مجله‌ی علمی، پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زنجان
دوره‌ی ۱۸، شماره‌ی ۷۰، بهار ۱۳۸۹، صفحات ۲۲ تا ۳۰

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 رمضانی[۲]، 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 ۰/۵ درصد به حیوانات گروه کنترل و حیواناتی که از زمان تولد به‌مدت ۳۰تا۴۰ روز در تاریکی کامل قرار داشتند، به‌صورت داخل وریدی تزریق گردید. همچنین جهت بررسی میزان بروز تشنج کلونیک ناشی از تزریق، این دارو با دوز ۸۰ میلی‌گرم در کیلوگرم به‌صورت 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 به‌طور 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

صرع یکی از شایع ترین بیماری‌های عصبی است (۱). به‌طوری‌که بیش از ۵۰ میلیون نفر در دنیا به این بیماری مبتلا هستند (۲). این بیماری یکی از قدیمی‌ترین بیماری‌هایی است که بشر آن را شناخته است (۳). صرع یک اختلال مزمن و اغلب پیشرونده و به‌صورت حمله غیرقابل پیش‌بینی و دوره‌ای است که به‌وسیله‌ی تخلیه‌ی غیرطبیعی سلول‌های

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، عموما به‌صورت مهار تشنج است که از علایم اصلی این بیماری است، ولی متاسفانه 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 به‌درستی 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 مهاری در طی رشد مغز انجام شده است. نتایج نشان می‌دهد که مدارهای تحریکی مغزی زودتر از سیناپس‌های مهاری رشد می‌کنند و در نتیجه این عدم تعادل موقت می‌تواند منجر به تخلیه‌های الکتریکی زیادتر و احتمالا صرع‌زایی شود. چنان‌چه عواملی با دخالت در این وضعیت، موجب تاخیر در رشد مدارهای مهاری 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 مهاری و تحریکی در کورتکس گردد (۹و۱۰). ثبت‌های انجام شده به‌صورت In vivo نشان داده‌اند که در حیواناتی که از بدو تولد از نور محروم شده‌اند، سیناپس‌های مهاری رشد ضعیفی نموده‌اند (۱۱). همچنین محرومیت از بینایی کاهش عملکرد رسپتورهای NMDA را در بچه گربه به تاخیر 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 به‌صورت افزایش موقت سیستم تحریکی بروز می‌کند و همزمان با آن سیستم مهاری 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 مهاری [Inhibitory Post Synaptic Potentials (IPSP)] تا قبل از هفته‌ی چهارم کامل نخواهند شد. اصولا قدرت سیناپسی بر اساس میزان فعالیت آن سیناپس متغیر می‌باشد. پلاستیسیتی 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 (۱۷و ۱۶).

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 مهاری بیشتر تحت تاثیر 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 صرع زایی 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 به‌وزن 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 اتاقکی با دما و تهویه‌ی مناسب ولی کاملا تاریک منتقل شده، دوره‌ی زایمان و شیردهی را در شرایط مربوطه طی نمودند. به این ترتیب حیوانات به دو گروه کنترل و گروه تیمار 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 به‌وسیله‌ی 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 به‌میزان ۰/۵ درصد با سرعت ثابت ۰/۵ میلی‌لیتر در دقیقه در حالی انجام شد که حیوانات آزادانه حرکت می‌کردند. با شروع تزریق PTZ به‌تدریج 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 به‌مدت ۳۰ دقیقه رفتار آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت و اولین تشنج کلونیک جنرالیزه و از دست دادن تعادل به‌عنوان نقطه‌ی پایان در نظر گرفته شد (۱۸). بر این اساس به‌دنبال 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 پنتیلن تترازول (PTZ) تزریقی به نحوی که در طی ۳۰ دقیقه بعد از تزریق زیر پوستی حد اقل در ۹۷ درصد از حیوانات، تشنج کلونیک جنرال مشاهده گردد.

درصد موش‌هایی که تشنج کلونیک جنرال را نشان دادند.	میزان PTZ (میلی‌گرم در کیلوگرم)
۳۰	۷۰
٤۰	۷۵
۱۰۰	۸۰

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

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 آن‌ها مشاهده نشده بود، در نظر گرفته می‌شد. در انتهای آزمایش حیوانات با قطع نخاع گردنی به‌وسیله‌ی کشیدن، کشته شدند.

آنالیز داده‌ها: داده‌های آستانه‌ی تشنج و زمان تاخیر بروز تشنج به‌صورت میانگین ± انحراف استاندارد نمایش داده شده، مقایسه‌ی گروه‌ها با Student T-Test انجام شد. وقوع تشنج GC به‌دنبال تزریق زیر پوستی PTZ با تست χ^2 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در تمام موارد P< ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

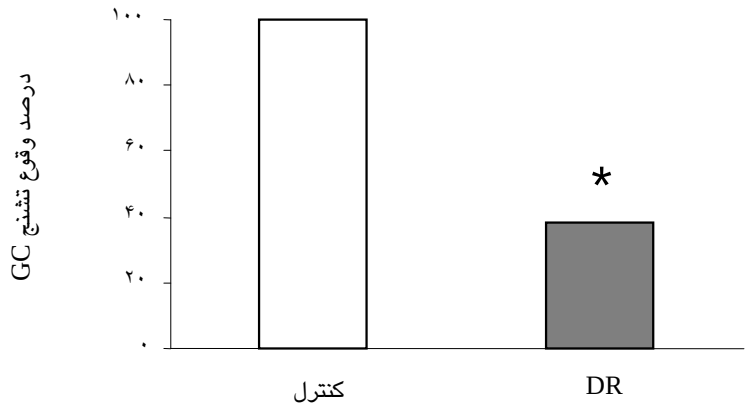
یافته‌ها

نتایج ما نشان داد که آستانه‌ی تشنج کلونیک گروه کنترل و گروه تیمار در تاریکی به‌ترتیب ۲/۰۶±۳۶/۰۲ و ۱/۸۲±۳۷/۶ میلی‌گرم در کیلوگرم می‌باشد که از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. در جدول ۲ نتایج تاثیر تیمار در تاریکی بر میزان وقوع و نیز زمان تاخیر تشنج ناشی از پنتیلن تترازول (با دوز ۸۰ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن حیوان) نشان داده شده است. طبق نتایج مندرج در جدول، درصد وقوع GC در گروه DR کمتر از گروه کنترل می‌باشد (P=۰/۰۰۳) (نمودار ۱).

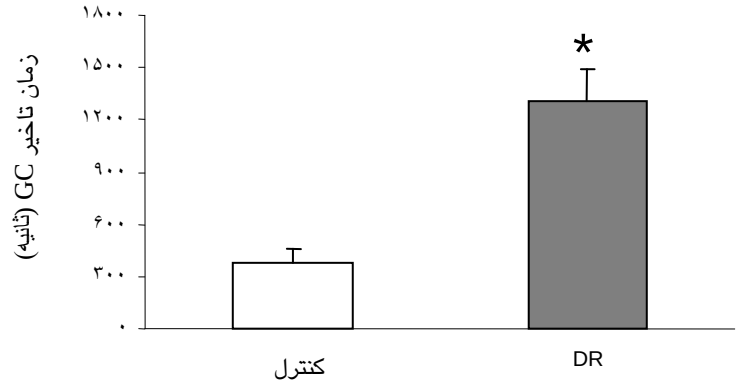
جدول ۲: زمان تاخیر شروع تشنج کلونیک جنرالیزه و نیز درصد وقوع این نوع تشنج وتشنج تونیک –کلونیک و نیز میزان مرگ و میر متعاقب تزریق ۸۰ میلی‌گرم در کیلوگرم PTZ به‌صورت زیر پوستی $^{a}P=0.000$ $^{b}P=0.003$؛

گروه	تعداد	در صد وقوع تشنج کلونیک جنرال	زمان تاخیر تشنج کلونیک جنرال (ثانیه)	درصد وقوع تشنج تونیک کلونیک و میزان مرگ و میر
کنترل	۱۰	۱۰۰	۳۷۸/۷	۰
DR	۱۳	[b]۳۸/۵	[a]۱۳۰٤/۷	۰

نمودار ۲ نشان می‌دهد که زمان تاخیر GC در گروه تیمار در تاریکی ۱۸۶/۴±۱۳۰۴ ثانیه می‌باشد و با گروه کنترل که زمان تاخیر آن ۷۶/۹±۳۷۶/۷ می‌باشد، اختلاف معنی‌داری دارد (P< ۰/۰۰۱). همان‌طور که در جدول ۲ نیز قابل مشاهده است، با دوز ۸۰ تشنج تونیک-کلونیک در هیچ‌یک از دو گروه دیده نمی‌شود.



نمودار ۱: اثر تیمار در تاریکی بر وقوع تشنج کلونیک جنرالیزه به‌دنبال تزریق زیر پوستی ۸۰ میلی‌گرم در کیلوگرم پنتیلن تترازول.
**** نشان دهنده‌ی P=۰/۰۰۳ در مقایسه با گروه کنترل می‌باشد.***



نمودار ۲: اثر تیمار در تاریکی بر میزان تاخیر زمانی وقوع تشنج کلونیک جنرالیزه به دنبال تزریق زیر پوستی ۸۰ میلی‌گرم در کیلوگرم پنتیلن تترازول. مقادیر به‌صورت میانگین ±انحراف استاندارد ارائه شده است. علامت * نشان دهنده‌ی ۰/۰۰۱ >P در مقایسه با گروه کنترل می‌باشد.

بحث

مطالعه‌ی حاضر در رابطه با اثر تیمار در تاریکی بر قابلیت ایجاد صرع در موش سوری می‌باشد. 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 معنی‌داری نشان نداد. در روزهای ابتدایی پس از تولد، رشد نئوکورتکس همراه با افزایش موقت در فعالیت سیستم تحریکی است در حالی‌که سیستم مهاری هنوز به‌خوبی رشد نکرده است (۱۹). بنابراین باید آستانه‌ی شروع فعالیت صرعی در نئوکورتکس نابالغ پایین‌تر 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 می‌شود (۲۱). اما تحقیقات ما نشان داد که در حیواناتی که دوران رشد خود را در تاریکی گذرانده‌اند، نوعی حفاظت از صرع دیده می‌شود. بنابراین باید بررسی‌های لازم در مورد عامل یا عواملی که توانسته‌اند در تاریکی تاثیر خود را بر سیستم‌های نورونی مغز بگذارند و مانع از افزایش استعداد صرع زایی شوند، صورت گیرد. یکی از عواملی که در تاریکی در مغز ترشح می‌شود هورمونی بنام ملاتونین می‌باشد.

ملاتونین (N-acetyl-5-methoxytriptamine) نوعی ایندول امین کوچک محلول در آب و چربی می‌باشد که به‌وسیله‌ی پینه آلوسیت‌ها ترشح شده، به‌سادگی از سد غشایی عبور می‌کند. ترشح طبیعی ملاتونین از عصر آغاز شده، تا صبح به‌طول می‌انجامد. با قرار گرفتن در معرض نور ترشح ملاتونین مهار شده ولی در تاریکی ترشح آن افزایش می‌یابد (۲۲). تحقیقات نشان داده اند که فعالیت آنزیم HIOMT یا (Hydroxyindol-O-Methyl Transferase) که مسئول متیلاسیون N-acetylserotonine به ملاتونین می‌باشد، در تاریکی به‌صورت متداوم افزایش می‌یابد (۲۳). ملاتونین موجب تعدیل فعالیت الکتریکی نورون‌ها شده، عملکرد نوروترانسمیتر مهاری گاما امینوبوتیریک اسید (گابا) را تسهیل می‌نماید (۲۴) و احتمالا به‌همین دلیل در سیستم اعصاب مرکزی دارای اثرات آرام بخشی نظیر خواب‌آوری، بی‌دردی، ضد اضطراب و ضد تشنج می‌باشد (۲۵). در

تحقیقات دیگر نشان داده شد که ملاتونین آستانه‌ی تشنج ناشی از PTZ را بالا می‌برد (۲۷و۲۶) و نیز تجویز ملاتونین افزایش استعداد صرع زایی ناشی از تغییرات حاد و مزمن اعمال شده در دوره‌های تاریکی و روشنایی 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 خود را در فقدان نور سپری نموده‌اند، نوعی حفاظت در قبال تشنج مشاهده می‌شود. به‌نظر می‌رسد یکی از عوامل موثر در این زمینه ملاتونین باشد که برای روشن‌تر کردن نقش آن تحقیقات بیشتری باید انجام شود.

تقدیر و تشکر

به‌این 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.

References

1- Rogawski MA. KCNQ2/KCNQ3 K^+ channels and the molecular phathogenesis 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 R*es. 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. Pentylenetetrazol 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 M[1], Moradi K[2], Ramezani S[2], Mirzamohammadi F[2], Fallah A[2]

[1]Dept. of Physiology and Pharmacology, Faculty of Medicine, Zanjan University of Medicine, Sciences, Zanjan, Iran.

[2]Faculty of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.

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