

الله
البر البر
حمين
حمين



دانشگاه تربیت مدرس
دانشکده علوم پزشکی

پایان نامه

دوره کارشناسی ارشد در رشته فیزیولوژی

عنوان

بررسی تأثیر کمیت‌های تحریک الکتریکی با فرکانس پایین بر مهار روند صرع‌زایی در کیندلینگ
سریع مسیر پرفورنت در موش صحرایی

نگارش

سیده مرضیه شهپری

استاد راهنما

دکتر سید جواد میر نجفی زاده

استاد مشاور

دکتر سید محمد فیروزآبادی

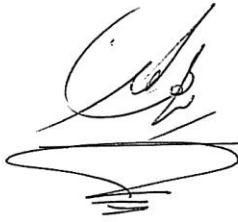
تابستان ۱۳۸۹

«فرم تأییدیه اعضای هیأت داوران مندرج در پایان نامه کارشناسی ارشد»

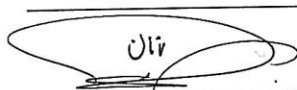
بدینوسیله پایان نامه کارشناسی ارشد خانم سیده مرضیه شهپری رشته: فیزیولوژی گرایش: ----- تقدیم می شود. اینجانبان نسخه نهائی این پایان نامه را از نظر فرم و محتوی بررسی و تأیید کرده و پذیرش آنرا برای تکمیل درجه کارشناسی ارشد پیشنهاد می کنیم.

نام و نام خانوادگی و امضاء اعضای هیأت داوران:

دکتر سیدجواد میرنجفی زاده (استاد راهنما)

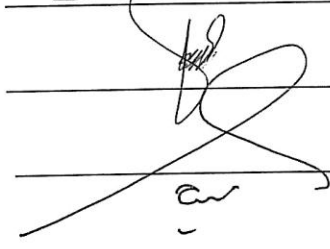


دکتر سیدمحمد فیروز آبادی (استاد مشاور)

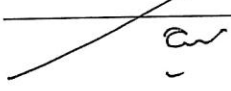


دکتر سعید سمنانیان (استاد ناظر)

دکتر نیما نادری (استاد ناظر)



دکتر محمد جوان (نماینده تحصیلات تکمیلی)



آیین نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهشهای علمی دانشگاه تربیت مدرس
مقدمه: با عنایت به سیاست‌های پژوهشی و فناوری دانشگاه در راستای تحقق عدالت و کرامت انسانها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیأت علمی، دانشجویان، دانش‌آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهشهای علمی که تحت عنوانین پایان‌نامه، رساله و طرحهای تحقیقاتی یا هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد زیر را رعایت نمایند:

ماده ۱- حق نشر و تکثیر پایان‌نامه/ رساله و درآمد‌های حاصل از آنها متعلق به دانشگاه می باشد ولی حقوق معنوی پدید آورندگان محفوظ خواهد بود.

ماده ۲- انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و با تایید استاد راهنمای اصلی، یکی از اساتید راهنما، مشاور و یا دانشجوی مسئول مکاتبات مقاله باشد. ولی مسئولیت علمی مقاله مستخرج از پایان‌نامه و رساله به عهده اساتید راهنما و دانشجو می باشد.

تبصره: در مقالاتی که پس از دانش‌آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه/ رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

ماده ۳- انتشار کتاب و یا نرم افزار و یا آثار ویژه (نثری هنری مانند فیلم، عکس، نقاشی و نمایشنامه) حاصل از نتایج پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی کلیه واحدهای دانشگاه اعم از دانشکده ها، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده ها، پارک علم و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و براساس آیین‌نامه‌های مصوب انجام شود.

ماده ۴- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه یافته‌ها در جشنواره‌های ملی، منطقه‌ای و بین‌المللی که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵- این آیین‌نامه در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۸/۴/۸۷ در شورای پژوهشی و در تاریخ ۲۳/۴/۸۷ در هیأت رئیسه دانشگاه به تایید رسید و در جلسه مورخ ۱۵/۷/۸۷ شورای دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم‌الاجرا است.

«اینجانب سیده مرضیه شهری دانشجوی رشته فیزیک در روزی سال تحصیلی ۱۳۸۶ مقطع کارشناسی ارشد دانشکده علوم پزشکی متعهد می شوم کلیه نکات مندرج در آیین نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهشهای علمی دانشگاه تربیت مدرس را در انتشار یافته‌های علمی مستخرج از پایان‌نامه / رساله تحصیلی خود رعایت نمایم. در صورت تخلف از مفاد آیین نامه فوق‌الاشعار به دانشگاه وکالت و نمایندگی می‌دهم که از طرف اینجانب نسبت به لغو امتیاز اختراع بنام بنده و یا هرگونه امتیاز دیگر و تغییر آن به نام دانشگاه اقدام نماید. ضمناً نسبت به جبران فوری ضرر و زیان حاصله براساس برآورد دانشگاه اقدام خواهم نمود و بدینوسیله حق هرگونه اعتراض را از خود سلب نمودم»

امضا
تاریخ ۹/۹/۹۰

آیین نامه پایان نامه (رساله) های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه (رساله) های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیت های علمی پژوهشی دانشگاه است. بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می شوند:

ماده ۱: در صورت اقدام به چاپ پایان نامه (رساله) ای خود، مراتب را قبلاً به طور کتبی به دفتر "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲: در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه)، عبارت ذیل را چاپ کند:


"کتاب حاضر، حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد نگارنده در رشته فیزیولوژی است که در سال ۱۳۸۹ در دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی دکتر سید جواد میر نجفی زاده، مشاوره دکتر سید محمد فیروزآبادی از آن دفاع شده است.

ماده ۳: به منظور جبران بخشی از هزینه های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اهداء کند. دانشگاه می تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.

ماده ۴: در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تادیه کند.

ماده ۵: دانشجو تعهد و قبول می کند در صورت خودداری از پرداخت های بهای خسارت، دانشگاه مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند، به علاوه به دانشگاه حق می دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده ۴ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تامین نماید.

ماده ۶: اینجانب سیده مرضیه شهیری دانشجوی رشته فیزیولوژی مقطع کارشناسی ارشد تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی: 
تاریخ و امضا: ۹۰/۹/۹

تقدیم به پدر و مادرم

و

ھر آنکه به من آموخت

بر خود فرض می دانم که از رهنمود ها و حمایت های بی دریغ استاد گرانمایه و محقق خستگی ناپذیر، آقای دکتر سید جواد میر نجفی زاده تقدیر و تشکر نمایم .

از استاد مشاور آقای دکتر سید محمد فیروز آبادی به خاطر مشاوره های ارزشمندی که تشکر می کنم .

از اساتید دوره کارشناسی ارشد خود، آقای دکتر سعید سمنانیان، علیرضا مانس، یعقوب فتح الهی، سهراب حاجی زاده، محمد جوان به خاطر همه آنچه از ایشان آموختم تشکر می نمایم .

همچنین افتخار همراهی با آقای علی یدالله پور و خانم مریم زراعتی و سیمین نامور و فاطمه صفری را ارج می نهم به خاطر همراهی همیشگی شان .

چکیده

هدف: یک نوع درمان جدید برای صرع مقاوم به دارو، تحریک الکتریکی مستقیم ناحیه صرعی توسط تحریک الکتریکی با فرکانس پایین (low-frequency stimulation; LFS) می باشد. برای بررسی مکانیسم های اثرات ضد تشنجی LFS، بهینه کردن کمیت های LFS به منظور ایجاد بیشترین کاهش در روند صرعی شدن بسیار مهم می باشد. در این تحقیق برخی از کمیت های LFS از قبیل تأثیر فرکانس، تعداد پالس، و فاصله زمانی بین تحریکات کیندلینگ و اعمال LFS بر میزان کاهش اثرات ضد تشنجی LFS مورد مطالعه قرار گرفت.

مواد و روش ها: در تمامی حیوانات الکتروود تحریک در مسیر پرفورنت و الکتروود ثبات در شکنج دنداندار قرار داده شد. یک گروه از حیوانات فقط تحریکات کیندل کننده را تا زمان کیندل شدن دریافت کردند و در گروه های دیگر الگوهای مختلف LFS به مدت ۲۰ روز به دنبال پایان تحریکات کیندلینگ به حیوانات اعمال شد.

نتایج: در آزمایش اول تعداد پالس مورد آزمایش قرار گرفت. حیوانات به سه گروه مختلف تقسیم شدند و ۴ بسته، ۱ بسته و ۸ بسته LFS (هر بسته شامل ۲۰۰ پالس یک میلی ثانیه ای با فرکانس ۱ هرتز) را ۵ دقیقه پس از اتمام تحریکات کیندلینگ دریافت کردند، گروهی که بیشترین اثر ضد تشنجی را داشت، گروهی بود که ۴ بسته LFS دریافت می کرد بنابراین از این الگوی LFS در آزمایش بعد استفاده شد. در آزمایش دوم ۴ بسته LFS در فواصل زمانی ۳۰ ثانیه و ۳۰ دقیقه پس از پایان تحریکات کیندلینگ اعمال شد. در گروهی که فاصله بین اتمام تحریکات و اعمال LFS ۳۰ ثانیه بود، بیشترین اثر ضد تشنجی مشاهده گردید، بنابراین این الگوی LFS در آزمایش سوم مورد استفاده قرار گرفت. در آزمایش سوم تأثیر LFS در فرکانس های ۰/۲۵ و ۵ هرتز مورد مطالعه قرار گرفت و گروهی که بیشترین اثر ضد تشنجی داشت گروهی بود که LFS را با فرکانس ۰/۲۵ هرتز دریافت کرده بود.

نتیجه گیری: نتایج حاصله نشان داد که کمیت های مختلف LFS نقش مهمی در اعمال اثرات ضد تشنجی دارند. در این میان به نظر می رسد که هر چه فرکانس LFS کمتر و فاصله بین آن و تحریکات کیندل کمتر باشد اثر ضد تشنجی بیشتری خواهد داشت اما بین تعداد پالس های LFS و شدت اثر ضد تشنجی آن رابطه مستقیمی وجود ندارد. و تعیین پارامترهایی از LFS که بیشترین اثر ضد تشنجی را دارد می تواند در شناخت بهتر مکانیسم های درگیر در اثر ضد تشنجی LFS موثر باشد.

کلید واژگان: صرع، تحریک الکتریکی با فرکانس پایین، کیندلینگ

۱	مقدمه و مروری بر مطالعات گذشته
۲	۱-۱ مقدمه
۴	۲-۱ صرع
۵	۳-۱ مدل صرعی کیندلینگ
۵	۱-۳-۱ مراحل رفتاری حملات تشنجی در مدل کیندلینگ
۶	۲-۳-۱ رابطه بین کیندلینگ و صرع در انسان
۶	۳-۳-۱ مکانیسم ایجاد کیندلینگ
۷	۴-۱ تشکیلات هیپوکمپ
۸	۱-۴-۱ شکنج دندانان دار و کیندلینگ
۹	۵-۱ الکتروتراپی
۹	۱-۵-۱ کاربرد الکتروتراپی در درمان صرع
۱۰	۲-۵-۱ تحریک الکتریکی با فرکانس پایین
۱۱	۳-۵-۱ اثرات LFS در کیندلینگ
۱۲	۱-۶-۱ تأثیر تغییرات فرکانس LFS بر اثر بخشی آن
۱۲	۲-۶-۱ تأثیر اعمال LFS در بازه های زمانی متفاوت
۱۲	۷-۱ هدف تحقیق
۱۴	فصل دوم
۱۴	مواد و روش ها
۱۵	۱-۲ آماده سازی مواد و وسایل لازم
۱۵	۲-۱-۱ تهیه الکتروود

۱۶	۲-۲- جراحی حیوانات.....
۱۶	۲-۳- تحریک حیوان.....
۱۸	۲-۴- کمیت های اندازه گیری شده.....
۱۸	۲-۵- گروه های آزمایشی حیوانات به دو گروه کلی تقسیم میشدند:.....
۱۹	۲-۶- روش تجزیه و تحلیل آماری.....
۲۱	فصل سوم.....
۲۱	یافته ها و نتایج.....
۲۲	۳-۱- نتایج.....
۳۲	فصل چهارم.....
۳۲	بحث، نتیجه گیری و پیشنهادها.....
۳۳	۴-۱- بحث و نتیجه گیری.....
۳۷	پیشنهادها.....
۳۸	منابع.....

فهرست شکل ها:

- شکل ۱-۱ نمایشی از ورودی و خروجی های شکنج دندار..... ۸
- شکل ۱-۲: دستگاههای تحریک کننده و ثبات ۱۷
- شکل ۲-۲ نمایش دیاگرام زمانی انجام پروسه اعمال تحریکات کیندلینگ و LFS..... ۱۹
- شکل ۳-۱ تاثیر اعمال ۱،۴،۸ بسته LFS بر مدت زمان تخلیه متعاقب روزانه طی روند کیندلینگ مسیر پرفورنت..... ۲۳
- شکل ۳-۲ تاثیر اعمال ۱،۴،۸ بسته LFS بر مدت زمان تخلیه متعاقب روزانه طی روند کیندلینگ مسیر پرفورنت در طی ۲۰ روز..... ۲۴
- شکل ۳-۳ تاثیر اعمال ۱،۴،۸ بسته LFS بر بروز مراحل رفتاری تشنج طی روند کیندلینگ مسیر پرفورنت..... ۲۴
- شکل ۳-۴ تاثیر اعمال ۱،۴،۸ بسته LFS در بسته های مختلف بر بروز مراحل رفتاری تشنج طی روند کیندلینگ مسیر پرفورنت در طی ۲۰ روز..... ۲۵
- شکل ۳-۵ تاثیر اعمال LFS در فواصل متفاوت پس از پایان تحریکات کیندلینگ..... ۲۶
- شکل ۳-۶ تاثیر اعمال LFS در فواصل متفاوت پس از پایان تحریکات کیندلینگ..... ۲۶
- شکل ۳-۷ تاثیر اعمال LFS در فاصله های مختلف پس از پایان تحریکات کیندلینگ بر بروز مراحل رفتاری تشنج طی روند کیندلینگ مسیر پرفورنت..... ۲۷
- شکل ۳-۸. تاثیر اعمال LFS در فاصله های مختلف پس از پایان تحریکات کیندلینگ بر بروز مراحل رفتاری تشنج طی روند کیندلینگ مسیر پرفورنت در طی ۲۰ روز..... ۲۸
- شکل ۳-۹. تاثیر اعمال LFS در فاصله های مختلف پس از پایان تحریکات کیندلینگ بر مجموع مراحل تشنجی در هر روز پس از هر تحریک کیندلینگ طی روند کیندلینگ مسیر پرفورنت در ۲۰ روز..... ۲۹

شکل ۳-۱۰ تأثیر اعمال LFS با فرکانس های مختلف طی روند کیندلینگ مسیر

پرفورنت..... ۲۹

شکل ۳-۱۱ تأثیر اعمال LFS با فرکانس های مختلف طی روند کیندلینگ مسیر

پرفورنت..... ۳۰

شکل ۳-۱۲ تأثیر اعمال LFS با فرکانس های مختلف طی روند کیندلینگ مسیر پرفورنت بر بروز مراحل رفتاری

تشنج..... ۳۱

شکل ۳-۱۳ تأثیر اعمال LFS با فرکانس های مختلف طی روند کیندلینگ مسیر پرفورنت بر بروز مراحل رفتاری

تشنج..... ۳۱

مقدمه و ضروری بر

مطالعات گذشته

۱- مقدمه

صرع^۱ یک اختلال نورولوژیک با شیوع حدود یک درصد است که مشخصه آن تشنج های غیرقابل پیش بینی و دوره ای است [۱, ۲]. شایعترین نوع صرع در انسان صرع لوب گیجگاهی^۲ است [۳]. در این نوع صرع، تشکیلات هیپوکمپ از جمله ناحیه شکنج دنداندار نقش مهمی در عمومی شدن تشنجات دارد. کیندلینگ^۳ مدل مناسبی برای مطالعه روند صرع زایی^۴ است [۴, ۵]. در این مدل استفاده از تحریکات الکتریکی زیر آستانه ای تکراری در نواحی خاصی از مغز جلویی نظیر هیپوکمپ، به تدریج سبب بروز رفتارهای تشنجی و در نهایت سبب ایجاد تشنجات عمومی می شود. در میان نواحی مختلف مغز، شکنج دنداندار، به عنوان بخشی از تشکیلات هیپوکمپ (که نقش مهمی در صرع لوب گیجگاهی دارد)، یکی از نواحی حساس برای ایجاد کیندلینگ است [۶, ۷]. مطالعات مورفولوژیک، الکتروفیزیولوژیک و فارماکولوژیک تشابهات برجسته ای را بین کیندلینگ و صرع لوب گیجگاهی انسان آشکار کرده است [۶].

وقوع تشنج در حدود ۲۵ درصد از بیماران صرعی، با دارو درمانی قابل کنترل نمی باشد [۸]. درمان جراحی نیز تنها در صورت تک کانونی بودن صرع قابل استفاده است و عوارض غیرقابل برگشتی را به دنبال دارد. در دو دهه اخیر تحریک الکتریکی مغز به عنوان یک درمان کمکی و گاهی اصلی در بیماران صرعی مقاوم به درمان مورد توجه قرار گرفته است. تحریک الکتریکی (عمدتاً با فرکانس بالا) در نواحی عمقی مختلفی از مغز برای درمان صرع اعمال شده است [۹]. اما در مطالعات *in vivo* و *in vitro* اثرات ضد تشنجی تحریک با فرکانس پایین ۵ نیز مشاهده شده است [۸, ۱۰].

¹ epilepsy

² Temporal lobe epilepsy

³ Kindling

⁴ Epileptogenesis

هر چند مکانیسم هایی که^۱ (LFS (Low Frequency stimulation) از طریق آنها اثرات ضد تشنجی خود را اعمال می کند هنوز روشن نشده است، اما شواهدی وجود دارد که نشان می دهد LFS از طریق ایجاد تضعیف طولانی مدت (LTD) و یا ایجاد تضعیف پس از تقویت باعث ایجاد نوعی شکل پذیری سیناپسی می شود^۲ [۱۱]. نشان داده شده است که اعمال تحریک الکتریکی با فرکانس پایین می تواند در درمان صرع مقاوم به دارو مؤثر باشد. همچنین مشخص شده که LFS روند صرعی شدن را کاهش می دهد (۱۲). از آنجا که در آزمایشگاه ما مکانیسم های اثرات ضد تشنجی LFS مورد مطالعه قرار می گیرد، بهینه کردن کمیت های LFS به منظور ایجاد بیشترین کاهش در روند صرعی شدن بسیار مهم می باشد. با توجه به این که کمیت هایی چون فرکانس، تعداد پالس و فاصله زمانی بین تحریکات کیندلینگ و اعمال LFS نقش تعیین کننده ای در میزان کاهش روند صرعی شدن توسط LFS دارند در این تحقیق با تغییر این کمیت ها، بهترین الگوی ممکن برای LFS به منظور مهار روند صرعی زایی مورد بررسی قرار می گیرد. تغییر تعداد پالس در واحد زمان LFS (که برای سهولت نوشتاری در این متن به آن فرکانس LFS اطلاق می شود) باعث تغییر اثر مهاری آن بر روند صرع زایی می شود. [۱۳]. یکی از مهمترین مشخصه های LFS، فرکانس امواج می باشد. بر اساس مطالعات انجام شده، مکانیسم ایجاد LTD بسته به فرکانس LFS تغییر می کند [۱۴]. مطالعه این موضوع که تغییر در فرکانس LFS چه تأثیری بر اثرات ضد تشنجی آن خواهد داشت، می تواند در دستیابی به بهترین الگوی LFS در درمان صرع و تشنج نقش مهمی داشته باشد. بنابراین، در این تحقیق برای بررسی اینکه آیا اثرات LFS در روند صرع زایی می تواند بسته به فرکانس آن باشد، از فرکانس های ۰/۲۵، ۱ و ۵ (فرکانس ۰/۲۵ به عنوان کمترین فرکانس عنوان شده، فرکانس ۵ به عنوان بالاترین فرکانس LFS و ۱ به عنوان متداول ترین فرکانس LFS مطالعه شده) استفاده گردید و تأثیر اعمال LFS با فرکانس های فوق بر روند کیندلینگ مسیر پرفورنت بررسی گردید. برای بررسی اینکه آیا تغییر فاصله بین تحریکات کیندلینگ و اعمال LFS باعث تغییر اثر مهاری آن بر روند صرع زایی می شود، در فواصل زمانی ۳۰ ثانیه، ۵ دقیقه و ۳۰ دقیقه بعد از تحریکات کیندلینگ اعمال شد. همچنین برای بررسی اثر تغییر تعداد پالس های تحریکی LFS این تحریکات به صورت ۱،۴۸ بسته تحریکی

1 low frequency stimulation (LFS)

2 plasticity

به حیوانات اعمال گردید. هر بسته حاوی ۲۰۰ پالس یک میلی ثانیه‌ای (فرکانس یک هرتز) بود و فاصله بین بسته ها پنج دقیقه بود.

۱-۲- صرع

صرع بعد از سخته مغزی شایعترین اختلال نورولوژیک (با شیوع حدود ۱٪ در افراد بالغ و ۲٪ در کودکان) است که حداقل ۵۰ میلیون نفر در دنیا به آن مبتلا هستند [۱۵، ۱۶]. صرع در تمامی گروه‌های سنی دیده می‌شود، اما در میان کودکان و افراد پیر از شیوع بالاتری برخوردار است. شایعترین نوع صرع در افراد بالغ، صرع لوب گیجگاهی^۱ است [۲، ۳]. بطور کلی، به فعالیت الکتریکی غیر طبیعی، همزمان و آشفته دسته ای از نورونها تشنج^۲ گفته می‌شود. اگر این تشنج ها به صورت خودبخودی و راجعه بروز کنند نوعی اختلال عصبی به نام صرع ایجاد می شود [۱۷]. صرع به اشکال مختلف شامل آشفته‌گی در رفتار، حس، حرکت و ادراک دیده می شود. این آشفته‌گی ها ممکن است با تغییر در سطح هوشیاری همراه باشد [۱۵، ۱۶].

انجمن بین المللی مقابله با صرع^۳ در سال ۱۹۸۱ یک تقسیم بندی کلی برای تشنج ها مطرح کرد و آنها را در دو دسته کلی موضعی و عمومی قرار داد [۱۹]. صرع موضعی از ناحیه مشخصی در مغز شروع شده و به دو نوع ساده و پیچیده تقسیم می گردد. نزدیک به ۶۰٪ افراد مصروع، صرع موضعی دارند. در صرع موضعی ساده، فرد مصروع هوشیار باقی می ماند و احساسهایی غیر عادی تجربه می کند. در صرع موضعی پیچیده، سطح هوشیاری نیز کاهش می یابد ولی بندرت احساسهای غیر عادی تجربه می شوند. در صرع لوب گیجگاهی، که از نوع تشنج های موضعی پیچیده بوده و شایعترین نوع صرع در بالغین است [۳]، گاهی اوقات تشنج بطور ثانویه عمومی می گردد^۴. چون کانون های تشنج در این نوع صرع از ساختمان های لوب گیجگاهی منشأ می گیرند، به این نام خوانده می شود [۱۸، ۱۹]. حساسیت بخش های مختلف لوب گیجگاهی به صرع متفاوت است. در ۲۵٪ افراد مصروع، کانون صرع در هیپوکمپ، ۱۰٪ در آمیگدال می باشد [۱۸، ۲۰].

¹ Temporal Lobe Epilepsy

² Seizure

³ International League Against Epilepsy

⁴ Secondary generalized

۱-۳- مدل صرعی کیندلینگ

استفاده از مدل های آزمایشگاهی ایجاد صرع در شناخت هر چه بهتر مکانیسم ها و عوامل دخیل در صرع، ارزیابی داروهای ضد صرع و دستیابی به روش های درمانی مؤثر در این بیماری بسیار مفید می باشد. مدل کیندلینگ یکی از مدل های رایج برای ایجاد صرع لوب گیجگاهی است. در این مدل اعمال مکرر تحریکات الکتریکی که شدت آنها کمتر از آستانه لازم برای ایجاد تشنج رفتاری می باشد، به تدریج موجب بروز رفتار تشنجی در حیوان می گردد. تشنج های حاصل از این مدل مشابه تشنج های موضعی پیچیده است که به صورت ثانویه عمومی می شوند [۲۱].

در حین فرایند کیندلینگ تخلیه های الکتریکی از موضع تحریک به نواحی دیگر در مغز منتشر شده و فعالیت آن نواحی را به گونه ای تغییر می دهند که علائم حرکتی تشنج بوجود می آید. این پاسخهای حرکتی بتدریج عمومی و فراگیر می شوند. اگر تحریکات منحصر به نواحی قشر لیمبیک نظیر آمیگدال یا هیپوکمپ باشد، نمی تواند باعث تشنجات کلونیک اندام های جلویی شود و این نشان می دهد که فعالیت تشنجی لیمبیک بایستی از طریق ساختارهای حد واسط به ساختارهایی در مغز دسترسی پیدا کند که به مراکز حرکتی در مغز و نخاع مرتبط هستند [۲۲].

مزایای کیندلینگ نسبت به سایر مدل های آزمایشگاهی ایجاد صرع عبارت است از: (۱) قابل مشاهده و ارزیابی بودن روند صرع زایی مزمن؛ (۲) قابل کنترل بودن الگوی گسترش و عمومی شدن تشنج و (۳) قابل دستکاری بودن دوره های حمله، بین حمله و پس از حمله [۴].

۱-۳-۱- مراحل رفتاری حملات تشنجی در مدل کیندلینگ

Racine در سال ۱۹۷۲ مراحل رفتاری تشنج را در مدل کیندلینگ براساس شدت به پنج مرحله تقسیم کرد [۶]، که عبارتند از: (۱) حرکات دهان و صورت^۱، (۲) حرکت سر به طرف بالا و پایین^۲ (۳) کلونوس اندام جلویی طرف مقابل نسبت به محل تحریک^۳، (۴) کلونوس اندام های جلویی دو طرف و ایستادن روی هر دو پا^۴، (۵) ایستادن روی هر دو پا و افتادن حیوان^۵. حیوانی که مرحله ۵ تشنج را نشان دهد برای همیشه کیندل می ماند که بیانگر تغییرات ساختاری در مغز است. سرعت پیشرفت مراحل مختلف بالا شاخصی برای ارزیابی روند صرع زایی

¹ Facial clonus

² Head nodding

³ Contralateral forelimb clonus

⁴ Rearing

⁵ Rearing and falling

است. مرحله ۱ و ۲ ناشی از فعالیت الکتریکی اولیه در ناحیه لیمبیک است. اما مرحله ۳ و ۴ مراحل ۳ و ۴ و ۵ بیانگر گسترش تحریک در مدارهای خارج از سیستم لیمبیک است [۲۰].

۱-۳-۲- رابطه بین کیندلینگ و صرع در انسان

کیندلینگ در بسیاری از ویژگی‌های مشابه تشنج‌های موضعی پیچیده در انسان است. این ویژگی‌ها عبارتند از [۲۳]:

۱- الگوهای رفتاری و الکتروانسفالوگرام

۲- حساسیت مشابه به داروهای ضد تشنجی

۳- ایجاد حملات خودبخودی (همانند صرع) پس از تحریکات بسیار زیاد و بروز متوالی مرحله

پنج تشنج

۴- ایجاد تغییر پایدار در عملکرد مغز به دنبال کامل شدن کیندلینگ

بنابراین، کیندلینگ به عنوان مدلی مناسب برای بررسی تغییرات سلولی که در صرع اتفاق می‌افتد، به صورت گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد. شواهدی مبنی بر وقوع پدیده کیندلینگ در انسان نیز وجود دارد [۲۴].

۱-۳-۳- مکانیسم ایجاد کیندلینگ

مکانیسم‌های متنوعی را در ایجاد کیندلینگ دخیل می‌دانند از جمله افزایش فعالیت گیرنده‌های گلوتاماتی، تقویت سیناپسی مشابه LTP، افزایش ترشح گلوتامات (مهمترین نوروترانسمیتر تحریکی مغز) از نورون پیش سیناپسی، کاهش برداشت گلوتامات از فضای سیناپسی، ایجاد نورون‌های جدید^۱ جوانه زدن فیبرهای خزه‌ای، افزایش بیان ژنی فاکتورهای نوروتروفیک و از بین رفتن اجتماعات نورونی ویژه و ایجاد ارتباطات سیناپسی جدید که سبب تحریک مداوم مسیرهای تحریکی می‌شود. این یافته‌ها براساس مطالعات نورواناتومی، نوروفارماکولوژی، بیوشیمی، الکتروفیزیولوژی و بیولوژی سلولی - مولکولی به دست آمده است [۴-۱].

به طور کلی سه فرضیه درباره مکانیسم‌های احتمالی دخیل در کیندلینگ مطرح شده است [۲۵],

[۲۶]:

^۱ Neurogenesis

۱- فرضیه تقویت سیناپسی^۱: کیندلینگ باعث افزایش دامنه پتانسیل پس سیناپسی تحریکی^۲ می‌گردد. بنابراین، احتمالاً کیندلینگ از طریق مکانیسم های مشابه تقویت طولانی مدت ایجاد می‌شود.

۲- فرضیه نورون صرعی^۳: در خصوصیات ذاتی نورون های حساس در طی کیندلینگ تغییر بوجود می‌آید، مثل تغییر در عملکرد کانالهای یونی و پمپ ها. چنین تغییراتی باعث ناپایداری سلول ها و در نتیجه شلیک های دسته جمعی^۴ می‌شود. این شلیک های دسته جمعی شامل دپولاریزاسیون هایی با دامنه بزرگ می‌باشند که به دنبال آن دپولاریزاسیون های کوتاه مدت (امواج تخلیه متعاقب) رخ می‌دهد و در نهایت به ساختمان های دیگر سیر می‌کند.

۳- فرضیه عدم مهار^۵: مهار عملکرد سیستم های گابارژیک و کاتکول آمینی در مطالعات فارماکولوژیکی باعث تسهیل در روند کیندلینگ می‌شود.

هیپوکمپ یکی از نواحی مغزی است که نقش مهمی در ایجاد صرع در انسان دارد و در مدل کیندلینگ هم بسیار مورد مطالعه قرار گرفته است. کیندلینگ باعث تغییرات گوناگونی در هیپوکمپ از جمله جوانه زدن آکسونهای سلولهای گرانولی شکنج دنداندار، کاهش تراکم نورونی به ویژه در ناحیه نافی شکنج دنداندار و افزایش اندازه این ناحیه می‌شود [۲۷].

۱-۴- تشکیلات هیپوکمپ

تشکیلات هیپوکمپ از هیپوکمپ، شکنج دنداندار و ساییکولوم بوجود آمده است. مطالعات آناتومیک نشان داده است که در صرع لوب گیجگاهی تغییرات مورفولوژیک قابل توجهی در هیپوکمپ ایجاد می‌شود. بیشترین تغییرات بوجود آمده شامل از دست رفتن نورون ها در شکنج دنداندار و لایه هر می CA1 و CA3 و جوانه زدن فیبرهای خزه ای است [۲۷، ۲۸]. در صرع لوب گیجگاهی الگوی خاصی از مرگ سلولی بویژه در شکنج دنداندار دیده می‌شود. علی‌رغم اینکه مرگ سلولی در اینترونورها ایجاد می‌شود، مطالعات الکتروفیزیولوژیک نشان می‌دهد که مهار در سلولهای گرانولی شکنج دنداندار حتی افزایش نیز می‌یابد [۲۹]. علاوه بر تغییراتی که در تارهای عصبی ایجاد می‌شود، بیان و عملکرد گیرنده های نوروترانسمیترها نیز دچار تغییر می‌شود. به طور

¹ Synaptic potentiation

² EPSP

³ Epileptic neuron

⁴ Bursts

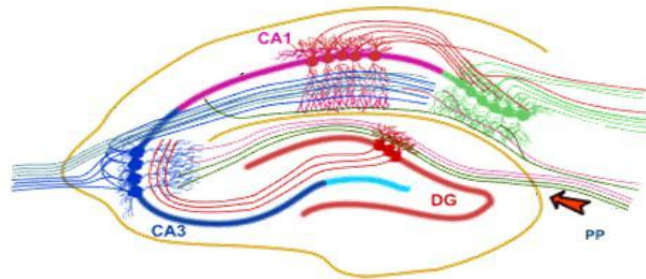
⁵ Disinhibition

مثال، تغییرات برجسته ای در عملکرد گیرنده های GABAA سلولهای گرانولی شکنج دنداندار وجود می آید و دامنه جریان های پس سیناپسی مهار در سلول های گرانولی شکنج دنداندار در حیوانات صرعی افزایش می یابد [۳۰].

شکنج دنداندار دارای دسته ای از تارهای آوران می باشد که از مسیر پرفورنت به هیپوکمپ وارد می شود. خروجی اصلی شکنج دنداندار فیبرهای خزه ای هستند که به سلول های هرمی ناحیه CA3 هیپوکمپ وارد می شوند (شکل ۱-۱).

۱-۴-۱- شکنج دنداندار و کیندلینگ

این ناحیه نقش مهمی در صرع لوب گیجگاهی دارد و یکی از نواحی حساس برای ایجاد کیندلینگ است [6, 7]. کیندلینگ باعث تقویت مدارهای مهار و تحرکی در شکنج دنداندار می شود [31, 32]. به طور مثال نشان داده شده است که کیندلینگ شیب پتانسیل های پس سیناپسی میدانی و دامنه اسپایک های دسته جمعی را افزایش می دهد [33, 34]. علاوه بر این، کیندلینگ در ناحیه شکنج دنداندار تضعیف اولیه زوج پالس (۵۰-۱۰ میلی ثانیه) و تضعیف تأخیری زوج پالس (۱۰۰۰-۱۵۰ میلی ثانیه) را تقویت می کند که ممکن است ناشی از تقویت در انتقال سیناپسی نورنهای مهار باشد. کیندلینگ تسهیل زوج پالس (۷۰-۱۰۰ میلی ثانیه) را نیز در این ناحیه کاهش می دهد [35].



شکل ۱-۱- نمایشی از ورودی و خروجی های شکنج دنداندار؛ DG: Dentate gyrus, PP: Perforant pathway [۳۶]