

تغییرات متمایز فعالیت شبکه هیپوکمپ پستی و شکمی در مدل اوتیسم ناشی از اسید والپروئیک در موش بزرگ آزمایشگاهی

مونا راهدار^{۱*}، مرتضی سلیمی^۲، محمدرضا رئوفی^۲، مهیار جان احمدی^{۱،۳}

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

مونا راهدار: rahdar_mona@yahoo.com

چکیده

هدف: در طول دهه گذشته، بینش‌های پیشرونده‌ای در رابطه با نقص ارتباطات مغزی در تعریف اختلال طیف اوتیسم (ASD) ارائه شده است. به‌طور واضح، ناهنجاری‌های در سطح سلولی و در سطح شبکه ارتباطاتی در هیپوکمپ، در بیماران ASD و مدل‌های حیوانی شبه‌اوتیسم گزارش شده است. اگرچه هیپوکمپ یک ساختار منفرد پیوسته است، هیپوکمپ پستی و شکمی در واکنش‌های رفتاری و احساسی متمایزی نقش دارند. با توجه به شواهد مربوط به فعالیت متفاوت شبکه‌های عصبی در طول هیپوکمپ، هدف این مطالعه بررسی این مطلب بود که آیا القاء اوتیسم با قرار گرفتن در معرض اسید والپروئیک (VPA) ممکن است به‌طور متفاوتی بر شبکه‌های عصبی هیپوکمپ پستی (dHPC) و هیپوکمپ شکمی (vHPC) تأثیر بگذارد یا خیر. مواد و روش‌ها: ثبت پتانسیل‌های میدانی موضعی از لایه هرمی dHPC و vHPC در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی جوان که پیش از تولد با VPA (۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز ۱۲/۵ بارداری) تحت تیمار قرار گرفتند، انجام شد. یافته‌ها: آنالیز داده‌ها در موقعیت بی‌حرکتی حیوان در مقایسه با گروه‌های کنترل، افزایش معنی‌داری را در نوسانات دلتا و تتا در هر دو ناحیه dHPC و vHPC نشان داد، که با افزایش معنی‌داری در توان گاما در dHPC، و نه در vHPC همراه بود. علاوه بر این، VPA، coherence و correlation بین dHPC و vHPC را در هر دو باند فرکانس دلتا و تتا افزایش داد. در مرحله بعدی، آنالیز جفت‌شدگی فرکانسی متقابل، افزایش تعامل بین نوسانات dHPC و vHPC را در موش‌های اوتیسمی تأیید کرد. بر این اساس، موش‌های اوتیسمی مقادیر جفت‌شدگی بین فاز فرکانس‌های پایین (0-12 Hz) در dHPC با توان قرکانس گامای (۱۶۰-۱۲۰) dHPC را نشان دادند. نتیجه‌گیری: القای مدل اوتیسم با قرار گرفتن در معرض VPA قبل از تولد، اثرات عملکردی خاصی در dHPC و vHPC دارد که منجر به نقص جفت‌شدگی عملکردی بین شبکه‌های dHPC و vHPC می‌شود.

واژه‌های کلیدی: اختلال طیف اوتیسم، والپروئیک اسید، پتانسیل میدانی موضعی، هیپوکمپ پستی، هیپوکمپ شکمی



Differential alterations in the dorsal and ventral hippocampal network activity in valproic acid-induced rat autism model

Mona Rahdar^{1*} (Ph.D), Morteza Salimi² (Ph.D), Mohammad Reza Raoufy² (Ph.D), Mahyar Janahmadi^{1,3} (Ph.D)

1- Department of Physiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Department of Physiology, School of Medicine, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

3- Neuroscience Research Center, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Mona Rahdar: rahdar_mona@yahoo.com

Introduction: Over the past decade, progressive insights have been put forward regarding the implication of brain connectivity deficits in defining autism spectrum disorder (ASD). Demonstratively, hippocampal abnormalities at the cellular and network level have been reported in ASD patients and autistic-like animal models. Although the hippocampus is a single continuous structure, the dorsal and ventral hippocampus is involved in distinct behavioral and emotional responses. Considering the evidence of discrete neural network activity within the hippocampus, we aimed to examine whether induction of autism may differentially affect the neuronal networks in the dorsal hippocampus (dHPC) and the ventral hippocampus (vHPC) of offspring maternally exposed to valproic acid (VPA).

Methods and Materials: The in-vivo local field potentials recordings were performed on the CA1 pyramidal region of the dHPC and the vHPC in young adult offspring rats prenatally treated with VPA (500 mg/kg on gestation day 12.5).

Results: The results were compared with control groups, and analysis during the immobility state revealed a remarkable increase in delta and theta oscillations in dHPC and vHPC regions, accompanied by a significant increase in gamma power in dHPC, but not in the vHPC area. Moreover, VPA increased coherence and correlation between dHPC and vHPC in delta and theta frequency bands. In the subsequent step, cross-frequency coupling analyses confirmed an increased interaction between dHPC and vHPC oscillations in prenatally VPA-exposed offspring. Accordingly, autistic-like animals had higher mean coupling values of vHPC low-frequency (0–12) phase and dHPC gamma (120–160) power coupling.

Conclusion: In summary, the present study showed that induction of the autism model by prenatal exposure to VPA has differential functional effects in the dHPC and vHPC, resulting in impaired coupling between the dHPC and vHPC networks.

Keywords: Autism spectrum disorder, Valproic acid, Local field potential, Dorsal hippocampus, Ventral hippocampus

