

## صرع زائی: سازوکارهای ایجاد تشنج و صرع

رضا مقدسی<sup>۱</sup>، احمد علی معاضدی<sup>۱</sup> و زهره قطب الدین<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> ایران، اهواز، دانشگاه شهید چمران اهواز، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی

<sup>۲</sup> ایران، اهواز، دانشگاه شهید چمران اهواز، دانشکده دامپزشکی، گروه علوم پایه

### چکیده

بیماری صرع، سومین اختلال نورولوژیک از نظر شیوع است که بیش از ۷۰ میلیون نفر از مردم جهان (در حدود ۱٪) به آن مبتلا هستند (۱). صرع (Epilepsy)، مجموعه‌ای از اختلالات نورولوژیک مزمن با علائم ناهمگون است که حملات تشنجی خودبخودی عود کننده و مکرر مشخصه مهم آن است. تشنج (Seizure)، به علائم یا نشانه‌های گذرائی گفته می‌شود که در نتیجه افزایش فعالیت غیرمعمول و هم زمان، در نوروهای بخشی از مغز رخ می‌دهد (۲ و ۱). تشنج، تا زمانی که به حالت مزمن تبدیل نشود، صرع نامیده نمی‌شود (۲). ساز و کار ایجاد و توسعه صرع، تا امروز به خوبی شناخته نشده است. صرع‌زائی (Epileptogenesis) به شکل پدیری (Plasticity) پیچیده مغز گفته می‌شود که به دنبال جراحی و خونریزی در مغز ایجاد می‌شود. به دنبال این تغییرات در مغز سالم، تشنج‌های مکرر ایجاد می‌شود (۹). صرع‌زائی، فرایندی آرام است، که چند ماه تا بروز تشنج‌های خودبخودی طول می‌کشد (۱۰). با استفاده از مطالعات بالینی بر روی انسان، به تنهایی، نمی‌توان سازوکارهای پیچیده، صرع‌زائی و تشنج را شناسایی کرد. لذا، استفاده از مدل‌های جانوری مناسب، ضروری به نظر می‌رسد (۵). در این مقاله سعی می‌شود، ضمن معرفی انواع صرع، فرایند صرع‌زائی و سازوکار ایجاد صرع مورد بررسی قرار گیرد.

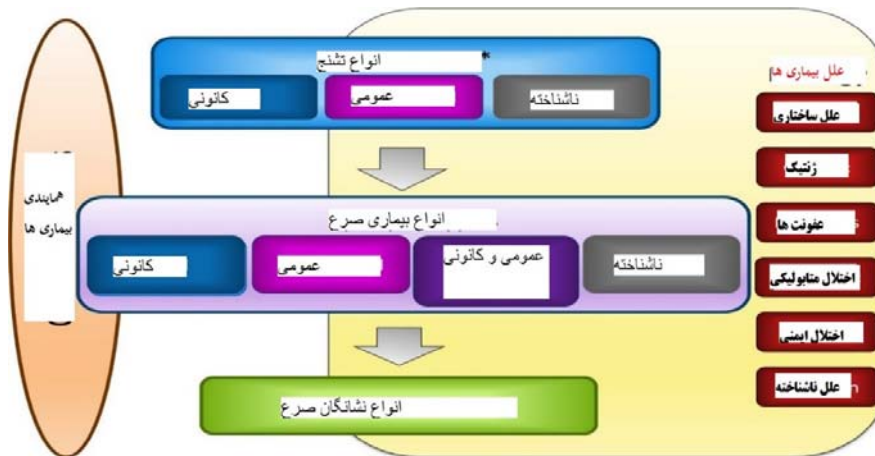
کلیدواژگان: صرع، تشنج، صرع‌زائی، هیپوکامپ

\* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۵۱۸۸۷۳۶۶، پست الکترونیکی: [dr.moghaddasi52@gmail.com](mailto:dr.moghaddasi52@gmail.com)

### صرع

(Focal Epilepsy) یا صرع کوچک (Petit Mal Epilepsy)، صرع منتشر (Generalized Epilepsy) یا صرع بزرگ (Grand Mal Epilepsy)، صرع کانونی-منتشر (Combined Generalized & Focal Epilepsy) و صرع با منشا نامشخص (Unknown Epilepsy) (۲، ۳).

بیماری صرع مجموعه‌ای از تشنج‌های راجعه خودبه‌خودی ناگهانی و غیربرانگیخته است (۱). بر اساس آخرین یافته‌های علمی و با توجه به تظاهرات بالینی و کانون تشنج در مغز، اتحادیه بین المللی مقابله با صرع در سال ۲۰۱۷ این بیماری را به انواع زیر تقسیم کرده‌است: صرع کانونی



شکل ۱- انواع صرع بر اساس تقسیم‌بندی اتحادیه جهانی مقابله با تشنج در سال ۲۰۱۷ (۳).

## صرع بزرگ

دسته جمعی چندین مسیر نورونی نوسان‌کننده در سراسر مغز باشد. ظاهراً عامل اصلی متوقف‌کننده حملات بعد از چند دقیقه، خستگی نورونی است. فاکتور دوم، احتمالاً مهار فعال توسط نورون‌های مهاری است که آنها نیز در جریان حمله فعال می‌شوند (۴).

## صرع کوچک

صرع کوچک تقریباً همیشه دستگاه تالاموسی-قشری فعال‌کننده مغز را درگیر می‌سازد. این نوع صرع معمولاً توسط دوره‌های ۳ تا ۳۰ ثانیه‌ای عدم هوشیاری (با کاهش هوشیاری) مشخص می‌شود که در طی این مدت فرد انقباضات عضلانی تیک‌مانند معمولاً در سر دارد که به ویژه به صورت پلک زدن می‌باشد؛ به دنبال آن فرد هوشیاری خود را به دست آورده و فعالیت قبلی خود را از سر می‌گیرد. این توالی کلی، سندرم غیاب (absence syndrome) یا صرع غیاب نام دارد. ممکن است فرد در مدت چندین ماه تنها یک حمله داشته باشد و یا در موارد نادر ممکن است تعداد سریعی از حملات یکی پس از دیگری روی دهند. در معمول‌ترین آنها، بیماری در اواخر کودکی ظاهر می‌شود و سپس تا سن ۳۰ سالگی ناپدید می‌شود. گاهی یک حمله صرع کوچک مقدمه یک حمله صرع بزرگ می‌شود (۴).

ویژگی امواج مغزی در صرع کوچک یک طرح قله و گنبد می‌باشد. این طرح را می‌توان از تمام یا بخش اعظم قشر مغز ثبت کرد که نشان می‌دهد که حملات، قسمت زیاد یا اعظم سامانه فعال‌کننده تالاموسی-قشری مغز را در بر می‌گیرند. در واقع مطالعات حیوانی این احتمال را مطرح می‌کنند که صرع کوچک ناشی از: (۱) نوسان نورون‌های مشبک مهاری تالاموس (که نوروترانسمیترگاما آمینوبوتیریک اسید را ترشح می‌نمایند) و (۲) نورون‌های تحریکی تالاموسی-قشری و قشری-تالاموسی است (۴).

صرع کانونی تقریباً هر بخش موضعی از مغز، از نواحی محدود قشر مغز تا ساختمان‌های عمقی تر مخ و ساقه مغز را مبتلا می‌سازد. اکثر اوقات صرع کانونی به دلیل ضایعات عضوی محدود و یا اختلال‌های عملکردی به وجود می‌آید، مثلاً (۱) بافت جوشگاهی در مغز که بافت نورونی مجاور را تحت کشش قرار می‌دهد، (۲) یک تومور که یک ناحیه مغزی را تحت فشار قرار می‌دهد، (۳) یک ناحیه

صرع بزرگ با تخلیه نورونی بیش از حد در تمام نواحی مغز، قشر مغز، بخش‌های عمقی تر مخ و حتی ساقه مغز مشخص می‌شود. همچنین تخلیه‌هایی تا نخاع نیز انتقال پیدا می‌کنند و گاهی موجب تشنج عمومی تونیک در سراسر بدن می‌شوند و به دنبال آن در نزدیکی پایان حمله، انقباضات تونیک عضلانی و سپس اسپاسمی متناوب به تشنج تونیک-کلونیک به وجود می‌آید. در جریان حمله، فرد غالباً زبان خود را گاز می‌گیرد یا «می‌بلعد»، و ممکن است در نفس کشیدن مشکل داشته باشد، تا حدی که گاهی دچار سیانوز هم می‌شود. همچنین سیگنال‌هایی که از مغز به احشاء فرستاده می‌شوند موجب دفع ادرار و مدفوع خواهند شد (۴).

حملات معمول صرع بزرگ از چند ثانیه تا ۴-۳ دقیقه طول می‌کشند. ویژگی دیگر آنها تضعیف تمام دستگاه عصبی پس از حمله است (Postseizure depression). به این معنا که فرد برای یک تا چندین دقیقه پس از پایان حمله تشنجی در حالت بهت باقی می‌ماند و غالباً پس از آن دچار خستگی شده و برای چند ساعت به خواب می‌رود. در حیوانات آزمایشگاهی و حتی در انسان، می‌توان با تجویز یک محرک عصبی از قبیل داروی پنتیلن تترازول (Pentylentetrazol) یا هیپوگلیسمی ناشی از انسولین و حتی با عبور جریان الکتریکی متناوب از مغز مانند ماکزیمال شوک یا کیندلینگ الکتریکی می‌توان صرع بزرگ را به وجود آورد. به این ترتیب ظاهراً یک حمله صرع بزرگ نه تنها شامل فعال شدن غیرطبیعی تالاموس و قشر مغز می‌شود، بلکه در جریان آن بخش‌های زیرتالاموسی دستگاه فعال‌کننده مغز در ساقه مغز نیز فعال می‌شوند (۴).

بیشتر افراد مبتلا به صرع بزرگ استعداد ارثی دارند. عوامل صرع‌زا عبارت‌اند از: محرک‌های هیجانی قوی، آلكالوز ناشی از تهویه زیاد، داروها، تب، صداها بلند و نورهای متناوب. در افراد غیرمستعد ژنتیکی برای ابتلا به صرع نیز برخی ضایعات تروماتیک مغز موجب تحریک‌پذیری بیش از حد مغز و ارسال سیگنال‌هایی به دستگاه فعال‌کننده مغز و ایجاد صرع بزرگ می‌شوند (۴).

تصور می‌رود علت افزایش بیش از اندازه فعالیت نورونی در جریان یک حمله صرع بزرگ، فعال شدن همزمان و

عبارت بی معنی تکراری شود. گاهی اوقات بیمار نمی تواند کارهایی را که موقع حمله انجام داده به یاد بیاورد، اما گاهی نیز فرد از آنچه انجام می دهد آگاه است اما نمی تواند جلوی آن را بگیرد. این نوع حملات بیش از همه لیمبیک مغز را درگیر می کنند، مثلاً درگیری هیپوکامپ، آمیگدال، و بخش هایی از قشر گیجگاهی (۵).

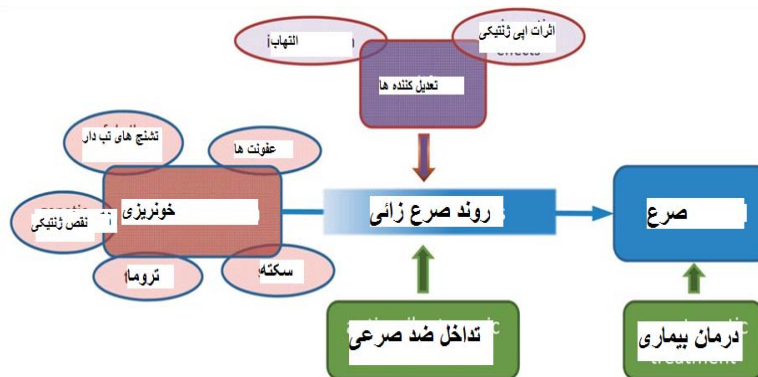
### علل شناسی (Etiology) تشنج و صرع

در حالت معمولی فعالیت الکتریکی همزمان در مغز رخ نمی دهد. در تشنج های صرعی، بر اثر مشکلات ساختاری یا عملکردی مغز، گروهی از نورون ها به طور غیرطبیعی، بیش از حد و هماهنگ فعالیت می کنند. در نتیجه، موجی از دپولاریزاسیون (معروف به جابجائی دپولاریزاسیون حمله-ای) در نورون ها ایجاد می شود. در ابتدا، به دلیل تاثیر نورون های مهارتی و اثرات مهارتی آدنوزین، نورون ها در مقابل فعالیت شدید مقاومت می کنند. ایجاد صرع، ناشی از کاهش مقاومت نورون های تحریک شده است. بنابراین، مناطق خاصی به نام کانون تشنج ایجاد می شود (۶).

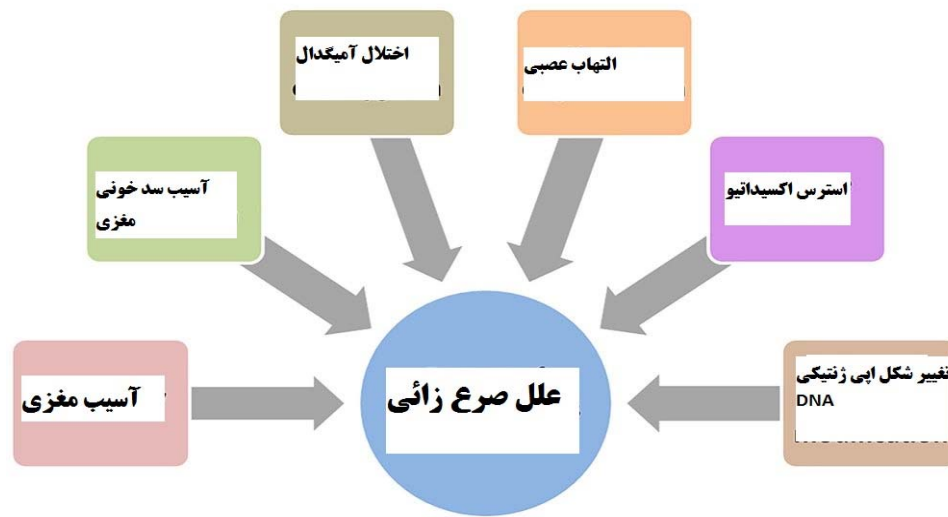
سازوکار دیگر ایجاد صرع، تنظیم افزایشی مدارهای تحریک یا تنظیم کاهشی مدارهای مهارتی بعد از ضربه به سر (تروما) می باشد، که صرع ثانویه نامیده می شوند و طی فرایندی به نام روند ایجاد تشنج رخ می دهند. ناتوانی سد خونی-مغزی نیز می تواند مکانیزم علی باشد، زیرا ممکن است باعث ورود مواد از خون به مغز شود (۷).

تخریب شده بافت مغز، یا ۴) مدارهای موضعی که به طور مادرزادی مختل شده اند (۴).

ضایعاتی از این قبیل می توانند موجب تولید تخلیه های فوق العاده سریع در نورون های محدودی در مغز شوند؛ هنگامی که فرکانس این تخلیه ها به بیش از چند صد بار در هر ثانیه می رسد، امواج همزمان در نواحی قشری مجاور منتشر می شوند. این وضعیت احتمالاً از مدارهای نوسانی موضعی ناشی می شوند که به تدریج نواحی مجاور قشر مغز را به سمت منطقه تخلیه صرع بسیج می کنند. این فرآیند با سرعت چند میلی متر در دقیقه تا چند سانتی متر در ثانیه در نواحی مجاور گسترش می یابد. زمانی که چنین موج تحریکی ای به قشر حرکتی می رسد، موجب «رژه» پیشرونده ای از انقباضات عضلانی در طرف مقابل بدن می شود که شایع ترین شکل آن از ناحیه دهان شروع شده و به تدریج به طرف پاها پایین می رود، اما ممکن است در جهت معکوس نیز حرکت کند. این نوع صرع، صرع جکسونی نام دارد. حمله صرع کانونی ممکن است به یک ناحیه واحد از مغز محدود بماند. اما خیلی از موارد، سیگنال های قوی از کانون قشری مغز، بخش مزانسفالیک دستگاه فعال کننده مغز را با چنان شدتی تحریک می کنند که منجر به بروز یک حمله صرع بزرگی نیز می شوند. نوع دیگر صرع کانونی، نوع موسوم به حمله سایکوموتور است. این تشنج ممکن است موجب بروز دوره کوتاهی از فراموشی، حمله خشم غیر طبیعی، اضطراب، ناراحتی یا ترس ناگهانی، و یا یک لحظه تکلم نامفهوم یا زمزمه یک



شکل ۲- روند صرع زائی. پس از یک آسیب اولیه (مانند ضربه یا سکته مغزی)، صرع مزمن در طول یک دوره پنهان بدون تشنج ایجاد می شود. این فرآیند اپی لپتوژنیز یا صرع زائی است. صرع زائی توسط عوامل متعددی، که بعضی از آنها مانند جمله مکانیسم های التهابی و اپی ژنتیک هنوز شناسایی نشده اند، ایجاد و حفظ می شود (۸).



شکل ۳- عوامل موثر در ایجاد صرع (۹)

صرعی است. اگر چه اکثر جهش‌هایی که تا به امروز شناسایی شده‌اند سبب ایجاد اشکال نادری از صرع می‌شوند، ولی کشف آنها به پیشرفت‌های بسیار مهمی در مفهوم صرع‌زایی منجر شده است. برای مثال، به نظر می‌رسد که بسیاری از صرع‌های ارثی و نهان زاد (اشکال نسبتاً «خالص» صرع که تشنج آنها اختلال فنوتیپی قلمداد شده و سایر ساختار و عملکردهای مغز طبیعی است) به دلیل جهش‌هایی است که بر عملکرد کانال یونی تأثیر می‌گذارد. لذا این سندرم‌ها، بخشی از گروه بزرگ‌تر کانالوپاتی‌ها به شمار می‌روند که سبب ایجاد اختلالات حمله‌ای مانند آریتمی‌های قلبی، آتاکسی دوره‌ای، ضعف دوره‌ای، میگرن همی‌پلژیک خانوادگی می‌شوند. در نقطه مقابل، امروزه ثابت شده است که جهش‌های ژنی مشاهده شده در صرع‌های علامت‌دار (اختلالاتی که در آنها، سایر ناهنجاری‌های نورولوژیک مانند اختلال شناختی به طور هم زمان با تشنج وجود دارند)، با مسیرهایی مرتبطند که بر رشد و نمو دستگاه عصبی مرکزی یا هومئوستاز نورونی تأثیر می‌گذارد. جهش‌های نوپدید می‌توانند بخش قابل ملاحظه‌ای از این سندرم‌ها را توجیه کنند (به ویژه سندرم‌هایی که در اوایل دوران کودکی آغاز می‌شوند). یکی از چالش‌های کنونی، شناسایی ژن‌های مستعدکننده متعددی است که زمینه شکل‌های شایع‌تر صرع‌های نهان‌زاد هستند. نتایج مطالعات اخیر حکایت از آن دارند که جهش‌های کانال یونی و انواع گوناگون تعداد رونویسی می‌توانند

به طور کلی، تشنج در اثر برهم خوردن توازن طبیعی تحریک و مهار در دستگاه عصبی مرکزی ایجاد می‌شود. با توجه به ویژگی‌های متعددی که تحریک‌پذیری نورونی را کنترل می‌کند، جای شگفتی نیست که روش‌های متفاوت و پرشماری برای برهم زدن این توازن طبیعی و در نتیجه علل متفاوت و پرشماری برای تشنج و صرع، یا هر دو، وجود داشته باشند (۵).

اختلالات متابولیک مانند عدم توازن الکترولیتی، هیپوگلیسمی یا هیپرگلیسمی، نارسایی کلیوی و نارسایی کبدی در هر سنی تشنج ایجاد می‌کند. اختلالات درون‌ریز، اختلالات خونریزی‌دهنده، بسیاری از بیماری‌های سامانه لیمبیک نیز در طیف سنی گسترده‌ای سبب ایجاد تشنج می‌شوند. انواع گوناگونی از داروها نیز سبب ایجاد تشنج می‌شوند (۵).

با وجود نظریات مختلف درباره صرع‌زایی، مکانیزم دقیق آن بسیار ناشناخته است. لذا کشف روش‌های درمانی جدید بسیار دشوار می‌نماید. اما اطلاعات زیادی وجود دارد که آسیب مغزی، اختلالات سد خونی-مغزی، استرس اکسیداتیو، تغییر اپی ژنتیکی DNA و آسیب آمیگدال باعث افزایش احتمال صرع‌زایی می‌شوند (۹).

### علل ژنتیکی صرع

مهم‌ترین پیشرفت اخیر در پژوهش‌های صرع، شناسایی جهش‌های ژنتیکی مرتبط با انواع گوناگون سندرم‌های

شود؛ (۲) تجمع  $Ca^{2+}$  در پایانه‌های پیش‌سیناپسی، که سبب افزایش آزادسازی ناقلین عصبی می‌شود؛ (۳) فعال سازی زیر واحد NMDA در اثر دپلاریزاسیون، که سبب جریان ورودی بیشتر  $Ca^{2+}$  و فعال سازی نورونی می‌شود؛ و (۴) تغییرات اُسمولاریته بافتی و تورم سلولی. فعالیت تعداد کافی نورون‌ها سبب انتشار جریان‌های تحریکی به مناطق مجاور از طریق اتصالات قشری موضعی و به مناطق دورتر از طریق رابط‌هایی مانند جسم پینه‌ای می‌شوند (۵).

با توجه به عوامل متعدد موثر بر تحریک‌پذیری نورون‌ها، سازوکارهای زیادی نیز برای تغییر تمایل نورون به فعالیت تکانه‌ای وجود دارند. سازوکارهای درونی نورون شامل تغییر در قابلیت هدایت کانال‌های یونی، ویژگی‌های پاسخ-دهی گیرنده‌های غشایی، بافرکردن سیتوپلاسمی، سامانه‌های پیامبر ثانویه و بیان پروتئین ناشی از رونویسی ژن، ترجمه ژن و اصلاح پس از ترجمه می‌باشند. سازوکارهای بیرونی نورون شامل تغییر در میزان یا نوع ناقل عصبی، اصلاح گیرنده‌ها توسط یون‌های خارج سلولی و سایر مولکول‌ها و ویژگی‌های زمانی و مکانی درون داده-های سیناپسی و غیرسیناپسی می‌باشند. یاخته‌های غیر نورونی، مانند آستروسیت‌ها و آلیگودندروسیت‌ها، نقش مهمی در بسیاری از این سازوکارها برعهده دارند (۵).

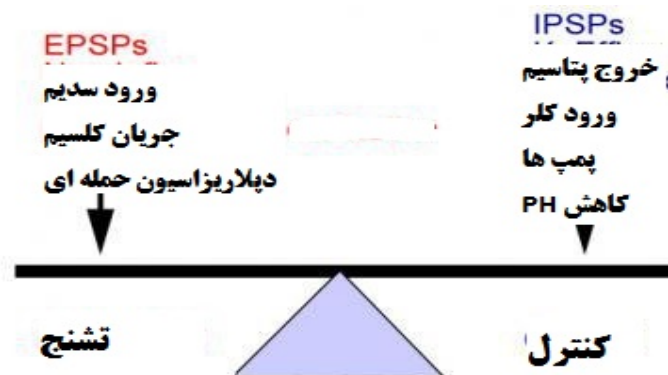
برخی علل خاص شناخته شده تشنج، توسط همین سازوکارها توجیه می‌شوند. برای مثال خوردن اتفاقی اسید دوموئیک (آنالوگ گلوتامات) سبب ایجاد تشنج عمیق از طریق فعال سازی مستقیم گیرنده‌های تحریکی در سرتاسر دستگاه عصبی مرکزی می‌شود.

عامل ایجادکننده در زیر مجموعه‌ای از این بیماران باشند (۵).

### سازوکارهای آغاز و انتشار تشنج

فعالیت تشنجی کانونی در ناحیه متمایزی از قشر مغز آغاز و به آهستگی به نواحی اطراف گسترش می‌یابد. علامت مهم تثبیت تشنج، معمولاً تولید موضعی منحنی نیزه‌ای ناشی از شلیک همزمان تعداد زیادی از نورون‌های تحریکی است. این وضعیت باعث همزمانی تکانه‌های تحریکی در ناحیه وسیع قشری می‌شود. فعالیت تکانه‌ای نورون‌های منفرد (جابجایی دپلاریزاسیون حمله‌ای) در نتیجه دپلاریزاسیون طولانی مدت غشای نورونی و جریان ورودی کلسیم خارج سلولی است؛ که باعث بازشدن کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ، جریان ورودی  $Na^+$  و تولید پتانسیل‌های عمل تکراری می‌شود. به دنبال آن، بسته به نوع سلول، پس‌پتانسیل هیپرپلاریزه با واسطه گیرنده‌های GABA یا کانال‌های پتاسیمی رخ می‌دهد. تکانه‌های همزمان حاصل از تعداد کافی نورون‌ها، سبب تخلیه موسوم به تخلیه نیزه‌ای در ثبت‌های الکتروفیزیولوژیکی می‌شوند. سپس موج اولیه و گسترشی تشنج، تضعیف شده و در نهایت توسط هیپرپلاریزاسیون طبیعی متوقف می‌شود. سپس در اثر فعال سازی پیش‌خورد نورون‌های مهاری، نوعی مهار محیطی ایجاد می‌شود. با فعال سازی کافی نورون‌های اطراف از طریق سازوکارهای سیناپسی و غیرسیناپسی فعال شده و به کار گرفته می‌شوند (شکل ۲).

(۱) افزایش  $K^+$  خارج سلولی، که سبب سرکوب هیپرپلاریزاسیون و دپلاریزاسیون نورون‌های مجاور می-



شکل ۴- عوامل ایجاد کننده و کنترلی تشنج (۱۰)

نهان‌زاد صرع، صرع‌زایی احتمالاً تحت تأثیر رویدادهایی قرار دارد که تنظیم آنها ماهیتی رشد و نمو دارد (۵).

بر اساس نتایج مطالعات آسیب‌شناختی بر روی هیپوکامپ بیماران مبتلا به صرع لوب گیجگاهی برخی از اشکال صرع‌زایی، با تغییرات ساختمانی در شبکه‌های نورونی مرتبط هستند. برای مثال، در بسیاری از بیماران دچار صرع لوب گیجگاهی متوسط<sup>۲</sup>، نورون‌ها به صورت بسیار انتخابی از بین می‌روند. این وضعیت باعث مهار نورون‌های تحریکی اصلی در شکنج دندان‌های می‌شوند. به علاوه، شواهدی وجود دارد که در پاسخ به از بین رفتن نورون‌ها، سازماندهی مجدد یا جوانه زدن نورون‌های باقی مانده رخ می‌دهد، به نحوی که بر تحریک‌پذیری شبکه تأثیر می‌گذارد. برخی از این تغییرات را می‌توان در حیوانات آزمایشگاهی دچار آسیب تروماتیک به مغز یا تشنج الکتریکی طولانی مشاهده کرد (۱۱). بنابراین، آسیب اولیه با ایجاد ناحیه‌ای بسیار کانونی و محدود از تغییرات ساختمانی سبب تحریک‌پذیری بیش از حد موضعی می‌گردد. این تحریک‌پذیری موضعی موجب تغییرات ساختمانی بیشتری می‌شود که در گذر زمان پیشرفت کرده تا آن که ضایعه کانونی، سبب ایجاد تشنج آشکار می‌شود. به مرور زمان تغییرات بلند مدت در ویژگی‌های درونی و بیوشیمیایی یاخته‌های این شبکه (مانند تغییرات مزمن در عملکرد گیرنده گلوتامیت یا گابا) ایجاد می‌شود. نتایج مطالعات اخیر نشان داده است که القای آبشارهای التهابی نیز می‌تواند از عوامل بسیار مهم در این فرآیندها باشد (۵).

سازوکار ایجاد و توسعه صرع، تا امروز به خوبی شناخته نشده است. صرع‌زایی، تغییرات شکلی پیچیده مغز می‌باشد که به دنبال جراحی و خونریزی در مغز ایجاد می‌شود. به دنبال این تغییرات در مغز سالم، تشنج‌های مکرر ایجاد می‌شود. فرضیه اخیر درباره صرع‌زایی دارای ۳ مرحله است: (۱) حادثه جراحی یا ایجاد زخم اولیه، (۲) دوره تأخیر (۳) دوره مزمن همراه با تشنج‌های خودبخودی. صرع‌زایی، فرایندی آرام است، که چند ماه تا بروز تشنج‌های خودبخودی طول می‌کشد. زمان مورد نیاز برای وقوع تشنج (دوره تأخیر) این شانس را می‌دهد که افراد در معرض خطر صرع شناسایی شوند. آسیب و التهاب عصبی نقش محوری در ابتلا به صرع دارند (۱۳).

**پنی سیلین** (کاهش دهنده آستانه تشنج در انسان) در حیوانات آزمایشگاهی نوعی ترکیب تشنج‌زای قوی است و سبب کاهش شدت مهار، از طریق آنتاگونیزه کردن اثر گابا در گیرنده خود می‌شود. سازوکارهای پایه سایر عوامل برانگیزاننده تشنج مانند محرومیت از خواب، تب، محرومیت از الکل، هیپوکسی، و عفونت به خوبی درک نشده است. ولی احتمالاً شامل اختلالات مشابهی در تحریک‌پذیری نورونی هستند. به همین ترتیب، عوامل درون‌زادی که آستانه تشنج یک فرد را تعیین می‌کنند نیز می‌توانند با این ویژگی‌ها در ارتباط باشند (۵).

اطلاعات ما در باره سازوکارهای مسئول آغاز و انتشار اکثر تشنج‌های منتشر (از جمله انواع تونیک - کلونیک، میوکلونیک و آنونیک) هنوز اندک بوده و بیانگر درک محدود ما از اتصالات مغز در سطح سامانه‌ی است. البته اطلاعات ما درباره خاستگاه تخلیه‌های نیزه و موج منتشر در تشنج غیاب، بیشتر است. به نظر می‌رسد اینها با ریتم‌های نوسانی در ارتباط‌اند که به طور طبیعی در حین خواب و توسط مدارهای رابط بین تالاموس و قشر مغز تولید می‌شوند. این رفتار نوسانی، شامل تعامل بین گیرنده‌های GABA<sub>B</sub>، کانال‌های Ca<sup>2+</sup> نوع T و کانال‌های K<sup>+</sup> واقع در داخل تالاموس است. نتایج مطالعات فارماکولوژیک حکایت از آن دارند که دستکاری این گیرنده‌ها و کانال‌ها سبب ایجاد تشنج غیاب می‌شود و شواهد مناسبی وجود دارند که نشان می‌دهند شکل‌های ژنتیک از صرع غیاب با جهش‌هایی در اجزای این سامانه مرتبط می‌باشند (۵).

### صرع‌زایی<sup>۱</sup>

صرع‌زایی، به معنی تغییر شکل شبکه عصبی طبیعی و تبدیل آن به شبکه‌ای که به طور مزمن تحریک‌پذیری بیش از حد دارد (۱۱) می‌باشد. به عبارت دیگر، مجموعه‌ای از وقایع که یک شبکه عصبی طبیعی را به شبکه‌ای تحریک‌پذیر تبدیل می‌کند (۱۲). در اغلب موارد تأخیری چندماهه تا چندساله بین آسیب اولیه دستگاه عصبی مرکزی (مانند تروما، سکتة مغزی یا عفونت) و نخستین تشنج وجود دارد. به نظر می‌رسد این آسیب، آغازگر فرآیندی باشد که به تدریج آستانه تشنج در ناحیه مبتلا را کاهش می‌دهد تا تشنج خودبخودی رخ دهد. در بسیاری از اشکال ژنتیکی و

<sup>2</sup> Mesial temporal lobe epilepsy (mTLE)

<sup>1</sup> Epileptogenesis

