

نقش گیرنده‌های دوپامینی در واسطه‌گری اثرات تحریک عمقی مغز بر شدت تشنج و اختلال حافظه و یادگیری در مدل آزمایشگاهی تشنج

محمود رضایی^۱، اعظم صادقیان^۱، زهرا سالاری^۲، امیر شجاعی^{۱،۳}، سید جواد میرنجفی زاده^{۱،۳}

۱- دکتری تخصصی، گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۲- دکتری تخصصی، مرکز تحقیقات مغز و شناخت، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۳- کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

amshoja@gmail.com: امیر شجاعی

چکیده

هدف: تحریک الکتریکی عمقی مغز (DBS) به عنوان یک روش درمانی نوین برای بیماران صرعی مقاوم به درمان دارویی مورد توجه قرار گرفته، اما مکانیسم عمل آن به طور کامل مشخص نشده است. DBS ممکن است از طریق تغییر عملکرد برخی تعدیل‌کنندگان نورونی مانند دوپامین اثرات ضد تشنجی خود را اعمال کند. در این مطالعه نقش گیرنده‌های دوپامینی در واسطه‌گری اثرات تحریک عمقی مغز بر شدت تشنج و اختلال یادگیری و حافظه در مدل کیندلینگ تشنج مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: ابتدا مدل کیندلینگ شیمیایی پنتیلن‌تترازول (PTZ) و یا کیندلینگ الکتریکی در موش‌ها ایجاد شد. در گروه‌های DBS در زمان‌های ۵ دقیقه، ۶، ۲۴ و ۳۰ ساعت پس از آخرین تحریک کیندلینگ و یا آخرین تزریق PTZ، DBS با الگوی تونیک (۱ هرتز) و یا فازی (۱۰۰ هرتز) به ناحیه تگمنتوم شکمی (VTA) حیوانات اعمال شد و اثر آن بر شدت تشنج، حافظه و یادگیری (در آزمون‌های بارنز و ماز Y شکل)، بر تقویت ناشی از کیندلینگ و جریان‌های سیناپسی در ناحیه CA1 هیپوکمپ مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: فقط اعمال تحریک با الگوی تونیک اثرات ضد تشنجی نشان داد. اعمال تحریکات تونیک، اختلال در حافظه کاری را در حیوانات کیندل کاهش داد و تغییر ناشی از تشنج در جریان‌های سیناپسی تحریکی و مهارتی در نورون‌های هرمی ناحیه هیپوکمپ را نیز به مقادیر کنترل نزدیک کرد. این اثرات زمانی که هالوپریدول قبل از اعمال تحریک تونیک به صورت داخل بطن مغزی تزریق گردید، مشاهده نشدند.

نتیجه‌گیری: تحریک با الگوی تونیک در ناحیه VTA اثرات ضد تشنجی داشته و اختلال ناشی از تشنج در یادگیری و حافظه را بهبود می‌دهد. حداقل بخشی از این اثرات از طریق فعال کردن گیرنده‌های دوپامینی شبه D₂ اعمال می‌شود.

واژه‌های کلیدی: صرع، تشنج، تحریک عمقی مغز، گیرنده‌های دوپامینی، ناحیه تگمنتوم شکمی



The role of dopamine receptors in mediating the effects of deep brain stimulation on seizure severity and learning and memory impairment in a laboratory model of seizures

Mahmoud Rezaei¹, Azam Sadeghian¹, Zahra Salari³, Amir Shojaei^{1,2}, Javad Mirnajafi-Zadeh^{1,2}

1- Ph.D, Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2- Ph.D, Institute for Brain and Cognition, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

3- M.Sc, Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Amir Shojaei: amshoja@gmail.com

Introduction: Deep brain stimulation (DBS) has gained attention as a novel therapeutic approach for patients with refractory epilepsy, but its mechanism of action is not fully understood. DBS may exert its anti-seizure effects by modulating the function of certain neuromodulators such as dopamine. In this study, the role of dopamine receptors in mediating the effects of DBS on seizure severity and learning and memory impairment in a kindling model of seizures was investigated.

Methods and Materials: First, a chemical kindling model using pentylenetetrazol (PTZ) or electrical kindling was induced in animals. In the DBS treating groups, DBS with tonic (1 Hz) or phasic (100 Hz) patterns was applied to the ventral tegmental area (VTA) of animals at 5 minutes, 6, 24, and 30 hours after the last kindling stimulation or PTZ injection. Its effects on seizure severity, learning and memory (in Barnes and Y-maze tests), kindling-induced potentiation, and synaptic currents in the CA1 hippocampal region were examined.

Results: Only stimulation with tonic pattern showed anti-seizure effects. Tonic stimulation reduced the working memory impairment in kindled animals and restored the changes in synaptic inhibitory and excitatory currents in pyramidal neurons of the ventral hippocampal region to control values. These effects were not observed when haloperidol was injected intraventricularly into brain before tonic stimulation.

Conclusion: Tonic pattern stimulation in the VTA has anti-seizure effects and improves seizure-induced impairment in learning and memory. At least a part of these effects is mediated through the activation of D₂-like dopamine receptors.

Keywords: epilepsy, seizure, deep brain stimulation, dopamine receptors, ventral tegmental area

