

اللهم اغفر لي



دانشگاه شاهد

دانشکده علوم پایه

پایان نامه دوره کارشناسی ارشد علوم جانوری (گرایش فیزیولوژی)

عنوان پایان نامه:

اثر خردل سیاه بر صرع در کیندلینگ شیمیایی ناشی از PTZ در موش سوری نر

نام دانشجو:

اعظم صادقیان سهزایی

استاد راهنما:

دکتر زهرا کیاسالاری

اساتید مشاور:

دکتر محسن خلیلی

دکتر مهرداد روغنی

زمستان ۸۸

دانش بهتر از مال است زیرا دانش نگهبان توست اما مال را تو نگهبانی

امام علی (ع)

تقدیم به صبح موعود و منتظران شب زنده‌دار

تقدیر و سپاس:

با حمد و سپاس از خالق بی‌همتایم، لازم است مراتب تقدیر و سپاس خود را از تمامی اساتید و بزرگواران، به ویژه استاد ارجمندم خانم **دکتر زهرا کیاسالاری** و **آقایان دکتر محسن خلیلی** و **دکتر مهرداد روغنی** که تا این مرحله مرا از راهنمایی‌های بی‌دریغ خویش بی‌بهره نگذاشته‌اند بیان دارم. از اساتید محترم گروه فیزیولوژی دانشکده علوم، به ویژه خانم **دکتر منیژه کرمی** و آقای **دکتر مجید حسن‌پور** به دلیل مساعدتشان در مراحل تحصیل سپاسگزارم. همچنین از همسر و فرزندانم به خاطر همراهیشان در تمامی مراحل اجرای پروژه تشکر و قدردانی می‌نمایم.

چکیده:

مقدمه: با توجه به شیوع بیماری صرع و عدم پاسخ دهی برخی از بیماران به درمان‌های موجود، یافتن درمان‌های مفیدتر در درمان صرع ضروری به نظر می‌رسد. گیاه خردل سیاه (*Brassica nigra*) از جمله گیاهان دارویی مهم در طب سنتی است که برای درمان صرع از آن استفاده شده است. لذا در این تحقیق اثر ضد صرعی عصاره دانه خردل سیاه بر روی تشنج ناشی از کیندلینگ شیمیایی PTZ مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: در این آزمون ۶۰ سر موش سوری نر آلینو با وزن ۲۵-۲۰ گرم به صورت تصادفی انتخاب شده و به ۶ گروه ده‌تایی تقسیم شدند. ۱- گروه کنترل، ۲- گروه PTZ، ۳، ۴ و ۵- گروه‌های تیمار (دریافت کننده عصاره دانه خردل سیاه با دوزهای ۳۰۰، ۱۵۰، ۷۵) mg/kg، ۶- گروه کنترل مثبت (دریافت کننده والپروئیک اسید ۱۰۰ mg/kg). در همه موش‌ها (غیر از گروه کنترل) کیندلینگ به وسیله تزریق i.p. ۱۱ نوبت پنتیلن تترازول ۳۵ mg/kg هر ۴۸ ساعت یک بار انجام شد. در روز دوازدهم همه موش‌ها برای دوز چالش ۷۵ mg/kg PTZ مورد تزریق قرار گرفتند. ۳۰ دقیقه بعد از تزریق PTZ موش‌ها جهت ارزیابی فازهای تشنج (۵-۰) مورد مشاهده قرار گرفتند. در پایان مغز همه موش‌ها خارج شد و میزان شاخص‌های SOD، MDA و NO در بافت مغزی همه موش‌ها تعیین شد.

نتایج: آنالیز آماری داده‌ها نشان می‌دهد که عصاره دانه خردل سیاه اثر کاهندگی بر شدت، پیشرفت و مدت تشنج ناشی از تزریق PTZ دارد ($P < 0/05$). همچنین عصاره خردل سیاه موجب افزایش میزان آنزیم آنتی‌اکسیدان SOD، کاهش MDA و افزایش میزان NO در بافت مغزی موش‌ها شده است.

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج این تحقیق پیشنهاد می‌کنند که شاید دانه خردل سیاه بتواند در درمان صرع بزرگ مورد استفاده قرار بگیرد و اثرات ضد صرعی دانه خردل سیاه، احتمالاً بواسطه خواص آنتی‌اکسیدانی و مسیر نیتریک اکساید صورت می‌گیرد.

واژگان کلیدی: صرع، خردل سیاه، موش سوری، PTZ، NO، MDA، SOD

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
ج	فهرست جدول‌ها.....
د	فهرست شکل‌ها.....
۱	فصل اول: کلیات.....
۱	۱-۱: بیماری صرع.....
۱	۱-۱-۱: مقدمه.....
۲	۱-۱-۲: تعریف تشنج و صرع.....
۲	۱-۱-۳: اپیدمیولوژی صرع.....
۵	۱-۱-۴: طبقه بندی صرع.....
۸	۱-۱-۵: پاتو فیزیولوژی، اتیولوژی و مکانیسمهای صرع زایی.....
۱۷	۱-۱-۶: راهکارها و روشهای درمانی صرع.....
۲۲	۲-۱: مدل‌های آزمایشگاهی برای مطالعه تشنج و صرع.....
۲۳	۲-۱-۱: مدل‌های شیمیایی.....
۲۳	۲-۱-۲: مدل‌های ژنتیکی.....
۲۳	۲-۱-۳: مدل‌های متفرقه.....
۲۴	۲-۱-۴: مدل مطالعاتی کیندلینگ.....
۲۴	۲-۱-۴-۱: مدل کیندلینگ الکتریکی.....
۲۵	۲-۱-۴-۲: کیندلینگ شیمیایی (کیندلینگ شیمیایی با PTZ).....
۲۷	۳-۱: گیاه خردل سیاه.....
۲۷	۳-۱-۱: کلیات.....
۲۸	۳-۱-۲: ترکیبات شیمیایی دانه خردل سیاه.....
۲۸	۳-۱-۳: خواص درمانی و اثرات زیستی دانه خردل سیاه.....
۳۲	۴-۱: بیان مساله.....
۳۳	فصل دوم: مواد و روشها.....
۳۴	۲-۱: مواد مورد استفاده.....
۳۴	۲-۲: ابزار مورد استفاده.....

۲-۳: حیوانات مورد مطالعه ۳۵

۲-۴: روشهای مطالعاتی ۳۵

۲-۴-۱: روش عصاره گیری از دانه خردل سیاه ۳۵

۲-۴-۲: روش ایجاد کیندلینگ ۳۶

۲-۵: اندازه گیری برخی فاکتورهای بیوشیمیایی بافت مغزی موشها ۳۷

۲-۵-۱: سنجش پروتئین در بافت مغزی ۳۷

۲-۵-۲: سنجش MDA (Malondial dehyde) ۳۹

۲-۵-۳: سنجش میزان NO (نیتریک اکساید) در بافت مغزی ۴۰

۲-۵-۴: سنجش میزان آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز (SOD) در بافتهای مغزی ۴۱

فصل سوم: بیان نتایج ۴۳

۳-۱: اثر دوزهای مختلف دانه خردل سیاه بر پیشرفت تشنج ناشی از PTZ ۴۴

۳-۲: اثر دوزهای مختلف عصاره دانه خردل سیاه بر شدت تشنج ناشی از PTZ ۴۵

۳-۳: اثر تزریق دوزهای مختلف عصاره دانه خردل سیاه بر طول دوره فاز ۵ تشنج ناشی از PTZ ۴۶

۳-۴: اثر تزریق دوزهای مختلف عصاره خردل سیاه بر زمان آغاز فاز ۵ تشنج ناشی از PTZ ۴۷

۳-۵: اثر دوزهای مختلف عصاره دانه خردل سیاه بر میزان NO (نیتریک اکساید)، SOD (سوپر اکسید

دیسموتاز) و MDA (مالون دی آلدهید) ۴۸

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری ۵۱

۴-۱: بحث ۵۲

۴-۲: نتیجه گیری ۵۷

۴-۳: پیشنهادات ۵۷

منابع: ۵۸

فهرست جدول‌ها

عنوان

صفحه

جدول ۱-۳: میزان SOD, NO و MDA در بافت مغزی حیوانات مورد مطالعه ۵۰

فهرست شکل ها

صفحه

عنوان

شکل ۱-۲: منحنی استاندارد غلظت پروتئین	۳۸
شکل ۲-۲: منحنی استاندارد غلظت MDA	۴۰
شکل ۳-۲: منحنی استاندارد فعالیت SOD	۴۲
شکل ۱-۳: نمودار اثر عصاره خردل سیاه بر پیشرفت تشنج	۴۴
شکل ۲-۳: نمودار اثر عصاره خردل سیاه بر شدت تشنج	۴۶
شکل ۳-۳: نمودار اثر عصاره خردل سیاه بر طول مرحله ۵ تشنج	۴۷
شکل ۴-۳: نمودار اثر خردل سیاه بر زمان آغاز مرحله ۵ تشنج	۴۸

فصل اول: کلیات

۱- صرع

۱-۱-۱: مقدمه

بیماری صرع از شایعترین بیماریهای عصبی شناخته شده در سراسر جهان است. صرع در حدود ۱-۵٪ درصد مردم را مبتلا کرده، موجب مشکلات متعددی برای مبتلایان می‌شود (۲ و ۱). با وجود اینکه بیماری صرع معمولاً کنترل می‌شود، اما اغلب کاملاً از بین نرفته و ریشه کن نمی‌شود. متأسفانه علیرغم پیشرفت در جهت روشن شدن اصول نورویولوژیکی تعداد قابل توجهی از سندروم‌های صرعی، کاربرد درمانی این دانش هنوز هم محدود است (۳). درمانهای رایج کنونی، تنها تکرار تشنج را در اکثر بیماران کاهش می‌دهند و تنها حدود ۴۰ درصد بیماران علیرغم درمان مناسب از تشنج‌رهایی می‌یابند و ۴۰ درصد بیماران هم از صرع مقاوم به دارو و مهار نشدنی رنج می‌برند (۴ و ۲). علاوه بر اینها اغلب داروهای ضد صرعی اثرات جانبی قابل توجهی هم در مغز و هم سایر اندامهای بدن دارند. تراتوژن بودن، عوارض کبدی، نورو توکسیک بودن و واکنش‌های آیدوسینکراتیک از جمله عوارض جانبی داروهای ضد صرعی است که در استراتژی درمانی صرع نباید به آنها بی‌توجه بود (۲). درمانهای دیگر مثل جراحی هم خالی از عوارض جانبی و مشکلات خاص نیستند (۵). به این ترتیب می‌توان گفت که صرع از جمله بیماریهایی است که هنوز درمان قطعی آن انجام نشده و بیماری بطور کامل مهار نشده است. به این ترتیب انجام تحقیقات لازم برای یافتن راهکارهای درمانی جدید و داروهای جدید موثرتر و با عوارض جانبی کمتر برای کنترل و درمان بیماری ضروری است.

۱-۱-۲: تعریف تشنج و صرع

بین تشنج و صرع تفاوت وجود دارد. تشنج در حقیقت تغییرات زودگذر رفتاری است که بواسطه نقص عملکردی در بخش محدود یا وسیعی از مغز بوجود می‌آید. این نقص عملکردی بعلت تخلیه‌های الکتریکی همزمان، ریتمیک و کنترل نشده تعداد زیادی از سلولهای عصبی در مغز است. اما صرع زمانی است که این تشنج-ها حالت عود کننده و ناگهانی داشته باشد (۴).

بطور کلی صرع تنها یک بیماری نیست، بلکه سندروم‌های متفاوتی را شامل می‌شود که خصیصه اصلی و مشترک همه آنها این است که در فرد مبتلا یک زمینه مستعد وجود دارد که شخص تشنج‌های ناگهانی، گاه بدون علت مشخص و عود کننده داشته باشد (۳ و ۲ و ۱). به این ترتیب هر تشنجی صرع نیست. مثلا حالات تشنج که در بیماری دیابت یا غش‌هایی که هنگام شوک‌های وارد شده به سیستم گردش خون روی می‌دهد، یا غش‌های ناشی از شوک‌های عفونی یا تشنج‌های بوجود آمده در حمله‌های میگرنی و موارد مشابه دیگر، جزو تشنج‌های صرعی محسوب نمی‌شود. علاوه بر حالات تکرار شونده‌گی، الگوهای نوار مغزی خاص در انواع مختلف سندروم‌های صرعی از علائم دیگر صرع است (۱).

۱-۱-۳: اپیدمیولوژی صرع

اپیدمیولوژی علمی است که برای تعیین میزان ابتلا، شیوع و مرگ و میر در مورد بیماری انجام گرفته، ارزیابی دقیق فراوانی بیماری را میسر می‌سازد. اهدافی که از مطالعه اپیدمیولوژی دنبال می‌شود، می‌تواند شامل موارد زیر باشد.

۱- تعیین فاکتورهای خطر و تخمین قدرت تاثیر درمانها و مداخله‌های درمانی.

۲- تصمیمات پیش‌آگهی برای کنترل تشنج و تعیین عواملی که ممکن است این پیش‌آگهی را بهبود و اصلاح کند.

۳- ارزیابی خطرانی که در شرایط متفاوت ممکن است هم برای بیمار و هم بستگان بیمار بوجود آید.

۴- ارزیابی درمانها که شامل آزمایشات دارویی نیز می باشد.

شیوع صرع

شیوع بیماری در مورد برخی سندرومهای صرعی این گونه گزارش شده است:

شیوع سندرم وست، ۱/۹-۱/۴ در ۱۰۰۰۰ کودک و ۹-۱ در ۱۰۰/۰۰۰ جمعیت است. سندرم Lennox-Gastaut، ۳-۱/۳ در ۱۰۰/۰۰۰ کودک و ۶-۲ نفر در ۱۰۰/۰۰۰ جمعیت است. صرع میوکلونیک جوانی، ۳ در

۱۰/۰۰۰ جمعیت (۲/۵% شیوع در افراد مبتلا به صرع) و صرعهای موضعی آیدوپاتیک، ۴-۲/۴ در ۱۰/۰۰۰

جمعیت (۴-۸% شیوع در افراد مبتلا) است. بطور کلی ۳ تا ۵ درصد مردم در زندگی خود تشنج را تجربه می کنند،

ولی در حدود ۱%-۰/۵ مردم مبتلا به صرع هستند (۶ و ۲).

میزان ابتلا

میزان ابتلا در کشورهای مختلف متفاوت است. بطور کلی در کشورهای صنعتی و پیشرفته وقوع سالانه در حدود

۷۰-۴۰ نفر در ۱۰۰/۰۰۰ و در کشورهای در حال توسعه ۱۹۰-۱۰۰ در ۱۰۰/۰۰۰ می باشد. در کشورهای صنعتی

در طی سالهای ۲۰۰۳-۲۰۰۰، میزان ابتلای کودکان کاهش یافته اما در بین سالمندان این میزان افزایش نشان

می دهد (۶ و ۷).

مرگ و میر در بیماری صرع

میزان مرگ و میر در افراد مبتلا به صرع حدود ۲ تا ۴ بار بیشتر از افراد طبیعی بوده و در اولین سال و نیز ده سال

اول تشخیص بیشتر است (۶). عواملی چون جنسیت مذکر، دورههای سنی اوایل و اواخر عمر (۸)، وضعیت

ازدواج و بیماری مغزی موضعی یا منتشر ناشی از صرع، می تواند با میزان بالای مرگ و میر ارتباط داشته باشد. البته میزان بالای مرگ و میر، عمدتاً مربوط به عوامل زمینه ساز صرع است تا اینکه مستقیماً مربوط به خود صرع باشد. افراد مبتلا به دلایلی چون حالت صرع مداوم، خودکشی ناشی از افسردگی، آسیب و ترومای ناشی از تشنج و مرگ ناگهانی غیر قابل توجه در صرع¹ (SUDEP) در معرض خطر مرگ هستند. علاوه بر اینها عواملی چون مرگ ناشی از تشنج و تصادف در حین رانندگی، غرق شدگی، عوارض جانبی ناشی از داروهای ضد صرع (نئوپلازیا، اختلال خونی، ناتوانی کبدی) را باید اضافه کرد (۹ و ۱۰).

به نظر می رسد میزان ابتلا به برخی از بیماریها در مبتلایان به صرع نسبت به افراد دیگر بیشتر است. از جمله بیماریهای شایع در افراد مبتلا، می توان به افسردگی، اضطراب، میگرن و سایر سردردها، پایین بودن قدرت باروری و توان جنسی اشاره کرد. همچنین بیماری² ADHD (نقص توجه همراه با بیش فعالی)، در کودکان مبتلا به صرع ۵ - ۳ برابر بیشتر است (۱۱). شیوع بالای اوتیسم نیز در مبتلایان به صرع دیده شده است (۱۲).

1-Sudden unexpected death in epilepsy

2-Attention-deficit/hyperactivity disorder

۱-۱-۴: طبقه بندی صرع

طبقه‌بندی‌های زیادی در مورد صرع وجود دارد. به عبارتی وجود معیارهای گوناگون در طبقه‌بندی صرع، موجب شده تا رده‌بندی‌های متنوعی در مورد این بیماری ارائه شود.

نوعی از رده‌بندی بر اساس تظاهرات بالینی بیمار انجام می‌شود. یعنی با توجه به حالتی که در بیمار در حین حمله بوجود می‌آید و بخشی از بدن که تظاهرات را نشان می‌دهد و نیز ناحیه ای از مغز که درگیر در تشنج است انواع صرع شناسایی می‌شوند. بعنوان مثال طبق این رده‌بندی تشنج‌های جزئی پیچیده، تشنج‌های تونیک-کلونیک فراگیر شده و غیره را داریم (۱۳). گاهی سندروم‌های صرعی منطبق بر وجود یا عدم وجود آسیب‌های نورولوژیکی و نیز وجود یا عدم وجود غیر طبیعی‌های تکوینی و تکاملی در مغز رده‌بندی می‌شوند (۱۴). در برخی از موارد بدلیل اینکه انواع مختلف صرع از الگوی EEG خاصی پیروی می‌کنند، صرع‌ها براساس الگوهای نوار مغزی و ثبت‌های الکتروانسفالوگرافی^۱ (EEG) رده‌بندی می‌شوند (۱۵).

در سال ۱۹۸۱ رده‌بندی بین‌المللی صرع توسط انجمن بین‌المللی مبارزه با صرع^۲ (ILAE) ارائه شد (۱۶ و ۲). در این سیستم علائم صرع به سه دسته کلی زیر تقسیم می‌شوند.

۱- تشنج‌های جزئی (موضعی)

۲- تشنج‌های فراگیر

۳- تشنج‌های طبقه بندی نشده

1-Electroencephalogram

2-International League Against Epilepsy

تشنج‌های موضعی خود شامل انواع زیر هستند.

الف - تشنج‌های موضعی ساده (هوشیاری از بین نمی‌رود)

ب - تشنج‌های موضعی پیچیده (هوشیاری از بین می‌رود)

ج - تشنج‌های موضعی که بطور ثانویه به تشنج‌های فراگیر شده ارتقاء می‌یابند

تشنج‌های فراگیر شده خود شامل تشنج‌های غیاب، تشنج‌های میوکلونیک، تشنج‌های کلونیک، تشنج‌های

تونیک - کلونیک و تشنج‌های آتونیک است.

تشنج‌های جزئی (تشنج‌های جزئی ساده)

تشنج جزئی ساده زمانی اتفاق می‌افتد که منطقه محدود و خاصی از مغز دچار فعالیت تشنجی شده و بسته به محل

تشنجی مربوطه در مغز، تظاهرات تشنجی در مناطق خاصی از بدن اتفاق می‌افتد. تظاهرات رفتاری و نشانه‌هایی

که در منطقه مورد تشنج در بدن حادث می‌شود بازگو کننده اختلال و تشنج در قسمتی از مغز است که در حالت

طبیعی آن عملکرد را به عهده داشت. در این نوع تشنج هوشیاری شخص دچار آسیب نمی‌شود (۲).

تشنج‌های جزئی پیچیده

این نوع صرع با پیش درآمدی چون احساس ترس، افسردگی یا شادمانی و اختلالات بینایی همراه است.

هوشیاری دچار آسیب می‌شود و حرکات غیر ارادی مثل جویدن و قورت دادن دیده می‌شود. در این نوع صرع،

تشنج اغلب از لوب میانی گیجگاهی، از ساختارهایی چون آمیگدال، هیپوکمپ و نئوکورتکس ناشی می‌شود

(۲۸ و ۲۹).

تشنج‌های جزئی که بطور ثانویه فراگیر می‌شوند

صرع‌های موضعی همیشه در مکان شروع، محدود و متوقف نمی‌شوند و گاهی به نواحی دیگر مغز نیز انتشار می‌-

یابند. در اینگونه حالات، تخلیه‌های صرعی ابتدا به همان نیمکره‌ای از مغز که تشنج در آن شروع شده انتشار یافته

و سپس به نیمکره مقابل انتشار می‌یابد (۲).

صرع غیاب

صرع غیاب از جمله صرع‌های فراگیر شده است که بعنوان صرع کوچک هم خوانده می‌شود. بسته به سن شروع شامل صرع غیاب کودکی و جوانی است. اولی در سنین ۶-۷ و دومی در سن بلوغ آغاز می‌شود. تظاهرات شامل توقف ناگهانی فعالیت روزانه، ناهوشیاری، حرکات دورانی کره چشم و خیره شدن به یک نقطه است که با انفجارات همزمان و دوطرفه امواج نیزه ای در ثبت EEG همراه است. گاهی حمله چندین بار در روز رخ داده و هر بار ۱۵ تا ۵ ثانیه طول می‌کشد (۱۷ و ۲).

تشنجهای تونیک - کلونیک

این تشنجهای که بعنوان صرع بزرگ نیز خوانده می‌شوند، بطور تپیک شامل چندین مرحله است:

فاز ۱: فاز تونیک است که در این فاز بعلت انقباض عضلات، بدن سخت شده و شخص می‌افتد. همچنین بعلت انقباض عضلات تنفسی، کمبود اکسیژن و حالت سیانوز پیش می‌آید.

فاز ۲: فاز کلونیک است. در این فاز بعلت اینکه عضلات بصورت اتفاقی منقبض و منبسط می‌شوند، این حالت موجب پرش اندامها می‌شود.

فاز ۳: فاز اغما و بیهوشی است. به علت فعالیت عصبی بالا در مغز، تجمع اسید لاکتیک و حالت اسیدوز و غلظت پایین اکسیژن خون اغما بوجود می‌آید. البته در برخی از افراد قبل از وقوع این فازها پیش درآمدهایی چون

حالات 'arua نیز دیده می‌شود (۱۸ و ۲).

۱- هشدار که قبل از تشنج و بیهوش شدن، بیمار متوجه آن می‌شود را اصطلاحاً اورا (aura) می‌نامند

تشنج‌های وابسته به تب (تبی)

این نوع تشنج اغلب در کودکان زیر ۵ سال اتفاق می‌افتد. بعلت اینکه این نوع تشنج به دنبال وجود تب و افزایش حرارت بدن در کودکان بوجود می‌آید، این نوع تشنج را تشنج تبی می‌گویند. تشنج تبی ممکن است بصورت موضعی اتفاق بیفتد و یا ممکن است در برخی مواقع فراگیر شود. در بیشتر مواقع این تشنج‌ها در همان کودکی دیده می‌شود و در بزرگسالی تکرار نشده، تبدیل به صرع نمی‌شود. موارد کمی نیز وجود دارد که این نوع تشنج‌ها علامت وجود صرع در شخص است (۱۹ و ۲۰).

حالات صرعی

حالات صرعی به شرایطی اطلاق می‌شود که مغز برای مدتی در حالت تشنج باقی مانده، تشنج حدود ۳۰ دقیقه تداوم یابد. عبارتی دیگر برخلاف بقیه حالات که تشنج خودبخود بعد از زمان کمی متوقف می‌شود، در این مورد تشنج‌های متوالی اتفاق می‌افتد، بدون اینکه زمان بهبودی و هوشیاری بین تشنج‌ها وجود داشته باشد. در این گونه وضعیتهای بعلت مسمومیت نوروئی، آسیب مغزی، التهاب و ورم مغزی و نیز آسیب سیستم‌های قلبی و تنفسی خطر مرگ وجود دارد. بنابراین این حالت جزو فوریت‌های پزشکی محسوب می‌شود (۲۰ و ۲۱).

۱-۵ : پاتوفیزیولوژی، اتیولوژی و مکانیسم‌های صرع‌زایی

به دلیل اینکه مدل‌های آزمایشگاهی متنوعی برای مطالعه صرع و صرع‌زایی وجود دارد و نیز انواع مختلف از سندروم‌های صرعی وجود دارد، مکانیسم‌های متعدد و علل گوناگونی هم برای صرع‌زایی ارائه شده است که بحث حاضر گنجایش ذکر همه آنها را ندارد. به این دلیل تنها به ساز و کارهای یافته شده در مورد پاتوفیزیولوژی و علل برخی انواع صرع‌های شایع بطور اختصار بسنده می‌کنیم .

علل صرع فراگیر شده (صرع غیاب کودکی)

الگوی نوار مغزی در این نوع صرع به شکل ۳ موج در ثانیه است که در صورت فراگیر شدن به شکل امواج نیزه‌ای جنرالیزه می‌شود. مطالعات نشان می‌دهد که کانون شروع این نوع صرع تالاموس است (۲۱). برخی هم

قشر را بطور اولیه آغازگر می‌دانند (۲۲). واقعیت این است که نه قشر و نه تالاموس به تنهایی مسئول نبوده و اختلالی که در مدار طبیعی قشری - تالاموسی بوجود می‌آید علت این نوع صرع است (۲۳). سه دسته جمعیت نورونی شامل نورونهای هرمی قشر، نورونهای رله کننده و تحریکی تالاموس و نورونهای مهارتی تالاموس، تشکیل دهنده این مدار هستند. عملکرد طبیعی این مدار به این گونه است که نورونهای رله کننده تالاموسی نورونهای هرمی قشر را تحریک می‌کنند و خود توسط نورونهای مهارتی تالاموسی مورد مهار واقع می‌شوند (توسط گیرنده‌های $GABA_B^1$). نورونهای مهارتی تالاموس نیز همدیگر را بطور جانبی مهار می‌کنند (توسط گیرنده‌های $GABA_A$). سلولهای هرمی قشر ارسالاتی هم به نورونهای تحریکی و هم به نورونهای مهارتی تالاموس دارد. علاوه بر اینها ورودیهایی که از ساقه مغز بالا می‌آیند بخصوص ورودیهایی نورآدرنرژیک، دوپامینرژیک و سروتونرژیک بر عملکرد این مدار دخالت دارند (۲۴ و ۱). واضح است که اختلال در عملکرد هر یک از اجزای این مدار می‌تواند عملکرد درست مدار را مختل کند و مجموعه‌ای از عوامل از قبیل اختلال در کانال کلسیم نوع T که واسطه‌گر تحریکات انفجاری است، تغییر در گیرنده‌های گابا، تغییر در ورودیهایی که از ساقه مغز می‌آیند، می‌توانند عامل ایجاد صرع باشند (۲۴). در این میان نقص کانال کلسیم بیشتر مطرح است، زیرا داروی Ethosuximide که بلاکر انحصاری کانال کلسیم نوع T است، تنها بر این نوع صرع موثر بوده و بر انواع دیگر صرع بی‌تاثیر است (۲۵ و ۱).

در حالت طبیعی تالاموس بواسطه این مدار بر ریتم تحریک قشر نظارت دارد و قشر را به روش تونیک (در بیداری و خواب REM^2) و روش انفجاری (خواب $nonREM^3$) تحریک می‌کند (۲۶).

1- Gama amino butirice acid 3- Non Rapid eye movement

2-Rapid eye movement

در حین حمله صرع غیاب دیده می‌شود که در طی بیداری روز مدل تحریک قشر توسط تالاموس از تونیک به انفجاری تغییر کرده، امواجی مشابه امواج خواب nonREM ثبت می‌شود و بدلیل انفجاری و همزمانی تحریکات، مغز از پردازش ورودیهای حسی عاجز شده و حالاتی چون صرع غیاب بوجود می‌آید (۱).

علل صرع موضعی (جزئی)

صرع‌های موضعی صرع‌هایی هستند که شیوع بالاتری در افراد بالغ دارند. کانون شروع این نوع صرع‌ها معمولا تخریب‌ها و آسیب‌هایی هستند که در مناطق خاصی از مغز بوجود آمده است. ضربه به مغز یا ایجاد زخم، عفونت در ناحیه ای از مغز، سکتة مغزی، تومور یا هر چیز دیگری که به مغز آسیب برساند می‌تواند کانونی برای شروع حمله صرعی باشد (۱ و ۲). نوع شایع‌تر صرع موضعی، صرعی است که کانون آن لوب میانی گیجگاهی است و از ساختارهایی چون آمیگدالها و هیپوکمپ ناشی می‌شود. عمده‌ترین تخریبی که در لوب میانی گیجگاهی روی می‌دهد و موجب صرع می‌شود حالت اسکروزیس هیپوکمپ است. این حالت اسکروزیس هیپوکمپ در ۶۰-۷۰ درصد مبتلایان به صرع لوب میانی گیجگاهی^۱ (MTLE) دیده می‌شود (۲۷).

ویژگی هیپوکمپ اسکروزه شده این است که حذف انتخابی برخی نورونها در ناحیه ناف شکنج دنداندار در لایه سلولهای تحریکی هیپوکمپ و حفظ سلولهای ناحیه کوچک در CA_2 و نیز سلولهای دانه‌دار در ناحیه شکنج دنداندار اتفاق می‌افتد. گاهی هم گلیوزیس (رشد غیر طبیعی سلولهای گلیا) و تکثیر شبکه مویرگی بوجود می‌آید. گاهی هم سیناپس‌ها و مدارهای نورونی دوباره تشکیل شده، آرایش جدید می‌یابند (۲۷ و ۱).

1- Mesial - temporal lobe Epilepsy

2 - Cornu Ammonis areas

در مورد اینکه چگونه اسکروزه شدن هیپوکمپ موجب صرع می‌شود، نظریه جوانه‌زنی فیبرهای خزننده از سلولهای گرانولی ناحیه دنداندار بیان می‌شود (۲۸). در هیپوکمپ اسکروزه شده، آکسونهای فیبرهای خزننده دچار جوانه‌زنی شده، جوانه‌های رشد کرده به لایه داخلی برمی‌گردند که احتمالاً در آن لایه هم تعدادی نورون حذف شده است (۲۹). این فیبرهای خزننده که بطور نابجا جوانه زده و رشد کرده‌اند می‌توانند بوسیله تشکیل سیناپس با سلولهای گرانولی مجاور مدار تحریکی چرخه‌ای را راه‌اندازی کرده و بدین وسیله موجب تحریکات مکرر شوند (۳۰).

نظریه دیگر پدیده نورون‌زایی است. با وجود اینکه تقریباً تمام نورونها در مغز تخصص یافته بوده و در فرد بالغ قدرت تقسیم ندارند، اما در ناحیه شکنج دندانهای هیپوکمپ سلولهای پیش‌سازی شناسایی شده‌اند که قابلیت تقسیم دارند و در برخی مدل‌های آزمایشگاهی مطالعه صرع، این نورون‌زایی متعاقب تشنج‌های القاء شده دیده شده است (۳۱ و ۳۲).

اینکه آیا نورون‌زایی نتیجه تشنج است یا علت تشنج، جواب درستی در دست نیست. اما به نظر می‌رسد که سلولهای گرانولی دندانهای تازه تشکیل شده خود را بطور غیرطبیعی در مدارهای نورونی درج کرده و عملکرد درست مدارها را مختل می‌کنند و لذا در هنگام زایش نورونهای جدید و تشکیل مدارهای جدید غیرطبیعی امکان بوجود آمدن عدم تعادل بین تحریک و مهار وجود دارد (۳۳).

علاوه بر مکانیسم‌های سلولی اشاره شده، گاه مکانیسم‌های مولکولی نیز در رابطه با صرع لوب گیجگاهی بیان می‌شود. بعنوان مثال گاهی در این نوع صرع اختلال در سنتز و بیان رسپتور $GABA_A$ و فقدان مهار طبیعی در هیپوکامپ دیده شده است (۱).