Arak Medical University Journal (AMUJ) *Original Article*
2015; 18(99): 17-26

The Effect of Prenatal Stress on Seizure Threshold and Histomorphometrical Changes on Cerebellar Cortex in NMRI Mice

Sahar Parsaee[1], Homa Mohseni Kochesfehani[2], Gholamreza Kaka[3], Homayoon Sadraie[4], Mojtaba Kahali[5]

1- Department of Animal Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran.
2- Department of Biology, Kharazmi University, Tehran, Iran.
3- Department of Anatomy, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4- Neurosciences Research center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: 8 Feb 2015, Accepted: 6 May 2015

Abstract

Background: Stress is a mental or emotional disturbance that occurs in response to external stimuli and can also appear during pregnancy. The aim of this study is to investigate the effect of maternal stress during pregnancy on the cerebellar structure changes and seizure threshold of their offspring.

Materials and Methods: In this experimental study, 20 pregnant female rats were divided into two groups: 1) Non stress group, and 2) Stress group which were under immobilization stress one hour for 14 days. The seizure threshold test in offspring was performed by injecting Pantilen tetrazol drug (PTZ)(n=8). To investigate the cerebellum development, the offspring were divided into three groups. Control group: mothers did not any stress and offspring did not receive PTZ(n=4). Sham group: mothers did not stress but the offspring had received PTZ(n=4). Experimental group: mothers did stress and offispring did receive PTZ(n=4). After the section of cerebellum, the thickness of cerebellum layers and the number of cells in each layer were evaluated.

Results: The mean of seizure threshold in the offspring whose mothers were under the stress of pregnancy significantly increased compared to children whose mothers no received stress ($p<0.001$). In the other side, mean number of purkinje cells in the experimental group significantly decreased compared with the other groups ($p<0.001$). No significant differences were found in the mean of granular and molecular layers thickness of cerebellum in the experimental group when compared with the other groups($p<0.05$). However, mean cellular density in the granular layer of cerebellum in the experimental group significantly decreased compared to other groups ($p<0.001$).

Conclusion: Stress during pregnancy increased the seizure threshold in offspring and caused some developmental and structural disorders in the cerebellar rat offspring.

Keywords: Cerebellum, Pentylenetetrazole, Seizure, Stress

*Corresponding Author:
Address: Neurosciences Research center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
Email: gh_kaka@yahoo.com

مقاله پژوهشی

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک
سال ۱۸، شماره ۶ (شماره پیاپی ۹۹)، شهریور ۱۳۹۴، ۲۶-۱۷

تاثیر استرس وارد شده در دوران بارداری بر آستانه تشنج و تغییرات هیستومورفومتری قشر مخچه فرزندان موش‌های نژاد NMRI

سحر پارسایی[۱]، هما محسنی کوچصفهانی[۲]، غلامرضا کاکا[۳*]، سید همایون صدرایی[۴]، مجتبی کهالی[۴]

۱- کارشناسی ارشد، گروه علوم جانوری، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران
۲- دانشیار بیولوژی تکوین جانوری، گروه زیست شناسی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران
۳- استاد، گروه علوم تشریح، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران
۴- دانشیار، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایرا ن

تاریخ دریافت: ۹۳/۱۱/۱۹ تاریخ پذیرش: ۹۴/۲/۱۶

چکیده

زمینه و هدف: استرس، یک آشفتگی روحی یا عاطفی است که در پاسخ به عوامل خارجی و محرک‌ها ایجاد می‌شود و می‌تواند در دوره بارداری نیز بروز نماید. هدف از این مطالعه بررسی اثر استرس در دوران بارداری بر تغییرات بافتی قشر مخچه و آستانه تشنج فرزندان آن‌ها می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۲۰ موش ماده باردار به دو گروه تقسیم شدند. گروه کنترل که استرس ندیده و گروه استرس دیده که به مدت ۱۴ روز، روزانه به مدت یک ساعت تحت استرس بی‌حرکتی قرار گرفتند. بررسی آستانه تشنج در فرزندان با استفاده از تزریق داروی پنتیلن تترازول (PTZ) انجام شد(n=۸). جهت بررسی تکوین مخچه، فرزندان به سه گروه تقسیم شدند. گروه کنترل: مادران هیچ استرسی ندیدند و فرزندان نیز PTZ دریافت نکردند(n=۴). گروه شم: مادران تحت استرس قرار نگرفتند، ولی فرزندان PTZ دریافت کردند(n=۴). گروه تجربی: مادران استرس دیدند و فرزندان نیز داروی PTZ دریافت کردند(n=۴). پس از برش مخچه، ضخامت لایه‌های قشر مخچه و تعداد سلول‌ها در هر لایه بررسی شد.

یافته‌ها: میانگین آستانه تشنج در فرزندان تحت استرس بارداری در مقایسه با فرزندانی که مادرانشان تحت استرس نبودند، افزایش معنی‌داری را نشان داد(p<۰/۰۰۱). از سوی دیگر میانگین تعداد سلول‌های پورکینژ در گروه تجربی در مقایسه با گروه‌های دیگر کاهش معنی‌داری داشت(p<۰/۰۰۱). هم‌چنین میانگین ضخامت لایه‌های گرانولار و مولکولار مخچه در گروه تجربی در مقایسه با گروه‌های دیگر تفاوت معنی‌داری نداشت(p>۰/۰۵). با این وجود، میزان تراکم سلول‌های لایه گرانولار در گروه تجربی نسبت به گروه‌های دیگر کاهش معنی‌داری را نشان داد(p<۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: استرس دوران بارداری سبب افزایش آستانه تشنج فرزندان و نیز موجب تغییراتی در روند تکوین مخچه آن‌ها می‌گردد.

واژگان کلیدی: مخچه، پنتیلن تترازول، تشنج، استرس

***نویسنده مسئول:** تهران، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، گروه علوم تشریح

Email:gh_kaka@yahoo.com

مقدمه

استرس به عنوان آشفتگی روحی یا عاطفی و یا دگرگونی تعریف می‌شود که در پاسخ به اثرات عوامل زیان آور خارجی و هم‌چنین محرّک یا موقعیت ایجادکننده آن رخ می‌دهد(۱). محرک‌های محیطی به شکل‌های متنوع و هم‌چنین در مدت زمان طولانی می‌توانند منجر به ایجاد استرس شوند(۱). امروزه مطالعه پیرامون استرس و عوارض ناشی از آن اهمیت ویژه‌ای پیدا کرده است، زیرا استرس‌های حاد و مزمن یکی از مشکلات بهداشت روانی جوامع بشری است. استرس یک عامل طبیعی و غیرقابل اجتناب زندگی است و باعث هیجان می‌گردد(۱). تحقیقات نشان داده‌اند که انواع استرس‌های فیزیکی- محیطی اعمال شده در دوران جنینی پاسخ‌های رفتار بعدی موجودات زنده را تحت تأثیر قرار می‌دهند(۲). برخی عوامل استرس‌زا که در حیوانات آزمایشگاهی مورد استفاده قرار می‌گیرند شامل نور شدید، گرمای سوزاننده، شوک الکتریکی، سر و صدا، شنا در آب سرد، بی‌حرکتی و غیره هستند(۳). معمولاً استرسورها موجب فعال شدن سیستم هیپوتالاموس، هیپوفیز، آدرنال و سیستم سمپاتیک می‌گردند(۴). هنگامی که مغز محرک استرسی را دریافت می‌نماید، فوراً آدرنالین از غدد فوق کلیوی و هورمون‌های آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH) از سلول‌های عصبی هیپوتالاموس آزاد می‌شوند، CRH به سمت غده هیپوفیز رفته و باعث آزاد شدن هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) می‌شود که میزان ترشح کورتیزول از غدد فوق کلیوی را تنظیم می‌کند. کورتیزول حافظ انرژی است، اما علاوه بر آن باعث کاهش ترشح آدرنالین و توقف ترشح CRH می‌گردد(۵). استرس مزمن دوره بارداری با تغییر نوروترانسمیترها و ساختارهای نورونی در راه‌های عصبی، سبب به وجود آمدن بیماری‌ها و اختلالات بسیاری در فرزندان می‌شود(۶). سیستم بیولوژیکی که بیشترین ارتباط را با پاسخ‌های استرس در پستانداران دارد، محور لیمبیک هیپوتالاموسی-هیپوفیزی-آدرنال (HPA) است که این سیستم شامل بخش‌های مرکزی اعصاب و اندوکرین است. از طرفی ایجاد استرس مکرر، سطوح CRH و ACTH و گلوکوکورتیکوئیدها را افزایش می‌دهد و باعث آسیب‌های فراوانی می‌شود(۴). استرس وارد شده به مادر سبب تغییر در رشد بافت‌های جنینی مغز و غدد فوق کلیوی می‌گردد، هم‌چنین تحقیقات نشان داده‌اند که استرس مادر می‌تواند مورفولوژی نورون‌های مغزی جنین از جمله نورون‌های حاوی CRH در هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموس را تغییر دهد(۷).

مخچه اندامی حیاتی و مسئول در هماهنگی حرکات بوده و در عملکردهای شناختی نیز نقش دارد، هم‌چنین آسیب در ساختارهای نورون‌های مخچه می‌تواند سبب ایجاد اختلالات حرکتی در فرد گردد(۸). در مغز بالغین نیز استرس سبب دژنره شدن و از دست رفتن نورون‌های موجود در مخچه می‌شود. هم‌چنین نورون‌های مغزی جنین هم در اثر استرس مادر دچار تغییرات نوروتوکسیک می‌شوند(۹، ۱۰). تغییرات نوروپاتولوژیک در اثر استرس طولانی مدت ممکن است ناشی از عمل نوروتوکسیک گلوکوکورتیکوئیدها باشد که از غده آدرنال در هنگام استرس مادر از طریق جفت به داخل گردش خون جنین آزاد می‌شود(۱۱، ۱۲). مطالعات نشان داده‌اند که استرس‌های حاد از جمله استرس بی‌حرکتی باعث تغییرات معنی‌داری در فعالیت حرکتی، اضطراب و اثرات ضد دردی می‌گردند(۱۳). در گزارشی در مورد اثر استرس بر صرع نشان داده شده است که استرس تجربی نظیر استرس شنا در حیوانات اثرات ضد صرعی دارد(۱۴). تحقیقاتی که بر روی برش‌های مغزی موش‌های صحرایی و سوری انجام شده نیز نشان داده‌اند که استرس باعث کاهش فعالیت‌های تشنجی می‌شود(۱۵). هم‌چنین مطالعاتی وجود دارند حاکی از این که استرس باعث تشدید تشنج می‌شود(۱۶). گر چه مکانیسم دقیق این اثرات متضاد روشن نیست، اما حداقل گویای آن است که استرس هیجانی می‌تواند صرع و دیگر سندرم‌های تشنجی را تحت تاثیر قرار دهد. دوران بارداری به خودی خود باعث ایجاد استرس در مادر می‌شود. آن چه که حائز اهمیت است کنترل استرس در این دوران می‌باشد. با توجه به نقشی که مخچه در کنترل حرکتی بدن دارد و زیان‌هایی

که تشنج به سیستم عصبی وارد می‌کند بر آن شدیم که تحقیقی در این زمینه انجام شود.

در این مطالعه، آستانه تشنج فرزندان موش‌هایی که مادرانشان تحت استرس بودند با فرزندانی که مادرانشان تحت استرس نبوده‌اند با استفاده از داروی پنتیلن تترازول (PTZ) که آنتاگونیست گیرنده گابا آمینو بوتریک اسید (GABA) می‌باشد، مورد مقایسه قرار گرفت. هم‌چنین مطالعه مورفومتری بر روی لایه‌های مختلف کورتکس مخچه و نیز تعداد سلول‌های موجود در این لایه‌ها و سلول‌های پورکینژ بررسی گردید.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی از موش‌های کوچک آزمایشگاهی نژاد NMRI استفاده شد. تمامی مراحل تحقیق بر اساس دستور العمل کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) طراحی و اجرا شد. حیوانات از دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) تهیه شدند و در شرایط استاندارد ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی تحت دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد با آب و غذای کافی نگهداری شدند. تعداد ۲۰ عدد موش ماده به وزن ۲۵ تا ۳۰ گرم به صورت تصادفی انتخاب شدند و به نسبت ۳ به ۱ با موش‌های نر درون قفس قرار گرفتند تا جفت‌گیری انجام شود. با مشاهده پلاک واژن و یا مثبت بودن واژینال اسمیر روز صفر حاملگی تعیین شد. موش‌های ماده باردار به دو گروه استرس دیده و بدون استرس تقسیم شدند. به منظور وارد کردن استرس مزمن (استرس بی حرکتی) به موش‌های باردار، آن‌ها به مدت ۱۴ روز از روز صفر تا روز ۱۴ بارداری، روزانه به مدت یک ساعت درون لوله پولیکا قرار گرفتند. برای جلوگیری از تطابق موش‌ها، استرس در ساعت‌های مختلفی اعمال شد. فرزندان موش‌ها تحت شرایط طبیعی متولد شدند و پس از رسیدن به سن ۸ هفته در سه گروه قرار گرفتند. در گروه شاهد، مادران باردار تحت هیچ استرسی در دوران بارداری قرار نگرفتند و زایمان انجام دادند(n=۴). گروه شم گروهی است که مادران استرس ندیدند، ولی به منظور بررسی آستانه تشنج، پنتیلن تترازول به فرزندانشان تزریق گشت(n=۴). در گروه تجربی، مادران تحت استرس دوره بارداری قرار گرفتند و به فرزندانشان داروی پنتیلن تترازول تزریق گشت تا زمانی که شروع حملات تشنجی (تونیک-کلونیک) مشاهده شود(n=۴). در این مطالعه، جهت اندازه‌گیری آستانه تشنج، ۰/۵درصد PTZ به ورید دمی فرزندان موش‌های استرس دیده و استرس ندیده تزریق شد(n=۸). تزریق PTZ هنگام مشاهده شروع تشنج از اندام جلویی به کل بدن متوقف شد. میزان PTZ تزریق شده تا زمانی که حملات شدید تشنجی مشاهده شود اندازه‌گیری شد. سپس فرزندان با کلروفورم کشته و مغزها با جراحی خارج شدند و پس از برداشتن مخچه، به مدت ۴۸ ساعت در محلول بوئن تثبیت گردیدند. سپس عمل پردازش بافتی صورت گرفت و قالب‌گیری با قرار دادن مخچه‌ها در پارافین انجام شد. پس از آن برش‌هایی به ضخامت ۵ میکرومتر و به صورت مقاطع کرونال از بلوک‌های مخچه به کمک میکروتوم تهیه گردید. از هر ۲۵ برش یک عدد انتخاب و بر لام چسبانده شد و لام‌ها به روش هماتوکسیلین ائوزین (H&E) رنگ آمیزی گردیدند. عکس‌برداری از مقاطع مخچه فرزندان از طریق میکروسکوپ مجهز به دوربین انجام شد. سپس عکس‌ها از نظر ضخامت لایه‌ها و تعداد سلول‌های لایه‌های کورتکس مخچه فرزندان به وسیله نرم افزار موتیک بررسی شدند. شمارش تعداد سلول‌های موجود در لایه‌های مولکولار و گرانولار کورتکس مخچه با استفاده از میکروسکوپ کالیبره با بزرگ‌نمایی ۲۰۰ برابر در میدانی به ابعاد ۲۰ ×۲۳ میکرومتر برابر با ۴۶۰ میکرومتر مربع انجام شد. تعداد سلول‌های هر لایه در سه محل تصادفی از لایه‌ها شمارش گردید. ضخامت لایه‌های گرانولار و مولکولار کورتکس مخچه نیز توسط نرم افزار موتیک به طور تصادفی در سه منطقه اندازه‌گیری شد.

در پایان داده‌های به دست آمده به کمک نرم افزار SPSS و با استفاده از آزمون تی و آنووا تجزیه و تحلیل شدند. تمام مقادیر بر حسب میانگین±انحراف معیار

استاندارد بیان شد. سطح معنی‌داری نتایج برابر با $p<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

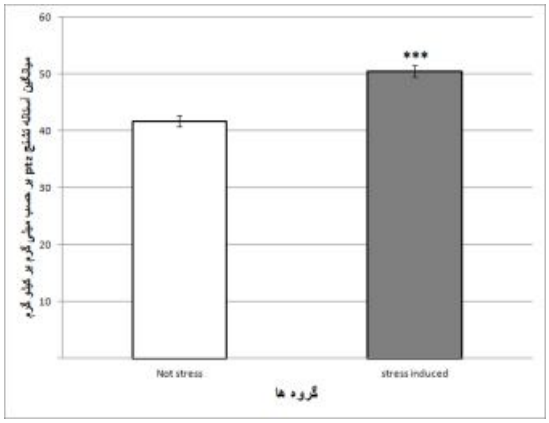
یافته‌ها

یافته‌های استرس دوران بارداری بر آستانه تشنج فرزندان:

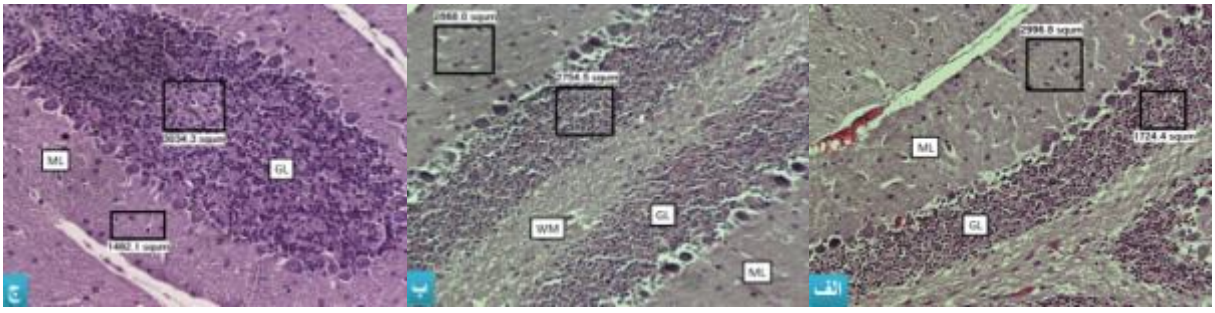
بررسی آستانه تشنج فرزندانی که مادران آن‌ها تحت استرس دوران بارداری بودند(۱/۲۵±۵۰/۴۴) نسبت به گروهی که مادران آن‌ها در دوره بارداری خود استرس ندیده بودند(۰/۷۴±۴۱/۷۲) افزایش معنی‌داری را نشان داد ($p<۰/۰۰۱$) (نمودار ۱).

نتایج استرس دوران بارداری بر تراکم سلول‌های لایه گرانولار و مولکولار کورتکس مخچه فرزندان:

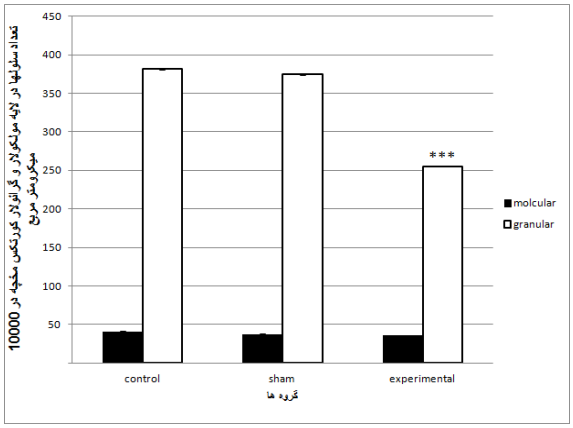
نتایج بافت شناسی مخچه فرزندان گروه تجربی (۱۴/۹۳۰±۲۵۵/۴۱) نسبت به گروه کنترل (۹/۵۱۰±۳۸۱/۷۱)، کاهش معنی‌داری را در میانگین تعداد سلول‌ها در لایه گرانولار نشان داد($p<۰/۰۰۱$). در حالی که در گروه شم در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. هم‌چنین هیچ‌گونه تغییر چشم‌گیری در تعداد سلول‌های لایه‌های مولکولار هیچ یک از گروه‌ها مشاهده نشد(نمودار۲ و شکل ۱).



نمودار ۱. میانگین آستانه تشنج پس از دریافت PTZ بر حسب میلی‌گرم بر کیلوگرم در نوزادان موش‌ها در گروه‌های استرس دیده و استرس ندیده
علامت * نشان دهنده وجود اختلاف معنی‌دار ($p<۰/۰۰۱$) بین دو گروه می‌باشد (n=۴) میانگین± انحراف معیار**



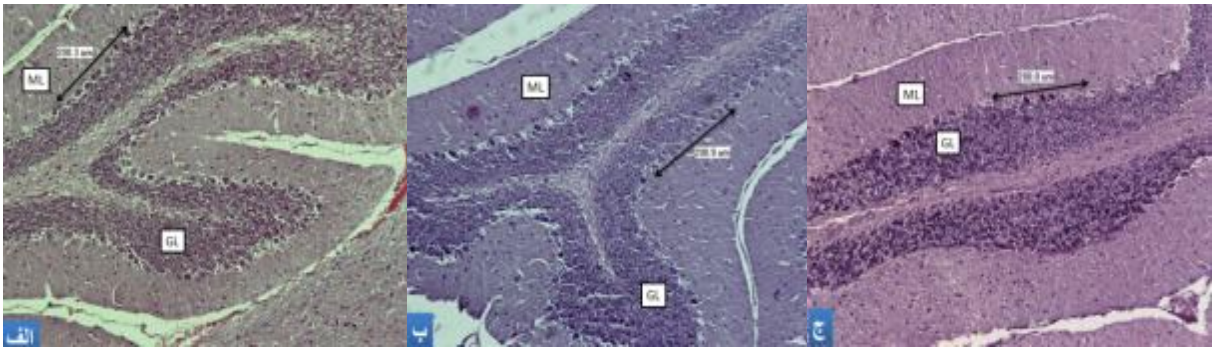
شکل۱. تصاویر میکروسکوپی از نواحی مختلف کورتکس مخچه در گروه‌های مختلف جهت بررسی تعداد سلول‌ها در لایه مولکولار و گرانولار. الف: گروه کنترل، ب: گروه شم، ج: گروه تجربی. لایه مولکولار (ML) و گرانولار (GL) و ماده سفید (WM). بزرگ‌نمایی X200، H&E



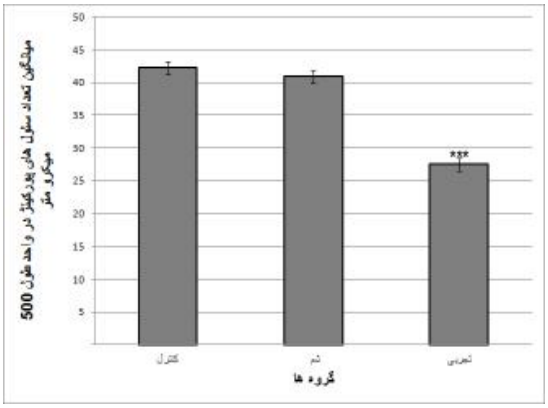
نمودار۲. میانگین تعداد سلول‌ها را در لایه مولکولار و گرانـولار کورتکس مخچه بر حسب میکرومتر مربع در گروه‌های مختلـف نشان می‌دهد. علامت * نشان دهنده وجود اختلاف معنی‌دار (p<۰/۰۰۱) نسبت به گروه کنتـرل و شـم مـی‌باشـد (n=۴). میانگین ± انحراف معیار**

نتایج استرس دوران بارداری بر تعداد سلول‌های پورکینژ کورتکس مخچه فرزندان:

تعداد سلول‌های پورکینژ درگروهی که نوزادان تحت استرس دوران بارداری قرار گرفته بودند کاهش معنی‌داری (۱/۴۲۴±۲۷/۵۰) را نسبت به گروهی که تحت استرس دوران بارداری نبودند(۲/۰۲۱±۴۲/۲۴) نشان داد(p<۰/۰۰۱). تفاوت معنی‌داری در تعداد سلول‌های پورکینژ گروه شم در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نشد (نمودار۳ و شکل۲).



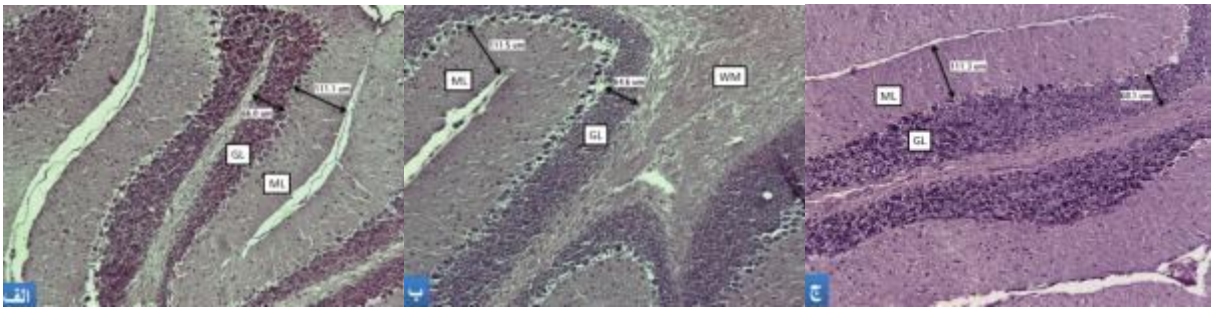
شکل ۲. تصاویر میکروسکوپی از نواحی مختلف کورتکس مخچه در گروه‌های مختلف جهت بررسی تعداد سلول‌های پورکینژ. الف: گروه کنترل، ب: گروه شم، ج: گروه تجربی. لایه مولکولار (ML) و گرانولار (GL).بزرگ‌نمایی X100، H&E.



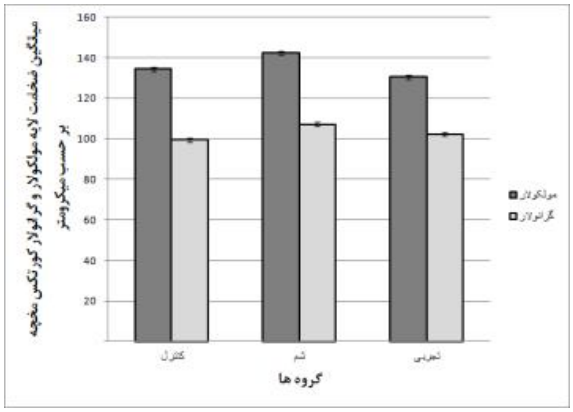
نمودار ۳. میـانگین تعـداد سـلول‌هـای پـورکینژ را بـر حـسب میکرومتر، در نوزادان موش ها، در گـروه‌هـای مختلـف نـشان می‌دهد. علامـت * نـشان دهنـده وجـود اخـتلاف معنـی‌دار (p<۰/۰۰۱) نسبت به گروه کنتـرل و شـم مـی‌باشـد (n=۴). میانگین ± انحراف معیار**

نتایج میانگین ضخامت لایه‌های کورتکس مخچه فرزندان در اثر استرس دوران بارداری:

استرس دوران بارداری موجب تغییر معنی‌داری در ضخامت لایه‌های گرانولار و مولکولار کورتکس مخچه در هیچ کدام از گروه‌های مورد مطالعه نشده اسـت (نمـودار۴ و شکل۳).



شکل ۳. تصاویر میکروسکوپی از نواحی مختلف کورتکس مخچه در گروه‌های مختلف جهت بررسی ضخامت لایه‌های مولکولار و گرانولار. الف: گروه کنترل، ب: گروه شم، ج: گروه تجربی. لایه مولکولار (ML) و گرانولار (GL) و ماده سفید (WM). بزرگ‌نمایی X100، H&E



نمودار ۴. میانگین ضخامت لایه‌های گرانولار و مولکولار کورتکس مخچه در سه گروه کنترل، شم و تجربی که تفاوت معنی‌داری را نشان نمی دهد (p>۰/۰۵) و (n=۴)، میانگین ± انحراف معیار

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که استرس بی‌حرکتی موجب بروز تغییراتی در آستانه تشنج فرزندان و هم‌چنین تغییرات هیستومورفولوژی در ساختار مخچه فرزندان می‌شود. در این تحقیق مشاهده شد که استرس دوران بارداری سبب افزایش معنی‌دار آستانه تشنج فرزندان می‌گردد که این امر از طریق داروی PTZ به عنوان شاخص اندازه‌گیری آستانه تشنج مشهود گشت. هم‌چنین مطالعات بافتی صورت گرفته در تحقیق حاضر بر روی مخچه فرزندان موش‌ها نشان داد که استرس دوران بارداری سبب تغییراتی در ساختار مخچه می‌شود. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که استرس‌هایی نظیر استرس شنا نیز اثرات ضد تشنجی در حیوانات دارد(۱۷) که با نتایج حاصل از تحقیق حاضر مطابقت دارد. در یک پژوهش نشان داده شده است که استرس شنا در رت به طور واضح سطح آلوتتراهیدرو دئوکسی کورتیکوسترون (THDOC) پلاسما را افزایش می‌دهد و آستانه تشنج PTZ را بالا می‌برد. THDOC فعالیت‌های ضد تشنجی در انواع مدل‌های تشنج حیوانات دارد. از آن‌جایی که THDOC از دئوکسی کورتیکوسترون (DOC) مشتق می‌شود، می‌توان نتیجه گرفت که DOC خواص ضد تشنجی دارد(۱۴). جداسازی و سنتز شیمیایی DOC اثر حفاظتی در برابر تشنج حاصل از PTZ در رت نشان داده است. با این حال مکانیسم این عمل مبهم باقی مانده است(۱۸). وقتی دوز کوچکی از DOC تولید شود، سطح THDOC و آستانه تشنج PTZ بالا می‌رود. تیمار با فیناستراید که یک مهار کننده 5α- ردوکتاز می‌باشد تبدیل DOC به DHDOC را مهار می‌کند و باعث می‌شود اثرات ضد استرسی و ضد تشنجی معکوس شود. بنابراین فیناستراید عکس فعالیت‌های ضد تشنجی DOC را دارد(۱۴).

شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد گیرنده $GABA_A$ نورواستروئید به دست آمده از دئوکسی کورتیکوسترون (DOC) را تنظیم می‌کند که نقش مهمی در تغییرات مربوط به استرس در کنترل تشنج بر عهده دارد. DOC یک استروئید آدرنال می‌باشد که سنتز آن در طی استرس افزایش می‌یابد.کاهش پی در پی سوخت و ساز به وسیله 5α-ردوکتاز و 3α -هیدروکسی استروئید اکسیدو ردوکتاز به سمت 5α–دی هیدرو دئوکسی کورتیکوسترون(DHDOC) و (THDOC) می‌باشد که گیرنده $GABA_A$ تنظیم کننده نورواستروئید همراه با خواص ضد تشنجی است(۱۴).

گزارشاتی نیز مغایر با نتایج تحقیق حاضر در جهت کاهش آستانه تشنج فرزندان در اثر استرس بارداری مادر ارائه شده‌اند، به این صورت که قرار گرفتن موش‌های صحرایی در معرض انواع مختلف استرسورهای حاد مثل محرک‌های دردناک آستانه موجب کاهش ایجاد تشنج‌های القایی با لیتیوم- پیلوکارپین شده است(۱۹). تحقیقات نشان می‌دهند که استرس در موش‌های صحرایی باردار می‌تواند فعالیت محور HPA را تحت تاثیر قرار دهد(۲۰). استرس نه تنها منجر به فعالیت شدید محور HPA در مادر می‌شود، بلکه فعالیت این محور در نوزادان موجب می‌گردد که نسبت به صرع مستعد باشند(۲۱).

تراکم سلول‌های گرانولار در حیواناتی که مادر تحت استرس دوران بارداری قرار گرفته است، کاهش معنی‌داری نسبت به حیوانات گروه کنترل داشته است. مطالعات قبلی بیان‌گر ۲۷ درصد کاهش در نسبت سلول‌های گرانولار به پورکینژ در حیوانات گروه تجربی تحت استرس نسبت به گروه کنترل است(۲۲). در مطالعه‌ای نشان داده شده است که استرس بی‌حرکتی حاد بر روی کورتکس کرمینه مخچه تغییرات تخریبی گذاشته است و موجب کاهش اندازه سلول‌ها در کرمینه شده است(۲۳). استرس می‌تواند سبب آسیب به سلول و کاهش بیان (CAD-28K) calbindinD-28k در سلول‌های پورکینژ مخچه موش شود. از آن‌جایی که CAD-28K نقش محوری در تنظیم Ca^{2+} داخل سلولی دارد،کاهش بیان CAD-28K نشانه آسیب فیزیولوژیکی سلول‌های پورکینژ می‌باشد(۲۴) که در مشاهدات ما نیز کاهش تعداد سلول‌های پورکینژ به وضوح مشاهده شد. از آن‌جایی که مخچه در راه رفتن و هماهنگی حرکات بدن نقش مهمی را ایفا می‌کند، چنین تغییراتی می‌تواند سبب ایجاد اختلالات رفتاری نظیر اختلالات حرکتی شود(۲۵). در مطالعه‌ای نشان داده شده است که استرس، مورفولوژی نورون‌های مخچه را تغییر می‌دهد(۲۲). تحقیقی دیگر حاکی از این است که استرس اکسیداتیو ناشی از هیپرگراویتی(افزایش نیروی ثقل) با استفاده از سانتریفیوژ در زمان قبل از تولد، بر روی ساختار مخچه تاثیر داشته و سبب کاهش تعداد سلول‌های پورکینژ در نوزادان موش می‌شود(۲۶) که با نتایج تحقیق حاضر در رابطه با کاهش تعداد سلول‌های پورکینژ مطابقت دارد. فعالیت K^{+}-ATP_{ase}، Mg^{++}-Na^{+} ATP_{ase} و استیل کولین استراز در جریان استرس بی‌حرکتی و استرس سرما افزایش می‌یابد، هر چند فعالیت استیل کولین استراز در جریان استرس که خیلی سریع‌تر از دو پمپ یونی صورت می‌گیرد در سطح پایین‌تری در مخچه (۴۰ درصد) نسبت به مغز (۱۰۰ درصد) به وسیله استرس فعال می‌شود که علت این امر احتمالاً عصب گیری کولینرژیک کمتر مخچه می‌باشد(۲۷).

نتیجه‌گیری

استرس مزمن در دوران بارداری باعث افزایش آستانه تشنج فرزندان، کاهش تعداد سلول‌های پورکینژ و کاهش تعداد سلول‌ها در لایه گرانولار مخچه می‌شود، به طوری که این اثرات منفی بر روی رشد قشر مخچه می‌توانند در آینده موجب بروز اختلالات نورولوژیک در فرزندان استرس دیده کردند.

تشکر و قدر دانی

بدین وسیله نویسندگان این مقاله از مرکز علوم اعصاب و مرکز علوم تشریح دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) کمال تشکر و سپاس‌گزاری را دارند.

منابع

1. Selye H. Forty years of stress research: principal remaining problems and misconceptions. Canadian Medical Association Journal. 1976; 115(1):53-6.
2. Cruz Y, Martínez-Gómez M, Manzo J, Hudson R, Pacheco P. Changes in pain threshold during the reproductive cycle of the female rat. Physiology & behavior. 1996; 59(3):543-7.
3. Kay G, Tarcic N, Poltyrev T, Weinstock M. Prenatal stress depresses immune function in rats. Physiology & behavior. 1998; 63(3):397-402.

4. Tilbrook A, Turner A, Clarke I. Effects of stress on reproduction in non-rodent mammals: the role of glucocorticoids and sex differences. Reviews of reproduction. 2000; 5(2):105-13.
5. Carrasco GA, Van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress. European journal of pharmacology. 2003; 463(1):235-72.
6. Woolverton W, Ator N, Beardsley P, Carroll ME. Effects of environmental conditions on the psychological well-being of primates: a review of the literature. Life sciences. 1989; 44(14):901-17.
7. Dunn AJ, Berridge CW. Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress responses? Brain Research Reviews. 1990; 15(2):71-100.
8. Manda K, Ueno M, Anzai K. Melatonin mitigates oxidative damage and apoptosis in mouse cerebellum induced by high-LET 56Fe particle irradiation. Journal of pineal research. 2008; 44(2):189-96.
9. Fujioka T, Sakata Y, Yamaguchi K, Shibasaki T, Kato H, Nakamura S. The effects of prenatal stress on the development of hypothalamic paraventricular neurons in fetal rats. Neuroscience. 1999; 92(3):1079-88.
10. Habib KE, Gold PW, Chrousos GP. Neuroendocrinology of stress. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2001; 30(3):695-728.
11. Herman JP, Cullinan WE. Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo–pituitary–adrenocortical axis. Trends in neurosciences. 1997; 20(2):78-84.
12. Herman JP, Schäfer MK-H, Sladek CD, Day R, Young EA, Akil H, et al. Chronic electroconvulsive shock treatment elicits up-regulation of CRF and AVP mRNA in select populations of neuroendocrine neurons. Brain research. 1989; 501(2):235-46.
13. Metz GA, Jadavji NM, Smith LK. Modulation of motor function by stress: a novel concept of the effects of stress and corticosterone on behavior. European Journal of Neuroscience. 2005; 22(5):1190-200.
14. Reddy DS, Rogawski MA. Stress-induced deoxycorticosterone-derived neurosteroids modulate GABAA receptor function and seizure susceptibility. The Journal of Neuroscience. 2002; 22(9):3795-805.
15. Reddy D. Physiological role of adrenal deoxycorticosterone-derived neuroactive steroids in stress-sensitive conditions. Neuroscience. 2006; 138(3):911-20.
16. Moshe S, Shilo M, Chodick G, Yagev Y, Blatt I, Korczyn AD, et al. Occurrence of seizures in association with work-related stress in young male army recruits. Epilepsia. 2008; 49(8):1451-6.
17. Goldberg M, Salama A. Effect of drum stress on maximal electroconvulsive seizure latency in mice. International journal of neuropharmacology. 1969; 8(2):161-7.
18. Selye H. The antagonism between anesthetic steroid hormones and pentamethylenetetrazol (metrazol). J Lab Clin Med. 1942; 27(1051):3-4.
19. Fournier N, Galic M, Kalynchuk L, Persinger M. Profound hypothermia determines the anticonvulsant and neuroprotective effects of swim stress. Brain research. 2008; 1240: 153-64.
20. Weinstock M. Alterations induced by gestational stress in brain morphology and behaviour of the offspring. Progress in neurobiology. 2001; 65(5):427-51.
21. Galic M, Fournier N, Martin L. α 2-Adrenergic inhibition prevents the accompanied anticonvulsant effect of swim stress on behavioral convulsions induced by lithium and pilocarpine. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2004; 79(2):309-16.
22. Ulupinar E, Yucel F, Ortug G. The effects of prenatal stress on the Purkinje cell neurogenesis. Neurotoxicology and teratology. 2006; 28(1):86-94.
23. Junjua B, editor. Effects of Acute Immobilization Stress on Vermal Cerebellar Cortex of Young Male Rats. Medical Forum Monthly; 2008; 19(11):26-30.
24. Pascual R, Verdú E, Valero A, Navarro X. Early social isolation decreases the expression of calbindin D-28k in rat cerebellar Purkinje cells. Neuroscience letters. 1999; 272(3):171-4.
25. Abdel-Rahman A, Abou-Donia SM, El-Masry EM, Shetty AK, Abou-Donia MB. Stress and combined exposure to low doses of pyridostigmine bromide, DEET, and permethrin

produce neurochemical and neuropathological alterations in cerebral cortex, hippocampus, and cerebellum. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A. 2004; 67(2):163-92.
26. Sajdel-Sulkowska EM, Nguon K, Sulkowski ZL, Lipinski B. Potential role of oxidative stress in mediating the effect of altered gravity on the developing rat cerebellum. Advances in space research. 2007; 40(9):1414-20.
27. Tsakiris S, Kontopoulos AN. Time changes in Na+, K+-ATPase, Mg++-ATPase, and acetylcholinesterase activities in the rat cerebrum and cerebellum caused by stress. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 1993; 44(2):339-42.