اثر تزریق داخل هیپوکمپی وراپامیل بر روند ایجاد کیند لینگ شیمیایی با پنتیلن تترازول در موش‌های صحرایی

دکتر محمد رضا پالیزوان[1*]، اعظم امینی کمیجانی[2]، احسان اله غزنوی راد[3]

۱- استادیار ، عضو هیئت علمی گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک.
۲-مربی، عضو هیئت علمی گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک.
۳-مربی، عضو هیئت علمی گروه میکروب شناسی و ایمنی شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک.

تاریخ دریافت۸/٤/۲ ، تاریخ پذیرش ۸٤/۷/۲۰

چکیده

مقدمه: تحقیقات نشان داده است که به دنبال صرع خود به خودی در موش‌های صحرایی میزان نفوذ پذیری نورون های ناحیهٔ CA1 هیپوکمپ نسبت به کلسیم افزایش پیدا می‌کند. در این تحقیق نقش کانال‌های کلسیمی حساس به ولتاژ ناحیهCA1 هیپوکمپ بر روی کیندلینگ ایجاد شده با پنتیلن تترازول مورد بررسی قرار گرفته است.

روش کار: در این تحقیق تجربی ابتدا حیوانات به شکل تصادفی به دو گروه تقسیم بندی شدند. در گروه تحت آزمایش داروی وراپامیل (۴میکروگرم در ۴ دقیقه) به داخل هیپوکمپ تزریق شد و پس از ۲۰ دقیقه به منظور ایجاد کیندلینگ شیمیایی، پنتیلن تترازول با غلظت‌هایی که در ابتدا تشنج زا نیستند (۳۷/۵ میلی گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی) به موش‌ها تزریق گردید. پس از تزریق دارو رفتار های حیوان به مدت ۲۰ دقیقه تحت نظر گرفته شد و پاسخ‌های تشنجی بر اساس معیار پنج رتبه‌ای طبقه‌بندی گردید. حیوانات گروه کنترل از نظر سن و روند ایجاد کیندلینگ همانند گروه آزمون بودند به جز اینکه در این گروه به جای وراپامیل از حلال آن یعنی مایع مغزی نخاعی مصنوعی استفاده شد.

نتایج: وراپامیل به شکل معنی داری ($p < ۰/۰۱$)تعداد تحریکات لازم برای رسیدن حیوانات از مرحله صفر به مرحله پنج تشنج را کاهش داد. از سوی دیگر وراپامیل به شکل معنی‌داری مدت زمانی که حیوان در مرحله پنجم تشنج بسر می برد را افزایش داد($p < ۰/۰۵$). هم‌چنین این دارو مدت زمانی که طول می‌کشد که حیوان به مرحله پنج تشنج برسد را کاهش داد ولی این کاهش معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: تزریق موضعی وراپامیل به داخل هیپوکمپ روند ایجاد کیندلینگ شیمیایی با پنتیلن تترازول را تسهیل کرده ولی بر روی کیندلینگ ایجاد شده اثر مهاری داشت.

کلید واژه های: پنتیلن تترازول، کیندلینگ، وراپامیل، هیپوکمپ.

***نویسنده مسئول:** دانشگاه علوم پزشکی اراک، گروه فیزیولوژی، تلفن: داخلی۲۵٦-۲-٤۱۷۳۵۰۲- ۰۸٦۱

Email: palizvan@yahoo.com

مقدمه

صرع یکی از اختلالات عصبی مزمن در انسان است. این بیماری در مجموع به وسیله حملات متناوب حرکتی، حسی، اتونومیک و یا روانی مشخص می‌گردد(۱). برای مطالعهٔ صرع از مدل‌های آزمایشگاهی مختلفی از جمله مدل کیندلینگ استفاده می‌شود. در این مدل با تحریک مکرر یک ناحیهٔ مغزی به وسیلهٔ محرکی الکتریکی و یا شیمیایی، که در ابتدا قادر به ایجاد تشنج نیست، در حیوان تشنج ایجاد می‌کنند(۴-۲). امروزه تحقیقات زیادی در زمینه شناخت مکانیسم‌های ایجاد صرع و نقش نواحی و هسته‌های مختلف مغزی در ایجاد آن و نحوهٔ اثر داروها و مواد شیمیایی بر حملات صرعی در حال انجام است. از جمله داروهای موثر در درمان صرع می‌توان به کاربامازپین، سدیم والپورات، فنی توئین و پریمیدین اشاره کرد. تحقیقات نشان داده است که در حدود بیست درصد از موارد صرع لوب تمپورال نسبت به دارو درمانی‌های رایج پاسخ نمی‌دهند که در این موارد پیدا کردن داروهای جدید از اهمیت خاصی برخوردار است. از جمله داروهایی که امروزه تحقیقات فراوانی در زمینه نقش آن در درمان صرع انجام می‌گیرد، آنتاگونیست‌های کانال‌های کلسیمی حساس به ولتاژ به ویژه وراپامیل است. اگر چه در برخی از تحقیقات گزارش شده است که وراپامیل بر روی مهار کیندلینگ اثری ندارد(۵) با این حال در اکثر تحقیقات انجام گرفته اثرات ضد تشنجی وراپامیل بر روی مدل‌های مختلف صرعی نشان داده شده است(۹-۶). اما این سؤال که وراپامیل با اثر بر روی کدامیک از جایگاه‌های مغز اثرات خود را بر روی تشنج القاء می‌کند تا کنون بدون پاسخ باقی مانده است.

تحقیقات نشان داده است که به دنبال صرع خود به خودی در موش‌های صحرایی میزان نفوذ پذیری نورون های ناحیهٔ CA1 هیپوکمپ نسبت به کلسیم افزایش می یابد(۱۰). هم‌چنین نشان داده شده است که به دنبال کیندلینگ الکتریکی، ورود کلسیم به داخل نورون‌های ناحیهٔ هیپوکمپ افزایش پیدا می‌کند(۱۲،۱۱). بنا بر این در این تحقیق با تزریق موضعی وراپامیل به عنوان آنتاگونیست کانال‌های کلسیمی به ناحیه CA1 هیپوکمپ موش‌های صحرایی نقش کانال‌های کلسیمی این ناحیه از مغز بر روند ایجاد کیندلینگ شیمیایی با پنتیلن تترازول(PTZ) مورد بررسی قرار گرفته است.

روش کار

این مطالعه از نوع تجربی بوده و بر روی موش‌های صحرایی انجام گرفته است. در این تحقیق از ۱۸ عدد موش صحرایی نر نژاد ویستار(تهیه شده از انستیتو رازی تهران) با وزن بین ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات در اتاقی با حرارت ۲۴ 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.

حیوانات با تزریق داخل صفاقی کتامین (۷۵میلی گرم بر کیلوگرم) و رامپون (۰/۵میلی گرم بر کیلوگرم) بیهوش گردیده و در دستگاه استریوتاکسی قرار د اده شدند. برشی در پوست سر در بخش میانی و به صورت میانی خلفی ایجاد شد. مطابق اطلس پاکسینوس و واتسون(۱۳)، کانول‌های هادی در نواحی CA1 هیپوکمپ پشتی راست و چپ با مختصات ۳/۶ میلی متر به سمت عقب و ۲/۳ میلی متر به سمت راست و چپ نسبت به برگما و ۲/۲ میلی متر زیر سخت شامه، کار گذاشته شدند. پس از کار گذاری، کانول‌ها به

وسیله سیمان دندانپزشکی روی سطح جمجمه ثابت گردیدند.

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: NaCl(۱۱٤)، NaH_2PO_4 (۱/۲۵)، $CaCl_2$(۱)، $NaHCO_3$ (۲۶)، Mg_2O_4 (۲) و گلوکز(۱۰). pH محلول حاصل در محدوده ۷/۳ تا ۷/٤ تنظیم شد. محلول های حاصله قبل از تزریق با عبور دادن از میکروفیلتر (۰/۲میکرومتر) استریل می شدند. با استفاده از یک سرسوزن شماره ۳۰ به عنوان کانول تزریقی وبا کمک یک لوله پلی اتیلنی متصل به سرنگ همیلتون مقدار یک میکرولیتر از محلول در عرض ٤ دقیقه به داخل ناحیه CA1 هیپوکمپ تزریق می شد.

حیوانات به شکل تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. در حیوانات گروه اول (۸ موش با تزریق داخل هیپوکمپی ACSF) جراحی و کانول گذاری انجام گرفت. در این حیوانات ACSF به شکل دو طرفه به داخل هیپوکمپ تزریق شد (در هر طرف ۱ میکرولیتر در مدت زمان ٤ دقیقه). در گروه دوم (۱۰موش با تزریق داخل هیپوکمپی وراپامیل) 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.

به منظور بررسی تاثیر وراپامیل بر روند ایجاد کیندلینگ شیمیایی با PTZ، هر ٤۸ ساعت یک بار در ابتدا ACSF و یا وراپامیل با غلظت ٤ میکروگرم و به مقدار ۱ میکرولیتر در عرض ٤ دقیقه به داخل ناحیه CA1 هیپوکمپ پشتی تزریق شد. پس از ۲۰ دقیقه PTZ (۳۷/۵ میلی گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی) به موش‌ها تزریق شد. پس از تزریق PTZ رفتارهای حیوان برای مدت ۲۰ دقیقه تحت نظر گرفته و پاسخ‌های تشنجی حیوان بر اساس تحقیقات قبلی(۱٤) به شکل زیر طبقه‌بندی شدند: مرحله صفر= 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. فعالیت های تشنجی در طول بیست دقیقه پس از تزریق PTZ ارزیابی شد. در گروه کنترل بعضی از موش‌ها پس از اولین تزریق مراحل اول و یا دوم تشنج را از خود نشان دادند با ادامه تزریقات به تدریج 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. در دو گروه تعداد تزریقات لازم برای رسیدن حیوانات به مرحله پنج تشنج، تاخیر زمانی بین تزریق PTZ و شروع مرحله پنجم تشنج و مدت زمانی که پس از تزریق PTZ حیوانات در مرحله پنج تشنج بسر می برند اندازه‌گیری شدند. در تمام طول بررسی، انجام آزمایش‌ها و ثبت مشاهدات توسط یک نفر انجام گرفت. در تمام طول آزمایش ها نحوهٔ کار با حیوانات بر اساس دستور العمل کنترل و نظارت بر روی حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفت.

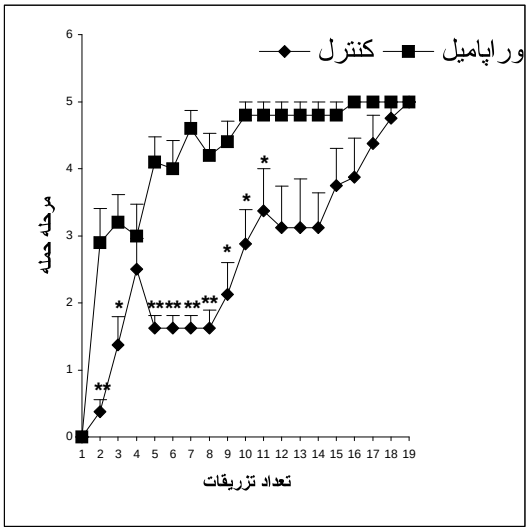
پس از اتمام آزمایش‌ها، برای تعیین محل کانول، هر حیوان بوسیله اتر بیهوش شده و از طریق کانول‌ها ۱ میکرولیتر آبی متیل به درون مغز تزریق گردید. سپس مغز حیوان خارج شده و در داخل فرمالین قرار می گرفت و از مغز برش گیری می شد تا محل دقیق کانول‌ها مشخص گردد. پس از بررسی بافت شناسی، نتایج مربوط به حیواناتی که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

در این بررسی برای مقایسه تعداد تحریکات لازم برای ایجاد مرحله حمله از آزمون کراسکال والیس و من‌ویتنی یو استفاده گردید. جهت بررسی اثر تزریق وراپامیل بر مدت زمانی که طول می‌کشد تا حیوان به مرحله پنجم تشنج برسد و هم‌چنین مدتی که در مرحله پنج تشنج به سر می‌برد، آزمون تی دانش آموزی مورد استفاده قرار گرفت.

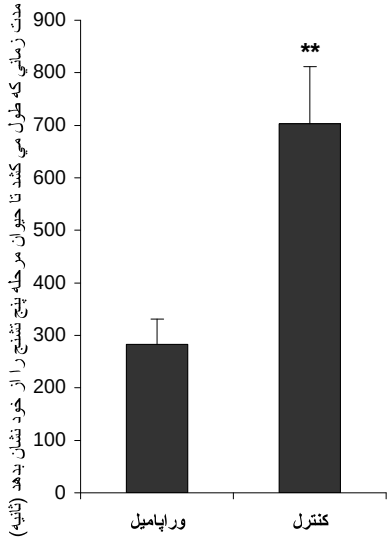
کلیه نکات اخلاقی مربوط به کار با حیوانات در این پژوهش رعایت گردید.

نتایج

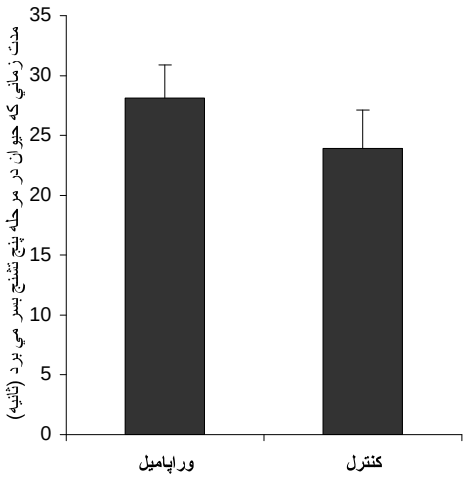
مقایسه تعداد تزریقات لازم برای رسیدن حیوانات به مرحله پنجم تشنج نشان داد که تعداد تحریکات لازم برای ایجاد مرحله پنجم تشنج در حیواناتی که وراپامیل را به شکل داخل هیپوکمپی دریافت کرده‌اند به شکل معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است ($p < ۰/۰۱$) (نمودار ۱). مقایسه اثر تزریق وراپامیل بر مدت زمانی که طول می‌کشد تا حیوان به مرحله پنجم تشنج برسد نشان داده است که وراپامیل به شکل معنی‌داری($p < ۰/۰۱$) این زمان را در موش‌های کیندل شده کاهش می‌دهد (نمودار ۲). مقایسه اثر تزریق وراپامیل بر مدت زمانی که حیوان در مرحله پنج تشنج بسر می‌برد نشان می‌دهد که اگر چه این زمان در گروهی که وراپامیل را دریافت کرده اند طولانی تر است اما تجزیه و تحلیل آماری اختلاف معنی داری را بین دو گروه نشان نداد (نمودار ۳).



نمودار۱. اثر تزریق داخل هیپوکمپی مایع مغزی نخاعی مصنوعی و وراپامیل بر تکامل مرحله حمله.* $P< ۰/۰۵$، ** $P<۰/۰۱$



نمودار۲. اثر تزریق داخل هیپوکمپی مایع مغزی نخاعی مصنوعی و وراپامیل بر مدت زمانی که طول می‌کشد تا حیوان مرحله پنجم تشنج را از خود نشان بدهد.** $P< ۰/۰۱$



نمودار۳. اثر تزریق داخل هیپوکمپی مایع مغزی نخاعی مصنوعی و وراپامیل بر مدت زمانی که حیوان در مرحله پنجم تشنج به سر می‌برد.

بحث

نتایج به دست آمده در این تحقیق نشان می‌دهد که تزریق وراپامیل به داخل ناحیهٔ CA1 هیپوکمپ پشتی موش‌های صحرایی سبب تسهیل ایجاد کیندلینگ توسط تزریق داخل صفاقی PTZ در آنها می‌گردد. در مورد اثر مهار کننده های کانال های کلسیمی بر روی کیندلینگ ایجاد شده تحقیقات زیادی انجام گرفته است که اکثر آنها بر خلاف یافته‌های بدست آمده در این تحقیق اثر مهاری این آنتاگونیست‌ها را بر روی مدل های مختلف صرعی گزارش کرده‌اند. خانا و همکارانش نشان داده‌اند که تزریق داخل صفاقی نایفدیپین و نیمودیپین اثرات مهاری اندکی بر روی تشنج ایجاد شده توسط الکتروشوک دارند(۱۵). اولال نیز نشان داده است که تزریق داخل صفاقی نایفدیپین سبب مهار تشنجات ناشی از کیندلینگ آمیگدال می‌گردد(۱۶). تغییر LTP به دنبال کیندلینگ شیمیایی با PTZ ، از LTP وابسته به گیرنده‌های NMDA به LTP وابسته به کانال‌های کلسیمی حساس به ولتاژ نیز اخیراً گزارش شده است(۱۷). مهار تشنجات ایجاد شده توسط پیلوکارپین نیز به دنبال قرار گرفتن سلول ها در معرض وراپامیل گزارش شده است(۱۸). هر چند کمال و همکارانش گزارش کرده‌اند که تزریق داخل صفاقی وراپامیل اثری بر روی تشنجات تجربی ایجاد شده در حیوانات آزمایشگاهی ندارد(۵)، با این حال در یک نگاه کلی به نظر می‌رسد که این داروها از طریق تعدیل رهایش میانجی‌های عصبی سبب مهار تشنج در موش‌های کیندل شده می‌گردند(۱۹). نکته مشترک در تمام این تحقیقات تزریق داخل صفاقی آنتاگونیست‌های کانال‌های کلسیمی است و به همین دلیل تفاوت یافته‌ها در این تحقیق با تحقیقات ذکر شده در بالا می‌تواند ناشی از اثر تزریق مستقیم این داروها به داخل هیپوکمپ و عدم انتشار آن به دیگر نقاط مغز باشد. در این راستا مطالعات نشان داده اند که فعالیت صرعی در ناحیه CA1 هیپوکمپ چه در حین تشنج[1] و چه در بین تشنج‌ها[2] با افزایش تحریک پذیری نورونی توسط افزایش پتاسیم خارج سلو لی تکامل پیدا می‌کند(۲۰). با این حال در محلول های با غلظت بالای پتاسیم، در غلظت ۲ میلی مولار یون کلسیم، فعالیت تشنجی اتفاق نمی افتد، اما با کاهش غلظت کلسیم خارج سلولی به ۱/۲ میلی مولار این فعالیت‌های تشنجی ظاهر می‌گردند(۲۱). هم‌چنین پاتریلو و همکارانش در سال ۱۹۹٤ نشان داده‌اند که در ژیروس دندانه‌ای (از ساختمان‌های تشکیلات هیپوکمپ) برای ایجاد فعالیت تشنجی توسط غلظت‌های فیزیولوژیک پتاسیم باید غلظت کلسیم را تا ۰/۹ میلی مولار کاهش داد. به این ترتیب تشنج‌های ناشی از افزایش پتاسیم و کاهش

[1] - Ictal.
[2] - Inter-ictal.

کلسیم در ناحیهCA1 و ژیروس دندانه‌ای دارای طبیعت غیر سیناپسی هستند(۲۲). احتمالاً به همین دلیل نیز است که تزریق دوز بالای وراپامیل و دیل تیازم به شکل داخل صفاقی می‌تواند در حیوانات تحت تجربه تشنج ایجاد کند(۲۳). همین نوع تجربه در انسان نیز نشان داده است که تزریق داخل صفاقی وراپامیل می‌تواند تشنجات میوکلونیک را در فرد ایجاد کند(۲٤). به این ترتیب به نظر می‌رسد که تزریق دوز چهار میکرو گرم در یک میکرولیتر وراپامیل به داخل ناحیهCA1 هیپوکمپ می‌تواند از طریق کاهش ورود کلسیم به داخل سلول‌ها، مستعد کننده افزایش فعالیت عوامل تشنج زای غیر سیناپسی در این ناحیه از مغز باشد.

نتیجه گیری

پیشنهاد می گردد که نقش تزریق مستقیم وراپامیل در نقاط دیگر مغز از قبیل ژیروس دندانه‌ای و آمیگدال بر روی کیندلینگ شیمیایی و یا الکتریکی مورد بررسی قرار گیرد، تا بتوان در مورد جایگاهی از مغز که این دارو اثر مهاری خود را ایجاد می‌کند به شکل دقیق تر اظهار نظر کرد.

تشکر و قدردانی

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

منابع

1. Kandel ER, Kupfermann I, Iversen S. Learning and memory. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM editors. Principles of neural science. USA:McGrowhill; 2000. p.1227-1246.
2. Barat SA, Abdel-Rahman MS. Cocaine and lidocaine in combination are synergistic convulsants. Brain Res1996; 742: 157-162.
3. Ebert U, Rundfeldt C, Losher W. Development and pharmacological suppression of secondry afterdischarges in the hippocampus of amygdala-kindled rats. Eur J Neurosci1995; 17: 732-741.
4. Alasvand Zarasvand M, Mirnajafi-Zadeh J, Fathollahi Y and 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: 141-49.
5. Kamal JA, Nadig RS, Joseph T, David J. Effect of calcium channel blockers on experimentally induced seizures in rats. Indian J Exp Biol 1990; 28:605-8.
6. Kryzhanovskii GN, Karpoua MN, Pankov OI. Effects of organic calcium antagonists and magnesium on the development of corazol kindling. Biull Eksp Med1990; 110: 348-350.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Amano H, Amano T, Matsubagashi H, Ishihara K, Serikawa T, Sasa M. Enhanced calcium influx in hippocampal CA1 neurons. Epilepsia 2001; 42: 345-50.
11. Vreugdenhi M, Wadman WJ. Kindling-induecd long-lasting enhancement of calcium current in hippocampal CA1 neurons induced by kindling epileptogenesis. Neuroscience 1992; 49: 373-381.
12. Faas GC, Vreugdenhil M, Wadman WJ. Calcium currents in pyramidal CA1 neurons in vitro after kindling epileptogenesis in the hippocampus of the rat. Neuroscience1996; 75:57-67 .

13. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates.Orlando: Academic Press, 1986.
14. 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.
15. Khanna N, Bhalla S, Verma V,Sharma KK. Modulatory effects of nifedipine and nimodipine in experimental convulsions. Indian J Pharmacol 2000; 32: 347-352.
16. Ullal GR. Dihydropyridine group of calcium channel antagonist in epilepsy. Indian J Pharmacol 1994; 38: 43-6.
17. Palizvan MR, Fathollahi Y, Semnanian S. Epileptogenic insult causes a shift in the form of long-term potentiation expression. Neuroscience 2005; 14:415-23.
18. Hadar EJ, Yang Y, Sayin U, Rutecki PA. Suppression of pilocarpine-induced ictal oscillations in the hippocampal slice. Epilepsy Res 2002; 49(1):61-71.
19. Middlemiss SN, Spedding MA. A functional correlate for the dihydropyridine binding sites in rat. Brain Nature 1985; 314: 94-96.
20. Jensen MS, Yaari Y. The relationship between interictal and ictal paroxysms in an in vitro model of focal hippocampal epilepsy. Ann Neurol 1988; 24: 591-598.
21. Leschinger A, Stabel J Iglmund P, Heinemann U. Pharmacological and electrographic properties of epileptiform activity induced by elevated K+ and lowered Ca2+ and Mg2+ concentration in rat hippocampal slices. Exp Brain Res 1983; 96: 230-240.
22. Patrylo PR Schweitzer GS, Dudek FE. Potassium-dependent prolonged field bursts in the dentate gyrus: effects of extracellular calcium and amino acid receptor antagonists. Neuroscience 1994; 61: 13-19.
23. Popoli P, Pezzola A, Sagratella S, Zeng YC, Scotti de Carolis A. Cromakalim (BRL 34915) counteract the epileptiform activity elicited by diltiazem and verapamil in rats. Br J Pharmacol 1991;104: 907-13.
24. Maiteh M, Daoud AS. Myoclonic seizure following intravenous verapamil injection:case report and review of literature. Ann Trop Paediatr 2001; 21: 271-2.

The effect of intrahippocampal injection of verapamil on pentylenetetrazol kindling in rats

Palizvan MR[3], Amini Komeijani A[4], Ghaznavi Rad E[5]

Abstract

Introduction: Studies showed that following spontaneous epilepsy in rats, the permeability of CA1 region of Hypocampus to calcium is increased. In this study the role of voltage dependent calcium channels on the development of kindling induced by Pentylenetetrazol (PTZ) was investigated in rats.

Materials and Methods: In this experimental study rats were divided into two groups. In the test group, Verapamil (calcium channel blocker) was injected in the Hippocampus (4 μg/4 min). After 20 minutes kindling was established by PTZ in subconvulsive dose (37.5 mg/kg ip). Convulsing activities were monitored for 20 min. The control group was the same age and undergone the same procedure exept for the injection, in which ACSF was injected without Verapamil.

Results: Verapamil significantly ($p<0.01$) reduced the number of needed stimulations to progress from stage 0 to 5 of the convulsion and also significantly ($p<0.05$) prolonged the fifth stage of seizure.

Conclusion: The results of this study suggested that interahippcampal injection of Verapamil facilitated the Pentylenetetrazol kindling in rats but had inhibitory effects on kindled animals.

Key words: Pentylenetetrazol, kindling, Verapamil, Hippocampus

[3] - Assistant professor of physiology, Department of physiology, Arak university of medical sciences.
[4] - Instructor, MSc in physiology, Department of physiology, Arak university of medical sciences.
[5] - Instructor, MSc in medical microbiology, Department of microbiology and immunology, Arak university of mMedical sciences.