Effect of Nifedipine on Memory Impairment Induced by Repetitive Spreading Depression

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

[1] Shefa Neuroscience Research Center, Khatam-al-Anbia Hospital, Tehran, Iran.
[2] Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
[3] Faculty of Veterinary medicine, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran.
[4] School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Article Info:

Received: **12 Oct, 2013** ***Accepted:*** **21 Nov, 2013**

ABSTRACT

Introduction: Spreading depression (SD) is known by transient loss of spontaneous and evoked neuronal activity and changes in ionic, metabolic and hemodynamic characteristics of the brain. It has been shown that repetitive SD produced memory deficits in juvenile rats. Furthermore, the role of Ca^{2+} channels on induction and propagation of SD was investigated by several scientists. The aim of the present study was to study the role of a Ca^{2+} channel-blocker, nifedipine, on memory deficits induced by repetitive SD. ***Materials and Methods:*** Wistar rats (60-80gr) were divided into 5 groups and nifedipine (1 mg/kg) was administrated weekly for 4 weeks in SD group. SD was also induced weekly for four weeks by KCl (2 M). Retrieval of spatial memory was evaluated by T-maze memory test. ***Results:*** The T-maze test demonstrated that memory was impaired in SD group. The memory retrieval significantly improved by application of nifedipine. ***Conclusion:*** This study suggests the possible role of calcium channels in memory impairments following repetitive SD.

Key words:

1.Cortical Spreading Depression
2. Nifedipine
3. Memory

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

E-mail: *mdla617@yahoo.com*

بررسی تأثیر داروی نیفدیپین بر تخریب حافظه ی ناشی از القای مکرر مهار منتشر شونده

محمود لطفی نیا[۱،۲*]، احمدعلی لطفی نیا[۱،۲]، بابک خدایی[۱،۳]، میلاد احمدی[۱،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] دانشکده دامپزشکی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران.
[۴] دانشکده فن آوری های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۲۰ مهر ۱۳۹۲
تاریخ پذیرش: ۳۰ آبان ۱۳۹۲

چکیده

مقدمه: پدیده ی مهار منتشر شونده با خاموشی موقتی فعالیت های نورونی و تغییر ویژگی های یونی، متابولیک و همودینامیک مغزی شناخته می شود. مطالعات، تأثیر مخرب القای مکرر مهار منتشر شونده بر حافظه ی موش های صحرایی نابالغ را نشان داده اند. از سوی دیگر، نقش کانال های کلسیمی در القا و انتشار مهار منتشر شونده هم توسط دانشمندان مطالعه شده است. مطالعه ی فعلی به منظور بررسی اثر نیفدیپین به عنوان مهار کننده ی کانال های کلسیمی بر حافظه ی آسیب دیده به دنبال القای مکرر مهار منتشر شونده طراحی شده است. **مواد و روش ها:** موش های صحرایی ویستار (۸۰-۶۰ گرمی) در ۵ گروه تقسیم شدند و نیفدیپین (۱ میلی گرم بر کیلوگرم) به مدت ۴ هفته و به صورت هفتگی در گروه مهار منتشر شونده تزریق شد. القای مهار منتشر شونده هم با تزریق کلرید پتاسیم (۲ مولار) در ۴ هفته و به صورت هفتگی صورت گرفت. توانایی بازیابی حافظه ی فضایی با تست رفتاری T-maze سنجیده شد. **یافته ها:** در گروهی که در آن موش ها تنها تحت القای مهار منتشر شونده قرار گرفته بودند، تست رفتاری اختلال عملکرد حافظه را نشان داد. وضعیت بازیابی حافظه، پس از تزریق داروی نیفدیپین بهبود معناداری را نشان داد. **نتیجه گیری:** مطالعه ی حاضر نقش احتمالی کانال های کلسیمی در تخریب حافظه ی ناشی از القای مکرر مهار منتشر شونده را نشان می دهد.

کلید واژه ها:
۱. مهار منتشر شونده ی قشری
۲. نیفدیپین
۳. حافظه

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

مقدمه

مهار منتشر شونده[1] (SD) نوعی موج گذرا و پخش شونده از دپلاریزاسیون نورون ها و سلول های گلیا است که با خاموشی موقتی تمام فعالیت های مغزی همراه است (۱). SD که سبب توزیع مجدد یون ها بین محیط خارج و داخل سلولی می شود، در بروز بسیاری از اختلالات نورولوژیک مانند: میگرن همراه با اورا، صرع، ضربات مغزی، فراموشی عمومی گذرا، سکته های مغزی، بیماری های عروق و بیماری های نخاعی نقش دارد (۲).

عوامل مختلفی نظیر تحریکات الکتریکی، تحریکات مکانیکی، pH قلیایی، کاهش اسمولاریتی، هیپوکسی شدید و طیفی از مواد شیمیایی در راه اندازی پدیده ی SD نقش دارند (۳، ۴). پس از راه اندازی SD در ناحیه ای که دچار تحریک شده است، موج حاصل از آن با سرعتی معادل ۲ تا ۳ میلی متر بر دقیقه شروع به پخش شدن در جهات مختلف کرده و نواحی دور دست را تحت تأثیر قرار می دهد (۵).

شواهد متعددی در مورد نقش یون کلسیم در روند انتشار و آسیب رسانی SD وجود دارد و آسیب برگشت ناپذیر وارده به سلول متعاقب القای SD، عمدتاً به آن نسبت داده می شود (۶، ۴). نشان داده شده است که به دنبال القای SD، موجی از کلسیم خارج سلولی شروع به وارد شدن به نورون می کند (۷). در ادامه، کلسیم تجمع یافته در نورون ها توسط آستروسیت ها جمع آوری می شود (۸). آستروسیت ها پس از جمع آوری کلسیم سبب انتقال آن به سایر آستروسیت ها و نورون ها می شوند که این روند موجب فعال سازی آستروسیت ها و نورون های مجاور می شود. دپلاریزاسیون نورون های مجاور، موجی از SD را به راه می اندازد که ناحیه ای وسیع تر از محل القای SD را تحت تأثیر قرار می دهد (۶، ۹). این روند انتشار، توجیه کننده آسیب گسترده ای است که به دنبال SD در سطح نورون های نواحی مختلف مغز از جمله هیپوکمپ و تشکیلات وابسته به آن رخ می دهد (۱۰، ۱۱). مطالعات تأکید فراوانی بر نقش اساسی این تشکیلات در روند یادگیری و حافظه دارند (۱۲، ۱۳).

با اشاره به این نتایج هر چند به نظر می رسد که SD به هر صورت قادر به ایجاد اختلال در یادگیری و حافظه می باشد، اما شواهد حاکی از آن است که القای تک باره SD و یا با دوز های پایین کلرید پتاسیم اثر معنی داری بر حافظه ندارد (۱۴، ۱۵).

بسیاری از اختلالات نورولوژیکی که از نقش SD در روند راه اندازی و پاتوفیزیولوژی آن ها سخن رفته، روندی مزمن و تکرار شونده دارند. این مسأله اهمیت پرداختن به مدلی از SD را که به طور مکرر ایجاد شده است آشکارا بیان می کند. مطالعات رفتاری نشان داده اند که بلاک کننده های کانال های کلسیمی قادر به اثرگذاری بر پردازش و بازیابی حافظه می باشند. نکته جالب توجه این که برخی از این مطالعات بر نقش مثبت و برخی دیگر بر نقش منفی این ترکیبات بر روند مذکور اشاره می کنند (۱۶-۱۹).

در مطالعه ی حاضر سعی بر آن است که اثر نیفدیپین، به عنوان بلاک کننده ی کانال های کلسیمی L-Type بر روی حافظه ی تخریب شده ی ناشی از القای مکرر SD سنجیده شود تا از این منظر شاید بتوان در وهله ی اول پاسخی به ابهامات مطرح شده داد و در نهایت هم قدمی در مسیر شناخت SD و اثرات آن بر مغز برداشت.

مواد و روش ها

حیوانات و گروه های مورد آزمایش

در این مطالعه از ۶۰ عدد موش صحرایی ۳۵-۲۵ روزه نژاد ویستار با محدوده وزنی ۸۰-۶۰ گرم که در مرکز نگهداری حیوانات مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا پرورش یافته بودند، استفاده گردید. حیوانات به صورت انفرادی و در سیکل روشنایی: تاریکی ۱۲:۱۲ با دسترسی آزاد به آب و غذا و در درجه حرارت ۲±۲۲ °C قرار گرفتند. تمامی مراحل آزمایش بر اساس روش کار تأیید شده کمیته ی اخلاق مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا اجرا شد. حیوانات به طور تصادفی به ۵ گروه کنترل SD، شم (کنترل منفی)، کنترل درمان، درمان و کنترل حلال دارو تقسیم شدند.

تزریق کلرید پتاسیم و داروی نیفدیپین درگروه های مختلف به شرح ذیل انجام گرفت:

گروه کنترل SD: طی ۴ هفته ی متوالی پس از جراحی هر هفته به مقدار ۱۵-۱۰ میکرولیتر محلول کلریدپتاسیم ۲ مولار از طریق کانولا تزریق شد. در این گروه قبل از هر بار تزریق کلریدپتاسیم، ۱ میلی گرم برکیلوگرم سرم رینگر به صورت داخل صفاقی تزریق گردید.

گروه شم (کنترل منفی): طی ۴ هفته ی متوالی پس از جراحی هر هفته مقدار ۱۵-۱۰ میکرولیتر سرم رینگر از طریق کانولا تزریق گردید.

گروه کنترل درمان: طی ۴ هفته ی متوالی پس از جراحی هر هفته به مقدار ۱۵-۱۰ میکرو لیتر سرم رینگر از طریق کانولا تزریق گردید. در این گروه قبل از هر بار تزریق سرم، نیفدیپین به میزان ۱ میلی گرم برکیلوگرم به صورت داخل صفاقی تزریق گردید.

گروه درمان: طی ۴ هفته ی متوالی پس از جراحی هر بار به مقدار ۱۵-۱۰ میکرولیتر محلول کلریدپتاسیم ۲ مولار از طریق کانولا تزریق شد. در این گروه بلافاصله پس از هر بار تزریق کلریدپتاسیم، نیفدیپین به میزان ۱ میلی گرم برکیلوگرم به صورت داخل صفاقی تزریق گردید.

گروه کنترل حلال: طی ۴ هفته ی متوالی پس از جراحی هر بار به مقدار ۱۵-۱۰ میکرولیتر محلول کلریدپتاسیم ۲ مولار از طریق کانولا تزریق می شود. در این گروه بلافاصله پس از هر بار تزریق کلریدپتاسیم، توویین-۲۰ (Tween-20) به میزان ۰/۲ میلی گرم برکیلوگرم به صورت داخل صفاقی تزریق گردید.

جراحی استریوتاکسی

در ابتدا موش ها با استفاده از یک ترازوی حساس وزن شده و سپس با تزریق ۱۵۰ میلی گرم برکیلوگرم کتامین و ۰/۱ میلی گرم برکیلوگرم زایلازین به صورت داخل صفاقی بیهوش

[1] Spreading Depression

شدند. پس از بیهوشی سر حیوان در دستگاه استریوتاکس[۲] (تجهیزات استولتینگ، آمریکا)[۳] قرار گرفته و موی سر آن ها تراشیده شد و سر آن ها بوسیله دستگاه استریوتاکس ثابت گردید تا امکان اعمال جراحی بر روی آن وجود داشته باشد. سپس ناحیه ی سر ضد عفونی شده و با تیغ بیستوری یک برش طولی روی پوست سر ایجاد شد. بدنبال آن بافت های زیر جلدی کنار زده شده تا استخوان جمجمه در معرض دید قرار گیرد. سپس با استفاده از مته ی مخصوص، ۴ سوراخ تا سطح سخت شامه بدون ایجاد زخم روی آن ایجاد شد. به ترتیب: ۲ سوراخ مقابل هم در استخوان آهیانه، ۱ سوراخ در استخوان پیشانی و ۱ سوراخ بر روی استخوان بینی به عنوان مرجع ایجاد شد. در داخل سوراخ استخوان پیشانی کانولی که از سر سوزن های استیل درجه ی ۲۶ به طول یک سانتی متر به طور دستی درست شده بود به منظور انجام تزریق های داخل مغزی کلریدپتاسیم و سرم رینگر قرار داده شد. برای حفاظت کانولا از آلودگی و بسته نشدن، با استفاده از کانول های مخصوص دندانپزشکی، سرپوشی برای کانول های کاشته شده، ساخته شد. سپس دو الکترود نقره در داخل سوراخ های استخوان آهیانه و یکی در سوراخ استخوان بینی به منظور ثبت امواج مغزی قرار داده شد. در نهایت ناحیه ی جراحی توسط سیمان جراحی پر شد (۲۰).

پس از انجام مراحل جراحی برای جلوگیری از عفونت، پنی سیلین ۱۲۰۰۰۰۰ با دوز ۲۰۰۰۰ تا ۳۰۰۰۰ واحد به ازای هرکیلوگرم وزن موش صحرایی استفاده شد. پس از اتمام جراحی همه ی حیوانات یک هفته دوره ی ریکاوری بعد از عمل را گذراندند. روند جراحی ذکر شده برای هر پنج گروه کنترل SD، شم، کنترل درمان، درمان و کنترل حلال صورت گرفت.

القای مهار منتشر شونده

القای مهار منتشر شونده در سه گروه کنترل SD، درمان و کنترل حلال صورت گرفت. به این صورت که موش ها به وسیله ی پنتوباربیتال ۶۰ میلی گرم برکیلوگرم بیهوش شدند و از طریق کانولا، ۱۵-۱۰ میکرولیتر محلول کلریدپتاسیم ۲ مولار در طول مدت ۱ دقیقه به وسیله ی سرنگ همیلتون ۱۰ میکرولیتری که توسط یک لوله ی پلی اتیلن به سرنگ تزریق درجه ی ۲۷ وصل شده بود، تزریق های داخل مغزی انجام می شد. برای تأیید القای SD، همزمان با تزریق کلریدپتاسیم، امواج الکتریکی مغزی برای تأیید القای صحیح آن به مدت ۴۵-۳۰ دقیقه ثبت شد. ۴ مرتبه القای SD به صورت مکرر و با فواصل زمانی یک هفته در گروه های یاد شده صورت گرفت. همچنین تزریق سرم رینگر در گروه شم از طریق کانولای کار گذاشته شده انجام شد.

دارو

داروی نیفدیپین (Sigma) که به عنوان یک آنتاگونیست کانال های کلسیمی نوع L محسوب می شود در این بررسی مورد استفاده قرار گرفت تا تأثیرات حفاظتی یا تخریبی آن بر آسیب وارده از القای پدیده ی مهار منتشر شونده بر روی حافظه و از بعد رفتاری مشخص شود. دارو در محلول ۲٪ توین-۲۰ حل شده و با دوز ۱ میلی گرم برکیلوگرم بلافاصله پس از القای SD و به صورت داخل صفاقی به موش ها تزریق شد. همچنین برای گروه شم و کنترل SD از تزریق داخل صفاقی سرم رینگر استفاده شد. داروی مورد استفاده در روز آزمایش تهیه گردید.

آزمون رفتاری

عملکرد حافظه ی موش های مورد مطالعه به وسیله ی تست رفتاری T-maze به مدت ۴ هفته بررسی شد. T-maze یک وسیله بسته به شکل T است که به صورت افقی بر روی زمین قرار گرفته است. عرض کف آن ۱۰ سانتی متر بوده و از شیشه ی سیاه ساخته شده است. ارتفاع دیواره های آن ۱۷ سانتی متر بوده و از شیشه ی شفاف ساخته شده است. طول هر کدام از بازوها نیز ۷۰ سانتی متر است و انتهای یکی از بازوها یک درب کشویی تعبیه شده که محل شروع آزمون رفتاری محسوب می شود. بازوی درازتر ۱۴۰ سانتی متر طول دارد و در یک انتهای آن پلیت غذا و در انتهای دیگر یک کاسه ی خالی قرار داده شده است. موش ها در روز ۵ بعد از جراحی به مدت ۱۰ دقیقه در نور سفید (چراغ روشن) در T-maze آموزش دیدند و سپس به مدت یک روز بدون غذا بودند. در روز آزمون پس از قرارگیری در محل شروع، ۲ دقیقه فرصت داشتند تا زیر نور قرمز غذا را پیدا کنند. نور قرمز نیز در ارتفاع ۱۶۴ سانتی متری بالای T-maze قرار داده شد. در طول انجام آزمون رفتاری، از اعمال موش ها فیلمبرداری می شد و زمان پیدا کردن غذا توسط هر موش ثبت گردید و در نهایت مورد بررسی آماری قرار گرفت. تست های رفتاری برای همه ی موش ها در صبح انجام شد. همچنین محیط T-maze پس از هر موش برای موش دیگر تمیز می شد.

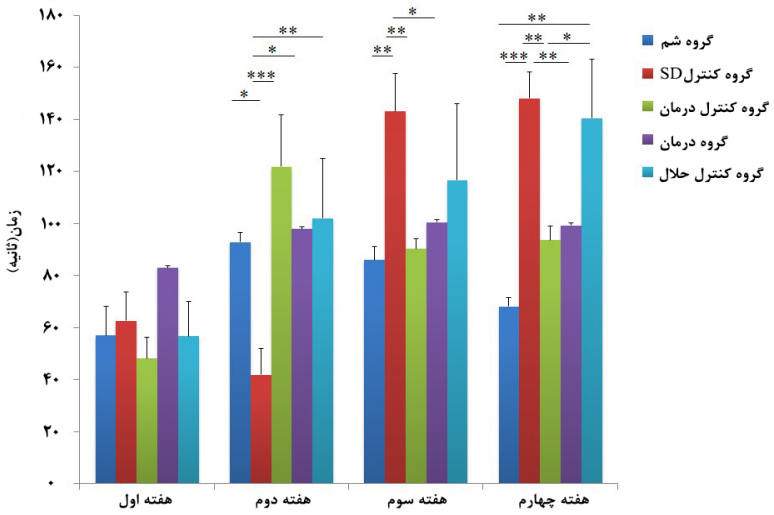
آنالیز آماری

نتایج به دست آمده از آزمون رفتاری توسط نرم افزار مورد ارزیابی آماری قرار گرفت. در این تحقیق برای آنالیز و تحلیل آماری از برنامه ی IBM SPSS Statistics 19 و تست یک طرفه ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey استفاده گردید. در این تست، متوسط زمان برداشت غذا در هر گروه بررسی شد. معیار معناداری برای هر گروه $P<0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

بررسی آماری نتایج آزمون رفتاری نشان دهنده ی اختلال در حافظه ی فضایی موش های صحرایی به دنبال ایجاد مهار منتشر شونده ی مکرر در طول ۴ هفته بود (نمودار ۱). در هفته ی دوم متوسط زمان پیدا کردن غذا در گروه SD نسبت به گروه شم کاهش معناداری را نشان داد ($P<0/05$). همچنین کاهش معناداری در این زمان در گروه SD در مقایسه با گروه های کنترل درمان، گروه درمان و گروه کنترل حلال دیده شد (به ترتیب $P<0/001$، $P<0/05$ و $P<0/01$). در هفته ی سوم افزایش معنی داری در متوسط زمان پیدا کردن غذا در گروه SD در مقایسه با گروه شم و گروه کنترل درمان و گروه درمانی دیده شد. (به ترتیب $P<0/01$، $P<0/01$ و $P<0/05$). در هفته ی چهارم هم، گروه SD افزایش معنا داری را در زمان پیدا کردن غذا نسبت به گروه های شم و گروه کنترل درمان و گروه درمان نشان داد (به ترتیب $P<0/001$،

[2] Stereotax
[3] Stoelting Instruments, USA



نمودار ۱- نتایج آزمون تست رفتاری T-maze در گروه های شم، کنترل SD، کنترل درمان و درمان و کنترل حلال در طی چهار هفته متوالی. در گروه SD در مقایسه با گروه شم، متوسط زمان پیدا کردن غذا در هفته ی دوم کمتر و در هفته های سوم و چهارم به طور معناداری بیشتر بوده است. در گروه درمان در مقایسه با گروه SD، متوسط زمان پیدا کردن غذا در هفته ی دوم بیشتر بوده و در هفته های سوم و چهارم کمتر می باشد. در گروه کنترل درمان در مقایسه با گروه شم، در هیچ یک از هفته ها تفاوت معناداری مشاهده نشد. در گروه کنترل درمان در مقایسه با گروه SD، در هفته های دوم، سوم و چهارم تفاوت معناداری دیده شد. در گروه کنترل حلال، در هفته ی دوم تفاوت معناداری با گروه کنترل SD و در هفته ی چهارم تفاوت معناداری با گروه های شم و کنترل درمان مشاهده شد. (*، ** و *** به ترتیب نمایانگر: $P<0/05$ و $P<0/01$ و $P<0/001$ می باشند).

$P<0/01$ و $P<0/01$). در گروه کنترل حلال نیز در این هفته افزایش معنی داری در زمان پیدا کردن غذا در مقایسه با گروه های شم و کنترل درمان وجود داشت ($P<0/01$ و $P<0/05$).

بحث و نتیجه گیری

شکل گیری، پردازش و بازیابی حافظه وابسته به هیپوکمپ و تشکیلات وابسته به آن می باشد (۱۲). مطالعات پیشین ما که آسیب وسیع نورونی به هیپوکمپ را به دنبال القایِ مکرر SD نشان داد، این فرضیه را مطرح می سازد که احتمالاً این آسیب ها موجب اختلال در عملکرد حافظه می شوند (۱۱، ۱۰).

از سوی دیگر تجمع کلسیم در درون نورون ها که به دنبال ایجاد SD رخ می دهد، یکی از مهمترین عوامل آسیب زننده به سلول های عصبی می باشد (۴). دسته ای از مطالعات طبق آزمون های رفتاری پیشنهاد کرده اند که مهار کانال های کلسیمی نوع L، موجب بهبود عملکرد حافظه می شود (۱۸-۱۶). از سوی دیگر نتایجی وجود دارد که بر نقش کانال های کلسیمی در روند SD تأکید دارند (۲۲، ۲۱). این نتایج زمانی اهمیت خود را نشان می دهند که به کلسیم ورودی به سلول نه تنها به عنوان عامل انتشار SD، بلکه به عنوان عامل تخریب نورونی نگاه شود. نکته ی قابل توجه دیگر این است که SD و پدیده های مشابه آن، قادر به افزایش بیان ژن هایی می باشند که محصولات آن ها خود در ازدیاد روند انتشار SD مؤثر هستند. یکی از این محصولات پروتئین های سازنده ی کانال های کلسیمی نوع L می باشند (۲۳، ۲۴).

Yagami و همکاران بیان داشتند که بلاک کننده ی اختصاصی کانال های کلسیمی نوع L، اثر محافظتی بر نورون ها در مقابل مرگ نورونی دارند (۲۵). در مقابل این داده ها برخی مطالعات هم اگر چه بر نقش مهم کانال های کلسیمی در پیشرفت روند SD اشاره دارند اما، نقش کانال های کلسیمی نوع L را در این روند بی اهمیت می دانند (۲۶، ۲۲). با وجود تأثیرگذاری عوامل متعدد در بروز، پخش و آسیب رسانی SD، آنچه که به کرات بر آن تأکید شده است، یون کلسیم و کانال های کلسیمی می باشد.

این مطالعه نیز به منظور بررسی اثر نیفدیپین به عنوان بلاک کننده ی کانال های کلسیمی نوع L بر روی حافظه ی فضایی موش های صحرایی به دنبال ایجاد SD تکرار شونده طراحی شده است. در راستای سایر یافته ها، نتایج حاصل از این مطالعه نشان داده است که نیفدیپین قادر به کاهش میزان مرگ نورونی در بررسی های بافت شناسی است، این ترکیب توانست در آزمون رفتاری نیز تغییر محسوسی را در حافظه ی موش صحرایی که مورد القای SD قرار گرفته بودند در مقایسه با گروه کنترل SD ایجاد نماید.

در مطالعه ی ما نشان داده شده که SD در هفته های سوم و چهارم حافظه را به نحو چشمگیری مختل نموده است. نیفدیپین توانست در هفته های سوم و چهارم مدت زمان برداشت غذا را که نمودی از حافظه ی فضایی موش صحرایی است، در مقایسه با گروه کنترل SD کاهش دهد. از این رو می توان نتیجه گرفت که مکانیسم آسیب وارد شده بر حافظه به دنبال القای SD به نوعی وابسته به کانال های کلسیمی و ورود کلسیم به سلول می باشد.

نتایج این مطالعه بر اهمیت نقش کانال های کلسیمی به عنوان یک هدف درمانی مهم در جلوگیری از آسیب های وارده بر مغز به دنبال وقوع پدیده ی SD تأکید دارد.

منابع

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

2. Lauritzen M, Dreier JP, Fabricius M, Hartings JA, Graf R, Strong AJ. Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. J Cereb Blood Flow Metab. 2011; 31(1):17-35.

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

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

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

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

7. Canals S, Makarova I, López-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: 943-51.

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

9. Nedergaard M. Direct signaling from astrocytes to neurons in cultures of mammalian brain cells. Science. 1994; 263: 1768-71

10. Jafarian M, Rahimi S, Behnam F, Hosseini M, Haghir H, Sadeghzadeh B, et al. The effect of repetitive spreading depression on neuronal damage in juvenile rat brain. Neuroscience. 2010; 169(1): 388-94.

11. Sadeghian H, Jafarian M, Karimzadeh F, Kafami L, Kazemi H, Coulon P, et al. Neuronal death by repetitive cortical spreading depression in juvenile rat brain. Exp Neurol. 2012; 233(1): 438-46.

12. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. Cell. 2003; 112(2): 257-69.

13. Eichenbaum H. Hippocampus: Mapping or memory? Curr Biol. 2000; 10: 785-7.

14. Burešová O, Bureš J. The effect of prolonged cortical spreading depression on learning and memory in rats. J Neurobiol. 1969; 1: 135-46.

15. Winn Jr, Kent MA, Libkuman TM. Learned taste aversion induced by cortical spreading depression. Physiol Behav. 1975; 15: 21-4.

16. Quartermain D, Garcia deSoria V. The effects of calcium channel antagonists on short-and long-term retention in mice using spontaneous alternation behavior. Neurobiol Learn Mem. 2001; 76: 117-24.

17. Quartermain D, desoria VG, Kwan A. Calcium channel antagonists enhance retention of passive avoidance and maze learning in mice. Neurobiol Learn Mem. 2001; 75: 77-90.

18. Quevedo J, Vianna M, Daroit D, Born AG, Kuyven CR, Roesler R, et al. L-type voltage-dependent calcium channel blocker nifedipine enhances memory retention when infused into the hippocampus. Neurobiol Learn Mem. 1998; 69(3): 320-5.

19. Maurice T, Bayle J, Privat A. Learning impairment following acute administration of the calcium channel antagonist nimodipine in mice. Behav Pharmacol. 1995; 6(2): 167-75.

20. Costa-Cruz RRG, Amâncio-dos-Santos Â, Guedes RCA. Characterization of cortical spreading depression in adult well-nourished and malnourished rats submitted to the association of pilocarpine-induced epilepsy plus streptozotocin-induced hyperglycemia. Neurosci Lett. 2006; 401: 271-5.

21. Jing J, Aitken PG, Somjen GG. Role of calcium channels i n spreading depression in rat hippocampal slices. Brain Res. 1993; 604: 251-9.

22. Richter F, Ebersberger A, Schaible H-G. Blockade of voltage-gated calcium channels in rat inhibits repetitive cortical spreading depression. Neurosci Lett. 2002; 334: 123-6.

23. Choudhuri R, Cui L, Yong C, Bowyer S, Klein RM, Welch KM, et al. Cortical spreading depression and gene regulation: relevance to migraine. Ann Neurol. 2002; 51: 499-506.

24. Westenbroek RE, Bausch SB, Lin RC, Franck JE,

Noebels JL, Catterall WA. Upregulation of L-type Ca2+ channels in reactive astrocytes after brain injury, hypomyelination, and ischemia. J Neurosci. 1998; 18: 2321-34.

25. Yagami T, Ueda K, Sakaeda T, Itoh N, Sakaguchi G, Okamura N, et al. Protective effects of a selective L-type voltage-sensitive calcium channel blocker, S-312-d, on neuronal cell death. Biochem Pharmacol. 2004; 67(6): 1153-65.

26. Tottene A, Urbani A, Pietrobon D. Role of different voltage-gated Ca^{2+} channels in cortical spreading depression. Channels. 2011; 5: 110-4.