

نقش هسته‌ی مرکزی آمیگدال چپ و راست در تعدیل درد یک طرفه ناشی از

آزمون فرمالین به عنوان مدل التهابی مزمن در موش صحرایی

ارشیا اوجی^۱، دکتر جواد ساجدی‌ان‌فرد^{۲*}، دکتر مهناز طاهریان‌فرد^۲

۱. کارشناس ارشد فیزیولوژی، بخش فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز

۲. دانشیار، بخش فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز

۳. دانشیار، بخش فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز

چکیده

سابقه و هدف: درد، یکی از پروسه‌های مهم در بدن می‌باشد که توسط مکانیسم‌های متعددی در سیستم عصبی مرکزی کنترل می‌شود. بسیاری از ساختارهای فوق نخاعی در تعدیل درد دخالت دارند. آمیگدال، یکی از این ساختارهای عصبی است که علاوه بر نقش اصلی در درک احساسات و ایجاد پاسخ به آنها، در تعدیل درد نیز دخالت دارد. هسته‌ی مرکزی آمیگدال به عنوان آمیگدال کنترل درد، معرفی شده است. هدف از این مطالعه، تعیین نقش هسته‌ی مرکزی آمیگدال چپ و راست در تعدیل درد یکطرفه ناشی از آزمون فرمالین، به عنوان مدل التهابی مزمن در موش صحرایی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، از ۶۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به وزن (280 ± 30 گرم) استفاده شد. حیوانات به گروه‌های کنترل، سالین و آزمایش تقسیم شدند. در گروه‌های آزمایش، به منظور غیر فعال کردن موقت هسته، به ترتیب در هسته‌ی مرکزی آمیگدال چپ، راست و یا هر دو سمت، داروی بی‌حسی لیدوکائین به میزان ۰/۵ میکرولیتر برای ایجاد بی‌حسی موضعی و در گروه‌های کنترل سالین، به همان میزان، سرم فیزیولوژی تزریق شد. پس از پانزده دقیقه، ۵۰ میکرولیتر فرمالین ۲/۵ درصد، به زیر پوست پای راست عقب حیوان تزریق و میزان درد در فواصل ۱۵ ثانیه‌ای برای مدت یک ساعت، ثبت گردید.

یافته‌ها: در مقایسه بین هسته‌ی سمت چپ و راست آمیگدال در درد ایجاد شده ناشی از تزریق فرمالین به پای راست حیوان، بی‌حسی هسته‌ی سمت چپ (ipsilateral) به میزان بیشتری از بی‌حسی هسته‌ی سمت راست، در افزایش درد دخالت داشته است.

نتیجه‌گیری: این نتایج نشان داد که در صورت ایجاد درد در یک طرف بدن، بی‌حسی دوطرفه‌ی آمیگدال اثر بیشتری در افزایش درد نسبت به بی‌حسی هر یک از دو هسته دارد. همچنین، هسته ipsilateral آمیگدال (هسته‌ی سمت چپ)، اثر بیشتری در کنترل درد نسبت به هسته‌ی طرف مقابل دارد.

واژگان کلیدی: آمیگدال، آزمون فرمالین، درد، لیدوکائین

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Owji A, Sajedianfard J, Taherainfard M. The role of left and right amygdala on unilateral pain induced by formalin test in rats. Pejouhandeh 2014;18(6):296-304.

مقدمه

درد، حسی ناخوشایند و در عین حال هشدار دهنده است که موجود زنده را از صدمه‌ی بافتی آگاه می‌کند (۱). به منظور کنترل درد، سیستم‌های کنترلی متعددی وجود دارد (۲ و ۳). با توجه به انواع گیرنده‌های درد و نیز انواع محرک‌های

حرارتی، شیمیایی و مکانیکی، مسیرهای کنترلی مختلفی در روند کاهش درد دخالت دارند (۴ و ۵).

هسته‌ی آمیگدال از لحاظ آناتومیکي بخش‌های مختلفی دارد. در این میان، هسته‌ی مرکزی آمیگدال به عنوان یکی از مناطق دخیل در کنترل درد در مغز شناخته شده و به عنوان آمیگدال درد پذیر، معروف است (۶). هسته‌ی مرکزی آمیگدال، مهمترین قسمت برای دریافت درد و ایجاد بی‌دردی است (۷ و ۸). هسته‌ی مرکزی آمیگدال، رشته‌های عصبی آوران از شاخ پشتی نخاع و نیز هسته‌های شاخه‌ای اطراف

*نویسنده مسؤول مکاتبات: دکتر جواد ساجدی‌ان‌فرد؛ شیراز، دانشگاه شیراز، دانشکده دامپزشکی، بخش فیزیولوژی، صندوق پستی ۷۱۳۴۵-۱۷۳۱، تلفن: ۶۱۳۸۶۲۲ (۰۷۱۱)، نمابر: ۲۲۸۶۹۴۰ (۰۷۱۱)؛ پست الکترونیک: sajedian@shirazu.ac.ir

دریافت می‌کند (۸-۱۰). میسر نخاعی- آمیگدالی، به عنوان انتقال دهنده‌ی اطلاعات درد عمل می‌کند. این ساختار به صورت یک مجموعه‌ی کوچک در مغز، مشابه با سایر اجزای سیستم لیمبیک در کنترل احساسات و رفتارهای تحریکی نقش دارد. در سال‌های اخیر، آمیگدال به عنوان یکی از ساختارهای اصلی مغز جلویی مطرح شده و پاسخ‌های احساسی، در تفسیر و پردازش جنبه‌های بیولوژیکی نیز نقش مهمی بر عهده دارد. همچنین، آمیگدال در استرس و حافظه نیز دخالت دارد (۱۱).

با توجه به مطالعات گذشته، دیده شده که تخریب هسته‌ی آمیگدال در میمون رسوس، که در ابتدا تندخو و خشن بود، باعث آرام و رام شدن حیوان شده و در برابر محرک ترس، عکس‌العمل شدیدی از خود نشان نمی‌دهد. همچنین، گفتار حیوان را به حالتی غیر قابل درک تبدیل می‌کند (۱۱). علاوه بر این، باعث بروز رفتار تولید مثلی نامناسب از حیوان شده و عادت‌های تغذیه‌ای حیوان تغییر می‌کند و حیوان به موجودی منزوی و کناره‌گیر از جمع تبدیل می‌شود (۱۱). همچنین، بر اساس مطالعات انجام شده، پس از بی‌اثر کردن هسته‌ی آمیگدال توسط آنتاگونیست‌های مربوطه (۱۲) و ایجاد درد توسط فرمالین، به نظر می‌رسد که عملکرد این هسته در ارتباط با تعدیل درد نقش داشته باشد (۱۳). از آنجا که آزمون فرمالین به عنوان یک روش استاندارد در ایجاد درد تونیک محسوب می‌شود، می‌توان تغییرات سیستم عصبی مرکزی در کنترل آن را مورد بررسی قرار داد (۱۴ و ۱۵).

هدف از این مطالعه، تعیین میزان دخالت هر کدام از هسته‌ها به شکل جداگانه و توأم در تعدیل درد است. بنابراین با انجام این مطالعه، می‌توان میزان احساس درد پس از بی‌حس کردن هسته‌ی آمیگدال توسط داروی بی‌حس‌کننده‌ی موضعی، به دنبال بکارگیری محرک شیمیایی دردزا (آزمون فرمالین) و همچنین وجود یا عدم وجود ارتباط بین دو هسته‌ی چپ و راست آمیگدال در میزان احساس درد را بررسی کرد. با آگاهی از چگونگی کارکرد سیستم‌های کنترل درد در موجودات، می‌توان روش‌های نوینی را برای کنترل انواع درد به کار برد.

مواد و روش‌ها

شصت سر موش صحرایی نر از نژاد Wistar با وزن 280 ± 30 گرم در محل مناسب با دمای 22 ± 2 درجه سانتیگراد و دسترسی آزاد به آب و غذا، نگهداری می‌شدند. حیوانات در ۶ گروه به صورت زیر مورد آزمایش قرار گرفتند:

گروه اول: در هسته‌ی مرکزی آمیگدال سمت چپ کانول گذاری شد و بعد از یک هفته، سرم فیزیولوژی به میزان ۰/۵ میکرولیتر تزریق و بعد از ۱۵ دقیقه آزمون فرمالین انجام شد.

گروه دوم: در هسته‌ی مرکزی آمیگدال سمت چپ کانول گذاری شد و بعد از یک هفته، داروی بی‌حس‌کننده‌ی موضعی لیدوکائین به میزان ۰/۵ میکرولیتر تزریق و بعد از ۱۵ دقیقه، آزمون فرمالین انجام شد.

گروه سوم: در هسته‌ی مرکزی آمیگدال سمت راست کانول گذاری شد و بعد از یک هفته، سرم فیزیولوژی به میزان ۰/۵ میکرولیتر تزریق و بعد از ۱۵ دقیقه، آزمون فرمالین انجام شد.

گروه چهارم: در هسته‌ی مرکزی آمیگدال سمت راست کانول گذاری شد و بعد از یک هفته، لیدوکائین به میزان ۰/۵ میکرولیتر تزریق و بعد از ۱۵ دقیقه آزمون فرمالین انجام شد.

گروه پنجم: در هسته‌ی مرکزی آمیگدال راست و چپ کانول گذاری شد و بعد از یک هفته، سرم فیزیولوژی به میزان ۰/۵ میکرولیتر تزریق و بعد از ۱۵ دقیقه آزمون فرمالین انجام شد.

گروه ششم: در هسته‌ی مرکزی آمیگدال راست و چپ کانول گذاری انجام شد و بعد از یک هفته، لیدوکائین به میزان ۰/۵ میکرولیتر تزریق و بعد از ۱۵ دقیقه، آزمون فرمالین انجام شد.

برای بی‌هوشی و کانول‌گذاری، پس از وزن کردن حیوان، با ترکیب دو داروی ۲% Xylazine و ۱۰% Ketamine به ترتیب به میزان ۱۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی (i.p)، حیوانات بیهوش شدند. پس از اطمینان از بیهوشی کامل، حیوان را در دستگاه استرئوتاکسی قرار داده و با استفاده از اطلس پاکسینوس مختصات آمیگدال ($AP=2.5$, $DV=-8$, $L=\pm 4.2$) مشخص گردید (۱۶). سپس، کانول‌هایی از جنس استیل (سر سوزن شماره ۲۲) به طول ۱۰ میلی‌متر در آمیگدال کار گذاشته شد و جایگاه کانول‌ها با استفاده از پیچ کوچک و سیمان دندانپزشکی، در سطح مجسمه ثابت گردید. یک هفته پس از جراحی، کار تزریق لیدوکائین یا نرمال سالین با استفاده از سرسوزن شماره‌ی ۲۷ دندانپزشکی به درون هسته‌های آمیگدال، انجام گرفت. این تزریق به مدت یک دقیقه طول کشید تا از انتشار ماده تزریقی به داخل هسته اطمینان حاصل گردد.

برای ایجاد درد تونیک تجربی در حیوان، از تزریق فرمالین ۲/۵٪ به میزان ۵۰ میکرولیتر به صورت زیرجلدی به کف پای راست حیوان استفاده گردید. هنگام تزریق دقت گردید که محلول فرمالین به صورت داخل جلدی تزریق نشده یا به عمق بافت نفوذ پیدا نکند. بعد از انجام تزریق، حیوان در جعبه‌ای از جنس اپکسی‌گلاس به ابعاد $30 \times 30 \times 30$ سانتی‌متر قرار داده

شد و واکنش درد در حیوان در هر ۱۵ ثانیه به مدت ۶۰ دقیقه ثبت گردید. در صورتی که حیوان رفتار خاصی را نشان ندهد، امتیاز صفر؛ در حالتی که وزن خود را بر روی پا قرار ندهد و پای راست را کمی بالا بگیرد، امتیاز یک، در صورتی که پای راست را کاملاً بالا گرفته و در شکم جمع کند، امتیاز دو و زمانی که شروع به لیسیدن و گاز گرفتن پا کند امتیاز سه به حیوان داده می‌شود. پنج دقیقه اول، فاز اول درد فرمالین، پنج دقیقه‌های دوم و سوم بین فاز اول و دوم و از دقیقه ۱۵ تا ۶۰، به عنوان فاز دوم درد آزمون فرمالین در نظر گرفته شد.

برای تأیید بافتی محل کاشت کانول، پس از انجام آزمون فرمالین، با استفاده از داروی بیهوش‌کننده اتر، حیوان را کشته و مغز به طور کامل و سالم از مجسمه خارج و در فرمالین نگهداری شد. پس از یک هفته، برش‌های بافتی کروئال از مغز تهیه گردید. برش‌هایی که نزدیک محل کانول بودند جدا و با میکروسکوپ لوپ مورد بررسی قرار گرفتند. در صورتی که محل اثر نوک کانول در بالای هسته بود نتیجه‌ی آزمون فرمالین برای بررسی آماری مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

میانگین اعداد هر ۵ دقیقه در مورد هر موش محاسبه و با استفاده از نرم افزار SPSS، مورد بررسی قرار گرفت. برای ارزیابی داده‌ها در گروه‌های مختلف، از آزمون Student t-test به منظور مقایسه بین دو گروه در هر زمان و آنالیز واریانس یک طرفه با انجام آزمون تکمیلی دانکن برای مقایسه بین چند گروه در هر زمان، استفاده شد. همچنین، به منظور مقایسه بین میزان درد در دو هسته‌ی چپ و راست در همه‌ی زمان‌ها و مشخص شدن میزان ارتباط دو هسته، از ضریب همبستگی پیرسون (R) استفاده گردید.

یافته‌ها

میانگین (Mean±SEM) نمره‌ی آزمون فرمالین در گروه‌های مختلف، در جدول ۱ نشان داده شده است. در مقایسه‌ی بین گروه‌های ۱، ۳ و ۵ (گروه‌های کنترل)، تفاوت معنی‌داری از نظر میزان درد دیده نشد. در هر سه گروه، درد در فاز اول آزمون فرمالین افزایش و سپس در بین دو فاز کاهش و در فاز دوم افزایش و ادامه یافت (جدول ۱).

جدول ۱. میانگین (Mean± SEM) نمره‌ی آزمون فرمالین در گروه‌های مختلف.

گروه	۵	۱۰	۱۵	۲۰	۲۵	۳۰	۳۵	۴۰	۴۵	۵۰	۵۵	۶۰
CL	۲/۰۵±۰/۰۴	۱/۴۸±۰/۱۲	۱/۹۰±۰/۱۳	۲/۲۰±۰/۱۰	۲/۲۶±۰/۱۰	۲/۲۳±۰/۰۳	۲/۰۴±۰/۰۲	۱/۹۶±۰/۰۲	۱/۹۴±۰/۰۴	۱/۵۲±۰/۱۰	۱/۴۵±۰/۰۵	۱/۲۴±۰/۰۴
TL	۲/۲۰±۰/۰۴	۱/۹۰±۰/۰۵	۲/۲۳±۰/۰۲	۲/۳۲±۰/۰۴	۲/۴۴±۰/۱۰	۲/۴۲±۰/۱۰	۲/۳۰±۰/۱۰	۲/۱۰±۰/۰۴	۲/۰۳±۰/۰۲	۲±۰/۰۰	۲±۰/۰۳	۱/۹۰±۰/۰۶
CR	۲/۱۰±۰/۰۲	۱/۴۰±۰/۰۲	۱/۷۳±۰/۱۰	۲/۱۶±۰/۰۲	۲/۲۰±۰/۰۲	۲/۱۶±۰/۰۱	۲/۱۰±۰/۰۱	۲±۰/۰۱	۱/۹۱±۰/۰۴	۱/۶۰±۰/۱۲	۱/۵۲±۰/۱۰	۱/۳۴±۰/۱۰
TR	۲/۲۳±۰/۰۴	۲±۰/۰۳	۲/۳۲±۰/۰۴	۲/۴۳±۰/۰۴	۲/۵۴±۰/۰۴	۲/۵۰±۰/۱۰	۲/۳۴±۰/۰۶	۲/۲۰±۰/۱۰	۲/۱۰±۰/۰۲	۲/۰۳±۰/۰۲	۲±۰/۰۰	۲±۰/۰۰
CB	۲/۱۰±۰/۰۲	۱/۳۵±۰/۱۰	۱/۹۲±۰/۰۳	۲/۲۰±۰/۰۳	۲/۲۰±۰/۰۲	۲/۱۰±۰/۰۲	۲/۰۶±۰/۰۱	۲/۰۱±۰/۰۱	۲±۰/۰۰	۱/۷۷±۰/۰۲	۱/۶۴±۰/۰۶	۱/۳۵±۰/۰۶
TB	۲/۳۲±۰/۰۴	۲/۰۵±۰/۰۱	۲/۴۰±۰/۰۳	۲/۳۳±۰/۰۳	۲/۶۰±۰/۱۰	۲/۶۰±۰/۱۰	۲/۴۱±۰/۱۰	۲/۲۰±۰/۰۴	۲/۱۳±۰/۰۵	۲/۱۰±۰/۰۴	۲±۰/۰۰	۲±۰/۰۰

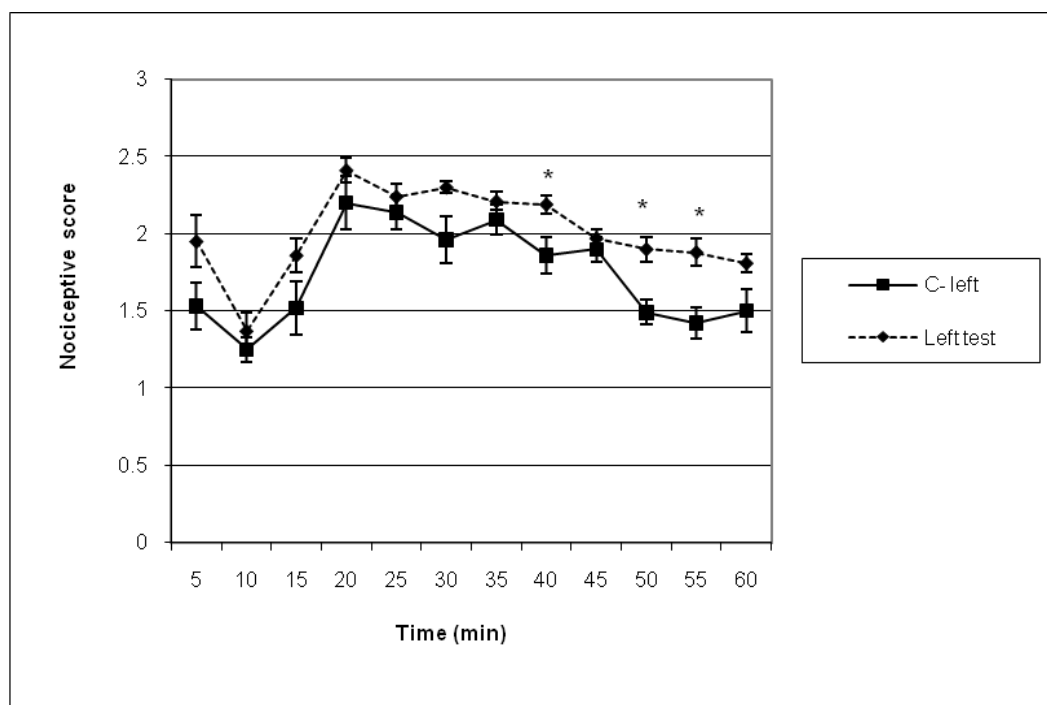
CR = گروه کنترل PAG سمت راست، TR = گروه آزمایش PAG سمت راست، CL = گروه کنترل PAG سمت چپ، TL = گروه آزمایش PAG سمت چپ.

در گروه دوم، که به هسته‌ی سمت چپ آمیگدال، لیدوکائین تزریق شده بود، درد با میزان $۱/۹۶±۰/۱۷$ در فاز اول آغاز و به میزان $۱/۵۹±۰/۱۱$ بین فاز اول و دوم کاهش و با میزان $۲/۱۷±۰/۱۷$ در فاز دوم ادامه یافت. در مقایسه با گروه اول (کنترل سمت چپ)، نمودار گروه دوم در تمام طول آزمایش، میزان درد بیشتری نسبت به گروه کنترل نشان داد و در پنج دقیقه‌های هشتم و دهم، اختلاف معنی‌داری پیدا کردند (نمودار ۱).

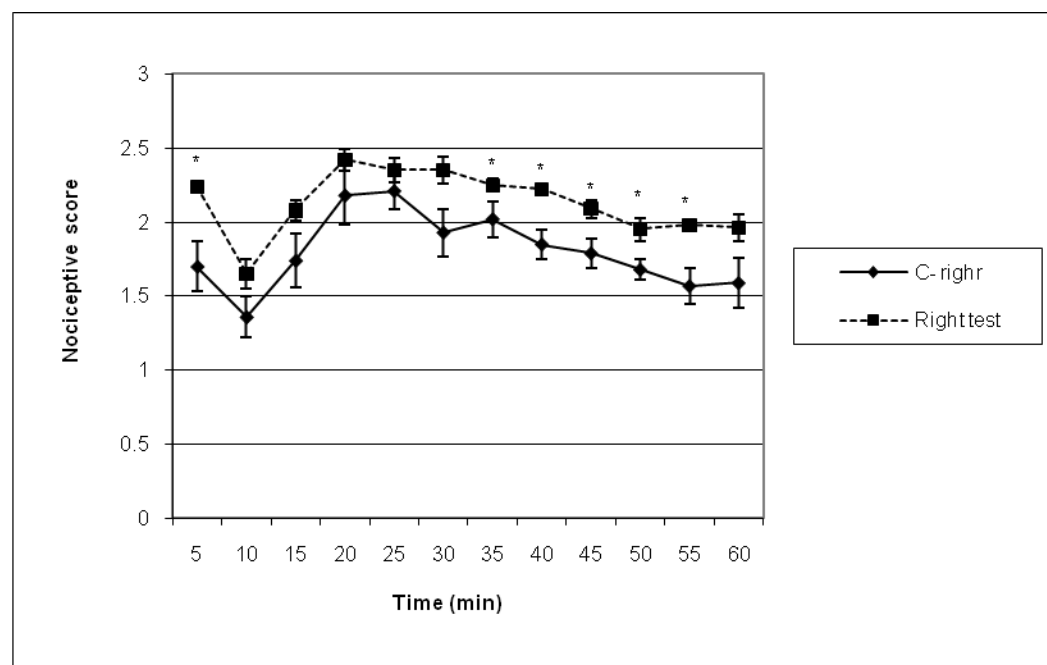
در گروه چهارم که هسته‌ی آمیگدال سمت راست مورد جراحی و با لیدوکائین، بی‌حسی ایجاد شد، درد با میزان $۲/۲۹±۰/۰۹$ در فاز اول آغاز و با میزان $۱/۸۹±۰/۰۸$ بین فاز اول و دوم کاهش و با میزان $۲/۱۶±۰/۰۷$ در فاز دوم ادامه یافت. در مقایسه با گروه سوم (کنترل هسته آمیگدال سمت راست)، نمودار گروه چهارم در تمام طول آزمایش میزان درد

بیشتری نسبت به گروه کنترل نشان داد و اختلاف معنی‌دار، فقط در پنج دقیقه‌های اول، ششم، هشتم، نهم و دهم و یازدهم مشاهده شد (نمودار ۲).

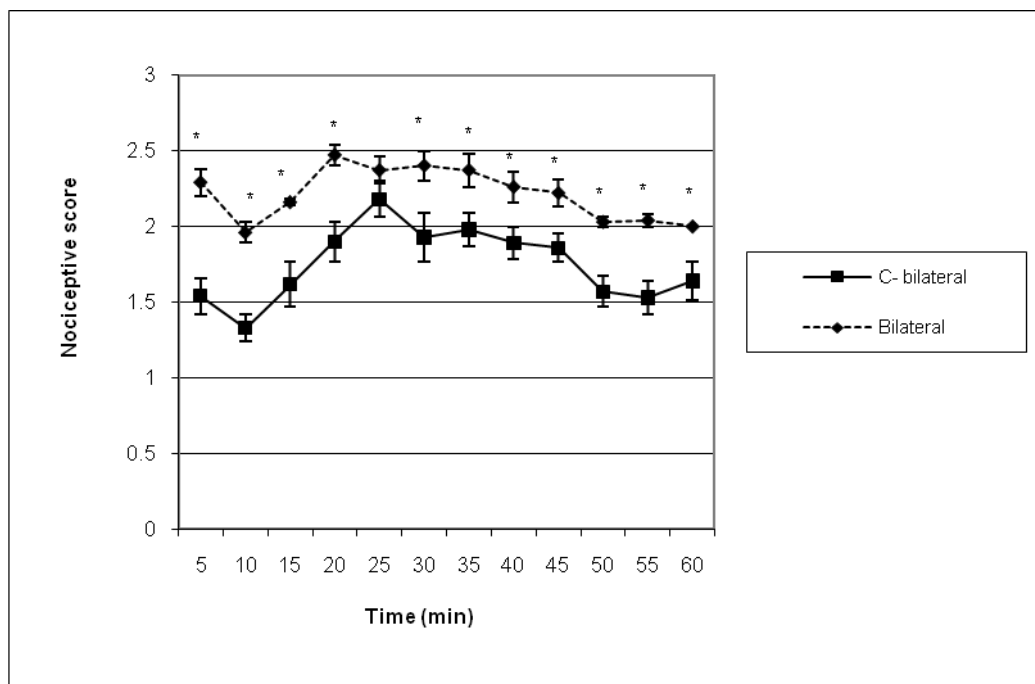
در گروه ششم که هر دو هسته‌ی راست و چپ آمیگدال لیدوکائین تزریق شده بود، درد با میزان بیشتری نسبت به گروه‌های قبلی آغاز و ادامه یافت. در این گروه، درد با میزان $۲/۲۴±۰/۰۳$ در فاز اول آغاز و به $۲/۰۶±۰/۰۴$ بین دو فاز اول و دوم کاهش و با میزان $۲/۱۹±۰/۱$ در فاز دوم ادامه یافت. در مقایسه با گروه پنجم (کنترل)، نمودار گروه ششم در تمام طول آزمایش، بالاتر از گروه کنترل قرار گرفت و اختلاف معنی‌دار در این گروه، بیشتر از سایر گروه‌ها بود. در گروه ششم، در پنج دقیقه‌های اول، دوم، سوم، چهارم، ششم، هفتم، هشتم، نهم، دهم، یازدهم و دوازدهم، درد با اختلاف معنی‌داری، افزایش پیدا کرد (نمودار ۳).



نمودار ۱. مقایسه‌ی نمره‌ی آزمون فرمالین در گروه کنترل و آزمایش در هسته‌ی مرکزی آمیگدال چپ. اختلاف معنی‌دار: در پنج دقیقه هشتم ($P=0/02$)، در پنج دقیقه دهم ($P=0/004$)، در پنج دقیقه یازدهم ($P=0/006$).



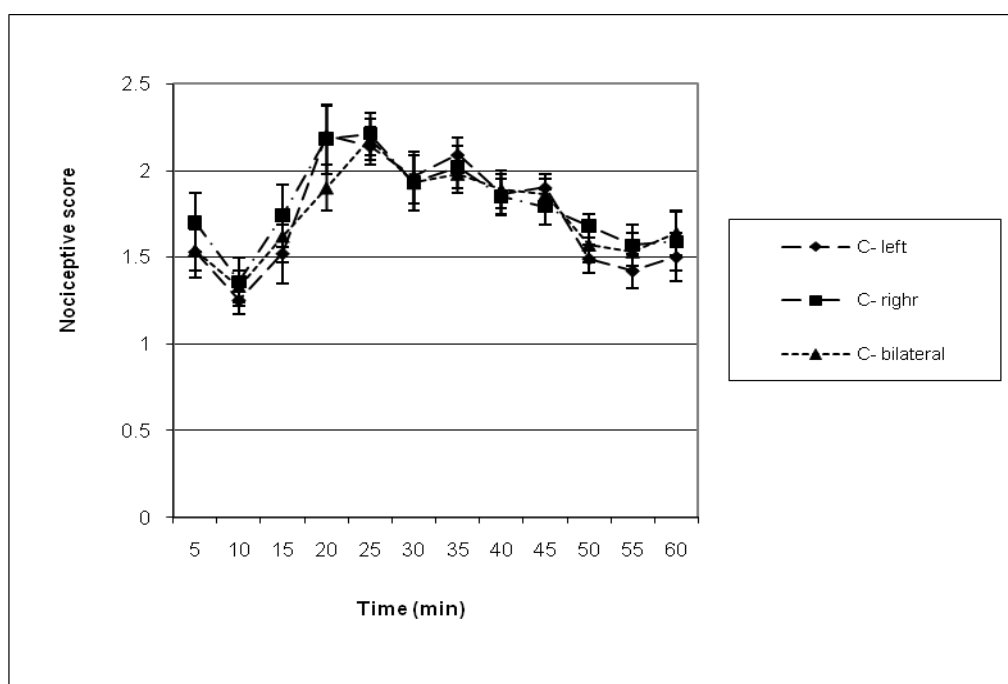
نمودار ۲. مقایسه‌ی نمره‌ی آزمون فرمالین در گروه‌های سوم و چهارم در هسته‌ی مرکزی آمیگدال راست. اختلاف معنی‌دار: در پنج دقیقه‌ی اول ($P=0/018$)، در پنج دقیقه‌ی ششم ($P=0/048$)، در پنج دقیقه‌ی هشتم ($P=0/011$)، در پنج دقیقه‌ی نهم ($P=0/015$)، در پنج دقیقه‌ی دهم ($P=0/033$)، در پنج دقیقه‌ی یازدهم ($P=0/013$).



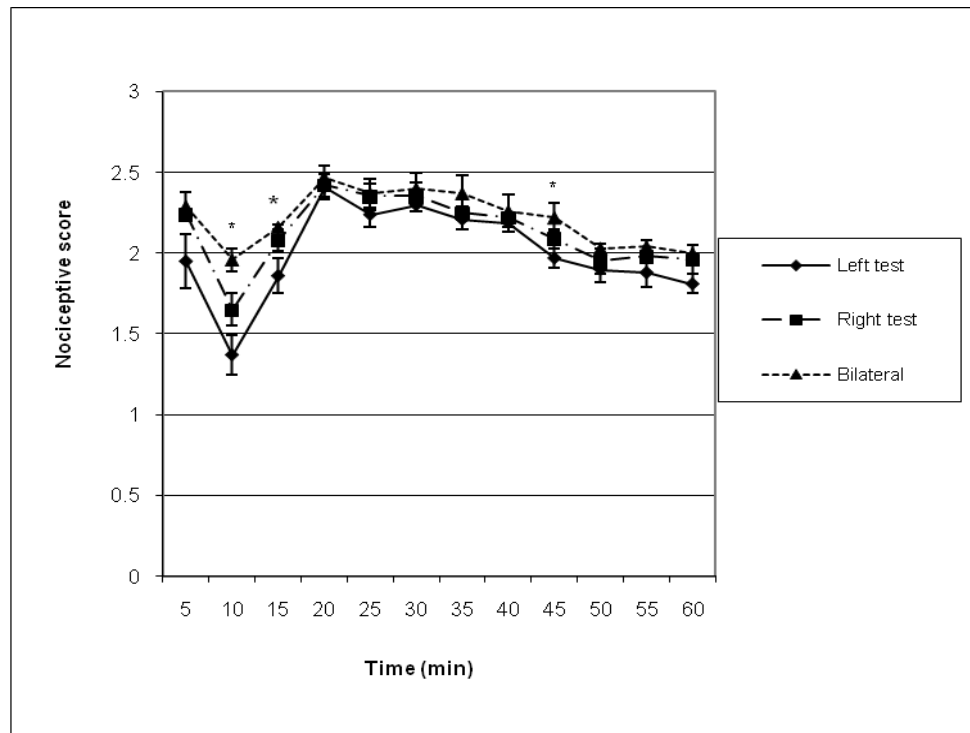
نمودار ۳. مقایسه‌ی نمره‌ی آزمون فرمالین در گروه‌های پنجم و ششم در هسته‌های مرکزی آمیگدال. اختلاف معنی‌دار: در پنج دقیقه‌ی اول ($P<0/0001$)، در پنج دقیقه‌ی یازدهم ($P=0/004$)، در پنج دقیقه‌ی دوم ($P<0/0001$)، در پنج دقیقه‌ی دوازدهم ($P=0/026$)، در پنج دقیقه‌ی سوم ($P=0/012$)، در پنج دقیقه‌ی دهم ($P=0/018$)، در پنج دقیقه‌ی چهارم ($P=0/001$)، در پنج دقیقه‌ی ششم ($P=0/018$)، در پنج دقیقه‌ی هفتم ($P=0/026$)، در پنج دقیقه‌ی هشتم ($P=0/016$)، در پنج دقیقه‌ی نهم ($P=0/018$).

گروه‌های دوم و چهارم، و گروه چهارم بالاتر از گروه دوم قرار گرفت (نمودارهای ۴ و ۵).

در مقایسه‌ای که بین گروه‌های آزمایش (گروه‌های ۲، ۴ و ۶) انجام شد، میزان درد گروه ششم (بی‌حسی دو طرفه) بیشتر از



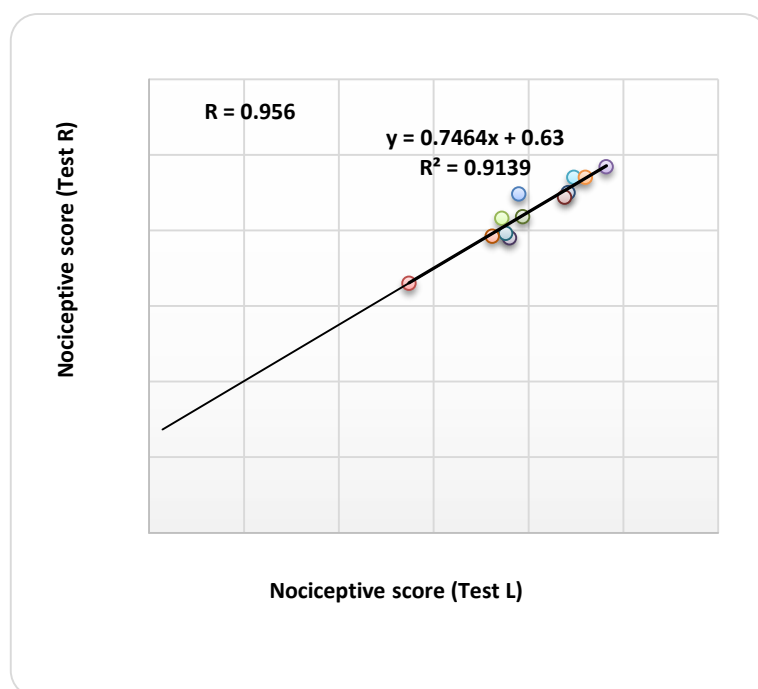
نمودار ۴. مقایسه‌ی نمره‌ی آزمون فرمالین در گروه‌های کنترل در هسته‌های مرکزی آمیگدال. اختلاف معنی‌داری مشاهده نشده.



نمودار ۵. مقایسه‌ی نمره‌ی آزمون فرمالین در گروه‌های آزمایش در هسته‌ی مرکزی آمیگدال. اختلاف معنی‌دار: $P < 0.05$. در پنج دقیقه‌های دوم، سوم و نهم.

نشان می‌دهد که هسته‌ی آمیگدال contralateral می‌تواند به میزان بیش از ۹۰٪ هسته‌ی آمیگدال ipsilateral بر کنترل درد اثر گذارد.

در نمودار شماره‌ی ۶، میزان ضریب تعیین (Coefficient of Determination= R^2) بین دو هسته‌ی چپ و راست آمیگدال و رابطه‌ی بین دو هسته، نشان داده شده است. این نمودار،



نمودار ۶. میزان Coefficient of Determination بین دو هسته‌ی چپ و راست آمیگدال مرکزی.

بحث

سیستم عصبی مرکزی شامل مغز و نخاع بوده و مغز از دو نیمکره تشکیل شده است. هسته‌های عصبی حسی، حرکتی و درد در نیمکره‌های مغز در بسیاری از اعمال به صورت متقابل (contralateral) عمل می‌کنند. نیمکره‌ی چپ بر روی حس، حرکت و درد در سمت راست بدن و نیمکره‌ی راست بر روی حس، حرکت و درد در سمت چپ بدن اثر دارد. دو نیمکره‌ی توسط رابط مغزی که ۲۰۰ تا ۵۲۰ میلیون رشته عصبی دارد، به هم وصل می‌شوند (۲). ویسمان و همکاران، تصویر اولتراسوند از مغز انسان را نشان دادند. در این مطالعه که با تزریق دو دوز optison در نیمکره‌ها انجام شد، تصویر هماهنگ خاکستری رنگی که ارتباط قوی در پارانشیم مغز را نشان می‌دهد، ایجاد شد (۱۷). هسته‌ی آمیگدال، مجموعه‌ی کوچک و بادامی شکلی است که قسمت مرکزی آن با در اختیار داشتن گیرنده‌های گابا، نقش اصلی را در اعمال مختلفی از جمله تعدیل درد، بر عهده دارد. همچنین، سروتونین توسط سیستم کنترل درد سروتونریژیک و نوراپی نفرین از طریق سیستم کنترل درد آدرنریژیک در تعدیل درد توسط این هسته نقش دارند. این هسته، با توجه به ورودی‌ها و خروجی‌های متفاوت و متعددی که دارد، در اعمال فیزیولوژیک مختلفی شرکت دارد که مهمترین آنها استرس، درد و حافظه می‌باشند (۱۱، ۱۲ و ۱۸). مولکول اصلی به نام ERK (extracellular signal-regulated kinase) در تعدیل درد در هسته‌ی مرکزی آمیگدال نقش دارد. مطالعات نشان می‌دهد که فعال شدن ERK در هسته‌ی مرکزی آمیگدال برای التهاب و القای حساسیت محیطی ضروری است. از آنجا که داروهای مختلف، فعال شدن ERK در این قسمت از آمیگدال را بلاک می‌کنند، باعث کاهش التهاب و حساسیت محیطی می‌شوند. اطلاعات بیوشیمیایی حاصل از مطالعات گذشته نشان می‌دهد که التهاب و فعال شدن ERK به صورت غیر وابسته به سمت التهاب باشد، در سمت راست هسته مرکزی آمیگدال اتفاق می‌افتد. این نتایج پیشنهاد می‌کند که تعدیل درد به وسیله فعال شدن ERK در هسته‌ی مرکزی آمیگدال، احتمالاً از لحاظ عملکردی به نیمکره‌ی راست وابسته است.

ساجدی‌ان فرد و همکاران، افزایش کارکرد هسته‌ی لوکوس سروتونوس در نتیجه‌ی بالا رفتن ترشح نورآدرنالین در آن، در اثر استرس ناشی از ورود سر سوزن تزریق سرم فیزیولوژی و فاز اول آزمون فرمالین در موش صحرایی هوشیار را مشاهده کردند (۱۹).

در مطالعه‌ی حاضر، از شش گروه موش صحرایی استفاده شد. همان‌گونه که در بخش نتایج عنوان شد، تفاوت معنی‌داری در خصوص میزان پاسخ درد، بین گروه‌های کنترل (گروه‌های اول، سوم و پنجم) مشاهده نشد (نمودار ۴). در مقایسه‌ای که بین گروه دوم با گروه اول انجام گرفت، نمودار گروه دوم در تمام طول آزمون (تمام پنج دقیقه‌ها) بیشتر از گروه کنترل خود قرار گرفت. نتایج نشان داد که هسته‌ی سمت چپ دریافت‌کننده‌ی لیدوکائین موجب افزایش درد در حیوان شده است (نمودار ۱). در این گروه، اختلاف معنی‌داری که در پنج دقیقه‌های هشتم، دهم و یازدهم ایجاد شده نشان داد که هسته‌ی سمت چپ، در کاهش درد نقش داشته و درد در گروه آزمون بیشتر احساس شده است. بنابراین می‌توان با مقایسه‌ی این دو گروه به این نتیجه رسید که هسته‌ی ipsilateral آمیگدال بر کنترل درد اثر گذاشته و با غیر فعال شدن این هسته میزان درد بیشتر شده است.

در مقایسه‌ای که بین گروه سوم و گروه چهارم انجام گرفت، نمودار گروه چهارم در تمام طول آزمایش درد بیشتری را نشان داد که نشان‌دهنده‌ی این بود که بی‌حسی لیدوکائین روی هسته‌ی مورد نظر مؤثر واقع شده است. پاسخ درد زیاده‌تری در پنج دقیقه‌های اول، ششم، هشتم، نهم و دهم و یازدهم مشاهده شد (نمودار ۲). بنابراین، هسته‌ی سمت راست که به صورت contralateral عمل کرده و مسئولیت کنترل درد را در سمت راست بر عهده دارد، بی‌حس بوده و کار خود را انجام نداده است. بنابراین درد بیشتر و در دقیقه‌های ذکر شده، اختلاف معنی‌داری را نشان دادند.

در مقایسه‌ای که بین گروه پنجم و گروه ششم انجام گرفت، نمودار گروه ششم در تمام طول آزمایش بالاتر از گروه کنترل بود که نشان‌دهنده‌ی این است که لیدوکائین بر هر دو هسته اثر داشته است. میزان اختلاف معنی‌دار در این گروه بیشتر دیده شد (نمودار ۳). در این گروه به دلیل بی‌حسی هر دو هسته، هیچکدام از هسته‌ها پاسخی کافی برای کاهش درد نشان ندادند.

در مقایسه‌ای که بین گروه‌های آزمایش (دوم، چهارم و ششم) انجام گرفت، میزان درد در گروه ششم بالاتر از گروه‌های دوم و چهارم، و گروه چهارم بالاتر از گروه دوم بود (نمودار ۵). بالاتر قرار گرفتن میزان درد در نمودار گروه ششم نسبت به گروه چهارم نشان‌دهنده این است که هسته‌ی آمیگدال در دو طرف، بی‌حس شده و نتوانسته است در کنترل درد دخالت کرده و در نتیجه، گروه ششم میزان درد بیشتری داشته است. بالاتر بودن گروه چهارم نسبت به گروه دوم نیز

خواب، در مورد راست-دست‌ها، سمت چپ و در مورد چپ-دست‌ها، سمت راست بیشتر فعال است (۲۶).
 مشخص کردن رابطه بین این دو هسته و اثر هسته‌ی آمیگدال می‌تواند به شناخت بیشتر درد و مکانیسم‌های آن منجر شود. با شناخت بیشتر درد و مکانیسم‌های آن می‌توان روش‌های بیشتری را در مهار آن پیشنهاد داد. کنترل درد یکی از مشکلاتی است که همواره مورد توجه بشر بوده است. همچنین با توجه به اینکه هسته‌ی آمیگدال در اعمال فیزیولوژی مختلفی شرکت می‌کند، شناخت بیشتر آن به کنترل و مهار این اعمال کمک می‌کند.

نتیجه‌گیری

نتایج نشان داد که با بی‌حسی هر دو هسته، میزان درد در موش‌های صحرایی افزایش معنی‌داری نسبت به بی‌حسی هسته‌ی سمت راست به تنهایی و بی‌حسی هسته‌ی سمت راست نیز افزایش معنی‌داری نسبت به بی‌حسی سمت چپ نشان می‌دهد. بیشترین اختلاف معنی‌دار در پنج دقیقه‌های دوم، سوم و دهم آزمون فرمالین دیده شد. همچنین این نتایج نشان داد که در صورت ایجاد درد در یک طرف بدن، هسته‌ی آمیگدال در همان طرف به درد پاسخ می‌دهد. اما پاسخ هسته‌ی سمت راست در ایجاد درد سمت راست، قوی‌تر می‌باشد. اطلاعات صعودی درد یک طرفه به هر دو هسته وارد می‌شود ولی هسته‌ی همان طرف اطلاعات بیشتری را گرفته و پاسخ بیشتری نیز می‌دهند. به نظر می‌رسد فیبرهای حسی درد پس از ورود به سیستم عصبی مرکزی، اطلاعات خود را علاوه بر همان سمت به سمت مقابل هم ارسال کرده و بدین وسیله، هسته‌ی مزبور نیز برای کاهش درد، پیام کاهنده‌ی درد به صورت نزولی به شاخ پشتی نخاع ارسال می‌نماید.

مربوط به کاهش فعالیت و مشارکت contralateral هسته‌ی سمت راست در گروه چهارم است که باعث بیشتر شدن میزان درد در گروه چهارم شده است.

با مقایسه‌ی بین دو هسته‌ی چپ و راست و میزان Coefficient of Determination (CD) سمت چپ و راست و همچنین میزان شیب خط، رابطه‌ی بین دو خط نشان داده شد (نمودار ۶). این نمودار نشان می‌دهد که هسته‌ی آمیگدال contralateral می‌تواند تا میزان ۹۰٪ نسبت به هسته‌ی ipsilateral آمیگدال، بر کنترل درد دخالت داشته باشد.

گرولف و همکاران نشان دادند، در کارهایی که توسط دو دست انجام می‌شود، برای هماهنگ کردن آنها به ارتباط و هماهنگ بودن مناطق حرکتی بین دو نیمکره نیاز است. در ابتدای فاز فرمان برای شروع کار جدید با دو دست، ارتباط بین دو نیمکره اهمیت خاصی دارد (۲۰). هلیچ و همکاران نشان دادند که کرپوس کالازوم نقش اصلی و مهم را در واکنش بین دو نیمکره دارد (۲۱). بانیک و همکاران نشان دادند که ارتباط بین دو نیمکره از راه Callosum انجام گرفته و به عنوان تنظیم کننده‌ی تبادل برنامه‌ها در دو نیمکره عمل می‌کند. البته چون هر نیمکره ظرفیت‌های خاص خود را دارد، Callosum میزان تبادلات را تنظیم می‌کند (۲۲). یون و همکاران نشان دادند که فعال سازی مسیر کالازوم وابسته به ارتباط متقابل یا همزمان بین دو نیمکره است (۲۳). لیوتین و همکاران نشان دادند که هسته‌های مغزی در دو نیمکره مثل هم عمل نکرده و از نظر عملکردی با هم اختلاف دارند (۲۴). بریدن و همکاران نشان دادند که اطلاعات حسی ورودی به مغز بیشتر به هسته طرف مقابل می‌رود (۲۵). ویازووسکی و همکاران با گرفتن EEG (الکتروانسفالوگرافی) نشان دادند که تقارن در مغز وجود دارد. همچنین اثبات کردند که در حالت

REFERENCES

1. Porro CA. Functional imaging and pain: behavior, perception, and modulation. *Neuroscientist* 2003;9(5):354-69.
2. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002;66:355-474.
3. Hasanein P, Mirazi N, Javanmardi K. GABA_A receptors in the central nucleus of amygdala (CeA) affect on pain modulation. *Brain Res* 2008;1241:36-41.
4. West WL, Yeomans DC, Proudfit HK. The function of noradrenergic neurons in mediating antinociception induced by electrical stimulation of the locus coeruleus in two different sources of Sprague-Dawley rats. *Brain Res* 1993;626(1-2):127-35.
5. Sagen J, Winker MA, Proudfit HK. Hypoalgesia induced by the local injection of phentolamine in the nucleus raphe magnus: blockade by depletion of spinal cord monoamines. *Pain* 1983;16(3):253-63.
6. Swanson LW, Petrovich GD. What is the amygdale? *Trends Neurosci* 1998;21:231-323.

7. McGaraughty S, Farr DA, Heinricher MM. Lesions of the periaqueductal gray disrupt input to the rostralventromedial medulla following microinjections of morphine into the medial or basolateral nuclei of the amygdale. *Brain Res* 2004;1009:223–7.
8. Neugebauer V, Li W, Bird GC, Han JS. The amygdala and persistent pain. *Neuroscientist* 2004;10:221–34.
9. Ortiz JP, Heinricher MM, Selden NR. Noradrenergic agonist administration into the central nucleus of the amygdala increases the tail-flick latency in lightly anesthetized rats. *Neuroscience* 2007;148:737–43.
10. Bernard JF, Alden M, Besson JM. The organization of the efferent projections from the pontineparabrachial area to the amygdaloid complex: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin (PHA-L) study in the rat. *J Comp Neurol* 1993;329:201–29.
11. Roozendaal B, McEwen BS, Chattarji S. Stress, memory and the amygdala. *Nat Rev Neurosci* 2009;10(6):423–33.
12. Carrasquillo Y, Gereau RW. Hemispheric lateralization of a molecular signal for pain modulation in the amygdala. *Mol Pain* 2008;23:4:24.
13. Carrasquillo Y, Gereau RW. Activation of the extracellular signal-regulated kinase in the amygdala modulates pain perception. *J Neurosci* 2007;27:1543–51.
14. Hunskaar S, Hole K. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. *Pain* 1987;30(1):103–14.
15. Shibata M, Ohkubo T, Takahashi H, Inoki R. Modified formalin test: characteristic biphasic pain response. *Pain* 1989;38(3):347–52.
16. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. New York: Academic Press; 1997.
17. Wiesmann M, Seidel G. Ultrasound perfusion imaging of the human brain. *Stroke* 2000;31(10):2421–5.
18. Nathan SV, Griffith QK, McReynolds JR, Hahn EL, Roozendaal B. Basolateral amygdala interacts with other brain regions in regulating glucocorticoid effects on different memory functions. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1032:179–82.
19. Sajedianfard J, Khatami S, Semnani S, Naghdi N, Jorjani M. In vivo measurement of noradrenaline in the locus coeruleus of rats during the formalin test: a microdialysis study. *Eur J Pharmacol* 2005;512(2–3):153–6.
20. Gerloff C, Andres FG. Bimanual coordination and interhemispheric interaction. *Acta Psychol* 2002;110:161–86.
21. Hellige JB, Taylor KB, Lesmes L, Peterson S. Relationships between brain morphology and behavioral measures of hemispheric asymmetry and interhemispheric interaction. *Brain Cogn* 1998;36:158–92.
22. Banich MT. The missing link: the role of interhemispheric interaction in attentional processing. *Brain Cogn* 1998;36:128–57.
23. Yinon U, Podell M. The deafferented visual cortex and interhemispheric relationships: a physiological approach. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 1988;11(1–2):100–10.
24. Leutin VP. Adaptive dominance and functional asymmetry of brain. *Vestn Ross Akod Med Nark* 1998;10:10–4.
25. Bryden MP, Bulman-Fleming MB. Laterality effects in normal subjects: evidence for inter hemispheric interactions. *Behav Brain Res* 1994;64:119–29.
26. Vyazovskiy VV, Tobler I. Handedness leads to interhemispheric EEG asymmetry during in the rat. *J Neurophysiol* 2008;99:969–75.