

## مروری بر انواع مدل‌های حیوانی تشنج: مقاله مروری

## چکیده

دریافت: ۱۳۹۶/۰۵/۲۸ ویرایش: ۱۳۹۶/۰۶/۰۴ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۲/۱۶ آنلاین: ۱۳۹۷/۰۲/۲۴

امروزه مدل‌های حیوانی متعددی برای القای تشنج‌های حاد و مزمن از نوع شیمیایی، الکتریکی و ژنتیکی به عرصه تحقیقات راه یافته‌اند. مکانیسم‌های متفاوت هر کدام سبب القای نوع متفاوتی از تشنج می‌گردد. این تنوع در مدل‌های حیوانی، موجب سردرگمی پژوهشگران جوان گشته است که کدام مدل در یک طرح تحقیقاتی باید به‌کار گرفته شود. هدف این مطالعه معرفی انواع مدل‌های حیوانی تشنج و بیان انتخاب مناسب‌ترین مدل در یک پژوهش است. مدل‌های پنی‌سیلین و بیکوکولین مناسب‌ترین مدل به‌منظور القای تشنج‌های فوکال معرفی شده‌اند. پیلوکارپین و کاینیک اسید نیز می‌توانند در تکامل تشنج‌های لوب تمپورال به‌کار گرفته شوند. مدل‌های پنتیلین تترازول و سم تسانوس نیز از جمله تشنج‌زاهایی هستند که می‌توانند تشنج‌های حاد و مزمن منتشر و تونیک-کلونیک را القا نمایند. مدل‌های الکتریکی القای تشنج مانند شوک الکتریکی ماکزیمم مناسب‌ترین مدل برای القای تشنج‌های حاد هستند. کیندلینگ الکتریکی آمیگدال نیز می‌تواند تشنج‌های تکرار شونده لوب تمپورال را القا نماید. مدل‌های ژنتیکی از جمله مدل‌های تشنج‌های راجعه خودبه‌خودی و مدل‌های رفلکسی نیز در برخی مطالعات از جمله صرع غیابی و اودیوژنیک کاربرد بسیار دارند که موش‌های WAG/Riz از جمله معتبرترین مدل‌های ژنتیکی صرع غیابی می‌باشند. انتخاب مدل حیوانی مناسب در بین مدل‌های حیوانی متعدد برای طراحی یک پژوهش بسیار حیاتی است. شواهد مرور شده در این مطالعه سبب توانمند شدن پژوهشگران جوان خواهد شد تا بتوانند مدل مناسبی را انتخاب نمایند.

کلمات کلیدی: صرع، هیپوکمپ، تشنج.

میشم هواسی مهر<sup>۱</sup>، فاطمه صفارزاده<sup>۲</sup>  
اشکان دیوان بیگی<sup>۳</sup>،  
فربیا کریم‌زاده<sup>۴\*</sup>

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

۲- مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم‌الانبیاء، تهران، ایران.

۳- مرکز تحقیقات دانشجویی، گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۴- مدیریت امور تحقیقات و فناوری، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۵- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، بزرگراه همت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی.

تلفن: ۸۰۷۶۴۷۲۵-۰۲۱

E-mail: fariba\_karimzad@yahoo.com

میوکلونیک، آتونیک، تونیک و کلونیک تقسیم می‌شوند.<sup>۴</sup> صرع غیابی به مجموعه تشنج‌هایی گفته می‌شود که در آن فرد هوشیاری خود را از دست می‌دهد و نیمه خواب به‌نظر می‌رسد ولی در این حالت نمی‌توان او را بیدار نمود. این حملات کمابیش در کودکان سنین ۸-۴ سال اتفاق می‌افتد و ممکن است تا ۲۰۰ بار در روز تکرار شود.<sup>۵</sup>

تشنج تونیک-کلونیک که از شناخته‌شده‌ترین انواع تشنج محسوب می‌شود که با از دست رفتن هوشیاری در حین حملات، قفل شدن دهان و کشش‌ها و تکان‌های متعدد دست و پا همراه است.<sup>۷</sup> تشنج‌های میوکلونیک که بدون بیهوش شدن رخ می‌دهد با

بیماری صرع به گروهی از تشنج‌های راجعه خودبه‌خودی، ناگهانی و غیربرانگیخته گفته می‌شود. این بیماری با توجه به تظاهرات بالینی و کانون تشنج در مغز به دو گروه گرندهال یا منتشر (Generalized seizures) و کانونی (Partial/Focal seizures) تقسیم می‌گردد.<sup>۱</sup> تشنج‌های کانونی محدود به یک ناحیه خاص از قشر مغز بوده و علائم بالینی وابسته به ناحیه درگیر است. تشنج‌های منتشر به صورت گسترده هر دو نیمکره مغز را درگیر می‌نمایند.<sup>۳</sup> بر اساس علائم بالینی و ناهنجاری‌های موجود در نوار مغزی، تشنج‌های منتشر خود به انواع غیابی (Absence seizures)، تونیک-کلونیک،

صحرائی متناسب با دوز تجویزی می شود هر چند که مرگ نوروئی و کاهش حجم نوروئی در ژيروس دندانهای گزارش نشده است.<sup>۱۶،۱۷</sup> بیکوکولین یک آلکالوئید است که فقط برای مطالعات آزمایشگاهی کاربرد دارد. این ترکیب آنتاگونیست نوروترنسمیتر مهاری گابا می باشد و از طریق مسدود کردن رسپتور گابا A سبب ایجاد فعالیت صرعی می شود.<sup>۱۷</sup> تزریق موضعی بیکوکولین بر روی قشر حسی حرکتی در موش های آزمایشگاهی می تواند تشنج های حاد فوکال را القا نماید.<sup>۱۸</sup> همچنین تزریق سیستمیک بیکوکولین می تواند منجر به القای صرع پایدار شود که در مدت ۱ یا ۲ ساعت سبب تغییرات مورفولوژیکی (ادم آستروسیت و تغییرات نوروئی گسترده) در قشر فرونتوپاریتال و هیپوکامپ در موش صحرائی می شود. امواج مشاهده شده در نوار مغزی به دنبال تزریق موضعی این دارو مشابه تخلیه های نوروئی مشاهده شده در تشنج های فوکال است و به همین جهت مدل مناسبی برای القای صرع فوکال می باشد.<sup>۱۹-۲۱</sup>

یکی دیگر از روش های القای تشنج در جوندگان تزریق پیلوکارپین است. پیلوکارپین یک آگونیست موسکاربینی گیرنده کولینرژیک است که تزریق سیستمیک یا داخل مغزی آن باعث ایجاد علائم کامل صرع پایدار در نواحی لیمبیک می شود.<sup>۲۲،۲۳</sup> تشنج ناشی از پیلوکارپین با گسترش مداوم الگوهای رفتاری و فعالیت های الکتروگرافیک، کاهش فعالیت، لرزش، خارش و پیشرفت حرکات میوکولنیک به سمت بروز علائم کامل صرع پایدار ادامه می یابد. بیشتر داروهای ضد صرع که برای درمان تشنج های پارشیال استفاده می شود بر مدل های حیوانی پیلوکارپینی نیز تاثیر دارند. در این مدل علائم کامل صرع پایدار پس از یک دوره تاخیری پس از تشنج های خودبه خودی مکرر، ایجاد می شود. تزریق داخل مغزی پیلوکارپین در ناحیه هیپوکامپ از تزریق سیستمیک بهتر است. در این روش میزان مرگ و میر بسیار پایین تر است و تغییرات رفتاری نوروپاتولوژیکی مشابه با تزریق سیستمیک است.<sup>۲۴-۲۶</sup>

سم تتانوس موجب مسدود شدن رهائش نوروترنسمیتر گابا می شود. بنابراین با تزریق این ماده در هیپوکامپ مکانیسم مهاری کاهش یافته و مستعد برای ایجاد تشنج می شود که کمابیش هفت روز پس از تزریق، تشنج های خودبه خودی شروع می شود و طی ۱۰ تا ۱۵ روز به حداکثر می رسد.<sup>۲۷،۲۸</sup> این سم می تواند برای القای تشنج در نئوکورتکس نیز مورد استفاده قرار بگیرد. در این مدل از بین رفتن

کاهش ناگهانی ماهیچه ها در ناحیه گردن، شانه و دست همراه می باشد.<sup>۸</sup> تشنج های تونیک یا آتونیک نیز همراه با انقباض تمام ماهیچه ها، افتادن فرد و از دست دادن هوشیاری است. تشنج های کانونی نیز به دو دسته ساده و پیچیده تقسیم می گردند. در تشنج های ساده فرد در حین تشنج هوشیار است و علائمی مانند لرزش عضوی از بدن، سوزش، حس بو یا طعمی خاص، رنگ پریدگی یا تعریق را دارد. بر خلاف تشنج های ساده، تشنج های پیچیده سبب از دست رفتن هوشیاری شده و معمولاً فرد به نقطه ای خیره می گردد یا بی دلیل حرکتی را تکرار می نماید. این حرکات کمابیش ۲۰ تا ۳۰ ثانیه طول می کشند.<sup>۹،۱۰</sup>

مدل های حیوانی صرع به دو دسته القایی و ژنتیکی تقسیم می شوند. در مدل های القایی، تشنج های صرعی به واسطه به کار بردن تحریکات الکتریکی و مواد شیمیایی تشنجزا در حیوان سالم القا می گردد. در بیشتر مدل های آزمایشگاهی صرع از موش های نر به دلیل محدود بودن تغییرات هورمونی استفاده می شود.<sup>۱۱،۱۲</sup>

متداول ترین مدل به منظور مطالعه بر روی تشنج های پارشیال (فوکال) ساده استفاده از یک ماده شیمیایی تشنجزا موضعی است. این گونه مواد به دلیل سرعت و راحتی در ایجاد تشنج ها به طور وسیعی مورد استفاده قرار می گیرند. یکی از این مواد پنی سیلین است. زمانی که یک پنبه آغشته به پنی سیلین (با غلظت ۱/۷ تا ۳/۴ mmol) بر روی قشر مغز حیوان قرار گیرد یا در قشر مغز تزریق شود امواج مغزی تشنجی را (Recurrent interictal spikes) در آن محل می توان ثبت نمود. این دیس شارژها به interictal spike های ثبت شده از قشر مغز انسان شباهت دارد.<sup>۱۲</sup> زمانی که پنی سیلین داخل نئوکورتکس تزریق شود، آن ناحیه به یک کانون تولید تشنج های صرعی تبدیل می شود. این مدل یکی از مهمترین مدل ها برای پاسخ دهی به سوالات مربوط به عملکرد نوروئی در صرع فوکال می باشد. فعالیت تشنجی القا شده توسط پنی سیلین در ابتدا به صورت موضعی دیده می شود اما با گذشت زمان منتشر شده و منجر به بروز تشنج های منتشر (گرندمال) می گردد.<sup>۱۳</sup> مکانیسم عمل پنی سیلین در القا تشنج به واسطه مهار گیرنده های گابا می باشد. با مسدود شدن گیرنده های GABA Aα به راحتی تعادل بین سیستم مهاری و تحریکی به هم خورده و امواج تشنجی نمایان می گردد.<sup>۱۴</sup> مدل پنی سیلینی سبب مرگ نوروئی در نواحی CA1 و CA3 هیپوکامپ و کاهش حجم هیپوکامپ در موش

ناحیه‌ای دور از هیپوکامپ تزریق شود سبب آسیب شدید هیپوکامپ می‌شود. کاینیک اسید در دوزهایی کمتر از دوزی که سبب آسیب سلولی می‌شود، منجر به ایجاد فعالیت تشنجی در هیپوکامپ می‌شود. پروتکل‌های اولیه برای القای تشنج با استفاده از این دارو شامل تزریق تنها یک دوز بالا از آن با غلظت ۱۲ تا ۱۸ mg/kg به صورت زیرجلدی یا وریدی یا داخل صفاقی در موش صحرایی بود اما به دلیل مرگ‌ومیر بالای ناشی از آن غلظت‌های تزریقی دیگری جایگزین شد. معمولاً تزریق کاینیک اسید با غلظت ۵ mg/kg در موش صحرایی در سه ساعت متوالی (مجموع دوز تزریقی ۲۰ تا ۵۰ mg/kg) میزان مرگ‌ومیر را به شدت کاهش می‌دهد و در ضمن احتمال ایجاد مدل را بالا می‌برد.<sup>۳۰،۳۴</sup> یافته‌های هیستولوژیک در این مدل، نشان دهنده تخریب نورونی در ناحیه CA1 و CA3 و همچنین جوانه زدن فیبرهای خزه‌ای (Mossy fiber) هیپوکامپ همراه با فعالیت شدید میکروگلیا است. همچنین نکروز نورونی در قشر پیریفرم و بویایی، هسته‌های آمیگدال، چندین هسته تالاموس و لایه ۴ نئوکورتکس نیز گزارش شده است.<sup>۳۰،۳۱</sup> در موش‌های صحرایی که کاینیک اسید دریافت کرده‌اند افزایش چشمگیر در حجم بطن و کاهش در حجم هیپوکامپ ده روز پس از تزریق مشاهده شده است و این در حالی است که روند از بین رفتن نورون‌ها همچنان ادامه دارد. این تغییرات مشابه با نمونه‌های به‌دست آمده از انسان مبتلا به صرع لوب تمپورال است و به نظر می‌رسد که در این مدل از بین رفتن نورون‌ها و تغییرات در سازمان‌دهی آکسون‌های هیپوکامپ در روند صرع‌زایی اهمیت داشته باشد. ارتباط مستقیمی بین میزان تولید فعالیت‌های صرعی (Epileptiform activity) و وسعت آسیب به نواحی مختلف هیپوکامپ وجود دارد. بسیاری از مشخصه‌ها از جمله اسکروز هیپوکامپ و جوانه زدن فیبرهای خزه‌ای در این مدل به صرع لوب تمپورال در انسان شباهت دارد به همین دلیل می‌تواند به‌عنوان یک مدل معتبر به منظور یافتن مکانیسم‌های صرع‌زایی در صرع لوب تمپورال مورد استفاده قرار گیرد.<sup>۳۵</sup>

القای الکتریکی تشنج یکی از متداول‌ترین روش‌های القای تشنج‌های حاد و مزمن است که موجب تغییرات طولانی‌مدت در تحریک‌پذیری و شکل‌پذیری مغز می‌شود. شوک الکتریکی ماکزیم Maximal electroshock (MES) می‌تواند تشنج‌های حاد تونیک-کلونیک را با القای جریان ترانس کروئال (۵۰ میلی‌آمپر در موش نابالغ

نورون‌ها و تغییر سازمان‌دهی سلول‌های گرانوله مشاهده نمی‌شود یا در حد بسیار کم می‌باشد. افزون‌براین، موجب اسکروز هیپوکامپ و صرع دایم نیز نمی‌شود. به همین جهت این مدل برای مطالعاتی در نظر گرفته می‌شود که از بین رفتن مهار و همچنین بررسی مکانیسم‌های خاصی، هدف مطالعه باشد.<sup>۳۰،۲۹</sup>

پنتیلن تترازول- (Pentylentetrazol (PTZ یک آنتاگونیست رسپتورهای گابا است و برای القای مدل صرع غیابی و منتشر مناسب است. تزریق زیرجلدی این دارو با دوز ۷۰-۸۵ mg/kg به ازای یک کیلوگرم در موش صحرایی موجب تشنج کلونیک در ۹۷٪ از حیوانات می‌شود و می‌تواند حداقل به مدت پنج ثانیه ادامه یابد. در دقایق ابتدایی تزریق، پرش‌های میوکلونیک مشاهده می‌شود که با گذشت زمان حملات صرعی یا پلی‌اسپایک در نوار مغزی ظاهر می‌گردد. همچنین تزریق این دارو با دوزهای پایین (۱۵-۳۵ mg/kg) می‌تواند سبب القای تشنج‌های غیابی گردد.<sup>۳۱-۳۳</sup> PTZ موجب برهم‌زدن تعادل بین سیستم نوروترنسمیتری تحریک و مهار می‌شود و این رویداد به کمک مسدود شدن رسپتورهای گابا القا می‌گردد. از بین رفتن نورون‌ها و آتروفی هیپوکامپ که احتمالاً به دلیل افزایش فعالیت سیستم گلوتاماتی است در صورت تزریق‌های مکرر PTZ مشاهده می‌شود. تزریق مکرر PTZ با دوزی زیر دوز تشنج‌زایی آن (۳۰ mg/kg) داخل صفاقی به‌صورت روزانه) به مدت هشت هفته می‌تواند برای القای تشنج‌های مزمن مورد استفاده قرار گیرد که پس از پایان تزریقات در ۸۰٪ حیوانات تشنج‌های خودبه‌خودی مشاهده می‌شود.<sup>۳۴،۳۳</sup>

کاینیک اسید آنالوگ نوروترنسمیتر تحریکی گلوتامات و آگونیست قوی رسپتورهای گلوتاماتی می‌باشد. کاینیک اسید برای القای تشنج‌های لیمبیک مورد استفاده قرار می‌گیرد.<sup>۳۴،۱۹</sup> استفاده سیستمیک و داخل بطنی آن منجر به فعالیت‌های تشنجی می‌شود که برای چند ساعت ادامه دارد و به‌دنبال آن مرحله تاخیری می‌باشد که هیچ تشنجی مشاهده نمی‌شود. بین سه تا چهار هفته بعد، تشنج‌های راجعه خودبه‌خودی شروع می‌شود. متورم شدن نورون‌ها و آستروسیت‌های اطراف عروقی به‌دنبال تزریق این ماده مشاهده می‌شود. در ابتدا کاینیک اسید از این جهت که موجب ایجاد ضایعه در جسم سلولی در مغز می‌شد مورد توجه قرار گرفت.<sup>۳۵</sup> به دلایلی که هنوز مشخص نیست این ماده حتی در صورتی که به‌طور سیستمیک و یا حتی در

و ۱۵۰ میلی آمپر در موش صحرایی بالغ) در کمتر از دو ثانیه ایجاد کند.<sup>۳۶</sup> در طراحی مطالعه‌ای که هدف، ایجاد یک مدل تشنجی حاد است القای تشنج به واسطه شوک الکتریکی ماکزیمم از بهترین گزینه‌ها محسوب می‌شود.<sup>۳۷</sup> در مدل کیندلینگ تحریک‌های الکتریکی تکرار شونده به نواحی مختلفی از مغز القا می‌شود و منجر به افزایش تحریک‌پذیری شده و تشنج‌های مزمن را القا می‌نماید. تعداد تحریکات مورد نیاز برای ایجاد مدل، وابسته به نوع حیوان و محل تحریک در مغز است. برای نمونه تحریکات الکتریکی در جوندگان سریع‌تر از سایر حیوانات باعث القا تشنج می‌شود. همچنین در هر قسمت از مغز تعداد متوسط تحریکات برای ایجاد تشنج متفاوت است. در موش صحرایی به‌طور متوسط ۱۱ تحریک در آمیگدال و در هیپوکامپ به‌طور متوسط ۲۷ تحریک مورد نیاز است. با کاشت الکتروود در هیپوکامپ یا آمیگدال یا هر ناحیه دیگری از مغز می‌توان تحریکات الکتریکی متناوب و با توالی (Train) کوتاه (۲-۱ ثانیه) القا نمود و اگر به مدت چند هفته این تحریکات ادامه پیدا کند، حیوان تشنج‌های خودبه‌خودی نشان می‌دهد و به‌عنوان مدل صرعی مورد پذیرش قرار می‌گیرد.<sup>۳۸</sup>

از مزایای القای تشنج به واسطه تحریکات الکتریکی می‌توان به اختصاصی بودن محل تحریک اشاره کرد. هرچند که پس از آن، تشنج می‌تواند به قسمت‌های دیگر منتشر شود. از فواید این روش این است که تکامل و روند پیشرفت و ایجاد صرع قابل بررسی است و همچنین امکان مشاهده الگوی انتشار و تولید تشنج وجود دارد. افزون‌براین دستکاری در مراحل پیش از حمله تشنج، حین حمله و پس از آن به راحتی امکان‌پذیر است. البته این روش معایبی هم دارد از این جمله که یک روش تهاجمی است و بایستی الکتروود در مغز حیوان کاشته شود. به نظر می‌رسد که این نوع تحریک از طریق افزایش رسپتورهای گلوتاماتی NMDA و افزایش ورود کلسیم و فعال کردن سیگنال‌ها و آبشارهای وابسته به آن، در القا و شروع تشنج نقش داشته باشد.<sup>۳۷، ۳۸</sup>

تشنج‌های ناشی از تب (Febrile seizures (FS می‌توانند بدون این که اختلال ساختاری در مغز وجود داشته باشد، رخ بدهند. این تشنج‌ها در ۲ تا ۳٪ کودکان بین بچه‌های سه تا پنج سال شایع هستند. مطالعات گذشته‌نگر نشان داده که بیشتر بیماران مبتلا به صرع لوب تمپورال، در دوران کودکی تشنج ناشی از تب طولانی‌مدت داشته‌اند.

کودکانی که سابقه تشنج‌های ناشی از تب دارند در معرض خطر ۲ تا ۷ درصدی ابتلا به انواع صرع‌ها در مراحل بعدی زندگی هستند.<sup>۴۱-۳۹</sup> با وجود این یافته که اغلب افراد بزرگسال مبتلا به صرع لوب تمپورال در کودکی سابقه تشنج ناشی از تب داشته‌اند، مطالعات آینده‌نگر نشان داده‌اند که بین این دو ارتباط قطعی وجود ندارد.<sup>۴۰</sup> در مدل‌های حیوانی تشنج ناشی از تب، شدت تشنج نسبت به سایر تشنج‌های ناشی از تزریق مواد شیمیایی کمتر است و تشنج معمولاً با بی‌حرکتی ناگهانی و حرکات خودبه‌خودی صورت و حرکات تونیک بدن و افزایش دامنه امواج مغزی در ناحیه هیپوکامپ، آمیگدال و کورتکس تمپورال ظاهر می‌شود.<sup>۳۹، ۴۱</sup> مطالعات زیادی نشان داده است که در جوندگان با افزایش دمای بدن فعالیت تنفسی بیشتر شده و منجر به افزایش فعالیت تنفسی و وقوع آلکالوز می‌شود.<sup>۴۲</sup> شواهد متعددی نشان می‌دهد که آلکالوز و یا افزایش pH خون باعث افزایش تحریک‌پذیری نورون‌ها و افزایش فعالیت‌های صرعی می‌شود.<sup>۴۳، ۴۴</sup> مطالعات آزمایشگاهی در مورد جوندگان نشان داده است که حیواناتی که در ایام نوزادی دچار این تشنج شده‌اند در اکثر موارد در دوران بزرگسالی دچار تشنج خودبه‌خودی می‌شوند. افزون‌براین حساسیت این حیوانات به کابینیک اسید افزایش می‌یابد. همچنین قابلیت تحریک‌پذیری آن‌ها در بزرگسالی افزایش پیدا می‌کند که البته این افزایش تحریک‌پذیری ممکن است منجر به از بین رفتن نورون‌ها نگردد که این وضعیت با روندی که در صرع لوب تمپورال در انسان رخ می‌دهد متفاوت است. تفاوت دیگر این مدل‌ها با نوع انسانی این است که در انسان این‌گونه تشنج‌ها به دنبال تب اتفاق می‌افتند در حالی که در مدل حیوانی با افزایش دما رخ می‌دهند که ممکن است مکانیسم‌های دیگری در آن دخیل باشند.<sup>۴۷-۴۵</sup>

از مدل‌های حیوانی القای تشنج به دنبال افزایش دمای بدن می‌توان به حمام آب گرم اشاره نمود. این حمام از تانک آبی به ابعاد ۳۰×۳۰×۳۰ cm تشکیل شده که از آب با دمای ۴۵ °C پر می‌شود. عمق آب به حدی است که حیوان بتواند بایستد و سرش از آب بیرون باشد به‌طوری که حیوان مجبور به شنا کردن نباشد. همچنین دمای آب نباید بیشتر از ۴۵ °C درجه باشد چرا که موجب آسیب پوستی می‌گردد. در طول آزمایش دمای آب و بدن حیوان به کمک دماسنج‌های آبی و رکتال می‌باید کنترل گردد. از دیگر روش‌های بالا بردن دما، در معرض قرار دادن حیوان در معرض هوای گرم می‌باشد.

۷ هرتز است به جز مدل Slow-wave-epilepsy که اندکی بیشتر است.<sup>۵۷-۵۳</sup> در مدل تشنج‌های رفلکسی، تشنج‌ها به دنبال برخی تحریکات محیطی از جمله تحریکات شنوایی یا نوری ظاهر می‌گردند. موش‌های DAB/2 و Genetically epilepsy-prone rats (GEPR) از جمله مدل‌های ژنتیکی هستند که با تحریکات شنوایی تشنج‌هایشان ظاهر می‌شود. تشنج‌ها در این حیوانات از نوع تونیک-کلونیک می‌باشد. موش‌های DAB/2 با شنیدن صداهای ناگهانی و بلند (فرکانس ۱۰ تا ۱۲۰ کیلوهرتز و ۹۰ تا ۱۲۰ دسی بل) مانند صدای زنگ دچار تشنج می‌شوند. از دسته موش‌های GEPR دو گونه مستقل GEPR-3s و GEPR-9s با کوچکترین تحریک غیرعادی کمتر از آستانه، توانایی بروز تشنج‌های شدید تا متوسط را دارند. فعال شدن مسیرهای شنوایی در بروز این گونه تشنج‌ها نقش بسیار مهمی داشته و در این راستا کالیکولوس تحتانی در مغز میانی نقش مهمی در آغاز تشنج دارد.<sup>۵۸</sup> از دیگر مدل‌های ژنتیکی تشنج‌های رفلکسی می‌توان به Photosensitive epilepsy of baboons اشاره کرد. این میمون‌ها نخستین بار توسط Killam در سال ۱۹۶۶ شناخته شدند. به واسطه تحریکات نوری متناوب، دیس شارژهای تشنجی در ناحیه قشر هر دو نیمکره در نوار مغزی آن‌ها ظاهر می‌گردد. تشنج‌ها ابتدا به صورت انقباض‌های میوکلونیک شروع و سپس به سمت تشنج‌های گرندامال وسعت می‌یابند.<sup>۶۰،۵۹</sup>

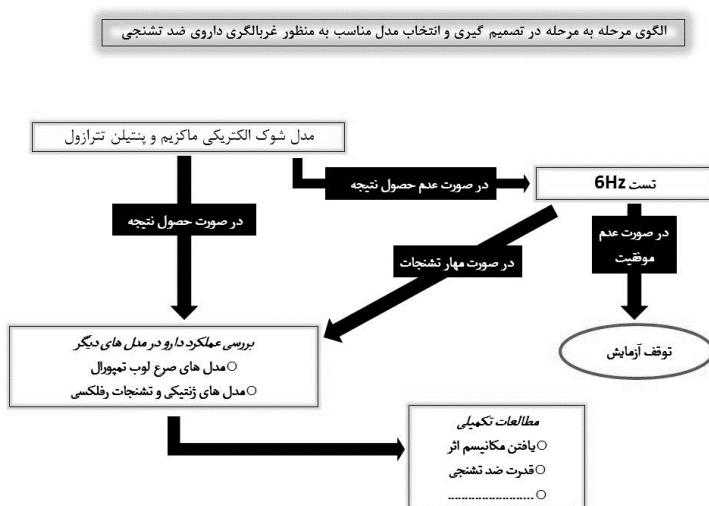
در جدول ۱ انواع مدل‌های حیوانی القای تشنج، کاربرد و محدودیت هر یک به اختصار شرح داده شده است.

از زمان یافتن مدل‌های حیوانی صرع، داروهای زیادی معرفی شده‌اند که به خوبی توانسته‌اند تشنج را در انسان کنترل کنند. می‌توان گفت نتایج به دست آمده از مدل‌های حیوانی در یافتن ترکیبات با خاصیت ضد تشنجی، سطح خونی موثر دارو در پلاسما، اثرات جانبی دارو، مکانیسم عمل، مکانیسم مقاومت دارویی و همچنین یافتن بیومارکرها موثر بوده است.<sup>۶۱</sup> با این حال هنوز ۳۰٪ بیماران از تشنج‌های غیرقابل کنترل و یا عوارض ناشی از تشنج رنج می‌برند.<sup>۶۲</sup> بنابراین هنوز نیاز به بررسی دقیق پاتولوژی، معرفی ترکیبات ضد تشنجی جدید و همچنین یافتن مدل‌های جدید حیوانی احساس می‌شود. باید به این مسئله توجه کرد که مدل حیوانی یک نمود ساده از یک سیستم پیچیده است و تنها بخشی از آن‌چه در انسان اتفاق می‌افتد را در بر می‌گیرد. انتخاب داروی ضد تشنج در بالین، بر اساس

بدین منظور حیوان در اتاقکی شیشه‌ای ۳ لیتری در معرض جریان هوای گرم (۴۱ °C)، ورودی هوا ۵۰ cm بالاتر از سر حیوان می‌باشد)، به مدت ۳۰ دقیقه قرار می‌گیرد. دمای مرکزی بدن حیوان در این فرآیند تا ۴۱ °C بالا برده می‌شود. به نظر می‌رسد مدل هوای گرم به واسطه جلوگیری از آسیب‌های احتمالی پوستی و همچنین استرس ناشی از خفگی ناشی از غرق شدن از مزیت بیشتری نسبت به حمام آب گرم برای القای تشنج‌های ناشی از تب دارد.<sup>۶۳،۶۸،۶۹</sup>

هیپوکسی آنسفالوپاتی یکی از شایعترین دلایل تشنج در دوران نوزادی است. این گونه تشنج‌ها می‌توانند طولانی و نسبت به داروهای رایج ضد تشنج مقاوم باشند. همچنین ممکن است همراه با عوارض متداولی مانند اختلالات شناختی و نوروموتوری باشد. ۵۰٪ در مدل تشنجی ناشی از هیپوکسی، چندین نوزاد موش در رده سنی ۱۰ تا ۱۲ روزه برای حدود ۱۵ دقیقه در منطقه‌ای که غلظت اکسیژن در آن ۵ تا ۷٪ باشد، قرار داده می‌شوند. چوندگانی که در این مدل دچار هیپوکسی می‌شوند در مراحل بعدی تکامل، دچار تشنج‌های مکرر و تغییرات ساختاری مانند جوانه زدن فیبرهای خزه‌ای هیپوکامپ و تغییرات رفتاری از جمله اختلالات حافظه‌ای و بروز رفتارهای خشونت‌آمیز می‌شوند. حیواناتی که دچار این نوع تشنج می‌شوند پس از تشنج به شدت تحریک‌پذیر بوده به داروهای ضد صرع مقاومت زیادی نشان می‌دهند. در مدل‌های بزرگسال نیز قابلیت ماندگاری تحریک بالا در ناحیه هیپوکامپ وجود دارد که این نشان می‌دهد اثرات هیپوکسی بر تشنج از طریق اثرات ماندگار بر تحریک و شکل‌پذیری هیپوکامپ رخ می‌دهد.<sup>۵۰-۵۲</sup>

از مدل‌های ژنتیکی تشنج‌های راجعه خودبه‌خودی می‌توان به موش‌های WAG/Rij و Genetic absence epilepsy rat from Strasbourg (GAERS) اشاره نمود که در نوار مغزی آن‌ها امواج خودبه‌خودی و الگوی امواجی مشابه بیماران مبتلا به صرع غیابی مشاهده می‌شود. دیس شارژهای نیزه-موج (Spike-and-wave discharges) در موش‌های WAG/Rij بعد از سه ماهگی با فرکانس ۷-۱۱ هرتز ظاهر می‌گردد. در برخی از موش‌ها نیز موتاسین‌های خودبه‌خودی سبب بروز امواج نیزه و امواج آهسته در نوار مغزی، همراه با حملات رفتاری می‌گردد. موش‌های (Tottering, lethargic, ducky و stargazer, mocha, slow-wave-epilepsy) مدل‌های مناسبی از صرع غیابی هستند. فرکانس نیزه-موج در این مدل‌ها ۵ تا



شکل ۱: دیاگرام مرحله‌ای انتخاب مدل حیوانی مناسب در بررسی‌های آزمایشگاهی

در اولین گام، ترکیب و داروی مورد نظر در مدل MES و PTZ مورد بررسی قرار می‌گیرد. در صورت موثر بودن در کنترل تشنج‌های، قدرت اثر و سمیت آن ارزیابی می‌شود. اگر دارویی در مدل MES و PTZ موثر نباشد در تست تشنجی ۶ هرتزی نیز بررسی می‌شود. اگر دارو در کنترل تشنج‌های موثر بود اثربخشی و سمیت آن نیز مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. تمام ترکیباتی که در غربالگری اولیه در یکی از این سه مدل فعالیت ضد تشنجی نشان می‌دهند در مدل‌های دیگر حیوانی بررسی شده و همچنین مکانیسم دقیق عملکرد و قدرت آن در مهار تشنج‌های مورد مطالعه قرار می‌گیرد.<sup>۳۱</sup>

می‌باشند که شباهت زیادی به صرع انسانی دارند و به همین دلیل می‌توانند به‌عنوان نمونه صرعی انتخاب شوند. متأسفانه بسیاری از محققین بین مدل حیوانی صرع و مدل حیوانی تشنج تمایزی قایل نیستند در حالی‌که در تفسیر داده‌های به‌دست آمده از نمونه‌های حیوانی این نکته بسیار حایز اهمیت است. البته توجه به این مسئله نیز ضروری است که حیوان جهش یافته با صرع ارثی می‌تواند به‌عنوان مدل حیوانی مصروع در بررسی قدرت داروی ضد تشنجی استفاده شود. سایر مدل‌ها که فقط القای تشنج در حیوان سالم صورت می‌گیرد نمی‌توانند به‌عنوان مدل صرع مزمن به‌شمار آیند.<sup>۳۱</sup> در ارزیابی اولیه برای انتخاب مدل حیوانی بایستی به سادگی مدل، مقرون به صرفه بودن از نظر زمانی و هزینه و قابلیت تطبیق نتایج حاصل از آن در بالین توجه نمود. مدل‌های ساده MES و PTZ که بیش از ۶۰ سال مورد استفاده قرار گرفته‌اند هنوز هم از رایجترین مدل‌های تشنج در بررسی‌های اولیه برای شناخت و ترکیب داروهای ضد تشنج جدید می‌باشند. بعضی مواقع داروهای ضد تشنجی در مدل‌های ساده MES و PTZ سبب فروکش کردن تشنج نمی‌شوند.

مطالعات ابتدایی بر روی اثربخشی آن ترکیب بر روی نوع خاصی از تشنج انجام می‌شود و به همین دلیل شناخت و طبقه‌بندی مدل‌های تشنجی در ارزیابی پیش از کلینیک داروها، کاملاً ضروری است. موضوع اساسی در انتخاب مدل حیوانی این است که ابتدا باید سوال- فرضیه به‌خوبی مشخص شود و این که آیا مدل انتخابی به سوال- فرضیه پاسخ خواهد داد یا نه. طبق آن چه در شکل ۱ نشان داده شده است، انتخاب مدل حیوانی باید طبق مراحل مشخص و استاندارد صورت گیرد. مدل‌های ساده از جمله MES و PTZ این اجازه را می‌دهند که اثر ضد تشنجی ترکیبات در مقیاس بالایی و در کوتاه‌ترین زمان مورد ارزیابی واقع شود. در ابتدای یک مطالعه، این مدل‌های ساده در مقایسه با مدل‌های پیچیده‌تر که برای ارزیابی مکانیسم اثر داروها و ترکیبات استفاده می‌شوند، ارجح هستند. نکته قابل توجه دیگر این است که صرع به تشنج‌های تکرار شونده اطلاق می‌شود و تستی مانند MES موجب ایجاد تشنج حاد در حیوان سالم می‌شود و بنابراین نمی‌تواند بیانگر مدل صرع باشد. مناسب‌ترین مدل‌های آزمایشگاهی صرع، حیوانات تراریخته با تشنج‌های تکرار شونده

جدول ۱: خلاصه‌ای از انواع مدل‌های حیوانی القای تشنج

مدل	دارو و نحوه تجویز	تظاهرات	شبهت با تشنج‌های انسانی	کاربرد	محدودیت‌ها
القا شیمیایی تشنج	کاینیک اسید- اسید <sup>۳۵</sup> و <sup>۴۹</sup>	استاتوس اپیلتیکوس، تشنج‌های مزمن	TLE، اسکروز هیپوکپ	غربالگری داروی ضد تشنج، بررسی مکانیسم دارو	مرگ‌ومیر بالا، شدت و فرکانس تشنج‌های خودبه‌خودی متغیر
پیلوکارپین <sup>۲۶-۲۴</sup>	پیلوکارپین-سیستمیک، داخل هیپوکامپ و آمیگدال	استاتوس اپیلتیکوس، تشنج‌های مزمن	TLE، اسکروز هیپوکپ	غربالگری داروی ضد تشنج، بررسی مکانیسم دارو، همراه بودن با تظاهرات روانشناختی	مرگ‌ومیر بالا، شدت و فرکانس تشنج‌های خودبه‌خودی متغیر، ضایعات نئوکورتیکال
مدل‌های شیمیایی حاد <sup>۱۲</sup> و <sup>۱۶</sup> و <sup>۱۸</sup> و <sup>۲۸</sup> و <sup>۳۱</sup>	PTZ، بیکوکلین، پنی‌سیلین و...- سیستمیک، داخل هیپوکامپ (متناسب با نوع دارو)	صرع غیابی، تشنج‌های فوکال، تشنج‌های تونیک-کلونیک جنرال (متناسب با نوع دارو)	تشنج‌های حاد و تکرار شونده	غربالگری اولیه و سریع داروی ضد تشنج	عدم بروز تشنج‌های خودبه‌خودی تکرار شونده، عدم از بین رفتن نورون‌ها و دیگر تظاهرات نوروپاتولوژیک در صرع
تحریکات الکتریکی شوک <sup>۳۶</sup> و <sup>۳۷</sup> (MES, 6Hz)	تحریک الکتریکی Auricular یا Corneal	تشنج‌های تونیک-کلونیک جنرال	تشنج‌های تونیک-کلونیک	غربالگری داروهای ضد تشنج، بررسی‌های مولکولی و فیزیولوژیکی ناشی از فعالیت‌های تشنجی	برای بررسی برخی داروهای ضد تشنجی از اعتبار لازم برخوردار نمی‌باشد.
کیندلینگ <sup>۳۸</sup>	تخلیه‌های الکتریکی تکرار شونده	تشنج‌های پارشیال که به جنرال و در نهایت تشنج‌های خودبه‌خودی تبدیل می‌شوند	تشنج‌های غیرقابل کنترل	بررسی فرآیند صرع‌زایی، پیشگیری و درمان صرع مقاوم به درمان	گران و زمان بر
آسیب مغزی سیستمیک هیپوترمی <sup>۳۹</sup> و <sup>۴۶</sup>	افزایش دمای بدن در جوندگان نابالغ از طریق جریان هوای گرم	بی‌حرکی، حرکات خودبه‌خودی صورت، تکانه‌های میوکلونیک	تشنج ناشی از تب	بررسی مکانیسم‌های صرع‌زایی و تظاهرات شناختی	نیاز به ثبت مداوم EEG، امکان مرگ‌ومیر به دلیل گرما
هیپوکسی <sup>۵۱-۴۹</sup>	قرارگیری جوندگان نابالغ در هوایی با غلظت اکسیژن ناکافی	تشنج‌های تونیک-کلونیک خفیف و تکرار شونده	آنسفالوپاتی ناشی از هیپوکسی در دوران نوزادی	غربالگری داروی ضد تشنج و عواقب استفاده طولانی‌مدت آن‌ها، بررسی مکانیسم‌های صرع‌زایی	استعداد و حساسیت متفاوت در ایجاد صرع با توجه به سن و نژاد حیوان
مدل‌های ژنتیکی GAERS و WAG/Rij <sup>۴۰</sup> و <sup>۴۱</sup>	تشنج‌های خودبه‌خودی	ایجاد نیزه-موج‌ها	صرع ایدیوپاتیک منتشر	بررسی‌های الکتروفیزیولوژیک و رفتاری صرع غیابی، پاسخ‌دهی به داروهای ضد تشنج	متنوع و عدم شناخت کامل از مکانیسم ژنتیکی آن
ادیوژنیک <sup>۶۰-۵۸</sup>	تحریک الکتریکی در موش‌های مستعد از نظر ژنتیکی	حرکات خشن و تشنج‌های تونیک-کلونیک	صرع رفلکسی و TLE	مکانیسم‌های صرع‌زایی و تظاهرات مرتبط با صرع	نیاز به یک القاگر برای برانگیختن تشنج‌های، عدم وجود تشنج‌های خودبه‌خودی و تکرار شونده

اثبات رسید بررسی‌های بیشتر به منظور یافتن قدرت و طیف فعالیت دارو مورد نیاز است که متداول‌ترین آن‌ها مدل‌های صرع لوب تمپورال می‌باشد.<sup>۳۱ و ۳۲</sup> در حال حاضر مدل‌های صرع لوب تمپورال تنها مدل تشنج‌های مزمن هستند که به‌طور وسیعی برای تحقیقات در حوزه کشف داروهای ضد تشنجی مورد استفاده قرار می‌گیرند. نتایج به دست آمده از مطالعه بر روی این مدل‌ها به اندازه کافی قابل اعتماد می‌باشد که بتواند در بالین بر روی بیماران مصروع با تشنج‌های پارشیل استفاده شود. مدل‌های حیوانی دیگر از جمله مدل‌های ژنتیکی و تشنج‌های ادیوژنیک نیز به منظور پیدا کردن قدرت و طیف فعالیت ضد تشنجی و مکانیسم اثر در مطالعات پیش از کلینیک مورد توجه محققین می‌باشد.<sup>۳۳</sup>

هدف اصلی از کار بر روی مدل‌های حیوانی، یافتن داروهای جدید کارآمد و موثرتر در انواع تشنج‌ها به‌ویژه تشنج‌های مقاوم به درمان می‌باشد. مدل‌های حیوانی می‌توانند در یافتن ترکیبات ضد تشنجی جدید و موثر، کمک شایانی به بیماران مبتلا به صرع نمایند. بنابراین انتخاب مدل مناسب و یافتن مدل‌های جدید حیوانی و بررسی علل و عوامل ایجاد تشنج از جمله مزایای کار در حوزه پژوهش‌های حیوانی می‌باشد.

برای مثال داروی لوتیراستام توانسته است تشنج‌های سایکوموتوری<sup>۶</sup> هرتزی را مهار نماید. تشنج‌های سایکوموتوری را می‌توان با مدل تحریکات الکتریکی Corneal با فرکانس پایین (۶ هرتز) به مدت سه ثانیه القا نمود.<sup>۶۴</sup>

این مدل به عنوان یک مدل در غربالگری داروهای استفاده می‌شود که بر روی دو مدل ساده MES و PTZ اثری نداشته باشند و بدین ترتیب سبب کاهش خطا در یافتن داروها و ترکیبات جدید می‌شود. افزون‌براین مدل در غربالگری داروهای موثر بر صرع و تشنج‌های مقاوم به درمان بسیار مورد توجه قرار گرفته است.<sup>۳۱</sup> قدم بعدی پس از یافتن اثر ضد تشنجی یک دارو، ارزیابی دارو از نظر دوز، اثربخشی و سمیت دارویی است.

سرعت حذف داروها در جوندگان در مقایسه با انسان بالاتر است و دوزهای ضد تشنجی داروها (در واحد میلی‌گرم به ازای یک کیلوگرم از وزن بدن) در مدل‌های حیوانی جوندگان خیلی بالاتر از دوز موثر در بیماران مصروع است. پس از تجویز دارو، تعیین سطح پلاسمایی موثر ترکیبات به منظور یافتن دوز مناسب، سطح پلاسمایی موثر و همچنین جزئیات دیگر از جمله میزان سمیت داروی جدید ضروری است. زمانی که موثر بودن یک دارو در مدل‌های ساده به

## References

- Beydoun A, D'Souza J. Treatment of idiopathic generalized epilepsy: review of the evidence. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13(9):1283-98.
- van Diessen E, Zweiphenning WJ, Jansen FE, Stam CJ, Braun KP, Otte WM. Brain network organization in focal epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(12):e114606.
- French JA, Krauss GL, Wechsler RT, Wang X-F, DiVentura B, Brandt C, et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy A randomized trial. *Neurology* 2015;85(11):950-7.
- Davidson L, Derry C. Seizure classification key to epilepsy management. *Practitioner* 2015;259(1785):9-13, 2.
- Masur D, Shinnar S, Cnaan A, Shinnar RC, Clark P, Wang J, et al. Pretreatment cognitive deficits and treatment effects on attention in childhood absence epilepsy. *Neurology* 2013;81(18):1572-80.
- Crunelli V, Leresche N. Childhood absence epilepsy: genes, channels, neurons and networks. *Nat Rev Neurosci* 2002;3(5):371-82.
- Sarkis RA, Thome-Souza S, Poh M-Z, Llewellyn N, Klehm J, Madsen JR, et al. Autonomic changes following generalized tonic clonic seizures: an analysis of adult and pediatric patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2015;115:113-8.
- Turco EC1, Pavlidis E2, Facini C3, Spagnoli C3, Andreolli A3, Geraci R1, et al. Reflex myoclonic epilepsy of infancy: seizures induced by tactile stimulation. *J Pediatr* 2016;173:250-253.e4.
- Carvill GL, McMahon JM, Schneider A, Zemel M, Myers CT, Saykally J, et al. Mutations in the GABA transporter SLC6A1 cause epilepsy with myoclonic-atonic seizures. *Am J Hum Genet* 2015;96(5):808-15.
- Barker J, Galea L. Repeated estradiol administration alters different aspects of neurogenesis and cell death in the hippocampus of female, but not male, rats. *Neuroscience* 2008;152(4):888-902.
- Velišková J. The role of estrogens in seizures and epilepsy: the bad guys or the good guys? *Neuroscience* 2006;138(3):837-44.
- Tokiwa T, Inoue T, Fujii M, Ishizuka S, Aou S, Kida H, et al. Penicillin-induced epileptiform activity elevates focal brain temperature in anesthetized rats. *Neurosci Res* 2013;76(4):257-60.
- Dichter M, Spencer WA. Penicillin-induced interictal discharges from the cat hippocampus. II. Mechanisms underlying origin and restriction. *J Neurophysiol* 1969;32(5):663-87.
- Mäkiranta M, Ruohonen J, Suominen K, Niinimäki J, Sonkajarvi E, Kiviniemi V, et al. BOLD signal increase precedes EEG spike activity: a dynamic penicillin induced focal epilepsy in deep anesthesia. *Neuroimage* 2005;27(4):715-24.



15. Chow K, Hui A, Szeto C. Neurotoxicity induced by beta-lactam antibiotics: from bench to bedside. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(10):649-53.
16. Akdogan I, Adiguzel E, Yilmaz I, Ozdemir MB, Sahiner M, Tufan AC. Penicillin-induced epilepsy model in rats: dose-dependant effect on hippocampal volume and neuron number. *Brain Res Bull* 2008;77(4):172-7.
17. Johnston GA. Advantages of an antagonist: bicuculline and other GABA antagonists. *Br J Pharmacol* 2013;169(2):328-36.
18. Gao H, Derbenev AV. Bicuculline sensitive tonic current in RVLN neurons. *FASEB J* 2016;30(1 Supplement):1233-11.
19. Reddy DS, Kuruba R. Experimental models of status epilepticus and neuronal injury for evaluation of therapeutic interventions. *Int J Mol Sci* 2013;14(9):18284-318.
20. Söderfeldt B, Kalimo H, Olsson Y, Siesjö B. Bicuculline-induced epileptic brain injury. *Acta Neuropathol* 1983;62(1):87-95.
21. De Deyn PP, D'Hooge R, Marescau B, Pei Y-Q. Chemical models of epilepsy with some reference to their applicability in the development of anticonvulsants. *Epilepsy Res* 1992;12(2):87-110.
22. Najm IM, Tilelli CQ, Oghlakanian R. Pathophysiological mechanisms of focal cortical dysplasia: a critical review of human tissue studies and animal models. *Epilepsia* 2007;48(s2):21-32.
23. McCloskey DP, Hintz TM, Pierce JP, Scharfman HE. Stereological methods reveal the robust size and stability of ectopic hilar granule cells after pilocarpine induced status epilepticus in the adult rat. *Eur J Neurosci* 2006;24(8):2203-10.
24. Curia G, Longo D, Biagini G, Jones RS, Avoli M. The pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci Methods* 2008;172(2):143-57.
25. Furtado DA, Braga GK, Oliveira JA, Del Vecchio F, Garcia-Cairasco N. Behavioral, morphologic, and electroencephalographic evaluation of seizures induced by intrahippocampal microinjection of pilocarpine. *Epilepsia* 2002;43(s5):37-9.
26. Marchi N, Oby E, Batra A, Uva L, De Curtis M, Hernandez N, et al. In vivo and in vitro effects of pilocarpine: relevance to ictogenesis. *Epilepsia* 2007;48(10):1934-46.
27. Represa A, Ben-Ari Y. Trophic actions of GABA on neuronal development. *Trends Neurosci* 2005;28(6):278-83.
28. Nilsen KE, Walker MC, Cock HR. Characterization of the tetanus toxin model of refractory focal neocortical epilepsy in the rat. *Epilepsia* 2005;46(2):179-87.
29. Pitkänen A, Schwartzkroin PA, Moshé SL. Models of Seizures and Epilepsy. Burlington: Elsevier Academic Press; 2005.
30. Buckmaster PS. Laboratory animal models of temporal lobe epilepsy. *Comp Med* 2004;54(5):473-85.
31. Löscher W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure* 2011;20(5):359-68.
32. Huang RQ, Bell-Horner CL, Dibas MI, Covey DF, Drewe JA, Dillon GH. Pentylentetrazole-induced inhibition of recombinant  $\gamma$ -aminobutyric acid type A (GABA<sub>A</sub>) receptors: mechanism and site of action. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;298(3):986-95.
33. Karimzadeh F, Jafarian M, Gharakhani M, Razeghi Jahromi S, Mohamadzadeh E, Khallaghi B, et al. Behavioural and histopathological assessment of the effects of periodic fasting on pentylentetrazol-induced seizures in rats. *Nutr Neurosci* 2013;16(4):147-52.
34. Ben-Ari Y, Tremblay E, Riche D, Ghilini G, Naquet R. Electrographic, clinical and pathological alterations following systemic administration of kainic acid, bicuculline or pentetrazole: metabolic mapping using the deoxyglucose method with special reference to the pathology of epilepsy. *Neuroscience* 1981;6(7):1361-91.
35. Lévesque M, Avoli M. The kainic acid model of temporal lobe epilepsy. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37(10 Pt 2):2887-99.
36. Fisher RS, Velasco AL. Electrical brain stimulation for epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2014;10(5):261-70.
37. Mogul DJ, van Drongelen W. Electrical control of epilepsy. *Annu Rev Biomed Eng* 2014;16:483-504.
38. Morimoto K, Fahnestock M, Racine RJ. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Prog Neurobiol* 2004;73(1):1-60.
39. Dubé CM, Brewster AL, Baram TZ. Febrile seizures: mechanisms and relationship to epilepsy. *Brain Dev* 2009;31(5):366-71.
40. Dubé C, Richichi C, Bender RA, Chung G, Litt B, Baram TZ. Temporal lobe epilepsy after experimental prolonged febrile seizures: prospective analysis. *Brain* 2006;129(4):911-22.
41. Chungath M, Shorvon S. The mortality and morbidity of febrile seizures. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4(11):610-21.
42. Schuchmann S, Schmitz D, Rivera C, Vanhatalo S, Salmen B, Mackie K, et al. Experimental febrile seizures are precipitated by a hyperthermia-induced respiratory alkalosis. *Nat Med* 2006;12(7):817-23.
43. Dube C, Chen K, Eghbal-Ahmadi M, Brunson K, Soltesz I, Baram TZ. Prolonged febrile seizures in the immature rat model enhance hippocampal excitability long term. *Ann Neurol* 2000;47(3):336-44.
44. Helmy MM, Ruusuvoori E, Watkins PV, Voipio J, Kanold PO, Kaila K. Acid extrusion via blood-brain barrier causes brain alkalosis and seizures after neonatal asphyxia. *Brain* 2012;135(Pt 11):3311-9.
45. Pavlov I, Kaila K, Kullmann DM, Miles R. Cortical inhibition, pH and cell excitability in epilepsy: what are optimal targets for antiepileptic interventions? *J Physiol* 2013;591(4):765-74.
46. Dubé CM, Ravizza T, Hamamura M, Zha Q, Keebaugh A, Fok K, et al. Epileptogenesis provoked by prolonged experimental febrile seizures: mechanisms and biomarkers. *J Neurosci* 2010;30(22):7484-94.
47. Notenboom RG, Ramakers GM, Kamal A, Spruijt BM, De Graan PN. Long lasting modulation of synaptic plasticity in rat hippocampus after early life complex febrile seizures. *Eur J Neurosci* 2010;32(5):749-58.
48. Khan D, Dupper A, Deshpande T, De Graan PN, Steinhäuser C, Bedner P. Experimental febrile seizures impair interastrocytic gap junction coupling in juvenile mice. *J Neurosci Res* 2016;94(9):804-13.
49. Tao K, Ichikawa J, Matsuki N, Ikegaya Y, Koyama R. Experimental febrile seizures induce age-dependent structural plasticity and improve memory in mice. *Neuroscience* 2016;318:34-44.
50. Sampath D, White AM, Raol YH. Characterization of neonatal seizures in an animal model of hypoxic-ischemic encephalopathy. *Epilepsia* 2014;55(7):985-93.
51. Jensen F, Wang C, Stafstrom C, Liu Z, Geary C, Stevens M. Acute and chronic increases in excitability in rat hippocampal slices after perinatal hypoxia in vivo. *J Neurophysiol* 1998;79(1):73-81.
52. Wagnon JL, Korn MJ, Parent R, Tarpey TA, Jones JM, Hammer MF, et al. Convulsive seizures and SUDEP in a mouse model of SCN8A epileptic encephalopathy. *Hum Mol Genet* 2014;24(2):506-15.
53. Russo E, Citraro R, Constanti A, Leo A, Lüttjohann A, van Luijckelaar G, et al. Upholding WAG/Rij rats as a model of absence epileptogenesis: Hidden mechanisms and a new theory on seizure development. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;71:388-408.
54. Rakhade SN, Klein PM, Huynh T, Hilario-Gomez C, Kosaras B, Rotenberg A, et al. Seizure expression, behavior, and brain morphology differences in colonies of Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg. *Epilepsia* 2014;55(12):1959-68.
55. Jafarian M, Karimzadeh F, Kazemi H, Divanbeigi A, Gorji A. A review on absence epilepsy with focus on basic sciences. *RJMS* 2013;20(112):24-35.
56. Karimzadeh F, Mousavi SMM, Ghadiri T, Jafarian M, Soleimani M, Sadeghi SM, et al. The modulatory effect of metabotropic glutamate receptor type-1a on spike-wave discharges in WAG/Rij rats. *Mol Neurobiol* 2017;54(2):846-54.

57. Karimzadeh F, Soleimani M, Mehdizadeh M, Jafarian M, Mohamadpour M, Kazemi H, et al. Diminution of the NMDA receptor NR2B subunit in cortical and subcortical areas of WAG/Rij rats. *Synapse* 2013;67(12):839-46.
58. De Sarro G, Russo E, Citraro R, Meldrum BS. Genetically epilepsy-prone rats (GEPRs) and DBA/2 mice: Two animal models of audiogenic reflex epilepsy for the evaluation of new generation AEDs. *Epilepsy Behav* 2017;71(Pt B):165-173.
59. Italiano D, Striano P, Russo E, Leo A, Spina E, Zara F, et al. Genetics of reflex seizures and epilepsies in humans and animals. *Epilepsy Res* 2016;121:47-54.
60. Szabó CÁ, Salinas FS, Li K, Franklin C, Leland MM, Fox PT, et al. Modeling the effective connectivity of the visual network in healthy and photosensitive, epileptic baboons. *Brain Struct Funct* 2016;221(4):2023-33.
61. Bialer M, White HS. Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9(1):68-82.
62. Wahab A. Difficulties in treatment and management of epilepsy and challenges in new drug development. *Pharmaceuticals (Basel)* 2010;3(7):2090-110.
63. Kandratavicius L, Balista PA, Lopes-Aguiar C, Ruggiero RN, Umeoka EH, Garcia-Cairasco N, et al. Animal models of epilepsy: use and limitations. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:1693.
64. Barton ME, Klein BD, Wolf HH, White HS. Pharmacological characterization of the 6 Hz psychomotor seizure model of partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2001;47(3):217-27.
65. Sloviter RS, Bumanglag AV. Defining "epileptogenesis" and identifying "antiepileptogenic targets" in animal models of acquired temporal lobe epilepsy is not as simple as it might seem. *Neuropharmacology* 2013;69:3-15.
66. White H, Smith-Yockman M, Srivastava A, Wilcox K. Therapeutic assays for the identification and characterization of antiepileptic and antiepileptogenic drugs. In: Pitkänen A, Schwartzkroin PA, Moshé SL. *Models of Seizures and Epilepsy*. 6<sup>th</sup> ed. Amsterdam: Elsevier; 2006. p. 539-49.

## A review on the animal models of seizure: review article

### Abstract

Received: 19 Aug. 2017 Revised: 26 Aug. 2017 Accepted: 6 May 2018 Available online: 14 May 2018

Maysam Havasimehr M.Sc.<sup>1</sup>  
Fatemeh Saffarzadeh Ph.D.<sup>2</sup>  
Ashkan Divanbeigi M.D.<sup>3,4</sup>  
Fariba Karimzadeh Ph.D.<sup>5\*</sup>

1- Department of Physiology,  
School of Medicine, Iran University  
of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Shefa Neuroscience Research  
Center, Khatam Alanbia Hospital,  
Tehran, Iran.

3- Students Research Committee,  
Department of Neurosurgery,  
School of Medicine, Shahid  
Beheshti University of Medical  
Sciences, Tehran, Iran.

4- Research Management Office,  
Tehran University of Medical  
Sciences, Tehran, Iran.

5- Cellular and Molecular Research  
Center, Iran University of Medical  
Sciences, Tehran, Iran.

\* Corresponding author: Cellular and  
Molecular Research Center, Iran  
University of Medical Sciences, Hemmat  
Highway, Tehran, Iran.  
Tel: +98- 21- 80764725  
E-mail: fariba\_karimzad@yahoo.com

Nowadays, there are various animal models of acute and chronic seizures. Some chemical and electrical models such as seizure induced by pentylenetetrazol injection and maximum electric shock has been developed over of six decades and different kinds of chemical, electrical and genetic models have been admitted up to now. Among chemical models of seizure induction penicillin, bicuculline, tetanus toxin, pentylenetetrazol, pilocarpine and kainic acid are the more common chemoconvulsants to induce acute and chronic seizures. Numerous mechanisms involved in different models lead to develop different types of seizures. This variety leads to be confused beginner researchers which model should be carried in a research hypothesis. This study was aimed to illustrate how choose the most proper animal model for a hypothesis as well as different animal models of seizure and epilepsy. Penicillin and bicuculline are most proper models to induce focal seizures. In addition, pilocarpine and kainic acid are able to develop temporal lobe seizures. Pentylenetetrazol and tetanus toxin could develop acute and chronic generalized and tonic-clonic seizures. Furthermore, maximum electric shock has been well known as a proper model for acute seizures induction. Electrical kindling of amygdala could develop repetitive temporal lobe seizures. Hypoxia model of seizure is more used for screening of anti-epileptic drugs, long-term consequences, and epileptogenesis mechanisms. Also, hyperthermic (febrile) models of seizure are reliable for studying epileptogenesis mechanisms and cognitive consequences. Genetic models such as recurrent simultaneous (such as GAERS, WAG/Rij) and reflex seizures (such as GEPR) are more valid in some studies, including absence and audiogenic seizures. WAG/Rij rats have been known as the most valid animal model for absence epilepsy. It should be noted that the animal model is a simple expression of a complex system and it covers only a part of what happens in humans' body. The most important use of animal models of seizure is developing and finding more effective and new anti-epileptic drugs. Therefore, proper selection of the animal model between numerous animal models of seizure induction is crucial to design an equitable hypothesis. The evidences reviewed in this study made beginner researchers potent to choose the best model.

**Keywords:** epilepsy, hippocampus, seizure.