

## تاثیر MK-801 بر حافظه بعد از القای مکرر مهار منتشر شونده در موش‌های صحرایی جوان

### The Effect of MK-801 on Memory after Induction of Repetitive Spreading Depression in the Juvenile Rat

Babak Khodaie<sup>1,2</sup>, Ahmad Ali Lotfinia<sup>1,2</sup>, Mahmoud Lotfinia<sup>1,3</sup>,  
Milad Ahmadi<sup>1,2</sup>, Maryam Jafarian<sup>1,4</sup>

بابک خدایی<sup>۱,۲</sup>، احمد علی لطفی نیا<sup>۱,۲</sup>، محمود لطفی نیا<sup>۱,۳</sup>،  
میلا احمدی<sup>۱,۲</sup>، مریم جعفریان<sup>۱,۴</sup>

1. Shefa Neuroscience Research Center, Tehran, Iran.

2. Department of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Karaj Branch, Karaj, Iran.

3. Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4. School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

۱. مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، تهران، ایران.

۲. دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کرج، کرج، ایران.

۳. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۴. دانشکده فن آوری های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

#### حکیده

تاریخ دریافت: ۲۵ شهریور ۱۳۹۲

تاریخ پذیرش: ۲۵ مهر ۱۳۹۲

**مقدمه** اصطلاح مهار منتشر شونده برای توصیف موجی استفاده می شود که پس از آغاز در یک ناحیه از مغز در سرتاسر آن گسترش یافته و اختلالات یونی و تورم سلولی را به همراه دارد. آزاد شدن گلوتمات در فضای خارج سلولی که به دنبال دیپلاریزاسیون سلول ها اتفاق می افتد، یکی از مهمترین وقایع این پدیده است. هیپوکمپ در برخی از اعمال سیستم عصبی از جمله حافظه نقش دارد. هدف از این مطالعه بررسی نقش گیرنده گلوتماتی NMDA در اختلال حافظه ناشی از مهار منتشر شونده در موش صحرایی بود. **مواد و روش ها** در بررسی حاضر ۳۶ سر موش صحرایی نابالغ نژاد ویستار مورد بررسی قرار گرفتند. نقش القای مکرر مهار منتشر شونده بر حافظه و همین طور تاثیر مهار گیرنده های NMDA توسط MK-801 در آزمون رفتاری به وسیله T-maze در طول چهار هفته متوالی پس از القای مهار منتشر شونده مورد بررسی قرار گرفت. **یافته ها** بررسی به دنبال القای مکرر مهار منتشر شونده نشان داد که این پدیده می تواند موجب وارد آمدن آسیب به حافظه گردد. در حالی که استفاده از MK-801 توانست بطور معناداری از شدت آسیب وارده به حافظه جلوگیری کند. **نتیجه گیری** یافته های ما پیشنهاد می کند که گیرنده های NMDA ممکن است یک نقش کلیدی در محافظت از حافظه در اختلالات مرتبط با مهار منتشر شونده ایفا کند.

#### کلید واژه:

مهار منتشر شونده  
قشری،  
هیپوکمپ،  
حافظه،  
مغز.

Received: 16 Sept. 2013

Accepted: 17 Oct. 2013

#### ABSTRACT

**Introduction** The term cortical spreading depolarization (CSD) describes a wave of mass neuronal depolarization linked with ionic distribution and cellular swelling. Glutamate release following cell depolarization in extracellular space is a major event in this phenomenon. The hippocampus is widely accepted to play a pivotal role in memory. The aim of the present study was to evaluate the role of glutamate N-methyl-D-aspartate (NMDA) sub receptor on SD-induced memory deficits in rats. **Materials & Methods** 36 juvenile Wistar rat were used to investigate the role of repetitive SD induction on memory performance by T-Maze test. We have investigated the role of MK-801, a NMDA receptor blocker, on the memory retrieval by the same test. **Results** Behavioral assessments showed that memory retrieval significantly impaired following by the repetitive SD induction. However, application of MK-801 improved the memory deficits induced by the repetitive SD. **Conclusion** Our data suggested that NMDA receptors may play a critical role on protection of memory in SD related disorders.

#### Key words:

Cortical Spreading  
Depression,  
Hippocampus,  
Memory,  
Brain.

#### \* Corresponding Author:

Maryam Jafarian  
E-mail: jafarian.m34@gmail.com

#### • نویسنده مسئول:

مریم جعفریان  
آدرس الکترونیکی: jafarian.m34@gmail.com

## مقدمه

پدیده‌ی مهار منتشر شونده بیش از نیم قرن پیش توسط لئو گزارش گردید. نام مهار منتشر شونده از ویژگی‌های خاصی که امواج این پدیده دارند گرفته شد، که به صورت موج دپلاریزاسیونی است که در سرتاسر کورتکس و نواحی عمیق تر حرکت کرده و توقف موقت فعالیت‌های الکتریکی مغز را به دنبال دارد (۱). تحقیقات بسیاری نشان دادند که خصوصیات الکتروفیزیولوژی این پدیده دقیقاً متقارن با وقایعی است که در هنگام میگرن بروز می‌کند (۲، ۳). البته ارتباط نزدیک آن با بسیاری از بیماری‌های مخرب سیستم عصبی به خوبی شرح داده شده است (۴). این پدیده از طرق مختلف از جمله ضربه به سر بروز می‌کند اما مدل‌های آزمایشگاهی آن عمدتاً با تزریق موضعی پتاسیم کلراید القا می‌شود (۵). در تعیین عوامل دخیل در بروز مهار منتشر شونده واسطه‌های تحریکی نظیر گلوتامات را دخیل می‌دانند (۶). بررسی با میکروسکوپ الکترونی نیز افزایش میزان گلوتامات را در هنگام القای مهار منتشر شونده نشان داد (۷). نقش محوری پتاسیم و گلوتامات در مهار منتشر شونده زمانی ثابت شد که بررسی‌ها نشان دادند که حساسیت بافت به این پدیده زمانی بالاتر می‌رود که اختلال در فعالیت آستروسیت‌ها بروز کرده باشد (۸). تحریک گیرنده‌های NMDA به دنبال بالا رفتن سطح گلوتامات در فضای خارج سلولی، ترشح هرچه بیشتر پتاسیم و گلوتامات را از سلول‌ها به همراه دارد که این خود موجب انتشار امواج به سلول‌های مجاور خواهد شد (۹). ضمناً تحریک گیرنده‌های گلوتاماتی انتشار کلسیم به داخل سلول را به همراه دارد، که این خود انتشار امواج را از مسیر داخل سلولی راه اندازی کرده و آسیب سلولی را تشدید می‌کند (۱۰). بنابراین تحریک بیش از حد گیرنده‌های گلوتاماتی در این ناحیه می‌تواند از چند جهت برای سلول آسیب رسان باشند. مطالعات نشان دادند که تحریک گیرنده‌های NMDA می‌تواند ورود مقادیر فراوان سدیم و کلر و در ادامه تورم سلولی را به همراه داشته باشند که از عوامل مرگ سلولی هستند (۱۱). به علاوه گزارش‌های متعددی نشان دادند که انتشار کلسیم نیز با تحریک گیرنده‌های گلوتاماتی به سلول به شدت بالا می‌رود. کلسیم از عوامل برهم زننده‌ی متابولیسم سلولی بوده و اختلالات حافظه را به همراه دارد (۱۲، ۱۳). تحقیقات بسیاری نیز از نقش گلوتامات در حافظه صحبت کرده‌اند (۱۴، ۱۵). صادقان و همکاران در سال ۲۰۱۲ نشان دادند که مقادیر بالای گلوتامات در فضای خارج سلولی در طی پدیده‌ی مهار منتشر شونده تقویت طولانی مدت (Long Term Potentiation) را افزایش می‌دهد (۱۶). مطالعات زیادی نشان دادند که هیپوکمپ از جمله مهمترین مناطقی است که به دنبال القای مهار منتشر شونده آسیب می‌بیند (۱۷، ۱۶). بررسی دیگری نشان داد که القای دو بار مهار منتشر شونده برای وارد آوردن آسیب به هیپوکمپ کافی است (۱۷). ارتباط عملکردی و ساختاری

نزدیکی بین هیپوکمپ و سایر نواحی مغز دیده شده است (۱۸). در همین راستا به نظر می‌رسد که عملکرد الکتریکی هیپوکمپ و ارتباط آن با سایر نواحی برای یادگیری و حافظه ضروری باشد، اما مهار منتشر شونده با اختلالات یونی و الکتریکی که ایجاد می‌کند این فعالیت طبیعی را بر هم می‌زند (۱۹). بنابراین ممکن است، آسیب به هیپوکمپ با اختلالات عصبی از جمله مشکلات حافظه همراه باشد (۱۳). این در حالی است که تحریک گیرنده‌های NMDA در حالت طبیعی از عوامل عملکرد صحیح و تکامل هیپوکمپ به حساب می‌آیند (۱۳). بررسی‌های صورت گرفته پس از القای مکرر مهار منتشر شونده نشان از تخریب حافظه‌ی فضایی به دنبال مهار منتشر شونده داشتند (۲۰). مطالعات زیادی نقش مهار گیرنده‌های گلوتاماتی را در پدیده‌ی مهار منتشر شونده مورد بررسی قرار دادند. این بررسی‌ها مشخص کرد که مهار منتشر شونده توسط مهار کننده‌های گیرنده‌های NMDA قابل کنترل است (۲۱، ۲۲). بررسی‌های الکتروفیزیولوژی نشان از کاهش شدت و زمان مهار منتشر شونده به دنبال مهار گیرنده‌های NMDA داشتند (۲۲). به علاوه فعال شدن گیرنده‌های NMDA برای راه اندازی مرگ سلولی به دنبال مهار منتشر شونده ضروری است. به نظر می‌رسد مهار گیرنده‌های NMDA در هنگام بروز و انتشار مهار منتشر شونده از مسیرهای مختلفی از شدت مرگ سلولی بکاهد (۲۳). امروزه از ممانتین به عنوان مهار کننده‌ی تمام گیرنده‌های NMDA برای تسکین سردرد‌های میگرنی در کلینیک استفاده می‌شود (۲۴). این در حالی است که آنتاگونیست‌های گیرنده‌های AMPA تأثیری بر سردرد‌های میگرنی نداشته است (۲۵). در مطالعه‌ی حاضر نقش MK-801 به عنوان مهار کننده‌ی گیرنده‌ی NMDA مورد بررسی قرار گرفت. تأثیر بستن این گیرنده‌ها در آسیب‌های موثر در حافظه و یادگیری مورد ارزیابی قرار گرفت (۲۶، ۲۷). بررسی‌های زیادی نشان از موثر بودن مهار گیرنده‌های NMDA به کمک این ترکیب دارند. بنابراین به نظر می‌رسد MK-801 از طریق کاهش امواج مهار منتشر شونده مانع تخریب حافظه می‌شود.

## مواد و روش‌ها

به منظور اجرای این مطالعه ۳۶ عدد موش صحرایی نابالغ نژاد ویستار ۲۵ تا ۳۵ روزه و در محدوده‌ی وزنی ۶۵ تا ۸۰ گرم بطور تصادفی به ۴ گروه شم (کنترل منفی)، کنترل درمان، کنترل (مهار منتشر شونده) و درمان 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 موش‌ها در نظر گرفته شد. تمامی مراحل آزمایش تحت نظارت کمیته‌ی برخورد اخلاقی با حیوانات (مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا) قرار داشت.

## آزمون رفتاری

حافظه ی تمامی موش ها توسط آزمون T-maze مورد بررسی قرار گرفت. آزمون رفتاری 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 سانتی متر بوده و از شیشه ی سیاه ساخته شده و دیواره های آن ۱۷ سانتی متر بوده و از شیشه ی شفاف می باشد. طول هر کدام از بازوها ۷۰ سانتی متر است که در ابتدای آن نیز یک درب کشویی ۲۵ سانتی متری، پس از شروع بازو قرار گرفته است. این درب به عنوان محل شروع آزمون به حساب می آید. بازوی طولی ۱۴۰ سانتی متر بوده و در هر انتهای آن یک کاسه ی غذا قرار دارد. در یکی از این کاسه ها غذا قرار گرفته و کاسه ی دیگر خالی است. نور سفید و قرمز در بالای آزمون قرار گرفته است. موش ها در هفته ی 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 دقیقی مورد بررسی قرار گرفت (۲۸).

## القای مهار منتشر شونده

موش ها در گروه درمان و کنترل به وسیله ی پنتوباربیتال (شرکت سیگما با دوز ۶۰ mg/kg) بیهوش شده و سرنگ تزریق شماره ۲۷ از طریق کانولا در سوراخ تعبیه شده قرار گرفت. سرنگ تزریق به وسیله ی لوله ی پلی اتیلن به سرنگ همیلتون ۱۰ میکرولیتری وصل شده و کلرید پتاسیم ۲ مولار به میزان ۱۰ میکرولیتر در طول مدت ۶۰ ثانیه از طریق کانولا تزریق شد تا موجب القای مهار منتشر شونده شود. برای اطمینان از صحت القاء، امواج مغزی قبل و ۳۰ دقیقه پس از تزریق پتاسیم کلراید، ثبت شد. سرنگ تزریق به مدت ۶۰ ثانیه در محل باقی ماند تا تزریق به شکل کامل صورت گیرد. مهار منتشر شونده به میزان ۴ بار و با فواصل زمانی یک هفته در گروه کنترل و درمان القا شد. تزریق سرم رینگر در گروه شم و کنترل درمان، از طریق کانولای کار گذاشته شده انجام شد (۱۶).

## آنالیز آماری

نتایج به دست آمده در بررسی آزمون رفتاری توسط نرم افزار IBM SPSS Statistics 19 مورد ارزیابی آماری و با روش One way ANOVA & Tucky مورد آنالیز و تجزیه و تحلیل قرار گرفت. متوسط زمان برداشت غذا در هر گروه محاسبه و ( $P < 0.05$ ) برای هر گروه به عنوان معنی دار بودن در نظر گرفته شد.

تمامی موش ها با استفاده از کتامین (سیگما ۱۵۰ میلی گرم/کیلوگرم) و زایلازین (رامپون ، بایر ۱/۰ میلی گرم/کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی بیهوش شدند. موی سر موش ها توسط قیچی زده شد و سر آنها بوسیله دستگاه استریوتاکس (Stoelting Instruments, USA) ثابت گردیده و مورد جراحی قرار گرفتند. در جراحی پس از برش پوست، سوراخی در ناحیه لوب پیشانی جمجمه ایجاد شده و کانولایی به قطر ۲۳ در بالای نئوکورتکس و بدون آسیب به لایه ی دورا قرار گرفت، این کانولا ابتدا با چسب بافت و سپس توسط سیمان دندان پزشکی در ناحیه ثابت گردید تا تزریق های KCl و سرم رینگر از طریق آن انجام شود. برای اطمینان از حصول القاء مهار منتشر شونده در حیوانات مورد مطالعه، الکتروده های نقره جهت ثبت امواج مغزی به دنبال القای مهار منتشر شونده در نواحی مختلف مغز کار گذاشته شد. یک الکتروده به عنوان مرجع در بالای بینی و دو الکتروده ثبت با فاصله ی ۲ تا ۳ میلیمتر از هم در دو نیمکره در ناحیه ی لوب آهیانه کار گذاشته شده و توسط چسب بافت و سیمان دندان پزشکی در ناحیه ثابت گردید. این روند جراحی برای هر چهار گروه شم، کنترل درمان، کنترل و درمان صورت گرفت. پس از انجام عمل جراحی تمامی موش ها به مدت یک هفته دوره بهبودی پس از جراحی را گذراندند (۱۶).

نحوه تزریق KCl و MK- 801 در گروه های مختلف به شرح زیر انجام گرفت:

• گروه شم (کنترل منفی): طی ۴ هفته متوالی پس از جراحی هر هفته مقدار ۱۰ میکرولیتر (لاندا) سرم رینگر از طریق کانولا تزریق گردید.

• گروه کنترل درمان: طی ۴ هفته متوالی پس از جراحی هر هفته به مقدار ۱۰ میکرولیتر (لاندا) سرم رینگر از طریق کانولا تزریق می شود. در این گروه قبل از هر بار تزریق سرم، MK- 801 به میزان ۰/۶۳ میلی گرم/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی تزریق گردید.

• گروه کنترل (مهار منتشر شونده): طی ۴ هفته متوالی پس از جراحی هر هفته به مقدار ۱۰ میکرولیتر (لاندا) کلرید پتاسیم ۲ مولار از طریق کانولا تزریق می شود. در این گروه قبل از هر بار تزریق کلرید پتاسیم، ۱ ml سرم رینگر بصورت داخل صفاقی تزریق گردید.

• گروه درمان: طی ۴ هفته متوالی پس از جراحی هر هفته به مقدار ۱۰ میکرولیتر (لاندا) کلرید پتاسیم ۲ مولار از طریق کانولا تزریق می شود. در این گروه قبل از هر بار تزریق کلرید پتاسیم، MK- 801 به میزان ۰/۶۳ میلی گرم/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی تزریق گردید.

## یافته ها

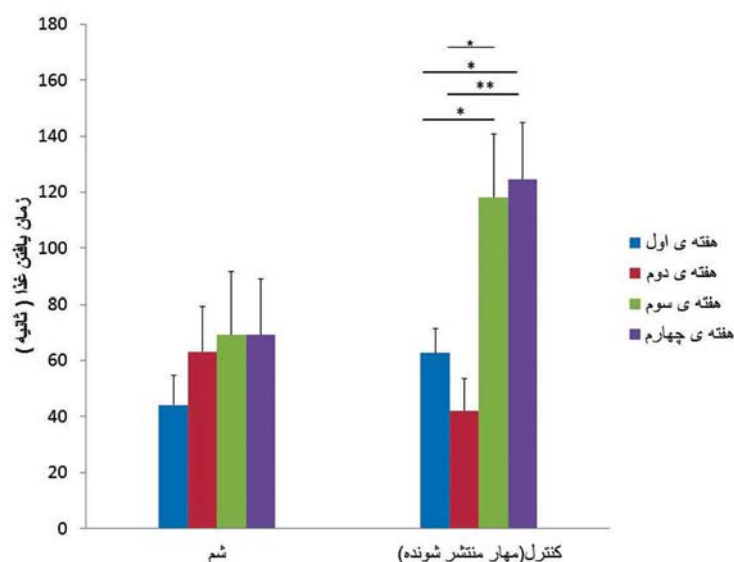
در مقایسه با هفته ی دوم داشت ( $P < 0/05$ ، تصویر ۲). متوسط پیدا کردن غذا در گروه کنترل درمان در هفته ی اول ( $20/50 \pm$  ۶۷ ثانیه)، در هفته ی دوم ( $17/76 \pm 60/66$  ثانیه)، در هفته ی سوم ( $14/85 \pm 83/16$  ثانیه) و در هفته ی چهارم ( $18/22 \pm 94$  ثانیه) بود که تفاوت معنی داری در طول چهار هفته نشان نمی داد (تصویر ۲).

## بحث و نتیجه گیری

نتایج به دست آمده در طی چهار هفته ی متوالی آزمون رفتاری پس از القای مکرر مهار منتشر شونده در گروه کنترل و همین طور درمان با MK-801 نشان دادند که مهار منتشر شونده به طور موثری موجب تخریب حافظه و یادگیری می شود، در حالی که درمان با مهار کننده ی گیرنده های NMDA قادر است به طور نسبی از شدت آسیب بکاهد.

بررسی های پیشین نشان داده بودند که القای مهار منتشر از طریق مکانیسم های مختلف مرگ سلولی را به همراه دارد. از جمله ی این تاثیرات اختلال در عملکرد الکتریکی سیستم عصبی است که توقف موقت فعالیت الکتریکی مغز به دنبال عبور امواج مهار منتشر شونده را به همراه دارد (۲۹، ۳۰). این توقف فعالیت الکتریکی در سرتاسر مغز گسترش یافته و ارتباطات الکتریکی قسمت های مختلف سیستم عصبی را مختل می کند (۱۹). به علاوه عبور این امواج اختلالات یونی را در دو طرف غشای سلول موجب می شود، که البته با تحریک آستروسیت ها و آزاد سازی

بررسی آزمون رفتاری در طول چهار هفته ی متوالی نشان داد که القای مهار منتشر شونده می تواند حافظه ی فضایی را پس از چهار هفته مختل کند (تصویر ۱). متوسط مدت زمان پیدا کردن غذا در گروه کنترل که در آن مهار منتشر شونده القا شده بود به صورت زیر است. در هفته اول ( $9/81 \pm 62/62$  ثانیه)، در هفته ی دوم ( $15/08 \pm 41/78$  ثانیه)، در هفته ی سوم ( $20/78 \pm 118/12$  ثانیه) و در هفته ی چهارم ( $18/22 \pm 124/68$  ثانیه) بود. مدت زمان متوسط پیدا کردن غذا در هفته ی سوم و چهارم در مقایسه با هفته ی اول به شکل معنا داری افزایش یافته است ( $P < 0/05$ ). به علاوه متوسط مدت زمان پیدا کردن غذا در هفته ی سوم و چهارم در مقایسه با هفته ی دوم به شکل معنا داری افزایش پیدا کرد ( $P < 0/05$ ،  $P < 0/01$ ، تصویر ۱). در حالی که متوسط مدت زمان پیدا کردن غذا در گروه شم در هفته اول ( $10/50 \pm 66/16$  ثانیه)، در هفته ی دوم ( $16/08 \pm 63/78$  ثانیه)، در هفته ی سوم ( $22/18 \pm 69/33$  ثانیه) و در هفته ی چهارم ( $19/13 \pm 69/68$  ثانیه) بود که تفاوت معناداری در طول چهار هفته آزمون رفتاری نشان نمی دهد (تصویر ۱). در گروه درمان شده با مهار منتشر شونده متوسط زمان پیدا کردن غذا در هفته ی اول ( $21/92 \pm 69/25$  ثانیه)، در هفته ی دوم ( $18/97 \pm 40/75$  ثانیه)، در هفته ی سوم ( $20/20 \pm 114/16$  ثانیه) و در هفته ی چهارم ( $21/91 \pm 116/25$  ثانیه) بود، که نشان از افزایش معنی دار متوسط زمان پیدا کردن غذا در هفته ی سوم و چهارم



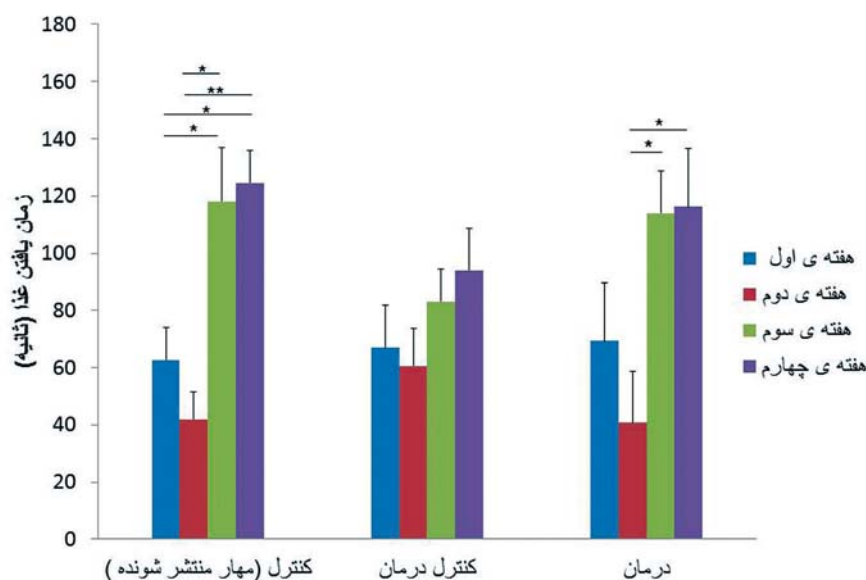
تصویر ۱

تصویر ۱. مقایسه ی متوسط زمان پیدا کردن غذا در دو گروه مهار منتشر شونده و شم در طی ۴ هفته آزمون رفتاری که به صورت  $Mean \pm SEM$  نمایش داده شده است. در گروه مهار منتشر شونده مدت زمان متوسط پیدا کردن غذا در هفته ی سوم و چهارم در مقایسه با هفته ی اول و دوم به شکل معنا داری افزایش پیدا کرده است (\* و \*\*). نمایانگر به ترتیب  $P < 0/05$  و  $P < 0/01$  می باشد.



جدید را در نواحی مختلف مغز القا کند (۳۳). بهبود حافظه به دنبال اولین القای مهار منتشر شونده در هفته ی دوم آزمون رفتاری را می توان تا حدی به این اتفاق نسبت داد. با این حال القای مکرر مهار منتشر شونده با ایجاد مرگ سلولی در دراز مدت، تخریب حافظه را به همراه دارد. به علت نقش پر رنگ گیرنده های گلوتاماتی در راه اندازی و انتشار مهار منتشر شونده تحقیقات بسیاری بر روی بستن این گیرنده ها در پدیده ی مهار منتشر شونده صورت گرفت. اکثر این بررسی ها به موثر بودن مهار این گیرنده در جلوگیری از آغاز و انتشار امواج مهار منتشر شونده اشاره دارند (۲۲، ۵). مهار این گیرنده از آغاز امواج جلوگیری کرده و یا از شدت این امواج می کاهد. بنابراین توان کاستن از شدت آسیب را نیز دارد (۲۱). به علاوه برخی تحقیقات از نقش گیرنده های NMDA در راه اندازی پاسخ های التهابی مستقل از مرگ سلولی پرده برداشتند (۳۴). ضمناً برخی از مشاهدات نشان دادند که مهار گیرنده های NMDA ممکن است اثر محافظتی بر روی سلول های عصبی داشته باشد (۳۵). نتایج ما به بهبود نسبی حافظه به دنبال استفاده از مهار کننده های NMDA اشاره داشت. که ممکن است این اثر به دنبال مهار مرگ سلولی در ناحیه ی هیپوکمپ بروز کرده باشد. مهار کانال های کلسیمی به دنبال بستن گیرنده های NMDA نیز یکی دیگر از مسیر هایی است که ممکن است MK-801 اثر درمانی خود را گذاشته باشد (۳۶). بنابراین به نظر می رسد که مهار گیرنده های NMDA از طریق MK-801 به طور موثری بتواند از شدت آسیب های مهار منتشر شونده بکاهد و همین طور می تواند سبب کاهش

هرچه بیشتر گلوتامات به فضای خارج سلولی همراه است (۳۱). گلوتامات با اتصال به گیرنده های NMDA و باز کردن کانال های یونی آسیب های سلولی را تشدید می کند (۹). بررسی ها دخیل بودن نواحی مختلفی از مغز از جمله هیپوکمپ، کودیت-پوتامن، قشر انتورینال و آمیگدال را در حافظه نشان دادند (۳۲). صادقیان و همکاران در سال ۲۰۱۲ نشان دادند که به دنبال القای چهار بار مهار منتشر شونده بیشترین آسیب ها به هیپوکمپ و قشر انتورینال وارد می شود (۱۶). بررسی های دیگر نیز به آسیب هیپوکمپ به دنبال القای مهار منتشر شونده تاکید می کنند (۱۷). از طرفی دیگر بررسی پیشین ما با تایید این یافته ها بیان داشت که القای دو بار مهار منتشر شونده تنها برای وارد آوردن آسیب به ناحیه ی هیپوکمپ کافی است (۱۷). این بررسی از حساسیت بالای هیپوکمپ به مهار منتشر شونده و میزان بالای مرگ سلولی در این ناحیه حکایت دارد. در واقع هیپوکمپ به علت سطح بالای گلوتامات ترشحی از آن و حساسیت بیشتر سلول های آن به مهار منتشر شونده از مهمترین مناطقی است که در مهار منتشر شونده آسیب می بیند (۳۱، ۱۷). نتایج آزمون رفتاری در بررسی حاضر نیز نشان می دهد که حافظه به دنبال القای مهار منتشر شونده آسیب می بیند. اما بیشترین میزان معنی داری در آزمون رفتاری در مقایسه ی بین هفته ی دوم با سایر هفته ها دیده می شود. بنابراین آسیب به هیپوکمپ ممکن است یکی از مهمترین علل اختلالات حافظه در مطالعه ی حاضر باشد. از طرفی دیگر یاناموتو و همکاران در سال ۲۰۱۲ بیان داشتند که مهار منتشر شونده می تواند نوزایش سلول های



شفاخته

تصویر ۲. مقایسه ی متوسط زمان پیدا کردن غذا در سه گروه آزمایشی (کنترل "مهار منتشر شونده"، کنترل درمان و درمان) که به صورت  $\text{Mean} \pm \text{SEM}$  نمایش داده شده است. در گروه کنترل "مهار منتشر شونده" مدت زمان متوسط پیدا کردن غذا در هفته ی سوم و چهارم در مقایسه با هفته ی اول و دوم به شکل معنی داری افزایش پیدا کرده است. در گروه درمان متوسط زمان پیدا کردن غذا نشان از افزایش معنی دار در هفته ی سوم و چهارم در مقایسه با هفته ی دوم داشت (\* و \*\* نمایانگر به ترتیب  $P < 0.05$  و  $P < 0.01$  می باشد).

اختلالات حافظه را به عنوان بخشی دیگر از آسیب های مهار منتشر شونده مورد بررسی و تایید قرار داد. استفاده از ترکیبات مختلف برای کنترل پدیده مهار منتشر شونده در چند دهه اخیر از وسعت زیادی برخوردار بوده در این میان مهار گیرنده ی NMDA نسبت به سایر روش ها منطقی تر بوده است. در این مطالعه نیز اهمیت بالای مهار گیرنده های NMDA در کنترل پدیده مهار منتشر شونده و بهبود حافظه به دنبال القای آن مورد تاکید قرار گرفت.

عوارض ناشی از عبور امواج مهار منتشر شونده در مغز شود. یکی از عوارضی که به دنبال القای مهار منتشر شونده دیده شد اختلالات حافظه است که به وسیله ی MK-801 بهبود نسبی نشان داد.

بررسی های بسیاری نقش آسیب رسان مهار منتشر شونده بر سیستم عصبی را به اثبات رسانده اند و همین طور نقش اساسی امواج این پدیده در آسیب های وارده در بسیاری از بیماری های مخرب سیستم عصبی را مورد تاکید قرار داده بودند. بررسی حاضر

## منابع

1. Shapiro BE. An electrophysiological model of gap-junction mediated cortical spreading depression including osmotic volume changes. PhD thesis. Los Angeles. University of California, Biomathematics Department. 2000.
2. Lauritzen M. On the possible relation of spreading cortical depression to classical migraine Cephalalgia. 1985; 5(2 suppl): 47-51.
3. Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. Ann Neurol. 2006; 59(4): 652-61.
4. Gorji A. Spreading depression: a review of the clinical relevance. Brain Res. 2001; 38(1): 33-60.
5. Peeters M, Gunthorpe MJ, Strijbos PJ, Goldsmith P, Upton N, James MF. Effects of pan-and subtype-selective N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on cortical spreading depression in the rat: therapeutic potential for migraine. J Pharmacol Exp Ther. 2007; 321(2): 564-72.
6. Van Harreveld A. Two mechanisms for spreading depression in the chicken retina. J Neurobiol. 1978; 9(6): 419-31.
7. Arundine M, Tymianski M. Molecular mechanisms of glutamate-dependent neurodegeneration in ischemia and traumatic brain injury. Cell Mol Life Sci. 2004; 61(6): 657-68.
8. Largo C, Ibarz JM, Herreras O. Effects of the gliotoxin fluorocitrate on spreading depression and glial membrane potential in rat brain in situ. J Neurophysiol. 1997; 78(1): 295-307.
9. Grafstein B. Mechanism of spreading cortical depression. J Neurophysiol. 1956; 19(2): 154-71.
10. Cornell-Bell AH, Finkbeiner SM, Cooper MS, Smith SJ. Glutamate induces calcium waves in cultured astrocytes: long-range glial signaling. Science. 1990; 247(4941): 470-3.
11. Kimelberg HK. Current concepts of brain edema: review of laboratory investigations. J Neurosurg. 1995; 83(6): 1051-9.
12. Benveniste H, Jørgensen M, Diemer N, Hansen A. Calcium accumulation by glutamate receptor activation is involved in hippocampal cell damage after ischemia. Acta Neurol Scand Suppl. 1988; 78(6): 529-36.
13. Gould E, Cameron HA, McEwen BS. Blockade of NMDA receptors increases cell death and birth in the developing rat dentate gyrus. J Comp Neurol. 1994; 340(4): 551-65.
14. Riedel G, Platt B, Micheau J. Glutamate receptor function in learning and memory. Behav Brain Res. 2003; 140(1): 1-47.
15. Staubli U, Rogers G, Lynch G. Facilitation of glutamate receptors enhances memory. Proc Natl Acad Sci USA. 1994; 91(2): 777-81.
16. 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.
17. Jafarian M, Rahimi S, Behnam F, Hosseini M, Haghir H, Sadeghzadeh B, et al. The effect of repetitive spreading depression on neuronal damage in juvenile rat brain. J Neurosci. 2010; 169(1): 388-94.
18. Small SA, Schobel SA, Buxton RB, Witter MP, Barnes CA. A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease. Nat Rev Neurosci. 2011; 12(10): 585-601.
19. Bureš J, Burešová O. Cortical spreading depression as a memory disturbing factor. J Comp Physiol. 1963; 56(2): 268-72.
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. Lauritzen M, Hansen AJ. The effect of glutamate receptor blockade on anoxic depolarization and cortical spreading depression. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1992; 19-223: (2) 12; 992
22. 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(2): 226-40.
23. Portera-Cailliau C, Price DL, Martin LJ. Non-NMDA and NMDA receptor-mediated excitotoxic neuronal deaths in adult brain are morphologically distinct: Further evidence for an apoptosis-necrosis continuum. *J Comp Neurol.* 1997; 378(1): 88-104.
24. Parsons CG, Stöfler A, Danysz W. Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system- too little activation is bad, too much is even worse. *Neuropharmacol.* 2007; 53(6): 699-723.
25. Nellgård B, Wieloch T. NMDA-receptor blockers but not NBQX, an AMPA-receptor antagonist, inhibit spreading depression in the rat brain. *Acta Physiol Scand* 1992; 146(4): 497-503.
26. Gill R, Andine P, Hillered L, Persson L, Hagberg H. The effect of MK-801 on cortical spreading depression in the penumbral zone following focal ischaemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1992; 12(3): 371-9.
27. Bonthius DJ, Oswald S. Induction of cortical spreading depression with potassium chloride upregulates levels of messenger RNA for glial fibrillary acidic protein in cortex and hippocampus: inhibition by MK-801. *Brain Res.* 1993; 618(1): 83-94.
28. Dias R, Aggleton J. Effects of selective excitotoxic prefrontal lesions on acquisition of nonmatching-and matching-to-place in the T-maze in the rat: differential involvement of the prelimbic-infralimbic and anterior cingulate cortices in providing behavioural flexibility. *Eur J Neurosci.* 2000; 12(12): 4457-66.
29. Leo AA. Pial circulation and spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol.* 1944; 7(6): 391-6.
30. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura the spreading depression theory. *Brain.* 1994; 117(1): 199-210.
31. Martins-Ferreira H, Nedergaard M, Nicholson C. Perspectives on spreading depression. *Brain Res rev.* 2000; 32(1): 215-34.
32. McGaugh JL. Memory--a century of consolidation. *Science.* 2000; 287(5451): 248-51.
33. Yanamoto H, Miyamoto S, Tohnai N, Nagata I, Xue JH, Nakano Y, et al. Induced spreading depression activates persistent neurogenesis in the subventricular zone, generating cells with markers for divided and early committed neurons in the caudate putamen and cortex. *Stroke.* 2005; 36(7): 1544-50.
34. Jander S, Schroeter M, Stoll G. Role of NMDA receptor signaling in the regulation of inflammatory gene expression after focal brain ischemia. *J Neuroimmunol.* 2000; 109(2): 181-7.
35. Palmer GC. Neuroprotection by NMDA receptor antagonists in a variety of neuropathologies. *Curr Drug Targets.* 2001; 2(3): 241-71.
36. MacDermott AB, Mayer ML, Westbrook GL, Smith SJ, Barker JL. NMDA-receptor activation increases cytoplasmic calcium concentration in cultured spinal cord neurones. *Nature.* 1986; 321(6073): 888.