

## تأثیر گیرنده های آدنوزینی A<sub>1</sub> نورونهای قشر پیرفورم بر تشنجهای ایجاد شده به روش کیندلینگ آمیگدال در موشهای صحرایی

محمدابراهیم رضوانی **M.Sc.**، سیدجواد میرنجفی زاده **Ph.D.**، یعقوب فتح الهی **Ph.D.**، محمدرضا پالیزوان **Ph.D.**،  
نرگس حسین مردی **M.Sc.**، پرویز شهابی **M.Sc.**

➔ دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی  
➔ دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی  
✉ آدرس مکاتبه: تهران صندوق پستی: ۱۱۱-۱۴۱۱۵، دانشکده تربیت مدرس، گروه فیزیولوژی  
پست الکترونیک: Email:mirnajaf@modares.ac.ir

دریافت مقاله: ۸۳/۹/۸، پذیرش مقاله: ۸۳/۱۱/۱۹

**➔ هدف:** بررسی نقش گیرنده های آدنوزینی قشر پیرفورم بر تشنجهای ناشی از کیندلینگ آمیگدال  
**➔ مواد و روشها:** حیوانات با تحریک روزانه آمیگدال کیندل شدند. N<sup>6</sup>-سیکلو هگزیل آدنوزین (CHA1)؛ ۱، ۱۰ و ۱۰۰ میکرومولار، به عنوان آگونیست اختصاصی گیرنده آدنوزینی A<sub>1</sub>، و ۸-سیکلو پنتیل ۳، ۱-دی متیل گرانانتین (CPT)؛ ۱۰ و ۲۰ میکرومولار، به عنوان آنتاگونیست اختصاصی گیرنده آدنوزینی A<sub>1</sub> به قشر پیرفورم تزریق شدند. حیوانات در زمانهای ۵، ۱۵ یا ۹۰ دقیقه پس از تزریق دارو تحریک و پارامترهای تشنجی اندازه گیری شدند.  
**➔ یافته ها:** تزریق CHA به قشر پیرفورم با غلظتهای ۱۰ و ۱۰۰ میکرومولار، باعث کاهش معنی دار مدت زمان امواج تخلیه متعاقب آمیگدال و مدت زمان مرحله ۵ تشنج شد و زمان تاخیری بین تحریک تا شروع مرحله ۴ تشنج را افزایش داد. تزریق CPT (۱۰ میکرومولار) به قشر پیرفورم ۵ دقیقه قبل از تزریق CHA (۱۰۰ میکرومولار) آثار ضد تشنجی CHA را از بین برد.  
**➔ نتیجه گیری:** نتایج حاصله نشان می دهد که فعال سازی گیرنده های آدنوزینی A<sub>1</sub> قشر پیرفورم، اثر کاهشی بر شدت تشنجهای ناشی از کیندلینگ آمیگدال داشته و فعالیت صرعی آمیگدال و گسترش امواج تشنجی از آمیگدال به سایر نواحی مغز را تضعیف می کند.

**کل واژگان:** تشنج، آدنوزین، آمیگدال، پیرفورم، کیندلینگ

### مقدمه

نوروترانسمیترها و نورومودولاتورهایی که فعالیت قشر پیرفورم را تغییر می دهند بر شدت تشنجهای ناشی از کیندلینگ آمیگدال تأثیر می گذارند. در بین عوامل مهار کننده، نقش مهمی آنتاگونیستهای NMDA (۹، ۱۰) مسددهای کانال سدیمی (۱۱) و نیز آگونیستهای GABA (۹، ۱۲) در قشر پیرفورم به اثبات رسیده است، که این نشان گر نقش اساسی این ناحیه در تنظیم تحریک پذیری آمیگدال و حساسیت آن به تشنج است. از طرفی، آدنوزین و آنالوگهای آن به عنوان یک سیستم نورومودولاتوری مهمی در مغز عمل می کنند که آثار ضد تشنجی آنها از طریق فعالیت گیرنده های A<sub>1</sub> است. در مطالعات قبلی نشان داده اند که تزریق محیطی (۱۳)، داخل قشر انتورنیال (۱۴) و داخل هیپوکمپ (۱۵) آدنوزین، آثار ضد تشنجی در کیندلینگ آمیگدال دارد. در حالی که در مورد آثار ضد تشنجی آگونیستهای اختصاصی گیرنده های A<sub>1</sub> قشر پیرفورم بر تشنجات ناشی از کیندلینگ آمیگدال بررسی انجام نشده است. از این رو، با توجه به وجود ارتباطات قشر پیرفورم و آمیگدال (۸)، نقش تسهیلی آن در کیندلینگ آمیگدال (۱۶) و وجود گیرنده های A<sub>1</sub> آدنوزینی در این ناحیه (۱۷)، در این

قشر پیرفورم بخش وسیعی از لب بویایی در پستانداران است که در ایجاد و گسترش صرع لب گیجگاهی (شایع ترین نوع صرع در انسان) دخیل است (۱). بهترین مدل آزمایشگاهی برای این نوع صرع، کیندلینگ الکتریکی است. بررسی نقش قشر پیرفورم در کیندلینگ اهمیت کلینیکی دارد، زیرا این قشر از مهم ترین نواحی صرع زا در افراد مبتلا به صرع لب گیجگاهی است (۲). شواهد زیادی وجود دارد که در حین اولین تحریکات الکتریکی آمیگدال در سیستم لیمبیک، تخلیه های متعاقب قوی با کمترین تاخیر در قشر پیرفورم به وجود می آید (۳، ۴). همچنین تخریب دو طرفه قشر پیرفورم سرعت تعمیم تشنج در کیندلینگ آمیگدال را به تعویق می اندازد (۵). آمیگدال جایگاهی است که با تحریکات الکتریکی کم به سرعت کیندل، و موجب تشنجات موضعی پیچیده در حیوان می شود که الگوی خوبی برای مطالعه صرع لب گیجگاهی در انسان است (۶، ۷). با توجه به ارتباطات آناتومیکی بین آمیگدال و قشر پیرفورم (۸) به نظر می رسد که فعالیت قشر پیرفورم می تواند بر تشنجات ناشی از کیندلینگ آمیگدال مؤثر باشد.

برای تزریق، داروها در مایع مغزی- نخاعی مصنوعی (ACSF; Artificial cerebrospinal fluid) حل شده و سپس با سرعت ۰/۲۵ میکرولیتر در دقیقه و حجم ۰/۵ میکرولیتر تزریق گردیدند. در همه آزمایشها، ۲۴ ساعت قبل از تزریق دارو، به حیوانات ACSF تزریق و از داده‌های آن به عنوان کنترل استفاده شد.

### تزریق CHA یا CPT به قشر پیریفورم

در این آزمایش، CHA با غلظت‌های ۱، ۱۰ و ۱۰۰ میکرومولار و CPT با غلظت ۱۰ و ۲۰ میکرومولار (۱۴، ۱۵) به قشر پیریفورم حیوان کیندل تزریق شدند. گروه‌های مختلف حیوانات در زمانهای ۵، ۱۵ و ۹۰ دقیقه پس از تزریق تحریک و کمیت‌های تشنجی آنها اندازه‌گیری شدند.

### تزریق CHA همراه با CPT به قشر پیریفورم

در این آزمایش، CPT با غلظت ۱۰ میکرومولار ۵ دقیقه قبل از تزریق CHA با غلظت ۱۰۰ میکرومولار به داخل قشر پیریفورم حیوان کیندل تزریق شد و گروه‌های مختلف حیوانات در زمانهای ۵، ۱۵ و ۹۰ دقیقه پس از تزریق تحریک و کمیت‌های تشنجی آنها اندازه‌گیری شدند.

### تایید بافت شناسی

پس از پایان هر آزمایش جهت اطمینان از قرار داشتن الکترود و کانول در جایگاه صحیح، به محل کانول رنگ Blue Methylene (۰/۲۵ میکرولیتر در دقیقه، ۰/۵ میکرولیتر) تزریق و محل الکترود نیز با جریان الکتریکی مستقیم با شدت ۱ میلی‌آمپر و مدت ۵ ثانیه تخریب شد. سپس مغز حیوانات خارج و در محلول فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد. بعد از یک هفته از محل الکترود و کانول برش‌گیری به عمل آمده تا محل الکترود و کانول مشخص شود. در همه آزمایشها، فقط موشهایی که جایگاه الکترود و کانول طبق مطالعه بافت‌شناسی درست بود، مورد ارزیابی نهایی قرار گرفت.

### روش تجزیه و تحلیل آماری

برای مقایسه تاثیر غلظت‌های مختلف CHA و CPT در زمانهای پس از تزریق دارو بر کمیت‌های تشنج، از آزمون ANOVA دو طرفه و آزمون Tukey استفاده شد. برای مقایسه داده‌های هر گروه با کنترل، از آزمون t-test زوج‌ها استفاده گردید. در آزمایش سوم برای مقایسه کمیت‌های به دست آمده از گروهی که CHA دریافت کرده بودند با گروهی که CHA همراه با CPT دریافت کرده بودند، از آزمون t-test غیر زوج‌ها استفاده شد.

### یافته‌ها

مطالعه نقش فعالیت گیرنده‌های A<sub>1</sub> آدنوزینی بر تشنجات ناشی از کیندلینگ آمیگدال بررسی شد.

### مواد و روشها

#### جراحی و القای کیندلینگ در حیوانات

در این تحقیق از موشهای صحرایی نر نژاد Sprague-Dawley (خریداری شده از موسسه رازی کرج) در محدوده وزنی ۳۵۰-۳۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات با تزریق داخل صفاقی مخلوطی از کتامین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و رامپون (به نسبت هشت به یک) بیهوش شده و بر اساس اطللس پاکسینوز (۱۸)، یک الکترود سه قطبی در آمیگدال با مختصات ۲/۵ میلی‌متر به عقب و ۴/۸ میلی‌متر به سمت راست نسبت به برگما و ۷/۵ میلی‌متر پایین تر از سخت شامه و دو کانول در قشر پیریفورم با مختصات ۰/۲ میلی‌متر به عقب و ۴/۷ میلی‌متر به سمت راست و چپ نسبت به برگما و ۷/۶ میلی‌متر زیر سخت شامه قرار می‌گرفت و دو الکترود تک قطبی نیز به طح مجموعه وصل می‌شد. پس از پایان کارگذاری الکترودها و کانولها، پینهای متصل به الکترودها در داخل مادگی سوکت مخابراتی قرار داده شد و توسط سیمان دندانپزشکی بر روی سر حیوان محکم شد.

یک هفته پس از جراحی، حیوانات با شدت جریان آستانه روزانه یک‌بار تحریک شدند تا پنج بار مرحله ۵ تشنج را نشان دهند (۱۵). مراحل حمله تشنجی در مدل کیندلینگ عبارتند از: مرحله ۱: حرکات دهان و 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 اندازه‌گیری شدند عبارتند از: مدت زمان تخلیه‌های متعاقب (ADD; afterdischarge duration) مدت زمان تاخیری بین تحریک الکتریکی و شروع مرحله ۴ تشنج (S<sub>4</sub>L; Stage 4 latency); مدت زمان مرحله ۵ تشنج (S<sub>5</sub>D; Stage 5 duration) و مرحله حمله تشنج (SS; Seizure stage). در تمام آزمایشها ضوابط مجاز اخلاقی کار با حیوانات رعایت شد.

### تزریق دارو

در این تحقیق از N<sup>6</sup>-سیکلوهاگزیل آدنوزین (N<sup>6</sup>-cyclohexyladenosine; CHA، خریداری شده از شرکت Sigma) به عنوان آگونیست اختصاصی گیرنده A<sub>1</sub> و از ۸-سیکلو پنتیل ۱،۳-دی متیل گزانترین A<sub>1</sub> (8-Cyclopentyl-1, 3-dimethylxanthine) CPT خریداری شده از شرکت (RBI) به عنوان آنتاگونیست اختصاصی گیرنده A<sub>1</sub> استفاده شد.

همه حیوانات پس از تزریق دارو یا ACSF مرحله ۵ تشنجی را نشان دادند و تزریق ACSF هیچ تغییری در رفتار حرکتی و فعالیت صرعی حیوان ایجاد نکرد.

شکل ۲: اثر تزریق دو طرفه CHA (۱، ۱۰ و ۱۰۰ میکرومولار) به قشر پیریفورم بر مدت زمان مرحله ۵ تشنج. حیوانات در زمانهای ۵، ۱۵ و ۹۰ دقیقه بعد از تزریق، تحریک شدند. مقادیر به صورت میانگین  $\pm$  خطای معیار میانگین و بر حسب ثانیه نشان داده شده اند. تعداد حیوانات در همه گروهها ۶ سر می باشد. \* نشان دهنده  $P < 0.05$  در مقایسه با حالت کنترل (تزریق ACSF) با استفاده از آزمون  $t$ -test زوجها است.

شکل ۱: اثر تزریق دو طرفه CHA (۱، ۱۰ و ۱۰۰ میکرومولار) به قشر پیریفورم بر مدت زمان امواج تخلیه متعاقب ثبت شده از آمیگدال. حیوانات در زمانهای ۵، ۱۵ و ۹۰ دقیقه بعد از تزریق، تحریک شدند. مقادیر به صورت میانگین  $\pm$  خطای معیار میانگین و بر حسب ثانیه نشان داده شده اند. تعداد حیوانات در همه گروهها ۶ سر است. \* نشان دهنده  $P < 0.05$  در مقایسه با حالت کنترل (تزریق ACSF) با استفاده از آزمون  $t$ -test زوجها است.

CHA با غلظت ۱۰۰ میکرومولار کمیت ADD را در زمان ۹۰ دقیقه پس از تزریق نیز به طور معنی دار کاهش داد (شکل ۱). آزمون ANOVA دو طرفه نشان داد که اثر CHA بر ADD وابسته به دوز ( $F_{(2,54)} = 5.02$  و  $P < 0.01$ ) و وابسته به زمان ( $F_{(2,54)} = 1.47$  و  $P < 0.05$ ) و اثر افزایش آن بر S<sub>4</sub>L فقط وابسته به دوز ( $F_{(2,54)} = 4.52$  و  $P < 0.05$ ) است. در هیچ کدام از گروهها اثر دارو وابسته به غلظت  $\times$  زمان نبود.

### اثر تزریق CPT به داخل قشر پیریفورم

تزریق CPT با دوز ۲۰ میکرومولار در زمانهای ۵ و ۱۵ دقیقه پس از تزریق کمیتهای ADD و S<sub>5</sub>D را به طور معنی دار افزایش داد و بر کمیت S<sub>4</sub>L اثر معنی دار نداشت (جدول ۱). دوز ۱۰ میکرومولار CPT در زمانهای مختلف پس از تزریق، اثر معنی داری بر کمیتهای تشنجی نداشت.

شکل ۳: اثر تزریق دو طرفه CHA (۱، ۱۰ و ۱۰۰ میکرومولار) به قشر پیریفورم بر مرحله تاخیری بین تحریک تا مرحله ۴ تشنج. حیوانات در زمانهای ۵، ۱۵ و ۹۰ دقیقه بعد از تزریق، تحریک شدند. مقادیر به صورت میانگین  $\pm$  خطای معیار میانگین و بر حسب ثانیه نشان داده شده اند. تعداد حیوانات در همه گروهها ۶ سر می باشد. \* نشان دهنده  $P < 0.05$  و \*\* نشان دهنده  $P < 0.01$  در مقایسه با حالت کنترل (تزریق ACSF) با استفاده از آزمون  $t$ -test زوجها است.

داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  خطای معیار نشان داده شده‌اند. در هر گروه تعداد حیوانات ۶ سر می‌باشد. \* نشان دهنده  $P < 0.05$  در مقایسه با ACSF (گروه کنترل) با استفاده از آزمون t- زوجی است.

شکل ۴: حذف اثرات CHA بر مدت زمان امواج تخلیه متعاقب آمیگدال، مدت زمان مرحله ۵ تشنج (S<sub>5</sub>D) و مدت زمان تاخیری بین شروع تحریک تا شروع مرحله ۴ تشنج (S<sub>4</sub>L) به دنبال تزریق CPT. ۵ دقیقه قبل از تزریق CHA (۱۰۰ میکرومولار)، CPT با غلظت ۱۰ میکرومولار تزریق شد. حیوانات در زمانهای ۵، ۱۵ و ۹۰ دقیقه بعد از تزریق، تحریک شدند. مقادیر به صورت میانگین  $\pm$  خطای معیار میانگین و بر حسب ثانیه نشان داده شده‌اند. تعداد حیوانات در همه گروهها ۶ سر می‌باشد.  
\* نشان دهنده  $P < 0.05$  و \*\* نشان دهنده  $P < 0.01$  در مقایسه با گروه CHA با استفاده از آزمون t-test غیر زوجی است.

جدول ۱: اثر تزریق CPT به قشر پیریفورم بر کمیت‌های تشنجی ناشی از کیندلینگ آمیگدال

| داروی تزریق شده     |                    | زمان تحریک پس از تزریق (دقیقه) | کمیت اندازه‌گیری شده |
|---------------------|--------------------|--------------------------------|----------------------|
| CPT (20μM)          | ACSF               |                                |                      |
| $134 \pm 10.9^*$    | $119/37 \pm 14/12$ | ۵                              | ADD                  |
| $126/3 \pm 10.29^*$ | $115/3 \pm 11/14$  | ۱۵                             |                      |
| $111/7 \pm 11/15$   | $118/3 \pm 12/1$   | ۹۰                             |                      |
| $11/38 \pm 1/8$     | $11/8 \pm 2/0.8$   | ۵                              | S <sub>4</sub> L     |
| $12/3 \pm 2/2$      | $15/9 \pm 1/66$    | ۱۵                             |                      |
| $12/23 \pm 2/16$    | $11/69 \pm 2/2$    | ۹۰                             |                      |
| $31/2 \pm 2/9^*$    | $23 \pm 3/4$       | ۵                              | S <sub>5</sub> D     |
| $28/5 \pm 3/8^*$    | $22 \pm 2/2$       | ۱۵                             |                      |
| $24/5 \pm 2/8$      | $23/4 \pm 3/2$     | ۹۰                             |                      |

## اثر تزریق CHA همراه با CPT به داخل قشر پیریفورم

تزریق CPT با دوز ۱۰ میکرومولار ۵ دقیقه قبل از CHA با دوز ۱۰۰ میکرومولار، اثر کاهشی CHA بر کمیتهای تشنجی ADD و S<sub>5</sub>D، و اثر افزایشی آن بر S<sub>4</sub>L در زمانهای مختلف از بین برد (شکل ۴).

### بحث

نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد تزریق دو طرفه آگونست گیرنده‌های آدنوزینی A<sub>1</sub> در قشر پیریفورم باعث کاهش شدت تشنجهای ناشی از کیندلینگ آمیگدال می‌شود.

قشر پیریفورم تحریک پذیری فیزیولوژیک آمیگدال را تشدید می‌کند (۱۶) و نیز به واسطه ارتباطات آناومیگ گسترده‌ای که با دیگر نواحی مغز دارد (۸)، فعالیت صرعی را تشدید و سرعت انتشار اسپایکهای صرعی را به نیمکره مخالف مغز بیشتر و سرعت عمومی شدن صرع را تند می‌کند (۱، ۲۰).

مهم‌ترین نورومودولاتور قشر پیریفورم آدنوزین است. مطالعات متعددی نقش ضد تشنجی آدنوزین را گزارش کرده‌اند (۲۱، ۲۲).

همچنین ۲-کلروآدنوزین که آنالوگ پایدار آدنوزین است در بعضی مدل‌های آزمایشگاهی صرع از جمله کیندلینگ، آثار ضد تشنجی داشته است (۲۳، ۲۴). تزریق ۲-کلروآدنوزین به شکل سیستمیک (۲۲)، داخل آمیگدالی (۲۵) و داخل قشر پری راینال (۲۶) آثار ضد صرعی دارد. همچنین تزریق آناگونیستهای A<sub>1</sub> آدنوزین باعث تقویت و تسریع حملات صرعی می‌شود (۲۷). در شرایط *in vitro* آناگونیستهای آدنوزین رهایش میانجی تحریکی (۲۸)، تعداد اسپایکهای صرعی شکل (۲۹) و انتقال سیناپسی برانگیخته شده در برشهای زنده هیپوکامپ (۳۰) را تضعیف می‌کند.

در تحقیقات قبلی این آزمایشگاه نیز به دنبال تزریق CHA به هیپوکامپ (۱۵) و قشر اتورینال (۱۴) آثار ضد تشنجی دیده شده است. همچنین در مطالعات دیگری نیز آثار ضد تشنجی آدنوزین و آنالوگهای آن (۱۳) و اثر مهاري CHA بر حملات صرعی (۱۴، ۱۵) گزارش شده است. بنابراین، با توجه به اینکه قشر پیریفورم در تنظیم فیزیولوژیک تحریک‌پذیری آمیگدال نقش دارد (۱۶) به نظر می‌رسد افزایش فعالیت این ناحیه می‌تواند کیندلینگ آمیگدال را تسهیل و مهار فعالیت این ناحیه می‌تواند کیندلینگ آمیگدال را تضعیف کند.

در این مطالعه برای تایید اثر گیرنده‌های A<sub>1</sub> آدنوزین، نشان داده شده که تزریق CPT به داخل قشر پیریفورم، ADD آمیگدال را طولانی می‌کند و هر گاه CPT قبل از CHA تزریق شود آثار ضد صرعی CHA از بین می‌رود. این شواهد اختصاصی بودن اثر CHA را نشان می‌دهد که به واسطه گیرنده A<sub>1</sub> است.

اثر تزریق CHA به قشر پیریفورم بر ADD آمیگدال وابسته به دوز و زمان است. آثار الکتروفیزیولوژیک CHA با غلظتهای ۱۰ و ۱۰۰ میکرومولار به شکل کاهش در ADD آمیگدال دیده می‌شود. ADD نشان‌گر فعالیت مدارهای موضعی در ناحیه ثبت است که به خاصیت ذاتی نورونها و مدارهای آن ناحیه بستگی دارد (۱، ۳۱). از لحاظ زمانی اثر CHA از ۵ دقیقه پس از تزریق، یعنی زمانی کافی برای اعمال اثر، شروع و تا ۹۰ دقیقه ادامه می‌یابد. هنگامی که اثر CHA در ۵ دقیقه ارزیابی می‌شود آثار کاملاً موضعی آن دیده می‌شود، در حالی که غلظت آن در موضع بالاست و هنگامی که اثر CHA در ۹۰ دقیقه ارزیابی می‌شود، آثار موضعی و نیز انتشار آن به نواحی مجاور با هم مشاهده می‌شود در حالی که غلظت دارو به دلیل انتشار و تجزیه کاهش پیدا کرده است و در زمان ۱۵ دقیقه حالت بینابینی وجود دارد. اثر وابسته به زمان CHA نشان می‌دهد که این اثر کاملاً موضعی است و اثر آن پس از ۹۰ دقیقه در قشر پیریفورم از بین می‌رود. همه پارامترهای اندازه‌گیری شده ۲۴ ساعت پس از تزریق دارو به مقادیر کنترل بر می‌گردد.

در مطالعه حاضر، همچنین نشان دادیم که فعال شدن گیرنده‌های A<sub>1</sub> آدنوزین مرحله تاخیر در فاز ۴ را طولانی می‌کند. به عبارت دیگر CHA مرحله عمومی شدن تشنج را در کیندلینگ آمیگدال طولانی کرده است زیرا که S<sub>4</sub>L شاخص سرعت تعمیم حملات تشنجی است و مربوط به درگیر شدن مدارهای ساقه مغز است که منجر به عمومی شدن تشنج می‌شود (۱، ۳۱). از طرفی تزریق CHA به داخل قشر پیریفورم S<sub>5</sub>D را نیز کوتاه کرده است و این نشان می‌دهد که طول مدت حملات تونیک - کلونیک با فعال شدن گیرنده‌های A<sub>1</sub> آدنوزین در این قشر کاهش می‌یابد (۱، ۳۱).

به طور کلی نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد که قشر پیریفورم، به عنوان یکی از ساختارهای مهم در گسترش امواج تشنجی از آمیگدال به سایر نقاط مغزی نقش داشته و فعال‌سازی گیرنده‌های A<sub>1</sub> آدنوزینی این ناحیه به وسیله CHA باعث کاهش شدت تشنج در موشهای کیندل می‌شود.

اگرچه در این مطالعه، نقش ضد صرعی گیرنده‌های A<sub>1</sub> آدنوزینی قشر پیریفورم در حملات صرعی ناشی از کیندلینگ آمیگدال در حین حمله صرعی و در موشهای کیندل نشان داده شده است، ولی در مورد نقش گیرنده‌های آدنوزین A<sub>1</sub> این ناحیه بر اسپایکهای پس از حمله صرعی و مدت زمان مرحله خاموشی پس از حمله صرع در موشهای کیندل و نیز اثر CHA بر روند کیندلینگ آمیگدال نیاز به مطالعات بیشتری است.

## References

1. Löscher W, Ebert U: The role of the piriform cortex in kindling. *Prog Neurobiol*, 1996; 50: 427-481
2. Kelly ME, Staines WA, McIntyre DC: Secondary generalization of hippocampal kindled seizures in rats: examining the role of the piriform cortex. *Brain Res*, 2002; 957: 152-161
3. Timofeeva OA, Peterson GM: Delayed development of spontaneous seizures and prolonged convulsive state in rats after massed stimulation of the anterior piriform cortex. *Brain Res*, 1997; 754: 227-238
4. Ebert U, Rundfeldt C, Loscher W: Development and pharmacological suppression of secondary afterdischarges in the hippocampus of amygdala-kindled rats. *Eur J Neurosci*, 1995; 7: 732-741
5. Schwabe K, Ebert U, Loscher W: Bilateral lesions of the central but not anterior or posterior parts of the piriform cortex retard amygdala kindling in rats. *Neuroscience*, 2000; 101: 513-521
6. Morys J, Berdel B, Jagalska-Majewska H, Luczynska A: The basolateral amygdaloid complex--its development, morphology and functions. *Folia Morphol*, 1999; 58: 2946
7. Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK: A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol*, 1969; 25: 295-330
8. Schwabe K, Ebert U, Loscher W: The central piriform cortex: anatomical connections and anticonvulsant effect of GABA elevation in the kindling model. *Neuroscience*, 2004; 126: 727-741
9. Morimoto K, Dragunow M, Goddard GV: Deep prepiriform cortex kindling and its relation to amygdala kindling in the rats. *Expl Neurol*, 1986; 94: 637-648
10. Steven JR, Philips I, De Beaurepair R: Venyl GABA in endopiriform area suppresses kindled amygdala seizures. *Epilepsia*, 1988; 29: 404-411
11. McCown TJ, Breese GR: Seizure interactions between the inferior collicular cortex and the the deep prepiriform cortex. *Epilepsy Res*, 1991; 8: 21-28
12. Schwabe K, Ebert U, Loscher W: Bilateral microinjections of vigabatrin in the central piriform cortex retard amygdala kindling in rats. *Neuroscience*, 2004; 129: 425-429
13. Ansel DJ, Ortega EL, Kraus AC, Fisher RS: Focally injected adenosine prevents seizures in the rat. *Experimental Neurol*, 2004; 190: 544-547
14. محمدزاده محمد، میرنجفی زاده سید جواد، فتح الهی یعقوب، روضاتی سیدعلی: اثر تعدیل فعالیت گیرنده های آدنوزینی A1 نورونهای قشر انتورینال بر شدت تشنجهای ناشی از کیندلینگ آمیگدال در موشهای صحرايي. نشریه پزشکی یاخته، سال چهارم، تابستان ۸۱، شماره ۱۴، صفحات ۷۸-۷۱
15. Alasvand Z, Zarasvand M, Mirnajafi-Zadeh J, Fathollahi Y, Palizvan MR: Anticonvulsant effect of bilateral injection of N6-cyclohexyladenosine into the CA1 region of the hippocampus in amygdala-kindled rats. *Epilepsy Res*. 2001; 47: 141-149
16. Wahnschaffe U, Ebert U, Loscher W: The effects of lesions of the posterior piriform cortex on amygdala kindling in the rat. *Brain Res*, 1993; 615: 295-303
17. Daval JL, Werck MC: Autoradiographic changes in brain adenosine A1 receptors and their coupling to G protein following seizures in the developing rat. *Develop Brain Res*, 1991; 59: 237-247
18. Paxinos G. and Watson C: The rat brain in stereotaxic coordinates. California: Academic Press, 1986
19. Racine RJ: Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1972; 32: 281-294
20. Loscher W, Ebert U: Basic mechanisms of seizure propagation: targets for rational drug design and rational polypharmacy. *Epilepsy Res Suppl*, 1996; 11: 17-43
21. De Sarro G, De Sarro A, Meldrum BS: Anticonvulsant action of 2-chloroadenosine injected focally into the inferior colliculus and substantia nigra. *Eur J Pharmacol*, 1991; 194: 145-152
22. Albertson TE, Joy RM, Stark LG: Caffeine modification of kindled amygdaloid seizures. *Pharmacol Biochem Behav*. 1983; 19: 339-343
23. Dragunow M, Goddard GV, Laverty R: Is adenosine an endogenous anticonvulsant? *Epilepsia*, 1985; 26: 480-487
24. Franklin PH, Tripp ED, Zhang G, Gale K, Murray TF: Adenosine receptor activation blocks seizures induced by bicuculline methiodide in the rat prepiriform cortex. *Eur J Pharmacol*, 1988; 150: 207-209
25. Pourgholami MH, Rostampour M, Mirnajafi-Zadeh J, Palizvan MR: Intra-amygdala infusion of 2-chloroadenosine suppresses amygdala-kindled seizures. *Brain Res*. 1997; 775: 37-42
26. Mirnajafi-Zadeh J, Pourgholami MH, Palizvan MR, Rostampour M, Fallahi M: Anticonvulsant action of 2-chloroadenosine injected focally into the perirhinal cortex in amygdaloid kindled rats. *Epilepsy Res*. 1999; 37: 3743
27. Dunwiddie TV: Endogenously released adenosine regulates excitability in the in vitro hippocampus. *Epilepsia*, 1980; 21: 541-548

28. Corradetti R, Lo Conte G, Moroni F, Passani MB, Pepeu G: Adenosine decreases aspartate and glutamate release from rat hippocampal slices, *Eur J Pharmacol* 1984 ; 104: 1926
29. Sagratella S, Frank C, Benedetti M, Scotti de Carolis A: Modulatory action of purinergic drugs on high potassium-induced epileptiform bursting in rat hippocampal slices. *Pharmacol Res Commun*,1987; 19 819-26
30. Wu LG, Saggau P: Adenosine inhibits evoked synaptic transmission primarily by reducing presynaptic calcium influx in area CA1 of hippocampus. *Neuron*,1994; 12: 1139-1148
31. Burchfiel JL, Applegate CD: Stepwise progression of kindling: perspectives from the kindling antagonism model. *Neurosci Biobehav Rev*, 1989; 13: 289-299