

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه فردوسی مشهد

دانشکده علوم

گروه زیست‌شناسی، گرایش فیزیولوژی جانوری

پایان نامه کارشناسی ارشد

بررسی اثر تجویز نخاعی کربنوکسالون به همراه آگونیست و آنتاگونیست GABA_A بر احساس درد در موش صحرایی نر

نگارش:

سیمین افشار کارگر

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر مسعود فریدونی

استاد مشاور:

جناب آقای دکتر ناصر مهدوی شهری

اسفند ماه ۱۳۹۰

بار الهی

چه زیبا آفریدی دنیایت را و چه زیبا تر آفریدی برترین مخلوقات را که بیندیشد و بیازماید تا شاید ذره ایی از زیبایی آفریده هایت را درک کند، در مقابل این همه عظمت و شکوه مرا نه توان سپاس است و نه کلام توصیف.

و اکنون بعد از پیمودن راه های فراوان با حضور شیرین و راهنمایی های اساتید محترم و دوستان مهربانم، نگاه های پر از شوق پدر و مادر عزیزم و زیبایی حضور خواهرهای خوبم که خستگی های راه را به امید و روشنایی راه تبدیل کردند و با احترام فراوان به تمامی زحمات این عزیزان برای موفقیت من، تشکر می کنم از استاد بزرگوار و عزیزم،

جناب آقای دکتر مسعود فریدونی

به خاطر راهنمایی های ارزشمند و مشورت های حکیمانه شان
به خاطر وسعت بزرگواری و دریای بیکران محبت شان
و به خاطر تمامی لطف ها و مهربانی هایشان

همچنین تشکر می کنم از استاد گرامی جناب آقای دکتر ناصر مهدوی شهری

با تشکر فراوان از دوستان بسیار عزیزم سرکار خانم مرجان کمال پور، سرکار خانم شیرین حسینی و به ویژه سرکار خانم زهرا مجلل طباطبائی که به خاطر من زحمات زیادی را متحمل شدند. امیدوارم قادر به درک زیبایی وجودشان باشم.

با سپاس فراوان

از دو فرشته زندگی ام، پدر و مادر عزیزم که وجودشان مایه آسایش و آرامش من بوده است، آنان که ناتوان شدند تا توانا شوم و موهایشان سپید شد تا رو سفید شوم.
همین طور خواهرهای مهربانم به خاطر تمام مهربانی هایشان،
و نسترن، نازنین زهرا و محمدرضا، خواهرزاده های عزیزم.

تقدیم به

برادر عزیزم که حضورش را در تمام لحظات زندگی ام احساس می کنم.

یادش گرامی

چکیده

مقدمه: اینترنورون های مهاری (گابارژیک) در رابطه با احساس درد در نخاع توزیع شده اند، به نحوی که موسیمول (آگونیست $GABA_A$) باعث کاهش و بیکوکولین (آنتاگونیست $GABA_A$) باعث افزایش درد و التهاب می شود. اتصالات غشایی، $(G.j.s)$ Gap junctions مجرای را برای مبادله یون ها، عوامل سیگنالینگ و متابولیت های کوچک فراهم می کنند. این پژوهش با استفاده از تجویز نخاعی کربنوکسالون (مسدود کننده $G.j.$) به بررسی مداخله $G.j.$ در ارتباطات گابارژیک نخاعی و احساس درد و بروز التهاب در آزمون فرمالین، با به کارگیری موسیمول و بیکوکولین پرداخته است.

مواد و روش ها: موش های نر نژاد ویستار در محدوده وزنی (۲۵۰g-۲۰۰g) در ۸ گروه طبقه بندی شدند. کلیه داروها به حجم $10\mu l$ و به مقادیر دارویی کربنوکسالون (۱nM)، موسیمول ($0.3\mu g$) و بیکوکولین ($0.6\mu g$) و $0.3\mu g$ و به صورت نخاعی تجویز شدند. گروه ها مشتمل بر کنترل سالین - سالین یا گروه های سالین و هر یک از داروهای مذکور بودند. فاصله زمانی بین دو تجویز ۵ دقیقه بود. تزریق $0.5 ml$ فرمالین 2.5% به کف پای راست برای القاء درد و ادم انجام شد، حجم پا قبل و یک ساعت بعد از تزریق فرمالین به روش پلتیسومتری اندازه گیری و رفتار درد نیز در این فاصله ثبت شد.

نتایج: کربنوکسالون و موسیمول باعث کاهش درد ($p<0.01$ و $p<0.05$) و ادم ($p<0.001$) ناشی از فرمالین شدند. استفاده کربنوکسالون همزمان با موسیمول کاهش درد و ادم را بیشتر کرد ($p<0.05$ و $p<0.01$). بیکوکولین ($0.3\mu g/10\mu l$) درد را در اواخر مرحله دوم ($p<0.05$)، و بیکوکولین ($0.6\mu g/10\mu l$) در مرحله بینابینی و مرحله دوم آزمون افزایش داد ($p<0.01$). تجویز کربنوکسالون در هر دو گروه، توان افزایش درد ناشی از بیکوکولین را کاهش داد ($p<0.01$ و $p<0.05$). اثرات پیش برنده التهاب بیکوکولین ($0.6\mu g/10\mu l$) ($p<0.05$)، در حضور کربنوکسالون کاهش یافت ($p<0.001$).

بحث و نتیجه گیری: افزایش فعالیت گیرنده $GABA_A$ و یا انسداد $G.j.$ باعث کاهش درد و التهاب شد. انسداد $G.j.$ همزمان با افزایش فعالیت این گیرنده کاهش درد و التهاب را تقویت کرد. کاهش فعالیت گیرنده $GABA_A$ اثر پردردی و پیش برندگی التهاب داشت، اما انسداد همزمان $G.j.$ باعث تخفیف اثر مذکور شد. اگر بین اینترنورون های مهاری اولیه در نخاع $G.j.$ باشد و آنها از طریق اینترنورون های مهاری ثانویه به پروجکشن نوروها مربوط شوند،

انسداد G.j باعث تقویت اثر ضد دردی ناشی از تحریک گیرنده $GABA_A$ و یا تخفیف اثر افزایش درد حاصل از مهار فعالیت این گیرنده می شود. همچنین فرضیه وجود G.j بین اینترنورون های مهاری و تحریکی قابل طرح است. انسداد G.j بین سلول های گلیال و احتمالاً بین اینترنورون های مهاری و تحریکی، می تواند منجر به کاهش رهایش عوامل التهابی توسط آورانهای درد و کاهش درد و التهاب شود. لذا، حضور احتمالی G.j بین اینترنورون های نخاعی مسؤل انتقال درد در سطح نخاع پیشنهاد می شود که بررسی های تکمیلی نیاز دارد.

واژگان کلیدی: درد، ادم، تجویز نخاعی (i.t)، Gap junction (G.j)، کربنوکسالون، $GABA_A$ ، موسیمول،

بیوکولین

فهرست مطالب

I مقدمه

فصل اول: کلیات

۲	۱-۱ درد و نخاع
۲	۱-۱-۱ تعریف درد و انواع آن
۳	۲-۱-۱ مسیر عصبی درد
۵	۳-۱-۱ تنوع نورون های سطح شاخ پشتی و مدارهای درد
۷	۴-۱-۱ تئوری دریچه ای درد
۸	۵-۱-۱ اینترنورون
۱۰	۲-۱ میانجی های دخیل در انتقال درد در نخاع
۱۰	۱-۲-۱ میانجی های پپتیدی
۱۰	۱-۱-۲-۱ پپتیدهای اپیوئیدی
۱۳	۲-۱-۲-۱ پپتیدهای غیر اپیوئیدی
۱۶	۲-۲-۱ میانجی های غیر پپتیدی
۱۶	۱-۲-۲-۱ مونوآمین ها: نوراپی انفرین (NE) و سروتونین (5HT)
۱۹	۲-۲-۲-۱ استیل کولین (Ach)
۲۰	۳-۲-۲-۱ نیتریک اکساید (NO)
۲۱	۴-۲-۲-۱ آمینو اسیدها
۲۱	۱-۴-۲-۲-۱ اسیدهای آمینه اسیدی
۲۲	۲-۴-۲-۲-۱ اسیدهای آمینه خنثی
۲۴	۳-۱ نقش GABA در میانجیگری و درک درد
۲۴	۱-۳-۱ مکانیسم گابارژیک و نقش ناقل های همراه کاتیون-آنیون
۲۶	۲-۳-۱ راه های حسی و GABA
۲۸	۳-۳-۱ آگونیست ها و آنتاگونیست های $GABA_A$
۳۱	۴-۱ اتصالات منفذدار (G.j) Gap junction
۳۱	۱-۴-۱ تفاوت بین سیناپس های الکتریکی و شیمیایی
۳۲	۲-۴-۱ عوامل مؤثر در عملکرد G.j ها
۳۳	۳-۴-۱ کانکسون ها (نیمه کانال)
۳۴	۴-۴-۱ کانکسین
۳۵	۵-۴-۱ پانکسین
۳۶	۶-۴-۱ G.j های عصبی
۳۶	۷-۴-۱ G.j ها در نورون های مغزی
۳۷	۸-۴-۱ G.j ها در سلول های گلیال
۳۸	۹-۴-۱ نقش G.j ها در درد
۳۸	۱۰-۴-۱ مسدود کننده های ارتباطات G.j

فصل دوم: مواد و روش ها

- ۱-۲ مواد، وسایل و تجهیزات آزمایشگاهی ۴۱
- ۱-۱-۲ مواد ۴۱
- ۲-۱-۲ وسایل ۴۱
- ۳-۱-۲ دستگاه ها ۴۲
- ۲-۲ حیوانات آزمایشگاهی و شرایط نگهداری ۴۲
- ۳-۲ غلظت داروهای مورد استفاده و نحوه تهیه آنها ۴۳
- ۴-۲ روش کانول گذاری جهت تزریق نخاع ۴۴
- ۵-۲ طراحی آزمایش ها ۴۴
- ۱-۵-۲ گروه بندی حیوانات ۴۵
- ۶-۲ آزمون ها ۴۶
- ۱-۶-۲ آزمون فرمالین ۴۶
- ۲-۶-۲ اندازه گیری حجم ادم ناشی از التهاب ایجاد شده به وسیله تزریق فرمالین ۴۷
- ۷-۲ تجزیه و تحلیل آماری ۴۷

فصل سوم: نتایج

- ۱-۳ نتایج حاصل از آزمون فرمالین ۴۹
- ۱-۱-۳ مقایسه نتایج آزمون فرمالین بین گروه کنترل و گروه شم ۴۹
- ۲-۱-۳ مقایسه نتایج آزمون فرمالین بین گروه شم و گروه تجربی دریافت کننده کربنوکسالون به صورت i.t ۵۰
- ۳-۱-۳ مقایسه نتایج آزمون فرمالین بین گروه شم و گروه تجربی دریافت کننده موسیمول به صورت i.t ۵۱
- ۴-۱-۳ مقایسه نتایج آزمون فرمالین بین گروه تجربی دریافت کننده موسیمول - کربنوکسالون و گروه تجربی دریافت کننده موسیمول به صورت i.t ۵۲
- ۵-۱-۳ مقایسه نتایج آزمون فرمالین بین گروه شم و گروه تجربی دریافت کننده بیکوکولین به صورت i.t ۵۳
- ۶-۱-۳ مقایسه نتایج حاصل از آزمون فرمالین بین گروه تجربی دریافت کننده بیکوکولین - کربنوکسالون و گروه تجربی دریافت کننده بیکوکولین به صورت i.t ۵۴
- ۷-۱-۳ مقایسه نتایج آزمون فرمالین بین گروه شم و گروه تجربی دریافت کننده بیکوکولین به صورت i.t ۵۵
- ۸-۱-۳ مقایسه نتایج حاصل از آزمون فرمالین در گروه تجربی دریافت کننده بیکوکولین - کربنوکسالون و گروه تجربی دریافت کننده بیکوکولین به صورت i.t ۵۶
- ۲-۳ نتایج حاصل از ادم به وجود آمده از آزمون فرمالین ۵۷
- ۱-۲-۳ مقایسه ادم حاصل از تزریق کف پای فرمالین بین گروه شم و کنترل ۵۷
- ۲-۲-۳ بررسی تفاوت ایجاد شده در میزان ادم حاصل از تزریق کف پای فرمالین در گروه شم و گروه تجربی دریافت کننده کربنوکسالون به صورت i.t ۵۸

- ۳-۲-۳ بررسی تفاوت ایجاد شده در میزان ادم حاصل از تزریق کف پایی فرمالین در گروه شم و گروه
تجربی دریافت کننده موسیمول به صورت i.t ۵۹
- ۳-۲-۴ بررسی تفاوت ایجاد شده در میزان ادم حاصل از تجویز کف پایی فرمالین در گروه تجربی دریافت
کننده موسیمول و گروه تجربی دریافت کننده موسیمول - کربنو کسالون به صورت i.t ۶۰
- ۳-۲-۵ بررسی تفاوت در میزان ادم ناشی از تزریق کف پایی فرمالین در گروه شم و گروه تجربی دریافت
کننده بیکوکولین به صورت i.t ۶۱
- ۳-۲-۶ بررسی تفاوت در میزان ادم حاصل از تزریق کف پایی فرمالین در گروه تجربی دریافت کننده
بیکوکولین و گروه تجربی دریافت کننده بیکوکولین - کربنو کسالون به صورت i.t ۶۲

فصل چهارم بحث

- ۶۴ بحث و نتیجه گیری
- ۷۶ پیشنهادات

منابع

- ۷۸ منابع

فهرست اشکال

- شکل ۱-۱ مسیر درد از محیط تا مغز ۴
- شکل ۱-۲ سه نوع نورون اصلی در سطح شاخ پشتی نخاع ۵
- شکل ۱-۳ تنوع نورون های سطح شاخ پشتی نخاع ۶
- شکل ۱-۴ مدار پردازش درد در سطح شاخ پشتی نخاع ۷
- شکل ۱-۵ تئوری در بچه ای درد ۸
- شکل ۱-۶ دیاگرام ساده شده ای از سازماندهی مجدد شبکه های اینترنورونی نخاع در پستانداران ۹
- شکل ۱-۷ شکل شماتیکی از دو مکانیسم احتمالی تقویت اینترنورون های مهار لایمینی ۲ توسط گیرنده های اپیوئیدی ۱۲
- شکل ۱-۸ فرضیه آرایش نورونی 5HT ۱۸
- شکل ۱-۹ برهمکنش احتمالی بین فیبرهای آوران نوسی سپتور، اینترنورون های محلی و فیبرهای نزولی در شاخ پشتی نخاع ۱۸
- شکل ۱-۱۰ اثرات مستقیم و غیر مستقیم استیل کولین روی آزادسازی گلوتامات در لامینای ۲ ۲۰
- شکل ۱-۱۱ میانجی های درگیر در مسیر نوسی ستیو ۲۲
- شکل ۱-۱۲ ساختار گیرنده گابا A و گابا B ۲۴
- شکل ۱-۱۳ نقش ناقل های همراه کاتیون - آنیون در شیب غلظت و جهت جریان Cl^- ۲۶
- شکل ۱-۱۴ موقعیت آناتومیکی گیرنده های گابا در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی ۲۷
- شکل ۱-۱۵ فرمول شیمیایی موسیمول و بیکوکولین متیوئید ۳۰
- شکل ۱-۱۶ تصویر شماتیکی از کانکسین و Gap junction ۳۴
- شکل ۱-۱۷ زیر واحدهای تشکیل دهنده کانکسین ۳۴
- شکل ۱-۱۸ فرمول شیمیایی کربنو کسالون ۳۹
- شکل ۱-۳ مقایسه احساس درد در آزمون فرمالین بین دو گروه کنترل و شم ۴۹
- شکل ۲-۳ مقایسه نتایج حاصل از آزمون فرمالین در گروه شم و گروه تجربی دریافت کننده کربنو کسالون (۱nM) به صورت i.t ۵۰
- شکل ۳-۳ مقایسه نتایج حاصل از آزمون فرمالین در گروه شم و گروه دریافت کننده موسیمول (۰/۳μg/۱۰μl) به صورت i.t ۵۱
- شکل ۳-۴ مقایسه نتایج حاصل از آزمون فرمالین در گروه دریافت کننده موسیمول (۰/۳μg/۱۰μl) - کربنو کسالون (۱nM) و گروه دریافت کننده موسیمول (۰/۳μg/۱۰μl) به صورت i.t ۵۲
- شکل ۳-۵ بررسی نتایج حاصل از آزمون فرمالین در گروه شم و گروه دریافت کننده بیکوکولین (۰/۳μg/۱۰μl) به صورت i.t ۵۳
- شکل ۳-۶ مقایسه احساس درد بین گروه دریافت کننده بیکوکولین (۰/۳μg/۱۰μl) و گروه دریافت کننده بیکوکولین (۰/۳μg/۱۰μl) - کربنو کسالون (۱nM) به صورت i.t ۵۴
- شکل ۳-۷ مقایسه احساس درد بین گروه شم و گروه تجربی دریافت کننده بیکوکولین (۰/۶μg/۱۰μl) به صورت i.t ۵۵

شکل ۳-۸ مقایسه نتایج آزمون فرمالین در گروه تجربی دریافت کننده بیکوکولین ($0.6\mu\text{g}/10\mu\text{l}$) - کربنوکسالون (1nM) و گروه تجربی دریافت کننده بیکوکولین ($0.6\mu\text{g}/10\mu\text{l}$) به صورت i.t ۵۶

شکل ۳-۹ مقایسه ادم ناشی از تزریق کف پای فرمالین در گروه شم و کنترل ۵۷

شکل ۳-۱۰ مقایسه میزان ادم ناشی از تزریق کف پای فرمالین در گروه شم و گروه تجربی دریافت کننده کربنوکسالون (1nM) به صورت i.t ۵۸

شکل ۳-۱۱ مقایسه میزان ادم حاصل از تزریق کف پای فرمالین در گروه شم و گروه تجربی دریافت کننده موسیمول ($0.3\mu\text{g}/10\mu\text{l}$) به صورت i.t ۵۹

شکل ۳-۱۲ مقایسه میزان ادم ناشی از تزریق کف پای فرمالین در گروه تجربی دریافت کننده موسیمول ($0.3\mu\text{g}/10\mu\text{l}$) و گروه تجربی دریافت کننده موسیمول ($0.3\mu\text{g}/10\mu\text{l}$) - کربنوکسالون (1nM) به صورت i.t ۶۰

شکل ۳-۱۳ مقایسه میزان ادم ناشی از تزریق کف پای فرمالین در گروه شم و گروه تجربی دریافت کننده بیکوکولین ($0.6\mu\text{g}/10\mu\text{l}$) به صورت i.t ۶۱

شکل ۳-۱۴ مقایسه میزان ادم حاصل از تزریق کف پای فرمالین در گروه تجربی دریافت کننده بیکوکولین ($0.6\mu\text{g}/10\mu\text{l}$) و گروه تجربی دریافت کننده بیکوکولین ($0.6\mu\text{g}/10\mu\text{l}$) - کربنوکسالون (1nM) به صورت i.t ۶۲

شکل ۴-۱ مدار پیشنهادی برای وجود G.J بین اینترنورون های مهاری در شاخ پشتی نخاع ۷۲

شکل ۴-۲ مدار پیشنهادی برای وجود G.J بین اینترنورون های مهاری و تحریکی در شاخ پشتی نخاع ۷۳

Abreviation

GABA	γ aminobutyricacid
G.j	Gap junction
i.t	Intratechal
PAG	Periaqueductal Gray
WDR	Wide Dynamic Rang
NS	Nociceptive Specific
PB	Prabrachial
RVM	Rostral Ventromedial Mdulla
SG	SubstantiaGlatinosa
SP	Substance P
TNF $_{\alpha}$	Tomur Necrosis Factor. $_{\alpha}$
IL- β 1	Interleukin- β 1
IL- β 6	Interluekin- β 6
CGRP	Calcitonin Gene-related Peptide
NGF	Nerve Growth Factor
CCK	Cholecystokinin
NRM	Nucleus Raphe Magnus
LC	Locus Coeruleus
NE	Norepinephrine
5HT	5-hydroxytryptamine; serotonin
Nk	Neurokinin
Ach	Acethylcholine
NO	Nitric Oxide
NOS	Nitric Oxide Synthase
LTP	Long-term Potentiation
PAD	Primary Afferent Depolarization
KCC	Potassium-chloride co-transporter
NKCC	Sodium-potassium-chloride co-transporter
DRG	Dorsal Root Ganglion

مقدمه:

شاخ پشتی نخاع اولین محل برهمکنش سیناپسی در مسیر درد است. در این محل آوران های نوسی سپتو وارد شده با پروجکشن نوروها ارتباطات سیناپسی برقرار می کنند. اطلاعات فراوانی آشکار می کنند که پروجکشن نوروها فقط وابسته به ورودی های آوران اولیه نیستند بلکه در کنترل شبکه ای محلی از اینترنورون های تحریکی و مهارتی، همچنین راه های تعدیل کننده درد پایین رو هستند که سازوکار نوسی سپتو را برای حالت های افزایش و کاهش حساسیت به درد هماهنگ می کند (۱). سطح شاخ پشتی نخاع (لامینای ۱ و ۲) ترمینال هایی از تعداد زیادی فیبرهای آوران اولیه میلینه و غیر میلینه دریافت می کند و اثبات شده است که اکثر نوروها این بخش اینترنورون های موضعی (و نه پروجکشن نوروها) هستند. بنابراین اینترنورون ها نقش بحرانی در سطح تحریک پذیری و خروجی شاخ پشتی نخاع بازی می کنند (۲).

گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) یک میانجی عصبی مهارتی قوی در سیستم عصبی مهره داران است و مطالعات زیادی وجود اینترنورون های مهارتی (گابارژیک) و تحریکی را در لامیناهای خاصی از نخاع اثبات کرده اند (۳ و ۴). Gap junction (G.j) اتصالات غشایی هستند که مجرای را برای مبادله یون ها، عوامل سیگنالی و متابولیت های کوچک فراهم می کنند (۵ و ۶). G.j های نخاعی در انتقال درد در سطح نخاع نقش دارند. احتمالاً این کانال ها با تسهیل آزاد سازی عوامل التهابی از سلول های گلیال و ایجاد ارتباط بین اینترنورون ها در انتقال علائم درد و بروز التهاب نقش دارد.

بنابراین فرض می شود که G.j از طریق برهمکنش با سیستم گابارژیک در انتقال درد در سطح نخاع ایفای نقش کند. لذا این پژوهش بر آن است تا اهمیت G.j در سطح نخاع در نقل و انتقال درد در ارتباط با گیرنده های GABA را مورد بررسی قرار دهد.

جهت بررسی صحت فرض مذکور از روش انسداد G.j ضمن فعال سازی یا مهار عملکرد سیستم گابارژیک در زمان احساس درد استفاده شد.

به منظور انسداد G.j از داروی کربوکسالون استفاده شد (۷) که بر روی G.j مغزی و سایر بافت ها عمل می کند و ضریب هدایت آنها را به میزان ۸۰٪ کاهش می دهد. این دارو از سد خونی مغزی عبور نمی کند بنابراین برای

انسداد این کانال‌ها در سطح نخاع کمری با استفاده از داروی مزبور روش تزریق نخاعی، (i.t) intrathecal در موش صحرایی استفاده شد (۸).

برای تقویت یا مهار عملکرد گاباآرژیک در سطح نخاع حین احساس درد در حضور یا عدم حضور کربنوکسالون (مسدودکننده J.G)، از موسیمول به عنوان آگونیست $GABA_A$ و از بیکوکولین متیودیده به عنوان آنتاگونیست $GABA_A$ استفاده شد. هر دو مورد محلول در سالیین بودند و به صورت i.t تجویز شدند (۹).

در این پژوهش مشاهده شد که کربنوکسالون باعث تشدید اثرات ضد دردی و ضد التهابی موسیمول و همچنین موجب کاهش اثرات پر دردی و پیش‌برندگی التهاب ایجاد شده توسط بیکوکولین در آزمون فرمالین شد.

فصل اول

کلمات
۱۱

۱-۱ درد و نخاع

۱-۱-۱ تعریف درد و انواع آن

درد به عنوان یک حس و تجربه هیجانی ناخوشایند در ارتباط با آسیب حقیقی و بالقوه بافتی تعریف می شود (۱۰). درد یک تجربه حسی پیچیده با تغییر پذیری بالاست. بیش از ۵۰ سال گذشته دیدگاه ما از مکانیسم های درد و درمان آن به طور قابل توجهی تغییر کرده است. در واقع درد نتیجه ای از برهمکنش پیچیده انواع ورودی های سیناپسی در مسیری است که از گیرنده محیطی شروع می شود، از محور نورونی بالا می رود و سرانجام به قشر مخ و ساختارهای لیمبیک می رسد (۱۱).

درد توسط نورون های موجود در گانگلیون ریشه پشتی حس شده و به CNS انتقال داده می شود. این نورون ها به طور عملکردی به سه جزء تقسیم می شوند: ۱- نوسی سپتورها (پایانه اعصاب محیطی)، محرک هایی که باعث ایجاد درد می شوند را شناسایی می کنند (محرک های مکانیکی، گرما، نوسی سپشن) ۲- آکسون هایی که سیگنال های نوسی سپتو (درد آسیبی) را هدایت می کنند ۳- پایانه های پیش سیناپسی که سیگنال را به نورون بعدی و به مسیر صعودی و مغز انتقال می دهند (۱۲).

درد به طور کلی به سه دسته تقسیم می شود: درد نوروپاتیک، درد التهابی و درد نوسی سپتو (۱۰ و ۱۳). درد نوروپاتیک به دلیل آسیب اولیه و یا عدم کارایی در سیستم عصبی ایجاد می شود. این نوع درد تا پس از برطرف شدن محرک مضر ادامه داشته و منجر به پردازش غیر طبیعی اطلاعات حسی به وسیله سیستم عصبی می شود. به دنبال آسیب عصبی گاهی درد می تواند بدون محرک های خاص رخ دهد (Allodynia یا درد خودبخودی) یا می تواند با شدت محرک ها نامتناسب باشد (Hyperalgesia یا پردردی).

درد التهابی زمانی رخ می دهد که نوسی سپتورها در پاسخ به مواد آزاد شده از بافت آسیب دیده یا ملتهب تحریک شوند. این مواد سوپ التهابی نامیده می شوند و طیف وسیعی از مولکول های سیگنالینگ را شامل می شوند مانند: میانجی های عصبی، فاکتورهای رشد عصبی، سیتوکاین ها، NO و غیره.

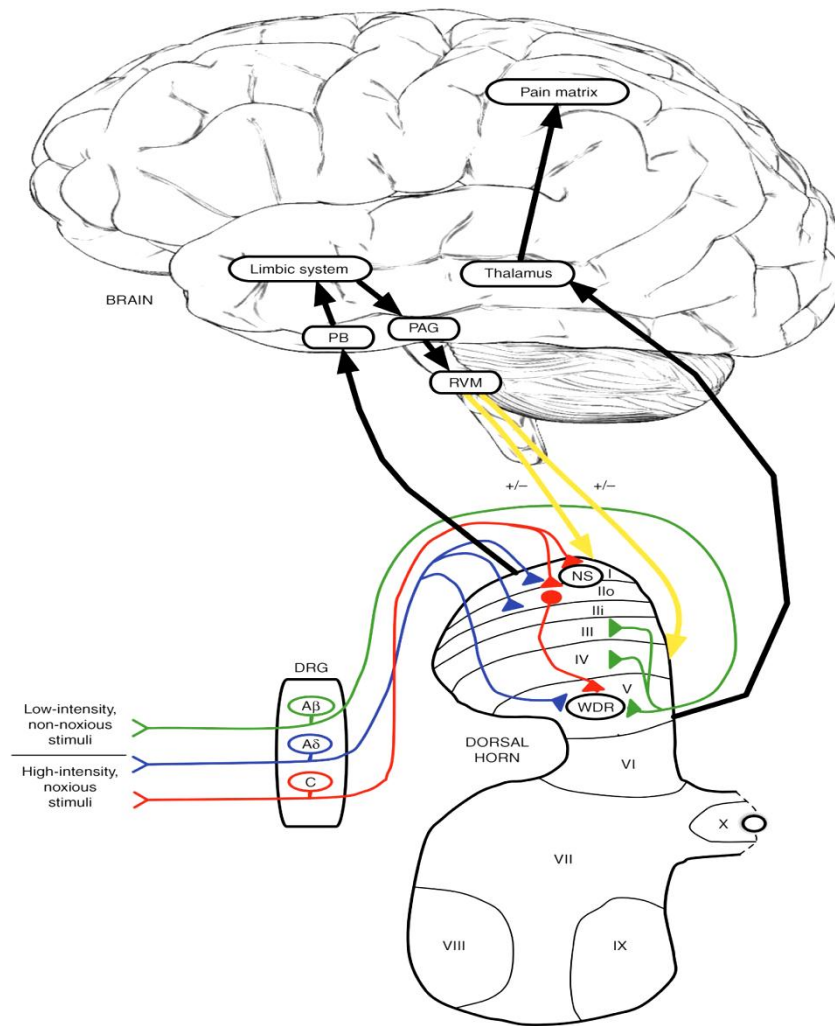
درد نوسی سپتو دردی است که با تخلیه نوسی سپتورها همراه می باشد. یک حس حاد است و باعث درک محرک های مضر مکانیکی، حرارتی و شیمیایی به عنوان هشدار برای یک خطر قریب الوقوع می شود.

۱-۲-۱ مسیر عصبی درد

نوسی سپتورهای جای گرفته در پوست، بافت های عمقی و احشا حضور یک محرک بالقوه مضر را علامت می دهند. پروجکشن هایی از این گیرنده های محیطی از طریق آوران های اولیه با قطر کوچک ($A\delta$ & C) وارد شاخ پشتی نخاع می شوند. گیرنده های حسی دیگر همچنین سیگنال هایی درباره محرک های بی ضرر در بافت های پوستی و عمقی از طریق فیبرهای میلینه با قطر بزرگ ($A\beta$) تأمین می کنند. نورون های هر دو آوران ارتباطات سیناپسی با نواحی خاصی از نخاع برقرار می کنند. نورون های لامینای ۱ و ۲ از فیبرهای $A\delta$ & C تک سیناپسی و چندسیناپسی ورودی دریافت می کنند. نورون های لامینای ۳ و ۴ بیشتر و منحصراً ورودی هایی از فیبرهای $A\beta$ با قطر بزرگ دریافت می کنند. نورون های لامینای ۵ از فیبرهای $A\delta$ & C & $A\beta$ ورودی دریافت می کنند. پروجکشن نورون های لامینای ۱ و ۴ اطلاعات را از طریق مسیر صعودی به مغز رله می کنند (شکل ۱-۱) (۱۱ و ۱۴).

شاخ پشتی نخاع اولین محل برهمکنش سیناپسی در مسیر درد است. در این محل آوران های نوسی سپتو وارد شده با پروجکشن نورون های نخاعی ارتباطات سیناپسی برقرار می کنند. اطلاعات فراوانی آشکار می کند که پروجکشن نورون ها فقط وابسته به ورودی آوران اولیه نیستند بلکه در کنترل شبکه ای محلی از اینترنورون های تحریکی و مهارتی و راه های تعدیل کننده درد پایین رو هستند که سازوکار نوسی سپتو را برای حالت های افزایش یا کاهش حساسیت درد هماهنگ می کنند. این شبکه نورونی شاخ پشتی نخاع به عنوان کنترل دریچه ای انتقال سیگنال های نوسی سپتو به مناطق مغزی بالاتر است، جایی که درد درک می شود (۱).

یک دسته از پروجکشن نورون ها اطلاعات را از طریق تالاموس به قشر حسی - پیکری منتقل می کنند و اطلاعات مربوط به شدت و موقعیت محرک دردناک را فراهم می کنند. پروجکشن نورون های دیگر از طریق برقراری ارتباط با ساقه مغز و آمیگدال بر روی سینگولیت و اینسولار اثر می گذارند. این اطلاعات همچنین باعث می شوند تا نورون های قسمت سری مدولا و ناحیه Periaqueductal Gray مغز میانی مجموعه ای از سازوکارهای فیدبک نزولی را به کار گیرند که خروجی نخاع را تنظیم کنند (شکل ۱-۱) (۱۴ و ۱۵).



شکل ۱-۱: مسیر درد از محیط تا مغز (۱۵).

DRG = گانگلیون ریشه پشتی

WDR = نواحی دینامیک وسیع

PB = پارابراکیال

NS = نوسی سپتو اختصاصی

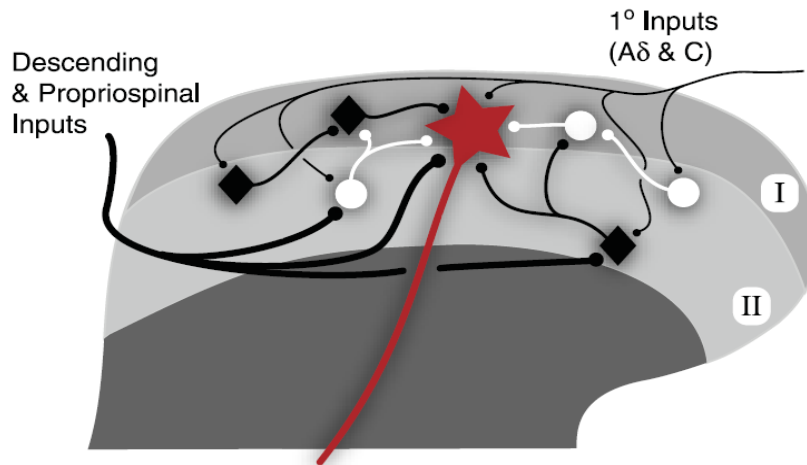
RVM = rostral ventromedial medulla

PAG = periaqueductal gray

سطح شاخ پشتی نخاع (لامینای ۱ و ۲) ترمینال هایی از تعداد زیادی فیبرهای آوران میلینه و غیر میلینه دریافت می کند که حاوی اطلاعات مربوط به نوسی سپشن، درد، دما و سایر احساسات است. نورون های این قسمت از شاخ پشتی نخاع همچنین هدف مسیر نزولی از ساقه مغز است که میانجی های مونوآمینی را برای اعمال خود مورد استفاده قرار می دهد (۱۶).

اکثر نورون های سطح شاخ پشتی نخاع اینترنورون های مدارهای محلی (و نه پروجکشن نورون ها) هستند. اینترنورون ها می توانند تحریکی یا مهاری باشند و ورودی شان را از مراکز مغزی بالاتر و یا دیگر اینترنورون ها،

علاوه بر فیبرهای محیطی دریافت کنند. بنابراین اینترنورون ها نقش بحرانی در سطح تحریک پذیری و خروجی شاخ پشتی نخاع بازی می کنند (شکل ۲-۱) (۲).



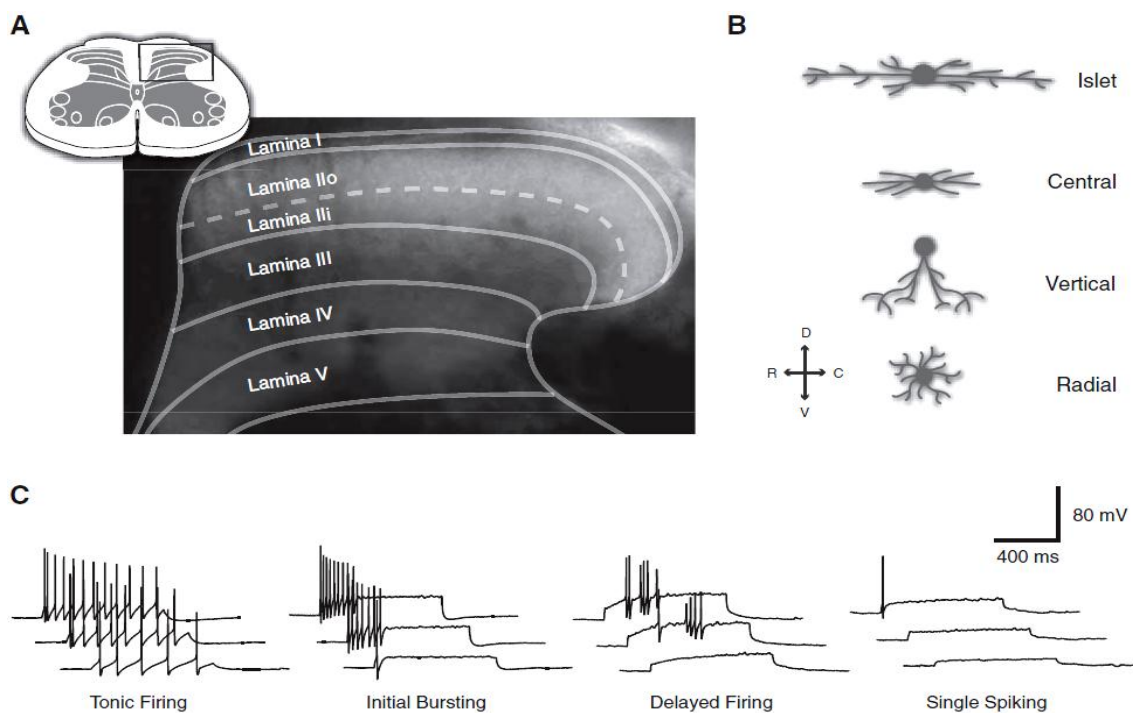
شکل ۲-۱: سه نوع نورون اصلی در سطح شاخ پشتی نخاع.

پروجکشن نورون ها (ستاره)، اینترنورون های مهارى (چند وجهی ها)، اینترنورون های تحریکی (دایره ها) (۲).

۱-۱-۳ تنوع نورون های سطح شاخ پشتی و مدارهای درد

Substantia Gelatinosa (SG) (لامینای ۲) در سطح شاخ پشتی نخاع ترمینال های سیناپسی زیادی از نورون های اولیه غیر میلینه (C) و مقدار کمی از فیبرهای میلینه (Aβ) دریافت می کند. به خاطر زیادی سیگنالینگ مرتبط با نوسی سپشن و درد در این ناحیه، استنباط می شود که SG نقش مهمی در مکانیسم های درد بازی می کند (۱) و (۱۷). در یک مطالعه نشان داده شد که اکثریت وسیعی از اینترنورون های SG، تحریکی و گلوتاماترژیک بوده و چنین سازماندهی مدارهای نورونی می تواند برای کد کردن نوسی سبتیو مهم باشد (۱۸). در لامینای ۲ کلاس های مورفولوژیکی مشخصی از نورون ها وجود دارند که در اندازه جسم سلولی، جهت و گسترش دندریتی و طرح فایر شدنشان با یکدیگر متفاوتند. این نورون ها بر اساس شکل و گسترش دندریتی به انواع نورون های جزیره ای (islet)، مرکزی (central)، عمودی (vertical) و شعاعی (radial) تقسیم می شوند. نورون های جزیره ای دندریت های متراکمی دارند که به طور وسیعی در سطح جلویی- عقبی سلول منشعب شده اند. نورون های مرکزی از نظر شکل ظاهری مشابه نورون های جزیره ای هستند، اما دندریت هایی با وسعت کمتر دارند. نورون های عمودی دندریت هایی دارند که به طور عمودی پروجکت شده اند و نورون های شعاعی میدان های دندریتی دارند که در

همه جهات گسترش یافته اند. در نورون های سطح شاخ پستی نخاع، طرح های مختلفی از تخلیه نورونی، براساس پاسخ شان به تزریق جریان دپولاریزاسیون شناسایی شده است. شلیک نورونی تونیک (tonic firing) نمایش دهنده تخلیه پتانسیل های عمل به صورت تکرار شونده می باشد، تخلیه انفجاری اولیه (initial bursting) نشان دهنده تخلیه پتانسیل های عمل به صورت محدود و سازگار شده می باشد، همچنین شلیک نورونی تأخیری (delayed firing)، بیانگر یک تأخیر طولانی قبل از شروع تخلیه پتانسیل عمل است و تخلیه نورونی با اسپایک منفرد (single spiking) که نمایانگر تخلیه یک و گاهی دو پتانسیل عمل در شروع دپولاریزاسیون می باشد (شکل ۱-۳) (۲). همچنین براساس اندازه جسم سلولی و جهت گیری دندریتی نورون های لامینای ۱ به انواعی تقسیم می شوند شامل نورون های هرمی شکل (pyramidal)، دوکی شکل (fusiform)، نورون های مسطح (flattened) و چند قطبی (multipolar) (۲).



شکل ۱-۳: تنوع نورون های سطح شاخ پستی نخاع.

A: شکل شماتیکی از لامیناهای نخاعی. سطح شاخ پستی نخاع شامل لامینای ۱ و ۲ می باشد. بعضی از محققان لامینای ۲ را به دو بخش لامینای ۲ داخلی و لامینای ۲ خارجی تقسیم می کنند. B: ۴ نوع نورون اصلی موجود در لامینای ۲. C: طرح های مختلفی از تخلیه نورونی نورون های لامینای ۲ (۲).