اثر وابسته به دوز Memantine، آنتاگونیست گیرنده‌های NMDA، بر تقویت پاسخ‌های سیناپسی ناحیه CA1 هیپوکامپ

محمود سلامی Ph.D.[1]*، مایکل رووان Ph.D.[2]

۱. دانشگاه علوم پزشکی کاشان، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی
۲. ایرلند، دوبلین، کالج ترینیتی، گروه فارماکولوژی

* آدرس مکاتبه: کاشان، صندوق پستی: ۸۷۱۴۷/۸۱۱۴۷، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، گروه فیزلولوژی و فارماکولوژی
پست الکترونیک: E mail: salami_z@yahoo.com

چکیده

دریافت مقاله: ۸۴/۱۰/۱۹، پذیرش مقاله: ۸۵/۲/۱۰

* **هدف:** بررسی نقش Memantine (به عنوان آنتاگونیست غیررقابتی گیرنده‌های NMDA) بر تقویت ناشی از تحریک تتانیک در پاسخ‌های سیناپسی ناحیه CA1 هیپوکامپ

* **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه in vivo سه گروه از موش‌های صحرایی بالغ با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم مورد استفاده قرار گرفتند. با تحریک کولترال‌های شافر (Schaffer) پتانسیل‌های پس سیناپسی تحریکی (EPSPs) در ناحیه CA1 هیپوکامپ ثبت شدند. برای القای (LTP: Long-term potentiation) تحریک تتانیک در این مسیر اعمال شد. پاسخ‌ها ۳۰ دقیقه قبل و حد اقل ۲ ساعت بعد از اعمال تحریک تتانیک ثبت شدند. وقوع LTP در دو گروه از موش‌های صحرایی که به آنها ۱۰ یا ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم Memantine تزریق شده بود مورد مطالعه قرار گرفت. گروه کنترل نرمال سالین دریافت کردند.

* **یافته‌ها:** نتایج این مطالعه نشان دهنده آن است که Memantine روی پاسخ‌های پایه اثری ندارد. در گروه کنترل تحریک تتانیک LTP قابل توجهی در EPSPها القا کرد. در پاسخ‌های گروه دریافت کننده Memantine با غلظت ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیز LTP مشاهده شد اما میزان تقویت کمتر از گروه کنترل بود. تحریک تتانیک در حضور Memantine با غلظت ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم توانست موجب مهار LTP گردد.

* **نتیجه‌گیری:** یافته‌های حاضر بیان‌گر اثر کاهندگی وابسته به دوز Memantine روی LTP است. عدم تغییر پاسخ‌های پایه به وسیله Memantine از یک طرف و اثرات وابسته به دوز آن روی القای LTP یافته‌های دیگران را تایید می‌کند که این دارو در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک نقش‌های متفاوتی از خود به جا می‌گذارد.

کلیدواژگان: Memantine، تقویت دراز مدت، گیرنده‌های NMDA، هیپوکامپ

فصلنامه پزشکی یاخته، سال هشتم، شماره ۱، بهار ۸۵، صفحات ۲۲-۱۷

مقدمه

نقش حیاتی سیستم گلوتاماترژیک در روند یادگیری و حافظه طی مطالعات مختلف به اثبات رسیده است (۱، ۲). گلوتامات یکی از نوروترانسمیترهای اصلی تحریکی در مغز است. گیرنده‌های این نوروترانسمیتر به دو دسته متابوتروپیک و اینوتروپیک تقسیم می‌شوند. گیرنده‌های اینوتروپیک گلوتامات کانال‌های یونی دریچه داری هستند که بخش عمده انتقال سیناپسی تحریکی در مغز را وساطت می‌کنند (۳). سه رده از گیرنده های NMDA اینوتروپیک گلوتاماتی وجود دارد که عبارتند از: NMDA، AMPA و Kainate (۴). این گیرنده‌ها نقش مهمی را در تکامل و نیز در حالت‌های مختلف شکل‌پذیری سیناپسی مانند روند عالی عصبی دخالت کننده در یادگیری و حافظه بازی می‌کنند (۵، ۶). نقش گیرنده‌های NMDA در الگوهای مختلف یادگیری و القای LTP به اثبات رسیده است. زیرا آنتاگونیست‌های این گیرنده‌ها رفتارهای یادگیری را مختل می‌کنند (۷). به علاوه گیرنده‌های NMDA در القای LTP اهمیت زیادی دارند و نشان داده شده است که آنتاگونیست‌های این گیرنده‌ها LTP را مهار می‌کنند (۸، ۹).

گلوتامات نه تنها در انتقال سیناپسی عملکرد طبیعی سیستم عصبی بسیار با اهمیت است، حداقل بخشی از توکسیسیتی نیز که در شرایط پاتولوژیک اتفاق می‌افتد به عملکرد گیرنده‌های NMDA و ورود سرکش کلسیم از طریق کانال این گیرنده‌ها به سلول وابسته است (۴). آسیب‌های نورونی در مواردی مانند هیپوکسی، ایسکمی، صرع و تروما مقدار زیادی ناشی از فعالیت بیش از حد گیرنده‌های NMDA هستند و مهار این گیرنده‌ها اثرات محافظتی روی نورون‌ها به جا می‌گذارد (۱۰، ۱۱). گزارش شده است که آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA توانایی بالقوه بالایی در درمان برخی بیماری‌ها مانند سکته مغزی، تروما،

Archive of SID
www.SID.ir

پارکینسون، صرع، هانتینگتون، اعتیاد، دپرسیون، اضطراب و دردهای مزمن دارند (۱۲، ۱۳، ۱۴، ۱۵).

Memantine (1-amino-3, 5-hydrochloride dimethyladmantane) یک آنتاگونیست غیر رقابتی با میل ترکیبی متوسط برای گیرنده‌های NMDA است (۱۶). این ترکیب مسدود کننده کانال گیرنده‌های NMDA با کینتیک سریع‌تر نسبت به سایر آنتاگونیست‌های غیررقابتی این گیرنده‌ها مانند MK-801 است (۱۷، ۱۸). Memantine که مانند منیزیم در دهانه کانال گیرنده‌های NMDA قرار می‌گیرد در یک روش وابسته به ولتاژ و به صورت قوی جریان‌های ورودی از طریق کانال این گیرنده‌ها را مهار می‌کند (۱۹، ۲۰). Memantine طی افزایش کوتاه مدت (چند هزارم ثانیه‌ای) غلظت گلوتامات که در جریان انتقال سیناپسی معمول اتفاق می‌افتد نسبتا غیرفعال است و عمل آنتاگونیستیک آن روی گیرنده‌های NMDA تنها زمانی ظاهر می‌شود که افزایش طولانی مدت (در حد دقیقه یا طولانی‌تر) در ترشح گلوتامات رخ دهد (۱۸). ترکیب کینتیک سریع و وابستگی به ولتاژ بالای Memantine این اجازه را می‌دهد که تحت فعالیت زودگذر گیرنده NMDA که در شرایط فیزیولوژیکی رخ می‌دهد کانال گیرنده خود را سریعا ترک کند و اجازه ورود کاتیون به سلول را بدهد. در حالی که هنگام فعالیت گیرنده در شرایط پاتولوژیک منفذ کانال را همچنان مسدود نگه می‌دارد (۲۱، ۲۲، ۲۳).

این خصوصیت ویژه Memantine در مقایسه با آنتاگونیست‌های دیگر گیرنده‌های NMDA از آن یک داروی مناسب برای همه بیماری‌هایی ساخته است که به نوعی به فعالیت بیش از حد گیرنده‌های NMDA وابسته هستند. در کشورهایی مانند آلمان Memantine سال‌ها برای درمان بیماری پارکینسون، سختی عضلانی و دمانس مورد استفاده قرار گرفته است و اثرات کلینیکی آن احتمالا وابسته به آنتاگونیسم گیرنده‌های NMDA است (۱۲، ۱۶، ۲۴).

در مورد اثر Memantine روی اشکال آزمایشگاهی شکل‌پذیری سیناپسی مانند LTP گزارش‌های متناقضی ارائه شده است. از جمله اینکه غلظت‌های درمانی Memantine علی‌رغم داشتن نقش نوروپروتکتیو هیچ‌گونه اثر جانبی هم‌چون ایجاد نقص در یادگیری و اختلال در بروز LTP ندارد (۲۵، ۲۶). حتی نتایج یک مطالعه نشان می‌دهد که Memantine می‌تواند مدت زمان LTP را افزایش دهد و به بازیابی حافظه در ماز آبی موریس کمک کند (۲۷). در این مطالعه In vivo تلاش شده است تا اثر وابسته به دوز Memantine بر القای LTP در پاسخ‌های ناحیه CA1 هیپوکامپ بررسی شود.

مواد و روش‌ها

حیوانات

در این مطالعه موش‌های صحرایی از نژاد Wistar با وزنی حدود ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم مورد استفاده قرار گرفتند. در هر قفس تعداد ۶ سر موش نگهداری می‌شد و حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. درجه حرارت محل نگهداری حیوانات در حد ۱۹ تا ۲۳ درجه سانتی‌گراد تنظیم می‌شد و شرایط نوری محیط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی بود.

بی‌هوشی

۳۰ دقیقه قبل از انجام آزمایش، موش‌ها به آزمایشگاه منتقل می‌شدند. در تمام آزمایش‌ها حیوانات تحت بی‌هوشی کامل قرار داشتند. برای بی‌هوشی از اورتان (۱/۲ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن) استفاده شد. این ترکیب یک بی‌هوشی پایدار در طول مدت آزمایش ایجاد می‌کند و نیاز مجدد به ماده بی‌هوش کننده نیست. در پایان هر آزمایش با کشیده شدن سر و دم در جهت مخالف، حیوان قطع نخاع و کشته می‌شد. برای اطمینان از بی‌هوشی کامل با تحریک پنجه پا تست بی‌حسی (عدم احساس درد) انجام می گرفت. قبل از انجام جراحی و برای کاهش درد یک میلی‌لیتر ترکیب نوروکایین در زیر پوست سر موش تزریق می‌شد. سپس با استفاده از قیچی پوست از ناحیه گردن تا نزدیک بینی برداشته و تمام بافت‌ها برای آشکار شدن استخوان جمجمه کنار زده می‌شد. برای ضدعفونی استخوان از الکل اتانول استفاده و محل علامت‌گذاری با کاغذ خشک می‌شد.

تعیین جایگاه الکترودها روی جمجمه

پس از تعیین نواحی برگما و لامبدا و خط وسط روی جمجمه محل قرار گرفتن الکترودهای تحریکی و ثبات به وسیله اطلس استریوتاکس مشخص می‌شد. محل الکترود تحریکی ۴/۲ میلی‌متر پشت برگما و ۳/۸ میلی‌متر در جهت جانبی آن بود. جایگاه الکترود ثبات ۳/۴ میلی‌متر پشت برگما و۲/۵ میلی‌متر در جهت جانبی آن بود. دو الکترود دیگری که روی جمجمه قرار می‌گرفتند عبارت بودند از الکترود مرجع و الکترود زمین که الکترود اول ۸ میلی‌متر پشت برگما و ۱ میلی‌متر در جهت جانبی در نیم کره مقابل و الکترود دوم ۷ میلی‌متر پشت برگما و۵ میلی‌متر در جهت جانبی آن قرار می‌گرفت. با یک مته دندانپزشکی در نواحی خاص تعیین شده برای الکترودها سوراخ‌هایی ایجاد می‌شد. این کار با دقت انجام می‌گرفت تا از پاره شدن سخت شامه و یا آسیب مغز اجتناب گردد. الکترودهای مرجع و زمین به وسیله پیچ‌ها بر روی جمجمه محکم می‌شدند.

الکترود گذاری

الکترود تحریکی دو قطبی و الکترود ثبات یک قطبی هر دو از جنس تنگستن با پوشش تفلون بودند. نوک الکترودها با تیغ خراش داده می‌شد تا از رسانایی آنها اطمینان حاصل شود. سپس موش‌ها به دستگاه استریوتاکس منتقل می‌شدند و سر آن‌ها به شکلی که جمجمه به طور کاملا افقی قرار گیرد ثابت می‌شد. سخت شامه به وسیله نوک یک سوزن تیز تخریب می‌شد تا عبورالکترودها امکان‌پذیر باشد. الکترود تحریکی ۲/۴ میلی‌متر از سطح سخت شامه پایین برده می‌شد تا به کولترال‌های شافر مربوط به نورون‌های ناحیه CA3 هیپوکامپ برسد. الکترود ثبات نیز با فواصل ۱۰ تا ۲۰ میکرونی و با دقت به طرف

Archive of SID

www.SID.ir

دندریت‌های ناحیه CA1 هیپوکامپ حرکت داده می‌شد. ناحیه مورد نظر ۲/۵ میلی‌متر زیر سخت شامه است. موقعیت صحیح الکترودها و به خصوص الکترود ثبات به طور الکتروفیزیولوژیکی مونیتور می‌شد. محل صحیح الکترود حتی با قرار گرفتن الکترود ثبات بر سطح قشر مغز و ارزیابی تغییرات پتانسیل ثبت شده تعیین می‌شود. پس از قرار گرفتن الکترود در ناحیه اختصاصی و برای اطمینان بیشتر با اعمال پالس‌های تحریکی زوج (Paired pulse) صحت محل الکترود مورد بررسی قرار می‌گرفت.

بلندتر بودن دامنه پاسخ دومین نسبت به دامنه پاسخ اول بیانگر آن است که الکترودهای ثبات وتحریکی در مکان مناسب خود قرار دارد. در صورتی که دامنه هر دو پاسخ مشابه و یا دامنه پاسخ دوم کوتاه‌تر باشد مکان الکترودهای ثبات و تحریکی مناسب نیست و باید به گونه‌ای صحیح تغییر محل داده شوند.

تحریک و ثبت

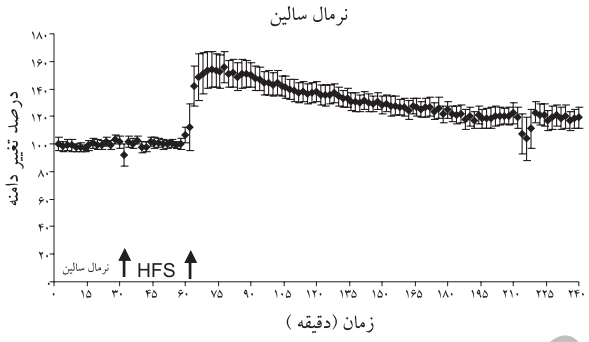
در پاسخ به تحریک کولترال‌های شافر، پتانسیل‌های پس سیناپسی تحریکی (Excitatory Postsynaptic Potential: EPSP) از ناحیه CA1 هیپوکامپ ثبت می‌شدند. پس از حدود ۳۰ دقیقه ثبت اولیه پاسخ‌ها و زمانی که دامنه پاسخ با شدت تحریک ثابت بدون تغییر می‌ماند منحنی Input/Output رسم می‌شد. شدتی از تحریک الکتریکی که در آن ۷۰ درصد ماکزیمم دامنه پاسخ به دست می‌آمد به عنوان شدت تحریک برای ادامه روند تحریک و ثبت و نیز برای اعمال تحریک تتانیک انتخاب می‌شد. تحریکات با فرکانس ۰/۱ هرتز، مدت ۱۰۰ میلیونیم ثانیه و با تاخیر ۲ هزارم ثانیه اعمال می‌گردید. سپس به مدت ۳۰ دقیقه EPSP ثبت می‌شد. به دنبال آن در موش‌های گروه شاهد یک میلی‌لیتر سالین و در موش‌های تست Memantine در غلظت‌های ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم یا ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت IP تزریق می‌شد و ثبت پاسخ‌ها به مدت ۳۰ دقیقه دیگر ادامه می‌یافت. در هر دو گروه تست دارو در یک میلی‌لیتر سالین حل شده بود. سپس برای القای LTP در مدار نورونی مورد آزمایش تحریک تتانیک اعمال می‌شد. الگوی این تحریک شامل ۱۰ قطار با فرکانس ۲۰۰ هرتز و فاصله ۲ هزارم ثانیه بود (۲۸). مدت زمان هر پالس تحریکی نیز ۰/۱ هزارم ثانیه بود. پس از تحریک تتانیک روند تحریک و ثبت با همان الگوی اولیه به مدت حداقل ۳ ساعت ادامه می‌یافت. در طول دوره آزمایش درجه حرارت بدن حیوان از طریق ترمومتر داخل رکتومی کنترل و با قرار دادن حیوان بر روی یک پتوی الکتریکی حرارت بدن در حدود ۳۶ تا ۳۸ درجه سانتی گراد تنظیم می‌شد.

از نرم افزار PowerLab برای پدیده‌های تحریک و ثبت و نیز آنالیز پاسخ‌ها استفاده شد. در تجزیه و تحلیل نتایج درصد تغییر دامنه پاسخ‌ها بر حسب میلی‌ولت قبل و پس از تحریک تتانیک مورد ارزیابی قرار گرفت. معیار وقوع LTP افزایش حداقل ۲۰درصد در دامنه پاسخ‌ها پس از تحریک تتانیک بود. داده‌ها با استفاده از آزمون ANOVA-Repeated measures آنالیز شد و P<۰/۰۵ معنی‌دار تلقی می‌شود.

یافته‌ها

القای LTP در گروه شاهد (دریافت کننده سالین)

پس از اطمینان از پایدار بودن EPSPهای ثبت شده در ناحیه CA1 پاسخ‌های پایه به مدت ۳۰ دقیقه ثبت شدند. به دنبال آن یک میلی‌لیتر سالین به صورت IP تزریق شد و همان الگوی تحریک و ثبت به مدت ۳۰ دقیقه دیگر ادامه یافت. تحریک تتانیک کولترال‌های شافر منجر به بروز یک LTP پایدار در EPSPها شد (F2,7=4.709; p=0.014). بالاترین میزان تقویت در پاسخ‌ها بیش از ۵۰درصد و بلافاصله پس از اعمال تحریک تتانیک است (p<0.05). با گذشت زمان دامنه پاسخ‌ها کاهش یافت به طوری که پس از ۲ ساعت مقدار LTP به حدود ۲۰درصد رسید (شکل ۱).



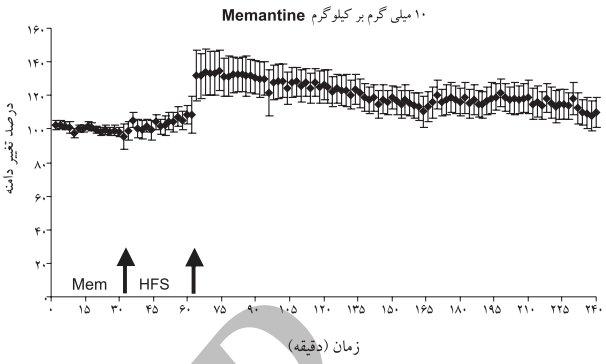
شکل ۱: القای LTP در پاسخ‌های ناحیه CA1 هیپوکامپ متعاقب تحریک تتانیک کولترال‌های شافر در موش‌های کنترل (n=۸). تحریک تتانیک تقویت آشکاری را در EPSPها القا کرد که تا پایان آزمایش ادامه یافت. هر نقطه نشان دهنده میانگین دامنه پاسخ‌های ثبت شده در هر دقیقه است. فلش‌ها زمان تجویز سالین (Saline) ۳۰ دقیقه و زمان اعمال تحریک تتانیک (HFS) یک ساعت پس از آغاز آزمایش را نشان می دهند.

القای LTP در گروه دریافت کننده Memantine (۱۰میلی‌گرم بر کیلوگرم)

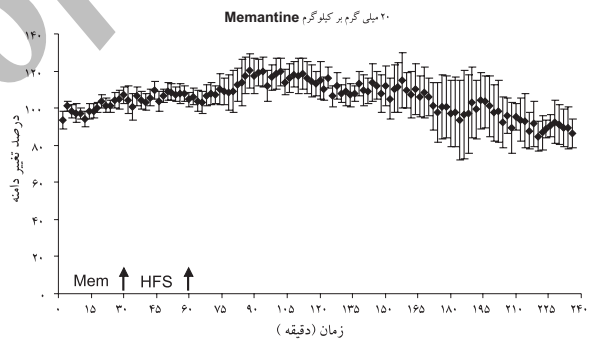
۳۰ دقیقه پس از ثبت پاسخ پایه در این گروه، Memantine با غلظت ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت IP تزریق شد و ثبت EPSPها به مدت ۳۰ دقیقه دیگر ادامه یافت. همان گونه که از شکل ۲ پیداست این غلظت از داروی مورد استفاده اثری روی پاسخ پایه نداشته است. سپس تحریک تتانیک بر کولترال‌های شافر اعمال شد و همان الگوی تحریک و ثبت قبلی به مدت ۳ ساعت دیگر ادامه یافت. در حضور این غلظت از Memantine نیز تحریک تتانیک منجر به تولید LTP شد (F2,5=8.359; p=0.011). به هرحال تقویت ایجاد شده در پاسخ نورون‌های لایه CA1 در مقایسه با گروه کنترل کمتر بود. میانگین حداکثر تقویت مشاهده شده در این گروه که بلافاصله پس از تحریک تتانیک مشاهده گردید حدود ۴۰درصد است (p<0.05). LTP القا شده در این شرایط به تدریج کاهش یافت و

Archive of SID
www.SID.ir

یک ساعت پس از تحریک تتانیک به حداقل خود طی این آزمایش رسید. با این وجود میزان تقویت ۲۰درصد که معیار ما برای وقوع LTP است قابل ملاحظه است (شکل ۲).



شکل ۲: اثر تحریک تتانیک در حضور Memantine با غلظت ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم. (n=۶) (Memantine) اثری روی دامنه پاسخ‌های پایه نداشت. تحریک تتانیک گرچه میزان LTP درEPS ها را کاهش داد اما موجب مهار کامل آن نیز نشد. میانگین درصد تقویت در پاسخ‌ها بیانگر حفظ LTP طی حدود یک ساعت پس از تحریک تتانیک است. هر نقطه نشان دهنده میانگین دامنه پاسخ‌های ثبت شده در هر دقیقه است. فلش‌ها زمان تجویز Memantine (Mem) ۳۰دقیقه و زمان اعمال تحریک تتانیک (HFS) یک ساعت پس از آغاز آزمایش را نشان می‌دهند.



شکل ۳: اثر تحریک تتانیک در حضور Memantine با غلظت ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (n=۶). این غلظت از دارو اثری روی دامنه پاسخ‌های پایه نداشت. تحریک تتانیک در حضور Memantine نتوانست در دامنهEPSP های ثبت شده در ناحیه CA1 تغییر قابل توجهی ایجاد کند. حداکثر تقویت ایجاد شده حدود ۱۰درصد بود که پس از مدت کوتاهی به حد پایه بازگشت هر نقطه نشان دهنده میانگین دامنه پاسخ‌های ثبت شده در هر دقیقه است. فلش‌ها زمان تجویز(Memantine (Mem ۳۰ دقیقه و زمان اعمال تحریک تتانیک (HFS) یک ساعت پس از آغاز آزمایش را نشان می دهند.

القای LTP در گروه دریافت کننده Memantine (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)

در این گروه نیز در ابتدا پاسخ‌های پایه ثبت شدند و پس از اطمینان از پایداری EPSPها Memantine با غلظت ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت IP تزریق شد. ثبت پاسخ‌ها در حضورMemantine نیز به مدت ۳۰ دقیقه ادامه یافت در حالی که تفاوتی بین دامنه EPSPها قبل و پس از تجویز دارو مشاهده نشد. در این گروه نیز تحریک تتانیک کولترال‌های شافر موجب افزایش کمی در دامنه پاسخ‌های ناحیه CA1 شد. اما میانگین حداکثر این تقویت که حدود ۳۰ دقیقه به درازا کشید حدود ۱۰درصد بود که به معیار تعریف شده برای القای LTP در این تحقیق نمی‌رسد (F2,5=0.9155; p=0.449). دامنه پاسخ‌های ثبت شده در ۲ ساعت پایانی آزمایش بیانگر آن است که خصوصیات EPSPها به حد پایه و یا کمتر از آن بازگشته و هیچ گونه تقویتی در آنها مشاهده نمی‌شود (شکل ۳).

بحث

با ارائه یک عامل درمانی جدید، مطالعات گسترده In vivo و In vitro برای تائید علمی آن صورت می گیرد. در این راه مدل‌های آزمایشگاهی مناسب انتخاب و دارو روی حیوانات آزمایش می‌شود و در پایان با کاربرد محدود و احتیاط‌آمیز دارو در انسان تایید نهایی می‌شود. این روند ممکن است مدت‌ها طول بکشد و گاهی نیز عامل درمانی جدید مورد تایید قرار نگیرد (۲۹). این روند در ارتباط با نقش آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA در درمان برخی بیماری‌ها مانند سکته مغزی، تروما، پارکینسون، صرع، هانتینگتون، اعتیاد، دپرسیون، اضطراب و دردهای مزمن صدق می کند (۱۲، ۱۳، ۱۴، ۱۵). در چنین بیماری‌هایی گیرنده‌های NMDA به مدت طولانی و بیش از حد فعال می‌شوند. مهار این گیرنده‌ها اثرات محافظتی روی نورون‌ها نشان می‌دهد (۱۰، ۱۱، ۳۰). گیرنده‌های NMDA در القای LTP اهمیت زیادی دارند و آنتاگونیست‌های این گیرنده‌ها آن را مهار می کنند (۸). از سوی دیگر نقش گیرنده‌های NMDA در القای LTP غیر قابل انکار است و مهار این گیرنده‌ها در هیپوکامپ و کورتکس از وقوع LTP جلوگیری می کند (۳۱، ۳۲).

این موضوع نیز به اثبات رسیده است که برخی آنتاگونیست‌های این گیرنده‌ها قادر به مهار القای LTP نیستند. در یک مطالعه حتی به بهبود یادگیری متعاقب کاربرد آنتاگونیست گیرنده‌های (NMDA) نیز اشاره شده است. Memantine یکی از آنتاگونیست‌هایی است که عقاید متفاوتی از اثر آن بر روی LTP وجود دارد (۲۵، ۲۶). مطالعه حاضرنشان می‌دهد که اثرات Memantine بر مدل آزمایشگاهی تقویت انتقال سیناپسی در مدارهای هیپوکامپ مطلق نبوده و وابسته به غلظت مورد استفاده در آزمایش است.

در آزمایش‌های ما تحریک تتانیک کولترال‌های شافر در ناحیه CA3 تقویت قابل توجهی در پاسخ‌های پس سیناپسی تحریکی در نورون‌های ناحیه CA1 که با آنها سیناپس داده‌اند ایجاد کرد. تحقیقات بی‌شماری این نتیجه را تایید می کند. لازم به ذکر است که هیپوکامپ اصلی‌ترین ناحیه مغز است که برای آزمایش‌های القای LTP مورد استفاده قرار می گیرد. Memantine در غلظت‌های ۱۰ و ۲۰ میلی گرم بر هر کیلوگرم اثری روی EPSP ها در ناحیه CA1 نداشت. این نتیجه می‌تواند تایید کننده مطالعاتی باشد که معتقدند که Memantine در

Archive of SID

www.SID.ir

شرایط پایه که طی آن گیرنده‌های NMDA فعالیت زودگذری از خود نشان می‌دهند نقشی نداشته و اجازه می‌دهد تا جریان یونی از طریق کانال گیرنده برقرار شود (۳۴). بر اساس مطالعه حاضر افزایش غلظت دارو نیز نمی‌تواند فعالیت فیزیولوژیکی گیرنده‌های NMDA را تحت تاثیر قرار دهد. این نتیجه قابل قبول به نظر می‌رسد. زیرا تحت شرایط فعالیت پایه گیرنده‌های NMDA دپلاریزاسیون معمولی نیز می‌تواند Memantine اشغال کننده منفذ کانال را کنار بزند و جریان یونی را امکان‌پذیر سازد (۳۵).

بالاتر از این Dimpfel اثرات تسهیلی Memantine روی انتقال سیناپسی در هیپوکامپ را گزارش کرده است (۳۶). تتانیزاسیون کولترال‌های شافر در حضور غلظت ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم Memantine از وقوع LTP در ناحیه CA1 جلوگیری نکرد اما میزان آن را کاهش داد. مطالعات دیگری نیز موید امکان بروز LTP در حضور Memantine هستند. برخی محققان گزارش کرده‌اند که دوزهای پایین آنتاگونیست گیرنده‌های NMDA تحت شرایطی حتی می‌تواند به پدیده یادگیری کمک کند (۳۷). نتایج یک مطالعه نیز نشان داد که Memantine می‌تواند مدت زمان LTP را افزایش دهد و به بازیابی حافظه در ماز آبی موریس کمک کند (۲۷). به هرحال می‌تواند ناشی از این واقعیت باشد که فعالیت تونیک گیرنده‌های NMDA (بر خلاف پدیده یادگیری) به افزایش در Noise سیناپسی منجر شده است (۲۷، ۲۱). از سوی دیگر با افزایش غلظت Memantine به ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن، القای LTP تقریبا به طور کامل مهار شد. از آنجا که یکی از انواع LTP هیپوکامپی وابسته به گیرنده‌های NMDA است انتظار می‌رود آنتاگونیست این گیرنده‌ها از وقوع این نوع LTP در هیپوکامپ جلوگیری کند. گزارش‌هایی نیز وجود دارد که سایر آنتاگونیست‌های گیرنده‌های NMDA القای LTP آن را مهار کرده‌اند (۸). در مجموع با توجه به نتایج مطالعه حاضر به نظر می‌رسد که Memantine به عنوان آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده‌های NMDA به طور وابسته به غلظت می‌تواند وقوع LTP در ناحیه CA1 هیپوکامپ را مهار کند.

نتیجه‌گیری

در مجموع، نتایج این تحقیق حاکی از آن است که Memantine اثری بر فعالیت فیزیولوژیکی گیرنده‌های NMDA ندارد. به علاوه اثر این آنتاگونیست بر وقوع LTP در EPSPهای ثبت شده در ناحیه CA1 وابسته به غلظت است. به طوری که در غلظت ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تنها باعث کاهش میزان تقویت در پاسخ‌ها می‌شود و مهار کامل LTP در غلظت بالاتر ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم به دست می‌آید. مشاهدات ما در ارتباط با اثرات متفاوت Memantine بر پاسخ‌های پایه و LTP یافته‌های سایر محققان را تایید می‌کند که این آنتاگونیست غیررقابتی گیرنده‌های NMDA در شرایط انتقال سیناپسی پایه و دپلاریزاسیون شدید تعامل متفاوتی با گیرنده خود نشان می دهد.

References

1. Collingridge GL, Singer W: Excitatory amino acid receptors and synaptic plasticity. Trends Pharmacol Sci, 1990; 11: 290–296

2. Danysz W, Zajaczkowski W, Parsons CG: Modulation of learning processes by ionotropic glutamate receptor ligands. Behav Pharmacol, 1995; 6: 455–474

3. Dingledine R, Borges K, Bowie D, Trayelis SF: The glutamate receptor ion channels. Pharmacol Rew, 1999; 51: 8-61

4. Stuart A, Lipton SA: Failures and successes of NMDA receptor antagonists: molecular basis for the use of open-channel blockers like memantine in the treatment of acute and chronic neurologic insults. 2004; 1: 101–110

5. Maren S, Baudry M: Properties and mechanisms of long-term synaptic plasticity in the mammalian brain: relationships to learning and memory. Neurobiol Learn Mem, 1995; 63: 1–18

6. Asztely F, Gustafsson B: Ionotropic glutamate receptors: Their role in the expression of hippocampal synaptic plasticity. Mol Neurobiol, 1996; 12: 1–11

7. Morris RG, Anderson E, Lynch GS, Baudry M:.Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. 1986; 319: 774-776

8. Kleinschmidt A, Bear MF Winger W: Blockage of NMDA receptors disrupts experience-dependent plasticity of kitten striate cortex. Science, 1987; 238: 355–358

9. Rauschecker J Hahn S: Ketamine-xylazine anaesthesia blocks consolidation of ocular dominance changes in kitten visual cortex. Nature, 1987; 326: 183–185

10. Choi DW: Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. Neuron, 1988; 1: 623–634

11. Lipton SA Rosenberg PA: Excitatory amino acids as a final common pathway for neurological disorders. New Engl J Med, 1994; 330: 613–622

12. Muller WE, Mutschler E, Riederer P: Noncompetitive NMDA receptor antagonists with fast open-channel blocking kinetics and strong voltage-dependency as potential therapeutic agents for Alzheimer's dementia. Pharmacopsychiatry, 1995; 28: 113–124

13. Parsons CG, Danysz W, Quack G: Glutamate in CNS Disorders as a target for drug development—an update. Drug News Perspect, 1998; 11: 523–569

14. Danysz W, Parsons CG, Bresink I, Quack G:

Archive of SID
www.SID.ir

Glutamate in CNS disorders: a revived target for drug development? Drug News Perspect, 1995; 8: 261–277
15. Meldrum BS: Excitatory amino acid receptors and disease. Curr Opin Neurol Neurosurg, 1992; 5: 508–513
16. Kornhuber J, Bormann J, Retz W, Hubers M, Riederer P: Memantine displaces [3H]MK-801 at therapeutic concentrations in postmortem human frontal cortex. Eur J Pharmacol, 1989; 166: 589–590
17. Jensen FE: Perinatal hypoxic/ischemic brain injury. Mental Ret Res Rev, 1997; 3: 85–95
18. Chen HSV, Lipton SA: Mechanism of memantine block of NMDA-activated channels in rat retinal ganglion cells—uncompetitive antagonism. J Physiol (Lond), 1997; 499: 27–46
19. Chen HS, Pellegrini JW, Aggarwal SK, Lei SZ, Warach S, Jensen FE, Lipton SA: Open-channel block of N-methyl-D-aspartate (NMDA) responses by memantine: therapeutic advantage against NMDA receptor-mediated neurotoxicity. J Neurosci, 1992; 2: 4427-4436
20. Sobolevsky A, Koshelev SG, Khodorov BI: Interaction of memantine and amantadine with agonist-unbound NMDA-receptor channels in acutely isolated rat hippocampal neurons. J Physiol, 1998; 512: 47–60
21. Parsons CG, Gruner R, Rozental J, Millar J, Lodge D: Patch clamp studies on the kinetics and selectivity of N-methyl-Daspartate receptor antagonism by memantine (1-amino-3,5-dimethyladamantan). Neuropharmacology, 1993; 32: 1337–1350
22. Parsons CG, Panchenko VA, Pinchenko VO, Tsyndrenko AY, Krishtal OA: Comparative patch clamp studies with freshly dissociated rat hippocampal and striatal neurones on the NMDA receptor antagonistic effects of amantadine and memantine. Eur J Neurosci 1996; 8: 446-454
23. Parsons CG, Quack G, Bresink I, Baran L, Przegalinski E, Kostowski W, Krzascik P, Hartmann S, Danysz W: Comparison of the potency, kinetics and voltage-dependency of a series of uncompetitive NMDA receptor antagonists in vitro with anticonvulsive and motor impairment activity in vivo. Neuropharmacology, 1995; 34: 1239-1258
24. Kornhuber J, Weller M, Schoppmeyer K Riederer P: Amantadine and memantine are NMDA receptor antagonists. J Neural Transm. Gen Sect, 1994; 43: 91–104
25. Frankiewicz T, Potier B, Bashir ZI, Collingridge GL, Parsons CG: Effects of memantine and MK-801 on NMDA-induced currents in cultured neurones and on synaptic transmission and LTP in area CA1 of rat hippocampal slices. Br J Pharmacol 1996; 117: 689–697
26. Wenk GL, Danysz W, Mobley SL: MK-801, memantine and amantadine show neuroprotective activity in the nucleus basalis magnocellularis. Eur J Pharmacol. Environ Toxicol, 1995; 293: 267–270
27. Barnes CA, Danysz W, Parsons CG: Effects of the uncompetitive NMDA receptor antagonist memantine on hippocampal long-term potentiation, short-term exploratory modulation and spatial memory in awake, freely moving rats. Eur J Neurosci, 1996; 8: 565–571
28. Li S, Cullen WK, Anwyl R, Rowan MJ (2003) Dopamine-dependent facilitation of LTP induction in hippocampal CA1 by exposure to spatial novelty. Nat Neurosci 6 526-531
29. Muir KW, Lees KR: Clinical experience with excitatory amino acid antagonist drugs. Stroke, 1995; 26: 503–513
30. Meldrum B, Garthwaite J: Excitatory amino acid neurotoxicity and neurodegenerative disease. Trends Pharmac Sci, 1990; 11: 379–387
31. Malenka RC, Kauer JA, Zucker RS, Nicoll RA: Postsynaptic calcium is sufficient for potentiation of hippocampal synaptic transmission. Science, 1988; 242: 81-84
32. Artola A, Singer W: The involvement of N-methyl-D-aspartate receptors in induction and maintenance of long-term potentiation in rat visual cortex. Eur J.Neurosci, 1990; 12: 254–269
33. Lederer R, Radeke E, Mondadori C: Facilitation of social learning by treatment with an NMDA receptor antagonist. , 1993; 60: 220-224
34. Nowak L, Bregestovski P, Ascher P, Herbert A, Prochiantz A: Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurons. Nature, 1984; 307: 462–465
35. Parsons CG, Danysz W, Quack G: Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist—a review of preclinical data. Neuropharmacology, 1999; 38: 735–767
36. Dimpfel W: Effects of memantine on synaptic transmission in the hippocampus in vitro. Arzneim Forsch Drug Res, 1995; 45: 1–5
37. Mondadori C, Weiskrantz L, Buerki H, Petschke F, Fagg GE: NMDA receptor antagonists caon enhance or impair learning performance in animals. Exp Brain Res, 1989; 75: 449–456

Archive of SID

www.SID.ir