مقایسه پاسخهای رفتاری مدلهای درد نوروپاتیک در موش صحرایی نربالغ

غلامعلی حمیدی[۱]، هما مناهجی[۲]، محمود سلامی زواره[۱]، حسینعلی صفاخواه[۳]، سید محمد نوربخش[٤]

خلاصه

سابقه و هدف: آسیب عصبی یکی از مهمترین عوامل ایجادکننده دردهای نوروپاتیک می‌باشد که با علایمی مثل درد خودبخودی، آلودینیا و هایپرآلژزیا همراه است. با توجه بر اینکه مکانسیمهای زمینه ساز دردهای نوروپاتیک کاملاً شناخته شده نیستند، تحقیقات وسیعی در این خصوص در حال انجام است. لذا این مطالعه به منظور مقایسه پاسخهای رفتاری مدلهای درد نوروپاتی *CCI* و *SNI* با گروه شاهد انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: این تحقیق به روش تجربی انجام و از موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد *Sprague Dawley* در محدوده وزنی ۲۳۰ تا ۲۸۰ گرم استفاده گردید. حیوانات بصورت تصادفی به ٤ گروه ۸ تایی تقسیم شدند و بر اساس وزن بدن به وسیله پنتوباربیتال سدیم با دوز ۵۰*mg/kg* و به صورت تزریق درون صفاقی بیهوش شدند. آنگاه عمل جراحی بر اساس مدلهای *CCI* و *SNI* و گروه شاهد روی حیوانات صورت گرفت. سپس پاسخهای رفتاری حیوانات نسبت به محرکهای غیردردناک حرارتی (تست حباب استن) و مکانیکی (تست *Von Frey*) و محرکهای دردناک حرارتی (تست *Radiant Heat*) و مکانیکی (تست *Pin Prick*) طی روزهای صفر(قبل از عمل جراحی) و ۳، ۷، ١٤، ۲۱ و ۲۸ بعد از عمل جراحی بررسی و از آنالیز آماری *ANOVA* تکراری جهت مقایسه نتایج حاصل از تستهای رفتاری استفاده گردید.

یافته‌ها: پاسخهای رفتاری گروههای *CCI* و *SNI* در مقایسه با گروه شاهد نسبت به تحریکات مکانیکی و حرارتی غیردردناک افزایش معنی‌داری داشت که نشاندهنده آلودینیای حرارتی و مکانیکی بود. همچنین حساسیت به محرکهای مکانیکی و حرارتی آسیب رسان در گروههای *CCI* و *SNI* نسبت به گروه شاهد افزایش معنی‌داری نشان داد که حاکی از هایپرآلژزیای حرارتی و مکانیکی بود. بعلاوه، حیوانات گروه *SNI* در مقایسه با گروه *CCI* آلودینیای مکانیکی را در روز سوم با دامنه بالاتری نشان دادند ($p<0.05$). اما حیوانات گروه *CCI* در مقایسه با گروه *SNI* آلودینیای حرارتی را در روز هفتم شدیدتر نشان دادند ($P<0.05$).

نتیجه‌گیری: حیوانات در مدلهای درد نوروپاتی *SNI* و *CCI* حساسیت شدیدی به محرکهای حرارتی و مکانیکی غیر دردناک (پدیده آلودینیا) و محرکهای حرارتی و مکانیکی دردناک (پدیده هایپرآلژزیا) نشان دادند، بطوریکه پدیده آلودینیای مکانیکی در حیوانات گروه *SNI* برجسته‌تر از حیوانات گروه *CCI* بود.

واژگان کلیدی: درد نوروپاتی، موش صحرایی نر بالغ، آلودینیا، هایپرآلژزیا، *CCI* ، *SNI*

۱- عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی کاشان ، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی

۲- عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب

۳- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

تاریخ دریافت مقاله: ۸٤/۹/۱۰

٤- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تاریخ تایید مقاله: ۸٤/۱۲/۹

پاسخگو: غلامعلی حمیدی

✍ کاشان، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، دانشکده پزشکی ، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی

مقدمه

آسیب به اعصاب محیطی با عوارض متعددی نظیر افزایش حساسیت به محرکهای دردناک (هایپرآلژزیا)، احساس درد نسبت به محرکهای مکانیکی و سرمایی غیر دردناک (آلودینیا) و درد خودبخودی همراه می‌باشد (۱ و ۲ و ۳). آسیب عصب محیطی، تغییرات ملکولی و الکتروفیزیولوژیکی را در بخش پروگزیمال آکسونها و نیز شاخ خلفی ایجاد می‌نماید که آزادسازی بیش از حد گلوتامات در شاخ خلفی نخاع نقش مهمی در بروز و بقای پدیده‌های آلودینیا و هایپرآلژزیا دارد (٤ و ۵). شواهد قوی مبنی بر اینکه تخلیه نابجا از فیبرهای عصبی آوران، منشأ دردهای خودبخودی هستند وجود دارد و این فعالیتهای غیرطبیعی آورانها است که بطور دینامیک باعث حساسیت شدید مرکزی و ایجاد درد می گردد (٦). طی چند سال گذشته برخی از تغییرات حسی مربوط به عوارض دردهای نوروپاتیک با مدلهای حیوانی مورد بررسی قرار گرفته اند. که نتایج آنها با مشاهدات بالینی قابل مقایسه‌است. یکی از معروفترین این مدلها مدل *chronic constriction*

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-21]

injury (CCI) مـی باشـد که در سال ۱۹۸۸ توسط *Bennett* و *Xie* ارائـه گـردیده اسـت (۷). این مدلها علایم درد خودبخودی، پدیـده آلودینـیا و هیـپرآلژزیای مکانیکـی و حرارتـی را مشابه با علایمـی کـه در بـیماریهای انسانی با سندرم درد نوروپاتیک بروز مـی‌نمـاید گـزارش نموده‌اند (۷). مدل حیوانی دیگری که توسط *Decosterd* و *Woolf* در سـال ۲۰۰۰ ارائـه و بـه مـدل *(SNI) Spared Nerve Injury* معـروف شـد، افـزایش شدید پاسخ به محـرکهای حرارتـی (سـرما) و مکانیکـی غیردردناک بعد از عمل جراحی را نشان داد (۸). با توجه به تغییرات حسی که در مدلهای مخـتلف درد نوروپاتـیک حاصـل مـی‌شـود، همچنین گزارشهای متناقضـی که در این مورد وجود دارد و اینکه دسترسی به مدلهای مخـتلف فرصـتی را جهت بررسی مکانیسمهای درد نوروپاتی مهیا می‌نماید، لذا برآن شدیم تا به بررسی برخی از خصوصیات رفتاری حـیوانات پرداخـته و بـا مطالعـه شباهتها و تفاوتهای رفتاری آنها گامی در جهت درک مکانیسم دردهای ناشی از نوروپاتی برداریم.

مواد و روش‌ها

ایـن مطالعـه بـه روش تجربـی بـر روی ۳۲ سـر موش صـحرایی (*Rat*) نر بالغ از نژاد *Sprague Dawley* در محدوده وزنـی ۲۳۰ تـا ۲۸۰ گـرم و در سال ۱۳۸۳ در گروه فیزیولوژی و مرکـز علـوم اعصـاب دانشـگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام گرفـت. موشها از مرکز پرورش حیوانات انستیتوپاستور ایران تهیه شـدند. آب و غذا به صورت آزاد در اختیار آنها قرار داشت و در شـرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با درجه حرارت ثابـت ۲±۲۲ درجه سانتیگراد نگهداری می‌شدند. حیوانات دو هفته قـبل از آزمـایش جهـت آشـنایی بـا محـیط بـه حیوانخانه گروه فیزیولوژی منتقل گردیدند.

گروههای موردآزمایش

قـبل از انجـام آزمایش حیوانات به صورت تصادفی به ٤ گـروه تقسیم شدند که در هر گروه ۸ موش قرار داشت. در گروه شاهد، پوست و عضله در ناحیه بالای ران برش داده شد و پس از نمایـان شـدن عصـب سـیاتیک پوسـت و عضله بدون دستکاری عصـب، بـا نـخ بخـیه ٤/۰ سیلک بخیه زده شد. با توجه به اینکه اختلاف نتایج دو گروه شاهد انتخابی برای گروههای *CCI* و *SNI* از لحـاظ آماری معنی‌دار نبود لذا این دو گروه با همدیگر ادغام و در بخـش نـتایج بصـورت یـک گروه شاهد در نظر گرفته شدند. درگـروه *CCI* عصـب سیاتیک پای چپ حیوان تحت فشار قـرار گـرفـت و در گـروه *SNI* عصـب سیاتیک پای چپ حیوان تحت *ligation* وآکسـوتومی واقـع شد. حیوانات قبل از عمل جراحی ابـتدا بـه وسـیله ترازوی یک کفه اوهایوس با دقت ۱ گرم توزین شـده، سـپس بـر اسـاس وزن بـه وسیله پنتوباربیتال سدیم با دوز ۵۰*mg/kg* به صورت تزریق درون صفاقی بیهوش شدند.

روش جراحی مدل *CCI*

جهت ایجاد مدل *CCI* از روش *Xie* و *Bennett* استفاده گردید. بعد از بیهوش نمودن حیوان موهای بالا و پشت ران حیوان کـاملا تراشـیده و بـا اسـتفاده از تـیغ بیستوری شکافی به طول ۲ سـانتیمتر بـر روی ران پـای چـپ ایجـاد گـردید. پس از بریدن عضـلات، سـعی شـد تا قسمت مشترک سه شاخه عصب سیاتیک رؤیـت گـردد، سپس با استفاده از ۲ میله کوچک شیشه‌ای بافتهای اطراف عصب، جدا و به وسیله نخ بخیه کات کوت ٤/۰ چهار گره شـل به فواصل یک میلیمتر قبل از سه شاخه شدن عصب زده شد. گـره‌ها به شکلی زده مـی‌شد که اختلالی در جریان خون عصب به وجـود نـیاورد. آنگـاه بـا استفاده از نخ بخیه ٤/۰ سیلک عضله و پوست به صورت جداگانه دوخته شدند (۷).

روش جراحی مدل *SNI*

جهـت ایجـاد مـدل *SNI* روی عصـب سیاتیک، پس از اطمیـنان از بیهوشـی حـیوان، موهای ناحیه ران چپ تمیز گردید. سپس با اسکالپل یک، شکافی به طول چند سانتی متر روی پوست و عضـله حیوان ایجاد و بر اساس مدل *Woolf* و *Decosterd* و با استفاده از نخ بخیه سیلک، دو شاخه (*tibia, Common proneal*) از سـه شـاخه عصـب محکم گره زده شد. آنگاه این دو شاخه به فاصـله ۲ میلیمـتر بعـد از گره به طرف دیستال قطع شدند و فقط شاخه سورال باقی ماند. نهایتاً عضله و پوست بطور مجزا بخیه زده شدند (۸).

پـس از عمل جراحی، حیوان بیهوش ابتدا به قفس و بعد از بـه هـوش آمـدن بـه اتاق مخصوص نگهداری حیوانات منتقل گـردید. سپس طبق برنامه و پروتکل مربوطه بررسی اعمال رفتاری انجام گرفت.

بررسی اعمال رفتاری

تسـتهای بررسی رفتار حسی حیوانات در روزهای صفر(قـبل از جراحـی)، ۳، ۷، ۱٤، ۲۱ و ۲۸ (بعد از جراحی) به ترتیب زیر بودند:

۱- آلودینیای حرارتی

از ایـن تسـت جهـت مشخص کردن حساسیت حیوان به آلودینیای حرارتی استفاده گردید. در این روش حیوان بر روی یک شـبکه سیمی قرار گرفت سپس به وسیله یک سرنگ انسولین که به

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-21]

جای سوزن آن لوله باریک پلی‌پروپیلن قرار داشت یک قطره استن به کف پای چپ حیوان پاشیده شد. این آزمایش ۵ بار و هر بار به فاصله ۳ دقیقه انجام گرفت. در صورتی که حیوان با پاشیده شدن استن پای خود را بلند می‌کرد، پاسخ مثبت و در غیر این صورت پاسخ منفی در نظر گرفته می‌شد. در پایان درصد پاسخ (R) به وسیله فرمول زیر محاسبه گردید:

$$R = \frac{\text{تعداد پاسخ مثبت}}{\text{دفعات تحریک}} \times ۱۰۰$$

۲- آلودینیای مکانیکی

حیوان بر روی یک شبکه سیمی و داخل محفظه پلاکسی گلاس به ابعاد ۲۰×۲۰ سانتیمتر و ارتفاع ۳۰ سانتیمتر قرار گرفت. بعد از عادت کردن حیوان به محیط جدید از تارهای مختلف *Von Frey* جهت سنجش آلودینیای مکانیکی استفاده شد. در این آزمایش از تارهای ۲ تا ٦۰ گرم (٦۰، ۲٦، ۱۵، ۸، ٦، ٤، ۲) ساخت شرکت *Stolting* استفاده شد. آزمایش با استفاده از کمترین شماره تار شروع و در صورت عدم پاسخ به ترتیب از شماره‌های بالاتر استفاده گردید. هر تار سه بار متوالی به فاصله ۵ ثانیه و هر بار به مدت ۱ ثانیه به کف پای چپ حیوان فشار شد. داده اگر ۲ بار متوالی پاسخ داده می‌شد یعنی حیوان پای خود را بلند می نمود، همان شماره تار بعنوان آستانه پاسخ در نظر گرفته شده و روند آزمایش ادامه پیدا نمی‌کرد. در صورتی که حیوان به تار شماره ٦۰ نیز پاسخ نمی‌داد عدد ٦۰ به عنوان آستانه پاسخ در نظر گرفته می‌شد. نتایج پس از جمع‌آوری، مورد آنالیز قرار گرفت (۹).

۳- هایپرآلژزیای حرارتی

بخش جانبی و میانی کف پای سالم و پای آسیب دیده حیوان بترتیب در مدلهای *SNI* و *CCI* با استفاده از دستگاه *Radiant heat* از میان سطح پلکسی‌گلاس در معرض تشعشع ثابت حرارتی قرار گرفت. سپس زمان پس کشیدن پا (*Latency*) ثبت گردید. تحریکات گرمایی سه مرتبه با فواصل ۵ تا ۱۰ دقیقه تکرار شدند. روش محاسبه پاسخ:

میانگین پای راست ـ میانگین پای چپ = تفاوت زمانی عقب کشیدن دو پا

٤- هایپرآلژزیای مکانیکی

حیوان همانند تست قبل بر روی یک شبکه سیمی قرار گرفت و کف پای چپش ۵ بار متوالی به فاصله ۱۵ ثانیه و هر بار به مدت ۱ ثانیه با وارد نمودن نیرو توسط *Pin Prick* تحریک گردید. در صورتی که حیوان پای خود را بلند می‌کرد، جواب مثبت و در غیر این صورت پاسخ منفی در نظرگرفته می‌شد. نهایتاً درصد پاسخ (R) از طریق فرمول زیر محاسبه می گردید:

$$R = \frac{\text{تعداد پاسخ مثبت}}{\text{دفعات تحریک}} \times ۱۰۰$$

آنالیز آماری

با استفاده از نرم افزار *Statistica* و آزمون *Repeated measurs ANOVA* نتایج حاصل از تستهای رفتاری مورد مقایسه قرار گرفت و «$P<۰/۰۵$» معنی دار تلقی گردید.

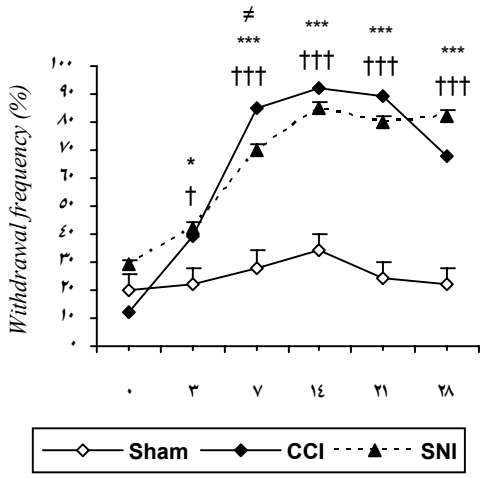
یافته ها

این مطالعه نشان داد حیوانات در هر دو مدل درد نوروپاتی (*CCI* و *SNI*) به تحریکات حرارتی و مکانیکی غیردردناک بعد از جراحی همچنین تحریکات حرارتی و مکانیکی دردناک پاسخ مثبت می‌دهند. در نمودارهای این بخش علامت * نشان دهنده مقایسه گروه *CCI* با گروه شاهد، علامت † نشانگر مقایسه گروه *SNI* با گروه شاهد و علامت ≠ نشانگر مقایسه گروه *CCI* و *SNI* می‌باشد.

آلودینیای حرارتی (تست استن)

نمودار ۱ نشاندهنده افزایش درصد پاسخ به تحریکات ناشی از پاشیدن استن به بخش میانی کف پا در مدل *CCI* و بخش جانبی کف پا در مدل *SNI* نسبت به گروه شاهد می‌باشد. همانطور که در نمودار ۱ نشان داده شده است اختلاف معنی‌داری بین دو گروه *CCI* و شاهد در روزهای ۳، ۷، ١٤ ($P<۰/۰۵$) و ۲۱ و ۲۸ ($P<۰/۰۰۱$) بعد از عمل وجود دارد. اختلاف معنی‌داری بین دو گروه *SNI* و شاهد نیز در طی روزهای ۳ ($P<۰/۰۵$) و ۷، ١٤، ۲۱ و ۲۸ ($P<۰/۰۰۱$) بعد از عمل وجود دارد. مقایسه پاسخ به تحریکات ناشی از پاشیدن استن در دو گروه *CCI* و *SNI* حاکی از پاسخی با دامنه بیشتر در گروه *CCI* نسبت به گروه *SNI* می باشد که این پاسخ در روز هفتم از اختلاف معنی‌داری برخوردار است ($P<۰/۰۵$).

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-21]



نمودار ۱- پاسخ رفتاری در پدیده آلودینیای حرارتی (تست استن) در موشهای صحرایی بر حسب روزهای پیگیری در گروههای مختلف

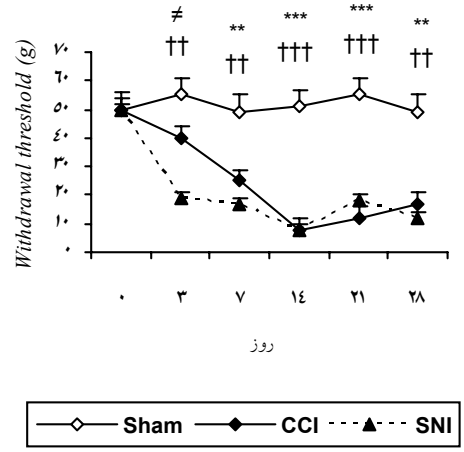
*, †:$P<$۰/۰۵

≠:$P<$۰/۰۵

***, †††:$P<$ ۰/۰۰۱

آلودینیای مکانیکی (تست *von Frey*)

حیوانات در هر دو مدل (*CCI* و *SNI*) نسبت به تحریک مکانیکی غیردردناک که توسط تارهای نازک *Von Frey* اعمال گردید پاسخ افزایش یافته‌ای را نشان دادند. پاسخ به تحریک مکانیکی گروه *CCI* و *SNI* در مقایسه با گروه شاهد افزایش معنی‌داری را در روزهای ۷ و ۱٤ ($P<$۰/۰۱)، ۲۱ ($P<$۰/۰۰۱) و ۲۸ ($P<$۰/۰۱) بعد از عمل نشان داد. بعلاوه در گروه *SNI* نسبت به گروه شاهد اختلاف معنی‌داری در روز سوم ($P<$۰/۰۱) بعد از عمل جراحی وجود داشت. همانطور که در نمودار ۲ مشاهده می شود گروه *SNI* افزایش معنی‌داری را در روز سوم نسبت به گروه *CCI* نشان می‌دهد ($p<$۰/۰۵).



نمودار۲- پاسخ رفتاری در پدیده آلودینیای مکانیکی یا تحریک ناشی از تماس von Frey در موشهای صحرایی طی ۲۸ روز پیگیری در گروههای مختلف

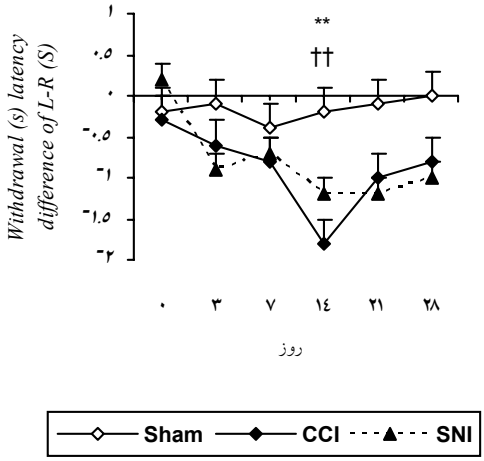
*, †:$P<$۰/۰۵

≠:$P<$۰/۰۵

***, †††:$P<$ ۰/۰۰۱

هایپرآلژزیای حرارتی (تست *Radiant heat*)

هر دو مدل نسبت به تحریکات دردناک ناشی از اشعه مادون قرمز که توسط دستگاه *plantar test (Radiant heat)* اعمال شد واکنش نشان دادند، بطوری که پس از تابش اشعه به مدت کوتاه، حیوان ضمن عقب‌کشیدن پا رفتار تهاجمی نظیر لیسیدن پای تحریک شده را از خود نشان داد. مطابق نمودار ۳ نتایج حاصل از تحریکات حرارتی دردناک حاکی از آن است که در گروه *CCI* و *SNI* نسبت به گروه شاهد در روز چهاردهم (۰۱/ $P<$) اختلاف معنی‌داری وجود دارد. مقایسه هایپرآلژزیای حرارتی در دو گروه *CCI* و *SNI* اختلاف معنی‌دار نداشت.



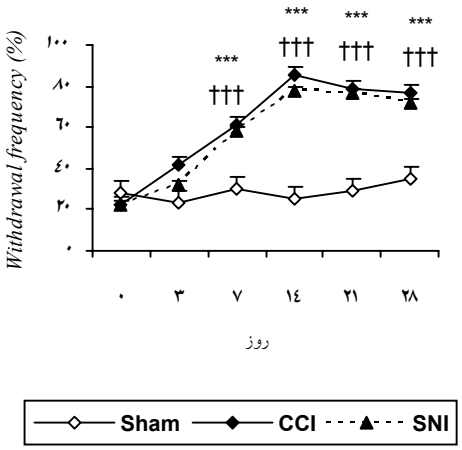
نمودار ۳ - پاسخ رفتاری را در پدیده هایپرآلژزیای حرارتی یا تحریک ناشی از Radiant heat در موشهای صحرایی در طول مدت ۲۸ روز پیگیری در گروههای مختلف نشان می‌دهد.

***, †††: $P<$۰/۰۱

هایپرآلژزیای مکانیکی (تست *pin prick*)

همانطور که در نمودار ٤ نشان داده شده است درصد پاسخ به تحریک دردناک با *pin prick* در گروه شاهد تغییری نداشته اما در گروههای *CCI* و *SNI* افزایش یافته است. پاسخ به تحریک دردناک مکانیکی گروههای *SNI* و *CCI* در مقابل گروه شاهد افزایش معنی‌داری را طی روزهای ۷، ۱٤، ۲۱ و ۲۸ بعد از عمل جراحی نشان می‌دهد. اما مقایسه هایپرآلژزیای مکانیکی در گروه *CCI* با گروه *SNI* در طول آزمایش اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌دهد.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-21]



شکل٤ - پاسخ رفتاری را در پدیده هایپرآلژزیای مکانیکی یا تحریک ناشی pin prick را در موشهای صحرایی در طول مدت ۲۸ روز پیگیری در گروههای مختلف نشان می دهد.

***, †††:$P<$۰/۰۰۱

بحث

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که در هر دو مدل پاسخ به محرکهای حرارتی(سرما) و مکانیکی غیردردناک که بترتیب توسط استن و تارهای نازک مویی(*Von Frey filament*) اعمال می‌گردد و نشانگر پدیده آلودینیا است، افزایش یافته است. همچنین پاسخ به محرکهای حرارتی(گرما) و مکانیکی دردناک که بترتیب توسط اشعه مادون قرمز (*Radiant heat*) و سوزن کند (*Pin prick*) اعمال می‌گردد و نشانگر پدیده هایپرآلژزیا است، افزایش یافته است. بعلاوه در این مطالعه مشخص شد که در هر دو مدل، پدیده‌های آلودینیا و هایپرآلژزیا سه روز بعد از عمل جراحی ظاهر شده، در روز چهاردهم بعد از عمل جراحی به اوج خود رسیده و پس از آن بتدریج کاهش یافته است. لیکن شدت پاسخ به محرکهای مکانیکی و حرارتی در دو مدل نوروپاتی فوق تا حدودی با یکدیگر متفاوت بوده است. بعنوان مثال در مدل *SNI* ، حیوانات سه روز پس از عمل جراحی حساسیت شدیدی نسبت به محرک مکانیکی غیردردناک (*Von Frey filament*) از خود نشان دادند که از لحاظ آماری در مقایسه با گروه *CCI* و شاهد معنی‌دار بود ($P<$۰/۰۵). این یافته‌ها تا حدود زیادی مطابق یافته‌های سایر محققین می‌باشد. *Roytta* در سال ۱۹۹۹ نشان داد که علائم آلودینیای مکانیکی در مدل *CCI* سه روز بعد از جراحی دیده می‌شود اما هایپر آلژزیای مکانیکی مشاهده نمی‌گردد (۱۰). یافته‌های دیگر نشان می‌دهد آلودینیای مکانیکی خیلی سریع حاصل می‌شود در حالیکه پدیده هایپرآلژزیای حرارتی کمی با تأخیر ایجاد می‌گردد (۱۱). *Bennett* و *Xie* در سال ۱۹۸۸ نشان دادند مدل *CCI* تغییرات رفتاری برجسته‌ای را در احساس درد ایجاد می‌نماید که با تعدادی از علایم سندرمهای درد نوروپاتیک در انسان منطبق می باشد (۷). *Kim* و همکارانش در سال ۱۹۹۷ نشان دادند که از روز دوم بعد از *CCI* آلودینیای مکانیکی بروز می نماید و در هفته دوم هایپرآلژزیای مکانیکی و حرارتی دیده می‌شود. این پدیده‌ها در اواخر هفته دوم به اوج خود می‌رسند و تا حدود ۲ ماه ادامه پیدا می‌کنند (۱۲). مطالعات دیگر نشان می‌دهد که آلودینیای مکانیکی از روز پنجم بعد از ایجاد *CCI* شروع و تا هفته هشتم ادامه می‌یابد (۱۳).

Tal و *Bennett* در سال ۱۹۹٤ آلودینیای مکانیکی را در مدل *CCI* از روز چهارم بعد از عمل گزارش کردند و اعلام نمودند که در روز پانزدهم به حداکثر می رسد (۱٤). *Decosterd* و همکارانش در سال ۲۰۰٤ گزارش نمودند که در مدل *SNI* پاسخ رفتاری آلودینیای مکانیکی ناشی از افزایش حساسیت فیبرهای آوران آسیب ندیده می‌باشد. همچنین حساسیت شدید رفتاری در پاسخ به تحریکات حرارتی و مکانیکی در شروع و ادامه مدل *SNI* بروز می‌نماید (۱۵). بر اساس گزارشها افزایش پاسخدهی به محرک مکانیکی دردناک (*Pin - Prick*) با آستانه بالا نیز وجود دارد و هر دو پدیده آلودینیا و هایپرآلژزیا در مدل *SNI* دیده می‌شود (۱۵). در رابطه با زمان بروز بیشترین مقدار درد در حیوانات، گزارشهای متفاوتی وجود دارد. نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که در مدلهای *CCI* و *SNI* حداکثر میزان درد در حیوانات در روز چهاردهم بعد از عمل جراحی رخ می‌دهد. همچنین در تمامی تستهای انجام شده تفاوت معنی‌داری بین حیوانات گروه *CCI* و *SNI* با گروه شاهد دیده می‌شود که نشان می‌دهد در گروه شاهد تغییری در پاسخهای طبیعی حیوان ایجاد نشده است. در ابتدا تصور بر این بود که به دنبال آسیب محیطی، آکسونهایی که آسیب دیده‌اند در زمان شروع رژنراسیون سیناپسهای جدیدی در شاخ خلفی نخاع ایجاد می‌کنند و جوانه زدن دوباره آکسونهای سالم بسیار نادر می‌باشد (۱٦)، ولی مطالعات اخیر نشان می‌دهد که ایجاد جوانه‌های عصبی از اعصاب سالم امکانپذیر است (۱۱). *Doubell* نشان داد به دنبال قطع شاخه سافنوس عصب محیطی، تعدادی از فیبرهای $A\beta$ میلین‌دار سالم به ناحیه‌ای از لامینای *II* نخاع که محل مخصوص اعصاب آسیب دیده می باشد می‌روند و این جوانه‌ها با جسم سلولی نورونهایی که مخصوص ارتباط با فیبرهای *C* می‌باشند اتصال می‌یابند (۱۷). به نظر می‌رسد این مسأله، افزایش حساسیت و یا آلودینیای دیده شده در زمان آسیب را توجیه نماید. همچنین در

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-21]

این پژوهش مشخص شد که یک ویژگی مهم مدل *SNI*، حساسیت شدید نسبت به تحریکات مکانیکی غیردردناک است و این نشانگر کاهش سطح آستانه موقعیت گیرنده عصب سورال پای عقبی می‌باشد که این یافته مطابق با نتایج محققین دیگر می باشد. در مورد مکانیسم ایجاد حسهای غیرطبیعی، *Handwerker* و همکارش معتقد بودند که علت آلودینیا در آسیب اعصاب محیطی فیبرهای $A\beta$ می‌باشند زیرا انسداد این فیبرها آلودینیای ایجاد شده را از بین می‌برد (۱۸). به دنبال این عمل از طریق ارتباطات بین نورونی در گانگلیونهای شاخ خلفی نخاع و محل نوروما، فعالیت فیبرهای C تشدید می‌گردد که این موضوع، خود منجر به درک یک محرک غیردردناک به عنوان محرک دردناک می‌شود (۱۹). اطلاعات موجود نشاندهنده نقش فیبرهای $A\beta$ در ایجاد آلودینیای مکانیکی است ولی نباید عمل فیبرهای C را در پدیده *central sensitization* که محصول آلودینیای مکانیکی و یا ایجاد دردهای نوروپاتیک است نادیده گرفت. بر اساس شواهد بدست آمده فیبرهای $A\beta$ می‌توانند به طور غیرمستقیم باعث افزایش اطلاعات رسیده به فیبرهای C شوند و این عمل از طریق نورونهای شاخ خلفی نخاع انجام می‌شود (۲۰ و۲۱). با توجه به اطلاعات موجود به نظر می‌رسد علت آلودینیا یک علت مرکزی می باشد که فیبرهای C و $A\beta$ مسؤول آن هستند و تداوم این حس به دلیل تغییراتی است که در مرکز روی می‌دهد. بر اساس گزارشهای ارائه شده عمل جراحی به تنهایی می‌تواند بر روی اطلاعات رسیده به مرکز اثر بگذارد و باعث افزایش حساسیت به پیامهای حسی شود (۲۲ و ۲۳ و ۲٤). تغییرات ایجاد شده در شاخ خلفی نخاع پایه بروز هایپرآلژزیا و آلودینیا در دردهای راجعه و دردهای خودبخودی است که از علایم دردهای نوروپاتی می‌باشد. همچنین ایجاد پدیده *Wind up* باعث تغییراتی در ساختار سلولی شاخ خلفی و مراکز بالاتر می‌گردد. بر اساس این مطالعه حیوانات در هر دو مدل *CCI* و *SNI* نسبت به تحریکات دردناک ناشی از اشعه مولد حرارت که بصورت یک نقطه به کف پا تابیده می‌شد واکنش نشان دادند. ولی از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری نداشتند. هر دو مدل در مقایسه با گروه شاهد مربوطه نسبت به تحریکات دردناک ناشی از حرارت طی روزهای آزمایش، حساسیت افزایش یافته‌ای را نشان دادند که حاکی از بروز پدیده هایپرآلژزیا بود. یکی از دلایل بروز هایپرآلژزیا کاهش فیبرهای قطور میلینه می‌باشد، لذا ارتباط مستقیمی بین هایپرآلژزیای حرارتی و میزان آسیب به فیبرهای قطور میلینه وجود دارد (۲۵). به نظر می رسد تغییراتی که به دنبال آسیب در انشعابات آوران اولیه که به سمت شاخ خلفی نخاع می‌روند، ایجاد می‌شود یکی از دلایل دردهای طویل‌المدت در بیماری نوروپاتی باشد (۱۱).

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه بیانگر آن است که حیوانات در مدلهای درد نوروپاتی حساسیت شدیدی به محرکهای حرارتی و مکانیکی غیردردناک و محرکهای حرارتی و مکانیکی دردناک نشان می‌دهند بعلاوه پدیده آلودینیای مکانیکی درحیوانات گروه *SNI* برجسته‌تر از حیوانات گروه *CCI* است.

تشکر و قدردانی

از همکاران گروه فیزیولوژی و مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی کاشان که در انجام این پژوهش به ما یاری رساندند تشکر و قدردانی می‌گردد.

References:

1. Merskey H, Bogduk N. ***Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain term****. 2nd ed. Seattle: IASP Press 1994.*

2. Bonica JJ. ***Evolution and current status of pain programs.*** *J Pain Symptom Manage. 1990; 5: 368-374.*

3. Devor M. ***Nerve pathophysiology and mechanisms of pain in causalgia.*** *J Auton Nerv Syst. 1983; 7: 371-384.*

4. Lee YW, Park KA, Lee WT. ***Effects of MK-801 and morphine on spinal CFOS expression during the development of neuropathic pain.*** *Yonsei Med J 2002; 43: 370-376.*

5. Munglani R, Hunt SP. ***Molecular biology of pain.*** *Br J of Anaesthesia. 1995; 75: 186-192.*

6. Chen SR, Wozniak KM. Slusher BS, Pan HL. ***Effect of 2-(phosphono-methyl)-pentanedioic acid on allodynia and afferent ectopic discharges in a rat model of neuropathic pain.*** *J Pharmacol Exp Ther. 2002; 300: 662-667.*

7. Bennett GJ, Xie YK. ***A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in men.*** *Pain. 1988; 33: 87-107.*

8. Decosterd I, Woolf C J. ***Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain.*** *Pain. 2000; 87: 149-158.*

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-21]

9. Kingery WS, Guo TZ, Davies MF, Limbird L, Maze M. ***The alpha (2A) adrenoceptor and the sympathetic postganglionic neuron contribute to the development of neuropathic heat hyperalgesia in mice.*** *Pain. 2000; 85: 345-358.*

10. Roytta M, Wei H, Pertvaara A. ***Spinal nerve ligation induced neuropathy in the rat: sensory disorders and correlation between histology of the peripheral nerve. Pain.*** *1999; 80: 161 -170.*

11. Millan MJ. ***The induction of pain: An integrative review.*** *1999; 57: 1–164.*

12. Kim KJ, Yoon YW, Chung JM. ***Comparison of three rodent neuropathic pain models.*** *Exp Brain Res. 1997; 113: 200–206.*

13. Ro LS, Jacobs JM. ***The role of the saphenous nerve in experimental sciatic nerve mononeuropathy produced by loose ligatures: a behavioral study.*** *Pain. 1993; 52: 359-369.*

14. Tal M, Bennett GJ. ***Extra–territorial pain in rat with a peripheral mononeuropathy: mechano–hyperalgesia and mechano – allodynia in the territory of an uninjerd nerve.*** *Pain. 1994; 57: 375-382.*

15. Decosterd I, Allchorne A, Woolf JC. ***Differential analgesic sensitivity of two distinct neuropathic pain models.*** *Anesth Analg. 2004; 9: 457-463.*

16. Kim, SH, Chung JK. ***An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in rat.*** *Pain. 1992; 50: 355-363.*

17. Doubell TP, Mannion RJ, Woolf CJ. ***Intact sciatic myelinated primary afferent terminals collaterally sprout in the adult rat dorsal horn following section of a neighboring peripheral nerve.*** *J Comp Neural. 1997; 380: 95 – 104.*

18. Handwerker HO, Kobal G. ***Psychophysiology of experimentally induced pain.*** *Physiol. Rev. 1993; 73: 639- 671.*

19. Hargett GL, Coggeshall RE, Carlton SM. ***Upregulation of AMPA receptors in laminae III-V following dorsal rhizotomy: evidence for glutamate supersensitivtity.*** *Am Soc Neurosci. 1997; 23: 1015-1026.*

20. Hayes AG, Skingle M, Tyers MM. ***Alpha-adrenocepto-mediated antinociception and sedation in the rat and dog.*** *Neuropharm. 1986; 25: 391- 396.*

21. Hord AH, Denson DD, Stowe B, Haygood RM. ***α_1 and α_2 adrenergic antagonist relive thermal hyperalgesia in experimental mononeuropathy from chronic constriction injury.*** *Anesth Analg. 2001; 92: 1558-1562.*

22. Olsson Y. ***Topographical differences in the vascular permeability of the peripheral nervous system.*** *Acta Neuropathol. 1968; 10: 26-33.*

23. Ramer MS, Bisby MA. ***Adrenergic innervation of rat sensory ganglia following proximal or distal painful sciatic neuropathy: distinct mechanisms revealed by anti-NGF treatment.*** *J Neurosci. 1999; 11: 837-846.*

24. Sagen J, Wang H, Pappas GD. ***Adrenal medullary implants in rat spinal cord reduce nociception in a chronic pain model.*** *Pain. 1990; 42: 69-79.*

25. Basbaum AI, Gautron M, Jazat F, Mayes M, Gilbaud M. ***The spectrum of fiber loss in a model of neuropathic pain in the rat: an electron microscopic study.*** *Pain. 1991; 47: 359–367.*

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-21]