Original Article

Evaluation of the L_5 spinal nerve ligation on Aδ- and C-fibers activation threshold and also LTP-induced by electrical high frequency stimulation of sciatic nerve in spinal dorsal horn of rats

Bahari Z[1], Manaheji H[2*], Hosseinmardi N[1], Meftahi GH[3], Sadeghi M[4], Noorbakhsh SM[5]

1- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Shahid-Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran.
2- Neurophysiology Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran.
3- Neuroscience Research Center, Baqiyatallah (a.s.) University of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran.
4-Department of Physiology, Faculty of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, I. R. Iran.
5- Science Beam CO., Tehran, I. R. Iran.

Received March 17, 2014; Accepted July 6, 2014

Abstract:

Background: The underlying central mechanisms for the development and maintenance of neuropathic pain are unknown. The current study aimed to evaluate the long-term potentiation (LTP) changes in spinal dorsal horn wide dynamic range (WDR) neurons following a peripheral neuropathy model.

Materials and Methods: This study was conducted on 26 male Wistar rats. The spinal nerve ligation (SNL) model was performed to induce neuropathy. After surgery, thermal hyperalgesia and mechanical allodynia were evaluated one day before neuropathy, and then on days 2, 5, 7, 14, 21 and 28 after neuropathy. Single-unit recording was used to study the changes of LTP. The changes of LTP and Aδ- and C-fiber evoked responses by high-frequency stimulation (100 Hz and current intensity six times that of the threshold for activation of C- fibers) of sciatic nerve in spinal WDR synapses were studied on day 14 after surgery up to 2 hours.

Results: Neuropathy was induced thermal hyperalgesia and mechanical allodynia on day 2 and persisted for 28 days after neuropathy. Electrophysiological recording revealed that HFS induced LTP either in the Aδ- or in the C-fibers in both sham and neuropathy groups up to 2 hr on day 14 after neuropathy. Neuropathy also significantly decreased the threshold of these fibers.

Conclusion: LTP-induced HFS in spinal WDR neurons can be one of the underlying central mechanisms in the maintenance of neuropathic pain.

Keywords: Neuropathic pain, Hyperalgesia, Allodynia, LTP

*** Corresponding Author.**
Email: hshardimanaheji@yahoo.com
Tel: 0098 912 185 6257
Fax: 0098 21 224 39971

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences October, 2014; Vol. 18, No 4, Pages 325-335

Please cite this article as: Bahari Z, Manaheji H, Hosseinmardi N, Meftahi Gh, Sadeghi M, Noorbakhsh SM. Evaluation of the L_5 spinal nerve ligation on Aδ- and C-fibers activation threshold and also LTP-induced by electrical high frequency stimulation of sciatic nerve in spinal dorsal horn of rats. ***Feyz*** 2014; 18(4): 325-35.

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

بررسی اثرات قطع عصب نخاعی L_5 بر آستانه فعال سازی فیبرهای A-دلتا و C و نیز القای LTP در شاخ خلفی نخاع توسط تحریک الکتریکی پرفرکانس عصب سیاتیک در موش صحرایی

زهرا بهاری [۱]، هما مناهجی [۲*]، نرگس حسین مردی [۳]، غلامحسین مفتاحی [۴]، مهدی صادقی [۵]، سید محمد نوربخش [۶]

خلاصه:

سابقه و هدف: مکانیسم‌های مرکزی دخیل در ایجاد و تداوم درد نوروپاتیک نامشخص می‌باشند. در مطالعه حاضر تغییرات تقویت سیناپسی بلند مدت (LTP, Long-Term Potentiation) در نورون‌های WDR (Wide Dynamic Range) شاخ خلفی نخاع به‌دنبال ایجاد یک مدل نوروپاتی محیطی بررسی گردید.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش از ۲۶ موش صحرایی نر نژاد ویستار استفاده گردید. جهت ایجاد نوروپاتی از مدل SNL (Spinal Nerve Ligation) استفاده شد. به‌منظور تایید نوروپاتی ایجاد شده، از تست‌های رفتاری هیپرآلژزی حرارتی و آلودینیای مکانیکی ۱ روز قبل از جراحی و سپس در روزهای ۲، ۵، ۷، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ پس از جراحی‌انجام گردید. برای بررسی تغییرات LTP از تکنیک Single-Unit Recording استفاده گردید؛ به این‌صورت که در روز ۱۴ پس از جراحی، تغییرات LTP و پاسخ فیبرهای A-دلتا و C در سطح سیناپس نورون‌های WDR شاخ خلفی نخاع با تحریک الکتریکی پرفرکانس (HFS, ۱۰۰ هرتز و شدت جریان ۶ برابر آستانه فیبرهای C) که به عصب سیاتیک داده می‌شد به‌مدت ۲ ساعت بررسی گردید.

نتایج: نوروپاتی باعث بروز هیپرآلژزی حرارتی و آلودینیای مکانیکی از روز ۲ بعد از نوروپاتی گردید و تا روز ۲۸ ادامه داشت. ثبت الکتروفیزیولوژی در روز ۱۴ بعد از نوروپاتی نشان داد که تحریک پرفرکانس توانست LTP را در هر دو نوع فیبر A-دلتا و C در گروه‌های نوروپاتی و شم برای ۲ ساعت القا نماید. هم‌چنین، نوروپاتی منجر به کاهش معنی دار آستانه فعال‌سازی فیبرهای مذکور شد.

نتیجه‌گیری: LTP القایی با تحریک الکتریکی پرفرکانس در نورون‌های WDR نخاع می‌تواند یکی از مکانیسم‌های مرکزی دخیل در تداوم درد نوروپاتیک باشد.

واژگان کلیدی: درد نوروپاتیک، هیپرآلژزی، آلودینیا، LTP

دو ماه‌نامه علمی– پژوهشی فیض، دوره هجدهم، شماره ۴، مهر و آبان ۱۳۹۳، صفحات ۳۳۵-۳۲۵

مقدمه

درد نوروپاتیک یک تجربه حسی ناخوشایند ناشی از آسیب اعصاب محیطی یا مرکزی بوده و با درد خودبه‌خودی (احساس درد بدون حضور محرک)، هایپرآلژزی (تقویت دامنه پاسخ فرد نسبت به محرک‌های دردناک) و آلودینیا (کاهش شدید آستانه درد و احساس درد نسبت به محرک‌های غیردردناک) همراه است [۳-۱]. از آن‌جایی‌که درد نوروپاتیک اغلب به درمان‌های رایج پاسخ نمی‌دهد، مکانیسم‌های پایه مولد درد نوروپاتیک همواره مورد توجه بوده است.

[۱] دانشجوی دکتری فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

[۲] دانشیار، مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

[۳] استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

[۴] استادیار، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... (عج)

[۵] استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

[۶] دکتری تخصصی علوم اعصاب، موسسه پرتو دانش، تهران

*** نشانی نویسنده مسئول:**

مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

تلفن: ۰۹۱۲ ۱۸۵۶۲۵۷ **دورنویس:** ۰۲۱ ۲۲۴۳۹۹۷۱

پست الکترونیک: hshardimanaheji@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۲/۱۱/۲۶ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۹۳/۴/۱۵

امروزه مشخص شده است که برخی از فرآیندهای حافظه و شکل-پذیری سیناپسی در مسیرهای نخاعی، نیز در مزمن شدن دردهای نوروپاتیک (حافظه درد) نقش دارند [۶-۴]. یکی از انواع شکل پذیری سیناپسی، تقویت سیناپسی طولانی مدت یا LTP می‌باشد، که برای اولین بار در هیپوکامپ نشان داده شد [۷]. درک مکانیسم‌های شکل پذیری سیناپسی در مدارهای نورونی درد در سطح نخاع برای فهم مکانیسم‌های درد مزمن نوروپاتیک مهم است، زیرا به دنبال ضایعه عصبی، حساسیت مرکزی در نورون‌های نخاع ایجاد می‌گردد بطوریکه حتی پس از بهبود ضایعه عصبی، درد احساس می‌شود [۸]. پیشنهاد شده است که LTP ممکن است جزء مهمی از حساسیت مرکزی باشد که ممکن است نقش مهمی در مزمن شدن درد نوروپاتی داشته باشد [۹]. ممکن است که LTP منجر به تسهیل انتقال پیام‌های درد در فیبرهای آوران درد در سیستم اعصاب مرکزی درگیر بوده و در پایداری رفتارهای درد (هیپرآلژزی و آلودینیا) دخالت دارد [۱۰]. در بیشتر مطالعات الکتروفیزیولوژی از تکنیک ثبت خارج سلولی پتانسیل‌های میدانی (Field potential recording) برای مطالعه LTP استفاده شده است. Xing و همکاران در سال ۲۰۰۷ با استفاده از تکنیک ثبت خارج

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

سلولی پتانسیل‌های میدانی نشان دادند که نوروپاتی منجر به کاهش آستانه فیبرهای C و نیز افزایش دامنه پتانسیل عمل در روز ۷ بعد از نوروپاتی شده است [۱۱]. محققین برای اولین بار در سال ۱۹۹۷، LTP را در نورون‌های WDR در شاخ خلفی نخاع حیوانات سالم با استفاده از ثبت خارج سلولی تک واحدی نشان دادند [۱۲]. نورون‌های WDR در انتقال پیام‌های درد از محیط به مغز و ایجاد حساسیت مرکزی نقش مهمی دارند [۱۳]. امروزه مدل‌های نوروپاتی محیطی و مرکزی زیادی جهت درک مکانیسم‌های درد نوروپاتیک معرفی شده است. شدت پاسخ‌های رفتاری و الکتروفیزیولوژی نورون‌ها با توجه به نوع مدل نوروپاتی و شدت فرکانس تحریک و نوع عصب تحریک شونده متفاوت است [۱۴]. از بین مدل‌های ارائه شده، قطع یک‌طرفه عصب نخاعی L_5 (مدل SNL) منجر به بروز بسیاری از اختلالاتی که بیماران نوروپاتی از آن رنج می‌برند، شده است [۱۵]. از این مدل جهت مطالعه مکانیسم‌های درد نوروپاتیک بسیار کم استفاده شده است. بنابراین، با توجه به کم بودن حجم مطالعات انجام شده در زمینه شکل‌پذیری سیناپسی به‌دنبال ایجاد مدل‌های متفاوت نوروپاتی محیطی یا مرکزی و نیز نبود اطلاعاتی در زمینه تاثیر مدل نوروپاتی SNL بر LTP با استفاده از ثبت خارج سلولی تک واحدی، هدف از مطالعه حاضر بررسی تغییرات آستانه فعال‌سازی فیبرهای A-دلتا و C به‌دنبال نوروپاتی و نیز ثبت تغییرات LTP القایی در سطح سیناپس نورون‌های WDR شاخ خلفی نخاع توسط تحریک پرفرکانس (HFS, High Frequency Stimulus) عصب سیاتیک به‌دنبال قطع یک‌طرفه (سمت چپ) عصب نخاعی L_5 در موش صحرایی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

حیوانات

در مطالعه تجربی حاضر از موش‌های صحرایی نر بالغ (n=۲۶)، نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۰۰-۱۸۰ گرم استفاده گردید. حیوانات همگی در شرایط یکسان و در اتاق کنترل شده از نظر حرارت و رطوبت، در سیکل ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و در قفس‌های جداگانه در گروه‌های ۳ تائی از یک هفته قبل از آزمایش نگهداری شده و در تمام مدت دسترسی راحت به آب و غذای استاندارد و کافی داشتند. کلیه آزمایشات از ساعت ۸ صبح شروع و تا حصول نتیجه ادامه می‌یافت. در تمامی موارد قوانین اخلاقی مورد تایید گروه اخلاق مرکز تحقیقات علوم اعصاب رعایت می‌گردید.

ایجاد مدل نوروپاتی

در این پژوهش از مدل نوروپاتی SNL که در سال ۱۹۹۲ به‌وسیله Chung و Kim توصیف شده است، استفاده گردید [۱۵]. به‌طور خلاصه، ابتدا حیوانات با تزریق داخل صفاقی سدیم پنتو-باربیتال (۵۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش گردیده، سپس روی تخته جراحی به پشت قرار داده می‌شدند. در شرایط استریل، روی پشت حیوان یک برش طولی به طول ۳ سانتی متر از خط وسط از بخش دمی مهره L_5 تا اولین مهره ساکرال در سمت چپ ایجاد می‌شد. با ایجاد برش عضلات پارا-اسپینال سمت چپ ستون مهره دیده می‌شدند. با استفاده از قیچی کوچک با نوک گرد عضلات پارا-اسپینال از سطح زائده خاری مهره L_5 تا ساکروم را کنار زده و سپس در زیر لوپ، با استفاده از استخوان بر کوچک، زائده عرضی مهره L_6 به‌طور کامل برداشته می‌شد. با برداشته شدن زائده عرضی مهره L_6 عصب نخاعی L_5، نزدیک به تنه ستون مهره، قابل مشاهده بود. با نخ بخیه سیلک ۰-۶ عصب نخاعی L_5 که در ناحیه دیستال نسبت به گانگلیون ریشه خلفی قرار گرفته، به‌طور محکمی گره زده شد. جهت اطمینان بیشتر از تخریب همه آکسون‌های موجود در عصب، درست در ناحیه دیستال نسبت به گره، عصب به‌طور کامل قطع گردید. آنگاه محل زخم ضد عفونی و سپس عضله و پوست بخیه می‌شد. حیوانات در قفس‌های تمیز قرار داده شده و به حیوانخانه منتقل می‌شدند. آزمایشات رفتاری از ۱ روز قبل از ایجاد مدل نوروپاتی و سپس در روزهای ۲، ۵، ۷، ۱۴ و ۲۱ بعد از نوروپاتی انجام می‌شد.

مطالعات رفتاری

در مطالعات رفتاری از دو گروه ۸ تایی شم و نوروپاتی استفاده شد. به‌منظور اطمینان از ایجاد درد نوروپاتیک در حیوانات و ارزیابی وضعیت رفتارهای ناشی از جراحی SNL، تست‌های رفتاری فون فری برای سنجش آلودینیای مکانیکی و پلانتار تست برای سنجش هیپرآلژزی حرارتی انجام گرفت؛ در صورتی‌که حیوانات عوارض مربوط به جراحی SNL از قبیل تا شدن انگشتان پا و عدم برقراری وزن بدن بر روی پای آسیب دیده را نشان نمی‌دادند، از مطالعه کنار گذاشته می‌شدند.

تست رفتاری فون فری برای سنجش آلودینیای مکانیکی

حساسیت مکانیکی به محرک‌های غیر دردناک با اعمال فیلامنت‌های فون فری ۲، ۴، ۶، ۸، ۱۵، ۲۶ و ۶۰ گرمی (Stoelting, Wood dale.IL) به کف پای حیوان اندازه‌گیری شد. برای این کار از روش بالا-پایین Dickenson استفاده می‌شود

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

[۱۶]. حیوانات روی یک صفحه مشبک فلزی و در داخل یک حفظه پلاستیکی به ابعاد ۲۰ در ۲۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر قرار گرفته و بعد از گذشت ۳۰ دقیقه که حیوان با محیط جدید عادت کرد و فعالیت و کاوش محیط جدید متوقف شد، هر فیلامنت سه بار متوالی به فاصله ۵ ثانیه و هر بار به‌مدت زمان حدود دو تا سه ثانیه به کف پای نوروپاتی اعمال می‌شد. اگر حیوان دو بار از سه بار اعمال فیلامنت پای خود را از محرک عقب می‌کشید (پاسخ مثبت)، آن فیلامنت به‌عنوان آستانه مکانیکی درد در نظر گرفته می‌شد و در غیر این صورت بعد از پنج دقیقه محرک با شدت بالاتر اعمال می‌گردید. کمترین شدت محرک بر حسب گرم که بتواند ۲ پاسخ مثبت را از مجموع ۳ بار اعمال تحریک ایجاد نماید، به‌عنوان پاسخ مثبت به حساب می‌آمد. پاسخ‌هایی که در اثر حرکت و سایر رفتار-های طبیعی حیوان بود، در نظر گرفته نمی‌شد. در صورتی‌که حیوان به فیلامنت شماره ۶۰ نیز پاسخ نمی‌داد، عدد ۶۰ به عنوان آستانه پاسخ در نظر گرفته می‌شد.

تست رفتاری پلانتار برای سنجش هیپرآلژزی حرارتی

تغییرات هیپرآلژزی طی روند پیشرفت نوروپاتی با استفاده از دستگاه Heat Radiant (ساخت شرکت Ugo basil ایتالیا) انجام شد [۱۷]. حیوانات درون محفظه‌های مخصوص دستگاه قرار گرفته و بعد از گذشت ۳۰ دقیقه که حیوان به محیط جدید عادت کرد، یک منبع متحرک تابش اشعه مادون قرمز را در زیر کف پای نوروپاتی حیوان قرار داده و محرک حرارتی با شدت ثابت، برای همه گروه‌ها اعمال می‌گردید. وقتی حیوان پای نوروپاتی خود را از منبع حرارتی عقب می‌کشید، تایمر دستگاه متوقف شده و منبع حرارتی به‌طور اتوماتیک خاموش می‌شد. مدت زمان تحمل در برابر تابش اشعه گرمایی به کف پای نوروپاتی در صفحه مانیتور ثبت شده که نشان دهنده آستانه حرارتی حیوان بوده و بر حسب ثانیه ثبت می‌گردید. این کار ۳ بار با فواصل زمانی حداقل ۵ دقیقه برای پای نوروپاتی انجام می‌شد و میانگین این سه بار به‌عنوان آستانه پاسخ برحسب زمان در نظر گرفته می‌شد. به‌منظور جلوگیری از آسیب بافتی، زمان قطع آزمایش ۳۳ ثانیه تنظیم گردید (Cut-Off).

مطالعات الکتروفیزیولوژی

در مطالعات الکتروفیزیولوژی از دو گروه ۵ تایی شم و نوروپاتی استفاده شد. با استفاده از تکنیک In Vivo Extracellular Single Unit Recordings، تغییرات LTP در فیبرهای A-دلتا و C در سطح سیناپس نورون‌های WDR شاخ خلفی نخاع در روز ۱۴ بعد از جراحی نوروپاتی بر اساس روش گزارش شده توسط Svendson و همکاران [۱۸] مورد بررسی قرار گرفت.

آماده سازی حیوان جهت ثبت الکتریکی

در ابتدا، حیوانات با تزریق داخل صفاقی اورتان (۱/۵ گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. حذف رفلکس pedal نشان‌دهنده سطح مناسب بیهوشی بود. سپس، یک برش ۳ سانتی‌متری روی پوست ناحیه پارامدیال در لگن ایجاد گردید. عصب سیاتیک حدود ۷ تا ۸ میلی‌متر در زیر فاشیای عضلات ران تا ساق پای حیوان عبور می‌کند که با برداشتن این عضلات عصب آشکار می‌گردد. سپس، با استفاده از میکروسکوپ تشریح عصب جدا گردیده و یک جفت الکترود نقره (فاصله دو الکترود ۲ میلی‌متر) جهت تحریک الکتریکی در زیر عصب سیاتیک، در نزدیکی محل سه شاخه شدن عصب، قرار گرفت. برای جلوگیری از تماس الکترود با عضلات حیوان، یک ورقه پارافیلم دور عصب و الکترود قرار می‌گرفت. جهت لامینکتومی، حیوان به دستگاه استرئوتاکس مخصوص نخاع (برج صنعت، ایران) منتقل شده و پس از ثابت کردن سر حیوان، به کمک اسکالپل یک شکاف طولی (۸-۷ سانتی‌متر) از ناحیه پشت گردن تا ۳ سانتی‌متری بالای ریشه دم ایجاد گردید. در مرحله بعد دو طرف ستون مهره‌ها (در بالای آخرین دنده) به‌طور طولی شکافته شده و ستون مهره از بالا ثابت می‌گردید. سپس، از پایین به بالا ماهیچه‌های اطراف زوائد عرضی مهره‌های T_{13} و L_1 جدا می‌شد و به کمک استخوان بر، این زوائد برداشته می‌شد. با برداشتن زوائد عرضی مهره‌های T_{13} و L_1، قطعات کمری L_4، L_5 و L_6 نخاع (برجستگی کمری) آشکار می‌شد. این قطعات کمری محل خروج ریشه‌های عصب سیاتیک بوده و از نورون‌های WDR این ناحیه ثبت گرفته می‌شد. بعد از آشکار شدن برجستگی کمری، به کمک پنس ظریفی سخت شامه کنار زده شده و دقت می‌گردید تا به نرم شامه آسیبی وارد نشود. در این قسمت ستون مهره از سمت پایین به کمک کلامپ‌های کمری ثابت می‌گردید، و دقت می‌شد تا سر و ستون مهره‌ها در یک راستا قرار گیرند. سطح آشکار نخاع توسط روغن معدنی پوشانده می‌شد.

پیدا کردن نورون مناسب و جمع آوری سیگنال

برای این منظور به‌وسیله میکرومتر دستگاه منیپولیتور، الکترود ثبات (میکروالکترود تنگستن با مقاومت ۵-۲ مگا اهم) به-صورت عمودی و نزدیک به خط وسط در سمت ضایعه نوروپاتی (سمت چپ شاخ خلفی) به سطح نخاع نزدیک می‌گردید.

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

سپس، به آرامی با گام‌های ۱۰ میکرونی از سطح خلفی وارد برجستگی کمری نخاع می‌شد. سیگنال‌های الکتریکی ناشی از فعالیت نورون به‌وسیله میکروالکترود دریافت شده و به‌وسیله آمپلی‌فایر تقویت گردیده و سپس از طریق دستگاه (Data Aquisitation, D3111, Science Beam CO. Tehran, Iran) به کامپیوتر منتقل می‌گردید. سیگنال‌های دریافتی در محدوده پهنای باند ۳۰۰ تا ۳۰۰۰ فیلتر شده که منطبق با مدت زمان پتانسیل‌های عمل است و سپس به‌وسیله مانیتور و با کمک نرم افزار .Neuro Comet (Science Beam CO., Tehran, Iran) نمایش داده شده و صدای آن نیز توسط کارت صوت کامپیوتر پخش می‌گردید. با گوش دادن به صدای سیگنال از طریق بلندگو و مشاهده امواج و جدا نمودن آنها به کمک پنجره‌های جدا کننده دستگاه، نورون WDR مناسب جدا می‌شد و بدین ترتیب پاسخ‌های الکتریکی شاخ خلفی مانیتور می‌گردید. بیشترین تراکم نورون‌های WDR در عمق ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ میکرونی از سطح نخاع می‌باشد، لذا در این عمق جستجو جهت پیدا کردن نورون صورت می‌گرفت. نورون‌های WDR بر اساس فعالیت خود به‌خودی، میدان پذیرنده و آستانه پاسخ مشخص می‌شوند. نورون‌های WDR به طیف وسیعی از محرک‌ها از قبیل لمس، فشار و تحریک دردناک به تدریج افزاینده پاسخ می‌دهند؛ یعنی باید پاسخ به تحریک لمسی پوست با افزایش نیرو افزایش یابد و همیشه پاسخ به pinch دردناک باید بزرگتر از پاسخ به فشار باشد. اگر نورون پیدا شده به همه این محرک‌ها پاسخ می‌داد، به‌عنوان نورون WDR در نظر گرفته شده و اطلاعات آن به‌وسیله کامپیوتر ثبت شده و سپس جهت اندازه‌گیری پارامترهای مختلف مورد آنالیز قرار می‌گرفت. بعد از پیدا کردن نورون WDR مناسب، ده دقیقه صبر کرده تا فعالیت نورون پایدار شود، سپس آستانه تحریک فیبرهای C و A-دلتا در شروع آزمایش مشخص می‌شد. جهت تعیین آستانه فیبرهای A-دلتا و C، تحریکات الکتریکی به‌صورت موج‌های مربعی ۲ میلی‌ثانیه‌ای از کمترین شدت جریان (۱۰۰ میکرو آمپر) هر ۴ دقیقه به عصب سیاتیک اعمال می‌شد. در صورت عدم پاسخ دهی فیبرهای A-دلتا و C، جریانی با شدت بیشتر به عصب سیاتیک اعمال می‌شد. شدت جریانی که منجر به ۳ پتانسیل عمل ناشی از فیبرهای A-دلتا و C می‌شد، به عنوان آستانه فعال‌سازی فیبرهای مذکور در نظر گرفته می‌شد. بعد از پیدا کردن آستانه فیبرها، در ابتدا پاسخ پایه نورون WDR با اعمال ۱۲ تحریک الکتریکی که به عصب سیاتیک (شدت جریان ۱/۵ برابر آستانه فیبر C به‌صورت موج مربعی ۲ میلی ثانیه) داده می‌شد، هر ۴ دقیقه یک‌بار ثبت می‌گردید. سپس جهت القای LTP، محرک الکتریکی پر فرکانس (HFS) با مشخصات (۲۰ Train، duration هر Train ۲ ثانیه، فاصله بین هر دو Train ۱۰ ثانیه، با شدت جریان ۶ برابر آستانه فعال‌سازی فیبر C، فرکانس ۱۰۰ هرتز) به عصب سیاتیک اعمال می‌شد. بعد از تحریک HFS، ۱۰ دقیقه به نورون استراحت داده می‌شد. سپس ۲۴ تحریک الکتریکی با شدت جریان ۱/۵ برابر آستانه فعال‌سازی فیبر C مجددا هر ۴ دقیقه یک‌بار به عصب سیاتیک اعمال می‌شد. پاسخ نورون‌های WDR بعد از هر تحریک الکتریکی به عصب سیاتیک، که توسط الکترود ثبات در نخاع ثبت می‌شد، به‌مدت ۳۰۰ میلی ثانیه بعد از شروع هر تحریک الکتریکی بررسی گردید. این مدت زمان بر اساس تاخیر زمانی فعالیت مربوط به فیبرهای A-دلتا و C بود؛ بدین ترتیب که پتانسیل‌های عمل ظاهر شده در محدوده زمانی ۲۰ تا ۹۰ میلی ثانیه پس از هر تحریک الکتریکی (۱۲ تحریک قبل و ۲۴ تحریک بعد از محرک HFS) ناشی از تحریک شدن فیبرهای A-دلتا و نیز پتانسیل‌های عمل ظاهر شده در محدوده زمانی ۹۰ تا ۳۰۰ میلی‌ثانیه ناشی از فعال شدن فیبرهای C می‌باشد. لذا، تعداد پتانسیل عمل مربوط به فعالیت فیبرهای A-دلتا و C قبل و بعد از HFS مورد آنالیز قرار گرفتند.

گروه‌های آزمایشی

جهت مطالعه رفتاری، ۱۶ سر موش صحرایی در ۲ گروه ۸ تایی به‌صورت تصادفی انتخاب شدند: گروه شم و نوروپاتی. در این گروه‌ها، اثر جراحی بر تست‌های رفتاری در پای نوروپاتی (پای سمت چپ)، یک روز قبل از جراحی نوروپاتی و سپس در روزهای ۲، ۵، ۷، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ بعد از جراحی بررسی شد. جهت مطالعات الکتروفیزیولوژی، ۱۰ سر موش صحرایی در ۲ گروه ۵ تایی به‌صورت تصادفی انتخاب شدند: گروه شم و گروه نوروپاتی. در گروه‌های مذکور اثرات HFS بر پاسخ فیبرهای A-دلتا و C و نیز آستانه فعال‌سازی این فیبرها در روز ۱۴ بعد از نوروپاتی بررسی شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها

تمام داده‌ها به صورت میانگین±انحراف معیار گزارش شده است. نتایج به‌دست آمده با استفاده از نسخه ۵ نرم افزار آماری (Graphpad Prism, San Diego, CA, USA) مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعات رفتاری، تفاوت‌های درون گروهی (زمان‌های مختلف) و نیز بین گروهی به‌ترتیب با استفاده از آزمون‌های آنالیز واریانس یک و نیز دو طرفه و متعاقب آن پس آزمون توکی بررسی شد. در مطالعات الکتروفیزیولوژی، پاسخ نورون‌های WDR در مدت زمان ۳۰۰ میلی ثانیه بعد از هر تحریک

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

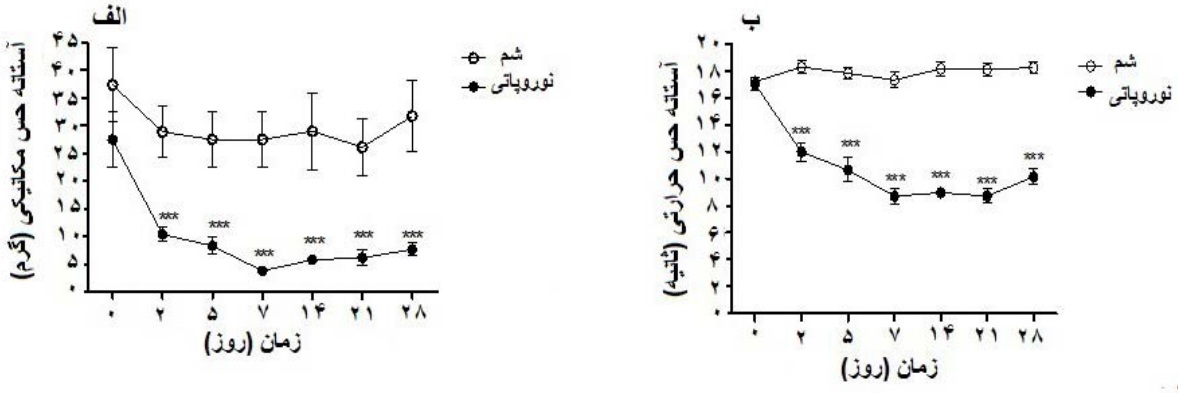
الکتریکی بررسی گردید. در این مطالعه در مجموع، ۱۲ تحریک الکتریکی قبل از HFS و ۲۴ تحریک الکتریکی بعد از HFS داده شد. به‌منظور ساده‌تر کردن شکل‌ها، تعداد پتانسیل عمل هر ۳ تحریک الکتریکی به‌صورت یک میانگین در نظر گرفته شد. لذا، به‌جای ۱۲ میانگین قبل از HFS، ۴ میانگین (۱۲/۳) و نیز به‌جای ۲۴ میانگین بعد از HFS، ۸ میانگین (۲۴/۳) در نظر گرفته شد. نتایج الکتروفیزیولوژی با آزمون واریانس یک طرفه و متعاقب آن پس آزمون توکی بررسی شد. اختلاف با احتمال کمتر از ۰/۰۵ بین گروه‌های آزمایشی از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

در مدل درد نوروپاتی SNL پاسخ حیوانات به تحریکات حرارتی و مکانیکی به‌ترتیب توسط پلانتار تست و تارهای فون فری بررسی گردید.

نتایج رفتاری

در شکل شماره ۱ اثرات ایجاد نوروپاتی SNL بر هیپرآلژزی حرارتی و آلودینیای مکانیکی نشان داده شده است. آنالیز واریانس دو طرفه نشان داد که آستانه تحمل به محرک‌های حرارتی و مکانیکی در گروه نوروپاتی در مقایسه با گروه شم، به‌طور معنی‌داری ۲ روز بعد از ضایعه عصبی کاهش و تا ۲۸ روز بعد از نوروپاتی پایین باقی ماند. کمترین آستانه تحمل درد در روزهای ۷ و ۱۴ مشاهده شد ($P<۰/۰۰۱$، شکل شماره ۱).



شکل شماره ۱- اثر نوروپاتی SNL بر آلودینیای مکانیکی و هیپرآلژزی حرارتی (الف) آلودینیای مکانیکی که به‌صورت آستانه حس مکانیکی و گرم نشان داده شده است. (ب) هیپرآلژزی حرارتی که به‌صورت آستانه حس حرارتی و ثانیه نشان داده شده است.

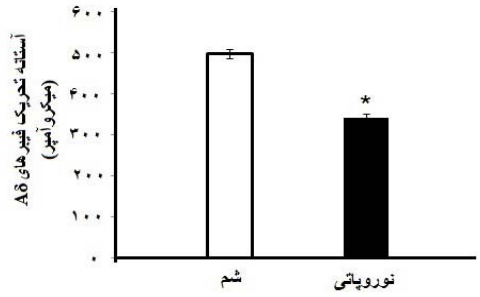
جدول آنالیز واریانس دو طرفه برای شکل ۱ (الف: آستانه حس مکانیکی)

منبع تغییرات	درجه آزادی	مجموع مربعات (SS)	میانگین مربعات (MS)	F	*P*
اثر مداخله (بین گروهی)	۱/۰	۱۱۰۰۱	۱۱۰۰۱	۷۲/۲۸	۰/۰۰۱
اثر زمان (درون گروهی)	۶/۰	۳۲۰۴	۵۳۴/۱	۳/۵۱	۰/۰۰۱
اثر تعاملی مداخله و زمان	۶/۰	۵۸۷/۰	۹۷/۸۳	۰/۶۴	۰/۵
خطا	۹۸/۰	۱۴۹۱۶	۱۵۲/۲		
مجموع	۱۱۱/۰	۲۹۷۰۸			

جدول آنالیز واریانس دو طرفه برای شکل ۱ (ب: آستانه حس حرارتی)

منبع تغییرات	درجه آزادی	مجموع مربعات (SS)	میانگین مربعات (MS)	F	*P*
اثر درمان (بین گروهی)	۱/۰	۱۳۷۰	۱۳۷۰	۵۸۰/۵۸	۰/۰۰۱
اثر زمان (درون گروهی)	۶/۰	۱۸۵/۰	۳۰/۸۴	۱۳/۰۷	۰/۰۰۱
اثر تعاملی درمان و زمان	۶/۰	۲۴۴/۷	۴۰/۷۹	۱۷/۲۹	۰/۰۰۱
خطا	۹۸/۰	۲۳۱/۲	۲/۳۵۹		
مجموع	۱۱۱/۰	۲۰۳۱			

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

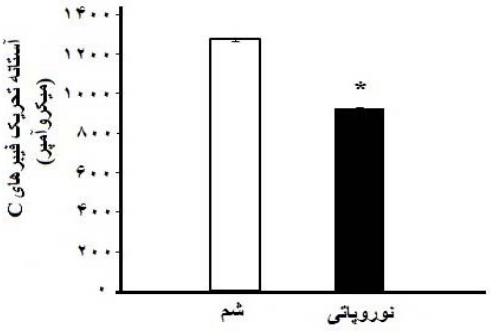


شکل شماره ۲- اثر نوروپاتی به‌روش SNL بر آستانه فعال‌سازی فیبرهای A- دلتا به صورت میکروآمپر نشان داده شده است (*P<۰/۰۵).

نتایج الکتروفیزیولوژی

اثر نوروپاتی بر آستانه تحریک فیبرهای A-دلتا و C

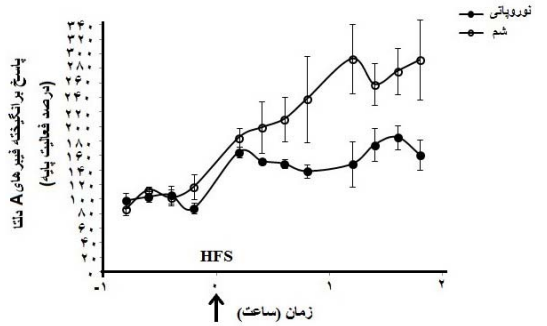
آستانه تحریک فیبرهای A-دلتا در حیوانات نوروپاتیک نسبت به حیوانات شم کاهش معنی‌داری داشت (گروه شم: ۱۱/۵۷±۴۹۸ میکروآمپر، گروه نوروپاتی: ۱۸/۷±۳۴۰ میکروآمپر) (P<۰/۰۵، شکل ۲). هم‌چنین، آستانه تحریک فیبرهای C نیز در حیوانات نوروپاتیک نسبت به حیوانات شم کاهش معنی‌داری داشت (گروه شم: ۸/۱۲±۱۲۷۶ میکروآمپر، گروه نوروپاتی: ۱۳/۶۳±۹۲۴ میکرو-آمپر) (P<۰/۰۵، شکل شماره ۳).



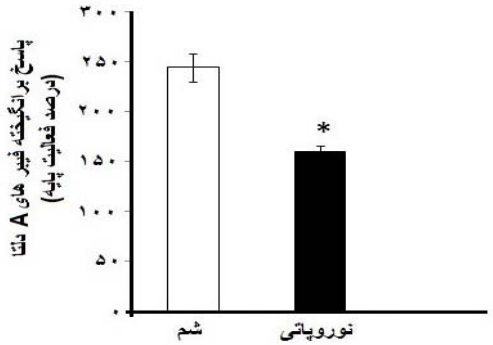
شکل شماره ۳- اثر نوروپاتی به‌روش SNL بر آستانه فعال‌سازی فیبرهای C به‌صورت میکروآمپر نشان داده شده است (*P<۰/۰۵).

اثر تحریک HFS بر پاسخ فیبرهای A-دلتا در حیوانات شم و نوروپاتیک

شکل شماره ۴ القای LTP (به‌مدت ۲ ساعت) را در فیبرهای A-دلتا در هر دو گروه شم و نوروپاتی نشان می‌دهد. آنالیز آماری در شکل شماره ۵ نشان می‌دهد که درصد تقویت بلند مدت القا شده توسط HFS (به‌مدت ۲ ساعت) در گروه نوروپاتی (۵/۹۵±۱۵۹/۴۵ درصد پاسخ پایه) نسبت به گروه شم (۱۴/۴۱±۲۴۴/۰۲ درصد پاسخ پایه) به‌طور معنی‌داری کمتر بود (P<۰/۰۵، شکل شماره ۵).



شکل شماره ۴- اثر تحریک HFS بر پاسخ فیبرهای A-دلتا در گروه‌های شم و نوروپاتی نشان داده شده است. زمان بر حسب ساعت نشان داده شده است. ثبت فعالیت پایه نورون از زمان ۱- تا زمان صفر انجام شد. در زمان مذکور ۱۲ تحریک الکتریکی هر ۴ دقیقه به عصب سیاتیک داده شد. تعداد پتانسیل عمل در محدوده زمانی ۲۰ تا ۹۰ میلی ثانیه بعد از هر تحریک آنالیز شد. میانگین هر سه تحریک الکتریکی گرفته شد و در نتیجه به‌صورت ۴ دایره تو خالی یا توپر نشان داده شده است. محرک HFS در زمان صفر به عصب سیاتیک اعمال شد. بعد از آن، ۲۴ تحریک الکتریکی هر ۴ دقیقه به عصب سیاتیک داده شد. تعداد پتانسیل عمل در محدوده زمانی ۰ تا ۲۰ میلی‌ثانیه بعد از هر تحریک آنالیز شد. میانگین هر ۳ تحریک الکتریکی گرفته شد و در نتیجه به‌صورت ۸ دایره تو خالی یا توپر نشان داده شده است. القای LTP از زمان صفر تا ۲ ساعت بعد از اعمال محرک HFS قابل مشاهده می‌باشد.



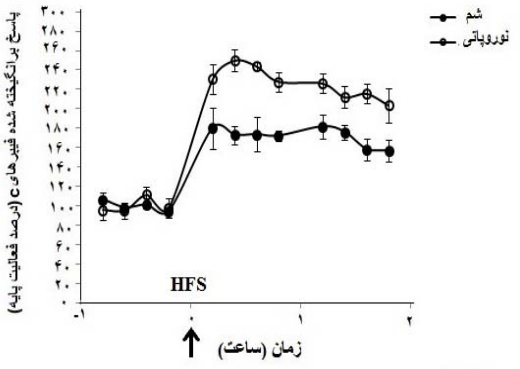
شکل شماره ۵- تفاوت آماری تقویت سیناپسی طولانی‌مدت فیبرهای A-دلتا در گروه‌های شم و نوروپاتی نشان داده شده است. از تعداد کل پتانسیل‌های عمل مربوط به ۲۴ تحریک الکتریکی میانگین گرفته شده و نسبت به پاسخ پایه نورون (قبل از اعمال HFS) درصد گرفته شده و در شکل نشان داده شده است (*P<۰/۰۵).

اثر تحریک HFS بر پاسخ فیبرهای C در حیوانات شم و نوروپاتیک

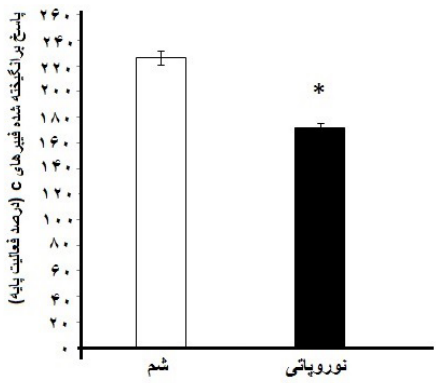
شکل شماره ۶ القای LTP (به‌مدت ۲ ساعت) را در فیبرهای C در هر دو گروه شم و نوروپاتی نشان می‌دهد. آنالیز آماری در شکل شماره ۸ نشان می‌دهد که درصد تقویت بلند مدت القا شده توسط HFS (به‌مدت ۲ ساعت) در گروه نوروپاتی (۴/۲۵±۱۷۱/۴۰ درصد پاسخ پایه) نسبت به گروه شم (۵/۵۴±۲۲۶/۱۸ درصد پاسخ پایه) به‌طور معنی‌داری کمتر بود (P<۰/۰۵، شکل شماره ۷). علاوه

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

بر این، در شکل ۸ پتانسیل‌های الکتریکی خام یک نورون انتخابی در پاسخ به اولین تحریک الکتریکی قبل از محرک HFS و نیز در پاسخ به اولین تحریک الکتریکی بعد از محرک HFS در گروه‌های شم و نوروپاتی نشان داده شده است.



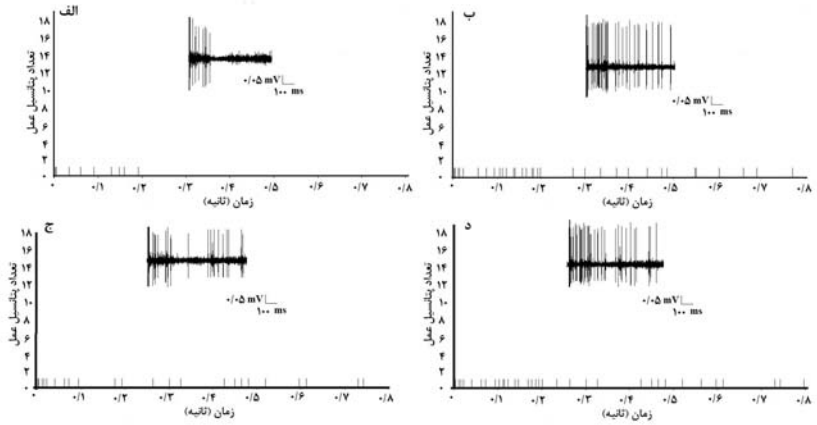
شکل شماره ۶- اثر تحریک HFS بر پاسخ فیبرهای C در گروه‌های شم و نوروپاتی نشان داده شده است. زمان بر حسب ساعت نشان داده شده است. ثبت فعالیت پایه نورون از زمان ۱- تا زمان صفر انجام شد. در زمان مذکور ۱۲ تحریک الکتریکی هر ۴ دقیقه به عصب سیاتیک داده شد. تعداد پتانسیل عمل در محدوده زمانی ۹۰ تا ۳۰۰ میلی ثانیه بعد از هر تحریک آنالیز شد. میانگین هر ۳ تحریک الکتریکی گرفته شد و در نتیجه به‌صورت ۴ دایره تو خالی یا توپر نشان داده شده است. محرک HFS در زمان صفر به عصب سیاتیک اعمال شد. بعد از آن، ۲۴ تحریک الکتریکی هر ۴ دقیقه به عصب سیاتیک داده شد. تعداد پتانسیل عمل در محدوده زمانی ۹۰ تا ۳۰۰ میلی‌ثانیه بعد از هر تحریک آنالیز شد. میانگین هر ۳ تحریک الکتریکی گرفته شد و در نتیجه به‌صورت ۸ دایره تو خالی یا توپر نشان داده شده است. القای LTP از زمان صفر تا ۲ ساعت بعد از اعمال محرک HFS قابل مشاهده می‌باشد.



شکل شماره ۷- تفاوت آماری تقویت سیناپسی بلند مدت فیبرهای C در گروه‌های شم و نوروپاتی نشان داده شده است. از تعداد کل پتانسیل‌های عمل مربوط به ۲۴ تحریک الکتریکی (بعد از اعمال HFS) میانگین گرفته شده و نسبت به پاسخ پایه نورون (قبل از اعمال HFS) درصد گرفته شده و در شکل نشان داده شده است (*$P<۰/۰۵$).

بحث

مهم‌ترین یافته‌های این مطالعه عبارتند از: ۱- کاهش معنی-دار آستانه تحمل به محرک‌های حرارتی و مکانیکی در گروه نوروپاتی در روز ۲ بعد از قطع عصب L_5 که تا ۲۸ روز بعد از نوروپاتی ادامه داشت؛ کمترین آستانه تحمل به درد در روزهای ۷ و ۱۴ مشاهده شد. ۲- افزایش تعداد پتانسیل عمل در زمان ثبت پایه فعالیت نورون (قبل از اعمال HFS) در گروه نوروپاتی نسبت به گروه شم. ۳- القای LTP در فیبرهای A-دلتا و C در سطح سیناپس با نورون‌های WDR شاخ خلفی در حیوانات شم و نوروپاتی در روز ۱۴ بعد از نوروپاتی متعاقب اعمال محرک HFS به عصب سیاتیک.



شکل شماره ۸- نمونه‌ای از پاسخ ثبت شده مربوط به یک نورون WDR و نمودار PSTH آن در یک موش صحرایی شم (الف و ب) و یک موش صحرایی نوروپاتی (ج و د). پانل‌های الف و ج پاسخ پایه نورون را بعد از اعمال اولین تحریک و پانل‌های ب و د پاسخ نورون را بعد از اعمال اولین تحریک به‌دنبال القای LTP نشان می‌دهند. تعداد اسپایک‌های پایه در موش نوروپاتی بیشتر از موش شم است. همچنین تغییرات LTP در موش نوروپاتی نسبت به موش شم کمتر است.

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

جهت درک بهتر و کامل‌تر مکانیسم‌های مرکزی دخیل در درد نوروپاتی نیاز به مطالعه بیشتر رفتارها و تغییرات الکتریکی نورون‌ها در مدل‌های مختلف نوروپاتی می‌باشد. در مطالعه حاضر، از مدل نوروپاتی محیطی SNL که کمتر مورد مطالعه قرارگرفته است، استفاده شد. نتایج رفتاری نشان داد که شدت آلودینیای مکانیکی به‌دنبال مدل SNL بیشتر از هیپرآلژزی حرارتی بوده و از روز ۲ بعد از نوروپاتی شروع شده و تا ۲۸ روز ادامه داشت. نتایج بررسی الکتروفیزیولوژی حاضر نشان داد که قطع عصب نخاعی L_5 در گروه نوروپاتی منجر به کاهش معنی‌دار آستانه تحریک فیبرهای A-دلتا و C در روز ۱۴ بعد از نوروپاتی شد. این موضوع نشان می‌دهد که نوروپاتی منجر به افزایش حساسیت فیبرهای A-دلتا و C و در نتیجه افزایش تحریک‌پذیری نورون‌های WDR در شاخ خلفی نخاع شده است. به‌علت همین افزایش تحریک‌پذیری نورون‌ها بعد از نوروپاتی، در مطالعه حاضر، پیدا کردن نورون‌های WDR در گروه نوروپاتی خیلی راحت‌تر از گروه شم بود. Xing و همکارانش با استفاده از تکنیک ثبت خارج سلولی Field potential recording نشان دادند که نوروپاتی منجر به کاهش آستانه فیبرهای C و نیز افزایش دامنه پتانسیل عمل در روز ۷ بعد از نوروپاتی می‌شود [۱۱]. با توجه به نتایج حاضر، می‌توان این‌گونه توضیح داد که احتمالا قطع عصب L_5 منجر به افزایش تخلیه الکتریکی و پتانسیل عمل در فیبرهای آسیب دیده و در نتیجه حساس شدن محیطی می‌شود [۱۹]. هم‌چنین، ممکن است فاکتورهای التهابی آزاد شده در محل ضایعه عصبی نیز در این حساس شدن محیطی نقش داشته باشند [۲۰]. این افزایش تخلیه الکتریکی در فیبرهای محیطی به سمت شاخ خلفی نخاع گسترش یافته و منجر به تخلیه الکتریکی پشت سر هم (Repetitive) نورون‌های پس سیناپسی شاخ خلفی نخاع می‌شوند. تخلیه الکتریکی پشت سر هم نورون‌های پس سیناپسی نخاع می‌تواند منجر به بروز پدیده حساس شدن مرکزی در نخاع شود [۲۱]. به‌همین علت در مطالعه حاضر آستانه فعال‌سازی فیبرهای A-دلتا و C در حیوانات نوروپاتی کمتر از حیوانات شم بود. پدیده حساست مرکزی نقش مهمی در ایجاد حافظه درد در نخاع دارد. به‌دلیل ایجاد حافظه درد در سیستم اعصاب مرکزی بیماران نوروپاتی، ممکن است که بیماران حتی با وجود درمان کامل عصب آسیب دیده درد را احساس کنند. LTP یکی از انواع حساسیت مرکزی در نخاع بوده که می‌تواند باعث مزمن شدن درد نوروپاتی شود [۲۲]. LTP به معنای تسهیل بلند مدت قدرت سیناپسی است که در پاسخ به تحریکات شدید و دردناک مکانیکی، الکتریکی و یا شیمیایی اعصاب محیطی و یا مرکزی ایجاد می‌شود [۲۳]. LTP برای اولین بار در اوایل ۱۹۷۰ به عنوان مدل حافظه و یادگیری در هیپوکامپ مطرح گردید [۷]. مطالعات بیشتر نشان داد که LTP در قسمت‌های مختلف سیستم اعصاب مرکزی نیز از قبیل نخاع القا می‌شود [۲۴]. به‌عنوان مثال، برخی از ضایعات عصبی ممکن است منجر به بروز برخی از تغییرات شکل پذیری سیناپسی از قبیل LTP در مدارهای نورونی نخاع شود [۲۵]. محققین القای LTP نخاعی را با استفاده از تحریکات شدید مکانیکی یا الکتریکی به اعصاب محیطی، برای ۳ ساعت در موش صحرایی سالم و ۶ ساعت در موش صحرایی نخاعی نشان دادند [۲۷،۲۶]. در بیشتر مطالعات الکتروفیزیولوژی از تکنیک ثبت پتانسیل‌های میدانی برای القای LTP استفاده شده است [۲۸،۲۶]. با استفاده از این تکنیک، تغییرات سیناپسی را می‌توان در سطح تعداد زیاد نورون بررسی کرد. Wang و همکاران با استفاده از تکنیک ثبت پتانسیل‌های میدانی نشان دادند که اعمال محرک تتانیک به عصب سیاتیک منجر به القای LTP در نخاع در حیوانات سالم می‌شود [۲۸]. Liu و Sandkuhler با استفاده از ثبت پتانسیل‌های میدانی توانستند LTP را با اعمال محرک الکتریکی (با فرکانس ۱۰۰ هرتز) به عصب Sural در نورون‌های Substantia gelatinosa (در عمق ۵۰ تا ۳۵۰ میکرونی لامینای سطحی شاخ خلفی نخاع) در حیوانات سالم القا کنند. هم‌چنین، این محققین نشان دادند که اعمال محرک دردناک حرارتی به نواحی از پوست که توسط عصب Sural عصب‌دهی می‌شوند، منجر به القای LTP در حیوانات نخاعی می‌شود [۲۷]. در مطالعه الکتروفیزیولوژی حاضر از تکنیک ثبت خارج سلولی In vivo single-unit recording استفاده شده است. در این تکنیک، تغییرات سیناپسی در سطح یک یا دو نورون را می‌توان بررسی نمود. در مطالعه حاضر دیده شد که میانگین تعداد پتانسیل عمل برانگیخته شده ناشی از اعمال ۱۲ تحریک الکتریکی معمول در زمان ثبت پایه (قبل از HFS) در گروه نوروپاتی (۹/۶) بیشتر از گروه شم (۷/۳) بود. شاید یکی از دلایل افزایش تعداد پتانسیل عمل در زمان ثبت پایه در گروه نوروپاتی افزایش فعالیت مسیرهای تحریکی گلوتاماترژیک نزولی و نیز کاهش فعالیت مسیرهای مهاری گاباارژیک نزولی باشد [۲۹]. علاوه برآن، نتایج الکتروفیزیولوژی حاضر نشان داد که اعمال HFS به عصب سیاتیک منجر به القای LTP در پاسخ هر دو نوع فیبر و در هر دو گروه در طول مدت آزمایش (۲ ساعت) می‌شود. هم‌چنین، دیده شد که شدت LTP در هر دو نوع فیبر بعد از اعمال HFS در گروه نوروپاتی نسبت به گروه شم به‌طور معنی‌داری کمتر بود (شکل‌های ۵ تا ۸). این کاهش LTP در حیوانات نوروپاتی خود گویای ایجاد تغییراتی مشابه با LTP و شکل‌پذیری سیناپسی در شاخ خلفی نخاع توسط خود

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

نوروپاتی می‌باشد؛ بدین صورت که در حیوانات شم بسیاری از سیناپس‌ها در شاخ خلفی خاموش و غیر فعال بوده، اما بعد از قطع عصب نخاعی L_5 بسیاری از سیناپس‌های نخاعی در گروه نوروپاتی فعال می‌شوند. این تغییر حالت سیناپس‌ها از خاموشی به فعالیت منجر به افزایش پاسخ نورون های WDR شاخ خلفی در حیوانات نوروپاتی شده که این موضوع در پاسخ پایه نورون WDR در شکل شماره ۸ مشهود بوده و افزایش پاسخ نورون های WDR در حیوانات نوروپاتی را نشان می‌دهد. لذا، بعد از اعمال HFS، با توجه به فعال بودن بیشتر سیناپس‌ها در حیوانات نوروپاتی، طبق انتظار شاهد کاهش تغییرات پتانسیل عمل قبل و بعد از اعمال HFS هستیم؛ زیرا بعد از اعمال محرک پرفرکانس دیگر سیناپس خاموش زیادی باقی نمانده تا شروع به تخلیه کند. بنابراین، بعد از اعمال محرک HFS در حیوانات نوروپاتی به‌علت کاهش ظرفیت سیناپس‌ها، تعدادپتانسیل‌های عمل به اندازه گروه شم افزایش نمی‌یابد. این در حالی است که، در گروه شم قبل از اعمال محرک HFS تعداد کمی از سیناپس‌ها فعال بوده و در نتیجه محرک HFS باعث فعال شدن تعداد بیشتری از سیناپس‌های خاموش نسبت به گروه نوروپاتی می‌شود. به‌طور کلی، چندین علت پاتولوژیک ناشی از قطع عصب نخاعی L_5 ممکن است منجر به القای حساسیت مرکزی و در نتیجه LTP در سطح نخاع شود: ۱- قطع عصب L_5 منجر به تولید پتانسیل‌های عمل خودبه‌خودی در محل این عصب می‌شود؛ ۲- فعالیت خودبه‌خودی آکسون‌های آسیب دیده تا نورون‌های DRG و نخاع گسترش می‌یابد؛ ۳- علاوه بر این، تغییرات الکتریکی ناشی از قطع عصب L_5 می‌تواند منجر به بیان طیف وسیعی از آنزیم‌ها، کانال‌ها و فاکتورهای شیمیایی در عصب آسیب دیده، بافت هدف، نورون‌های DRG و نخاع شود؛ ۴- در نهایت مجموع این تغییرات الکتریکی و شیمیایی منجر به بیان LTP در سطح نورون‌های شاخ خلفی و در نتیجه مزمن شدن درد نوروپاتی می‌شود [۳۰].

نتیجه‌گیری

بر اساس یافته‌های این مطالعه می‌توان گفت که رفتارهای هیپرآلژزی و آلودینیای دیده شده، در روز ۱۴ بعد از نوروپاتی مدل SNL به بیشترین مقدار خود رسید و نیز افزایش تحریک پذیری نورون‌های شاخ خلفی نخاع در روز ۱۴ بود. بنابراین، شاید LTP یکی از مکانیسم‌های سلولی دخیل در تداوم رفتارهای هیپرآلژزی و آلودینیا به‌دنبال نوروپاتی مدل SNL باشد. علاوه بر این، تحریک پرفرکانس عصب سیاتیک منجر به القای LTP با شدت بیشتری در حیوانات نوروپاتیک نسبت به حیوانات شم شد. کاهش شدت LTP در حیوانات نوروپاتی گویای این احتمال است که تغییراتی مشابه با LTP توسط خود نوروپاتی در شاخ خلفی ایجاد شده و تاحدی این پدیده و پلاستیسیتی سیناپسی را توضیح می‌دهد. بنابراین، شاید بتوان با ممانعت از بروز LTP، از مزمن شدن درد نوروپاتی جلوگیری نمود. بدیهی است که الگوی زمان بندی و شدت پاسخ‌های رفتاری و الکتروفیزیولوژی دیده شده در مطالعه حاضر، با توجه به نوع مدل نوروپاتی و شدت آسیب عصبی (محیطی یا مرکزی)، نوع تحریک اعصاب محیطی، الگوی تحریکات و نیز نوع عصب تغییر می‌کند. لذا، شناخت دقیق مکانیسم‌های دخیل در بیان و تداوم LTP نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

تشکر و قدردانی

از مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی جهت حمایت مالی این پروژه تشکر و قدردانی می‌شود.

References:

[1] Hama AT, Borsook D. Behavioral and pharmacological characterization of a distal peripheral nerve injury in the rat. ***Pharmacol Biochem Behav*** 2005; 81(1): 170-81.

[2] Mendell LM. Computational functions of neurons and circuits signaling injury: Relationship to pain behavior. ***Proc Natl Acad Sci U S A*** 2011; 108 Suppl 3: 15596-601.

[3] von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. ***Neuron*** 2012; 73(4): 638-52.

[4] Ikeda H, Kiritoshi T, Murase K. Synaptic plasticity in the spinal dorsal horn. ***Neurosci Res*** 2009; 64(2):133-6.

[5] Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? ***Trends Neurosci*** 2003; 26(12): 696-705.

[6] Svendsen F, Tjolsen D, Rykkja F, Hole K. Behavioral effect of LTP inducing-sciatic nerve stimulation in the rat. ***Eur J Pain*** 1999; 3(4): 355-63.

[7] Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. ***J Physiol*** 1973; 232(2): 331-56.

[8] Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. ***Cell*** 2009; 139(2): 267-84.

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

[9] Sandkuhler J. Understanding LTP in pain pathways. ***Mol Pain*** 2007; 3: 9.
[10] Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. ***Pain*** 2011; 152(3 Suppl): S2-15.
[11] Xing GG, Liu FY, Qu XX, Han JS, Wan Y. Long-term synaptic plasticity in the spinal dorsal horn and its modulation by electroacupuncture in rats with neuropathic pain. ***Exp Neurol*** 2007; 208(2): 323-32.
[12] Svendsen F, Tjolsen A, Hole K. LTP of spinal A beta and C-fiber evoked responses after electrical sciatic nerve stimulation. ***Neuroreport*** 1997; 8(16): 3427-30.
[13] Rygh LJ, Tjolsen A, Hole K, Svendsen F. Cellular memory in spinal nociceptive circuitry. ***Scand J Psychol*** 2002; 43(2): 153-9.
[14] Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. ***Neuron*** 2006; 52(1): 77-92.
[15] Kim SH, Chung JM. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. ***Pain*** 1992; 50(3): 355-63.
[16] D'Mello R, Dickenson AH. Spinal cord mechanisms of pain. ***Br J Anastasia*** 2008; 101(1): 8-16.
[17] Nazemi S, Manaheji H, Zaringhalam J, Sadeghi M, Haghparast A. Post-injury repeated administrations of minocycline improve the antinociceptive effect of morphine in chronic constriction injury model of neuropathic pain in rat. ***Pharmacol Biochem Behav*** 2012; 102(4): 520-5.
[18] Svendsen F , Rygh LJ, Gjerstad J, Fiska A, Hole K, Tjolsen A. Recording of long-term potentiation in single dorsal horn neurons in vivo in the rat. ***Brain Res Brain Res Protoc*** 1999; 4(2): 165-72.
[19] Sandkuhler J. Learning and memory in pain pathways. ***Pain*** 2000; 88(2): 113-8.
[20] Martucci C, Trovato AE , Costa B, Borsani E, Franchi S, Magnaghi V, et al. The purinergic antagonist PPADS reduces pain related behaviors and interleukin-1β, interleukin-6, iNOS and nNOS overproduction in central and peripheral nervous system after peripheral neuropathy in mice. ***Pain*** 2008; 137(1): 81-95.
[21] Pockett S. Long-term potentiation and depression in the intermediate gray matter of rat spinal cord in vitro. ***Neuroscience*** 1995; 67(4): 791-98.
[22] Qu XX, Cai J, Li MJ, Chi YN, Liao FF, Liu FY, et al. Role of the spinal cord NR2B-containing NMDA receptors in the development of neuropathic pain. ***Exp Neurol*** 2009; 215(2): 298-307.
[23] Randic M, Jiang MC, Cerne R. Long-term potentiation and long-term depression of primary afferent neurotransmission in the rat spinal cord. ***J Neurosci*** 1993; 13(12): 5228-41.
[24] Rygh LJ, Svendsen F, Hole K, Tjolsen A. Natural noxious stimulation can induce long-term increase of spinal nociceptive responses. ***Pain*** 1999; 82(3): 305-10.
[25] Sandkuhler J, Liu X. Induction of long-term potentiation at spinal synapses by noxious stimulation or nerve injury. ***Eur J Neurosci*** 1998; 10(7): 2476-80.
[26] Svendsen F, Rygh LG, Gjerstad J, Fiska A, Hole K, Tjolsen A. Recording of long term potentiation in single dorsal horn neurons in vivo in the rat. ***Brain Res Protoc*** 1999; 4(2): 165-72.
[27] Liu XG, Sandkuhler J. Long-term potentiation of C-fiber-evoked potentials in the rat spinal dorsal horn is prevented by spinal NeuroreN-methyl-D-aspartic acid receptor blockage. ***Neurosci Lett*** 1995; 191(1-2): 43-6.
[28] Wang ZY, Zhang YQ, Zhao ZQ. Inhibition of tetanically sciatic stimulation-induced LTP of spinal neurons and Fos expression by disrupting glutamate transporter GLT-1. ***Neuropharmacology*** 2006; 51(4): 764-72.
[29] Almeida A, Tavares I, Lima D, Coimbra A. Descending projections from the medullary dorsal reticular nucleus make synaptic contacts with spinal cord lamina I cells projecting to that ucleus: an electron microscopic tracer study in the rat. ***Neuroscience*** 1993; 55(4): 1093-106.
[30] Nickel FT, Seifert F, Lanz S, Maihofner C. Mechanisms of neuropathic pain. ***Eur Neuropsychopharmacology*** 2012; 22(2): 81-91.

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