Propagation of Spreading Depression: A Review of Different Hypothesis

Mahmoud Lotfinia[1, 2*], Ahmad Ali Lotfinia[1], Babak Khodaie[1], Milad Ahmadi[1], Sina Asaadi[3], Maryam Jafarian[1, 4]

[1] Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran.
[2] School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
[3] Functional Neurosurgery Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
[4] School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Article Info:

Received: **11 Jul 2014** ***Accepted*** **: 23 Jul 2014**

ABSTRACT

Introduction: Spreading depression is a transient and self-propagating wave of neuronal and glial depolarization, followed by a temporary loss of brain activities. Spreading depression is known by a huge redistribution of ions between extra- and intracellular spaces and spreads at the velocity of 2-3 mm/min in all directions. Investigations indicate the role of spreading depression in several neurological disorders, including migraine with aura, epilepsy, traumatic brain injuries, transient global amnesia, stroke, and spinal cord diseases. ***Conclusion:*** Despite decades of research and hundreds of reports on the mechanism of spreading depression propagation, the exact mechanism of propagation still need to be elucidated. The present study reviews a group of these observations, in order to give some new insights into the complex mechanism of the propagation of spreading depression.

Key words:

1. Cortical Spreading Depression
2. Astrocytes
3. Gap Junctions

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

E-mail: *mdla617@yahoo.com*

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

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.3.53]

فرایند انتشار پدیدهٔ مهار منتشر شونده: مروری بر فرضیات مختلف

محمود لطفی نیا[۱،۲*]، احمد علی لطفی نیا[۱]، بابک خدایی[۱]، میلاد احمدی[۱]، سینا اسعدی[۳]، مریم جعفریان[۱،۴]

[۱] مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران.
[۲] دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
[۳] مرکز تحقیقات جراحی مغز و اعصاب عملکردی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
[۴] دانشکده فن‌آوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۲۰ تیر ۱۳۹۳
تاریخ پذیرش: ۱ مرداد ۱۳۹۳

چکیده

مقدمه: مهار منتشر شونده، موجی گذرا و خود منتشر شونده از دپلاریزاسیون نورون‌ها و سلول‌های گلیال است که با مهار موقتی فعالیت‌های مغزی ادامه پیدا می‌کند. مهار منتشر شونده با توزیع مجدد یون‌ها بین محیط خارج و داخل سلولی شناخته می‌شود که با سرعتی معادل ۲ تا ۳ میلی‌متر بر دقیقه در همهٔ جهات منتشر می‌شود. تحقیقات بیانگر نقش مهار منتشر شونده در چندین اختلال عصبی از قبیل میگرن همراه با اورا، صرع، ضربه‌های مغزی، فراموشی سراسری گذرا، سکته‌های مغزی و بیماری‌های طناب نخاعی می‌باشند. **نتیجه‌گیری:** با وجود چندین دهه تحقیق و صدها گزارش در مورد نحوهٔ انتشار مهار منتشر شونده، مکانیسم دقیق انتشار هنوز نیاز به شفاف‌سازی بیشتری دارد. مطالعهٔ حاضر با هدف فراهم آوردن دیدگاه‌های جدید در مورد مکانیسم پیچیدهٔ انتشار مهار منتشر شونده، گروهی از این نظریات را مرور می‌کند.

کلید واژه‌ها:
۱. مهار منتشر شوندهٔ قشری
۲. آستروسیت‌ها
۳. اتصالات روزنه دار

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

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

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.3.53]

مقدمه

پدیدهٔ مهار منتشر شونده (SD)[1] که به عنوان پدیده‌ای پاتوفیزیولوژیک در سیستم اعصاب مرکزی شناخته می‌شود، نوعی موج گذرا و خود منتشر شونده از دپلاریزاسیون نورون‌ها و سلول‌های گلیال است که با سرکوب موقتی فعالیت سلول‌های عصبی همراه است (۲، ۱). پی بردن به اهمیت SD تنها زمانی امکان‌پذیر است که از نقش این پدیده در بسیاری از اختلالات عصبی مانند میگرن همراه با اورا، صرع، بیماری‌های عروق مغزی[2]، فراموشی سراسری گذرا[3]، اختلالات حافظه و سایر بیماری‌ها از جمله بیماری‌های نخاعی آگاه باشیم (۹-۳).

رویداد اصلی در ایجاد پدیدهٔ SD، تغییری عمده در نفوذپذیری غشای نورونی و به دنبال آن، تغییر در غلظت یون‌های پتاسیم، کلسیم، سدیم، کلر و گلوتامات داخل و خارج نورونی می‌باشد (۱۱، ۱۰). روش‌های مختلفی برای ایجاد پدیدهٔ SD در مطالعات آزمایشگاهی وجود دارند مانند تحریکات الکتریکی با فرکانس بالا یا جریان مستقیم الکتریکی، تحریکات مکانیکی مانند اعمال فشار یا ایجاد سوراخ روی سطح قشر مغز، اعمال pH قلیایی، کاهش اسمولاریتی، هیپوکسی شدید و طیفی از مواد شیمیایی که از میان آن‌ها یون پتاسیم، گلوتامات، استیل کولین و اوابایین کاربرد بیشتری دارند (۲۳-۱۲).

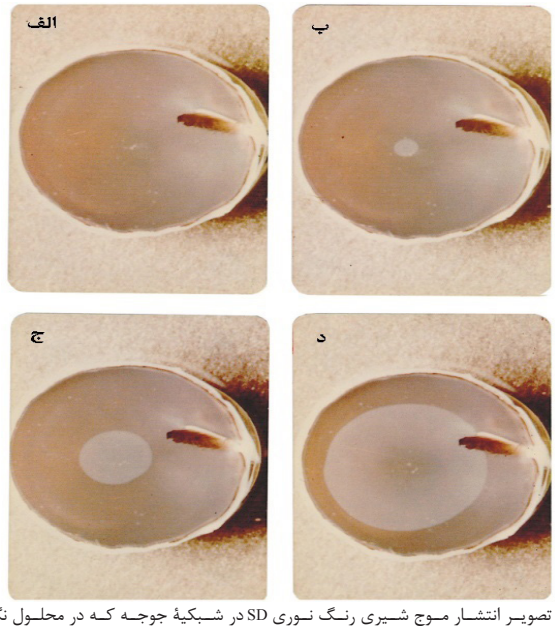
SD پس از شروع در ناحیه‌ای که دچار تحریک شده است، با سرعتی معادل ۲ تا ۳ میلی‌متر بر دقیقه در جهات مختلف منتشر شده و نواحی دور دست را هم تحت تأثیر قرار می‌دهد (۷، ۱). این اثر شامل توزیع مجدد یون‌ها، جمع شدن فضای خارج سلولی و افزایش واکنش‌های انرژی‌زا می‌باشد (۲۴). در ابتدا فرض بر آن بود که SD تنها به نواحی قشری مغز محدود می‌شود، اما به تدریج شواهدی از ایجاد و انتشار SD در سایر نواحی مغز و حتی نخاع به دست آمد (۲۹-۲۵). علی‌رغم توافق نسبی که در مورد مکانیسم شروع SD در میان محققین حاصل شده است، هنوز چالش‌های بنیادی دربارهٔ مکانیسم انتشار SD در نواحی مختلف سیستم اعصاب مرکزی وجود دارد. در مقالهٔ پیش رو سعی شده است تا با مرور نظریات مختلف دربارهٔ مکانیسم انتشار SD و بیان نقش اساسی آستروسیت‌ها در این فرایند، قدمی در شناخت بهتر این پدیده برداشته شود.

۱. مروری کلی بر انتشار موج SD و بیان نظریات مختلف

یکی از اساسی ترین سؤالاتی که از زمان معرفی پدیدهٔ SD توسط لئو[4] در سال ۱۹۴۴ ذهن محققین را به خود مشغول کرده است، چگونگی انتشار موج SD از ناحیه‌ای که در آن شروع شده، به نواحی دوردستی است که هیچ‌گونه تحریک اولیه‌ای روی آن‌ها صورت نگرفته است. این در حالی است که لئو معتقد بود، انتشار موج SD از ملزومات این پدیده نبوده و SD حتی در یک نورون هم می‌تواند راه‌اندازی شود (۱).

امروزه می‌دانیم که SD، با سرعتی معادل چند میلی‌متر در دقیقه در مادهٔ خاکستری[5] مغز منتشر شده و در نواحی از مغز که مادهٔ سفید[6] یا ضایعه[7] وجود دارد، متوقف می‌شود (۲۳). اولین بار Gouras با مشاهدهٔ پیشروی موجی شیری رنگ در سطح شبکیهٔ جدا شدهٔ قورباغه که همراهی بسیار نزدیکی هم با امواج الکتریکی ثبت شده از سطح شبکیه داشت، انتشار SD را در محیط خارج از بدن موجود زنده[8] به تصویر کشید. او بیان کرد که این پدیده از بسیاری جهات مشابه SD بوده و حتی ممکن است خود پدیدهٔ SD باشد (۳۰). پس از Gouras، آزمایشات متعددی برای پاسخ به چگونگی انتشار این موج صورت گرفت.

مطالعهٔ دیگر را Martins-Ferreira بر روی شبکیه‌های جدا شده از موجودات مختلف انجام داد که تصویر ۱ انتشار موج SD در



تصویر ۱- تصویر انتشار موج شیری رنگ نوری SD در شبکیهٔ جوجه که در محلول نگه دارنده غوطه‌ور است. تصویر (الف) قبل از تحریک بافت است. تصویر (ب) ۱۷ ثانیه، تصویر (ج) ۴۰ ثانیه و تصویر (د) ۱۰۰ ثانیه پس از تحریک می‌باشد. بدین معنی که تصویر الف تا د پخش شدن موج SD را نشان می‌دهد. تحریک صورت گرفته در این نمونه، برای راه‌اندازی SD از نوع مکانیکی می‌باشد. شروع بهبود بافت از مرکز ناحیه‌ای که در آن SD شروع شده است، در تصویر چهارم قابل مشاهده است (۲).

[1] Spreading depression
[2] Cerebrovascular diseases
[3] Transient global amnesia
[4] Leao
[5] Gray matter
[6] White matter
[7] Scar
[8] In vitro

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-11]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.3.53]

شبکیهٔ جوجه را نشان می‌دهد (۲). وی طیفی از پارامترهای فیزیکی و شیمیایی مایع در برگیرندهٔ شبکیه‌ها، محرک‌های شروع SD و متغیرهای دیگر را در آزمایشات خود منظور کرده و در نهایت به این نتیجه رسید که موج الکتریکی که به دنبال تحریک شبکیه در آن ایجاد می‌شود، از نظر ارتفاع، مدت زمان و شکل، مشابه موج SD ثبت شده از قشر مغز است. او هم چنین با تصویربرداری از سطح شبکیه و ثبت متوالی تصاویر پیشروی موج شیری رنگ بر روی آن، انطباق این موج با موج الکتریکی در سطح شبکیه را مطرح کرده و این موج شیری را معیاری از انتشار SD در نظر گرفت (۳۴-۳۱). او نشان داد که مایع در برگیرندهٔ شبکیه‌ای که SD در آن ایجاد شده است، قابلیت آن را دارد که پس از تزریق در یک شبکیهٔ دیگر، موجب ایجاد SD در آن گردد (۳۵). علاوه بر این او نشان داد که با میکرو دیالیز محلول فیزیولوژیک فاقد هرگونه دارو و رقیق کردن ناحیه‌ای که SD در آن جریان دارد، می‌توان از انتشار موج SD جلوگیری کرد (۳۶).

در مورد کلیات چگونگی انتشار دپلاریزاسیون ایجاد شده در یک کانون به سایر نقاط، نظریات متعددی مطرح شده است که حتی برخی از آن‌ها متناقض سایرین می‌باشند؛ اما می‌توان همهٔ این نظریات را در دو محور اصلی جمع بندی کرد: محور اول فضاهای بینابینی سلولی[9] (که با مایع خارج سلولی[10] پر شده است) را زمینهٔ انتشار SD می‌داند و محور دوم عامل انتشار SD را به اتصالات بین سلولی[11] نسبت می‌دهد که از میان آن‌ها، اتصالات روزنه دار[12] نقش حائز اهمیتی دارند.

۱-۱- مایع خارج سلولی و انتشار SD

طرفداران نظریهٔ اول که مایع خارج سلولی را بستر اصلی انتشار SD می‌دانند، خود به دو دسته تقسیم می‌شوند: عده‌ای که بر نقش محوری یون پتاسیم تأکید کرده و عده‌ای که نقش گلوتامات را پر رنگ‌تر می‌دانند. معتقدین به نقش محوری یون پتاسیم در انتشار SD آزمایشات متعددی برای تأیید این نظریه طراحی کردند؛ مثلاً مشاهده شد که پس از تحریک صورت گرفته توسط یون پتاسیم و شروع دپلاریزاسیون، یون‌های پتاسیم به صورت انفجاری به نواحی اطراف منتشر شده و نواحی را که هنوز تحت تأثیر موج SD قرار نگرفته بودند، درگیر می‌کند (۳۷). در این زمینه Martins-Ferreira نشان داده بود که سرعت انتشار موج SD به دنبال افزایش میزان یون پتاسیم رو به افزایش می‌نهد (۲).

همچنین برخی دیگر هم نشان دادند که ارتباطی بین آزاد شدن گلوتامات و SD در شبکیه وجود ندارد (۳۹، ۳۸) و افزودن گلوتامات به نمونه یا جلوگیری از برداشت گلوتامات تجمع یافته در نمونه، هیچ‌کدام ارتباطی با انتشار SD ندارد (۴۰). آزمایش دیگری نشان داد که گلوتامات برخلاف محل شروع SD، در نواحی دوردست که SD به آن‌ها انتشار یافته بود، افزایش معناداری نداشته است (۴۱). سرانجام این مشاهدات منتهی به پیدایش این فرضیه شد که یون پتاسیم موجود در مایع خارج سلولی، عامل اصلی انتشار موج SD است.

پس از اینکه در سال ۱۹۵۹ Van Harreveld از نقش مهم گلوتامات در پدیدهٔ SD سخن گفت، آزمایشات زیادی به منظور روشن سازی این نقش صورت پذیرفت. این آزمایشات برخلاف مطالعات گذشته بر نقش گلوتامات تأکید داشته و نتایج آن‌ها، به پذیرش گلوتامات موجود در مایع خارج سلولی به عنوان یکی از عوامل مهم در انتشار موج SD ختم شد (۴۳، ۴۲).

همچنین برخی از طرفداران نظریه‌ای که یون پتاسیم را عامل انتشار SD می‌دانستند، بیان داشتند که اگرچه گلوتامات برای انتشار SD ضروری نیست، اما فعال شدن گیرندهٔ NMDA[13] به عنوان مهمترین گیرندهٔ گلوتاماتی، برای روند SD ضروری است. آن‌ها این نقش را این گونه توجیه کردند: عامل انتشار SD یون پتاسیم است که وقتی میزان این یون در خارج سلول افزایش می‌یابد، مهار یون منیزیم بر روی گیرندهٔ NMDA برداشته شده و باعث دپلاریزاسیون گیرندهٔ NMDA می‌شود (۴۵، ۴۴). این مسئله با نتایج Martins-Ferreira هم سازگار بود که نشان داده بود، افزایش یون منیزیم موجب کاهش سرعت انتشار SD می‌شود (۲). این کاهش سرعت، احتمالاً متعاقب اثر مهاری یون منیزیم بر روی گیرنده‌های NMDA بود. با این وجود، شاید بتوان گفت که مجموعه‌ای از همهٔ نظریات فوق و چند تئوری دیگر است که مکانیسم انتشار موج SD را به خوبی توجیه می‌کند.

۲-۱- نقش اتصالات روزنه دار در انتشار SD

پایه و اساس نسبت دهی انتشار SD به اتصالات روزنه دار را شاید بتوان آزمایش‌هایی دانست که نشان دادند مهارکردن اتصالات روزنه دار با داروهایی مثل هپتانول[14]، اکتانول[15] و هالوتان[16] موجب مهار انتشار موج SD می‌شود (۴۹-۴۶). برخی از مدل‌سازی‌های کامپیوتری نیز بر قوت این نظریه افزودند؛ مهار اتصالات روزنه دار در این مدل‌ها نیز مانع از انتشار SD شد (۵۰). نتایج فوق این فرض را مطرح می‌ساختند که مهار اتصالات روزنه دار سلول‌های گلیال است که از انتشار SD جلوگیری می‌کند.

البته در مقابل این فرض هم برخی دیگر از آزمایش‌ها، اتصالات روزنه دار نورون‌ها (نه سلول‌های گلیال) را به عنوان بستر انتشار SD مطرح نمودند (۵۲، ۵۱). پس از اینکه انتشار SD به اتصالات روزنه دار موجود روی غشای نورون‌ها و سلول‌های گلیال نسبت داده شد، باز هم تئوری‌های مختلفی در مورد مکانیسم آن عرضه شد. Lehmenkühler با تأکید بر نقش مهم سلول‌های گلیال در انتشار موج SD بیان داشت، این یون پتاسیم است که با عبور از اتصالات بین سلول‌های گلیال نقش اصلی را در انتشار SD ایفاء می‌کند (۵۳).

۲. نقش آستروسیت‌ها در جمع آوری و انتقال یون کلسیم، نظریهٔ موج کلسیمی آستروسیتی

۱-۲- آستروسیت و SD

توضیح دربارهٔ انتشار موج SD و ویژگی‌های همودینامیک آن، بدون اشاره به نقش آستروسیت‌ها امکان‌پذیر نیست. چرا که اعتقاد بر این است که آستروسیت‌ها، پیش برندهٔ موج منتشر

[9] Interstitial space
[10] Interstitial fluid
[11] Intercellular junctions
[12] Gap junctions
[13] N-methyl D-aspartate
[14] Heptanol
[15] Octanol
[16] Halothane

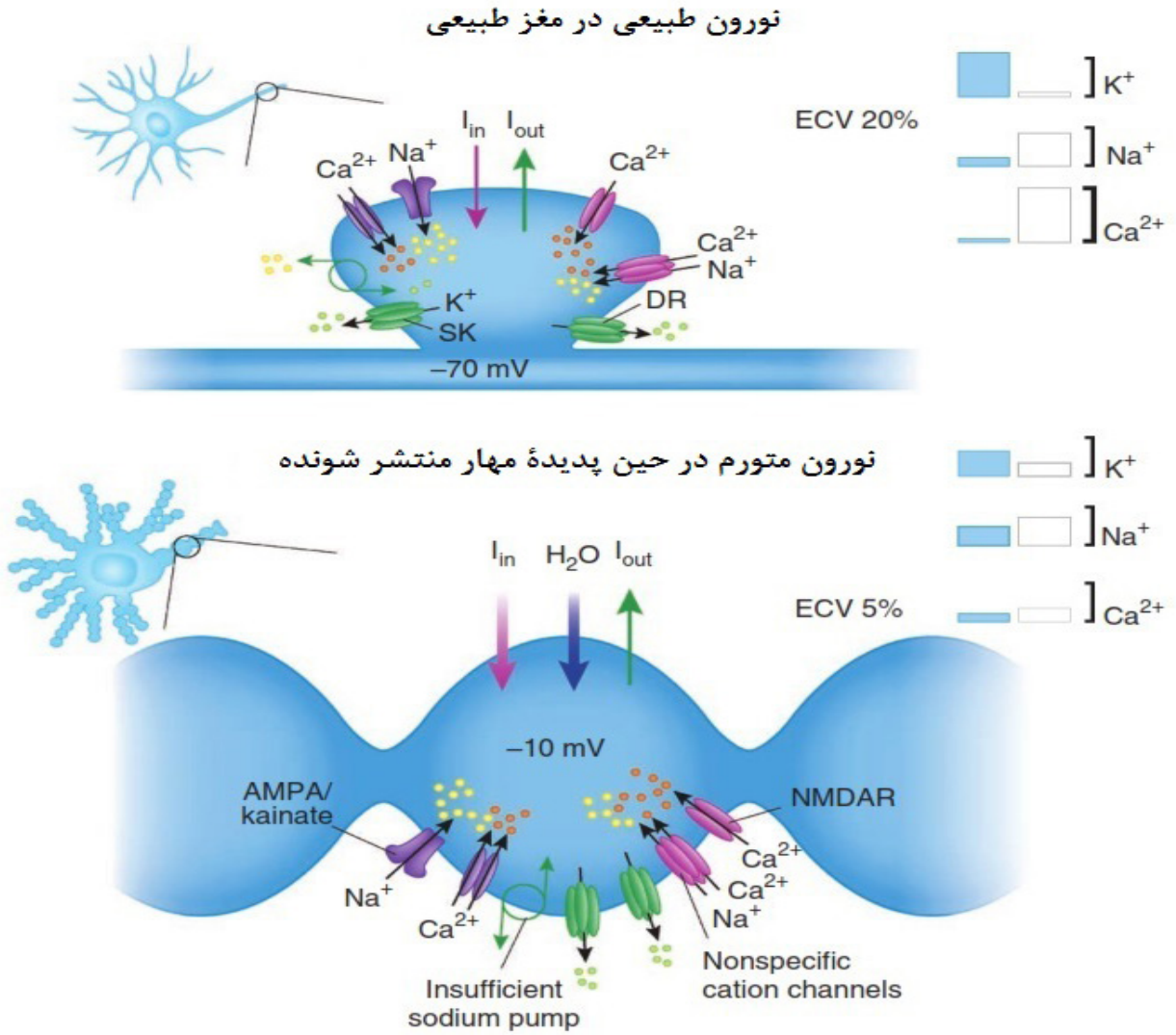
[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-11]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.3.53]

شوندهٔ SD می‌باشند (۲). آستروسیت‌ها که عموماً به عنوان سلول‌های پشتیبانی کننده در سیستم عصبی شناخته می‌شوند، به طور مشخص وظایفی مانند ایجاد و حفظ تعادل یونی، تنظیم سطوح خارج سلولی ناقلین عصبی و تأمین ملزومات انرژی مثل لاکتات، آلانین و گلوتامین را بر عهده دارند (۵۵، ۵۴).

در طی دهه‌های اخیر نیز، اختصاصاً بر قابلیت ارتباط آستروسیت‌ها با یکدیگر و توانایی آن‌ها در تنظیم سطح کلسیم نورونی که از مهم‌ترین یون‌های دخیل در انتشار SD می‌باشد، تأکید شده است (۵۸-۵۶). اگرچه باید در نظر داشت که موج کلسیمی از چنان پیچیدگی برخوردار است که قابل نسبت دهی به یک سلول خاص، مثل آستروسیت و یک پدیدهٔ خاص، مثل SD نیست (۶۰، ۵۹)؛ اما مشاهدات نشان داده است که پس از ایجاد SD در نورون، موجی از کلسیم خارج سلولی شروع به وارد شدن به نورون می‌کند (تصویر ۲)-(۶۱). این ورود ناگهانی و بیش از اندازهٔ کلسیم به نورون، تنها اتفاقی نیست که رخ می‌دهد. Dreier ناتوانی پمپ کلسیمی در خارج کردن کلسیم تجمع یافته در نورون را مطرح کرده و در ادامه به نقش مهم آستروسیت‌ها در جمع‌آوری آن اشاره می‌کند (۶۲).

این شاید دلیلی باشد که Cornell-Bell وجود یک سیستم سیگنالینگ وسیع کلسیم را میان شبکهٔ آستروسیت‌ها مطرح می‌کند. او بیان می‌کند که روی آستروسیت‌ها، دو دسته کانال‌های یونی حساس به گلوتاماتی وجود دارد؛ دسته‌ای از این کانال‌ها به ذخایر کلسیمی داخل سلـــولی و تعدادی دیگر به کلسیم‌های ورودی از غشای سلولی، در طی تغییرات ناگهانی و نوسانی کلسیم درون سلولی (مانند آنچه که در طی SD رخ می‌دهد) پاسخ می‌دهند (۶۳).

چند سال پس از ارائه نظریهٔ Cornell-Bell، گزارشاتی از مشاهدهٔ موج کلسیمی آستروسیتی در محیط بافتی نیز منتشر شد (۶۵، ۶۴).



تصویر ۲- مکانیسم SD در نورون. تصویر بالا، جا به جایی‌های یونی را در نورون سالم نشان می‌دهد. تعاملی که بین ورود یون‌های سدیم (Na^+) و کلسیم (Ca^{2+}) از یک سو و یون پتاسیم (K^+) از سوی دیگر وجود دارد، به حفظ شرایط فیزیولوژیک نورون کمک می‌کند (۶۶، ۶۰). این شرایط در ادامه هم با عملکرد پمپ‌های سدیمی و کلسیمی و نقش آن‌ها در خارج کردن این یون‌ها از نورون، تداوم می‌یابد. تصویر پایین، ورود یون‌های سدیم و کلسیم را در حالی نشان می‌دهد که تعادل یونی به دنبال SD مختل شده و میزان جریان ورودی بیش از جریان خروجی می‌باشد. پمپ‌های سدیمی و کلسیمی، در این شرایط توانایی خود را برای خارج کردن این یون‌ها از نورون از دست داده‌اند (۶۷، ۱۱). این وضعیت که به تورم نورون، از بین رفتن انرژی الکتروشیمیایی و بی‌نظمی در توزیع یون‌ها منجر می‌شود (۶۸)، زمینه ساز سایر حوادثی می‌گردد که برای نورون‌ها اتفاق می‌افتد (۶۲). حجم خارج سلولی (ECV) در نورون طبیعی ۲۰ درصد و در نورون متورم ۵ درصد است.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-11]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.3.53]

آستروسیت را در قبال عملکردش در برابر کلسیم که نه فقط جمع‌آوری، بلکه انتقال کلسیم جمع آوری شده به سایر نورون‌ها و نیز آستروسیت‌ها می‌باشد، می‌توان مورد دو نوع ارزیابی قرار داد؛ نخست با توجه به اینکه کلسیم انباشته شده به دنبال SD در درون نورون، مهمترین عامل برای وارد آوردن آسیب غیر قابل برگشت به نورون می‌باشد (۶۹، ۲۳، ۲)، آستروسیت با جمع آوری آن خدمت بزرگی به نورون‌ها می‌کند. دوم اینکه آستروسیت‌ها پس از برداشت این کلسیم و انتقال آن به نواحی دیگر (که در ادامه پیرامون مکانیسم آن صحبت خواهد شد)، موجب انتشار SD می‌شوند (۷۱، ۷۰، ۶۳، ۵۶، ۲).

۲-۲- موج کلسیمی آستروسیتی و SD

آستروسیت‌ها سلول‌های تحریک ناپذیری هستند که از طریق امواج آهستهٔ کلسیمی با سایر آستروسیت‌ها و نورون‌های اطراف، ارتباط برقرار می‌کنند (۵۶). این موج کلسیمی، اولین بار در محیط کشت سلولی و در لایه‌ای از سلول‌های آستروسیتی دیده شد (۶۳). انتشار این موج کلسیمی به واسطه ATP[17] و به دنبال فعال شدن گیرنده‌های پورینرژیک[18] (۷۲)، یا به واسطهٔ اتصالات روزنه دار می‌باشد (۷۳). موج کلسیمی آستروسیتی ویژگی‌های مشابه زیادی با SD دارد (جدول ۱)-(۴۶). مثلاً SD، تقریباً با سرعتی معادل سرعت انتشار موج کلسیمی آستروسیتی منتشر می‌شود (۷۴، ۶۳)؛ از طرف دیگر، به طور مجزا و به کمک مهار کننده‌های اتصالات روزنه دار نشان داده شده است، انتشار SD و نیز انتشار موج کلسیمی آستروسیتی به اتصالات روزنه دار وابسته‌اند (۷۵، ۴۹، ۴۶). به سبب همین تشابهات، پیشنهاد شده است که موج کلسیمی آستروسیتی در انتشار SD نقش مؤثری دارد (۷۶، ۵۶).

در مقابل این یافته‌ها، گزارشاتی هم از عدم تأثیر موج کلسیمی آستروسیتی در انتشار SD وجود دارد (۷۷، ۵۹). در این راستا Basarsky نشان داد که اگرچه همراه با SD موج کلسیمی به راه می‌افتد، اما حتی با حذف کلسیم خارج سلولی و بدون مشاهدهٔ هیچ‌گونه تغییر مشخص در ذخایر درون سلولی کلسیم، موج SD به بقاء و انتشار خود ادامه می‌دهد (۵۹).

Peters هم با مطالعه‌ای که بر روی اثرات متقابل موج کلسیمی آستروسیتی و SD انجام داد از مکانیسم مشابه، در عین حال جداگانهٔ این دو پدیده از هم سخن گفت. او مطرح کرد که SD نه تنها می‌تواند موجب انتشار موج کلسیمی شود، بلکه قابلیت تعیین سرعت انتشار آن را نیز دارا است؛ اما موج کلسیمی آستروسیتی دارای قابلیت ایجاد و منتشر شدن به صورت مستقل از SD را نیز دارا می‌باشد (۶۰). البته قبل از Peters هم ثابت شده بود زمانی که موج کلسیمی آستروسیتی به ناحیه‌ای می‌رسد که SD در آن به وسیله ترکیب MK-801 -آنتاگونیست گیرندهٔ NMDA- مهار شده است، از سرعت موج کلسیمی کاسته می‌شود (۶۳). در نهایت Peters وجود دو نوع موج کلسیمی آستروسیتی را مطرح کرد؛ نوعی که به وسیله SD در بافت مغزی ایجاد می‌شود و نوعی که مربوط به فعالیت ذاتی آستروسیت‌ها است و تحت تأثیر MK-801، هم قرار نمی‌گیرد. او حتی با آزمایشی که بر روی اتصالات روزنه دار انجام داده بود، ثابت کرد که مهار اختصاصی این اتصالات نیز، تأثیری بر SD و موج کلسیمی مربوط به آن ندارد؛ هر چند بر سرعت موج کلسیمی ناشی از فعالیت ذاتی آستروسیت‌ها مؤثر بود (۶۰).

دسته‌ای از مطالعات، از توقف انتشار SD به دنبال مهار اتصالات روزنه دار سخن گفته و دستهٔ دیگر به کلی این مسئله را رد

جدول ۱- مقایسهٔ بین SD و موج آستروسیتی کلسیمی (۲)

	موج کلسیمی	مهار منتشر شونده
محرک اولیه	یون پتاسیم، گلوتامات، الکتریسیته	یون پتاسیم، گلوتامات، الکتریسیته
سرعت	۵۰-۱۵ میکرومتر در ثانیه	۵۰-۱۵ میکرومتر در ثانیه
شعاع حداکثری	کمتر از ۵۰۰ میکرومتر	بیش از ۵-۲ ثانیه
الگوی انتشار	شعاعی	شعاعی
هموستاز کلسیم	مختل	مختل
مشارکت آستروسیت‌ها	بله	بله
مشارکت نورون‌ها	بله	بله
دوره مقاوم به ایجاد موج جدید	بله	بله
مهار کننده‌های اتصالات روزنه دار	مهار	مهار
آنتاگونیست‌های گیرندهٔ گلوتاماتی	مهار	؟
آنتاگونیست‌های گیرندهٔ پورینرژیک	بدون تأثیر	مهار

[17] Adenosine triphosphate
[18] Purinergic receptors

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-11]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.3.53]

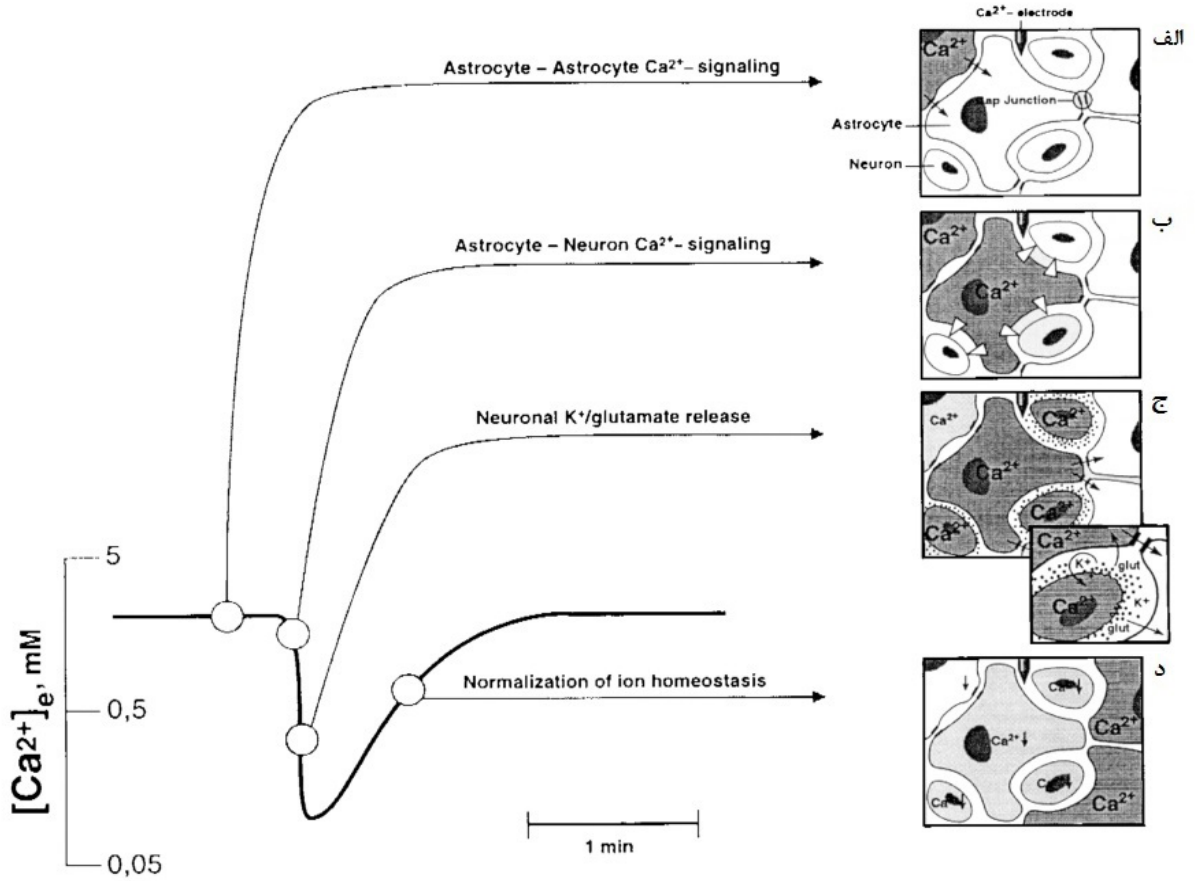
می‌کنند. این گونه نتایج متضاد در بین این دو گروه از نظریات، نشان از وجود چالشی بنیادی بر سر راه شناخت مکانیسم انتشار موج SD داشت. اما نگاهی جامع‌تر به مجموع این مسیرها، می‌تواند باعث شفاف‌تر شدن مکانیسم انتشار وسیع این موج دپلاریزاسیون در سطح مغز شود.

۳-۲- انتشار SD: اتصالات روزنه دار، کانال‌های کلسیمی وابسته به گلوتامات

چگونه موج کلسیمی آستروسیتی می‌تواند در SD نقش داشته باشد؟ ثابت شده است فعالیت نورونی، موجب افزایش کلسیم آستروسیت‌های مجاور می‌شود (۷۸). از سوی دیگر با ازدیاد کلسیم درون آستروسیت، کلسیم در نورون‌های اطراف فزونی یافته و نورون‌ها دستخوش دپلاریزاسیون می‌شوند (۸۰، ۷۹، ۵۷، ۵۶). این سیگنال گلیال -نورونی را دو مکانیسم توضیح داده‌اند: اول این که افزایش میزان کلسیم درون آستروسیت موجب آزادسازی گلوتامات می‌شود که گیرنده‌های NMDA را فعال کرده و نورون‌های مجاور را دپلاریزه می‌کند (۸۰، ۵۷) و مکانیسم دوم که به نقش اتصالات روزنه دار بین سلول گلیال و نورون، در انتقال موج کلسیمی از سلول گلیال به نورون اشاره می‌کند (تصویر ۳)-(۵۶).

طرح آزمایش‌هایی که منحصراً هر یک از این دو مکانیسم را، آن هم به صورت جداگانه هدف قرار داده بود، از یک سوء نقش کانال‌های کلسیمی وابسته به گیرنده‌های گلوتاماتی و از سوی دیگر نقش اتصالات روزنه دار را در انتشار موج SD به اثبات رساند. مهارکننده‌های اتصالات روزنه دار مانند اکتانول و هپتانول، مستقل از اثرگذاری روی کانال‌های کلسیمی وابسته به گلوتامات، موجب جلوگیری از انتشار SD شدند (۴۶). در طرف مقابل، آنتاگونیست‌های گیرندهٔ NMDA مانند MK-801 نیز قادر بودند، با مهار کردن کانال‌های کلسیمی وابسته به گلوتامات، از ورود کلسیم به سلول جلوگیری کرده، انتشار و حتی ایجاد SD را با محدودیت مواجه کنند (۶۳). این در حالی بود که عدم اثرگذاری این عوامل بر روی نفوذپذیری اتصالات روزنه دار نیز به اثبات رسیده بود.

با در نظر گرفتن این موضوع که حذف کلسیم از مایع در برگیرندهٔ بافت، از ایجاد SD جلوگیری می‌کرد، این گونه نتیجه‌گیری شد



تصویر ۳- انتشار SD از طریق اتصالات روزنه دار. در این تصویر نموداری از ثبت میزان کلسیم خارج سلولی در کنار تصاویری از اتفاقات سلولی آورده شده است. ثبت میزان کلسیم خارج سلولی به وسیلهٔ الکترودهای حساس به کلسیم صورت گرفته است. تصاویر سمت راست (الف تا د) دو موضوع اساسی را نشان می‌دهند. اول؛ انتشار موج SD به واسطهٔ اتصالات روزنه دار دوم؛ به دنبال مورد اول، افزایش کلسیم درون سلولی متعاقب آزاد شدن یون پتاسیم و گلوتامات در طی SD. الف) انتقال آستروسیت -آستروسیتی موج کلسیم، بنای انتشار موج SD را می‌گذارد. ب) فعال شدن اتصالات روزنه دار آستروسیتی و نورونی. در ادامه به واسطهٔ کلسیم و تأثیر آن بر روی ناقل سدیم -گلوتامات، آستروسیت شروع به آزاد کردن گلوتامات می‌کند که خود می‌تواند موجب تحریک نورون‌های اطراف شود. ج) فعال شدن نورون، سبب آزادسازی یون پتاسیم و گلوتامات می‌شود که خود باعث افزایش مجدد کلسیم در آستروسیت‌ها و نورون‌ها می‌شود (۸۱). این افزایش کلسیم به واسطهٔ یون پتاسیم و گلوتامات، احتمالاً برای ادامهٔ انتشار موج SD ضروری است. د) دوره ریکاوری که با طبیعی شدن توزیع کلسیم در فضای درون و برون سلولی مشخص می‌شود، در حالی‌که موج شروع به تهاجم به بافت‌ها دیگر می‌کند (۲).

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-11]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.3.53]

که فعال شدن گیرنده‌های NMDA و به دنبال آن ورود کلسیم به سلول، برای شروع و انتشار SD ضروری می‌باشد (۸۳، ۸۲، ۴۶، ۴۳). این موضوع که فعال شدن گیرنده‌های گلوتاماتی NMDA، برای انتشار SD مورد نیاز است، در حالی‌که از ملزومات انتشار موج کلسیمی آستروسیتی نیست، مهمترین تفاوت بین این دو پدیده است که احتمالاً زمینه ساز سایر تفاوت‌های آن‌ها، مثل محدودهٔ انتشار SD نسبت به موج کلسیمی آستروسیتی است. پس می‌توان گفت که موج کلسیمی آستروسیتی و آزاد شدن گلوتامات هر دو برای انتشار SD مورد نیاز هستند (۲).

۴-۲- نقش کانکسین ۴۳ در انتشار موج SD

صحبت از تأثیر آستروسیت‌ها بر راه اندازی موج SD بدون اشاره به نقش کانکسین ۴۳[19] امکان‌پذیر نمی‌باشد. کانکسین‌ها، از مولکول‌های خلال غشایی تشکیل دهندهٔ اتصالات روزنه دار در مهره‌داران می‌باشند. این پروتئین، در آستروسیت‌های مغز بالغ به طور وسیع بیان می‌شود و بخش عمده‌ای از ارتباطات بین سلولی را مهیا می‌سازد (۸۴). امروزه می‌دانیم که این پروتئین در انتشار موج کلسیمی آستروسیتی نقش دارد و در آستروسیت‌های کشت داده شده فاقد این پروتئین، انتشار موج کلسیمی کاهش یافته است (۸۵، ۲). علی رغم این کاهش در انتشار موج کلسیمی مطالعات نشان داد، هنگامی که پروتئین کانکسین در محیط خارج از بدن موجود زنده مهار شد، متعاقباً سرعت انتشار موج SD نیز افزایش پیدا کرد.

همان‌طور که بیان شد، در طی روند SD مقادیر قابل توجهی پتاسیم و گلوتامات به فضای خارج سلولی آزاد می‌شوند که نقش مهمی را در انتشار موج SD و آسیب زایی آن بازی می‌کنند (۸۶). نقش تنظیمی آستروسیت‌ها در جمع‌آوری پتاسیم و گلوتامات انباشته شده در خارج سلول، با مهار کانکسین ۴۳ دچار اختلال شده و منجر به تجمع خارج سلولی پتاسیم و گلوتامات می‌شود (۸۸، ۸۷). تجمع پتاسیم و گلوتامات در فضای خارج سلولی و توزیع آن‌ها در تمام جهات مغزی، خود می‌تواند زمینه ساز افزایش سرعت انتشار موج SD در مغز باشد (۷۷). این مطالعات هم تصدیق کنندهٔ برخورد دوگانهٔ آستروسیت‌ها در مقابل انتشار SD ایجاد شده در مغز بودند.

نتیجه گیری

SD موجی گذرا و خود منتشر شونده از دپلاریزاسیون نورون‌ها و سلول‌های گلیال است که با مهار موقتی فعالیت سلول‌های 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، اختلالات حافظه و بیماری‌های نخاعی نقش دارد.

شناخت بهتر این پدیده، علاوه بر اینکه در روشن کردن علل زمینه‌ای بسیاری از بیماری‌های عصبی مؤثر است، به کامل کردن یافته‌های ما در حیطهٔ فیزیولوژی اعصاب کمک می‌کند. کسب این شناخت، بدون دستیابی به یک مکانیسم واحد که توجیه‌کنندهٔ تمام ابعاد مکانیسم انتشار موج SD باشد امکان‌پذیر نمی‌باشد؛ چرا که مطالعات حاکی از تأثیر بسزای انتشار موج SD در آسیب‌های مرتبط با این پدیده می‌باشند.

در حیطهٔ انتشار موج SD و در آن دسته از مطالعاتی که منحصراً مایع خارج سلولی را بستر اصلی در پیشروی این موج می‌دانستند، گروهی نقش یون‌های پتاسیم را در اولویت می‌دانستند و با آزمایش‌هایی که طراحی کرده بودند، اهمیت این یون را در انتشار SD نمایان کردند. گروه دیگر، نقش گلوتامات را در انتشار موج SD محوری دانسته و به خصوص بر تأثیر گیرنده‌های NMDA گلوتاماتی تأکید داشتند.

پس از مطرح شدن نقش احتمالی اتصالات روزنه دار در انتشار موج SD باز هم سؤال جدیدی مطرح گردید و آن هم تعیین اهمیت اتصالات روزنه دار میان نورون‌ها در انتشار موج SD در مقابل اهمیت اتصالات روزنه دار میان سلول‌های گلیال، در پیشروی این روند بود؛ که البته نتایج آزمایش‌ها بر نقش هر دو محور فوق تأکید می‌کردند. مشاهدهٔ روند ورود ناگهانی یون‌های کلسیم به درون نورون پس از ایجاد SD که تحت عنوان موج کلسیمی آستروسیتی شناخته می‌شود، توضیح جامع‌تری را برای مکانیسم انتشار SD فراهم آورد؛ آستروسیت‌ها با جمع آوری کلسیم تجمع یافته در نورون‌ها و انتقال آن در سایر جهات، از یک سو موجب کاهش آسیب وارده به نورون می‌گردند و از سوی دیگر زمینه‌ای را برای انتشار موج SD فراهم می‌آوردند.

اگرچه در مخالفت با این نظریه هم آزمایش‌هایی طراحی و اجرا شد، اما به نظر می‌رسد این نظریه که در مورد آن به تفصیل صحبت شد، از جامعیت بیشتری برای توجیه فرایند گستردهٔ انتشار موج SD برخوردار است. مجموع مکانیسم‌های ذکر شده در این مقاله، در نهایت ما را به سوی نقش مهم آستروسیت‌ها در انتشار SD راهنمایی می‌کنند که با دارا بودن توانایی بالقوه در آغاز، انتشار و حتی مهار موج SD می‌توانند هدف مناسبی برای تحقیقات بیشتر در این زمینه و در نهایت کنترل و درمان اختلالات مرتبط با SD باشند.

منابع

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

2. Martins-Ferreira H, Nedergaard M, Nicholson C. Perspectives on spreading depression. Brain Res Rev. 2000; 32(1): 215-34.

3. Busch E, Gyngell ML, Eis M, Hoehn-Berlage M, Hossmann K-A. Potassium-induced cortical spreading depressions during focal cerebral ischemia in rats: contribution to lesion growth assessed by diffusion-weighted NMR and biochemical imaging. J Cereb Blood Flow Metab. 1996; 16(6): 1090-9.

4. Takano K, Latour LL, Formato JE, Carano RA, Helmer KG, Hasegawa Y, et al. The role of spreading

[19] Connexin 43

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

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.3.53]

depression in focal ischemia evaluated bv dffusion mapping. Ann Neurol. 2004; 39(3): 308-18.

5. Obeidat AS, Andrew RD. Spreading depression determines acute cellular damage in the hippocampal slice during oxygen/glucose deprivation. Eur J Neurosci. 2001; 10(11): 3451-61.

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

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

8. Lotfinia M. Ca^{2+} channel-blockers counter with the damaging effect of repetitive spreading depression on memory. J Neurol Sci. 2013; 333(1): e52.

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. Van Harreveld A. Two mechanisms for spreading depression in the chicken retina. J Neurobiol. 2004; 9(6): 419-31.

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

12. Balestrino M. Studies on anoxic depolarization. Rigor BM, Schurr A. Brain Slices in Basic and Clinical Research. CRC, Boca Raton, FL. 1995; p.273-93.

13. Balestrino M, Young J, Aitken P. Block of (Na^+, K^+) ATPase with ouabain induces spreading depression-like depolarization in hippocampal slices. Brain Res. 1999; 838(1): 37-44.

14. Bures J, Buresova O, Krivanek J. The mechanism and applications of Leao's spreading depression of EEG activity. New York: Academic. 1974.

15. Chebabo S, Hester M, Aitken P, Somjen G. Hypotonic exposure enhances synaptic transmission and triggers spreading depression in rat hippocampal tissue slices. Brain Res. 1995; 695(2): 203-16.

16. El-Bachá R, Lima-Filho J, Guedes R. Dietary antioxidant deficiency facilitates cortical spreading depression induced by photoactivated riboflavin. Nutr Neurosci. 1998;1(3):205-12.

17. Guedes RCA, Carmo RJ. Influence of ionic disturbances produced by gastric washing on cortical spreading depression. Exp Brain Res. 1980; 39(3): 341-9.

18. Lauritzen M, Rice ME, Okada Y, Nicholson C. Quisqualate, kainate and NMDA can initiate spreading depression in the turtle cerebellum. Brain Res. 1988; 475(2): 317-27.

19. Marshall WH. Spreading cortical depression of Leao. Physiol Rev. 1959; 39(2): 239-79.

20. Ochs S. The nature of spreading depression in neural networks. Int Rev Neurobiol. 1962; 4: 1-69.

21. Reid KH, Marrannes R, Wauquier A. Spreading depression and central nervous system pharmacology. J Pharmacol Methods. 1988; 19(1): 1-21.

22. Roitbak A, Bobrov A. Spreading depression resulting from cortical punctures. Acta Neurobiol Exp (Wars). 1975; 35: 761-8.

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

24. Nicholson C, Kraig R. The behavior of extracellular ions during spreading depression. The application of ion-selective microelectrodes. 1981: p. 217-38.

25. Streit D, Ferreira C, Martins-Ferreira H. Spreading depression in isolated spinal cord. J Neurophysiol. 1995; 74: 888-90.

26. Gorji A, Zahn P, Pogatzki E, Speckmann E-J. Spinal and cortical spreading depression enhance spinal cord activity. Neurobiol Dis. 2004; 15(1): 70-9.

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

28. Martens-Mantai T, Speckmann EJ, Gorji A. Propagation of cortical spreading depression into the hippocampus: The role of the entorhinal cortex. Synapse. 2014; doi: 10.1002/syn. 21769.

29. Fifková E. Thalamic spreading depression in the rat. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1966; 20(1): 68-76.

30. Gouras P. Spreading depression of activity in amphibian retina. Am J Physiol. 1958; 195(1): 28-32.

31. Martins-Ferreira H. Spreading depression in the chicken retina. The brain and behavior of the fowl Japan Scientific Society Press, Tokyo. 1983: 317-33.

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

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.3.53]

32. Martins-Ferreira H. Propagation of spreading depression in isolated retina. Migraine: Basic Mechanisms and Treatments, Urban and Schwartzenberg, Munich. 1993: 533-46.

33. Martins-Ferreira H, de Castro GO. Light-scattering changes accompanying spreading depression in isolated retina. J Neurophysiol. 1966; 29(4): 715-26.

34. Martins-Ferreira H, Castro GDO, Struchiner C, Rodrigues P. Circling spreading depression in isolated chick retina. J Neurophysiol. 1974 ; 37(4): 773-84.

35. Martins-Ferreira H, Castro GDO, Stuchiner C, Rodrigues P. Liberation of chemical factors during spreading depression in isolated retina. J Neurophysiol. 1974; 37(4): 785-91.

36. Obrenovitch TP, Zilkha E. Intracerebral Microdialysis Markedly Inhibits the Propagation of Cortical Spreading Depression. Clinical Aspects of Microdialysis. Springer. 1996; p. 21-3.

37. Grafstein B. Mechanism of spreading cortical depression. J Neurophysiol. 1956; 19(2): 154-71.

38. Carmo R, Leao A. On the relation of glutamic acid and some allied compounds to cortical spreading depression. Brain Res. 1972; 39(2): 515-18.

39. Gardino PF, Do Carmo R. Glutamate and spreading depression in chick retina. An Acad Bras Cienc. 1983; 55(3): 297-307.

40. Somjen GG, Tombaugh GC. pH modulation of neuronal excitability and central nervous system functions. pH and Brain Function. 1998: 373-93.

41. Scheller D, Heister U, Kolb J, Tegtmeier F. On the role of excitatory amino acids during generation and propagation of spreading depression. Migraine: Basic Mechanisms and Treatment, eds Lehmenkühler A, Grotemeyer KH, Tegtmeier F (Urban & Schwarzenberg, München, Germany). 1993: 355-66.

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

43. 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.

44. Obrenovitch T, Zilkha E. Inhibition of cortical spreading depression by L-701,324, a novel antagonist at the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor complex. Br J Pharmacol. 1996; 117(5): 931-37.

45. Obrenovitch TP, Zilkha E, Urenjak J. Evidence against high extracellular glutamate promoting the elicitation of spreading depression by potassium. J Cereb Blood Flow Metab. 1996; 16(5): 923-31.

46. Nedergaard M, Cooper AJ, Goldman SA. Gap junctions are required for the propagation of spreading depression. J Neurobiol. 1995; 28(4): 433-44.

47. Rawanduzy A, Hansen A, Hansen TW, Nedergaard M. Effective reduction of infarct volume by gap junction blockade in a rodent model of stroke. J Neurosurg. 1997; 87(6): 916-20.

48. Piper R, Lambert G. Inhalational anesthetics inhibit spreading depression: relevance to migraine. Cephalalgia. 1996; 16(2): 87-92.

49. Martins-Ferreira H, Ribeiro L. Biphasic effects of gap junctional uncoupling agents on the propagation of retinal spreading depression. Braz J Med Biol Res. 1995; 28(9): 991-4.

50. Shapiro BE. Osmotic forces and gap junctions in spreading depression: a computational model. J Comput Neurosci. 2001; 10(1): 99-120.

51. Largo C, Tombaugh GC, Aitken PG, Herreras O, Somjen GG. Heptanol but not fluoroacetate prevents the propagation of spreading depression in rat hippocampal slices. J Neurophysiol. 1997; 77(1): 9-16.

52. Herreras O, Largo C, Ibarz J, Somjen G, del Rio RM. Role of neuronal synchronizing mechanisms in the propagation of spreading depression in the in vivo hippocampus. J Neurosci. 1994; 14(11): 7087-98.

53. Lehmenkuêhler A. Spreading depression-Reaktionen an der Hirnrinde: Störungen des extrazellulären Mikromilieus. EEG-EMG Zeitschrift für Elektroenzephalographie, Elektromyographie und verwandte Gebiete. 1990; 21(1): 1-6.

54. Stewart RM, Rosenberg RN. Physiology of glia: glial-neuronal interactions. Int Rev Neurobiol. 1979; 21: 275-309.

55. Simard M, Nedergaard M. The neurobiology of glia in the context of water and ion homeostasis. Neuroscience. 2004; 129(4): 877-96.

56. Nedergaard M. Direct signaling from astrocytes to neurons in cultures of mammalian brain cells. Science.

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

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.3.53]

1994; 263(5154): 1768-71.

57. Parpura V, Basarsky TA, Liu F, Jeftinija K, Jeftinija S, Haydon PG. Glutamate-mediated astrocyte-neuron signalling. Nature. 1994; 369: 744 - 7.

58. Jing J, Aitken PG, Somjen GG. Role of calcium channels in spreading depression in rat hippocampal slices. Brain Res. 1993; 604(1): 251-9.

59. Basarsky TA, Duffy SN, Andrew RD, MacVicar BA. Imaging spreading depression and associated intracellular calcium waves in brain slices. J Neurosci. 1998; 18(18): 7189-99.

60. Peters O, Schipke CG, Hashimoto Y, Kettenmann H. Different mechanisms promote astrocyte Ca^{2+} waves and spreading depression in the mouse neocortex. J Neurosci. 2003; 23(30): 9888-96.

61. Canals S, Makarova I, Lopez-Aguado L, Largo C, Ibarz JM, Herreras O. Longitudinal depolarization gradients along the somatodendritic axis of CA1 pyramidal cells: a novel feature of spreading depression. J Neurophysiol. 2005; 94(2): 943-51.

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

63. 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.

64. Schipke CG, Boucsein C, Ohlemeyer C, Kirchhoff F, Kettenmann H. Astrocyte Ca^{2+} waves trigger responses in microglial cells in brain slices. FASEB J. 2002; 16(2): 255-7.

65. Newman EA, Zahs KR. Calcium waves in retinal glial cells. Science. 1997; 275(5301): 844-7.

66. Windmüller O, Lindauer U, Foddis M, Einhäupl KM, Dirnagl U, Heinemann U, et al. Ion changes in spreading ischaemia induce rat middle cerebral artery constriction in the absence of NO. Brain. 2005; 128(9): 2042-51.

67. Kager H, Wadman W, Somjen G. Conditions for the triggering of spreading depression studied with computer simulations. J Neurophysiol. 2002; 88(5): 2700-12.

68. Takano T, Tian G-F, Peng W, Lou N, Lovatt D, Hansen AJ, et al. Cortical spreading depression causes and coincides with tissue hypoxia. Nat Neurosci. 2007; 10(6): 754-62.

69. Dietz RM, Weiss JH, Shuttleworth CW. Zn^{2+} influx is critical for some forms of spreading depression in brain slices. J Neurosci. 2008; 28(32): 8014-24.

70. Finkbeiner SM. Glial calcium. Glia. 1993; 9(2): 83-104.

71. Glaum SR, Holzwarth JA, Miller RJ. Glutamate receptors activate Ca^{2+} mobilization and Ca^{2+} influx into astrocytes. Proc Natl Acad Sci USA. 1990; 87(9): 3454-8.

72. Guthrie PB, Knappenberger J, Segal M, Bennett MV, Charles AC, Kater S. ATP released from astrocytes mediates glial calcium waves. J Neurosci. 1999; 19(2): 520-8.

73. Giaume C, Venance L. Intercellular calcium signaling and gap junctional communication in astrocytes. Glia. 1998; 24(1): 50-64.

74. Hansen A. Effect of anoxia on ion distribution in the brain. Physiol Rev. 1985; 65(1): 101-48.

75. Finkbeiner S. Calcium waves in astrocytes-filling in the gaps. Neuron. 1992; 8(6): 1101-8.

76. Cornell-Bell A, Finkbeiner S. Ca^{2+} waves in astrocytes. Cell Calcium. 1991; 12(2): 185-204.

77. Theis M, Jauch R, Zhuo L, Speidel D, Wallraff A, Döring B, et al. Accelerated hippocampal spreading depression and enhanced locomotory activity in mice with astrocyte-directed inactivation of connexin43. J Neurosci. 2003; 23(3): 766-76.

78. Dani JW, Chernjavsky A, Smith SJ. Neuronal activity triggers calcium waves in hippocampal astrocyte networks. Neuron. 1992; 8(3): 429-40.

79. Charles A. Glia-neuron intercellular calcium signaling. Dev Neurosci. 1994; 16(3-4): 196-206.

80. Hassinger TD, Atkinson PB, Strecker GJ, Whalen L, Dudek FE, Kossel AH, et al. Evidence for glutamate-mediated activation of hippocampal neurons by glial calcium waves. J Neurobiol. 1995; 28(2): 159-70.

81. 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 injury. Behav Brain Res. 2015; 278: 55-65.

82. Lauritzen M, Hansen AJ. The effect of glutamate receptor blockade on anoxic depolarization and cortical spreading depression. J Cereb Blood Flow Metab. 1992; 12(2): 223-9.

83. Gill R, Andine P, Hillered L, Persson L, Hagberg H. The effect of MK-801 on cortical spreading depression

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

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.3.53]

in the penumbral zone following focal ischaemia in the rat. J Cereb Blood Flow Metab. 1992; 12(3): 371-9.

84. Dermietzel R, Traub O, Hwang T, Beyer E, Bennett M, Spray D, et al. Differential expression of three gap junction proteins in developing and mature brain tissues. Proc Natl Acad Sci USA. 1989; 86(24): 10148-52.

85. Naus CC, Bechberger JF, Zhang Y, Venance L, Yamasaki H, Juneja SC, et al. Altered gap junctional communication, intercellular signaling, and growth in cultured astrocytes deficient in connexin43. J Neurosci Res. 1997; 49(5): 528-40.

86. Somjen G, Aitken P, Czeh G, Herrearas O, Jing J, Young J. Mechanisms of spreading depression: a review of recent findings and a hypothesis. Can J Physiol Pharmacol. 1992; 70(S1): S248-S54.

87. Orkand R, Nicholls J, Kuffler S. Effect of nerve impulses on the membrane potential of glial cells in the central nervous system of amphibia. J Neurophysiol. 1966; 29(4): 788-806.

88. Hansson E, Muyderman H, Leonova J, Allansson L, Sinclair J, Blomstrand F, et al. Astroglia and glutamate in physiology and pathology: aspects on glutamate transport, glutamate-induced cell swelling and gap-junction communication. Neurochem Int. 2000; 37(2): 317-29.

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

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.3.53]