

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

۱۵۷۴۹



دانشکده دامپزشکی

شماره پایان نامه: ۱-۴۸

سال تحصیلی: ۹۰-۱۳۸۹

پایان نامه:

جهت اخذ درجه دکتری تخصصی در رشته فیزیولوژی دامپزشکی

عنوان:

تداخل عمل بین سیستم های هیستامینرژیک و اپیوئیدرژیک در ناحیه هیپوکامپ مغز در
درد اروفاسیال درموش های صحرایی

نگارنده:

امیر عرفان پرست

هیأت داوران:

- آقای دکتر اسماعیل تمدنفر، استاد راهنما و رئیس هیأت داوران (دانشیار)
- آقای دکتر امیر عباس فرشید، استاد مشاور (دانشیار)
- آقای دکتر علی باغبان زاده، داور خارجی (دانشیار)
- آقای دکتر فیروز قادری پاکدل، داور خارجی (استادیار)
- آقای دکتر بهرام دلیر نقده، داور داخلی (دانشیار)
- آقای دکتر سعید نفیسی، داور داخلی (استادیار)

تقدیم به:

خانواده عزیزم

که مشوق اصلی من برای ادامه تحصیل بودند.

و

استاد عالیقدر و یگانه ، جناب آقای دکتر اسماعیل تمدنفر ؛

موهبت شاگردی ایشان افتخاری است که همواره به آن خواهم بالید.

استاد فرهیخته و دانشمند محترم ، جناب آقای پروفسور سید مهدی گلابی ؛

که بزرگواریشان برایم فراموش ناشدنی خواهد بود.

دوست و همکار عزیزم و همراه روزهای دشوار اجرای این پایان نامه،

جناب آقای دکتر عماد خلیل زاده

و به همه کسانی که از آنها آموخته‌ام، همه کسانی که دوستان دارم و همه کسانی که دوستم دارند.

و با سپاس فراوان از:

استاد گرانقدر جناب آقای دکتر امیر عباس فرشید

که در طول دوران تحصیل و انجام پایان نامه از راهنمایی هایی ارزشمندشان بهره برده ام؛

و

اساتید بزرگوار و گرانقدرم که با سعه صدر داوری پایان نامه را پذیرفته ، مرا در تنظیم دقیق تر این پایان نامه راهنمایی نمودند؛

دوستان و همکاران گرانقدر، مسئولین محترم آزمایشگاه و همه کسانی که در طی انجام پایان نامه مرا یاری نمودند؛

به ویژه آقایان و خانم ها

دکتر اسمعیل نژاد، دکتر پژوهی، دکتر رضایی، سید نژاد، دکتر عباسی، دکتر ممقانی، مرواریدی،

دکتر محمودی و دکتر نوزاد

فهرست

فصل اول: مقدمه

مقدمه..... ۱

فصل دوم: کلیات

- درد..... ۳
- درد و درک درد..... ۳
- ناقل های شیمیایی مسیر درک حس درد..... ۴
- میانجی ها و تنظیم کننده های مسیرهای درک درد..... ۵
- ناحیه اروفاسیال..... ۵
- سر درد..... ۶
- نورالژی تریژمینال..... ۷
- عصب تریژمینال..... ۷
- مسیر و آناتومی عصب تری ژمینال..... ۷
- هسته های عصب تریژمینال..... ۸
- انشعابات ریشه حسی عصب تری ژمینال..... ۹
- عصب افتالمیک (V1)..... ۹
- عصب ماگزیلا (V2)..... ۹
- عصب مندیبولر (V3)..... ۱۰
- دستگاه نوسیسپتو تریژمینال..... ۱۱
- قشر حسی پیکری..... ۱۱
- درد فرمالینی..... ۱۲
- درد فرمالینی اروفاسیال..... ۱۳
- اپیوئیدها..... ۱۵
- سیستم اپیوئیدی مغز..... ۱۶
- انواع گیرنده ها..... ۱۶
- ارتباط آثار فیزیولوژیکی با نوع گیرنده..... ۱۷
- اعمال داروشناختی مرفین بر روی CNS..... ۱۸

۱۸	اپیوئیدها و درد فرمالینی
۱۹	هیستامین
۱۹	هسته توبرومامیلاری
۱۹	تکامل
۲۰	آناتومی
۲۰	مسیرهای هیستامینرژیک و هدفها
۲۱	متابولیسم هیستامین
۲۲	گیرنده های هیستامین
۲۲	گیرنده های H ₁
۲۴	گیرنده های H ₂
۲۵	گیرنده های H ₃
۲۷	گیرنده های H ₄
۲۸	تغییر در فعالیت نورونی هیستامینرژیک به صورت <i>in vivo</i>
۲۸	اعمال فیزیولوژیکی نورون های هیستامینرژیک
۲۸	هیستامین و درد
۳۰	تشکیلات هیپوکامپ
۳۰	هیپوکامپ
۳۰	اعمال هیپوکامپ
۳۱	هیپوکامپ و هیستامین
۳۲	هیپوکامپ و درد

فصل سوم: مواد و روش کار

۳۴	حیوانات استفاده شده
۳۴	محلولها و داروهای استفاده شده
۳۴	گروه بندی حیوانات و مراحل انجام کار
۳۷	روش جراحی کانول گذاری به داخل هیپوکامپ پستی (CA1) رت
۳۸	روش تزریق به داخل هیپوکامپ
۴۰	روش ایجاد و بررسی رفتار درد ناشی از تزریق فرمالین
۴۰	روش ایجاد درد اروفاسیال

۴۱ بررسی رفتار درد
۴۲ روش تعیین صحت محل کانول ها در هیپوکامپ
۴۲ روش تجزیه و تحلیل آماری

فصل چهارم: نتایج

۴۴ بررسی پاسخ درد (مدت زمان مالیدن صورت) پس از تزریق زیرجلدی فرمالین
۴۷ اثر تزریق داخل هیپوکامپی هیستامین و آنتاگونیست های H_1 ، H_2 و H_3 آن بر پاسخ درد اروفاسیال ناشی از تزریق فرمالین به ناحیه لب بالا
۵۶ اثر تزریق داخل هیپوکامپی مرفین و نالوکسان بر پاسخ درد اروفاسیال ناشی از تزریق فرمالین به لب بالا
۶۰ ارتباط داخل هیپوکامپی بین عوامل هیستامینرژیک و اپیوئیدرژیک بر پاسخ درد ناشی از تزریق فرمالین به ناحیه لب بالا
۶۸ پاسخ درد فرمالینی در موش های صحرائی دست نخورده، دارای کانول در هیپوکامپ و تزریق داخل هیپوکامپی سالین نرمال
۷۰ مقاطع عرضی از مغز موش صحرائی به منظور تعیین صحت محل کانول ها در هیپوکامپ

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

۷۲ رفتار درد فرمالینی اروفاسیال
۷۳ اثر سیستم هیستامینرژیک بر پاسخ درد اروفاسیال فرمالینی
۷۶ اثر سیستم اپیوئیدی بر پاسخ درد اروفاسیال فرمالینی
۷۸ تداخل اثر سیستم هیستامینی و اپیوئیدی بر پاسخ درد اروفاسیال فرمالینی
۸۰ نتیجه گیری

فصل ششم: منابع

۸۲ منابع
----	-------------

فصل هفتم: ضمائم

.....	مقالات مستخرج
-------	---------------

چکیده پایان نامه

عنوان پایان نامه: تداخل عمل بین سیستم های هیستامینرژیک و اپیوئیدرژیک در ناحیه هیپوکامپ مغز در درد اروفاسیال درموش های صحرائی

سال تحصیلی: ۸۹-۹۰

شماره پایان نامه: ۴۸-۱

نگارنده: امیر عرفان پرست

مطالعات متعددی نقش هیپوکامپ پستی را در تنظیم درد نشان داده است. مطالعه حاضر اثرات داخل هیپوکامپی جداگانه و همراه با هم عوامل هیستامینرژیک و اپیوئیدرژیک را در مدل درد اروفاسیال در موش های صحرائی مورد ارزیابی قرار داده است.

درد اروفاسیال به وسیله تزریق زیر جلدی فرمالین (۵۰ میکرولیتر، یک درصد) به لب بالا و زمان مالش صورت در بلوک های ۳ دقیقه ای برای مدت ۴۵ دقیقه ثبت گردید. فرمالین یک پاسخ درد دو مرحله ای (مرحله اول: دقیقه صفر تا ۳ و مرحله دوم: دقیقه ۱۵ تا ۳۳) ایجاد کرد.

تزریق داخل هیپوکامپی هیستامین در دوزهای ۰/۲۵ و ۰/۵ میکروگرم مرحله دوم در فرمالینی را کاهش داد، و در دوزهای ۱ و ۲ میکروگرم هر دو مرحله درد را کاهش داد. تزریق داخل هیپوکامپی هیستامین در دوز ۱/۲۵ میکروگرم اثری بر پاسخ درد نداشت. تزریق داخل هیپوکامپی میپرامین و رانیتیدین به تنهایی در دوز های ۱، ۲ و ۴ میکروگرم اثری بر پاسخ درد نداشت. پیش تزریق میپرامین و رانیتیدین در دوز ۴ میکروگرم از بی دردی ایجاد شده به وسیله هیستامین (۱ میکروگرم) جلوگیری کرد. شدت درد به وسیله تزریق داخل هیپوکامپی تیوپرامید (۲/۵ و ۵ میکروگرم) در هر دو مرحله کاهش یافت و در مقدار ۰/۷۵ میکروگرم تیوپرامید اثری مشاهده نشد. در دوز ۱/۲۵ میکروگرم تیوپرامید فقط مرحله دوم درد را کاهش داد. پیش تزریق تیوپرامید (۲/۵ میکروگرم) قبل از هیستامین (۱ میکروگرم) اثر ضد دردی هیستامین را در هر دو مرحله افزایش داد و پیش تزریق تیوپرامید (۰/۷۵ میکروگرم) قبل از هیستامین (۰/۲۵ میکروگرم) اثر ضد دردی هیستامین را فقط در مرحله دوم افزایش داد.

تزریق داخل هیپوکامپی مرفین در دوزهای ۲ و ۴ میکروگرم مرحله اول درد را کاهش داد، و در دوزهای ۱، ۲ و ۴ میکروگرم، مرفین هر دو مرحله درد فرمالینی اروفاسیال را کاهش داد. تزریق داخل هیپوکامپی مرفین در دوز ۰/۵ میکروگرم اثری نداشت. تزریق نالوکسان (۱، ۲ و ۴ میکروگرم) به تنهایی پاسخی بر درد نداشت و پیش تزریق نالوکسان (۴ میکروگرم) کاهش درد مرفین (۲ میکروگرم) را مهار کرد.

هیستامین (۱ میکروگرم) اثر کاهش درد مرفین (۲ میکروگرم) را افزایش داد. هیستامین (۰/۲۵ میکروگرم) اثر کاهش درد مرفین (۰/۵ میکروگرم) را فقط در مرحله دوم افزایش داد. نالوکسان (۴ میکروگرم) کاهش درد هیستامین (۲ میکروگرم) را مهار کرد.

پیش تزریق پیپرامین (۴ میکروگرم) و رانیتیدین (۴ میکروگرم) اثرات ضد دردی مرفین (۲ میکروگرم) را مهار کرد. پیش تزریق تیوپرامید (۰/۷۵ میکروگرم) قبل از مرفین (۰/۵ میکروگرم) و پیش تزریق تیوپرامید (۲/۵ میکروگرم) قبل از مرفین (۲ میکروگرم) در هر دو مرحله اثرات ضد دردی داشت. نالوکسان (۴ میکروگرم) کاهش درد تیوپرامید (۲/۵ میکروگرم) را مهار کرد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که در سطح هیپوکامپ، هیستامین از طریق گیرنده های H_1 ، H_2 و H_3 درد ناحیه اروفاسیال را میانجی گری می کند. بعلاوه مرفین از طریق یک مکانیسم حساس به نالوکسان ایجاد بی دردی می کند. همچنین، گیرنده های H_1 ، H_2 و H_3 هیستامین به همراه گیرنده های اپیوئیدی، ممکن است در تداخل بین سیستم هیستامینرژیک و اپیوئیدرژیک برای ایجاد بی دردی در سطح هیپوکامپ نقش داشته باشند.

کلمات کلیدی:

هیپوکامپ، هیستامین، پیپرامین، رانیتیدین، تیوپرامید، مرفین، نالوکسان، درد اروفاسیال و موش صحرایی

فصل اول

مقدمه

Introduction

مقدمه

ناحیه اروفاسیال در زمینه مبتلا شدن به متداولترین درد های حاد، مزمن و رجوعی اهمیت دارد (Raboisson and Dallel, 2004). تزریق فرمالین در غلظت های مختلف به ناحیه اروفاسیال در سال ۱۹۸۹ توسط Clavelou و همکارانش به عنوان درد تونیک ناحیه اروفاسیال ابداع شد و به عنوان یک آزمون استاندارد، در مطالعات متعدد برای تحقیق در زمینه دردهای ناحیه مذکور استفاده می شود (Clavelou et al., 1995; Zeredo et al., 2005; Capuano et al., 2009).

هر لحظه مغز ما با هجوم اطلاعاتی مواجه می شود که از محیط های داخلی و خارجی بدن به آن می رسد. مغز فقط به عنوان یک مخزن غیر فعال برای انبار کردن این اطلاعات عمل نمی کند، بلکه آن ها را پردازش کرده و پاسخ های مناسب برای حفظ فرآیندهای هومئوستازی ایجاد می کند. مغز برای پردازش اطلاعات از میانجی های عصبی مختلف از جمله سیستم های آمینرژیک استفاده می کند. سیستم هیستامینرژیک، یکی از سیستم های آمینرژیک مغز پستانداران است که از طریق ۴ نوع گیرنده H_1 , H_2 , H_3 و H_4 در تنظیم بسیاری از اعمال مغز از جمله اخذ غذا، فعالیت های قلب و عروق و تنفس، پاسخ های نورواآندوکراین، استرس، یادگیری و حافظه دخالت می کند (Brown et al., 2001; Haas et al., 2008).

در اندام های محیطی مثل پوست، هیستامین موجب تحریک گیرنده های خارش و افزایش حساسیت گیرنده های درد به مواد درد زا می شود. همچنین در نخاع در افزایش درد در راه های آوران نخاعی عمل می کند (Parada et al., 2001; Watanabe et al., 2008). با تحقیقات انجام گرفته در بررسی نقش هیستامین نورونی مغز در درد آشکار شده که فعال شدن هیستامین مغزی با روش های تزریق برون زاد هیستامین به بطن ها و هسته های مغز و یا افزایش هیستامین درون زاد با تزریق هیستیدین (اسید آمینه پیش ساز هیستامین) و یا تزریق مهار کننده های آنزیم منهدم کننده هیستامین و یا تزریق آگونیست ها و آنتاگونیست های گیرنده های H_1 , H_2 , H_3 آن اثرات کاهش دهنده درد ایجاد می شود (Thoburn et al., 1994; Dumka et al., 1996; Tamaddonfard and Rahimi, 2004; Khalilzadeh et al., 2010; Erfanparast et al., 2010a).

هیپوکامپ، با استفاده از میانجی های عصبی مثل گابا، سروتونین و هیستامین در اعمال بیولوژیکی متنوعی شامل حافظه و یاد گیری، اضطراب، برانگیختگی مغز دخالت می کند (Selbach et al., 2007; Bianchi et al., 2003; Whitlock et al., 1997). مطالعات اخیر نشان می دهند که هیپوکامپ در پردازش درد نیز نقش دارد و نقش آن را با به کار گیری میانجی های عصبی مثل استیل کولین، گلوتامات و سروتونین مشخص کرده اند (Favaroni-Mendes and Menescal-de-Oliveira, 2008; Liu and Chen, 2009).

با توجه به این که هیپوکامپ سیستم هیستامینرژیک را دریافت می کند و انتشار گیرنده های H_1 ، H_2 ، H_3 در آن مشخص شده است (Brown et al., 2001; Strakhova et al., 2009)، و به دلیل این که هیپوکامپ اطلاعات حسی مربوط به اندام های صورت را دریافت می کند (Takemura et al., 2006)، در این مطالعه نقش سیستم هیستامینرژیک هیپوکامپ با تزریق داخل هیپوکامپی هیستامین و آنتاگونیست های H_1 ، H_2 ، H_3 آن در آزمون درد فرمالینی اروفاسیال بررسی شده است. از طرف دیگر برای بررسی نقش سیستم اپیوئیدی در مکانیسم اثر هیستامین هیپوکامپی، از مرفین (آگونیست گیرنده های اپیوئیدی) و نالوکسان (آنتاگونیست گیرنده های اپیوئیدی) به تنهایی و همراه عوامل هیستامینرژیک استفاده شده است.

قسمت هایی از نتایج این تحقیق در مجله European Journal of Pharmacology, 2010 و مجله Veterinary Research Forum, 2010 به چاپ رسیده و قسمت هایی از آن در مجله دانشگاه علوم پزشکی ارومیه 2011 و مجله Pharmacological Reports, 2011 مورد پذیرش قرار گرفته است.

فصل دوم

کلیات

Review of Literature

درد

درد یکی از تظاهرات بیماری است که برای تفسیر آن، کمی کردن و توصیف پاسخ های فیزیکی خارجی که علاوه بر اساس فیزیولوژیک جنبه احساسی نیز دارند، ضروری است. درد یکی از محدود تظاهراتی است که مستلزم آن است که دامپزشک بتواند پس از تشخیص، بی درنگ علایم بالینی را که حیوان به نمایش می گذارد، تفسیر کند. بررسی و مطالعه درد در حیوانات تا حدودی مستلزم انسان انگاری^۱ است. برای درک کامل پایه و اساس علایم خارجی بالینی و اثرات فیزیولوژیکی بالقوه ناسازگار مربوط به درد، لازم است تا بررسی عمومی درد را با توجه به مکانیسم های شناخته شده آناتومیکی و فیزیولوژیکی درگیر در تولید و انتقال محرک های دردناک آغاز کرد (Smith, 1990).

درد و درک درد^۲

انجمن جهانی مطالعه درد (International Association for the Study of Pain: IASP)، به منظور اهداف علمی و بالینی، درد را به صورت یک حس ناخوشایند و تجربه عاطفی مرتبط با آسیب بافتی بالقوه یا حقیقی تعریف کرده است. درد باید از دریافت درد که IASP آن را فعالیت ناخودآگاه ایجاد شده به وسیله محرک آسیب رسان، که توسط نویسپتورها (گیرنده های درد) احساس می شود، تفریق داده شود (Ganong, 2010). درد پدیده پیچیده ای است و همانطور که اشاره شد، شامل هم اجزای حسی و هم اجزای هیجانی - عاطفی است. یعنی درد یک تجربه حسی است که توسط پاسخ های انگیزشی و توسط تطابق های حرکتی خودمختار و پیکری همراهی می شوند. احتمالاً جز حسی تمایزی درد، به ارسال های نخاعی - تالاموسی و تریژمینالی - تالاموسی به هسته های VPM^۳ و VPL^۴ تالاموس وابسته است. این اطلاعات نویسپتو به مناطق حسی پیکری او ۲ قشر مغز منتقل می شوند. پردازش حسی در سطوح عالی و مذکور قشر مغز منجر به دریافت کیفیت درد، محل محرک دردزا، شدت درد و مدت زمان درد می شود. پاسخ های هیجانی - عاطفی به محرک های دردزا، شامل توجه و بیداری، رفلکس های پیکری و اوتونومی، پاسخ های اندوکراین و تغییرات احساسی می باشند. موارد مزبور در مجموع مسئول ماهیت ناخوشایند محرک های دردزا می باشند. پاسخ های

¹ anthropomorphism

² pain and nociception

³ ventral posteromedial nucleus

⁴ ventral posterolateral nucleus

هیجانی - عاطفی به فعالیت انتقالی در چندین مسیر بالارو، از قبیل نه تنها راه های نخاعی - تالاموسی و تریژمینالی - تالاموسی بلکه به نخاعی - مشبکی و نخاعی - مزنسفالی نیز بستگی دارد. نواحی قشری که در پاسخ های مزبور نقش دارند، شامل شکنج سینگولیت و اینسولا می باشند. علاوه بر این چندین راه کشف شده اخیر، طناب نخاعی را مستقیماً به نواحی لیمبیک از قبیل آمیگدال، اما بدون رله تالاموسی متصل می کند (Levy et al., 2006). شواهد قابل ملاحظه ای وجود دارد که استیمولوس های حسی در غیاب قشر مغز نیز درک می شوند و این موضوع به ویژه در مورد درد صادق است. نواحی پذیرای قشری ظاهراً با تفسیر تمیز دهنده دقیق و معنی دار درد و بعضی از اجزای هیجانی آن سر و کار دارند، اما درک درد به تنهایی نیازی به قشر مغز ندارد (Ganong, 2010).

ناقل های شیمیایی مسیر درک حس درد

در اکثر موارد، تحریک پایانه های عصبی درک درد در بافت های عصبی منشا شیمیایی دارد. تحریکات شدید مکانیکی یا حرارتی آشکارا باعث ایجاد درد حاد می شوند. ولی تداوم چنین دردی پس از برداشته شدن محرک، یا درد ناشی از تغییرات التهابی یا کم خونی موضعی در بافت ها، به طور عمده نشان دهنده یک تغییر در محیط شیمیایی آوران های حس درد می باشند. گروه های اصلی موادی که پایانه های عصبی درد را در پوست تحریک می کنند، شامل مواد زیر هستند (Rang and Dale, 2007):

کینین ها: فعالترین مواد برادری کینین و کالیدین، دو پپتید مرتبط با هم هستند که در شرایط آسیب بافتی بر اثر تجزیه نوعی پروتئین پیش ساز موجود در پلاسما تولید می شوند. برادری کینین یک ماده دردزای قوی است که تا اندازه ای از طریق آزاد سازی پروستاگلندین ها عمل می کند و پروستاگلندین ها نیز اثر مستقیم برادری کینین را بر روی انتهاهای عصبی را به شدت تقویت می کنند. برادری کینین از طریق اتصال با گیرنده های اختصاصی مزدوج شده با پروتئین G عمل کرده، آثار سلولی را از طریق تولید پیام رسان های درون سلولی اعمال می کند. آنتاگونیست های رقابتی خاصی بر مبنای ساختمان پپتیدی برادری کینین ساخته شده، نظیر ایکتیبانت¹، آنتاگونیست گیرنده های B₂، که اثرات ضد دردی و ضد التهابی دارند و می توانند مبنایی برای ساخت داروهای ضد درد باشند (Rang and Dale, 2007).

¹ ictibant

پروستاگلندین ها: پروستاگلندین ها خود باعث ایجاد درد نمی شوند، ولی اثر سایر عوامل در دزها مثل سروتونین و برادی کینین را به شدت تقویت می کنند. پروستاگلندین های سری E و F، در التهاب و ایسکمی بافتی آزاد شده، پایانه های عصبی را نسبت به سایر مواد حساس می کنند. اثرات ضد دردی NSAIDs از مهار سنتز پروستاگلندین ها ناشی می شود (Rang and Dale, 2007).

واسطه های محیطی دیگر: متابولیت ها و مواد دیگری از سلول های آسیب دیده و ایس میک و بافتهای ملتهب آزاد می شود شامل ATP، پروتون (تولید شده به وسیله اسید لاکتیک)، سروتونین، هیستامین و K^+ ، که بسیاری از آنها پایانه های عصبی درد را تحریک می کنند. سروتونین باعث تحریک می شود اما مطالعات آنتاگونیستی پیشنهاد دهنده نقشی کمی برای آن است. هیستامین بیشتر از درد واقعی، باعث خارش می شود. هر دو به صورت موضعی در التهاب آزاد می شوند (Rang and Dale, 2007).

میانجی ها و تنظیم کننده های مسیرهای درک درد

علاوه بر خانواده پپتیدهای اپیوئیدی که در ادامه نقش آنها در انتقال درد خواهد آمد، خانواده پپتیدی دیگری که نقش کلیدی در انتقال درد دارند، تاکی کینین ها هستند. ماده P شناخته شده ترین عضو این خانواده و در نورون های اوران اولیه درد حضور دارد و از انتهای مرکزی یا محیطی آنها آزاد می شود. احتمالاً آزاد شدن پپتیدها از انتهای محیطی در برخی از جنبه های التهاب با منشا عصبی (نوروزنیک) نقش دارد. در مدل های حیوانی آنتاگونیست های ماده P داروهای ضد درد موثری هستند اما کاربردهای بالینی آن در انسان موفق نبوده است. شاید به این دلیل که ماده P در انسان کمتر از موش صحرایی به عنوان میانجی درد اهمیت دارد. از دیگر میانجی ها می توان گلو تامات، GABA و نورآدرنالین را می توان نام برد (Rang and Dale, 2007).

ناحیه اروفاسیال

اگرچه صورت انسان از نظر توپوگرافی با صورت سایر پستانداران متفاوت است، با این حال به نظر نمی رسد که هیچ گونه تخطی خاصی از طرح عمومی ساختمان صورت پستانداران رخ داده باشد. در طی زندگی پیش از تولد، سیستم عصبی عضلانی به طور غیر یکنواختی بالغ می شود. این تصادفی نیست که منطقه اروفاسیال پیش از مناطق عضوی¹ بالغ می شود، زیرا محل اصلی تنفس، شیر خوردن و حفاظت از راه های هوایی دهانی حلقی است. Hooker و Humphry در سال ۱۹۷۰ نشان داده اند که یک ظهور متوالی منظم از حوادث، در بلوغ عصبی عضلانی اروفاسیال پیش از تولد دیده می شود.

¹ limb region

ظهوری تدریجی که در تمام بدن دیده می شود اما در این منطقه بسیار پیشرفته تر است. تمام این روند باید تا زمان تولد تثبیت شود تا کودک قادر به ادامه حیات باشد (انلو، ۱۳۷۸).

ناحیه اروفاسیال شدیداً به وسیله عصب تریژمینال عصب دهی شده، در زمینه متداولترین دردهای حاد (مانند دردهای همراه وضعیت های پاتولوژیکی دندان و ساختارهای وابسته) و دردهای مزمن (میگرن و نورالژی) و ارجاعی اهمیت دارد (Raboisson and Dallel, 2004). درد ارجاعی در ناحیه دهان و اطراف آن شایع و مهم است. درد ارجاعی دردی است که منشأ آسیب بافتی در محل دیگری است ولی درد در جایی که هیچ آسیب بافتی وجود ندارد احساس می شود. سر دردها شایع ترین درد های موجود در سر و گردن هستند که غالباً به دندان ها ارجاع شده، و با دندان درد اشتباه می شوند. بیماری قلبی نیز ممکن است درد را به دندان ها ارجاع دهد. درد ناشی از تنگ شدن عروق کرونر و انفارکتوس میوکارد، ممکن است به هر دو قوس فکی ولی به طور شایع به ماندیبول چپ ارجاع شود. گاهی علایم دهانی، همراه درد قفسه سینه بوده، درد قلبی فقط در فکین احساس می شود (Walton and Torabinejad, 2002).

سر درد

بافت مغز خود درد را حس نمی کند. لذا سر درد در پی تحریک گیرنده های خارج مغز رخ می دهد. (Snell, 2010):

سر دردهای مننژی: سخت شامه الیاف حسی را از عصب تریژمینال و سه عصب نخست گردنی دریافت می کند. سخت شامه بالای چادرینه، عصب تریژمینال را دریافت می کند و سر درد به ناحیه پیشانی و صورت ارجاع می شود. سخت شامه زیر چادرینه، اعصاب گردنی را دریافت می کند و سر درد به پشت سر و گردن ارجاع می شود. التهاب مننژها یا مننژیت، سر درد شدیدی را در کل سر و پشت گردن ایجاد می کند (Snell, 2010).

سر درد ناشی از تومورهای مغزی: یک تومور در حال رشد که فشار داخل جمجمه را افزایش می دهد، سر درد شدید، پیش رونده و پیوسته ای را ایجاد می کند، زیرا سخت شامه کشیده می شود. اگر تومور بالای چادرینه باشد، سر درد به جلوی سر و اگر در زیر چادرینه باشد به عقب سر ارجاع می شود (Snell, 2010).

سر درد میگرنی: نوع شایعی از سر درد است که ممکن است یک طرفه یا دو طرفه باشد، در فواصل معینی عود کند و با اختلالات بینایی هشدار دهنده همراه باشد. علت اصلی سر درد، اتساع و کشیدگی شریان های مغزی و شاخه های شریان کاروتید خارجی است. به نظر می رسد که این

بیماری بر شریان های داخل و خارج جمجمه اثر می گذارد. علت آن ناشناخته است؛ اما عوامل ژنتیکی، هورمونی و بیوشیمیایی ممکن است در آغاز حمله دخیل باشند. در برخی از بیماران بتا بلوکرها اتساع عزوق مغزی را کاهش داده، سر درد را برطرف می کنند (Snell, 2010).

دیگر انواع سر درد: سر درد الکلی به دلیل تاثیر مستقیم سمی الکل بر مننژها می باشد. بیماری ها دندان، سینوس های پارانازال و چشم ها از عوامل دیگر سر درد هستند. درد ناشی از عفونت دندان و سینوزیت در طول شاخه های عصب تری ژمینال به پوست صورت و پیشانی ارجاع می شود (Snell, 2010).

نورالژی تریژمینال

علت این درد شدید و خنجری در صورت، ناشناخته است. ایف درد عصب تریژمینال در این بیماران درگیرند. حداکثر درد در پوست مناطقی از صورت احساس می شود که شاخه ماگزیلاری و ماندیبولار عصب تریژمینال را دریافت می کنند و به ندرت، درد در مسیر توزیع افتالمیک احساس می شود (Snell, 2010).

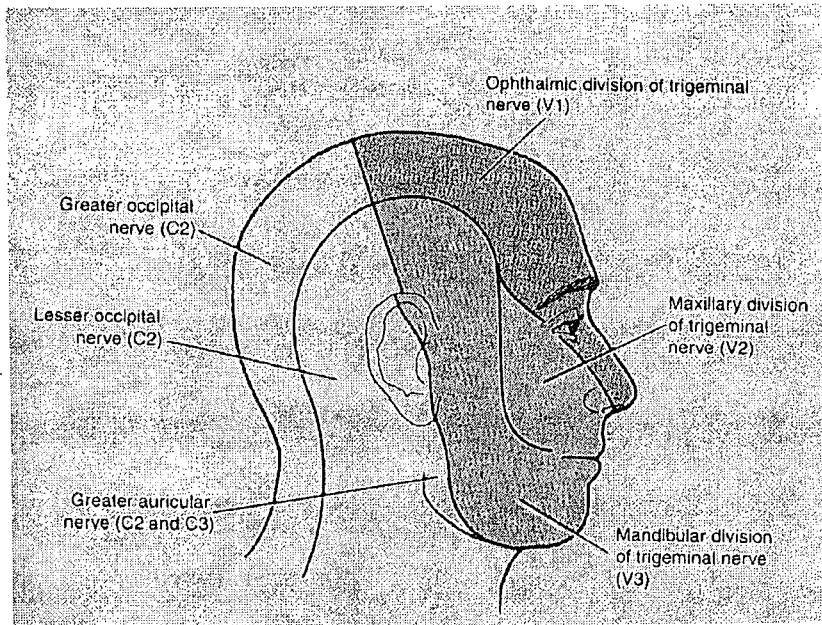
عصب تریژمینال

الف) مسیر و آناتومی عصب تری ژمینال

عصب تریژمینال بزرگترین عصب مغزی و حاوی ایف حسی و حرکتی است. این عصب از ترکیب سه شاخه عصبی بزرگ ایجاد شده است: ۱) شاخه افتالمیک (V1)، ۲) شاخه ماگزیلاری (V2) و ۳) شاخه ماندیبولار (V3). بخش حسی آن، حس قسمت عمده از سر را تامین می کند و بخش حرکتی آن، به عضلات مختلف از جمله عضلات جوشی می رود. عصب تریژمینال، سطح قدامی پل را به شکل یک ریشه حرکتی کوچک و یک ریشه حسی بزرگ، ترک می کند. عصب به طرف جلو می آید تا حفره جمجمه ای خلفی را ترک کند و بر روی سطح فوقانی راس بخش خار استخوان گیجگاهی در حفره جمجمه ای میانی قرار گیرد. ریشه حسی بزرگ پهن می شود تا عقده تریژمینال هلالی شکل را بسازد. این عقده در داخل بن بستی از سخت شامه به نام غار مکل^۱ قرار می گیرد. اعصاب افتالمیک، ماگزیلاری، ماندیبولار از کنار قدامی این عقده آغاز می شوند. عصب افتالمیک (V1) فقط ایف حسی دارد و از طریق شکاف کاسه چشمی فوقانی از جمجمه خارج و به حفره اوربیت وارد می شود. عصب ماگزیلاری (V2) فقط ایف حسی دارد و از طریق سوراخ گرد از جمجمه خارج می شود. عصب ماندیبولار (V3) حاوی ایف حسی و حرکتی است و از طریق سوراخ بیضی از جمجمه

¹ meckel

خارج می شود. الیاف حسی این شاخه ها به ناحیه مستقلی از پوست می روند (شکل ۱-۲)، به طوری که همپوشانی ناچیزی بین درماتوم ها دیده می شود (Snell, 2010).



شکل ۱-۲: عصب دهی حسی به پوست سر و گردن (Snell, 2010).

ب) هسته های عصب تریژمینال

عصب تریژمینال دارای ۴ هسته است:

۱) هسته حسی اصلی: این هسته در بخش خلفی پل و در خارج هسته حرکتی قرار دارد. هسته حسی اصلی در پایین در ادامه هسته نخاعی می باشد.

۲) هسته نخاعی: این هسته در بالا در امتداد هسته حسی اصلی می باشد و در پایین در کل طول بصل نخاع امتداد می یابد تا به بخش فوقانی نخاع در سطح قطعه دوم گردنی برسد.

۳) هسته مزنسفالیک: این هسته ستونی از سلول های عصبی تک قطبی است که در بخش خارجی ماده خاکستری دورقنات مغزی قرار می گیرد. این هسته در پایین به داخل پل تا هسته حسی اصلی ادامه دارد.

۴) هسته حرکتی: این هسته در پل در طرف داخل هسته اصلی قرار دارد (Snell, 2010).

ج) انشعابات ریشه حسی عصب تری ژمینال

۱) عصب افتالمیک (V1)

این عصب اولین و کوچکترین انشعاب حسی عصب تری ژمینال است که پس از جدا شدن از عقده تری ژمینال، در مجاورت دیواره خارجی سینوس کاورنو به طرف قدام آمده و از قسمت داخلی «شکاف فوقانی چشم» به کاسه چشم وارد می شود و تنه عصبی فوق، حس کره چشم، ملتحمه، غده اشکی، بخشهایی از مخاط بینی، سینوس های پارانازال، پوست قسمت قدامی سر، پلک ها و بینی را تامین می نماید. عصب فوق قبل از ورود به داخل «شکاف فوقانی چشم» به سه شاخه اصلی تقسیم می شود که عبارتند از: شاخه های عصبی بینی - مژگانی، پیشانی و اشکی.

۲) عصب ماگزیلا (V2)

عصب حسی فوق از قسمت میانی عقده تری ژمینال منشا می گیرد. این عصب از نظر اندازه، حد واسط بین V1 و V3 است. عصب ماگزیلا به شکل یک رشته پهن از عقده تری ژمینال جدا می شود و پس از طی مسیر قدامی از طریق «سوراخ گرد» که بر روی بال بزرگ استخوان اسفنوئید قرار دارد، از مجموعه خارج می شود و در بخش فوقانی «فضای رجلی - کامی» قرار می گیرد. فضای فوق در بین زوائد رجلی استخوان «اسفنوئید» و استخوان «کام» قرار دارد. در این فضا شاخه های عصبی «گانگلیونیک»، «دندانی فوقانی - خلفی» و «زایگوماتیک» از عصب ماگزیلا جدا می شوند. عصب ماگزیلا در ادامه مسیر خود از طریق «شکاف تحتانی چشم» به داخل کاسه چشم وارد می شود و در داخل «شیار تحت کاسه چشم» قرار می گیرد. عصب ماگزیلا از این ناحیه به بعد به نام «عصب تحت کاسه چشم» خوانده می شود. عصب فوق در ادامه مسیر خود به داخل «کانال تحت کاسه چشم» وارد شده و در نهایت از طریق «سوراخ تحت کاسه چشم» در صورت ظاهر می شود. شاخه های انتهایی این عصب در صورت، حس پوست نواحی طرفی پره بینی، پلک تحتانی، لب فوقانی و پوست و مخاط گونه را تامین می نمایند. به طور خلاصه نواحی که توسط عصب ماگزیلا تامین می شوند عبارتند از:

۱- پوست نواحی؛ الف) قسمت میانی صورت ب) پلک تحتانی ج) قسمت طرفی پره بینی د) لب فوقانی

۲- مخاط نواحی؛ الف) حلق بینی ب) سینوس ماگزیلا ج) نرم کام د) لوزه ه) سخت کام

۳- دندان ها و نسوج پریرودنشیوم فک بالا.