

## **Effect of sumatriptan on the field potentials of the CA1 region of hippocampus in male rats**

Mosleh M(M.Sc)<sup>1</sup>, Palizvan M(Ph.D)<sup>2\*</sup>

1- Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

2- Department of Physiology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Received: 1 Aug 2012, Accepted: 19 Sep 2012

---

### **Abstract**

**Background:** Sumatriptan is a serotonin agonist. Hippocampal receptors contribute to the serotonergic control of learning. It seems that sumatriptan can also affect learning through serotonin receptors. Thus, this study was performed to investigate the effect of sumatriptan on cellular mechanisms of learning in male rats.

**Materials and Methods:** In this experimental study, male Wistar rats were kept in standard conditions in the Animal Laboratory of the Department of Physiology, Arak University of Medical Sciences. After doing the surgical procedure and locating the electrodes in the CA1 region of hippocampus, synaptic transmission and long-term potentiation were measured, and the effect of three doses of sumatriptan on these parameters was compared to the control group.

**Results:** Sumatriptan could significantly inhibit the effect of tetanic stimulation on long-term potentiation in the CA1 region of hippocampus, as compared to the control group. However, there was no significant difference in the synaptic transmission between the sumatriptan and control groups.

**Conclusion:** This results show that sumatriptan can probably impair learning and memory through inhibition of LTP in the CA1 region of hippocampus.

**Keywords:** Hippocampus, long-term potentiation, sumatriptan

\*Corresponding author:

Address: Department of Physiology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Email: dr.palizvan@arakmu.ac.ir

## تأثیر سوماتریتان بر پتانسیل های میدانی ناحیه CA1 هیپوکمپ موش صحرائی نر

معصومه مصلح<sup>1</sup>، محمد رضا پالیزوان<sup>2\*</sup>

1- دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

2- دانشیار، گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت: 91/5/11 تاریخ پذیرش: 91/6/29

### چکیده

**زمینه و هدف:** داروی سوماتریتان، آگونیست سروتونین است. گیرنده های سروتونین موجود در هیپوکمپ در کنترل سروتونرژیک یادگیری نقش دارند. به نظر می رسد که سوماتریتان نیز می تواند با اثر بر روی گیرنده های سروتونین بر روی یادگیری موثر باشد. لذا هدف از انجام این تحقیق بررسی اثر سوماتریتان بر مکانیسم های سلولی یادگیری در موش های صحرائی نر می باشد.

**مواد و روش ها:** در این تحقیق تجربی، موش های صحرائی نر نژاد ویستار در شرایط استاندارد در حیوان خانه گروه فیزیولوژی نگاه داری شدند. در این رت ها، پس از انجام جراحی و قرار دادن الکترودها در ناحیه CA1 هیپوکمپ، میزان انتقال سیناپسی و میزان تقویت طولانی مدت ایجاد شده در این ناحیه اندازه گیری شده و اثر سه دوز سوماتریتان با گروه کنترل مقایسه شد.

**یافته ها:** سوماتریتان به طور معنی داری باعث مهار اثر تحریک تتانیک بر روی تقویت طولانی مدت ناحیه CA1 هیپوکمپ نسبت به گروه کنترل شد، اما انتقال سیناپسی در گروه سوماتریتان و کنترل تفاوت معنی داری نداشت.

**نتیجه گیری:** نتایج این تحقیق نشان می دهد که احتمالاً سوماتریتان از طریق مهار تقویت مدت در ناحیه CA1 هیپوکمپ می تواند سبب اختلال در یادگیری و حافظه گردد.

**واژگان کلیدی:** هیپوکمپ، تقویت طولانی مدت، سوماتریتان

\*نویسنده مسئول: اراک، بالاتر از میدان بسیج، دانشگاه علوم پزشکی اراک، گروه فیزیولوژی

Email: dr.palizvan@arakmu.ac.ir

## مقدمه

یکی از روندهای درگیر در بروز میگرن تغییر گردش خون است که می‌تواند در اثر تغییر عملکرد رسپتورهای سروتونین رخ دهد (1، 2). سوماترپیتان از دسته تریپتان‌ها است. این گروه از داروها آگونیست گیرنده‌های سروتونینی  $5HT_{1B}$ ،  $5HT_{1D}$  و  $5HT_{1F}$  هستند و در 70 تا 80 درصد مبتلایان به میگرن باعث رفع سردرد می‌شود (3). توسعه سوماترپیتان و سایر تریپتان‌ها منجر به پیشرفت چشم‌گیری در درمان میگرن شده است (4). اما اثرات جانبی (سرگیجه و خواب‌آلودگی)، استفاده آن را توسط بیماران محدود می‌کند و مانعی برای درمان مؤثر میگرن محسوب می‌شود (4، 5). سروتونین بر روی جنبه‌های مختلفی از فعالیت مغز از جمله یادگیری و حافظه اثر دارد (6). مطالعات نشان داده که استفاده از آگونیست‌های سروتونین باعث بروز اختلال در یادگیری می‌شود (7).

گیرنده‌های سروتونین در مناطق مختلفی از مغز از جمله هیپوکمپ یافت شده‌اند (8). هیپوکمپ یکی از مناطقی است که در تشکیل حافظه و یادگیری نقش دارد. در هیپوکمپ مدارهایی برای یادگیری وجود دارد که به سابقه فعالیت حساس می‌باشند، یعنی یک تحریک تانیک در این مدارها دامنه پتانسیل‌های تحریکی پس‌سیناپسی را افزایش می‌دهد. این تسهیل، تقویت طولانی مدت (long term potentiation- LTP نام دارد (9). تقویت طولانی مدت موجود در هیپوکمپ احتمالاً در مکانیسم‌های سلولی یادگیری دخیل است (10). بنابراین یکی از راه‌های ارزیابی یادگیری وابسته به هیپوکمپ در سطح سلولی، ارزیابی تقویت طولانی مدت است. از آنجا که اثر سوماترپیتان بر روی یادگیری و مکانیسم‌های سلولی آن تاکنون مورد بررسی قرار نگرفته است، در این مطالعه تاثیر تزریق داخل صفاقی سوماترپیتان بر روی میزان تقویت طولانی مدت و پتانسیل‌های میدانی ثبت شده از ناحیه Cornu (Ammonis) CA1 هیپوکمپ موش صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفت.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع تجربی است. حجم نمونه 8 رت در هر گروه انتخاب شد. قرارگیری رت‌ها در هر گروه به روش تصادفی ساده صورت گرفت.

در این تحقیقات موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با وزن بین 200 تا 250 گرم استفاده شد. حیوانات در شرایط استاندارد (دمای بین 25-28 درجه و 12 ساعت روشنایی در روز و 12 ساعت تاریکی) نگهداری شدند. موش‌ها در گروه‌های 3 یا 4 تایی در قفس‌های استاندارد نگهداری شده، غذا و آب به جز در هنگام آزمایش به شکل آزاد در اختیار آنها قرار گرفت. تمامی پروتکل‌های این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک با کد اخلاق شماره 12-108-90 به تأیید رسیده است.

رت‌ها در این تحقیق به چهار گروه تقسیم شده در هر گروه هفت یا هشت حیوان مورد آزمون قرار گرفت.

گروه آزمایشی 0/3 میلی گرم: رت‌های این گروه به ازای هر کیلوگرم وزن به صورت داخل صفاقی 0/3 میلی گرم سوماترپیتان (شرکت داروسازی اسوه، ایران) دریافت کردند. پس از جراحی پتانسیل‌های میدانی ناحیه CA1 هیپوکمپ آنها ثبت شد.

گروه آزمایشی 0/5 میلی گرم: رت‌های این گروه به ازای هر کیلوگرم وزن به صورت داخل صفاقی 0/5 میلی گرم سوماترپیتان دریافت کردند.

گروه آزمایشی 1 میلی گرم: رت‌های این گروه به ازای هر کیلوگرم وزن به صورت داخل صفاقی 1 میلی گرم سوماترپیتان دریافت کردند.

گروه کنترل: رت‌های این گروه به صورت داخل صفاقی معادل حجم داروی سوماترپیتان تزریق شده به سایر گروه‌ها، نرمال سالین (حلال سوماترپیتان) دریافت کردند.

پس از بیهوش کردن حیوان با اورتان با دوز 1/5 گرم به ازای هر کیلوگرم وزن و تراشیدن موهای سر حیوان، سر در دستگاه استرو تاکس (ساخت شرکت Stolting، آمریکا) قرار داده شده و برشی ساجیتال بر روی پوست سر داده شد (11). لایه بافت همبند روی جمجمه برداشته شد تا

ترتیب با مقایسه ثبت‌های قبل و بعد از تحریک تتانیک، اثر تحریک تتانیک روی پتانسیل‌های میدانی ناحیه CA1 هیپوکمپ موش بیهوش مورد بررسی قرار گرفت.

در پایان آزمایشات الکتروفیزیولوژی برای بررسی این که الکترودها به درستی در ناحیه CA1 هیپوکمپ قرار گرفته‌اند، پس از مشروب کردن مغز با سرم فیزیولوژی و فرمالین 10 درصد، سر حیوان جدا شده و پس از خارج کردن مغز، با اسکالپل برشی کرونال و کاملاً عمود از محل ورود الکترودها به مغز زده می‌شد. محل قرارگیری نوک الکترودها در مغز با چشم غیر مسلح کاملاً قابل مشاهده بود. پس از مقایسه برش تهیه شده با اطلس پاکسینوس واتسون صحت قرارگیری الکترودها در ناحیه CA1 هیپوکمپ مورد ارزیابی قرار می‌گرفت. در صورت قرارگیری درست الکترودها در ناحیه CA1 هیپوکمپ، اطلاعات حاصل از آزمایشات جزء داده‌ها محسوب می‌شد در صورت درست نبودن جایگاه الکترودها اطلاعات مربوط به حیوان مورد نظر از مجموعه داده‌ها حذف می‌گردید.

نتایج حاصل به صورت میانگین  $\pm$  خطای معیار ارائه گردیده است. توزیع نرمال داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف - امیرنوف (Kolmogorov-Smirnov) مورد ارزیابی قرار گرفت. برای مقایسه داده‌های قبل و بعد در یک گروه از آزمون تی زوج‌ها و برای مقایسه یک متغیر در چند گروه از آنالیز واریانس یک طرفه و به دنبال آن از آزمون توکی استفاده گردید. ارزش  $p$  کمتر از 0/05 معنی‌دار تلقی شد.

#### یافته‌ها

آنالیز داده‌های مربوط به اثر سوماتریتان بر روی انتقال سیناپسی که اختلاف معنی‌داری در دامنه اسپایک قبل و 20 دقیقه پس از تزریق سالین ( $p=0/058$ ) و یا سوماتریتان ( $p_1=0/57$ ,  $p_0/5=0/14$ ,  $p_0/3=0/75$ ) وجود نداشته است. هم‌چنین مقایسه درصد تغییرات دامنه اسپایک قبل و بعد از تزریق دوزهای مختلف سوماتریتان و سالین ( $p=0/56$ ) و آزمون توکی نشان داد که اختلاف معنی‌داری در بین گروه‌ها وجود نداشته است (شکل 1).

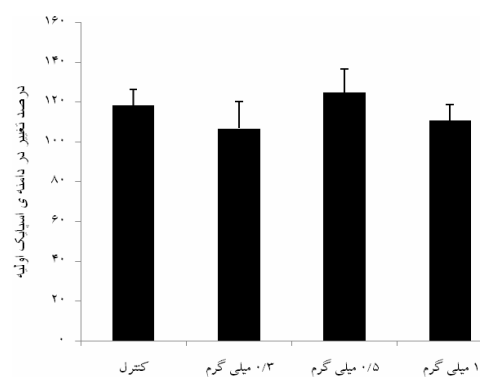
برگما در معرض دید قرار گیرد. بلافاصله پس از جراحی مراحل ثبت از ناحیه CA1 هیپوکمپ آغاز می‌شد. پس از تعیین مختصات مکانی ناحیه CA1 (3/8 میلی‌متر در خلف برگما و 2/4 میلی‌متر در سمت راست برگما)، در موقعیت به دست آمده حفره‌ای به قطر 2 میلی‌متر ایجاد شد تا الکترودهای ثبت و تحریک در آن قرار گیرند (12). در دو نقطه دیگر از سطح جمجمه دو سوراخ دیگر برای کار گذاشتن الکترودهای زمین و دیفرنشیال ایجاد شد. سپس الکترودها ثبت در استراتوم رادیاتوم ناحیه CA1 (3/8 میلی‌متر در خلف و 2 میلی‌متر در سمت راست برگما) و الکترودها قطبی تحریک در مدار انشعابات جانبی شافر (3/8 میلی‌متر در خلف و 2/8 میلی‌متر در سمت راست برگما)، هر یک 3 میلی‌متر پایین‌تر از سطح سخت شامه قرار داده شد. برای ارسال تحریک به مغز از دو قطب استیمولاتور (ساخت شرکت World Percision Instrument-WPI، آمریکا) دو سیم به دو شاخه الکترودها تحریک وصل شد و اطلاعات از الکترودها ثبت توسط سیم رابط به آمپلی‌فایر (ساخت شرکت WPI، آمریکا) منتقل شد. پس از آن عمق الکترودها تغییر داده شد تا ثبتی با مشخصات فیزیولوژیک ناحیه CA1 هیپوکمپ به دست آید. پس از به دست آمدن ثبت مناسب، 60 دقیقه برای ثابت شدن تغییرات این ثبت به حیوان زمان داده شد.

پس از ثابت شدن ثبت دو آزمایش انجام شد.

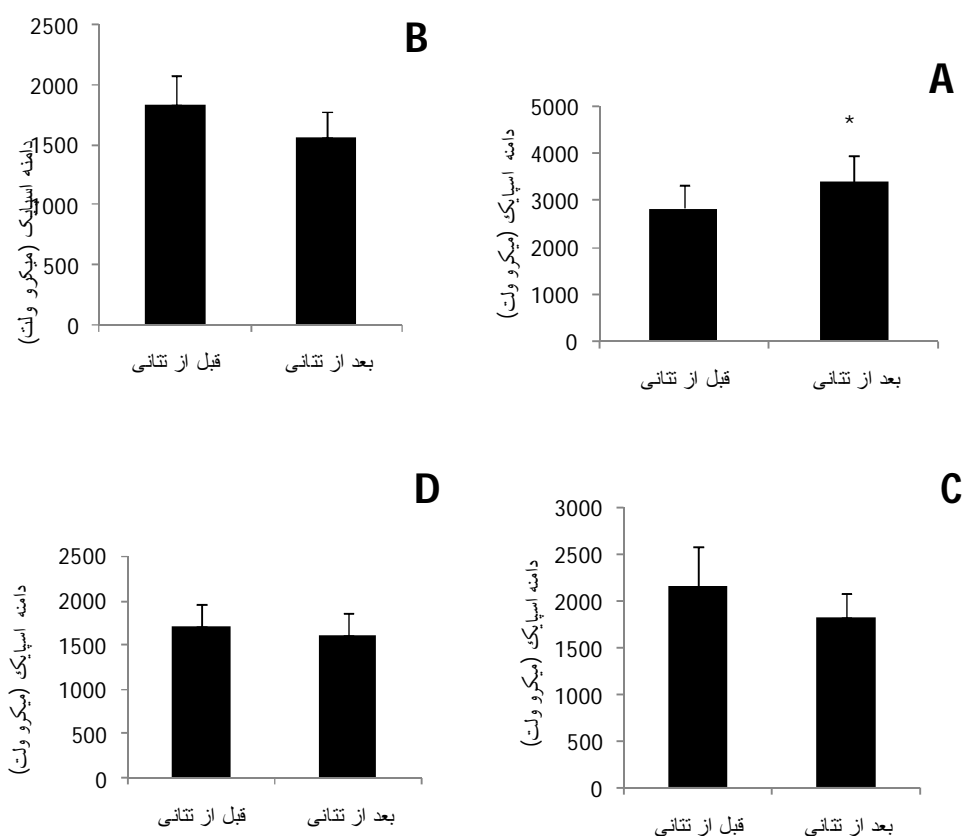
1- اندازه‌گیری پتانسیل‌های میدانی: با 65% شدت حداکثر قبل و 20 دقیقه بعد از تزریق دارو، پتانسیل‌های میدانی ثبت و اثر دارو بر روی انتقال سیناپسی در گروه‌ها با هم مقایسه شد.

2- اندازه‌گیری تقویت طولانی مدت: برای ثبت اثر تحریک تتانیک با فرکانس بالا بر روی پتانسیل‌های میدانی و تأثیر سوماتریتان بر روی آن، 20 دقیقه پس از تزریق دارو تحریک تتانی با فرکانس بالا (100 هرتز، هر 2 ثانیه یک بار برای 10 بار متوالی هر بار به مدت 0/2 ثانیه) وارد شد. سپس هر 30 ثانیه به مدت 70 دقیقه، تحریکاتی با 65 درصد شدت حداکثر وارد شد و هم‌زمان ثبت پتانسیل‌های میدانی از جسم سلولی نورون‌های ناحیه CA1 انجام می‌گرفت. و بدین

برای ارزیابی تأثیر تحریک تنائیک بر روی القاء تقویت طولانی مدت، دامنه اسپایک قبل و 60 دقیقه بعد از تحریک تنائیک در هر گروه اندازه گیری و نسبت به قبل از تحریک تنائیک مقایسه شد. شکل 2 نشان می دهد که در گروه کنترل (A-2) دامنه اسپایک به طور معنی داری بعد از القاء تحریک تنائیک افزایش پیدا کرد ( $p=0/03$ ). اما در گروه هایی که 20 دقیقه قبل از اعمال تحریک تنائیک سوماتریتان دریافت کرده بودند تفاوت معنی داری در دامنه اسپایک 1 ساعت بعد از تحریک تنائیک نسبت به قبل از آن مشاهده نشد (شکل 2).



شکل 1. مقایسه تغییر دامنه ی اسپایک قبل و 20 دقیقه پس از تزریق سوماتریتان

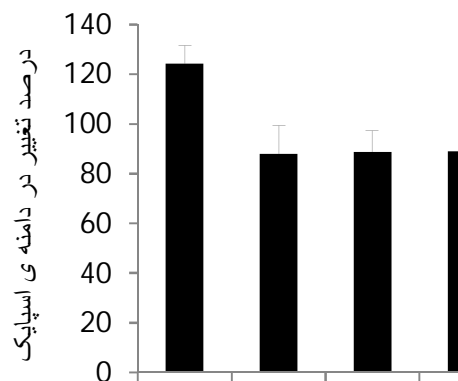


شکل 2. مقایسه LTP ایجاد شده 60 دقیقه بعد از تحریک تنائیک در گروه کنترل و گروه های سوماتریتان

سبب کاهش میزان تقویت طولانی مدت می گردد مقایسه میزان تقویت طولانی مدت در حضور دوزهای مختلف

مقایسه در صد تقویت طولانی مدت ایجاد شده یک ساعت بعد از القاء تحریک تنائیک در بین گروه ها، نشان داد که سوماتریتان به شکل معنی داری ( $p=0/001$ )

سوماتریتان نشان داد که بین دوزهای مختلف اختلاف معنی داری وجود ندارد (شکل 3).



شکل 3. مقایسه درصد LTP ایجاد شده در بین گروه کنترل و سه دوز سوماتریتان

## بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که سوماتریتان نتوانسته بر روی انتقال سیناپسی تأثیر بگذارد در حالی که سبب مهار القاء تقویت طولانی مدت شده است.

یکی از نکاتی که در این مطالعه مورد بحث است این است که میزان عبور سوماتریتان از سد خونی مغزی کم است (13). از این رو به نظر می رسد تأثیر آن در ساختارهای درون مغز از جمله هیپوکمپ در رت هایی که اختلالی در سد خونی مغزی ندارند کمی مورد تردید باشد. اما مطالعات نشان داده که اثر آگونیستی سوماتریتان بر روی گیرنده های  $5HT_{1B}$ ،  $5HT_{1D}$  و  $5HT_{1F}$  به قدری بالاست که عبور کم آن از سد خونی مغزی را جبران می کند (14). هم راستا با این نتایج، نتایج به دست آمده در این تحقیق نیز نشان دهنده عبور سوماتریتان از سد خونی مغز در موش های بالغ سالم است.

نتایج این تحقیق نشان داد که سوماتریتان اثری بر روی انتقال سیناپسی ندارد، در حالی که نتایج حاصل از تحقیقات سایر محققان این نتیجه را تأیید نمی کند. در مطالعه ای که توسط جئونگ و همکاران انجام شد، سوماتریتان از طریق کاهش پیش سیناپسی رهاش میانجی،

انتقال سیناپسی گابا و گلو تامات را در اسلایس های تهیه شده از ناحیه خاکستری دور قناتی در رت ها کاهش داد (15). هم چنین مطالعات دیگری نیز نشان داده که سوماتریتان باعث مهار انتقال سیناپسی گابا (گاما آمینو بوتیریک اسید) در (Ventral Tegmental Area-VTA) و مهار انتقال سیناپسی گلو تامات در هسته سه قناتی شده است (16)، (17).

علت این تفاوت نتیجه را در سه دلیل می توان خلاصه کرد. اول این که همان گونه که ذکر شد این مطالعه به صورت *in vivo* انجام شده در حالی که مطالعات گذشته با روش های اینویوو صورت گرفته است. در مطالعات *in vitro* بر روی بافت، ارتباطات نورونی بافت یا سلول مورد آزمایش با سایر قسمت ها قطع شده است. در حالی که در مطالعه *in vivo* تمامی ارتباطات به صورت دست نخورده بر قرار است و تأثیر این ارتباطات می تواند به نتایج متفاوت منجر شده باشد.

دوم این که نتایج مطالعات گذشته کاهش انتقال سیناپسی یک میانجی خاص (گابا یا گلو تامات) را تحت تأثیر سوماتریتان اعلام کرده است، در حالی که در این مطالعه پتانسیل های میدانی اندازه گیری شده است. یعنی رهاش مجموع میانجی ها از گروهی از سلول های پیش سیناپسی و تأثیر کلی آنها بر جمعی از سلول های پس سیناپسی مورد بررسی قرار گرفته است. می دانیم که گابا میانجی مهاری و گلو تامات میانجی تحریکی است. بعید نیست که در صورت بررسی اثر مجموع، کاهش انتقال هر یک از این دو میانجی، اثر کاهش سیناپسی میانجی دیگر را خنثی نموده و در نهایت اثری بر انتقال سیناپسی دیده نشود.

و نهایتاً این که سروتونین می تواند به صورت پس سیناپسی هم بر روی اثرات گابا و گلو تامات اثر بگذارد (8). در حالی که در مطالعات ذکر شده اثر سوماتریتان از طریق گیرنده های پیش سیناپسی سروتونین اعمال شده است. اثرات پس سیناپسی سروتونین از جمله بسیج رستپورها بر روی غشای پس سیناپسی و تنظیم عملکرد رستپورها با تقویت میزان فسفریلاسیون آنها نهایتاً منجر به افزایش پاسخ دهی

اثر به انسان نیاز به مطالعات بالینی در مورد اثرات سوماتریپتان بر روی یادگیری وجود دارد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه دانشجویی شماره 597، با عنوان «تأثیر سوماتریپتان بر یادگیری فضایی و پتانسیل های میدانی در موش صحرائی نر» مصوب معاونت آموزشی و پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک می باشد، که از این معاونت به دلیل پشتیبانی مالی تشکر به عمل می آید. داروی سوماتریپتان توسط شرکت داروسازی اسوه به این طرح هدیه داده شده است که از این شرکت نیز تشکر به عمل می آید.

### منابع

1. Ferrari MD, Saxena PR. Clinical and experimental effects of sumatriptan in humans. Trends in pharmacological sciences. 1993; 14(4): 129-33.
2. Martínez-García E, García-Iglesias B, Terrón J. Effect of central serotonin depletion on 5-HT receptor-mediated vasomotor responses in the middle meningeal artery of anaesthetized rats. Autonomic and Autacoid Pharmacology. 2009; 29(1-2):43-50.
3. Goadsby PJ, Roskin NH. Headache. In: Kasper, Braunwald, Fauci, Longo, Jameson Hauser Harrison's principals of internal medicine, McGraw-Hill. 2012. p. 112-28.
4. Dodick D, Martin V. Triptans and CNS side-effects: pharmacokinetic and metabolic mechanisms. Cephalalgia. 2004; 24(6):417-24.
5. Gallagher RM, Kunkel R. Migraine medication attributes important for patient compliance: concerns about side effects may delay treatment. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2003; 43(1):36-43.
6. Sghendo L, Mifsud J. Understanding the molecular pharmacology of the serotonergic system: using fluoxetine as a model. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2012; 64: 317-25.
7. Buhot MC, Patra SK, Naïli S. Spatial memory deficits following stimulation of hippocampal 5-HT1B receptors in the rat.

سلول پس سیناپسی به میانجی رها شده می گردد (18، 19). احتمالاً در ثبت پتانسیل های میدانی، اثرات پیش سیناپسی و پس سیناپسی گیرنده های سروتونین به همراه هم بروز پیدا کرده و کاهش رهایی میانجی از سلول پیش سیناپسی با افزایش پاسخ دهی سلول پس سیناپسی جبران شده، اثر مجموع به صورت عدم تأثیر بر پتانسیل میدانی بروز پیدا کرده است.

اگر چه تا کنون اثر سوماتریپتان بر روی تقویت طولانی مدت مورد بررسی قرار نگرفته است نتایج این تحقیق در مورد مهار تقویت طولانی مدت در اثر دریافت سوماتریپتان مشابه نتایج به دست آمده در تحقیقاتی است که اثر سروتونین را در نواحی مختلف مغز بررسی کرده اند. مثلاً سروتونین توانسته در قشر بینایی و سیناپس CA3-CA1 هیپوکمپ باعث مهار القاء تقویت طولانی مدت شود (20).

آنچه در مورد این مطالعه قابل ذکر می باشد این است که تکنیک مورد استفاده در این آزمایشات به علت کلی بودن روش، قابلیت تعمیم کمی دارد. مسلم است که روش های دقیق تر مثل پیچ کلمپ و ثبت پتانسیل های میدانی از اسلایس های بافتی، جزئیات بیشتری را از روند مورد مطالعه در اختیار پژوهشگر قرار می دهد و نیز از آنجا که شرایط آزمایش در این روش ها بیشتر تحت کنترل محقق است، نتایج از دقت بالاتری برخوردار است.

### نتیجه گیری

سوماتریپتان اگر چه بر انتقال سیناپسی تأثیر ندارد، اما می تواند باعث کاهش تقویت طولانی مدت در رت های بیهوش گردد. به این ترتیب به نظر می رسد که احتمالاً می تواند سبب اختلال در روند حافظه و یادگیری در رت ها گردد. از آنجا که سوماتریپتان دارویی است که در جامعه مورد استفاده افراد مبتلا به میگرن قرار دارد و به طور مؤثر در 70-80 درصد موارد استفاده باعث توقف سردرد میگرنی می شود، به نظر می رسد در نهایت برای تعمیم این

- European journal of pharmacology. 1995; 285(3): 221-8.
8. Ciranna L. Serotonin as a modulator of glutamate-and GABA-mediated neurotransmission: implications in physiological functions and in pathology. *Current neuropharmacology*. 2006;4(2):101-14.
9. Kandel ER. Cellular Mechanisms of learning and the biological basis of individuality. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of Neural Science*. McGraw-Hill. 2000. p. 1559-85.
10. Minichiello L. TrkB signalling pathways in LTP and learning. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009;10(12):850-60.
11. Morgan S, Teyler T. VDCCs and NMDARs underlie two forms of LTP in CA1 hippocampus in vivo. *Journal of neurophysiology*. 1999; 82(2):736-40.
12. Paxinos G, Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. 6<sup>th</sup> ed. Sydney: Elsevier. 2007.
13. Asghar MS, Hansen AE, Larsson HBW, Olesen J, Ashina M. Effect of CGRP and sumatriptan on the BOLD response in visual cortex. *The journal of headache and pain*. 2012; 13: 159-66.
14. Tfelt-Hansen PC. Does sumatriptan cross the blood-brain barrier in animals and man? *The journal of headache and pain*. 2010; 11(1): 5-12.
15. Jeong HJ, Chenu D, Johnson EE, Connor M, Vaughan CW. Sumatriptan inhibits synaptic transmission in the rat midbrain periaqueductal grey. *Mol Pain*. 2008;4:54.
16. Cameron DL, Williams JT. Cocaine inhibits GABA release in the VTA through endogenous 5-HT. *The Journal of neuroscience*. 1994; 14(11): 6763-7.
17. Jennings E, Ryan R, Christie M. Effects of sumatriptan on rat medullary dorsal horn neurons. *Pain*. 2004;111(1):30-7.
18. Li P, Kerchner GA, Sala C, Wei F, Huettner JE, Sheng M, et al. AMPA receptor-PDZ interactions in facilitation of spinal sensory synapses. *Nature neuroscience*. 1999; 2:972-7.
19. Xu TL, Pang ZP, Li JS, Akaike N. 5-HT potentiation of the GABAA response in the rat sacral dorsal commissural neurones. *British journal of pharmacology*. 1998; 124(4):779-87.
20. Edagawa Y, Saito H, Abe K. Endogenous serotonin contributes to a developmental decrease in long-term potentiation in the rat visual cortex. *The Journal of neuroscience*. 2001; 21(5):1532-7.
21. Villani F, Johnston D. Serotonin inhibits induction of long-term potentiation at commissural synapses in hippocampus. *Brain research*. 1993; 606(2):304-8.