

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 پذیرش: ۹۱/۱۰/۲۷

تاریخ دریافت: ۹۱/۶/۷

چکیده

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

روش کار: در مقاله حاضر تاریخچه این بیماری، انواع آن، مدل‌های حیوانی ایجاد این بیماری، پاتوفیزیولوژی بیماری، نقش عوامل مستعد کننده و رویکرد درمانی این بیماری با مطالعه روی مقالات مروری و پژوهشی جمع‌آوری 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 می‌رسد. اما با توجه به نتایج مطالعات مختلف، عوامل متعددی زمینه‌ساز 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 می‌افتد. 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 می‌شود - علی‌رغم درمان‌های موجود، دچار تشنج‌های مکرر می‌شوند (۱ و ۲).
 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

نوع t-type القا می گردند (۷). انواع صرع کوچک در جدول ۱ خلاصه شده است (۸).

اپیدمیولوژی و اتیولوژی

اطلاعات آماری نشان می دهد، حدود ۵۰ میلیون نفر از مردم جهان از بیماری صرع رنج می برند. 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 صرع های عمومی و ۴۰٪ نیز در گروه صرع های 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 ۱۰-۱۲٪ 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 (۹و۸).

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 (۱۵ تا ۲۰ سال) و همراه شدن حملات کوچک با تشنجات منتشر تونیک و کلونیک، تغییراتی 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 می گذارند. اولین جهش ژنی تشخیص داده شده،

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، مدل های 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 تخلیه های نیزه-موج (Spike-wave discharge) به صورت دوطرفه و همزمان با فرکانس ۳-۴ هرتز، در در مدار قشری-تالاموسی هر دو نیمکره است (۴-۶). در میان هسته های تالاموسی نقش هسته های رتیکولار (Associated reticular nucleus of thalamus) و هسته های 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 (Burst) با پتانسیل عمل های سریع می باشند که این پتانسیل عمل ها توسط جریان های کلسیمی از

جدول ۱- تقسیم بندی صرع کوچک.

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

جای اسید آسپارتیک در ژن رسپتور اُپیوئیدی μ (OPRM1) روی بازوی کوتاه کروموزوم ۶ در موش های مدل ژنتیکی است، پس از بیان حملات صرع گزارش شده است و یا پلی مورفیسم 594 (C/T) (در ژن CHNA4 روی بازوی کوتاه کروموزوم ۲۰ متعلق به زیرواحد $\alpha 4$ 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 پروباند های 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، پنتیلین 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 یافته های حاصل از مطالعه بر روی آن ها معتبرتر است (۱۴). موش های *tottering*، *lethargic* و *stargazer* مدل های 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 مدل های *tottering*، *lethargic* و *stargazer* دیده شده روی کروموزوم ۲، ۸ و ۱۵ قرار دارد که سبب موتاسیون زیرواحدهای $\alpha 1A$ ، $\beta 4$ و $\gamma 2$ کانال های 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 مدل ها اختلالاتی در هیپوکامپ و مخچه دیده شده است در حالی که در صرع کوچک کودکان چنین

تشخیص یک پلی مورفیسم *arginine glutamine* در ژن زیر واحد $\gamma 2$ رسپتور GABAA روی کروموزوم 5q بود. والاک و همکارانش پیشنهاد کردند که این جهش، مهار میانجی شونده توسط گابا را در نرون 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 $\alpha 1$ ، $\alpha 2$ و $\gamma 3$ از رسپتور GABAA و صرع کوچک مشاهده نشده ولی از ارتباط زیر واحد $\beta 3$ رسپتور GABAA و مبتلایان به صرع کوچک گزارش هایی به دست رسیده است (۱۰). همچنین رسپتورهای GABAB در تولید 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 ۱۹p قرار گرفته است و زیر واحد $\alpha 1A$ (تشکیل دهنده منفذ کانال های کلسیمی P/Q) را کد می کند. توقف جهش در این ژن سبب یک کاهش ۷۰ تا ۱۰۰٪ در جریان های تحریکی می گردد.

بر اساس گزارش های مختلف مبنی بر ارتباط جهش های ژن های کد کننده ساب یونیت $\beta 4$ کانال های کلسیمی و صرع کوچک گمان می رود که ارتباطی بین جهش های کانال های کلسیمی و این نوع صرع وجود داشته باشد. البته این جهش ها بیشتر در مبتلایان به آتاکسی توأم با صرع کوچک مشاهده گردیده است (۱۱-۱۳). 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

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 ویدیویی و نوار مغزی بیمار است. بررسی نوار مغز نشان داده است که دامنه امواج SWD با فرکانس ۳-۶ 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 و نیتیلیشن 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).

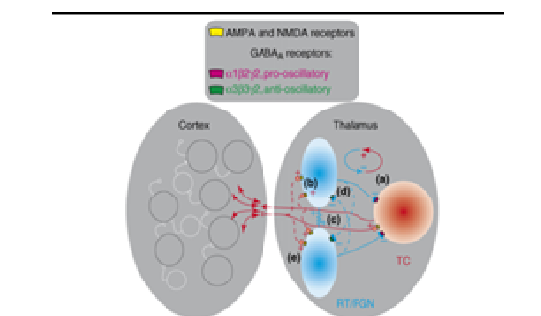
پاتوفیزیولوژی صرع کوچک

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 (۳-۵) قشر مخا بره می کند. سپس یک سری شاخه های عصبی پتانسیل ها را از لایه ۶ قشر مغز به نورون

اختلالاتی دیده نمی شود. به نظر می رسد در میان انواع مدل های حیوانی مورد مطالعه دو نژاد ترانس ژنیک موش ها (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 موش ها در بزرگسالی دیده می شود (۱۵). مدل های حیوانی از نوع موش های نژاد WAG/riz 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 صرع های 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 پدیده های 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

بسیار مهمی ایفا می کنند (شکل ۱). سیناپس‌های الکتریکی و سیناپس‌های شیمیایی در این نورون‌ها در ایجاد فعالیت‌های هماهنگ و همزمان در بین نورون‌ها 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 نورون‌های تحریکی و مهارتی تالاموس سبب ایجاد مدارهای نوسانی می شود. (a) مسیر اول: نورون‌های مهارتی رتیکولار (RT) دارای ارتباطات قوی مهارتی با نورون‌های رله کننده (TC) هستند (خطوط ممتد آبی). نورون‌های TC که اطلاعات حسی را از محیط به قشر منتقل می کنند، شاخه‌های تحریکی اصلی به سمت قشر می فرستند (خطوط ممتد قرمز). (b) مسیر دوم: اکسون نورون‌های TC در حین خروج از تالاموس شاخه‌های جانبی تحریکی به نورون‌های RT می فرستند (خطوط نقطه چین قرمز). بدین ترتیب یک لوپ سیناپسی تحریکی-مهارتی در ایجاد می شود. پاسخ‌های برگشتی قوی که در نورون‌های TC پس از مهارت توسط نورون‌های RT ایجاد می شود، منجر به تولید پتانسیل‌های عمل انفجاری در این نورون‌ها شده و حاصل این انفجارها به صورت فیدبک تحریکی به نورون‌های RT بر می گردند و سبب فعال شدن مجدد این نورون‌ها و شروع دوباره چرخه می گردند. همزمانی گسترده‌ای که در شبکه تالاموسی وجود دارد به دلیل سیناپس‌های همگرا و واگرایی است که بین نورون‌های تحریکی و مهارتی اینتراتالامیک وجود دارد. (c) مسیر سوم: وجود اتصالات شکافدار بین نورون‌های RT سبب ایجاد سیناپس‌های تحریکی الکتریکی بین نورون‌های مجاور می شود (خطوط مضرس آبی). (d) مسیر چهارم: نورون‌های RT از طریق شاخه‌های جانبی باعث ایجاد سیناپس‌های شیمیایی بین نورون‌های مجاور هم می شوند (خطوط نقطه چین آبی). (e) مسیر پنجم: شاخه‌های تحریکی که از قشر ته هسته‌های رله کننده تالاموس می آیند شاخه‌های تحریکی قوی به نورون‌های 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 نورون‌های RT شود و بتواند ایجاد پتانسیل‌های انفجاری بکند، در وضعیت‌های پاتولوژیک سبب ایجاد SWD می شود (اقتباس (Huguenard et al, 2007)^(۱۵).

های رله کننده مخابره می کند. هم نورون‌های تالاموسی-قشری و هم نورون‌های قشری-تالاموسی یک سری شاخه‌های جانبی تحریکی به نورون‌های رتیکولار تالاموس می فرستند که سبب فعال شدن این نورون‌های مهارتی می گردند، فعالیت این نورون‌ها سبب رها شدن گابا و مهارت نورون‌های رله کننده می شود. در حالی که ورودی‌هایی نیز از ساقه مغز (لوکوس سروئولوس، رافه مگنوس، هسته‌های رتیکولار پل و هسته‌های هیپوتالاموس) این هسته‌ها را تحت تأثیر قرار می دهند (۴، ۱۴۷).

مدار تالاموسی-قشری

این مدار از سه جزء اصلی، کورتکس، هسته‌های رله کننده و هسته‌های مهارتی رتیکولار تالاموس تشکیل شده است و تحت تأثیر تشکیلات رتیکولار ساقه مغز و همچنین بخش‌هایی از مغز پیشین و مغز میانی است (۱۶).

تالاموس مرکز اصلی ورودی‌های حسی از مراکز پایین تر است و خروجی آن به قسمت‌های مختلف لایه‌های سه و چهار قشر مغز می باشد. ارتباط تالاموس با قشر دو طرفه بوده و یک سری از اطلاعات از لایه‌های پنج و شش قشر وارد تالاموس می شوند. قسمت اعظم این ارتباطات دو طرفه گلوتامرژیک بوده و گیرنده‌های AMPA, NMDA و متابوتروپیک گلوتامات در این سیناپس‌های تحریکی فعال هستند. نورون‌های مهارتی (GABAergic) رتیکولار تالاموس-که منبع اصلی نوروترانسمیتر گابا در تالاموس هستند- به همه هسته‌های تالاموس ورودی مهارتی می فرستند و نقش اصلی در فعالیت هماهنگ نوسانات نورون‌های رله کننده تالاموسی دارند. مشخصه بارز این نورون‌ها، دندریت‌های بلند و وجود وزیکول‌هایی خاصی در ضمام سیناپسی به خصوص در سیناپس‌های دندردندریتیک هستند و موجب تولید اسپایک‌هایی در آستانه پایین می شوند. همچنین این نورون‌ها دارای اتصالات شکافدار در بین خود هستند و تولید Spikelet‌هایی می کنند که باعث انتقال سریع پیام می شوند. و در انتشار فعالیت‌های الکتریکی با فرکانس کم نقش

سبب ورود یون های مثبت به داخل نورون ها شده و سبب فعالیت مجدد کانال های کلسیم گذرای با آستانه پایین می شوند (۱ و ۳).

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 هسته های رله کننده تالاموس است، لذا سبب هایپرپلاریزه 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 رها شدن 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 نورون های 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، ۳ و ۴).

هر عاملی که بتواند توازن این دو وضعیت (Burst و Tonic) 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).

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. در این 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 الکتروفیزیولوژی 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 می توانند فعالیت کنند، شده و جریانات (Ih و It)

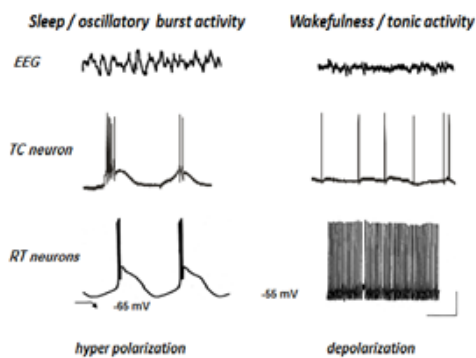
بین SWD و بیداری و مدت خواب آلودگی دیده شده است که این ارتباط حمایت کننده این دیدگاه است که حملات بالینی ترجیحاً به دنبال کاهش یا تغییر هوشیاری (بیداری و خواب) رخ می دهد. به همین دلیل اوج حملات نیزه، موج آهسته درست قبل و بعد از بیداری است (۸ و ۱).

ارتباط بین دوک خواب و SWD

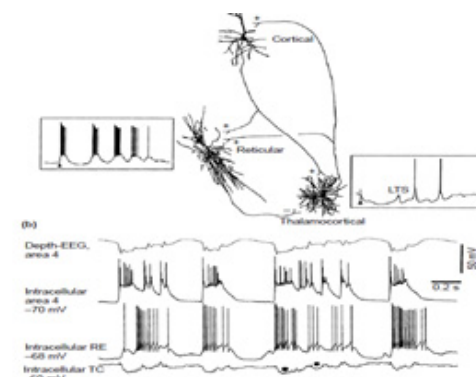
مطالعات نشان داده است که افزایش تحریک از سوی قشر به سمت تالاموس می تواند سبب تغییر نوسانات دوک خواب و تبدیل آن به SWD شود. به نظر می رسد تحریک کم نورون های رتیکولار که در حالت طبیعی رخ می دهد منجر به رها شدن میزانی از نوروترانسمیتر مهاری GABA می شود که با گیرنده های GABA_A نورون های رله کننده باند شده 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 GABA_A به گیرنده های آهسته عمل کننده متابوتروپیک GABA_B 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 دیپلاریزاسیون نقش دارند.



شکل ۲- الگوی فشلیک 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 (استفاده از Steriade M, 2005) (۱۴).

مطالعات در این زمینه نشان داده است که نورون ها در صرع کوچک در وضعیت انفجاری هستند. انفجارهای کوتاه زمینه ساز امواج نیزه و توقف آن ها زمینه ساز تپه است. انفجارهای هماهنگ بسیار شدید در بین سلول ها سبب نیزه های 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

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 نوروون 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 نوروون های کورتکس و یا افزایش مهار نوروون 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 در ایجاد صرع کوچک به طور بارزی نقش دارد سیستم گابائریک 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

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 Cav3.2 و Cav3.3 در هسته رتیکولار بیان می شوند. مطالعات ژنتیکی که با روش های ناک اوت 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 (HCN2، HCN3، HCN4، HCN1) دارند. در حالت طبیعی در تالاموس بیشتر

وجود آمده باشد، بیشتر شده است. این امر می تواند به دلیل تغییراتی باشد که در تراکم 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 $\alpha 3$ 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 در خصوصیات 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 مهارتی 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 گابائریک سبب ایجاد IPSPs می گردد که به دلیل پتانسیل غالب غشا نورون ها سبب ورود یون کلر به داخل نورون و هایپرپلاریزاسیون 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 گابائریک 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 گابائریک در نورون های هسته رتیکولار تالاموس مشاهده گردید که جریانات سیناپسی میانجی شده توسط

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 (۷، ۱۷ و ۱۸).

تحقیقات نشان داده است که به طور استثنایی فعال سازی سیستم گابائریک 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 طور اختصاصی 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 بر هسته های غیر اختصاصی تالاموس ضروری است. لذا خصوصیات سیناپس های گابا به خصوص گیرنده GABAA را از طریق ارزیابی پتانسیل های مینیاتوری پس سیناپسی مهارتی (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 با موش های غیرصرعی (ACI) دارای دامنه بیشتری هستند و انتقال یونی از کانال ها بدون اینکه افزایشی در تعداد کانال به

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 (۱۹ و ۱۸).

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 (۴، ۷ و ۱۸).

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

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

همان طور 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 هسته های تالاموس ارسال می نمایند.

پیام های 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.

گیرنده های 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

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.

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.

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.

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, Westfälische 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.