بسم الله الرحمن الرحيم

وزارت علوم، تحقیقات و فناوری

دانشگاه دامغان

دانشکده زیست شناسی

پایان‌نامه کارشناسی ارشد زیست شناسی (فیزیولوژی جانوری)

بررسی نقش گیرنده های اورکسینی هیپوکامپ در تغییر محتوی گلوتامات و گابای هیپوکامپی، به دنبال تشنج ناشی از PTZ در موش صحرایی نر

توسط:

الهام گودرزی

استاد راهنما:

دکترمحمود اله‌دادی سلمانی

استادان مشاور:

دکتر تقی لشکر بلوکی

دکتر ایران گودرزی

بهمن ماه ۱۳۹۲

وزارت علوم، تحقیقات و فناوری

دانشگاه دامغان

دانشکده زیست شناسی

پایان‌نامه کارشناسی ارشد زیست شناسی (فیزیولوژی جانوری)

بررسی نقش گیرنده های اورکسینی هیپوکامپ در تغییر محتوی گلوتامات و گابای هیپوکامپی، به دنبال تشنج ناشی از PTZ در موش صحرایی نر

توسط:

الهام گودرزی

استاد راهنما:

دکترمحمود الهدادی سلمانی

استادان مشاور:

دکتر تقی لشکر بلوکی

دکتر ایران گودرزی

بهمن ماه ۱۳۹۲

تعهدنامه‌ی اصالت پایان نامه دانشگاه دامغان

اینجانب **الهام گودرزی** دانش‌آموخته‌ی مقطع کارشناسی ارشد رشته‌ی **زیست‌شناسی** گرایش **فیزیولوژی جانوری** دانشکده‌ی **زیست** دانشگاه **دامغان** به شماره دانشجویی **۹۰۲۹۴۰۰۴** که در تاریخ **۱۳۹۲/۱۱/۲۸** از پایان‌نامه‌ی خود تحت عنوان **بررسی نقش گیرنده‌های اورکسینی هیپوکامپ در تغییر محتوی گلوتامات و گابای هیپوکامپی، به دنبال تشنج ناشی از PTZ در موش صحرایی نر** دفاع نموده‌ام، متعهد می‌شوم که:

۱) این پایان‌نامه را قبلاً برای دریافت هیچ گونه مدرک تحصیلی یا به عنوان هرگونه فعالیت پژوهشی در سایر دانشگاه‌ها و موسسات آموزشی و پژوهشی داخل و خارج کشور ارائه ننموده‌ام.

۲) این پایان‌نامه حاصل پژوهش انجام شده توسط اینجانب می‌باشد و در موارد استفاده از نتایج دیگران به مرجع مورد استفاده استناد شده است.

۳) در کلیه مراحل انجام این پایان‌نامه، در مواردی که از موجود زنده (یا بافت‌های آن‌ها) استفاده شده است، ضوابط و اصول اخلاقی علمی رعایت شده است

٤) چنانچه بعد از فراغت از تحصیل، قصد استفاده یا هرگونه بهره‌برداری اعم از نشر کتاب، ثبت اختراع و ... از این پایان‌نامه را داشته باشم، از حوزه‌ی معاونت پژوهشی و فنّاوری دانشگاه دامغان، مجوزهای لازم را اخذ نمایم.

۵) در صورت ارائه مقاله‌ی مستخرج از این پایان‌نامه در همایش‌ها، کنفرانس‌ها، سمینارها، گردهمایی‌ها و انواع مجلات، نام دانشگاه دامغان را در کنار نام نویسندگان (دانشجو و اساتید راهنما و مشاور) ذکر نمایم.

٦) چنانچه در هر مقطع زمانی، خلاف موارد فوق ثابت شود، عواقب ناشی از آن (منجمله ابطال مدرک تحصیلی، طرح شکایت توسط دانشگاه و ...) را می‌پذیرم و دانشگاه دامغان را مجاز می‌دانم با اینجانب مطابق ضوابط و مقرّرات مربوطه رفتار نماید.

۷) مسئولیت صحّت و سقم تمامی مندرجات پایان‌نامه‌ی تحصیلی خود را بر عهده می‌گیرم.

نام و نام خانوادگی دانشجو: الهام گودرزی

امضاء:

تاریخ: ۹۲/۱۲/۲۰

تمامی حقوق مادّی و معنوی مرتبت بر نتایج، ابتکارات، اختراعات، کتاب و نرم افزار حاصل از انجام این پایان‌نامه، متعلق به **دانشگاه دامغان** می‌باشد. نقل مطلب از این اثر، با رعایت مقرّرات مربوطه و ذکر منبع بلامانع است.

به نام خدا

بررسی نقش گیرنده‌های اورکسینی هیپوکامپ در تغییر محتوی گلوتامات هیپوکامپی، به دنبال تشنج ناشی از PTZ در موش صحرایی نر

به وسیله‌ی:

الهام گودرزی

پایان نامه‌ی:

ارائه شده به تحصیلات تکمیلی دانشگاه به عنوان بخشی از فعالیت‌های تحصیلی لازم برای اخذ درجه‌ی کارشناسی ارشد

در رشته‌ی:

زیست‌شناسی (گرایش فیزیولوژی جانوری)

از دانشگاه دامغان

ارزیابی و تایید شده توسط کمیته پایان نامه با درجه عالی

دکتر محمود الهدادی سلمانی، استادیار رشته زیست شناسی گرایش فیزیولوژی جانوری، دانشکده زیست شناسی، دانشگاه دامغان (استاد راهنما)

دکتر نقی لشکر بلوکی، استادیار رشته زیست شناسی گرایش نوروفیزیولوژی، دانشکده زیست شناسی، دانشگاه دامغان (استاد مشاور)

دکتر ایران گودرزی، استادیار رشته زیست شناسی گرایش فیزیولوژی جانوری، دانشکده زیست شناسی، دانشگاه دامغان (استاد مشاور)

دکتر کتایه ابراری، استادیار رشته زیست شناسی گرایش فیزیولوژی جانوری، دانشکده زیست شناسی، دانشگاه دامغان (داور)

دکتر محمد محمدزاده، استادیار رشته فیزیولوژی انسانی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار (داور)

دکتر مریم حاجی قاسم کاشانی استادیار رشته علوم تشریح دانشکده زیست شناسی دانشگاه دامغان (نماینده تحصیلات تکمیلی)

تقدیم با بوسه ای بر دامان سبز مادر مهربانم و بر دستان پر مهر و زحمت کش پدرم،

دو عشق پاک زندگی ام،

که تمام هستی ام را فدای یک لحظه لبخندشان می کنم

و

یگانه برادر عزیزم حامد، که وجودش تکیه گاه قلبم و حضورش مایه دلگرمی لحظه لحظه زندگی ام است.

اینک در پایان این مسیر، شاکر پروردگاری هستم که در طول این راه همواره یاری ام نمود. . .

خدایی که نعمت هایش قابل شمارش نیست و باران الطافش همواره بر جاده ی زندگی ام باریده است،

ای آنکه زنده از نفس توست جان من

آن دم که با توام، همه عالم ازان من

و سپاسگزار پدر و مادر عزیزم هستم که در تمامی عرصه های زندگی همواره پشتیبان و همراه من هستند،

و برادر مهربانم. . . که حضورش گرمابخش وجودم است،

و با تقدیر و تشکر بی کران از استاد راهنمای گرانقدرم، جناب آقای دکتر محمود اله دادی سلمانی که همواره راه گشا و راهنمای من

بودند و الگوی بی نظیر صبر، پشتکار و استقامت، در زندگی ام خواهند بود،

و با سپاس فراوان از اساتید مشاور محترم، جناب آقای دکتر تقی لشکر بلوکی و سرکار خانم دکتر ایران گودرزی که هرگز حمایت

و راهنمایی خود را از من دریغ ننموده اند،

و با تشکر از داوران گرامی سرکار خانم دکتر کتانه ابراری و آقای دکتر محمد محمدزاده که زحمت قرائت و داوری این پایانامه را به

عهده گرفتند،

و با سپاس از سرکار خانم نفری و جناب آقای کوشا، کارشناسان آزمایشگاه، که در مراحل این پژوهش یاری ام کردند.

چکیده

بررسی نقش گیرنده های اورکسینی هیپوکامپ در تغییر محتوی گلوتامات و گابای هیپوکامپی، به دنبال تشنج ناشی از PTZ در موش صحرایی نر

بوسیله‌ی:
الهام گودرزی

مقدمه: اورکسین در تعدادی از فرایندهای رفتاری و فیزیولوژی شامل تغذیه، متابولیسم، مسیرهای پاداش، درد و اضطراب دخالت دارد. اورکسین با اثر بر تحریک‌پذیری نورونی، منحر به فعالیت صرعی می‌شود. توزیع گیرنده‌های اورکسینی در هیپوکامپ، به عنوان اصلی‌ترین مرکز درگیر در صرع لوب تمپورال، پیشنهاد کننده‌ی نقش مهم احتمالی اورکسین در ایجاد تشنج می‌باشد در این مطالعه نقش گیرنده ۱ و ۲ هیپوکامپی اورکسین بر تشنج و محتوی گلوتامات و گابا مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: مهارگر گیرنده ۱ (SB-334867) و ۲ (TCS-OX2-29) اورکسین به صورت دوطرفه از طریق کانول‌های جداگانه درون هر دو هیپوکامپ تزریق شد. مدل کاربردی پنتیلن‌تترازول (PTZ) وریدی برای ایجاد رفتارتشنجی مورد استفاده قرار گرفت. سپس، محتوای گلوتامات و گابای کل هیپوکامپی توسط روش بیوشیمیایی اندازه‌گیری شد.

نتایج: تزریق هیپوکامپی مهارگر گیرنده ۱ اورکسین (SB) در غلظت ۵۰ نانومول، کاهش مراحل و مدت تشنج و کاهش محتوی گلوتامات را نشان داد در حالیکه باعث افزایش محتوی گابا شد. همچنین SB با غلطت ۲۰۰ نانومول، کاهش مراحل و مدت تشنج و محتوی گلوتامات را نشان داد اما تغییری در محتوی گابا نداد. مهارگر گیرنده ۲ اورکسین (TCS) در غلظت ۲۰ نانومول، کاهش مراحل و مدت تشنج مشاهده شد و تغییری در محتوی گلوتامات و گابا نشان نداد. غلظت TCS ۴۰ نانومول تأثیری در تشنج و محتوی گابا نداشت در صورتیکه باعث کاهش محتوی گلوتامات شد. تجویز همزمان SB در غلظت ۵۰ نانومول و TCS در غلظت ۴۰ نانومول و همچنین SB غلظت ۲۰۰ نانومول و TCS در غلظت ۴۰ نانومول باعث کاهش مدت و مراحل تشنج محتوی گلوتامات شد ولی محتوی گابا افزایش یافت.

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که مهارگر گیرنده ۱ اورکسین شدت تشنج و محتوی گلوتامات را کاهش داد در صورتیکه باعث افزایش محتوی گابا شد. مهارگر گیرنده ۲ اورکسین اثر ضد تشنجی برجسته تری را در غلظت پایین‌تر و کاهش محتوی گلوتامات در غلظت بالاتر را نشان داد. به طور کلی، آنتاگونیست رسپتور اورکسین خاصیت ضد تشنجی را نشان داد که پیشنهاد کننده نقش احتمالی، برای کنترل تشنج می‌باشد.

لغات کلیدی: مهارگرهای گیرنده اورکسین، PTZ، تشنج، گلوتامات و گابا

فهرست مطالب

عنوان .....صفحه

فصل اول: مروری بر مطالعات گذشته
۱-۱- صرع ۱
۱-۱-۱- انواع تشنج ۳
۱-۱-۲- تشنج در بیماران صرعی ۶
۱-۱-۳- PTZ و تشنج ۷
۱-۱- ۴- مناطق مستعد صرع و تشنج ۱۰
۱-۲- هیپوکامپ ۱۱
۱-۲-۱- مدارهای هیپوکامپ ۱۲
۱-۲-۲- نقش هیپوکامپ در صرع ۱۴
۱-۲-۳- هیپوکامپ و صرع‌زایی ۱۴
۱-۳- صرع و غلظت انتقال دهنده‌های آمینواسیدی ۱۵
۱-۳-۱- گیرنده‌های گلوتامات ۱۶
۱-۳-۱-۱- متابولیسم گلوتامات ۱۷
۱-۳-۲- گیرنده های گابا ۱۸
۱-۳-۲-۱- متابولیسم گابا ۱۹
۱-۳-۳- نقش گلوتامات و گابا در هیپوکامپ ۲۰
۱-۳-۳-۱- نقش گلوتامات در هیپوکامپ ۲۱
۱-۳-۳-۲- نقش گابا در هیپوکامپ ۲۱
۱-۳-۴- نقش گلوتامات و گابا در صرع ۲۲
۱-۳-۴-۱- نقش گلوتامات در صرع ۲۲
۱-۳-۴-۲- نقش گابا در صرع ۲۲
۱-۴- سیستمهای تعدیلی ۲۳
۱-۴-۱- سیستمهای اورکسینی ۲۳
۱-۴-۱-۱- نقش اورکسین در فیزیولوژی بدن ۲۶
۱-۴-۱-۱-۱- غلظت اورکسین در طول شبانه روز و تنظیم خواب و بیداری ۲۷
۱-۴-۱-۲- ژن بیان کننده اورکسین ۲۸
۱-۴-۱-۳- گیرنده های اورکسین در مغز ۳۰
۱-۴-۱-۳-۱- گیرنده ۱ اورکسین ۳۱

۱-۴-۱-۳-۲- گیرنده ۲ اورکسین ۳۱
۱-۴-۱-۳-۳- مقایسه گیرنده ۱و ۲ اورکسین ۳۱
۱-۴-۱-۳-۴- انتقال پیام‌های سلولی از طریق گیرنده های اورکسینی ۳۱
۱-۴-۱-۳- ۵-توزیع گیرنده‌های اورکسین در مغز ۳۴
۱-۴-۱-۳-۶- ارتباط منطقه توزیع با نقش گیرنده اورکسین در مغز ۳۵
۱-۴-۱-۳-۷- توزیع گیرنده‌های اورکسین در هیپوکامپ ۳۷
۱-۴-۱- ۴- اورکسین و صرع ۳۸
تعریف مسئله: ارتباط اورکسین و هیپوکامپ در حملات صرعی ۳۹
اهداف تحقیق ۴۰
فرضیه‌های تحقیق ۴۰
فصل دوم: مواد و روش‌ها
۲-۱- دستگاه‌ها، وسایل و مواد مورد استفاده در کانول‌گذاری و تزریق ۴۱
۲-۱-۱- مواد و داروهای مورد استفاده ۴۱
۲-۱-۲- دستگاه‌ها و وسایل مورد نیاز جهت کانول گذاری ۴۱
۲-۱-۳- دستگاه‌ها و وسایل مورد نیاز جهت تزریق دارو ۴۲
۲-۲- دستگاه‌ها و وسایل مورد نیاز جهت قربانی و خارج کردن مقطع مغزی حیوان ۴۲
۲-۳- دستگاه‌ها، وسایل و مواد مورد نیازجهت سنجش گلوتامات، گابا، پروتئین ۴۲
۲-۴- شرایط نگهداری حیوانات ۴۴
۲-۵- روش کانول گذاری در هیپوکامپ ۴۴
۲-۵-۱- ارزیابی تأیید محل کانول گذاری ۴۶
۲-۶- تزریق دارو ۴۷
۲-۶-۱- تزریق هیپوکامپی دارو از طریق کانول راهنما ۴۷
۲-۶-۱-۱- ارزیابی تأیید تزریق هیپوکامپی دارو ۴۷
۲-۶-۲- تزریق داروی تشنج‌زای پنتیلن تترازول از طریق ورید دمی ۴۸
۲-۷- مطالعات رفتاری ۵۱
۲-۷-۱- طبقه‌بندی رفتارهای تشنجی حیوان ۵۱
۲-۷-۲- گروههای آزمایشی مطالعات رفتاری ۵۲
۲-۸- روش تعیین غلظت گلوتامات، گابا، پروتیئن ۵۵
۲-۸-۱- هموژن کردن نمونه‌ها ۵۵
۲-۸-۱-۱- تعیین غلظت گلوتامات درون هیپوکامپ ۵۵
۲-۸-۱-۲- تعیین غلظت گابا درون هیپوکامپ ۵۶
۲-۸-۱-۳- تعیین غلظت پروتئین درون هیپوکامپ ۵۸

۲-۹- روشهای آماری تجزیه و تحلیل اطلاعات ۵۸
فصل سوم: نتایج
۳-۱- نتایج مطالعات رفتاری ۵۹
۳-۱-۱- ارزیابی تأیید محل کانول‌گذاری در هیپوکامپ ۵۹
۳-۱-۲- ارزیابی تأیید تزریق دارو ۶۰
۳-۲- بررسی اثر مهارگر گیرنده ۱و ۲ اورکسین بر تشنج ناشی از پنتیلن تترازول ۶۱
۳-۲-۱- اثر بر مراحل تشنجی ۶۱
۳-۲-۲- تغییرات حجم پنتیلن تترازول تزریق شده تا شروع اولین نشانه تشنج ۶۴
۳-۲-۳- اثر بر مدت زمان نهفته ۶۴
۳-۲-۴- اثر بر مدت زمان مراحل تشنجی ۶۶
۳-۳- نتایج مطالعات سنجش بیوشیمیایی ۶۸
۳-۳-۱- بررسی اثر مهار گیرنده ۱و ۲ اورکسین در تغییر گلوتامات کل هیپوکامپی به دنبال تشنج ناشی از PTZ ۶۸
۳-۳-۲- بررسی اثر مهارگر گیرنده ۱و ۲ اورکسین در تغییر گابای کل هیپوکامپی به دنبال تشنج ناشی از PTZ ۷۰
فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری
۴-۱- نتایج مطالعات رفتاری ۷۳
۴-۱-۱- تزریق هیپوکامپی مهارگر گیرنده ۱ اورکسین اثر ضد تشنجی معنی‌داری نشان داد ۷۳
۴-۱-۱-۲- تزریق هیپوکامپی مهارگر گیرنده ۲ اورکسین اثر ضد تشنجی ضعیف‌تری نشان داد ۷۴
۴-۱-۱-۳- تزریق هیپوکامپی همزمان مهارگر گیرنده ۱ و ۲ اورکسین اثر ضد تشنجی را نشان داد ۷۵
۴-۲-۱- نتایج مطالعات سنجش بیوشیمیایی ۷۷
۴-۲-۱- تزریق هیپوکامپی مهارگر ۱ ، ۲ و همزمان هر دو نوع گیرنده اورکسین منجر به تغییر محتوی گلوتامات و گابای کل هیپوکامپی می‌شود ۷۷
نتیجه‌گیری کلی ۸۰
پیشنهادات ۸۱
فصل پنجم: منابع
منابع ۸۲

فهرست جداول

عنوان .....صفحه

جدول۱-۱- طبقه‌بندی تشنج‌ها ۶
جدول۱-۲- انواع مدل‌های حیوانی برای بررسی اختلال صرع..... ۷
جدول۱-۳- جدول تراکم توزیع mRNA گیرنده ۱ و ۲ اورکسین در مناطق مختلف مغز موش صحرایی.....۳۶
جدول۱-۴- جدول تراکم توزیع گیرنده۱ و ۲ اورکسین در تشکیلات ساختاری هیپوکامپ مغز موش صحرایی..... ۳۷

فهرست شکل‌ها

عنوان .....صفحه

شکل۱-۱- مراحل پیشرفت صرع زایی ۲
شکل۱-۲- مدل‌های حیوانی تشنج ۸
شکل۱-۳- موقعیت هیپوکامپ در مغز ۱۱
شکل۱-۴- سه مسیر اصلی آوران در هیپوکامپ. یک مدار ساده لوپ سه سیناپسی و ارتباطات آن ۱۳
شکل۱-۵- یک نمونه از تشکیلات مجدد سیناپسی تحریکی و مهاری در شکنج دندانه‌دار بافت صرعی ۱۵
شکل۱-۶- وقایع سیناپس گلوتامینرژیک ۱۸
شکل۱-۷- وقایع سیناپس گاباارژیک ۲۰
شکل۱-۸- ارتباطات تکامل نژادی خانواده سکرتین (GPCRS)..... ۲۴
شکل۱-۹- شناسایی MRNA اورکسین ۲۶
شکل۱-۱۰- ارتباط فیزیولوژی بدن با سیستم اورکسین..... ۲۷
شکل۱-۱۱- فرایندهای پس از ترجمه پری‌پرواورکسین ۲۸
شکل۱-۱۲- باند شدن اورکسین A وB به گیرنده های ۱ و ۲ اورکسین ۲۹
شکل۱-۱۳- توالی اسید آمینه اورکسین A و B در موش صحرایی و انسان ۲۹
شکل۱-۱۴- نمایش انتقال پیام‌های داخل سلولی سیستم گیرنده های اورکسین ۳۰
شکل۱-۱۵- مسیر اصلی پیام‌های گیرنده ۱ و۲ اورکسین ۳۲
شکل۱-۱۶- مکانیسم پیام‌های اورکسین..... ۳۴
شکل۱-۱۷- تصویر شماتیکی از برش سهمی مغز موش صحرایی ۳۵
شکل۲-۱- کانول گذاری در هیپوکامپ در مغز موش صحرایی توسط دستگاه استرئوتاکس.. ۴۶
شکل۲-۲- تزریق هیپوکامپی دارو از طریق کانول توسط پمپ تزریقی سرنگی قابل تنظیم در موش صحرایی..... ۴۷
شکل۲-۳- تزریق وریدی PTZ توسط پمپ تزریق سرنگی قابل تنظیم ۴۸
شکل۲-۴- تزریق وریدی PTZ توسط پمپ تزریق سرنگی قابل تنظیم در موش صحرایی ... ۵۰

شکل۲-۵- دستگاه اسپکتروفتومتر ۵۵
شکل۲-۶- انتقال نمونه به ظرف ۹۶ خانه‌ای ۵۶
شکل۲-۷- دستگاه اسپکتروفلورومتر..... ۵۷
شکل۳-۱- تطبیق مختصات هیپوکامپ اطلس پاکسینوس با محل کانول‌گذاری..... ۵۹
شکل۳-۲- تأیید تزریق دارو در هیپوکامپ ۶۰
شکل۳-۳- مقایسه میانگین مراحل تشنجی بین گروه‌های آزمایشی ۶۳
شکل۳-۴- مقایسه درصد توزیع مراحل تشنجی در گروه‌ها ۶۳
شکل۳-۵- مقایسه مقدار حجم تزریق شده پنتیلن تترازول تا شروع اولین مرحله تشنج ۶۵
شکل۳-۶- مقایسه مدت زمان نهفته ۱ و ۲ در گروه‌ها..... ۶۵
شکل۳-۷- مقایسه مدت زمان مراحل تشنجی ۶۷
شکل۳-۸- مقایسه میزان غلظت گلوتامات کل هیپوکامپی..... ۶۹
شکل۳-۹- مقایسه میزان غلظت گابای کل هیپوکامپی..... ۷۱

فصل اول

مروری بر مطالعات گذشته

۱-۱- صرع

صرع یکی از متداولترین، اختلالات عصبی مزمن محسوب می‌شود که بیش از ۳ ٪ جمعیت را در همه سنین تحت‌تأثیر قرار داده است و با تشنج‌های تکرارشونده بدون پیش‌بینی تشخیص داده می‌شود [۱]. صرع از اوایل دوران باستان شناخته شد و علت تشنجات صرعی را با دلایل عجیب و غریب حلول شیطان و ارواح خبیثه در جسم انسان عنوان می‌کردند [۲].

صرع‌شناسی نوین توسط جکسون در سال ۱۸۷۰ آغاز شد، جاسبر و همکارانش مطالعات صرع‌شناسی را ادامه دادند و در نهایت در سال ۱۹۲۹ توسط هانس برگر با کشف الکتروانسفالوگرافی، دیدگاه جدیدی در مورد صرع و درمان آن عنوان شد به طور کلی صرع یک حمله ناگهانی، موقت و غیرطبیعی همراه با تشنج‌های مکرر و گاهاً بیهوشی می‌باشد [۳, ۴]، به بیان دیگر صرع یک اختلال عصبی مزمن است، که در اثر فعالیت الکتریکی نابجا در مغز به وجود می‌آید و باعث حملات خودبخودی می‌شود. اساس پاتوفیزیولوژی صرع، ناهماهنگی بین سیستم تحریک و مهار در یک شبکه نورونی می‌باشد که باعث آغاز فعالیت الکتریکی غیر نرمال مغز می‌شود [۵].

بنابراین حمله صرعی[1] به طور انتخابی باعث از بین رفتن نورونها و در نهایت منجر به آسیب‌های مغزی می‌شود [۶]. حمله صرعی، حالت تشنج ادامه‌دار با پایداری بیش از ۵ دقیقه یا حملات به سرعت بازگشتی بدون هوشیاری مجدد تعریف می‌شود [۷].

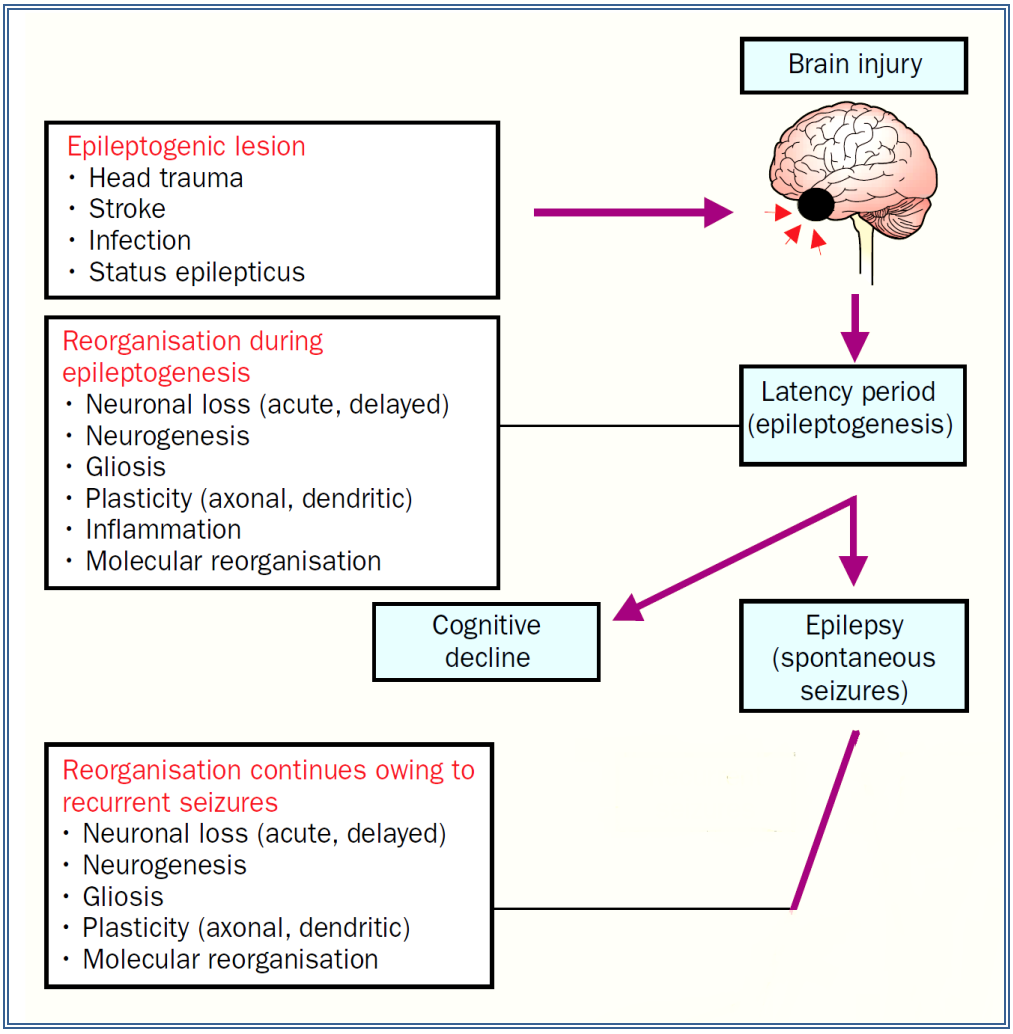
حمله صرع باعث افزایش خطر حملات بعدی و در نهایت باعث آسیب‌های مغزی عمیق می‌شود که همراه با از بین رفتن سلول‌های عصبی، به ویژه در هیپوکامپ می‌باشد. مطالعات در روش‌های بالینی و آزمایشگاهی نشان می‌دهد، مرگ سلولی القا شده توسط صرع، شامل نکروز شدن و آپوپتوز می‌باشد که درون مناطق آسیب‌پذیر رخ می‌دهد [۸, ۹]. مرگ سلولی القا شده توسط صرع ممکن است حتی باعث مرگ بیمار شود [۱۰].

در ارتباط با درمان صرع با وجود درمان دارویی جدید و افزایش میزان موفقیت جراحی در بیماران صرعی، تعدادی از بیماران حتی بعد از جراحی، از حملات صرعی رهایی نمی‌یافتند. بنابراین بررسی سیستم‌های درگیر در صرع لازم و ضروری می‌باشد [۱۱].

در این راستا توانایی ایجاد بیماری‌های انسان در مدل های حیوانی، مزیت‌های بسیاری در آزمایشات پزشکی نوین دارد [۱۲]. اطلاعات بسیاری در زمینه اختلالات صرع از مدل‌های حیوانی مناسب، بدست آمده است [۱۳-۱۵] در دهه‌های گذشته مدل‌های حیوانی زیادی از صرع انسان بررسی شده است [۱۶]، لازم به ذکر است که در مدل های صرع in vitro و in vivo برای القا حمله صرعی می‌توان از روش‌های متعددی استفاده کرد [۵] در آزمایشات بیماران و حیوانات صرعی مشخص شد که بعد از شروع آسیب مغزی، یک دوره پنهانی به نام

[1] Status Epilepticus (SE)

صرع‌زایی[1] وجود دارد، در طول دوره صرع‌زایی ممکن است حوادث نوروبیولوژی مانند از بین-رفتن نورون‌ها و تشکیل مجدد سیناپس‌های غیرنرمال اتفاق بیفتد [۱۷] این تشکیلات مجدد نورونی جدید منجر به افزایش قابلیت تحریک همزمانی و در نتیجه رخدادهای خودبخودی تشنجات در شرایط صرع مزمن می‌شوند [۱۸] (شکل۱-۱).



شکل۱-۱- مراحل پیشرفت صرع زایی [۱۹].

[1] Epileptogenesis

۱-۱-۱- انواع تشنج

تعریف تشنج: تشنج از واژه‌ای یونانی به معنی Take hold، گرفته شده است. تشنج یک رویداد زودگذر است که به علت فعالیت بیش از حد عصبی یا همزمان غیر طبیعی در مغز رخ می‌دهد که منجر به حرکات کنترل نشده بدن و تغییر سطح هوشیاری می‌شود [۳]. بنابراین وقتی نورون‌های درون یک منطقه از مغز همزمان و غیرطبیعی فعال شود، تشنج رخ می‌دهد پس در هر رویدادی که تعادل بین تحریک و مهار عصبی از بین رود، به تشنج منجر می‌شود. تشنج ممکن است از طریق مستقیم یا غیر مستقیم از اختلالات سیستم عصبی مرکزی به وجود آید از جمله تغییر ساختاری مغز در بیماری‌های سیستمیک بیماری های قلبی عروقی اغلب باعث تشنج می‌شود همچنین تومورها، مستقیم یا غیر مستقیم بر تشنج اثرات تحریکی دارد [۲۰] از دوران باستان بشریت گرفتار حملات تشنجی بوده است. یونانیان در زمان بقراط حدود ۴۰۰ سال قبل از میلاد از ارتباط بین آسیب سر، تشنج و حرکات غیرطبیعی بدن آگاه بودند ولی با وجود ارتباط آسیب جسمی و تشنج، به طور گسترده‌ای صرع را ناشی از حلول ارواح شیطانی در جسم انسان می‌دانستند [۴].

برای درمان بیماران، طبقه‌بندی تشنج و صرع بسیار ضروری است. به طور کلی تشنج به دو دسته موضعی[۱] یا عمومی[۲] تقسیم بندی می‌شود (جدول ۱-۱) این طبقه‌بندی ساده به پزشکان در انتخاب تجویز نوع داروی ضدتشنج کمک بسیاری می‌کند، زیرا اثر بخشی داروی ضدتشنج به نوع تشنج بستگی دارد [۴].

۱) تشنج موضعی: قسمت محدودی از مغز درگیر است و عمدتاً در افرادی که دچارآسیب مغزی شده‌اند، مشاهده می‌شود به عبارتی، تشنج موضعی از گروه کوچکی از نورون‌ها منشأ می‌گیرند [۴]. تشنج موضعی بر اساس ویژگی‌های بالینی تشنج و EEG[۳] به تشنج موضعی ساده[۴] و تشنج موضعی پیچیده[۵] تقسیم می‌شود [۴, ۲۱].

تشنج موضعی ساده: کاهش سطح هوشیاری مشاهده نمی‌شود و ممکن است حرکات ناگهانی مانند حرکات تند و سریع در دست یا بازو، بی‌قراری، تغییرشنوایی، ناراحتی معده و حس ترس ناگهانی را تجربه کنند که می‌تواند حرکتی-حسی و اتونومیک باشد [۴, ۲۱].

تشنج موضعی پیچیده: کاهش سطح هوشیاری مشاهده می‌شود به عبارتی اگر تشنج موضعی ساده پیشرفت کند بیمار ممکن است هوشیاری خود را از دست داده ابتدا به زمین سقوط کند و به شدت به بقیه اندام گسترش یابد. تشنج موضعی دارای اورآ[۶] می‌باشد. علائم قبل از شروع

[1] Partial (Focal)
[2] General
[3] Electroencephalography
[4] Simple Partial Seizures
[5] Complex Partial Seizures
[6] Aura

تشنج اورآ نامیده می‌شود که شامل احساس غیرعادی مانند احساس ترس، احساس افزایش درد شکم و یا حتی یک بوی خاص است. صرع موضعی پیچیده معمولاً همراه با مرحله اورآ می‌باشد. همچنین بیمار ممکن است حالت گیجی داشته باشد. تشنج موضعی دارای دوره پس تشنج[1] می‌باشد. دوره پس از تشنج که بیمار به عملکرد عصبی طبیعی خود برمی‌گردد دوره پس‌تشنج نامیده می‌شود. صرع لوب تمپورال به عنوان رایج‌ترین نوع صرع پیچیده در انسان معرفی شده است لازم به ذکر است که یک تشنج موضعی می‌تواند به یک تشنج عمومی تبدیل شود [۴, ۲۱].

۲) تشنج عمومی: هر دو نیمکره مغزی درگیر است و فعالیت نورولوژیکی غیرطبیعی در چندین قسمت مغز ایجاد می‌شود. تشنج عمومی بدون اورآ شروع می‌شود که بر اساس ویژگی-های بالینی تشنج تقسیم‌بندی می‌شوند [۴, ۲۱].

- **تشنج پنهان (پتیت‌مال)**[2]: بیمار ممکن است کاهش سطح هوشیاری گذرایی را تجربه کند، مرحله اورا ندارند، خیره به مکانی نگاه می‌کنند همچنین علائم گیجی و کاهش تون ماهیچه مشاهده می‌شود. تشنج پنهان بر اساس ویژگی‌های بالینی به دو دسته Typical و Atypical تقسیم می‌شود [۴, ۲۱].

تشنج پنهان Typical: این نوع تشنج در بچه‌ها مشاهده می‌شود، به طور ناگهانی شروع و معمولاً کمتر از ۱۰ تا ۳۰ ثانیه طول می‌کشد و با توقف تمام فعالیت‌های حرکتی و از دست دادن هوشیاری همراه است. مرحله اورآ و پس تشنجی ندارند. چشم خیره و تظاهرات خفیف حرکتی مثل پلک زدن چشم و جویدن مشاهده می‌شود. لازم به ذکر است که تشنج پنهان Typical ویژگی‌های الکتریکی بسیار متمایزی را در دستگاه ثبت امواج مغز[3] ثبت می‌کند[۴].

تشنج پنهان Atypical: تقریباً مشابه تشنج پنهان typical است این نوع تشنج دارای حرکات تند و سریع یا حرکات غیرارادی می‌باشند و بیش از ۲۰ ثانیه و کمتر از ۱ دقیقه طول می‌کشد. همچنین تا حدودی هوشیاری را از دست می‌دهند در این افراد آسیب سیستم عصبی مشاهده می‌شود که مادرزادی یا به علت عوارض ناشی از بیماری کبدی یا کلیوی ایجاد شده است این نوع تشنج در کودکان مشاهده و ممکن است در بزرگسالی‌هم ادامه یابد [۴, ۲۱].

- **تشنج میوکلونیک:** انقباض ماهیچه بسیار کوتاه است و کمتر از ۰/۱ ثانیه رخ می‌دهد در تشنج میوکلونیک انقباض ماهیچه‌ها معمولاً به صورت قرینه در هر دو طرف بدن رخ می‌دهد [۴, ۲۱].

- **تشنج کلونیک:** انقباض ماهیچه‌ها به طور منظم تکرار که در هر ۲-۳ ثانیه تکرار می‌شود. البته در برخی موارد طول مدت تکرار متغیر می‌باشد [۴, ۲۱].

---

[1] Postical Period
[2] Absence Seizures (Petit Mal)
[3] Electroencephalogram (Eeg)

- **تشنج تونیک:** همراه با انقباض مداوم عضلات است در طول تشنج تونیک عضلات منقبض و سفت می‌شود که همراه با از دست دادن هوشیاری می‌باشد، تا جایی که حتی نفس کشیدن سخت می‌شود [۲۱].

- **تشنج تونیک- کلونیک (گراندمال)**[1]: شایع‌ترین تشنج عمومی، تشنج تونیک-کلونیک می‌باشد این تشنج نیز به طور ناگهانی شروع، اغلب با یک خر خر کردن و یا گریه به عنوان تونیک آغاز و سپس انقباض دیافراگم و قفسه سینه مشاهده می‌شود در طول فاز تونیک به زمین افتاده، فک سخت شده و انقباض ماهیچه‌ها، کاهش سطح هوشیاری، سفتی و خشکی اندام و از دست دادن کنترل مثانه و یا روده مشاهده می‌شود در فاز کلونیک انقباض ماهیچه دوره‌ای رخ می‌دهد. تشنج ممکن است در فاز کلونیک پایان یابد، هوشیاری بیمار به آرامی برگشته ولی بیمار معمولاً گیج است. فاز تونیک به طور معمول ۳۰ ثانیه و فاز کلونیک ۱-۲ دقیقه به طول می‌انجامد [۴, ۲۱].

-**تشنج آتونیک (فقدان تون)**[2]: بیمار کاهش تون ماهیچه را تجربه می‌کند که نتیجه آن ناتوانی در نشستن یا ایستادن و حتی سقوط به زمین می‌باشد. دوره کوتاهی از کاهش سطح هوشیاری نیز مشاهده و دوره بعد از حمله کوتاه است [۲۱].

بنابراین تشنج میوکلونیک، کلونیک یا تونیک همراه با حرکات حرکتی می‌باشد و تشنج آتونی همراه با از دست دادن تون حرکتی می‌باشد. البته عوامل متعددی مانند سن، سابقه خانوادگی بر نوع و شدت تشنج موثر می‌باشند [۴].

[1] Tonic-Clonic (Grand Mal)
[2] Atonic