

## فیزیولوژی درد:

درد نوعی ادراک، از یک حس ناخوشایند و تجربه عاطفی است که با آسیب بافتی واقعی یا بالقوه همراه است. اگر چه سیستم عصبی درد را منتقل می کند اما میان احساس درد و مکانیسمهای عصبی درد (نوسی سپشن) و پاسخ به آسیب واقعی یا درک شده بافت تفاوت وجود دارد. بافتهای خاصی دارای گیرنده های حسی تخصص یافته ای هستند که گیرنده درد (نوسی سپتور) نامیده می شوند، آنها توسط عوامل آسیب رسان به بافتهای محیطی فعال می شوند. با وجود این، مکانیسمهای عصبی ایجاد درد ضرورتاً منجر به احساس درد نمی شوند. بنابراین، ارتباط میان مکانیسمهای عصبی ایجاد درد و درک درد مثال دیگری از این اصل است که ؛ ادراک درد حاصل تفسیر مغز از ورودیهای حسی است.

تحریک گیرنده های درد توسط محرک های مکانیکی، شیمیایی و حرارتی را nociception می گوئیم. یعنی پروسه ای که باعث تحریک گیرنده های درد می شود. اگر این nociception باعث درک درد شود، pain تلقی می شود و آن چیزی است که فرد احساس می کند. (subjective ← به فرد برمی گردد)

عواملی که باعث درک درد می شوند مختلف اند:

وضعیت روانی فرد - شرایط محیطی - تجربیات فرد - ژنتیک فرد (هم بین افراد مختلف و هم بین دو جنس)

**Pain:** بنا بر تعریف عبارت است از تجربه حسی (از نظر عاطفی ناخوشایند) که می تواند با آسیب بالقوه یا بالفعل بافت ها همراه باشد. به این ترتیب درد لزوماً با آسیب واقعی بافت همراه نمی باشد. درد از نظر فیزیولوژیک بر دو نوع است:

۱. درد سریع (fast, acute): حاد - تیز - برشی - سوزنی

۲. درد آهسته (slow, chronic): مزمن - سوزشی - مبهم - تهوع آور

وقتی دستتان را چاقو می برید (!! درد شدید اولیه همان درد سریع است و بعد از مدتی همچنان درد در آن ناحیه حس می شود که به آن درد آهسته گفته می شود. درد سریع تیز از طریق فیبرهای Aδ که اطلاعات گیرنده های حرارتی و مکانیکی درد را حمل می کنند، انتقال می یابد. فیبرهای C درد آهسته گنگ را منتقل می کنند که توسط گیرنده های پلی مدال درد ایجاد می شوند.

از طرفی درد را می توان به ۲ گروه وسیع تقسیم کرد: نوسی سپتیو و نوروپاتیکی. فعالیت مستقیم گیرنده های درد در پوست و بافت نرم که در پاسخ به آسیب بافتی و التهاب همراه با آن ایجاد می شوند، دردهای نوسی سپتیو را تشکیل می دهند، کشیدگی و در رفتگی اشکال خفیف درد نوسی سپتیو را ایجاد می کنند در حالی که درد بیماری آرتریت و یا توموری که به بافت نرم حمله می کند انواع شدیدتر دردهای نوسی سپتیو را ایجاد می نمایند.

دردهای نوروپاتیکی در نتیجه آسیب مستقیم به سیستم اعصاب محیطی یا مرکزی ایجاد می شود و اغلب به صورت احساس سوزشی یا برق گرفتگی درک می شوند. مثالی از دردهای نوروپاتیکی شامل نورالژی بعد از (بیماری هرپس)، درد شدید که در بعضی از بیماران، بعد از ابتلا به هرپس، به آن دچار می شوند و درد عضو شبح که بعد از قطع جراحی یا تروماتیک عضو ایجاد می شود (Phantom limb pain)

**انواع گیرنده های درد: Nociceptor** ها گیرنده های اختصاصی نیستند، بلکه پایانه های عصبی آزاد هستند. تصور می شود ، غشاء گیرنده های درد دارای پروتئینهایی هستند که انرژی شیمیایی، مکانیکی تحریکات آسیب رسان را به پتانسیلهای الکتریکی دپلاریزان تبدیل می کنند.

۱. Thermal: به درجه حرارت های کمتر از 5°C و بیشتر از 45°C حساس هستند که پیامشان توسط فیبرهای میلین دار Aδ منتقل می شود و با سرعت ۵ الی ۳۰ متر بر ثانیه منتقل می شوند.

۲. Mechanical: فشار شدید می تواند این گیرنده ها را فعال کند که توسط Aδ پیام هایشان منتقل می شود.

۳. Chemical: مواد شیمیایی که به دنبال تخریب بافتی آزاد می شوند. مثل: هیستامین، برادی کینین، یون پتاسیم، یون هیدروژن و ... که توانند باعث حس درد شوند.

این دسته در بعضی رفرانس ها تحت نام polymodal آورده می شود که منظور گیرنده های دردی است که به انواع محرک های درد پاسخ می دهند و آنچه برای ایجاد سیگنال مهم است میزان تخریب بافتی هست. هر چه تخریب بافتی بیشتر باشد، این گیرنده ها پاسخ بیشتری می دهند.

اطلاعات مربوط به گیرنده های chemical ها از طریق فیبرهای C منتقل می شود که سرعت کمتری نسبت به Aδ دارد.

این ۳ گروه گیرنده های درد به طور گسترده ای در پوست و بافتهای عمقی پراکنده شده اند و اغلب با هم کار می کنند.

## Silent Nociceptors

در احشا بیشتر دیده می شوند. به طور طبیعی این گیرنده ها در اثر تحریکات آسیب رسان فعال می شوند، و معمولاً آنطور که از اسم آنها مشخص است در حالت عادی فعال نیستند و به تحریکات پاسخ نمی دهند. مگر اینکه توسط یک پروسه التهابی فعال شوند. یعنی اگر در یکی از اعضای احشایی، التهابی ایجاد شود استانه Firing آنها کاهش یافته و فعال می شوند. البته به تحریکات مکانیکی مثل Distension شدید هم پاسخ می دهند.

Nociceptor ها جزء گیرنده های non-adapting طبقه بندی می شوند و به آسانی سازش نمی یابند. یا می توان گفت در یک بازه زمانی خیلی طولانی ممکن است سازش یابند. منفعتی که این ویژگی دارد این است که تا زمانی که محرک آسیب زا وجود دارد، فرد از آن آگاه است و به دنبال راه حلی برای برطرف کردن آن است.

فیبرهای محیطی منتقل کننده حس درد:

۱. سریع ۳۰-۶ متر بر ثانیه (Aδ)
۲. کند ۰.۵ - ۲ متر بر ثانیه (C)

## مسیر انتقال درد

مسیر انترولترال مسئول انتقال حس درد، درجه حرارت، لمس مبهم، قلقلک، خارش و حس های جنسی است. به طور کلی همان حس های مبهم و حس هایی که به خوبی امکان localize کردن آنها وجود ندارد.

سه تا مسیر اصلی در anterolateral pathway وجود دارد:

۱. Spinothalamic pathway: از نخاع شروع می شود و به هسته VPL تالاموس می رود و از آنجا هم می رود به کورتکس سوماتوسنسوری. این مسیر باعث درک آگاهانه می شود.

۲. Spinoreticular pathway: از نخاع شروع می شود. اغلب نورونهای این مسیر بصورت ipsilateral صعود می کنند و با نورونهای تشکیلات مشبک سیناپس می کنند. نهایتاً نورونهای سیستم مشبک پل و بصل نخاع، به هسته CL یا central laminar nucleous of thalamus یا همان هسته های داخل تیغه ای تالاموس می رود و سپس به طور گسترده کورتکس را فعال می کند. پاسخ برانگیختگی یا بیداری که فرد به دنبال سیگنال درد دارد، ناشی از فعالیت در این مسیر است.

۳. Spinomesencephalic pathway: از نخاع شروع شده و وارد midbrain می شود و در نواحی مثل Preaqueductal Gray PAG (matter) یا ماده خاکستری دور قناتی وارد می شود. (منظور از قنات، مجرای مرتبط کننده بطن ۳ و ۴ در مغز است). این مسیر در Descending Inhibition یا مهار نزولی درد شرکت می کند.

نکته مهم اینکه علاوه بر مسیر قدامی جانبی، برخی از نورونهای شاخ خلفی در همان طرف و از طریق ستون خلفی صعود و با نورونهای هسته ستون خلفی سیناپس می کنند. این نورونها بنوبه خود به VPL تالاموس ختم می شوند. (علت عدم موفقیت کوردوتومی در درمان درد های مزمن)

\* همان طور که در جلسات قبل گفته شد، در تالاموس دو دسته هسته داریم:

• هسته اختصاصی: خروجی آنها به لایه ۴ مناطق مختلف کورتکس می روند.

• هسته های غیراختصاصی: اکسون نورونهای این هسته ها به لایه های سطحی کورتکس (لایه های ۲ و ۳) می روند. این دو لایه به صورت غیراختصاصی اطلاعات را دریافت می کنند و باعث برانگیخته شدن کل کورتکس می شوند.

\* یادآوری: در کورتکس نورونهای لایه ۲ و ۳ ارتباط بین قسمت های مختلف کورتکس را برقرار می کنند و لایه ۴ ورودی ها را دریافت کرده و در کورتکس حسی ضخامت زیادی دارد. لایه ۵ و ۶ هم مربوط به خروجی ها بودند که ۵ به فواصل طولانی تر مثل spinal cord می رود، ولی ۶ به ساختمان های زیرقشری مثل هسته های قاعده ای، مخچه و... می رود.

- مسیر spinothalamic مسیر اصلی جهت انتقال سیگنال های درد به کورتکس می باشد که خود شامل دو مسیر است:

۱. Neospinothalamic: حدود ۱۰ درصد از فیبرهای STT (Spinothalamic Tract) از این دسته اند. مسیری است برای دردهای سریع.

Nociceptors → afferent → lamina I, V → cross → ALS → VPL

توضیح: گیرنده ها در محیط تحریک می شوند و فیبرهای آوران آنها به DRG می رسند و سپس وارد شاخ خلفی ماده خاکستری می شوند.

در لامینای مارژینال (Lamina I) و لامینای ۵ فیبر آوران با نورون درجه دوم CROSS می کند و به سمت مقابل می رود و در مسیر anterolateral (ماده سفید قدامی جانبی طرف مقابلش) صعود می کند و به تالاموس و هسته VPL می رسد. نورونهای این مسیر دارای میدان گیرنده کوچک و با یک توپوگرافی مشخص طی مسیر می کنند.

نورونهای لامینای ۵ جزء نورونهای WDR می باشند. بدین معنا که این نورونها هم به ورودیهای رسیده از گیرنده هایی با آستانه پایین و آستانه بالا پاسخ می دهند.

یادآوری: ماده خاکستری نخاع شامل ۱۰ لامینا است. دهمین لامینا در اطراف کانال مرکزی قرار دارد.

Afferent ها یا همان زوائد مرکزی نورون های DRG قبل از ورود و سیناپس در شاخ خلفی نخاع چند قطعه بالا و پایین می روند و مسیری را به نام مسیر Lissauer تشکیل می دهند. این مسیر از بالا و پایین شدن آوران های درد قبل از اینکه وارد شاخ خلفی شوند ایجاد می شود. دسترسی فیبرهای آوران به قطعات دیگر نخاع به این منظور است که یک رفلکس جامع در مقابل تحریک دردناک ایجاد شود. برای مثال، در صورت برخورد دست به جسم داغ، دست بطور کامل پس کشیده می شود که اگر قرار بود تنها قطعه ای از نخاع که به دست عصب رسانی می کند فعال شود، شاید تنها نوک انگشت که محرک را دریافت کرده عقب کشیده می شد.

البته بسته به شدت محرک، رفلکس ها با شدت متفاوتی ایجاد می شوند و به هنگام تحریک و درد شدید نه تنها دست بلکه کل تنه می تواند به عقب کشیده شود. بالطبع برای بروز چنین پاسخی نیاز به فعال شدن همزمان قطعات متعدد نخاع است.

در پاسخ به محرک های دردناک شدید، افزایش تعریق، افزایش تپش قلب، افزایش فشارخون و ... نیز دیده می شود. پس یکسری پاسخ اتونوم هم به درد شدید ایجاد می شود. مسیر Lissauer با فعال کردن قطعات مختلف نخاعی می تواند رفلکس های اتونوم را هم برای ما فعال کند و باعث فعال شدن کل نخاع در پاسخ به یک محرک شدید شود.

نورون هایی که در مسیر Neospinothalamic هستند، معمولاً RF کوچکتری دارند. پس دقت در این مسیر بیشتر است. در این مسیر جهت localize شدن بهتر محل درد، نیاز به فعال شدن مسیر DCML هم داریم. به عبارت دیگر برای تشخیص محل دقیق نقطه تحریک درد، نیاز هست که گیرنده های لمس هم تحریک شده باشند.

۲. Paleospinothalamic: این مسیر درد آهسته را منتقل می کند.

Nociceptors → afferent → lamina II & III, V → cross → ALS → POM or CL

POM: medial nucleus of the posterior complex CL: Central Laminar nucleus

اغلب اکسونهای مسیر اسپینوتالامیک به عنوان مسیر Paleospinothalamic شناخته شده اند و به هسته های CL و POM در تالاموس ختم می شود که جز هسته های غیراختصاصی تالاموس هستند. اگرچه این نورونهای تالاموسی عمدتاً بوسیله ورودی های نوسی سپتیبو فعال می شوند و مسئول آگاه سازی از یک درد سوزشی مبهم می باشند. اما به انواع محرکهای حسی پاسخ داده و باعث هوشیار ی و بیداری فرد می شوند.

در این مسیر میدان گیرنده نورونها بزرگ و در نتیجه قابلیت Localize کردن درد ضعیف است و سرعت انتقال هم آهسته.

(به لامینا های II و III مجموعاً Substantia Gelatinosa یا ماده ژلاتینی گفته می شود.)

در مسیر درد سریع، Neospinothalamic فیبرهای آوران در سیناپس با نرون بعدی از نوروترانسمیتر گلوتامات که مولکولی کوچک با عمل سریع استفاده می کنند.

Substance-P یک نوروپپتید است که از گلوتامات بزرگتر است و سرعت اثر گذاری کندتر با مدت اثرش بیشتر است و در مسیر درد آهسته Paleospinothalamic استفاده می شود.

• فیبرهای Aδ: Glutamate آزاد می کنند. فیبرهای C: Substance-P آزاد می کنند.

### سیستم افیونی مغز (The brain opiate system):

در مغز گیرنده هایی به نام گیرنده های شبه مخدری یا opioid receptor وجود دارد. سیستم اوپیوئیدی در اعمال مختلف سیستم عصبی از جمله مدار های عصبی مربوط به پاداش و تنبیه، خلق، کنترل قلب و عروق، کنترل تنفس، نورواندوکراین، مراکز اشتها، و..... نقش دارند. شروع شناسایی این گیرنده ها به این ترتیب بود که با استفاده از مورفین و مشاهده اثر کاهنده درد آن به این نتیجه رسیدند که باید گیرنده ای برای آن در بدن وجود داشته باشد. بنابراین باید

ماده ای اندوژنی (endogenous) که شبیه مورفین است وجود داشته باشد که لیگاند طبیعی این گیرنده باشد. به این ترتیب بدن با تحقیقات متعدد مشخص شد که در بدن هم مواد شبه افیونی یا شبه مخدری وجود دارند. مثل پپتید های دینورفین، انکفالین، اندورفین به ترتیب از محصولات ۳ ژن بنام های Proenkephalin, prodynorphin, Proopiomelanocortin (POMC) ایجاد می شوند.

مخدرهایی که بصورت سیستمیک تجویز می شوند، در دوزهای آنالژزیک منجر به تحریک گیرنده های اپیوئیدی در مراکز نخاعی و فوق نخاعی و مدارهای کنترل کننده درد موجود در این نواحی می شوند.

۳ نوع گیرنده های opiate که عبارتند از:  $\mu$  میو .  $\delta$  دلتا .  $\kappa$  کاپا

البته در دیگر ارگان ها بجز CNS هم این گیرنده ها دیده می شوند. مثلاً در دستگاه گوارش، سلول های ایمنی و .... در دستگاه گوارش تحریک این گیرنده ها می تواند باعث کاهش حرکات دودی در روده ها شود. گیرنده هایی که در هسته منفرد ساقه مغز قرار گرفته اند، موجب دپرسیون تنفسی و تغییرات قلبی - عروقی می شوند.

گیرنده های اپیوئیدی محدود به پایانه های مرکزی فیبرهای آوران اولیه نیستند بلکه بر روی ترمینالهای محیطی پوست، مفاصل و عضلات نیز قرار گرفته اند. به عنوان مثال، بعد از جراحی آرتروسکوپی، دوزهایی از دارو که به طور موضعی به داخل مفصل تحت درمان تزریق شوند، می توانند سبب ایجاد بی دردی دراز مدتی شوند ولی همین دوز اگر به صورت سیستمیک تزریق شود مؤثر نخواهد بود. تجویز موضعی به میزان قابل توجهی عوارض جانبی را کاهش می دهد. منبع اپیوئیدهای درون ن زاد که بطور طبیعی گیرنده های اپیوئیدی روی پایانه های حسی محیطی را فعال می کند، مشخص نیست. دو منبع احتمالی اپیتها درون زاد سلولهای کرومافینی بخش مرکزی غده فوق کلیه و سلولهای مختلف ایمنی است که به عنوان قسمتی از روند التهاب به محل آسیب مهاجرت می کنند و در آنجا اپیوئیدهای درون ن زاد را می سازند.

### مدارهای عصبی تعدیل کننده درد

یکی از قابل توجه ترین کشفها در تحقیقات مربوط به درد این است که مغز دارای جریانهای مدولاتوری (Modulator) است که عملکرد اصلی آنها تنظیم ادراک درد است. سیستمهای مدولاتوری متعددی در سیستم عصبی مرکزی بر پاسخهایی که به تحریکات دردناک داده می شود، اثر می گذارند. اولین محل تعدیل پاسخها، طناب نخاعی است؛ در محل اتصال میان مسیرهای آوران حس درد و حس غیردرد است که کنترل انتقال اطلاعات مربوط به درد به مراکز بالا صورت می گیرد. در واقع از سالها قبل مشخص شده بود که مدارهایی در سیستم عصبی وجود دارند که می توانند جریان انتقال سیگنالهای درد را تعدیل کنند. دو پدیده "کنترل نزولی درد" و "تئوری دروازه ای درد" دو پیشنهاد مطرح شده بر اساس وجود این سیستم ها می باشند.

### کنترل نزولی درد:

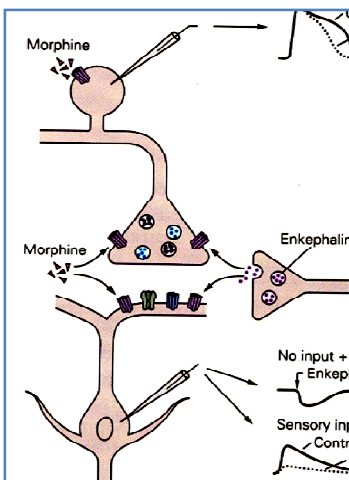
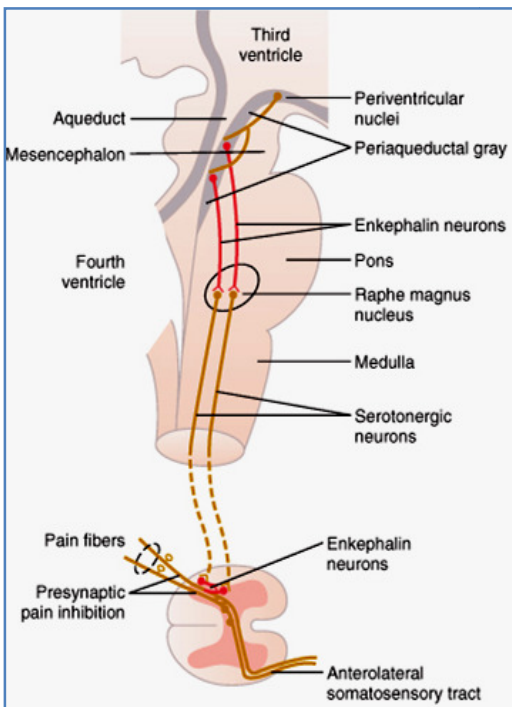
مهم ترین بخشی که در این سیستم دخالت می کند PAG یا ماده خاکستری دور قناتی است.

مشخص شده است که تحریک الکتریکی PAG می تواند باعث Analgesia (بی دردی) یا سرکوب درد شود.

مسیری که فعالیت در آن باعث سرکوب درد می شود به ترتیب زیر است:

مسیر Spinomesencephalic که به مغز میانی منتهی می شود، باعث فعال شدن نورونهای ناحیه اطراف قناتی می شود. اکسون نورون های PAG که از انتهایشان انکفالین ترشح می شود در مسیر نزولی خود در ناحیه Pons به هسته Raphe یا سجافی و یا هسته Lateral tegmental (نورونهای نورادرترژیک) ختم می شوند.

پس از سیناپس، اکسون نورون های هسته سجافی تا سطح Spinal cord پایین می آیند. از انتهای اکسونی نورون های رافه سروتونین ترشح می شود. به این ترتیب فعالیت این نورونها موجب تحریک نورون های واسطه انکفالینرژیک در شاخ خلفی نخاع می شود. انکفالین ترشحی از این نورون های کوچک موجود در نخاع باعث مهار



انتقال سیگنال درد بین پایانه آوران اولیه وارده به نخاع و نورون دوم (Projection neuron) می شود (شکل روبرو). به این ترتیب که بواسطه تحریک گیرنده های انکفالین، بر روی سیناپس اول که در شاخ خلفی انجام می شود ← هم مهار پیش سیناپسی (کاهش رهایش نوروترانسمیتر) و هم مهار پس سیناپسی (هایپرپلاریزه شدن سلول پس سیناپسی) صورت میگیرد و انتقال پیام کاهش می یابد. انکفالین ترشح شده از اینترنورونها، گیرنده هابش (عمدتاً  $\mu$ ) روی انتهای پیش سیناپسی یا پس سیناپسی فعال می کند (شکل روبرو).

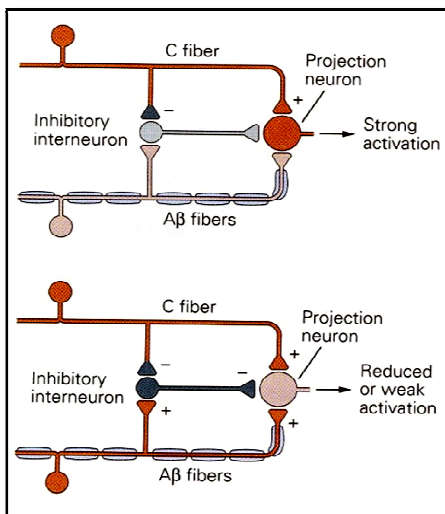
اگر انکفالین بر پایانه پیش سیناپسی عمل کند باعث کاهش آزاد شدن نوروترانسمیتر (گلوتامات و substance-p) می شود. پس انتقال سیگنال درد کاهش می یابد. اگر به پایانه پس سیناپسی اثر کند می تواند با تغییر در هدایت الکترولیت هایی مثل پتاسیم، کلر و ایجاد IPSP باعث شود که تحریک در پایانه پس سیناپسی ایجاد نشود و پیام درد منتقل نشود. پس در هر دو صورت نورون Projection مهار می شود: یا به واسطه کم شدن رهایش نوروترانسمیتر یا به واسطه IPSP.

به این ترتیب فعال شدن این مسیر باعث کاهش هدایت پیام درد به مراکز فوق نخاعی و ایجاد بی دردی (Analgesia) می گردد.

### تئوری دروازه ای درد (Gate Control Theory):

بشر از قدیم الایام می دانست که مالش دادن موضع دردناک موجب تسکین درد می شود. در سال ۱۹۶۰ آقای melzak و همکارانش تئوری دروازه ای درد را پیشنهاد کردند. این تئوری بر اینکه تاکید می کند که ورودی های غیر دردناک می توانند دروازه انتقال سیگنالهای دردناک را ببندند. در این مدل پیشنهاد شده که تحریک گیرنده های لمسی که پیامشان از طریق فیبرهای قطور میلین دار مثل  $A\beta$  منتقل می شوند باعث می شود که انتقال سیگنال های درد در سطح نخاع مهار شود.

در شکل ۶ اجزاء این تئوری نشان داده شده است. نورون projection دیده می شود که قرار است سیگنال ها را در سطح نخاع به سطوح بالاتر مخابره کند. نورون DRG هم نشان داده شده که پیام های درد را از طریق فیبر C یا  $A\delta$  منتقل می کند و زائده مرکزی آن وارد نخاع شده و نورون projection را

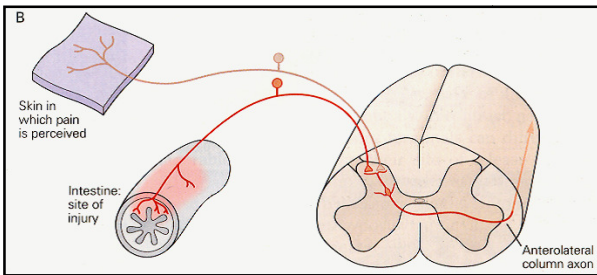


تحریک کرده و باعث ارسال پیام به بالا می شود. در شاخ خلفی نخاع interneuron هایی وجود دارند که اثر مهاری بر روی نورون های projection دارند. همانطور که در شکل دیده می شود که فیبرهای  $A\delta$  و C که درد را منتقل می کنند علاوه بر تحریک نورونهای projection و ارسال تحریک درد به واسطه مهار نورون واسطه ای باعث تحریک بیشتر در نورون های projection می شوند. پس فیبرهای مرکزی نورون DRG هم بصورت مستقیم باعث تحریک نورون projection و ارسال پیام درد می شوند و هم مانع از مهار نورون projection توسط interneuron های مهاری می شوند. اگر هنگام ایجاد درد مالش هم اعمال شود: طبق شکل ۶ در این حالت علاوه بر فیبرهای  $A\delta$  و C فیبر  $A\beta$  هم تحریک می شود. این فیبر بعد از ورود به نخاع نورون projection را تا حدودی تحریک می کند ولی از طرفی اینترنورون های مهاری را تحریک می کند و باعث مهار نورون projection و کاهش انتقال سیگنال های درد به مراکز بالاتر می شوند.

### درد ارجاعی (Referred pain)

درد راجعه وضعیتی است که درد حاصل از آسیب به ساختمان های احشایی به صورت قابل پیش بینی به نواحی دیگر از سطح بدن منتقل می شود. به این ترتیب که درد در احشا وجود دارد اما فرد درد را در نقطه ای از پوست (که منشا جنینی مشترک با عضو احشایی دارد) احساس می کند. در واقع درد احشا به بخش سوماتیک ارجاع داده می شود که اغلب محل آن کلیشه ای و مشخص است. مثلاً درد قلب یا آپاندیس هر کدام به جای خاصی روی پوست ارجاع داده می شوند ولی گاهی اوقات هم تفاوت هایی می تواند وجود داشته باشد. به عنوان مثال، بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد غالباً دردی را گزارش می کنند که فقط در ناحیه قفسه سینه نیست بلکه در بازوی چپ نیز وجود دارد. دانستن این نکته که درد هر ارگان احشایی به کدام قسمت پوست ارجاع داده می شود، در تشخیص درد احشایی بسیار مهم است

تئوری های مختلفی برای پدیده درد ارجاعی مطرح است که معتبرترین و پرطرفدارترین تئوری به شرح زیر است: فیبرهایی از عضو احشایی می آیند با فیبرهایی



که از قسمت خاصی از پوست می آیند هر دو روی یک نورون projection ختم می شوند و وقتی این نورون اطلاعات خود را به مرکز می دهد مغز به درستی نمی تواند تشخیص دهد که آیا اطلاعات از پوست آمده یا احشا. در واقع همگرایی ورودی درد احشایی و پیکری در لامینای V ممکن است علت ایجاد راجعه وضعیتی را توضیح دهد.

### درد احشایی:

اطلاعات مربوط به حس احشا معمولاً توسط فیبرهای سمپاتیک (اتونومیک) به مرکز منتقل می شود. علت درد احشایی معمولاً ایسکمی - اسپاسم - تحریکات شیمیایی - اتساع بیش از حد (over distension) می باشند. البته اتساع خود می تواند باعث ایسکمی هم شود.

لوکالیزه کردن درد احشایی خیلی دقیق نیست چون در احشا تراکم گیرنده ها بسیار کمتر از پوست است. مثلاً پارانشیم کبد گیرنده های درد خیلی کمی دارد. بافت عصبی مغز اصلاً گیرنده درد ندارد و دردهایی مثل سردرد ناشی از تحریک گیرنده هایی است که در دیواره عروق و چادرینه هستند. برای سایر اعضا هم می توان گفت قسمت پارانشیم ارگان گیرنده های فراوانی برای درد ندارد بلکه معمولاً قسمت های پوشاننده، جداری و کپسول آنها هستند که تحریک را دریافت می کنند. مثل کپسول کبد، پریئون (مخصوصاً جداری) و ...

### سندرم های درد:

**Hyperalgesia:** افزایش پاسخدهی به درک حس درد. می تواند دو منشا داشته باشد: در سطح گیرنده ها یا در طناب نخاعی (که به آن Central sensitization) گفته می شود.

تغییر در حساسیت گیرنده های درد علت هیپرآلژی اولیه: پس از استفاده مکرر از تحریکات مکانیکی مضر، تقریباً گیرنده های دردی که قبلاً به تحریکات مکانیکی ناخوش آیند حساس نبودند اکنون به آنها حساسیت پیدا می کنند، به این پدیده Sensitization - یا حساسیت گویند. حساسیت گیرنده های درد که به دنبال آسیب یا التهاب ایجاد می شود نتیجه رهایی تعدادی از مواد شیمیایی است که به سلولها و بافتها ی مجاور آسیب، صدمه وارد می سازد. این مواد شامل برادی کینین، هیستامین، پروستاگلاندینها، لوکوترینها، استیل کولین، سرتونین و ماده P است. منشا هر کدام از این مواد گروههای مختلفی از سلولها است، اما تمام آنها آستانه فعالیت گیرنده های درد را کاهش می دهند. با وجود این، بعضی از این مواد نیز گیرنده های درد را تحریک می کنند. به عنوان مثال هیستامینی که از سلولهای ماست سل آسیب دیده در پاسخ به صدمه بافتی آزاد می شوند گیرنده های درد پلی مودال را تحریک می کنند.

استیل کولین، ATP و سروتونین که از سلولهای اندوتلیال و پلاکتهای آسیب دیده آزاد می شوند بتنهایی یا باهم و با استفاده سایر عوامل شیمیایی، نظیر پروستاگلاندینها و برادی کینین گیرنده های درد را حساس می کنند. پروستاگلاندین E2 متابولیت اسیدآراشیدونیک است و در اثر عمل آنزیمی سیلکواکسیژناز که از بافتهای آسیب دیده آزاد می شود، ساخته می شود. آسپیرین و سایر داروهای غیراستروئیدی، ضدالتهابی، ضد درد بوده و در کنترل درد مؤثر هستند چون آنها ساخت پروستاگلاندینها را از طریق مهار آنزیم سیلکواکسیژناز، مهار می کنند.

پپتید برادی کینین یکی از فعال ترین عوامل کنترل کننده درد است. این میزان بالای فعالیت نتیجه دو عمل مهم و مجزا است.

۱- برادی کینین مستقیماً گیرنده های C, Aδ را تحریک می کند. ۲- برادی کینین ساخت و رهایی پروستاگلاندینهای دیگر را از سلولهای مجاور افزایش می دهد.

واسطه های شیمیایی پس از ساخت در جسم سلولی نرونها به داخل پایانه های محیطی حمل و در آنجا به دنبال دیپلاریزاسیون

پایانه، آزاد می شوند و موجب تنظیم محیط شیمیایی نرونهای اولیه گیرنده درد می شوند. به عنوان مثال، آسیب سلولی موجب آزادی

دو نوع پپتید نورواکتیو - ماده P و پپتید وابسته به ژن کلسی تونین- از پایانه های حسی گیرنده های درد می شود. این پپتیدها مستقیماً با عمل بر روی ونولها و ایجاد وازودیلاتاسیون در گسترش ادم نقش دارند. آنها از طریق رهایی هیستامین از ماست سل ها که آستانه فعالیت گیرنده های درد را کاهش می دهد در ایجاد هیپرآلژی نقش دارند.

**Allodynia:** درد در پاسخ به تحریک غیردردناک. مثلاً درد ناشی از راه رفتن در فرد مبتلا به روماتوئید آرتریت. بیماران مبتلا به آلودینیا به طور مداوم احساس درد نمی کنند و اگر محرکی وجود نداشته باشد، درد نیز وجود ندارد.

**Phantom pain:** دردی است که بعد از قطع عضو ایجاد می شود که ناشی از تحریک بیش از حد گیرنده های درد است که خاطره تحریک دردناک در سطح نورون های طناب نخاعی باعث ایجاد تغییراتی می شود که حتی بعد از قطع عضو هم دچار احساس درد در ناحیه قطع شده می شود.

پایان-----