Archive of SID

The Effect of Carbamazepine on Neuronal Damage in Pentylentetrazole Model of Seizure

Mahya Zamani Esmati[1†], Hanieh Malakzadeh[1†], Hanieh Jenab Esfahani[1†], Arezou Eshaghabadi[1], Sedigheh Ghasemi[1], Maryam Jafarian[1, 2*]

[1]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran.
[2]School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

[†]**These authors contributed equally.**

Article Info:
Received: **19 Jul 2014** ***Accepted*****: 11 Sep 2014**

ABSTRACT

Introduction: Epilepsy is the most common disorder of the central nerves system. Studies showed that carbamazepine has anti-epileptic effects. However, there is no evidence whether carbamazepine protect seizure-induced neuronal injury. In this study, the effects of carbamazepine were evaluated on cell injury observed in pentylenetetrazole (PTZ) model of seizure in the rat brain. ***Materials and Methods:*** The convulsive behaviour and histological evaluation were performed in age- and weight-matched rats, which were divided into five groups: 1.control group: without any intervention, 2. PTZ group: after PTZ injection (40 mg/ kg), 3. Sham group: vehicles were injected 30 min before PTZ injection (40 mg/ kg), 4. Treatment group 1: carbamazepine (10 mg/kg) was injected 30 min before PTZ injection, 5. Treatment group 2: carbamazepine (40 mg/ kg) was injected 30 min before PTZ injection. ***Results:*** Carbamazepine significantly decreased production of the dark neurons in the hippocampal CA1 and CA3 areas and the temporal cortex after PTZ-induced seizure compared to PTZ and sham groups. Density of dark neurons in treatment groups was significantly higher than control group. ***Conclusion:*** The results showed that carbamazepine acts as a neuroprotective substance after seizure attacks.

Key words:

1. Carbamazepine
2. Epilepsy
3. Seizures
4. Pentylenetetrazole
5. Hippocampus

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

www.SID.ir

Archive of SID

تأثیر کاربامازپین بر آسیب نورونی در مدل تشنجی پنتیلن تترازول

محیا زمانی عصمتی[۱†]، حانیه ملک زاده[۱†]، حانیه جناب اصفهانی[۱†]، آرزو اسحق آبادی[۱]، صدیقه قاسمی[۱]، مریم جعفریان[۱،۲*]

[۱] مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم‌الانبیاء، تهران، ایران.

[۲] دانشکده فن‌آوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

† این نویسندگان به نسبت مساوی در این مقاله مشارکت داشته‌اند.

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۲۸ تیر ۱۳۹۳

تاریخ پذیرش: ۲۰ شهریور ۱۳۹۳

چـــــکیده

مقدمه: صرع یکی از شایع‌ترین اختلالات سیستم عصبی مرکزی است. مطالعه‌ها نشان دادند که کاربامازپین اثرات ضد صرعی دارد. با این حال هیچ شواهدی مبنی بر اینکه کابامازپین اثرات محافظتی بر آسیب نورونی القاء شده توسط تشنج دارد، وجود ندارد. در این مطالعه اثرات کاربامازپین بر روی آسیب سلولی مشاهده شده در مدل تشنج پنتیلن تترازول (PTZ) در مغز موش صحرایی مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: رفتار تشنجی و ارزیابی بافت‌شناسی در موش‌های صحرایی با وزن و سن برابر انجام شد، که به ۵ گروه تقسیم شدند: ۱. گروه کنترل: بدون هیچ گونه مداخله، ۲. گروه PTZ: پس از تزریق PTZ (۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم)، ۳. گروه شم: حلال‌ها ۳۰ دقیقه قبل از تزریق PTZ (۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) تزریق شدند، ۴. گروه درمان ۱: کاربامازپین (۱۰ میلی گرم/کیلوگرم) ۳۰ دقیقه قبل از تزریق PTZ تزریق شد، ۵. گروه درمان ۲: کاربامازپین (۴۰ میلی گرم/کیلوگرم) ۳۰ دقیقه قبل از تزریق PTZ تزریق شد. **یافته‌ها:** کاربامازپین به طور معنی‌داری تولید نورون‌های تیره را در نواحی CA1 و CA3 هیپوکامپ و قشر گیجگاهی پس از تشنج القاء شده توسط PTZ در مقایسه با گروه‌های PTZ و شم کاهش داد. تراکم نورون‌های تیره در گروه‌های درمانی به میزان معنی‌داری از گروه کنترل بیشتر بود. **نتیجه گیری:** نتایج نشان دادند که کاربامازپین به عنوان مادهٔ حفاظت‌کنندهٔ نورونی پس از حمله‌های تشنجی عمل می‌نماید.

کلید واژه‌ها:

۱. کاربامازپین
۲. صرع
۳. تشنج
۴. پنتیلن تترازول
۵. هیپوکامپ

* **نویسنده مسئول:** مریم جعفریان

آدرس الکترونیکی: *Jafarian.m34@gmail.com*

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

صرع[1] دومین اختلال عصبی بعد از سکتهٔ مغزی است (۲، ۱) که امروزه ۱-۰/۵ درصد از جمعیت جهان به آن مبتلا هستند. این بیماری به اشکال مختلف در انسان ظاهر می‌گردد. در این بیماری شاهد بروز تشنج‌های راجعهٔ خود به خودی، ناگهانی و غیر برانگیخته هستیم که به طور معمول، سطح هوشیاری انسان را دچار اختلال می‌کند (۳). بیماری صرع به عنوان یک بیماری متأثر از محیط و وراثت، عکس العمل‌های رفتاری مختلفی را در موجود زنده پدید می‌آورد (۴).

با توجه به اینکه رفتارها، خود عکس العملی از عملکرد نورون‌ها و شبکهٔ نورونی می‌باشند، مطالعه‌های مختلفی بر روی تغییرات ناشی از صرع در کانون تشنج و سایر نقاط مستعد مغزی انجام پذیرفته است. ساختارهای مستعد در ایجاد حمله‌های تشنجی اجزاء لوب گیجگاهی مانند ناحیهٔ هیپوکامپ و آمیگدال می‌باشند. در اغلب مطالعات انجام شده بر روی تغییرات نورونی پس از تشنج، کاهش قابل توجه تعداد و تراکم نورون‌های مناطق مورد بررسی دیده شده است (۷-۵). همچنین مدل‌های تشنجی متفاوت اثرات متنوعی را بر نورون‌های مناطق مورد نظر اعمال می‌کنند. پنتیلن تترازول[2] بلوک کنندهٔ کانال کلریدی وابسته به گیرندهٔ $GABA_A$[3] بوده و متداول ترین ترکیب شیمیایی تشنج‌زا[4] می‌باشد که جهت ارزیابی داروهای ضد صرع مورد استفاده قرار می‌گیرد (۹، ۸). نورون‌های تیره با سیتوپلاسم متراکم اسیدوفیل و هسته‌های پیکنوزه شده مشخصهٔ نورون‌های درحال مرگ یا درحال دژنره شدن هستند.

به نظر می‌رسد کاهش گرادیان یون‌ها و رهاشدن وسیع ناقلین عصبی[5] تحریکی نظیر آسپارتات و به ویژه گلوتامات، در تولید این نورون‌ها نقش داشته باشند (۱۱، ۱۰). مطالعات آزمایشگاهی متعدد نشان دادند که در حیواناتی که به وسیلهٔ پیلوکارپین[6] دچار تشنج می‌شدند، سلول‌های تیرهٔ فراوانی در منطقهٔ CA1، آمیگدال، لایهٔ هرمی قشر مغز و دیگر ساختارهای سیستم لیمبیک دیده می‌شوند. همچنین تعداد سلول‌های تیره در حیواناتی که چند بار دچار حمله شده بودند، بیشتر از حیواناتی بود که فقط یک بار دچار حمله شده بودند (۱۲).

با توجه به اهمیت بیماری صرع و عوارض متعدد روانی و جسمی و همچنین آسیب‌های بافتی در این بیماران، داروهای ضد صرع گوناگونی مثل فنوباربیتال، فنی توئین و پریمیدونف برای درمان این بیماران مورد استفاده قرار گرفته است، اما هیچ کدام از این داروها نمی‌توانند موجب درمان کامل این بیماری شوند. اغلب داروهای ضد صرع از طریق افزایش واسطه‌های شیمیایی مهاری و کاهش واسطه‌های تحریکی عمل می‌کنند. اکثر این داروها باعث کاهش میزان تشنج‌های مکرر می‌شوند و تأثیر شگرفی در جلوگیری از بروز آسیب‌های بافتی ناشی از تخلیه‌های مکرر ندارند (۱۳).

در نتیجه ما در دراز مدت شاهد بروز و ظهور نورون‌های تیره، آپوپتوتیک و از بین رفتن بعضی از قسمت‌های بافت مغز (اسکلروز)[7] و عوارض ناتوان کنندهٔ روان -تنی در بیماران صرعی هستیم. کاربامازپین[8] یکی از قدیمی ترین و اصلی ترین داروهای ضد صرع است که از طریق بستن کانال‌های سدیم، تشنج را متوقف می‌کند. در مورد اثرهای حفاظت نورونی این دارو نظرهای متفاوتی وجود دارد. تعدادی از مطالعات اشاره به تأثیر مثبت این دارو بر نورون‌ها و بافت عصبی دارند (۱۵، ۱۴).

اما مطالعات دیگر نه تنها اعتقاد به اثر حفاظتی این دارو ندارند، بلکه بیان می‌کنند که این دارو موجب القای آپوپتوز و مرگ نورون‌ها نیز می‌گردد (۱۶). در مطالعهٔ حاضر، تأثیر کاربامازپین بر آسیب نورونی در مدل تشنجی پنتیلن تترازول مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

حیوانات و گروه‌های مورد آزمایش

در این مطالعه از ۳۰ سر موش صحرایی نر با نژاد ویستار و با محدودهٔ وزنی ۳۰۰-۲۵۰ گرم که در مرکز نگهداری حیوانات آزمایشگاه مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا بیمارستان خاتم الانبیای تهران پرورش یافته بودند، استفاده گردید. کلیهٔ حیوانات با دسترسی آزاد به آب و غذا، در درجه حرارت ۲±۲۲ درجهٔ سانتی‌گراد و در سیکل روشنایی: تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شدند. حیوانات به ۵ گروه ۶ تایی تقسیم شدند:

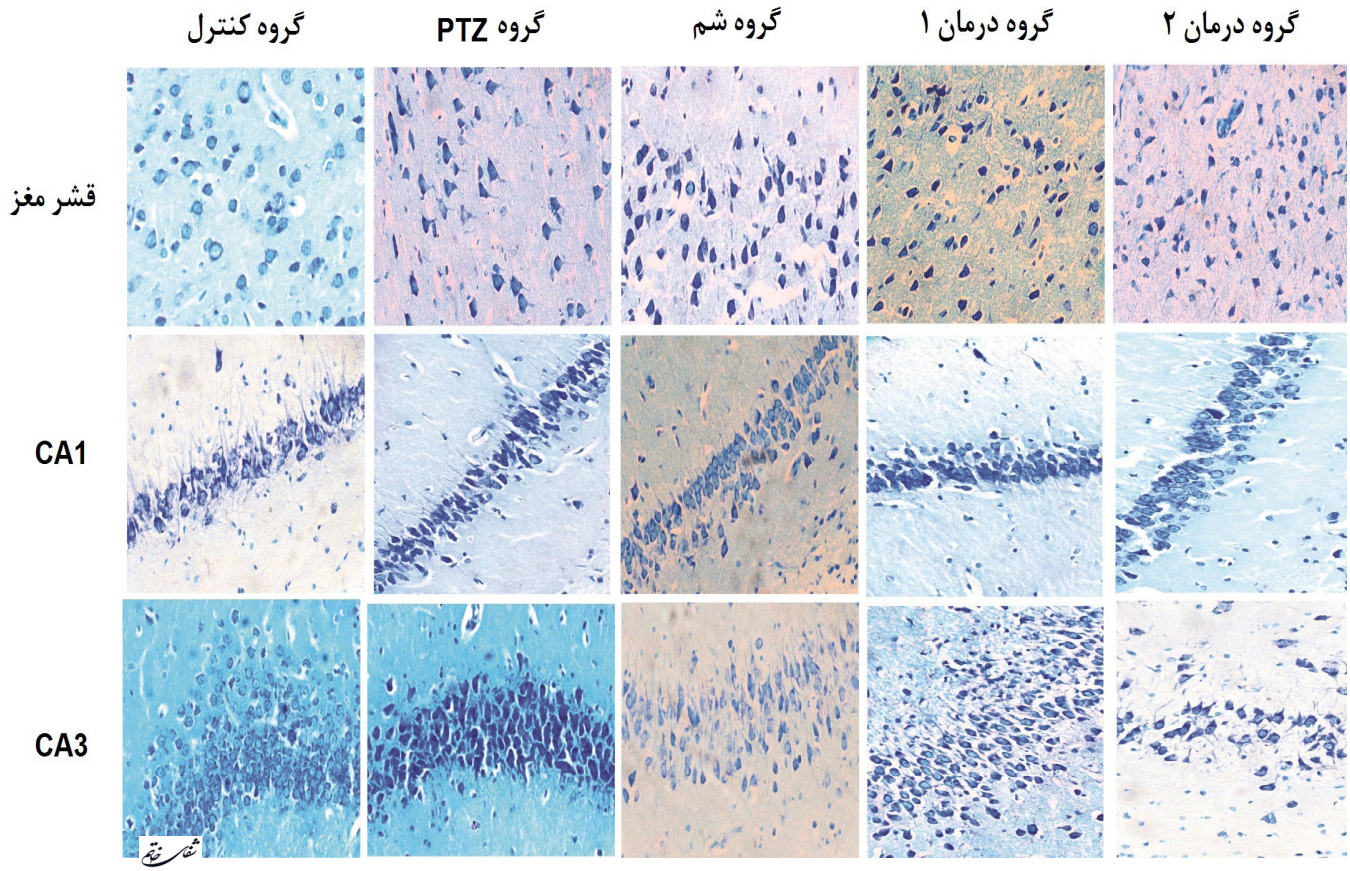
- **۱. گروه کنترل:** در این گروه هیچ گونه مداخله‌ای صورت نگرفت.
- **۲. گروه PTZ:** در این گروه فقط پنتیلن تترازول تهیه شده از شرکت سیگما (PTZ) با دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تزریق شد و مشاهدهٔ رفتارهای تشنجی برای اثبات القاء تشنج انجام گردید.
- **۳. گروه شم:** در این گروه PTZ تزریق و بعد از آن حلال کاربامازپین (Merck) -که گلیسرول و فسفات بافر سالین بود -تزریق شد.
- **۴. گروه درمان ۱:** در این گروه در ابتدا کاربامازپین با دوز ۱۰ میلی‌گرم تزریق می‌گردید سپس نیم ساعت بعد PTZ تزریق شد.
- **۵. گروه درمان ۲:** در این گروه نیز در ابتدا کاربامازپین با دوز ۴۰ میلی‌گرم تزریق می‌گردید و سپس نیم ساعت بعد PTZ تزریق شد.

در تمام گروه‌ها غیر از گروه کنترل مشاهده‌های رفتاری برای اثبات القاء تشنج پس از تزریق PTZ انجام شد. در انتها در تمام گروه‌ها مغز خارج و برش بافتی تهیه گردید و رنگ آمیزی تولوئیدین بلو و تصویربرداری با میکروسکوپ نوری (Olympus, Japan) با

[1] Epilepsy
[2] Pentylenetetrazole (PTZ)
[3] Gamma-aminobutyric acid A (GABAA)
[4] Convalsive
[5] Neurotransmitters
[6] Pilocarpine
[7] Sclerosis
[8] Carbamazepine

www.SID.ir

Archive of SID



تصویـر ۱- تصاویـر گرفتـه شـده بـا میکروسـکوپ نـوری از مناطـق مختلـف قشـر گیجگاهـی، CA1 و CA3 هیپوکامـپ بـا رنـگ آمیـزی تولوئیـدن بلـو و بررسـی نورون‌هـای تیـره در مغـز موش‌هـای صحرایـی.

بزرگنمایی ۴۰ انجام شد و تعداد نورون‌های تیره در هیپوکامپ و قشر گیجگاهی شمارش گردید (تصویر ۱).

جهت تجزیه و تحلیل کمّی نورون‌های تیره از روش تشریح‌کنندهٔ فیزیکی استفاده شد که یک روش استریولوژیک می‌باشد که با استفاده از قوانین ریاضی تصاویر دو بعدی را به سه بعدی تبدیل نموده و قابل محاسبه برای انجام تحلیل‌های علمی می‌باشد.

۱۰ جفت برش به ترتیب از هر ۵ اسلاید یک نمونه، به روش نمونه‌گیری تصادفی سیستماتیک یکنواخت در مناطق مورد مطالعه انتخاب و حداقل ۲۰ تصویر از برش‌ها تهیه شد و در هر اسلاید یکی از برش‌ها به عنوان مرجع و دیگری به عنوان شاهد انتخاب شدند. سپس با استفاده از نرم‌افزار شمارش نورونی که طبق قانون شمارش تشریح‌کنندهٔ فیزیکی طراحی شده بود، تراکم عددی نورون‌های تیره در تصاویر مربوطه مورد محاسبه قرار گرفت (۱۷).

در این مطالعه تراکم عددی نورون‌های تیره در قشر مغز موش‌ها به روش تخمین تراکم محاسبه و میانگین ± انحراف معیار در گروه‌های مختلف با هم مقایسه شدند. برای آنالیز نتایج، از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه و برای مقایسه دو به دو میانگین‌ها از آزمون HSD Tukey استفاده گردید و معیار معنی‌داری با $P<۰/۰۵$ تعیین شد. برای محاسبه‌های آماری، نرم‌افزار SPSS (نسخه ۱۹) مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها

نتایج حاصل از محاسبهٔ تراکم عددی نورون‌های تیره در قشر مغز

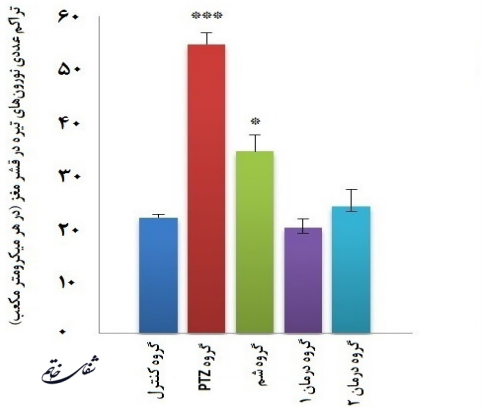
میانگین تراکم عددی نورون‌های تیره در گروه کنترل ۰/۵۶۱ ± ۲۱/۹۳، در گروه PTZ ۲/۱۶۶۰ ± ۵۴/۷۳، در گروه شم ۳/۱ ± ۳۴/۴۴، در گروه درمان ۱ ۱/۶۹۵ ± ۲۰ و در گروه درمان ۲ ۳/۱۵۲ ± ۲۴/۰۵ نورون در میکرومتر مکعب بود. میانگین تراکم عددی نورون‌های تیره در هر دو گروه درمان نسبت به گروه‌های PTZ ($P<۰/۰۰۱$) و شم ($P<۰/۰۵$) به میزان معنی‌داری، کمتر بود ($F(۲۴، ۴)=۴۰/۵۶$) و نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (نمودار ۱).

نتایج حاصل از محاسبهٔ تراکم عددی نورون‌های تیره در CA1 هیپوکامپ

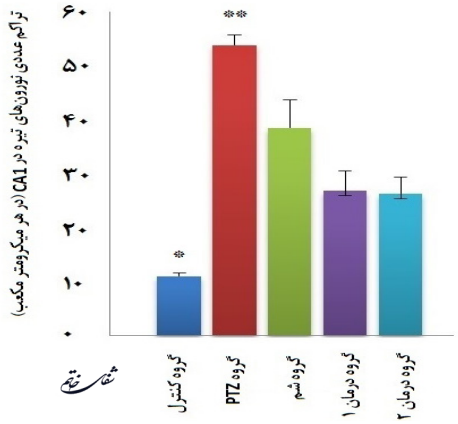
میانگین تراکم عددی نورون‌های تیره در CA1 هیپوکامپ در گروه کنترل ۰/۷۵ ± ۱۱/۰۶، در گروه PTZ ۱/۸۸ ± ۵۳/۸۸، گروه شم ۵/۱۱ ± ۳۸/۵۱، در گروه درمان ۱ ۳/۶۳۰ ± ۲۶/۹۲ و در گروه درمان ۲ ۲/۹ ± ۲۶/۴ نورون در میکرومتر مکعب بود. میانگین تراکم عددی نورون‌های تیره در هر دو گروه درمانی نسبت به گروه PTZ به میزان معنی‌داری کمتر بود ($P<۰/۰۱$)، اما این معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل به میزان چشمگیری

www.SID.ir

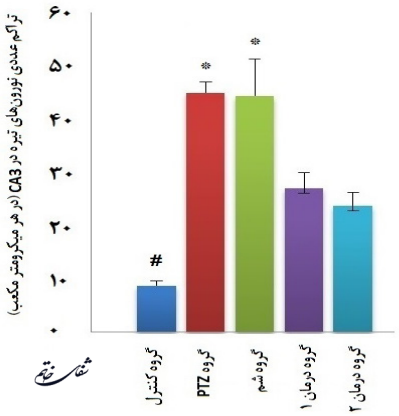
Archive of SID



نمودار ۱- مقایسهٔ تراکم عددی نورون‌های تیره در قشر مغز بین گروه‌های کنترل (n=۶)، PTZ (n=۶)، شم (n=۶)، درمان ۱ (n=۶) و درمان ۲ (n=۵). *=$P<۰/۰۵$ و ***=$P<۰/۰۰۱$ در مقایسه با گروه‌های درمان ۱ و ۲.



نمودار ۲- مقایسهٔ تراکم عددی نورون‌های تیره در CA1 هیپوکامپ بین گروه‌های کنترل (n=۶)، PTZ (n=۶)، شم(n=۶)، درمان ۱ (n=۶) و درمان ۲ (n=۵). *=$P<۰/۰۵$ و **=$P<۰/۰۱$ در مقایسه با گروه‌های درمان ۱ و ۲.



نمودار ۳- مقایسهٔ تراکم عددی نورون‌های تیره در CA3 هیپوکامپ بین گروه‌های کنترل (n=۶)، PTZ (n=۶)، شم (n=۶)، درمان ۱ (n=۶) و درمان ۲ (n=۴). *=$P<۰/۰۵$ در مقایسه با گروه‌های درمان ۱ و ۲ و #=$P<۰/۰۵$ در مقایسه با گروه درمان ۱.

بیشتر بود ($P<۰/۰۵$) و با گروه شم تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($F(۲۳، ۴)=۲۰/۷۶$)-(نمودار ۲).

نتایج حاصل از محاسبه تراکم عددی نورون‌های تیره در CA3 هیپوکامپ

میانگین تراکم عددی نورون‌های تیره در CA3 هیپوکامپ در گروه کنترل ۰/۹۸ ± ۸/۷۷، در گروه PTZ ۱/۹۱ ± ۴۵، در گروه شم ۶/۹۵ ± ۴۴/۳۵، در گروه درمان ۱ ۲/۹۶ ± ۲۷/۸۰ و در گروه درمان ۲ ۲/۴۵ ± ۲۳/۱ نورون در میکرومتر مکعب بود. میانگین تراکم نورون‌های تیره در هر دو گروه درمان در مقایسه با گروه PTZ و شم به میزان معنی‌داری کمتر بود ($P<۰/۰۵$)، اما در گروه درمانی ۱ نسبت به گروه کنترل به میزان چشمگیری بیشتر بود ($F(۲۴، ۴)=۲۸/۸۷، P<۰/۰۵$)-(نمودار ۳).

بحث و نتیجه گیری

بررسی‌های قبلی نشان داده‌اند که اثرات حفاظت نورونی کاربامازپین وابسته به دوز بوده و در بیماری صرع نسبت به ایسکمی[9] و تروما[10] این اثر کمتر است (۱۹، ۱۸). مطالعهٔ حاضر نشان داد که کاربامازپین می‌تواند علاوه بر مهار تشنج، اثرات حفاظتی روی نورون‌ها داشته باشد زیرا که در هر دو گروه درمانی ۱۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم میزان نورون‌های تیره که بیانگر آسیب‌های نورونی هستند به شکل معنی‌داری کاهش یافتند.

[9] Ischemia
[10] Trauma

www.SID.ir

Archive of SID

مارک و همکاران نشان داده‌اند که کاربامازپین به طور معنی‌داری آسیب‌های نورونی ناشی از گلوتامات را در محیط کشت هیپوکامپ کاهش می‌دهد (۲).

آمبروسیو[11] و همکاران اشاره کردند که در بررسی آن‌ها گیرنده‌های گلوتاماتی هرگز تحت تأثیر کاربامازپین قرار نگرفته‌اند (۲۰). در مورد اثرات محافظتی این دارو نظرهای متناقضی وجود دارد. می‌توان احتمال داد که تفاوت‌های قابل ملاحظه، مربوط به روش‌های متفاوت ایجاد تشنج و دوزهای مختلفی که برای درمان به کار می‌روند، باشد. در این راستا گرنت[12] و همکاران اذعان داشتند که اثرات مهاری کاربامازپین بر روی این گیرنده‌ها بستگی به محل شناسایی این گیرنده‌ها دارد (۲۱).

به نظر می‌رسد کاربامازپین از طریق بستن کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ، جلوی تشنج‌های ناشی از تخلیه‌های غیرطبیعی را می‌گیرد. در نتیجه باعث کاهش تحریک پذیری نورون‌ها و در نتیجه کاهش آزاد شدن ناقلین عصبی تحریکی گلوتامات می‌گردد. رها شدن غیرطبیعی گلوتامات باعث شروع و انتشار تشنج می‌شود (۲۲).

از طرفی ثابت شده است که فعالیت بیش از حد گیرنده‌های گلوتامات باعث زوال نورون‌ها می‌شود، زیرا موجب ورود کلسیم اضافه به داخل سلول و شروع آبشارهای سلولی شده که در نهایت منجر به آپوپتوز و مرگ نورون‌ها می‌گردد. با وجود مطالعات انجام شده هنوز مکانیسم دقیق اثرات محافظتی کاربامازپین مشخص نشده و انجام مطالعات جامع تر و کامل تری در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد.

منابع

1. Engel J. Concepts of epilepsy. Epilepsia. 1995; 36 Suppl 1: S23-9.

2. Mark RJ, Ashford JW, Goodman Y, Mattson MP. Anticonvulsants attenuate amyloid β-peptide neurotoxicity, Ca2+ deregulation, and cytoskeletal pathology. Neurobiol Aging. 1995; 16(2): 187-98.

3. Wedegaertner F, Garvey M, Cohen LG, Hallett M, Wasserman EM. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation can reduce action myoclonus. Neurology. 1997; 48: 119-25.

4. Engel J Jr; International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia. 2001; 42(6): 796-803.

5. Andersen P, Soleng AF. Long-term potentiation and spatial training are both associated with the generation of new excitatory synapses. Brain Res Brain Res Rev. 1998; 26(2-3): 353-9.

6. Engel J Jr . Seizures and epilepsy. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press. 2013.

7. Harris KM1, Jensen FE, Tsao B. Three-dimensional structure of dendritic spines and synapses in rat hippocampus (CA1) at postnatal day 15 and adult ages: implications for the maturation of synaptic physiology and long-term potentiation. J Neurosci. 1992; 12(7): 2685-705.

8. Löscher W. New visions in the pharmacology of anticonvulsion. Eur J Pharmacol. 1998; 342(1): 1-13.

9. Porter RJ. Antiepileptic drug development program. Prog Clin Biol Res. 1983; 127: 53-66.

10. Kherani ZS, Auer RN. Pharmacologic analysis of the mechanism of dark neuron production in cerebral cortex. Acta Neuropathol. 2008; 116(4): 447-52.

11. Jortner BS. The return of the dark neuron. A histological artifact complicating contemporary neurotoxicologic evaluation. Neurotoxicology. 2006; 27(4): 628-34.

12. Mello LE, Covolan L. Spontaneous seizures preferentially injure interneurons in the pilocarpine model of chronic spontaneous seizures. Epilepsy Res. 1996; 26(1): 123-9.

13. Readnower RD, Davis LM, Sullivan PG. Novel neuroprotective strategies and targets of intervention in epilepsy. INTECH Open Access Publisher. 2011.

14. Cunha AO, Mortari MR, Liberato JL, dos Santos WF. Neuroprotective Effects of Diazepam, Carbamazepine, Phenytoin and Ketamine after Pilocarpine-induced Status Epilepticus. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2009; 104(6): 470-7.

15. Rekling JC. Neuroprotective effects of anticonvulsants in rat hippocampal slice cultures exposed to oxygen/glucose deprivation. Neurosci Lett.

[11] Ambrósio
[12] Grant

www.SID.ir

Archive of SID

2003; 335(3): 167-70.

16. Gao XM, Chuang DM. Carbamazepine-induced neurotoxicity and its prevention by NMDA in cultured cerebellar granule cells. Neurosci Lett. 1992; 135(2): 159-62.

17. 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. Neuroscience. 2010; 169(1): 388-94.

18. Czapiński P, Blaszczyk B, Czuczwar SJ. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. Curr Top Med Chem. 2005; 5(1): 3-14.

19. Aicardi J. Pediatric epilepsy: diagnosis and therapy. Epileptic Disord. 2001; 3(2): 101-10.

20. Ambrósio AF, Silva AP, Malva JO, Mesquita JF, Carvalho AP, Carvalho CM. Role of desensitization of AMPA receptors on the neuronal viability and on the [Ca2+] i changes in cultured rat hippocampal neurons. Eur J Neurosci. 2000; 12(6): 2021-31.

21. Grant KA, Snell LD, Rogawski MA, Thurkauf A, Tabakoff B. Comparison of the effects of the uncompetitive N-methyl-D-aspartate antagonist (+-)-5-aminocarbonyl-10, 11-dihydro-5H-dibenzo [a, d] cyclohepten-5, 10-imine (ADCI) with its structural analogs dizocilpine (MK-801) and carbamazepine on ethanol withdrawal seizures. J Pharmacol Exp Ther. 1992; 260(3): 1017-22.

22. Löscher W. Pharmacology of glutamate receptor antagonists in the kindling model of epilepsy. Prog Neurobiol. 1998; 54(6): 721-41.

www.SID.ir