

اثر تیمار در تاریکی بر آستانه‌ی تشنج کلونیک و فعالیت صرعی ناشی از پنتیلن تترازول در موش سفید آزمایشگاهی

دکتر مهین گنج‌خانی^۱، کیوان مرادی^۲، سولماز رضانی^۳، فاطمه میرزامحمدی^۲، آرزو فلاح^۳

نویسنده‌ی مسئول: زنجان، دانشکده‌ی پزشکی، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی ghanjkhani@zums.ac.ir

دریافت: ۸۸/۶/۱۹ پذیرش: ۸۸/۹/۲۳

چکیده

زمینه و هدف: صرع در واقع یک اختلال عصبی رفتاری پیچیده‌ی ناشی از قابلیت تحریک پذیری غیرطبیعی سلول‌های عصبی در نواحی مختلف مغز می‌باشد. با توجه به نقش ورودی‌های حسی برای تکامل ارتباطات عصبی در قشر بینایی، در این مطالعه نقش تیمار در تاریکی در بروز تشنج کلونیک جنرالیزه که ناشی از تغییر تحریک‌پذیری مغز می‌باشد، مورد مطالعه قرار گرفت.

روش بررسی: جهت تعیین آستانه‌ی تشنج، پنتیلن تترازول ۵/۰ درصد به حیوانات گروه کنترل و حیواناتی که از زمان تولد به مدت ۳۰ تا ۴۰ روز در تاریکی کامل قرار داشتند، به صورت داخل وریدی تزریق گردید. همچنین جهت بررسی میزان بروز تشنج کلونیک ناشی از تزریق، این دارو با دوز ۸۰ میلی گرم در کیلوگرم به صورت زیر پوستی به حیوانات هر دو گروه تزریق گردید و وقوع تشنج کلونیک جنرالیزه و زمان تاخیر آن مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج ما نشان داد که بین آستانه‌ی تشنج کلونیک گروه کنترل و گروه تیمار در تاریکی (DR)، اختلاف معنی‌داری وجود ندارد. اما میزان وقوع تشنج کلونیک در گروه DR کمتر و زمان تاخیر تشنج در این گروه به طور معنی‌داری بالاتر می‌باشد. در مورد تشنج تونیک - کلونیک اختلافی بین دو گروه دیده نشد.

نتیجه‌گیری: علی‌رغم وجود شواهدی مبنی بر افزایش استعداد صرع زایی در قشر بینایی توسط محرومیت از نور، در حیوانات تیمار شده در تاریکی، نوعی حفاظت در مقابل تشنج مشاهده می‌شود. احتمال دارد در این رابطه عواملی نظیر ملاتونین نقش داشته باشند.

واژگان کلیدی: تشنج کلونیک جنرالیزه، تیمار در تاریکی، پنتیلن تترازول

مقدمه

است که بشر آن را شناخته است (۳). صرع یک اختلال مزمن و اغلب پیشرونده و به صورت حمله غیرقابل پیش‌بینی و دوره‌ای است که به وسیله‌ی تخلیه‌ی غیرطبیعی سلول‌های

صرع یکی از شایع‌ترین بیماری‌های عصبی است (۱). به‌طوری‌که بیش از ۵۰ میلیون نفر در دنیا به این بیماری مبتلا هستند (۲). این بیماری یکی از قدیمی‌ترین بیماری‌هایی

۱- دکترای تخصصی فیزیولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۲- دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۳- کارشناس ارشد فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

عصبی مغز ایجاد می‌شود (۴). در واقع این بیماری یک اختلال عصبی رفتاری پیچیده ناشی از قابلیت تحریک پذیری غیرطبیعی سلول‌های عصبی در نواحی مختلف مغز می‌باشد (۵). درمان رایج صرع، عموماً به صورت مهار تشنج است که از علایم اصلی این بیماری است، ولی متأسفانه اکثر داروهای ضد تشنج، عوارض جانبی سویی دارند (۶). همچنین تعدادی از بیماران نسبت به داروهای متداول مقاوم هستند و پاسخ نمی‌دهند. مکانیسم پاتوفیزیولوژیکی که منجر به صرع مزمن یا غیرقابل مهار می‌شود، هنوز به درستی شناخته نشده است (۷و۸). همین مسئله انجام تحقیقات پایه‌ی گسترده در زمینه‌ی پاتوفیزیولوژی، پیشگیری احتمالی و نیز درمان‌های دارویی را ضروری می‌نماید. مطالعات زیادی در زمینه‌ی تعداد و فعالیت مسیرهای عصبی تحریکی و مهارتی در طی رشد مغز انجام شده است. نتایج نشان می‌دهد که مدارهای تحریکی مغزی زودتر از سیناپس‌های مهارتی رشد می‌کنند و در نتیجه این عدم تعادل موقت می‌تواند منجر به تخلیه‌های الکتریکی زیاده‌تر و احتمالاً صرع‌زایی شود. چنانچه عواملی با دخالت در این وضعیت، موجب تأخیر در رشد مدارهای مهارتی مغز گردند، در نهایت موجود را در جهت بروز تشنج پیش خواهند برد. قابلیت نئوکورتکس در بروز صرع در طی دوران مختلف رشد پس از تولد متغیر می‌باشد. در یک مدت بحرانی، فیزیولوژی کورتکس بینایی در اثر تغییرات ایجاد شده در محیط بینایی، قابل تغییر می‌باشد. بررسی‌های مختلف نشان داده‌اند که محرومیت از بینایی می‌تواند موجب کاهش مدارهای مهارتی و تحریکی در کورتکس گردد (۹و۱۰). ثبت‌های انجام شده به صورت *In vivo* نشان داده‌اند که در حیواناتی که از بدو تولد از نور محروم شده‌اند، سیناپس‌های مهارتی رشد ضعیفی نموده‌اند (۱۱). همچنین محرومیت از بینایی کاهش عملکرد رسپتورهای NMDA را در بچه گربه به تأخیر می‌اندازد (۱۲). مطالعات انجام شده توسط عطاپور و همکاران نشان داد که محرومیت از بینایی موجب افزایش فعالیت صرعی ناشی از

پیکروتوکسین (PTX) در برشهای مغزی کورتکس بینایی رات می‌شود (۱۳). مطالعات مختلف حاکی از پایین بودن آستانه‌ی شروع امواج صرعی در نئوکورتکس نابالغ است (۱۴). پس از تولد رشد اولیه‌ی نئوکورتکس به صورت افزایش موقت سیستم تحریکی بروز می‌کند و هم‌زمان با آن سیستم مهارتی هنوز ناقص بوده، بایستی رشد کند (۱۵). در نئوکورتکس رات پتانسیل‌های پس سیناپسی تحریکی [Excitatory Post Synaptic Potential (EPSP)] در هفته‌ی دوم پس از تولد رشد نموده‌اند، اما سیناپس‌های متقارن و نیز پتانسیل‌های پس سیناپسی مهارتی [Inhibitory Post Synaptic Potentials (IPSP)] تا قبل از هفته‌ی چهارم کامل نخواهند شد. اصولاً قدرت سیناپسی بر اساس میزان فعالیت آن سیناپس متغیر می‌باشد. پلاستیسیته کوتاه مدت یک سیناپس نه تنها در پردازش اطلاعات عصبی بلکه در برقراری تعادل تحریک و مهار نیز حائز اهمیت است. وجود تعادل بین تحریک و مهار جهت عملکرد طبیعی مدارهای قشر مغز ضروری است و موجب محافظت شبکه‌های عصبی در مقابل تشنج می‌شود (۱۶ و ۱۷). شواهد حاکی از آن است که تجارب حسی برای رشد طبیعی کورتکس بینایی ضروری است. قرار دادن حیوانات در تاریکی موجب مهار بلوغ طبیعی در آن‌ها می‌شود و در این میان نورون‌های مهارتی بیشتر تحت تأثیر این عمل قرار می‌گیرند و تعادل این ورودی‌ها به سمت تحریکی‌ها تمایل پیدا می‌کند. با توجه به گزارش‌های موجود در زمینه‌ی اثر محرومیت از نور در رشد مدارهای مغزی نوزاد جوندگان، می‌توان پیش‌بینی کرد که این وضعیت استعداد صرع‌زایی در نورون‌های قشر بینایی این موجودات را بالا ببرد و حال سوال ما این است که آیا این وضعیت در ایجاد صرع جنرالیزه کلونیک (GC) اثری خواهد داشت یا خیر. به منظور پاسخ به این سوال تحقیق حاضر طراحی گردیده است تا اثر احتمالی تیمار در تاریکی (Dark Rearing) بر آستانه‌ی تشنج جنرالیزه و نیز وقوع یا

عدم وقوع GC و نیز تاخیر احتمالی در بروز آن مشخص گردد.

روش بررسی

آزمایشات بر روی موش‌های سوری نر به وزن ۲۲ تا ۲۸ گرم (خریداری شده از انستیتو رازی) انجام شد. موش‌های سوری حامله هم‌زمان به اتاق حیوانات عادی با شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و گروه دیگر به اتاقی با دما و تهویه مناسب ولی کاملاً تاریک منتقل شده، دوره‌ی زایمان و شیردهی را در شرایط مربوطه طی نمودند. به این ترتیب حیوانات به دو گروه کنترل و گروه بیمار در تاریکی (Dark Reared) تقسیم شدند. جهت بررسی قفس‌های نوزاد انگروهی دوم از نور ضعیف قرمز (با میزان تابش حداکثر ۵ دقیقه) استفاده شد. آزمایشات ۳۰ تا ۴۰ روز بعد از تولد نوزادان و با رعایت اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. هر گروه شامل ۱۰ موش بود و هر موش فقط یک‌بار مورد استفاده قرار گرفت.

روش تعیین آستانه‌ی تشنج کلونیک: یکی از حساس‌ترین روش‌های ارزیابی مستعد بودن به تشنج، تزریق داخل وریدی پنسیلین تترازول (PTZ) و تعیین آستانه‌ی تشنج می‌باشد. بدین منظور سر سوزن نمره‌ی ۳۰ دندانپزشکی که به وسیله‌ی لوله‌ی پلی اتیلن به دستگاه تزریق اتوماتیک KDS Syringe Pump ساخت شرکت Stoelting آمریکا وصل شده بود، به یکی از وریدهای کناری دم موش سوری وارد می‌شد. تزریق PTZ به میزان ۰/۵ درصد با سرعت ثابت ۰/۵ میلی‌لیتر در دقیقه در حالی انجام شد که حیوانات آزادانه حرکت می‌کردند. با شروع تزریق PTZ به تدریج رفتارهایی از جمله تویچ میوکلونیک، تشنج کلونیک جنرال همراه با از دست دادن تعادل، تشنج تونیک اندام‌های جلویی و بالاخره تشنج تونیک - کلونیک پاهای عقبی بروز می‌کند. مرحله‌ی مورد نظر ما مرحله‌ی بروز تشنج کلونیک همراه با از دست دادن تعادل

حیوان بود که تزریق در این زمان قطع و زمان یادداشت می‌گردید و سپس از روی زمان بدست آمده، آستانه تشنج محاسبه می‌شد. طبق تعریف آستانه‌ی تشنج [Clonic Seizure Threshold (CST)] عبارت از کمترین مقدار PTZ (بر حسب میلی‌گرم در کیلوگرم وزن موش) است که جهت ایجاد تشنج کلونیک مورد نیاز است (۱۸).

تشنج کلونیک جنرالیزه: جهت انجام این آزمایش ابتدا می‌بایست مقداری از PTZ که بتواند حداقل در ۹۷ درصد از حیوانات، تشنج کلونیک جنرالیزه (GC) را ایجاد کند، تعیین گردد. بدین منظور مقادیر مختلف PTZ به زیر پوست ناحیه‌ی پشت گردن چند گروه از حیوانات تزریق و سپس به مدت ۳۰ دقیقه رفتار آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت و اولین تشنج کلونیک جنرالیزه و از دست دادن تعادل به عنوان نقطه‌ی پایان در نظر گرفته شد (۱۸). بر این اساس به دنبال تزریق مقادیر ۷۰ و ۷۵ و ۸۰ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن حیوان و ارزیابی نتایج حاصله، دوز ۸۰، جهت تزریق زیر پوستی به حیوانات انتخاب شد (جدول ۱).

جدول ۱: تعیین میزان پتیلین تترازول (PTZ) تزریقی به نحوی که در طی ۳۰ دقیقه بعد از تزریق زیر پوستی حداقل در ۹۷ درصد از حیوانات، تشنج کلونیک جنرال مشاهده گردد.

میزان PTZ (میلی‌گرم در کیلوگرم)	درصد موش‌هایی که تشنج کلونیک جنرال را نشان دادند.
۷۰	۳۰
۷۵	۴۰
۸۰	۱۰۰

قبل از تزریق PTZ، موش‌ها به‌طور انفرادی و به مدت ۱۰ دقیقه در محفظه‌های مخصوص شفاف‌ی که رویت آن‌ها به سادگی امکان داشت، قرار می‌گرفتند و بعد از تزریق PTZ بلافاصله به محفظه برگردانده شده، به مدت ۳۰ دقیقه مورد مشاهده قرار گرفتند. در این روش به دنبال تزریق زیر پوستی PTZ رفتارهایی همچون تشنج کلونیک پارشیال و

(با دوز ۸۰ میلی گرم در کیلوگرم وزن حیوان) نشان داده شده است. طبق نتایج مندرج در جدول، درصد وقوع GC در گروه DR کمتر از گروه کنترل می باشد ($P=0.003$) (نمودار ۱).

جدول ۲: زمان تاخیر شروع تشنج کلونیک جنرالیزه و نیز درصد وقوع این نوع تشنج و تشنج تونیک - کلونیک و نیز میزان مرگ و میر متعاقب

تزریق ۸۰ میلی گرم در کیلوگرم PTZ به صورت زیر پوستی

$^a P=0.000$ $^b P=0.003$

گروه	تعداد	در صد وقوع	زمان تاخیر	درصد وقوع
کنترل	۱۰	۱۰۰	تشنج کلونیک	تشنج تونیک
DR	۱۳	$^b 38/5$	جنرال (ثانیه)	کلونیک و میزان مرگ و میر

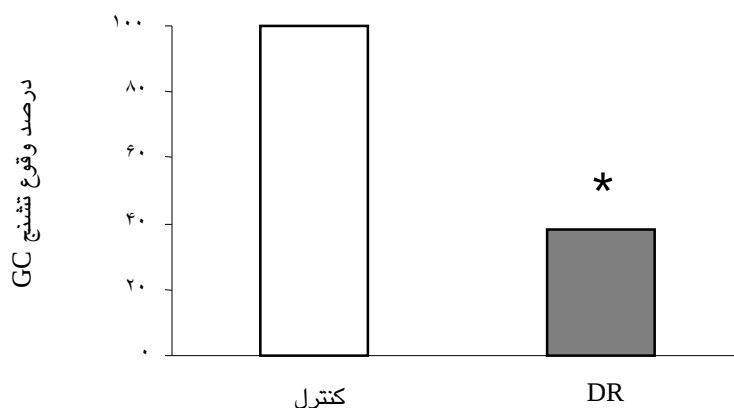
نمودار ۲ نشان می دهد که زمان تاخیر GC در گروه تیمار در تاریکی $130.4 \pm 186/4$ ثانیه می باشد و با گروه کنترل که زمان تاخیر آن $376/7 \pm 76/9$ می باشد، اختلاف معنی داری دارد ($P < 0.001$). همان طور که در جدول ۲ نیز قابل مشاهده است، با دوز ۸۰ تشنج تونیک - کلونیک در هیچ یک از دو گروه دیده نمی شود.

تشنج کلونیک جنرالیزه دیده شد. معیار بررسی ما، وقوع و یا عدم وقوع تشنج کلونیک جنرالیزه همراه با از دست دادن تعادل و زمان تاخیر در بروز آن بود. بنابراین وقوع اولین تشنج GC و زمان آن یادداشت گردید. زمان ۱۸۰۰ ثانیه برای حیواناتی که تشنج GC در آن ها مشاهده نشده بود، در نظر گرفته می شد. در انتهای آزمایش حیوانات با قطع نخاع گردنی به وسیله کشیدن، کشته شدند.

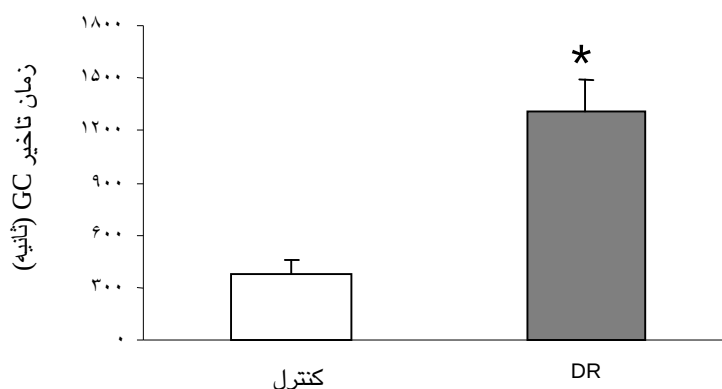
آنالیز داده ها: داده های آستانه ی تشنج و زمان تاخیر بروز تشنج به صورت میانگین $\pm$ انحراف استاندارد نمایش داده شده، مقایسه ی گروه ها با Student T-Test انجام شد. وقوع تشنج GC به دنبال تزریق زیر پوستی PTZ با تست χ^2 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در تمام موارد $P < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

نتایج ما نشان داد که آستانه ی تشنج کلونیک گروه کنترل و گروه تیمار در تاریکی به ترتیب $36/0.2 \pm 2/0.6$ و $37/6 \pm 11/82$ میلی گرم در کیلوگرم می باشد که از لحاظ آماری معنی دار نبود. در جدول ۲ نتایج تاثیر تیمار در تاریکی بر میزان وقوع و نیز زمان تاخیر تشنج ناشی از پنتیلن ترازول



نمودار ۱: اثر تیمار در تاریکی بر وقوع تشنج کلونیک جنرالیزه به دنبال تزریق زیر پوستی ۸۰ میلی گرم در کیلوگرم پنتیلن ترازول. * نشان دهنده ی $P=0.003$ در مقایسه با گروه کنترل می باشد.



نمودار ۲: اثر تیمار در تاریکی بر میزان تاخیر زمانی وقوع تشنج کلونیک جنرالیزه به دنبال تزریق زیر پوستی ۸۰ میلی گرم در کیلوگرم پنتیلین تترازول، مقادیر به صورت میانگین $\pm$ انحراف استاندارد ارائه شده است. علامت * نشان دهنده $P < 0.001$ در مقایسه با گروه کنترل می باشد.

بحث

مطالعه‌ی حاضر در رابطه با اثر تیمار در تاریکی بر قابلیت ایجاد صرع در موش سوری می باشد. نتایج ما نشان داد که وقوع تشنج جنرالیزه کلونیک ناشی از PTZ در حیوانات تیمار شده در تاریکی در مقایسه با گروه کنترل کاهش و میزان تاخیر در بروز GC در این گروه افزایش پیدا کرد. در این میان آستانه‌ی تشنج کلونیک در دو گروه اختلاف معنی داری نشان نداد. در روزهای ابتدایی پس از تولد، رشد نئوکورتکس همراه با افزایش موقت در فعالیت سیستم تحریکی است در حالی که سیستم مهارتی هنوز به خوبی رشد نکرده است (۱۹). بنابراین باید آستانه‌ی شروع فعالیت صرعی در نئوکورتکس نابالغ پایین تر باشد (۲۰). نتایج برخی از تحقیقات نشان داده است که محرومیت از نور موجب افزایش فعالیت صرعی ناشی از PTZ در قشر بینایی موش بالغ می شود (۲۱). اما تحقیقات ما نشان داد که در حیواناتی که دوران رشد خود را در تاریکی گذرانده اند، نوعی حفاظت از صرع دیده می شود. بنابراین باید بررسی های لازم در مورد عامل یا عواملی که توانسته اند در تاریکی تاثیر خود را بر سیستم های نورونی مغز

بگذارند و مانع از افزایش استعداد صرع زایی شوند، صورت گیرد. یکی از عواملی که در تاریکی در مغز ترشح می شود هورمونی بنام ملاتونین می باشد.

ملاتونین (N-acetyl-5-methoxytryptamine) نوعی ایندول آمین کوچک محلول در آب و چربی می باشد که به وسیله ی پینه آلوسیت ها ترشح شده، به سادگی از سد غشایی عبور می کند. ترشح طبیعی ملاتونین از عصر آغاز شده، تا صبح به طول می انجامد. با قرار گرفتن در معرض نور ترشح ملاتونین مهار شده ولی در تاریکی ترشح آن افزایش می یابد (۲۲). تحقیقات نشان داده اند که فعالیت آنزیم HIOMT یا (Hydroxyindol-O-Methyl Transferase) که مسئول متیلاسیون N-acetylserotonine به ملاتونین می باشد، در تاریکی به صورت مداوم افزایش می یابد (۲۳). ملاتونین موجب تعدیل فعالیت الکتریکی نورون ها شده، عملکرد نوروترانسمیتر مهارتی گاما آمینوبوتیریک اسید (گابا) را تسهیل می نماید (۲۴) و احتمالاً به همین دلیل در سیستم اعصاب مرکزی دارای اثرات آرام بخشی نظیر خواب آوری، بی دردی، ضد اضطراب و ضد تشنج می باشد (۲۵). در

خود را در فقدان نور سپری نموده‌اند، نوعی حفاظت در قبال تشنج مشاهده می‌شود. به نظر می‌رسد یکی از عوامل موثر در این زمینه ملاتونین باشد که برای روشن‌تر کردن نقش آن تحقیقات بیشتری باید انجام شود.

تقدیر و تشکر

به این وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زنجان به جهت تصویب و تامین بودجه‌ی تحقیقاتی این طرح و نیز از جناب آقای دکتر دهپور برای مشاوره‌ی ارزشمندشان سپاس‌گزاری می‌گردد.

تحقیقات دیگر نشان داده شد که ملاتونین آستانه‌ی تشنج ناشی از PTZ را بالا می‌برد (۲۶ و ۲۷) و نیز تجویز ملاتونین افزایش استعداد صرع زایی ناشی از تغییرات حاد و مزمن اعمال شده در دوره‌های تاریکی و روشنائی را تثبیت می‌نماید (۲۸).

نتیجه‌گیری

داده‌های این تحقیق نشان می‌دهد که علیرغم افزایش استعداد صرع زایی در قشر بینایی توسط محرومیت از نور، در حیواناتی که در تاریکی پرورش یافته‌اند و دوران اولیه‌ی رشد

References

- 1- Rogawski MA. KCNQ2/KCNQ3 K^+ channels and the molecular pathogenesis of epilepsy: implications for therapy. *TINS*. 2000; 23: 393-8.
- 2- White HS, Comparative anticonvulsant and mechanistic profile of the established and newer antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 1999; 40(Suppl. 5): S2-10.
- 3- Gorji A, Ghadiri KM. History of epilepsy in medieval Iranian medicine. *Neurosci Biobehav Rev*. 2001; 25: 455-61.
- 4- Löscher W. New visions in the pharmacology of anticonvulsion. *Eur J Pharmacol*. 1998; 342: 1-13.
- 5- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principle of Neural Science. In: Westbrook GL. Seizures and Epilepsy. USA: MacGra-Hill; 2000: 910-934.
- 6- Sugaya E, Sugaya A. Cellular physiology of epileptogenic phenomena and its application to

therapy against intractable epilepsy. *Comp Biochem Physiol*. 1991; 98C: 249-70.

7- Loscher W. Animal models of intractable epilepsy. *Prog Neurobiol*. 1997; 53: 239-58.

8- Heinemann UA, Draguhn A, Ficker E, Stable J, Zhang CL. Strategies for the development of drugs for pharmacoresistant epilepsies. *Epilepsia*. 1994; 35 Suppl 5: S10-21.

9- Gobbott PL, Stewart MG, Quantitative morphological effects of dark-rearing and light exposure on the synaptic connectivity of layer 4 in the rat visual cortex (area 17). *Exp Brain Res*. 1987; 68: 103-14.

10- Riccio RV, Matthews MA, The postnatal development of the rat primary visual cortex during optic nerve impulse blockade by intraocular tetrodotoxin: a quantitative electron microscopic analysis. *Brain Res*. 1985 May; 352: 55-68.

- 11- Benevento LA, Bakkum, BW, Port JD, Cohen RS. The effects of dark-rearing on the electrophysiology of the rat visual cortex. *Brain Res.* 1992; 572: 198-207.
- 12- Fox K, Daw N, Sato H, Czepita D. Dark-rearing delays the loss of NMDA-receptor function in kitten visual cortex. *Nature*; 1991; 350: 342-4.
- 13- Atapour N, Esteky H, Fathollahi Y. Visual deprivation increases capability of layer II/III for epileptiform activity in the rat visual cortical slices. *Dev. Brain Res.* 1999; 117: 153-7.
- 14- Lee WL, Hablitz JJ. Excitatory synaptic involvement in epileptiform bursting in the immature rat neocortex. *J Neurophysiol.* 1991; 66: 1894-901.
- 15- Luhmann HJ, Prince DA. Transient expression of polysynaptic NMDA receptor-mediated activity during neocortical development. *Neurosci Lett.* 1990; 111: 109-15.
- 16- Tang AH, Chai Z, Wang SQ. Dark rearing alters the short-term synaptic plasticity in visual cortex. *Neurosci Lett.* 2007; 422: 49-53.
- 17- Romcy- Pereira R, Leite JP, Garcia-Cairasco N. Synaptic plasticity along the sleep- wake cycle: implications for epilepsy. *Epilepsy Behavio.* 2009; 14: 47-53.
- 18- Loscher W, Honack D, Fassbender CP, Nolting B. The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. III. Pentylentetrazol seizure models. *Epilepsy Res.* 1991; 8: 171-189.
- 19- Luhmann HJ, Prince DA. Transient expression of polysynaptic NMDA receptor-mediated activity during neocortical development. *Neurosci Lett.* 1990; 111: 109-15.
- 20- Lee WL, Hablitz JJ. Excitatory synaptic involvement in epileptiform bursting in the immature rat neocortex. *J Neurophysiol.* 1991; 66: 1894-901.
- 21- Atapour N, Esteky H, Fathollahi Y. Visual deprivation increases capability of layer II/III for epileptiform activity in the rat visual cortical slices. *Dev. Brain Res.* 1999; 117(2): 153-7.
- 22- Cardinali DP, Furio AM, Reyes MP. The use of chronobiotics in the resynchronization of the sleep-wake cycle. *Cancer Causes Control.* 2006; 17: 601-9.
- 23- Wurtman RJ, Axelrod J. The formation, metabolism and physiologic effects of melatonin. *Adv Pharmacol.* 1968; 6: 141-51.
- 24- Wan Q, Man HY, Liu F, et al. Differential modulation of GABAA receptor function by Mel1a and Mel1b receptors. *Nat Neurosci.* 1999; 2: 401-3.
- 25- Golombek DA, Pevet P, Cardinali DP. Melatonin effects on behavior: possible mediation by the central GABAergic system. *Neurosci Biobehav Rev.* 1996; 20: 403-12.
- 26- Borowicz KK, Kaminski R, Gasior M, Kleinrok Z, Czuczwar SJ. Influence of melatonin upon the protective action of conventional anti-epileptic drugs against maximal electroshock in mice. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1999; 9: 185-90.

27- Yahyavi-Firouz-Abadi N, Tahsili-Fahadan P, Riazi K, Ghahremani MH, Dehpour AR. Involvement of nitric oxide pathway in the acute anticonvulsant effect of melatonin in mice. *Epilepsy Res.* 2006; 68: 103-13.

28- Tahsili-Fahadan P, Yahyavi-Firouz-Abadi N, Riazi K, Ghahremani MH, Dehpour, AR. Effect of acute and chronic photoperiod modulation on pentylenetetrazole-induced clonic seizure threshold in mice. *Epilepsy Res.* 2008; 82: 66-71.

Effects of Dark Rearing on Clonic Seizure Threshold and Pentyleneterazol Induced Epileptiform Activity in Mice

Ganjkhani M¹, Moradi K², Ramezani S², Mirzamohammadi F², Fallah A²

¹Dept. of Physiology and Pharmacology, Faculty of Medicine, Zanzan University of Medicine, Sciences, Zanzan, Iran.

²Faculty of Medicine, Zanzan University of Medical Sciences, Zanzan, Iran.

Corresponding Author: Ganjkhani M, Dept. of Physiology and Pharmacology, Faculty of Medicine, Zanzan University of Medicine, Sciences, Zanzan, Iran.

E-mail: ghanjkhani@zums.ac.ir

Received: 10 Sep 2009

Accepted: 14 Dec 2009

Background and Objective: Epileptic seizures are generally considered as complex and abnormal hyperexcitable phenomena in the brain. Probable changing of excitability in visual cortex by dark rearing (DR) might lead to clonic seizure. In this study the possible effect of dark rearing on Pentylenetetrazol (PTZ) - induced generalized clonic seizure was studied.

Materials and Methods: To assess the generalized clonic seizure (GCS) threshold and incidence and latency of GCS, 0.5% Pentylenetetrazol was administrated intravenously and 80 mg/kg subcutaneously to the control and dark reared animals.

Results: Our results showed that generalized clonic seizure threshold in DR group was not changed but occurring of GCS in DR animals was significantly lower and its latency was higher than the control animals. The tonic – clonic seizure was not different between the two groups.

Conclusion: In spite of increasing seizure susceptibility in visual cortex by light deprivation, a kind of protection was observed in dark reared animals. Further studies seem to be necessary to elucidate the role of other factors such as melatonin.

Key words: *Clonic seizure, Dark rearing, Pentylenetetrazol*