

بررسی اثر تحریکات الکتریکی مکرر بر روند ایجاد کیندلینگ توسط پنتیلن تترازول در موش‌های صحرایی نر

دکتر محمد رضا پالیزوان^۱، شادی خادمی^۲، احسان اله غزنوی راد^۳

۱- استادیار، گروه فیزیولوژی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی اراک.

۲- دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اراک.

۳- مربی، گروه میکروبیولوژی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی اراک.

تاریخ دریافت ۸۴/۴/۲۲، تاریخ پذیرش ۸۴/۵/۲۳

چکیده

مقدمه: کیندلینگ یکی از مدل‌های صرع است که توسط تحریکات مکرر مغز ایجاد می‌گردد. آمیگدال به دلیل نقشی که هم در انسان و هم در موش در ایجاد کیندلینگ و در شرطی شدن ناشی از ترس دارد مورد توجه قرار گرفته است. به این ترتیب هدف از مطالعه حاضر ارزیابی تحریکات الکتریکی مکرر کف پای موش‌های صحرایی به هنگام ترس و اثر آن بر روی تسهیل ایجاد کیندلینگ است.

روش کار: در این مطالعه تجربی ۲۵ موش صحرایی نر از نژاد ویستار برای ایجاد شرطی شدن احترازی فعال دو طرفه تحت آزمایش شاتل باکس قرار گرفته و بر اساس پاسخ‌های ارائه شده توسط حیوان به دو گروه دیر یاد گیر و زود یاد گیر تقسیم شدند. سپس موش‌ها در هر گروه به شکل تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه آزمون برای ۱۰ روز متوالی تحت تاثیر محرک شرطی و غیر شرطی و گروه کنترل تحت تاثیر محرک شرطی قرار گرفتند. پس از ۱۰ روز برای ایجاد کیندلینگ به موش‌ها داروی پنتیلن تترازول به شکل داخل صفاقی تزریق شد و پارامترهای تشنجی مورد ارزیابی قرار گرفت. در پایان داده‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون توکی تجزیه و تحلیل شد.

نتایج: نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که قرار گرفتن موش‌های صحرایی نر در معرض تحریکات مکرر الکتریکی سبب تسهیل ایجاد کیندلینگ در آنها می‌گردد. این تسهیل در موش‌هایی که توانایی کمتری برای یاد گیری شرطی شدن در شاتل باکس دارند، به شکل معنی‌داری از گروهی که توانایی یاد گیری بالاتری دارند، بیشتر است.

نتیجه گیری: بر اساس یافته‌های حاضر به نظر می‌رسد که می‌توان از روی میزان استعداد حیوان برای یادگیری شرطی شدن، به میزان استعداد حیوان برای تشنج پی برد. به نظر می‌رسد که نورون‌های موجود در آمیگدال در موش‌های دیر یادگیر تحریک پذیری بیشتری نسبت به حیوانات زود یادگیر دارند.

واژگان کلیدی: شرطی شدن ترس، کیندلینگ، تحریک الکتریکی، پنتیلن تترازول

مقدمه

الکتریکی مغز در حیوانات تحت تجربه (۴) و در انسان (۵، ۶) نیز قادر به ایجاد حملات صرع می‌باشند. برای مطالعه صرع از مدل‌های آزمایشگاهی مختلفی از جمله مدل کیندلینگ استفاده می‌شود. در این مدل با تحریک مکرر یک ناحیه مغزی به وسیله محرکی الکتریکی و یا شیمیایی، که در ابتدا قادر به ایجاد تشنج نیست، در حیوان تشنج ایجاد می‌کنند (۹-۷). کیندلینگ به عنوان مدلی از تشنج‌های موضعی پیچیده^۲ در انسان شناخته شده است. با توجه به این که این تشنج‌ها یکی از شایع‌ترین انواع تشنج در انسان می‌باشند، از این مدل در تحقیقات زیادی استفاده شده است (۱۲-۱۰). با توجه به توضیحات بیان شده و هم‌چنین با توجه به این که مشابه چنین تحقیقی در ایران صورت نگرفته، سؤالی که این تحقیق سعی در پاسخ‌گویی به آن را دارد این است که آیا تحریکات متناوب حسی در حیوانات سالم نیز می‌توانند سبب بروز حملات صرعی شوند و یا استعداد حیوان را برای ابتلا به کیندلینگ افزایش دهند؟

روش کار

این مطالعه از نوع تجربی بوده که طی آن ۲۵ موش صحرایی نر از نژاد ویستار با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم در شروع آزمایش که در دمای ۲۴-۲۲ درجه سانتی‌گراد و سیکل روشنایی خاموشی ۱۲ ساعت (۷ صبح تا ۷ شب روشن و ۷ شب تا ۷ صبح تاریک) نگهداری می‌شدند، تحت آزمایش قرار گرفتند. به جز در هنگام آزمایش آب و غذا به صورت آزاد در اختیار آنها قرار داشت و حیوانات در گروه‌های سه تا چهار تایی در قفس‌ها نگهداری می‌شدند. در این

صرع یکی از بیماری‌های عصبی رایج در انسان است. بر اساس مطالعات اپیدمیولوژیک در آمریکا، حدود ۳ درصد جمعیت از بدو تولد تا ۸۰ سالگی از این بیماری رنج می‌برند (۱). صرع در مجموع به وسیله حملات متناوب حسی، حرکتی، اتونومیک یا روانی مشخص می‌گردد (۲). به دلیل شیوع نسبتاً فراوان این بیماری امروزه تحقیقات وسیعی بر روی علل ایجاد آن و راه‌های جلوگیری از بروز این بیماری در حال انجام است. یکی از انواع صرع، صرع رفلکسی^۱ است که در آن محرک‌های بیرونی و یا در موارد نادر محرک‌های درونی از قبیل پردازش ذهنی اطلاعات، می‌توانند در فرد مستعد، تشنج ایجاد کنند. افراد دارای صرع رفلکسی از بروز حملات خود بخودی رنج نمی‌برند بلکه عامل بیماری آنها تشنج ناشی از برخی محرک‌های خاص است. از انواع این محرک‌ها می‌توان به تابش متناوب نور، طرح‌های رنگی، مطالعه، حرکت، غذا خوردن، دست زدن، لمس کردن، تحریکات متناوب شنوایی و غوطه ور شدن در آب داغ را نام برد. مشخصه تمام این محرک‌ها، تحریک متناوب مغز است. به عبارت دیگر، در افراد مبتلا به صرع رفلکسی، تحریکات متناوب مغز (توسط آوران‌های حسی و یا مدارهای موضعی پردازش‌کننده اطلاعات) قادر به ایجاد تشنجات رفتاری می‌باشند. اخیراً نیز مشکل ایجاد صرع در کودکان استفاده‌کننده از بازی‌های رایانه ای مطرح شده است و این‌گونه بیان می‌شود که تابش متناوب نور مانیتور رایانه به چشم کودکان قادر به ایجاد صرع در افراد مستعد می‌باشد (۳). تحریکات متناوب

² - Complex partial seizure.

¹ - Reflex epilepsy.

محرک شرطی شدن که صدا بود به مدت ۱۰ ثانیه روشن می‌شد و مدت زمان اجازه برای فرار حیوان^۶، ۵ ثانیه بود. پس از این مدت به کف محفظه ای که حیوان در آن قرار داشت شوک وارد می‌شد. زمان شوک ۵ ثانیه طول می‌کشید و بدین ترتیب پس از ۱۰ ثانیه صدا و شوک با هم خاتمه پیدا می‌کردند. اگر حیوان قبل از گرفتن شوک به قسمت دیگر شاتل باکس می‌رفت پاسخ درست و در غیر این صورت پاسخ غلط برای حیوان در نظر گرفته و پس از ۲۰ ثانیه تست بعدی آغاز می‌شد. آزمایش‌ها بدین صورت ادامه پیدا می‌کرد تا حیوان بتواند در یک جلسه آموزش در ۸۰ درصد موارد پاسخ صحیح از خود ارائه نماید. بر این اساس حیواناتی که پس از ۱۰ روز آموزش می‌توانستند به این مرحله از یادگیری برسند به عنوان زود یاد گیر و حیواناتی که قادر به ارائه چنین پاسخی نبودند به عنوان دیر یاد گیر در نظر گرفته می‌شدند. پس از مرحله آموزش هر کدام از گروه‌های فوق را به دو گروه کنترل و آزمون تقسیم بندی کردیم. در گروه کنترل حیوان در شاتل باکس قرار گرفته و برای ده روز متوالی فقط تحت تاثیر محرک صوت قرار داده می‌شد، در حالی که هیچ گونه تحریک الکتریکی به حیوان وارد نمی‌شد. در گروه آزمون حیوان در شاتل باکس قرار داده شده، در بین دو قسمت بسته شده و تحت تاثیر صوت (محرک غیر شرطی) و پس از آن تحریک الکتریکی با شدت ۰/۶ میلی آمپر (محرک شرطی) قرار می‌گرفت، بدون این که امکان فرار برای حیوان وجود داشته باشد. به این ترتیب حیوانات به چهار گروه تقسیم بندی شدند:

۱- حیوانات زود یادگیر با تحریک صوتی، ۲- حیوانات زود یاد گیر با تحریک صوتی و الکتریکی،

مطالعه تمام آزمایش‌ها توسط یک نفر انجام شده است.

برای ایجاد شرطی شدن احترازی دو طرفه^۱ از شاتل باکس استفاده شد. شاتل باکس جعبه ای از جنس فلاکسی گلاس و با ابعاد ۶۰×۱۸×۱۸ می با شد که توسط دیواره‌ای به دو قسمت مساوی تقسیم شده است. در هر قسمت برای تحریک کف پای حیوان توسط جریان الکتریکی، میله‌هایی از جنس فولاد زنگ نزن در کف جعبه جاسازی شده است. فاصله بین میله‌ها یک سانتیمتر، شوک آزار دهنده^۲، لامپ آن ۵ وات و ۱۲ ولت و دیود آن از نوع اشعه مادون قرمز است. دتکتور آن از نوع حساس به نور مادون قرمز بوده که در فاصله ۵ سانتیمتر از کف قفس قرار گرفته است و با فرکانس ۴۰۰ هرتز کار می‌کند. به این ترتیب قادر بودیم تا تاخیر زمانی شروع تحریکی شامل یک موج مربعی تک فازی با دامنه قابل تنظیم از صفر تا ۱۵۰ ولت بود که به این ترتیب با افزایش هر ۱۵ ولت اختلاف پتانسیل، ۰/۱ میلی آمپر جریان ورودی به سیستم شوک دهنده افزوده می‌شد. عرض موج ۱۸۰ میکرو ثانیه و فرکانس آن ۸۰ هرتز بود. آزمایش‌ها در یک محل روشن صورت گرفته و قبل از شروع برای ایجاد تطابق حیوان به مدت ۵ دقیقه بدون هیچ محرکی در داخل دستگاه قرار می‌گرفت. آزمایشات هر ۴۸ ساعت یک بار انجام می‌گرفت و در هر جلسه آموزش^۴ چهار تست^۵ برای هر حیوان انجام شد. در هر تست،

1 - Two way active avoidance learning.

2 - Scrambled foot shock.

3 - Conditional response latency.

4 - Learning session.

5 - Trial.

6 - Warning period.

۳- حیوانات دیر یاد گیر با تحریک صوتی، ۴- حیوانات دیر یاد گیر با تحریک صوتی و الکتریکی.

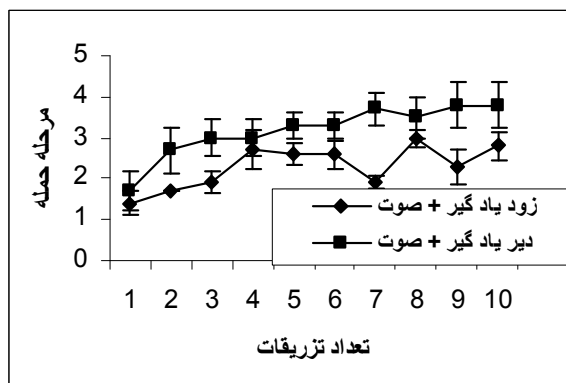
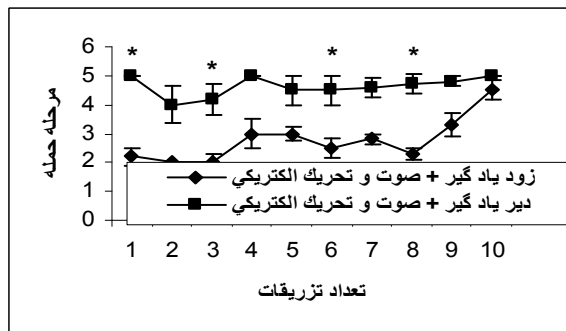
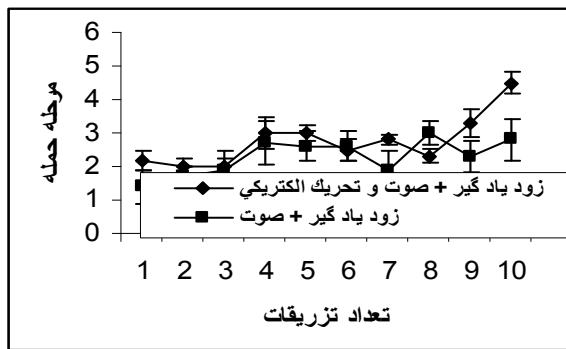
به منظور ایجاد کیندلینگ شیمیایی پنتیلن تترازول^۱ (۴۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی) هر ۴۸ ساعت یک بار (۶) به موش‌ها تزریق شد. پس از تزریق دارو رفتارهای حیوان برای مدت ۲۰ دقیقه تحت نظر گرفته شده و پاسخ‌های تشنجی حیوان بر اساس تحقیقات قبلی (۷) به شکل زیر طبقه بندی شدند: مرحله صفر= عدم پاسخ، مرحله اول= 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. فعالیت‌های تشنجی در طول بیست دقیقه پس از تزریق PTZ ارزیابی شدند. پس از اولین تزریق بعضی از موش‌ها مراحل اول و یا دوم تشنج را از خود نشان دادند، با ادامه تزریقات به تدریج تشنج در موش‌ها پیشرفت کرد.

نتایج حاصل به صورت میانگین \pm خطای معیار ارائه گردیده است. هم‌چنین برای مقایسه کمیت‌های مختلف از آزمون واریانس یک طرفه و آزمون توکی استفاده شد. در تمام طول آزمایش‌ها نحوه کار با حیوانات بر اساس دستور العمل کنترل و نظارت بر روی حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفته است.

نتایج

نتایج حاصل از کیندلینگ نشان داد که در حیوانات دیر یادگیری که تحت تاثیر تحریک الکتریکی قرار گرفته بودند، در هر کدام از روزهای تزریق پنتیلن تترازول، مرحله حمله به شکل معنی‌داری از گروه دیر یادگیری که فقط محرک صوتی را دریافت کرده بودند طولانی تر است (نمودار ۱. الف). تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون توکی نشان داد که این اختلاف معنی‌دار است. در حالیکه در موش‌های زود یادگیر بین دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (نمودار ۱. ب). هم‌چنین مقایسه مرحله حمله در موش‌های دیر یادگیری که تحریک صوتی و الکتریکی دریافت کرده بودند با موش‌های زود یادگیری که همین تحریکات را دریافت کرده بودند نشان دهنده وجود اختلاف معنی‌دار بین دو گروه بود ($p < 0/05$) (نمودار ۱. ج). مقایسه مرحله حمله در موش‌های دیر یادگیری که تحریک صوتی دریافت کرده بودند با موش‌های زود یادگیری که تحریک صوتی را با همان شدت دریافت کرده بودند نیز نشان داد که بین دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود ندارد (نمودار ۱. د). مقایسه متغیرهای دیگر تشنجی مثل معکوس مدت زمانی که طول می‌کشد تا حیوان مرحله دوم و پنجم تشنج را از خود نشان بدهد با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون توکی نیز تایید کننده آستانه پایین تر حیوانات دیر یادگیر در بروز تشنج نسبت به سه گروه دیگر است (نمودار ۲ و ۳). مقایسه طول مدت زمانی که حیوانات در مرحله پنجم تشنج بسر می‌برند نیز نشان داد که این مدت در موش‌های

^۱ -PTZ: Pentylenetetrazol.

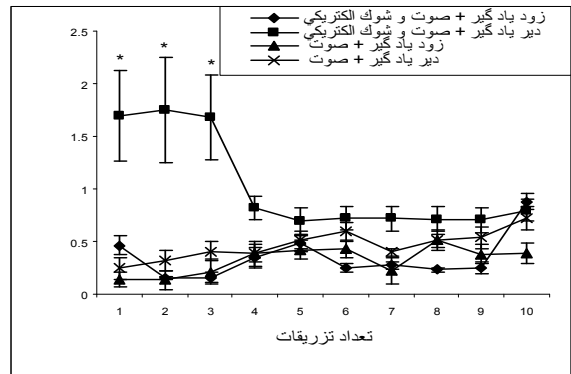


نمودار ۱. مقایسه پیشرفت مرحله حمله در چهار گروه تحت آزمون

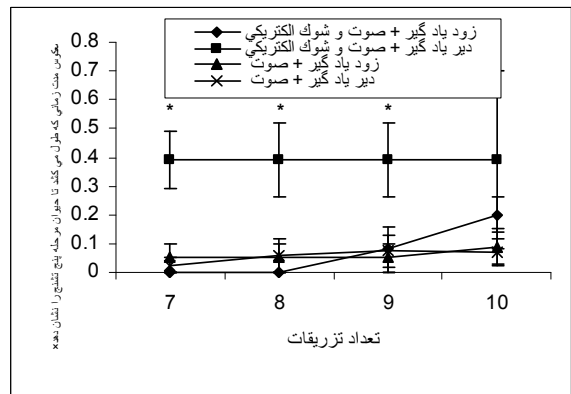
دیر یادگیری که تحریک الکتریکی دریافت کرده بودند بیشتر از گروه‌های دیگر است (نمودار ۴). از طرف دیگر مقایسه این متغیرها در موش‌های زود یادگیر نشان داد که در این موش‌ها اختلاف معنی‌داری بین گروه‌هایی که تحریک الکتریکی دریافت کرده بودند و گروهی که محرک صوتی را دریافت کرده بودند وجود نداشت (نمودارهای ۱ تا ۴). به این ترتیب به نظر می‌رسد که تحریکات الکتریکی مکرر پوست در هنگام ترس فقط می‌تواند سبب تسهیل ایجاد کیندلینگ در موش‌های دیر یادگیر گردد.

بحث

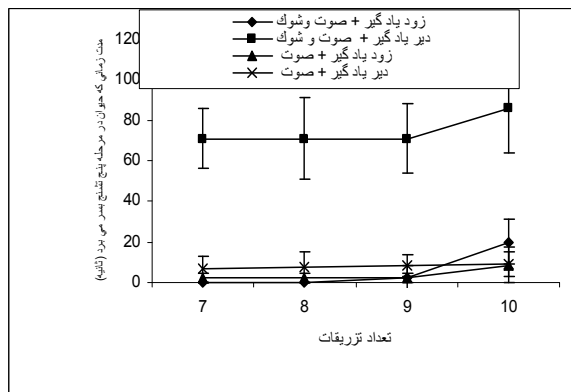
نتایج این تحقیق نشان داد که تحریکات مکرر الکتریکی با شدت ۰/۶ میلی آمپر سبب تسهیل ایجاد کیندلینگ در موش‌های دیر یادگیر نسبت به گروه کنترل آنها می‌گردد. در حالی که بر روی موش‌های زود یادگیر تاثیر معنی‌داری ندارد. در مورد اثر تحریکات الکتریکی بر ایجاد تشنج در انسان و حیوانات تحت تجربه تحقیقات زیادی انجام گرفته است. یکی از مدل‌های رایج ایجاد تشنج در حیوانات، مدل الکتروشوک است. در این مدل با جریان الکتریکی که به گوش‌های حیوان وارد می‌کند حیوان وارد تشنج می‌گردد. از تحریک الکتریکی و ایجاد تشنج برای مقاصد درمانی در روان پزشکی در انسان نیز استفاده می‌گردد. با این حال شدت جریانی که در این مطالعه برای تحریک الکتریکی به کار رفته (۰/۶ میلی آمپر) بسیار کمتر از شدت جریانی است که می‌تواند در انسان و یا حیوان تشنج ایجاد کند (۵۰ میلی آمپر) (۱۲). نکته دوم در مورد تحریکات در این مطالعه، متناوب بودن این تحریکات است. تحقیقات نشان داده که تحریک متناوب نقاطی از مغز مثل آمیگدال و هیپوکمپ با جریان الکتریکی با شدت پایین، می‌تواند در نهایت حملات تشنجی را در حیوان و یا انسان ایجاد کند. با این حال در مورد اثر تحریکات متناوب الکتریکی با شدت کم و از راه پوست تحقیقاتی صورت نگرفته است. به این ترتیب نتایج ما نشان داد که تحریکات مکرر الکتریکی با شدت کم از راه پوست کف پا نیز می‌تواند استعداد حیوان را برای بروز تشنج افزایش دهند. اختلاف بین گروه‌های دیر یادگیر و زود یادگیر در استفاده از مدل یادگیری از نوع شرطی شدن احترازی فعال دوطرفه می‌باشد که تحقیقات نشان داده یکی از مراکز مهم



نمودار ۲- مقایسه معکوس مدت زمانی که طول می‌کشد تا حیوان مرحله دوم تشنج را نشان دهد در هر چهار گروه مورد آزمون



نمودار ۳- مقایسه معکوس مدت زمانی که طول می‌کشد تا حیوان مرحله پنجم تشنج را نشان دهد در هر چهار گروه مورد آزمون



نمودار ۴- مقایسه مدت زمانی که حیوان در مرحله پنجم تشنج بسر می‌برد در هر چهار گروه مورد آزمون

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

درگیر در این نوع یادگیری آمیگدال است (۱۳، ۱۴). بسیاری از شواهد موجود نشان دهنده دخالت آمیگدال در یادگیری و تظاهرات رفتاری ترس هستند. به عنوان مثال تحریک هسته مرکزی^۱ آمیگدال سبب افزایش میزان ضربان قلب و فشار خون می‌گردد (۱۳). به علاوه تخریب آمیگدال از یادگیری پاسخ‌های شرطی ترس جلوگیری می‌کند (۱۶، ۱۵). از طرف دیگر نشان داده شده که حساسیت آمیگدال برای کیندلینگ در موش‌های صحرایی از نقاط دیگر مغز بیشتر است (۱۷) و آمیگدال نسبت به نقاط دیگر مغز برای ایجاد کیندلینگ نیاز به تحریکات الکتریکی کمتری دارد (۱۷). بدین ترتیب رابطه جالبی بین ترس، کیندلینگ و آمیگدال به دست می‌آید و مشخص شده است که کیندلینگ می‌تواند سبب ایجاد ترس گردد (که این کار را یا از طریق تغییر در چرخه‌های نورونی و یا از طریق تغییر در میزان مهار انجام می‌دهد) (۱۸). هم‌چنین نشان داده شده است که کیندلینگ الکتریکی آمیگدال سبب افزایش پاسخ ایجاد شده در اثر ترس در حیوان می‌گردد (۲۱-۱۹). بنابر این به نظر می‌رسد که بر اساس نتایج این تحقیق می‌توان این گونه نتیجه گرفت که موش‌های دیر یادگیر احتمالاً به دلیل اختلال در مدارهای نورونی آمیگدال توانایی یادگیری کمتری در این مدل از یادگیری از خود نشان می‌دهند و همین موش‌ها به دلیل اختلال در مدارهای نورونی آمیگدال استعداد بیشتری برای ابتلا به تشنج دارند. به این ترتیب شاید بتوان در آینده در انسان‌ها نیز از روی میزان یادگیری احترازی، استعداد افراد را برای حملات تشنجی مورد ارزیابی قرار داد.

قدردانی و تشکر

¹ - Central nucleus.

منابع

1. Westbrook GL. Seizures and epilepsy. In; Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM editors. Principles of neural science. 4th ed. New York: McGraw – Hill; 2000. p:910-916.
2. Rall TW, Shleifer LS. Drugs effective in the therapy of the epilepsies. In: Goodman Gillman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P, editors. The pharmacological basis of therapeutics. New York: Pergamon Press. 1991. p: 436-462.
3. [De Keyzer K](#), [Corthouts I](#), [Van Coster R](#), [Verhelst H](#). Hot-water epilepsy: a new, Eur J Pediatr. 2005;164:184-5.
4. Mirnajafi-zadeh J, Pourgholami MH, Palizwan MR, Rostampour M, Fallahi M. Anticonvulsant action of 2- chloroadenosine injected focally into the perirhinal cortex in amygdaloid kindled rats. Epilepsy Res 1999;37: 37-43.
5. Dehuna A, Leone AP, Longendorf F. Chronic habitual cocaine abuse and kindling -induced epilepsy. A case report. Epilepsia 1991;32: 890-894.
6. Collins DR, Pare D. Learning and Memory 2000;7: 97-103.
7. Barat SA, Abdel-Rahman MS. Cocaine and Lidocaine in combination are synergistic convulsants. Brain Res 1996;742:157-162.
8. Ebert U, Rundfeldt C, Losher W. Development and pharmacological suppression of secondary afterdischarges in the hippocampus of amygdala-kindled rats. Eur J Neurosci 1995;17: 732-741.
9. Alasvand Zarasvand M, Mirnajafi-Zadeh J, Fathollahi Y, 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: 141-149.
10. Mirnajafi-Zadeh J, Mortazavi M, Fathollahi Y, Alasvand Zarasvand M, Palizvan MR. Effect of transient hippocampal inhibition on amygdaloid kindled seizures and amygdaloid kindling rate. Brain Res 2002;954: 220-226.
11. Palizvan MR, Fathollahi Y, Semnianian S, Hajezadeh S, Mirnajafizadh J. Differential effects of pentylene tetrazol-kindling on long-term potentiation of population excitatory postsynaptic potentials and population spikes in the CA1 region of rat hippocampus. Brain Res 2001;898: 82-90.
12. Cui LJ, Xie ZF, Piao HR, et al. Synthesis and anticonvulsant activity of 1-substituted-7-benzyloxy-4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoline. Biol Pharm Bull 2005; 28:1216-1220.
13. Killcross S, Robbins TW, Everitt BJ. Different types of fear-conditioned behaviour mediated by separate nuclei within amygdala. Nature 1997; 388: 377-380.
14. Savonenko A, Werka T, Nikolaev E, Zielinski K, and Kaczmarek L. Complex effects of NMDA receptor antagonist APV in the basolateral amygdala on acquisition of two-way avoidance reaction and long-term fear memory. Learning and memory 2003;10:193-303.
15. LeDoux JE, Farb C, Ruggiero DA. Topographic organization of neurons in the acoustic thalamus that project to the amygdala. J Neurosci 1990; 10:1043-1054.
16. Collins DR, Pare D. Differential fear conditioning induces reciprocal changes in the sensory responses of lateral amygdala neurons to the CS⁺ and CS⁻. Learning and memory 2000; 7: 97-103.
17. Iwata J, LeDoux JE, Meeley MP, Arneric S, Reis DJ. Interinsic neurons in the amygdaloid field projected to by medial geniculate body mediate emotional responses conditioned acoustic stimuli. Brain Res 1986;383: 195-214.
18. Martin JH. The collective electrical behavior of cortical neurons. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of neural science. New York: McGraw-Hill; 2000. p. 1227-1246.
19. Fisher RS. Animal models of epilepsies. Brain Res Rev 1989; 14: 245-278.
20. Nieminen SA. Amygdala kindling increased fear - response, but did not impair spatial memory in rats. Physiol Behav 1992; 51: 845-9.
21. [Kellett J](#), [Kokkinidis L](#). Extinction deficit and fear reinstatement after electrical stimulation of the amygdala: implications for kindling-associated fear and anxiety. Neuroscience 2004;127(2):277-87.

