

تأثیر تمرینات هوازی بر رفتارهای صرعی در موش‌های صحرایی غیر کیندل و کیندل شده با پنتیلین تترازول

مهدی زارعی^۱، رحیم گل‌محمدی^۲، سید مهدی بهشتی نصر^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: ورزش می‌تواند یک درمان کمکی برای درمان تشنج باشد، اما اطلاعات کمی در مورد میزان تأثیر تمرینات ورزشی در افراد مستعد صرع وجود دارد. هدف از انجام این مطالعه، بررسی تأثیر تمرینات هوازی بر رفتارهای صرعی موش‌های صحرایی غیر کیندل و کیندل شده با پنتیلین تترازول بود.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی تجربی، ۴۰ سر موش صحرایی نر به صورت تصادفی در چهار گروه شامل گروه کیندل شده با تزریق پنتیلین تترازول که شش هفته تمرینات هوازی را اجرا کردند، گروه کیندل شده با تزریق پنتیلین تترازول بی‌تحرک، گروه غیر کیندل که شش هفته تمرینات هوازی را اجرا کردند و گروه غیر کیندل بی‌تحرک تقسیم شدند. گروه‌های غیر کیندل، پنتیلین تترازول را یک بار قبل و یک بار بعد از دوره‌ی شش هفته‌ای دریافت کردند. ۲۴ ساعت بعد از دوره‌ی شش هفته‌ای، همه‌ی گروه‌ها پنتیلین تترازول را دریافت کردند و متغیرهای تشنج شامل مدت زمان تأخیری تا مرحله‌ی ۴، مدت زمان مرحله‌ی ۵ و مدت زمان کل تشنج با تزریق قبل از دوره‌ی شش هفته‌ای مقایسه گردید. برای واکاوی داده‌ها، از آزمون Repeated measures ANOVA و آزمون تعقیبی Bonferroni استفاده گردید.

یافته‌ها: تمرین هوازی در حیوانات غیر کیندل، مدت زمان تأخیری تا مرحله‌ی ۴ ($P < 0.001$) و مدت زمان کل تشنج ($P < 0.050$) را به طور معنی‌داری کاهش داد و موجب حذف مرحله‌ی عمومی تشنج گردید. همچنین، در موش‌های کیندل، موجب افزایش معنی‌دار مدت زمان تأخیری تا شروع متغیرهای تشنج شد ($P < 0.001$) و مدت زمان مرحله‌ی ۵ و مدت زمان کل تشنج را نیز کاهش داد ($P < 0.001$).

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های این مطالعه، شش هفته تمرین هوازی موجب کاهش بروز رفتارهای ناشی از صرع در حیوانات کیندل و غیر کیندل شد.

واژگان کلیدی: تمرین هوازی؛ صرع؛ پنتیلین تترازول؛ موش صحرایی

ارجاع: زارعی مهدی، گل‌محمدی رحیم، بهشتی نصر سید مهدی. تأثیر تمرینات هوازی بر رفتارهای صرعی در موش‌های صحرایی غیر کیندل و کیندل شده با پنتیلین تترازول. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۷۳): ۲۸۵-۲۷۸.

مقدمه

دهد. همچنین، نشان داده شده است ورزش مقاومتی موجب کاهش تعداد تشنج و بهبود حافظه می‌شود (۵). علاوه بر این، منجر به بهبود عملکرد قلب و عروق در افراد مبتلا به صرع می‌گردد (۶). از این رو، تصور می‌شود که ورزش ممکن است دارای اثر ضد تشنج بر روی افراد مبتلا به صرع باشد (۷).

کاهش حساسیت به تشنج در حیوانات در اثر تمرین ورزشی مشاهده شده است (۸). با استفاده از مدل Pilocarpine، محققان کاهش قابل توجه در فرکانس تشنج را در طی یک دوره‌ی تمرین هوازی ۱۳۵ روزه در مقایسه با گروه شاهد نشان داده‌اند (۹). Esquivel و همکاران (۱۰)، نشان دادند که در طول دوره‌ی فعالیت بدنی یا فکری

صرع یک بیماری عصبی است که پاتوفیزیولوژی اساسی آن هنوز به طور کامل درک نشده است (۱). تخلیه‌ی هم‌زمان، ناگهانی و غیر طبیعی گروهی از نورون‌های مغزی، «تشنج» نامیده می‌شود و به تشنج‌های مکرر، «صرع» گفته می‌شود. طبق گزارش‌های اخیر، تا یک سوم افراد مبتلا به صرع، به دارو مقاوم هستند (۲). اثرات مفید ورزش به طور فزاینده‌ای برای افراد مبتلا به صرع، در جهت کاهش اضطراب، افسردگی و در نهایت، بهبود کیفیت زندگی گزارش شده است (۳). اگر چه موارد نادری از تشنج ناشی از ورزش وجود دارد (۴)، اما فعالیت بدنی می‌تواند حملات تشنج را کاهش

۱- استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده‌ی ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه نیشابور، نیشابور، ایران

۲- دانشیار، گروه علوم تشریح، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران

۳- استادیار، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، مرکز تحقیقاتی سلولی و مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: سید مهدی بهشتی نصر؛ استادیار، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، مرکز تحقیقاتی سلولی و مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران
Email: beheshti.m1985@gmail.com

تاریکی)، دسترسی آزاد به آب و غذا و حرارت ۲۵-۲۰ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند. در تمام مراحل پژوهش، حیوانات به غذای مخصوص موش صحرایی و آب آشامیدنی به اندازه‌ی کافی و آزادانه دسترسی داشتند. موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی طبق شیوه‌نامه‌های بین‌المللی و قوانین مصوب دانشگاه علوم پزشکی سبزوار رعایت گردید. همچنین، این طرح توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی سبزوار نیز تصویب گردید.

حیوانات به طور تصادفی در چهار گروه ۱۰ تایی قرار گرفتند:

گروه اول: حیوانات غیر کیندلی بودند که در طول دوره‌ی چهار هفته‌ای Kindling، تنها نرمال‌سالین را هر ۴۸ ساعت یک بار دریافت می‌کردند. چهار روز پس از اتمام دوره‌ی Kindling، حیوانات تک دز PTZ (۳۷/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) را دریافت کردند. حیوانات ۲۴ ساعت پس از دریافت تک دز PTZ، شش هفته به تمرینات هوازی پرداختند و ۲۴ ساعت پس از اتمام دوره‌ی تمرینی، بار دیگر PTZ به آن‌ها تزریق شد.

گروه دوم: مشابه گروه اول بود؛ با این تفاوت که به جای تمرینات هوازی، شش هفته بی‌تحرك بودند.

گروه سوم: گروه کیندلی بودند که تزریق PTZ (۳۷/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) را هر ۴۸ ساعت یک بار و به مدت چهار هفته تا کیندل شدن دریافت کردند. چهار روز پس از اتمام دوره‌ی Kindling، حیوانات PTZ (۳۷/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) را دوباره دریافت کردند. سپس، ۲۴ ساعت پس از دریافت PTZ، حیوانات به مدت شش هفته به تمرینات هوازی پرداختند و ۲۴ ساعت پس از اتمام دوره‌ی تمرینی، بار دیگر PTZ به آن‌ها تزریق شد.

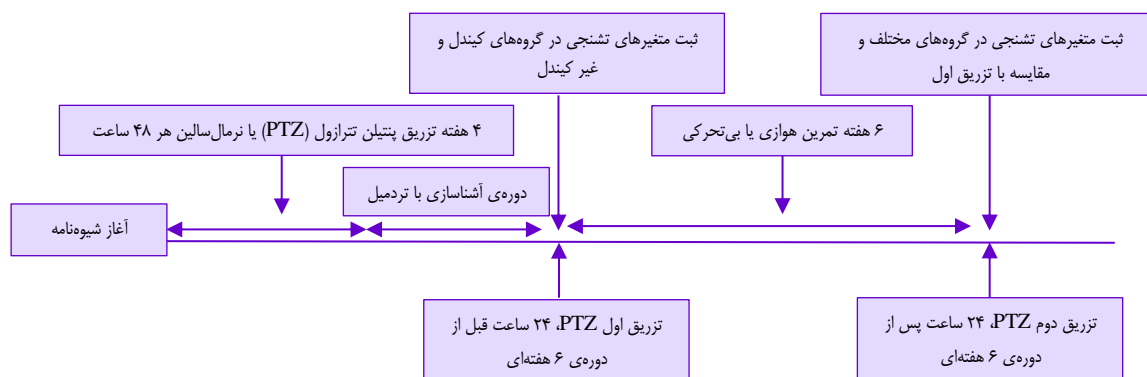
گروه چهارم: مشابه گروه سوم بود؛ با این تفاوت که به جای شش هفته تمرین هوازی به مدت شش هفته بی‌تحرك بودند. متغیرهای تشنج ثبت شده پس از تزریق PTZ، قبل (تزریق اول) و بعد (تزریق دوم) از دوره‌ی شش هفته‌ای در چهار گروه مورد مطالعه، با هم مقایسه شد (۱۷) (شکل ۱).

در مقایسه با دوره‌ی استراحت، تشنج کمتری رخ می‌دهد. همچنین، Lin و همکاران (۱۱) نشان دادند ورزش با افزایش هوشیاری و آگاهی، می‌تواند تعداد تشنج‌های افراد مبتلا به صرع را کاهش دهد.

اگرچه اثرات ورزش در حیوانات مبتلا به صرع نشان داده شده است، اما تأثیر نوع تمرینات ورزشی و نیز مدت زمان فعالیت بدنی که می‌تواند اثر به‌سزایی بر روی صرع و تشنج داشته باشد، همچنین تأثیر ورزش بر روی افرادی که به دلایلی نظیر تروما مستعد صرع هستند، هنوز بررسی نشده است. تحقیقات انجام شده بیشتر در ارتباط با مدل Pilocarpine بوده است (۱۲-۱۳) و مدل Kindling پنتیلن تترازول (PTZ) کمتر مورد بررسی قرار گرفته است (۱۴-۱۵) و در بیشتر این تحقیقات نیز نوع فعالیت بدنی، ورزش شنا بوده و قبل از ابتلا به صرع (در واقع به عنوان پیش‌گیری) مورد بررسی قرار گرفته است (۱۶-۱۵). تحقیق حاضر با هدف بررسی تأثیر نوع و مدت زمان تمرینات ورزشی روی شدت تشنجات در صرع و پیش‌گیری از تشنج مجدد در افرادی که اولین بار تشنج را تجربه کرده اند، به اجرا گذاشته شد. بر خلاف کارهای پیشین، در این تحقیق از تردمیل بعد از بیماری و به عنوان درمان استفاده گردید. در این مطالعه، با هدف بررسی تأثیر تمرین هوازی بر رفتارهای ناشی از صرع در موش‌های صحرایی کیندل و غیر کیندل با پنتیلن تترازول، متغیرهای تشنج در هر گروه قبل و بعد از تمرینات هوازی نسبت به همان گروه مقایسه شد و هم‌زمان، اثر تمرینات هوازی بر روی تشنج‌های حیوانات غیر کیندل که تنها یک دز زیر آستانه را قبل از ورزش دریافت می‌کردند، مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها

در این مطالعه‌ی تجربی، از ۴۰ سر موش صحرایی نر ۸ هفته‌ای از نژاد Wistar در محدوده‌ی وزنی ۱۸۰-۲۵۰ گرم تهیه شده از حیوان‌خانه‌ی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار استفاده گردید. حیوانات در شرایط استاندارد از نظر نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت



شکل ۱. طرح شماتیک اجرای مطالعه

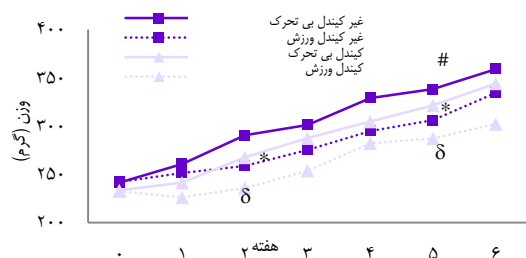
هوازی (دویدن) پرداختند. موش‌ها هر روز ۳۰ دقیقه، با سرعت ۱۸ متر/دقیقه به مدت یک هفته روی تردمیل دویدند. در آغاز هفته‌ی دوم، موش‌ها مجبور بودند با سرعت ۲۰ متر/دقیقه به مدت ۴۵ دقیقه تمرین کنند. در ادامه، تمرین موش‌ها به صورت روزانه یک ساعت با سرعت ۲۴-۲۶ متر/دقیقه اعمال شد. این سطح از تمرین، در طول دو هفته‌ی آخر برنامه‌ی تمرینی نیز ثابت ماند. حین برنامه‌ی تمرینی، موش‌های گروه‌های تمرین و شاهد سه بار در هفته وزن می‌شدند (۱۹).

در پایان، پس از تأیید طبیعی بودن توزیع داده‌ها از طریق آزمون Kolmogorov-Smirnov، نتایج با نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) و با استفاده از آزمون Repeated measures ANOVA و آزمون تعقیبی Bonferroni در سطح معنی‌داری $P < 0/050$ پردازش و تحلیل شدند.

یافته‌ها

در گروه‌های کیندل، میانگین تعداد تریقات PTZ برای فول کیندل شدن در گروه‌های مبتلا به صرع تفاوت معنی‌داری با هم نداشت. همچنین، در گروه‌های غیر کیندل نیز متغیرهای تشنجی در تزریق اول هر دو گروه تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند و این بدان معنا است که استعداد ابتلا به حملات تشنجی در تمامی گروه‌ها یکسان بود.

الف) اثر تمرینات هوازی بر وزن بدن: هنگام شروع تمرین هوازی، تفاوت معنی‌داری در وزن گروه‌ها وجود نداشت. شش هفته تمرین هوازی میانگین وزن بدن حیوانات کیندل و غیر کیندل را نسبت به گروه‌های شاهد بدون تحرک به طور معنی‌داری کاهش داد ($P < 0/001$). آزمون Repeated measures ANOVA نشان داد که این اثر وابسته به تکرار ($F_{(1,177)} = 3150/518, P < 0/001$) و وابسته به گروه X تکرار ($F_{(2,177)} = 41/862, P < 0/001$) می‌باشد. همچنین، نتایج نشان داد وزن بدن حیوانات کیندل بی‌تحرک نسبت به غیر کیندل بی‌تحرک، به طور معنی‌داری کاهش یافته است ($P < 0/050$) (شکل ۲).



شکل ۲. اثر شش هفته ورزش بر وزن بدن. داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار نشان داده شده‌اند ($n = 10$ در تمام گروه‌ها).

$P < 0/001$ حیوانات غیر کیندل ورزش در مقایسه با همان گروه بی‌تحرک،
 $P < 0/010$ حیوانات کیندل با ورزش در مقایسه با همان گروه بی‌تحرک،
 $P < 0/050$ حیوانات کیندل بی‌تحرک در مقایسه با حیوانات غیر کیندل بی‌تحرک

کیندلینگ شیمیایی: جهت ایجاد کیندلینگ شیمیایی (گروه‌های ۳ و ۴)، دز ۳۷/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم PTZ در نرمال‌سالین حل شد و به حجم ۱ میلی‌لیتر/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی هر ۴۸ ساعت ۱ بار به موش‌ها تزریق شد تا زمانی که هر حیوان ۳-۴ بار مرحله‌ی ۵ تشنج را نشان دهد و به اصطلاح کیندلینگ کامل شود. بعد از تزریق PTZ، تشنج در حیوانات اتفاق می‌افتاد.

مراحل تشنج در روند کیندلینگ PTZ شامل مرحله‌ی صفر (بدون هیچ پاسخ)، مرحله‌ی ۱ (انقباضات عضلانی صورت و گوش‌ها)، مرحله‌ی ۲ (گسترش موج تشنج در سرتاسر بدن، بدون سرپا ایستادن)، مرحله‌ی ۳ (انقباض‌ها و پرش‌های عضلانی و موقیعت ایستادن)، مرحله‌ی ۴ (تشنج‌های تونیک و کلونیک و چرخش به یک سمت)، مرحله‌ی ۵ (تشنج‌های تونیک و کلونیک سرتا سر بدن، از دست رفتن تعادل و افتادن روی زمین) می‌شود.

کمیت‌های تشنجی شامل مدت تأخیری تا شروع مرحله‌ی ۲ تشنج (Stage 2 latency یا S_2L)، مدت زمان تأخیری تا شروع مرحله‌ی ۴ تشنج (Stage 4 latency یا S_4L)، مدت زمان مرحله‌ی ۵ تشنج (Stage 5 duration یا S_5D) و مدت زمان حمله‌ی تشنج (Seizure duration یا SD) پس از هر بار تزریق PTZ به مدت ۲۰ دقیقه ثبت و گزارش گردید (۱۸). از آن جایی که حیوانات غیر کیندل قبل از ورزش S_4L را نشان داده‌اند، بهتر است برای مقایسه‌ی کمیت S_4L بعد از ورزش، از عکس آن یعنی $(1/S_4L)$ استفاده شود؛ چرا که اگر عدد صفر برای حیواناتی که مرحله‌ی ۴ را نشان نداده‌اند لحاظ شود، این بدان معنا خواهد بود که شدت تشنج افزایش یافته؛ در صورتی که در عمل، تشنج کاهش پیدا کرده است. از این رو، اگر از $1/S_4L$ استفاده شود، برای حیواناتی که مرحله‌ی ۴ را نشان نداده‌اند (به عبارتی در زمان بی‌نهایت نشان خواهند داد)، این متغیر صفر خواهد شد (۱۸).

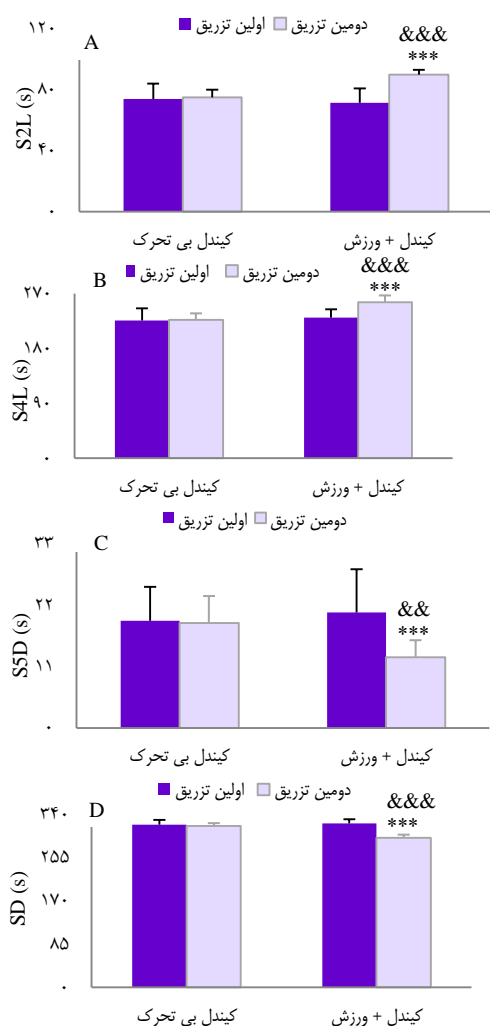
تمرینات هوازی: به منظور آشناسازی حیوانات با تردمیل و به حداقل رساندن استرس موش‌ها، سه روز قبل از شروع شیوه‌نامه به صورت فزاینده (سه روز، ۱۰ دقیقه، سرعت ۱۰ متر/دقیقه) روی تردمیل تمرین کردند. برای مشخص کردن توانایی تمرینی هر حیوان، عملکرد تردمیل آن‌ها در این سه روز بین ۵-۱ شامل ۱ (حاضر به دویدن نبود)؛ ۲ (دویده زیر حد متوسط بود؛ به طوری که توقف می‌کرد و دوباره می‌دوید و یا خلاف جهت می‌دوید)؛ ۳ (دویده در حد متوسط و بیشتر اوقات در حال دویدن بود)؛ ۴ (دویده بالاتر از متوسط بود و گاهی به قسمت انتهایی تردمیل می‌آمد) و ۵ (دویده خوب که همیشه در قسمت جلویی تردمیل بود) امتیازبندی شد (۱۹).

حیوانات بی‌میل به دویدن روی تردمیل در دوره‌ی آشناسازی حذف شدند. بعد از این مرحله، برنامه‌ی تمرینی آغاز شد. گروه تمرینی شش روز در هفته و به مدت شش هفته روی تردمیل به انجام تمرینات

جدول ۱. اثر تمرینات هوازی بر مدت زمان تأخیری تا شروع مرحله ۲ تشنج (S₂L)، اثر ورزش بر معکوس مدت زمان تأخیری تا شروع مرحله ۴ تشنج (S₄L) و مدت زمان تشنج (SD) در حیوانات غیر کیندل

	SD		1/4S ₄ L		S ₂ L	
	دومین	اولین	دومین	اولین	دومین	اولین
بی‌تحرك	۳۲۴/۲۰ ± ۲۱/۰۱	۲۳۰/۵۰ ± ۱۸/۱۸	۰/۰۰۴۴۲ ± ۰/۰۰۰۳	۰/۰۰۴۴۳ ± ۰/۰۰۰۳	۲۰۷/۷۰ ± ۲۱/۴۱	۲۰۸/۱۰ ± ۲۲/۴۱
ورزش	*۲۰۸/۴۰ ± ۲۷/۴۲	۲۲۸/۵۰ ± ۲۳/۷۱	***&&&۰/۰۰ ± ۰/۰۰	۰/۰۰۴۵ ± ۰/۰۰۰۵	۲۰۷/۳۰ ± ۲۷/۵۶	۲۰۵/۹۰ ± ۲۶/۶۲

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده‌اند. داده‌های جدول نشان می‌دهد ورزش مدت زمان تشنج را نسبت به گروه شاهد کاهش می‌دهد (n = ۱۰ در تمام گروه‌ها).
 * P < ۰/۰۵۰ در مقایسه با اولین تزریق پنتیلن ترازول (PTZ) همان گروه (دارای فعالیت بدنی)، *** P < ۰/۰۰۱ در مقایسه با اولین تزریق پنتیلن ترازول (PTZ) همان گروه (دارای فعالیت بدنی)، &&& P < ۰/۰۵۰ در مقایسه با دومین تزریق PTZ در گروه بی‌تحرك، &&& P < ۰/۰۰۱ در مقایسه با دومین تزریق PTZ در گروه بی‌تحرك



شکل ۳. اثر تمرینات هوازی بر (A): مدت زمان تأخیری تا شروع

مرحله ۲ تشنج (S₂L)، (B): مدت زمان تأخیری تا شروع مرحله ۴ تشنج (S₄L)، (C): مدت زمان مرحله ۵ تشنج (S₅D) و (D): مدت زمان تشنج (SD) در گروه کیندل. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده‌اند (n = ۱۰ در تمام گروه‌ها).

*** P < ۰/۰۰۱ در مقایسه با تزریق اول گروه تمرین، && P < ۰/۰۱۰ در مقایسه با تزریق دوم گروه بی‌تحرك، &&& P < ۰/۰۰۱ در مقایسه با تزریق دوم گروه بی‌تحرك

ب) اثر تمرینات هوازی بر کمیت‌های تشنجی در موش‌های غیر

کیندل با تک دز PTZ: اثر زمان در تغییرات متغیرهای تشنج، 1/4S₄L و (P < ۰/۰۰۱) و (P < ۰/۰۵۰) در گروه‌های غیر کیندل معنی‌دار بود؛ به طوری که 1/4S₄L و SD در تزریق دوم (P < ۰/۰۰۱) گروه تمرین، نسبت به تزریق اول (P < ۰/۰۵۰) به طور معنی‌داری کاهش یافت، اما این تغییرات قبل و بعد از دوره‌ی شش هفته‌ای در حیوانات غیر کیندل بی‌تحرك معنی‌دار نبود. همچنین، اثر زمان بر متغیر S₂L در گروه‌های غیر کیندل معنی‌دار نبود؛ به طوری که این متغیر قبل و بعد از دوره‌ی شش هفته‌ای تغییرات معنی‌داری نداشت (جدول ۱).

ج) اثر تمرینات هوازی بر کمیت‌های تشنجی در موش‌های کیندل:

اثر زمان و همچنین، تعامل زمان × گروه در تغییرات S₂L و S₄L در گروه‌های کیندل معنی‌دار بود (P < ۰/۰۰۱)، اما اثر گروه تنها برای متغیر S₄L معنی‌دار بود (P < ۰/۰۵۰). در موش‌های کیندل که مداخله‌ی تمرین را دریافت کرده بودند، کمیت‌های S₂L و S₄L در تزریق دوم نسبت به تزریق اول همان گروه و تزریق دوم گروه کیندل بی‌تحرك به طور معنی‌داری افزایش یافت (P < ۰/۰۰۱) (شکل ۳، A و B). شش هفته تمرین هوازی، S₅D را در تزریق دوم (P < ۰/۰۰۱) نسبت به تزریق اول (P < ۰/۰۱۰) همان گروه و همچنین، تزریق دوم گروه بی‌تحرك به طور معنی‌داری کاهش داد. اثر زمان و همچنین، تعامل زمان × گروه برای این متغیر معنی‌دار بود (P < ۰/۰۰۱) (شکل ۳، C). اثر زمان، اثر گروه و تعامل زمان × گروه بر مدت زمان تشنج در دو گروه کیندل شده معنی‌دار بود (P < ۰/۰۰۱) (شکل ۳، D). اثر زمان بر تغییرات SD در چهار گروه معنی‌دار نبود، اما اثر گروه (F_(۳,۳۶) = ۱۴۷/۲۲۸, P < ۰/۰۰۱) و تعامل گروه × تکرار (F_(۳,۷۲) = ۹/۰۰۸, P < ۰/۰۰۱) معنی‌دار بود.

بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که میانگین وزن بدن حیواناتی که شش هفته تمرین هوازی را دریافت کردند، نسبت به گروه‌های بی‌تحرك به طور معنی‌داری کاهش می‌یابد. همچنین، وزن بدن حیوانات کیندل بی‌تحرك نسبت به غیر کیندل بی‌تحرك به طور معنی‌داری کاهش یافت.

مقایسه با تزریق دوم گروه شاهد (صرعی شده بدون تمرین) نیز به طور معنی داری کاهش یافت ($P < 0/010$). این یافته‌ها، با نتایج مطالعه Kamel و همکاران که تشدید تشنج توسط فعالیت بدنی را در انسان گزارش کرده بود، مغایرت دارد (۴).

یافته‌های حاصل از یک مطالعه‌ی حیوانی نشان داد که ورزش، می‌تواند آسیب پذیری عصبی را به تحریکات صرع در دو مدل کیندلینگ و پیلوکارپین تعدیل بخشد (۲۱). نتایج مطالعه‌ی حاضر با یافته‌های مطالعه‌ی پیش‌گفته هم‌خوانی دارد؛ با این تفاوت که روش مطالعه‌ی حاضر در بررسی مدل کیندلینگ به شدت تشنج‌ها پرداخته است. فعالیت بدنی قبل از ایجاد صرع می‌تواند موجب کاهش حساسیت به تشنج و در نهایت کاهش ایجاد صرع شود. از آن جایی که ورزش باعث افزایش حجم هیپوکامپ (۲۲) و همچنین، نوروتروفین‌ها، انتقال دهنده‌های عصبی و نوروپپتیدها در نواحی مختلف مغزی می‌شود (۲۳)، یک فرضیه‌ی محتمل این است که بتا اندورفین‌های آزاد شده در طی ورزش، تحریکات صرع را مهار می‌کند (۲۴). بر این اساس، ممکن است حذف مرحله‌ی عمومی شدن تشنج در حیوانات غیر کیندل پس از ورزش به علت افزایش حجم هیپوکامپ و افزایش اندورفین‌های آزاد شده در نواحی مغزی باشد. بنابراین، به نظر می‌رسد ورزش می‌تواند استعداد ابتلا به صرع را در افرادی که تشنج را تجربه کرده‌اند، کاهش دهد.

دو مطالعه رابطه‌ی بین تمرینات ورزشی و فرکانس تشنج را بررسی کرده‌اند. در مطالعه‌ی اول در اسکاندیناوی، در حالی که ۱۰ درصد جمعیت مورد مطالعه‌ی مبتلا به صرع در اثر فعالیت شدید جسمی دچار تشنج بیشتر شده‌اند، اما ۴۰-۳۰ درصد بقیه‌ی جمعیت مبتلا به صرع، به دنبال فعالیت بدنی منظم، کاهش متوسط تشنج‌ها را تجربه کرده‌اند (۲۵). بخشی از یافته‌های این مطالعه، با یافته‌های پژوهش حاضر هم‌خوانی دارد؛ چرا که شش هفته تمرین ورزشی منظم را به دنبال داشته است. در مطالعه‌ی Rana و Musto، بررسی ۲۵ بیمار مبتلا به صرع و نیز ۲۵ بیمار مبتلا به تشنج غیر صرعی پس از یک دوره ورزش هوازی، هیچ تفاوتی در رویدادهای تشنجی هر دو گروه مشاهده نشد (۲۶). این مطالعه، با نتایج پژوهش حاضر تفاوت دارد و احتمال می‌رود ناشی از استرس تمرین و سازگاری اندک با تمرین ورزشی باشد.

اگر چه بر خلاف تحقیقات ایبری و همکاران که تأثیر ورزش شنا را قبل از Kindling با PTZ جهت پیش‌گیری مورد بررسی قرار داده بودند (۱۵)، در مطالعه‌ی حاضر از نوع و زمان ورزشی متفاوت (تمرین دویدن روی تردمیل بعد از تزریق PTZ) به عنوان درمان استفاده شد، اما مشابه کار آنان و صبغی و همکاران (۱۴)، ورزش توانست متغیرهای تشنجی را بهبود ببخشد. مطالعه‌ی حاضر،

از طرف دیگر، تمرینات هوازی در حیوانات غیر کیندل موجب شد متغیرهای تشنج $1/S_4L$ ($P < 0/001$) و SD ($P < 0/050$) کاهش یابد. در موش‌های کیندلی که مداخله‌ی تمرینی را دریافت کرده بودند، مدت زمان S_2L و S_4L نسبت به تزریق اول افزایش معنی داری داشت ($P < 0/001$). همچنین، این دو متغیر در مقایسه با تزریق دوم در گروه کیندل بی‌تحرك نیز به طور معنی داری افزایش یافته بود ($P < 0/001$). مدت زمان SD و S_5D در موش‌های کیندل با تمرینات هوازی نسبت به تزریق اول به طور معنی داری کاهش یافت ($P < 0/001$). علاوه بر آن، این دو متغیر در مقایسه با تزریق دوم گروه شاهد نیز به طور معنی داری کاهش یافته بود ($P < 0/010$). تمرین هوازی بر حیوانات غیر کیندل که قبل از دوره‌ی تمرینی تنها یک دز PTZ را دریافت کرده بودند، تأثیر بیشتری داشت و موجب حذف مرحله‌ی عمومی شدن تشنج گردید.

در مطالعه‌ی پیشین مشاهده شد که PTZ منجر به اثرات سمی تحریک بیش از حد در داخل بدن می‌شود و ورزش، می‌تواند از اثرات زیانبار آن جلوگیری کند. همچنین، مشخص گردید سیستم‌های مولکولی به وسیله‌ی ورزش تعدیل می‌شوند و فعالیت بدنی می‌تواند به عنوان یک درمان جدید در کنترل برانگیختگی حاد و مزمن مورد استفاده قرار گیرد (۱۶). در این مطالعه، ورزش بر حیوانات غیر کیندلی که قبل از دوره‌ی تمرینی تنها تک دز PTZ را دریافت کردند، تأثیر بیشتری داشت و موجب حذف مرحله‌ی عمومی شدن تشنج گردید که می‌تواند به دلیل اثرات سمی کمتر PTZ باشد.

مغز، اندامی با سازش پذیری بالا در پاسخ ریخت‌شناسی (Morphologic)، متابولیسمی و عملکردی به ورزش است (۲۰). بنابراین، به نظر می‌رسد ورزش از طریق تأثیری که بر روی مغز دارد، بتواند بر روی صرع تأثیرگذار باشد. به نظر می‌رسد در حیوانات کیندل به دلیل تغییرات ساختاری ایجاد شده در مغز طی کیندلینگ، ورزش اگر چه متغیرهای تشنج را تعدیل می‌کند، اما قادر به حذف مرحله عمومی شدن تشنج نیست.

مطالعات، توانایی ورزش را برای کاهش فرکانس تشنج و یا تخلیه‌های الکتریکی صرع نشان داده‌اند. همچنین، تحقیقات نشان داده‌اند که فعالیت بدنی منظم، می‌تواند تعداد تحریکات لازم برای بروز مرحله‌ی ۵ تشنج را در روند کیندلینگ افزایش دهد (۱۲، ۵). در مطالعات دیگر، مشخص شده است که ورزش، می‌تواند شدت و فرکانس تشنج را کاهش دهد و موجب افزایش دوره‌ی تأخیری تا بروز مرحله‌ی ۱ تشنج شود (۱۲-۱۱). در این مطالعه نیز تمرینات هوازی هم‌راستا با یافته‌های مطالعات پیش‌گفته، توانست مدت زمان SD و S_5D را در موش‌های کیندل با ورزش نسبت به تزریق اول به طور معنی داری کاهش دهد ($P < 0/001$). همچنین، این دو متغیر در

سبب کاهش تشنج‌ها در صرع گردد.

نتیجه‌گیری

نتایج به دست آمده از این تحقیق، نشان داد شش هفته تمرین هوازی، موجب کاهش رفتارهای ناشی از صرع در حیوانات کیندل و غیر کیندل می‌شود. تمرینات ورزشی در حیوانات غیر کیندل که برای اولین بار دچار تشنج می‌شوند، تأثیر بیشتری دارد و با بالا بردن آستانه‌ی تشنج موجب حذف مرحله‌ی عمومی شدن تشنج در حملات بعدی گردد. در عین حال، به دلیل خصوصیات ویژه‌ی صرع، مشاوره‌ی هر فرد با یک پزشک قبل از شروع فعالیت بدنی ضروری به نظر می‌رسد. بدین ترتیب، بیمار به وسیله‌ی ورزش، قادر به مدیریت تشنج خواهد بود.

تشکر و قدردانی

این پژوهش حاصل طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی سبزوار با کد ۹۳۰۷۲ و کد اخلاق 93.41 Medsab.Rec می‌باشد. نویسندگان این مقاله، تشکر و قدردانی خود را از سرکار خانم‌ها الهام ایزی، بتول کمالی‌منش و آقای احسان مجیبی بابت اجرای شیوه‌نامه‌های ورزشی اعلام می‌دارند.

مزیت‌هایی نسبت به پژوهش آنان داشت؛ از جمله این که متغیرهای تشنج در هر گروه قبل و بعد از تمرین نسبت به همان گروه مقایسه شد و همچنین، هم‌زمان حیوانات غیر کیندل که تنها یک دز زیر آستانه را دریافت کرده بودند نیز مورد بررسی قرار گرفتند. در واقع، در مطالعه‌ی حاضر، تأثیر تمرینات هوازی را هم بر روی صرع (Kindling با PTZ) و هم بر روی تشنج (تک دز PTZ) مورد بررسی قرار گرفت.



از طرف دیگر، ارتباط صرع و التهاب، موضوعی است که می‌تواند به توجیه کاهش تعداد تشنج‌ها به دنبال فعالیت ورزشی کمک نماید. با توجه به این که در طی حملات صرع در مغز جوندگان سیگنال‌های التهاب‌زا همچون سیتوکاین‌ها، کموکاین‌ها و پروستاگلاندین‌ها افزایش می‌یابد (۲۷) و عوامل ضد التهابی همچون مینوسایکلین می‌تواند از Kindling آمیگدال جلوگیری کند (۱۸)، بنابراین، تمرینات منظم و با شدت متوسط می‌تواند با بهبود عملکرد اندوتلیال از طریق حفظ اکسید نیتریک موجب کاهش التهاب و در نتیجه بهبود صرع شود (۲۸-۲۹). سلول‌های اندوتلیال در تولید ایتروکین‌های IL-1 و IL-6 نقش دارند. از این رو، فعال شدن سلول‌های اندوتلیال می‌تواند موجب تولید ایتروکین‌ها و چسبندگی مولکول‌هایی شود که موجب التهاب می‌شوند (۳۰). از این رو، می‌توان گفت که تمرینات هوازی از طریق اثر ضد التهابی می‌تواند

References

1. Yuen AWC, Keezer MR, Sander JW. Epilepsy is a neurological and a systemic disorder. *Epilepsy Behav* 2018; 78: 57-61.
2. Gross RE, Stern MA, Willie JT, Fasano RE, Saindane AM, Soares BP, et al. Stereotactic laser amygdalohippocampotomy for mesial temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2018; 83(3): 575-87.
3. Hafele CA, Freitas MP, da Silva MC, Rombaldi AJ. Are physical activity levels associated with better health outcomes in people with epilepsy? *Epilepsy Behav* 2017; 72: 28-34.
4. Kamel JT, Badawy RA, Cook MJ. Exercise-induced seizures and lateral asymmetry in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav Case Rep* 2014; 2: 26-30.
5. de Almeida AA, Gomes da SS, Lopim GM, Vannucci CD, Fernandes J, Cabral FR, et al. Resistance exercise reduces seizure occurrence, attenuates memory deficits and restores BDNF signaling in rats with chronic epilepsy. *Neurochem Res* 2017; 42(4): 1230-9.
6. Howard GM, Radloff M, Sevier TL. Epilepsy and sports participation. *Curr Sports Med Rep* 2004; 3(1): 15-9.
7. Arida RM, Scorza FA, Cavalheiro EA, Perucca E, Moshe SL. Can people with epilepsy enjoy sports? *Epilepsy Res* 2012; 98(1): 94-5.
8. Setkowicz Z, Kosonowska E, Kaczynska M, Gzielo-Jurek K, Janeczko K. Physical training decreases susceptibility to pilocarpine-induced seizures in the injured rat brain. *Brain Res* 2016; 1642: 20-32.
9. Arida RM, Scorza FA, dos Santos NF, Peres CA, Cavalheiro EA. Effect of physical exercise on seizure occurrence in a model of temporal lobe epilepsy in rats. *Epilepsy Res* 1999; 37(1): 45-52.
10. Esquivel E, Chaussain M, Plouin P, Ponsot G, Arthuis M. Physical exercise and voluntary hyperventilation in childhood absence epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 79(2): 127-32.
11. Lin XY, Cui Y, Wang L, Chen W. Chronic exercise buffers the cognitive dysfunction and decreases the susceptibility to seizures in PTZ-treated rats. *Epilepsy Behav* 2019; 98(Pt A): 173-87.
12. Vannucci CD, Lopim GM, da Silva DA, de Almeida AA, Amado D, Arida RM. Epilepsy and exercise: An experimental study in female rats. *Physiol Behav* 2017; 171: 120-6.
13. Vannucci CD, Lopim GM, de Almeida VS, Amado D, Arida RM. Effects of different physical exercise programs on susceptibility to pilocarpine-induced seizures in female rats. *Epilepsy Behav* 2016; 64(Pt A): 262-7.
14. Sabaghi A, Heyrani A, Kiani A, Yousofvand N. Positive effect of moderate-intensity aerobic activity

- on pentylenetetrazol-induced epileptic behaviors in pregnant mice and cognitive performance in adult male offspring. *Sport Sci Health* 2019; 15(1): 65-72.
15. Abiri H, Elahdadi Salmani M, Sharafi S, Pajand P, Goudarzi I, Abrari K. Differential effect of swimming stress and exercise models in pentylenetetrazol induced kindling of rats. *Zahedan J Res Med Sci* 2014; 16(12): 65-9.
 16. Souza MA, Oliveira MS, Furian AF, Rambo LM, Ribeiro LR, Lima FD, et al. Swimming training prevents pentylenetetrazol-induced inhibition of Na⁺, K⁺-ATPase activity, seizures, and oxidative stress. *Epilepsia* 2009; 50(4): 811-23.
 17. Dhir A. Pentylenetetrazol (PTZ) kindling model of epilepsy. *Curr Protoc Neurosci* 2012; Chapter 9: Unit9.
 18. Beheshti Nasr SM, Moghimi A, Mohammad-Zadeh M, Shamsizadeh A, Noorbakhsh SM. The effect of minocycline on seizures induced by amygdala kindling in rats. *Seizure* 2013; 22(8): 670-4.
 19. Gomes FG, Gomes da SS, Cavalheiro EA, Arida RM. Beneficial influence of physical exercise following status epilepticus in the immature brain of rats. *Neuroscience* 2014; 274: 69-81.
 20. Liu DZ, Tian Y, Ander BP, Xu H, Stamova BS, Zhan X, et al. Brain and blood microRNA expression profiling of ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and kainate seizures. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 30(1): 92-101.
 21. Arida RM, Fernandes MJ, Scorza FA, Preti SC, Cavalheiro EA. Physical training does not influence interictal LCMRglu in pilocarpine-treated rats with epilepsy. *Physiol Behav* 2003; 79(4-5): 789-94.
 22. Erickson K, Voss M, Prakash R, Basak C, Szabo-Reed A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(7): 3017-22.
 23. Arida RM, Scorza FA, Terra VC, Cysneiros RM, Cavalheiro EA. Physical exercise in rats with epilepsy is protective against seizures: Evidence of animal studies. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67(4): 1013-6.
 24. Shafiee T, Fathi M, Hosseini S. Effect of selected aerobic exercise training on the occurrence of electroencephalographic disorders in epileptic children. *Adv Environ Biol* 2014; 8(9): 930-4.
 25. Nakken KO. Should people with epilepsy exercise? *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000; 120(25): 3051-3. [In Norwegian].
 26. Drazkowski JF. Management of the social consequences of seizures. *Mayo Clin Proc* 2003; 78(5): 641-9.
 27. Rana A, Musto AE. The role of inflammation in the development of epilepsy. *J Neuroinflammation* 2018; 15(1): 144.
 28. da Silva MR, Waclawovsky G, Perin L, Camboim I, Eibel B, Lehnen AM. Effects of high-intensity interval training on endothelial function, lipid profile, body composition and physical fitness in normal-weight and overweight-obese adolescents: A clinical trial. *Physiol Behav* 2020; 213: 112728.
 29. Di Francescomarino S, Sciartilli A, Di Valerio V, Di Baldassarre A, Gallina S. The effect of physical exercise on endothelial function. *Sports Med* 2009; 39(10): 797-812.
 30. Pagan LU, Gomes MJ, Okoshi MP. Endothelial function and physical exercise. *Arq Bras Cardiol* 2018; 111(4): 540-1.

The Effect of Aerobic Exercise Training on Epileptic Behaviors in the Kindled and Non-Kindled Rats with Pentylentetrazole (PTZ)

Mehdi Zarei¹, Rahim Golmohammadi², Seyed Mehdi Beheshti-Nasr³

Original Article

Abstract

Background: Exercise can be a supplementary therapy to treat seizures. However, there is little information on the extent of these effects in seizure-susceptible individuals. In this study, we investigated the simultaneous effects of aerobic exercise in the kindle and non-kindle rats with pentylentetrazole (PTZ).

Methods: In this experimental study, 40 rats were divided in 4 groups of kindled with PTZ injections that performed aerobic exercise for 6 weeks, sedentary kindled with PTZ injections, non-kindled that performed aerobic exercise for 6 weeks, and sedentary non-kindled. The non-kindled groups only received PTZ before and after 6-week period. 24 hours after the 6-week period, all groups received PTZ, and seizure parameters including stage 4 latency (S4L), stage 5 duration (S5D), and seizure duration (SD) were compared with before 6-week period. Repeated analysis of variance (ANOVA) and Bonferroni post hoc test were used for data analysis.

Findings: In non-kindled animals, aerobic exercise reduced seizure parameters of S4L ($P < 0.001$) and SD ($P < 0.050$), and removed the generalized seizures. In kindled rats, it increased the latency time until the seizure onset ($P < 0.001$), and decreased the S5D and SD parameters ($P < 0.001$).

Conclusion: The results showed that 6 weeks of aerobic activity reduced epileptic behaviors in kindled and non-kindled rats.

Keywords: Aerobic exercise; Epilepsy; Pentylentetrazole; Rat

Citation: Zarei M, Golmohammadi R, Beheshti-Nasr SM. **The Effect of Aerobic Exercise Training on Epileptic Behaviors in the Kindled and Non-Kindled Rats with Pentylentetrazole (PTZ).** J Isfahan Med Sch 2020; 38(573): 278-85.

1- Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, School of Human Sciences, University of Neyshabur, Neyshabur, Iran

2- Associate Professor, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran

3- Assistant Professor, Department of Physiology and Pharmacology, Cellular and Molecular Research Center, School of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran

Corresponding Author: Seyed Mehdi Beheshti-Nasr, Assistant Professor, Department of Physiology and Pharmacology, Cellular and Molecular Research Center, School of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran
Email: beheshti.m1985@gmail.com