Effect of Sumatriptan on Learning and Memory Impairment Resulting from Repetitive Spreading Depression

Mahmoud Lotfinia[1, 2*], Ahmad Ali Lotfinia[1], Sina Asaadi[2]

[1] Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran.

[2] School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Article Info:

Received: **6 Jul 2014** ***Accepted*** **: 16 Jul 2014**

ABSTRACT

Introduction: Spreading depression (SD) is a transient and self-propagating wave of neuronal and glial depolarization, followed by temporary loss of all brain activities. SD has been implicated in migraine and other headaches and can be evoked in experimental animals by electrical or chemical stimulation. It has been shown that repetitive SD produced memory deficits in juvenile rats. The effect of migraine prophylactic drugs on SD has been reported. In the present study, the effect of sumatriptan, a migraine prophylactic drug, on SD-induced memory impairments in juvenile rats was investigated. ***Materials and Methods:*** Wistar rats (60-80 gr) were divided into SD, Sham, 0.1 sumatriptan- and 0.5 sumatriptan-treated groups and SD was induced weekly for four weeks by KCl (2 M) application. Sumatriptan (0.1 and 0.5 mg/kg) was also administrated weekly for 4 weeks in treatment groups. Memory retention of passive avoidance learning in rats was evaluated by shuttle box test in different time points. ***Results:*** SD significantly increased the initial latency to enter the dark compartment. SD also impaired the retention of the learned tasks. Administration of low dose sumatriptan caused improvement in memory retention 30 minutes after learning, while the high doses could improve the memory 30 minutes, 24 hours and 1 week after learning. ***Conclusion:*** This study shows the positive role of sumatriptan in learning and memory impairment induced by repetitive SD.

Key words:

1. Cortical Spreading Depression
2. Sumatriptan
3. Avoidance Learning
4. Memory

*** *Corresponding Author:*** Mahmoud Lotfinia

E-mail: *mdla617@yahoo.com*

بررسی اثر داروی سوماتریپتان بر یادگیری و حافظهٔ مختل شده به دنبال القای مهار منتشر شوندهٔ مکرر

محمود لطفی نیا[۲،۱*]، احمد علی لطفی نیا[۱]، سینا اسعدی[۲]

۱. مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران.
۲. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۱۵ تیر ۱۳۹۳
تاریخ پذیرش: ۲۵ تیر ۱۳۹۳

چکیده

مقدمه: مهار منتشر شونده، یک موجی گذرا و خود منتشر شونده از دپلاریزاسیون نورون‌ها و سلول‌های گلیال است که با مهار موقتی تمام فعالیت‌های مغز ادامه پیدا می‌کند. مهار منتشر شونده در میگرن و سایر سردردها دخالت داشته و می‌تواند در مدل‌های حیوانی، با تحریکات الکتریکی و شیمیایی ایجاد شود. نشان داده شده است که مهار منتشر شوندهٔ مکرر موجب اختلالات حافظه در موش‌های صحرایی جوان می‌شود. اثر داروهای پیشگیری کننده از میگرن بر روی مهار منتشر شونده، گزارش شده است. در مطالعهٔ حاضر اثر سوماتریپتان به عنوان یک داروی پیشگیری کننده از میگرن بر اختلالات حافظهٔ القاء شده توسط مهار منتشر شونده در موش‌های صحرایی جوان بررسی شد. **مواد و روش‌ها:** موش‌های صحرایی ویستار (۸۰-۶۰ گرمی) در گروه‌های؛ مهار منتشر شونده، شم، سوماتریپتان ۰/۱ و سوماتریپتان ۰/۵ تقسیم شدند و مهار منتشر شونده با تزریق کلرید پتاسیم (۲ مولار) به صورت هفتگی به مدت چهار هفته القاء شد. سوماتریپتان (۰/۱ و ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) نیز به صورت هفتگی به مدت ۴ هفته در گروه‌های درمان تجویز شد. حافظهٔ ایجاد شده متعاقب یادگیری اجتنابی غیر فعال به وسیلهٔ تست جعبهٔ شاتل در زمان‌های مختلف در موش‌های صحرایی بررسی شد. **یافته‌ها:** مهار منتشر شونده به طور چشمگیری زمان تأخیر اولیهٔ ورود به محفظهٔ تاریک شده را افزایش داد. مهار منتشر شونده، یادآوری فعالیت آموخته شده را نیز مختل کرد. تجویز دوز پایین سوماتریپتان سبب بهبود حافظه ۳۰ دقیقه پس از یادگیری شد، درحالی‌که دوز بالا می‌تواند سبب بهبود حافظه ۳۰ دقیقه، ۲۴ ساعت و ۱ هفته پس از یادگیری شود. **نتیجه گیری:** این مطالعه نقش مثبت سوماتریپتان در یادگیری و اختلال حافظهٔ ایجاد شده توسط مهار منتشر شوندهٔ مکرر را نشان داد.

کلید واژه‌ها:
۱. مهار منتشر شوندهٔ قشری
۲. سوماتریپتان
۳. یادگیری اجتنابی
۴. حافظه

* **نویسنده مسئول:** محمود لطفی نیا
آدرس الکترونیکی: *mdla617@yahoo.com*

مقدمه

مهار منتشر شونده (SD)[1] به نوعی موج برگشت پذیر و انتشار یابنده بر سطح مغز اطلاق می‌شود که منجر به کاهش فعالیت‌های خود به خودی و برانگیخته مغزی می‌شود. طیفی از محرک‌های الکتریکی، شیمیایی و مکانیکی برای راه‌اندازی SD شناخته شده است (۱). پس از القایSD در ناحیهٔ اولیه، موجی از آن در تمام جهت‌ها و با سرعتی معادل ۲ تا ۳ میلی متر در دقیقه به نواحی دوردست انتشار یافته و موجب مهار موقتی فعالیت این نواحی می‌شوند (۲).

رویداد اصلی در ایجاد پدیدهٔ SD، تغییری عمده در نفوذپذیری غشای نورون و به دنبال آن تغییر در میزان گلوتامات داخل و خارج نورون و یون‌های پتاسیم، کلسیم، سدیم و کلر می‌باشد (۳، ۴). SD در بروز بسیاری از اختلالات سیستم عصبی مانند میگرن همراه با اورا، صرع، ضربات مغزی، فراموشی عمومی گذرا، سکته‌های مغزی و بیماری‌های نخاعی نقش دارد (۵).

اعتقاد بر آن است که بر خلاف شرایط فیزیولوژیک، SD قادر است در شرایط پاتولوژیک موجب مرگ نورونی شود (۶، ۷). القای مکرر SD در مغز آسیب ندیدهٔ موش‌های صحرایی نابالغ، منجر به آسیب نورون‌ها در نواحی قشری و تحت قشری مغز می‌شود که احتمالاً در پاتوفیزیولوژی بیماری‌های عصبی در سنین پایین مؤثر می‌باشد (۸).

از سوی دیگر، SD قادر به فعالسازی روند بازسازی نورون‌ها نیز می‌باشد؛ بازسازی نورونی که در هیپوکامپ و به دنبال SD باشد احتمالاً نقش مهمی در روند یادگیری و حافظهٔ وابسته به تشکیلات هیپوکامپ دارد (۷، ۹، ۱۰).

با وجود مطالعات متعددی که در زمینهٔ شناخت SD انجام شده است، مطالعات اندکی بر نقش این پدیده بر روی یادگیری و حافظه تمرکز داشته است. نقش تشکیلات هیپوکامپ در روند یادگیری و حافظه در مطالعات متعددی مورد تأکید قرار گرفته است (۱۴-۱۱). در مطالعات قبلی، نشان داده شد که SD قادر به انتشار در تشکیلات هیپوکامپ بوده و سبب مرگ سلول‌های این ناحیه می‌گردد (۱۵).

در مطالعهٔ قبلی انجام گرفته مشخص گردید که SD سبب اختلال در روند بازیابی حافظه می‌شود. نیفدیپین[2]، مسدود کنندهٔ کانال کلسیمی نوع L، یکی از ترکیباتی است که توانست از این تخریب جلوگیری کند (۱۶). داروهای ضد میگرن، دسته‌ای دیگر از داروها هستند که اثربخشی آن‌ها در جلوگیری از روند ایجاد و پیشروی SD نشان داده شده است (۱۷).

در مطالعهٔ حاضر نقش سوماتریپتان[3]، از گروه داروهای ضد میگرن و یکی از داروهایی که نقش آن به خوبی در SD مورد مطالعه قرار نگرفته است، بر یادگیری و حافظهٔ اجتنابی غیرفعال[4] مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

حیوانات و گروه‌های مورد آزمایش

در این مطالعه از ۴۰ عدد موش صحرایی ۳۵ - ۲۵ روزهٔ نژاد ویستار با محدودهٔ وزنی ۸۰ - ۶۰ گرم که در مرکز نگهداری حیوانات مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفاء پرورش یافته بودند، استفاده گردید. موش‌های صحرایی به صورت انفرادی و در سیکل روشنایی: تاریکی ۱۲:۱۲ با دسترسی آزاد به آب و غذا و در درجهٔ حرارت ۲ ± ۲۲ درجهٔ سانتی‌گراد قرار گرفتند. تمامی مراحل آزمایش بر طبق دستورالعمل برخورد با حیوانات آزمایشگاهی، تصویب شده توسط کمیتهٔ اخلاقی مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفاء بیمارستان خاتم الانبیاء تهران انجام شد. موش‌های صحرایی به طور تصادفی به ۴ گروه SD، شم، سوماتریپتان ۰/۱ و سوماتریپتان ۰/۵ تقسیم شدند.

تزریق کلرید پتاسیم و داروی سوماتریپتان:

- **گروه SD:** طی ۴ هفتهٔ متوالی پس از جراحی هر هفته به مقدار ۱۵ - ۱۰ میکرولیتر محلول کلرید پتاسیم ۲ مولار از طریق کانولا تزریق شد. در این گروه قبل از هر بار تزریق کلرید پتاسیم، ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم سرم رینگر به صورت داخل صفاقی تزریق گردید.
- **گروه شم:** طی ۴ هفتهٔ متوالی پس از جراحی هر هفته مقدار ۱۵ - ۱۰ میکرولیتر سرم رینگر از طریق کانولا تزریق گردید.
- **گروه سوماتریپتان ۰/۱:** طی ۴ هفتهٔ متوالی پس از جراحی هر هفته به مقدار ۱۵ - ۱۰ میکرولیتر محلول کلرید پتاسیم ۲ مولار از طریق کانولا تزریق شد. در این گروه بلافاصله پس از هر بار تزریق کلرید پتاسیم، سوماتریپتان به میزان ۰/۱ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی تزریق گردید.
- **گروه سوماتریپتان ۰/۵:** طی ۴ هفتهٔ متوالی پس از جراحی هر هفته به مقدار ۱۵ - ۱۰ میکرولیتر محلول کلرید پتاسیم ۲ مولار از طریق کانولا تزریق شد. در این گروه بلافاصله پس از هر بار تزریق کلرید پتاسیم، سوماتریپتان به میزان ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی تزریق گردید.

در دو گروه مجزا هم هر یک از دو دوز دارو به عنوان کنترل درمان با دستورالعمل فوق به موش‌ها تزریق شده و از آن‌ها هم آزمایش‌های رفتاری مربوطه به عمل آمد که با توجه به شباهت نتایج آن‌ها با گروه شم، از آوردن اطلاعات آن‌ها اجتناب گردید.

جراحی استریوتاکسی

در ابتدا موش‌های صحرایی با استفاده از یک ترازوی حساس، وزن شده و سپس با تزریق ۱۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم کتامین و ۰/۱ میلی‌گرم/کیلوگرم زایلازین به صورت داخل صفاقی بیهوش شدند. پس از بیهوشی، سر حیوان در دستگاه استریوتاکس[5]

[1] Spreading Depression
[2] Nifedipine
[3] Sumatriptan
[4] Passive avoidance learning and memory
[5] Stereotax- Stoelting Instruments, USA

قرار گرفته و ثابت گردید. سپس موی سر آن‌ها تراشیده شد تا امکان اعمال جراحی بر روی آن وجود داشته باشد. پس از آن ناحیهٔ تراشیده شده ضد عفونی گردید و با تیغ بیستوری یک برش طولی روی پوست سر ایجاد شد. به دنبال آن بافت‌های زیرجلدی کنار زده شده تا استخوان جمجمه در معرض دید قرار گیرد. سپس با استفاده از متهٔ مخصوص، ۴ سوراخ تا سطح سخت شامه بدون ایجاد زخم بر روی آن ایجاد شد. به ترتیب: ۲ سوراخ مقابل هم در استخوان آهیانه، ۱ سوراخ در استخوان پیشانی و ۱ سوراخ بر روی استخوان بینی به عنوان مرجع ایجاد شد. در داخل سوراخ استخوان پیشانی کانولی که از سر سوزن‌های استیل درجهٔ ۲۶ به طول یک سانتی‌متر و به طور دستی درست شده بود به منظور انجام تزریق‌های داخل مغزی کلرید پتاسیم و سرم رینگر، قرار داده شد. برای حفاظت کانولا از آلودگی و بسته نشدن، با استفاده از کانول‌های مخصوص دندانپزشکی، سرپوشی برای کانول‌های کاشته شده، ساخته شد. سپس دو الکترود نقره در داخل سوراخ‌های استخوان آهیانه و یکی در سوراخ استخوان بینی به منظور ثبت امواج مغزی قرار داده شد. در نهایت ناحیهٔ جراحی توسط سیمان جراحی پر شد (۱۸).

پس از انجام مراحل جراحی برای جلوگیری از عفونت، پنی سیلین ۱۲۰۰۰۰۰ با دوز ۲۰۰۰۰ تا ۳۰۰۰۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن موش صحرایی استفاده گردید. پس از اتمام جراحی همهٔ موش‌های صحرایی یک هفته دورهٔ ریکاوری بعد از عمل را گذراندند. روند جراحی ذکر شده برای هر ۴ گروه SD، شم، سوماتریپتان ۰/۱ و سوماتریپتان ۰/۵ صورت گرفت.

القای مهار منتشر شونده

القای مهار منتشر شونده در سه گروه SD، سوماتریپتان ۰/۱ و سوماتریپتان ۰/۵ صورت گرفت. به این صورت که موش‌ها به وسیلهٔ پنتوباربیتال[6] ۶۰ میلی‌گرم/کیلوگرم بیهوش شدند و از طریق کانولا، ۱۵ - ۱۰ میکرولیتر محلول کلرید پتاسیم ۲ مولار در طول مدت ۱ دقیقه به وسیلهٔ سرنگ همیلتون ۱۰ میکرولیتری که توسط یک لولهٔ پلی اتیلن به سرنگ تزریق سایز ۲۷ وصل شده بود، تزریق‌های داخل مغزی انجام شد.

برای تأیید القای SD، همزمان با تزریق کلرید پتاسیم امواج الکتریکی مغزی به مدت ۴۵ - ۳۰ دقیقه ثبت شد. ۴ مرتبه القای SD به صورت مکرر و با فواصل زمانی یک هفته در گروه‌های یاد شده صورت گرفت. همچنین تزریق سرم رینگر در گروه شم از طریق کانولای کار گذاشته شده، انجام شد.

دارو

داروی سوماتریپتان (Sigma)، آگونیست گیرندهٔ سروتونینی بوده و در دستهٔ گروه‌های دارویی ضد میگرن می‌گنجد. این دارو در این بررسی مورد استفاده قرار گرفت تا تأثیرات حفاظتی یا تخریبی آن بر آسیب وارده از القای پدیدهٔ مهار منتشر شونده بر روی حافظه و از بعد رفتاری مشخص شود. دارو با نسبت ۲۰ میلی‌گرم/میلی لیتر در آب مقطر حل شده و با دوز ۰/۱ و ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم بلافاصله پس از القای SD و به صورت داخل صفاقی، به ترتیب در گروه‌های سوماتریپتان ۰/۱ و سوماتریپتان ۰/۵ تزریق شد. همچنین برای گروه شم و SD از تزریق داخل صفاقی سرم رینگر استفاده شد. داروی مورد استفاده در روز آزمایش تهیه می‌گردید.

آزمون رفتاری

برای بررسی رفتار اجتنابی غیرفعال به عنوان شاخصی از یادگیری و حافظهٔ حیوان از یک دستگاه جعبهٔ شاتل، شامل دو محفظهٔ مجزا، هر کدام به ابعاد ۱۵×۱۵×۲۵ که توسط یک درب از یکدیگر جدا شده‌اند، استفاده شده است. یک محفظهٔ این جعبه، روشن (Safe side) و محفظهٔ دیگر تاریک (Unsafe side) می‌باشد. میله‌های آهنی موجود در کف محفظهٔ تاریک برای شوک دادن به پای حیوان استفاده می‌شد. در این تحقیق، روش بررسی حافظهٔ اجتنابی به شرح زیر بود:

مرحلهٔ سازش[7]: ۳ روز پس از القای آخرین SD برای سازش و یادگیری، هر حیوان به مدت ۵ دقیقه در محفظهٔ روشن قرار گرفت تا محیط را شناخته و یادگیری کسب کند. حیوان در این ۵ دقیقه قابلیت دسترسی به محفظهٔ تاریک را نیز داشت. ۱۰ ثانیه بعد از قرار دادن حیوان در منطقهٔ روشن، درب بین دو محفظه باز شده و تأخیر اولیهٔ[8] حیوان برای ورود به محفظهٔ تاریک ثبت شد. موش‌های با تأخیر اولیهٔ بیش از ۶۰ ثانیه از مطالعه خارج شدند.

مرحلهٔ اکتساب[9]: ۲۴ ساعت بعد از مرحلهٔ سازش، حیوان در منطقهٔ روشن قرار داده شده و پس از ورود حیوان به محفظهٔ تاریک، درب بین دو محفظه بسته شده و شوک الکتریکی به مشخصات ۱ میلی‌آمپر و ۵۰ هرتز به مدت ۱ ثانیه به حیوان وارد آمد. ۱۰ ثانیه بعد حیوان به قفس منتقل گردید. مرحلهٔ یادگیری تا زمان باقی ماندن حیوان در منطقهٔ روشن به مدت ۳۰۰ ثانیه و در شرایطی که درب بین دو محفظه باز بود، ادامه یافت.

مرحلهٔ یاد سپاری[10]: این مرحله هم با قراردادن حیوان در محفظهٔ روشن آغاز می‌شد. با این تفاوت که هنگام ورود حیوان به محفظهٔ تاریک هیچ گونه شوکی اعمال نمی‌شد. در این مرحله، تأخیر حین عبور[11] اندازه‌گیری گردید. منظور از تأخیر حین عبور، مدت زمان حضور حیوان در محفظهٔ روشن، قبل از ورود به محفظهٔ تاریک بود. اندازه‌گیری حافظه، ۳۰ دقیقه، ۲۴ ساعت و ۱ هفته پس از مرحلهٔ اکتساب صورت گرفت. زمان‌های تأخیر حین عبور کوتاه‌تر، نمایانگر حافظهٔ ضعیف‌تر می‌باشند (۲۱-۱۹).

آنالیز آماری

نتایج به دست آمده از آزمون رفتاری توسط نرم افزار IBM SPSS Statistics 20 و تست یکطرفهٔ ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey مورد ارزیابی آماری قرار گرفت. معیار معناداری برای هر گروه ($P<0/05$) در نظر گرفته شد.

[6] Pentobarbital
[7] Adaptation
[8] Initial latency
[9] Acquisition
[10] Retention
[11] Step-through latency

یافته‌ها

تأخیر اولیه

نتایج حاصل از این بررسی نشان داد که میانگین زمان تأخیر اولیه در گروه SD (۲/۲۹ ± ۵۵/۶۶) افزایش معناداری را نسبت به گروه شم (۳/۰۷ ± ۴۷/۰۸) نشان داد ($P<۰/۰۵$). گروه سوماتریپتان ۰/۱ میلی‌گرم/کیلوگرم (۱/۶۷ ± ۵۶/۰۰) تفاوت معناداری را نسبت به گروه SD (۲/۲۹ ± ۵۵/۶۶) نشان نداد. این در حالی است که میزان تأخیر اولیه در گروه سوماتریپتان ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم (۱/۵۳ ± ۴۷/۴۱) نسبت به گروه SD (۲/۲۹ ± ۵۵/۶۶) کاهش معناداری را نشان داد ($P<۰/۰۵$)-(نمودار ۱).

تأخیر حین عبور پس از ۳۰ دقیقه

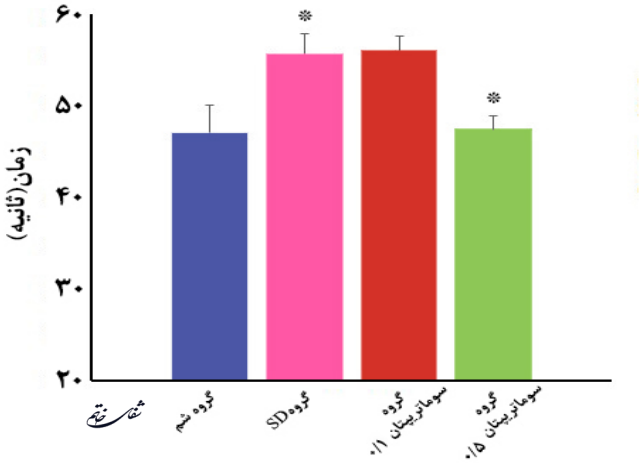
۳۰ دقیقه پس از اکتساب و یادگیری، گروه SD (۳/۵۷ ± ۲۱۲/۱۶) کاهش معناداری را در زمان ورود به محفظهٔ تاریک در مقایسهٔ با گروه شم (۳/۸۷ ± ۲۵۷/۸۳) نشان داد ($P<۰/۰۰۱$). زمان حین عبور از محفظهٔ روشن به تاریک پس از ۳۰ دقیقه در گروه‌های سوماتریپتان ۰/۱ و ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم (۴/۱۵ ± ۲۳۳/۰۰ و ۱/۸۳ ± ۲۵۵/۸۳) هم افزایش معناداری را در مقایسهٔ با گروه SD (۳/۵۷ ± ۲۱۲/۱۶) نشان دادند)به ترتیب $P<۰/۰۱$ و $P<۰/۰۰۱$)-(نمودار ۲).

تأخیر حین عبور پس از ۲۴ ساعت

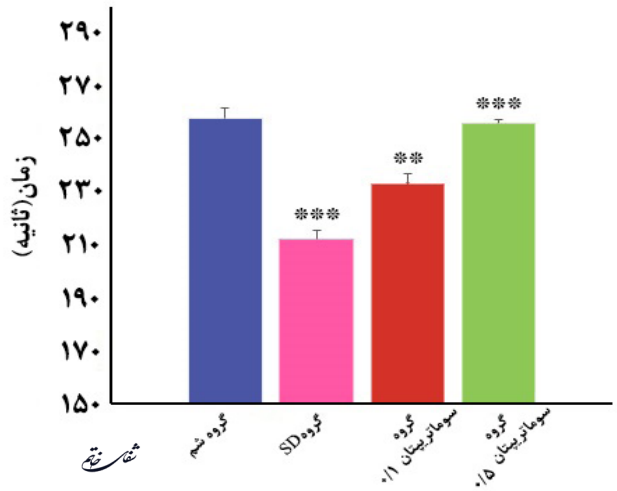
۲۴ ساعت پس از اکتساب و یادگیری، گروه SD (۴/۱۳ ± ۲۱۳/۵۰) کاهش معناداری را در مقایسهٔ با گروه شم (۳/۵۰ ± ۲۴۷/۱۶) در زمان حین عبور از محفظهٔ روشن به تاریک نشان داد ($P<۰/۰۰۱$). گروه سوماتریپتان ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم (۳/۵۶ ± ۲۴۵/۰۵) در مقایسهٔ با گروه SD (۴/۱۳ ± ۲۱۳/۵۰) افزایش معناداری را در زمان حین عبور از منطقهٔ روشن به تاریک پس از ۲۴ ساعت نشان داد ($P<۰/۰۰۱$). این در حالی است که تفاوت معناداری بین گروه سوماتریپتان ۰/۱ میلی‌گرم/کیلوگرم (۳/۰۶ ± ۲۲۷/۳۳) با گروه SD (۴/۱۳ ± ۲۱۳/۵۰) وجود نداشت (نمودار ۳).

تأخیر حین عبور پس از ۱ هفته

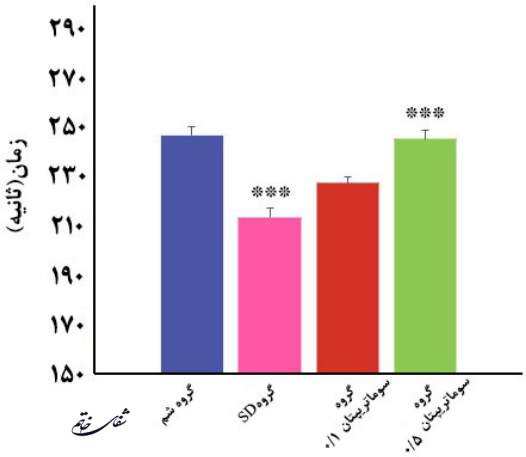
پس از یک هفته از گذشت روند یادگیری، گروه SD (۴/۰۴ ± ۱۹۶/۳۳) نشان‌دهندهٔ کاهشی معنادار در مقایسهٔ با گروه شم (۵/۹۹ ± ۲۲۸/۱۶) در زمان عبور از محفظهٔ روشن به تاریک بود ($P<۰/۰۱$). گروه سوماتریپتان ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم (۲/۹۵ ± ۲۱۶/۵۰) در مقایسهٔ با گروه SD (۴/۰۴ ± ۱۹۶/۳۳) افزایش معناداری را در زمان حین عبور از منطقهٔ روشن به تاریک پس از ۲۴ ساعت نشان داد ($P<۰/۰۵$). این در حالی است که تفاوت معناداری بین گروه سوماتریپتان ۰/۱ میلی‌گرم/کیلوگرم (۵/۲۱ ± ۱۹۰/۵۰) با گروه SD (۴/۰۴ ± ۱۹۶/۳۳) وجود نداشت (نمودار ۴).



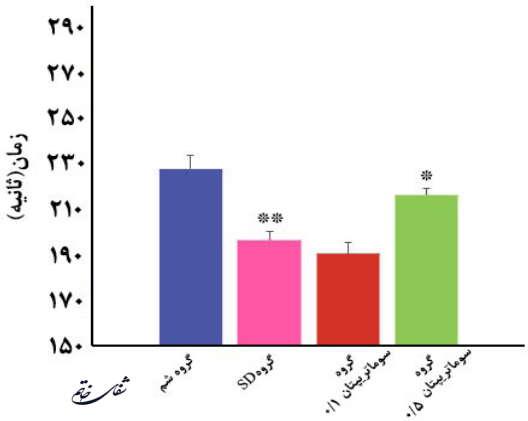
نمودار ۱- زمان تأخیر اولیه در ورود حیوان به محفظهٔ تاریک. تغییرات گروه SD نسبت به گروه شم و هم چنین گروه سوماتریپتان ۰/۵ نسبت به گروه SD معنادار است (*، ** و *** به ترتیب نمایانگر: $P<۰/۰۵$، $P<۰/۰۱$ و $P<۰/۰۰۱$ می‌باشند).



نمودار ۲- زمان تأخیر حین ورود ۳۰ دقیقه بعد از یادگیری. تغییرات گروه SD نسبت به گروه شم و هم چنین گروه‌های سوماتریپتان ۰/۱ و ۰/۵ نسبت به گروه SD معنادار است (*، ** و *** به ترتیب نمایانگر: $P<۰/۰۵$، $P<۰/۰۱$ و $P<۰/۰۰۱$ می‌باشند).



نمودار ۳- زمان تأخیر حین ورود ۲۴ ساعت بعد از یادگیری. تغییرات گروه SD نسبت به گروه شم و هم چنین گروه سوماتریپتان ۰/۵ نسبت به گروه SD معنادار است (*، ** و *** به ترتیب نمایانگر: $P<0/05$، $P<0/01$ و $P<0/001$ می‌باشند).



نمودار ۴- زمان تأخیر حین ورود ۱ هفته بعد از یادگیری. تغییرات گروه SD نسبت به گروه شم و هم چنین گروه سوماتریپتان ۰/۵ نسبت به گروه SD معنادار است (*، ** و *** به ترتیب نمایانگر: $P<0/05$، $P<0/01$ و $P<0/001$ می‌باشند).

بحث و نتیجه گیری

SD موجی گذرا و خود منتشر شونده از دپلاریزاسیون نورون‌ها و سلول‌های گلیال است که با مهار موقتی تمام فعالیت‌های مغزی ادامه می‌یابد. مشاهدات نشان داده است که SD در بروز بسیاری از اختلالات عصبی مانند میگرن همراه با اورا، صرع، ضربات مغزی، فراموشی سراسری گذرا، سکته‌های مغزی و بیماری‌های نخاعی نقش دارد (۵). مطالعات پیشین ما اثر منفی القای مکرر SD بر روی حافظهٔ موش صحرایی را هم به اثبات رساند (۱۶).

شکل گیری، پردازش و بازیابی حافظه، وابسته به هیپوکامپ و تشکیلات وابسته به آن می‌باشد (۲۲). مطالعات قبلی هم چنین نشان داد که SD قادر به ایجاد آسیب وسیع نورونی در تشکیلات هیپوکامپ می‌باشد که تأیید کنندهٔ نقش SD در آسیب‌های وارد آمده به عملکرد حافظه می‌باشد (۱۵، ۸).

اختلالات شناختی به خصوص اختلال در عملکرد حافظه، از عوامل مهم راه اندازی تظاهرات بیماری‌های روانی و عصبی است. یکی از اهداف درمانی در تمام بیماری‌های روانی و عصبی، جلوگیری از وارد آمدن آسیب بیشتر به عملکردهای شناختی بیمار مثل حافظه و یادگیری، و یا بازگرداندن عملکرد از دست رفته می‌باشد. همین موضوع زمینه ساز طراحی و تولید مجموعهٔ وسیعی از داروهای مؤثر بر عملکرد شناختی انسان شده است. کارکرد مناسب دستگاه شناختی وابسته به طیفی از ناقلین عصبی مانند گلوتامات، استیل کولین، گابا، سروتونین و دوپامین می‌باشد. بنابراین اثرگذاری بر حافظه از طریق داروهای متنوع با مکانیسم‌های مختلف امکان‌پذیر می‌باشد. در این مطالعه SD عامل صدمه رسان به این عملکرد شناختی بوده و هدف بررسی نقش سوماتریپتان بر این روند بود.

داروهای ضد میگرن، دسته‌ای از داروها هستند که اثر بخشی آن‌ها در جلوگیری از روند ایجاد و پیشروی SD نشان داده شده است (۱۷). سوماتریپتان یکی از داروهای گروه تریپتان‌ها بوده و به منظور جلوگیری از بروز میگرن و علایم وابسته به آن به کار می‌رود. این دارو از نظر ساختاری شبیه به سروتونین بوده و از طریق گیرنده‌های 5-HT[12] به خصوص زیر واحدهای 5-HT_{1D} و 5-HT_{1B} اثر خود را اعمال می‌کند. نقش برخی از زیر واحدهای گیرندهٔ سروتونینی مثل 5-HT_{1A}، 5-HT_{4} و 5-HT_{5A} در روند حافظه و یادگیری به اثبات رسیده است (۲۴، ۲۳). این در حالی است که گزارشی نیز از اثر گیرنده های تحت اثر سوماتریپتان، 5-HT_{1D} و 5-HT_{1B}، بر روی عملکرد شناختی وجود دارد. نشان داده شده است در بیماران دچار میگرن،

[12] 5-hydroxytryptamine

مصرف اسپری استنشاقی سوماتریپتان می تواند موجب کاهش آثار منفی میگرن بر روی عملکردهای شناختی مثل تمرکز و حافظه شود (۲۵). از سوی دیگر در مطالعه ای اثر منفی فعالیت این گیرنده ها بر روی حافظه گزارش شده است. در این مطالعه با حذف اثر این گیرنده در حیوان مورد آزمایش، روند یادگیری و بازیابی اطلاعات رو به بهبود نهاده است (۲۶).

در مطالعهٔ حاضر SD توانایی خود را در تخریب حافظهٔ اجتنابی غیرفعال موش‌های صحرایی در زمان‌های ۳۰ دقیقه، ۲۴ ساعت و ۱ هفته بعد از اکتساب نشان داد. یافته‌های ما در ۳۰ دقیقه پس از اکتساب نشان داد که سوماتریپتان در هر دو دوز ۰/۱ و ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، قادر به تعدیل اثر منفی SD بر حافظه می‌باشد. مشابه شرایط فوق در ۲۴ ساعت و ۱ هفته پس از اکتساب هم رخ داد که البته در این زمان‌ها، تنها دوز بالای سوماتریپتان قادر به بهبود حافظه بود.

این مسأله تأییدکنندهٔ آن است که سوماتریپتان تنها در شرایط پاتولوژیک و آن هم با مهار اثر عامل آسیب رسان قادر به بهبود شرایط یادگیری و حافظه می‌باشد. پس می‌توان نتیجه گرفت که سوماتریپتان از طریق مهار SD، اثر منفی آن بر حافظه را هم مهار کرده است.

مطالعات نشان داده‌اند غلظت‌های پایین سروتونین می‌تواند باعث بروز میگرن شود (۲۸، ۲۷). گیرنده‌های 5-HT_{1D} و 5-HT_{1B} اساساً در بافت‌های عصبی یافت شده‌اند. به عنوان مثال بیان این گیرنده‌ها در گرهٔ عصبی سه قلو نشان داده شده که نقش بارزی در دردهای میگرنی دارد. تریپتان‌ها هم عمدهٔ اثر خود مانند کاهش التهاب و مهار انتقال دهنده‌های عصبی را از طریق این گیرنده‌ها اعمال می‌کنند. با توجه به نقش SD در بروز میگرن با اورا و سردردهای میگرنی، مطالعات به سمت ارتباط بین SD و سروتونین گرایش یافت.

مطالعات صورت گرفته نشان داد که سطوح پایین سروتونین در مغز، می‌تواند باعث القای فعالیت تحریکی در نورون‌های قشری شود. در نتیجه بروز پدیدهٔ SD در سطوح پایین سروتونین بیشتر است. به نظر می‌رسد که اثر مهاری سوماتریپتان -به عنوان داروی مشابه سروتونین -بر روی SD نیز، عامل جلوگیری کننده از تخریب حافظه به دنبال SD باشد.

در مورد اثر سوماتریپتان بر یادگیری و حافظه در موش‌های صحرایی تحت SD قرار گرفته، سوماتریپتان در دوز بالا موجب کاهش تأخیر اولیه در ورود به محفظهٔ تاریک شد که نشان‌دهندهٔ تغییر در توانایی موش‌های صحرایی در کسب اطلاعات جدید و یادگیری می‌باشد. این دارو هم چنین قادر به افزایش تأخیر در حین عبور در دوزهای مشخص نیز بود که بررسی این مورد در زمان‌های ۳۰ دقیقه، ۲۴ ساعت و ۱ هفته پس از مرحلهٔ اکتساب، نشان‌دهندهٔ توانایی بیشتر این حیوانات در بازیابی اطلاعات و بهبود حافظه می‌باشد. نتیجهٔ مطالعهٔ حاضر نقش مفید داروی سوماتریپتان را در جلوگیری از تأثیر SD بر روی حافظه نشان می‌دهد.

منابع

1. Leão AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. J Neurophysiol. 1944; 7(6): 359-90.

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

3. Kraig RP, Nicholson C. Extracellular ionic variations during spreading depression. Neuroscience. 1978; 3(11): 1045-59.

4. Van Harreveld A. Two mechanisms for spreading depression in the chicken retina. J Neurobiol. 1978; 9(6): 419-31.

5. 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. 2011; 31(1): 17-35.

6. Dreier JP, Kleeberg J, Alam M, Major S, Kohl-Bareis M, Petzold GC, et al. Endothelin-1-induced spreading depression in rats is associated with a microarea of selective neuronal necrosis. Exp Biol Med (Maywood). 2007; 232(2): 204-13.

7. Yanamoto H, Miyamoto S, Tohnai N, Nagata I, Xue J-H, 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.

8. 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.

9. Lotfinia M, Lotfinia A, Khodaie B, Ahmadi M. Spreading depression enhances the rate of neurogenesis in the rat hippocampus and dentate gyrus. Eur J Neurol; 2014; 21: 264.

10. Urbach A, Redecker C, Witte OW. Induction of neurogenesis in the adult dentate gyrus by cortical spreading depression. Stroke. 2008; 39(11): 3064-72.

11. Khodaie B, Lotfinia A, Ahmadi M, Lotfinia M, Jafarian M, Karimzadeh F, et al. Structural and functional effects of social isolation on the hippocampus of rats with traumatic brain injur. Behav Brain Res. 2014; 278C: 55-65.

12. Morris R, Garrud P, Rawlins J, O'Keefe J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. Nature. 1982; 297(5868): 681-3.

13. Sutherland RJ, Kolb B, Whishaw IQ. Spatial mapping: definitive disruption by hippocampal or medial frontal cortical damage in the rat. Neurosci Lett. 1982; 31(3): 271-6.

14. Clark RE, Broadbent NJ, Squire LR. Hippocampus and remote spatial memory in rats. Hippocampus. 2005; 15(2): 260-72.

15. 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.

16. Lotfinia M. Memory impairement caused by spreading depression modulated by injection of nifedipine. Epilepsia. Eur J Neurol; 2014; 21: 589.

17. 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.

18. Costa-Cruz RRG, Amâncio-dos-Santos Â, Guedes RCA. Characterization of cortical spreading depression in adult well-nourished and malnourished rats submitted to the association of pilocarpine-induced epilepsy plus streptozotocin-induced hyperglycemia. Neurosci Lett. 2006; 401(3): 271-5.

19. Baluchnejadmojarad T, Roghani M. Chronic epigallocatechin-3-gallate ameliorates learning and memory deficits in diabetic rats via modulation of nitric oxide and oxidative stress. Behav Brain Res. 2011; 224(2): 305-10.

20. Jung SW, Han OK, Kim SJ. Increased expression of β amyloid precursor gene in the hippocampus of streptozotocin-induced diabetic mice with memory deficit and anxiety induction. J Neural Transm. 2010; 117(12): 1411-8.

21. Khan MB, Hoda MN, Ishrat T, Ahmad S, Khan MM, Ahmad A, et al. Neuroprotective efficacy of Nardostachys jatamansi and crocetin in conjunction with selenium in cognitive impairment. Neurol Sci. 2012; 33(5): 1011-20.

22. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. Cell. 2003; 112(2): 257-69.

23. King MV, Marsden CA, Fone KC. A role for the 5-HT(1A), 5-HT4 and 5-HT6 receptors in learning and memory. Trends Pharmacol Sci. 2008; 29(9): 482-92.

24. Meneses A. Physiological, pathophysiological and therapeutic roles of 5-HT systems in learning and memory. Rev Neurosci. 1998; 9(4): 275-89.

25. Farmer K, Cady R, Bleiberg J, Reeves D, Putnam G, O'Quinn S, et al. Sumatriptan nasal spray and cognitive function during migraine: results of an open-label study. Headache. 2001; 41(4): 377-84.

26. Malleret G, Hen R, Guillou J-L, Segu L, Buhot M-C. 5-HT1B receptor knock-out mice exhibit increased exploratory activity and enhanced spatial memory performance in the Morris water maze. J Neurosci. 1999; 19(14): 6157-68.

27. Stefulj J, Bordukalo-Niksic T, Hecimovic H, Demarin V, Jernej B. Epilepsy and serotonin (5HT): variations of 5HT-related genes in temporal lobe epilepsy. Neurosci Lett. 2010; 478(1): 29-31.

28. Deshmukh SV, Meyer JS. Cyclic changes in platelet dynamics and the pathogenesis and prophylaxis of migraine. Headache. 1977; 17(3): 101-8.