اثر مهار منتشر شونده ی مزمن بر تثبیت یادگیری در موش‌های ویستار جوان

The Effect of Spreading Depression on Memory Consolidation in Juvenile Wistar Rats

بابک خدایی[۱،۲]، احمد علی لطفی نیا[۲]، محمود لطفی نیا[۳]

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

Babak Khodaie [1, 2], Ahmad Ali Lotfinia [2], Mahmoud Lotfinia [3]

1. Shefa Neuroscience Research Center, Tehran, Iran.
2.Faculty of Veterinary of Medicine, Karaj Islamic Azad University, Karaj, Iran.
3. Faculty Shahid-Beheshti university of medicine, Tehran, Iran.

اطلاعات مقاله
دریافت: ۱۷ خرداد ۱۳۹۲
پذیرش: ۳ مرداد ۱۳۹۲

کلید واژه:
مهار منتشر شونده قشری،
امواج مغزی،
اختلالات حافظه،
موش‌های صحرایی.

چکیده

مقدمه مهار منتشر شونده پدیده پاتوفیزیولوژیک است که ارتباط نزدیک آن با بسیاری از اختلالات سیستم عصبی به خوبی شناخته شده است. موج دپلاریزاسیونی ناشی از مهار منتشر شونده با عبور از سیستم عصبی تغییرات وسیعی را در سطح سلولی و ملکولی به همراه دارد. بسیاری از این تغییرات در پاتوژنز آسیب های ناشی از مهار منتشر شونده نقش بازی میکنند. بررسی های مغزی در طی القای مهار منتشر شونده حاکی از یک افزایش فعالیت و سپس توقف گذرای فعالیت های عصبی است . گروهی بر هم خوردن فعالیت سلول های عصبی را در کنارمرگ سلولی به عنوان عاملی موثر در اختلالات پس از مهار منتشر شونده و از جمله اختلالات حافظه می دانند. مواد و روش‌ها در این مطالعه تعداد ۲۴ موش صحرایی نابالغ در ۳ گروه مورد بررسی قرار گرفتند، تا تاثیر القای مکرر مهار منتشر شونده بر جنبه های مختلف حافظه مورد بررسی قرار بگیرد. در ابتدا تاثیر القای مکرر مهار منتشر شونده بر حافظه ی فضایی و سپس تثبیت حافظه و بازیابی آن توسط آزمون T-Maze مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌ها نتایج حاصل از چهار هفته بررسی حافظه ی فضایی و هشت هفته بررسی تثبیت یادگیری نشان داد که هر دو جنبه ی حافظه توسط امواج ناشی از مهار منتشر شونده تحت تاثیر قرار گرفت. نتیجه گیری بر هم خوردن فعالیت الکتریکی طبیعی سلول های عصبی که پس از القای مهار منتشر شونده بروز می کند، می تواند تثبیت حافظه و بازیابی آن را در تست حافظه ی فضایی مختل کند.

Article info:
Received: 7 Jun. 2013
Accepted: 25 Jul. 2013

Key words:
Cortical Spreading Depression,
Brain Waves,
Memory Disorders,
Rats.

ABSTRACT

Introduction Spreading depression (SD) play a role in some neurological disorders. SD is a depolarization wave, which pass through the brain and linked with large changes in cellular and molecular elements. Many of these changes play role in SD injuries pathophysiology. ECoG recording showed a transient hyperactivity, followed by depression of cellular activity. Cellular death and electrical changes are postulated to play central role in SD outcome as well as memory impairment. Materials & Methods In the present study 24 Wistar rat were used to investigate repetitive SD effect on different aspect of memory. First the roles of SD on spatial memory retrieval have been discussed and then memory consolidation has been investigated by T-Maze test. Results T-maze test result during four weeks analysis for spatial memory and also eight weeks for memory consolidation showed that both spatial memory and memory consolidation was significantly disrupt by SD induction. Conclusion We conclude that SD induced brain electrical wave distribution could play important role in memory consolidation and memory retrieval during spatial memory test.

• نویسنده مسئول:
بابک خدایی
آدرس الکترونیکی: vet_Babak@yahoo.com

* Corresponding Author:
Babak Khodaie
E-mail: vet_Babak@yahoo.com

مقدمه

مهار منتشر شونده به موجی اطلاق می شود که در ماده ی خاکستری سیستم عصبی حرکت کرده و منجر به تورم سلولی، تخریب خارهای دندریتی، اختلالات یونی و همچنین موجب بر هم خوردن وسیع فعالیت های الکتریکی سیستم عصبی می شود و در نهایت توقف فعالیت های سیستم عصبی را برای دقایقی به همراه دارد (۱). مهار منتشر شونده یک پدیده ی آزمایشگاهی است که به طرق مختلف از جمله تزریق پتاسیم کلرید، ضربه ی مستقیم به سر و یا تحریکات الکتریکی در ماده ی خاکستری راه اندازی می شود. شواهد کلینیکی زیادی وجود دارد که ارتباط نزدیک مهار منتشر شونده را با بسیاری از اختلالات سیستم عصبی از جمله میگرن، ضربه به سر، خونریزی های زیر عنکبوتیه و همینطور فراموشی های گذرا مورد تایید قرار می دهد. بنابرین مهار منتشر شونده از دو جهت حائز اهمیت است، اول اینکه بسیاری از بیماری های تخریب کننده ی سیستم عصبی از این طریق به سلول های عصبی آسیب می رسانند، دوم اینکه شناخت پدیده ی مهار منتشر شونده از جهت بدست آوردن تصویری درست از فعالیت نوروفیزیولوژی مغز حائز اهمیت است (۲). با اینکه مکانیسم دقیق آغاز و انتشار پدیده ی مهار منتشر شونده هنوز به درستی شناخته نشده اما نورون ها و سلول های گلیا را به عنوان بازیگران اصلی پدیده ی مهار منتشر شونده می شناسند (۳). با این حال در خصوص مکانیسم اثر مهار منتشر شونده نظریات متعددی وجود دارد. عواملی از جمله اختلال در میزان پتاسیم، گلوتامات، اختلال در عملکرد کانال های سدیمی، هیپوکسی و هیپوگلیسمی را در بروز این پدیده دخیل می دانند، هر چند که در شرایط طبیعی در مغز عادی نیز مهار منتشر شونده بروز می کند (۳). این پدیده در محل القا ایجاد شده و با سرعت ۲ تا ۳ میلیمتر در دقیقه در سرتاسر مغز گسترش می یابد (۴). افزایش میزان پتاسیم در فضای خارج سلولی که معمولا در مدل های مهار منتشر شونده در آزمایشگاه نیز از آن استفاده می شود به عنوان شناخته شده ترین راه برای آغاز مهار منتشر شونده است. ضمنا بر هم خوردن تعادل یونی و الکتریکی در قسمت های مختلف سیستم عصبی در کنار اختلالات عروقی همراه با نقص در عملکرد سلول های پشتیبان همه در روند راه اندازی و انتشار مهار منتشر شونده نقش دارند. محققین اساس راه اندازی مهار منتشر شونده را حضور محرکی می دانند که بتواند آزاد شدن ترکیباتی را که در سلول های عصبی ذخیره شده اند، تحریک کند (۵). راه اندازی موج زمانی بروز می کند که میزان پتاسیم خارج سلولی به بالاتر از حد تحمل سلول های عصبی برسد. در پاسخ به این افزایش میزان پتاسیم خارج سلولی سلول‌های گلیا این پتاسیم را جمع آوری کرده و دپلاریزه می‌شوند (۶). بررسی‌های بیشتر نشان دادند که گلوتامات نیز از جمله مهمترین ترکیباتی است که در محل آغاز مهار منتشرشونده افزایش می‌یابد (۷، ۸). گلوتامات آزاد شده به دنبال تحریک سلول های عصبی از طریق تاثیر بر روی سه گیرنده ی پس‌سیناپسی یونوتروپیک و Kainite AMPA, NMDA در مهار منتشرشونده نقش دارد (۹). گیرنده‌های گلوتاماتی NMDA و AMPA در یادگیری، حافظه و بیماری های تخریب کننده ی سلول های عصبی نقش بازی می کنند (۳). گیرنده های گلوتاماتی در همکاری با کانال های یونی غیر انتخابی هستند که در ورود یون های مختلف مانند پتاسیم، سدیم و کلسیم نقش دارند. ورود سدیم و کلر نیز تا حد بسیاری وابسته به گلوتامات بوده (۱۰) که موجب تورم سلولی شده و مرگ سلولی را به همراه دارند (۱۲، ۱۱). تغییرات یونی وسیعی متعاقب بروز مهار منتشر شونده در دو طرف غشای سلول های عصبی ایجاد می شود که موجب بر هم خوردن تعادل الکتریکی سسیتم عصبی می شود. بعلاوه انتشار مهار منتشر شونده با تغییرات یونی که ایجاد می کند موجب وارد آمدن آسیب به نواحی مختلف مغز از جمله هیپوکمپ می شود (۱۴، ۱۳). مرگ سلولی در ناحیه ی هیپوکمپ در بررسی های قبلی نیز به اثبات رسیده است (۱۳). ارتباطات عصبی هیپوکمپ و سایر نواحی مغز و جریانات عصبی عبور کرده از این ناحیه در حافظه و یادگیری از اهمیت بالایی برخوردار است (۱۶، ۱۵). ضمنا به دنبال تحریک گیرنده های گلوتاماتی به دنبال آزاد شدن وسیع گلوتامات، میزان کلسیم داخل سلولی نیز بالا می رود. هموستاز کلسیم نیز از عوامل دخیل در حافظه به شمار می رود (۱۷). تجمع داخل سلولی کلسیم که به دنبال اختلالات یونی بروز کرده در مهار منتشر شونده ایجاد می شود، مرگ سلول های عصبی و اختلال در حافظه را به همراه دارد (۱۸، ۱۷). مهار منتشر شونده از طرفی باعث وارد آمدن آسیب به سلول های عصبی شده و از طرف دیگر موجب برهم زدن جریانات الکتریکی سیستم عصبی می شود. در حالی که بررسی ها نشان دادند که وجود تحریکات نورونی منظم در قسمت های مختلف سیستم عصبی و همینطور عملکرد صحیح در هیپوکمپ برای تثبیت حافظه ضروری است (۱۹). مطالعات صورت گرفته توسط آزمون های رفتاری نشان دادند که مهار منتشرشونده مکرر، قادر به تخریب حافظه می باشد (۲۰). در همین زمینه مطالعه قبل نشان داد که مهار منتشر شونده با تغییر در توزیع گیرنده ها ممکن است در حافظه دخیل باشند (۱۳). این در حالی است که بررسی دیگر بی تاثیر بودن القای مهار منتشر شونده بر حافظه را نشان داد (۲۱). در بررسی پیش رو نقش القای مهار منتشر شونده مکرر بر تثبیت حافظه در موش‌های نابالغ مورد بررسی قرار گرفت، تا بتوان به درک بهتری از سیستم حافظه ی درگیر در پدیده ی مهار منتشر شونده رسیده و مکانیسم های آسیب زننده ی آن را بهتر شرح داد.

مواد و روش‌ها

به منظور اجرای این مطالعه ۲۷ عدد موش صحرایی نابالغ نژاد ویستار ۲۵ تا ۳۵ روزه و در محدوده ی وزنی ۶۵ تا ۸۰ گرم

(تهیه شده از مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا) بطور تصادفی به ۳ گروه شم (کنترل جراحی)، سالم (بدون مداخله) و مهار منتشر شونده (SD) تقسیم شده و به شکل انفرادی در دمای ۲۱ درجه‌ی سانتی گراد و رطوبت ۴۵ تا ۶۵ درصد در یک محیط کنترل شده قرار گرفتند. سیکل نوری ۱۲ ساعته با دسترسی آزاد به آب و غذا برای موش ها در نظر گرفته شد. تمامی مراحل آزمایش تحت نظارت کمیته ی برخورد اخلاقی با حیوانات (مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا) قرار داشت.

تمامی موش ها با استفاده از کتامین (سیگما ۱۵۰ میلی گرم/کیلوگرم) و زایلازین (رامپون، بایر ۰/۱ میلی گرم/کیلوگرم) بیهوش شدند. سر موش‌ها بوسیله دستگاه استریوتاکس (تجهیزات استولتینگ، امریکا) ثابت شده و مورد جراحی قرار گرفت. در جراحی پس از برش پوست، سوراخی در ناحیه پیشانی جمجمه ایجاد شده و کانولای خاصی در سوراخ تعبیه گردید، این کانولا ابتدا با چسب بافت و سپس توسط سیمان دندان پزشکی در ناحیه ثابت گردید تا تزریق های KCl در گروه مهار منتشر شونده و سرم رینگر در گروه شم از طریق آن انجام شود. به علاوه الکترودهای نقره جهت ثبت امواج مغزی به دنبال القای مهار منتشر شونده در نواحی مختلف مغز کار گذاشته شد. یک الکترود به عنوان مرجع در بالای استخوان بینی و دو الکترد ثبت در ناحیه ی لوب آهیانه کار گذاشته شده و توسط چسب بافت و سیمان دندان پزشکی ثابت گردید. پس از انجام عمل جراحی تمامی موش ها به مدت یک هفته دوره بهبودی پس از جراحی را گذراندند. تمامی مراحل ذکر شده برای گروه مهار منتشر شونده چهار هفته قبل از دو گروه شم و سالم انجام شد.

تزریق KCl و رینگر و آزمون رفتاری در گروه های مختلف بشرح ذیل انجام گرفت:

- **گروه کنترل:** در این گروه هیچ مداخله ای اعم از جراحی و یا تزریق صورت نگرفت. تنها آزمون رفتاری همراه با موش های دیگر به مدت چهار هفته ی متوالی صورت گرفت.

- **گروه شم (کنترل جراحی):** طی ۴ هفته متوالی پس از جراحی، آزمون رفتاری در هر هفته قبل از تزریق سرم از موشها گرفته می شود سپس مقدار ۱۰ میکرو لیتر سرم رینگر از طریق کانولا تزریق گردید.

- **گروه مهار منتشر شونده:** طی ۴ هفته متوالی پس از جراحی هر هفته، آزمون رفتاری از موشها گرفته می شود، سپس به مقدار ۱۰ میکرو لیتر سرم رینگر از طریق کانولا تزریق شده. در پایان ۴ هفته همین روند به مدت ۴ هفته ی دیگر با آزمون رفتاری در هر هفته و سپس تزریق ۱۰ میکرو لیتر (لاندا) پتاسیم کلرید ۲ مولار از طریق کانولا ادامه یافت.

آزمون رفتاری

حافظه‌ی تمامی موش ها توسط آزمون T-maze مورد بررسی قرار گرفت. T-maze به شکل یک وسیله ی بسته به شکل T است، که به صورت افقی بر روی زمین قرار گرفته است. عرض کف آن ۱۰ سانتی‌متر بوده و از شیشه‌ی سیاه ساخته شده و دیواره‌های آن ۱۷ سانتی‌متر بوده و از شیشه‌ی شفاف می‌باشد. طول هرکدام از بازوها ۷۰ سانتی متر است که در ابتدای آن نیز یک درب کشویی ۲۵ سانتی‌متری، پس از شروع بازو قرار گرفته است. این درب به عنوان محل شروع آزمون به حساب می آید. بازوی طولی ۱۴۰ سانتی‌متر بوده و در هر انتهای آن یک کاسه‌ی غذا قرار دارد. در یکی از این کاسه‌ها غذا قرار گرفته و کاسه‌ی دیگر خالی است. نور سفید و قرمز در بالای آزمون قرار گرفته است. موش‌ها در هفته‌ی اول به مدت ۱۰ دقیقه در نور سفید با آزمون آشنا شده و سپس به مدت یک روز بدون غذا بودند و پس از آن ۲ دقیقه فرصت داشتند تا در نور قرمز غذا را پیدا کنند. تمامی روند کار توسط دوربین ثبت شد و زمان پیدا کردن غذا توسط هر موش ثبت گردید و سپس از نظر آماری به شکل دقیق‌تری مورد بررسی قرار گرفت.

القای مهار منتشر شونده

موش ها در گروه مهار منتشر شونده به وسیله ی پنتوباربیتال (سیگما، ۶۰ میلی گرم/کیلوگرم) بیهوش شده و سرنگ تزریق شماره ۲۷ از طریق کانولا وارد شد. سرنگ تزریق به وسیله ی لوله ی پلی اتیلن به سرنگ همیلتون ۱۰ میکرولیتری وصل شده بود. کلرید پتاسیم ۲ مولار به میزان ۱۰ میکرولیتر در طول مدت ۶۰ ثانیه از طریق کانولا تزریق شد تا مهار منتشر شونده القا شود. برای اطمینان از صحت القا ثبت امواج مغزی قبل و ۳۰ دقیقه پس ازالقای پتاسیم کلرید ادامه یافت. سرنگ تزریق به مدت ۶۰ ثانیه در محل باقی ماند تا تزریق به شکل کامل صورت بگیرد. مهار منتشر شونده به میزان ۴ بار و با فواصل زمانی یک هفته در گروه مهار منتشر شونده القا شد.

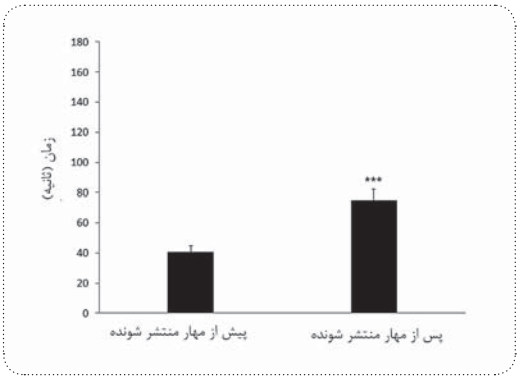
آنالیز آماری

نتایج بدست آمده در بررسی آزمون رفتاری توسط نرم افزار مورد ارزیابی آماری قرار گرفت و اطلاعات آماری توسط برنامه‌ی IBM SPSS Statistics 19 مورد آنالیز و تجزیه و تحلیل قرار گرفت. متوسط زمان برداشت غذا در هر گروه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. معنی دار بودن برای هر گروه $P<0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

نتایج بدست آمده در گروه مهار منتشر شونده نشان می دهد، که در طی چهار هفته آزمون رفتاری گرفته شده قبل از القای مهار منتشرشونده متوسط مدت زمان طی شده برای پیدا کردن

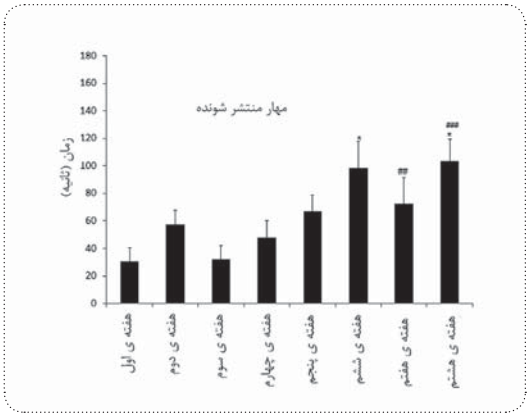
غذا در طی هفته‌های متوالی به این صورت بود که در هفته اول (۸/۹۱ ± ۳۰/۵ ثانیه)، در هفته ی دوم (۱۰/۳۱ ± ۵۷/۵ ثانیه)، در هفته ی سوم (۱۰/۰۸ ± ۴۷/۸ ثانیه) و در هفته ی چهارم (۱۲/۱۳± ۳۶/۳ ثانیه) بود. اگرچه تفاوت معنی‌داری از جهت متوسط زمان پیدا کردن غذا در بین چهار هفته دیده نمی‌شود اما روند کاهش این زمان در طی ۳ هفته‌ی انتهایی دیده شد. در حالی که پس از القای مهار منتشرشونده متوسط زمان پیدا کردن غذا در آزمون رفتاری، در هفته پنجم (۱۲/۱۶ ± ۶۶/۸ ثانیه)، در هفته ی ششم (۱۹/۴۳ ± ۸۱/۸ ثانیه)، در هفته‌ی هفتم (۱۸/۵۸ ± ۷۹/۶ ثانیه) و در هفته‌ی هشتم (۱۶/۱۵ ± ۹۹/۲ ثانیه) بود. مقایسه‌ی متوسط زمان پیدا کردن غذا پیش و پس از مهار منتشر شونده نشان از افزایش معنی‌دار این زمان در مقایسه‌ی هفته ی سوم با هفته ی ششم و هشتم (P<۰/۰۵؛ نمودار ۲) و همینطور هفته‌ی چهارم با هفته ی هفتم و هشتم (P<۰/۰۰۵ و P<۰/۰۰۱؛ نمودار ۲) داشت. که در مجموع چهار هفته‌ی پس از مهار منتشرشونده نشان از افزایش معنی‌دار در میانگین متوسط مدت زمان پیدا کردن غذا در مقایسه با همین زمان پیش از القای مهار منتشر شونده است (P<۰/۰۰۱؛ نمودار ۱). متوسط زمان پیدا کردن غذا در مجموع چهار هفته پیش از مهار منتشر شونده (۴/۱۱ ± ۴۰/۵ ثانیه) و پس از مهار منتشر شونده (۱۷/۵۱ ± ۷۵/۲۴ ثانیه) بود. متوسط مدت زمان پیدا کردن غذا در گروه شم در طی چهار هفته بدین صورت بود که در هفته اول (۱۵/۶۱ ± ۶۲ ثانیه)، در هفته‌ی دوم (۸/۰۱ ± ۸۲/۲ ثانیه)، در هفته ی سوم (۱۰/۰۸ ± ۹۲/۶۴ ثانیه) و در هفته ی چهارم (۱۳/۲۳ ± ۹۴/۲ ثانیه) بود که تفاوت معنی‌داری در طی چهار هفته نشان نمی دهد. در گروه کنترل متوسط این زمان در طی چهار هفته بدین صورت بود که در هفته اول (۷/۵۶ ± ۶۸/۶ ثانیه)، در هفته‌ی دوم (۹/۴۶ ± ۷۷/۶ ثانیه)، در هفته‌ی سوم (۹/۳۶ ± ۹۴/۸ ثانیه) و در هفته‌ی چهارم (۱۵/۲۸ ± ۱۰۱/۶۴ ثانیه) بود که تفاوت معنی‌داری نداشت (نمودار ۳).



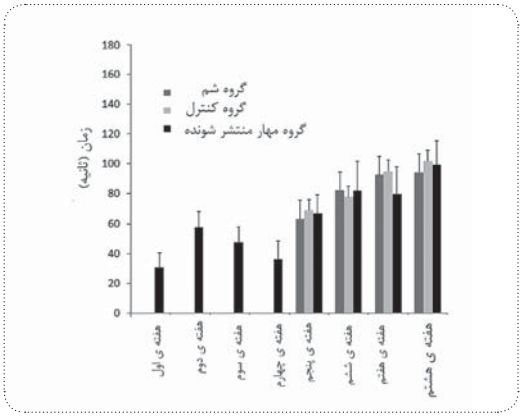
نمودار ۱. مقایسه‌ی متوسط زمان پیدا کردن غذا در گروه مهار منتشرشونده در کل ۸ هفته تست رفتاری پیش و پس از مهار منتشرشو به صورت Mean ± SEM نمایش داده شده است. مقایسه‌ی زمان پیدا کردن غذا پیش و پس از مهار منتشرشونده نشان از افزایش معنی‌دار متوسط زمان پیدا کردن غذا پس از مهار منتشرشونده را دارد (P<۰/۰۰۱).

بحث و نتیجه گیری

نتایج بدست آمده توسط آزمون رفتاری در طی مدت ۸ هفته برای گروه مهار منتشر شونده و همینطور ۴ هفته ای برای دو گروه شم و کنترل نشان می‌دهند که حافظه و یادگیری می‌تواند پس از ۴ هفته مدت زمان پیدا کردن غذا را در آزمون T-maze کاهش دهد. مهار منتشرشونده به عنوان یک عامل آسیب رسان به جریانات الکتریکی مغزی و همینطور تخریب کننده ی سلول‌های عصبی قادر به مختل کردن بازیابی حافظه بوده و زمان طی شده برای بدست آوردن غذا را افزایش می‌دهد. بررسی‌های اخیر نشان دادند که قسمت‌های مختلفی از سیستم عصبی در



نمودار ۲. متوسط زمان پیدا کردن غذا در گروه مهار منتشر شونده در کل ۸ هفته تست رفتاری.
(*) مقایسه‌ی مدت زمان متوسط بدست آوردن غذا بین هفته‌ی سوم با هفته ششم و هشتم است که به صورت Mean ± SEM نمایش داده شده و نشان از افزایش معنی‌دار متوسط زمان پیدا کردن غذاست. (#) مقایسه‌ی مدت زمان متوسط بدست آوردن غذا بین هفته‌ی چهارم را با هفته هفتم و هشتم نشان می‌دهد که به صورت Mean ± SEM نمایش داده شده و حاکی از افزایش معنی‌دار متوسط زمان پیدا کردن غذا می‌باشد.



نمودار ۳. مقایسه‌ی مدت زمان متوسط پیدا کردن غذا در سه گروه آزمایش طی هشت هفته (گروه مهار منتشر شونده) و چهار هفته (گروه شم وکنترل) را نشان می‌دهد که تفاوت معنی‌داری نداشت.

حافظه و همینطور بازیابی آن دخیل هستند. از این جمله می‌توان به نئوکورتکس، هیپوکمپ، آمیگدال و همینطور غدد آدرنال اشاره کرد. در این میان نقش اصلی بر عهده ی هیپوکمپ و آمیگدال بوده و تثبیت حافظه به وسیله ی این نواحی صورت می گیرد و غده آدرنال با ترشح کورتیکواستروئیدها و اپی نفرین به کمک آمیگدال به طور غیر مستقیم در حافظه نقش دارند (۲۲). بنابرین عملکرد صحیح این نواحی بخصوص هیپوکمپ برای بازیابی حافظه از اهمیت بالایی برخوردار است. این در حالی است که مطالعات متعدد نشان دادند که مرگ سلول های ناحیه ی هیپوکمپ با وسعت زیادی پس از مهار منتشرشونده اتفاق می‌افتد (۲۳، ۱۴، ۱۳، ۱). از طرفی دیگر الگوی صحیح و فعال امواج الکتریکی مغزی برای تثبیت حافظه ضروری است، تا جایی که خواب می‌تواند با کاهش دادن میزان فعالیت الکتریکی مغزی یادگیری را کاهش دهد (۲۵، ۲۴). حالتی که در ثبت امواج مغزی مهار منتشر شونده به وضوح دیده می شود. مهار منتشر شونده با ایجاد اختلال در فعالیت الکتریکی سلول های عصبی (۲۷، ۲۶)، بر هم زدن تعادل یونی (۲۸)، متابولیسم سلولی و آسیب‌های دیگر این روند را مختل می‌کند. مطالعه‌ی حاضر نشان داد که القای مهار منتشر شونده باعث اختلال در یادگیری، تثبیت حافظه و همینطور بازیابی حافظه گردید. یکی از علل آن ممکن است کاهش شدید فعالیت سلول‌های عصبی پس از مهار منتشر شونده باشد. به علاوه به نظر می‌رسد آزاد شدن مقادیر بالای گلوتامات و کلسیم در طی راه اندازی و انتشار مهار منتشر شونده نیز در این زمینه از اهمیت بالایی برخوردار باشند. چرا که ارتباط نزدیکی بین میزان گلوتامات خارج سلولی و حافظه دیده شده است (۲۹). آزاد شدن مقادیر بالای گلوتامات در طی پدیده‌ی مهار منتشر شونده از چند جنبه حائز اهمیت است. اول اینکه تحریک گیرنده‌های گلوتاماتی را به همراه دارد که در اختلالات یونی نقش بازی می کنند، همینطور تحریک این گیرنده‌ها القای پتانسیل عمل را در سلول‌های مجاور موجب می‌شود. به علاوه ورود برخی یون‌ها از جمله کلسیم را به داخل سلول تسهیل می کند (۲). تجمع کلسیم در داخل سلول‌های عصبی علاوه بر اینکه مرگ سلولی را به دنبال دارد، اختلالات حافظه و یادگیری را نیز موجب می‌شود (۳۰، ۱۸). مقایسه‌ی گروه‌های شم و سالم با گروه مهار منتشر شونده پس از القای مهار منتشر شونده نشان می‌دهد که پس از القای مهار منتشر شونده ۴ هفته یادگیری تاثیری در بهبود عملکرد حافظه نداشت. ضمنا مقایسه‌ی زمان برداشت غذا در تست رفتاری به صورت هفته به هفته در گروه مهار منتشر شونده، پیش و پس از القا نشان می‌دهد که القای دو بار مهار منتشر شونده برای ایجاد اختلال در بازیابی حافظه کافی است. در همین راستا جعفریان و همکاران نشان دادند که القای دو بار مهار منتشر شونده برای ایجاد مرگ سلولی در ناحیه‌ی هیپوکمپ کافی است، در حالی که آسیب سلولی در نواحی مثل کورتکس و کودیت پوتامن تنها در صورت ۴ هفتگی بودن القا دیده شد (۱۴). بنابرین نتایج ما نشان‌دهنده‌ی اهمیت هیپوکمپ در حافظه و یادگیری است و پیشنهاد می کند که تنها آسیب به همین ناحیه برای ایجاد اختلال در حافظه کافی است. بدین ترتیب ارتباطات الکتریکی هیپوکمپ با سایر نواحی ضروری به نظر می‌رسد. در حالی که مطالعه‌ی دیگر نشان می‌دهد که هر چند هیپوکمپ برای یادگیری و تثبیت حافظه ضروری است اما نقشی در بازیابی حافظه ندارد (۳۱). گروهی دیگر نقش آسیب‌های وسیع به قسمت های مختلف مغز را در اختلالات حافظه مورد تایید قرار دادند (۳۲). بنابرین به نظر می‌رسد اختلال در امواج الکتریکی در سیستم عصبی به دنبال القای مهار منتشر شونده در کنار آسیب به هیپوکمپ در ایجاد اختلالات حافظه ضروری است. در حالی که گروهی دیگر به بی اهمیت بودن جریانات الکتریکی در تثبیت حافظه تاکید دارند (۳۳). اما مشاهدات در خصوص اختلالات حافظه پس از دو هفته به نقش پر رنگ هیپوکمپ و ارتباطات الکتریکی مرتبط با آن اشاره دارد. تا جایی که اختلال در فعالیت الکتریکی مغز در ۲ هفته ی اول و بدون ایجاد مرگ در سلول‌های هیپوکمپ تاثیر معنی‌داری در زمان پیدا کردن غذا نداشت.

مهار منتشر شونده به عنوان یک عامل آسیب رسان به سیستم عصبی و سلول های آن مورد تاکید قرار گرفت. ضمنا بخشی از آسیب های این پدیده شامل اختلالات حافظه و یادگیری می شود که بسیاری از مطالعات گذشته نیز بر آن تاکید دارند. هیپوکمپ به عنوان بخش مهمی در حافظه و یادگیری مطرح است. اختلالات الکتریکی به تنهایی و بدون وجود آسیب و اختلال در عملکرد سلول های هیپوکمپ تاثیری در حافظه ندارند.

منابع

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

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

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

4. Leao AA. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. J Neurophysiol. 1944.

5. Buresh Y, Koroleva V, Korolev O, Maresh V. Changes in the constant potential in brain structures in rats during focal ischemia and systemic hypoxia. Neurosci Behav Physiol. 1999; 29(5): 569-79.

6. Gardner-Medwin A. Possible roles of vertebrate neuroglia in potassium dynamics, spreading depression and migraine. J Exp Biol. 1981; 95(1): 111-27.

7. Strong A, Harland S, Meldrum B, Whittington D. The use of in vivo fluorescence image sequences to indicate the occurrence and propagation of transient focal depolarizations in cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab. 1996; 16(3): 367-77.

8. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura the spreading depression theory. Brain. 1994;117(1): 199-210.

9. Meldrum BS. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. J Nutr. 2000; 130(4): 1007-15.

10. Van Harreveld A, Fifková E. Glutamate release from the retina during spreading depression. J Neurobiol. 1970; 2(1): 13-29.

11. Van Harreveld A, Fifkova. E. Light and electron-microscopic changes in central nervous tissue after electrophoretic injection of glutamate. Exp Molec Pathol. 1971; 14: 61-81.

12. Kimelberg HK. Current concepts of brain edema: review of laboratory investigations. J Neurosurg. 1995; 83(6): 1051-9.

13. 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.

14. Jafarian M, Rahimi S, Behnam F, Hosseini M, Haghir H, Sadeghzadeh B, et al. The effect of repetitive spreading depression on neuronal damage in juvenile rat brain. Neurosci. 2010; 169(1): 388-94.

15. Fortin NJ, Agster KL, Eichenbaum HB. Critical role of the hippocampus in memory for sequences of events. Nat Neurosci. 2002; 5(5): 458-62.

16. Turner E. Hippocampus and memory. The Lancet. 1969; 294(7630): 1123-6.

17. Levere T, Walker A. Old age and cognition: enhancement of recent memory in aged rats by the calcium channel blocker nimodipine. Neurobiol Aging. 1992; 13(1): 63-6.

18. Quartermain D, desoria VG, Kwan A. Calcium channel antagonists enhance retention of passive avoidance and maze learning in mice. Neurobiol learn mem. 2001; 75(1): 77-90.

19. Bureš J, Burešova O. Cortical spreading depression as a memory disturbing factor. J Comp Physiol. 1963; 56(2): 268.

20. Burešová O, Bureš J. The effect of prolonged cortical spreading depression on learning and memory in rats. J Neurobiol. 1969; 1(2): 135-46.

21. Gibbs ME, Ng K. Neuronal depolarization and the inhibition of short-term memory formation. Physiol Behav. 1979; 23(2): 369-75.

22. McGaugh JL. Memory--a century of consolidation. Science. 2000; 287(5451): 248-51.

23. Miettinen S, Fusco FR, Yrjänheikki J, Keinänen R, Hirvonen T, Roivainen R, et al. Spreading depression and focal brain ischemia induce cyclooxygenase-2 in cortical neurons through N-methyl-D-aspartic acid-receptors and phospholipase A2. Proc Natl Acad Sci. 1997; 94(12): 6500-5.

24. BuzsÁk G. Memory consolidation during sleep: a neurophysiological perspective. J Sleep Res. 1998; 7(S1): 17-23.

25. Kirov R, Weiss C, Siebner HR, Born J, Marshall L. Slow oscillation electrical brain stimulation during waking promotes EEG theta activity and memory encoding. Proc Natl Acad Sci. 2009; 106(36): 15460-5.

26. Grafstein B. Mechanism of spreading cortical depression. J Neurophysiol. 1956.

27. Grafstein B. Locus of propagation of spreading cortical depression. J Neurophysiol. 1956.

28. Lauritzen M, Dreier JP, Fabricius M, Hartings JA, Graf R, Strong AJ. Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. J Cereb Blood Flow Metab. 2010; 31(1): 17-35.

29. Staubli U, Rogers G, Lynch G. Facilitation of glutamate receptors enhances memory. Proc Natl Acad Sci. 1994; 91(2): 777-81.

30. Moosmang S, Haider N, Klugbauer N, Adelsberger H, Langwieser N, Müller J, et al. Role of hippocampal Cav1. 2 Ca2+ channels in NMDA receptor-independent synaptic plasticity and spatial memory. J Neurosci. 2005; 25(43): 9883-92.

31. Teng E, Squire LR. Memory for places learned long ago is intact after hippocampal damage. Nature. 1999; 400(6745): 675-7.

32. Maguire EA, Vargha-Khadem F, Mishkin M. The effects of bilateral hippocampal damage on fMRI regional activations and interactions during memory retrieval. Brain. 2001; 124(6): 1156-70.

33. Ransmeier RE. The effects of convulsion, hypoxia, hypothermia, and anesthesia on retention in the hamster: University of Chicago, Department of Physiology; 1953.