس اطلس پاکسینوز و واتسون [۱۱]، یک الکترود سه قطبی در قشر پیریفورم با مختصات (AP: +0.2mm, L: +4mm, DV: 7.6mm) قرار می گرفت. در گروهی از حیوانات برای تزریق لیدوکائین، دو کانول راهنما نیز در هسته قاعده ای-جانبی (و جانبی) آمیگدال راست و چپ کار گذاشته شد. برای این منظور، ابتدا موقعیت ناحیه هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال بر اساس اطلس مشخص گردید (AP: -2.5mm, L: ±4.8mm, DV: 7.5 mm) و مجامه سوراخ شد. سپس یک سرسوزن ۲۲ G، که به طول مناسب بریده شده بود، به عنوان کانول راهنما در فاصله یک میلیمتر بالاتر از ناحیه تزریق (هسته قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال) قرار گرفت. برای جلوگیری از ورود ذرات خارجی به داخل کانول راهنما، یک سرسوزن ۲۷ G در داخل آن قرار داده شد. طول این سرسوزن به گونه ای تنظیم می شد که پس از قرار گرفتن در کانول راهنما، نوک آن یک میلی متر پایین تر از نوک کانول باشد. در گروهی دیگر از حیوانات برای تخریب الکتریکی هسته های قاعده ای-جانبی آمیگدال، دو الکترود تک قطبی نیز در داخل این هسته ها (به صورت دو طرفه و با مشخصات بالا) قرار داده می شد. پس از پایان کارگذاری الکترودها و کانول ها بین های متصل به الکترودها در داخل مادگی سوکت مخابراتی قرار داده می شد و توسط سیمان دندان پزشکی بر روی سر حیوان محکم می شد.

### تحریک الکتریکی و کیندل کردن حیوانات

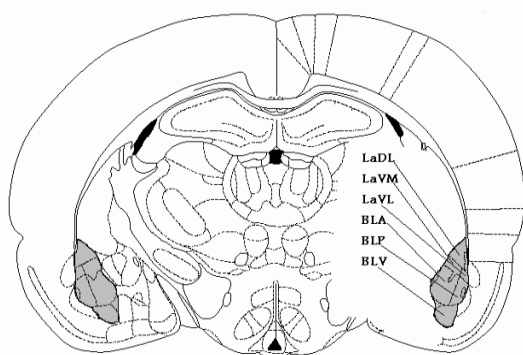
حداقل یک هفته پس از جراحی شدت آستانه تحریک تعیین می شد. سپس حیوانات با شدت جریان آستانه روزانه یکبار تحریک می شدند تا پنج بار مرحله ۵ تشنج را نشان داده و کیندل شوند. مراحل حمله تشنجی در مدل کیندلینگ عبارتند از: مرحله ۱، حرکات دهان و

## تجزیه و تحلیل آماری

تمامی داده ها به صورت میانگین  $\pm$  خطای معیار میانگین نشان داده شده اند. در آزمایشهای اول و دوم مقایسه بین داده های حیواناتی که به آنها لیدوکائین تزریق شده یا هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال تخریب شده بود با گروه کنترل توسط آزمون t-زوجها صورت گرفت. در آزمایش سوم مقایسه بین داده های قبل از تخریب و روزهای مختلف پس از تخریب توسط آزمون واریانس یک طرفه از نوع "Repeated measure" و آزمون "Tukey" صورت گرفت، در هر آزمون،  $P < 0.05$  به عنوان سطح معنی دار بودن اختلافها در نظر گرفته شد.

## یافته ها

در تمامی آزمایشها داده های حیواناتی که موقعیت الکتروود یا کانول آنها صحیح بوده مورد استفاده قرار گرفت. رنگ آمیزی نیسل نیز نشان



الف

Bregma -2.56



ب

شکل ۱- تعیین وسعت تخریب الکتریکی آمیگدال با استفاده از رنگ آمیزی نیسل. الف) برش شماتیک از محل تخریب شده بر اساس اطلس پاسینوز و واتسون [۱۱]. محدوده تخریب شده با رنگ خاکستری نشان داده شده است. ب) یک نمونه از برش تهیه شده از محل تخریب.

LaDL= lateral amygdala nucleus dorsolateral;  
 LaVL= lateral amygdala nucleus ventrolateral;  
 LaVM= lateral amygdala nucleus ventromedial;  
 BLA= basolateral amygdaloid nucleus anterior;  
 BLP= basolateral amygdaloid nucleus posterior;  
 BLV= basolateral amygdaloid nucleus ventral

تحریک و کمیتهای تشنجی آنها به عنوان داده های گروه کنترل ثبت گردید. ۲۴ ساعت بعد، به همین حیوانات لیدوکائین ۲ درصد (۰/۵ میکرولیتر در مدت زمان ۲ دقیقه) تزریق و پس از ۵ دقیقه حیوانات تحریک شده و کمیتهای تشنجی آنها اندازه گیری و با داده های گروه کنترل مقایسه شد.

## آزمایش دوم- اثر تخریب الکتریکی هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال بر کیندلینگ قشر پیریفورم

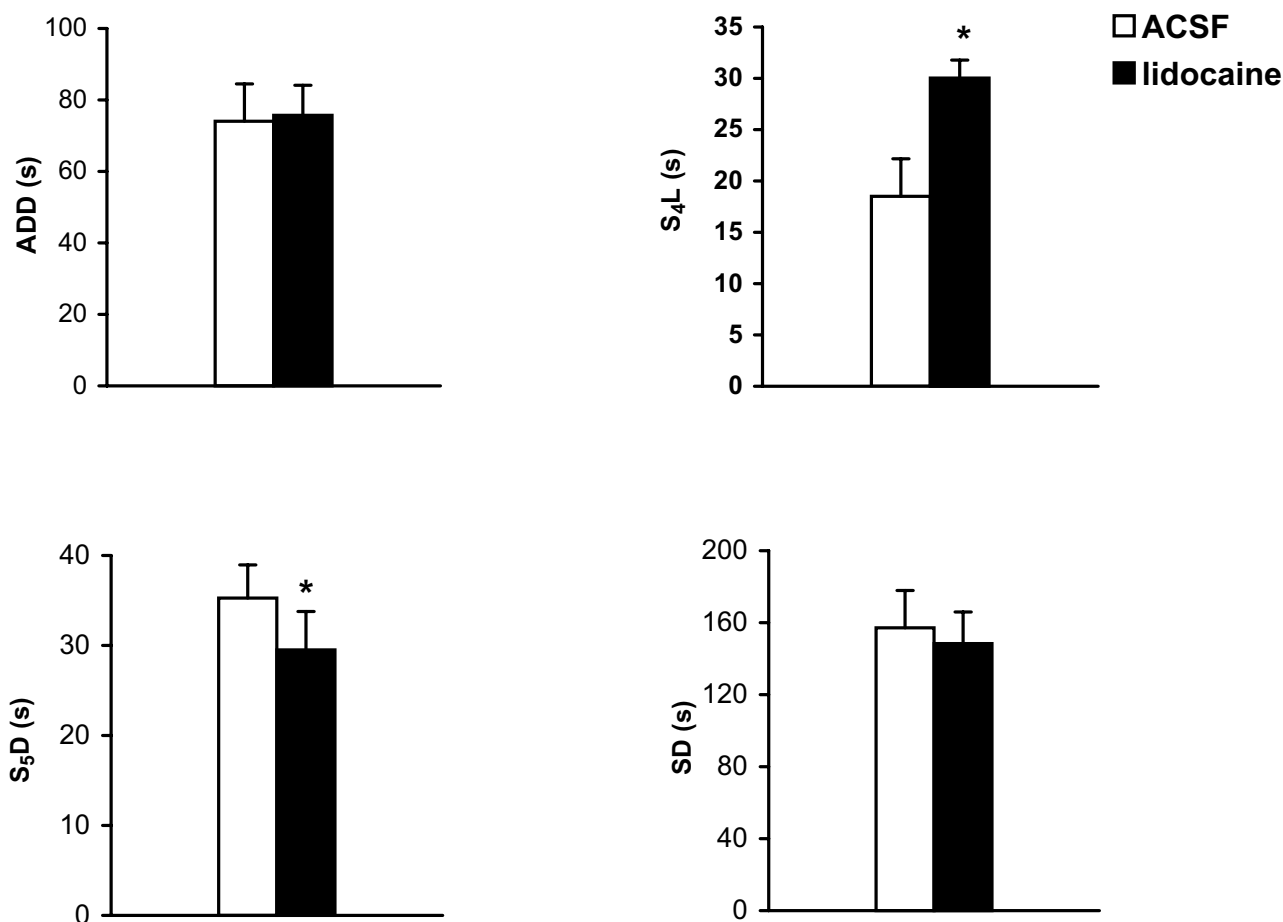
حیوانات (n=7) با تحریک الکتریکی قشر پیریفورم کیندل شدند. هنگامیکه حیوان برای پنجمین بار مرحله ۵ تشنج را نشان داد، تمامی کمیتهای تشنجی آن اندازه گیری و به عنوان داده های کنترل (قبل از تخریب) در نظر گرفته می شد. سپس هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال را تخریب کرده و ۲۴ ساعت بعد حیوانات مجدداً تحریک می شدند، کمیتهای تشنجی آنها اندازه گیری و با داده های کنترل مقایسه می شد.

## آزمایش سوم- بررسی مدت زمان تاثیر تخریب الکتریکی هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال بر کیندلینگ قشر پیریفورم

در این آزمایش نیز ابتدا حیوانات (n=5) با تحریک الکتریکی قشر پیریفورم کیندل شده و هنگامیکه برای پنجمین بار مرحله ۵ تشنج را نشان می دادند تمامی کمیتهای تشنجی اندازه گیری و داده های حاصل به عنوان کنترل (قبل از تخریب) در نظر گرفته می شد. بلافاصله پس از آن هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال تخریب شده و پس از آن حیوانات هر ۲۴ ساعت یک بار تحریک و کمیتهای تشنجی آنها اندازه گیری می شد. علت انتخاب ۲۴ ساعت این بود که اثرات احتمالی ناشی از شوک الکتریکی که به مغز وارد شده بر کمیتهای تشنجی از بین برود. این تحریکات تا روزی ادامه می یافت که کمیتهای تشنجی تفاوت معنی داری با کنترل مربوطه نداشته باشند.

## تأیید بافت شناسی

پس از اتمام هر آزمایش، موقعیت کارگذاری الکتروودها و یا کانول تعیین می گردید. برای این کار، حیوانات با اتر عمیقاً بیهوش شده و فرمالین ۱۰ درصد از طریق بطن چپ به داخل گردش خون پرفیوز می شد. همزمان، خون از طریق شکافی که در بطن راست ایجاد شده بود، از بدن خارج می گردید. سپس مغز حیوان بیرون آورده شده و در فرمالین ۱۰ درصد قرار می گرفت تا برای برش گیری آماده شود. در گروهی از حیوانات که ناحیه هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال تخریب شده بود، برای اطمینان از عدم وجود نورون در هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال، مغز حیوانات توسط تکنیک نیسل رنگ آمیزی و توسط میکروتوم برشهای نازک (۶ میکرونی) تهیه و با میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفت.



شکل ۲- اثر تزریق دو طرفه لیدوکائین ۲٪ به هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال بر مدت زمان امواج تخلیه متعاقب (ADD)، زمان تأخیری تا شروع مرحله ۴ تشنج (S<sub>4</sub>L)، مدت زمان مرحله ۵ تشنج (S<sub>5</sub>D) و مدت زمان حمله تشنج (SD). \* نشان دهنده  $P < 0.05$  در مقایسه با حالت کنترل (تزریق ACSF) با استفاده از آزمون t-زوجها می باشد.

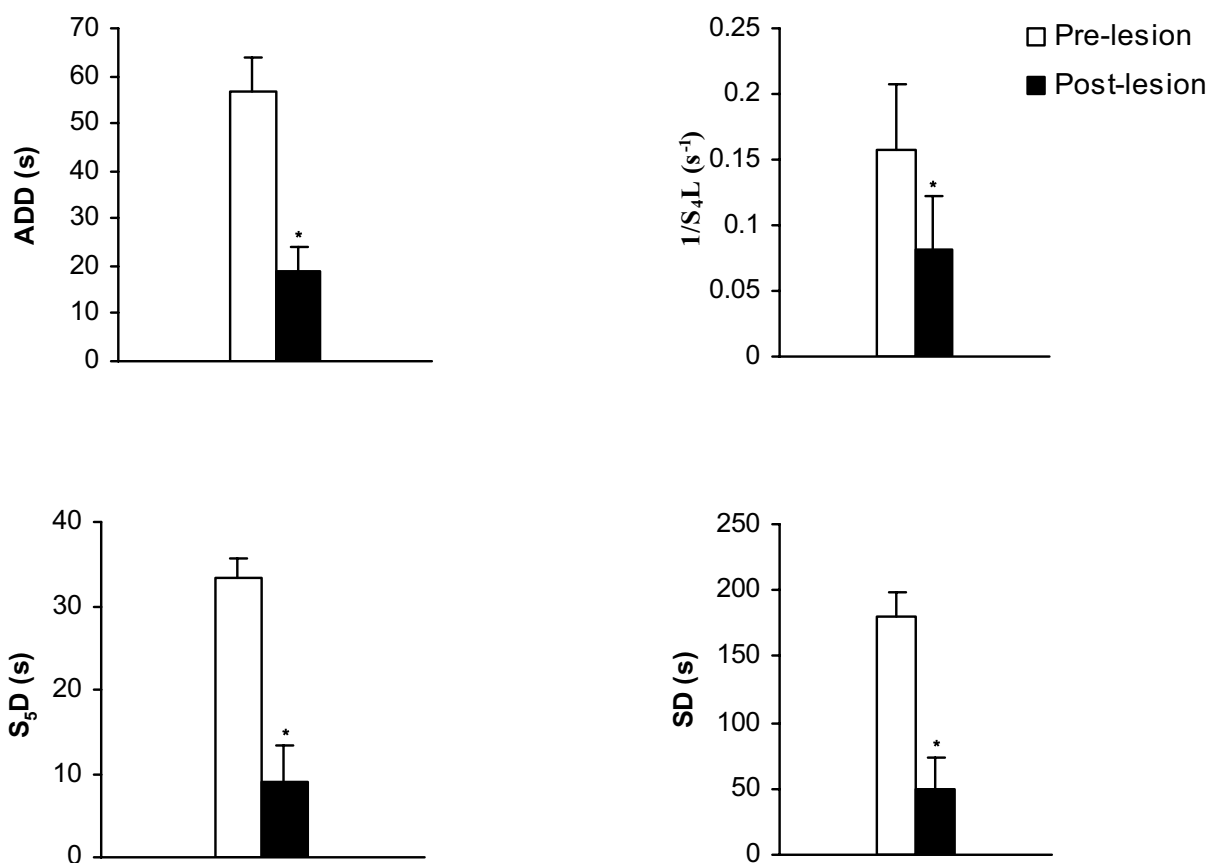
داد که در آزمایش دوم و سوم تخریب هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال به خوبی صورت گرفته و تمامی نورونهای این ناحیه از بین رفته اند. محدوده تخریب در حیوانات مختلف بین برگمای ۲/۱ تا ۳/۳- میلیمتر بوده است (شکل ۱).

**نتایج آزمایش اول:** تزریق ACSF به هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال هیچگونه تغییر معنی داری در کمیتهای تشنجی ایجاد نکرد. اما ۵ دقیقه پس از تزریق لیدوکائین ۲ درصد، S<sub>4</sub>L به طور معنی داری افزایش و S<sub>5</sub>D به طور معنی داری کاهش یافتند. در کمیتهای ADD، SD و SS تغییر معنی داری مشاهده نشد (شکل ۲).

**نتایج آزمایش دوم:** تخریب الکتریکی هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال باعث کاهش نسبتاً شدید شدت تشنج گردید و به دنبال آن کمیتهای ADD، S<sub>5</sub>D و SD به طور معنی داری کاهش یافتند (شکل ۳). کمیت S<sub>4</sub>L در حیواناتی که به مرحله ۴ یا ۵ رسیدند افزایش پیدا کرد. از آنجا که تعدادی از حیوانات به مرحله ۴ تشنج نرسیدند (۴ تا ۷ تا)، لذا کمیت S<sub>4</sub>L آنها بی نهایت در نظر گرفته شد و برای انجام محاسبات آماری از معکوس این کمیت (۱/S<sub>4</sub>L) استفاده گردید. بنابراین، در حیواناتی که S<sub>4</sub>L آنها بینهایت بود، ۱/S<sub>4</sub>L

## بحث

نتایج به دست آمده از این تحقیق نشان می دهد که آمیگدال در گسترش امواج تشنجی ناشی از کیندلینگ قشر پیریفورم نقش مهمی دارد، بطوریکه کاهش فعالیت نورونهای هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال به دنبال تزریق لیدوکائین ۲٪ (مهاری کننده برگشت پذیر



**شکل ۳-** اثر تخریب الکتریکی دو طرفه هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال بر مدت زمان امواج تخلیه متعاقب (ADD)، زمان تأخیری تا شروع مرحله ۴ تشنج (S<sub>4</sub>L)، مدت زمان مرحله ۵ تشنج (S<sub>3</sub>D) و مدت زمان حمله تشنج (SD). حیوانات ۲۴ ساعت پس از تخریب الکتریکی تحریک شدند. مقادیر به صورت میانگین ± خطای معیار و بر حسب تائیه نشان داده شده اند. \* نشان دهنده P < ۰/۰۵ در مقایسه با قبل از تخریب الکتریکی (Pre-lesion) با استفاده از آزمون t-زوجها می باشد.

در این تحقیق تزریق دوطرفه لیدوکائین ۲٪ به هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال سبب کاهش شدت تشنج های ناشی از کیندلینگ قشر پیریفورم گردید. از لیدوکائین جهت مهار موقت فعالیت نورونی آمیگدال استفاده شد و این نوع مهار در برخی از تحقیقات دیگر نیز به کار برده شده است [۱۸]. لیدوکائین به عنوان مهار کننده کانالهای سدیمی به کار می رود و این مهار در حدود ۳۰ دقیقه طول می کشد [۱۹]. لذا در این تحقیق کمیت های تشنجی ۵ دقیقه پس از تزریق لیدوکائین اندازه گیری شدند تا هم اثر دارو وجود داشته باشد و هم انتشار دارو محدود به ناحیه آمیگدال باشد.

لیدوکائین باعث افزایش معنی دار S<sub>4</sub>L و کاهش معنی دار S<sub>3</sub>D گردید، اما تغییر معنی داری در ADD و SD مشاهده نگردید. کمیت S<sub>4</sub>L نشان دهنده زمان لازم برای عمومی شدن تشنج است و طولانی شدن آن حاکی از تأخیر در ایجاد تشنج عمومی است. این موضوع دلیلی بر نقش هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال در عمومی شدن تشنج ناشی از کیندلینگ قشر پیریفورم ارائه می دهد. کاهش مرحله ۵ حمله به دنبال تزریق دارو نشان دهنده نقش احتمالی هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال در گسترش امواج تشنجی به نواحی حرکتی مغز می باشد به طوری که با مهار این نورونهای آمیگدال، از گسترش

نورونی) و یا تخریب الکتریکی این هسته های آمیگدال موجب کاهش شدت تشنج های ناشی از کیندلینگ قشر پیریفورم می گردد.

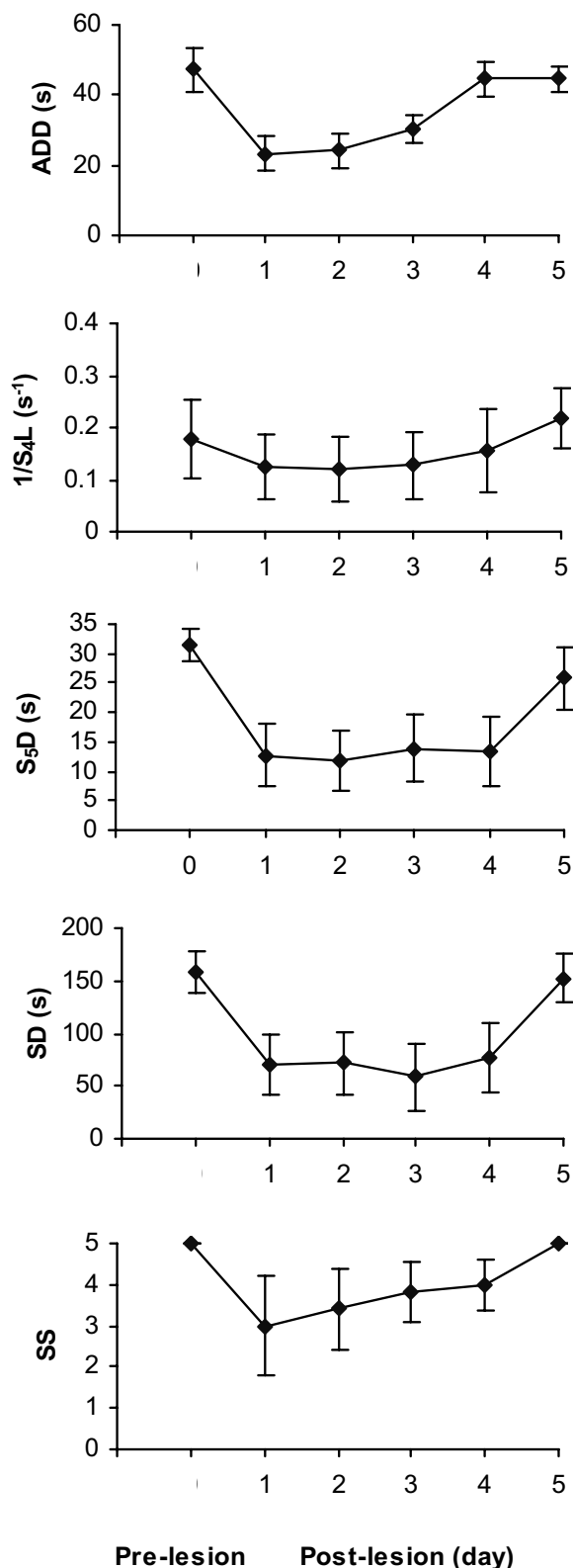
مدارک زیادی دال بر نقش قشر پیریفورم در تولید، تقویت و گسترش امواج تشنجی در مغز وجود دارد [۶، ۱۰، ۱۲، ۱۳] و یکی از مسیرهایی که فعالیت تشنجی لیمبیک می تواند از طریق آن گسترش یابد مسیر قشر پیریفورم- آمیگدال می باشد [۷، ۱۴]. به علاوه، در تحقیقات گسترده ای نشان داده شده که نورونهای مجتمع قاعده ای- جانبی آمیگدال به کیندلینگ حساسند. حساسیت زیاد به علت پایین بودن آستانه تحریک نورونهای این ناحیه است که می تواند منجر به حملات صرعی شود. همچنین آمیگدال دارای شبکه نورونی لازم برای تقویت و گسترش تشنج می باشد و اهمیت زیادی در ایجاد صرع در انسان دارد [۱۵، ۱۶].

نتایج حاصل از برخی تحقیقات نشان می دهد که در مواردی که صرع لوب گیجگاهی نسبت به دارو مقاوم می باشد، تخریب جسم آمیگدال توسط عمل جراحی موجب از بین رفتن حمله یا کاهش قابل ملاحظه در آن می شود [۹]. با این حال تحقیقات دیگری نشان می دهد که آمیگدال نقشی در کیندلینگ قشر پیریفورم ندارد یا دست کم در مراحل اولیه کیندلینگ نقشی ندارد [۱۰، ۱۷].

بیش از حد امواج تشنجی قشر پیریفورم جلوگیری شده است. با توجه به این که محدوده فضایی که لیدوکائین ۲٪ با حجم ۰/۵ میکرولیتر پخش می‌شود به قطر حدوداً ۱ میلی‌متر می‌باشد [۲۱، ۲۰]، این امکان وجود داشت که همه نورونها و فیبرهای موجود در هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال کاملاً غیر فعال نشوند. بنابراین به منظور تأیید آزمایش فوق، این هسته ها به وسیله جریان الکتریکی تخریب شد. نتایج حاصل از تخریب الکتریکی هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال نیز نشان داد که از بین رفتن نورونهای این ناحیه باعث کاهش شدت کیندلینگ قشر پیریفورم می‌شود و به دنبال این تخریب کاهش معنی‌داری در  $S_4L$ ،  $S_5D$ ،  $ADD$  و افزایش معنی‌داری در  $S_4L$  ایجاد می‌گردد. کاهش  $ADD$  حاکی از کاهش فعالیت نورونها در قشر پیریفورم می‌باشد. بنابراین، داده های حاصله نشان می‌دهد که هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال به عنوان جایگاهی جهت تقویت و عمومی شدن امواج تشنجی برانگیخته شده در قشر پیریفورم و گسترش این امواج به سایر مناطق عمل می‌کند و با تخریب یا غیر فعال کردن نورونهای این هسته ها، این نقش از بین می‌رود. البته با توجه به اینکه به دنبال تخریب الکتریکی فعالیت نورونهای ناحیه بطور کامل از بین می‌رود و از طرفی محدوده تخریب نیز قابل ارزیابی است ولی در استفاده از لیدوکائین به علت انتشار دارو، اثر آن بر نورونهای مختلف متفاوت است و حذف آن از محیط نیز تدریجی است، لذا روش تخریب الکتریکی بر استفاده از لیدوکائین برتری دارد.

به منظور بررسی پایداری اثر مهارى هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال بر تشنج‌های ایجاد شده در قشر پیریفورم یک گروه از حیواناتی که هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال آنها توسط جریان الکتریکی تخریب شده بود، انتخاب شده و به مدت ۵ روز متوالی تحریک گردیدند. نتایج حاصل از این آزمایش نشان داد تا ۴ روز پس از تخریب، شدت تشنجه‌ها به طور معنی‌داری کمتر از روز قبل از تخریب می‌باشد، اما همه کمیت‌ها در روز پنجم نسبت به روز قبل از تخریب، تغییر معنی‌داری نشان ندادند. بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که اگرچه هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال در گسترش امواج تشنجی نقش دارد، اما مناطق دیگری نیز در گسترش و تداوم امواج تشنجی نقش دارند، زیرا به خوبی مشخص شده است که به دنبال کیندلینگ در هر یک از نواحی سیستم لیمبیک، افزایش حساسیت به تشنج در محل‌های ثانویه دیگر به وجود می‌آید [۴]. پس در اینجا احتمال فعال شدن مدارهای نورونی دیگر مطرح می‌شود.

نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد که هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال به عنوان یکی از ساختارهای مؤثر در گسترش حملات تشنجی ناشی از کیندلینگ قشر پیریفورم عمل می‌کند و مهار موقت (توسط لیدوکائین) یا دائم (توسط تخریب الکتریکی) فعالیت نورونی آمیگدال بر این نقش مؤثر می‌باشد هر چند این مهار در اثر تخریب الکتریکی آمیگدال پایدار نمی‌باشد.



**شکل ۴-** اثر تخریب دو طرفه هسته های قاعده ای-جانبی و جانبی آمیگدال تا پنج روز بعد از تخریب بر مدت زمان امواج تخلیه متعاقب ( $ADD$ )، زمان تأخیری تا شروع مرحله ۴ تشنج ( $S_4L$ )، مدت زمان مرحله ۵ تشنج ( $S_5D$ )، مدت زمان حمله تشنج ( $SD$ ) و مرحله تشنج ( $SS$ ). حیوانات ۲۴ ساعت پس از تخریب الکتریکی تحریک شدند. مقادیر به صورت میانگین  $\pm$  خطای معیار و بر حسب ثانیه نشان داده شده اند. \* نشان دهنده  $P < 0.05$  و \*\* نشان دهنده  $P < 0.01$  در مقایسه با روز قبل از تخریب الکتریکی (Pre-lesion) با استفاده از ANOVA یک طرفه و آزمون Tukey می‌باشد.

## منابع

- of the piriform cortex in the generation of interictal spikes in the kindled preparation, *Brain Res*, 454 (1988)251-263.
- [14] Ledoux, J.E., Farb, C. and Ruggiero, D.A. Topographic organization of neurons in the acoustic thalamus that project to the amygdala, *J Neurosci*, 10 (1990) 1043-1054.
- [15] Sah, P. Faber, E.S.L., Armenia, M. Power, J. The amygdaloid complex: anatomy and physiology, *Physiol Rev*, 83 (2003) 803-834.
- [16] Mirnajafi-Zadeh, J., Pourgholami, M.H., Palizvan, M.R., Rostampour, M. and Fallahi, M. Anticonvulsant action of 2-chloroadenosine injected focally into the perirhinal cortex in amygdaloid kindled rats, *Epilepsy Res*, 37 (1999) 37-43.
- [17] Kimura, H., Kaneko, Y. and Wada, J.A. Catecholamine and cholinergic systems and amygdala kindling, In: J.A. Wada (Ed) *Kindling 2*, Raven Press, New York, (1981) 2560-2657.
- [18] Sandkohler, J. and Gebbert, G.F. Relation contribution of the nucleus raphe magnus and adjacent medullary reticular formation to the inhibition by stimulation in the periaqueductal gray of spinal nociceptive reflex in the pentobarbital-anesthetized rat, *Brain Res*, 305 (1984) 77-87.
- [19] Sarihi, A., Motamedi, F., Rashidy-Pour, A., Naghdi, N. and Behzadi, G. Reversible inactivation of the median raphe nucleus enhance consolidation and retrieval but not acquisition of passive avoidance learning in rats, *Brain Res*, 817 (1999) 59-66.
- [20] Detlado, J.C. Lidocaine and seizures. *The Drug Monit*, 22 (2000) 320-322.
- [21] Mirnajafi-Zadeh, J., Mortazavi, M., Fathollahi, Y., Alasvand Zarasvand, M. and Palizvan, M.R. Effect of transient hippocampal inhibition on amygdaloid kindled seizures and amygdaloid kindling rate, *Brain Res*, 954 (2002) 220-226.
- [1] Morimoto, K., Fahnestock, M. and Racine, R.J. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain, *Prog Neurobiol*, 73 (2004) 1-60.
- [2] Krous, T.K. Sensitization phenomena in psychiatric illness: lessons from the kindling model, *J Neuropsychiat Clin Neurosci*, 12 (2000) 328-355.
- [3] Abel. M.S. and McCandless, D.W. The kindling model of epilepsy, In: A. Boulton, G. Baker and R. Butterworth (Eds), *Neuromethods: animal models of neurological disease*, The Humana Press, Totowa, (1992), 153-166.
- [4] Kelly, M.E. The kindling model of temporal lobe epilepsy, In: S. Peterson and T.E. Albertson (Eds) *Neuropharmacology methods in epilepsy research*, CRC Press, Florida, (1998), 41-74.
- [5] Bate, L. and Gardiner, M. Molecular genetics of human epilepsies, *Expert Rev Mol Med*, 20 (1999) 1-22.
- [6] McNamara, J.O., Byrne, M.C., Dasheiff, R.M., and Fitz, J.G. The kindling model of epilepsy, *Prog Neurobiol*, 15 (1980) 139-159.
- [7] Loscher, W. and Ebert, U. The role of the piriform cortex in kindling, *Prog Neurobiol*, 50 (1996) 247-481.
- [8] Löscher, W. Animal models of intractable epilepsy, *Prog Neurobiol*, 53 (1997) 239-258.
- [9] Morys, J., Berdel, B., Jagalska-Majewska, H. and Luczynska, A. The basolateral amygdaloid complex—its development, morphology and functions, *Folia Morphol*, 3 (2000) 29-46.
- [10] Ebert, U. and Löscher, W. Strong induction of c-fos in the piriform cortex during focal seizures evoked from different limbic brain sites, *Brain Res*, 671 (1995) 338-344.
- [11] Paxinos, G. and Watson, C. *The rat brain in stereotaxic coordinates*, Academic Press, California, (1986).
- [12] Gary, L. Seizures and epilepsy, In: E.R. Kandel, J.H. Schwartz and T.M. Jessel (Eds) *Principles of neural sciences*, McGraw-Hill, New York, (2000) 910-935.
- [13] Racine, R.J. Mosher, M. and Kairiss, E.W. The role