

## مقایسه پاسخهای رفتاری مدل‌های درد نوروپاتیک در موش صحرایی نربالغ

غلامعلی حمیدی<sup>۱</sup>، هما مناهجی<sup>۲</sup>، محمود سلامی زواره<sup>۱</sup>، حسینعلی صفاخواه<sup>۳</sup>، سید محمد نوربخش<sup>۴</sup>

## خلاصه

سابقه و هدف: آسیب عصبی یکی از مهمترین عوامل ایجادکننده دردهای نوروپاتیک می‌باشد که با علایمی مثل درد خودبخودی، آلودینیا و هایپرآلژیا 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 ۴ گروه ۸ تایی تقسیم شدند و بر اساس وزن بدن به وسیله پنتوباریتال 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، ۱۴، 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 آلودینیا 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 هایپرآلژیا حرارتی و مکانیکی بود. بعلاوه، حیوانات گروه *SNI* در مقایسه با گروه *CCI* آلودینیا مکانیکی را در روز سوم با دامنه بالاتری نشان دادند ( $P < 0.05$ ). اما حیوانات گروه *CCI* در مقایسه با گروه *SNI* آلودینیا حرارتی را در روز هفتم شدیدتر نشان دادند ( $P < 0.05$ ).

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

واژگان کلیدی: درد نوروپاتی، موش صحرایی نر بالغ، آلودینیا، هایپرآلژیا، *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: ۸۴/۹/۱۰

۴- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تاریخ تایید مقاله: ۸۴/۱۲/۹

پاسخگو: غلامعلی حمیدی

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

## مقدمه

پدیده‌های آلودینیا و هایپرآلژیا دارد (۴ و ۵). شواهد قوی مبنی بر اینکه تخلیه نایجا 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 می‌گردد (۶). طی چند سال گذشته برخی از تغییرات حسی مربوط به عوارض دردهای نوروپاتیک با مدل‌های حیوانی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. که نتایج آنها با مشاهدات بالینی قابل مقایسه‌است. یکی از معروفترین این مدلها مدل *chronic constriction*

آسیب به اعصاب محیطی با عوارض متعددی نظیر افزایش حساسیت به محرکهای دردناک (هایپرآلژیا)، 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

ابتدا به وسیله ترازوی یک کفه اوهایوس با دقت ۱ گرم توزین شده، سپس بر اساس وزن به وسیله پنتوباریتال سدیم با دوز  $50\text{mg/kg}$  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 کاملاً تراشیده و با استفاده از تیغ بیستوری شکافی به طول ۲ سانتیمتر بر روی ران پای چپ ایجاد گردید. پس از بریدن عضلات، سعی شد تا قسمت مشترک سه شاخه عصب سیاتیک رؤیت گردد، سپس با استفاده از ۲ میله کوچک شیشه‌ای بافت‌های اطراف عصب، جدا و به وسیله نخ بخیه کات کوت  $4/0$  چهار گره شل به فواصل یک میلی‌متر قبل از سه شاخه شدن عصب زده شد. گره‌ها به شکلی زده می‌شد که اختلالی در جریان خون عصب به وجود نیامد. آنگاه با استفاده از نخ بخیه  $4/0$  سیلک عضله و پوست به صورت جداگانه دوخته شدند (۷).

#### روش جراحی مدل SNI

جهت ایجاد مدل SNI روی عصب سیاتیک، پس از اطمینان از بیهوشی حیوان، موهای ناحیه ران چپ تمیز گردید. سپس با اسکالپل یک، شکافی به طول چند سانتی متر روی پوست و عضله حیوان ایجاد و بر اساس مدل *Woolf* و *Decosterd* و با استفاده از نخ بخیه سیلک، دو شاخه (*tibia, Common proneal*) از سه شاخه عصب محکم گره زده شد. آنگاه این دو شاخه به فاصله ۲ میلی‌متر بعد از گره به طرف دیستال قطع شدند و فقط شاخه سورال باقی ماند. نهایتاً عضله و پوست بطور مجزا بخیه زده شدند (۸).

پس از عمل جراحی، حیوان بیهوش ابتدا به قفس و بعد از به هوش آمدن به اتاق مخصوص نگهداری حیوانات منتقل گردید. سپس طبق برنامه و پروتکل مربوطه بررسی اعمال رفتاری انجام گرفت.

#### بررسی اعمال رفتاری

تست‌های بررسی رفتار حسی حیوانات در روزهای صفر (قبل از جراحی)، ۷، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ (بعد از جراحی) به ترتیب زیر بودند:

##### ۱- آلودینیای حرارتی

از این تست جهت مشخص کردن حساسیت حیوان به آلودینیای حرارتی استفاده گردید. در این روش حیوان بر روی یک شبکه سیمی قرار گرفت سپس به وسیله یک سرنگ انسولین که به

*injury (CCI)* می‌باشد که در سال ۱۹۸۸ توسط *Bennett* و *Xie* ارائه گردیده است (۷). این مدل‌ها علایم درد خودبخودی، پدیده آلودینیا و هیپرآلزیای مکانیکی و حرارتی را مشابه با علایمی که در بیماری‌های انسانی با سندرم درد نوروپاتیک بروز می‌نماید گزارش نموده‌اند (۷). مدل حیوانی دیگری که توسط *Woolf* و *Decosterd* در سال ۲۰۰۰ ارائه و به مدل (*SNI*) *Spared Nerve Injury* معروف شد، افزایش شدید پاسخ به محرک‌های حرارتی (سرما) و مکانیکی غیردردناک بعد از عمل جراحی را نشان داد (۸). با توجه به تغییرات حسی که در مدل‌های مختلف درد نوروپاتیک حاصل می‌شود، همچنین گزارش‌های متناقضی که در این مورد وجود دارد و اینکه دسترسی به مدل‌های مختلف فرصتی را جهت بررسی مکانیسم‌های درد نوروپاتی مهیا می‌نماید، لذا بر آن شدیم تا به بررسی برخی از خصوصیات رفتاری حیوانات پرداخته و با مطالعه شباهتها و تفاوت‌های رفتاری آنها گامی در جهت درک مکانیسم دردهای ناشی از نوروپاتی برداریم.

#### مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش تجربی بر روی ۳۲ سر موش صحرایی (*Rat*) نر بالغ از نژاد *Sprague Dawley* در محدوده وزنی ۲۳۰ تا ۲۸۰ گرم و در سال ۱۳۸۳ در گروه فیزیولوژی و مرکز علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام گرفت. موشها از مرکز پرورش حیوانات انستیتویاستور ایران تهیه شدند. آب و غذا به صورت آزاد در اختیار آنها قرار داشت و در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با درجه حرارت ثابت  $22 \pm 2$  درجه سانتیگراد نگهداری می‌شدند. حیوانات دو هفته قبل از آزمایش جهت آشنایی با محیط به حیوانخانه گروه فیزیولوژی منتقل گردیدند.

#### گروه‌های موردآزمایش

قبل از انجام آزمایش حیوانات به صورت تصادفی به ۴ گروه 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 نمایان شدن عصب سیاتیک پوست و عضله بدون دستکاری عصب، با نخ بخیه  $4/0$  سیلک بخیه زده شد. با توجه به اینکه اختلاف نتایج دو گروه شاهد انتخابی برای گروه‌های *CCI* و *SNI* از لحاظ آماری معنی‌دار نبود لذا این دو گروه با همدیگر ادغام و در بخش نتایج بصورت یک گروه شاهد در نظر گرفته شدند. در گروه *CCI* عصب سیاتیک پای چپ حیوان تحت فشار قرار گرفت و در گروه *SNI* عصب سیاتیک پای چپ حیوان تحت *ligation* و آکسوتومی واقع شد. حیوانات قبل از عمل جراحی

مثبت و در غیر این صورت پاسخ منفی در نظر گرفته می‌شد. نهایتاً درصد پاسخ ( $R$ ) از طریق فرمول زیر محاسبه می‌گردید:

$$R = \frac{\text{تعداد پاسخ مثبت}}{\text{دفعات تحریک}} \times 100$$

آنالیز آماری

با استفاده از نرم افزار *Statistica* و آزمون *Repeated measures ANOVA* نتایج حاصل از تستهای رفتاری مورد مقایسه قرار گرفت و « $P < 0/05$ » 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، ۱۴ ( $P < 0/05$ ) و ۲۱ و ۲۸ ( $P < 0/001$ ) بعد از عمل وجود دارد. اختلاف معنی‌داری بین دو گروه *SNI* و شاهد نیز در طی روزهای ۳ ( $P < 0/05$ ) و ۷، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ ( $P < 0/001$ ) 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* می‌باشد که این پاسخ در روز هفتم از اختلاف معنی‌داری برخوردار است ( $P < 0/05$ ).

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:

$$R = \frac{\text{تعداد پاسخ مثبت}}{\text{دفعات تحریک}} \times 100$$

#### ۲- آلودینیای مکانیکی

حیوان بر روی یک شبکه سیمی و داخل محفظه پلاستیکی 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 ۶۰ گرم (۶۰، ۲۶، ۱۵، ۸، ۶، ۴، 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 می‌نمود، همان شماره تار بعنوان آستانه پاسخ در نظر گرفته شده و روند آزمایش ادامه پیدا نمی‌کرد. در صورتی که حیوان به تار شماره ۶۰ نیز پاسخ نمی‌داد عدد ۶۰ 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 پلاستیکی گلاس 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 - میانگین پای چپ = تفاوت زمانی عقب کشیدن دو پا

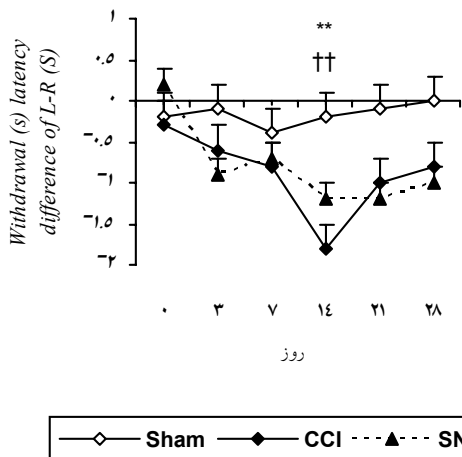
#### ۴- هایپرآلژزیای مکانیکی

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

\* , †:  $P < 0.05$   
 ≠:  $P < 0.05$   
 \*\*\*, †††:  $P < 0.001$

هایپرآلزیای حرارتی (تست Radiant heat)

هر دو مدل نسبت به تحریکات دردناک ناشی از اشعه مادون قرمز که توسط دستگاه (Radiant heat) plantar test اعمال شد واکنش نشان دادند، بطوری که پس از تابش اشعه به مدت کوتاه، حیوان ضمن عقب کشیدن 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 (۰.۱) ( $P < 0.05$ ) اختلاف معنی‌داری وجود دارد. مقایسه هایپرآلزیای حرارتی در دو گروه CCI و SNI اختلاف معنی‌دار نداشت.

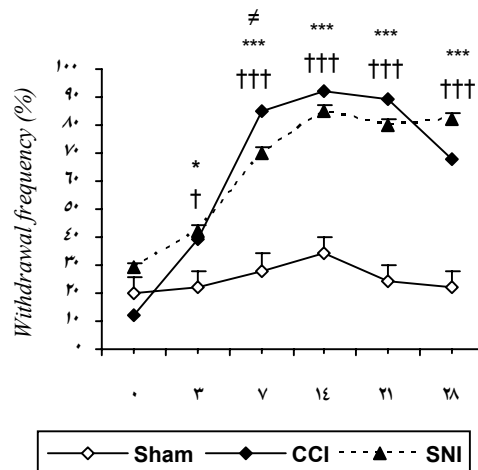


نمودار ۳ - پاسخ رفتاری در پدیده هایپرآلزیای حرارتی یا تحریک ناشی از Radiant heat در موشهای صحرایی در طول مدت ۲۸ روز پیگیری در گروههای مختلف نشان می‌دهد.

\*\*\*, †††:  $P < 0.001$

هایپرآلزیای مکانیکی (تست pin prick)

همانطور که در نمودار ۴ 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 CCI و SNI در مقابل گروه شاهد افزایش معنی‌داری را طی روزهای ۷، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ بعد از عمل جراحی نشان می‌دهد. اما مقایسه هایپرآلزیای مکانیکی در گروه CCI با گروه SNI در طول آزمایش اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌دهد.

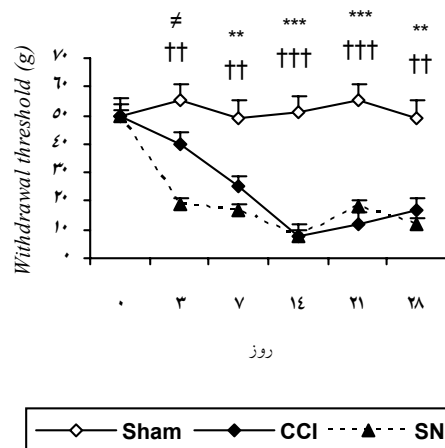


نمودار ۱- پاسخ رفتاری در پدیده آلودینیای حرارتی (تست استن) در موشهای صحرایی بر حسب روزهای پیگیری در گروههای مختلف

\* , †:  $P < 0.05$   
 ≠:  $P < 0.05$   
 \*\*\*, †††:  $P < 0.001$

آلودینیای مکانیکی (تست von Frey)

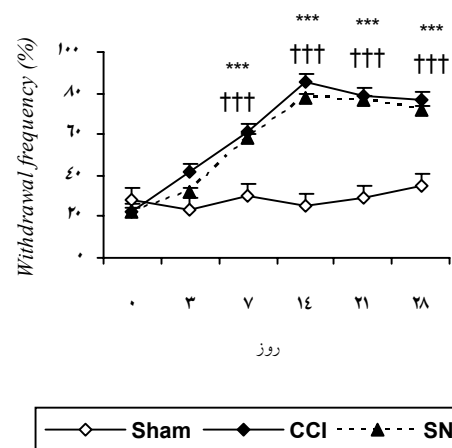
حیوانات در هر دو مدل (SNI و CCI) نسبت به تحریک مکانیکی غیردردناک که توسط تارهای نازک Von Frey اعمال گردید پاسخ افزایش یافته‌ای را نشان دادند. پاسخ به تحریک مکانیکی گروه CCI و SNI در مقایسه با گروه شاهد افزایش معنی‌داری را در روزهای ۷ و ۱۴ ( $P < 0.01$ ), ۲۱ ( $P < 0.001$ ) و ۲۸ ( $P < 0.01$ ) بعد از عمل نشان داد. بعلاوه در گروه SNI نسبت به گروه شاهد اختلاف معنی‌داری در روز سوم ( $P < 0.01$ ) بعد از عمل جراحی وجود داشت. همانطور که در نمودار ۲ مشاهده می‌شود گروه SNI افزایش معنی‌داری را در روز سوم نسبت به گروه CCI نشان می‌دهد ( $p < 0.05$ ).



نمودار ۲- پاسخ رفتاری در پدیده آلودینیای مکانیکی یا تحریک ناشی از تماس von Frey در موشهای صحرایی طی ۲۸ روز پیگیری در گروههای مختلف

تأخیر ایجاد می‌گردد (۱۱). *Xie* و *Bennett* 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 می‌باشد (۷). *Kim* و همکارانش در سال ۱۹۹۷ نشان دادند که از روز دوم بعد از *CCI* آلودینیای مکانیکی بروز می‌نماید و در هفته دوم هایپرآلژیای 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 ۱۹۹۴ آلودینیای مکانیکی را در مدل *CCI* از روز چهارم بعد از عمل گزارش کردند و اعلام نمودند که در روز پانزدهم به حداکثر می‌رسد (۱۴). *Decosterd* و همکارانش در سال ۲۰۰۴ 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 هایپرآلژیا 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 رزتراسیون سیناپسهای جدیدی در شاخ خلفی نخاع ایجاد می‌کنند و جوانه زدن دوباره آکسونهای سالم بسیار نادر می‌باشد (۱۶)، 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 *AB* میلیون‌دار سالم به ناحیه‌ای از لامینای *II* نخاع که محل مخصوص اعصاب آسیب دیده می‌باشد 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



شکل ۴ - پاسخ رفتاری را در پدیده هایپرآلژیای مکانیکی یا تحریک ناشی *pin prick* را در موشهای صحرایی در طول مدت ۲۸ روز پیگیری در گروههای مختلف نشان می‌دهد.

\*\*\*, †††:  $P < 0.001$

#### 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 هایپرآلژیا است، افزایش یافته است. بعلاوه در این مطالعه مشخص شد که در هر دو مدل، پدیده‌های آلودینیا و هایپرآلژیا 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 ( $P < 0.05$ ). 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 آلژیای مکانیکی مشاهده نمی‌گردد (۱۰). یافته‌های دیگر نشان می‌دهد آلودینیای مکانیکی خیلی سریع حاصل می‌شود در حالیکه پدیده هایپرآلژیای حرارتی کمی با

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 تاییده 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 هایپرآلژیا بود. یکی از دلایل بروز هایپرآلژیا کاهش فیبرهای قطور میلینه می‌باشد، لذا ارتباط مستقیمی بین هایپرآلژیای حرارتی و میزان آسیب به فیبرهای قطور میلینه وجود دارد (۲۵). به نظر می‌رسد تغییراتی که به دنبال آسیب در انشعابات آوران اولیه که به سمت شاخ خلفی نخاع می‌روند، ایجاد می‌شود یکی از دلایل دردهای طولی‌المدت 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 در حیوانات 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.

این پژوهش مشخص شد که یک ویژگی مهم مدل *SNI*، حساسیت شدید نسبت به تحریکات مکانیکی غیردردناک است و این نشانگر کاهش سطح آستانه موقعیت‌گیرنده عصب سوراخ پای عقبی می‌باشد که این یافته مطابق با نتایج محققین دیگر می‌باشد. در مورد مکانیسم ایجاد حس‌های غیرطبیعی، *Handwerker* و همکارش معتقد بودند که علت آلودینیای 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 نوروپاتی 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 و ۲۱). با توجه به اطلاعات موجود به نظر می‌رسد علت آلودینیای یک علت مرکزی می‌باشد 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 ۲۴). تغییرات ایجاد شده در شاخ خلفی نخاع پایه بروز هایپرآلژیا و آلودینیای در دردهای راجعه و دردهای خودبخودی است که از علایم دردهای نوروپاتی می‌باشد. همچنین ایجاد پدیده *Wind up* باعث تغییراتی در ساختار سلولی

#### References:

- Merskey H, Bogduk N. *Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain term*. 2<sup>nd</sup> ed. Seattle: IASP Press 1994.
- Bonica JJ. *Evolution and current status of pain programs*. *J Pain Symptom Manage*. 1990; 5: 368-374.
- Devor M. *Nerve pathophysiology and mechanisms of pain in causalgia*. *J Auton Nerv Syst*. 1983; 7: 371-384.
- 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.
- Munzlani R, Hunt SP. *Molecular biology of pain*. *Br J of Anaesthesia*. 1995; 75: 186-192.
- 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.
- 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.
- Decosterd I, Woolf C J. *Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain*. *Pain*. 2000; 87: 149-158.

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 uninjured 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 supersensitivity.** *Am Soc Neurosci.* 1997; 23: 1015-1026.
20. Hayes AG, Skingle M, Tyers MM. **Alpha-adrenoceptor-mediated antinociception and sedation in the rat and dog.** *Neuropharm.* 1986; 25: 391- 396.
21. Hord AH, Denson DD, Stowe B, Haygood RM.  **$\alpha_1$  and  $\alpha_2$  adrenergic antagonist relieve 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.