Archive of SID

شفای خاتم

نقش گیرنده های تحریکی و مهاری در پدیده مهار منتشر شونده

Roles of Excitatory and Inhibitory Receptors in Spreading Depression

احمدعلی لطفی‌نیا[۱،۲]، بابک خدایی[۱،۲]، محمود لطفی‌نیا[۱،۳]، میلاد احمدی[۱،۲]، مریم جعفریان[۱،۴]

۱. مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، تهران، ایران.
۲. دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کرج، دانشکده دامپزشکی، کرج، ایران.
۳. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۴. دانشکده فن آوری های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

Ahmad Ali Lotfinia[1,2], Babak Khodaie[1,2], Mahmoud Lotfinia[1,3], Milad Ahmadi[1,2], Maryam Jafarian[1,4]

1. Shefa Neuroscience Research Center, Tehran, Iran.
2. Faculty of Veterinary Medicine, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran.
3. Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4. School of Advance Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

اطلاعات مقاله
دریافت: ۱۹ تیر ۱۳۹۲
پذیرش: ۱۰ مرداد ۱۳۹۲

کلید واژه:
مهار منتشر شونده قشری،
گلوتامات،
صرع،
سیستم اعصاب مرکزی.

چکیده

مقدمه مهار منتشر شونده یک پدیده پاتوفیزیولوژیک است که به طور خود به خودی بعد از ایسکمی، خون ریزی های مغزی و یا آسیب‌های مغزی ایجاد می شود. همچنین همراهی این پدیده با بیماری هایی مثل میگرن با اورا، صرع و یا فراموشی های گذرا نیز به اثبات رسیده است. مهار منتشر شونده یک موج الکتریکی منتشر با سرعت آهسته است که به طور گذرا در نورون ها یا آستروسیت ها رخ می دهد و میزان جریان خون، متابولیسم سلولی و توازن یون‌ها را به هم می زند. مهار منتشر شونده به صورت یک افزایش کوتاه مدت در تحریک پذیری نورون ها و سپس کاهش طولانی مدت در فعالیت الکتریکی نورون ها و به دنبال آن افزایش مجدد تحریک پذیری صورت می گیرد. **نتیجه گیری** مطالعاتی که با روش های مختلف بر روی مغز حیوانات و حتی انسان صورت گرفته است، افزایش توزیع گیرنده‌های NMDA, AMPA, GABA و سروتونین را در پدیده مهار منتشر شونده نشان داده است. مقاله حاضر، مروری است بر تحقیقات گسترده ای که در زمینه نقش نوروترنسمیترهای تحریکی و مهاری در پدیده مهار منتشر شونده انجام گرفته است.

Article info:
Received: 10 Jul. 2013
Accepted: 1 Aug. 2013

Key words:
Cortical Spreading Depression,
Glutamates,
Epilepsy,
Central Nervous System.

ABSTRACT

Introduction Spreading depression (SD) is a pathophysiological phenomenon, which induced as consequence of ischemia, cerebral hemorrhage and cerebral injury. SD roles in some clinical disorders, including migraine aura, epilepsy, head injury and transient global amnesia, have been documented. SD is a neural hyperactivity, which slowly spread in the brain, passed through neurons or astrocyte, change blood volume, cell metabolism and distribute cell ionic balance. SD is accompanied by a transient hyperactivity, which continues by neuronal depression and hyperexcitability. **Conclusion** Various investigation on animal and human brains showed enhancement in NMDA, AMPA, GABA as well as serotonin after SD. This review focuses on wide range of investigation on excitatory and inhibitory neurotransmitters after SD.

• نویسنده مسئول:
مریم جعفریان
آدرس الکترونیکی: jafarian.m34@gmail.com

* Corresponding Author:
Maryam Jafarian
E-mail: jafarian.m34@gmail.com

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

پدیده مهار منتشرشونده (Spreading Depression; SD) که حدود ۷۰ سال از معرفی آن توسط لئو گذشته است و امروزه قطعا به عنوان پدیده ای پاتوفیزیولوژیک در مغز شناخته می شود یک نوع موج الکتریکی گذرای خارج سلولی با انتشار آهسته و با دامنه ی بزرگ است (۱) که باعث افت در پتانسیل های برانگیخته و فعالیت های الکتروانسفالوگرافیک، تغییر در جریان خون، سوخت و ساز مغزی و تغییر و توزیع مجدد یون های داخل و خارج سلولی و آب در حجم وسیع می شود (۴-۲). از عوامل اساسی و مهم راه اندازی و پخش موج SD تجمع خارج سلولی یون پتاسیم و آزاد شدن نوروترنسمیترهای گلوتاماتی می باشد (۵). این تغییرات پاتولوژیک در سطح نورون ها و گلیاها به خصوص آستروسیت ها اتفاق می افتد و می تواند همراه با بیماری هایی مثل میگرن، صرع، آسیب های مغزی نخاعی، ایسکمی و فراموشی های گذرا باشد (۶). مطالعات زیادی ثابت کرده است که در بافت سالم و طبیعی مغز، تکرار پدیده SD قشری (Cortical Spreading Depression) حتی برای مدت طولانی نمی تواند آسیب مغزی بارزی را باعث شود؛ اما شرایطی مثل ایسکمی یا هیپوکسی می تواند سبب تاثیرات مخرب و منفی این پدیده بر روی بافت مغزی شود (۷). پدیده SD همراه با تغییراتی در رها شدن نوروترنسمیترهای مغزی مثل گلوتامات، (Gamma Amino Butyric Acid; GABA) و سروتونین بروز می کند (۸، ۶، ۵). آستروسیت ها از طریق انتقال دهنده های فراوانی که در سطح غشای خود دارند قادر به جمع آوری گلوتامات از فضای سیناپسی و اعمال تغییرات روی آن در سیتوپلاسم خود و آماده سازی آن برای عملکرد مجدد می باشند. مطالعات نشان داده است که در شرایط پاتولوژیک آستروسیت‌ها قادر به جمع‌آوری این نوروترنسمیترهای تحریکی از فضای سیناپسی نمی باشند (۵). افزایش گلوتامات در فضای سیناپسی سبب افزایش تحریک پذیری نورون ها شده و باعث دپلاریزاسیون مکرر آن ها می شود و در نهایت منجر به ایجاد و انتشار موج SD می شود (۹).

سروتونین به عنوان یکی از نوروترنسمیترهایی که روی فعالیت عروق تاثیرگذار است سبب تغییر در جریان خون مغز از طریق گیرنده‌هایش می‌شود. در مطالعات متعدد ثابت شده است که به کارگیری آگونیست های سروتونین باعث افزایش پرفیوژن مغز در طی پدیده SD می‌شود در حالی که تزریق آنتاگونیست‌های آن موجب کاهش پرفیوژن بافت مغز یا طولانی شدن پدیده SD در حیوانات مورد مطالعه می‌شود (۱۰). در مورد نقش نوروترنسمیتر گابا به اثبات رسیده است که تحریک پذیری زیادی که در سطح قشر در پدیده SD رخ می دهد ناشی از کاهش عملکرد مهاری سیستم گابائرژیک بین قشری است (۸). در این مقاله، بر چگونگی ایفای نقش هر یک از نوروترنسمیترهای مذکور در ایجاد پدیده SD مروری خواهد شد تا بتوان با انجام مداخلاتی در میزان و عملکرد این نوروترنسمیترها از این پدیده پاتوفیزیولوژیک جلوگیری کرد.

اثر گیرنده‌های گلوتاماتی بر پدیده‌ی مهار منتشر شونده

۱. نقش گیرنده‌های NMDA در آغاز (Initiation) و انتشار (Propagation) موج SD

گلوتامات مهمترین نوروترنسمیتر تحریکی سیستم اعصاب مرکزی است و گیرنده‌های آن به دو گروه یونوتروپیک و متابوتروپیک تقسیم می‌شود. گیرنده‌های یونوتروپیک آن، شامل سه زیرگروه (N-methyl-D-aspartate1;NMDA)، (Amino Methyl Phosphonic Acid; AMPA) و Kainate می‌باشد که هر کدام ویژگی های هدایتی خاصی را دارا می باشند. در این بین، گیرنده ی NMDA نسبت به سایر گیرنده‌ها نقش مهمتری را در رخداد پدیده SD داراست. زیرواحد های اصلی گیرنده ی NMDA عبارتند از: NR1 و NR2 که به زیرواحدهای کوچکتر A، B، C و D تقسیم می‌شوند و نیز NR3 که خود دارای زیر شاخه های A و B می‌باشد. عملا NR1 و برخی از زیر شاخه های NR2 هستند که نقش مهمتری را در ایجاد و انتقال امواج مهار منتشر شونده بازی کرده و به عنوان گیرنده‌های کاربردی محسوب می‌شوند (۱۱). ارزیابی‌ها مدارک قابل قبولی را در مورد گیرنده‌ی NMDA و بخصوص زیر واحد NR2B نشان دادند که نشانگر ارتباط متقابل این گیرنده در روند آسیب به سلول‌های عصبی و ایجاد سلول‌های تیره پس از بروز پدیده‌ی SD است (۱۳، ۱۲). براساس یافته‌ها هرگونه آسیب به سلول‌های عصبی می تواند با تحریک گیرنده های NMDA باعث شروع SD شود (۱۶). القای SD، باعث افزایش موضعی در تعداد گیرنده های مختلف به خصوص NMDA می شود تا بدین وسیله فرایندهای بعدی بروز این روند تسهیل گردد (۱۴).

گیرنده‌های NMDA همچنین نقش واسطه ای بر روی فعالیت کانال های کلسیمی داشته و در هنگام شروع پدیده ی SD، با آزاد کردن مقادیر بسیار بالای کلسیم بروز امواج را تقویت و تشدید می کند که در واقع این، آغاز راه اندازی روندهایی است که آبشار آسیب سلولی را پس از انتشار SD فعال می‌کند (۱۵). تحت تاثیر قرار گرفتن آستروسیت‌ها توسط کلسیم، می‌تواند سلول‌ها را به ترشح گلوتامات ترغیب کند که نتیجه ی آن فعال شدن گیرنده ی NMDA می باشد (۱۷، ۱۶). از طرف دیگر فعال شدن بیش از حد این گیرنده که به دنبال آزاد شدن مقادیر زیاد گلوتامات در فضای سیناپسی روی می دهد، می‌تواند اثر سمی بر سلول‌ها داشته باشد (۱۸). بررسی های انجام شده توسط گروهی از محققان، دلالت بر این دارد که به کار بردن آنتاگونیست‌های گلوتامات در پدیده‌ی SD قادر نیست از بروز آن جلوگیری کند (۱۳). اما از سوی دیگر

www.SID.ir

Archive of SID

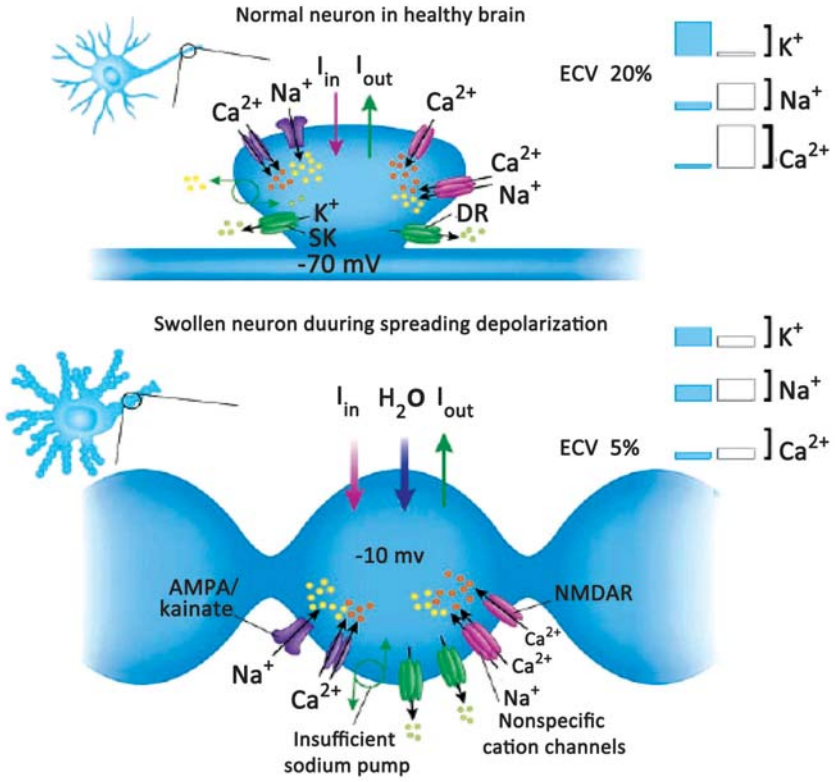
Kager، Smith و همکارانشان، هنوز هم گلوتامات را به عنوان عامل اصلی در روند بروز و انتشار امواج SD معرفی می کنند (۱۹-۵). البته قابل ذکر است که مطالعات اخیر نشان داده اند، بین توان عملکردی این ترکیبات گلوتاماتی، تفاوت های فاحشی وجود دارد به طوریکه کربوکسی پیپرازین-پروپیل فسفانیک اسید توانایی مهار امواج SD را دارد، اما سیانونیتروکوینوکسالون (CNQX) تنها قادر به افزایش فواصل بین امواج می باشد (۲۰) به علاوه اینکه توان عملکردی گیرنده های مختلف در کاهش شدت SD بروز کرده، تا حد بسیار زیادی به نحوه ی شروع این عارضه هم بر می گردد (۲۱). Busija در این مطالعه نشان داد گیرنده های NMDA از طریق آزاد کردن برخی از ترکیبات مثل NO و CO خونرسانی به سلول های عصبی را ۲۰ - ۱۵درصد افزایش می دهند (۲۲). تغییر pH صورت گرفته در این روند باعث تغییر در فعالیت سلول های عصبی و باعث القای تحریک آنها شده و امواج SD را ایجاد می کنند (۲۳). متعاقب ضربه به سر و همچنین SD، افزایش گذرای جریان خون را در مغز داریم که اگرچه گیرنده‌ی NMDA تاثیرگذار است؛ اما القای گلوتامات پاسخ مشابه نخواهد داشت (۲۴). در ادامه Smith و همکاران در مطالعات خود به نقش زیر واحد NR2B ازگیرنده ی NMDA به عنوان عامل اصلی راه اندازی امواج SD اشاره کرده اند (۵). همانطور که گرجی و همکاران نیز طی مقاله ای که در سال ۲۰۰۱ منتشر شد به توانایی آنتاگونیست های NMDA در جلوگیری از آغاز پدیده ی SD تاکید داشته اند. نکته قابل توجه این است که اغلب تلاش های درمانی صورت گرفته در مورد گیرنده ی NMDA به علت آثار زیان بار جانبی ای که مهار کردن این گیرنده ها دارند، با شکست رو به رو شده اند. بنابرین امروزه جستجو برای یافتن مهار کننده های انتخابی و دارای میل ترکیبی پایین، همچنان ادامه دارد. در همین راستا مشاهده شده است که SD را می‌توان با استفاده از داروهای آگونیست لیگاند Sig-ma1R که مستقل از آنتاگونیست های گیرنده های NMDA عمل می کنند، بلاک کرد (۲۵). همچنین مطالعه Addae با تاکید بر رابطه بین AMPA و NMDA بیان می کند که فعال شدن AMPA باعث مهار NMDA می شود. این مکانیسم نیز می‌تواند یکی از راهکارهای درمانی ممکن در جلوگیری از پدیده ی SD باشد (۲۶). از سوی دیگر در بررسی های اخیر، شواهدی دال بر این به دست آمد که مهار کننده های رقابتی، در کنترل SD ایجاد شده توسط عوامل مکانیکی و KCl موثر هستند، در حالی که مهارکننده‌های غیررقابتی در اغلب موارد نقش بلاک کنندگی دارند (۲۸، ۲۷). همچنین محققان در سال ۱۹۹۴دریافتند که دگزامتازون از طریق فعال کردن گیرنده های NMDA به جلوگیری از آسیب عصبی پس از بروز SD کمک می کند (۲۹). امروزه اعتقاد بر این است که استفاده‌ی مکرر و طولانی مدت از داروهای سروتونرژیک، می‌تواند منجر به کاهش ژن‌های بیان‌کننده‌ی گیرنده‌ی NMDA و در نتیجه کاهش این گیرنده شود (۳۰). بنابراین شاید بتوان از طریق مداخلات دارویی به طورغیرمستقیم با تاثیر بر روی مکانیسم اثر نوروترنسمیترها بروز امواج SD را تا حدودی محدود نمود (۳۱). گسترش امواج در پاتوفیزیولوژی سلول‌های عصبی بسیار تاثیرگذار بوده و موجب آسیب رسانی به این سلولها خواهد شد، مطالعات نشان می دهند که حتی توان سیناپسی سلول های عصبی پس از بروز SD به شدت تحت تاثیر قرار می‌گیرد که به نظر می‌رسد به دلیل فعال شدن گلوتامات و گیرنده های NMDA و AMPA باشد (۳۲، ۳۳). پتاسیم خارج سلولی که پس از ایجاد پدیده ی SD بالا می‌رود می تواند باعث فعال شدن گیرنده های NMDA شود. این اتفاق نیز به نوبه ی خود می تواند موجب افزایش انتشار امواج و گسترش یافتن موج SD توسط دندریت‌ها و سلول‌های آستروگلیا شود (۵). به نظر می رسد این رخداد میتواند به وسیله ی تغییر در فعالیت نوروترنسمیترها صورت بگیرد که البته برای شروع موج SD کافی نیستند (۳۴، ۲۵). قرارگیری آنتاگونیست های گلایسین در جایگاهای شناسایی گیرنده‌ی NMDA، اگرچه نمی‌تواند شروع امواج SD را مهار کند، اما نقش تنظیم کنندگی در گسترش امواج SD بازی می‌کند (۳۶، ۳۵). جایگاه های گلوتاماتی برای گیرنده ی NMDA، می توانند شروع موج را تحت تاثیر قرار دهند، در حالی که آنتاگونیست های گیرنده ی گلایسین با اینکه تاثیری در بروز SD ندارند، اما می توانند روند انتشارآن را کند کنند (۳۶، ۳۵). از همین رو بعد از بلاک کردن گیرنده های NMDA، پالس های K^+ نتوانستند در برش های مغز در آزمایشگاه، SD ایجاد کنند (۳۷). مشاهدات بالینی نشان دادند که اغلب آنتاگونیست های گیرنده‌های NMDA موجب افزایش غیرطبیعی در فعالیت‌های حرکتی می‌شوند. مطالعات بر روی MK-801 به عنوان آنتاگونیست غیر رقابتی برای گیرنده‌های NMDA، اثرات بهتری را در دوزهای بالاتر نشان داد؛ اگر چه منتج به بلاک شدن کانال های یونی دیگر گردید. برخی ازآنتاگونیست‌های گیرنده‌های NMDA علاوه بر نقش موثرشان در کاهش SD قادر به تسکین تشنج نیز می باشند، این در حالیست که هیچ یک از داروهای ضد تشنج به تنهایی تاثیری برروی SD ندارند (۳۸).

گروه دیگری از محققین دریافتند که شرایط مختلف مثل آنچه که در تروما های مغزی ایجاد می شود، به واسطه فعال کردن غیر مستقیم گیرنده های NMDA، نه تنها SD را تشدید می کنند بلکه از طریق القای ژن c-fos (که در آسیب رساندن به سلول نقش دارد) تاثیر به سزایی در مرگ سلولی دارند. بدین ترتیب آنتاگونیست‌های گیرنده‌های NMDA علاوه بر تاثیرشان بر روی مهار کردن امواج SD با ممانعت از تولید ژن c-fos نقش محافظتی را هم برای سلول های عصبی بازی می کنند (۳۹). همانطور که می دانیم آسیبی که به طور موقت به سلول وارد

www.SID.ir

Archive of SID

می شود، به دلیل از کار انداختن پمپ های سدیم- پتاسیمی، موجب تورم سلول می شود. پژوهشگران معتقد بودند که تورم سلولی که به دنبال انتشار امواج SD ایجاد می شود سبب ترشح گلوتامات می شود. امروزه به اثبات رسیده است که منبع آزادسازی گلوتامات، همین تورم است که خود در اثر شروع دپلاریزاسیون توسط امواج SD ایجاد می گردد (۲۸). همچنین مطالعات نشان داد که فعال شدن گیرنده ی NMDA می تواند موجب مهار تنظیم حجم نورون ها پس از تورم اتفاق افتاده در اثر انتشار سدیم درسطح قشر مغز موش شود. دانشمندان اعتقاد دارند که هر چه ناحیه ی آسیب دیده در مغز افزایش پیدا کند، شدت و وسعت (Initiation & Propagation) امواج ایجاد شده گسترده تر خواهد شد، لذا استفاده از ترکیبات آنتاگونیستی برای گیرنده های NMDA نه تنها از گسترش ناحیه ی آسیب دیده جلوگیری می کند، بلکه به طور غیر مستقیم جلوی آغاز و گسترش امواج SD را هم می گیرد (۴۰). از سوی دیگر گروهی بر این باورند که ناحیه ی دچار انفارکتوس، خود باعث محدود شدن انتشار امواج خواهد شد. محققان دیگر بر این باورند که گیرنده‌های NMDA نقش به سزایی را در القای بیان سایتوکاین‌های التهابی در سیستم اعصاب مرکزی بازی می کنند، حتی هنگامی که آسیب وارده باعث مرگ سلولی نشده باشد (۴۱). در مغز سالم به راحتی می توان روند ساخته شدن سلول های عصبی را راه اندازی کرد اما در مغزی که SD از آن عبور کرده و یا دچار تروما و یا حتی ایسکمی موضعی شده و مراحلی از SD را تجربه کرده، خود سلول ها مستعد شروع روند ترمیمی هستند. با این وجود به کارگیری آنتاگونیست های گیرنده های NMDA در مغزی که دچار آسیب شده با اینکه از گسترش جراحت جلوگیری می کند اما روند نوزایشی را هم مختل خواهد نمود. این درست در نقطه ی مقابل یافته های قبلی است که تاثیر تحریکی آنتاگونیست های گیرنده ی NMDA را در روند نوزایش بیان می داشت (۴۲). علاوه برموارد گفته شده، گیرنده های NMDA در حافظه نیز دخیل اند، به نحوی که راه اندازی شکل پذیری سیناپسی با القای اینترلوکین از نوع یک بتا (IL1b) تحت تاثیر سیگنال های NMDA صورت می گیرد، از طرفی امواج SD باعث وارد آمدن آسیب به حافظه می گردد که در نهایت این تاثیر در پتانسیل تقویت شده ی طولانی مدت (Long Term Potential; LTP) نیز رویت میشود (۱۲). در



تصویر ۱. مکانیسم ایجاد، انتشار و تغییرات یونی در داخل و خارج نورونها

www.SID.ir

Archive of SID

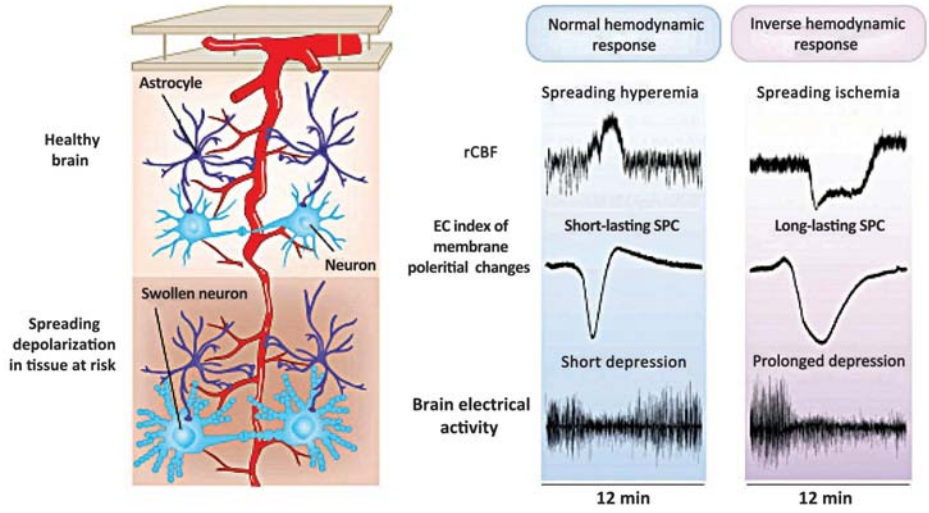
مورد غلظت یون های مختلف در مایع مغزی نخاعی و تاثیر آن بر روی گیرنده NMDA و در نتیجه پدیده‌ی SD نیز تحقیقاتی صورت گرفته، از جمله اینکه در مطالعه L.mody که در سال ۱۹۸۷ صورت گرفت، تاثیرغلظت پایین منیزیم خارج سلولی بر فعالیت سلول های عصبی در ناحیه ی هیپوکمپ موش مورد بررسی قرار گرفت، که تحقیقات حاکی از آن بود که پایین آمدن میزان منیزیم می تواند نواحی CA1 و CA3 را مستعد بروز امواج SD کند. این در حالی است که چنین تاثیری در ناحیه ی شکنج دندانه دار دیده نشد. این یافته ها نشان می‌دهد که میزان منیزیم مایع مغزی نیز بر روی فعالیت گیرنده‌های NMDA موثر است (۴۳، ۴۴).

۲. نقش گیرنده های AMPA در پدیده SD

گیرنده های AMPA از چهار نوع زیر واحد مختلف تشکیل شده‌اند؛ این زیر واحد ها شامل GluR1, GluR2, GluR3 و GluR4 می‌باشند که در مکان‌ها و زمان‌های مختلف عملکرد متفاوت دارند. این گیرنده‌ها، انتقال سریع سیناپس تحریکی را در سیستم اعصاب مرکزی میانجی گری می کنند. اتفاقاتی نظیر (Long Term Depression; LTD) و (Long Term Potential;LTP) که زمینه‌ساز یادگیری و حافظه هستند، به وسیله ی فسفریلاسیون گیرنده‌ی AMPA ایجاد می‌شوند (۴۶، ۴۵). گیرنده های GluR1, 2, 3 بر روی لایه خارجی کورتکس مغز، هیپوکمپ، ناحیه بویایی، گانگلیون های پایه، دیواره خارجی و آمیگدال قرار دارند (۴۸، ۴۷). اما زیر واحد GluR4 در مخچه، هسته های شبکه‌ای تالاموس و به مقدار کمتری در سیستم اعصاب مرکزی یافت می شود. کانال های گیرنده ی AMPA نسبت به یون کلسیم نفوذپذیرند و این نفوذپذیری به یون کلسیم و دیگر کاتیون ها، مثل سدیم و پتاسیم توسط زیر واحد GluR2 کنترل می شود. در واقع آن دسته از گیرنده های AMPA که زیر واحد GluR2 ندارند به یون کلسیم نفوذناپذیرهستند (۴۹). بنابراین شاید بتوان گفت GluR2 مهمترین زیر واحد گیرنده‌ی AMPA است. آنتاگونیستهای AMPA شامل دو دسته ی رقابتی و غیررقابتی هستند. آنتاگونیست های رقابتی مثل مشتقات کوانوکسیلین، NBQX و CNQX و آنتاگونیست‌های غیررقابتی مثل GYKI 53655، GYKI 53405، GYKI 52466 و سیلکوتیازید تنظیم کننده های رایج گیرنده AMPA و Kainate هستند. گیرنده های AMPA نقشی کلیدی را در شکل پذیری سیناپسی از طریق دپلاریزاسیون اولیه ی نوروترنسمیترهای با واسطه ی گلوتاماتی بازی می کنند. ۳،۲ بنزودیازپین ها از آنتاگونیست های گیرنده‌ی AMPA هستند که از GYKI 52466 مشتق شده اند و به عنوان یک آنتاگونیست غیررقابتی برای این گیرنده عمل می کنند و از طرفی می توان نام تنظیم کننده های آلوستریکی منفی را بر روی آنها نهاد. این ترکیبات یکسری تاثیرات نوروپروتکتیو دارند و می توانند از مغز در مقابل مرگ نورونی به وسیله ی آپوپتوز و نکروزی که از بلاک کردن گیرنده ی AMPA ناشی می شود، جلوگیری کنند. از این رو این ترکیبات می توانند در درمان بسیاری از بیماری های مربوط به اعصاب مثل ضربه به سر، مالتیپل اسکلروزیس، پارکینسون و بیماری های نورون های حرکتی استفاده شوند (۵۰). این تاثیرات محافظت کننده در مورد آنتاگونیست‌های رقابتی AMPA در غلظت‌های بالای آگونیست از بین می روند؛ در حالی که آنتاگونیست های غیررقابتی گیرنده ی AMPA می‌توانند در هر غلظتی از آگونیست، جلوی مرگ نورونی را بگیرند (۵۱). بنابراین استفاده از آنتاگونیست های غیر رقابتی AMPA نسبت به انواع رقابتی آن، در درمان بیماران می تواند مفیدتر واقع شود (۵۴-۵۲). مطالعات نشان داده است، هنگامی که حضور گیرنده AMPA و NMDA را در نمونه‌هایی که در آنها SD توسط KCl القا شده بود، به طور جداگانه مورد بررسی قرار دادند، گیرنده AMPA نقش کمتری را در گسترش و بیان موج SD در شرایط آزمایشگاهی داشت. از سوی دیگر آنتاگونیست این گیرنده (NBQX)، حتی در مقادیر بالای پتاسیم نیز تاثیر قابل توجهی در گسترش موج SD نداشت. بنابراین در مطالعات اخیر استفاده از NBQX هیچگونه تاثیری بر روی دامنه و استمرار موج SD نداشت. این نتایج، همچنین نتیجه‌گیری محققان دیگر نظیر Lauritzen، Hansen، Nellgard و Wieloch را در این زمینه تائید می کند (۵۵). از طرف دیگر در شرایط اکسیژن رسانی طبیعی، القای SD به صورت مکرر و پی در پی، هیچگونه علائمی از آسیب نورونی بعد از ۴ روز ایجاد نکرد؛ بنابراین می توان فرض کرد که این گیرنده نقش بسیار مهمی را در زمانی که اکسیژن رسانی پایین است نیز به عهده دارد. گیرنده های AMPA در قشر، هیپوکمپ و استریاتوم دچار تنظیم افزایشی می‌شوند (۳۴، ۱۴). همچنین در مطالعات صورت گرفته طی سال های ۲۰۰۴ تا ۲۰۱۰، پیشنهاد شد که زیر واحدهایGluR1 و GluR2 از گیرنده‌ی AMPA، به خوبی زیر واحد NR2B از گیرنده‌ی NMDA، در شروع و انتشار موج SD نقش دارد (۵۷، ۵۶). از سوی دیگر صادقیان و همکاران در بخشی از مطالعه‌ی خود که بر روی تاثیر القای SD بر مغز موش های نابالغ بود اظهار داشتند که ارتباط معناداری بین مرگ نورونی حاصل از القای SD های مکرر (طی ۴ هفته) و شکل‌پذیری نورون‌ها و الگوی سیناپسی گلوتاماترژیک وجود دارد، بدینسان که القای SD های مکرر باعث افزایش بیان زیرواحد NR2B از گیرنده‌ی NMDA و زیر واحدGluR1 از گیرنده‌ی AMPA شد اما بر روی بیان زیر واحد GluR2 تاثیری نداشت. این تغییرات توام با افزایش LTP در ناحیه‌ی CA1 بعد از تحریک تتانیک در Schaffer collaterals بود. این یافته‌ها اثرات زیانبار SD را در مراحل میانی تکامل مغز بیان می‌دارند (۱۲). همانطور که ذکر شد می دانیم که این گیرنده‌ها در فرآیند LTP در نورون‌های هیپوکمپ نقش به سزایی دارند که می‌تواند سبب شکل‌پذیری سیناپسی نیز بشود (۵۸).

www.SID.ir

Archive of SID



تصویر ۲. تغییر حجم نورونها و شکل موج ایجاد شده در امواج ثبت شده در سطح قشر در پدیده SD

۳. نقش سیستم سروتونرژیک در پدیده SD

گیرنده های سروتونین که با نام گیرنده های ۵ – هیدروکسی تریپتامین (5-HT) نیز شناخته می شوند، دارای انواع تحریکی و مهاری در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی می باشند. این گیرنده ها شامل دو نوع گیرنده متابوتروپیک (جفت شده با پروتئین G) و یونوتروپیک (کانال های دریچه دار لیگاندی یونی) می باشند (۶۰، ۵۹). سروتونین خانواده ی بزرگی است که انواع گیرنده های یک تا هفت را شامل می شود. به استثنای 5-HT نوع سه که به عنوان کانال یونی وابسته به لیگاند (LGIC) عمل می کند؛ سایر گیرنده ها، جفت شده با پروتئین G (GPCR) بوده و باعث فعال شدن آبشارهای پیامبر ثانویه می شوند که نهایتا منجر به ایجاد پاسخ های مهاری و تحریکی در نورونها می شوند. سروتونین در بسیاری از پدیده های فیزیولوژیکی و روانشناختی همانند اشتها، هوشیاری، خلق و خو، پرخاشگری، یادگیری و حافظه، خواب و حتی در تنظیم دمای بدن نقش دارد. همچنین اختلال عملکرد آن سبب بروز بعضی از بیماریهای شایع مانند میگرن و تشنج می شود؛ هر چند که در مورد تاثیر سروتونین در اضطراب و افسردگی اختلاف نظرهای زیادی وجود دارد (۶۲، ۶۱).

اطلاعات موجود حاکی از آن است که عملکرد سیستم سروتونرژیک می تواند در فعالیت های فیزیولوژیک، درمان، پاتوژنز بیماری ها و اختلالات روان شناختی ضروری باشد (۶۳). گیرنده های سروتونین همچنین در نواحی قدامی قشر مغز، هیپوکمپ، آمیگدال و اجسام مخطط به فراوانی بیان شده اند. در این مناطق نورونهای گابائرژیک به طور معمول فعالیت دارند، که فعال شدن گیرنده سروتونین به طور غیر مستقیم تنوع و حضور انتقال دهنده های مختلف عصبی را در این نواحی تنظیم می‌کند. این انتقال‌دهنده‌ها شامل استیل کولین، گلوتامات و دوپامین می باشند (۶۴). همچنین مطالعات نشان داده اند که بروز میگرن در ارتباط با غلظت های پایین سروتونین است (۶۶، ۶۵). این در حالیست که تحریک ایجاد شده توسط عوامل و ترکیبات فیزیولوژیک مختلف از جمله ترومبوکسان A2 منجر به تجمع ترومبوسیتها میشود که باعث ترشح ترکیبات مختلفی مثل سروتونین از صفحات گرانولوزایی می گردد. این افزایش تجمع قابل توجه، قبل از شروع سر دردهای میگرنی نیز دیده می شود؛ به موازات این روند، میزان سروتونین نیز در پلاسمای خون بالا می رود و در ادامه میگرن با اورا بروز می کند (۶۷). اندازه گیری هایی که با استفاده از پرتونگاری با اشعه ی پوزیترون صورت گرفته، حاکی از بالا رفتن توان سنتز سروتونین در بیماران میگرنی است (۶۸). کاربرد آگونیست های انتخابی سروتونین برای یک یا چند گیرنده ی شناخته شده ی سروتونین و استفاده ی کلینیکی از آنها در راستای کاهش درد، نشان دهنده ی نقش موثر سروتونین در بروز میگرن می باشد. این مطالعات ثابت کرده است که بسیاری از زیر واحد های انتخابی سروتونین در درمان میگرن موثر هستند (۶۹). گیرنده های 5-HT1B و 5-HT1D اساسا در بافت عصبی یافت شده اند؛ به عنوان مثال مشخص شده است که هر دوی این گیرنده ها در گانگلیون های سه قلو بیان می شوند. پیشنهاد شده است که تریپتان تاثیرات خودش مانند کاهش التهاب نورون ها و مهار انتقال دهنده های عصبی را، عمدتا با تحریک گیرنده های 5-HT1D اعمال می کند (۷۲-۷۰). با توجه به نقش شناخته شده ی SD در بروز میگرن با اورا و سردردهای میگرنی، محققان به طور گسترده به بررسی ارتباط بین سروتونین و SD پرداخته اند. مطالعات انجام شده بر روی مغز

www.SID.ir

Archive of SID

موش هایی که در آنها SD القا شده بود نشانگر این موضوع بود که آگونیست های 5-HT1A و 8-OH-DPAT می توانند بر روی علائم SD تاثیرگذار باشند. به طوری که فعال شدن گیرنده های 5-HT1A به وضوح مدت زمان بروز SD را کاهش می دهد (۷۳). مطالعاتی که به تازگی صورت گرفته، نشان داده است که فعال شدن این گیرنده ها، نقش مهاری در خلال پدیده ی SD بازی می کنند. در مطالعات صورت گرفته توسط Meneses و همکاران دیده شده است که سطوح پایین سروتونین در مغز، می تواند باعث القای فعالیت‌های تحریکی، در نورون‌های قشری افرادی شود که SD را تجربه کرده‌اند. در نتیجه بروز پدیده‌ی SD در موش‌هایی که دارای سطوح پایین تری از سروتونین هستند، محتمل تر است. در موش‌هایی که در آنها تخلیه‌ی سروتونین صورت گرفته (The Serotonin-depleted Rats)، متعاقب پدیده ی SD، پرخونی مغزی و افزایش میزان وزیکول‌های پینوسیتوزی نیز دیده شده است. این یافته‌ها بیان کننده‌ی نقش پر رنگ سروتونین در کنترل پاسخ‌های عروق مغزی به فعال شدن SD است. این در حالی است که SD توان افزایش تولید بخش های عصبی و عروقی را دارا است (۶۳).

۴. نقش گیرنده‌های GABA در پدیده SD

گیرنده‌ی گابا (GABA) به گروهی از گیرنده‌ها اطلاق می‌شود که به نوروترنسمیتر گابا پاسخ می‌دهند و سردسته نوروترنسمیترهای مهاری در سیستم اعصاب مرکزی موجودات زنده می‌باشد. گیرنده‌های گابا به دو گروه یونوتروپیک ($GABA_A$) و متابوتروپیک ($GABA_B$) تقسیم می شوند. گروه اول مسئول پاسخ سریع نورون ها به نوروترنسمیترگابا بوده و به صورت کانال‌های کلری دریچه دار وابسته به لیگاند عمل می‌کنند و با افزایش هدایت کلر به سمت داخل سلول باعث هیپرپلاریزاسیون سلول می‌شوند. گروه دوم عهده‌دار پاسخ آهسته به گابا هستند و متصل به پروتئین G بوده و آنزیم آدنیلیل سیکلاز را مهار می‌کنند و باعث باز شدن کانال K^+ می‌شوند (۷۸-۷۴). Chagnac-Amitai و B.W.Connors در سال ۱۹۸۹ نشان دادند که کاهش ۲۰-۱۰ درصد در فعالیت سیستم گابائرژیک برای راه اندازی پدیده های پاتوفیزیولوژیک کافی است (۷۹). Kru-ger نیز در سال ۱۹۹۶ ثابت کرد که SD و پدیده‌های مشابه آن سبب بروز نوعی تحریک سلولی و در نتیجه ی آن برداشتن معنی دار مهار گابائرژیک می‌شوند (۸).

۴-۱. اتانول و گابا

اتانول که از طریق اثر آگونیستی بر روی گیرنده های گابا به ایفای نقش می پردازد می تواند اثرات ضد اضطرابی و ضد تشنجی داشته باشد. مطالعات نشان داده اند که آگونیست‌های گابا مثل بنزودیازپین‌ها وموسیمول می توانند پاسخ دهی نورون‌ها به اتانول را افزایش دهند، در حالی که آنتاگونیست های گابا (پیکروتوکسین، بیکوکولین، Ro15-4513) سبب کاهش این پاسخ دهی می شوند (۸۰). از اتانول به عنوان یکی از شناخته شده ترین آگونیست های گیرنده های گابا به ویژه گیرنده های $GABA_A$ یاد می شود. این ماده از دو طریق بر روی مصرف اکسیژنی سلول و در نتیجه آن، متابولیسم سلول های مغزی تاثیر می گذارد. اتانول در گام اول، با تاثیر بر عملکرد پمپ سدیم-پتاسیم موجب کم شدن نیازمندی سلول های مغزی به ATP و به دنبال آن کاهش مصرف اکسیژن در سلول می شود (۸۲-۸۰). از سویی در مطالعه ی دیگر توسط Sonn، نشان داده شد که با وارد کردن اتانول می توان بروز اکسیداسیون NADH را که به طور عادی پس از القای SD در سلول های مغزی رخ می دهد کاهش داده و به نوعی میزان مصرف اکسیژنی سلول های مغزی را پایین آورد. او همچنین با بررسی پارامترهای همودینامیکی، متابولیکی و الکتریکی نشان داد که اتانول سبب مهار معنی دار در انتشار امواج SD می شود که بخشی از این عملکرد به واسطه مکانیسم های گابائرژیک می باشد (۸۳). گیرنده ی $GABA_A$ به زیرواحدهای متعدد $\alpha(1\text{-}6)$، $\beta(1\text{–}3)$، $\gamma(1\text{–}3)$، π، θ، ε، δ و $\rho(1\text{–}3)$ تقسیم می شود (۸۴). پیشنهاد شده است که اعمال حاد اتانول به واسطه گیرنده‌های حاوی زیر واحد $\alpha 1$ صورت می گیرد. اما نتایج مطالعه Karlic متناقض با نتایج مطالعات دیگر بود. او ادعا کرد که حذف همه گیرنده‌های حاوی زیرواحد $\alpha 1$ هم، تغییری در پاسخ دهی گیرنده‌های $GABA_A$ به اتانول ایجاد نمی کند. علاوه بر این اثرات ضد اضطرابی، آتاکسیک، ضدتشنجی و خواب آور اتانول هم، متعاقب حذف زیرواحد $\alpha 1$ تاثیر خاصی نپذیرفتند (۸۵). اثرات توکسیک متعددی هم متعاقب مصرف اتانول بر روی ساختمان و فعالیت نورونی وجود دارد که به اثبات رسیده‌اند؛ ازاین جمله می توان به کاهش خون رسانی به مغز و در نتیجه کاهش فعالیت متابولیکی سلول‌های مغزی، شکل‌دهی رادیکال های آزاد اکسیژنی، اکسیداسیون کاهش یافته میتوکندریایی و تنزل عملکرد پمپ سدیم- پتاسیم اشاره کرد (۸۸-۸۶).

۴-۲. پیکروتوکسین و گابا

پیکروتوکسین که از حیث اعمال فیزیولوژیک بسیار فعال می باشد از جمله آنتاگونیست های غیررقابتی کانال‌های کلری گیرنده های گابا می باشد که نقش آن در پدیده SD به اثبات رسیده است. البته برخی منابع پیکروتوکسین را بیشتر به عنوان نوعی بلاک کننده کانال می شناسند تا یک آنتاگونیست، هر چند از نظر نوع عملکرد و تاثیر آن بر انواع تشنج می توان آن را به عنوان یک آنتاگونیست گیرنده گابا در نظر گرفت. در سال ۱۹۷۱ مقاله ای که توسط Aquino-Cias منتشر شد بیان کرد که مهار منتشر شونده در مناطقی از قشر مغز موش های صحرایی که در اثر تزریق موضعی پیکروتوکسین به کانون صرعی تبدیل شده اند بروز نخواهد کرد (۸۹). در مطالعه ای دیگر Bureš و همکاران تصریح کردند در زمانی که دامنه ی امواج تشنجی مغزی که

www.SID.ir

Archive of SID

موجب افزایش میزان پتاسیم خارج سلولی می شوند، در محدوده پایینی قرار داشته باشند می‌توان مهار منتشرشونده‌ی قشری را با تزریق پیکروتوکسین در کانون صرعی مهار کرد (۹۰). او همچنین نشان داد که تزریق موضعی سایر ترکیبات تشنج زا مانند استریکنین، مترازول و اسپیرینولاکتون هیچ گونه تداخلی با انتشار SD ندارند. در نهایت او نتیجه گرفت که قرار دادن پیکروتوکسین بر روی قشر مغز موش صحرایی می تواند انتشار تشنج ناشی از دپلاریزاسیون را در واحدهای نورونی مهار کند. بخشی از این عمل به دنبال فعال کردن پمپ های سدیمی است. در سال ۱۹۸۰ Koroleva and Bureš مطرح کردند که مهار منتشر شونده ای که به دنبال اعمال پیکروتوکسین متوقف می شود مربوط به اثرات این ترکیب روی غشا نیست، بلکه ناشی از شدت، مدت و حوزه اثر گذاری کانون های تخلیه ای است (۹۱). در سال ۱۹۵۶ Grafstein اینگونه تعبیر کرده بود که SD در صورت عبور از لایه های سطحی میتواند به عمق لایه های مغزی هم رسیده و اثرگذاری کند (۹۲). مقاله دیگری که Ueda and Bureš در سال ۱۹۷۷ منتشر کردند تاکید کننده این مطلب بود که SD می تواند از سطوح عمقی تر، به کانون صرعی وارد شده و از تخلیه های سطحی ممانعت به عمل آورد و نکته جالب اینکه این عمل را با آزادسازی یون پتاسیم از لایه های زیرین اعمال می کند. آن ها مشاهده کردند که می توان با تزریق کلرید پتاسیم با غلظت ۲ مولار، تخلیه های صرعی ناشی از پیکروتوکسین موجود در آن ناحیه را از بین برد و از طرفی امواج SD را هم در آن ناحیه ایجاد کرد (۹۳).

نتیجه گیری

SD یک موج الکتریکی گذرا با سرعت آهسته است که همراه با یک سری تغییرات متابولیک و همودینامیک در سیستم اعصاب مرکزی بروز می کند. به علاوه SD همراه با تغییراتی در میزان نوروترنسمیترها و یون ها در فضای داخل و خارج سلولی می باشد. همچنین سبب تغییراتی در میزان گیرنده های تحریکی و مهاری در مغز می شود. به نظر می رسد بررسی پدیده SD از یک منظر امکان پذیر نبوده چرا که عوامل مختلفی مثل بر هم خوردن توازن یونی، اختلال در میزان آزاد سازی نوروترنسمیترها، وجود زمینه ژنتیکی و آسیب های مکانیکی و الکتریکی هرکدام می‌توانند در ایجاد و انتشار این پدیده نقش داشته باشند.

منابع

1. Leão AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. J Neurophysiol. 1944; 7(6): 359-90.
2. Bures J, Buresova O, Krivanek J. The mechanism and applications of Leao's spreading depression of EEG activity. New York: Academic. 1974.
3. Hansenajon, Zeuthen T. Extracellular ion concentrations during spreading depression and ischemia in the rat brain cortex. Acta Physiol Scand. 1981; 113(4): 437-45.
4. Nicholson C, Kraig R. The behavior of extracellular ions during spreading depression. 1981: 217-38.
5. Smith JM, Bradley DP, James MF, Huang CLH. Physiological studies of cortical spreading depression. Biol Rev. 2006; 81(4): 457-81.
6. Gorji A. Spreading depression: a review of theclinical relevance. Brain Res Rev. 2001; 38(1-2): 33-60.
7. Jafarian M, Rahimi S, Behnam F, Hosseini M, Haghir H, Sadeghzadeh B, et al. The effect of repetitive spreading depression on neuronal damage in juvenile rat brain. Neurosci. 2010; 169(1): 388-94.
8. Kruger H, Luhmann HJ, Heinemann U. Repetitive spreading depression causes selective suppression of GABAergic function. Neuroreport. 1996; 7(15): 2733-6.
9. Magistretti PJ, Pellerin L. Astrocytes couple synaptic activity to glucose utilization in the brain. News Physiol Sci. 1999; 14: 177.
10. Gold L, Back T, Arnold G, Dreier J, Einhäupl KM, Reuter U, et al. Cortical spreading depression-associated hyperemia in rats: involvement of serotonin. Brain Res. 1998; 783(2): 188-93.
11. Wang M, ChazotPL, Ali S, Duckett SF, Obrenovitch TP. Effects of NMDA receptor antagonists with different subtype selectivities on retinal spreading depression. Br J Pharmacol. 2012; 165(1): 235-44.
12. Sadeghian H, Jafarian M, Karimzadeh F, Kafami L, Kazemi H, Coulon P, et al. Neuronal death by repetitive cortical spreading depression in juvenile rat brain. Exp Neurol. 2012; 233(1): 438-46.
13. Fabricius M, Fuhr S, Bhatia R, Boutelle M, Hashemi P, Strong AJ, et al. Cortical spreading depression and peri-infarct depolarization in acutely injured human cerebral cortex. Brain. 2006; 129(3): 778-90.
14. Haghir H, Kovac S, Speckmann EJ, Zilles K, Gorji A. Patterns of neurotransmitter receptor distributions following cortical spreading depression. Neurosci. 2009; 163(4): 1340-52.

www.SID.ir

Archive of SID

15. Somjen GG. Mechanisms of spreadingdepression and hypoxic spreading depression-like depolarization. Physiol Rev. 2001; 81(3): 1065-96.

16. Parpura V, Basarsky TA, Liu F, Jeftinija K, Jeftinija S, Haydon PG. Nature. 1994; 30; 369 (6483): 744-7.

17. Hassinger TD, Atkinson PB, Strecker GJ, Whalen L, Dudek FE, Kossel AH, et al. Evidence for glutamate-mediated activation of hippocampal neurons by glial calcium waves. J Neurophysiol. 1995; 28(2): 159-70.

18. Okiyama K, Smith DH, White WF, Richter K, McIntosh TK. Effects of the novel NMDA antagonists CP-98,113, CP-101,581 and CP-101,606 on cognitive function and regional cerebral edema following experimental brain injury in the rat. J Neurotraum. 1997; 14(4): 211-22.

19. Kager H, Wadman W, Somjen G. Simulated seizures and spreading depression in a neuron model incorporating interstitial space and ion concentrations. J Neurophysiol. 2000; 84(1): 495-512.

20. Psarropoulou C, Avoli M. CPP, an NMDA-receptor antagonist, blocks 4-aminopyridine-induced spreading depression episodes but not epileptiform activity in immature rat hippocampal slices. Neurosci Lett. 1992; 135(1): 139-43.

21. Nellgård B, Wieloch T. NMDA-receptor blockers but not NBQX, an AMPA-receptor antagonist, inhibit spreading depression in the rat brain. Acta Physiol Scand. 1992; 146(4): 497-503.

22. Busija DW, Bari F, Domoki F, Louis T. Mechanisms involved in the cerebrovascular dilator effects of N-methyl-d-aspartate in cerebral cortex. Brain Res Rev. 2007; 56(1): 89-100.

23. Tong C, Chesler M. Endogenous pH shifts facilitate spreading depression by effect on NMDA receptors. J Neurophysiol. 1999; 81(4): 1988-91.

24. Lenti L, Domoki F, Gáspár T, Snipes JA, Bari F, Busija DW. N-Methyl-d-Aspartate Induces Cortical Hyperemia through Cortical Spreading Depression-Dependent and-Independent Mechanisms in Rats. Microcirculation. 2009; 16(7): 629-39.

25. Anderson TR, Andrew RD. Spreading depression: imaging andblockade in the rat neocortical brain slice. J Neurophysiol. 2002; 88(5): 2713-25.

26. Addae JI, Ali N, Stone TW. Effects of AMPA and clomethiazole on spreading depression cycles in the rat neocortex in vivo. Eur J Pharmacol. 2011; 653(1): 41-6.

27. Cui Y, Takashima T, Takashima-Hirano M, Wada Y, Shukuri M, Tamura Y, et al. 11C-PK11195 PET for the in vivo evaluation of neuroinflammation in the rat brain after cortical spreading depression. J Nucl Med. 2009; 50(11): 1904-11.

28. Basarsky TA, Feighan D, MacVicar BA. Glutamate release through volume-activated channels during spreading depression. J Neurosci. 1999 19(15): 6439-45.

29. Supko DE, Johnston MV. Dexamethasone potentiates NMDA receptor-mediated neuronal injury in the postnatal rat. Eur J Pharmacol. 1994; 270(1): 105-13.

30. Boyer PA, Skolnick P, Fossom LH. Chronic administration of imipramine and citalopram alters the expression of NMDA receptor subunit mRNAs in mouse brain. J Mol Neurosci. 1998; 10(3): 219-33.

31. Trindade-Filho EM, de Vasconcelos CAC, Guedes RCA. Tryptophan administration acutely impairs cortical spreading depression propagation in rem sleep-depreved adult rats. Psychol Neurosci. 2009; 2(2): 235-241.

32. Gorji A, Speckmann EJ. Spreading depression enhances the spontaneous epileptiform activity in human neocortical tissues. Eur J Neurosci. 2004; 19(12): 3371-4.

33. Sachs M, Pape HC, Speckmann EJ, Gorji A. The effect of estrogen and progesterone on spreading depression in rat neocortical tissues. Neurobiol Dis. 2007; 25(1): 27-34.

34. Menniti FS, Pagnozzi MJ, Butler P, Chenard BL, Jaw-Tsai SS, Frost White W. CP-101,606, an NR2B subunit selective NMDA receptor antagonist, inhibits NMDA and injury induced c-fos expression and cortical spreading depression in rodents. Neuropharmacology. 2000; 39(7): 1147-55.

35. Martin H, Warner DS, Todd MM. Effects of glycine receptor antagonism on spreading depression in therat. Neurosci Lett. 1994; 180(2): 285-9.

36.Obrenovitch T, Zilkha E. Inhibition of cortical spreading depression by L-701,324, a novel antagonist at the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor complex. Br J Pharmacol. 1996; 117(5): 931-7.

37. Tottene A, Urbani A, Pietrobon D. Role of different voltage-gated Ca2+ channels in cortical spreading depression. Channels. 2011; 5(2): 110-4.

38. Marrannes R, Willems R, De Prins E, Wauquier A. Evidence for a role of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in cortical spreading depression in the rat. Brain Res. 1988; 457(2): 226-40.

39. Menniti FS, Shah AK, Williams SA, Wilner KD, White WF, Chenard BL. CP-101,606: An NR2B-Selective NMDA Receptor Antagonist. CNS Drug Rev. 1998; 4(4): 307-22.

40. Back T, Ginsberg MD, Dietrich WD, Watson BD. Induction of spreading depression in the ischemic hemisphere following experimental middle cerebral artery occlusion: effect on infarct morphology. J Cereb Blood Flow Metab. 1996; 16(2): 202-13.

www.SID.ir

Archive of SID

41. Jander S, Schroeter M, Peters O, Witte OW, Stoll G. Cortical spreading depression induces proinflammatory cytokine gene expression in the rat brain. J Cereb Blood Flow Metab. 2001; 21(3): 218-25.

42. Urbach A, Redecker C, Witte OW. Induction of neurogenesis in the adult dentate gyrus by cortical spreading depression. Stroke. 2008; 39(11): 3064-72

43. Lauritzen M, Hansen AJ. The effect of glutamate receptor blockade on anoxic depolarization and cortical spreading depression. J Cereb Blood Flow Metab. 1992; 12(2): 223-9.

44. Mody I, Lambert J, Heinemann U. Low extracellular magnesium induces epileptiform activity and spreading depression in rat hippocampal slices. J Neurophysiol. 1987; 57(3): 869-88.

45. Rumpel S, LeDoux J, Zador A, Malinow R. Postsynaptic receptor trafficking underlying a form of associative learning. Science. 2005; 308(5718): 83-8.

46. Whitlock JR, Heynen AJ, Shuler MG, Bear MF. Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. Science. 2006; 313(5790): 1093.

47. Keinanen K, Wisden W, Sommer B, Werner P, Herb A, Verdoorn TA, et al. A family of AMPA-selective glutamate receptors. Science. 1990; 249(4968): 556-60.

48. Beneyto M, Meador-Woodruff JH. Expression of transcripts encoding AMPA receptor subunits and associated postsynaptic proteins in the macaque brain. J Comp Neurol. 2004; 468(4): 530-54.

49. Cull-Candy S, Kelly L, Farrant M. Regulation of Ca2+-permeable AMPA receptors: synaptic plasticity and beyond. Curr Opin Neurobiol. 2006; 16(3): 288-97.

50. Szénási G, Vegh M, Szabo G, Kertesz S, Kapus G, Albert M, et al. 2, 3-Benzodiazepine-type AMPA receptor antagonists and their neuroprotective effects. Neurochem Int. 2008; 52(1-2): 166-83.

51. Kovács AD, Szabó G. GYKI 53665, a 2, 3- benzodiazepine, non- competitively protects cultured neurones against AMPA toxicity. Eur J Pharmacol. 1997; 331(1): 93-6.

52. Rogawski MA. Therapeutic potential of excitatory amino acid antagonists: channel blockers and 2, 3-benzodiazepines. TIPS. 1993; 14(9): 325-31.

53. Tarnawa I, Molnar P, Gaal L, Andrasi F. Inhibition of hippocapm all field potentials by gyki 52466 in vitro and in vivo. Acta Physiol Hung. 1992; 79(2): 163-9.

54. Zorumski CF, Yamada KA, Price MT, Olney JW. A benzodiazepine recognition site associated with the non-NMDA glutamate receptor. Neuron. 1993; 10(1): 61-7.

55. Krüger H, Heinemann U, Luhmann HJ. Effects of ionotropic glutamate receptor blockade and 5- HT1A receptor activation on spreading depression in rat neocortical slices. Neuroreport. 1999; 10(12): 2651-6.

56. Faria LC, Mody I. Protective effect of ifenprodil against spreading depression in the mouse entorhinal cortex. J Neurophysiol. 2004; 92(4): 2610-4.

57. Peeters M, Gunthorpe MJ, Strijbos PJ, Goldsmith P, Upton N, James MF. Effects of pan-and subtype-selective N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on cortical spreading depression in the rat: therapeutic potential for migraine. J Pharm Exp Ther. 2007; 321(2): 564-72

58. Wernsmann B, Pape HC, Speckmann EJ, Gorji A. Effect of cortical spreading depression on synaptic transmission of rat hippocampal tissues. Eur J Neurosci. 2006; 23(5): 1103-10.

59. Hoyer S, Henneberg N, Knapp S, Lannert H, Martin E. Brain Glucose Metabolism Is Controlled by Amplification and Desensitization of the Neuronal Insulin Receptora. Ann. N Y Acad Sci. 1996; 777(1): 374-9.

60. Frazer A, Hensler JG. Serotonin. Basic Neurochemistry: Molecular, cellular and medical aspects. Lippincott-Raven Publishers, 1999: 263-92.

61. Meneses A. 5-HT system and cognition. Neurosci Biobehav Rev. 1999; 23(8): 1111-25.

62. Nemeroff CB, Owens MJ. Treatment of mood disorders. Nat Neurosci. 2002; 5:1068-7

63. Halford JCG, Harrold JA, Lawton CL, Blundell JE. Serotonin (5-HT) drugs: effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. Curr Drug Targets. 2005; 6(2): 201-13.

64. Graeff FG, Guimarães FS, De Andrade TGCS, Deakin JFW. Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression. Pharmacol Biochem Be. 1996; 54(1): 129-41.

65. Stefulj J, Bordukalo-Niksic T, Hecimovic H, Demarin V, Jernej B. Epilepsy and serotonin (5HT): variations of 5HT-related genes in temporal lobe epilepsy. Neurosci Lett. 2010; 478(1): 29-31.

66. Deshmukh SV, Meyer JS. Cyclic changes in platelet dynamics and the pathogenesis and prophylaxis of migraine. Headache. 1977; 17(3): 101-8.

67. Chugani D, Niimura K, Chaturvedi S, Muzik O, Fakhouri M, Lee ML, et al. Increased brain serotonin synthesis in migraine. Neurology. 1999; 53(7): 1473-9.

68. Johnson KW, Phebus LA, Cohen ML. Serotonin in migraine: theories, animal models and emerging therapies. Prog Drug Res. 1998; 51: 219-44.

www.SID.ir

Archive of SID

69. Bouchelet I, Cohen Z, Case B, Séguéla P, Hamel E. Differential expression of sumatriptan-sensitive 5-hydroxytryptamine receptors in human trigeminal ganglia and cerebral blood vessels. Mol Pharmacol. 1996; 50(2): 219-23.

70. Bonaventure P, Voorn P, Luyten WHML, Leysen JE. 5HT1B and 5HT1D receptor mRNA differential co-localization with peptide mRNA in the guinea pig trigeminal ganglion. Neuroreport. 1998; 9(4): 641-5.

71. Rebeck GW, Maynard KI, Hyman BT, Moskowitz MA. Selective 5-HT1D alpha serotonin receptor gene expression in trigeminal ganglia: implications for antimigraine drug development. Proc Natl Acad Sci USA. 1994; 91(9): 3666-9.

72. Longmore J, Hargreaves R, Boulanger C, Brown M, Desta B, Ferro A, et al. Comparison of the vasoconstrictor properties of the 5-HT1D-receptor agonists rizatriptan (MK-462) and sumatriptan in human isolated coronary artery: outcome of two independent studies using different experimental protocols. Funct Neurol. 1997; 12(1): 3-9.

73. Juhasz G, Zsombok T, Modos EA, Olajos S, Jakab B, Nemeth J, et al. NO-induced migraine attack: strong increase in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and negative correlation withplatelet serotonin release. Pain. 2003; 106(3): 461-70.

74. Takeuchi A, ONODERA K. Effect of bicuculline on the GABA receptor of the crayfish neuromuscular junction. Nature. 1972; 236(63): 55-6.

75. Barnard E, Skolnick P, Olsen R, Mohler H, Sieghart W, Biggio G, et al. International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of γ-aminobutyric acidA receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. Pharmacol Rev. 1998; 50(2): 291-314.

76. Hevers W, Lüddens H. The diversity of GABAA receptors. Pharmacological and electrophysiological properties of GABAA channel subtypes. Mol Neurobiol. 1998; 18(1): 35-86.

77. Sieghart W, Sperk G. Subunit composition, distribution and function of GABA-A receptor subtypes. Curr Top Med Chem. 2002; 2(8): 795-816.

78. Bowery N, Bettler B, Froestl W, Gallagher J, Marshall F, Raiteri M, et al. International Union of Pharmacology. Mammalian γ-aminobutyric acidB receptors: structure and function. Pharmacol Rev. 2002; 54(2): 247-64.

79. Chagnac-Amitai Y, Connors BW. Synchronized excitation and inhibition driven by intrinsically bursting neurons in neocortex. J Neurophysiol. 1989; 62(5): 1149-62.

80. Grobin AC, Matthews DB, Devaud LL, Morrow AL. The role of GABAA receptors in the acute and chronic effects of ethanol. J Psychopharmacology. 1998; 139(1): 2-19.

81. Roberto M, Madamba SG, Moore SD, Tallent MK, Siggins GR. Ethanol increases GABAergic transmission at both pre-and postsynaptic sites in rat central amygdala neurons. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003; 100(4): 2053-8.

82. Conte A, Attilia M, Gilio F, Iacovelli E, Frasca V, Bettolo CM, et al. Acute and chronic effects of ethanol on cortical excitability. Clin Neurophysiol. 2008; 119(3): 667-74.

83. Sonn J, Mayevsky A. The effect of ethanol on metabolic, hemodynamic and electrical responses to cortical spreading depression. Brain Res. 2001; 908(2): 174-86.

84. Olsen RW, Sieghart W. International Union of Pharmacology. LXX. Subtypes of γ-aminobutyric acidA receptors: classification on the basis of subunit composition, pharmacology, and function. Pharmacol Rev. 2008; 60(3): 243-60.

85. Kralic JE, Wheeler M, Renzi K, Ferguson C, O'Buckley TK, Grobin AC, et al. Deletion of GABAA receptor α1 subunit-containing receptors alters responses to ethanol and other anesthetics. J Pharm Exp Ther. 2003; 305(2): 600-7.

86. Harper C, Kril J. If you drink your brain will shrink. Neuropathological considerations. Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire) Supplement. 1991; 1: 375.

87. Novack R, LaManna J, Rosenthal M. Ethanol and acetaldehyde alter brain mitochondrial redox responses to direct cortical stimulation in vivo. Neuropharmacol. 1982; 21(10): 1051-8.

88. Wallgren H. Effect of ethanol on intracellular respiration and cerebral function. The Biology of Alcoholism, Plenum Press, New York, London. 1971: 103-25.

89. Aquino-Cias J, Aneiros-Riba R, Estevez O. Effectos de la depression propagada cortical sobre las proyecciones de focos penicilinicos en la corteza cerebral de la rata. Resumenes del III Seminario Cientifico del CNIC, La Habana. 1971: 197-8.

90. Bureš IJ, Schwarzenfeld V, Brozek G. Blockage of cortical spreading depression by picrotoxin foci of paroxysmal activity. Epilepsia. 1975; 16(1): 111-8.

91. Koroleva V, Bureš J. Blockade of cortical spreading depression in electrically and chemically stimulated areas of cerebral cortex in rats. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1980; 48(1): 1-15.

92. GrafsteinB. Locus of propagation of spreading cortical depression. J Neurophysiol. 1956; 19(4): 308-16.

93. Ueda M, Bures J. Differential effects of cortical spreading depression on epileptic foci induced by various convulsants. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1977; 43(5): 666-74.

www.SID.ir