

اثر تخریب الکتریکی هسته آرکوات هیپوتالاموس بر آستانه درد

مهدی صادقی^۱، دکترهما شاردی مانهجی^۲، دکتر فرشته معتمدی^۲

^۱ کارشناس ارشد گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی برشهر

^۲ گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

طب جنوب / سال سوم؛ شماره دوم / ۱۳۷۹

چکیده:

ارتباط هسته آرکوات هیپوتالاموس با مسیرهای مرکزی درگیر ایجاد آنالژی الکتریکی پانکچر نشان داده شده است. به منظور بررسی نقش این هسته در مسیر نزولی کنترل درد، از درد حاصل از *tail flick* همراه با ثبت امواج الکتروانسفالوگرام استفاده گردید؛ موش‌های نر بالغ به سه گروه تخریب الکتریکی، شام و کنترل تقسیم شدند (تعداد = ۶). آستانه درد ناشی از درد حرارتی، بعد از تخریب الکتریکی کاهش یافت ($P < 0/0001$). کاهش میانگین دامنه امواج الکتروانسفالوگرام در گروه تخریب الکتریکی در مقایسه با گروه شام و کنترل در شرایط قبل از درد و بعد از اعمال محرک دردناک ($P < 0/05$) و عدم تغییر میانگین فرکانس امواج الکتروانسفالوگرام در بین گروه‌های مورد آزمایش قبل از درد و بعد از درد دیده شد. مقایسه قبل از درد و بعد از درد در گروه تخریب الکتریکی و همچنین گروه کنترل، کاهش معنی‌داری را در میانگین فرکانس و افزایش میانگین دامنه امواج الکتروانسفالوگرام نشان داد. بنابراین هسته آرکوات هیپوتالاموس در کنترل درد در مسیرهای نزولی نقش دارد.

واژگان کلیدی: درد، هسته آرکوات، هیپوتالاموس، الکتروانسفالوگرام

مقدمه:

از آنجایی که آنالیز امواج نشان می‌دهد که این امواج بر اثر اعمال درد دچار تغییراتی می‌گردند، در این پژوهش سعی شده است که تغییرات آستانه درد را با ثبت امواج EEG نشان دهیم. امید است که اطلاعات حاصل شده راه را برای تحقیقات بیشتر در این زمینه هموار سازد.

مواد و روشها:

برای انجام این تحقیق از موش سفید آزمایشگاهی جنس نر بالغ از نژاد *Nmari* با میانگین وزنی 20 ± 200 گرم استفاده گردید. آزمایشات بر روی گروه‌های ۶ تایی از حیوانات صورت گرفت. ابتدا حیوانات به سه گروه کنترل، شم و تخریب الکتریکی تقسیم شدند. در گروه کنترل برای ثبت امواج EEG پس از بیهوشی حیوان را در دستگاه استریو تاکسی قرار داده و سه نقطه را برای قرارگیری سه الکتروود روی جمجمه حیوان با دریل دندانپزشکی سوراخ نمودیم (۱۶). بعد از گذاشتن الکتروودها برای ارتباط سر حیوان با دستگاه پلی گراف جهت ثبت امواج الکتروانسفالوگرام از سوکت مخابراتی استفاده شد، که جزء مادینه آن بوسیله سیمان دندانپزشکی بر روی جمجمه ثابت نگه داشته می‌شد. پس از طی یک دوره بیهودی ۷ تا ۱۰ روزه حیوان برای انجام آزمایش آماده می‌شد.

برای ثبت EEG امکان ارتباط الکتروودهای روی جمجمه حیوان بوسیله اتصال جزء نرینه به جزء مادینه سوکت مخابراتی، با دستگاه ثبات مدل نارکو فراهم می‌گردید. اطلاعات حاصل از دستگاه ثبات جهت آنالیز بوسیله رابط A/D به کامپیوتر منتقل می‌گردید و برای تجزیه این اطلاعات از طیفهای توانی و تبدیل سری فوریه و برنامه‌های خاصی که بدین منظور تهیه شده بود استفاده شد. ابتدا EEG بدون درد ثبت گردید و سپس حیوان در معرض درد حرارتی حاصل از دستگاه *Tail flick* قرار می‌گرفت و همزمان EEG ثبت می‌شد. آستانه درد به صورت *Tail flick latency* یعنی مدت زمانی که طول می‌کشد تا حیوان دم خود را از محرک

با توجه به اینکه هسته آرکوات (*Arcuate*) هیپوتالاموس حاوی نرونهای بتا اندورفین زیادی است که با نواحی پشتی و دمی ماده خاکستری دور قنات سیلیوس (*PAG*) که خود مرکزی برای تعدیل درد می‌باشد، ارتباط برقرار می‌نمایند (۱۱-۱) و همچنین با توجه به اینکه انشعاباتی از این هسته به دیگر نقاط مختلف مسیرهای نزولی درد فرستاده می‌شود (۵ و ۶ و ۱۲ و ۱۳)، نقش این هسته در کنترل درد مورد توجه واقع شده است.

گزارشاتی مبنی بر ایجاد هیپرالژی در اثر ضایعات این هسته وجود دارد (۶ و ۱۳). همچنین تحریک الکتریکی و تزریق مورفین به این هسته باعث بی‌دردی می‌شود (۶). دیگر آزمایشات نشان داده‌اند که این هسته در رهایی از درد به طریق الکترواکو پانکچر و استرس نقش بسزایی دارد. مطالعات انجام گرفته نشان داده‌اند که این هسته با ارسال پهنایی به لامینای V از پاسخ نرونهای این ناحیه به محرکات دردناک ممانعت می‌نماید و بدین ترتیب در کاهش درد مؤثر است. علاوه بر آن، مطالعاتی صورت گرفته که دنبال تخریب هسته مذکور تغییری در آستانه درد دیده نشد (۱۰). مطالعات دیگری که توسط وانگ (*Wang*) در سال ۱۹۹۰ صورت گرفت، عدم تغییر (*Tail flick latency*) در مقایسه با گروه کنترل بر اثر تخریب هسته به طریقه شیمیایی و الکتریکی نشان داد (۱۴). با وجود مدارک متناقض، باید نقش این هسته در سیستم ایجاد و تسکین درد مورد بررسی قرار گیرد.

تحقیقات صورت گرفته، برانگیختگی فعالیت مغزی را در اثر تحریکات دردناک نشان می‌دهد (۴ و ۱۵). درد تغییراتی را که ایجاد می‌نماید به صورت EEG *dysrhythmia* و افزایش *Spike* ها، همراه با ازدیاد امواج آهسته می‌باشد. ولی باید توجه داشت که بر حسب گونه و تکنیک ایجاد درد، تغییرات امواج الکتروانسفالوگرام (EEG) متفاوت است.

درد صورت گرفت و اطلاعات جهت آنالیز به کامپیوتر منتقل گردید تا با گروه کنترل مقایسه گردد.

لازم به ذکر می‌باشد که در گروه شم، الکتروود بدون جریان الکتریسیته وارد هسته شد و مراحل ثبت EEG بدون درد و همراه با درد مانند دو گروه قبل انجام شد.

نتایج:

مقایسه امواج EEG در گروه کنترل قبل و بعد از درد نشان داد که میانگین دامنه یا Mean absolute value افزایش معنی داری بعد از اعمال درد در مقایسه با شرایط قبل از درد، دارد ($P < 0/001$; جدول ۱). مقایسه میانگین فرکانس Mean frequency قبل و بعد از درد حاکی از کاهش میانگین فرکانس پس از درد بود ($P < 0/01$; جدول ۱).

حرارتی دردناک پس بکشد، اندازه‌گیری می‌شد، همچنین در آنالیز امواج EEG میانگین فرکانس امواج (Mean frequency) و میانگین دامنه امواج (Mean absolute value) مورد بررسی قرار گرفت.

در گروه تخریب الکتریکی، جهت ایجاد ضایعه یکطرفه هسته آرکوات، موقعیت این هسته در مغز حیوان بوسیله اطلس Paxino's & Watson و با کمک دستگاه استریو تاکسی پیدا می‌شد و پس از سوراخ کردن جمجمه از طریق الکتروود تنگستن با پوشش عایق که فقط در نوک هادی بود، جریان الکتریسته‌ای به شدت ۲۰۰ میکرو آمپر و به مدت ۳۰ ثانیه باعث تخریب یکطرفه هسته شد. آنگاه مراحل الکتروودگذاری و سوکت گذاری همانند گروه کنترل انجام شد و پس از طی دوره بهبودی، حیوانات برای انجام آزمایشات آماده می‌شدند. در این گروه نیز ثبت امواج

EEG ابتدا بدون درد و سپس همزمان با اعمال

جدول ۱) مقایسه تغییرات میانگین فرکانس و میانگین دامنه قبل و بعد از اعمال محرک دردناک در گروههای تخریب

الکتریکی، شم و کنترل

گروهها	قبل از اعمال دردناک		بعد از اعمال دردناک	
	فرکانس (Hz)	دامنه (μV)	فرکانس (Hz)	دامنه (μV)
تخریب الکتریکی	$7/8 \pm 4/3$	$7/22 \pm 0/19$	$6/2 \pm 0/41$	$9/67 \pm 0/48^*$
شم	$7/38 \pm 0/1$	$9/77 \pm 0/47$	$5/95 \pm 0/39$	$12/22 \pm 0/9$
کنترل	$7/4 \pm 0/32$	$10/32 \pm 0/47$	$5/9 \pm 0/45$	$12/58 \pm 0/78$

* ($P < 0/05$) در مقایسه با گروه کنترل و شم.

تخریب هسته Arcuate ($2/33 \pm 0/09$ ثانیه) در مقایسه با گروه شم ($2/85 \pm 0/04$ ثانیه) و کنترل ($2/87 \pm 0/06$ ثانیه) نشان داد که آستانه درد در اثر تخریب الکتریکی کاهش یافت ($P < 0/001$).

بعد از اعمال محرک دردناک، کاهش معنی داری در میانگین دامنه ($M.A.V$) در گروه تخریب الکتریکی در مقایسه با گروه کنترل و شم دیده شد ولی در مقایسه

مقایسه امواج EEG بعد از تخریب یک طرفه هسته Arcuate با گروه شم و کنترل بدون اعمال درد نشان داد که تخریب الکتریکی هسته باعث کاهش معنی دار میانگین دامنه می‌گردد ($P < 0/01$; جدول ۱). مقایسه میانگین فرکانس (M.F) بین سه گروه فوق‌الذکر تفاوت معنی داری نشان نداد (جدول ۱).

بررسی آستانه درد حاصل از Tail flick پس از

اندازه‌گیری کننده درد مطرح باشد (۴ و ۱۵)، در این تحقیق نیز اثرات تخریب الکتریکی هسته *Arcuate* را قبل از درد و آنگاه پس از درد همزمان با ثبت *EEG* بررسی نمودیم. نتایج بدست آمده در اثر تخریب الکتریکی قبل از درد و بعد از درد کاهش معنی‌دار میانگین دامنه (*M.A.V*) را نشان داد ولی در میانگین فرکانس (*M.F*) تغییری دیده نشد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که هسته *Arcuate* علاوه بر اجسام سلولی نرونهاي حاوی بتا- اندروفین، شامل فیبرهای عبور کننده‌ای می‌باشد که از این هسته می‌گذرد (۱۶). با توجه به اینکه علت کاهش دامنه امواج *EEG* بدنبال تخریب الکتریکی هسته مشخص نمی‌باشد. می‌توان آنرا به علت تخریب فیبرهای در حال عبور دانست که به سمت مناطق مختلف مغزی می‌روند.

بر اساس داده‌های جدول ۱ مشخص می‌شود که علیرغم کاهش آستانه درد پس از تخریب هسته و علیرغم اینکه می‌دانیم درد سبب تغییراتی در *EEG* می‌گردد، احساس درد بیشتر بوسیله حیوان بعد از تخریب الکتریکی هسته موجب تغییرات بیشتری در میانگین دامنه (*M.A.V*) و میانگین فرکانس (*M.F*) نسبت به گروه شم و کنترل نگردید. بر اساس نظریه شن (*Chen*) در سال ۱۹۶۳ درد با شدت کم تأثیری بر امواج *EEG* ندارد و درد با شدت زیاد است که می‌تواند تغییرات محسوسی روی *EEG* اعمال نماید (۴). لذا به احتمال زیاد درد حاصل از *Tail flick* در این مطالعه شدت کافی جهت پیدایش تغییرات بیشتری در امواج *EEG* در گروه تخریب الکتریکی در مقایسه با گروههای شم و کنترل نداشته است. مطالعه جدول ۱، افزایش میانگین دامنه (*M.A.V*) و کاهش میانگین فرکانس (*M.F*) را بعد از اعمال درد حاد نشان می‌دهد. مطالعه وراسی (*Varrasi* ۱۹۸۶) روی امواج *EEG* در ارتباط با درد مشخص نمود که درد موجب افزایش امواج *EEG* با فرکانس پایین می‌شود که با نتایج ما شباهت دارد. علاوه بر آن بررسیهای

میانگین فرکانس (*M.F*) بین سه گروه مذکور بعد از اعمال درد تفاوت دیده نشد (جدول ۱).

در گروه تخریب الکتریکی، میانگین دامنه (*M.A.V*) بعد از اعمال درد، در مقایسه با این پارامتر قبل از درد در همان گروه افزایش نشان داد ($P < 0/05$)؛ جدول ۱).

همچنین مقایسه میانگین فرکانس (*M.F*) قبل و بعد از درد در گروه تخریب الکتریکی، کاهش معنی‌داری بعد از اعمال محرک دردناک در مقایسه با شرایط بدون درد نشان می‌دهد ($P < 0/01$)؛ جدول ۱).

بحث:

بررسی‌های انجام شده در این پژوهش نقش هسته آرکوات هیپوتالاموس را در کنترل درد در مسیرهای نزولی نشان داده است. شواهد موجود، ارتباط هسته آرکوات را با مسیرهای مرکزی درگیر در ایجاد آنالژی الکتریکاوپانچر نشان می‌دهد (۸)، لذا تخریب هسته می‌تواند دردی ناشی از

آن را از بین ببرد. از دیگر ارتباطات این هسته می‌توان به ارتباط آن با *PAG* که خود مرکزی برای مهار درد می‌باشد، نام برد (۶، ۱۰، ۱۷). در این پژوهش با اندازه‌گیری ستانه درد بعد از تخریب هسته آرکوات دیده شد که زمان پس کشیدن دم (*Tail flick latency*) بطور معنی‌داری کاهش می‌یابد. احتمال دارد بدنبال تخریب این هسته، اثر مهاری مسیرهای نزولی کنترل کننده درد بطور نسبی از روی نخاع برداشته شده و آستانه درد تا حدی کاهش یابد. به عبارت دیگر تخریب نرونهاي حاوی بتا اندروفین هسته موجب قطع ارتباط با *PAG* شده که بدنبال آن ارسال سیگنالهای مهاری نزولی کاهش یافته (۱۰-۱۴، ۱۱ و ۱۶). در آزمایشات انجام شده کاهش آستانه درد تنها از نظر کمی مورد بررسی قرار نگرفت بلکه به لحاظ کیفی هم با مشاهده رفتار حیوان که دم خود را با سرعت بیشتری از محرک دردناک دور می‌کرد، توجه گردید.

از آنجایی که فعالیت مغزی می‌تواند به عنوان یک عامل

استفاده قرار گرفته، چنین به نظر می‌رسد که نتایج ما با نتایج بعضی محققین تفاوت و با بعضی دیگر همخوانی دارد. علاوه بر آن نتایج ما با نتایج حاصل از تخریب هسته و اثر آن بر آستانه درد در ارتباط با تغییر امواج الکتروانسفالوگرام در این پژوهش و انجام آزمایش روی حیوان و بهره‌گیری از روش ایجاد درد *Tail flick* با نتایج بدست آمده از تحقیقات بعضی از محققین متفاوت و یا مشابه می‌باشد.

(*Polletier*، ۱۹۷۷) نشان داد که کنترل درد موجب پیدایش امواج با فرکانس آهسته می‌شود که با نتایج ما همخوانی دارد. تحقیقاتی نیز در افراد میگرنی نشان داده‌اند که افزایش فرکانس و کاهش میانگین دامنه در *EEG* این افراد پیدا شده است (۴).
با توجه به گونه‌های مختلف حیوانات و روشهای متعدد ایجاد درد، نتایج گوناگونی در ارتباط با تغییرات امواج *EEG* دیده می‌شود. نظر به اینکه تحقیقات انجام شده اکثراً روی انسان صورت گرفته و مدلهای حیوانی کمتر مورد

REFERENCES:

1. Back FW. Beta-endorphin in the brain. A role in nociception. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:133-40.
2. Back FW, Yaksh TL. Release of beta-endorphin immunoreactivity in to ventriculo - cisternal perfusate by intrathecal capsaicin in the rat. *Brain Res* 1995;701:192-200.
3. Back FW, Yaksh TL. Release in to ventriculo- cisternal perfusate of beta-endorphin - and met-enkephalin- immunoreactivity: effects of electrical stimulation in the arcuate nucleus and periaqueductal gray of the rat. *Brain Res* 1995;690:167-76.
4. Chen ACN, Dworkin SF, Drangsholt MT. Cortical power spectral analysis of acute pathophysiological pain. *Int J Neuro Sci* 1983;18:269-78.
5. Chen QL, Li JH, Zhov ZJ, et al. Effects of lesion or stimulation of pituitary gland and hypothalamic arcuate nucleus on pain modulation in rats. *Sheng Li Hsueh Pao* 1995;47:505-9.
6. Hamba M. Effects of lesion and stimulation of rat hypothalamic arcuate nucleus on the pain system. *Brain Res* 1988;21:757-63.
7. Hamba M, Toda K. Effects of electroacupuncture of the neuronal activity of the arcuate nucleus of the rat hypothalamus. *Exp Neurol* 1985;87:118-128.
8. Hamba M, Toda K. Rat hypothalamic arcuate neuron responses in electroacupuncture induced analgesia. *Brain Res Bull* 1988;21:31-35.
9. Yu LC, Han JS. Involvement of arcuate nucleus of hypothalamus in the descending pathway

- from nucleus accumbens to periaqueductal gray subserving an antinociceptive effects. *Int J Neuro Sci* 1989;48:41-48.
10. Zangen A, Nakash R, Yadid G. Serotonin- mediated increase in the extracellular levels of beta -endorphin in the arcuate nucleus and nucleus accumbens: a microdialysis study. *J Neurochem* 1999;73:2569-74.
 11. Sellami S. Hypothalamic and thalamic sites of action of interleukin- 1 beta on food intake, body temperature and pain sensitivity in the rat. *Brain Res* 1995;694:69-77.
 12. Wang Q, Mao LM, Han JS. Analgesia from electrical stimulation of the hypothalamic arcuate nucleus in pentobarbital anesthetized rats. *Brain Res* 1990;526:221-227.
 13. Wang Q, Mao LM, Han JS. Diencephalon as a cordinal neural structure for mediating 2 Hz but not 100 Hz electroacupuncture induced tail flick reflex supression. *Beh Brain Res* 1990;34:149-56.
 14. Varrasi G, Manna V, Moffa G, et al. Bioelectrical brain relations of pain and acupuncture effects on EEG spectral analysis in healthy volunteers; *Acupuncture & electrotherapeutics. Res Int J* 1986;11:199-205.
 15. Wang Q, Mao LM, Han JS. The arcuate nucleus of hypothalamus mediates low but not high frequency electroacupuncture analgesia in rats. *Brain Res* 1990;513:60-66.
 16. Strahlendorf JC, Strahlendorf HK, Branes CD. Inhibition of periaqueductal gray neurons by the arcuate nucleus: partial mediation by an endorphin pathway. *Exp Brain Res* 1982;46:462-66.
 17. Salinsky MC, Oken BS, Kramer RC, et al. A comparison of quantitative EEG in patients with focal brain lesions. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1992;83:358-66.