The Effect of Repetitive Cortical Spreading Depression on the Expression of GABA Aα Receptors in the Mesencephalic Trigeminal Nucleus in Male Adult Rats

Sepideh Amiri[1], Akram Eidi[1*], Ali Gorji[2, 3]

[1]Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
[2] Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran.
[3]Epilepsy Research Center, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster, Germany.

Article Info:

Received: **11 Dec 2014** ***Accepted*****: 27 Dec 2014**

ABSTRACT

Introduction: Spreading depression (SD) is a pathophysiologic phenomenon followed by a transient reduction in neuronal activity. Several studies indicate that SD plays a role in some neurological disorders. The present study is aimed to investigate the effect of SD on the expression of GABA Aα receptors in the mesencephalic trigeminal nucleus. ***Materials and Methods:*** Animals were randomly classified into three control, sham, and experimental groups. Animals were anesthetized and during the stereotaxic surgery, recording electrodes and the injection cannula were implanted over the cortex. In the experimental group, KCl solution was injected four times once a week into the neocortex to induce repetitive SD. In sham group Ringer solution was injected and control group received no intervention. At the end of this stage, the animals were perfused and the brains were removed. Consequently, histological examination of the brains and immunohistochemical staining method were used to investigate the mean number of dark neurons as well as the expression of GABA Aα receptors and GAD65 enzyme. ***Results:*** The mean number of dark neurons significantly increased in the experimental group compared to the sham and control groups. Expression of GABA Aα receptors and GAD65 enzyme in mesencephalic trigeminal region decreased significantly after SD in the experimental group compared to the other groups. ***Conclusion:*** Our findings indicate that SD modulates inhibitory receptors in mesencephalic trigeminal region. This may be important in treatment of cephalalgia.

Key words:

1. Cortical Spreading Depression
2. gamma-Aminobutyric Acid
3. Neocortex

*** *Corresponding Author:*** Akram Eidi

E-mail: *akram_eidi@yahoo.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.1.11]

بررسی تأثیر مهار منتشر شوندهٔ قشری مکرر بر میزان بیان گیرنده‌های GABA Aα در هستهٔ تریژمینال مزانسفالیک موش صحرایی نر بالغ

سپیده امیری[۱]، اکرم عیدی[۱*]، علی گرجی[۲،۳]

[۱]گروه زیست شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
[۲]مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران.
[۳]مرکز تحقیقات صرع، دانشگاه مونستر، مونستر، آلمان.

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۲۰ آذر ۱۳۹۳
تاریخ پذیرش: ۶ دی ۱۳۹۳

چکیده

مقدمه: مهار منتشر شونده (SD) یک پدیدهٔ پاتوفیزیولوژیک است که توسط یک کاهش گذرا در فعالیت نورونی ادامه می‌یابد. مطالعات مختلف نشان می‌دهند که SD می‌تواند در برخی از اختلالات عصبی نقش داشته باشد. هدف مطالعهٔ حاضر بررسی اثر SD بر بیان گیرنده‌های GABA Aα در هستهٔ تریژمینال مزانسفالیک است. **مواد و روش‌ها:** حیوانات به طور تصادفی به سه گروه کنترل، شم و تجربی تقسیم شدند. حیوانات بیهوش و در طی جراحی استریوتکس الکترودهای ثبت و کانول تزریق بر روی قشر کاشته شدند. در گروه تجربی محلول کلرید پتاسیم به مدت چهار بار، یکبار در هر هفته، به داخل نئوکورتکس به منظور القای مهار منتشر شوندهٔ مکرر تزریق گردید. در گروه شم محلول رینگر تزریق شد و گروه کنترل هیچ مداخله‌ای را دریافت نکرد. در پایان این مرحله حیوانات پرفیوژن و مغزها خارج شدند. پس از آن، بررسی بافت شناسی مغزها و رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای بررسی میانگین تعداد نورون‌های تیره و نیز بیان گیرنده‌های GABA Aα و آنزیم GAD65 انجام شد. **یافته‌ها:** میانگین تعداد نورون‌های تیره در گروه تجربی نسبت به گروه‌های کنترل و شم به طور معنی‌داری افزایش یافت. بیان گیرنده‌های GABA Aα و آنزیم GAD65 در ناحیهٔ تریژمینال مزانسفالیک به طور معنی‌داری پس از SD در گروه تجربی نسبت به گروه‌های دیگر کاهش یافت. **نتیجه گیری:** یافته‌های ما نشان می‌دهند که SD گیرنده‌های مهاری را در ناحیهٔ تریژمینال مزانسفالیک تنظیم می‌کند. این ممکن است در درمان سردرد مهم باشد.

کلید واژه‌ها:
۱. مهار منتشر شوندهٔ قشری
۲. گاما آمینو بوتیریک اسید
۳. نئوکورتکس

* **نویسنده مسئول:** اکرم عیدی
آدرس الکترونیکی: *akram_eidi@yahoo.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.1.11]

مقدمه

مهار منتشر شونده[1] یک پدیدهٔ پاتوفیزیولوژیک گذرا و قابل برگشت در سیستم اعصاب مرکزی است که به صورت یکسری امواج منتشر شونده ظهور می‌کند و ناشی از تحریک پذیری بیش از حد نورون‌ها به صورت دپلاریزاسیون نورون‌ها و آستروسیت‌ها در سیستم عصبی مرکزی و به دنبال آن کاهش شدید فعالیت نورونی به طور گذرا می‌باشد. این پدیده به طور معمول همراه با تغییرهای گذرا در جریان خون موضعی، متابولیسم سلولی، توازن یون‌ها و ناقلین عصبی[2] می‌باشد. مهار منتشر شونده به عنوان یکی از عوامل زمینه ساز بیماری‌هایی مثل میگرن با اورا[3]، صرع، بیماری‌های عروقی مغز، فراموشی‌های گذرا و آسیب‌های مغزی مطرح است (۱، ۲).

پدیدهٔ مهار منتشر شونده با آزاد شدن پتاسیم به فضای خارج سلولی به دنبال یک تحریک الکتریکی، مکانیکی و یا شیمیایی ایجاد می‌شود. رها شدن پتاسیم و هیدروژن به خارج سلول و ورود سدیم، کلر و کلسیم با هم به داخل سلول سبب تورم سلول و در مقابل کاهش حجم فضای خارج سلول می‌گردد. این امر زمینه ساز دپلاریزاسیون مجدد سلول می‌شود (۳، ۴). همهٔ این اتفاق‌ها نیازمند مصرف گلوکز و اکسیژن می‌باشد. برگشت از این وضعیت نیز نیازمند مصرف انرژی است (۵). نقش پتاسیم، گلوتامات و کلسیم در پیدایش و نشر مهار منتشر شونده از سایر عوامل مهم‌تر گزارش شده است (۳). به نظر می‌رسد گیرندهٔ گابا (GABA)[4] نیز در این رابطه نقش داشته باشد. اتصال بین گابا و گیرنده‌هایش به عنوان عاملی برای افزایش پتاسیم خارج سلولی عمل می‌کند (۳، ۶، ۷).

گیرنده‌های گابا در یک تقسیم بندی به دو دستهٔ کلی یونوتروپیک[5] (GABA A) و متابوتروپیک[6] (GABA B) تقسیم می‌شوند. گیرندهٔ گابا به گروهی از گیرنده‌ها اطلاق می‌شود که به ناقل عصبی گابا پاسخ می‌دهند و این ناقل عصبی سردستهٔ ناقلین عصبی مهاری در سیستم عصبی مرکزی موجودات زنده می‌باشد. گابا توسط آنزیم گلوتامات دکربوکسیلاز و در نورون‌های گابائرژیک از گلوتامات پدید می‌آید. گابا مهم‌ترین ناقل عصبی ایجاد کنندهٔ پتانسیل مهاری پس سیناپسی در سیستم عصبی مرکزی می‌باشد و پس از آزاد شدن، سلول‌های پس سیناپسی را تحت تأثیر قرار داده و هیپرپلاریزه می‌کند. برداشت مجدد گابا توسط سلول‌های گابائرژیک و سلول‌های گلیال صورت می‌گیرد (۸، ۹).

برخی مطالعه‌ها نشان داده‌اند که کاهش ۱۰ تا ۲۰ درصدی در عملکرد نورون‌های گابائرژیک برای بیان فعالیت پاتوفیزیولوژیکی کافی است. یک سری از وقایع مشابه مهار منتشر شونده از قبیل دپلاریزاسیون‌های آنوکسی ناشی از هیپوکسی موجب کاهش مهار درون قشری می‌شود (۷). مطالعه‌ها ثابت می‌کنند که مهار منتشر شونده و رویدادهای مشابه آن، تحریک پذیری بیش از حد سلولی را میانجی‌گری می‌کند که این امر ممکن است به خاطر سرکوب کردن مهارهای گابائرژیک باشد (۳، ۱۰). از این رو به نظر می‌رسد بررسی‌های بیشتر در زمینهٔ تغییرهای ساختاری و ساختمانی نورون‌های گابائرژیک ضروری است.

در مطالعه‌های اخیر دیده شده که القای پدیدهٔ مهار منتشر شونده، در ابتدا باعث مهار فعالیت سیناپسی و در ادامه باعث تقویت سیناپسی برگشت ناپذیر در بافت نئوکورتکس می‌شود و سپس انتشار می‌یابد. ممکن است تغییرهای به وجود آمده در این مراحل در پاتوفیزیولوژی و ایجاد علایم بیماری‌های مرتبط دخیل باشند (۱۱). حتی ممکن است باعث ایجاد تغییراتی در عملکرد عصبی مناطق خارج از ناحیهٔ ایجاد مهار منتشر شونده نیز بشوند (۱۲). در مطالعه‌ای دیده شده که عقده‌های قاعده‌ای و هسته‌های تریژمینال هم می‌توانند نقش مهمی در حمله‌های دوره‌ای میگرن داشته باشند (۱۳).

با توجه به عوارض ناتوان کننده‌ای که بیماری‌های صرع، میگرن و ایسکمی مغزی ایجاد می‌کنند و فرضیات و شواهد محکمی که بیان کنندهٔ ارتباط بین مهار منتشر شونده و اختلال‌های ناشی از این بیماری‌ها هستند و اینکه دیده شده به دنبال دردهای مزمن میگرنی تغییراتی در گیرنده‌های مهاری ایجاد می‌شود، یافتن ارتباط‌های عملکردی نواحی مرتبط با دردهای میگرنی نظیر هستهٔ تریژمینال، هستهٔ دم دار در عقده‌های قاعده‌ای و بررسی بیشتر این پدیده و تغییرهای بیولوژیکی حاصل از آن ضروری به نظر می‌رسد (۱۴، ۱۵).

آنچه که مسلم است این است که شاید پدیدهٔ مهار منتشر شونده باعث آزاد شدن و انتشار میانجی‌های شیمیایی مختلف همانند آمینو اسیدهای تحریکی، نوروکینین، پپتیدهای کلسی تونینی، سروتونین و فاکتورهای نوروتروفیک به داخل فضای بینابینی سلول‌های عصبی می‌شود که می‌تواند باعث تغییر بیان گیرنده‌ها و در نتیجه تغییر در فعالیت‌های سیستم عصبی گردد (۳).

علی‌رغم یافته‌های مطالعه‌های اخیر هنوز نیاز است که مکانیسم‌های بیولوژیکی مربوط به بعد از مهار منتشر شونده مورد بررسی دقیق قرار بگیرد. یکی از روش‌های بررسی این موضوع بررسی بیان گیرنده‌های عصبی می‌باشد. با توجه به اینکه به صورت مستقیم در ارتباط با میزان بیان گیرنده‌های گابا بعد از مهار منتشر شونده در نواحی زیر قشری مرتبط با حمله‌های

[1] Spreading depression (SD)
[2] Neurotransmitters
[3] Aura
[4] Gama-amino butyric acid (GABA)
[5] Ionotropic
[6] Metabotropic

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.1.11]

میگرنی اطلاعات جامعی در دسترس نیست، این مطالعه طراحی گردید. در این مطالعه تغییرهای بیان گیرنده‌های GABA Aα در شرایط القای مهار منتشر شوندهٔ مزمن در هستهٔ تریژمینال مزانسفالیک اطراف قنات سیلویوس که حاوی نورون‌های مهاری گابائرژیک است، بررسی شد.

مواد و روش‌ها

در پژوهش حاضر تعداد ۳۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار در محدودهٔ وزنی ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم به صورت تصادفی در سه گروه کنترل، شم و تجربی قرار گرفتند. حیوانات در درجه حرارت ۲±۲۲ درجهٔ سانتی‌گراد و رطوبت کنترل شده و در سیکل روشنایی: تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت قرار داشتند. همهٔ حیوانات در قفس‌هایی از جنس پلی کربنات نگهداری می‌شدند و دسترسی آزادانه به آب و غذا داشتند. کلیهٔ مراحل تحقیق طبق دستورالعمل اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی کمیتهٔ اخلاق در پژوهش علوم زیست پزشکی وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی انجام شد.

در گروه کنترل مغز حیوانات بدون هیچ مداخله‌ای به منظور مطالعه‌های بافت شناسی خارج گردید. در گروه شم ابتدا محلول رینگر از طریق کانول کاشته شده از قبل در قشر مغز، تزریق گردید و ثبت به عمل آمد. در گروه تجربی به جای محلول رینگر، محلول کلرید پتاسیم (۲/۵ mol) به میزان ۱۵-۱۰ میکرولیتر به مدت ۴ هفته جهت القای مهار منتشر شوندهٔ مزمن تزریق گردید و هر بار ثبت امواج مغزی برای تأیید ایجاد مهار منتشر شونده به عمل آمد (تصویر ۱).

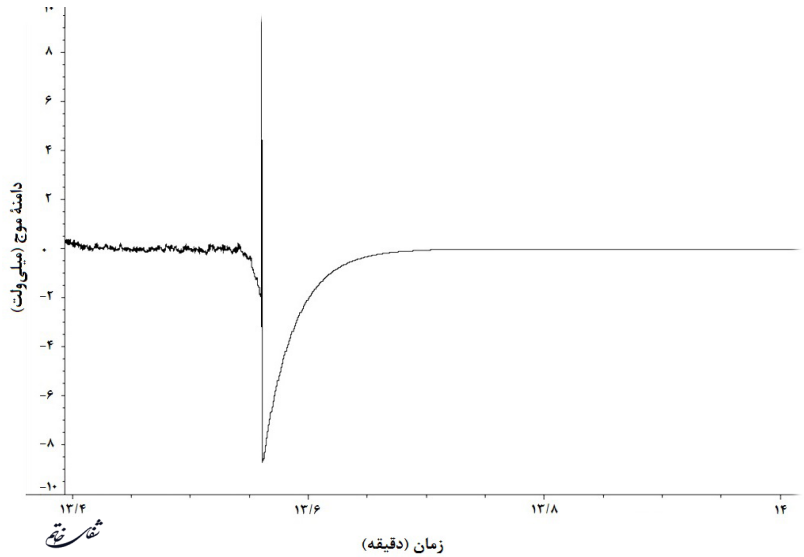
پس از اتمام ثبت، مغز کلیهٔ موش‌ها طی بیهوشی با کلرال هیدرات و پرفیوژن خارج و ثابت[7] گردید. قالب‌های پارافینی مغزی تهیه و برش‌هایی به ضخامت ۵ میکرون تهیه شد. سپس لام‌ها جهت مطالعه‌های بافت شناسی تحت رنگ آمیزی کریزل ویوله قرار گرفتند. از لام‌های رنگ آمیزی شده توسط میکروسکوپ نوری عکس گرفته شد و ناحیهٔ تریژمینال مزانسفالیک پس از شناسایی در عکس‌ها از نظر تعداد نورون‌های تیره با استفاده از شیوهٔ استریولوژی مورد بررسی قرار گرفتند. در مطالعه‌های ایمونوهیستوشیمی سه لام از هر موش انتخاب و پس از طی مراحل آماده سازی، انکوباسیون با آنتی بادی‌های اولیهٔ GABA Aα و GAD (۱:۲۰۰) و سپس ثانویه FITC (۱:۵۰۰) انجام شد و در پایان شستشو داده شد و توسط میکروسکوپ فلورسنت (Olympus مدل BX51WI ساخت کشور ژاپن) مورد ارزیابی قرار گرفتند.

از بخش‌های انتخاب شده از مغز در بزرگنمایی ۴۰x عکس گرفته شد و تعداد سلول‌های مثبت در هر میلی‌متر مربع به طور متوسط ارزیابی و در نرم افزار (Infinity Analyze) اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از آمار توصیفی به صورت میانگین و انحراف میانگین و آزمون‌های آماری واریانس یکطرفه و تست تعقیبی سیداک در نرم افزار Sigma Plot v.12 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. $P<۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی‌دار آماری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین نورون‌های تیره در ناحیهٔ تریژمینال مزانسفالیک در گروه تجربی ۰/۶۲ ± ۵/۶۰، در گروه شم ۰/۶۷ ± ۳/۵۰ و در گروه کنترل ۰/۴۲ ± ۲/۷۰ در میکرومتر مربع بود. در ارتباط با تعداد نورون‌های تیره، تحقیق حاضر نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین گروه کنترل و شم در هستهٔ تریژمینال مزانسفالیک وجود نداشت ($P=۰/۳۳$). همچنین در این خصوص نتایج نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین گروه تجربی با گروه شم ($P<۰/۰۵$) و گروه کنترل ($P<۰/۰۱$) وجود داشت ($F(۲،۲۷)=۶/۶۶۵$)-(نمودار ۱).

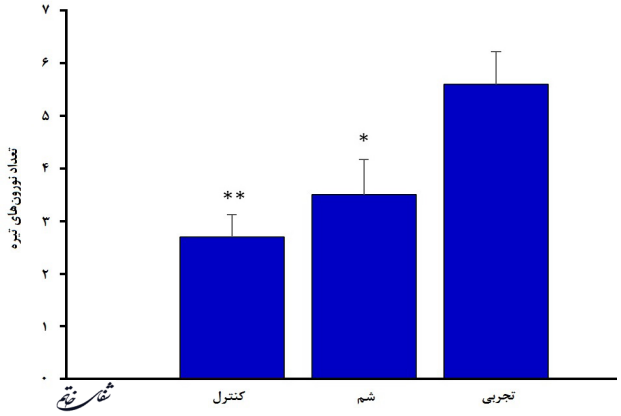
در ارتباط با اثر القای مهار منتشر شونده بر میزان بیان



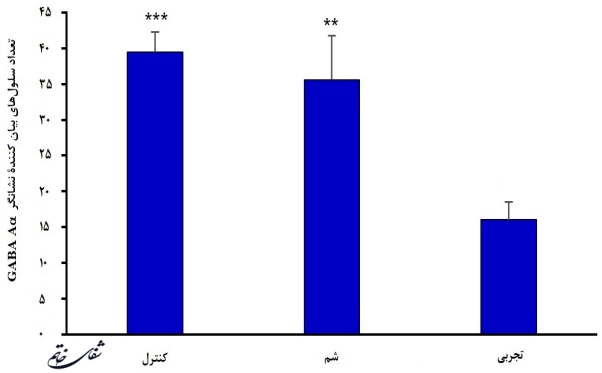
تصویر ۱- نمونهٔ موج مهار منتشر شوندهٔ ثبت شده در گروه تجربی.

[7] Fixation

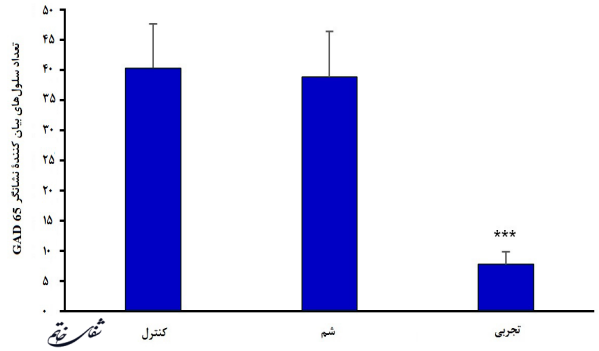
[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.1.11]



نمودار ۱- بررسی اثر القای مهار منتشر شونده بر تعداد نورون‌های تیره در هستهٔ تریژمینال مزانسفالیک در موش‌های صحرایی نر بالغ. * و ** نشان‌دهندهٔ اختلاف معنی‌دار به ترتیب با سطح $P<0/05$ و $P<0/01$ با گروه تجربی می‌باشد.



نمودار ۲- بررسی اثر القای مهار منتشر شونده بر میزان بیان گیرنده‌های GABA Aα در هستهٔ تریژمینال مزانسفالیک موش صحرایی نر بالغ. میزان بیان برحسب شمارش تعداد سلول‌های مثبت در آزمون ایمونوهیستوشیمی در یک میلی‌متر مربع آمده است. ** نشان‌دهندهٔ اختلاف معنی‌دار با سطح $P<0/01$ بین گروه تجربی با گروه شم و *** نشان‌دهندهٔ اختلاف معنی‌دار با سطح $P<0/001$ بین گروه تجربی با گروه کنترل می‌باشد.

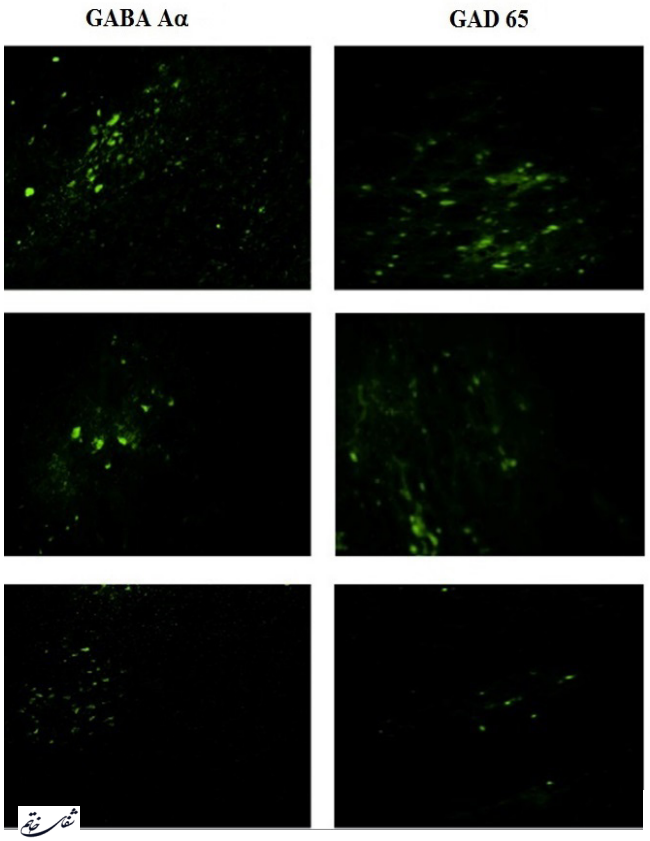


نمودار ۳- بررسی اثر القای مهار منتشر شونده بر میزان بیان GAD65 در هستهٔ تریژمینال مزانسفالیک موش صحرایی نر بالغ. میزان بیان برحسب شمارش تعداد سلول‌های مثبت در آزمون ایمونوهیستوشیمی در یک میلی‌متر مربع آمده است. *** نشان‌دهندهٔ اختلاف معنی‌دار با سطح $P<0/001$ بین گروه تجربی با گروه شم و گروه کنترل می‌باشد.

گیرنده‌های GABA Aα در هستهٔ تریژمینال موش صحرایی نر دیده شد که اختلاف معنی‌داری بین گروه کنترل و شم وجود نداشت ($P=0/51$). ولی اختلاف معنی‌داری بین گروه تجربی با گروه شم ($P<0/01$) و گروه کنترل ($P<0/001$) وجود داشت ($F(2، 27)=9/183$)-(نمودار ۲)-(تصویر ۲).

در ارتباط با اثر القای مهار منتشر شونده بر میزان بیان GAD65 نیز دیده شد که اختلاف معنی‌داری بین گروه کنترل و شم وجود نداشت ($P=0/86$). ولی اختلاف معنی‌داری بین گروه تجربی با گروه‌های شم و کنترل وجود داشت. ($P<0/001$، $F(2، 27)=8/834$)-(نمودار ۳)-(تصویر ۲).

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.1.11]



تصویر ۲- بیان گیرنده‌های GABA Aα و GAD65 در هستهٔ تریژمینال مزانسفالیک موش صحرایی نر بالغ.

بحث و نتیجه گیری

یافته‌های این مطالعه نشان داد که مهار منتشر شوندهٔ مزمن می‌تواند ناحیهٔ تریژمینال مزانسفالیک را تحت تأثیر قرار دهد. یافته‌های این مطالعه می‌تواند به گسترش دانش ما در ارتباط با موضوع‌های زیر بیانجامد.

اهمیت تأثیرات مهار منتشر شوندهٔ قشری مزمن بر نواحی زیر قشری، اطراف قنات سیلویوس به ویژه هستهٔ تریژمینال مزانسفالیک

نقش مهار منتشر شوندهٔ قشری در ایجاد نشانه‌های اورای حمله‌های میگرن به خوبی مشخص شده است (۱۴). این موضوع که آیا مهار منتشر شوندهٔ قشری در راه اندازی سایر علایم میگرن طی و بعد از حمله نظیر درد نقش دارد، هنوز مورد بحث و اختلاف نظر است. برخی شواهد وجود دارند که پیشنهاد می‌کنند مهار منتشر شوندهٔ قشری در درد میگرنی و علایم بعد از حمله نقش دارد (۱۷، ۱۶، ۱۴).

ارتباط مهار منتشر شوندهٔ قشری و میگرن اغلب در بافت‌های نئوکورتکس بررسی شده است و نقش‌های احتمالی آن در سایر نواحی زیر قشری مغز از قبیل جسم مخطط[8] و نواحی اطراف قنات سیلویوس نظیر هسته و ارتباط‌های تریژمینال مزانسفالیک به طور کامل بررسی نشده است.

با وجود اینکه بعضی شواهد نشان می‌دهند که مهار منتشر شونده از بین نواحی مادهٔ خاکستری عبور نکرده و به نواحی زیر قشری نفوذ نمی‌کند اما گزارش‌هایی از تغییرات نوروشیمیایی در آن نواحی که از نظر آناتومیکی به کورتکس مرتبط هستند و مهار منتشر شونده را تجربه نکرده‌اند، بیان می‌نمایند. مشاهده شده است که علاوه بر محل اتصال گلوتامات به GABA A؛ گیرنده‌های[9] HT25، آدرنرژیک[10] ۱ و D1 دوپامینرژیک نیز توسط مهار منتشر شونده تنظیم افزایشی می‌شوند (۱۸).

گابا یکی از مهم‌ترین ناقلین عصبی ناحیهٔ تریژمینال مزانسفالیک شمرده می‌شود. گابا در راه اندازی مسیرهای تأثیرگذار بر تالاموس و ارتباط‌های آن با نواحی مختلف نقش مهمی برعهده دارد (۲۰، ۱۹). طبق اطلاعات ما تاکنون توزیع گیرنده‌های گابا پس از القای مهار منتشر شونده در ناحیهٔ تریژمینال مزانسفالیک بررسی نشده است. در مطالعهٔ ما کاهش در بیان آنزیم GAD 65 پیش ساز گابا و گیرنده‌های GABA Aα در هستهٔ تریژمینال مزانسفالیک مشاهده شد.

کاهش تعداد گیرنده‌های گابا را می‌توان با تخریب نورون‌های ناحیه‌ای توجیه نمود. کاهش بیان آنزیم GAD 65 هم می‌تواند ناشی از تخریب نورون‌های ناحیه‌ای، کاهش آزاد شدن گابا و پایین آمدن متابولیسم آن باشد. تحقیقات اخیر نشان دادند که امواج مهار منتشر شونده مسئول مرگ نورونی در شرایط پاتولوژیک هستند (۲۱). داده‌های حاضر نیز به القای آسیب

[8] Striatum
[9] Receptors
[10] Adrenergic

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.1.11]

سلولی توسط مهار منتشر شوندهٔ مکرر در مغز موش‌های بالغ اشاره دارد. در مطالعه‌ای نشان داده شده است که در موش‌ها نیز نورون‌های تیره در ناحیهٔ هیپوکامپ و قشر مغز بعد از مهار منتشر شوندهٔ مکرر مشاهده شده‌اند. برخی محققین معتقدند که مهار منتشر شونده در بافت مغز موش بالغ موجب آسیب سلولی نمی‌شود اما می‌تواند به طور بالقوه عاملی برای تحریک نورون‌زایی[11] باشد (۲۲).

برخی شواهد نیز بیانگر این مسئله هستند که مغز موش‌های بالغ به آسیب سلولی نسبت به موش‌های نوجوان مقاوم تر هستند به طوری‌که در شرایط هیپوکسی مغز، موش‌های ۳ هفته‌ای آسیب نورونی بالاتری را نسبت به موش‌های ۶ تا ۹ هفته‌ای نشان می‌دهند (۲۳).

وجود نورون‌های تیره در بافت‌های عصبی تحت شرایط پاتولوژیک تجربی و کلینیکی نیز گزارش شده‌اند به این صورت که تروما به مغز قبل از فیکس شدن بافت، تحت شرایط استرس مکانیکی منجر به افزایش تعداد نورون‌های تیره می‌شود (۲۲). هرچند که نورون‌های تیره در شرایط بدون تروما یا فشارهای مکانیکی نیز در بافت‌های عصبی ظاهر می‌شوند.

چندین مطالعه، تروما را به عنوان یکی از عوامل اصلی معرفی کردند که منجر به تولید نورون‌های تیره می‌شود. ثابت شده است که هرچند تحت آسیب‌های مکانیکی نورون‌های تیره می‌توانند تولید شوند اما تروما تنها شرط لازم برای ایجاد نورون‌های تیره نیست. به نظر می‌رسد تحریک‌های مکانیکی به کار گرفته شده برای القای مهار منتشر شونده خود می‌تواند منجر به تولید نورون‌های تیره شود (۲۴).

همچنین نورون‌های تیره در بافت‌های ثابت شده در موارد صرع، ایسکمی، هیپوگلیسمی و تحت تأثیر آمینواسیدهای تحریکی، دیده شده‌اند. مهار منتشر شونده با بر هم زدن توازن یون‌ها و آب بین فضای خارج سلولی و داخل سلولی همراه است. تغییر در اندازهٔ نورون‌ها با توزیع آب، ممکن است مکانیسم فیزیکی عامل تشکیل نورون‌های تیره باشد. به علاوه ناقل عصبی تحریکی گلوتامات که به خصوص در آغاز و انتشار مهار منتشر شونده نقش دارد نیز ممکن است در این امر دخیل باشد. مهار منتشر شوندهٔ قشری منجر به تنظیم جایگاه اتصال در گیرنده‌های AMPA، NMDA و Kinate در نئوکورتکس، هیپوکامپ و جسم مخطط مغز موش می‌شود. فعالیت گیرندهٔ NMDA نیز می‌تواند منجر به تولید نورون‌های تیره شود.

مشاهده شده است برخی آنتاگونیست‌های NMDA و AMPA مانع از تشکیل نورون‌های تیره می‌شوند (۲۲، ۲). وقوع همزمان نورون‌های تیره و کاهش اندازهٔ نورونی در چندین مطالعه گزارش شده است. کاهش حجم طبیعی نورون‌ها ممکن است حین تغییرهای متابولیک و سلولی القاء شده توسط مهار منتشر شوندهٔ مکرر آغاز شود. این امر ممکن است منجر به از بین رفتن فعالیت سلولی و تشکیل نورون‌های تیره گردد (۲۱).

ارتباط نقش مهار منتشر شونده و تریژمینال مزانسفالیک در میگرن

در مطالعه‌های مختلف دیده شده است که در میگرن‌های مقاوم به درمان و میگرن با اورای شدید، به ترتیب ناحیهٔ جسم مخطط و مسیر تریژمینوتالامیک فعالیت بالایی در تصویربرداری‌های عملکردی دارند. پیشنهاد شده است که مهار منتشر شونده می‌تواند موجب تسریع سردرد طی میگرن با اورا شود و این کار را از طریق فعال کردن مسیر تریژمینوواسکولار به واسطهٔ گیرنده‌های درد[12] واقع در مننژ انجام می‌دهد (۱۳، ۱۴، ۲۵).

ثبت‌های انجام شده از گانگلیون تریژمینال موش ثابت کرده‌اند که گیرنده‌های درد واقع در مننژ می‌توانند توسط امواج مهار منتشر شونده‌ای که از قشر بینایی عبور می‌کنند، فعال شوند. چنین فعال شدنی به صورت افزایش دو برابری در متوسط پتانسیل عمل نورونی آشکار می‌شود که به سرعت یا در حدود ۱۳ دقیقه بعد از مهار منتشر شونده شروع شده و به مدت ۴۵ دقیقه یا بیشتر ادامه پیدا می‌کند (۲۶).

هم در حیوانات آزمایشگاهی و هم در مشاهده‌های بالینی نشان داده شده است که هستهٔ دم‌دار دارای عملکرد ضد دردی می‌باشد (۲۷). اثر تنظیم درد هستهٔ دم‌دار مرتبط با مادهٔ خاکستری اطراف نواحی قنات سیلویوس یافت شده است. دوپامین، گابا و اوپیوئیدهای درون هسته‌های قاعده‌ای به عنوان مهارکنندهٔ تونیک فعالیت تالاموس عمل می‌کنند. هرچند درستی این امر که آیا این ناقلین عصبی موجب مهار تونیک فعالیت گیرندهٔ درد تالاموس میانی می‌شوند، نامشخص است. درمان‌هایی که موجب کاهش فعالیت دوپامین، گابا یا اپیوئیدها می‌شوند ممکن است منجر به عدم مهار فعالیت تالاموس میانی شده و پاسخ به محرک‌های دردی در گیرنده‌های درد را افزایش دهند. مسیرهای چندگانه‌ای که ممکن است در انتقال اطلاعات درد بین تالاموس و هسته‌های قاعده‌ای درگیر باشند همانند تأثیرهای القاء شده متنوع ناشی از یک نوع ناقل عصبی در جایگاه‌های متعدد در امتداد این مسیر، مطالعهٔ این سیستم را مشکل کرده است (۳۰-۲۸).

ورودی‌های مستقیم از نورون‌های تریژمینوواسکولار در تالاموس به هستهٔ دم‌دار، تأثیر مستقیم میگرن بر عملکرد عقده‌های قاعده‌ای را نشان می‌دهد (۲۶). هستهٔ دم‌دار ورودی‌های حسی غالب، حس درد را از سیستم تریژمینال دریافت می‌کند (۳۰). برخی نورون‌ها در منطقهٔ حاشیه‌ای هستهٔ تریژمینال نخاعی (لامینا ۱) اکسون‌هایشان را به بخش شکمی -جانبی جسم مخطط ارسال می‌کنند. پاسخ‌های استریاتوم برانگیخته شده توسط تریژمینال هنگامی که تحریک فراتر از آستانهٔ فیبرهای A-δ و A-β بود، مشاهده شد. مهار منتشر شوندهٔ قشری موجب القای مهار گذرای

[11] Neurogenesis
[12] Nociceptors

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.1.11]

تخلیهٔ[13] خود به خودی به دنبال یک افزایش شاخص در فعالیت نورونی در هستهٔ تریژمینال می‌شود. مجموعهٔ برهم کنش‌های بین هستهٔ تریژمینال و جسم مخطط بعد از وقوع مهار منتشر شوندهٔ قشری نیاز به بررسی بیشتر دارد (۳۱، ۲۹، ۲۸).

هستهٔ حسی مزانسفالیک تنها هستهٔ واقع در سیستم عصبی مرکزی می‌باشد که حاوی جسم سلولی نورون‌های حسی اولیه است. استطاله‌های نورون‌های محیطی از طریق مسیر تریژمینال مزانسفالیک به ریشهٔ حسی وارد می‌شوند. برخی ضمایم از بخش مانديبولار[14] عبور می‌کنند تا گیرنده‌های کششی عضله‌های جونده را فراهم کنند. مابقی در عضله‌های فک بالا[15] و فک پایین توزیع شده تا گیرنده‌های کششی لیگامان‌های معلق اطراف دندان را فراهم کنند (۳۲).

مشاهده شده است که در مبتلایان به میگرن عضله‌های فشرده کنندهٔ فک از نظر حجمی ۷۰٪ بزرگتر هستند و نیروی گاز گرفتن بالاتری را نسبت به گروه کنترل ایجاد می‌کنند. عضله‌های بزرگتر و قوی شده در نتیجهٔ حرکت شدید و همیشگی ایجاد می‌شوند. همچنین دیده شده است که آن دسته از مبتلایان به میگرن که بلافاصله یا کمی بعد از بیدار شدن سردرد را تجربه می‌کنند، نشانه‌های قابل توجهی از دندان قروچه‌های[16] شبانه را نشان می‌دهند. دندان قروچهٔ سادهٔ ارادی (با کمتر از ۳۰٪ از حداکثر تلاش) برای ۳۰ دقیقه (با دو دورهٔ استراحت) نیز منجر به سردرد در ۶۳٪ مبتلایان به میگرن می‌شود (۳۴، ۳۳).

آزمایش‌های متعددی ثابت کرده‌اند که زیر جمعیت سلول‌های کوچکتر تریژمینال مزانسفالیک که ممکن است نورون‌های حد واسط باشند و در مقابل نورون‌های تریژمینال مزانسفالیک بزرگ قرار گرفته‌اند، طبیعت گابائرژیک دارند. علاوه بر این مطالعه‌های مولکولی -بیولوژیکی نشان داده‌اند که نورون‌های تک قطبی تریژمینال مزانسفالیک به گابا پاسخ می‌دهند و بر این اساس mRNA زیرواحدهای β2، α2 و δ2 گیرندهٔ GABA A را بیان می‌کنند. در راستای این شواهد محققان مختلفی گزارش کرده‌اند که نورون‌های گابائرژیک، تریژمینال مزانسفالیک را در موش، خرگوش و گربه عصب دهی می‌کنند. مطالعه‌های فراساختاری و اسکن لیزری نشان داده‌اند که سیناپس‌های گابائرژیک بر روی جسم سلولی نورون‌های تریژمینال مزانسفالیک در موش وجود دارند. این نتایج نشان می‌دهند که تحریک پذیری اعصاب آوران ماهیچه‌های فک توسط نورون‌های حد واسط گابائرژیک به طور پیش سیناپسی کنترل می‌شود و این امر نقش مهمی در تنظیم پاسخ jaw-jerk بازی می‌کند (۳۶، ۳۵، ۲۶).

اختلال‌های مرتبط با حس عمقی عضله‌های فکی که اغلب در میگرن‌های با اورای شدید دیده می‌شوند، می‌توانند با اختلال در عملکرد هسته و راه‌های ارتباطی تریژمینال مزانسفالیک مرتبط باشند.

به نظر می‌رسد که پدیدهٔ مهار منتشر شونده می‌تواند نقش مهمی در بیماریزایی اختلال‌های مربوط به ناحیهٔ هستهٔ تریژمینال مزانسفالیک داشته باشد. با این فرضیهٔ تجربی می‌توان پیشنهاد داد که در مطالعه‌های کاربردی برای بهبود علایم میگرنی مرتبط با ناحیهٔ تریژمینال مزانسفالیک به ویژه دردهای عمقی صورت و دندان قروچه، اثرهای مواد و داروهایی با توان سرکوب کنندگی و کند کنندهٔ مهار منتشر شونده، بررسی شود.

تشکر و قدردانی

این مطالعه برگرفته از بخشی از پایان نامهٔ نویسندهٔ اول در مقطع کارشناسی ارشد رشتهٔ زیست شناسی گرایش فیزیولوژی جانوری دانشکدهٔ علوم پایهٔ دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات تهران در شهریور ماه سال ۱۳۹۳ بوده که در مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا بیمارستان خاتم الانبیاء (ص) تهران انجام شده است. نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از سرکار خانم دکتر فریبا کریم زاده، جناب آقای دکتر میلاد احمدی، سرکار خانم افسانه آقابراری و جناب آقای حسن حسینی روندی جهت همکاری علمی و فنی در اجرای مطالعه اعلام می‌نمایند.

منابع

1. Gorji A. Spreading depression: a review of the clinical relevance. Brain Res Brain Res Rev. 2001; 38(1-2): 33-60.

2. Smith JM, Bradley DP, James MF, Huang CL. Physiological studies of cortical spreading depression. Biol Rev Camb Philos Soc. 2006; 81(4): 457-81.

3. Lotfinia M, Lotfinia AA, Khodaie B, Ahmadi M, Asaadi S, Jafarian M. Propagation of Spreading Depression: A Review of Different Hypothesis. Shefaye Khatam. 2014; 2(3): 53-64.

4. Strong AJ. Dr. Bernice Grafstein's paper on the mechanism of spreading depression. J Neurophysiol. 2005; 94(1): 5-7.

5. Piilgaard H, Lauritzen M. Persistent increase in oxygen consumption and impaired neurovascular coupling after spreading depression in rat neocortex. J Cereb Blood Flow Metab. 2009; 29(9): 1517-27.

6. Coulter DA. Epilepsy-associated plasticity in gamma-aminobutyric acid receptor expression, function, and

[13] Discharge
[14] Mandibular
[15] Maxillary
[16] Bruxism

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.1.11]

inhibitory synaptic properties. Int Rev Neurobiol. 2001; 45: 237-52.

7. Ma Y, Prince DA. Functional alterations in GABAergic fast-spiking interneurons in chronically injured epileptogenic neocortex. Neurobiol Dis. 2012; 47(1): 102-13.

8. Wassef A, Baker J, Kochan LD. GABA and schizophrenia: a review of basic science and clinical studies. J Clin Psychopharmacol. 2003; 23(6): 601-40.

9. Wu Y, Janetopoulos C. Systematic analysis of gamma-aminobutyric acid (GABA) metabolism and function in the social amoeba Dictyostelium discoideum. J Biol Chem. 2013; 288(21): 15280-90.

10 Kruger H, Luhmann HJ, Heinemann U. Repetitive spreading depression causes selective suppression of GABAergic function. Neuroreport. 1996; 7(15-17): 2733-6.

11. Berger M, Speckmann EJ, Pape HC, Gorji A. Spreading depression enhances human neocortical excitability in vitro. Cephalalgia. 2008; 28(5): 558-62.

12. Kunkler PE, Kraig RP. Hippocampal spreading depression bilaterally activates the caudal trigeminal nucleus in rodents. Hippocampus. 2003; 13(7): 835-44.

13. Maleki N, Becerra L, Nutile L, Pendse G, Brawn J, Bigal M, et al. Migraine attacks the Basal Ganglia. Mol Pain. 2011; 7(71): 1744-8069.

14. Charles AC, Baca SM. Cortical spreading depression and migraine. Nat Rev Neurol. 2013; 9(11): 637-44.

15. Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. Nat Med. 2011; 17(4): 439-47.

16. Bhaskar S, Saeidi K, Borhani P, Amiri H. Recent progress in migraine pathophysiology: role of cortical spreading depression and magnetic resonance imaging. Eur J Neurosci. 2013; 38(11): 3540-51.

17. Lambert GA, Truong L, Zagami AS. Effect of cortical spreading depression on basal and evoked traffic in the trigeminovascular sensory system. Cephalalgia. 2011; 31(14): 1439-51.

18. Haghir H, Kovac S, Speckmann EJ, Zilles K, Gorji A. Patterns of neurotransmitter receptor distributions following cortical spreading depression. Neuroscience. 2009; 163(4): 1340-52.

19. Kultas-Ilinsky K, Ilinsky IA, Verney C. Glutamic acid decarboxylase isoform 65 immunoreactivity in the motor thalamus of humans and monkeys: gamma-aminobutyric acidergic connections and nuclear delineations. J Comp Neurol. 2011; 519(14): 2811-37.

20. Sellers K, Zyka V, Lumsden AG, Delogu A. Transcriptional control of GABAergic neuronal subtype identity in the thalamus. Neural Dev. 2014; 9(14): 1749-8104.

21. Sadeghian H, Jafarian M, Karimzadeh F, Kafami L, Kazemi H, Coulon P, et al. Neuronal death by repetitive cortical spreading depression in juvenile rat brain. Exp Neurol. 2012; 233(1): 438-46.

22. 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.

23. Pomper JK, Haack S, Petzold GC, Buchheim K, Gabriel S, Hoffmann U, et al. Repetitive spreading depression-like events result in cell damage in juvenile hippocampal slice cultures maintained in normoxia. J Neurophysiol. 2006; 95(1): 355-68.

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

25. Dahlem MA. Migraine generator network and spreading depression dynamics as neuromodulation targets in episodic migraine. Chaos. 2013; 23(4): 4813815. doi: 10.1063/1.4813815

26. Zhang X, Levy D, Kainz V, Noseda R, Jakubowski M, Burstein R. Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. Ann Neurol. 2011; 69(5): 855-65.

27. Wunderlich AP, Klug R, Stuber G, Landwehrmeyer B, Weber F, Freund W. Caudate nucleus and insular activation during a pain suppression paradigm comparing thermal and electrical stimulation. Open Neuroimag J. 2011; 5: 1-8.

28. Borsook D, Upadhyay J, Chudler EH, Becerra L. A key role of the basal ganglia in pain and analgesia--insights gained through human functional imaging. Mol Pain. 2010; 6(27): 1744-8069.

29. Seghatoleslam M, Ghadiri MK, Ghaffarian N, Speckmann EJ, Gorji A. Cortical spreading depression modulates the caudate nucleus activity. Neuroscience. 2014; 267: 83-90.

30. tankewitz A, Aderjan D, Eippert F, May A. Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks. J Neurosci. 2011; 31(6): 1937-43.

31. Supornsilpchai W, Sanguanrangsirikul S, Maneesri S, Srikiatkhachorn A. Serotonin depletion, cortical spreading

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.1.11]

depression, and trigeminal nociception. Headache. 2006; 46(1): 34-9.

32. Buzzi MG. Trigeminal pain pathway: peripheral and central activation as experimental models of migraine. Funct Neurol. 2001; 16(4 Suppl): 77-81.

33. Burnett CA, Fartash L, Murray B, Lamey PJ. Masseter and temporalis muscle EMG levels and bite force in migraineurs. Headache. 2000; 40(10): 813-7.

34. Lamey PJ, Burnett CA, Fartash L, Clifford TJ, McGovern JM. Migraine and masticatory muscle volume, bite force, and craniofacial morphology. Headache. 2001; 41(1): 49-56.

35. Lazarov NE. The neurochemical anatomy of trigeminal primary afferent neurons. INTECH Open Access Publisher. 2012.

36. Noseda R, Kainz V, Borsook D, Burstein R. Neurochemical pathways that converge on thalamic trigeminovascular neurons: potential substrate for modulation of migraine by sleep, food intake, stress and anxiety. PLoS One. 2014; 9(8): e103929. doi: 10.1371/journal.pone.0103929.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.1.11]