

# Spreading Depression: Mechanism of Action in Neuroinflammatory Diseases

Arezou Eshaghabadi Niasari<sup>1</sup>, Ali Gorji<sup>2,3</sup>, Hanieh Jalali\*

<sup>1</sup>Department of Animal Biology, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran

<sup>3</sup>Epilepsy Research Center, Department of Neurosurgery, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster, Germany

## Article Info:

Received: 5 Sep 2023

Revised: 2 Jan 2024

Accepted: 15 Jan 2024

## ABSTRACT

**Introduction:** Spreading Depression (SD) is a pathophysiological phenomenon that occurs as a transient wave of depolarization of neurons and glial cells, and results in a temporary suppression of the activity of neurons. In this phenomenon, there is a disturbance in the distribution and balance of ions between the extracellular and intracellular environments and in cellular metabolism. Furthermore, SD is accompanied by a short increase in bioelectrical activity, followed by a strong transient depression of neuronal activity and a long-term excitability of the neuronal network. Recently, the neuroinflammatory function of this phenomenon, as one of the main contributors to neurological diseases, has been widely investigated. The role of SD has been revealed in some neurological diseases, such as migraine with aura, epilepsy, transient global amnesia, and cerebrovascular diseases, including cerebral ischemia-infarction and stroke, as well as intracranial hemorrhage caused by traumatic head injury. **Conclusion:** Despite the large and growing body of evidence, the exact mechanism of SD propagation is still not clear and requires more in-depth investigations. Therefore, in this review, we discuss the underlying mechanism of SD and highlight the role of SD in the development of neuroinflammatory diseases.

## Keywords:

1. Cortical Spreading Depression
2. Brain Injuries, Traumatic
3. Neuroinflammatory Diseases

\*Corresponding Author: Hanieh Jalali

Email: jalali@khu.ac.ir

## پدیده مهار منتشرشونده: مکانیسم اثر در بیماری‌های التهاب عصبی

آرزو اسحق آبادی نیاسری<sup>۱</sup>، علی گرجی<sup>۲</sup>، هانیه جلالی<sup>۳\*</sup>

<sup>۱</sup>گروه علوم جانوری، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران  
<sup>۲</sup>مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیا، تهران، ایران  
<sup>۳</sup>مرکز تحقیقات صرع، گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه مونسستر، مونسستر، آلمان

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۲۵ دی ۱۴۰۲

اصلاحیه: ۱۲ دی ۱۴۰۲

دریافت: ۱۴ شهریور ۱۴۰۲

## چکیده

**مقدمه:** مهار منتشر شونده یک پدیده پاتوفیزیولوژیک است که به صورت موج‌گذرای دپلاریزاسیون نورون‌ها و سلول‌های گلیال دیده می‌شود و منجر به مهار موقتی فعالیت‌های سلول‌های عصبی مغزی می‌شود. در این پدیده به دلیل اختلال در توزیع و توازن یون‌ها و آب بین محیط‌های خارج و داخل سلولی یک افزایش کوتاه مدت فعالیت الکتریکی در تحریک پذیری سلول‌های عصبی، سپس کاهش شدید این فعالیت‌ها و به دنبال آن افزایش تحریک پذیری بافت عصبی صورت می‌گیرد. تحقیقات اخیر به نقش این پدیده در ایجاد التهاب در بافت عصبی که می‌تواند زمینه ساز بیماری‌های عصبی گردد تاکید دارد. مهار منتشر شونده در برخی از بیماری‌های عصبی مانند میگرن با اورا، صرع، فراموشی کلی گذرا و بیماری‌های عروقی مغزی نظیر ایسکمی- انفارکتوس مغزی و خونریزی داخل جمجمه مشاهده می‌شود و به نظر می‌رسد در پاتوفیزیولوژی این بیماری‌ها نقش مهمی ایفا می‌کند. لذا درک مکانیسم‌های دخیل در این پدیده می‌تواند به جلوگیری و یا طراحی درمان‌های نوین در بیماری‌های عصبی کمک کند.

**نتیجه‌گیری:** با وجود سال‌ها تحقیق و بررسی و ارائه هزاران گزارش و مقاله در مورد پدیده مهار منتشر شونده، هنوز دلایل اصلی ایجاد این اختلال مشخص نیست و نیاز به بررسی‌های دقیق‌تر و بیشتری دارد. در مقاله حاضر آخرین مکانیسم‌های دخیل در پدیده مهار منتشر شونده مرور شده و نقش این پدیده در ایجاد و یا گسترش بیماری‌های عصبی مورد ارزیابی قرار گرفت.

## واژه‌های کلیدی:

- ۱- مهار منتشرشونده قشری
- ۲- ضربه‌های مغزی
- ۳- بیماری‌های التهابی عصبی

\*نویسنده مسئول: هانیه جلالی

پست الکترونیک: jalali@khu.ac.ir

## مقدمه

سپس در تمام جهات با سرعت ۲-۳ میلی‌متر در دقیقه پخش می‌شود، به طوری که مناطق دورتر به طور متوالی دچار تغییرات بیوالکتریکی موقت مشابهی می‌شوند (۲).

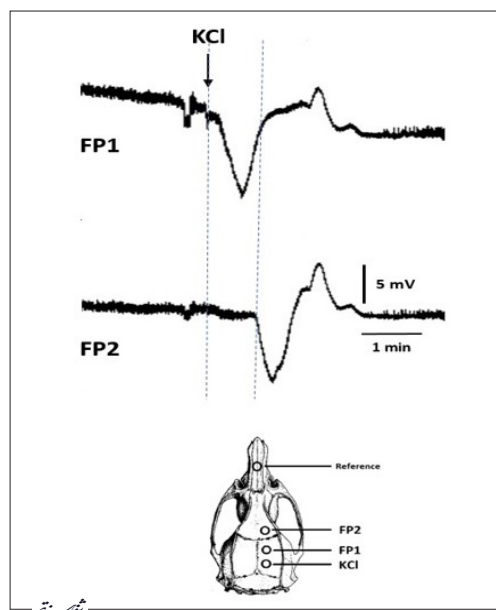
تظاهرات SD یک پتانسیل منفی خارج سلولی در حال انتشار با دامنه ۳۰-۱۰ میلی‌ولت با مدت زمان حدود ۵-۱۰ دقیقه است که ممکن است با تغییرات بیوالکتریکی مثبت قبل یا بعد از آن همزمان گردد. زیربنای این دپلاریزاسیون عصبی- گلیال یک تغییر چشمگیر در توزیع یون‌ها بین فضاهای خارج و داخل سلولی است. پتاسیم و هیدروژن از سلول‌ها آزاد می‌شوند، در حالی که سدیم، کلسیم و کلر همراه با آب وارد سلول می‌شوند و باعث متورم شدن سلول‌ها و کاهش حجم فضای خارج سلولی می‌شوند (تصویر ۱) (۸-۵). اختلالات SD با افزایش مصرف گلوکز و اکسیژن و تغییرات اندازه شریان‌ها همراه است. بهبودی عملکرد سلول‌های عصبی وابسته به تولید انرژی در چرخه سلولی دارد (۱۰-۹). SD با تاثیر بر روی سدخونی مغزی می‌تواند باعث ایجاد آدم در بافت عصبی شود. این آدم در بافت عصبی که اغلب موقتی و گذرا می‌باشد، می‌تواند سبب تغییر عملکرد سلول‌های عصبی و میکروگلیا گردد (۱۲-۱۱).

## مکانیسم‌های ایجاد و انتشار SD

نورون‌ها از تغییرات الکتروشیمیایی برای هدایت سیگنال در مغز استفاده می‌کنند. آن‌ها این انرژی را به شکل گرادبان‌های یونی در سراسر غشای سلول ذخیره می‌کنند و یون‌های اصلی درگیر در تحریک پذیری نورون‌ها سدیم، پتاسیم و کلرید هستند. یک پیام الکتریکی در یک نورون فقط به مقدار کمی

پدیده مهار منتشر شونده (Depression Spreading, SD) به اختصار SD)، یک پتانسیل بیوالکتریک قوی است که معمولاً در قشر خاکستری سیستم عصبی مرکز مشاهده می‌شود. جایگاه و اهمیت آن برای عملکرد مغز و مکانیسم بیوفیزیکی آن سالهاست که محققان را مجذوب خود کرده است. (۱). SD یک پدیده جدید نیست چراکه اولین بار حدود ۸۰ سال پیش توصیف شده است (۲). تلاش‌ها برای توضیح مکانیسم آن تا همین اواخر رضایت‌بخش نبود و این تا حدی به این دلیل بود که خواص بیوفیزیکی نورون‌ها بطور کامل شناخته نشده بودند. بتدریج این نارسایی‌ها برطرف شده‌اند و اخیراً تئوری‌های جدید بر اساس داده‌های آزمایشگاهی قابل اعتماد پیشنهاد شده است. (۱). توجه به SD به دلیل اینکه ممکن است زمینه ساز بروز برخی بیماری‌های عصبی باشد مهم است، اما جدای از ملاحظات بالینی، درک مکانیسم آن برای ایجاد یک تصویر کامل از فیزیولوژی عصبی مغز ضروری است (۱).

SD یک موج دپلاریزاسیون منتشرشونده است که با کاهش شدید فعالیت بیوالکتریک عصبی برای مدت چند دقیقه همراه می‌باشد. SD یک پدیده بیوالکتریکی است که توسط تحریک موضعی در اکثر مناطق ماده خاکستری مثل قشر مغز، هیپوکامپ و مخچه و در انواع گونه‌های حیوانی ایجاد می‌شود (۳). موج SD با تداوم امواج دپلاریزاسیون که همراه با شکست هموستاز یونی و القای آدم سلولی می‌باشد همراه است (۴). این پدیده ابتدا در محل تحریک شده ظاهر می‌شود و



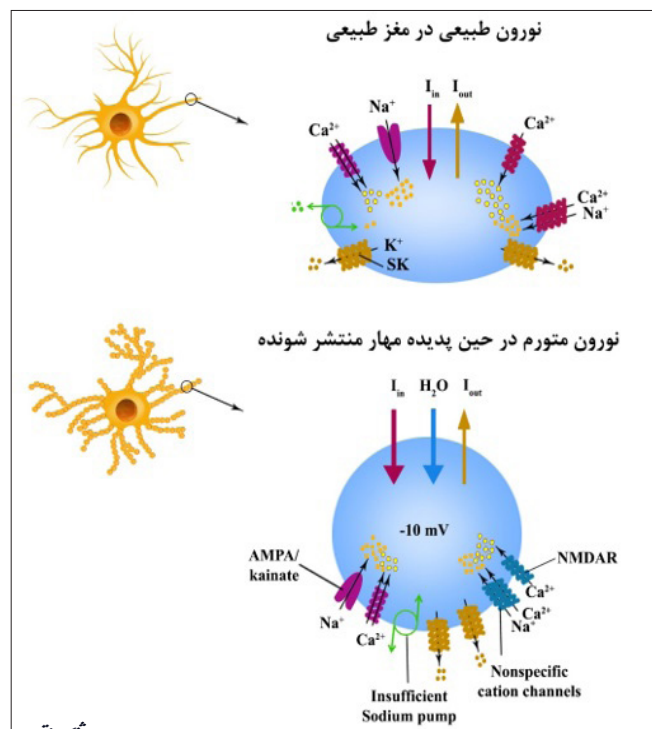
تصویر ۱- نمونه ای از تغییرات در Electroencephalogram (EEG) و پتانسیل DC (Direct Current) آهسته ثبت شده در طول مهار منتشرشونده قشر مغز (CSD). ثبت‌های الکتروفیزیولوژیک نشان‌دهنده کاهش فعالیت الکتریکی قشر مغز و ظهور یک تغییر پتانسیل آهسته منفی (FP). در حین CSD در دو نقطه قشری (۱ و ۲) روی سطح قشر مغز موش صحرایی است. CSD با استفاده از یک توپ پنبه ای (قطر ۱-۲ میلی‌متر) آغشته به محلول ۲ درصد (KCl) تقریباً ۲۷۰ میلی‌مولار به مدت ۱ دقیقه بر روی قشر خلفی مغز ایجاد شد. پیکان رو به پایین زمان تزریق KCl را نشان می‌دهند. نمودار جمجمه موقعیت‌های ثبت ۱ و ۲ (روی قشر جداری) و موقعیت الکترود مرجع (Reference)، روی استخوان‌های بینی و همچنین محل محرک KCl را نشان می‌دهد.

غلظت  $K^+$  خارج سلولی در تحریک و انتشار پدیده SD تعیین کننده به نظر می‌رسد. در شرایط فیزیولوژیکی، غلظت  $K^+$  خارج سلولی نسبتاً کم است (۴-۵ mm). غلظت  $K^+$  می‌تواند به سرعت به دنبال SD افزایش یابد (تا ۶۰ mm). از آنجایی که الکتریسیته بین دو طرف غشای سلولی باید حفظ شود و غشاء ظرفیت محدودی دارد، تغییرات در غلظت یون و دپلاریزاسیون پایدار نمی‌تواند از یک جریان یونی منفرد ناشی شوند، بلکه توسط مجموعه‌ای از جریان‌های مخالف ناشی می‌شوند. باید این مفهوم را در نظر داشت SD فرآیندی است که بر تغییر هموستاز یونی تکیه دارد و زمانی اتفاق می‌افتد که هجوم کاتیون‌های غیرفعال در غشاهای سلولی از ظرفیت پمپ  $Na^+$  و  $K^+$  وابسته به ATP فراتر رود. تخلیه انبوه پتانسیل غشایی که در SD مشاهده می‌شود، یک جابجایی مشخص در پتانسیل خارج سلولی ایجاد می‌کند که می‌تواند به بزرگی ۳۰ mV باشد (۱۳).

این تغییر پتانسیل شروع آهسته‌ای دارد و تشخیص آن با دستگاه‌های ثبت امواج مغزی AC (Alternating current) دشوار است. برای مشاهده آن، یک تقویت مستقیم جفت نشده (DC) مورد نیاز است. به همین دلیل، به طور کلاسیک به آن تغییر DC گفته می‌شود (۱۴) (تصویر ۲). پدیده SD به صورت *in vivo* در چندین گونه حیوانی و بصورت *in vitro* در برش‌های مغزی تحت شرایط مختلف

انرژی نیاز دارد. در طی یک پتانسیل عمل، جریان یون‌های بسیار کمی از طریق کانال‌های غشایی خاص باعث می‌شود که پتانسیل غشاء در یک میلی ثانیه ایجاد شود. فعالیت پمپ  $Na^+/K^+-ATPase$  در بازبایی هموستاز یونی سلول‌ها بسیار مهم است. مغز حدود ۲۰ درصد از انرژی پایه بدن را مصرف می‌کند و پمپ‌های  $Na^+/K^+$  حدود نیمی از این سهم ۲۰ درصدی را در حفظ گرادیان‌های یونی مصرف می‌کنند.

سلول‌های گلیال نیز نقش مهمی در برقراری بافر یون‌های  $K^+$  در فضای خارج سلولی و جذب گلوتامات آزاد شده از سیناپس‌های تحریکی دارند و در نتیجه از واکنش‌های تحریکی جلوگیری می‌کنند. با این حال، زمانی که غلظت این مولکول‌ها از یک آستانه خاص فراتر رود، سلول‌های گلیال دیگر نمی‌توانند با این جریان مقابله کنند. این منجر به تجمع عظیم پتاسیم و گلوتامات خارج سلولی و دپلاریزاسیون شدید سلولی همراه با از دست دادن مقاومت غشایی و تغییرات شدید در غلظت یون‌های درون و خارج سلولی می‌شود که از تولید پتانسیل‌های عمل جلوگیری می‌کند. در شروع یک پتانسیل عمل، پتانسیل غشاء به دلیل باز شدن کانال‌های سدیم به سرعت بالا می‌رود و به طور موقت جریانی به سمت داخل ایجاد می‌کند که توسط جریان‌های بیرونی متعادل نمی‌شود.



تصویر ۲- مکانیسم SD در نورون. تصویر بالا، جا به جایی‌های یونی را در نورون سالم نشان می‌دهد. تعاملی که بین ورود یون‌های سدیم ( $Na^+$ ) و کلسیم ( $Ca^{2+}$ ) از یک سو و یون پتاسیم ( $K^+$ ) از سوی دیگر سبب حفظ شرایط فیزیولوژیک نورون می‌شود که این شرایط با عملکرد صحیح پمپ‌های سدیمی و کلسیمی و نقش آنها در خارج کردن این یونها از نورون، تداوم می‌یابد. تصویر پایین، ورود یون‌های سدیم و کلسیم و مختل شدن تعادل یونی به دنبال SD را نشان می‌دهد که میزان جریان ورودی بیش از جریان خروجی می‌باشد و پمپ‌های سدیمی و کلسیمی توانایی خود را برای خارج کردن این یون‌ها از نورون از دست داده‌اند. در نهایت نورون متورم شده که منجر به از بین رفتن انرژی الکتروشیمیایی و بی‌نظمی در توزیع یون‌ها می‌شود. حجم خارج سلولی (ECV: Extracellular volume) در نورون طبیعی ۲۰ درصد و در نورون متورم ۵ درصد است.

این تغییرات ژنی می‌تواند سبب تغییر عملکرد در سیستم عصبی شود (۳۸). تغییرات التهابی به دنبال پدیده مهار منتشر شونده می‌تواند بر روی فعالیت مدارهای عصبی در مغز تاثیر گذاشته و سبب افزایش تحریک پذیری نورون‌ها گردد. به‌عنوان مثال این تغییرات فعالیت نورونی به دنبال پدیده مهار منتشر شونده در شرایط خاصی می‌تواند منجر به بروز تشنج گردد (۳۹).

همچنین تغییرات التهابی به دنبال پدیده مهار منتشر شونده می‌تواند بر روی فعالیت سلول‌های میکروگلیا که سلول‌های اصلی در ایمنی ذاتی مغز می‌باشد تاثیر گذاشته و منجر به پیشرفت بیماری‌های عصبی نظیر میگرن گردد (۴۰). پدیده مهار منتشر شونده می‌تواند با تغییر در تنظیم نورون‌ها و سیناپس‌ها بر روی فاکتورهای موثر در استرس اکسیداتیو تغییراتی ایجاد کند که سبب بیماری‌های عصبی می‌شود (۴۱-۴۲).

### نقش بیان ژنی در SD

مطالعات نشان داده است که SD بیان ژن‌های عصبی نظیر HO-1، COX-2، PKC $\delta$  و غیر عصبی نظیر HO-1 را در قشر مغز القا می‌کند. فعال‌سازی رونویسی این ژن‌های دیرپاسخ، نیاز به سنتز پروتئین دارد، که به طور کلی در طول SD کاهش می‌یابد (۴۳).

در مطالعه وانگ و همکاران نشان داده شد که CSD مکرر به طور قابل توجهی سطوح mRNA CGRP را در ۲۴ ساعت پس از CSD در قشر مغز موش‌های صحرایی همان طرفی که CSD ایجاد شده است، افزایش می‌دهند. این افزایش CGRP در قشر پیشانی، حرکتی، حسی-تنی و بینایی همان طرف رخ می‌دهد، اما در قشر سینگولات یا قشر طرف مقابل مشاهده نشد CSD. همچنین بیان پپتید CGRP را در قشر همان طرف، اما نه طرف مقابل، القا می‌کند. CSD مکرر مکانیسمی برای افزایش طولانی مدت CGRP در قشر مغز فراهم می‌کند که ممکن است به میگرن و سردرد پس از سانحه مرتبط است. CSD با تولید گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) منجر به ایجاد آبشارهای التهابی شود که بیان ژن CGRP و ژن COX2 قشر مغز را افزایش دهد (۴۴).

در مطالعه‌ای دیگر مشاهده شد که القای SD، ۱۶ ژن که شامل ژن‌های مرتبط با تکثیر سلولی نظیر FOS، JUN و DUSP6، ژن‌های مرتبط با فعالیت سیناپسی نظیر ARC و HOMER1 و ژن‌های مرتبط با التهاب نظیر PTGS2، EGR2، و NR4A1 بودند، به طور قابل توجهی افزایش یافتند. همچنین بیان ژن به‌عنوان تابعی از فاصله از محل شروع SD متفاوت است، با تفاوت‌های بیانی بیشتر در مناطق دورتر مشاهده می‌شود. این در حال بود که افزایش بیان ژن‌های

تجربی مورد مطالعه قرار گرفته است (۹). همچنین در بافت قشر مغز انسان در شرایط آزمایشگاهی و در هیپوکامپ انسان، استریاتوم و قشر مغز حیوانات مشاهده شده است (۱۹-۱۵). همچنین SD می‌تواند در طناب نخاعی نیز ایجاد و منتشر شود (۲۰). اگر حساسیت بافت به طور مصنوعی افزایش یابد، می‌توان SD را به طور مکرر ایجاد کرد. هیپوگلیسمی و هیپوکسی و همچنین تغییر محیط یونی خارج سلولی با استفاده از محلول‌هایی حاوی پتاسیم، کلرید سدیم یا با جایگزینی کلر با آنیون‌های دیگر، سبب ایجاد SD در بافت عصبی می‌شود. با افزایش منیزیم یا کلرید سدیم، یا با جایگزینی سدیم با کاتیون‌های دیگر شانس بروز SD کاهش می‌یابد یا از وقوع آن جلوگیری می‌شود. SD توسط تحریکات مکانیکی، شیمیایی و الکتریکی نیز ایجاد می‌شود (۱۵)، در یک دهه اخیر مطالعات فراوانی بر روی SD در مغز انسان در بیماری‌های مختلف نظیر اسکیمی مغزی، خونریزی مغزی و صرع صورت گرفته است.

هیچ توضیحی در مورد نحوه انتشار SD ارائه نشده است که تمام حقایقی را که در حال حاضر ثابت شده است را توضیح دهد. فرضیه‌ای که مورد پذیرش اکثریت قرار گرفت این است که گسترش SD احتمالاً ناشی از انتشار واسطه‌های شیمیایی، به احتمال زیاد پتاسیم و گلوتامات در مایع بینابینی سلولی می‌باشد (۲۱). با توجه به ظرفیت‌های سیگنال دهی بالقوه گسترده امواج کلسیم، مشاهدات برهمکنش بین آستروسیت‌ها و نورون‌ها در کشت سلولی نشان داده است که امواج کلسیم در شروع و انتشار SD نقش دارند (۲۲-۲۴). اعتقاد بر این است که آستروسیت‌ها، در انتشار موج SD دخالت دارند. آستروسیت‌ها که عموماً به‌عنوان سلول‌های پشتیبانی کننده در سیستم عصبی شناخته می‌شوند، به طور مشخص وظایفی مانند ایجاد و حفظ تعادل یونی، تنظیم سطوح خارج سلولی ناقلین عصبی و تأمین ملزومات انرژی مثل لاکتات، آلانین و گلوتامین را بر عهده دارند (۲۵).

دلایل متعددی وجود دارد که SD در برخی از اختلالات بالینی از جمله میگرن، بیماری‌های عروق مغزی، ضربه به سر و فراموشی کلی گذرا نقش دارد. تعدادی بررسی در مورد SD وجود دارد اما هیچ یک از آن‌ها تمام شواهد قابل تصور از نقش SD را در مورد بیماری‌های عصبی توجیه نمی‌کند (۲۶-۳۶).

### SD و نقش آن در ایجاد التهاب در سیستم عصبی

SD با ایجاد التهاب عصبی و تحریک مکانیسم‌های استرس اکسیداتیو می‌تواند فعالیت فیزیولوژیک بافت عصبی را تحت تاثیر خود قرار دهد و زمینه ساز بیماری‌های متفاوت عصبی گردد (۳۷). SD می‌تواند بطور معنی‌داری سبب افزایش ژن‌های مربوط به التهاب عصبی گردد که

افزایش پیدا نکردند. بیان CCL2 نیز پس از CSD با اوج تاخیر بیشتر (در حدود ۲ ساعت) افزایش می‌یابد.

در مقایسه با IL-1، CCL2، و TNF-a، بیان IL-6 در دو پیک جداگانه در ۱ و ۱۲ ساعت پس از CSD های متعدد وجود داشته است. البته بیان IL-6 تا ۲۴ ساعت به سطح پایه خود بازگشت. افزایش بیان VCAM-1 در هیچ نقطه زمانی پس از CSD در موش مشاهده نشد. اولین نقطه زمانی افزایش قابل توجه بیان mRNA IL-1، ۱۰ دقیقه پس از یک CSD بود (۴۹).

مطالعات برش مغز در شرایط آزمایشگاهی تأیید کرد که کاهش Kcnq2/Kv7.2 یا مهار دارویی به طور ذاتی آستانه گسترش SD در قشر مغز را کاهش می‌دهد، در حالی که فعال‌کننده‌های دارویی Kv7.2 آستانه رخ دادن SD را افزایش می‌دهند.

این نتایج، Kcnq2/Kv7.2 را به‌عنوان یک ژن تنظیم کننده در گسترش SD شناسایی می‌کنند و به گسترش SD به‌عنوان یک جزء پاتوفیزیولوژیکی بالقوه مهم بیماری اشاره می‌کنند. همچنین فعال‌سازی کانال Kcnq2/Kv7.2 را به‌عنوان یک هدف درمانی بالقوه برای جلوگیری از گسترش SD اشاره می‌کند (۵۰).

تغییرات مولکولی ناشی از CSD ممکن است به مکانیسم‌های بیماری‌زای درد میگرنی و سردرد پس از آسیب مغزی کمک کند. بافت اطراف ضایعه پاسخ التهابی موضعی قوی با افزایش بیان mRNA تمام سایتوکاین‌های کلیدی نظیر IL-1b، TNF و IL-6 نشان می‌دهد. افزایش بیان TNF mRNA و IL-1b نیز در ۲-۴ ساعت پس از CSD های متعدد گزارش شده است. بیان بیش از حد IL-6 و TGFb به ناحیه اطراف محل آسیب اولیه محدود شد که به این احتمال اشاره می‌کند که CSD نقش‌های متفاوتی در ایجاد التهاب عصبی در بافت عصبی آسیب‌دیده بازی می‌کند. با این حال، اثر سرکوب‌کننده TNF بر CSD نشان می‌دهد که تنظیم مثبت TNF پس از CSD ممکن است یک عملکرد محافظتی عصبی نیز داشته باشد.

بیان بیش از حد و مداوم mRNA پانکسین ۱ (Pax1) به دنبال CSD نشان دهنده این واقعیت است که CSD محرک اصلی افزایش بیان Pax1 است. فعال‌سازی سریع Pax1 در عرض چند دقیقه پس از CSD باعث تشکیل التهاب و آزادسازی مولکول‌های پیش التهابی مانند IL-1b می‌شود. مهارکننده‌های کانال‌های Pax1 آبشار سیگنالینگ التهابی را سرکوب می‌کنند و فعال سازی سه قلو ناشی از CSD را مهار می‌کنند. علاوه بر این، بیان mRNA CGRP را در پارانشیم قشر دست نخورده افزایش می‌دهد. این در حالی است که CGRP

ناشی از SD نیز با مهار پیش‌بینی‌شده مسیره‌های مرتبط با مرگ سلولی و آپوپتوز همراه بودند (۴۵).

باز شدن کانال‌های عصبی Pax1 مرتبط با CSD، مولکول‌هایی را آزاد می‌کند که باعث ایجاد یک آبشار التهابی می‌شود که آستروسیت‌های اطراف را فعال می‌کند و منجر به آزادسازی پایدار واسطه‌های التهابی می‌شود. در موش‌های حامل جهش‌های W887R یا G301R انسانی، CSD رخ می‌دهد. جهش‌های ATP1A2 با افزایش تمایل به بروز CSD به دلیل افزایش سطوح  $K^+$  و گلوتمات سیناپسی در نتیجه ناکارآمدی پمپ  $Na^+/K^+$  ATPase، به پاتوفیزیولوژی میگرن فامیلیال همی پلژیک کمک می‌کنند در حالی که بسیاری از جهش‌های FHM2 ATP1A2 فعالیت پمپ را از بین می‌برند یا تا حد زیادی کاهش می‌دهند (۴۶). بیان کانکسین ۳۶ (CX36) در انتشار CSD نقش دارد. این در حالی است که ایجاد CSD به پانکسین‌ها بستگی ندارد (۴۷).

همچنین از دست دادن عملکرد ژنتیکی ژن P2x7 و سرکوب دارویی کمپلکس منافذ P2X7-PANX1 از گسترش دپلاریزاسیون جلوگیری می‌کند. علاوه بر این، این تغییرات بیان پپتید مرتبط با ژن کلسی‌تونین در گانگلیون سه قلو و c-Fos در هسته دمی سه قلو را مهار می‌کنند. بررسی‌ها نشان داده است که کمپلکس منافذ P2X7-PANX1 یک عامل تعیین‌کننده حیاتی در گسترش حساسیت دپلاریزاسیون و پیامدهای آن که مربوط به ارتباط بالقوه آن با اختلالاتی مانند میگرن است، می‌باشد. با این حال، پس از گسترش SD، ژن‌های مربوط به سیستم ایمنی به طور انتخابی تنظیم می‌شوند. در نتیجه، منافذ P2X7/PANX1 یک عامل تعیین‌کننده مهم برای گسترش حساسیت دپلاریزاسیون، و همچنین فعال‌سازی سیستم التهابی و تری‌ژمینوواسکولار، در پاسخ به دپلاریزاسیون گسترده است. مهارکننده‌های منافذ P2X7/PANX1 کاندیدایی برای درمان گسترش SD و التهاب عصبی را فراهم می‌کنند، که مربوط به اختلالات عصبی مرتبط با SD، مانند میگرن و سکته است (۴۸).

در یک مطالعه القای CSD مکرر بیان اینترلوکین-۱ (IL-1)، کموکین (موتیف C-C) لیگاند ۲ (CCL2) و بیان mRNA ژن فاکتور نکروز تومور (TNF-a) را به طور چشمگیری افزایش داد. حتی یک CSD می‌تواند بیان ژن پیش‌التهابی را با رابطه دوز-پاسخ تحریک کند. ما بیان mRNA IL-1 را در اوایل ۱۰ دقیقه پس از یک CSD شناسایی کردیم، که در عرض ۲ ساعت حتی پس از چندین CSD کاهش یافت. مطالعات قبلی افزایش بیان IL-1b را در قشر موش یا CSF موش در زمانی که ۱-۴ ساعت پس از CSD های متعدد اندازه‌گیری شد، شناسایی کرده‌اند، در حالی که سایر فاکتورها

بیماری‌های عروق مغزی خطر تشنج‌های دیررس پس از خونریزی را افزایش می‌دهد و شواهدی را ارائه می‌دهد که نشان دهندهٔ صرع‌زایی ذاتی SD است (۵۶). در زیر به نقش SD در بیماری‌های عصبی پرداخته می‌شود.

### SD در میگرن با اورا

میگرن نوعی سردرد است که با حملات درد با ویژگی‌های ضربان‌دار با شدت متوسط تا شدید همراه می‌باشد، معمولاً یک طرفه است و ۴ تا ۷۲ ساعت طول می‌کشد. به طور کلی، میگرن با فعالیت بدنی بدتر می‌شود و اغلب با علائمی نظیر فونوفوبیا، فتوفوبیا، تهوع و استفراغ همراه است. تقریباً در یک سوم موارد، حملات میگرنی با علائم گذرا شناخته شده به‌عنوان «هاله یا اورا» که کاملاً قابل برگشت هستند، پیش می‌آیند: علائم بینایی، حسی، دیسفاژیک یا هرچند به ندرت، علائم حرکتی یا پایه‌ای که معمولاً بین ۵ تا ۶۰ دقیقه طول می‌کشد (۹). طبقه‌بندی انجمن بین‌المللی سردرد (International Headache Society) بر اساس وجود اورا، حملات میگرنی را با یا بدون اورا توصیف می‌کند. میگرن مزمن به صورت داشتن سردرد به مدت ۱۵ روز یا بیشتر در ماه، حداقل برای سه ماه، با حداقل هشت روز در ماه با ویژگی‌های میگرنی تعریف می‌شود (۵۷).

هاله بینایی یک سندرم بسیار مشخص است که تقریباً در یک سوم مبتلایان به میگرن رخ می‌دهد. سردرد معمولاً به دنبال علائم اورا عصبی، مستقیماً یا پس از یک فاصله زمانی کمتر از یک ساعت رخ می‌دهد اما ممکن است منجر به درد نشود (۵۸-۵۹). لشلی در سال ۱۹۴۱ حدس زد که اختلالات از مرکز میدان بینایی شروع شده و در عرض ۱۵-۱۰ دقیقه به قسمت‌های دیگر انتشار می‌یابد. او تخمین زد که موجی از تحریک شدید و به دنبال آن موجی از مهار کامل فعالیت در سراسر قشر بینایی با سرعت ۳ میلی‌متر در دقیقه پخش می‌شود (۶۰). در سال ۱۹۴۵، لئو و موریسون پیشنهاد دادند که حرکت آهسته اسکوتوما در حوزه بینایی یا حسی به پدیده SD مربوط می‌شود (۶۱). برآوردها و پیشنهادات مشابهی بعداً توسط برخی محققین دیگر انجام شد (۶۲-۶۳). SD شامل موجی از فعال‌سازی عصبی است که به دنبال آن سرکوب فعالیت عصبی به آرامی در سطح مغز پخش می‌شود (۶۴). روند گسترش تحریک و مهار SD می‌تواند ویژگی‌های تحریک کننده و سپس سرکوب کننده علائم عصبی اورا میگرنی و کیفیت انتشار آن‌ها را توجیه کند.

سهام سیستم پاراسمپاتیک نیز در حمله میگرنی با شواهد بالینی در مورد مشاهده علائم پاراسمپاتیک اتونوم جمجمه، مانند اشک ریزش، آبریزش بینی و ادم پلک در تقریباً ۳۰ درصد از بیماران میگرنی که در طول حملات

نقش مهمی در انتقال درد و مکانیسم‌های ایجاد درد در میگرن دارد و سطح سرمی CGRP در اوایل حملات میگرنی افزایش می‌یابد، CGRP خارجی باعث سردرد در بیماران میگرنی می‌شود و درمان موفقیت‌آمیز سردرد منجر به عادی‌سازی سطوح CGRP می‌شود. ارتباط بین افزایش سطح سرمی CGRP و سیتوکین‌های پیش التهابی در بیماران میگرنی گزارش شده است. بر اساس شواهد، می‌توان پیشنهاد کرد که بیان بیش از حد CGRP در قشر مغز به دنبال CSD ممکن است در ایجاد سردرد میگرنی نقش داشته باشد. (۵۱)

در مطالعه‌ای دیگر دیده شد که اندازه سلول‌های نورون‌های گانگلیون سه قلوئی سنتر کننده mRNA CGRP پس از CSD به طور قابل توجهی بزرگتر از گروه کنترل بود. در مورد اثر CSD بر تولید و انتشار CGRP در بافت TG اطلاعات بسیار کمتری وجود دارد. CSD مکرر در بیش از ۹۰ دقیقه منجر به افزایش CGRP شد در آزمایش‌های CSD موش، سنجش‌های RT-PCR افزایش بیان mRNA CGRP را در قشر مغزی همان طرف و آمیگدال نشان دادند. علاوه بر این، CSD مقدار CGRP را در سطح پیتید در قشر مغز همان طرف افزایش می‌دهد. همچنین CSD یک تغییر رو به بالا در اندازه نورون TG سنتر کننده mRNA CGRP ایجاد می‌کند. این یافته این احتمال را افزایش می‌دهد که CSD ممکن است CGRP اتوکراین را افزایش دهد، بنابراین منجر به قرار گرفتن در معرض بالاتر گیرنده CGRP با لیگاند آن می‌شود. (۵۲)

### بیماری‌های التهابی سیستم عصبی و SD

وقوع SD با التهاب سیستم عصبی در ارتباط نزدیک می‌باشد (۵۳). گیرنده‌های شبه تول (TLR)، خانواده‌ای از پروتئین‌های فراغشایی تکاملی و بخش محوری سیستم ایمنی ذاتی، اجزای کلیدی فرآیندهای التهابی در اختلالات عصبی مختلف، از جمله Cerebrovascular diseases و بیماری‌های التهاب عصبی هستند که در وقوع SD فعال می‌شوند. علاوه بر این، چندین آزمایش in vivo و tro نقش حیاتی TLRهای مختلف مانند TLR4 و TLR7 را در آسیب عصبی و مرگ سلولی و همچنین تحریک فرآیندهای تخریب عصبی نشان داد. SD منجر به تغییر در بیان TRL3 و TRL4 در مغز می‌شود (۵۴).

وقوع SD در بیماری‌های عروق مغزی مختلف (مانند خونریزی داخل جمجمه، سکته مغزی و خونریزی زیر عنکبوتیه) گزارش شده است و شباهت‌های زیادی بین اورا در بیماری میگرن و SD وجود دارد. علاوه بر این، مطالعات بالینی و تجربی نشان داد که SD ممکن است در صرع، اختلالات نخاعی و فراموشی کلی گذرا نقش داشته باشد (۵۵). علاوه بر این، وقوع SD در بیماران مبتلا به

داد که سیگنال‌های مغناطیسی اختصاصی در بیماران میگرنی دیده می‌شود، اما در بیمارانی که از انواع دیگر سردرد رنج می‌برند، مشاهده نمی‌شود. سه الگوی سیگنال متمایز؛ سرکوب فعالیت خودبخودی قشر مغز، تغییرات میدان آهسته و امواج با دامنه بزرگ در بیماران میگرنی مشاهده شد. در برخی از مبتلایان به میگرن، سیگنال‌های مغناطیسی بین حملات نیز ثبت می‌شود که مشابه همان میدان‌های مغناطیسی است که در طول انتشار SD در قشر حیوانات مشاهده شده است (۸۳).

### SD در صرع

شباهت‌های فراوانی بین SD و صرع وجود دارد، اما رابطه بین تشنج و SD نامشخص است، با وجود مطالعات متعددی که مهار منتشر شونده مغز را قبل، در طول و بعد از فعالیت تشنج مشاهده کرده اند، هنوز درک اینکه آیا فعالیت SD، تشنج را تقویت یا محدود می‌کند نامشخص است (۸۴). تحقیقات فعلی یک رابطه پیچیده و چند جانبه بین تشنج و SD را نشان می‌دهند. تغییرات فعالیت بیوالکتریکی جابجایی یون‌ها بین فضای داخل و خارج سلولی و صدمات سلولی در SD و تشنج دیده می‌شوند (۹، ۸۶-۸۵). صرع و SD هر دو اثرات مخرب بر روی سلول‌های عصبی دارند و سبب تغییرات بیان گیرنده‌ها می‌گردند (۸۷).

ثابت شده است که تشنج محیطی مساعد برای بروز SD ایجاد می‌کند. قابلیت القا SD در برش‌های هیپوکامپ انسانی بیماران صرعی نشان داده شده است. با انسداد کانال‌های کلسیم نوع T و یا با افزودن پتاسیم کافی به محیط خارج سلولی، محققان توانستند SD را القا کنند (۸۸).

کاهش فعالیت الکتریکی پس از SD، ممکن است علت وضعیت خمودگی پس از صرع باشد. کورولوا و بورس خاطرنشان کردند که افزایش SD در طول خمودگی پس از صرع، با چرخه‌های تکراری برای چند دقیقه رخ می‌دهد. بهبود آهسته حالات شناختی کانونی و وقوع یک فرآیند خمودگی به دنبال فعالیت صرعی یا EA (Epileptiform Activity) ممکن است از دست دادن عملکرد فرد را توضیح دهد (۸۹). برعکس، SD نیز ممکن است منجر به ایجاد فعالیت صرعی شود (۹۰). تحریک پذیری بافت عصبی پس از SD ممکن است آن را برای آغاز فعالیت بیوالکتریکی صرع آماده کند (۹۱-۹۲). تورم سلولی که به‌عنوان یک ویژگی برجسته در SD ذکر شده است، امکان بروز تشنج را افزایش می‌دهد. تصور می‌شود که گسترش فضای درون سلولی بدنبال SD منجر به تولید یک جریان آهسته به سمت داخل و تولید پتانسیل‌های عمل از طریق تحریک گیرنده‌های NMDA می‌شود (۹۳).

ارزیابی شده بودند، اثبات شد (۶۶-۶۵). SD می‌تواند در فعالیت سیستم پاراسمپاتیک اختلال ایجاد کند (۶۷).

اختلالات حسی و حرکتی هر دو توسط SD در مدل‌های مختلف حیوانی ایجاد می‌شود. SD بصورت یکطرفه باعث بیحسی طرف مقابل و اختلال حرکتی پا جلویی به مدت ۱۵ تا ۳۰ دقیقه در موش‌ها می‌شود (۳). در همین راستا، محرک‌های جانبی کمی که در سمت همان طرف SD اعمال می‌شود، برانگیختگی طولانی‌تری نسبت به محرک‌های طرف مقابل را برمی‌انگیزد (۶۸). SD به طور قابل توجهی پاسخ برانگیخته در قشر بینایی را تسریع می‌کند (۶۹).

برانگیختگی جنسی توسط ۱۰ درصد از مبتلایان به میگرن در طول حملات گزارش شده است (۷۱-۷۰). امواج منفرد SD یک طرفه ناشی از تزریق KCl به قشر پس سری با نعوظ مکرر آلت تناسلی در موش‌ها همراه است (۷۲).

خمیازه و خواب آلودگی هم قبل و هم بعد از سردرد در حملات میگرنی مشاهده می‌شود (۷۳ و ۳۴ و ۵۸). خمیازه‌های مکرر حدود ۵ دقیقه پس از شروع SD در قشر پس سری موش مشاهده شده است. حرکات جویدن قبل از پاسخ خمیازه انجام می‌شود در حالی که خواب آلودگی عموماً با خمیازه همزمان می‌شود (۷۲). میل به غذا در برخی از مبتلایان به میگرن گزارش شده است (۷۴) SD با فعال شدن رفتار مصرفی همراه بود که نشان می‌دهد ممکن است باعث ایجاد توهم هموستاتیک شود که حیوان را گرسنه می‌کند (۷۵). خوردن و آشامیدن و رفتارهای پرخاشگرانه و کلیشه‌ای توسط SD یک طرفه و دو طرفه ایجاد می‌شود. انتشار امواج دپلاریزاسیون از ناحیه پس سری به قشر فرونتال باعث ایجاد این رفتارها بین ۴٫۵ تا ۶٫۵ دقیقه پس از تزریق KCl می‌شود. در بیشتر موش‌ها، نوشیدن یا خوردن القا شده به طور مداوم با بالا رفتن از دیوار همراه بوده است (۷۶). حملات فراموشی و آنومی در طول دوره اورا گزارش شده است (۷۷-۷۸). حافظه، توجه و تمرکز معمولاً در طول حملات میگرنی ضعیف است (۴۰).

SD باعث فراموشی و ناتوانی در یادگیری در مدل‌های تجربی مختلف می‌شود (۳). تهوع و استفراغ از علائم نسبتاً شایع پیش و پس از سردرد در میگرن همراه با اورا هستند (۷۴، ۵۸).

SD مکرر در موش‌ها مدت کوتاهی پس از مصرف ساخارین باعث بی‌زاری بعدی از طعم آن شد که نشان می‌دهد SD باعث تهوع می‌شود (۸۰-۷۹). با این حال، باید توجه داشت که برخی از مطالعات دیگر نشان دادند که SD مزه‌گریزی شرطی را ایجاد نمی‌کند (۸۱-۸۲). مطالعات مغناطیسی مغزی در انسان نشان



این تغییر موفق به ثبت امواج بیوالکتریکی که نشان دهنده رخ دادن SD در مغز بیماران مبتلا به صرع مقاوم به درمان بود گردیدند. این گروه از محققین ثابت کردند که SD در حین صرع در بیماران رخ می‌دهد که نشان دهنده نقش مهم SD در پاتوفیزیولوژی این بیماری دارد و این دستاورد نوین از لحاظ اینکه SD به‌عنوان هدف اصلی و مهم برای درمان‌های نوین صرع قرار گیرد، حائز اهمیت است (۵۷، ۱۰۲-۱۰۳).

### SD در بیماری‌های عروق مغزی

بیماری‌های عروق مغزی (CVD; Cerebrovascular Dis-eases) یکی از علل اصلی مرگ و میر در اکثر کشورهای توسعه یافته است. بیشتر CVD به صورت شروع ناگهانی نقص عصبی کانونی و غیر تشنجی ظاهر می‌شود که ممکن است سبب همی پلژی یا حتی کما شود (۱۰۴). علائم ممکن است ثابت بماند، یا ممکن است به سرعت بهبود یابد یا به تدریج بدتر شود. میگردن در برخی موارد با CVD همراه است که با هاله میگردن شروع می‌شود که منجر به نقص عصبی مداوم می‌شود (۱۰۵). میگردن مزمن و صرع همراه با انفارکتوس مغزی در بیماران مبتلا به میوپاتی میتوکندری، انسفالوپاتی، اسیدوز لاکتیک و اپیزودهای شبه سکته مغزی (سندرم MELAS) دیده می‌شود (۱۰۶-۱۰۷). مانند میگردن، شواهد حاکی از دخالت SD در CVD است. دو دسته کلی از بیماری‌ها در CVD وجود دارد: ایسکمی-انفارکتوس مغزی که جریان خون کاهش می‌یابد و خونریزی داخل جمجمه ای (۹).

### SD در ایسکمی - انفارکتوس مغزی

آسیب به بافت مغز بستگی به یک سری پاسخ‌های فیزیولوژیکی پیچیده و آبشارهای سلولی تخریبی دارد که شامل یک تعامل پویا بین سلول‌های مختلف در ناحیه بافت آسیب دیده است. شواهد نشان می‌دهد که SD در روند آسیب بافت ایسکمی-انفارکتوس نقش دارد. سمیت ناشی از آزادسازی بیش از حد و اختلال در جذب ناقل عصبی تحریکی گلوتامات پس از SD سبب صدمه بیشتر به بافت ایسکمی می‌شود. مقادیر بیش از حد گلوتامات، کلسیم داخل سلولی را ترجیحاً از طریق کانال‌های واسطه گیرنده NMDA افزایش می‌دهد. افزایش شدید پتاسیم خارج سلولی در هسته ایسکمی رخ می‌دهد. غلظت بالای پتاسیم در کانون ایسکمی باعث انتشار پتاسیم به قشر پرفیوژن معمولی مجاور می‌شود و امواج SD را تحریک می‌کند که از لبه کانون به بافت دست نخورده اطراف در مراحل اولیه ایسکمی کانونی، منتشر می‌شود (۱۰۸-۱۰۹). کاهش موضعی محتوای گلوتامات بافت، ناشی از افزایش تقاضا و کاهش عرضه گلوتامات در منطقه، ممکن است آستانه ایجاد SD را بیشتر کاهش دهد. در دقیقه‌ها و ساعت‌های بعدی،

با توجه به اینکه SD منجر به دپلاریزه شدن نورون‌ها می‌شود، منطقی است استنباط کنیم که این موج باعث قطع شدن تشنج می‌شود. در واقع، در قشر مغزی موش، القای تشنج شدید می‌تواند منجر به بروز SD شده و تشنج را متوقف کند (۸۹). برهمکنش متقابل بین SD و تشنج نیز ذکر شده است؛ تحریک مکرر مغز باعث تولید امواج تشنجی می‌شود که القای SD را در موش‌ها مسدود می‌کند (۹۴). با این حال، بیشتر مطالعات نشان می‌دهد که SD و صرع شانس رخ دادن پدیده دیگر را افزایش می‌دهد. به طور کلی، هیچ ارتباط قطعی بین SD و علت، نوع یا محل صرع مشاهده نشده است. (۹۵-۹۷).

چندین عامل درمانی که به طور تجربی مورد استفاده قرار می‌گیرند، دارای اثر مشترک بر تشنج و SD بوده‌اند که باز هم مکانیسم مشترکی را پیشنهاد می‌کنند. یک مشتق از والپروئیک اسید (یک عامل ضد صرع) به نام سکبوتیل پروپیلاستامید بروز SD را از طریق تحریک GABA و کاهش فعالیت گیرنده NMDA مهار می‌کند (۹۸). به همین ترتیب، تزریق سیستمیک اوژنول (یک مولکول معطر) که هم خواص ضد صرع و هم ضد سردرد دارد، در مدل‌های حیوانی، هم تشنج و هم SD را مهار می‌کند (۹۹). گیرنده‌های NMDA نقش اصلی را در بروز تشنج و SD بازی می‌کنند. نشان داده شد که آنتاگونیست‌های گیرنده‌های NMDA، مانند کتامین، فعالیت SD و تشنج را متوقف می‌کنند؛ با این حال، داروهای ضد صرع بدون تاثیر بر گیرنده‌های NMDA، مانند دیازپام، بر فعالیت SD تأثیری ندارند (۱۰۰).

آسیب به سلول‌های عصبی می‌تواند با تحریک گیرنده‌های NMDA بوده و سبب بروز SD شود. القای SD باعث افزایش موضعی در تعداد گیرنده‌های مختلف به خصوص NMDA می‌شود تا بدین وسیله فرایندهای بعدی بروز این روند تسهیل گردد. گیرنده‌های NMDA همچنین نقش واسطه‌ای بر روی فعالیت کانال‌های کلسیمی داشته و در هنگام شروع پدیده SD با آزاد کردن کلسیم بروز امواج را تقویت و تشدید می‌کند که در واقع این آغاز راه اندازی روندهایی است که آبشار آسیب سلولی را پس از انتشار SD فعال می‌کند (۱۰۱). اگرچه مکانیسم‌های سیتوتوکسیک SD شبیه به آنچه در اختلالات صرع دیده می‌شود است، ولی ارتباط دقیق بین این دو پدیده هنوز مشخص نشده است (۸۴).

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۲۰ توسط باستانی و همکاران انجام گردید، موفق شدند با استفاده از یک تکنولوژی جدید و تغییر در سیستم سخت افزاری دستگاه‌های ثبت امواج EEG که تنها قادر به ثبت امواج AC بودند، ثبت امواج را به دو دسته AC و DC تفکیک کنند که با

نتیجه SAH را بهبود می بخشد (۱۲۷-۱۲۶). نیمودپین باعث کاهش القا و انتشار SD می شود. استنشاق NO در مورد SAH اکسیژن رسانی را بهبود می بخشد و عوارض آنوریسم مغزی را کاهش می دهد. در سه مورد دیگر از انقباض عروقی شدید که SAH را پیچیده می کند، نیتروپروساید سدیم که از طریق یک راه تزریق داخل نخاعی تحویل داده می شود، به طور قابل توجهی نتیجه بالینی را بهبود بخشید. NO نیز القا و انتشار SD را کنترل می کند (۱۲۹-۱۲۸). وقوع مکرر SD در SAH پیش آگهی بیماری را به شدت بدتر می کند (۴).

### SD در آسیب مغزی پس از ضربه

برخی از تغییرات بیوشیمیایی در محیط خارج سلولی که در آسیب مغزی مشاهده می شود، مشابه تغییرات ناشی از SD است. غلظت بالای لاکتات و گلوکز در CSF (مایع مغزی- نخاعی) بطنی و خون، به طور مداوم پس از آسیب سر در ۶۹ بیمار یافت شد (۱۳۰). سطح گلوتامات بالا در هر دو CSF و فضای خارج سلولی در بیماران آسیب سر مشاهده شد. غلظت گلوتامات در روزهای اول و دوم حداکثر بود و به تدریج در روزهای بعد کاهش یافت (۱۳۲-۱۳۱). در بیماران مبتلا به کما پس از آسیب شدید سر، سطح متابولیت نورآدرنالین، سروتونین و غلظت دوپامین افزایش یافت. بهبود شرایط بالینی با کاهش قابل توجهی در اسید هومووانیلیک و اسید ۵-هیدروکسی اندول استیک همراه بود (۱۳۳).

ضربات خفیف مغزی گاهی اوقات باعث ایجاد اختلالات عصبی قابل توجه گذرا در یک گروه سنی جوان می شود. تشنج های کانونی و عمومی، تهوع و استفراغ، بی حالی و کما و تحریک پذیری پس از یک فاصله زمانی واضح ظاهر می شوند و به فشار مغزی نسبت داده نمی شوند (۱۳۵-۱۳۴). این نوع آسیب سر پیش آگهی مطلوبی دارد و نیازی به درمان جراحی نیست. بر اساس پتانسیل قشر مغز برای برانگیختن SD با تحریک مکانیکی و برخی مشاهدات بالینی مرتبط دیگر، این فرضیه مطرح شد که این اختلالات عصبی پس از ضربه ناشی از SD هستند (۱۳۴). همچنین پیشنهاد شد که ضربه به سر، شاید با القای SD، انتهای عصب سه قلو را در صورت، پوست سر، دورا یا قشر مغز را فعال کند و از طریق یک رفلکس، باعث اتساع عروق داخل جمجمه و پرخونی مغزی شود (۱۳۶). میگردن ناشی از ضربه به سر نیز ذکر شده است (۱۳۸-۱۳۷).

برای اولین بار، ثبت SD در قشر زنده انسان در معرض شرایط پاتولوژیک بالینی در یک بیمار با آسیب شدید مغزی پس از ضربه انجام شد. پاسخ متابولیک به SD با اکسیداسیون NADH داخل میتوکندری همراه با افزایش زیادی در جریان خون مغز (CBF) مشخص

امواج SD بیشتری در مرز کانون ایسکمی بروز می کند یک موج SD که از یک نقطه در حاشیه کانون ایسکمی شروع می شود از آن دور می شود، اما ممکن است به اطراف بچرخد و وارد نواحی اطراف کانون ایسکمی شود. ایجاد SD به یک دوره تقریباً ۲ ساعته پس از ایسکمی محدود می شود، به دنبال آن حساسیت به SD که ۳ تا ۴ ساعت پس از شروع موارد ایسکمی کانونی ناپدید می شود (۱۱۱-۱۱۰). در بافت طبیعی مغز، امواج SD هیچ آسیب مورفولوژیکی یا متابولیکی را ایجاد نمی کنند (۱۱۴-۱۱۲). با این حال، فعال شدن گیرنده های NMDA بدنبال SD و هجوم کلسیم به داخل سلول در نورون های در معرض ایسکمی سبب شروع یک آبشار مرگ سلولی گردد (۱۱۵-۱۱۲). SD باعث تغییر در خونرسانی مغزی در جریان هیپوکسی با اثر بر روی اندازه شریان و ایجاد و انقباض شریانی می شود که مرگ بافتی را تشدید می کند (۱۱۶-۱۱۸).

### SD در خونریزی داخل جمجمه

خونریزی داخل جمجمه ای ممکن است در پارانشیم مغز، فضای زیر عنکبوتیه، فضای ساب دورال و یا اپیدورال رخ دهد. ارتباط بالینی SD اغلب در رابطه با خونریزی زیر عنکبوتیه (SAH; subarachnoid hemorrhage) مورد بحث قرار می گیرد، اگرچه اولین ثبت SD خود به خودی معمولی در قشر انسان در یک بیمار با کوفتگی هموراژیک جداری مغز گزارش شده است (۱۱۹). SD خطر تشنج های دیررس پس از خونریزی را که نیاز به درمان ضد تشنج دارند در بیماران مبتلا به خونریزی زیر عنکبوتیه افزایش می دهد (۱۲۰). انقباض عروقی در پایه مغز به دنبال SAH می تواند رخ دهد. این انقباض عروقی تقریباً در ۳۰ درصد از بیماران باعث ایسکمی و انفارکتوس علامت دار می شود و همراه با خونریزی مجدد، علت اصلی مرگ است (۱۲۱). علائم ایسکمی ۳ روز پس از خونریزی ظاهر می شود، پس از ۶-۷ روز به اوج خود می رسد و در ۱۴-۱۲ روز برطرف می شود (۱۲۲). شدت و گستردگی انقباض عروقی تعیین کننده وقوع انفارکتوس است (۱۲۳).

در طول زمان انقباض عروقی، برجسته ترین فرآیندی که در فضای زیر عنکبوتیه رخ می دهد همولیز و افزایش غلظت پتاسیم خارج سلولی است. آسیب شناسی فضای زیر عنکبوتیه به دنبال SAH نشان می دهد که تجزیه گلبول های قرمز خون در ۱۶ تا ۳۲ ساعت رخ می دهد و در حدود روز ۷ به اوج خود می رسد اما برای روزها ادامه می یابد (۱۲۵-۱۲۴). استفاده از آنتاگونیست های کلسیم رویکردی برای درمان و پیشگیری از انقباض عروقی مغزی پس از SAH می باشد. Nimodipine مسدود کننده کانال کلسیم نوع L

اورا، همزمان با حملات میگرن یا به دنبال وضعیت میگرنی گزارش شد (۱۴۴-۱۴۳). حافظه، توجه و تمرکز معمولاً در طول سردرد میگرنی ضعیف بود (۱۴۵).

بروز خانوادگی TGA در ارتباط با میگرن ذکر شد. بررسی کلینیک مایو روی ۲۷۷ بیمار مبتلا به TGA، سابقه میگرن در ۱۴ درصد و بیماری عروق مغزی را در ۱۱ درصد بیماران نشان داد (۱۴۶). یک مطالعه مورد شاهدهی نشان داد که افراد TGA به طور قابل توجهی فشار خون و میگرن بیشتری نسبت به افراد سالم داشتند برخی گزارش‌ها حاکی از القای انفارکتوس مغزی توسط TGA بود. رخ دادن SD در نواحی از مغز که به حافظه مربوط می‌شود نظیر هیپوکامپ می‌تواند منجر به توقف گذاری عملکرد نوروئی شده که بصورت اختلال حافظه گذرا خود را نشان می‌دهد. (۱۴۷).

بعلاوه تحقیقات تاثیر SD بر روی توانایی افزایشی سیناپسی لوب تمپورال و کاهش معنی‌دار آن که می‌تواند منجر به اختلال حافظه شود را نشان داده است (۱۴۸).

### نتیجه‌گیری

SD یک پدیده بیوالکتریکی مهم در بسیاری از بیماریهای حاد عصبی می‌باشد. اگرچه نقش این پدیده در ایجاد پیشرفت این بیماری‌ها انکارناپذیر است ولی به تحقیقات بیشتری برای روشن شدن دقیق این نقش نیاز می‌باشد. بر اساس شواهد موجود SD می‌تواند به‌عنوان یک بیومارکر الکتروفیزیولوژی در تشخیص، پیش‌آگهی و درمان بسیاری از بیماری‌های عصبی نظیر اختلالات عروقی مغز در آینده به ایفای نقش پردازد. یکی از مهم‌ترین موضوعات شناخته نشده در مورد SD، مکانیسم ایجاد و گسترش آن در بافت عصبی بیماران می‌باشد. همچنین یافتن داروهایی که بتواند بطور اختصاصی بر روی SD نقش تعدیلی داشته باشند نظیر مهارکننده‌های اختصاصی گیرنده‌های NMDA از اهمیت اساسی برخوردار است. SD به‌عنوان یک مکانیسم مشترک در بسیاری از بیماری‌های حاد سیستم عصبی نشانگر نقش گسترده این پدیده در ایجاد اختلال در سیستم عصبی می‌باشد که نیازمند بررسی‌های گسترده‌تر و جامع می‌باشد.

1. George G. Somjen. Mechanisms of Spreading Depression and Hypoxic Spreading Depression-Like Depolarization. *Physiological Reviews*. Volume 81 Issue 3. July 2001. Pages 1065-096.
2. A.A.P. Leao. Spreading depression of activity in the cerebral cortex *J Neurophysiol* 7: 359-390, 1944.
3. J. Bures, O. Buresova, J. Krivanek. In: *The Mechanisms and Applications of Leao's Spreading Depression of Electroencephalographic Activity*. Academic Press, New York, 1974.
4. Ashayeri Ahmadabad R, Mirzaasgari Z, Gorji A, Khaleghi Ghadiri M. The role of Toll-like receptor signaling pathways in cerebrovascular

شد. پس از ظهور علائم مرگ مغزی، افزایش تدریجی فشار داخل مغزی و به دنبال آن کاهش شدید CBF و CBV ثبت شد. در مرحله پایانی ایسکمیک نشت زیادی پتاسیم از داخل سلول گزارش شده است. این مطالعه نشان داد که SD در پاتوفیزیولوژی خونریزی داخل مغزی ناشی از آسیب سر نقش دارد (۱۱۷).

SD عود کننده خود به خودی پس از چند دقیقه بعد از خونریزی داخل مغزی در یک مدل خوکی *in vivo* مشاهده شد. SD در ابتدا در چندین محل در مجاورت هسته مرکز ایجاد شده توسط تزریق کلاژناز ایجاد و به اطراف منتشر شده است (۱۳۹). SD و افزایش همزمان استفاده از گلوکز مغزی موضعی نیز به دنبال آسیب مغزی ضربه‌ای در موش گزارش شده است (۱۴۰).

### SD در فراموشی کلی گذرا

فراموشی کلی گذرا (TGA; Transient global amnesia) یک سندرم عصبی بالینی است که با شروع ناگهانی از دست دادن کامل حافظه و توانایی یادگیری مشخص می‌شود که معمولاً در اواخر میانسالی رخ می‌دهد. در طول حمله، فرد هوشیار و ارتباط برقرار می‌کند، مگر در مورد رویدادهای فعلی سؤال می‌کند اما شناخت عمومی وی دست نخورده به نظر می‌رسد.

اکثر علائم به تدریج در عرض ۲۴ ساعت برطرف می‌شوند. میانگین مدت یک اپیزود بین ۶ تا ۷ ساعت با دامنه ۱۵ دقیقه تا ۷ روز تخمین زده شده است. شروع از دست دادن حافظه در بسیاری از موارد ممکن است به دنبال یک محرک عاطفی یا فعالیت فیزیکی رخ دهد (۱۴۱-۱۴۲).

بسیاری از تحقیقات نشان داده است که TGA رابطه قابل توجهی با میگرن، ضربه به سر و رویدادهای هیپوکسیمیک دارد. میگرن به‌عنوان یک عامل خطر و یک رویداد تشدید کننده برای TGA ذکر شد. بروز بیشتر TGA در افراد مبتلا به میگرن گزارش شد. در این زمینه، باید بین مواردی که سابقه میگرن دارند و مواردی که میگرن در زمان وقوع حمله داشتند تمایز قائل شد. حمله فراموشی در مرحله

### منابع

- disorders: the impact of spreading depolarization. *J Neuroinflammation*. 2020 Apr 7;17(1):108.
5. Rubem Carlos Araújo Guedes 1, Ranilson de Souza Bezerra 2, Ricardo Abadie-Guedes. *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse*. Chapter 41 - Ethanol and Its Impact on the Brain's Electrical Activity. 2016, Pages 445-53.
6. B. Grafstein, Neuronal release of potassium during spreading depression, in: M.A.B. Brazier (Ed.), *Brain Function*, Vol. 1, University of California Press, Berkeley, CA, 1963, pp. 87-124. *Cortical Excitability and Steady Potentials, Relations of Basic Research to Space Biology*.
7. A.J. Hansen, T. Zeuthen, Extracellular ion concentrations

- during, spreading depression and ischemia in the rat brain cortex, *Acta Physiol. Scand.* 113 (1981) 437–45.
8. R.P. Kraig, C. Nicholson, Extracellular ionic variations during spreading depression, *Neuroscience* 3 (1978) 1045–059.
  9. Gorji A (2001) Spreading depression: a review of the clinical relevance. *Brain Res Brain Res Rev* 38(1–2):33–60. Doi: 10.1016/S0165-0173(01)00081-9
  10. G. Mies, W. Paschen, Regional changes of blood flow, glucose, and ATP content determined on brain sections during a single passage of spreading depression in rat brain cortex, *Exp. Neurol.* 84 (1984), 249–58.
  11. Dreier JP, Lemale CL, Kola V, Friedman A, Schoknecht K. Spreading depolarization is not an epiphenomenon but the principal mechanism of the cytotoxic edema in various gray matter structures of the brain during stroke. *Neuropharmacology.* 2018 May 15;134(Pt B):189-207. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.09.027. Epub 2017 Sep 21. PMID: 28941738.
  12. Hellas JA, Andrew RD. Neuronal Swelling: A Non-osmotic Consequence of Spreading Depolarization. *Neurocrit Care.* 2021 Oct;35(Suppl 2):112-134. doi: 10.1007/s12028-021-01326-w. Epub 2021 Sep 8. PMID: 34498208; PMCID: PMC8536653.
  13. O. Cozzolino, M. Marchese, F. Trovato, E. Pracucci, G. Ratto, M. G. Buzzi, F. Sicca, F. Santorelli. Understanding Spreading Depression from Headache to Sudden Unexpected Death. *Front Neurol.* 2018; 9: 19.
  14. Hartings JA, Li C, Hinzman JM, Shuttleworth CW, Ernst GL, Dreier JP, et al. Direct current electrocorticography for clinical neuromonitoring of spreading depolarizations. *J Cereb Blood Flow Metab* (2017) 37:1857–70.
  15. M. Avoli, C. Drapeau, J. Louvel, R. Pumain, A. Olivier, J.G. Villemure, Epileptiform activity induced by low extracellular magnesium in the human cortex maintained in vitro, *Ann. Neurol.* 30 (1991) 589–96.
  16. M. Avoli, J. Louvel, C. Drapeau, R. Pumain, I. Kurcewicz. GABAA-mediated inhibition and in vitro epileptogenesis in the human neocortex, *J. Neurophysiol.* 73 (1995) 468–84.
  17. Effects of TRPV1 on the hippocampal synaptic plasticity in the epileptic rat brain. Saffarzadeh F, Eslamizade MJ, Ghadiri T, Modarres Mousavi SM, Hadjighassem M, Gorji A. *Synapse.* 2015 Jul;69(7):375-83.
  18. M. Sramka, G. Brozek, J. Bures, P. Nadvornik, Functional ablation by spreading depression: possible use in human stereotactic neurosurgery, *Appl. Neurophysiol.* 40 (1977–78) 48–61.
  19. Baštany ZJ, Askari S, Dumont GA, Speckmann EJ, Gorji A. Non-invasive monitoring of spreading depression. *Neuroscience.* 2016 Oct 1; 333:1-12.
  20. A Gorji, PK Zahn, EM Pogatzki, EJ Speckmann. Spinal and cortical spreading depression enhance spinal cord activity. *Neurobiology of disease,* 15 (1), 70-79.
  21. A. Van Harreveld, Two mechanisms for spreading depression in the chicken retina, *J. Neurobiol.* 9 (1978) 419–31.
  22. V. Parpura, T.A. Basarsky, F. Liu, K. Jęftinija, S. Jęftinia, P.G. Haydon, Glutamate-mediated astrocyte-neuron signalling, *Nature* 369 (1994) 744-47.
  23. P.E. Kunkler, R.P. Kraig, Calcium waves precede electrophysiological changes of spreading depression in hippocampal organ cultures, *J. Neurosci.* 18 (1998) 3416–425.
  24. M. Nedergaard, Direct signaling from astrocytes to neurons in cultures of mammalian brain cells, *Science* 263 (1994) 1768–771.
  25. Lotfinia M, Lotfinia A A, Khodaie B, Ahmadi M, Asaadi S, Jafarian M. Propagation of Spreading Depression: A Review of Different Hypothesis. *Shefaye Khatam* 2014; 2(3):53-64.
  26. J. Bures, O. Buresova, J. Krivanek, The meaning and significance of Leao's spreading depression, *An. Acad. Bras. Cienc.* 56 (1984) 385–400
  27. M. Lauritzen, Spreading depression and migraine, *Pathol. Biol. (Paris)* 40 (1992) 332–37.
  28. M. Lauritzen, Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory, *Brain* 117 (1994) 199–210.
  29. H. Martins-Ferreira, G. de Oliveira Castro, Spreading depression in isolated chick retina, *Vision Res. Suppl.* 3 (1971) 171–84.
  30. H. Martins-Ferreira, M. Nedergaard, C. Nicholson, Perspectives on spreading depression, *Brain Res. Brain Res. Rev.* 32 (2000) 215–34.
  31. D.D. Mitsikostas, M. Sanchez del Rio, Receptor systems mediating c-fos expression within trigeminal nucleus caudalis in animal models of migraine, *Brain Res. Brain Res. Rev.* 35 (2001) 20–35.
  32. C. Nicholson, Comparative neurophysiology of spreading depression in the cerebellum, *An. Acad. Bras. Ci.* 56 (1984) 481–94.
  33. A.A. Parsons, Recent advances in mechanisms of spreading depression, *Curr. Opin. Neurol.* 11 (1998) 227–231.

34. U. Reuter, M. Sanchez del Rio, M.A. Moskowitz, Experimental models of migraine, *Funct. Neurol.* 15 (Suppl. 3) (2000) 9–18.
35. G.G. Somjen, P.G. Aitken, M. Balestrino, O. Herreras, K. Kawasaki, Spreading depression-like depolarization and selective vulnerability of neurons. A brief review, *Stroke* 21 (11 S) (1990) III-179–83.
36. R Ashayeri Ahmadabad, M Khaleghi Ghadiri, A Gorji. The role of Toll-like receptor signaling pathways in cerebrovascular disorders: The impact of spreading depolarization. *Journal of Neuroinflammation* 17, 1-13.
37. Aparna Ann Mathew, Rajitha Panonnummal. Cortical spreading depression: culprits and mechanisms. *Exp Brain Res.* 2022 Mar;240(3):733-749. doi: 10.1007/s00221-022-06307-9.
38. Michela Dell'Orco, Jordan E Weisend, Nora I Perrone-Bizzozero, Andrew P Carlson, Russell A Morton, David N Linsenbardt, C William Shuttleworth. Repetitive spreading depolarization induces gene expression changes related to synaptic plasticity and neuroprotective pathways. *Front Cell Neurosci.* 2023 Dec 14;17:1292661. doi: 10.3389/fncel.2023.1292661.
39. Fátima Gimeno-Ferrer, Annett Eitner, Reinhard Bauer, Alfred Lehmenkühler, Marie-Luise Edenhofer, Michaela Kress, et al. From spreading depolarization to epilepsy with neuroinflammation: The role of CGRP in cortex. *Exp Neurol.* 2022 Oct; 356: 114152. doi: 10.1016/j.expneurol.2022.114152.
40. Amrit Sudershan, Mohd Younis, Srishty Sudershan, Parvinder Kumar. Migraine as an inflammatory disorder with microglial activation as a prime candidate. *Neurol Res.* 2023 Mar;45(3):200-215. doi: 10.1080/01616412.2022.2129774.
41. Li Yuhan, Maryam Khaleghi Ghadiri, Ali Gorji. Impact of NQO1 dysregulation in CNS disorders. *J Transl Med.* 2024 Jan 2;22(1):4. doi: 10.1186/s12967-023-04802-3.
42. Shraman Kumar Bohra, Raghu Ram Achar, Saravana Babu Chidambaram, Christophe Pellegrino, Jerome Laurin, Mojgan Masoodi, et al. Current perspectives on mitochondrial dysfunction in migraine. *Eur J Neurosci.* 2022 Jul;56(1):3738-3754. doi: 10.1111/ejn.15676.
43. J Koistinaho, S Pasonen, J Yrjänheikki, P H Chan. Spreading depression-induced gene expression is regulated by plasma glucose. *Stroke.* 1999 Jan;30(1):114-9. doi: 10.1161/01.str.30.1.114.
44. Yan Wang, Anne E Tye, Junli Zhao, Dongqing Ma, Ann CRaddant, Fan Bu, et al. Induction of calcitonin gene-related peptide expression in rats by cortical spreading depression. *Cephalalgia.* 2019 Mar; 39(3): 333–41.
45. Michela Dell'Orco, Jordan E Weisend, Nora I Perrone-Bizzozero, Andrew P Carlson, Russell A Morton, David N Linsenbardt et al. Repetitive Spreading Depolarization induces gene expression changes related to synaptic plasticity and neuroprotective pathways. *bioRxiv* 2023 Sep 25:2023.02.27.530317. doi: 10.1101/2023.02.27.530317.
46. Heidi G. Sutherland, Cassie L. Albury and Lyn R. Griffiths. Advances in genetics of migraine. *J Headache Pain.* 2019 Jun 21;20(1):72. doi: 10.1186/s10194-019-1017-9.
47. Panagiotis Bargiotas 1, Antje Krenz, Sheriar G Hormuzdi, Dirk A Ridder, Anne Herb, Waleed Barakat, et al. Pannexins in ischemia-induced neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Dec 20;108(51):20772-7. doi: 10.1073/pnas.1018262108.
48. Shih-Pin Chen, Tao Qin, Jessica L Seidel, Yi Zheng, Matthias Eikermann, Michel D Ferrari, et al. Inhibition of the P2X7–PANX1 complex suppresses spreading depolarization and neuroinflammation. *Brain.* 2017 Jun 1;140(6):1643-1656. doi: 10.1093/brain/awx085.
49. Tsubasa Takizawa, Tao Qin, Andreia Lopes de Moraes, Kazutaka Sugimoto, Joon Yong Chung, Liza Morsett. Non-invasively triggered spreading depolarizations induce a rapid pro-inflammatory response in cerebral cortex. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2020 May;40(5):1117-1131. doi: 10.1177/0271678X19859381.
50. Isamu Aiba, Jeffrey L. Noebels. Kcnq2/Kv7.2 controls the threshold and bi-hemispheric symmetry of cortical spreading depolarization. *Brain.* 2021 Oct 22;144(9):2863-2878. doi: 10.1093/brain/awab141.
51. Maria N Volobueva 1, Elena M Suleymanova 1, Maria P Smirnova 2, Alexey P Bolshakov 1, Lyudmila V Vinogradova. A Single Episode of Cortical Spreading Depolarization Increases mRNA Levels of Proinflammatory Cytokines, Calcitonin Gene-Related Peptide and Pannexin-1 Channels in the Cerebral Cortex. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 21;24(1):85. doi: 10.3390/ijms24010085.
52. Mamoru Shibata, Satoshi Kitagawa, Miyuki Unekawa, Tsubasa Takizawa, Jin Nakahara. Calcitonin Gene-Related Peptide mRNA Synthesis in Trigeminal Ganglion Neurons after Cortical Spreading Depolarization. *Int J Mol Sci.* 2023 Jul 18;24(14):11578. doi: 10.3390/ijms241411578.
53. G.G. Somjen, P.G. Aitken, G.L. Czeh, O. Herreras, J. Jing, J.N. Young, Mechanism of spreading depression: a review of recent findings and a hypothesis, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 70 (Suppl.) (1992) S248–254.
54. Gorji A. Neuroinflammation: The Pathogenic Mechanism of Neurological Disorders. *Int J Mol Sci.* 2022 May 20;23(10):5744. doi: 10.3390/ijms23105744.
55. Ghaemi, A. and Sajadian, A. Khodaie, B. and

- Lotfinia, A.A. and Lotfinia, M. and Aghabarari, A. and Khaleghi Ghadiri, M. and Meuth, S. and Gorji, A. (2016) Immunomodulatory Effect of Toll-Like Receptor-3 Ligand Poly I: C on Cortical Spreading Depression. *Molecular Neurobiology*, 53 (1). pp. 143-54.
56. Bastany ZJR, Askari S, Dumont GA, Kellinghaus C, Kazemi A, Gorji A. Association of cortical spreading depression and seizures in patients with medically intractable epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 2020 Dec;131(12):2861-874.
57. Biscetti L, Cresta E, Cupini L M, Calabresi P, Sarchielli P. The putative role of neuroinflammation in the complex pathophysiology of migraine: From bench to bedside. *Neurobiol Dis*. 2023 Mar 11; 180: 106072.
58. D.J. Dalessio, in: *Wolff's Headache and Other Head Pain*, Oxford University Press, New York, Oxford, 1980.
59. J.M. Pearce, Is migraine explained by Leao's spreading depression?, *Lancet* 2 (1985) 763-76.
60. K.S. Lashley, Pattern of cerebral integration indicated by scotomas of migraine, *Arch. Neurol. Psychiatr.* 46 (1941) 331.
61. A.A.P. Leao, R.S. Morrison, Propagation of spreading cortical depression, *J. Neurophysiol.* 8 (1945) 33-45.
62. G.D.A. Lord, Clinical characteristic of the migrainous aura, in: W.K. Amery, A. Wauquier (Eds.), *The Prelude to the Migraine Attack*, Bailliere Tindall, London, 1986, pp. 87-98.
63. P.M. Milner, Note on a possible correspondence between the scotomas of migraine and spreading depression of Leao, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 10 (1958) 705.
64. A.A.P. Leao, Spreading depression of activity in the cerebral cortex, *J. Neurophysiol.* 7 (1944) 359-390.
65. Barbanti, P., Fabbrini, G., Pesare, M., Vanacore, N., Cerbo, R., 2002. Unilateral cranial autonomic symptoms in migraine. *Cephalalgia*. 22 (4), 256-59.
66. H Kazemi, EJ Speckmann, A Gorji. Familial hemiplegic migraine and spreading depression. *Iranian journal of child neurology* 8 (3), 6.
67. Obermann, M., Yoon, M.S., Dommes, P., Kuznetsova, J., Maschke, M., Weimar, C., Limmroth, V., Diener, H.C., Katsarava, Z., 2007. Prevalence of trigeminal autonomic symptoms in migraine: a population-based study. *Cephalalgia*. 27 (6), 504-09.
68. T. Weiss, J. Bures, The arousal reaction during unilateral EEG spreading depression, *Physiol. Bohemoslov.* 8 (1959) 393-99.
69. A.G. Koreli, G. Brozek, Influence of cortical spreading depression on the habituation of visual evoked responses in the rabbit cortex and hippocampus, *Physiol. Bohemoslov.* 21 (1972) 90.
70. E. Del Bene, C. Conti, M. Poggioni, F. Sicuteri, Sexuality and headache, *Adv. Neurol.* 33 (1982) 209-214.
71. J.M. Pearce, Is migraine explained by Leao's spreading depression? *Lancet* 2 (1985) 763-66.
72. J. Hušton, Yawning and penile erection induced in rats by cortical spreading depression, *Nature* 232 (1971) 274-275.
73. J.N. Blau, Migraine postdromes: symptoms after attacks, *Cephalalgia* 11 (1991) 229-231.
74. J.N. Blau, What some patients can eat during migraine attacks: therapeutic and conceptual implications, *Cephalalgia* 13 (1993), 293-95.
75. J. Bures, Spreading depression: basic mechanisms and possible role in the pathophysiology of migraine, in: J. Olesen, R.F. Schmidt (Eds.), *Pathophysiological Mechanisms of Migraine*, VCH, Weinheim, 1993, pp. 161-176.
76. J.P. Huston, J. Bures, Drinking and eating elicited by cortical spreading depression, *Science* 169 (1970) 702-704.
77. T. Sacquegna, P. Cortelli, A. Baldrati et al., Impairment of memory and consciousness in migraine: clinical and EEG study, *Funct. Neurol.* 1 (1986) 431-437
78. G. Santoro, B. Casadei, A. Venco, The transient global amnesia migraine connection. Case report, *Funct. Neurol.* 3 (1988) 353-60.
79. F .J. Winn, G.E. Todd, J.W. Elias, Cortical spreading depression induced aversion to saccharin at two levels of KCl: electroencephalographic verification, *Behav. Biol.* 19 (1977) 55-63.
80. F.J. Winn, M.A. Kent, T.M. Libkuman, Learned taste aversion induced by cortical spreading depression, *Physiol. Behav.* 15 (1975) 21-24
81. J.L. Davis, O. Buresova, J. Bures, Cortical spreading depression and conditioned taste aversion: an attempt to resolve a controversy, *Behav. Neural. Biol.* 37 (1983) 338-343.
82. V.I. Koroleva, J. Bures, Rats do not experience cortical or hippocampal spreading depression as aversive, *Neurosci. Lett.* 149 (1993) 153-156.
83. K.M. Welch, G.L. Barkley, N. Tepley, N.M. Ramadan, Central neurogenic mechanisms of migraine. *Neurology* 43 (1993) S21-S25.
84. Kramer D.R. Fujii T. Ohiorhenuan I. Liu C.Y.

Interplay between Cortical Spreading Depolarization and Seizures. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2017; 95(1):1-5.

85. Gorji A, Speckmann EJ: Spreading depression enhances the spontaneous epileptiform activity in human neocortical tissues. *Eur J Neurosci* 2004; 19:3371-374.

86. M Jafarian, SMM Mousavi, F Alipour, H Aligholi, F Noorbakhsh. Cell injury and receptor expression in the epileptic human amygdala. *Neurobiology of disease* 124, 416-27.

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

88. Gorji A, Scheller D, Straub H, Tegtmeyer F, Kohling R, Hohling JM, Tuxhorn I, Ebner A, Wolf P, Werner Panneck H, Opiel F, and Speckmann EJ: Spreading depression in human neocortical slices. *Brain Res* 2001; 906:74-83.

89. Koroleva VI, Bures J: Cortical penicillin focus as a generator of repetitive spike-triggered waves of spreading depression in rats. *Exp Brain Res* 1983; 51:291-97.

90. Eickhoff M, Kovac S, Shahabi P, Ghadiri MK, Dreier JP, Stummer W, Speckmann EJ, Pape HC, Gorji A: Spreading depression triggers ictal activity in partially disinhibited neuronal tissues. *Exp Neurol* 2014; 253

91. Berger M, Speckmann EJ, Pape HC, Gorji A: Spreading depression enhances human neocortical excitability in vitro. *Cephalalgia* 2008; 28:558-562. 49.

92. Ghadiri MK, Kozian M, Ghaffarian N, Stummer W, Kazemi H, Speckmann EJ, Gorji A: Sequential changes in neuronal activity in single neocortical neurons after spreading depression. *Cephalalgia* 2012; 32:116-24.

93. Lauderdale K, Murphy T, Tung T, Davila D, Binder DK, and Fiacco TA: Osmotic edema rapidly increases neuronal excitability through activation of NMDA receptor-dependent slow inward currents in juvenile and adult hippocampus. *ASN Neuro* 2015; 7: 1759091415605115.

94. Koroleva VI, Bures J: Stimulation induced recurrent epileptiform discharges block cortical and subcortical spreading depression in rats. *Physiol Bohemoslov* 1982; 31:385-400.

95. Eickhoff M, Kovac S, Shahabi P, Ghadiri MK, Dreier JP, Stummer W, Speckmann EJ, Pape HC, Gorji A: Spreading depression triggers ictal activity in partially disinhibited neuronal tissues. *Exp Neurol* 2014; 253:1

96. Fabricius M, Fuhr S, Willumsen L, Dreier JP, Bhatia R, Boutelle MG, Hartings JA, Bullock R, Strong AJ, Lauritzen M: Association of seizures with cortical spreading depression and peri-infarct depolarisations in the acutely injured human

brain. *Clin Neurophysiol* 2008; 119:1973-984.

97. Dreier JP, Major S, Pannek HW, Woitzik J, Scheel M, Wiesenthal D, Martus P, Winkler MK, Hartings JA, Fabricius M, Speckmann EJ, Gorji A; COSBID Study Group: Spreading convulsions, spreading depolarization and epileptogenesis in human cerebral cortex. *Brain* 2012; 135:259-75.

98. Kaufmann D, Bates EA, Yagen B, Bialer M, Saunders GH, Wilcox K, White HS, and Brennan KC: sec -Butylpropylacetamide (SPD) has antimigraine properties. *Cephalalgia* 2016; 36: 924-35.

99. Muller M, Pape HC, Speckmann EJ, Gorji A: Effect of eugenol on spreading depression and epileptiform discharges in rat neocortical and hippocampal tissues. *Neuroscience* 2006; 140: 743-51.

100. 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; 457:226-40.

101. S Kovac, EJ Speckmann, A Gorji Uncensored EEG: The role of DC potentials in neurobiology of the brain. *Progress in neurobiology* 165, 51-65.

102. B Supcun, MK Ghadiri, M Zeraati, W Stummer, EJ Speckmann, A Gorji. The effects of tetanic stimulation on plasticity of remote synapses in the hippocampus-perirhinal cortex-amygdala network. *Synapse* 66 (11), 965-74.

103. Lotfinia A A, Khodaie B, Lotfinia M, Ahmadi M, Jafarian M. Roles of Excitatory and Inhibitory Receptors in Spreading Depression. *Shefaye Khatam* 2013; 1(3):38-48.

104. S. Oppenheimer, V. Hachinski, Complications of acute stroke, *Lancet* 339 (1992) 721-24.

105. J.P. Broderick, J.W. Swanson, Migraine-related strokes. Clinical profile and prognosis in 20 patients, *Arch. Neurol.* 44 (1987) 868-71.

106. F. Andermann, E. Lugaresi, G.S. Dvorkin, P. Montagna, migraine: the syndrome of prolonged classical migraine, epilepsy partialis continua, and repeated strokes; a clinically characteristic disorder probably due to mitochondrial encephalopathy, *Funct. Neurol. Neurosurg. Neurol.* 1 (1986) 481-86.

107. P. Montagna, R. Gallassi, R. Medori et al., MELAS syndrome: characteristic migrainous and epileptic features and maternal transmission, *Neurology* 38 (1988) 751-54.

108. M. Nedergaard, J. Astrup, Infarct rim: effect of hyperglycemia on direct current potential and (C) 2-deoxyglucose phosphorylation, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 6 (1986) 607-15.

109. B.K. Siesjo, F. Bengtsson, Calcium fluxes,

- calcium antagonists, and calcium-related pathology in brain ischemia, hypoglycemia, and spreading depression: a unifying hypothesis, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 9 (1989) 127-140.
110. K.A. Hossmann, Periinfarct depolarizations, *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.* 8 (1996) 195-08.
111. V.I. Koroleva, J. Bures, The use of spreading depression waves for acute and long-term monitoring of the penumbra zone of focal ischemic damage in rats, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93 (1996) 3710-714.
112. G.G. Somjen, P.G. Aitken, M. Balestrino, O. Herreras, K. Kawasaki, Spreading depression-like depolarization and selective vulnerability of neurons. A brief review, *Stroke* 21 (11 S) (1990) III-179-83.
113. N.A. Gorelova, J. Krivanek, J. Bures, Functional and metabolic correlates of long series of cortical spreading depression waves in rats, *Brain Res.* 404 (1987) 379-81.
114. A.J. Hansen, M. Nedergaard, Brain ion homeostasis in cerebral ischemia, *Neurochem. Pathol.* 9 (1988) 195-09.
115. K.A. Hossmann, Mechanisms of ischemic injury: is glutamate involved? in: J. Kriegstein, H. Oberpichler-Schwenk (Eds.), *Pharmacology of Cerebral Ischemia*, Medpharm Scientific, Stuttgart, 1994, pp. 239-251.
116. T.H. Jones, R.B. Morawetz, R.M. Crowell et al., Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys, *J. Neurosurg.* 54 (1981) 773-82.
117. T. Back, M.D. Ginsberg, W.D. Dietrich, B.D. Watson, Induction of spreading depression in the ischemic hemisphere following experimental middle cerebral artery occlusion: effect on infarct morphology, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 16 (1996) 202-13.
118. K. Shimizu, R. Veltkamp, D.W. Busija, Characteristics of induced spreading depression after transient focal ischemia in the rat, *Brain Res.* 861 (2000) 316-24.
119. A. Mayevsky, A. Doron, T. Manor, S. Meilin, N. Zarchin, G.E. Ouaknine, and Cortical spreading depression recorded from the human brain using a multiparametric monitoring system, *Brain Res.* 740. (1996) 268-74.
120. Rathmann T, Khaleghi Ghadiri M, Stummer W, Gorji A. Spreading Depolarization Facilitates the Transition of Neuronal Burst Firing from Interictal to Ictal State. *Neuroscience.* 2020 Aug 10; 441: 176-83.
121. G.S. Allen, Cerebral arterial spasm, *Clin. Neurosurg.* 32 (1985) 70-78.
122. B. Weir, M. Grace, J. Hansen, C. Rothberg, Time course of vasospasm in man, *J. Neurosurg.* 48 (1978) 173-78.
123. R.L. Macdonald, B.K. Weir, A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm, *Stroke* 22 (1991) 971-82.
124. B.J. Alpers, F.M. Forster, The reparative processes in subarachnoid hemorrhage, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 4 (1945) 262-68.
125. E.M. Hammes Jr., Reaction of the meninges to blood, *Arch. Neurol. Psychiatry* 52 (1944) 505-14.
126. G.S. Allen, H.S. Ahn, T.J. Preziosi et al., Cerebral arterial spasm a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage, *New Engl. J. Med.* 308 (1983) 619-24.
127. L.M. Auer, L. Brandt, U. Ebeling et al, Nimodipine and early aneurysm operation in good condition SAH patients, *Acta Neurochir.* 82 (1986) 7-13.
128. R.E. Grady, R.A. Strickland, A.Y. Fabi, M.J. Murray, Intraoperative use of nitric oxide during intracranial aneurysm clipping in a patient with a cuter respiratory distress syndrome, *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 11 (1999) 124-26.
129. J.E. Thomas, R.H. Rosenwasser, Reversal of severe cerebral vasospasm in three patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: initial observations regarding the use of intraventricular sodium nitroprusside in humans, *Neurosurgery* 44 (1999) 48-57.
130. A.A. De Salles, J.P. Muizelaar, H.F. Young, Hyperglycemia, cerebrospinal fluid lactic acidosis, and cerebral blood flow in head-injured patients, *Neurosurgery* 21 (1987) 45-50.
131. A.J. Baker, R.J. Moulton, V.H. MacMillan, P.M. Shedden, Excitatory amino acids in cerebrospinal fluid following traumatic brain injury in humans, *J. Neurosurg.* 79 (1993) 369-72.
132. T. Yamamoto, S. Rossi, M. Stiefel et al., CSF and ECF glutamate concentrations in head injured patients, *Acta Neurochir. Suppl.* 75 (1999) 17-19.
133. M. Markianos, A. Seretis, A. Kotsou, M. Christopoulos, CSF neurotransmitter metabolites in comatose head injury patients during changes in their clinical state, *Acta Neurochir.* 138 (1996) 57-59.
134. H. Oka, M. Kako, M. Matsushima, K. Ando, Traumatic spreading depression syndrome. Review of a particular type of head injury in 37 patients, *Brain* 100 (1977) 287-98.
135. K.E. Livingston, M. Mahloudji, Delayed focal convulsive seizures after head injury in infants and children. A syndrome that mimic extradural hematoma, *Neurology (Minneapolis)* 11 (1961) 1017-020.
136. D.E. Sakas, K.W. Whittaker, H.L. Whitwell, E.G.



- Singounas, Syndromes of posttraumatic neurological deterioration in children with no focal lesions revealed by cerebral imaging: evidence for a trigeminovascular pathophysiology, *Neurosurgery* 41 (1997) 661–67.
137. W.B. Matthews, Footballer's migraine, *Br. Med. J.* 2 (May) (1972), 326–27.
138. D. Haas, G.S. Pineda, H. Lourie, Proceedings: Trauma triggered migraine and juvenile head trauma syndromes, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 38 (1975) 409.
139. S. Mun-Bryce, A.C. Wilkerson, N. Papuashvili, Y.C. Okada, Recurring episodes of spreading depression are spontaneously elicited by an intracerebral hemorrhage in the swine, *Brain Res.* 888 (2001) 248–55.
140. K. Sunami, T. Nakamura, M. Kubota et al., Spreading depression following experimental head injury in the rat, *Neurol. Med. Chir.* 29 (1989) 975–80.
141. L.R. Caplan, Transient global amnesia: Characteristic features and overview, in: H.J. Markowitsch (Ed.), *Transient Global and Related Disorders*, Hogrefe & Huber, Toronto, 1990, pp. 15–27.
142. C.M. Fisher, R.D. Adams, Transient global amnesia, *Acta Neurol. Scand.* 40 (1964) S9:1–83.
143. T. Sacquegna, P. Cortelli, A. Baldrati et al., Impairment of memory and consciousness in migraine: clinical and EEG study, *Funct Neurol.* 1 (1986) 431–437.
144. G. Santoro, B. Casadei, A. Venco, The transient global amnesia migraine connection. Case report, *Funct. Neurol.* 3 (1988) 353-60.
145. D.J. Dalessio, in: *Wolff's Headache and Other Head Pain*, Oxford University Press, New York, Oxford, 1980.
146. J.W. Miller, R.C. Petersen, E.J. Metter, C.H. Millikan, T. Yanagihara, Transient global amnesia: clinical characteristics and prognosis, *Neurology* 37(1987)733–37.
147. T.P. Melo, J.M. Ferro, H. Ferro, Transient global amnesia. A control study, *Brain* 115 (1992) 261–70.
148. Chamanzar A, Elmer J, Shutter L, Hartings J, Grover P. Noninvasive and reliable automated detection of spreading depolarization in severe traumatic brain injury using scalp EEG. *Commun Med (Lond)*. 2023 Aug 19;3 (1):113.