

ارائه مدل حیوانی القای تب و تشنج با استفاده از حمام آب گرم

محمد جواد سعیدی بروجنی^۱، قاسم سازگار^۲، سید مجتبی موسوی^۳، جواد حامی^۴،
حسین حقیر^۵، فاطمه علیپور^۶

چکیده

زمینه و هدف: مدل‌های حیوانی، فرصتی برای بررسی اثرات تب و تشنج نوزادی بر سیستم عصبی مرکزی در آزمایشگاه ارائه می‌دهند. این مطالعه، به بررسی شیوه‌ای برای القای تب و تشنج در مدل حیوانی موش صحرایی می‌پردازد. **روش تحقیق:** نوزادان رت ۲۲ روزه نر، به مدت ۴ دقیقه در آب با دمای 45°C قرار داده شدند. حیواناتی که به دنبال هیپرترمی دچار تشنج شدند، براساس مقیاس ۴ مرحله‌ای تشنج، به ۴ گروه تقسیم شدند؛ سپس ده نمونه، از بین حیوانات گروه‌های چهارگانه هیپرترمی همراه با تشنج انتخاب و مورد ارزیابی بعدی قرار گرفتند. از میان حیواناتی که پس از هیپرترمی، رفتار تشنجی از خود نشان ندادند نیز ۱۰ سر، به عنوان گروه هیپرترمی بدون تشنج در نظر گرفته شدند. به منظور کنترل اثرات استرس محیطی، یک گروه کنترل ($n=10$) نیز به مطالعه اضافه گردید. **یافته‌ها:** نتایج بررسی، نشان‌دهنده افزایش معنی‌دار دمای بدن حیوانات در تمام گروه‌های مورد بررسی نسبت به گروه کنترل بود ($P<0.05$). علی‌رغم عدم وجود تلفات در گروه‌های کنترل، هیپرترمی بدون تشنج و مرحله اول تشنج، مرگ و میر نوزادانی که به مراحل دوم و سوم تشنج رسیدند، هر کدام ۱۰ درصد و در گروهی که به مرحله چهارم تشنج رسیدند، ۳۰ درصد بود. مدت زمان تشنج در گروه‌های مرحله دوم، سوم و چهارم تشنج به ترتیب: $89/46$ ، $121/57$ و $198/49$ ثانیه بود. **نتیجه‌گیری:** مدل حمام آب گرم، یکی از مدل‌های کارآمد حیوانی در القای تب و تشنج است و می‌تواند مورد توجه پژوهشگران این عرصه قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: مدل حیوانی، تب و تشنج، هیپرترمی

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۳۹۲؛ ۲۰ (۱): ۲۹-۳۶.

دریافت: ۱۳۹۱/۰۶/۲۷ پذیرش: ۱۳۹۲/۰۲/۱۱

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد علوم تشریحی، گروه علوم تشریحی و بیولوژی سلولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

^۲ نویسنده مسؤول، استادیار، گروه علوم تشریحی و بیولوژی سلولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

آدرس: مشهد- بلوار وکیل آباد- پردیس دانشگاه- دانشکده پزشکی- گروه علوم تشریحی و بیولوژی سلولی
تلفن: ۰۵۱۱-۸۰۰۲۴۸۳ نمابر: ۰۵۱۱-۸۰۰۲۴۸۴ پست الکترونیکی: sazegargh@mums.ac.ir

^۳ دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

^۴ استادیار، گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

^۵ دانشیار، گروه علوم تشریحی و بیولوژی سلولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

^۶ دانشجوی دکترای تخصصی علوم تشریحی، گروه علوم تشریحی و بیولوژی سلولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

مقدمه

شد.

تب و تشنج، با شیوع ۲ تا ۵ درصد در جوامع مختلف، شایع‌ترین نوع تشنج در اطفال محسوب می‌شود. در انسان این نوع تشنج، عمدتاً در بین سنین ۳ ماهگی تا ۶ سالگی دیده می‌شود و به دو نوع عمده ساده و پیچیده تقسیم می‌شود (۱). پاتوژن این نوع تشنج، به درستی مشخص نمی‌باشد (۲) و مطالعات تجربی و بالینی، نتایج ضد و نقیضی از اثرات این نوع تشنج بر تکامل مغز ارائه داده‌اند. این نوع تشنج در اطفال، به طور ناگهانی و متعاقب با یک بیماری تب‌دار صورت می‌گیرد (۳)؛ لذا توجه به جنبه‌های مختلف تشنج امکان‌پذیر نبوده و گزارش‌های رسیده از والدین نیز از درجه اعتبار علمی بالایی برخوردار نمی‌باشد؛ از جهتی پاسخ به بسیاری از سؤالات کلیدی این حیطه، از جمله مکانیسم ایجاد این نوع تشنج و اثرات حاد و مزمن آن بر روی مغز، با مطالعات انسانی امکان‌پذیر نمی‌باشد. به همین منظور متخصصین علوم بالینی و پایه، درصدد ایجاد مدل‌های تجربی مختلفی برای شبیه‌سازی تب و تشنج در آزمایشگاه برآمدند؛ چرا که مراحل مختلف تشنج در این حیوانات، قابل مشاهده و ثبت می‌باشد و از طرفی امکان مطالعه بر روی مغز حیوان بعد از تشنج وجود دارد. تاکنون مدل‌های مختلفی برای ایجاد تب و تشنج در آزمایشگاه پیشنهاد شده است که از آن جمله می‌توان به القای تب و تشنج توسط حمام آب گرم (۴)، جریان هوای گرم (۵)، امواج مادون قرمز (۶) و غیره اشاره کرد که در همه آنها علاوه بر ملاحظات اخلاقی در مورد حیوان، توجه به چند مورد از جمله: سن حیوانی که تشنج در آن صورت می‌گیرد، دمای بدن حیوان، مراحل مختلف تشنجی، زمان و پایایی تشنج و غیره ضروری به نظر می‌رسد.

در مطالعه حاضر، به بررسی جنبه‌های مختلف اجرایی مدل حمام آب گرم در ایجاد تب و تشنج تجربی و همچنین پاره‌ای از یافته‌های مهم در زمینه میزان مرگ و میر حیوانات در مراحل مختلف شنج و رابطه دمای بدن و مرحله تشنج که مطالعات پیشین کمتر به بررسی آنها پرداخته بودند، پرداخته

روش تحقیق

مطالعه حاضر، یک مطالعه‌ی تجربی است که برای انجام آن، ۳۰ عدد موش ماده و ۱۰ عدد موش نر نژاد ویستار، از حیوان‌خانه دانشکده پزشکی مشهد تهیه گردید. حیوانات با نسبت ۳ به ۱، برای انجام جفت‌گیری، در قفس هایپلکسی‌گلاس جداگانه‌ای قرار گرفتند. پس از اطمینان از بارداری، هر موش به قفس جداگانه‌ای منتقل شد. پس از طی دوره بارداری و زایمان، روز اول پس از تولد در هر قفس مشخص شد. حیوانات در طول دوره بارداری و شیردهی دسترسی کافی به آب و غذا داشته و سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای ۲۰ تا ۲۵ درجه سانتی‌گراد برای آنها تأمین شد. در روز بیستم پس از تولد، برای انجام مطالعه، نوزادان نر از ماده تفکیک شدند. وزن و دمای بدن حیوانات پیش از انجام آزمایش به ترتیب 36 ± 0.3 گرم و $36.7 \pm 0.2^\circ\text{C}$ بود. به منظور القای هیپرترمی، از مدل حمام آب گرم استفاده گردید؛ به طوری که نوزادان نر ۲۲ روزه، به مدت ۴ دقیقه در تانک آبی به ابعاد $30 \times 30 \times 30$ سانتی‌متر قرار گرفتند. دمای آب، ۴۵ درجه سانتی‌گراد و عمق آن در حدی بود که حیوان می‌توانست بایستد؛ به طوری که سرش بیرون از آب باشد. مطالعات نشان می‌دهد، دمای ۴۵ درجه سانتی‌گراد در بازه زمانی کمتر از یک ساعت، آسیب پوستی در حیوان ایجاد نمی‌کند (۴). در طول آزمایش، دمای آب و دمای بدن حیوانات، توسط دماسنج‌های مخصوص آبی و رکتال کنترل گردید. مدت زمان تشنج، از زمان قراردادن حیوان در آب تا لحظه پایان تشنج، توسط کرنومتر دیجیتالی ثبت گردید. حیواناتی که به دنبال هیپرترمی دچار تشنج شدند، گروه هیپرترمی همراه با تشنج نامیده شدند. بر اساس یک مقیاس استاندارد چهارمرحله‌ای تشنج (۷)، این تعداد از حیوانات به چهار زیرگروه تقسیم گردیدند: گروهی که به دنبال هیپرترمی مرحله اول تشنج را تجربه کردند؛ گروهی که

۶۰ سر نوزاد رت ۲۲ روزه)، پیش از انجام آزمایش به ترتیب 46 ± 0.3 گرم و $36/7 \pm 0.2$ درجه سانتی‌گراد بود.

میانگین و خطای معیار پارامترهای اندازه‌گیری‌شده در این مطالعه از جمله: دمای بدن حیوانات بعد از القای هیپرترمی، مدت زمان تشنج و میزان مرگ و میر نوزادان موش‌های صحرایی، در جدول ۲ ارائه شده است. همانگونه که مشاهده می‌شود، هیچ مورد مرگ و میر در گروه کنترل و گروه هیپرترمی بدون تشنج دیده نشد. در گروهی که پس از هیپرترمی، دچار کلونوس صورت شدند (مرحله اول تشنج) نیز تلفاتی مشاهده نگردید. تجزیه و تحلیل آماری نتایج حاصل از افزایش دمای بدن نوزادان در گروه‌های مختلف مورد بررسی، نشان داد که دمای بدن حیوانات در تمام گروه‌ها از جمله نوزادان گروه هیپرترمی بدون تشنج و گروه‌های چهارگانه هیپرترمی همراه با تشنج، نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌دار یافته است ($P < 0.05$).

میانگین مدت زمان تشنج در گروه هیپرترمی همراه با تشنج که به مرحله اول تشنج رسیدند، $50/32$ ثانیه بود. در گروهی که پس از هیپرترمی، تکانه‌های شدید سر در آنها ایجاد شده بود (مرحله دوم تشنج)، یک مورد مرگ و میر در فاصله ۲۴ ساعت پس از تشنج مشاهده گردید. مدت زمان تشنج در این گروه، $89/46$ ثانیه بود. در گروهی که کلونوس اندام جلویی (مرحله سوم تشنج) را تجربه کرده بودند نیز یک مورد مرگ و میر، ولی در فاصله ۱۲ ساعت پس از تشنج مشاهده شد. میانگین زمان تشنج در این گروه $121/57$ ثانیه بود. در گروهی که بر تکیه‌گاه دم به عقب خم شدند و یا به عقب افتادند (مرحله ۴ تشنج)، سه مورد مرگ و میر مشاهده شد و میانگین زمان تشنج در این گروه $189/49$ ثانیه بود. در گروهی که مرحله چهارم تشنج را تجربه کردند، ۳ حیوان در فاصله کوتاهی دچار تشنج خودبه‌خودی شدند که تلفات این گروه هم مربوط به همین تعداد بود (جدول ۲).

به مرحله دوم تشنج رسیدند و گروه‌هایی که مرحله سوم و چهارم تشنج را تجربه کردند. جدول یک، معیارهای تقسیم‌بندی گروه هیپرترمی همراه با تشنج را نشان می‌دهد. حیوانات با توجه به رفتار تشنجی، علامت‌گذاری شده و به منظور بررسی میزان مرگ و میر، به قفس خود بازگردانده شدند. برای مطالعه پارامترهای موردنظر در این مطالعه، از هر کدام از گروه‌های چهارگانه فوق، ۱۰ حیوان به صورت اتفاقی انتخاب و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

از میان حیواناتی که در مدت ۴ دقیقه در حمام آب گرم دچار تشنج نشدند نیز، ۱۰ سر به صورت تصادفی انتخاب و گروه هیپرترمی بدون تشنج نامیده شدند؛ همچنین به منظور کنترل اثرات استرس ناشی از قرارگیری در آب (گروه کنترل)، تعداد ۱۰ سر رت به مدت ۴ دقیقه در همان تانک آب ولی با دمای 37 درجه سانتی‌گراد قرار داده شده و سپس به قفس مربوطه بازگردانده شدند.

اطلاعات به‌دست‌آمده از این مطالعه شامل: دمای بدن حیوانات بعد از القای هیپرترمی و مدت زمان تشنج نوزادان موش‌های صحرایی، به شکل میانگین و خطای معیار ($\text{Mean} \pm \text{SEM}$) ارائه شده است. برای مقایسه دمای بدن حیوانات بعد از القای هیپرترمی بین گروه‌های مورد مطالعه، از آزمون آماری One-way ANOVA با پس‌آزمون Tukey استفاده گردید. مقدار P کمتر از 0.05 معنی‌دار تفسیر شد.

جدول ۱- خصوصیات رفتاری در مراحل مختلف تشنجی موش صحرایی

مرحله تشنج	خصوصیات رفتاری
اول	کلونوس صورت در حیوان
دوم	وجود تکانه‌های شدید سر در حیوان
سوم	کلونوس اندام پیشین در حیوان
چهارم	خم شدن به عقب حیوان بر تکیه‌گاه دم و یا به عقب افتادن

یافته‌ها

میانگین وزن و دمای بدن حیوانات مورد بررسی (تعداد

جدول ۲- مقایسه دمای بدن، زمان تشنج و مرگ و میر، در گروه‌های مورد آزمایش (n=10)

گروه	دمای بدن پس از القا هایپرترمی (سانتی‌گراد)	مدت زمان تشنج (ثانیه)	تعداد مرگ و میر (از ۱۰ سر)
کنترل	۳۶/۵±۰/۷	۰	۰
هایپرترمی بدون تشنج	۳۸/۷±۰/۸۱ *	۰	۰
هایپرترمی همراه با تشنج	۳۸/۹±۰/۶۶ *	۵۰/۳۲±۱۱/۲	۰
	۳۹/۴±۰/۷۴ *	۸۹/۴۶±۹/۴۶	۱
	۴۱/۲±۱/۱۶ **	۱۲۱/۵۷±۱۰/۱۴	۱
	۴۱/۵±۰/۹۸ **	۱۹۸/۴۹±۱۳/۲	۳

نتایج به صورت خطای معیار± میانگین ارائه شده‌اند. * P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه کنترل ** P<۰/۰۱ در مقایسه با گروه کنترل

بحث

تاکنون مدل‌های متفاوتی برای شبیه‌سازی تب و تشنج پیشنهاد شده است که در این میان، مدل‌های حیوانی مورد استفاده برای مطالعه شرایط انسان، با توجه به ماهیت آن، می‌تواند تا حدودی نزدیک به واقعیت باشد؛ بنابراین در این مدل‌ها، باید ویژگی‌های کلیدی که برای هر مدل از شرایط انسان ضروری هستند، تعریف شود؛ علاوه بر این، ویژگی‌ها و ماهیت یک مدل ارائه‌شده، می‌تواند ما را در پاسخ‌دادن به بسیاری از سؤالات کمک کند؛ به عنوان مثال در القای هایپرترمی برای ایجاد تب، نمی‌توان مکانیسم‌های دخیل در بروز تب را بررسی کرد؛ بنابراین این موضوع قابل فهم است که باید مدل‌های حیوانی را طراحی کنیم که نشان‌دهنده شرایط بالینی همراه با تشنج باشند (۸). نکته بسیار مهمی که باید در انتخاب یک مدل حیوانی مناسب دقت شود، سن حیوانات می‌باشد که باید منعکس‌کننده شرایط سنی مشابه در انسان باشد. با توجه به متفاوت بودن رشد مناطق مغزی بین انسان و حیوانات در دوره‌های مختلف رشد (نوروژنز، مهاجرت و عملکرد)، در بسیاری از مطالعات صورت‌گرفته، مشخص گردیده است که رشد مغزی موش‌های صحرایی با سن ۵-۷ روز، معادل جنین ۹ ماهه در انسان است (۹)؛ همچنین مغز رت ۱۵ روزه، معادل مغز نوزاد انسان یک ساله است و رت ۲۸-۳۰ روزه، معادل نوزاد ۲ ساله می‌باشد (۱۰). بر پایه

مقایسه آناتومیک بین مغز انسان و موش صحرایی و همچنین با توجه به اینکه خطر بروز صرع لوب تمپورال در بیماران دچار تب و تشنج، در سنین بین ۶ ماهگی تا ۵ سالگی رخ می‌دهد (۱۰)، انتخاب روز ۲۲ پس از تولد در این مطالعه و پاره‌ای از مطالعات گذشته (۴، ۷)، به این دلیل بود که این دوره تقریباً معادل اواخر دوران نوپایی در انسان است (۱۱) و نزدیکترین سن به حالت بالینی می‌باشد.

مطالعات انسانی، نشان می‌دهند که تشنج ناشی از تب در نوزادان، می‌تواند بدون عفونت مغزی و صرفاً به علت افزایش دمای بدن صورت گیرد. گزارش‌هایی، مبنی بر اینکه دمای آستانه برای تشنج در نوزادان نرمال باید بیشتر از ۴۱ درجه سانتی‌گراد باشد، وجود دارد (۱۲).

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که استفاده از مدل حمام آب گرم، سبب افزایش معنی‌دار دمای بدن نوزادان در گروه‌های مختلف در مقایسه با گروه کنترل شده است. نکته قابل توجه اینکه دمای بدن حیوانات، حتی نوزادانی که پس از القای هایپرترمی، رفتارهای تشنجی از خود بروز ندادند نیز نسبت به گروه کنترل، افزایش قابل ملاحظه‌ای یافته بود (P<۰/۰۵) (جدول ۲)؛ با این حال، هیچ توجیه علمی دقیقی برای علت بروز تشنج و یا عدم ایجاد تشنج در نوزادان رت پس از القای هایپرترمی نمی‌توان بیان نمود.

یکی از مزیت‌های استفاده از مدل حمام آب گرم نسبت به مدل‌های دیگر القای تب و تشنج، توانایی تنظیم دقیق

درجه حرارت می‌باشد؛ از طرف دیگر اکثر مواد تب‌زا، نمی‌توانند به‌طور قابل اعتمادی، تب اساسی در موش‌های صحرایی نابالغ ایجاد کنند (۱۳)؛ بنابراین با توجه به مطالب ذکر شده، به نظر می‌رسد مدلی که در این مطالعه برای بررسی تب و تشنج انتخاب شده است، تا حدود زیادی می‌تواند شرایط انسانی این نوع تشنج را ترسیم نماید و ما را در بررسی جنبه‌های مختلف تشنج ناشی از تب یاری رساند.

در جریان تأثیرات هیپرترمی بر سیستم عصبی، دو نکته حائز اهمیت است: مدت زمان مواجهه با هیپرترمی و درجه حرارت آن (۱۴). هیپرترمی شدید، می‌تواند سبب ایجاد مرگ سلولی نکروتیک شود (۱۴). مطالعات، نشان داده است که سلول‌های عصبی در حال کشت که به مدت ۱/۵ تا ۲ ساعت در معرض دمای ۴۳ درجه سانتی‌گراد قرار گرفته بودند، به طور کامل از بین رفته‌اند (۱۵). هیپرترمی همچنین می‌تواند سبب ایجاد سکتة وابسته به حرارت شود. در این شرایط، دمای مغز به ۴۰/۵ تا ۴۱ درجه سانتی‌گراد افزایش می‌یابد و به دنبال آن، توانایی هیپوتالاموس در کنترل دما ضعیف شده؛ دمای مغز بالاتر می‌رود؛ فشار خون کمتر می‌شود و به دنبال آن فشار داخل مغزی بالا می‌رود (۱۶)؛ از طرفی بسیاری از مطالعات، از خوش‌خیم‌بودن هیپرترمی اندک خبر می‌دهند (۱۷). در مطالعه حاضر، هیپرترمی در گروهی که منجر به تشنج نشده بود، سبب مرگ و میر موش‌ها نشد؛ لذا به نظر می‌رسد، عدم مرگ و میر در حیوانات این گروه حاکی از این است که هیپرترمی به تنهایی و در دمای ۴۵ درجه سانتی‌گراد و مدت ۴ دقیقه که در بسیاری مقالات به آن اشاره شده است (۴، ۷)، نمی‌تواند سبب شوک گرمایی و آسیب منجر به مرگ شود؛ هر چند انجام مطالعات بیشتر ضروری به نظر می‌رسد.

تشنج به دنبال تب در ۲ تا ۵ درصد کودکان دیده می‌شود ولی مکانیسم ایجاد تشنج توسط هیپرترمی به‌درستی نشان داده نشده است. بررسی‌ها نشان داده است که افزایش درجه حرارت بدن، به تنهایی نقش مهمی در ایجاد تب و تشنج بازی می‌کند (۱۸). این احتمال وجود دارد که هم تغییر در

ویژگی‌های نورونی و هم اتصالات سیناپسی، در مکانیسم ایجاد تب و تشنج ایفای نقش کنند. در مدل‌های مختلف، نشان داده شده است که خصوصیات ذاتی نورون و پتانسیل‌های سیناپسی، به طور گسترده‌ای به دما وابسته‌اند (۱۹). کاهش درجه حرارت در نورون‌های هیپوکامپ کوچک‌هندی از ۳۷ درجه سانتی‌گراد به بین ۲۷-۳۳ درجه سانتی‌گراد، باعث افزایش در مقاومت نورون، افزایش تطابق فرکانس‌های پتانسیل نیزه‌ای و افزایش در قدرت هیپرپلاریزاسیون متعاقب می‌گردد (۲۰)؛ درحالی‌که افزایش اندک درجه حرارت در هیپوکامپ، زمان دپلاریزاسیون و رپلاریزاسیون عصب را کاهش داده و از این طریق، دامنه پتانسیل عمل را کوتاه می‌کند و سبب افزایش سرعت هدایت در آکسون و افزایش سرعت ترشح ترانسمیترها می‌گردد (۲۱). بر پایه مطالعات قبلی، هیپرترمی تحریک‌پذیری سلول‌های عصبی کشت داده‌شده را افزایش می‌دهد و در نتیجه، باعث ایجاد تغییر در ویژگی‌های ذاتی نورون می‌شود (۲۱).

در نوزادان موش‌های صحرایی، هیپرترمی سبب ایجاد پاره‌ای رفتارهای کلیشه‌ای می‌شود که می‌تواند شامل فلکسیون تونیک بدن به همراه میوکولونوس صورت باشد که این حرکات، عمدتاً مربوط به تشنج‌های ناحیه لیمبیک می‌باشد (۲۲). همانند هیپرترمی، اثرات مخرب تشنج نیز با افزایش زمان آن و مراحل آن بیشتر می‌شود (۷). مطالعه‌ای نشان داد که تعداد نورون‌های تیره، با افزایش پایایی و بالارفتن مرحله تشنج در شکنج دندان‌های نوزادان موش‌های صحرایی بیشتر می‌شود (۷). در مطالعه ما نیز میزان مرگ و میر موش‌های صحرایی، به دنبال افزایش زمان تشنج و بالارفتن مراحل آن بیشتر شد که می‌تواند نشان‌دهنده آسیب عصبی بیشتر باشد.

در موش سوری، موش صحرایی، کوچک‌هندی، گربه و کودکان مبتلا به تب و تشنج، افزایش درجه حرارت بدن، عامل تعیین‌کننده مهمی در بروز رفتارهای تشنجی متعاقب هیپرترمی است؛ همچنین در این مطالعه نشان داده شد که

نتیجه گیری

به نظر می‌رسد، مدل حمام آب گرم، یک مدل کارآمد در القای تب و تشنج تجربی باشد و مطالعه گزارش‌های مذکور، اطلاعات ارزشمندی در اختیار متخصصینی که قصد شبیه‌سازی این وضعیت را در آزمایشگاه دارند، قرار می‌دهد.

تقدیر و تشکر

این مطالعه در راستای طرح پژوهشی شماره ۹۰۰۹۴۷ مصوبه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد و در آزمایشگاه تحقیقاتی گروه علوم تشریحی دانشکده پزشکی صورت گرفت. بدین‌وسیله از زحمات سرکار خانم فاطمه متجدد، مسؤول محترم آزمایشگاه تحقیقاتی گروه علوم تشریحی تشکر می‌شود.

استعداد ابتلا به تب و تشنج، مستقل از افزایش درجه حرارت و شدت محرک گرمازا می‌باشد (۲۳) که با یافته‌های آزمایشگاهی ما مطابقت ندارد.

در مقایسه با روش‌های دیگر القای تب و تشنج، تشنج با مدل حمام آب گرم، کاملاً شبیه تشنج ناشی از گرمای تابشی (۲۴) یا هوای گرم (۲۵) است؛ با این حال زمان القای تشنج، در مدل‌های مختلف متفاوت است. طولانی‌ترین زمان برای القای تشنج در مدل هوای گرم با زمان ۱۶-۲۲ دقیقه است (۲۵)؛ پس از آن مدل گرمای تابشی با زمان ۵-۱۰ دقیقه (۲۴) و کوتاه‌ترین زمان در مدل حمام آب گرم با زمان ۲-۶ دقیقه می‌باشد؛ بنابراین مدل حمام آب گرم، بیشترین کارایی را در القای تب و تشنج دارا می‌باشد.

منابع:

- 1- Dubé CM, Brewster AL, Richichi C, Zha Q, Baram TZ. Fever, febrile seizures and epilepsy. Trends Neurosci. 2007; 30 (10): 490-6.
- 2- Dubé CM, Brewster AL, Baram TZ. Febrile seizures: mechanisms and relationship to epilepsy. Brain Dev. 2009; 31 (5): 366-71.
- 3- Jones T, Jacobsen SJ. Childhood febrile seizures: overview and implications. Int J Med Sci. 2007; 4 (2): 110-4.
- 4- Jiang W, Duong TM, de Lanerolle NC.. The neuropathology of hyperthermic seizures in the rat. Epilepsia. 1999; 40 (1): 5-19.
- 5- Chang YC, Kuo YM, Huang AM, Huang CC. Repetitive febrile seizures in rat pups cause long-lasting deficits in synaptic plasticity and NR2A tyrosine phosphorylation. Neurobiol Dis. 2005; 18 (3): 466-75.
- 6- McCaughan JA Jr, Edwards E, Schechter N. Experimental febrile convulsions in the developing rat: effects on the cholinergic system. Epilepsia. 1984; 25 (2): 250-8.
- 7- Nazem A, Jafarian AH, Sadraie SH, Gorji A, Kheradmand H, Radmard M, et al. Neuronal injury and cytogenesis after simple febrile seizures in the hippocampal dentate gyrus of juvenile rat. Childs Nerv Syst. 2012; 28 (11): 1931-6.
- 8- Bender RA, Dubé C, Baram TZ. Febrile seizures and mechanisms of epileptogenesis: insights from an animal model. Adv Exp Med Biol. 2004; 548: 213-25.
- 9- Gottlieb A, Keydar IK, Epstein HT. Rodent brain growth stages: an analytical review. Neonatology. 2009; 32 (3-4): 166-76.
- 10- Lennox-Buchthal MA. Febrile convulsions. A reappraisal. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1973; 32: Suppl: 1-138.
- 11- Bender RA, Baram TZ. Epileptogenesis in the developing brain: what can we learn from animal models? Epilepsia. 2007; 48 (5): 2-6.
- 12- Knudsen FU. Febrile seizures--treatment and outcome. Brain Dev-Jpn. 1996; 18 (6): 438-49.

- 13- Fewell JE, Wong VH. Interleukin-1beta-induced fever does not alter the ability of 5-to 6-day-old rat pups to autoresuscitate from hypoxia-induced apnoea. *Exp Physiol*. 2002; 87 (1): 17-24.
- 14- Schiaffonati L, Maroni P, Bendinelli P, Tiberio L, Piccoletti R. Hyperthermia induces gene expression of heat shock protein 70 and phosphorylation of mitogen activated protein kinases in the rat cerebellum. *Neurosci Lett*. 2001; 312 (2): 75-8.
- 15- White MG, Emery M, Nonner D, Barrett JN. Caspase activation contributes to delayed death of heat-stressed striatal neurons. *J Neurochem*. 2003; 87 (4): 958-68.
- 16- Thompson HJ, Tkacs NC, Saatman KE, Raghupathi R, McIntosh TK. Hyperthermia following traumatic brain injury: a critical evaluation. *Neurobiol Dis*. 2003; 12 (3): 163-73.
- 17- Castillo J, Dávalos A, Marrugat J, Noya M. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1998; 29 (12): 2455-60.
- 18- Berg AT, Shinnar S, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF, Hauser WA. Risk factors for a first febrile seizure: a matched case-control study. *Epilepsia*. 1995; 36 (4): 334-41.
- 19- Qu L, Leung LS. Effects of temperature elevation on neuronal inhibition in hippocampal neurons of immature and mature rats. *J Neurosci Res*. 2009; 87 (12): 2773-85.
- 20- Thompson SM, Masukawa LM, Prince DA. Temperature dependence of intrinsic membrane properties and synaptic potentials in hippocampal CA1 neurons in vitro. *J Neurosci*. 1985; 5 (3): 817-24.
- 21- Andersen P, Moser EI. Brain temperature and hippocampal function. *Hippocampus*. 1995; 5 (6): 491-8.
- 22- Baram TZ, Hirsch E, Snead OC, Schultz L. Corticotropin-releasing hormone-induced seizures in infant rats originate in the amygdala. *Ann Neurol*. 1992; 31 (5): 488-94.
- 23- Millichap JG. Studies in febrile seizures i. Height of body temperature as a Measure of the Febrile-seizure Threshold. *Pediatrics*. 1959; 23 (1): 76-85.
- 24- McCaughran JA, Schechter N. Experimental Febrile Convulsions: Long-Term Effects of Hyperthermia-Induced Convulsions in the Developing Rat. *Epilepsia*. 1982; 23 (2): 173-83.
- 25- Morimoto T, Nagao H, Sano N, Takahashi M, Matsuda H. Electroencephalographic study of rat hyperthermic seizures. *Epilepsia*. 1991; 32 (3): 289-93.

Abstract

Original Article

An animal model for febrile seizure induction using hot water bath

Mohamad Javad Saeedi Borujeni¹, Ghasem Sazegar², Seyyed Mojtaba Mousavi³, Javad Hami⁴, Hossein Haghiri⁵, Fatemeh Alipour⁶

Background and Aim: Animal models offer an opportunity to induce febrile seizures in laboratories to assess the effects of neonatal fever and seizure on the central nervous system (CNS). The present study aimed at introducing a method for febrile seizure induction in newborn rats.

Materials and Methods: In order to induce hyperthermia, a number of 22-day-old male rats were placed in a 45 °C water tank for 4 minutes. Then, based on the four-stage scale, the animals which showed seizure signs were divided into 4 groups. After this stage, ten pups from the groups, which had hyperthermia and seizure, were selected for further investigations. The animals which presented no seizure behaviors were taken as hyperthermia without seizure (n=10) group. To control the effects of environmental stress a sham-control group consisting 10 rats were also included in the study.

Results: A significant elevation in the animals' body temperature in all groups was observed in comparison to the sham controls ($P<0.05$). No mortality was seen in the sham-control, hyperthermia without seizure, and 1st seizure stage groups. But 10% in each of the 2nd and 3rd seizure stage groups and 30% in the 4th group were died. Duration of seizure in the groups II, III, and IV was 89.46, 121.57, and 198.49 seconds, respectively.

Conclusion: Hot water bath model seems to be an efficient method to induce febrile seizure in lab animals, and the interested researchers can consider it.

Key Words: Animal model, Febrile seizure, Hyperthermia

Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2013; 20 (1): 29-36.

Received: September 17, 2012

Accepted: May 1, 2013

¹ Postgraduate student in anatomical sciences, department of anatomical science and cell biology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

² Corresponding author, Assistant professor, department of anatomical science and cell biology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran sazegargh@mums.ac.ir

³ Postgraduate student in medical physiology, department of physiology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

⁴ Assistant professor, department of anatomical science, School of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.

⁵ Associated professor, department of anatomical science, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

⁶ Graduate student in anatomical sciences, department of anatomical sciences and cell biology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.