مروری بر صرع کوچک با رویکرد به علوم پایه

مریم جعفریان: دانشکده فن آوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیا، تهران، ایران. jafarian.m34@gmail.com
فریبا کریم زاده: دانشکده فن آوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیا، تهران، ایران. fariba_karimzade@yahoo.com
دکتر هادی کاظمی: دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیا، تهران، ایران. kazamih@yahoo.com
دکتر اشکان دیوان بیگی: معاونت پژوهشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. adivanbeigi@farabi.tums.ac.ir
***دکتر علی گرجی:** مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیا، تهران، ایران، بخش فیزیولوژی دانشگاه مونستر، مونستر، آلمان (*نویسنده مسئول). gorjial@uni-muenster.de
*مریم جعفریان و فریبا کریم زاده در تهیه این مقاله به نسبت مساوی مشارکت داشتند.

تاریخ دریافت: ۹۱/۶/۷ تاریخ پذیرش: ۹۱/۱۰/۲۷

چکیده

زمینه و هدف: صرع (Epilepsy) از شایع‌ترین بیماری‌های سیستم عصبی است و دارای انواع مختلفی می باشد. حملات صرعی می تواند به صورت عمومی و یا کانونی بروز کند. یکی از انواع شایع این بیماری که جزء صرع‌های عمومی محسوب می شود صرع کوچک کودکان است که به صورت نوعی حمله ژنرالیزه غیر تشنجی همراه با اختلال هوشیاری ناگهانی بروز می کند. صرع کوچک که معمولاً در سنین ۳ تا ۸ سال ظاهر می گردد، حدود ۱۰٪ از انواع صرع ها را شامل می شود. عوامل ژنتیکی در ایجاد این بیماری مؤثر هستند. بررسی‌های پاتوفیزیولوژیک، اختلال عملکرد مدار تالاموسی- قشری را عامل اصلی ایجاد این نوع صرع می دانند. اختلال عملکرد هر کدام از هسته های غیر اختصاصی رتیکولار و هسته‌های اختصاصی رله کننده تالاموس و همچنین نورون های قشر می تواند منجر به بروز بیماری شود. هر عاملی که منجر به افزایش فعالیت تحریکی نورون‌های رتیکولار شود منجر به رها شدن بیش از حد گابا و مهار بیش از حد نورون های رله کننده تالاموس می شود. هایپرپلاریزه شدن بیش از حد این نورون‌ها باعث باز شدن کانال‌های T-type Ca شده و باعث ایجاد پتانسیل عمل انفجاری در نورون های رله کننده می شود و به دنبال آن با رها شدن گلوتامات از نورون های رله کننده و تحریک بیش از حد نورون های کورتکس، ایجاد امواج نیزه- تپه (SWD) که مشخصه صرع کوچک است، می گردد. عواملی مثل افزایش بیان زیرگروه Cav3.2 کانال‌های T-type Ca در نورون های رتیکولار، اختلال عملکرد جریان های یونی فعال شونده در هایپرپلاریزاسیون (Ih) در نورون های رله کننده، تغییر در خصوصیات سیناپس های گابا و فعالیت بیش از حد نورون های قشر، مستعد کننده شروع این فعالیت های غیر طبیعی هستند.

روش کار: در مقاله حاضر تاریخچه این بیماری، انواع آن، مدل های حیوانی ایجاد این بیماری، پاتوفیزیولوژی بیماری، نقش عوامل مستعد کننده و رویکرد درمانی این بیماری با مطالعه روی مقالات مروری و پژوهشی جمع آوری گردیده است.

نتیجه‌گیری: با توجه به اهمیت این بیماری، درصد شیوع آن و امکان تبدیل این نوع صرع به سایر انواع صرع توجه به درمان قطعی این بیماران ضروری به نظر می رسد. اما با توجه به نتایج مطالعات مختلف، عوامل متعددی زمینه ساز این بیماری هستند. لذا برای درمان این بیماران باید به همه ابعاد ایجادکننده بیماری توجه شود.

کلیدواژه‌ها: صرع کوچک، نوار مغزی، پاتوفیزیولوژی.

مقدمه

صرع یک اختلال عصبی تشنجی است که ناشی از تخلیه انفجاری و همزمان با ولتاژ بالا در یک مجموعه نورونی با تحریک پذیری شدید اتفاق می افتد. حدود ۰/۵ تا ۳٪ مردم دنیا به این بیماری مبتلا هستند. اما در ۲۰-۳۰٪ بیماران - که جمعیتی معادل ۱۵-۱۰ میلیون نفر در جهان را شامل می شود - علی رغم درمان های موجود، دچار تشنج های مکرر می شوند (۱و۲).

صرع کوچک (Absence Epilepsy) به عنوان یکی از انواع شایع صرع‌های عمومی برای اولین بار توسط پوبارت در سال ۱۷۰۵ میلادی توصیف شد، پس از او به ترتیب تیزوت (۱۷۷۰) و کالمیل (۱۸۲۴) بیمارانی با مشخصات مشابه رامعرفی نمودند. واژه صرع کوچک اولین بار توسط کالمیل به کار برده شد. با فاصله کوتاهی پس از آن اسکیرولدر در سال ۱۸۳۸ واژه صرع مختصر (Petit Mal) را در مقابل واژه صرع بزرگ (Grand Mal) استفاده نمود. الکتروانسفالوگرافی (EEG) از بیماران دچار صرع کوچک برای اولین

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

بار توسط هانس برگر در سال ۱۹۲۰ انجام شد و دانشمندان بعدی را قادر ساخت اطلاعات زیادی در مورد خصوصیات این بیماری و درمان آن بدست آورند (۳).

در این مقاله انواع صرع کوچک، مدلهای حیوانی ایجاد بیماری، پاتوفیزیولوژی و نقش عوامل مستعد کننده و رویکرد درمانی این بیماری مرور می شود.

صرع کوچک و انواع آن

صرع کوچک نوعی حمله ژنرالیزه غیر تشنجی همراه با اختلال هوشیاری ناگهانی است که در بسیاری از مشخصات با دیگر حملات تشنجی متفاوت است. در این بیماری، یک حمله صرع کوچک مشخص به صورت عدم پاسخ به تحریکات محیطی، توقف فعالیت در حال انجام و شروع حرکات غیر ارادی و یا گاهی نیز تشنجات تونیک و یا کلونیک در اندام ها، پلک و یا کره چشم بروز می کند (۴). مهم ترین ویژگی صرع کوچک تخلیه‌های نیزه-موج (Spike-wave discharge) به صورت دوطرفه و همزمان با فرکانس ۴ - ۳ هرتز، در در مدار قشری- تالاموسی هر دو نیمکره است (۶-۴). در میان هسته های تالاموسی نقش هسته‌های رتیکولار (Associated reticular nucleus of thalamus) و هسته‌های اختصاصی رله کننده (Relay nucleus of thalamus) مثل ونتروبازال و هسته زانویی خارجی به خوبی بررسی گردیده است. در این بررسی ها مشخص شده که نورون های تالاموسی به طور واضح در طول حملات صرع کوچک دارای فعالیت انفجاری (Brust) با پتانسیل عمل های سریع می باشند که این پتانسیل عمل ها توسط جریانات کلسیمی از نوع t-type القا می گردند (۷). انواع صرع کوچک در جدول۱خلاصه شده است (۸).

جدول ۱- تقسیم بندی صرع کوچک.

صرع کوچک معمولی	صرع معمولی کودکان
	صرع کوچک نوجوانان
	صرع میوکلونیک نوجوانان
	صرع کوچک میوکلونیک
صرع کوچک غیر معمول	سندرم لنوکس گوستاو
	سندرم دوس
	سندرم آیکاردی
	سندرم آنجلمن

اپیدمیولوژی و اتیولوژی

اطلاعات آماری نشان می دهد، حدود ۵۰ میلیون نفر از مردم جهان از بیماری صرع رنج می‌برند. بیماری صرع از توزیع منطقه ای بسیار متفاوتی برخوردار است. بروز این بیماری وابسته به سن است و حدود ۷۰٪ از بیماران زیر ۲۵ سال دارند. معمولاً سن شروع بیماری در سنین کودکی و یا آغاز نوجوانی است و حدود ۴۰٪ از بیماران در دسته صرع‌های عمومی و ۴۰٪ نیز در گروه صرع‌های نسبی قرار دارند. در مقابل صرع کوچک ۱۰٪ از انواع صرع کوچک را تشکیل می دهد که معمولاً همراه با انواع دیگر تشنجات می باشد. به طور کلی میزان بروز این بیماری حدود ۸- ۶/۳ در هر ۱۰۰۰۰۰ هزار نفر است و شیوع آن حدود ۱۲/۱٪-۱۰٪ تخمین زده می شود و سن متوسط بروز آن ۷ سال گزارش شده است. میزان بروز بیماری در زنان ۵-۲ برابر بیشتر از مردان است (۸و۹).

از آنجایی که صرع کوچک کودکان از جمله بیماری های با پیش آگهی ملایم و بی خطر محسوب می گردد هیچ گونه اختلال نوروپاتولوژیک ساختاری در این گونه کودکان مشاهده نمی شود ولی در برخی بیماران به دلیل طولانی شدن سال های ابتلا (۱۵تا۲۰ سال) و همراه شدن حملات کوچک با تشنجات منتشر تونیک و کلونیک، تغیراتی در قشر مغز و برخی نواحی زیر قشری نظیر هسته های قاعده ای و ساقه مغز دیده شده است(۹).

مطالعات ژنتیکی

مطالعات ژنتیکی نشان داده است که ژن های مختلف ممکن است عامل بروز این بیماری باشند که هر کدام از آن ها می توانند تظاهرات خاصی داشته باشند. عده ای از این ژن ها تعیین کننده وقوع یا عدم وقوع بیماری هستند و عده ای دیگر روی دامنه و فرکانس موج های SWD اثر می‌گذارند. اولین جهش ژنی تشخیص داده شده،

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

تشخیص یک پلی مورفیسم arginine glutamine در ژن زیر واحد γ2 رسپتور GABAA روی کروموزوم 5q بود. والاک و همکارانش پیشنهاد کردند که این جهش، مهار میانجی شونده توسط گابا را در نورون های هسته رتیکولار تالاموس کاهش داده و لذا مدار تالاموسی- قشری با یک افزایش تحریک پذیری مواجه می شود. البته جهش های متعددی در ژن GABARG2 در مبتلایان به صرع های منتشر به دنبال تب ولی فاقد صرع کوچک مشاهده شده است. لذا به نظر می رسد جهش این ژن بیشتر با تشنجات به دنبال تب ارتباط داشته باشد. بر خلاف آنکه هیچ ارتباطی بین ژن های زیرواحدهای α1، α2 و γ3 از رسپتور GABAA و صرع کوچک مشاهده نشده ولی از ارتباط زیر واحد β3 رسپتور GABAA و مبتلایان به صرع کوچک گزارش هایی به دست رسیده است (۱۰). همچنین رسپتورهای GABAB درتولید نیزه و موج آهسته نقش دارند و باید به ارتباط پلی مورفیسم های ژن این رسپتور و صرع کوچک نیز توجه کرد. اخیراً در کودکی با فنوتایپ صرع منتشر، آتاکسی، یادگیری اندک و مشکلات حرکتی موتاسیون جدیدی در ژنی که کانال کلسیمی را کد می کند، مشاهده شده است. این ژن CANA1A نام دارد و روی کروموزوم p ۱۹ قرار گرفته است و زیر واحد α1A (تشکیل دهنده منفذ کانال‌های کلسیمی P/Q) را کد می کند. توقف جهش در این ژن سبب یک کاهش ۷۰ تا ۱۰۰٪ در جریان های تحریکی می‌گردد.

بر اساس گزارش های مختلف مبنی بر ارتباط جهش های ژن‌های کد کننده ساب یونیت β 4 کانال‌های کلسیمی و صرع کوچک گمان می رود که ارتباطی بین جهش های کانال های کلسیمی و این نوع صرع وجود داشته باشد. البته این جهش‌ها بیشتر در مبتلایان به آتاکسی توأم با صرع کوچک مشاهده گردیده است (۱۳-۱۱). بسیاری از مطالعات اخیر به بررسی ارتباط بین صرع کوچک کودکان و پلی مورفیسم های پروتئین های کانال های یونی پرداخته اند. برای مثال افزایش بیان ژنی که مسئول پلی مورفیسم جایگزینی آسپارژین به جای اسید آسپارتیک در ژن رسپتور اوپیوئیدی μ (OPRM1) روی بازوی کوتاه کروموزوم ۶ در موش های مدل ژنتیکی است، پس از بیان حملات صرعی گزارش شده است و یا پلی مورفیسم 594 (C/T) (در ژن CHNA4 روی بازوی کوتاه کروموزوم ۲۰ متعلق به زیرواحد α4 رسپتور کولینرژیک استیل کولین نشان داده شده است. البته شایان ذکر است که این پلی مورفیسم ها در صرع های ترکیبی مثل صرع های کوچک کودکان به همراه صرع کوچک نوجوانی و یا در صرع کوچک نوجوانی به همراه فنوتایپ تشنجات میوکلونیک دیده شده است (۱۴). دو موتاسیون ژنی دیگر (GABARG2 و CACNA1A) در پروباندهای صرع کوچک کودکان به همراه دیگر شاخص های نورولوژیکی یافت شده است (۸).

مدل های حیوانی ایجاد صرع کوچک

با روش های مختلفی مثل به کارگیری پنی سیلین، پنتیلن تترازول و یا گاما-هیدروکسیبوتیریک اسید می توان مدل های حیوانی صرع کوچک را ایجاد کرد. اما از آنجایی که عامل ایجاد این بیماری بیشتر ژنتیکی است به نظر می رسد که مدل های ژنتیکی حیوانات مبتلا به صرع کوچک قابل اعتمادتر بوده و استناد به یافته‌های حاصل از مطالعه بر روی آن ها معتبرتر است (۱۴). موش های tottering، lethargic stargazer moch و ducky مدل‌های مناسبی از صرع کوچک هستند. ولی فرکانس نیزه و موج آهسته در این مدل ها از انسان بیشتر (۷-۵ هرتز) است. لوکوس غیر طبیعی که در مدل‌های tottering،lethargic stargazer دیده شده روی کروموزوم ۲، ۸ و ۱۵ قرار دارد که سبب موتاسیون زیرواحدهای α1A، β4 و γ 2 کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ می گردد (۱۵). اگر آتاکسی در موش های با کانال های کلسیمی جهش یافته نادیده گرفته شود، این حیوانات مدل های مناسبی جهت مطالعه صرع کوچک می باشند (۱۲). البته باید در نظر گرفت که در این مدل‌ها اختلالاتی در هیپوکامپ و مخچه دیده شده است در حالی که در صرع کوچک کودکان چنین

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

اختلالاتی دیده نمی شود. به نظر می رسد در میان انواع مدل های حیوانی مورد مطالعه دو نژاد ترانس ژنیک موش‌ها (GEARS و WAG/Rij) از همه مناسب تر و نتایج حاصل از مطالعه بر روی آنان معتبر تر باشد. این دو مدل به جز پاره ای تفاوت ها در روند تشنج، بسیار شبیه به هم هستند (۱۵).

در هر دو مدل، آشفتگی های رفتاری و اختلالات نوار مغزی در هنگام حملات شبیه به یک صرع تیپیک کوچک است و در این مدل ها هیچ گونه اختلالات آناتومیکی دیده نمی شود. در مقایسه با صرع های کوچک انسانی، فرکانس نیزه و موج آهسته در این موش ها بیشتر است (۱۰-۷ هرتز) و تشنجات و آشفتگی های رفتاری در این موش‌ها در بزرگسالی دیده می شود (۱۵). مدل های حیوانی از نوع موش های نژاد WAG/rij به سه دلیل به عنوان بهترین مدل برای مطالعه صرع کوچک شناخته شده اند: الف) تشابه تظاهرات بالینی (Face validity) شامل علائم مشاهده شده در ثبت های الکتروفیزیولوژی در این مدل و کاهش پاسخ دهی در طول حمله و یا وقوع حملات که همراه با کاهش گذرای هوشیاری است کاملاً شبیه مبتلایان انسانی است. تنها تفاوت و نکات بحث برانگیز شامل ۱- تفاوت فرکانس نیزه ها در موش ها و انسان است، ۲- تفاوت در سن بروز حملات است که در موش ها بعد از بلوغ و در انسان پیش از بلوغ است. ب) قابل پیش بینی بودن (Predictive validity): نشان داده شده است که داروهای شناخته شده ای که در صرع‌های تشنجی موثر هستند در صرع کوچک تاثیری ندارند که تقریباً تمام داروهایی که روی صرع کوچک تاثیر می گذارند در انسان و موش شبیه هم هستند، تنها استثنا لامو بریجین است. همچنین محرومیت از خواب محرکی برای شروع حمله هم در انسان و هم در این مدل از موش ها است. ج) قابلیت نظریه پردازی (Constructive validity): با در نظر گرفتن پدیده‌های تحت مطالعه با موضوعات انتزاعی مثل ارتباط بین دوک های خواب، منشاء آغاز حملات و فرضیات نوروبیولوژی مرتبط با صرع کوچک در انسان می توان نتیجه گرفت که این مدل حیوانی قابلیت طرح فرصیات متعددی را داراست. لذا این مدل را می توان برای بررسی بیشتر بر روی داروهای ضد صرع و همچنین بررسی اثرات جانبی آن ها پیشنهاد کرد.

تشخیص و الکتروانسفالوگرافی صرع کوچک

مهم ترین راه تشخیص این بیماری بررسی همزمان تصاویر ویدیوبی و نوار مغزی بیماران است. بررسی نوار مغز نشان داده است که دامنه امواج SWD با فرکانس ۶-۳ هرتز مشخصه دقیق بیماری است. بیمار در مراحل ابتدایی شروع حملات تا زمان شروع فاز پایانی قادر به پاسخگویی نیست. در بیشتر از ۹۰٪ بیماران هایپر ونتیلیشن سبب القاء حملات می شود. در مطالعات بالینی تمایز بین صرع کوچک و صرع نسبی پیچیده مشکل است، اما نکته قابل توجه این است که حملات تشنجی در صرع کوچک بعد از ۳۰ ثانیه خاتمه می یابد در حالی که تشنجات نسبی پیچیده بیشتر از یک دقیقه طول می کشد. علاوه بر این دوره های تشنجی صرع کوچک می تواند تا چند صد بار در طول روز رخ دهد اما در تشنج های نسبی پیچیده این حالت رخ نمی دهد. در نهایت صرع کوچک معمولاً به انواع دیگر صرع تبدیل نمی شود اما در صرع نسبی پیچیده چنین اتفاقی رخ می دهد (۳).

پاتوفیزیولوژی صرع کوچک

مطالعات مختلف نشان داده است که در صرع کوچک کورتکس فرونتوپاریتال یا سوماتوسنسوری، هسته های رله کننده و رتیکولار تالاموس– که تشکیل یک شبکه یا مدار نورونی را می دهند و و طراح فعالیت مغز در چرخه های خواب و بیداری هستند- عمده ترین نقش را در ایجاد امواج صرعی (SWD) دارند. بنابراین شناخت فیزیولوژی دقیق این مدار به درک هر چه بهتر پاتوفیزیولوژی این بیماری کمک خواهد کرد. نورون های رله کننده ورودی های حسی را از محیط دریافت کرده و پس از پردازش اولیه، آن ها را به لایه های (۵-۳) قشر مخابره می کند. سپس یک سری شاخه های عصبی پتانسیل ها را از لایه ۶ قشر مغز به نورون

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

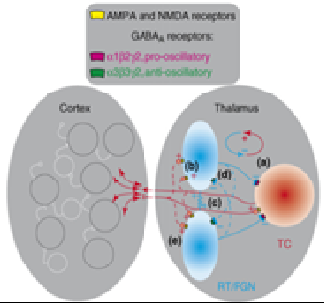
های رله کننده مخابره می کند. هم نورون های تالاموسی-قشری و هم نورون های قشری-تالاموسی یک سری شاخه های جانبی تحریکی به نورون های رتیکولار تالاموس می فرستند که سبب فعال شدن این نورون های مهاری می گردند، فعالیت این نورون ها سبب رها شدن گابا و مهار نورون های رله کننده می شود. در حالی که ورودی هایی نیز از ساقه مغز (لوکوس سروئولوس، رافه مگنوس، هسته های رتیکولار پل و هسته های هیپوتالاموس) این هسته ها را تحت تأثیر قرار می دهند (۴،۷و۱۴).

مدار تالاموسی- قشری

این مدار از سه جزء اصلی، کورتکس، هسته های رله کننده و هسته مهاری رتیکولار تالاموس تشکیل شده است و تحت تأثیرتشکیلات رتیکولار ساقه مغز و همچنین بخش هایی از مغز پیشین و مغز میانی است (۱۶).

تالاموس مرکز اصلی ورودی های حسی از مراکز پایین تر است و خروجی آن به قسمت های مختلف لایه های سه و چهار قشر مغز می باشد. ارتباط تالاموس با قشر دو طرفه بوده ویک سری از اطلاعات از لایه های پنج و شش قشر وارد تالاموس می شوند. قسمت اعظم این ارتباطات دو طرفه گلوتامرژیک بوده و گیرنده های NMDA, AMPA و متابوتروپیک گلوتامات در این سیناپس‌های تحریکی فعال هستند. نورون های مهاری (GABAergic) رتیکولار تالاموس- که منبع اصلی نوروترنسمیتر گابا در تالاموس هستند- به همه هسته های تالاموس ورودی مهاری می فرستند و نقش اصلی در فعالیت هماهنگ نوسانات نوروهای رله کننده تالاموسی دارند. مشخصه بارز این نورون ها، دندریت های بلند و وجود وزیکول هایی خاصی در ضمائم سیناپسی به خصوص در سیناپس های دندرودندریتیک هستند و موجب تولید اسپایک هایی در آستانه پایین می شوند. همچنین این نورون ها دارای اتصالات شکاف دار در بین خود هستند و تولید Spikelet هایی می کنند که باعث انتقال سریع پیام می شوند. و در انتشار فعالیت های الکتریکی با فرکانس کم نقش بسیار مهمی ایفا می کنند (شکل ۱). سیناپس‌های الکتریکی و سیناپس های شیمیایی در این نورون‌ها در ایجاد فعالیت های هماهنگ و همزمان در بین نورون ها در مرحله دوم خواب (دوک) عمیق با موج آهسته مؤثر هستند (۱۷).

الکتروانسفالوگرافی (EEG) در زمان خواب عمیق با موج آهسته بصورت افزایش دامنه، کاهش



شکل ۱- ارتباط دو طرفه بین نورون های تحریکی و مهاری تالاموس سبب ایجاد مدارهای نوسانی می شود. (a) مسیر اول: نورون های مهاری رتیکولار (RT) دارای ارتباطات قوی مهاری با نورون های رله کننده (TC) هستند (خطوط ممتد آبی). نورون های TC که اطلاعات حسی را از محیط به قشر منتقل می کنند، شاخه های تحریکی اصلی به سمت قشر می فرستند (خطوط ممتد قرمز). (b) مسیر دوم: اکسون نورون های TC در حین خروج از تالاموس شاخه های جانبی تحریکی به نورون های RT می فرستند (خطوط نقطه چین قرمز). بدین ترتیب یک لوپ سیناپسی تحریکی- مهاری درایجاد می شود. پاسخ های برگشتی قوی که در نورون های TC پس از مهار توسط نورون های RT ایجاد می شود، منجر به تولید پتانسیل های عمل انفجاری در این نورون ها شده و حاصل این انفجارها به صورت فیدبک تحریکی به نورون های RT بر می گردند و سبب فعال شدن مجدد این نورون ها و شروع دوباره چرخه می گردند. همزمانی گسترده ای که در شبکه تالاموسی وجود دارد به دلیل سیناپس هاس همگرا و واگرایی است که بین نورون های تحریکی و مهاری اینتراتالامیک وجود دارد. (c) مسیر سوم: وجود اتصالات شکافدار بین نورون های RT سبب ایجاد سیناپس های تحریکی الکتریکی بین نورون های مجاور می شود (خطوط مضرس آبی). (d) مسیر چهارم: نورون های RT از طریق شاخه های جانبی باعث ایجاد سیناپس های شیمیایی بین نورون های مجاور هم می شوند (خطوط نقطه چین آبی). (e) مسیر پنجم: شاخه های تحریکی که از قشر ته هسته های رله کننده تالاموس می آیند شاخه های تحریکی قوی به نورون های RT می فرستند. در این چرخه هم عوامل ضد نوسان و هم عوامل تسهیل کننده نوسان فعال هستند. هر عاملی که سبب افزایش رها شدن گابا از نورون های RT شود و بتواند ایجاد پتانسیل های انفجاری بکند، در وضعیت های پاتولوژیک سبب ایجاد SWD می شود (اقتباس از Huguenard et al, 2007)[۱۵].

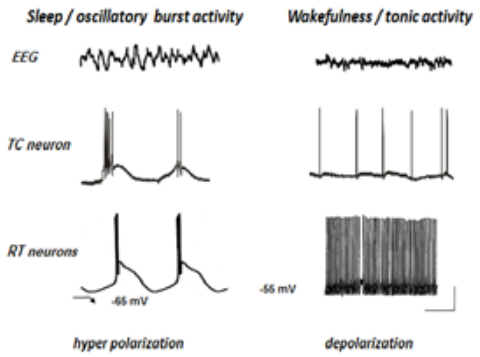
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

فرکانس و امواج نامنظم (دلتا) مشخص می شود. در حالی که بیداری به صورت امواج با ولتاژ پایین و فرکانس بالا خود را نشان می دهد. به طور معمول نورون ها در شبکه تالاموسی در دو وضعیت کلی انفجاری و تونیک قرار دارند که هر دو حالت برای عملکرد طبیعی مغز ضروری است (شکل ۲). شلیک تونیک یا تاخیری مشخصه امواج EEG در حال بیداری است. پتانسیل استراحت نورون های تالاموسی در بیداری در حدود ۵۵- میلی ولت است و اطلاعاتی که از محیط به هسته های رله کننده می رسد و همچنین ورودی هایی که از سیستم فعال کننده رتیکولار ساقه مغز به نورون های تحریکی رله کننده و مهاری رتیکولار وارد می شود این نورون ها را مرتب دپلاریزه کرده و باعث انتقال و تحلیل اطلاعات ورودی در قشر می شوند و بدین ترتیب فرد نسبت به دنیای اطراف خود هشیار بوده و فرآیند تحلیل اطلاعات و تنظیم عملکرد توسط تالاموس و قشر انجام می پذیرد. دراین وضعیت نورون های تالاموس و قشر به ترتیب و با یک فاصله زمانی مشخص که برای انتقال پیام مناسب است، دپلاریزه و رپلاریزه می شوند و معمولاً فرکانس بالا و ولتاژ امواج الکترفیزیولوژی پایین است و باعث آسان شدن فرآیند انتقال پیام از تالاموس به قشر می شود. اما در وضعیت انفجاری که در زمان خواب با موج آهسته ایجاد می شود، به دلیل کم شدن ورودی های تحریکی از محیط و همچنین از سیستم فعال کننده رتیکولار تالاموس به تدریج پتانسیل استراحت نورون های رله کننده و رتیکولار کاهش یافته و از ۵۵- به ۶۵- نزول می کند و به شدت هایپرپلاریزه می شوند. هایپرپلاریزه شدن شدید این نورون ها سبب فعال شدن کانال های زمینه ای فعال شونده در هایپرپلاریزاسیون (HCN) در نورون های رتیکولار که به عنوان نورون های ضربان ساز شناخته شده اند و همانند سلول های ضربان ساز قلب دارای فعالیت ذاتی بوده و بدون تحریک خارجی هم می‌توانند فعالیت کنند، شده و جریانات (Ih و It) سبب ورود یون های مثبت به داخل نورون ها شده و سبب فعالیت مجدد کانال های کلسیم گذرای با آستانه پایین می شوند (۱و۳).

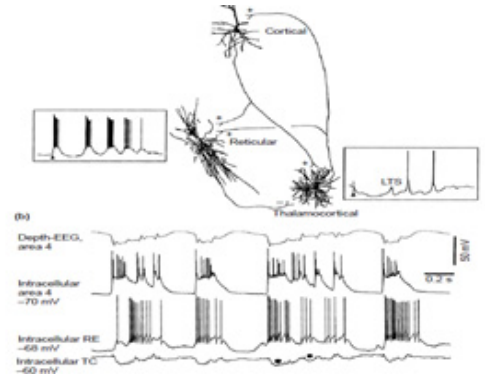
فعال شدن این کانال ها سبب ورود یون های مثبت کلسیم به داخل سلول و رساندن به حد آستانه پتانسیل عمل در این نورون ها شده و سبب رها شدن میزان زیادی گابا از این نورون ها می شود. از آنجا که خروجی اصلی این نورون ها به هسته‌های رله کننده تالاموس است، لذا سبب هایپر پلاریزه شدن شدید مجموعه نورون های مذکور شده و موجب فعال شدن کانال های HCN و جریانات (Ih و It) در این نورون ها می شوند. دپلاریزه شدن نورون های رله کنند منجر به رهاشدن گلوتامات از انتهای آکسون هایی می شود که به قشر رفته و در عین حال شاخه های جانبی به نورون های رتیکولار می دهند. همچنین ورودی های تحریکی که از لایه های ۴ و ۵ قشر به هسته های رله کننده می آیند یک شاخه جانبی برای هسته رتیکولار نیز می فرستند. بدین ترتیب که هسته های رتیکولار در این وضعیت هم از نورون های رله کننده و هم از قشر، ورودی تحریکی دریافت می کند و این سبب تحریک مجدد نورون‌های رتیکولار شده و این به صورت یک چرخه در زمان خواب با موج آهسته تکرار می شود. این نوع پتانسیل های با ولتاژ بالا، فرکانس پایین و امواج نامنظم سبب بلوک شدن فرآیند انتقال پیام از تالاموس به مراکز عالی ادراکی در قشر می شود. به طور خلاصه تالاموس به صورت مرکز مخابره کننده و تقویت کننده سیستم حسی تنظیم فرآیند انتقال اطلاعات به قشر عمل می کند. این فرآیند را "دروازه حسی" می نامند (۱،۳و۴).

هر عاملی که بتواند توازن این دو وضعیت (Burst وTonic) را در مدار تالاموسی- قشری بر هم بزند و مدار را بیشتر در وضعیت انفجاری قرار دهد، سبب ایجاد صرع کوچک و امواج نیزه - تپه (SWD) می شود (شکل ۳).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]



شکل ۲- الگوی شلیک نورون های تالاموسی- قشری و نورون های رتیکولار و نورون های قشر. تصاویر از نتایج ثبت های منتشر نشده مولفین می باشد.



شکل ۳- الگوی فعالیت نورون های رله کننده و رتیکولار تالاموس و قشر حسی- پیکری در صرع کوچک، امواج صرع کوچک به صورت ولتاژ بالا و منظم با فرکانسی حدود ۳ هرتز در انسان و حدود ۷-۸ هرتز در موش ها دیده می شود (اقتباس از Steriade M, 2005)[۱۴].

مطالعات در این زمینه نشان داده است که نورون‌ها در صرع کوچک در وضعیت انفجاری هستند. انفجارهای کوتاه زمینه ساز امواج نیزه و توقف آن‌ها زمینه ساز تپه است. انفجارهای هماهنگ بسیار شدید در بین سلول ها سبب نیزه‌های تیز در صرع می شود. این یافته ها نشان دهنده شباهت نسبی امواج صرع کوچک و خواب با موج آهسته است. اگرچه تفاوت هایی وجود دارد. پتانسیل های وضعیت انفجاری در طول صرع کوچک سبب بلوک انتقال اطلاعات از تالاموس به قشر می شود. به خاطر همین از نظر بالینی در هنگام حمله، این افراد هوشیاری خود را نسبت به محیط اطراف از دست می دهند، همان طوری که در خواب نیز ما نسبت به دنیا از اطراف خود ناآگاهیم. در بررسی های بیشتر یک ارتباط روشنی بین SWD و بیداری و مدت خواب آلودگی دیده شده است که این ارتباط حمایت کننده این دیدگاه است که حملات بالینی ترجیحاً به دنبال کاهش یا تغییر هوشیاری (بیداری و خواب) رخ می دهد. به همین دلیل اوج حملات نیزه، موج آهسته درست قبل و بعد از بیداری است (۱و۸).

ارتباط بین دوک خواب و SWD

مطالعات نشان داده است که افزایش تحریک از سوی قشر به سمت تالاموس می تواند سبب تغییر نوسانات دوک خواب و تبدیل آن به SWD شود. به نظر می رسد تحریک کم نورون های رتیکولار که در حالت طبیعی رخ می دهد منجر به رها شدن میزانی از نوروترنسمیتر مهاری GABA می‌شود که با گیرنده های GABAA نورون های رله کننده باند شده و تولید پتانسیل پست سیناپتیک مهاری (IPSP) حدود یک دهم ثانیه و فرکانسی حدود ۱۰ هرتز می نمایند، اما افزایش میزان تحریک از جانب قشر در شرایط پاتولوژیک منجر به سوئیچ فعالیت گیرنده های سریع العمل GABAA به گیرنده های آهسته عمل کننده متابوتروپیک GABAB شده و سبب فایرینگ قوی و مدت دار در نورون های رتیکولار شده و تولید IPSP در حدود سه دهم ثانیه و فرکانسی حدود ۳-۴ هرتز می شود (۱۴). نتیجه فایرینگ قوی رها شدن زیاد گابا و مهار شدید نورون های رله کننده و در نتیجه فعال شده کانال های T-type (LVA) Ca2 است که شروع کننده فایرینگ تونیک و انفجاری و ایجاد SWD که مشخصه این نوع تشنج است.

عوامل موثر در ایجاد صرع کوچک

- نقش کانال های کلسیمی وابسته به ولتاژ

به نظر می رسد نقص کانال های کلسیم وابسته به ولتاژ (VGCC) یکی از مهم ترین عوامل ایجاد صرع کوچک می باشد. کانال های کلسیمی وابسته به ولتاژ جزء پروتئین های گذرنده از غشاء هستند و در ورود کلسیم به داخل سلول در فرایند دپلاریزاسیون نقش دارند.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

کانال های کلسیمی به دو دسته کلی کانال های کلسیمی فعال شونده در آستانه پایین و کانال های کلسیمی فعال شونده در آستانه بالا تقسیم می شوند. اما در هسته های تالاموس بیشتر (LVA) T-type Ca2 بیان می شوند، از طرفی در هر کدام از هسته ها نیز زیر گروه های خاصی از این کانال ها بیان می شوند. به عنوان مثال زیر گروه Cav3.1 در هسته های رله کننده و زیر گروه Cav3.2و Cav3.3 در هسته رتیکولار بیان می شوند. مطالعات ژنتیکی که با روش های ناک آوت و ناک داون ژن های کد کننده این کانال ها انجام شده است بیانگر آن است که حذف بعضی از آلل ها می تواند میزان تشنجات را در این بیماری کاهش دهد، اما نمی تواند به طور کامل آن را بهبود بخشد. از طرفی پژوهش ها نشان داده اند که میزان کانال های کلسیمی (Cav3.2) در هسته رتیکولار صرعی افزایش معنادار داشته است و این می تواند سبب افزایش انفجارهای هماهنگ در هسته های رله کننده باشد. فرضیه دیگر مطرح کننده این امر است در صورتی که میزان گیرنده های متابوتروپیک گابا به صورت غیر طبیعی در هسته های رله کننده افزایش یابد می تواند به طور ثانویه سبب فعال شدن مجدد کانال های کلسیمی هسته های رله کننده شده و منجر به تقویت راجعه تخلیه ریتمیک و نوسانات هماهنگ پاتولوژیک در هسته های رله کننده می شوند. این مطلب نشان می دهد که نقص در کانال های کلسیم یکی از مهم ترین عوامل بروز بیماری محسوب می شود، اما عوامل دیگری نیز در ایجاد بیماری نقش دارند (۳). اختلال در سیستم گابا، کانال های زمینه ای و سیستم گلوتامات می تواند زمینه را برای بروز این بیماری مستعد کند.

-کانال های فعال شونده در هایپر پلاریزاسیون

دسته دیگری از کانال ها که در مدار تالاموسی- قشری در تنظیم پتانسیل های تونیک و انفجاری نقش دارند، کانال های HCN هستند. کانال های HCN انواع مختلفی (HCN4، HCN3، HCN 2، HCN1) دارند. درحالت طبیعی در تالاموس بیشتر HCN2،HCN4 بیان شده اند. مطالعات ژنتیکی نشان داده است که اگر زیرگروه های خاصی از این کانال ها دچار جهش شود میزان تشنجات صرع کوچک افزایش می یابد. در مطالعه ای که روی موش های WAG/Rij انجام شده است، نشان داده اند که در نورون های TC بیشتر کانال های HCN1 بیان شده است و میزان mRNA جریان Ih کاهش یافته است، در نتیجه منجر به اختلال در تغییر پتانسیل انفجاری به تونیک می شود. لذا ما شاهد پتانسیل های انفجاری طولانی مدت در این موش ها هستیم (۳). به نظر می رسد که در بیماران صرعی نوع کانال هایی که بیان می شود نیز متفاوت است.

- نقش نوروترنسمیترها در صرع کوچک

هم در پروجکسیون های تالاموسی- قشری و هم قشری- تالاموسی نوروترنسمیتر غالب گلوتامات است و گابا بیشتر در شبکه بین تالاموسی و بین قشری ایفای نقش می کند. اما به نظر می رسد افزایش غیر طبیعی تحریک پذیری نورون های کورتکس و یا افزایش مهار نورون های تالاموس در اثر عملکرد زیاد گابا می تواند مکانیسم ایجاد کننده صرع کوچک باشد.

- نقش سیستم گابا در صرع کوچک

سیستم سوم که عمدتاً درایجاد صرع کوچک به طور بارزی نقش دارد سیستم گابائرژیک است. در صرع کوچک بر خلاف انواع دیگر صرع ها افزایش فعالیت سیستم مهاری (گابا) در بروز حملات نقش دارد. به عنوان مثال تیاگابین (مهار کننده بازجذب گابا) که یک داروی ضد صرع شناخته شده است سبب تشدید حملات صرع کوچک می شود. گیرنده های GABA شامل GABAA و GABAB هستند (۳).

گیرنده های GABAA در تنظیم کلر داخل سلولی نقش ایفا می کند و دیگری یک گیرنده متابوتروپیک است که از طریق G پروتئین ها عمل کرده و با تنظیم غلظت پتاسیم سبب مهار سلول می شود که به صورت پیش سناپسی و پس سیناپسی در قشر و تالاموس وجود دارد. گابا برای

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

دوباره فعال شدن کانال های کلسیم گذرا در هسته های رتیکولار، رله کننده و قشر الزامی است. گیرنده GABAB نقش برجسته ای در ایجاد هایپرپلاریزاسیون طولانی مدت- که برای فعال شدن کانال های کلسیمی گذرا و به دنبال آن شروع انفجار پایدار مورد نیاز است- دارد. به عنوان مثال آگونیست های گیرنده GABAB، مانند باکلوفن باعث تشدید SWD و آنتاگونیست های گیرنده GABAB سبب سرکوب آن می شوند (۱۷،۷و۱۸).

تحقیقات نشان داده است که به طور استثنایی فعال سازی سیستم گابائرژیک در نورون های RTN، که به عنوان سلول های ضربان ساز در نوسانات قشری- تالاموسی شناخته شده اند و عمدتاً گیرنده های GABAA در آن ها بیان شده است سبب کاهش تشنجات صرع کوچک شده است. در مطالعه ای دیگر، به طوراختصاصی به بررسی نقش سیناپس های گابا در هسته های اینترالامینار (PC) و (CL) در ایجاد SWD در مدل حیوانی صرع کوچک (WAG/Rij) پرداختند. پژوهشگران این مطالعه معتقد بودند با توجه به نقش مهمی که سیناپس های گابا در ایجاد تخلیه های انفجاری و فعالیت های همزمان در مدار تالاموکورتیکال دارند و همچنین مشاهدات قبلی مبنی بر بروز چنین فعالیت های غیرطبیعی در هسته های غیر اختصاصی تالاموس، بررسی تاثیر این سیناپس ها برهسته های غیر اختصاصی تالاموس ضروری است. لذا خصوصیات سیناپس های گابا به خصوص گیرنده GABAA را از طریق ارزیابی پتانسیل های مینیاتوری پس سیناپسی مهاری (mIPSCs) در موش های نابالغ WAG/Rij در مقایسه با موش های نابالغ غیرصرعی (ACI) را بررسی کردند. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد خصوصیت انتقال سیناپس های گابا در همان ابتدای دوره رشد و تکامل، قبل از شروع فعالیت های تشنجی تغییر کرده است. همچنین موج های ایجاد شده در نورون های (PC) در موش های WAG/Rij در مقایسه باموش های غیرصرعی (ACI) دارای دامنه بیشتری هستند و انتقال یونی از کانال ها بدون اینکه افزایشی در تعداد کانال به وجود آمده باشد، بیشتر شده است. این امر می تواند به دلیل تغییراتی باشد که درتراکم گیرنده ها، جایگاه آن ها، حالت فسفریلاسیون گیرنده ها و یا اشغال گیرنده ها به وجود آمده است. از طرف دیگر بیان زیر گروه های δ و α۳ در گیرنده GABAA نورون های موش های WAG/Rij- که برای فعالیت های تونیک حیاتی هستند- کمتر شده بود که می تواند سبب ایجاد SWD قوی تر شود. در نهایت این فرضیه مطرح شد که تغییراتی که درخصوصیات سیناپس های گابا در نورون های هسته های رتیکولار و PC در مراحل پیش از شروع فعالیت های تشنجی ایجاد می شود، می تواند سبب تغییر در تنظیمات مهاری مدار تالاموسی- قشری به واسطه گیرنده های GABAA شده و منجر به ایجاد فعالیت های تشنجی شود (۱۹).

در مطالعه ای دیگر فعالیت های تشنجی را در هسته های اینترالامینار تالاموس در مدل حیوانی صرع کوچک WAG/Rij ارزیابی کردند. در سلول های هسته PC ورودی های گابائرژیک سبب ایجاد IPSPs می گردد که به دلیل پتانسیل غالب غشا نورون ها سبب ورود یون کلر به داخل نورون و هایپر پلاریزاسیون آن ها می گردد. این IPSPs هایپرپلاریزه کننده سبب پتانسیل های تونیک در نورون ها شده و در نتیجه امواج نیزه-تپه خاموش می شوند (۷).

در هسته CL چون پتانسیل غشای سلول به پتانسیل تعادل کلر نزدیک است ورودی های گابائرژیک سبب IPSP دپلاریزه کننده می شوند. به محض باز شدن کانال های GABAA یون کلر از سلول خارج می شود و این امر سبب دپلاریزاسیون غشای نورون می گردد. به دنبال این IPSP های دپلاریزه کننده کانال های کلسیمی t-type باز شده و جریان کلسیم به داخل سلول سبب بروز نیزه ها در نورون های هسته CL و به دنبال آن با یک فاز تاخیری سبب بروز امواج نیزه-موج در امواج ثبت شده از کورتکس می گردد. در بررسی های بیشتر، نقش سیستم گابائرژیک در نورون های هسته رتیکولار تالاموس مشاهده گردید که جریانات سیناپسی میانجی شده توسط

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

گیرنده های GABAA از دامنه بزرگ تری در مدل های صرعی نسبت به گروه کنترل برخوردارند و این امر به دلیل متفاوت بودن کفایت کانال های گابا است (۸).

- نقش سیستم گلوتاماترژیک در صرع کوچک

همان‌طور که در مدار تالاموسی- قشری توضیح داده شد نورون های رله کننده تالاموسی که گلوتامرژیک هستند پیام های تحریکی خود را به کورتکس می فرستد و نورون های لایه شش کورتکس نیز زوائد نورونی گلوتامرژیک خود را به هسته‌های تالاموس ارسال می نمایند.

پیام‌های تحریکی گلوتاماتی از طریق دو نوع رسپتور شامل رسپتورهای یونوتروپیک و متابوتروپیک منتقل می گردد. نقش رسپتورهای یونوتروپیک در انواع صرع (تشنجی و کوچک) تقریباً یکسان است. بدین صورت که آگونیستهای گلوتاماتی سبب تسهیل و آنتاگونیست های آن سبب مهار تشنجات می گردد. هر چند آنتاگونیست های اختصاصی رسپتورهای AMPA تاثیر کمتری در مقایسه با دیگر رسپتورها روی حملات داشته اند.

گیرنده‌های متابوتروپیک بر خلاف گیرنده های یونوتروپیک تاثیر متفاوتی بر روی حملات صرع کوچک از خود نشان داده اند. در بررسی های انجام شده مشاهده گردید که در موش های صحرایی نژاد WAG/Rij میزان بیان ژن رسپتورهای متابوتروپیک گلوتاماتی از نوع $mGlu1^{a}$ به میزان قابل توجهی در تالاموس کاهش یافته است. به دنبال این مشاهدات، به کار گرفتن افزایش دهنده های رسپتورهای $mGlu1^{a}$ سبب کاهش SWD در موش های مصروع گردیده است. از آنجا که رسپتورهای $mGlu1^{a}$ با کانال های کلسیمی T-type ممزوج می گردد، امکان این که این رسپتورها تعدیل کننده کانال های کلسیمی T-type باشند، وجود دارد. این مشاهدات می تواند بیانگر این مطلب باشد که ممکنست کاهش رسپتورهای متابوتروپیک گلوتاماتی در تالاموس با بروز حملات صرع در ارتباط باشد و یا تاثیر افزایش رسپتورهای $mGlu1^{a}$ در کاهش حملات، راه جدیدی در تولید داروهای جدید ضد صرع کوچک بگشاید.

تغییرات متابولیک و ساختاری در صرع کوچک اخیراً مطالعات تصویری نظیر fMRI نشان داده است که به ازای هر سه SWD در هر ثانیه ما شاهد کاهش موضعی BOLD در قشر آهیانه و هسته دمدار و افزایش دو طرفه سیگنال های BOLD در تالاموس داخلی هستیم. در موش های WAG/Rij تغییرات مورفولوژیک سلولی نسبت به گروه کنترل مشاهده شده است. تراکم نورون ها و افزایش تراکم گلیاها در لایه های دو و سه قشر سوماتوسنسوری و سینگولیت مشاهده شده است (۱۸و۱۹).

بحث و نتیجه گیری

هدف اولیه در درمان این بیماران پیشگیری از حملات راجعه تشنجات کوچک است تا بدین وسیله میزان حوادث آسیب زایی را که ممکن است در حین تشنج به دلیل از دست دادن هشیاری در آن ها ایجاد شود، را بکاهیم. همچنین بتوانیم اختلالاتی که در یادگیری این افراد به خصوص در سنین مدرسه به دلیل تشنجات مکرر ایجاد می شوند و اختلالاتی که در انجام کارهای روزانه دارند را به میزان زیادی کاهش دهیم.

تاکنون درمان های دارویی مختلفی برای این گروه از بیماران ارائه شده است که با توجه به نوع صرع کوچک، اثر بخشی داروها و میزان عوارض جانبی رده بندی شده اند. داروهایی مثل اتوسوکسیماید، والپروئیک اسید و لاموتریجین در خط اول درمان این بیماران قرار گرفته اند. در صرع کوچک مقاوم به درمان از تحریک الکتریکی به وسیله الکترودهای داخل مغزی نیز استفاده شده است (۷،۴و۱۸).

مطالعات ژنتیکی و الکتروفیزیولوژیک تا حدود زیادی عوامل پاتوفیزیولوژیک این بیماری را مشخص کرده است. مهم ترین عامل ایجاد کننده بیماری اختلال عملکرد کانالهای کلسیمی در مدار تالاموسی- قشری شناخته شده است و داروهایی که در خط اول درمان قرار گرفته است، سبب

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

بلوک این کانال ها می شود. اما باید توجه داشت که هنوز عده ای از این بیماران به درمان های موجود پاسخ نمی دهند. لذا به نظر می رسد که باید به دنبال داروهای اختصاصی تری باشیم که ضمن داشتن عوارض جانبی کمتر، تاثیر بیشتری در توقف حملات صرع کوچک داشته باشند.

تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله بدین وسیله از مدیریت محترم مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا بیمارستان خاتم الانبیا تهران به خاطر حمایت مالی سپاسگزاری می نمایند.

منابع

1. Gorji A, Straub H, Speckmann EJ. Epilepsy surgery: perioperative investigations of intractable epilepsy. Anat Embryol. 2005; 210(5-6):525-37.
2. Gorji A, Stemmer N, Rambeck B, Jurgens U, May T, Pannek HW, et al. Neocortical microenvironment in patients with intractable epilepsy: Potassium and chloride concentrations. Epilepsia. 2006; 47(2):297-310.
3. Weiergraeber M, Stephani U, Koehling R. Voltage-gated calcium channels in the etiopathogenesis and treatment of absence epilepsy. Brain Res Rev. 2010; 62(2):245-71.
4. Dreier JP, Major S, Pannek H-W, Woitzik J, Scheel M, Wiesenthal D, et al. Spreading convulsions, spreading depolarization and epileptogenesis in human cerebral cortex. Brain. 2012; 135:259-75.
5. Yalcin O. Genes and molecular mechanisms involved in the epileptogenesis of idiopathic absence epilepsies. Seizure-Eur J Epilep. 2012;21(2):79-86.
6. Gorji A, Mittag C, Shahabi P, Seidenbecher T, Pape H-C. Seizure-related activity of intralaminar thalamic neurons in a genetic model of absence epilepsy. Neurobiol Dis. 2011; 43(1):266-74.
7. Stefan H. Commentary on "Typical absence seizures and related epileptic syndromes: Assessment of current state and directions for future research". Epilepsia. 2008; 49(12):2143-4.
8. Pugliatti M, Beghi E, Forsgren L, Ekman M, Sobocki P. Estimating the cost of epilepsy in Europe: A review with economic modeling. Epilepsia. 2007; 48(12):2224-33.
9. Noachtar S, Peters AS. Semiology of epileptic seizures: A critical review. Epilepsy Behav. 2009; 15(1):2-9.
10. Tian M, Macdonald RL. The Intronic GABRG2 Mutation, IVS6+2T -> G, associated with childhood absence epilepsy altered subunit mRNA intron splicing, activated nonsense-mediated decay, and produced a stable truncated gamma 2 subunit. J Neurosci. 2012; 32(17):5937-52.
11. Rajakulendran S, Kaski D, Hanna MG. Neuronal P/Q-type calcium channel dysfunction in inherited disorders of the CNS. Nat Rev Neurol. 2012; 8(2):86-96.
12. Tokuda S, Beyer BJ, Frankel WN. Genetic complexity of absence seizures in substrains of C3H mice. Genes Brain Behav. 2009; 8(3):283-9.
13. Coenen AML, van Luijtelaar E. Genetic animal models for absence epilepsy: A review of the WAG/Rij strain of rats. Behav Genet. 2003; 33(6):635-55.
14. Steriade M. Sleep, epilepsy and thalamic reticular inhibitory neurons. Trends Neurosci. 2005; 28(6):317-24.
15. Huguenard JR, McCormick DA. Thalamic synchrony and dynamic regulation of global forebrain oscillations. Trends Neurosci. 2007; 30(7):350-6.
16. Staak R, Pape HC. Contribution of GABA(A) and GABA(B) receptors to thalamic neuronal activity during spontaneous absence seizures in rats. J Neurosci. 2001; 21(4):1378-84.
17. Brockhaus J, Pape H-C. Abnormalities in GABAergic synaptic transmission of intralaminar thalamic neurons in a genetic rat model of absence epilepsy. Mol Cell Neurosci. 2011; 46(2):444-51.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

18. Ngomba RT, Santolini I, Salt TE, Ferraguti F, Battaglia G, Nicoletti F, et al. Metabotropic glutamate receptors in the thalamocortical network: Strategic targets for the treatment of absence epilepsy. Epilepsia. 2011; 52(7):1211-22.
19. Ngomba RT, Santolini I, Biagioni F, Molinaro G, Simonyi A, van Rijn CM, et al. Protective role for type-1 metabotropic glutamate receptors against spike and wave discharges in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy. Neuropharmacology. 2011; 60(7-8):1281-91.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

A review on absence epilepsy with focus on basic sciences

Maryam Jafarian, PhD student. School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Shefa Neurosciences Research Center, Khatam-alanbia Hospital, Tehran, Iran. jafarian.m34@gmail.com
Fariba Karimzadeh, PhD student. School of Advanced Technologies in Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Shefa Neurosciences Research Center, Khatam-alanbia Hospital, Tehran, Iran. fariba_karimzade@yahoo.com
Hadi Kazemi, MD. School of Medicine, Shahed University, Tehran, Shefa Neurosciences Research Center, Khatam-alanbia Hospital, Tehran, Iran. kazamih@yahoo.com
Ashkan Divanbeigi, MD. Deputy of Research, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. adivanbeigi@farabi.tums.ac.ir
***Ali Gorji,** PhD. Shefa Neurosciences Research Center, Khatam-alanbia Hospital, Tehran, Iran, Institut für Physiologie I, Westfalische Wilhelms-University Münster, Münster, Germany (*Corresponding author). gorjial@uni-muenster.de
Maryam Jafarian and Fariba Karimzade equally contributed to this article.

Abstract

Background: Epilepsy is one of the most common neurological disorders. Seizures could be presented as general or focal attacks. Absence epilepsy is one of the main forms of the general epilepsy and associated with sudden impairment of consciousness and non/convulsive generalized attacks. The prevalence of absence epilepsy was estimated about 10% of all types of seizures and seizures onset usually started between 3-8 years old. The genetic factors play a crucial role in the absence epilepsy. Dysfunction in the thalamocortical network seems to be a main factor in the pathogenesis of the absence epilepsy. Due to abnormal interaction between the reticular neurons, thalamocortical neurons and pyramidal neurons absence epilepsy can be occurred. Extra release of GABA from the reticular neurons leads to suppress the relay neurons in the thalamus. Hyperpolarization of these neurons can open T-type-Ca^{+2} channels. The burst activity of relay neurons causes extra release of glutamate. These hyperactivities of relay neurons trigger spike-wave discharges in the neocortex.
Methods: In this manuscript the epidemiology, etiology, epidemiology, animal models, pathophysiology and the treatment of absence epilepsy were collected by studying the original and review articles.
Conclusions: It seems that we should notice this disorder because of its prevalence and side effects. The results of many studies indicated that there are several types of reasons for the onset of this disease. Thus for treatment of these patients we should consider all of the involved elements.

Keywords: Absence epilepsy, EEG, Pathophysiology.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]