Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 19:23 +0330 on Saturday November 18th 2017

Arak Medical University Journal (AMUJ) *Original Article*
2013; 15(69): 77-84

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

Mosleh M(M.Sc)[1], Palizvan M(Ph.D)[2*]

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 potentioation 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 sumatriprtan 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

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 19:23 +0330 on Saturday November 18th 2017

مقاله پژوهشی

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک
سال 15، شماره 9 (شماره پیاپی 69)، اسفند 1391، 84-77

تأثیر سوماتریپتان بر پتانسیل های میدانی ناحیه CA1 هیپوکمپ موش صحرایی نر

معصومه مصلح[1]، محمد رضا پالیزوان[2*]

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 سوماتریپتان، آگونیست سروتونین است. گیرنده‌های سروتونین موجود در هیپوکمپ در کنترل سروتونرژیک یادگیری نقش دارند. به نظر می‌رسد که سوماتریپتان نیز می‌تواند با اثر بر روی گیرندهای سروتونین بر روی یادگیری موثر باشد. لذا هدف از انجام این تحقیق بررسی اثر سوماتریپتان بر مکانیسم‌های سلولی یادگیری در موش‌های صحرایی نر می باشد.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق تجربی، موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار در شرایط استاندارد در حیوان خانه گروه فیزیولوژی نگاه داری شدند. در این رت‌ها، 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 اندازه‌گیری شده و اثر سه دوز سوماتریپتان با گروه کنترل مقایسه شد.

یافته‌ها: سوماتریپتان به طور معنی‌داری باعث مهار اثر تحریک تتانیک بر روی تقویت طولانی مدت ناحیه CA1 هیپوکمپ نسبت به گروه کنترل شد، اما انتقال سیناپسی در گروه سوماتریپتان و کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت.

نتیجه‌گیری: نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که احتمالاً سوماتریپتان از طریق مهار تقویت مدت در ناحیه CA1 هیپوکمپ می‌تواند سبب اختلال در یادگیری و حافظه گردد.

واژگان کلیدی: هیپوکمپ، تقویت طولانی مدت، سوماتریپتان

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

Email: dr.palizvan@arakmu.ac.ir

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 19:23 +0330 on Saturday November 18th 2017

مقدمه

یکی از روندهای درگیر در بروز میگرن تغییر گردش خون است که می‌تواند در اثر تغییر عملکرد رسپتورهای سروتونین رخ دهد(1، 2). سوماتریپتان 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 سوماتریپتان و سایر تریپتان‌ها منجر به پیشرفت چشم‌گیری در درمان میگرن شده است(4). اما اثرات جانبی (سرگیجه و خواب آلودگی)، 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 تتانیک در این مدارها دامنه پتانسیل‌های تحریکی پس سیناپسی 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 سوماتریپتان برروی یادگیری و مکانیسم‌های سلولی آن تاکنون مورد بررسی قرار نگرفته است، در این مطالعه تاثیر تزریق داخل صفاقی سوماتریپتان 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. قرار گیری 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 28-25 درجه و 12 ساعت روشنایی در روز و 12 ساعت تاریکی) نگهداری شدند. موش‌ها در گروه‌های3 یا 4 تایی در قفس‌های استاندارد نگهداری شده، غذا وآب 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 میلی‌گرم: رت‌های این گروه به ازای هر کیلوگرم وزن به صورت داخل صفاقی 0/3 میلی‌گرم سوماتریپتان (شرکت داروسازی اسوه، ایران) دریافت کردند. پس از جراحی پتانسیل‌های میدانی ناحیه CA1 هیپوکمپ آنها ثبت شد.

گروه آزمایشی 0/5 میلی‌گرم: رت‌های این گروه به ازای هر کیلوگرم وزن به صورت داخل صفاقی 0/5 میلی‌گرم سوماتریپتان دریافت کردند.

گروه آزمایشی 1 میلی‌گرم: رت‌های این گروه به ازای هر کیلوگرم وزن به صورت داخل صفاقی 1 میلی‌گرم سوماتریپتان دریافت کردند.

گروه کنترل: رت‌های این گروه به صورت داخل صفاقی معادل حجم داروی سوماتریپتان تزریق شده به سایر گروه‌ها، نرمال سالین (حلال سوماتریپتان) 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 برروی پوست سر داده شد(11). لایه بافت همبند روی جمجمه برداشته شد تا

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 19:23 +0330 on Saturday November 18th 2017

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 4/ 2 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 الکترود ثبت در استراتوم رادیاتوم ناحیه CA1 (3/8 میلی‌متر در خلف و 2 میلی‌متر در سمت راست برگما) و الکترود دو قطبی تحریک در مدار انشعابات جانبی شافر(3/8 میلی‌متر در خلف و2/8 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 الکترود تحریک وصل شد و اطلاعات از الکترود ثبت توسط سیم رابط به آمپلی فایر(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 و20 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 تاثیر سوماتریپتان برروی 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 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.

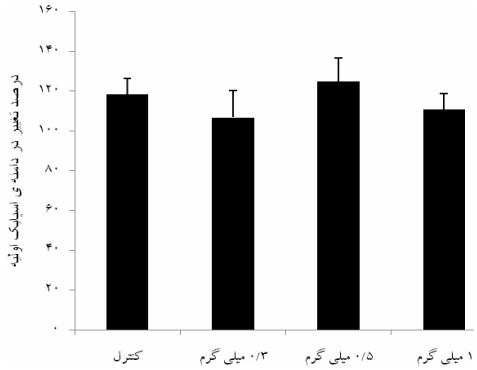
در پایان آزمایشات الکتروفیزیولوژی برای بررسی این که الکترودها به درستی در ناحیه CA1 هیپوکمپ قرار گرفته‌اند، پس از مشروب کردن مغز با سرم فیزیولوژی و فرمالین10 درصد، سر حیوان جدا شده و پس از خارج کردن مغز، با اسکالپل برشی کرونال و کاملاً عمود از محل ورود الکترود به مغز زده می‌شد. محل قرارگیری نوک الکترود 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 قرار گیری درست الکترود ها در ناحیه CA1 هیپوکمپ، اطلاعات حاصل از آزمایشات جزء داده‌ها محسوب می‌شد در صورت درست نبودن جایگاه الکترودها اطلاعات مربوط به حیوان مورد نظر ازمجموعه داده‌ها حذف می‌گردید.

نتایج حاصل به صورت میانگین±خطای معیار ارائه گردیده است. توزیع نرمال دادها با استفاده از آزمون کولموگروف- امیرنوف (Kolomogrov-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

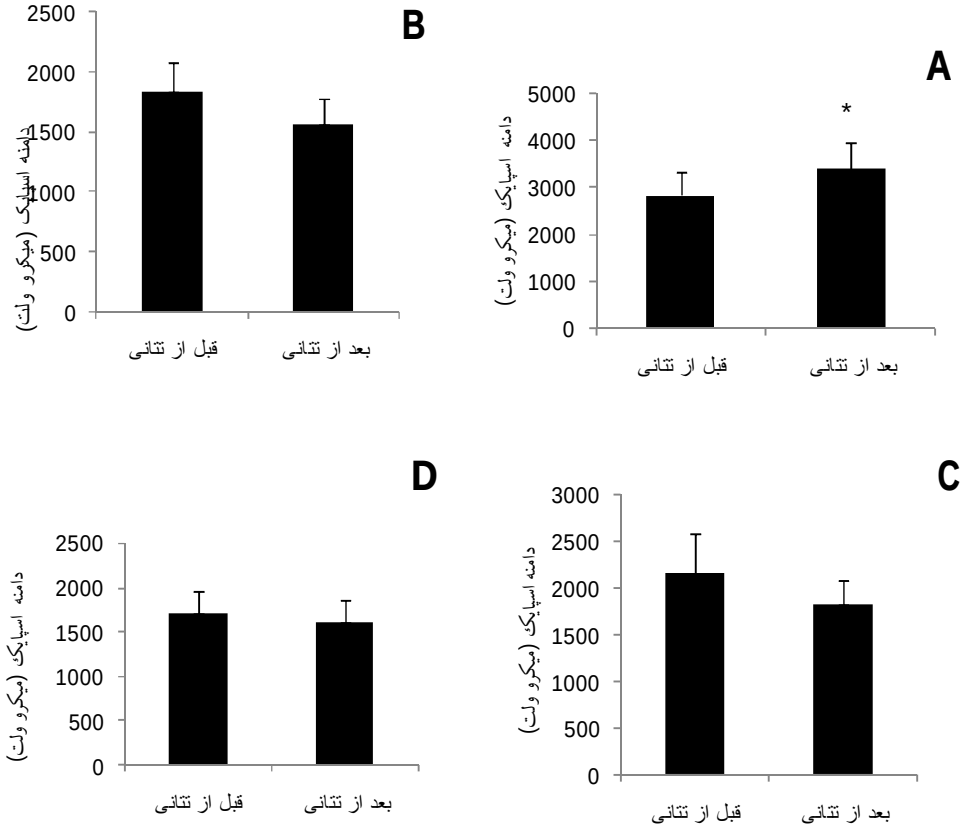
آنالیز داده‌های مربوط به اثر سوماتریپتان بر روی انتقال سیناپسی که اختلاف معنی‌داری در دامنه اسپایک قبل و 20 دقیقه پس از تزریق سالین (p=0/058)و یا سوماتریپتان ($p_{0/3}$=0/75، $p_{0/5}$=0/14، p_1=0/57) وجود نداشته است. هم‌چنین مقایسه درصد تغییرات دامنه اسپایک قبل وبعد از تزریق دوزهای مختلف سوماتریپتان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

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 19:23 +0330 on Saturday November 18th 2017



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

برای ارزیابی تاثیر تحریک تتانیک بر روی القاء تقویت طولانی مدت، دامنه اسپایک قبل و 60 دقیقه بعد از تحریک تتانیک در هر گروه اندازه‌گیری و نسبت به قبل از تحریک تتانیک مقایسه شد. شکل 2 نشان می‌دهد که در گروه کنترل(A-2) دامنه اسپایک به طور معنی‌داری بعد از القاء تحریک تتانیک افزایش پیدا کرد(p=0/03). اما در گروه‌هایی که 20 دقیقه قبل از اعمال تحریک تتانیک سوماتریپتان دریافت کرده بودند تفاوت معنی‌داری در دامنه اسپایک 1 ساعت بعد از تحریک تتانیک نسبت به قبل از آن مشاهده نشد(شکل 2).

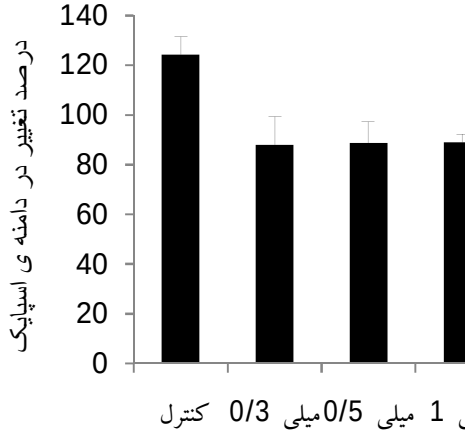


شکل 2. مقایسه LTP ایجاد شده 60 دقیقه بعد از تحریک تتانیک در گروه کنترل و گروه های سوماتریپتان

مقایسه در صد تقویت طولانی مدت ایجاد شده یک ساعت بعد از القاء تحریک تتانیک در بین گروه‌ها، (p=0/001) نشان داد که سوماتریپتان به شکل معنی‌داری سبب کاهش میزان تقویت طولانی مدت می‌گردد مقایسه میزان تقویت طولانی مدت در حضور دوزهای مختلف

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 19:23 +0330 on Saturday November 18th 2017

سوماتریپتان نشان داد که بین دوزهای مختلف اختلاف معنی‌داری وجود ندارد (شکل 3).



شکل 3.مقایسه درصد LTPایجاد شده در بین گروه کنترل و سه دوز سوماتریپتان

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که سوماتریپتان 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 سوماتریپتان از سد خونی مغزی کم است(13). از این رو به نظر می‌رسد تأثیر آن در ساختارهای درون مغز از جمله هیپوکمپ در رت‌هایی که اختلالی در سد خونی مغزی ندارند کمی مورد تردید باشد. اما مطالعات نشان داده که اثر آگونیستی سوماتریپتان بر روی گیرنده‌های $5HT_{1B}$، $5HT_{1D}$ و $5HT_{1F}$ به قدری بالاست که عبور کم آن از سد خونی مغزی را جبران می‌کند(14). هم راستا با این نتایج، نتایج به دست آمده در این تحقیق نیز نشان دهنده عبور سوماتریپتان از سد خونی مغز در موش‌های بالغ سالم است.

نتایج این تحقیق نشان دادکه سوماتریپتان اثری بر روی انتقال سیناپسی ندارد، در حالی که نتایج حاصل از تحقیقات سایر محققان این نتیجه را تأیید نمی‌کند. در مطالعه‌ای که توسط جئونگ و همکاران انجام شد، سوماتریپتان از طریق کاهش پیش سیناپسی رهایش میانجی، انتقال سیناپسی گابا و گلوتامات را در اسلایس‌های تهیه شده از ناحیه خاکستری دور قناتی در رت‌ها کاهش داد(15). هم‌چنین مطالعات دیگری نیز نشان داده که سوماتریپتان باعث مهار انتقال سیناپسی گابا(گاما آمینو بوتیریک اسید) در (Ventral Tegmental Area-VTA) و مهار انتقال سیناپسی گلوتامات در هسته سه قلوی نخاعی شده است(16، 17).

علت این تفاوت نتیجه را در سه دلیل می‌توان خلاصه کرد. اول این که همان‌گونه که ذکر شد این مطالعه به صورت in vivo انجام شده در حالی که مطالعات گذشته با روش‌های اینویوو صورت گرفته است. در مطالعات in Vitro بر روی بافت، ارتباطات نورونی بافت یا سلول مورد آزمایش با سایر قسمت‌ها قطع شده است. در حالی که در مطالعه in vivo تمامی ارتباطات به صورت دست نخورده بر قرار است و تأثیر این ارتباطات می‌تواند به نتایج متفاوت منجر شده باشد.

دوم این که نتایج مطالعات گذشته کاهش انتقال سیناپسی یک میانجی خاص (گابا یا گلوتامات) را تحت تأثیر سوماتریپتان اعلام کرده است، در حالی که در این مطالعه پتانسیل‌های میدانی اندازه‌گیری شده است. یعنی رهایش مجموع میانجی‌ها از گروهی از سلول‌های پیش سیناپسی و تأثیر کلی آنها بر جمعی از سلول‌های پس سیناپسی مورد بررسی قرار گرفته است. می‌دانیم که گابا میانجی مهاری و گلوتامات 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 می‌تواند به صورت پس سیناپسی هم بر روی اثرات گابا و گلوتامات اثر بگذارد(8). در حالی که در مطالعات ذکر شده اثر سوماتریپتان از طریق گیرنده‌های پیش سیناپسی سروتونین اعمال شده است. اثرات پس سیناپسی سروتونین از جمله بسیج رسپتورها بر روی غشای پس سیناپسی و تنظیم عملکرد رسپتورها با تقویت میزان فسفریلاسیون آنها تهایتاً منجر به افزایش پاسخ دهی

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 19:23 +0330 on Saturday November 18th 2017

سلول پس سیناپسی به میانجی رها شده می‌گردد(18، 19). احتمالاً در ثبت پتانسیل‌های میدانی، اثرات پیش سیناپسی و پس سیناپسی گیرنده‌های 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 کرده‌اند. مثلا سروتونین توانسته در قشر بینایی و سیناپس CA3-CA1 هیپوکمپ باعث مهار القاء تقویت طولانی مدت شود(20، 21).

آنچه در مورد این مطالعه قابل ذکر می‌باشد این است که تکنیک مورد استفاده در این آزمایشات به علت کلی بودن روش، قابلیت تعمیم کمی دارد. مسلم است که روش‌های دقیق‌تر مثل پچ کلمپ و ثبت پتانسیل‌های میدانی از اسلایس‌های بافتی، جزئیات بیشتری را از روند مورد مطالعه در اختیار پژوهشگر قرار می‌دهد و نیز از آنجا که شرایط آزمایش در این روش‌ها بیشتر تحت کنترل محقق است، نتایج از دقت بالاتری برخوردار است.

نتیجه‌گیری

سوماتریپتان اگرچه بر انتقال سیناپسی تأثیر ندارد، اما می‌تواند باعث کاهش تقویت طولانی مدت در رت‌های بیهوش گردد. به این ترتیب به نظر می‌رسد که احتمالاً می‌تواند سبب اختلال در روند حافظه و یادگیری در رت‌ها گردد. از آنجا که سوماتریپتان دارویی است که در جامعه مورد استفاده افراد مبتلا به میگرن قرار دارد و به طور مؤثر در در80-70 درصد موارد استفاده باعث توقف سردرد میگرنی می‌شود، به نظر می‌رسد در نهایت برای تعمیم این 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 بریادگیری فضایی و پتانسیل‌های میدانی در موش صحرایی نر*» مصوب معاونت آموزشی و پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک می‌باشد،که از این معاونت به دلیل پشتیبانی مالی تشکر به عمل می‌آید.

داروی سوماتریپتان توسط شرکت داروسازی اسوه به این طرح هدیه داده شده است که از این شرکت نیز تشکر به عمل می‌آید.

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 prinsipals 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.

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 19:23 +0330 on Saturday November 18th 2017

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. 6th 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.