مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان/ دوره یازدهم/ تابستان ۱۳۸۵/ ۱۴-۷

تأثیرات شوک سرمایی بر کورتکس حسی- حرکتی مغز موش بالغ

مریم نام آوری[۱]، دکتر منصوره موحدین[۲]، دکتر تقی طریحی[۳]

۱- کارشناس ارشد علوم تشریح، دانشگاه تربیت مدرس

۲- دانشیار گروه علوم تشریح، دانشگاه تربیت مدرس تهران، (مؤلف مسئول) Mansoure@modares.ac.ir

۳- استاد گروه علوم تشریح، دانشگاه تربیت مدرس

چکیده

زمینه و هدف: شوک سرمایی به عنوان یک مدل مفید برای مطالعه مکانیزم آسیب مغزی تروماتیک بکار می‌رود. از این مدل برای ایجاد ادم مغزی استفاده می‌گردد. ادم مغزی یک وضعیت پاتوفیزیولوژیک است که در آن میزان آب مغز افزایش می‌یابد. این حالت می‌تواند بدنبال انواعی از آسیب‌های مغزی از جمله ایسکمی، تروما، تومور و عفونت رخ دهد. هدف این مطالعه ارزیابی تأثیرات شوک سرمایی بر کورتکس حسی-حرکتی مغز موش بود.

روش بررسی: در تحقیق حاضر از موشهای نر بالغ ۸-۶ هفته‌ای با وزن ۳۵ -۳۰ گرم از نژاد NMRI استفاده گردید (در هر گروه ۵ موش). جهت ایجاد شوک سرمایی، یک پروپ فلزی با ازت مایع سرد شد و بر سطح جمجمه در بالای لوب پاریتال قرار گرفت. ۷۲ ساعت پس از ایجاد ضایعه مغز موشها برداشته شد و برشهایی به منظور مطالعه مورفومتری تهیه گردید. داده‌های بدست آمده با آزمون ANOVA و TUKEY'S HSD تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: نتایج بدست آمده نشان داد که تعداد سلولهای عصبی زنده در گروه مدل به صورت معنی‌داری از گروه کنترل کمتر می‌باشد ($p<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان دادکه شوک سرمایی تعداد سلولهای عصبی زنده را در کورتکس حسی- حرکتی مغز موش کاهش داده و موجب مرگ سلولی در کورتکس می‌شود.

کلید واژه‌ها: آسیب مغزی، شوک سرمایی، کورتکس حسی- حرکتی

وصول مقاله: ۸۵/۳/۳ اصلاح نهایی: ۸۵/۴/۲۷ پذیرش مقاله: ۸۵/۵/۴

مقدمه

ادم مغزی یک وضعیت پاتوفیزیولوژیک است که میزان آب مغز به علت همراه بودن انواعی از آسیبهای مغزی از جمله ایسکمی، ضربه، تومور و عفونت افزایش می‌یابد. ادم مغزی بر اساس پاتوژنز به چند نوع تقسیم می‌شود که عبارتند از سیتوتوکسیک، وازوژنیک و بینابینی. ادم سیتوتوکسیک در اثر اختلال در عملکرد غشاء پلاسمایی ایجاد می‌شود، این اختلال باعث به هم خوردن توازن یونی مایع بین سلولی می‌شود و به دنبال آن میزان آب میان بافتی افزایش می‌یابد (۱). ادم سیتوتوکسیک به عمق و مدت زمان وقوع ایسکمی بستگی دارد و یک نشانگر مهم برای اندازه انفارکت و مدت سکته می‌باشد (۲). این نوع ادم، با مسمومیتهای مختلف، کاهش شدید دما و در مراحل اولیه ایسکمی دیده می‌شود (۲).

ادم مغزی وازوژنیک شایعترین شکل ادم مغزی است. در این نوع ادم نفوذپذیری سد خونی- مغزی به علت بدی عملکرد سلولهای اندوتلیال افزایش می‌یابد. این سد عبور مولکولها از دیواره عروقی و نفوذ ترکیبات

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-01]

پلاسما به بافت مغزی را محدود می‌کند. آزاد شدن آراشیدونیک اسید بعد از تحلیل فسفولیپید غشای سلولهای اندوتلیال که موجب تولید یون اکسیژن می‌شود، ممکن است نقش کلیدی در ایجاد ادم مغزی وازوژنیک داشته باشد (۱).

ادم وازوژنیک معمولاً پس از ادم سیتوتوکسیک و پس از قطع جریان خون مغز رخ می‌دهد (۲). این نوع ادم بدنبال ضربه، تومورها، التهاب ناحیه‌ای و مراحل انتهایی ایسکمی مغزی ایجاد می‌گردد (۲). در موارد بالینی ادم مغزی اغلب تحت تأثیر چند عامل ایجاد می‌شود و پیشروی آن به مکانیزم‌های پاتوفیزیولوژیک مختلفی توضیح داده می‌شود. یکی آسیب اولیه است که البته علت ادم مغزی هم می‌باشد، مثل ایسکمی و خونریزی مغزی و دیگری ضایعه مغزی است که به صورت منتشر یا ناحیه‌ایی، ثانویه به ادم ایجاد می‌شود. ادم مغزی شدید منجر به فتق مغزی می‌شود (جا به جایی نیمکره مغز و مخچه) و بعضی اوقات منجر به ایجاد شرایط بحرانی می‌گردد. علاوه بر این، ادم مغزی شدید فشار فضای داخل جمجمه را افزایش می‌دهد و منجر به کاهش جریان خون مغزی می‌شود، که باعث ایسکمی ثانویه می‌گردد. آسیب ناحیه‌ایی ثانویه به ادم مغزی توسط متابولیت‌ها القا می‌شود، مثل اسید آراشیدونیک که در شرایط پاتولوژیک تولید شده است (۳,۴). همچنین در ادم وازوژنیک فاکتورهای درون‌ریز موجود در خون که بالقوه توانایی آسیب رساندن به بافت مغز را دارند کنترل نشده و اجازه عبور از سد خونی- بافتی مغز را پیدا می‌کنند. محققان (۱) گزارش کردند که افزایش نفوذپذیری سد خونی- بافتی باعث ایجاد استرس و یا آسیب نورونی می‌شود، این پدیده یک واکنش ایمنی ناحیه‌ایی است. شوک ناشی از ضربه باعث نفوذپذیری سد خونی بافتی مغز می‌شود که منجر به ترشح نوعی پروتئین می‌شود که نقش ایمنی دارد. بنابراین ادم وازو ژنیک ممکن است با مکانیزمی متفاوت اختلال نورولوژیک بیشتری نسبت به آسیب اولیه که دلیل اصلی ادم مغزی است ایجاد کند (۱). شوک سرمایی مدل مفیدی برای مطالعه ادم مغزی وازوژنیک و آسیب مغزی ثانویه می‌باشد و به عنوان یک مدل اثبات شده از آن استفاده می‌گردد. Murakami و همکارانش در سال ۱۹۹۹ جهت ایجاد ادم مغزی از شوک سرمایی استفاده کردند و به بررسی تغییرات میزان آب مغز و نفوذپذیری سد خونی-مغزی پرداختند (۱). محققین دیگری نیز با ایجاد همین مدل تأثیرات ملاتونین (۵) و دگزامتازون سدیم فسفات (۶) را در درمان ادم مغزی بررسی کردند. Grzeschik و همکارانش در سال ۲۰۰۳ از شوک سرمایی جهت ایجاد ادم مغزی استفاده کردند و نقش استرس اکسیداتیو را در ایجاد آسیب مغزی ثانویه بررسی کردند (۷). از آنجا که در بین مطالعات انجام شده به بررسی تأثیرات شوک سرمایی بر بافت کورتکس پرداخته نشده بود و تنها پس از ایجاد ادم مغزی حجم آب میان بافتی و نفوذپذیری سد خونی-مغزی اندازه‌گیری می‌شد بنابراین هدف این مطالعه ارزیابی تأثیرات شوک سرمایی بر کورتکس حسی-حرکتی مغز موش بود.

روش بررسی

حیوان آزمایشگاهی

در این تحقیق از موشهای نر بالغ ۸-۶ هفته‌ای با وزن ۳۵-۳۰ گرم از نژاد NMRI که از بخش پرورش حیوانات آزمایشگاهی مؤسسه رازی واقع در کرج تهیه شده بودند، استفاده گردید. حیوانات به مرکز نگهداری

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-01]

حیوانات دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس منتقل شدند تا با محیط سازگاری پیدا کنند. حیوانات تحت ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی قرارگرفته و با غذای مخصوص پلیت و آب کافی تغذیه شدند.

روش جراحی و ایجاد مدل

ابتدا جهت ایجاد آسیب سرمایی[1]، موشها با ترکیبی از کتامین و زایلوکائین (به نسبت حجمی ۲ به ۱) که به ازای هر ۱ گرم وزن موش، ۱ لاندا به طریق داخل صفاقی تزریق گردید، بیهوش شدند. سپس توسط قیچی پوست سر در خط وسط شکاف داده شد تا جمجمه نمایان شود. یک پروب فلزی ۱۰۰ گرمی با قطر mm ۴ با فرو بردن در ازت مایع سرد شده و بر سطح جمجمه در بالای لوب پاریتال سمت راست به مدت ۳۰ ثانیه (با فشار ثابت) قرار گرفت. سپس محل جراحی توسط پودر پنی‌سیلین ضدعفونی گردید و پوست سر با بخیه یا گیره بسته شد (۱).

گروه بندی حیوانات مورد آزمایش

مطالعه بر روی موش نربالغ نژاد NMRI در گروه‌های زیر انجام شد (هر گروه: ۵ موش)

۱-گروه کنترل: شامل موشهایی بودند که شوک سرمایی به آنها وارد نشد.

۲- گروه شم اپراتور: شامل موشهایی بودند که شوک سرمایی به آنهاوارد نشد، فقط در حالت بیهوشی پوست سر آنها باز و سپس بسته شده.

۳- گروه مدل: شامل موشهایی بودند که شوک سرمایی به آنها وارد شد.

مطالعات آزمایشگاهی

۷۲ ساعت پس از جراحی، مغز موش با روش پرفیوژن[2] و با استفاده از فیکساتیو پارافرمالدئید فیکس شده و خارج گردید. مغز خارج شده به مدت ۲۴ ساعت در فیکساتیو پارافرمالدئید قرار داده شد. سپس ضمن پردازش بافتی و قالب‌گیری از هر نمونه ۱۲۰ سکشن (ضخامت هر سکشن ۱۰ میکرون) که تمامی قشر حسی- حرکتی را شامل می‌شد انتخاب گردید. تعیین ناحیه حسی حرکتی به کمک اطلس مغز موش انجام شد (۹)، بدین ترتیب که اطلس مغز موش مطالعه گردید و با توجه به ضخامت سکشن‌ها ناحیه حسی- حرکتی مشخص گردید. سپس لام‌های تهیه شده با کریزل فست ویولت[3] رنگ شدند بدین ترتیب که لام‌های تهیه شده پس از مراحل پارافین زدایی و آب‌گیری به مدت ۵-۲ دقیقه در رنگ قرار گرفتند و سپس مراحل شتشو با آب و آب دهی و شفاف سازی انجام شد.

مطالعه مورفومتریک و تجزیه وتحلیل آماری

از لام‌های تهیه شده از مغز هر موش، هفت لام به طورتصادفی انتخاب گردید و از آنجایی که روی هر لام ۵ سکشن قرار داشت یک نمونه انتخاب شد و به کمک میکروسکوپ Olympus مجهز به دوربین، در هر سکشن از ۵ ناحیه با عدسی ۴۰ میکرون عکس گرفته شد. بدین ترتیب از ناحیه حسی و حرکتی هر مغز ۳۵ عکس تهیه شد. سپس با انتقال عکسها به کامپیوتر شمارش سلولی به کمک کادری به مساحت ۱۶۰×۲۴۰ میکرون که در نرم‌افزار Microsoft Office PowerPoint 2003 طراحی گردیده بود انجام شد. بدین ترتیب که سلولهای سالم با هسته‌های ۱۰ میکرونی درمساحت کادر ذکرشده

1. Cold injury

2. Perfusion
3. Cresyl fast violet

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-01]

شمارش شد و عدد بدست آمده در واحد سطح (۱ میلی‌متر مربع) محاسبه گردید. اطلاعات کمی بدست آمده از شمارش سلولها را در نرم افزار SPSS وارد کرده و توسط آزمون ANOVA با یکدیگر مقایسه نموده و برای مقایسه گروه‌ها با هم نیز از آزمون تعقیبی TUKEY'S HSD استفاده شد.

یافته‌ها

نتایج ماکروسکوپی گروه‌های مورد مطالعه

پس از ایجاد ضایعه، ناحیه‌ای از جمجمه که شوک سرمایی به آن وارد شده بود از دید ماکروسکوپی در ابتدا بی‌رنگ به نظر می‌رسید که احتمالاً به علت قطع جریان خون ناحیه ضایعه در اثر سرما و فشار بوده است و پس از گذشت چند ثانیه آن ناحیه کاملاً قرمز رنگ می‌شد که دلیل آن می‌تواند برقراری مجدد جریان خون و همچنین آغاز پروسه التهاب باشد. ۷۲ ساعت بعد از ایجاد ضایعه، پوست سر باز شد و محل ایجاد ضایعه در ناحیه پاریتال بافت مغز قرمز تیره و وسعت آن تقریباً یک میلی‌متر در یک میلی‌متر بود.

نتایج رفتاری و نتایج بررسی‌های رفتاری

رفتارهای حرکتی موشهای مورد مطالعه ۵/.، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از ایجاد شوک سرمایی مورد بررسی قرار گرفت و هیچگونه اختلال رفتاری در حرکات حیوان مشاهده نشد. بنابراین شوک سرمایی باعث اختلال در رفتارهای حرکتی نمی‌گردد اما ممکن است بر رفتارهای حسی حیوان تأثیرگذار باشد که در این تحقیق مورد بررسی قرار نگرفت.

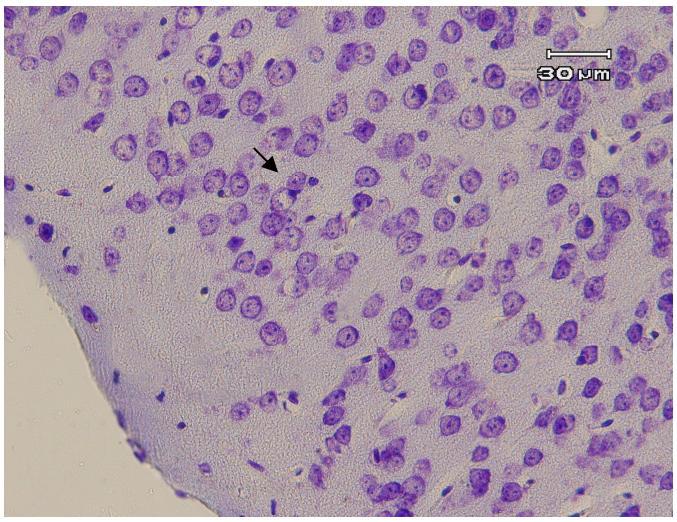
مطالعات میکروسکوپ نوری- مورفومتری

نتایج تأثیر شوک سرمایی بر میزان سلولهای عصبی زنده قشر حسی- حرکتی مغز موش بالغ

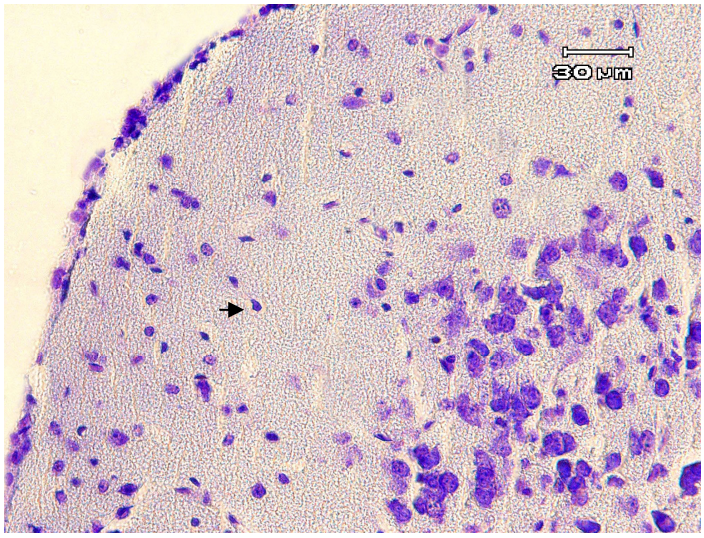
در این مرحله گروه‌های کنترل، مدل و شم اپراتور مورد بررسی قرار گرفت. در برشهای تهیه شده از گروه کنترل، سلولها، شکل طبیعی داشتند. سلولهای سالم هسته‌ای گرد، یوکروماتین با چندین هستک داشتند (تصویر ۱-الف). بررسی برشهای تهیه شده از مغز موشهای ضایعه دیده، نشان داد که بعد از ایجاد ضایعه تعداد سلولهای سالم به میزان زیاد و به شکل معنی‌داری کاهش می‌یابد ($p<۰/۰۵$). در این گروه هر چند سلول‌هایی به شکل طبیعی نیز دیده می‌شوند ولی تعداد آنها در واحد سطح در مقایسه با گروه کنترل وشم اپراتور به شکل معنی‌داری کاهش یافته است (تصویر ۱- ب). شمارش تعداد سلولهای سالم نشان داد که میانگین تعداد این سلولها در واحد سطح ($1mm^2$) در گروه کنترل $۱۰^{۳}\times(۱/۵\pm۰/۳۹)$ بود. این تعداد برای گروه مدل $۱۰^{۳}\times(۰/۷\pm۰/۳۵)$ بود که با گروه کنترل تفاوت معنی‌دار داشت ($p<۰/۰۱$). در برشهای تهیه شده از گروه شم اپراتور، سلولها شکل طبیعی داشتند بطوری که بندرت سلول مرده مشاهده می‌شود، سلولها در این گروه هسته‌ایی گرد و روشن داشته و بسته به جایگاه برش بافتی مقاطع هسته‌ها اندازه‌های متفاوتی را نشان می‌دهند (تصویر ۱- ج). میانگین تعداد سلولهای عصبی سالم در گروه شم اپراتور $۱۰^{۳}\times(۱/۵\pm۰/۲۵)$ بود که با گروه کنترل تفاوت معنی‌دار نداشت ($p=۰/۳۲$)، ولی با گروه مدل تفاوت معنی‌داری را نشان داد ($p<۰/۰۱$).

به طور کلی نتایج این مرحله از تحقیق نشان داد که شوک سرمایی باعث کم شدن تعداد سلولهای عصبی سالم در گروه مدل به صورت معنی‌داری از گروه کنترل شد (نمودار ۱).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-01]

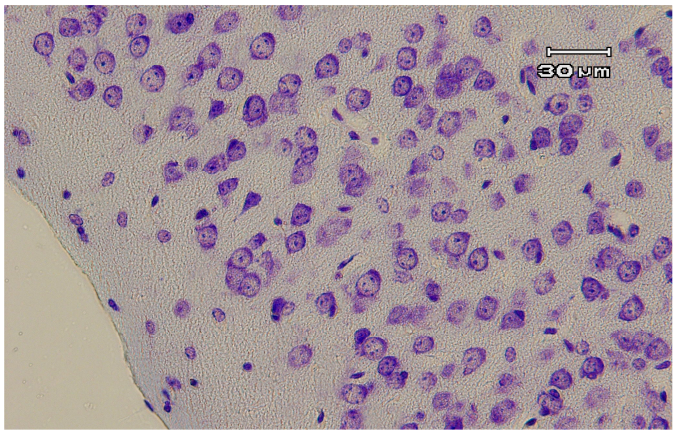


تصویر ۱-الف- برش ۱۰ میکرونی از قشر مغز موش، گروه کنترل، رنگ آمیزی کریزل فست ویولت، سلول های سالم هسته ای گرد، یوکروماتین با چندین هستک دارند (➔) .

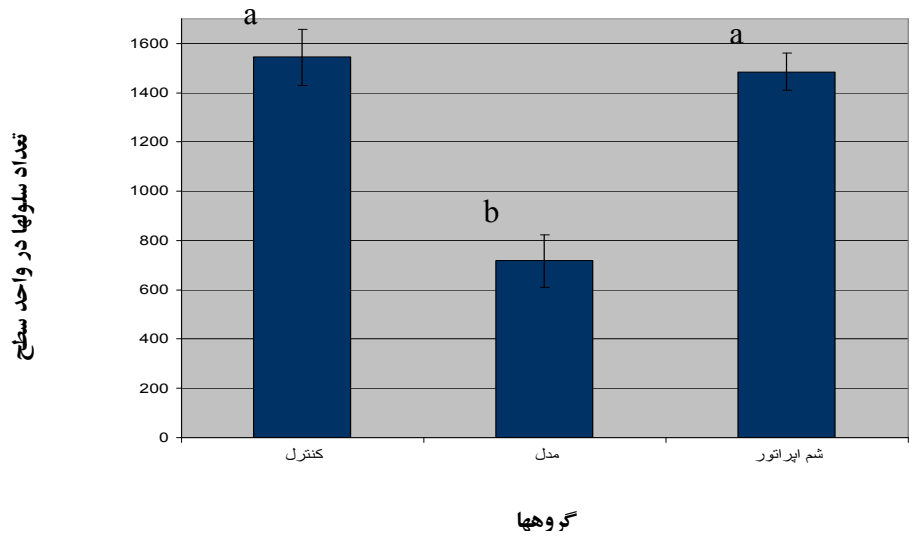


تصویر ۱- ب- برش ۱۰ میکرونی از قشر مغز موش گروه مدل، رنگ آمیزی کریزل فست ویولت، سلول مرده با هسته چروکیده و هتروکروماتین (➔).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-01]



تصویر ۱-ج- برش ۱۰ میکرونی از قشر مغز موش، گروه شم اپراتور، رنگ آمیزی کریزل فست ویولت. سلول های سالم هسته ای گرد، یوکروماتین و چندین هستک دارند(◄).



نمودار ۱: مقایسه تعداد سلول های عصبی سالم قشر حسی- حرکتی مغز موش در واحد سطح بین گروه کنترل، ،مدل و شم اپراتور به منظور تایید مدل. اختلاف بین a ,b در سطح $p<0.05$ معنی دار می باشد.

بحث

در تحقیق حاضر از شوک سرمایی جهت ایجاد ادم مغزی و بررسی مرگ سلولی در مغز موش سوری استفاده گردید و به علت نازک بودن جمجمه و جلوگیری از آسیب به سطح مغز بر اثر باز شدن جمجمه، آسیب سرمایی از سطح آن بر لوب پاریتال اعمال شد.

درجه حرارت پروب سرد شده، فشار و مدت زمانی که پروب بر سطح جمجمه قرار گرفت، فاکتورهای مهمی برای ایجاد شوک سرمایی به طور یکنواخت در مغز موش بود.Grzeschik و همکارانش در سال ۲۰۰۳ (۷) و Kawai و همکارانش در سال ۲۰۰۳ (۱۰) نیز از

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-01]

شوک سرمایی جهت ایجاد ادم مغزی و آسیب ثانویه در مغز موش استفاده کردند. شوک سرمایی مدل مفید و تثبیت شده‌ای برای مطالعه ادم مغزی وازوژنیک و آسیبهای مغزی ثانویه است که منجر به طیف وسیعی از حوادث ثانویه می‌گردد (۱). آسیبهای ثانویه شامل تولید رادیکال آزاد، سمیت گلوتامیت و هجوم کلسیم و سدیم به داخل سلول می‌باشد و این حوادث منجر به تورم سلولی، آسیب به میتوکندری، تغییرات DNA و پروتئین و بالاخره مرگ سلولی می‌گردد (۱۴-۱۱).

در تحقیق حاضر پس از ایجاد ضایعه، ناحیه مورد نظر از دید ماکروسکوپی در ابتدا بی‌رنگ به نظرمی‌رسید که احتمالاً به علت قطع جریان خون ناحیه ضایعه در اثر سرما و فشار بوده است و پس از گذشت چند ثانیه آن ناحیه کاملاً قرمز رنگ می‌شد که دلیل آن می‌تواند برقراری مجدد جریان خون و همچنین آغاز پروسه التهاب باشد. در تحقیق حاضر نمای ظاهری مغز در محل شوک سرمایی، ۷۲ ساعت پس از ایجاد ضایعه، قرمز تیره بود که این وضعیت احتمالاً به علت پدیده احتقان پس از ایجاد ایسکمی می‌باشد. Murakami و همکارانش (۹) که از مدل شوک سرمایی برای ایجاد ضایعه مغزی استفاده کردند، ایجاد احتقان و ادم مغزی در اثر شوک سرمایی را تائید کردند.

ادم مغزی وازوژنیک از افزایش نفوذپذیری سد خونی- مغزی به علت اختلال در عملکرد سلول اندوتلیال ایجاد می‌گردد (۱). پس از ایجاد شوک سرمایی، آزاد شدن آراشیدونیک اسید و تجزیه فسفولیپید غشاء سلول که منجر به تولید اکسیژن می‌گردد، ممکن است نقش کلیدی در پیشرفت ادم مغزی وازوژنیک ایفا کند (۱). در تحقیق حاضر مطالعه بافتی ۷۲ ساعت پس از ایجاد ضایعه انجام شد. در مطالعاتی که توسط Ding و همکارانش در سال ۱۹۹۹ (۱۵) و Eisch و همکارانش در سال ۱۹۹۸ (۱۶) انجام شد، نشان داده شد که موشهایی که ۷۲ ساعت پس از ایجاد ضایعه مردند، بیشترین میزان مرگ و میر را در بافت مغزشان نسبت به موشهایی که زودتر یا دیرتر از این زمان مورد بررسی قرار گرفتند، داشتند.

در این تحقیق پس از ایجاد شوک سرمایی به بررسی میزان سلولهای عصبی سالم در قشر حسی- حرکتی پرداخته شد و مشخص گردید که پس از ایجاد ضایعه تعداد سلولهای عصبی سالم به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت. احتمال داده می‌شود که کاهش سلولهای عصبی سالم به علت مرگ سلولی نکروزی و آپوپتوزی باشد که این مطابقت داشت با تحقیقی که توسط Morita-Fujimura و همکارانش (۱۷) انجام شد. این محققین از شوک سرمایی جهت ایجاد ضربه در مغز موش استفاده کردند و گزارش نمودند که در این آسیب، مرگ سلولی نکروزی و آپوپتوزی نقش مهمی را ایفا می‌کنند (۱۷). تصور می‌شود سلولهایی که در ۲۴ ساعت اولیه آسیب، می‌میرند، مرگ نکروزی در آنها رخ می‌دهد اما سلولهایی که ۷۲-۲۴ ساعت بعد از حادثه تروماتیک می‌میرند، تحت فرآیند شناخته شده‌ای بنام آپوپتوز قرار می‌گیرند (۱۸). مرگ سلولی آپوپتوتیک ممکن است بعد از ضربه ادامه یابد و بنظر می‌رسد که در نقائص عملکردی نورولوژیک که بدنبال چنین آسیبهایی ایجاد می‌شود، نقش داشته باشد (۱۹).

نتیجه‌گیری

نتایج این تحقیق نشان داد که شوک سرمایی یک مدل مفید به منظور ایجاد ادم مغزی در اختلالات مغزی، مخصوصاً آسیب مغزی تروماتیک می‌باشد. این مطالعه

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-01]

نشان داد که شوک سرمایی تعداد سلولهای عصبی سالم را در کورتکس حسی- حرکتی مغز موش کاهش داده و موجب مرگ سلولی در کورتکس می‌شود.

References

1. Murakami K, Kondo T, Yang G, Chen SF and Morita-Fujimura Chan PH. Cold injury in mice: A model to study mechanisms of brain edema and neuronal apoptosis. Progress Neurobiol 1999; 57: 289-290.
2. Klatzo I. Evolution of brain edema concepts. Acta Neurochir 1996; 60: 3-6.
3. Chan PH, Longar S and Fishman RA. Phospholipid degradation and edema development in cold-injured rat brain. Brain Res 1983; 277(2):329-37.
4. Chan PH, Fishman RA.The role of arachidonic acid in vasogenic brain edema. Fed Proc 1984; 43(2):210-3.
5. Gorgulu A, Palaoglu S, Ismailoglu O, Tuncel M, Surucu M T, ErbilM and et al. Effect of melatonin on cerebral edema in rats .Neurosurgery 2001; 49: 1434-1441.
6. Turkoglu OF, Eroglu H, Okutan O and Burul E. The efficiency of dexamethasone sodium phosphate-encapsulated chitosan microspheres after cold injury. Surgical Neurology 2005; 64: S11-S16.
7. Grzeschik SM, Maier CM and Chan PH. Effects of cold injury-induced trauma in manganese superoxide dismutase-deficient mice. Neurotrauma 2003; 20(6): 571-581.
8. The Mouse Brain Atlas. [37 scren], at: http://www.mbl.org/atlas/atlas.php, 30 july 2006.
9. Murakami K, Kondo T and Chan PH. Blood brain barrier disruption, edema formation, and apoptotic neuronal death following cold injury. Neurochir Suppl (Wien) 1997; 70: 234-6.
10. Kawai N, Kawanishi M, Okada M, Matsumoto Y and Nagao S. Treatment of cold injury-induced brain edema with a nonspecific matrix metalloproteinase inhibitor MMI270 in rats. Neurotrauma 2003; 20(7): 649-57.
11. Nilsson P, Hillered L, Olsson Y, Sheardown MJ, Hansen AJ and Regional changes in interstitial K^+ and Ca^{2+} levels following cortical compression contusion trauma in rats. J Cereb Blood Flow Metab 1993; 13: 183-192.
12. Nilsson P, Hillered L, Ponten U and Ungerstedt U. Changes in cortical extracellular levels of energy-related metabolites and amino acids following concussive brain injury in rats. J Cereb Blood Flow Metab 1990; 10: 631-637.
13. Nilsson P, Laursen H, Hillered L and Hansen AJ. Calcium movements in traumatic brain injury:the role of glutamate receptor-operated ion channels. J Cereb Blood Flow Metab 1996;16: 262-270.
14. Ommaya AK. Head injury mechanisms and the concept of preventive management a review and critical synthesis. J Neurotrauma 1995; 12: 527-546.
15. Deng X, Ladenheim B, Tsao LI and Cadet JL. Null mutation of c-fos causes exacerbation of methamphetamine-induced neurotoxicity. J Neurosci 1999; 19: 10107-10115.
16. Eisch AJ, Schmued LC and Marshall JF. Characterizing cortical neuron injury with Fluoro-Jade labelling after a neurotoxic regimen of methamphetamine. Synapse 1998; 30: 329-333.
17. Morita-Fujimura Y, Fujimura M, Kawase M, Murakami K, Kim GW and Chan PH. Inhibition of interlukin-1 beta converting enzyme family protease (caspases) reduces cold injury-induced brain trauma and DNA fragmentation in mice. Cereb Blood Flow Metab 1999; 19(6): 634-42.
18. Cernak I, Champan SM, Hamlin GP and Vink R. Temporal characterisation of pro- and anti-apoptotic mechanisms following diffuse traumatic brain injury in rats. Neurosci 2002; 9(5): 565-572.
19. Fox GB, Fan L, LeVasseur R and Faden AI. Effects of traumatic brain injury on mouse spatial and nonspatial learning in the barnes ciecular maze. J Neurotrauma 1998; 15: 1037-1046.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-01]