

## بررسی اثر نانولوله‌های کربنی چند دیواره بر امواج مغزی در موش صحرایی

مینا صدیقی الوندی<sup>1</sup>، غزاله غمخواری نژاد<sup>2\*</sup>، پرویز شهابی<sup>3</sup>، مینا حسین پور<sup>4</sup>، فیروز قادری پاکدل<sup>5</sup>

تاریخ دریافت 1394/04/28 تاریخ پذیرش 1394/06/29

## چکیده

**پیش‌زمینه و هدف:** تغییرات توان زیر باندهای امواج مغزی در نهایت به شکل تظاهرات بالینی بروز می‌کند. نسبت توان تتا به آلفا مقیاس قابل‌اعتمادی برای سنجش اختلالات مرتبط با یادگیری می‌باشد. با توجه به کاربرد نانولوله‌های کربنی چند دیواره در علوم اعصاب، در این مطالعه اثر این ماده بر امواج مغزی و اثر احتمالی آن بر یادگیری از طریق تجزیه و تحلیل توان زیر باندهای امواج مغزی مورد بررسی قرار گرفت.

**مواد و روش کار:** در این مطالعه تجربی، 10 سر موش صحرایی نر ویستار (300-280 گرم، 4 الی 6 ماهه) در قالب یک گروه دریافت‌کننده نانولوله مورد بررسی قرار گرفتند. به منظور ثبت امواج مغزی، الکترودها در قشر پیشانی و پس‌سری کاشته شدند. سیگنال‌های مغزی، 15 دقیقه قبل و 15 دقیقه بعد از تزریق 1 kg/mg سوسپانسیون نانولوله کربنی ثبت شدند.

**یافته‌ها:** پس از تزریق سوسپانسیون، توان زیر باندهای گاما و تتا و نسبت توان زیرباند تتا به آلفا در بازه‌های زمانی پس از تزریق نسبت به ثبت پایه (کنترل) کاهش معنی‌داری نشان دادند ( $P < 0/001$ ). تغییر معنی‌داری در توان زیر باندهای آلفا و بتا مشاهده نشد ( $P > 0/05$ ).

**بحث:** نتایج این مطالعه نشان داد نانولوله‌های کربنی چند دیواره توان زیر باندهای گاما و تتا و نسبت توان زیر باند تتا به آلفا را کاهش می‌دهند و احتمالاً می‌توانند منجر به بروز اختلالات مرتبط با یادگیری و حافظه شوند.

**واژه‌های کلیدی:** امواج مغزی، نانولوله‌های کربنی چند دیواره، ریتم آلفا، ریتم تتا

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و ششم، شماره هشتم، ص 681-689، آبان 1394

آدرس مکاتبه: ایران، آذربایجان شرقی، تبریز، دانشکده علوم پزشکی تبریز، گروه فیزیولوژی، تلفن: 09369978154

Email: Gh\_Ghamkhar@yahoo.com

## مقدمه

می‌شوند: (1) نانو تیوب‌های تک‌دیواره (SCWNT)<sup>8</sup> که شامل یک صفحه از حلقه بنزنی کربن به شکل لوله‌ای هستند. (2) نانوتیوب‌هایی با چنددیواره‌ای (MWCNT)<sup>9</sup>، که از چندین لایه نانولوله کربن ساخته می‌شوند. آن‌ها استوانه‌ای شکل‌اند و خصوصیات منحصر به فردی از جمله نسبت طول به قطر بالا، چگالی سطحی بسیار بالا، وزن کم و پایداری شیمیایی و حرارتی بالا را دارا می‌باشند (3).

نانوتکنولوژی<sup>6</sup> زمینه تحقیقاتی جدیدی است که در آن از ذرات نانو در پژوهش‌های علمی استفاده می‌شود. در سال‌های اخیر نانولوله‌های کربنی<sup>7</sup> (CNT) به دلیل ویژگی‌های انحصاری الکتریکی، مکانیکی، حرارتی و شیمیایی توجه بسیاری از محققان را در زمینه‌های مختلف علمی به خود جلب کرده‌اند و در نانوتکنولوژی، نانو پزشکی و علوم اعصاب به شکل‌های مختلف کاربرد دارند (1، 2). CNTها در علوم پزشکی به دودسته تقسیم

<sup>1</sup> دانشجوی دکتری تخصصی فیزیولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز - ایران

<sup>2</sup> دانشجوی دکتری تخصصی فیزیولوژی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز - ایران (نویسنده مسئول)

<sup>3</sup> دانشیار فیزیولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز - ایران

<sup>4</sup> دانشجوی دکتری تخصصی مهندسی پزشکی، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران - ایران

<sup>5</sup> دانشیار فیزیولوژی، مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه - ایران

<sup>6</sup> Nanotechnology

<sup>7</sup> Carbon nanotubes

<sup>8</sup> Single-Walled Carbon Nanotubes

<sup>9</sup> Multi-Walled Carbon Nanotubes

در نظر گرفته می‌شود (12). امروزه به اثبات رسیده است که بررسی نسبت توان زیر باند تتا به آلفا و سنجش توان زیرباند گاما یک مقیاس قابل اعتماد برای سنجش سطح هوشیاری، اختلالات یادگیری، زوال عقل و اختلالات خواندن و نوشتن است (13).

با توجه به کاربرد روزافزون MWCNT در علم پزشکی، به‌عنوان مثال در مواد حاجب، حامل تحویل داروی خاص به محل هدف (14)، هنوز سازگاری زیستی این مواد به‌طور کامل ثابت نشده است. علی‌رغم مطالعات گذشته در زمینه اهداف کاربردی MWCNTها در نانو پزشکی، تاکنون مطالعه‌ای در مورد اثرات MWCNT بر عملکرد الکتروفیزیولوژیک مغز و یادگیری انجام نشده است. از این رو در این مطالعه، اثر MWCNT بر روی توان امواج مغزی EEG و فعالیت‌های مغز و اثر احتمالی آن بر یادگیری از طریق تجزیه و تحلیل سیگنال‌های تتا، آلفا، گاما قبل و بعد از تزریق MWCNT مورد بررسی قرار گرفت.

### مواد و روش‌ها

الف- حیوانات مورد آزمایش:

در مطالعه تجربی حاضر از 10 سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با متوسط وزنی 280-300 گرم و محدوده سنی 4 الی 6 ماه در قالب یک گروه دریافت‌کننده سوسپانسیون MWCNT استفاده شد. حیوانات از حیوان‌خانه مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشکده پزشکی تبریز خریداری و در گروه‌های 5 تایی نگهداری شدند. درجه حرارت حیوان‌خانه  $22 \pm 2^\circ\text{C}$  بوده و سیکل 12 ساعت نور و تاریکی از ساعت 6 صبح تا 18 عصر رعایت می‌شد. حیوانات دسترسی آزادانه به آب و غذا داشتند و تغذیه‌ی آن‌ها با استفاده از غذای فشرده انجام می‌گرفت. تمامی آزمایشات بر اساس کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه تبریز انجام شد و تلاش در راستای کاهش درد و استرس و تعداد حیوانات صورت گرفت.

ب- جراحی حیوانات:

حیوانات با تزریق داخل صفاقی کتامین (80mg/kg) و زایلازین (5 mg/kg) بی‌هوش شدند و در دستگاه استریوتاکس (ساخت کمپانی Stoelting آمریکا) قرار گرفتند (10). برای ثبت سیگنال‌های مغزی دو الکتروود تک‌قطبی از جنس فولاد ضدزنگ در قشر پیشانی و پس‌سری قرار گرفته شد. الکتروودها در داخل سوکت مخابراتی قرار گرفتند و با استفاده از سیمان دندانپزشکی بر روی مجسمه محکم شدند.

ج- تزریق MWCNT و ثبت EEG:

پس از شش روز دوره بهبودی، حیوان در محفظه‌های پلکسی گلاس داخل قفس فارادی قرار گرفت. برای ثبت EEG، سوکت قرار داده‌شده بر روی سر حیوان به یک سیم انعطاف‌پذیر متصل

استحکام فوق‌العاده، وزن کم و ابعاد نانویی، قابلیت هدایت جریان الکتریکی، MWCNTها را در گروه مواد رسانا و نیمه‌رسانا قرار می‌دهد. به علت ویژگی‌ها خاص بافت‌های عصبی، استفاده از ترکیبات در اندازه نانو نسبت به مواد دیگر مناسب‌تر است (4). این ماده به دلیل داشتن شکل خاص خود می‌تواند به‌طور انتخابی از میان سدهای بیولوژیکی بدن عبور کند. علاوه بر این، ویژگی‌های ساختاری MWCNT و ابعاد آن شبیه به بسیاری از عناصر سیستم‌های عصبی (کانال‌های یونی، سیگنالینگ پروتئین و عناصر از اسکلت سلول عصبی) می‌باشد. این ویژگی می‌تواند به‌عنوان مزیتی در افزایش تعاملات سطح مولکولی و در نتیجه کنترل بهتر فعالیت‌های بیولوژیکی و پردازش اطلاعات نورونی محسوب شود (5).

مطالعات قبلی نشان می‌دهد، به علت توانایی MWCNTها در رشد و نمو سلولی، می‌توان از آن‌ها در بهبود عملکرد نورونی استفاده کرد. قابلیت MWCNT به‌عنوان بستری رشد نورونی، یکپارچگی با نورون‌ها و بهبود عملکرد نورونی در سال 2000 بررسی شد (6). سلول‌های بنیادی عصبی سازگاری زیستی با MWCNT دارند بنابراین می‌توان گفت این مواد در ترمیم بافت عصبی و بهبود عملکرد سیناپس‌ها نیز کاربرد خواهند داشت (7).

پتانسیل‌های پس سیناپسی تحریکی و مهارتی سلول‌های عصبی قشر مغز، سیگنال‌های الکتروانسفالوگرام EEG<sup>1</sup> را با دامنه تقریباً حدود 100 میکروولت و فرکانس بین 0/5 تا 100 هرتز تولید می‌کنند که معمولاً طی شرایط مختلف دستخوش تغییر می‌شوند (8، 9). تجزیه و تحلیل EEG به‌عنوان یک ابزار برای نظارت و تشخیص آسیب‌های مغزی و یا بررسی تغییرات در عملکرد مغز استفاده می‌شود. بر اساس فرکانس، امواج EEG به 5 گروه تقسیم می‌شوند: امواج آلفا در محدوده فرکانسی 8 تا 16 هرتز، باند دلتا با فرکانس 3 تا 4 هرتز، موج بتا با فرکانس 13 تا 33 هرتز، باند تتا با فرکانس 4 تا 8 هرتز و گاما با فرکانس 30 تا 80 هرتز. فعالیت مغزی مانند هوشیاری و ادراک تحت تأثیر امواج بتا و گاما می‌باشند (10). موج تتا با تفکر خلاق و تمرکز، موج آلفا با آرام بودن توأم با گوش‌به‌زنگی و موج گاما با پردازش شناختی و یادگیری رابطه دارند. باند فرکانسی گاما مرتبط با آگاهی یا درک آگاهانه و هوشیاری بوده و نقش اساسی در به رسمیت شناختن بویایی، حافظه و یادگیری، ویژگی‌های بصری، جداسازی و یکپارچه‌سازی حسی ایفا می‌کند (11). بررسی توان یا بزرگی امواج EEG و زیرباندهای آن به‌عنوان معیاری از هم‌زمانی<sup>2</sup> الگوی EEG

<sup>1</sup>Electroencephalogram

<sup>2</sup>Synchronization

آنالیز شدند. تمامی ارقام ذکر شده به صورت  $\text{Mean} \pm \text{S.E.M}$  می باشد.

بر اساس نتایج مطالعه قبلی انجام شده توسط نویسندگان این مقاله، جراحی استریوتاکسی و تزریق سالین بر روی توان زیر باندهای امواج مغزی بی تأثیر بوده است (16). 5 دقیقه پس از تزریق سوسپانسیون MWCNT به صورت درون صفاقی، اثراتش بر روی تغییرات توان امواج مغزی نمایان شد.

با تجزیه و تحلیل نتایج به دست آمده، کاهش معنی داری در توان موج گاما در 3 بازه زمانی 5 دقیقه ای پس از تزریق MWCNT نسبت به ثبت پایه مشاهده گردید. توان موج گاما در ثبت پایه  $0/007 \pm 0/006$  بود که در 5 دقیقه اول بعد از تزریق به  $-0/00024 \pm 0/008$  رسید. در 5 دقیقه دوم و سوم بعد از تزریق این اعداد  $-0/0028 \pm 0/0007$  و  $-0/003 \pm 0/0007$  محاسبه شدند. ( $p < 0/001$  \*\*\* و تعداد = 10) (نمودار 1).

نتایج مربوط به بررسی توان زیرباند موج تتا، افزایش معنی داری در توان این موج در 3 بازه زمانی 5 دقیقه ای پس از تزریق CNT نسبت به ثبت پایه نشان داد. مقادیر توان موج تتا در 5 دقیقه اول، دوم و سوم پس از تزریق MWCNT به ترتیب  $-8/5 \pm 2/93$ ،  $-9/49 \pm 3/27$  و  $-7/24 \pm 3/22$ ، نسبت به ثبت پایه  $-56/76 \pm 3/9$  می باشد ( $p < 0/001$  \*\*\* و تعداد = 10) (نمودار 2).

مقایسه مقادیر به دست آمده از آنالیز سیگنال های توان امواج آلفا در بازه های زمانی پس از تزریق MWCNT نسبت به ثبت پایه تفاوت معنی داری را نشان نداد. توان آلفا در 5 دقیقه اول تزریق  $0/00083 \pm 0/001$ ، 5 دقیقه دوم  $-0/0018 \pm 0/0011$  و 5 دقیقه سوم  $0/0017 \pm 0/001$ ، نسبت به ثبت پایه  $0/0053 \pm 0/0009$  می باشد ( $p = 0/68$  و تعداد = 10) (نمودار 3).

تغییرات توان موج بتا در 3 بازه زمانی 5 دقیقه ای پس از تزریق MWCNT در مقایسه با ثبت پایه تغییرات معناداری را نشان نداد. ( $p = 0/45$  و تعداد = 10) (نمودار 4).

و در نهایت مقایسه نسبت توان موج تتا به آلفا کاهش معنی داری را در بازه های زمانی قبل و بعد از تزریق MWCNT نشان داد. این نسبت در ثبت پایه (کنترل)  $-107107$  بود و در 5 دقیقه اول پس از تزریق به  $-10534/6$  و در 5 دقیقه دوم به  $-5349/407$  و در 5 دقیقه سوم به  $-4433/53$  کاهش یافت ( $p < 0/05$  و تعداد = 10) (جدول 1).

شد. انتهای این سیم به دستگاه آمپلی فایر (DAM 80, WPI) ساخت امریکا) که دارای فیلتر میان گذر<sup>1</sup> یک دهم تا 1000 هرتز بود، وصل شد تا سیگنال های خارج شده از مغز حیوان توسط این دستگاه تقویت شده و بر روی مانیتور کامپیوتر ظاهر شود. این ثبت ها با نرخ نمونه برداری یک کیلوهرتز و دقت مبدل آنالوگ به دیجیتال 12 بیت انجام شدند. از آنجاکه MWCNT در عبور از سد خونی مغزی هیچ مشکلی ندارد (15)، در این مطالعه، سوسپانسیون MWCNT به صورت داخل صفاقی تزریق شد. به منظور تزریق، 1 میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن موش از MWCNT استفاده شد. حلال کلرید سدیم در غلظت 0/5 میلی گرم/ میلی لیتر برای تهیه سوسپانسیون MWCNT مورد استفاده قرار گرفت (1). با توجه به اطلاعات ارائه شده توسط شرکت تولید کننده، محتوای کربوکسیل این ماده 2 درصد، قطر داخلی نانولوله 5 تا 10 نانومتر، قطر خارجی 10 تا 20 نانومتر و طول ~ 30 میکرون و خلوص آن ها بیش از 95 درصد وزنی محاسبه شد. MWCNT به صورت پودر جامد سیاه از کمپانی Neutrono خریداری شد. قبل از تزریق سوسپانسیون، سیگنال های EEG از هر موش به مدت 15 دقیقه ثبت شده و از این سیگنال ها به عنوان کنترل استفاده شد. سپس سوسپانسیون تزریق شده و سیگنال های EEG به مدت 15 دقیقه به شکل 3 بازه زمانی 5 دقیقه ثبت شدند. سیگنال های EEG قبل و بعد از تزریق با هم مقایسه شدند.

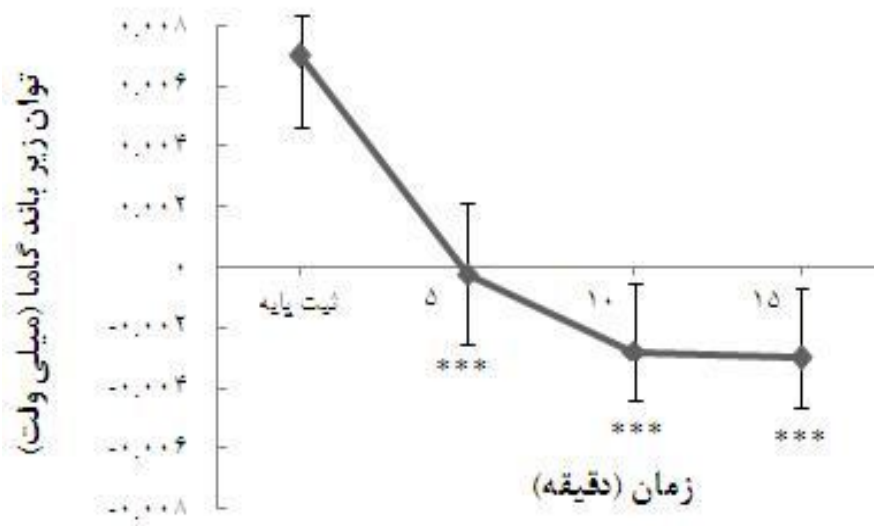
د- تجزیه و تحلیل داده ها:

جهت انجام آنالیز نرم افزار Prism مورد استفاده قرار گرفت. آزمون آنالیز واریانس تکراری (ANOVA) repeated measure و تست تعقیبی dunnett جهت مقایسه اثر MWCNT بر زیر باندهای امواج مغزی، سیگنال های EEG 15 دقیقه قبل از تزریق (کنترل) و 3 بازه زمانی 5 دقیقه ای بعد از تزریق مورد بررسی قرار گرفت. میانگین تغییرات هر زیر باند به صورت  $\text{Mean} \pm \text{S.E.M}$  نمایش داده شد. مقادیر  $p < 0/001$  \*\*\* از لحاظ آماری معنی دار در نظر گرفته شدند.

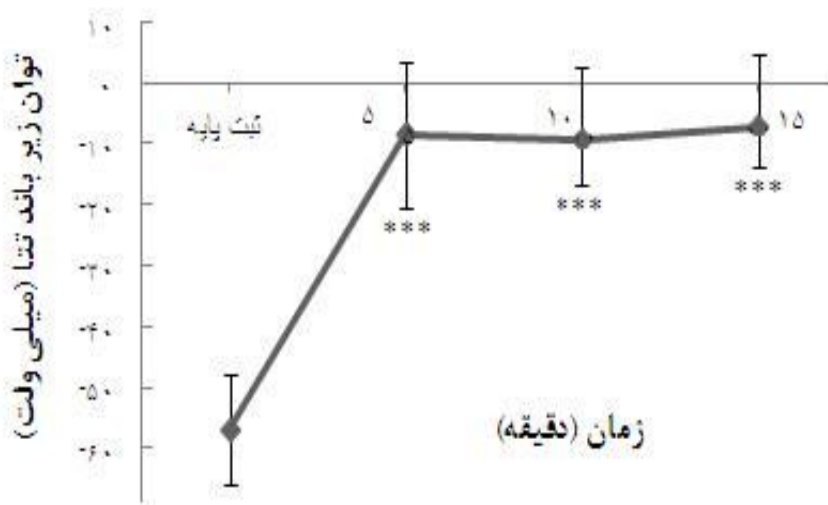
## یافته ها

داده های مربوط به سیگنال های امواج مغزی، 15 دقیقه قبل از تزریق MWCNT و در 3 بازه زمانی 5 دقیقه ای پس از تزریق

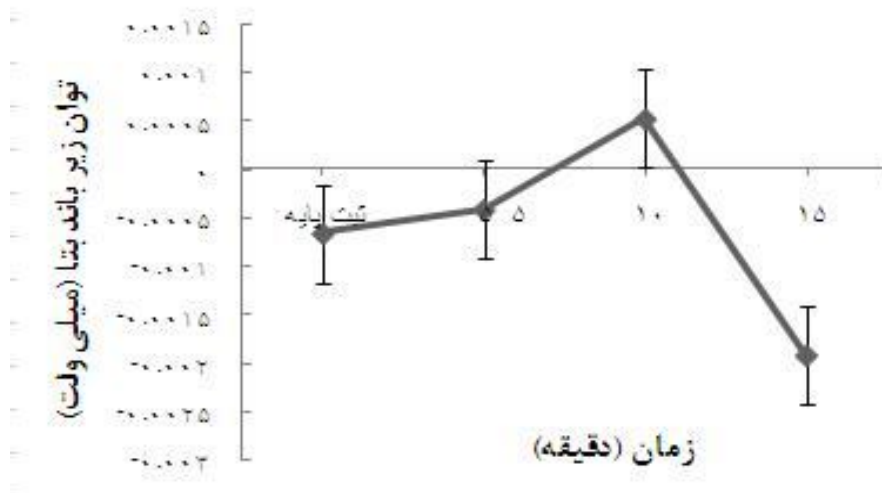
<sup>1</sup> Band Pass



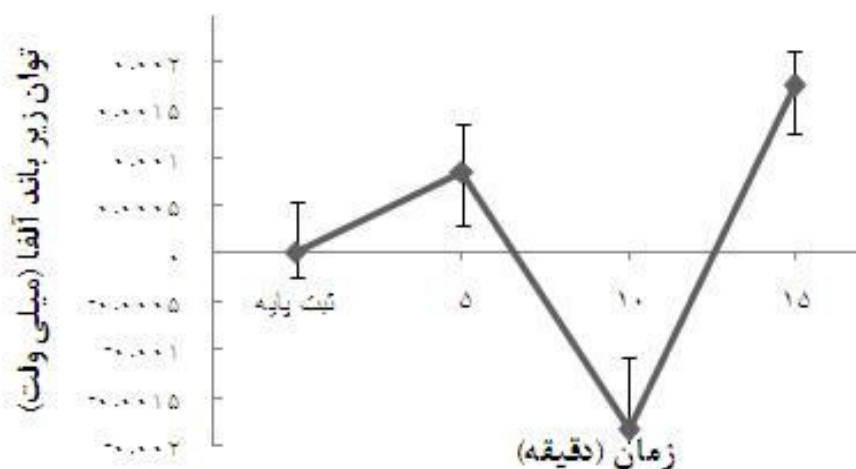
**شکل (۱):** اثر تزریق MWCNT (1 میلی‌گرم/کیلوگرم) بر توان موج گاما. اعداد به صورت Mean ± S.E.M نمایش داده شده‌اند و نشان‌دهنده ثبت پایه (کنترل) و 3 بازه زمانی 5 دقیقه‌ای بعد از تزریق می‌باشند.  $p < 0/001$  \*\*\* معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل می‌باشد (تعداد=10).



**شکل (۲):** اثر تزریق MWCNT (1 میلی‌گرم/کیلوگرم) بر توان موج تتا. اعداد به صورت Mean ± S.E.M نمایش داده شده‌اند و نشان‌دهنده ثبت پایه (کنترل) و 3 بازه زمانی 5 دقیقه‌ای بعد از تزریق می‌باشند.  $p < 0/001$  \*\*\* معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل می‌باشد (تعداد=10).



شکل (۳): اثر تزریق MWCNT (1 میلی گرم/کیلوگرم) بر توان موج آلفا. اعداد به صورت  $\text{Mean} \pm \text{S.E.M}$  نمایش داده شده‌اند و نشان دهنده ثبت پایه (کنترل) و 3 بازه زمانی 5 دقیقه‌ای بعد از تزریق می‌باشند (تعداد = 10).



شکل (۴): اثر تزریق MWCNT (1 میلی گرم/کیلوگرم) بر توان موج بتا. اعداد به صورت  $\text{Mean} \pm \text{S.E.M}$  نمایش داده شده‌اند و نشان دهنده ثبت پایه (کنترل) و 3 بازه زمانی 5 دقیقه‌ای بعد از تزریق می‌باشند (تعداد = 10).

جدول (۱): نسبت مقادیر توان زیر باند تتا به آلفا قبل و بعد از تزریق CNT

زمان (دقیقه)	ثبت پایه (کنترل)	5 دقیقه پس از تزریق CNT	10 دقیقه پس از تزریق CNT	15 دقیقه پس از تزریق CNT
نسبت توان زیر باند تتا/آلفا	-107107	-10534/6*	-5349/407*	-4433/53*

\* نشان دهنده  $P < 0/05$  در مقایسه با ثبت پایه (کنترل) می‌باشد.

و یادگیری پس از تزریق MWCNT دستخوش تغییرات معناداری شد و نسبت به حالت کنترل کاهش قابل توجهی یافت.

### بحث و نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که توان زیرباندهای امواج مغزی گاما و نسبت توان زیر باند تتا به آلفا مرتبط با تمرکز، تفکر

الکتروانسفالوگراف کمی<sup>1</sup> نشان می‌دهد که نسبت توان امواج تتا به آلفا که یک پارامتر اساسی برای تعیین اختلالات یادگیری، خواندن و نوشتن و تمایز فضایی است، در افرادی با ناهنجاری‌های آموزشی و یادگیری در مقایسه با افراد عادی افزایش قابل توجهی یافته است. به این معنا که افزایش توان در طیف امواج دلتا و تتا، کاهش در قدر مطلق فعالیت آلفا و کاهش در فعالیت بتا، توانمندی‌های عصب‌شناختی گوناگون را تحت تأثیر قرار می‌دهد (25).

کیم و همکاران در سال 2013 طی مطالعه‌ای نشان دادند که MWCNTs به‌واسطه واکنش با یون هیدروژن در یک سلول الکتروشیمیایی با عملکردهای حافظه و یادگیری در مغز سازگاری بیولوژیکی دارند (18). در بررسی‌های گذشته که موافق نتایج مطالعه حاضر می‌باشند نشان داده شد که ابزارهای الکترونیکی مبتنی بر MWCNTs کاشته شده در مغز می‌توانند عملکردهای مربوط به منطق، حافظه و یادگیری، تشخیص الگوی گفتار، استنباط آماری و سایر رفتارهای هوشمندانه را از طریق کاهش تقویت طولانی‌مدت (LTP)<sup>2</sup> یا افزایش تضعیف طولانی‌مدت (LTD)<sup>3</sup> و کاهش شکل‌پذیری سیناپسی وابسته به زمان (STDP)<sup>4</sup> تحت تأثیر قرار دهند (26). در مطالعه‌ای بر روی نانو ذرات حاوی Ag-25 و همسو با بررسی ما نشان داده شد که این ذرات منجر تولید ROS و القاء آسیب اکسیداتیو به DNA در مغز می‌شوند (27). اثرات مربوط به حضور نانو ذرات از طریق مسیر نورونی پیام بویایی وارد مغز می‌شوند و احتمالاً با کاهش سطح گلوتامات خارج سلولی، کاهش بیان NMDA<sup>5</sup> زیر واحدهای این گیرنده، کینازهای مرتبط و عوامل رونویسی در پیام بویایی منجر به کاهش شکل‌پذیری سیناپسی شوند (28). هرکدام از مکانیسم‌های فوق می‌تواند علت تغییرات زیرباند‌های EEG و اثرات آن بر روی یادگیری و حافظه باشد.

در مجموع نتایج این مطالعه بیان می‌کند که نانولوله‌های کربنی بر توان زیر باندهای گاما و تتا و نسبت توان زیر باند تتا به آلفا تأثیر دارند و آن‌ها را کاهش می‌دهند و احتمالاً از این طریق می‌توانند منجر به بروز اختلالات مرتبط با یادگیری و هوشیاری در مغز شوند. البته ارائه نظر قطعی در رابطه با اثر MWCNTs بر روی یادگیری (لمسی، فضایی و ...) و حافظه صرفاً با آزمایشات الکتروفیزیولوژیکی مقدور نمی‌باشد و نیازمند تحقیقات گسترده‌تر

امروزه MWCNT در درمان تومورهای دستگاه عصبی و ترمیم بافت عصبی با استفاده از سلول‌های بنیادی کاربرد فراوانی دارد (4، 17) و با مصرف انرژی بسیار کم و به‌طور بالقوه می‌تواند مدار سیناپس و عملکرد شبکه عصبی را شبیه‌سازی کند (18). نیکل و همکاران در سال 2005 اثبات کردند کاشت سلول‌های عصبی هیپوکامپ در بسترهای مبتنی بر MWCNT، نتایجی از جمله بقای سلولی، القاء تغییرات مورفولوژیکی در نورون، افزایش فاکتورهای رشد و افزایش سرکوب مهارکننده‌های رشد را نشان می‌دهد. بررسی‌های سم‌شناسی اثر MWCNT بر سلول‌های میکروگلیا نشان داد که رشد این سلول‌ها در بسترهای مبتنی بر MWCNT بدون سمیت است (19). بررسی‌های زیست سازگاری MWCNT در داخل بدن در حضور نانولوله‌ها نشان داد که هیچ آسیبی در سطح ساختاری سلولی و تکثیر سلولی تا به حال مشاهده نشده است (20). اما استفاده گسترده از MWCNT در طب وابسته به کنترل تعامل سازگار این نانولوله‌ها با سلول‌های عصبی به‌ویژه تحریک‌پذیری عصبی، هدایت یونی و نقل انتقال سیناپسی می‌باشد (21). برخی گزارش‌ها نشان می‌دهند که خواص الکتریکی نورون‌ها پس از عبور جریان الکتریکی از بسترهای مبتنی بر MWCNT تحت تأثیر قرار می‌گیرد (22).

SWCNTs ممکن است پویایی یون کلسیم در نورون را به‌واسطه کاهش شارش جریانات کلسیمی وابسته به دیپلاریزاسیون تحت تأثیر قرار دهد (23). MWCNT ها منفذ کانال کلسیمی را مسدود و نفوذپذیری یون را قطع می‌کنند و منجر به اختلال قابل توجهی در میزان کلسیم سیتوپلاسمی در زمان دیپلاریزاسیون سلول‌های عصبی می‌شود که ممکن است به دلیل تداخل نانولوله با عملکرد کانال کلسیمی باشد (24). بررسی اثر MWCNTs بر کانال‌های پتاسیم که با عامل کربوکسیل نانولوله‌ها تعامل دارند نشان داد که MWCNTs فعالیت کانال پتاسیمی را سرکوب می‌کنند (24). نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داد با توجه به تغییرات زیر باندهای امواج مغزی پس از تزریق MWCNTs، حضور این ماده در بدن و به‌ویژه بافت مغزی نمی‌تواند کاملاً زیست سازگار و بدون اثر باشد و عملکرد طبیعی مغز را تحت تأثیر قرار خواهد داد. به این منظور در این آزمایش نسبت توان سیگنال‌های دخیل در عملکردهای مرتبط با یادگیری و حافظه مورد بررسی قرار گرفت.

هرگونه تغییر در توان یا بزرگی امواج EEG و زیرباندهای آن به‌صورت تظاهرات بالینی در فرد بروز می‌کند و فعالیت‌های شخص را تحت تأثیر قرار می‌دهد (12). مطالعات مربوط به نقشه مغزی یا

<sup>1</sup> Quantitative Electro Encephalography: QEEG

<sup>2</sup> Long-term potentiation

<sup>3</sup> Short-term potentiation

<sup>4</sup> Spike Timing Dependent Plasticity

<sup>5</sup> N-Methyl-D-aspartic acid

## تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از مرکز کمیته تحقیقات دانشجویی دانشکده علوم پزشکی تبریز برای حمایت مالی تشکر و قدردانی به عمل می‌آورند.

در سطح سلولی و همین‌طور انجام مطالعات رفتاری یادگیری و حافظه می‌باشد.

## References:

- Nunes A, Al-Jamal K, Nakajima T, Hariz M, Kostarelos K. Application of carbon nanotubes in neurology: clinical perspectives and toxicological risks. *Arch Toxicol* 2012; 86(7): 1009-20.
- Sucapane A, Cellot G, Prato M, Giugliano M, Parpura V, Ballerini L. Interactions between cultured neurons and carbon nanotubes: a nanoneuroscience vignette. *J Nanoneurosci* 2009; 1(1): 10.
- Demczyk B, Wang Y, Cumings J, Hetman M, Han W, Zettl A, et al. Direct mechanical measurement of the tensile strength and elastic modulus of multiwalled carbon nanotubes. *Mater Sci Eng: A* 2002; 334(1): 173-8.
- Kotov NA, Winter JO, Clements IP, Jan E, Timko BP, Campidelli S, et al. Nanomaterials for neural interfaces. *Adv Mater* 2009; 21(40): 3970-4004.
- Cellot G, Cilia E, Cipollone S, Rancic V, Sucapane A, Giordani S, et al. Carbon nanotubes might improve neuronal performance by favouring electrical shortcuts. *Nat Nanotechnol* 2009; 4(2): 126-33.
- Mattson MP, Haddon RC, Rao AM. Molecular functionalization of carbon nanotubes and use as substrates for neuronal growth. *J Mol Neurosci* 2000; 14(3): 175-82.
- Lovat V, Pantarotto D, Lagostena L, Cacciari B, Grandolfo M, Righi M, et al. Carbon nanotube substrates boost neuronal electrical signaling. *Nano Lett* 2005; 5(6): 1107-10.
- Başar E, Başar-Eroglu C, Karakaş S, Schürmann M. Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *Int J Psychophysiol* 2001; 39(2): 241-8.
- Motaghi S NM, Sayyah M, babapour V, Vosoughi Vahdat B, MB S. Alterations of the electroencephalogram sub-bands amplitude during focal 2012; 16 (1), 11-20.
- Faught E, Kuzniecky RI, Hurst DC. Ictal EEG wave forms from epidural electrodes predictive of seizure control after temporal lobectomy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 83(4): 229-35.
- Jokeit H, Makeig S. Different event-related patterns of gamma-band power in brain waves of fast-and slow-reacting subjects. *Proc Indian Natl Sci Acad* 1994; 91(14): 6339-43.
- Sebban C, Zhang X, Tesolin-Decros B, Millan M, Spedding M. Changes in EEG spectral power in the prefrontal cortex of conscious rats elicited by drugs interacting with dopaminergic and noradrenergic transmission. *Br J Pharmacol* 1999; 128(5): 1045.
- Khanjani Z MH, Ahmadi P, Hashemi T, FathollahPour L. Comparison between the Effect of Neurofeedback and Fernald's Multisensory Approachon TreatingChildren with Dyslexia. *J Psychol Exceptional* 2013; 2(8): 117-48.
- Liu Y, Wang H. Nanomedicine: Nanotechnology tackles tumours. *Nat Nanotechnol* 2007; 2(1): 20-1.
- Ivani S, Karimi I, Tabatabaei SRF. Biosafety of multiwalled carbon nanotube in mice: a behavioral toxicological approach. *J Toxicol Sci* 2012; 37(6): 1191-205.
- Sadighi M, Shahabi P, Gorji A, Pakdel FG, Nejad GG, Ghorbanzade A. Role of L-and T-Type Calcium Channels in Regulation of Absence

- Seizures in Wag/Rij Rats. *Neurophysiol* 2013; 45(4): 312-8. (Persian)
17. Zhao D, Alizadeh D, Zhang L, Liu W, Farrukh O, Manuel E, et al. Carbon nanotubes enhance CpG uptake and potentiate anti glioma immunity. *Clin Cancer Res* 2011; 17(4): 771-82.
  18. Kim K, Chen CL, Truong Q, Shen AM, Chen Y. A carbon nanotube synapse with dynamic logic and learning. *Adv Mater* 2013; 25(12): 1693-8.
  19. Kateb B, Van Handel M, Zhang L, Bronikowski MJ, Manohara H, Badie B. Internalization of MWCNTs by microglia: possible application in immunotherapy of brain tumors. *Neuroimage* 2007; 37: S9-S17.
  20. Bardi G, Tognini P, Ciofani G, Raffa V, Costa M, Pizzorusso T. Pluronic-coated carbon nanotubes do not induce degeneration of cortical neurons in vivo and in vitro. *Nanomedicine: NBM* 2009; 5(1): 96-104.
  21. Gheith MK, Sinani VA, Wicksted JP, Matts RL, Kotov NA. Single-Walled Carbon Nanotube Polyelectrolyte Multilayers and Freestanding Films as a Biocompatible Platform for Neuroprosthetic Implants. *Adv Mater* 2005; 17(22): 2663-70.
  22. Takagi A, Hirose A, Nishimura T, Fukumori N, Ogata A, Ohashi N, et al. Induction of mesothelioma in p53<sup>±</sup>-mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube. *J Toxicol Sci* 2008; 33(1): 105-16.
  23. Ni Y, Hu H, Malarkey EB, Zhao B, Montana V, Haddon RC, et al. Chemically functionalized water soluble single-walled carbon nanotubes modulate neurite outgrowth. *J Nanosci Nanotechnol* 2005; 5(10): 1707-12.
  24. Xu H, Bai J, Meng J, Hao W, Xu H, Cao J-M. Multi-walled carbon nanotubes suppress potassium channel activities in PC12 cells. *Nanotechnol* 2009; 20(28): 285102.
  25. Fernandez T, Herrera W, Harmony T, Diaz-Comas L, Santiago E, Sanchez L, et al. EEG and behavioral changes following neurofeedback treatment in learning disabled children. *Clin Electroencephalogr* 2003; 34(3): 145-52.
  26. Cho B, Kim K, Chen CL, Shen AM, Truong Q, Chen Y. Nonvolatile analog memory transistor based on carbon nanotubes and C60 molecules. *Small* 2013; 9(13): 2283-7.
  27. Rahman M, Wang J, Patterson T, Saini U, Robinson B, Newport G, et al. Expression of genes related to oxidative stress in the mouse brain after exposure to silver-25 nanoparticles. *Toxicol Lett* 2009; 187(1): 15-21.
  28. Elder A, Gelein R, Silva V, Feikert T, Opanashuk L, Carter J, et al. Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system. *Environ Health Perspect* 2006; 117:2-8.



## INVESTIGATING THE EFFECT OF MULTI-WALLED CARBON NANOTUBES ON BRAIN WAVES IN RATS

Mina Sadighi Alvandi<sup>1</sup>, Ghazaleh Ghamkhari Nejad<sup>2\*</sup>, Parviz Shahabi<sup>3</sup>,  
Mina Hosseinpour<sup>4</sup>, Firouz Ghaderi Pakdel<sup>5</sup>

Received: 19 Jul, 2015; Accepted: 20 Sep, 2015

### Abstract

**Background & Aims:** The changes of brain waves eventually sub-bands power incidence in the form of clinical protests. Regarding the use of multi-walled carbon nanotubes in neuroscience, the alpha/theta power ratio is a reliable scale to measure the disorders associated with learning. The present study aimed to examine the effect of this substance examined on brain waves and investigated its possible effect on learning through analysis of brain waves sub-bands.

**Material & Methods:** In this experimental study, 10 male Wistar rats (300-280 g, 4 to 6 months) were investigated in one group receiving nanotube. In order to record brain waves, electrodes were implanted in the frontal and the occipital cortex. Brain signals were recorded 15 minutes before and 15 minutes after injection of 1mg / kg carbon nanotube suspension.

**Results:** After suspension injection, the power of gamma and theta sub-bands and the power ratio of theta to alpha sub-bands showed a significant reduction in the after injection intervals compared to baseline (control) ( $P < 0/001$ ). No significant change was observed in the alpha and beta sub-bands ( $P > 0/05$ ).

**Conclusion:** The results of this study showed that multi-walled carbon nanotubes reduce the power of gamma and theta sub-bands and the power ratio of theta to alpha sub-bands and possibly can lead to disorders associated with learning and memory.

**Keywords:** Multi-walled carbon nanotubes, Brain waves, Alpha rhythm, Theta rhythm

**Address:** Department of Physiology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran, Tel: +98 9369978154

**E-mail:** Gh\_Ghamkhar@yahoo.com

SOURCE: URMIA MED J 2015; 26(8): 689 ISSN: 1027-3727

<sup>1</sup> PhD Student, Neurosciences Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>2</sup> PhD Student, Student Research Committee, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran  
(Corresponding Author)

<sup>3</sup> Associate Professor, Physiology Department, Neurosciences Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>4</sup> PhD Student, Department of Biomedical Engineering, School of Electrical Engineering, University of Science and Technology, Tehran, Iran

<sup>5</sup> Associate Professor of Physiology, Neurophysiology Research Center, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran