مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان/ دوره دهم/ تابستان ۱۳۸۴، ۹-۱

اثر تزریق داخل هیپوکمپی وراپامیل در روند ایجاد کیندلینگ شیمیایی بر روی یاد گیری فضایی در ماز آبی موریس در موشهای صحرایی

دکتر محمدرضا پالیزوان[۱]، احسان اله غزنوی راد[۲]، اعظم امینی کمیجانی[۳]

۱- استادیار گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی اراک (مؤلف مسئول) palizvan@yahoo.com

۲- مربی گروه میکروبشناسی دانشگاه علوم پزشکی اراک

۳- مربی گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی اراک

چکیده

زمینه و هدف: در این تحقیق نقش کانالهای کلسیمی حساس به ولتاژ ناحیه CA_1 هیپوکمپ بر روی کیندلینگ و اختلالات یادگیری ایجادشده توسط کیندلینگ در اثر پنتیلن تترازول مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی: در این تحقیق ۲۳ موش به سه گروه بطور تصادفی تقسیم‌بندی شدند. در گروه کنترل مایع مغزی نخاعی مصنوعی به شکل دو طرفه به داخل هیپوکمپ تزریق شد. در گروه کیندل شده بیست دقیقه پس از تزریق مایع مغزی نخاعی مصنوعی برای ایجاد کیندلینگ پنتیلن تترازول با غلظت ۳۷/۵ mg/kg، به شکل داخل صفاقی تزریق می‌شد. در گروه وراپامیل یا گروه آزمون داروی وراپامیل (٤ µg/٤ min) محلول در مایع مغزی نخاعی مصنوعی به داخل هیپوکمپ تزریق شده و پس از ۲۰ دقیقه به منظور ایجاد کیندلینگ شیمیایی پنتیلن تترازول با ۳۷/۵ mg/kg، به شکل داخل صفاقی به موشها تزریق شد. پس از تزریق دارو رفتارهای حیوان به مدت ۲۰ دقیقه تحت نظر گرفته شده و پاسخهای تشنجی بر اساس معیار پنج رتبه‌ای طبقه‌بندی گردید. یک ماه پس از ایجاد کیندلینگ میزان یادگیری فضایی حیوانات هر سه گروه در ماز آبی موریس مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: وراپامیل به شکل معنی‌داری سبب افزایش اختلال یادگیری در موشهای کیندل شده گردید.

نتیجه‌گیری: نتایج ما نشان داد که تزریق داخل هیپوکمپی وراپامیل، به شکل معنی‌داری سبب کاهش یادگیری فضایی می‌گردد.

کلید واژه‌ها: پنتیلن تترازول،کیندلینگ، وراپامیل، هیپوکمپ، یادگیری فضایی، مازآبی موریس

وصول مقاله: ۸۳/۱۱/۲۵ اصلاح نهایی: ۸٤/۸/۲ پذیرش مقاله: ۸٤/۹/۹

مقدمه

لغت صرع[1] معرفی عمومی برای نشان دادن گروهی از بیماریهای سیستم اعصاب مرکزی[2] است که در مجموع به وسیله حملات متناوب حرکتی، حسی، اتونومیک و یا روانی مشخص می‌گردند. این بیماری یکی از اختلالات رایج عصبی است که توسط عوامل مختلفی از قبیل آسیبها و ضربات مغزی، استعمال بی‌رویه داروها، عفونت و یا نواقص ژنتیکی ایجاد می‌شود (۱).

صرع در واقع نوعی اختلال در عملکرد نورونهای مغزی می‌باشد که به صورت رفتارهای تشنجی دوره‌ای و غیر قابل پیش‌بینی در فرد بروز پیدا می‌کند.

مشاهدات بالینی نشان داده است که بیماران صرعی اغلب نواقصی را در حافظه و یادگیری از خود نشان می‌دهند (۲). اما به دلیل عدم شناخت کافی از آسیب‌زایی (پاتوژنز) این بیماری تا کنون راهی قطعی

1- epilepsy
2 - central nervous system

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-01-30]

جهت درمان و یا کاهش عوارض جانبی این بیماری یافت نشده است.

تحقیقات بر روی مدل‌های آزمایشگاهی ایجاد صرع نیز نشان داده است که به دنبال کیندلینگ الکتریکی (۳) و کیندلینگ شیمیایی (٤) فرایند یادگیری نارسا می‌گردد. بدین ترتیب ارتباط میان صرع، هیپوکمپ و یادگیری توجه زیادی را به خود جلب کرده و مطالعه هیپوکمپ جهت بررسی چگونگی نقش آن در صرع، حافظه و یادگیری در تمام سطوح در حال انجام است.

از جمله داروهایی که امروزه تحقیقات فراوانی در زمینه نقش آن در درمان صرع انجام می‌گیرد، آنتاگونیست‌های کانالهای کلسیمی حساس به ولتاژ هستند. اثرات ضد تشنجی این داروها بر روی مدلهای مختلف صرعی نشان داده شده است (۵-۸). همچنین نشان داده شده است که به دنبال صرع در ساختمان و تعداد این کانالها تغییراتی ایجاد می‌گردد (۹،۸). نشان داده شده است که پنتیلن تترازول از سد خونی مغز عبور می‌کند (۱۰) و با اثر بر روی کانالهای کلری و تغییر ساختمان آنها در نورونها سبب ایجاد اثرات تحریکی و اختلالات یادگیری بر روی بافت مغزی می‌گردد (۱۲و۱۱). از طرف دیگر نشان داده شده است که آنتاگونیست‌های کانالهای کلسیمی نوع L با مهار کانالهای کلسیمی و کاهش فعالیتهای تحریکی نورونها اثر تشنج‌زای پنتیلن تترازول را مهار می‌کنند (۱٤و ۱۳).

تحقیقات نشان داده است که تزریق داخل صفاقی وراپامیل می‌تواند سبب کاهش اختلال یادگیری ایجاد شده در اثر کیندلینگ شیمیای با پنتیلن تترازول گردد (۱۵). با این حال جای این سؤال باقی است که وراپامیل با اثر بر کدامیک از هسته‌های مغزی بر روی یادگیری و حافظه اثر می‌گذارد؟ از هسته‌های مهم مغزی درگیر در یادگیری فضایی می‌توان به هیپوکمپ اشاره نمود (۱٦). نشان داده شده است که تخریب هیپوکمپ سبب نارسایی در یادگیری فضایی در حیوانات می‌گردد (۱۷). به این ترتیب به نظر می‌رسد که از جایگاه‌های مهمی که وراپامیل با اثر بر آن می‌تواند سبب تغییر در میزان یادگیری گردد هیپوکمپ است. هدف از انجام این تحقیق نیز یافتن جوابی برای این پرسش است که آیا وراپامیل با اثر بر روی هیپوکمپ می‌تواند سبب تغییر میزان اختلال یادگیری ایجاد شده توسط کیندلینگ شیمیایی با پنتیلن تترازول گردد؟

روش بررسی

حیوانات تحت آزمایش

در این تحقیق از موشهای صحرایی نر نژاد wistar (تهیه شده از انستیتو پاستورتهران) با وزن بین ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات در اتاقی با حرارت ۲٤ درجه سانتیگراد و شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند و آب و غذا به طور آزاد در اختیار آنها قرار داشت.کل حیوانات به سه گروه بطور تصادفی تقسیم شدند ۱- کنترل (n=۷) ۲- کیندل شده (n=۸) ۳- حیوانات کیندلی (n=۸) که قبل از تزریق پنتیلن تترازول، وراپامیل به شکل داخل هیپوکمپی به آنها تزریق گردیده بود. یک ماه پس از پایان کیندلینگ در این حیوانات آزمایشهای رفتاری به عمل آمد.

جهت انجام جراحی ابتدا حیوانات با تزریق داخل صفاقی کتامین و رامپون بیهوش گردیده و در دستگاه استریوتاکسی قرار داده شدند. برشی در پوست سر در بخش میانی و به صورت میانی خلفی ایجاد شد. مطابق اطلس پاکسینوس و واتسون (۱۸)، کانولهای هادی در

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-01-30]

نواحی CA_1 هیپوکمپ پشتی راست و چپ با مختصات (۳/٦ میلی‌متر به سمت عقب و ۲/۳ میلی‌متر به سمت راست و چپ نسبت به برگما و ۲/۲ میلی‌متر زیر سخت شامه) کار گذاشته شدند. پس از کارگذاری کانولها به وسیله سیمان دندانپزشکی روی سطح جمجمه ثابت گردیدند.

تزریق داخل هیپوکمپی وراپامیل

برای تهیه دارو از مایع مغزی نخاعی مصنوعی (ACSF) به عنوان حلال استفاده گردید. ترکیبات تشکیل دهنده ACSF و مقادیر آنها بر حسب میلی مولار عبارت بودند از: (۱۱٤) NaCl، (۱۰۲۵) NaH_2Po_4 (۲) Mg_2O_4، (۲٦) $NaHCO_3$، (۱) $CaCl_2$ و گلوکز (۱۰). PH محلول حاصل در محدوده ۷/۳ تا ۷/٤ تنظیم شد. محلولهای حاصله قبل از تزریق با عبور دادن از میکروفیلتر ۰/۲μm) استریل می‌شدند. با استفاده از یک سر سوزن ۳۰ G به عنوان کانول تزریقی و با کمک یک لوله پلی‌اتیلنی متصل به سرنگ همیلتون مقدار یک میکرولیتر از محلول در عرض ٤ دقیقه به داخل ناحیه CA_1هیپوکمپ تزریق می‌شد (۱۹).

ایجاد کیندلینگ در حیوانات

حیوانات به سه گروه تقسیم شدند. در حیوانات گروه اول یا گروه کنترل (گروه با تزریق داخل هیپوکمپی مایع مغزی نخاعی مصنوعی (n=۷ ACSF) جراحی و کانول گذاری انجام گرفت. در این حیوانات مایع مغزی نخاعی مصنوعی به شکل دو طرفه به داخل هیپوکمپ تزریق شد. در گروه دوم یا گروه کیندل شده (n= ۸) تزریق مایع مغزی نخاعی همانند گروه اول انجام گرفت با این تفاوت که ۲۰ دقیقه پس از هر بار تزریق مایع مغزی نخاعی مصنوعی با تزریق داخل صفاقی پنتیلن‌تترازول عمل کیندلینگ بر روی حیوانات انجام گرفت. در گروه دوم (گروه با تزریق داخل هیپوکمپی وراپامیل n=۸) جراحی همانند حیوانات گروه اول انجام شد ولی در این حیوانات وراپامیل محلول در ACSF به مقدار ٤ میکرو گرم در حجم یک میکرو لیتر و در مدت چهار دقیقه به شکل دو طرفه به داخل هیپوکمپ آنها تزریق شد.

تزریق وراپامیل و ایجاد کیندلینگ در حیوانات

به منظور بررسی تأثیر وراپامیل بر روی روند ایجاد کیندلینگ شیمیایی با PTZ، هر ٤۸ ساعت یکبار در ابتدا مایع مغزی نخاعی مصنوعی (در گروه کنترل) و یا وراپامیل محلول در مایع مغزی نخاعی مصنوعی (در گروه آزمون) با غلظت ٤ میکرو گرم و به مقدار ۱ میکرولیتر در عرض ٤ دقیقه به داخل ناحیه CA_1 هیپوکمپ پشتی تزریق شده. پس از ۲۰ دقیقه، PTZ (۳۷/۵mg/kg، داخل صفاقی) به موشها تزریق شد. پس از تزریق PTZ رفتارهای حیوان برای مدت ۲۰ دقیقه تحت نظر گرفته شده و پاسخهای تشنجی حیوان بر اساس تحقیقات قبلی (۲۰) به شکل زیر طبقه‌بندی شدند: مرحله ۰=عدم پاسخ، مرحله اول=انقباض عضلات صورت و گوشها؛ مرحله دوم=موج انقباضی بدن؛ مرحله سوم= پرشهای میوکلونیک و ایستادن روی دو پا؛ مرحله چهارم= افتادن به پهلو و مرحله پنجم= افتادن به پشت و حملات عمومی تونیک و کلونیک. فعالیتهای تشنجی در طول بیست دقیقه پس از تزریق PTZ ارزیابی شد. در گروه کنترل پس از اولین تزریق بعضی از موشها مراحل اول و یا دوم تشنج را از خود نشان دادند، با ادامه تزریقات بتدریج واکنش تشنج در موشها پیشرفت کرد و پس از ۱۲ تا ۱۵ بار تزریق دارو تمام موشها مرحله پنجم تشنج را از خود نشان دادند.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-01-30]

پس از اتمام آزمایشها برای تعیین محل کانول، هر حیوان بوسیله اتر بیهوش شده و از تزریق کانولها ۱ میکرولیتر آبی متیل به درون مغز تزریق گردید. سپس مغز حیوان خارج شده و در داخل فرمالین قرار می‌گرفت و از مغز برش گیری می‌شد تا محل دقیق کانولها مشخص گردد. پس از بررسی بافت شناسی، نتایج مربوط به حیواناتی که محل کارگذاری کانول آنها صحیح نبود حذف گردید.

آزمایشهای رفتاری

ساختمان ماز آبی

به منظور بررسی تأثیر وراپامیل بر روی روند یادگیری فضایی حیوانات در ماز آبی موریس مورد آزمایش قرار گرفتند. ماز آبی از یک مخزن آب استوانه‌ای سیاه رنگ (به قطر ۱۴۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۶۰ سانتی‌متر) تشکیل شده است که تا ارتفاع ۳۲/۵ سانتی‌متری از آب پر شده است. دمای آب هم دمای اتاق آزمایشگاه بوده و برابر با ۳۲ درجه سانتی‌گراد بود. یک سکوی قابل تغییر به ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر (پایه پایینی که در کف استخر قرار می‌گرفت ۳۰ سانتی‌متر و پایه بالایی که محل قرارگیری موش بود ۱۰ سانتی‌متر قطر داشت) و به رنگ سیاه در یک جایگاه مشخص از استخر قرار داده می‌شد. به شکلی که به اندازه ۲/۵ سانتی‌متر زیر آب قرار می‌گرفت. استخر در اتاقی قرار گرفته بود که اشکالی در خارج از ماز بر روی دیوار آن نسب بود و در هنگام آزمایش شخص آزمایش‌کننده همیشه در یک جا می‌ایستاد. در طول آزمایشها حرکات حیوان توسط دوربین و یوئویی که درست در بالای ماز قرار داشت ثبت می‌شد (۲۱).

چگونگی انجام آزمایشها در ماز آبی

کل آزمایشها، شامل چهار روز آموزش و یک روز آزمون بود. در هر روز، آموزش شامل چهار بار رها کردن حیوان در ماز آبی بود برای انجام این کار ماز به چهار قسمت مساوی تقسیم شد. به این ترتیب در اطراف ماز چهار نقطهٔ شمال، جنوب، مغرب و مشرق ایجاد می‌شد، که در هر بار رها کردن حیوان در آب، موش از یکی از این نقاط به داخل آب رها می‌شد. این نقاط به شکل اتفاقی انتخاب می‌شدند با این نکته که در هر روز از هر چهار نقطه D, C, B, A جهت رها کردن موشها به داخل استخر استفاده می‌شد. در ابتدای آزمایش موش به مدت ۱۰ ثانیه بر روی سکو قرار داده می‌شد. سپس آن را از استخر خارج کرده و پس از یک دقیقه از یکی از نقاط مورد نظر در استخر رها می‌گردید. موش ۶۰ ثانیه برای پیدا کردن سکو وقت داشت اگر در این مدت سکو را پیدا می‌کرد به موش اجازه داده می‌شد تا ۱۰ ثانیه بر روی سکو قرار گیرد و اگر در این مدت ۶۰ ثانیه حیوان قادر به پیدا کردن سکو نبود به آرامی با دست به طرف سکو راهنمایی می‌شد. پس از پیدا کردن سکو به او اجازه داده می‌شد تا ۱۰ ثانیه بر روی سکو قرار گیرد و سپس از استخر خارج می‌شد. در پایان آزمایشها در هر روز حیوان به آرامی توسط حوله خشک شده و به قفس برگردانده می‌شد. به این ترتیب می‌توان گفت که ماز آبی شامل چند قسمت است. ۱- موش باید در ابتدا به این مفهوم که سکو در داخل آب قرار دارد و بنا بر این امکان فرار از آب وجود دارد پی ببرد. ۲- با پیدا کردن سکو حیوان باید جایگاه آنرا در حافظه کوتاه مدت خود حفظ کرده به این ترتیب حیوان قادر خواهد بود تا در تلاشهای بعدی در همان روز جایگاه سکو را به خاطر بسپارد. (working memory) همچنین حیوان قادر خواهد بود تا محل سکو را برای آزمایشهایی که

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-01-30]

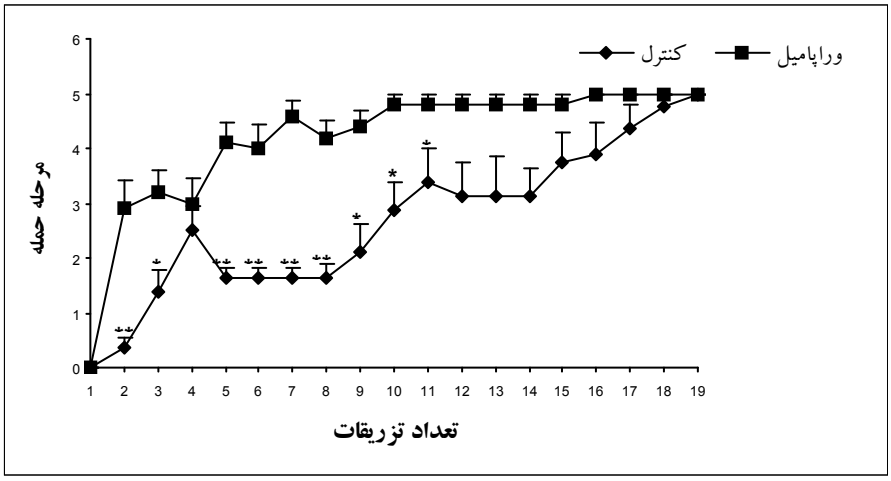
در روزهای آینده انجام می‌گرفت به خاطر بسپارد (reference memory). در روز پنجم سکو را از داخل استخر خارج کرده و هر کدام از حیوانات را نقطه B به داخل استخر گذاشته شد. در مدت ۶۰ ثانیه حضور حیوان در استخر مدت زمانی را که حیوان در هر ۱۵ ثانیه در یک چهارم هدف (یک چهارم از استخر که سکو در آن قرار داشت) شنا می‌کرد اندازه‌گیری می‌شد. این زمان نشان دهنده میزان حافظه رفرانس در حیوانات است (۲۱).

روشهای آماری

نتایج حاصل به صورت میانگین±خطای معیار میانگین ارائه گردیده است. در این تحقیق برای مقایسه تعداد تحریکات لازم برای رسیدن حیوانات به مرحله پنج تشنج از آزمون Kruskal-wallis و به دنبال آن از آزمون U Mann-Whitney استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل متغیرهای دیگر از قبیل مدت زمان لازم برای پیدا کردن سکو و مقایسه میزان یادگیری در روزهای متوالی و مقایسه مدت زمانی که موش در منطقه هدف بسر می‌برد از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون Tukey استفاده شد.

یافته‌ها

مقایسه تعداد تزریقات لازم برای رسیدن حیوانات به مرحله پنجم تشنج نشان داد که تعداد تحریکات لازم برای ایجاد مرحله پنجم تشنج در حیواناتی که وراپامیل را به شکل داخل هیپوکمپی دریافت کرده‌اند به شکل معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است ($p<۰/۰۱$). آزمونها تفاوت معنی‌داری را بین گروه وراپامیل و گروه کنترل نشان دادند (نمودار ۱).

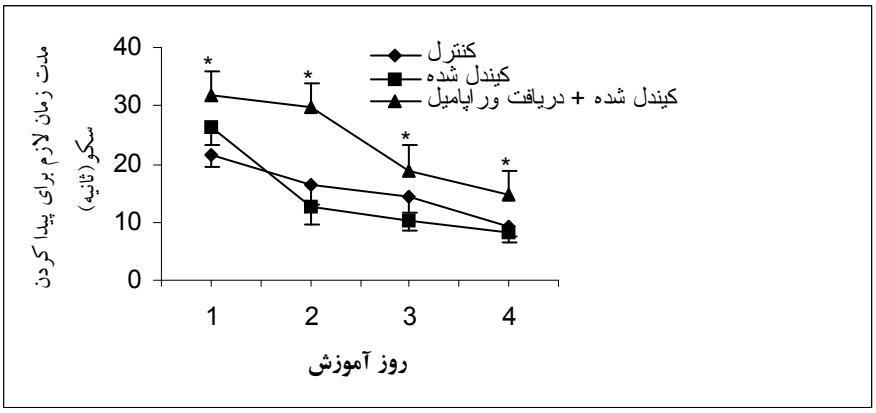


نمودار ۱: اثر تزریق داخل هیپوکمپی مایع مغزی نخاعی و وراپامیل بر روی مرحله حمله

مقایسه توانایی یادگیری حیوانات در گروهی از موشها که در آنها وراپامیل قبل از تزریق پنتیلن تترازول به شکل داخل هیپوکمپی به آنها تزریق شده بود با گروهی که به جای وراپامیل حلال آن یعنی مایع مغزی نخاعی مصنوعی ACSF و گروهی که کیندل نشده بودند نشان داد که تزریق داخل هیپوکمپی وراپامیل به

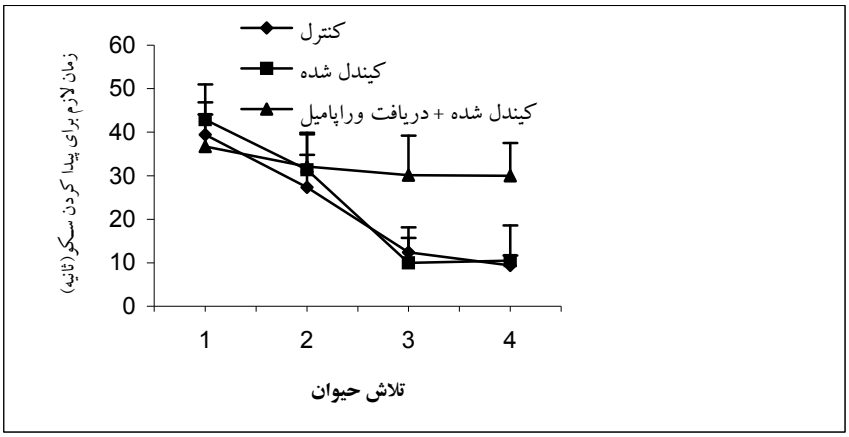
[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-01-30]

شکل معنی‌داری یادگیری فضایی را در این حیوانات کاهش می‌دهد. نمودار ۱ نشان دهنده متوسط زمان لازم برای پیدا کردن سکو در هر سه گروه مورد آزمون در چهار روز آموزش را، نشان می‌دهد. آنالیز واریانس یکطرفه نشان داد که در هر گروه زمان لازم برای پیدا کردن سکو با افزایش تعداد روزهای تمرین به شکل معنی‌داری کاهش می‌یابد. مقایسه گروه‌ها با آزمون Tukey نشان داد که زمان لازم برای پیدا کردن سکو در موشهایی که وراپامیل را دریافت کرده‌اند به شکل معنی‌داری ($p<0.05$) نسبت به گروه کنترل و حیوانات کیندل شده‌ای که ACSF را دریافت کرده‌اند بیشتر است (نمودار ۲).



نمودار ۲: مدت زمان لازم برای پیدا کردن سکو در موشهای تحت مطالعه

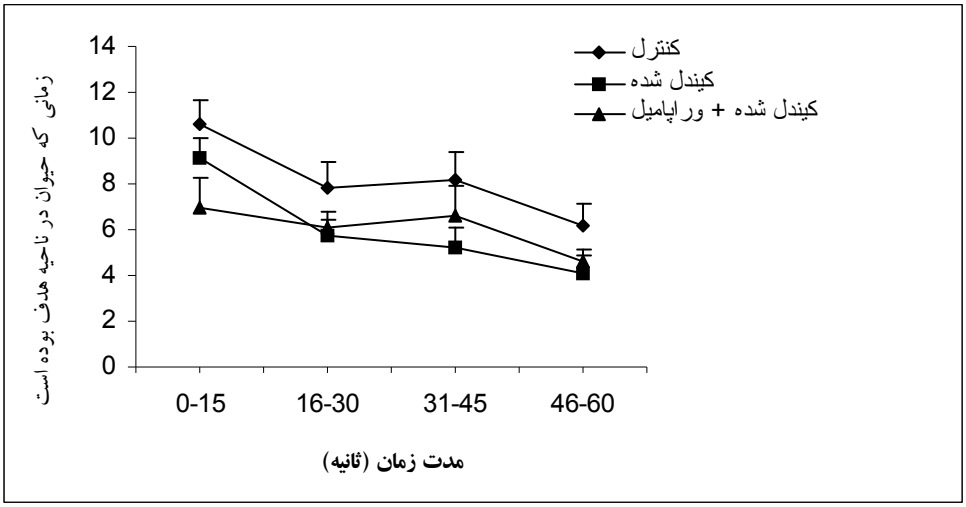
مقایسه توانایی موشها برای یادگیری موقعیت سکو در تلاشهای مختلف در یک روز نشان داده که زمان لازم برای پیدا کردن سکو با تلاشهای دوم و سوم در گروه‌های کنترل و کیندل به شکل معنی‌داری کاهش پیدا می‌کند. آنالیز داده‌ها نشان داده که در این دو گروه بین زمان لازم برای پیدا کردن سکو در تلاش اول و سوم و چهارم اختلاف معنی‌داری وجود دارد. این زمانها در موشهایی که وراپامیل را قبل از تزریق پنتیلن تترازول دریافت کرده بودند با یکدیگر اختلاف معنی‌داری نداشتند که نشان‌دهنده کاهش میزان حافظه working در این موشها بود (نمودار ۳).



نمودار ۳: مقایسه میزان یادگیری حیوانات در سه گروه مورد مطالعه

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-01-30]

(نمودار ٤) مدت زمانی را که موشهای مورد مطالعه در یک چهارم هدف، در چهار ثانیه متوالی شنا می‌کنند نشـان می‌دهـد. اگرچـه موشـهای گـروه وراپامیـل مـدت زمان کمتری را در منطقه هدف نسبت به دو گروه قبلی شنا می‌کردند ولی آنالیز داده‌ها اختلاف معنی‌داری را بین سه گروه نشان نداد.



نمودار ٤: زمانی که موشهای مورد مطالعه در یک چهارم هدف (یک چهارمی که سکو قبلاً در داخل آن قرار داشته است) در چهار ۱۵ ثانیه متوالی شنا می‌کرده

بحث

نتایج به دست آمده در این تحقیق نشان می‌دهد که تزریق وراپامیل به داخل ناحیهٔ CA1 هیپوکمپ پشتی موشهای صحرایی سبب کاهش میزان یادگیری فضایی آنها در ماز آبی موریس می‌گردد.

همانگونه که در نتایج آمده است، میزان حافظه working در گروهی از حیوانات که وراپامیل به شکل داخل هیپوکمپی به آنها تزریق شده، مختل شده بود. تحقیقات نشان داده است که حافظه working با از دست رفتن عملکرد هیپوکمپ از بین می‌رود (۲۲). بدین ترتیب به نظر می‌رسد که تزریق داخل هیپوکمپی وراپامیل نه تنها به حفاظت از مدارهای هیپوکمپ در برابر حمـلات تشنـجی کمکی نکرده، بـلکه ایـن تـزریـق سبب اختلال ماندگاری در عملکرد نورونهای هیپوکمپ می‌گردد.

از طرف دیگر، نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که در آزمون probe trial اختلاف معنی‌داری بین موشها در سه گروه وجود نداشت. این موضوع نشان می‌دهد که در دراز مدت پس از کیندلینگ شیمیایی با پنتیلن تترازول اختلالی در حافظه reference که بستگی به مناطقی از مغز غیر از هیپوکمپ دارد (۲٤و۲۳) بوجود نیامده است.

وراپامیل از جمله داروهایی است که تحقیقات وسیعی در مورد نقش آن در حافظه و یادگیری انجام گرفته است (۲۵و۱٤و۱۳).در تحقیقاتی که تا کنون انجام شده، وراپامیل و یا دیگر آنتاگونیست‌های کانال‌های کلسیمی به شکل داخل صفاقی تزریق شده‌اند (٦ و۱٤ و۱۳ و۲۵) بنابراین وراپامیل بر روی کل مغز اثر داشته

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-01-30]

است. در این تحقیقات وراپامیل اکثراً توانسته است که سبب بهبود یادگیری و یا جلوگیری از اختلال یادگیری در انواع مختلفی از مدلهای یادگیری گردد. اگر چه برخی از تحقیقات نیز گزارش کرده‌اند که بر خلاف دیگر آنتاگونیست‌های کانالهای کلسیمی، تزریق داخل صفاقی وراپامیل اثری بر روی یادگیری ندارد (۲۶). با این حال در مورد نقش کانالهای کلسیمی موجود در هیپوکمپ در شرایط in vivo در یادگیری و تزریق داخل هیپوکمپی وراپامیل تحقیقات اندکی صورت گرفته است. در این تحقیق وراپامیل به شکل موضعی و دو طرفه به داخل هیپوکمپ‌ها تزریق شده است. تحقیقات قبلی نشان داده‌اند که این حجم از دارو (یک میکرولیتر در مدت چهار دقیقه) قادر به انتشار از داخل هیپوکمپ و رسیدن به بافت‌های دیگر مغز نیست (۲۷). به این ترتیب به نظر می‌رسد که بر خلاف یافته‌هایی که وراپامیل را به شکل داخل صفاقی تزریق کرده‌اند، تزریق داخل هیپوکمپی وراپامیل میزان اختلال یادگیری را تشدید می‌کند. بنابراین به نظر می‌رسد که در این زمینه باید تحقیقات بیشتری صورت گیرد.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک می‌باشد که از این معاونت تشکر به عمل می‌آید.

References

1. Rall TW, Shleifer LS. Drugs effective in the therapy of the epilepsies, In Goodman A, Rall TW, Nies AS, and Taylor P, (Eds). The pharmacological Basis of therapeatica, pergmon press, New York, 1991; 436-462.
2. Holmes GL, The long-term effects of seizures on the developing brain: clinical and laboratory issues. Brain Dev. 1991; 13: 393-409.
3. McNanara RK, Kirkuy RD, Depape GE, Skelton RW, Corcoran ME. Differential effects of kindling and kindled seizures on place learning in the morris water maze Hippocampus. 1993; 3: 123-125.
4. Gilbert ME, Cain DP. A single neonatal pentylenetetrazol or hyperthermia convulsion increases kindling susceptibility in adult rat. Developmental Brain Res. 1985; 22: 169-180.
5. Kryzhanovskii GN, Karpoua MN Pankov OI. Effects of organic calcium antagonists and magnesium on the development of corazol kindling. Biull Eksp Med., 1990; 110: 348-350.
6. Kohling R, Straub H, Speckmann E. Diferential involvement of L-type calcium channels in epileptogenrsis of rat hippocampal slices during ontogenesis. Neurobiol Dis. 2000; 7: 471-482.
7. Ikegaya Y, Nishiyama N, Matsuki N. L type ($Ca2^{+}$) channel blocker inhibits mossy fiber sprouting and cognitive deficits following pilocarpine seizures in immature mice. Neuroscience. 2000; 98: 647-659.
8. Blalock EM, Chen KC, Vanaman TC, Landfield PW, Slevin JT. Epilepsy-induced decrease of L-type $Ca2^{+}$ channel activity and coordinate regulation of subunit mRNA in single neurons of rat hippocampal 'zipper' slices. Epilepsy Res. 2001; 43: 211-26.
9. Hendriksen H, Kamphuis W, Lopes da Silva FH. Changes in voltage-dependent calcium channel alpha1-subunit mRNA levels in the kindling model of pileptogenesis. Brain Res Mol Brain Res. 1997; 50:257-66.
10. Moriki Y, Suzuki T, Furuishi T, Fukami T, Tomono K, Watanabe J. In vivo evidence for the efflux transport of pentazocine from the brain across the blood-brain barrier using the brain efflux index method. J Drug Target. 2005; 13:53-9.
11. Psarropoulou C, Matsokis N, Angeatou F. and Kostopoulos G. pentylenetetrazol-induced seizures decrease γ-aminobutyric acid-mediated recurrent inhibition and enhance adenosine-mediated depression. Epilepsia. 1994; 35:12-19.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-01-30]

12. Macdonald R, Barker J. Pentylenetetrazol and penicillin are selective antagonists of GABA-mediated post-synaptic inhibition in cultured mammalian neurons. Nature. 1997; 267: 270-271.
13. Mack CM, Gilbert ME. An examination of the anticonvulsant properties of voltage-sensitive calcium channel inhibitors in amygdala kindled seizures. Psychopharmacology (Berl). 1992; 106:365-9.
14. Wurpel JN, Iyer SN. Calcium channel blockers verapamil and nimodipine inhibit kindling in adult and immature rats. Epilepsia. 1994; 35:443-9.
15. Hassan H, Grecksch G, Ruthrich H. Krug M. Effects of nicordipine, an antagonist of L-type voltage-dependent calcium channels on kindling development, kindling-induced learning deficits and hippocampal potentiation phenomena. Neuropharmacology, 1999; 38:1841-1850.
16. Preston AR and Garieli JDE. Different function for different medial temporal lobe structures. learning and memory. 2002; 9: 215-217.
17. Drapeau E, Mayo W, Aurousseau C, Moal M, Piazza PV, Abrous DN. Spatial memory performance of aged rats in the water maze predict levels of hippoampal neurogenesis. PNAS. 2003; 25: 14385-14390.
18. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press. Orlando. 1986.
19. Alasvand Zarasvand M, Mirnajafi-Zadeh J, Fathollahi Y, Palizvan MR. Anticonvulsant effect of bilateral injection of N6-cyclohexyladenosine into the CA_1 region of the hippocampus in amygdala-kindled rats. Epilepsy Res. 2001; 47: 141-49.
20. Zhao D, Leung LS, Boon F, Cain DP. persistent physiological effects caused by a single pentylenetetrazol induced seizure in neonatal rats. Brain Res Dev. Brain Res.1994; 80:190-198.
21. Anisman H, McIntyre DC. Conceptual, spatial, and cue learning in the morris water maze in fast or slow kindling rats: attention deficit comorbidity. The J. Neurosci. 2002; 22:7809-7817.
22. Bohbot V, Otahal P, Liu Z, Nadel L, Bures J. Electroconvulsive shock and lidocaine reveal rapid consolidation of spatial working memory in the water maze. Proc Natl Acad Sci USA. 1996; 93(9): 4016-9.
23. Kitajima I, Yamamoto T, Ohno M, Ueki S. Working and reference memory in rats in the three-panel runway task following dorsal hippocampal lesions. Jpn J Pharmacol. 1992; 58: 175-83.
24. Olton DS. The function of septo-hippocampal connections in spatially organized behaviour. Ciba Found Symp. 1977; 3: 27-49.
25. Semnanian S, Fathollahi Y, Palizvan MR. Epileptogenic insult causes a shift in the form of long-term potentiation expression. Neuroscience. 2005; 134(2): 415-23.
26. Kamal JA, Nadig RS, Joseph T, and David J. Effect of calcium channel blockers on experimentally induced seizures in rats. Indian J Exp Biol. 1990; 28: 605-8.
27. Randich A and Aicher SA. Mudullatory substrates mediating antinociception produd by electrical stimulation of the vagus. Brain Res. 1988; 445: 68-76.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-01-30]