

ABSTRACT

Cortical spreading depression (CSD) is a slowly propagated wave of depolarization on the cortex followed by a subsequent sustained suppression of spontaneous neuronal activity. CSD is originally linked to the aura phase of migraine. However, some clinical evidences suggest the links between CSD in migraine patients and associated symptoms such as amnesia.

This study aimed to investigate the alteration of hippocampal long-term plasticity and basal synaptic transmission induced by repetitive CSDs. There are some relations between migraine aura and amnesic attack. CSD may be responsible for this hippocampus-related symptom. However, the precise role of CSD on hippocampus activity has not been studied.

In the present study, Wistar rats were divided into 2 groups, namely CSD and control. Repetitive CSDs were induced *in vivo* by topical application of solid KCl on parietal cortex. Direct current potential was recorded in frontal cortex. Forty-five minutes later, ipsilateral hippocampus was removed and prepared for transverse hippocampal slice. A series of *in vitro* electrophysiological studies was performed to investigate hippocampal synaptic transmission and plasticity. In the other preparation, direct current potential was recorded in hippocampus during CSD induction.

The results showed that solid KCl application evoked repetitive CSDs. These SDs propagated to hippocampus as well. These SDs traveling across cortical and hippocampal tissues had an influence on hippocampal synaptic efficacy. Magnitude of hippocampal long-term potentiation (LTP) decreased in slice obtained from CSD-induced rat. Furthermore, slice obtained from CSD-induced rat showed a reduction in the excitability as evident by a decrease in post-synaptic AMPA receptor output.

In conclusions, repetitive CSDs altered hippocampal transmission by suppressing postsynaptic AMPA receptor function. This modulation could participate in CSD-induced LTP impairment. The finding from this study may explain hippocampus-related symptoms occurring during migraine attack.

Key words: Cortical spreading depression, hippocampus, long-term potentiation, synaptic transmission

บทคัดย่อ

ปรากฏการณ์คอร์ติคาลสเปรดดิ้งดีเพรสชัน (cortical spreading depression; CSD) เป็นปรากฏการณ์เปลี่ยนแปลงของประจุในผิวสมอง ทำให้เกิดการเพิ่มระดับของศักย์ไฟฟ้าในเซลล์ประสาทอย่างรวดเร็วตามด้วยการลดระดับที่เกิดขึ้นเป็นเวลายาว CSD จะเกิดขึ้นพร้อมกับอาการปวดหัวในผู้ป่วยไมเกรน และเป็นที่ยอมรับกันอย่างกว้างขวางว่า CSD มีความสัมพันธ์กับการเห็น แสงวาบ (aura) ในผู้ป่วยไมเกรน มีรายงานระดับคลินิกบ่งชี้ว่าการเกิด CSD ในผู้ป่วยไมเกรนนำไปสู่อาการหลงลืม

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของ CSD ต่อการสื่อสารประสาทและการเปลี่ยนแปลงของการสื่อสารประสาทในฮิปโปแคมปัส มีรายงานวิจัยบ่งชี้ว่า โรคไมเกรนออราเกี่ยวข้องกับอาการหลงลืม CSD ซึ่งเป็นปรากฏการณ์พื้นฐานสำหรับไมเกรนออรา จึงมีความเป็นไปได้สูงที่จะมีผลต่ออาการต่างๆที่เกิดขึ้นในฮิปโปแคมปัส แต่ทว่ารายละเอียดเกี่ยวกับผลเหล่านี้ยังไม่มีการศึกษาที่อธิบายได้ชัดเจน

ในการศึกษานี้ ได้มีการแบ่งกลุ่มหนูแรทขาวออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม CSD และกลุ่มคอนโทรล ปรากฏการณ์ CSD ถูกกระตุ้นให้เกิดซ้ำไปมาโดยการวางผลึกโพแทสเซียมคลอไรด์บนผิวสมองส่วนบนของหนูแรท และวัดความต่างศักย์ไฟฟ้าที่เกิดขึ้นบนผิวสมองส่วนหน้ารวมถึงในฮิปโปแคมปัส หลังจากนั้นนำเอาฮิปโปแคมปัสซึ่งถูกกระตุ้นออกมาจัดทำเป็นแผ่นบางๆสำหรับการศึกษาการสื่อสารประสาทและการเปลี่ยนแปลงของการสื่อสารประสาทโดยวิธีทางไฟฟ้าสรีรวิทยา

ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า การวางผลึกโพแทสเซียมคลอไรด์สามารถกระตุ้นให้เกิด CSD แพร่กระจายไปตามผิวสมองและเข้าไปถึงในฮิปโปแคมปัส อีกทั้งมีผลต่อการสื่อสารประสาทในฮิปโปแคมปัส กล่าวคือ ปรากฏการณ์การเปลี่ยนแปลงการสื่อสารประสาทแบบเพิ่มขึ้นในระยะยาว (long-term potentiation: LTP) ในหนูแรทกลุ่ม CSD มีขนาดเล็กลงเมื่อเทียบกับหนูกลุ่มคอนโทรล บ่งชี้ว่าการตอบสนองของผิวดำรับของจุดเชื่อมต่อประสาทโดยเฉพาะตัวรับกลูตาเมตชนิด AMPA ถูกกระตุ้นโดย CSD

สรุปได้ว่า CSD มีผลต่อการสื่อสารประสาทในฮิปโปแคมปัสเนื่องจากกระตุ้นการทำงานของตัวรับกลูตาเมตชนิด AMPA ซึ่งปรากฏใน LTP ที่ลดลง องค์ความรู้ใหม่ที่ได้จากการศึกษานี้สามารถอธิบายอาการหลงลืมที่เกิดขึ้นระหว่างการปวดหัวไมเกรนได้

Key words: คอร์ติคาลสเปรดดิ้งดีเพรสชัน, ฮิปโปแคมปัส, การเปลี่ยนแปลงการสื่อสารประสาทแบบเพิ่มขึ้นในระยะยาว, การสื่อสารประสาทผ่านจุดเชื่อมต่อประสาท