

## چکیده فارسی

درد یک عامل اخطار دهنده است که در جهت حفظ بقاء موجود عمل می کند. انجمن بین المللی مطالعه بر روی درد بیان کرده که درد تجربه حسی مرتبط با تخریب بافتی حاد یا قوی است. برای کنترل درد در بدن سیستم های کنترلی وجود دارد و با توجه به اینکه گیرنده های درد انتهای عصبی آزاد هستند و تطابق در آنها فوق العاده ناچیز است، این عامل به گیرنده های درد اجازه میدهد که موجود را از وجود محرک آسیب رساننده ای که موجب درد شده است مطلع سازد (۶۲).

هسته های زیادی در کنترل درد نقش دارند مانند آمیگدال و رافه و وهسته خاکستری دور قنات و لوکوس سرولئوس. در انسان تشکیلات هیپوکامپ قسمتی از آرکئوکورتکس را تشکیل میدهد و به داخل لوب گیجگاهی چین خوردگی می یابد. مهمترین اعمالی که هیپوکامپ در آن دخالت دارد شامل حافظه و یادگیری- درد - بی حسی - کنترل هیجان و عواطف - کنترل رفتار غذا خوردن - تنظیم فعالیت تنفسی و دستگاه گوارش و ... می باشد (۶۴ و ۶۵).

با توجه به مطالعات گذشته دیده شده است که تشکیلات هیپوکامپ در کنترل درد نقش مهمی را دارد (۶۶). آزمون فرمالین برای ارزیابی دردهای مزمن و پایدار است که توسط یک محرک شیمیایی ایجاد می شود و شامل ایجاد یک درد متوالی متوسط با استفاده از آسیب بافتی می باشد. دردی که بدین وسیله ایجاد می شود یک درد تونیک بوده و دارای دو فاز است. فاز اول بدلیل فعال شدن فیبر عصبی C است که فرکانس بیشتری دارد و فاز دوم با فرکانس کمتری ایجاد می شود که مربوط به ترکیب واکنش التهابی در طی آسیب خارجی می باشد (۶۷).

تاکنون به ارتباط متقابل بین هیپوکامپ چپ و راست در میزان احساس درد توجه نگردیده است. لذا هدف بررسی رابطه بین هیپوکامپ چپ و راست بود. بنابراین با انجام این مطالعه به منظور پی بردن به میزان درد پس از بی حس کردن هیپوکامپ توسط داروی بی حس کننده موضعی بدنبال اعمال محرک زا (آزمون فرمالین) و همچنین وجود یا عدم وجود ارتباط بین هیپوکامپ چپ و راست در میزان احساس درد را بررسی و نتیجه گیری طراحی گردید. در این مطالعه ۶۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن  $280 \pm 30$  گرم در شش گروه

ده تایی مورد آزمایش قرار گرفت. حیوانات در محل مناسب نگهداری و آب و غذا به صورت آزاد در اختیار داشته و در درجه حرارت  $22 \pm 2$  سانتیگراد بود. سه گروه به عنوان کنترل و سه گروه به عنوان آزمایش می باشد. مختصات هیپوکامپ از روی اطلس پاکسینوس و واتسون به دست آمد و همچنین کانولا به صورت زیر عمود وارد هیپوکامپ شد. بر اساس اطلس پاکسینوس و واتسون مختصات بدست آمده به صورت زیر مورد استفاده قرار گرفت:

AP = -3.6 mm از برگما و DV = -2.7 mm از سطح جمجمه و LM =  $\pm 2.4$  mm از خط میانی جمجمه به سمت چپ یا راست یا هردو طرف (۵۶). سه گروه به عنوان کنترل و سه گروه به عنوان آزمایش می باشد.

در گروه های کنترل سرم فیزیولوژی به میزان  $0.5 \mu\text{l}$  تزریق وبعد از ۱۵ دقیقه توسط تزریق  $50 \mu\text{l}$  فرمالین  $2/5\%$  در زیر پوست کف پای راست درد ایجاد و رفتارها به مدت ۶۰ دقیقه ثبت شد.

در گروه های آزمایش داروی بی حس کننده موضعی لیدوکائین به میزان  $0.5 \mu\text{l}$  تزریق و بعد از ۱۵ دقیقه توسط تزریق  $50 \mu\text{l}$  فرمالین  $2/5\%$  در زیر پوست کف پای راست درد ایجاد و رفتارها به مدت ۶۰ دقیقه ثبت شد.

جهت مقایسه میانگین های میزان درد مورد نظر محقق از آزمون تحلیل واریانس ، آزمون t برای گروه های مستقل و نمودار استفاده کردیم. نتایج به دست آمده نشان داد که در این مطالعه با بی حس کردن هیپوکامپ در طرف راست، چپ و دو طرفه و ایجاد درد با تزریق فرمالین به صورت یک طرفه در زیر پوست کف پای راست تاثیر این هسته بر هم بررسی گردید.

در مقایسه بین گروه های چهارم و پنجم و ششم که گروه های کنترل هستند تغییرات معنی داری مشاهده نشد (نمودار و جدول ۱-۴). در هر سه گروهها، درد در فاز اول آزمون فرمالین افزایش و سپس در بین دو فاز کاهش و در فاز دوم افزایش و ادامه یافت (جدول شماره ۲-۴). با مقایسه سه گروه تغییر معنی دار مشاهده نشد و سپس هر کدام با گروه آزمون مربوط به خود مقایسه شد

در گروه دوم که هسته سمت چپ مورد جراحی و با لیدوکائین بی حسی انجام شد ، در مقایسه با گروه پنجم (کنترل هیپوکامپ چپ) نمودار گروه دوم در تمام طول آزمایش بطور معنی داری بالاتر از گروه کنترل قرار گرفت (نمودار ۳-۴). در گروه اول که هسته سمت راست مورد جراحی و با لیدوکائین بی حسی

انجام شد ، در مقایسه با گروه چهارم (کنترل) نمودار گروه اول در تمام طول آزمایش بطور معنا داری بالاتر از گروه کنترل قرار گرفت و لی تنها در پنج دقیقه دوم اختلاف معنی داری پیدا نکرده است (نمودار ۲-۴) در گروه ششم که هسته راست و چپ مورد جراحی و با لیدوکائین بی حسی انجام شد ، در مقایسه با گروه سوم (کنترل) ، نمودار گروه ششم در تمام طول آزمایش بطور معنا داری بالاتر از گروه کنترل قرار گرفت اختلاف میانگین ها در این گروه بیشتر از سایرین بود (نمودار ۳-۴). در مقایسه ای که بین گروههای آزمایش (اول و دوم و سوم) انجام گرفت میزان درد در گروه سوم بالاتر از گروه اول و دوم و نیز گروه دوم بالاتر از گروه اول قرار گرفت (نمودار ۵-۴) .

بالاتر قرار گرفتن میزان درد در نمودار گروه سوم نسبت به گروه دوم نشان دهنده این است که هسته سمت راست در کنترل درد مشارکت داشته و هم بی حس شده زمانی که بی حس شده نتوانسته است در کنترل درد دخالت کند و در نتیجه گروه سوم میزان درد بیشتر و اختلافات معنی دار در سطح بالاتری نشان دادند. بالاتر بودن گروه دوم نسبت به گروه اول مربوط به عدم مشارکت از contralateral هسته سمت چپ در گروه دوم می باشد که باعث بیشتر شدن میزان درد در گروه دوم شده است با مقایسه بین دو هسته سمت چپ و راست و میزان  $(CD)$  coefficient of-Determination بین دو هسته چپ و راست و همچنین میزان شیب خط رابطه بین دو هسته نشان داده شد (نمودار ۶-۴) این نمودار نشان می دهد که هسته ipsilateral می تواند تا میزان ۵۱٪ هسته contralateral بر کنترل درد اثر گذارد.

## فصل اول

### مقدمه و هدف

درد یک عامل اخطار دهنده است که در جهت حفظ بقاء موجود عمل می کند. انجمن بین المللی مطالعه بر روی درد بیان کرده که درد تجربه حسی مرتبط با تخریب بافتی حاد یا قوی است. برای کنترل درد در بدن سیستم های کنترلی وجود دارد و با توجه به اینکه گیرنده های درد انتهای عصبی آزاد هستند و تطابق در آنها فوق العاده ناچیز است، این عامل به گیرنده های درد اجازه میدهد که موجود را از وجود محرک آسیب رساننده ای که موجب درد شده است مطلع سازد (۶۲).

درد انواع مختلفی دارد که هر کدام به طریقی عمل میکنند. سیستم نزولی کنترل درد از مسیرهای پشتی-جانبی و شکمی-جانبی وارد نخاع میشوند. این سیستم شامل سیستم نزولی مهارى و سیستم نزولى تحريكى مى باشد که سیستم مهارى درد بیشتر از مسیر پشتی-جانبی و سیستم تحریکی درد بیشتر از مسیر شکمی-جانبی عبور میکند. عملکرد هر دو سیستم در مجموع باعث کنترل درد میشود. پس از ورود پیام درد به سیستم عصبی مرکزی ابتدا مسیر نزولی مهارى و سپس مسیر نزولى تحريكى فعال میشود که این عمل برای حفظ تعادل احساس درد ضرورى است. سیگنال های ضد درد مى توانند درد را قبل از وارد شدن به مغز مهار کنند. سیستم نزولى انواع مختلفی دارد مثل سیستم نورآدرنرژیکى - دوپامینرژیکى و کولینرژیکى (۶۲)

هسته های زیادی در کنترل درد نقش دارند مانند آمیگدال<sup>۱</sup> و رافه<sup>۲</sup> و وهسته خاکستری دور قنات و لوکوس<sup>۳</sup> سرولئوس<sup>۴</sup>. در انسان تشکیلات هیپوکامپ<sup>۵</sup> قسمتی از آرکئوکورتکس<sup>۶</sup> را تشکیل میدهد و به داخل لوب گیجگاهی چین خوردگی می یابد. مهمترین اعمالی که هیپوکامپ در آن دخالت دارد شامل حافظه و یادگیری-درد - بی حسی - کنترل هیجانان و عواطف - کنترل رفتار غذا خوردن - تنظیم فعالیت تنفسی و دستگاه گوارش و ... می باشد (۶۴ و ۶۵). با توجه به مطالعات گذشته دیده شده است که تشکیلات هیپوکامپ در کنترل درد نقش مهمی را دارد (۶۶).

1-amygdal

2-raphe 3-PAG

4- locus cerlous 5- hippocapapus

6- archaeocortex

آزمون فرمالین برای ارزیابی دردهای مزمن و پایدار است که توسط یک محرک شیمیایی ایجاد می شود و شامل ایجاد یک درد متوالی متوسط با استفاده از آسیب بافتی می باشد. دردی که بدین وسیله ایجاد می شود یک درد تونیک بوده و دارای دو فاز است. فاز اول بدلیل فعال شدن فیبر عصبی C است که فرکانس بیشتری دارد و فاز دوم با فرکانس کمتری ایجاد می شود که مربوط به ترکیب واکنش التهابی در طی آسیب خارجی می باشد (۶۷).

تاکنون به ارتباط متقابل بین هیپوکامپ چپ و راست در میزان احساس درد توجه نگردیده است. لذا هدف از این مطالعه بررسی رابطه بین هیپوکامپ چپ و راست بود. بنابراین با انجام این مطالعه به منظور پی بردن به میزان درد پس از بی حس کردن هیپوکامپ توسط داروی بی حس کننده موضعی بدنبال اعمال محرک زا (آزمون فرمالین) و همچنین وجود یا عدم وجود ارتباط بین هیپوکامپ چپ و راست در میزان احساس درد را بررسی و نتیجه گیری طراحی گردید.. با دانستن چگونگی عمل سیستم های کنترل درد در موجودات می توان روش های جدیدتری برای دردهای ایجاد شده توسط بیماری های گوناگون به کار برد. که با افزایش اطلاعات می توان راه های نوینی در کنترل درد در انسان مشخص نمود.

## فصل دوم

### کلیات و مروری بر مطالعات گذشته

#### ۱-۱- درد

براساس تعریف انجمن بین المللی درد: «درد یک تجربه حسی و عاطفی ناخوشایند همراه با

یک آسیب بافتی فعال یا بالقوه می باشد یا بدان صورت بیان می گردد» (۱-۴)

درک درد (<sup>1</sup>Nociception) به پروسه فیزیولوژیک فعال شدن راههای عصبی اختصاصی توسط آسیب بافتی یا تهدید به آسیب اطلاق می گردد که سبب فعال شدن گیرنده‌های درد (<sup>2</sup>Nociceptors) می گردد. (۲)

Nociceptor: رسپتوری که ترجیحاً به ترومای بافتی یا محرکی که در صورت طولانی شدن می تواند به بافت صدمه برساند، حساس است.

Nociception: به فعال شدن انتقال حسی در اعصاب با اصابت انرژی شیمیایی، مکانیکی یا گرمایی بر انتهای اعصاب خاص اطلاق میشود. اعصاب درگیر، اطلاعات ضایعات بافتی را به CNS می‌رسانند. (۳)

گیرنده‌های درد انتهای آزاد عصبی هستند. کلیه گیرنده‌های درد، پوست و سایر بافت‌های واجد انتهای آزاد عصبی بوده که در لایه‌های سطحی پوست، پریوست، سطوح مفصلی، عضلات و بقیه نواحی گسترده شده اند.

گیرنده‌های درد توسط محرک‌های مکانیکی، شیمیایی و حرارتی فعال می شوند. رشته‌های عصبی انتقال دهنده درد شامل رشته‌های  $A-\delta$  و C-Polymodal می باشند.

کلیه بافت‌های بدن با رشته‌های  $A-\delta$  و C - پولی مدال عصب گیری کرده اند.

1- Nociception

2- Nociceptors

الیاف  $A-\delta$  الیاف میلین دار با قطر  $1-4 \mu m$  هستند که آوران رشته های حسی بوده و با سرعت  $25-5 m/s$  پیام های عصبی را منتقل می کنند. تحریک این الیاف سبب ایجاد درد مشخص ( $Sharp^1$ )، حس سرما و لمس می شود. الیاف C-Polymodal کمتر از  $1/5 \mu m$  قطر دارند، بدون میلین بوده و توسط محرک های مکانیکی، حرارتی و شیمیایی تحریک می گردند و پیام های عصبی را با سرعت  $2-0.5 m/s$  منتقل می کنند. تحریک این الیاف سبب ایجاد درد مبهم ( $Dull^2$ ) یا سوزشی ( $Burning^3$ ) می گردد که خیلی لوکالیزه نمی باشد.

بدلیل سرعت بیشتر انتقال پیام های عصبی در رشته های  $A-\delta$  این پیام ها سریعتر از پیام های رشته های C به CNS رسیده و احساس می شوند. بنابراین تحریکات دردناک ابتدا باعث احساس یک درد تیز ناگهانی شده (درد اول  $^4$ ) و سپس بسته به موضع تحریک حدود  $1-1/5$  ثانیه بعد درد سوزشی آهسته احساس خواهد شد که معمولا با گذشت زمان دردناک تر می شود (درد دوم  $^5$ ).

1- sharp

2- dull

3- burning

4- first pain

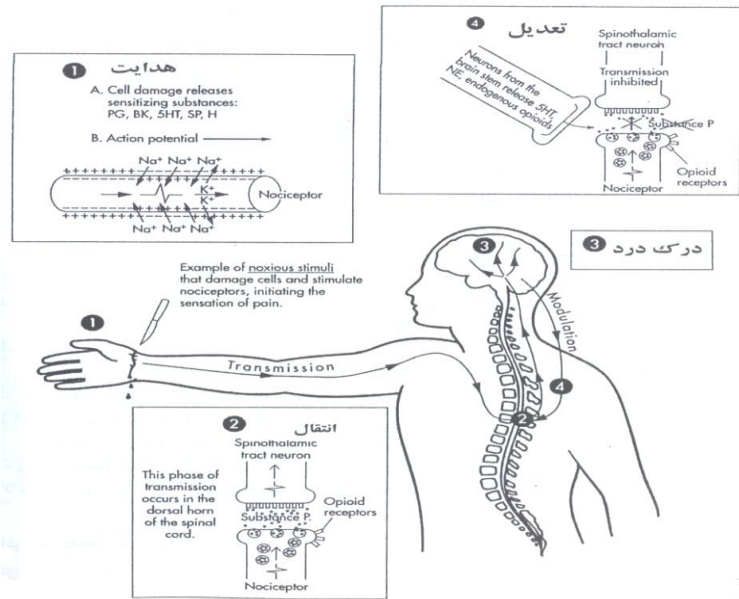
5- second pain

۱-۲- مراحل درک درد

توالی وقایعی که توسط آن محرک دریافت می‌گردد شامل چهار پروسه می‌باشد (شکل ۱-۱) ( ۲۱ و ۲۲ )

۱-هدایت (Transduction<sup>1</sup>)                      ۲- انتقال (Transmisson<sup>2</sup>)

۳- درک (perception<sup>3</sup>)                      ۴- تعدیل (Modulation<sup>4</sup>)



شکل (۱-۱): نمایش چهار مرحله در پردازش حس درد

1-هدایت : در انتهایهای محیطی اعصاب آوران روی داده که طی آن انواع مختلف انرژی (مکانیکی حرارتی و

شیمیایی) به فعالیت الکتریکی (پتانسیل عمل) تبدیل می‌شود. در درواقع آسیب بافتی سبب آزادی ترکیبات

پروستاگلندین ها<sup>۵</sup>، برادی کینین<sup>۶</sup> (BK)، سروتونین<sup>۷</sup> (5HT)، ماده<sup>۸</sup> (SP) P<sup>۸</sup> و هیستامین<sup>۹</sup> (H)

- 1- Transduction                      7- serotonin
- 2- Transmisson                      8- substancep
- 3- perception                      9- histamin
- 4- Modulation
- 5- prostaglandin
- 6- bradykinin



می گردد. این ترکیبات سبب فعالیت یا حساسیت رسپتورهای درد می گردند. این فعال شدن سبب تولید پتانسیل عمل می گردد.

2- در مرحله انتقال، فعالیت الکتریکی ایجاد شده توسط محرک از طریق سیستم عصبی منتقل می گردد.

3- درک، مرحله بعدی پردازش درد بوده که توسط آن فعالیت عصبی در راه انتقال سوماتوسنسوری منجر به احساس سوبژکتیو درد می گردد. این مرحله شامل انتقال ایمپالسها از محل هدایت به طناب نخاعی و مغز می باشد.

4- مرحله تعدیل، فعالیت عصبی را در مسیر انتقال تغییر داده و سبب کاهش یا افزایش درد می گردد. یکی از مکانهای عمده تعدیل، شاخ خلفی نخاع می باشد. گلوتامات<sup>۱</sup>، آسپاراتات<sup>۲</sup>، ماده P<sup>۳</sup>، انکفالین<sup>۴</sup>، اندورفین<sup>۵</sup> از جمله مدولاتورهای درد می باشند. راههای نزولی درد نیز در تعدیل شرکت دارند. (۳ و ۱۷)

### ۱-۳- مکانیسمهای نخاعی درد

ساختمان طناب نخاعی شامل ماده سفید در خارج و ماده خاکستری در داخل می باشد که هر دو کانال مرکزی کوچکی را احاطه می کنند (۲۵ و ۲۶ و ۲۷).

ماده سفید شامل مسیرهای بالا رونده و پائین رونده طناب نخاعی بوده که با مغز و در وسعت کمتر بین سگمان های نخاعی ارتباط دارند. بنابراین عجیب نیست که ماده سفید در نزدیکی مغز بزرگتر باشد. بالعکس ماده خاکستری ناحیه فعالیت سیناپتیک در طناب نخاعی بوده و حاوی آکسونهای عصبی، دندریتها و انتهای سیناپتیک بوده که توسط ماتریکس گلیا و کاپیلرها حمایت می شود. اندازه ماده خاکستری نیز در نواحی که پردازش اعصاب اسپاینال بیشترین میزان را دارد، بزرگتر است که این سگمانها نمایانگر انتهاست.

آناتومی ماده خاکستری شبیه حرف H بوده که در آن شاخ قدامی و خلفی توسط بخش افقی H جدا شده و نقطه میانی این بخش افقی کانال مرکزی را نشان می دهد. شاخ قدامی مربوط به مراکز حرکتی نخاع و شاخ خلفی مربوط به مراکز حسی نخاع می باشند. (۴۲ و ۱)

- |               |               |
|---------------|---------------|
| 1- Glutamate  | 4- enkephalin |
| 2- aspartate  | 5- endorphin  |
| 3- substanceP |               |

## ۱-۴-مدیاتورهای بیوشیمیایی

در شاخ خلفی نخاع نوروترانسمیترهای متعدد و همچنین سایر مدیاتورهای بیوشیمیایی آزاد می‌شوند. این مواد از سه منبع اصلی آزاد می‌گردد: ۱- الیاف عصبی آوران اصلی ۲- نورون‌های بینابینی (اینترنورون‌ها) ۳- سیستم‌های پایین رونده الیاف عصبی نخاع.

فرآیندهای عصبی - شیمیایی در شاخ خلفی نخاع کاملاً پیچیده است و تفاوت‌های کیفی قابل توجهی میان فارماکولوژی درد حاد با حالت‌های تسهیل شده در دردهای مزمن وجود دارد. برخی از این مدیاتورها در دو دسته مهارتی یا تحریکی تقسیم بندی می‌شوند؛ اگر چه بسیاری از مدیاتورها عملکردهای پیچیده و متعددی از خود بروز می‌دهند. مثلاً داینورفین که یک اوبیوپید اندوزن محسوب می‌گردد بسته به وضعیت سیستم عصبی میتواند هم یک مدیاتور تحریکی محسوب گردد و هم یک مدیاتور مهارتی (۴۱ و ۴۲).

## ۱-۵-نورومدیاتورهای تحریکی

۱- آمینواسیدهای تحریکی مثل گلوتامات<sup>۱</sup> و آسپاراتات<sup>۲</sup>

۲- نورو پپتیدها مثل ماده P<sup>۳</sup> و پپتید مرتبط با ژن کلسی تونین<sup>۴</sup>

۳- فاکتور رشد مثل فاکتور نورو تروفیک با منشأ مغز

## ۱-۶-نورومدیاتورهای مهارتی

۱- اوبیوپیدهای آندوزن مثل انکفالین<sup>۵</sup> و بتاندورفین<sup>۶</sup>

۲- گاما آمینوبوتیریک اسید<sup>۷</sup>

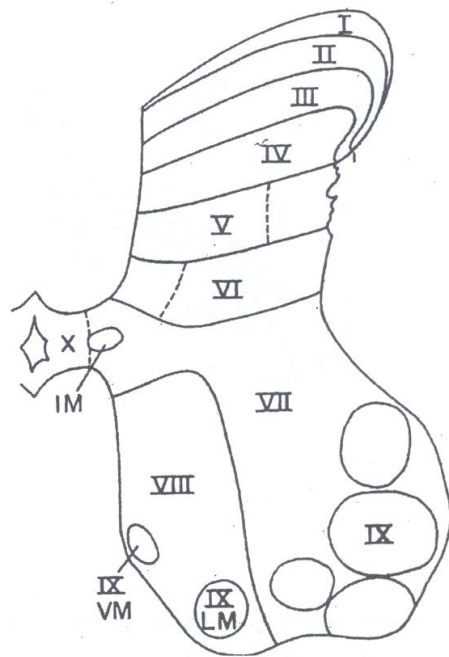
۳- گلیسین<sup>۸</sup>

- |               |                       |               |               |
|---------------|-----------------------|---------------|---------------|
| 1- glutamate  | 2- aspartate          | 3- substanceP | 4- calcitonin |
| 5- enkephalin | 6- $\beta$ -endorphin | 7- GABA       | 8- glycine    |

سلول‌های شاخ خلفی نخاع دارای رسپتورهای ویژه ای برای مواد فوق هستند و همزمان رسپتورهای دیگری هم برای مجموعه ایی از سایر نورومدیاتورها دارند. (که احتمالاً برخی از آنها شناخته شده نیستند) یکی از این موارد مهم یکی از رسپتورهای گلوتامات به نام رسپتور ان-متیل دی آسپارتات است که به طرز گسترده ای در شاخ خلفی نخاع حضور دارد. در حال حاضر اطلاعات آزمایشگاهی گسترده ای وجود دارد که نشان می‌دهد رسپتور NMDA به احتمال زیاد در ایجاد و استمرار حالت‌های دردناک تسهیل شده نقش مهمی دارد (۲۴ و ۲۸).

#### ۱-۷- لامیناهای نخاعی

Rexed ماده خاکستری نخاعی را به ۱۰ لامینا تقسیم نموده است. (شکل ۱-۲) لامیناها را در سطح C<sub>6</sub> نشان می‌دهد. لامینای I الی VI شاخ خلفی را می‌سازند. لامیناهای VII الی IX شاخ قدامی را می‌سازند. و لامینای X متشکل از ستون سلول‌هایی است که در اطراف کانال مرکزی قرار دارند. لامینای I، ناحیه مرزی (Marginal zone) خوانده شده و بیشترین سلول‌هایی را که آکسون آنها بطرف تالاموس می‌رود؛ شامل می‌گردد و بنابراین قسمت اعظم ماده سفید را که مسیر اسپینوتالامیک (spinothalamic tract, STT) خوانده می‌شود تشکیل می‌دهد (۴۲).



شکل (۲-۱): نمایش لامیناهای ماده خاکستری در سطح C<sub>6</sub> (۲)

#### ۱-۸-راههای بالا رونده

در اوائل قرن بیستم راههای اسپینوتالامیک<sup>۱</sup> و تریژمینوتالامیک<sup>۲</sup> راههای عمده بالا برنده حس درد و حرارت شناخته شده بود، اما پس از آن روشن شد که تعدادی راههای دیگر با منشا سرعت هدایت، نواحی پایانی و عملکرد مشخص نیز در انتقال اطلاعات مربوط به آسیب بافتی یا تهدید به آسیب درگیر می باشند (۳۹ و ۲۳).

راههای زیر در انتقال اطلاعات درد از طناب نخاعی به مغز شناخته شده اند:

۱- تراکت STT<sup>۳</sup> جانبی (و احتمالاً قدامی) ۲- تراکت اسپینورتيكولر<sup>۴</sup> ۳- تراکت اسپینومزانسفاليك<sup>۵</sup>، ۴- سیستم اسپینومدولری پست سیناپتيك<sup>۶</sup> شاخ خلفی ۵- سیستم بالا رونده مولتی سیناپتيك پروپریوآسپینال (۳۹).

1- spino thalamic tract

2- trigemirothalamic tract

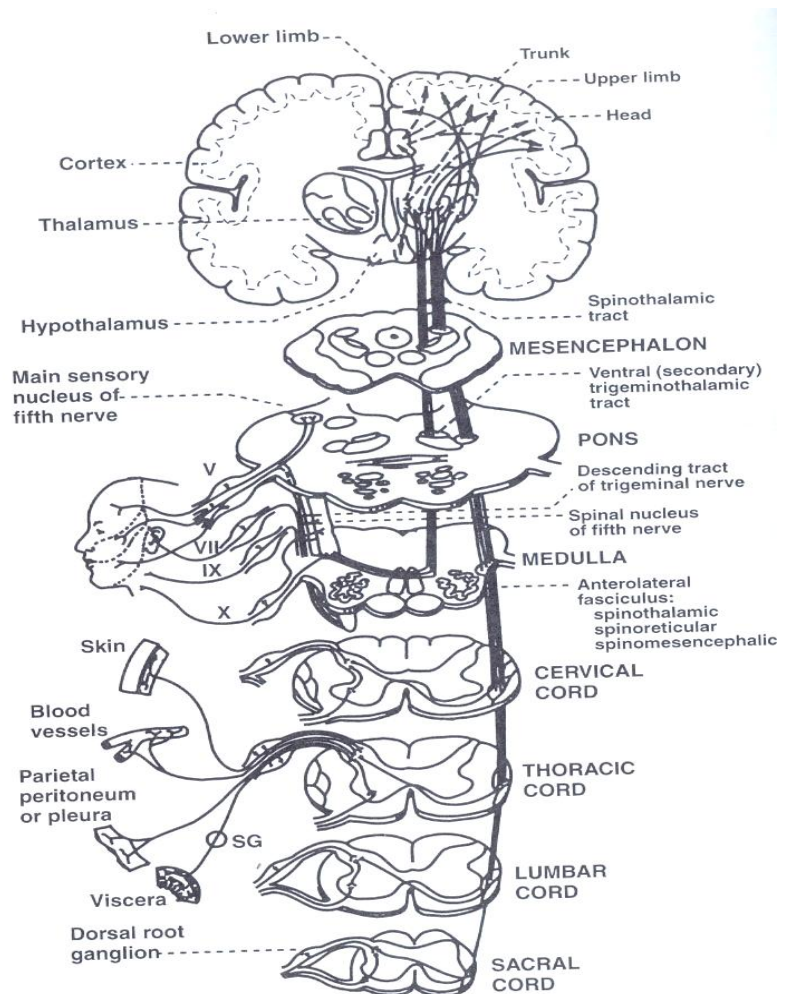
3- spino thalamic trcct

4- spino reticular tract

5- spinomesen cephalic tract

6- spino medullarpost synaphic

STT راه عمده انتقال ایمپالس‌های درد در انسان‌ها است. (شکل ۱-۳)



شکل (۱-۳): راه‌های بالارونده درد (۳)

نورون‌های STT بمیزان زیادی در لامیناهای I, IV الی VI و بمیزان کمتر در IX و X می‌باشند.

بخش اعظم سلول‌های STT به تالاموس در سمت مقابل می‌رسند. اکثر آکسون‌های تراکت اسپینوتالامیک در حد یک یا دوسگمان از راه رابط سفید قدامی به سمت مقابل نخاع رفته و در طناب قدامی طرفی تراکت STT را تشکیل می‌دهند. آکسون‌های سلول‌های STT در لامیناهای I و V مستقیماً به تالاموس خلفی و وِنْتروبازال رفته که در آنجا با رشته‌هایی که به کورتکس سوماتوسنسوری می‌رسند سیناپس حاصل می‌کنند. این بخش از STT را نئواسپینوتالامیک می‌خوانند که بخش جانبی نخاع را اشغال می‌کند آکسون‌های سلول‌های

لامیناهای IV الی IX و گروهی از سلول‌های لامینای I به هسته‌های سیستم رتیکولر مدولا، پونز (اسپینورتیکولر) و میدبرین (اسپینومزانسفالیک) مشتمل بر PAG, هیپوتالاموس و هسته‌های اینترالامینر و میانی تالاموس ختم می‌شوند. این آکسون‌های با نورون‌هایی سیناپس حاصل کرده که به سیستم لیمبیک مغز قدامی می‌روند. این بخش از STT را پالئو اسپینوتالامیک می‌نامند که بخش میانی نخاع را اشغال می‌کند. برخی سلول‌های STT کولاترالها را ساخته و به هر دو قسمت تالاموس میانی و لترال می‌روند (۲۳و۲).

#### ۱-۱۰- تراکت اسپینورتیکولر

به احتمال زیاد سیستم رتیکولر نقش عمده ای در جنبه‌های انگیزه ای و عاطفی درد و رفلکس‌های خودکار و سوماتیک در رابطه با واکنش به درد دارد (۲و۲۳).

#### ۱-۱۱- تراکت اسپانیوهیپوتالامیک

اطلاعاتی که از نورون‌های حسگر درد و یا سایر نورون‌های غیر حسگر درد واقع در شاخ خلفی نخاع به دست می‌آید، مستقیماً به ساختارهای دیانسفالیک (مثل هیپوتالاموس) منتقل می‌شود و این انتقال اطلاعات، از طریق مسیری که جدیداً کشف شده است، به نام مسیر نخاعی-هیپوتالاموسی انجام می‌شود.

شاخ خلفی نخاع، از لامینای I شروع می‌شود و تا لامینای VI ادامه می‌یابد بخش اعظم حسگرهای درد به لامینای I (ناحیه مارژینال)، لامینای II (ماده ژلاتینی) و لامینای V در شاخ خلفی نخاع وارد می‌شوند.

با وجود این، برخی از الیاف احشایی اولیه و برخی از الیاف حسگرهای درد سوماتیک به سایر لامیناهای نخاع وارد می‌شوند و در آن محلها سیناپس می‌کنند. الیاف مکانورسپتورهای پوستی از نوع الیاف آوران A دلتا در لامینای I و II و V سیناپس می‌کنند؛ الیاف مکانورسپتورهای احشایی از نوع A دلتا در لامینای I و V سیناپس می‌کنند؛ حسگرهای درد پوستی از نوع الیاف C در لامینای I, II, سیناپس می‌نمایند.

الیاف C حسگرهای درد احشایی در بسیاری از لامیناهای نخاع از جمله I, II, IV, V و X سیناپس می‌کنند.

مسیره‌های بالا رونده نخاعی که در انتقال سیگنال‌های درد نقش دارند، عمدتاً از لامیناهای I, II و V منشاء می‌گیرند (۲)

### ۱-۱۲- اعصاب کرانیال

ویژگی‌های مربوط به انتقال درد در ناحیه سر و گردن، بسیار مشابه سیستم حسگرهای درد نخاعی است؛ به خصوص اینکه در هر دو سیستم، اولین سیناپس در شاخ خلفی نخاع انجام می‌شود. ناحیه صورت و حفره دهان عصب دهی گسترده‌ای توسط الیاف اولیه آوران حسگرهای درد که مربوط به ناحیه سر هستند، عمدتاً از عصب کرانیال V منشاء می‌گیرند؛ ولی در برخی موارد، اعصاب کرانیال VII و IX و X و نیز شاخه‌های فوقانی الیاف نخاعی گردنی نیز به این قسمت‌ها عصب دهی می‌کنند. الیاف اولیه آوران اعصاب کرانیال عمدتاً به هسته‌های عصب تری ژمینال بازتاب پیدا می‌کنند، در حالی که اعصاب قسمت فوق نخاع گردنی، به نورون‌های ثانویه در شاخ خلفی نخاع بازتاب می‌یابند. از آنجا به بعد، همه بازتاب‌های عصبی به سمت سیستم‌های فوقانی نخاعی ادامه می‌یابد (۲۷ و ۳)

### ۱-۱۳- مکانیسم‌های سوپراسپاینال درد

درد یک تجربه چند بعدی مشتمل بر تشخیص وقایع حسی سوماتیک در ابعاد زمان، مکان، شدت و خصوصیات (مکانیکی، شیمیایی و حرارتی) است. درد همراه با مکانیسم‌های انگیزه‌ای - عاطفی بوده که منجر به فرار یا سایر رفتارها می‌گردند.

Casey و Melzack سه بعد عمده روانشناختی درد را ارائه دادند: حسی - افتراقی، انگیزه‌ای - عاطفی و شناختی - سنجشی هر یک از موارد بر رفتار حرکتی در پاسخ به واقعه درزا تاثیر دارند. (۲۸ و ۳۹).

### ۱-۱۴- سیستم مشبک

نقش مهمی را در تنظیم عملکرد حسی اتونوم و موتور دارد. همچنین در بعد انگیزه‌ای - عاطفی درد درگیر است. دارای چند گروه هسته بوده و شامل نورون‌هایی است که در مدولا، پونز و مزانسفال ادامه دارند (۲).

## ۱-۱۵- مغز میانی

نقش SC در رفتارهای بینایی و رفتارهای حسی - حرکتی کاملاً اثبات شده است. نورون‌های SC ورودی چند حسی (شنوایی، بینایی و سوماتوسنسوری) را دریافت می‌کنند. (۲)

## ۱-۱۶- تالاموس

تالاموس به هسته‌هایی تقسیم می‌شود که اکثر آنها به کورتکس مغز و نواحی لیمبیک از طریق راههای صعودی یا نزولی ارتباط دارند.

## ۱-۱۷- هیپوتالاموس

هیپوتالاموس از بخش‌های قدیمی مغز بوده که در تنظیم محیط داخلی نقش اساسی دارد. هیپوتالاموس شامل سه بخش می‌باشد: ناحیه پری و نتریکولر که در مجاورت بطن سوم قرار دارد، هیپوتالاموس میانی و هیپوتالاموس جانبی. هیپوتالاموس میانی شامل نواحی هسته ای مختلفی است که کنترل عملکرد سیستم سمپاتیک و پاراسمپاتیک را برعهده دارند. بخش و نترومدیال هیپوتالاموس به ساقه هیپوفیز (انفندیبولوم با آدنوهیپوفیز و نوروهیپوفیز) می‌رسد هیپوتالاموس جانبی منطقه هسته ای مشخصی ندارد (۲۸و۲)

## ۱-۱۸- سیستم لیمبیک

سیستم لیمبیک شامل نواحی تحت کورتکس تلنسفال، مزانسفال و دیانسفال می‌باشد. سیستم لیمبیک ورودی اطلاعات خود را از مسیر STT، تالاموس و تشکیلات مشبک دریافت می‌کند و در عین حال، این اطلاعات را به بخش‌های مختلف کورتکس مغز بازتاب می‌نماید؛ که بخصوص این بازتاب به بخش‌های فرونتال و تمپورال کورتکس انجام می‌گردد. نقش عمده سیستم لیمبیک در جنبه‌های احساسی و انگیزشی درد، از جمله خلق و تجربه می‌باشد (۳و۲۸و۳۹).



کورتکس حسی و کورتکس سینگولیت هر دو در فرآیند درد دخیل هستند. کورتکس حسی مهمترین ناحیه احساس درد می باشد. این کورتکس در خلف شیار مرکزی مغز قرار گرفته است و ورودی های مربوط به هسته های مختلف تالاموس، به آن وارد می شوند (بخصوص هسته های شکمی خلفی کناری و داخلی و نیز تالاموس خلفی). کورتکس حسی ساختار سلولی سازمان یافته ای دارد و بنابراین، نقش مهمی در جنبه های افتراقی و تعیین محل درد بر عهده دارد. تعدادی از الیاف و ابران، از کورتکس حسی به سمت تالاموس بر می گردند و این الیاف در سیستم ادراکی نزولی درد مشارکت می نمایند تالاموس ورودی حسی به بخش های SI و SII کورتکس ارسال می دارد. SI در گیروس پست سنترال (Postcentral gyrus) واقع شده است و کورتکس SII در برآمدگی فوقانی شیار سیلویان واقع شده است. درک درد در کورتکس صورت می گیرد. (۱ و ۲ و ۴۰).

#### ۱-۲۰- تعدیل نزولی درد

مدل های مداربندی سیستم های مهاری نزولی شامل ۴ رده می باشد:

الف) سیستم کورتیکال و دیانسفالیک: تحریک SI و SII و سایر ساختمان های کورتیکال و دیانسفال سبب مهار انتقال آوران در شاخ خلفی مدولری و نخاعی می گردد.

ب) ساختمان های نزولی مزانسفالیک: تحریک بسیاری از مناطق مغز ایجاد SPA (Stimulation Produced Analgesia) نمی کند. از طرفی نواحی که بیشترین حساسیت را به این تحریکات دارند شامل PAG، PVG در ساقه مغز از دیانسفال تا هسته رافه مدولری می باشند.

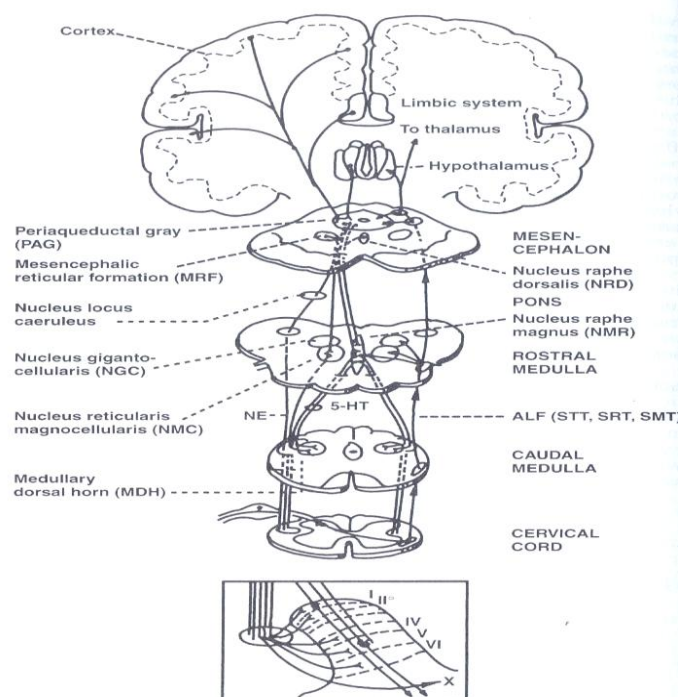
پ) ساختمان های نزولی پونز و مدولا: مدولای روستروناتال و خصوصا NRM یا هسته رافه ماگنوم آوران تحریکی از PAG دریافت و به نوبه خود پروژکسیون سروتونرژیک از طریق فونیکولوس خلفی - جانبی به شاخ خلفی مدولری و نخاعی ارسال می دارند.

ت) شاخ خلفی مدولری و نخاعی که انتهاهای اکسون ها را از NRM و هسته های مجاور دریافت می دارند.

(۲۳ و ۲۴ و ۲۶ و ۲۸ و ۳۹)

شکل ۱-۴ مسیره‌های عصبی را که در تعدیل اطلاعات مربوط به حسگرهای درد نقش دارند، به نمایش گذاشته است. تعدادی از مراکز مغزی در فرآیندهای تعدیل داخلی محرکهای دردناک نقش دارند. این مراکز عبارتند از کورتکس حسی مغز، هیپوتالاموس (هسته پاراونتریکولر و هیپوتالاموس کناری یا لترال)، ماده خاکستری اطراف قنات مغزی واقع در مغز میانی، برخی از نواحی واقع در پل مغزی (پونز) شامل ناحیه تگمنتال کناری و رافه بزرگ. تحریک الکتریکی این نواحی در انسان (در برخی از موارد) و نیز در حیوانات باعث ایجاد آنالژزی می‌گردد.

الیاف عصبی از این ساختارهای مرکزی سیستم عصبی به طور مستقیم یا غیر مستقیم به سمت پایین حرکت می‌کنند. (۳۹ و ۴۰).



شکل (۱-۴): راههای پایین برنده درد (۳۹)

## ۱-۲۲- سیستم‌های نزولی

به نظر می‌رسد سیستم نزولی دارای ۳ جزء مهم است که این سه جزء با یکدیگر ارتباطات متقابل دارند و عبارتند از: سیستم مخدر، سیستم نورآدرنژیک و سیستم سروتونینرژیک.

## ۱-۲۳- سیستم مخدر

سیستم مخدر در آنالژی نزولی نقش دارد. پیش سازهای مخدر، همانند پرو- اوپیوملانوکورتین ، پروانکفالین و پروداینورفین و نیز، پپتیدهای مرتبط با آنها (یعنی بتا آندورفین، مت انکفالین لوآنکفالین و داینورفین) در هسته آمیگدال، هیپوتالاموس، ماده خاکستری اطراف قنات (PAG)، راقه بزرگ و شاخ خلفی نخاع وجود دارد.

## ۱-۲۴- سیستم نورآدرنژیک

نورون‌های نورآدرنژیک از لوکوس سرولئوس و سایر گروه‌های سلولی نورآدرنژیک واقع در مدولا و پونز به بیرون منتشر می‌شوند.

## ۱-۲۵- سیستم سروتونینرژیک

بسیاری از نورون‌های واقع در راقه بزرگ به عنوان نورونهای دارای سروتونین (۵ هیدروکسی تریپتامین) شناخته شده‌اند (۱۳ و ۱۴ و ۱۵ و ۳۹ و ۴۰).

## ۱-۲۶- حساسیت زایی محیطی و مرکزی

تحریک طولانی مدت توسط محرک‌های دردناک می‌تواند منجر به حساس شدن حسگرهای درد گردد. حساس شدن عبارت است از کاهش آستانه تحریک همراه با افزایش پاسخ به محرک‌هایی که شدت شان بیش از آستانه تحریک است. حساس شدن در کل مسیر عصبی حسگرهای درد ممکن است ثانویه به تغییرات سیستم اعصاب مرکزی باشد (یعنی حساس شدن مرکزی) و یا اینکه ممکن است ناشی از تغییرات در سیستم اعصاب محیطی باشد (یعنی حساس شدن محیطی). وقتی حساسیت عصبی به طور پایدار ایجاد گردد، ممکن است تفکیک فرآیندهای مرکزی و محیطی عصبی که باعث ایجاد آن شده است، چندان امکان پذیر نباشد (۳).

مسیرهای درد مرکزی شامل راه های نخاعی تالاموسی نخاعی مشبک و نخاعی مزن سفالی هستند راه نخاعی تالاموسی مهمترین مسیر حسی مربوط به احساس های دمایی و درد پیکری حاصل از بدن است این مسیر در احساس لمسی نیز دخالت دارد راه نخاعی تالاموسی از نرون های رده دوم واقع در طناب نخاعی شروع میشود (اصولا در لایه های VI-IV-I قرار دارند) اکسون های سلول های مذبور به سمت مقابل نخاعی یا به نزدیکی سطح منشاهاشان میروند آنگاه در قسمت شکمی فانیکولوس جانبی به طرف مغز حرکت میکنند و سپس از طریق ساقه مغز به تالاموس میروند که در آنجا به نورون های رده سوم خاتمه میابند. سلولهای نخاعی تالاموسی حامل درد و دما به قسمت VIP کمپلکس شکمی خلفی هرچند برخی از آنها به VPL نیز خاتمه میابند .

آنگاه سیگنال های نوسیسپتو به طرف چندین ناحیه قشری حرکت می نمایند که نه تنها شامل قشر حسی پیکری است بلکه به نواحی قشری که در پاسخ های متاثر درگیر میشوند مانند شکنج سینگولیت وانیسولا نیز میروند که این نواحی عملکردهای دستگاه لیمبیک را بر عهده دارند .

اکثر سلول های راه نخاعی تالاموسی ورودی تحریکی از نورسیستپورهای پوستی دریافت میکنند اما بسیاری از آنها توسط تحریک آسیب رسان مفاصل عضله یا احشاء نیز تحریک شوند معدودی از آنها ورودی فقط از احشاء دریافت میکنند . محرک های جلدی موثر شامل محرک های شیمیایی مکانیکی و گرمائی (داغ یا سرد ) هستند بنابراین سلول های راه نخاعی تالاموسی مختلف به شکل مناسب به پیام رسانی وقایع مکانیکی گرمائی یا آسیب رسان پاسخ میدهند. (۴۰ و ۶)

بعضی از سلولهای نوسیسپتو راه نخاعی تالاموسی ورودی تحریکی همگرائی از چندین کلاس مختلف گیرنده های حسی جلدی دریافت میکنند برای مثال یک نرون نخاعی تالاموسی نوعی ممکن است به صورت ضعیف با محرکهای آسیب رسان با قدرت بیشتری فعال میشوند نرون های مذکور سلول های محدوده دینامیکی وسیع نامیده میشوند زیرا توسط محرکهای با محدوده وسیع شدت فعال میشوند نرون های محدوده دینامیکی وسیع عموماً وقایع آسیب رسان را سیگنال میکنند .