

Comparison of pain behavior responses in two peripheral neuropathic models (SNI, CCI) in rat

Vahideh Mirzaei^{1,2}, Homa Manaheji^{1*}, Keyvan Keramati², Nader Maghsodi¹, Jalal Zaringhalam¹

1. Dept. Physiology and Neuroscience Research Center, Shahid Beheshti University (M.C.), Tehran, Iran

2. Dept. Biology, Azad University of Damghan, Damghan, Iran

Received: 14 Jun 2007

Revised: 12 Jan 2008

Accepted: 28 Jan 2008

Abstract

Introduction: Peripheral nerve injury leads to neuropathic pain syndromes and different sensation like allodynia and hyperalgesia. Different animal models of neuropathic pain are used to study the neuropathic pain mechanisms. The present study was performed on two models, (SNI). The purpose of this study was comparing the behavioral responses of these two models and the role of saphenous and sural nerve in SNI model.

Methods: Male Wistar rats (180-220 g) were used. CCI models were made by 4 loose ligations on common sciatic nerve. In SNI models, 2 of 3 terminal branches of sciatic nerve were cut and the sural nerve was remained intact. Zero, 4, 7 and 14 days after the operation, thermal hyperalgesia and mechano allodynia were assessed with radiant heat with von-frey filament.

Results: The results indicated mechano allodynia and thermal hyperalgesia at days 4th, 7th and 14th. In comparison of SNI and CCI, there was no significant difference in pain behaviors; however there was more sensitivity to allodynia in the SNI model and more sensitivity to hyperalgesia in the CCI model. Saphenous territory showed less allodynia and hyperalgesia than sural territory.

Conclusion: behavioral testes of CCI and SNI models demonstrated the hypersensitivity to both thermal and mechanical stimuli. But there were different pain intensity between the sural and saphenous nerve territories in SNI model. It seems different neuropathy models have different mechanisms and symptoms.

Keywords: Thermal Hyperalgesia, Mechanical Allodynia, Chronic Constriction Injury, Saphenous Nerve Injury, Rat

* Corresponding Author Email: hmanaheji@yahoo.com
Available online @: www.phypha.ir/ppj

مقایسه پاسخ‌های رفتاری درد نوروپاتیک در دو مدل نوروپاتی محیطی CCI و SNI در موش صحرایی

وحیده میرزایی^{۱*}، همامناهی^{۱*}، کیوان کرامتی^۱، نادر مقصودی^۱، جلال زرین‌قلم^۱
۱. گروه فیزیولوژی و مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران
۲. گروه زیست‌شناسی دانشگاه آزاد واحد دامغان، دامغان
دریافت: خرداد ۸۶ بازبینی: دی ۸۶ پذیرش: دی ۸۶

چکیده

مقدمه: آسیب عصب محیطی سندرم‌های درد نوروپاتیک همانند آلودینیای هاپیرالژیا و درد خودبخودی را بدنبال دارد. مدل‌های مختلفی جهت بررسی مکانیسم‌های درد نوروپاتیک استفاده می‌شوند. در این مطالعه دو مدل CCI (Constriction Chronic Injury) و SNI (Spared Nerve Injury) مورد بررسی قرار گرفته است. هدف این مطالعه مقایسه پاسخ‌های رفتاری در دو مدل نوروپاتی و مقایسه تأثیر مدل SNI در دو ناحیه مربوط به عصب سورال (Sural) و صافن (Saphenous) می‌باشد.

روش‌ها: موش‌های صحرایی نر Wistar 180 تا ۲۲۰ گرمی استفاده گردید. در مدل CCI چهار گره شل به فاصله یک میلی‌متر روی قسمت مشترک عصب سیاتیک زده شد. در مدل SNI دو شاخه عصب سیاتیک قطع گردید و شاخه عصب سورال باقی ماند. سپس هاپیرالژزیای حرارتی تا دستگاه Reat Radiant و آلودینیای مکانیکی با تارهای Von-Frey در هر دو مدل طی روزهای ۰، ۴، ۷ و ۱۴ سنجیده شد.

یافته‌ها: پاسخ گروه‌های CCI و SNI در مقایسه با گروه شاهد افزایش معنی‌داری را طی روزهای ۴، ۷ و ۱۴ داشت که به ترتیب نشانگر آلودینیای مکانیکی و هاپیرالژزیای حرارتی می‌باشد. مقایسه هاپیرالژزیای حرارتی و آلودینیای مکانیکی گروه SNI با CCI اختلاف معنی‌داری در رفتارهای درد نشان نداد. معه‌ها هاپیرالژزیای CCI از SNI و آلودینیای SNI از CCI بیشتر بود که این پاسخ‌ها از روز چهارم پس از نوروپاتی آغاز و تا روز ۱۴ به حداکثر میزان خود می‌رسید. بررسی نواحی مربوط به عصب صافنوس هاپیرالژزیای حرارتی و آلودینیای مکانیکی را با شدت کمتر از نواحی مربوط به عصب سورال نشان داد.

نتیجه‌گیری: بررسی رفتاری مدل‌های SNI و CCI پاسخ‌های پر قدرت حسی را نشان دادند که از نظر شدت پاسخ این دو مدل با یکدیگر متفاوت است و شدت نواحی متأثر از دو شاخه عصب سورال و صافنوس در مدل نوروپاتی SNI متفاوت است. لذا مدل‌های متفاوت نوروپاتی می‌تواند مکانیسم‌های متفاوتی داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: هاپیرالژزیای حرارتی، آلودینیای مکانیکی، مدل CCI، مدل SNI، موش صحرایی

مقدمه

است [۲۰]. در مدل‌های رفتاری برای مطالعه درد از آسیب به عصب محیطی که بطور معمول عصب سیاتیک است استفاده گردیده و درد نوروپاتیک القاء می‌شود. درد نوروپاتیک به دردی اطلاق می‌شود که بدنبال آسیب به سیستم اعصاب محیطی و مرکزی ایجاد گردد. هر دو مکانیسم‌های مرکزی و محیطی با اثرات متقابل روی یکدیگر می‌توانند در پاتوژنز درد نوروپاتیک

پیشرفت در درک درد کلینیکی با توسعه مدل‌های حیوانی حاصل می‌شود که مشابه سندرم‌های درد کلینیکی در انسان

* نویسنده مسئول مکاتبات: hmanaheji@yahoo.com
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

به علت تفاوت‌های رفتاری در شدت و نحوه بروز درد در مدل‌های مختلف نوروپاتی، در این مطالعه جهت مقایسه این مدل‌ها و بررسی آنها آلودینیای مکانیکی و هایپرالژزیای حرارتی در دو مدل نوروپاتی CCI و SNI مورد بررسی قرار گرفت و همچنین در مدل SNI ناحیه Medial (عصب دهی شده توسط عصب صافنوس) در کف پای حیوان نیز از نظر رفتاری بررسی شد.

مواد و روش‌ها

در این آزمایش از موش‌های صحرایی نر ۱۸۰ تا ۲۲۰ گرمی نژاد Wistar استفاده شد. حیوانات دو هفته قبل از آزمایش جهت آشنایی با محیط از به حیوانخانه منتقل گردیدند.

سه گروه ($n=8$) وجود داشت که گروه اول شاهد بودند که پوست و عضله آنها شکافته شد، ولی عصب آنها دست نخورده باقی مانده بود. گروه دوم گروه SNI بود که نوروپاتی شدند و گروه سوم CCI بود که نوعی دیگر از نوروپاتی بر روی آنها اعمال گردید. در دو گروه شاهد و SNI علاوه بر آزمون روی عصب sural روی saphenous هم تست‌های رفتاری اعمال گردید.

در جراحی حیوانات، در ابتدا حیوان‌ها با تزریق کتامین-زایلازین به نسبت ۷۵ به ۱۰ میلی گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن با تزریق i.p. بیهوش گردیدند. در گروه sham پس از بیهوشی حیوان موه‌ای پشت ران را تراشیده و شکافی روی قسمت خارج ران پای چپ در محل مشترک عصب سیاتیک ایجاد شد و پس از مشاهده عصب سیاتیک بدون هیچ دستکاری در آن عضلات و پوست به وسیله نخ سیلک ۰/۴ بخیه زده شد. در گروه CCI، پس از بیهوشی حیوان موه‌ای پشت ران تراشیده و شکافی روی قسمت خارج ران پای چپ در محل مشترک عصب سیاتیک ایجاد شد و پس از بریدن عضلات ناحیه فوق و مشاهده عصب سیاتیک، با استفاده از دو میله کوچک شیشه‌ای بافت‌های اطراف عصب جدا گردیده و به وسیله نخ کات کوت ۰/۴، چهار گره شل به فاصله یک میلی‌متر روی قسمت مشترک عصب سیاتیک زده شد. سپس با استفاده از نخ بخیه ۰/۴ سیلک عضله و پوست به صورت جداگانه دوخته شد (۲).

در گروه SNI، پس از بیهوشی حیوان موه‌ای پشت ران تراشیده و بر روی پای چپ شکافی ایجاد گردید که در محل سه

شرکت داشته باشند [۱۶، ۱۲، ۹، ۷، ۲]. مدل‌های مختلفی جهت ایجاد نوروپاتی در حیوانات ارائه شده‌اند که نتایج آنها با مشاهدات بالینی قابل مقایسه می‌باشد [۱، ۴ و ۵]. مدل Chronic Constriction Injury (CCI) یکی از مدل‌هایی است که توسط Bennett و Xie در سال ۱۹۸۸ ارائه شده است. این مدل از جمله کاربردی‌ترین مدل‌های نوروپاتی است که توسط چهار گره بر روی قسمت مشترک عصب سیاتیک ایجاد می‌شود و علائمی چون درد خودبخودی و هایپرالژزیای آلودینیای مکانیکی و حرارتی و همین‌طور جمع شدن پای آسیب دیده، پس از اعمال فشار روی عصب سیاتیک ظاهر می‌گردند [۲، ۳ و ۱۱]. از دیگر مدل‌های نوروپاتیک موثر مدل Spared Nerve Injury (SNI) می‌باشد که توسط Woolf و Decosterd در سال ۲۰۰۰ ارائه شد. در این مدل دو رشته عصبی Tibial و Common Peroneal از سه شاخه عصب سیاتیک قطع می‌گردد و شاخه Sural دست نخورده باقی می‌ماند. در این مدل افزایش شدید پاسخ به محرک‌های حرارتی و مکانیکی غیر دردناک ایجاد می‌شود [۷]. Decosterd در سال ۲۰۰۴ گزارش نمود، آلودینیای مکانیکی حاصل از مدل SNI ناشی از افزایش حساسیت فیبرهای آوران سالم می‌باشد [۶]. بر اساس سایر تحقیقات انجام شده در مدل SNI علاوه بر وجود دو پدیده آلودینیای مکانیکی و حرارتی هایپرالژزیای مکانیکی نیز وجود دارد [۶]. گزارش‌های دیگر نشان داده‌اند که در زمان استفاده از مدل SNI آلودینیای مکانیکی سریع‌تر از هایپرالژزیای حرارتی ظاهر می‌شود [۷ و ۶]. در مدل SNI عصب سورال ضمن جوانه زدن (sprout) سبب کاهش آستانه درد می‌گردد [۷]. Jacobes و Ro در سال ۱۹۹۳ گزارشی در مورد این اختلالات و ارتباط آن با عصب صافنوس در مدل CCI ارائه نمودند و بیان کردند که پس از آسیب عصب علاوه بر نواحی مربوط به عصب آسیب دیده اختلالاتی نیز در اعصاب سالم مجاور دیده می‌شود [۱۴]. بررسی نقش عصب صافنوس در CCI توسط محققانی همچون Tal و Bennett در سال ۱۹۹۴ در ایجاد پاسخ‌های رفتاری درد و افزایش حساسیت به تحریکات دردناک در مناطقی از پوست که توسط عصب صافنوس عصب دهی می‌شود صورت گرفت. و نشان داده شد که در مدل CCI در پای با عصب صافنوس سالم و عصب صافنوس قطع شده تفاوت‌هایی نسبت به تحریکات مکانیکی وجود دارد [۱۲ و ۱۶].

۵ تا ۱۰ دقیقه تکرار می‌شدند و Cut off آزمایش ۲۲ ثانیه بود (۲). روش محاسبه پاسخ طبق این فرمول می‌باشد:

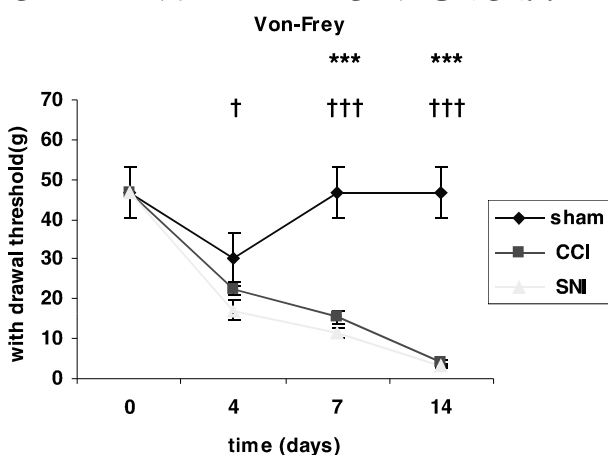
میانگین پای راست - میانگین پای چپ = تفاوت زمانی عقب کشیدن دو پا در صورتی که اختلاف میانگین دو پا منفی باشد

نشانگر پدیده هایپرالژزیای حرارتی است. پاسخ‌های هایپرالژزیای حرارتی و آلودینیای مکانیکی در ناحیه Lateral (عصب دهی شده توسط عصب سورال) و ناحیه Medial (عصب دهی شده توسط عصب صافن) کف پا در مدل SNI بطور مجزا مورد بررسی قرار گرفت (۷).

نتایج حاصل از تست‌های رفتاری با استفاده از نرم افزار SPSS و استفاده از آزمون- Two Independent-samples T-test، Paired T-test، One way ANOVA، Post hoc از نوع Tukey مقایسه شده‌اند. نتایج به صورت $\text{mean} \pm \text{sem}$ گزارش شده و $p < 0.05$ معنی دار تلقی شد.

یافته‌ها

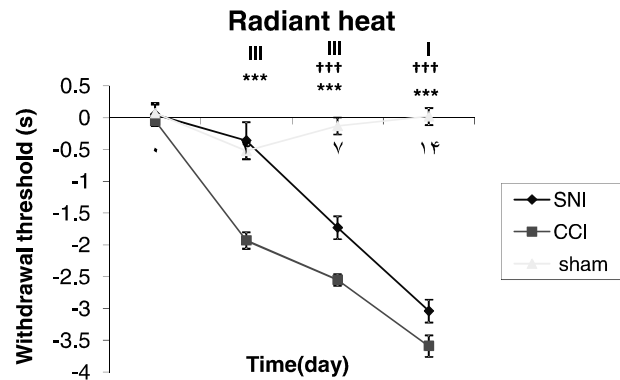
بررسی‌های رفتاری در مدل SNI و CCI تغییرات حسی را نشان داد که شامل آلودینیای مکانیکی و هایپرالژزیای حرارتی بود، در این مطالعه مشخص گردید که در هر دو مدل این دو نوع تغییرات حسی از هفته اول پس از عمل جراحی آغاز گردیده و در روز چهاردهم به اوج خود می‌رسد [نمودار ۱ و ۲]. هر دو مدل نوروپاتی پاسخ افزایشی را در مقابل محرک‌های مکانیکی



† : VS SNI (0.05) Sham group

*** : VS CCI (0.001) Sham group

شکل ۲- پاسخ رفتاری گروه‌های SNI، SHAM و CCI نسبت به تحریک ناشی از تماس Von-Frey به کف پای حیوان در زمان قبل از نوروپاتی (۰) و پس از آن (۴، ۷ و ۱۴).

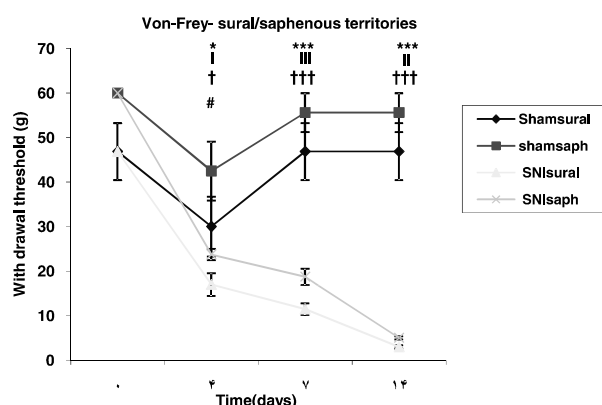


شکل ۱- پاسخ رفتاری گروه‌های SNI، SHAM و CCI نسبت به تابش اشعه مادون قرمز به کف پای حیوان. بررسی پاسخ‌ها در زمان قبل از نوروپاتی (۰) و پس از آن (۴، ۷ و ۱۴) نشان دهنده هایپرالژزیای حرارتی در هر دو مدل SNI و CCI می‌باشند. هرچه پاسخ‌ها منفی‌تر باشند نشان دهنده هایپرالژزیای حرارتی بیشتر می‌باشد.

شاخه شدن عصب سیاتیک قرار می‌گرفت و پس از بریده شدن پوست و عضله و پدیدار شدن سه شاخه عصب سیاتیک، با استفاده از نخ بخیه سلیک ۰/۴ دو شاخه Tibial و Common Proneal از محل سه شاخه شدن عصب سیاتیک گره محکم خورده و قطع گردید، شاخه Sural دست نخورده باقی ماند. سپس عضله و پوست بطور مجزا بخیه گردید (۷).

در آلودینیای مکانیکی حیوانات را بر روی یک صفحه مشبک فلزی و در داخل یک محفظه پلاستیکی گلاس به ابعاد ۲۰ در ۲۰ سانتی متر قرار داده و پس از عادت کردن حیوان به محیط از تارهای مختلف Von-Frey ساخت شرکت Stoelting جهت سنجش آلودینیای مکانیکی استفاده می‌شد. در این آزمایش از تارهای ۲، ۴، ۶، ۸، ۱۵، ۲۶ و ۶۰ گرم استفاده گردید که از کمترین شماره تار شروع کرده و در صورت عدم پاسخ شماره بالاتری مورد آزمایش قرار می‌گرفت. هر تار سه بار متوالی به فاصله پنج ثانیه و هر بار بمدت یک ثانیه به کف پای چپ حیوان فشار داده شد و در صورتی دو بار پاسخ مثبت (بلند کردن پا) آستانه پاسخ به حساب می‌آمد. در صورتی که حیوان به تار شماره ۶۰ نیز پاسخ نداد عدد ۶۰ در نظر گرفته شد (۱۶).

در هایپرالژزیای حرارتی از دستگاه Radiant Heat ساخت شرکت Basil Ugo کشور ایتالیا با تاباندن اشعه مادون قرمز به کف پای سالم و آسیب دیده حیوان، آستانه درد حرارتی مورد سنجش قرار گرفت. بدین ترتیب که پس از تابش نور حرارتی توسط دستگاه به کف پا، با کشیدن پا تابش نور قطع شده و تایمر متوقف می‌گردد. تحریکات حرارتی سه مرتبه و با فواصل



: VS Sham saph ($P < 0.05$) Sham saph group
 ! : VS SNI saph ($P < 0.05$) SNI saph group
 +++ : VS SNI saph ($P < 0.001$) Sham saph group
 ** : VS SNI saph ($P < 0.01$) Sham saph group

شکل ۴- مقایسه پاسخ های رفتاری مرتبط با تحریک ناشی از تارهای Von-Frey در دو گروه SHAM و SNI در دو ناحیه متفاوت کف پا که توسط دو عصب Saphenous و Sural دهی شده است.

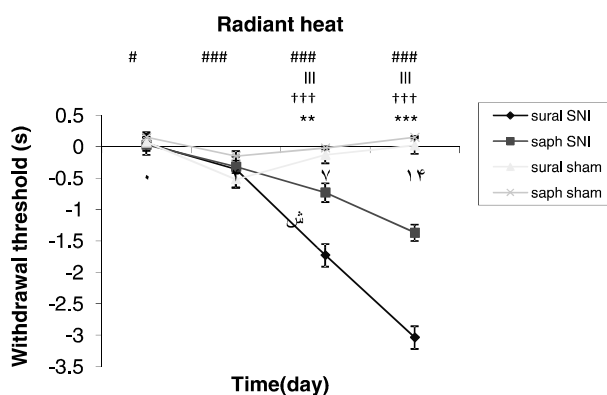
هایپرآلژزیای حرارتی و آلودینیای مکانیکی در روزهای ۰، ۴، ۷ و ۱۴ نشان داد [نمودار ۳ و ۴].

بحث

بررسی های رفتاری این مطالعه در مدل SNI و CCI بیانگر وجود آلودینیای مکانیکی و هایپرآلژزیای حرارتی پس از نوروپاتی می باشد که از روز چهارم پس از عمل قابل مشاهده بود و در روز چهاردهم روند رو به افزایشی را نشان داد، همانطور که نتایج مطالعات دیگران هم نشان داده بود در روز چهاردهم این پاسخ ها به حداکثر میزان خود می رسد (۱ و ۱۲). به علاوه نتایج نشان داد که هایپرآلژزیای حرارتی در مدل CCI بیشتر و بارزتر خود را نشان می دهد و آلودینیای مکانیکی در مدل SNI بارزتر است، هرچند که به لحاظ آماری اختلاف آلودینیای مکانیکی در گروه CCI با SNI معنی دار نمی باشد.

Bennett و Xie در سال ۱۹۸۸ در مدل CCI، تغییرات رفتاری را در درد گزارش دادند که مشابه بعضی از علائم سندرم درد نوروپاتیک در انسان بود [۲]. Bennett و Tal در سال ۱۹۹۴، در مدل CCI آلودینیای مکانیکی را در روز ۴ تا ۱۵ پس از نوروپاتی نشان دادند [۱۶]. Roytta در سال ۱۹۹۹ در مدل CCI نشان داد که علائم آلودینیای مکانیکی سه روز پس از نوروپاتی مشهود است ولی هایپرآلژزیای حرارتی مشاهده

(پدیده آلودینیا) و حرارتی دردناک (پدیده هایپرآلژزیای) نشان داد. مقایسه گروه sham با CCI در روزهای ۴، ۷ و ۱۴ بیانگر افزایش هایپرآلژزیای حرارتی و آلودینیای مکانیکی بود ($p < 0.05$) و ($p < 0.001$). قایسه گروه sham با SNI هم در روزهای ۴، ۷ و ۱۴ بیانگر افزایش آلودینیای مکانیکی و هایپرآلژزیای حرارتی بود ($p < 0.05$ و $p < 0.001$). در مقایسه هایپرآلژزیای حرارتی و آلودینیای مکانیکی بین گروه CCI با SNI در طی روزهای مورد آزمایش اختلاف معنی داری مشاهده نشد ولی در گروه SNI پاسخ آلودینیای مکانیکی زودتر و شدیدتر از CCI بود [نمودار ۱ و ۲]. در CCI هایپرآلژزی حرارتی با شدت بیشتری ظاهر شده است. مقایسه تغییرات حسی ناحیه Medial کف پا یا ناحیه مربوط به عصب صافنوس با مدل SNI (SNI_{saph}) و $sham_{saph}$ اختلاف معنی داری را در هایپرآلژزیای حرارتی و آلودینیای مکانیکی در روز ۴، ۷ و ۱۴ نشان داد ($p < 0.05$ ، $p < 0.01$ و $p < 0.001$). مقایسه تغییرات حسی ناحیه Lateral کف پا یا ناحیه مربوط به عصب سورال در مدل SNI (SNI_{sural}) با گروه sham ($sham_{sural}$) اختلاف معنی داری را در هایپرآلژزیای حرارتی و آلودینیای مکانیکی در روز ۴، ۷ و ۱۴ نشان داد ($p < 0.05$ و $p < 0.001$) [نمودار ۳ و ۴]. در مقایسه پاسخ گروه SNI_{saph} در ناحیه Medial (عصب دهی شده توسط عصب صافنوس) با SNI_{sural} ناحیه Lateral (عصب دهی شده توسط عصب سورال) تفاوت معنی داری در هایپرآلژزیای حرارتی و آلودینیای مکانیکی در روز ۴، ۷ و ۱۴ دیده شد ($p < 0.05$ ، $p < 0.01$ و $p < 0.001$) [نمودار ۳ و ۴]. مقایسه پاسخ گروه $sham_{saph}$ با گروه $sham_{sural}$ تفاوت معنی داری را در



شکل ۳- مقایسه پاسخ های رفتاری مرتبط با تابش اشعه مادون قرمز به کف پای حیوان در دو گروه SHAM و SNI در دو ناحیه متفاوت از کف پا که توسط دو عصب Saphenous و Sural دهی شده اند.

نمی‌شود [۱۵]. مطالعات دیگر هم نشان داده که آلودینیای مکانیکی از روز دوم تا دوازدهم پس از ایجاد نوروپاتی CCI شروع شده و تا هفته هشتم ادامه می‌یابد [۱۲]. همچنین Yamamoto و Yaksh در سال ۱۹۹۲ نشان دادند که حداکثر میزان هایپرآلژزیای بین روزهای ۷ تا ۱۴ پس از CCI اتفاق می‌افتد [۱۸]. بروز پدیده هایپرآلژزیای حرارتی نیز در روز هفتم تا چهاردهم پس از نوروپاتی نشان داده شده است [۱۲ و ۱۳]. نتایج بدست آمده در این پژوهش که نیز بیانگر ظهور آلودینیای مکانیکی و هایپرآلژزیای حرارتی در مدل CCI در فواصل روزهای ۴ تا ۱۴ می‌باشد و با نتایج Roytta, Tal و Bennett شباهت دارد. بروز هایپرآلژزیای حرارتی نیز با نتایج Bennett و Xie و نتایج Yamamoto و Yaksh که حداکثر میزان هایپرآلژزیای حرارتی را بین روزهای ۷ تا ۱۴ پس از نوروپاتی CCI گزارش کرده بودند مشابهت دارد.

مدل SNI، دیگر مدلی است که توسط Decosterd و همکارانش در سال ۲۰۰۰ ابداع شده است و پدیده آلودینیای مکانیکی و هایپرآلژزیای حرارتی را پس از نوروپاتی نشان داده است [۷]. Decosterd و همکارانش گزارش نمودند که پاسخ رفتاری در آلودینیای مکانیکی ناشی از افزایش حساسیت فیبرهای آوران آسیب ندیده می‌باشد. سایر تحقیقات نیز وجود دو پدیده آلودینیای مکانیکی و هایپرآلژزیای حرارتی را در مدل SNI نشان داده است [۶ و ۷]. مطالعات در مدل SNI نشان داده که آلودینیای مکانیکی سریعتر از هایپرآلژزیای حرارتی حاصل می‌شود [۶، ۷ و ۱۷]. در آزمایشات ما مدل SNI نیز بیانگر بروز هر دو پدیده آلودینیای مکانیکی و هایپرآلژزیای حرارتی بوده است که هر دو از روز چهارم پس از نوروپاتی آغاز گردیده و تا روز چهاردهم به اوج خود رسیده است. نتایج بدست آمده ما در مدل SNI در هر دو حالت، هایپرآلژزیای حرارتی و آلودینیای مکانیکی مشابه نتایج حاصل از کار Decosterd می‌باشد. همانطور که از نتایج این پژوهش بر می‌آید در هر دو مدل SNI و CCI، هایپرآلژزیای و آلودینیای از روز چهارم شروع شده و تا روز چهاردهم ادامه یافته بود. هایپرآلژزیای حرارتی در مدل CCI نسبت به مدل SNI بیشتر بود. آلودینیای مکانیکی نیز در مدل SNI بیشتر از مدل CCI بود، ولی به لحاظ آماری معنی دار نبود.

ازجمله علل تفاوت شدت ظهور این دو پدیده را می‌توان در تفاوت‌های زمینه‌ای متعددی جستجو کرد. شاید بتوان علت

تفاوت دو مدل را ناشی از فاصله محل نوروپاتی از DRG دانست و یا علت را در حضور درد التهابی در مدل CCI جستجو کرد. برخی مطالعات هایپرآلژزیای حرارتی را به علت کاهش فیبرهای قطور میلینه شده می‌دانند [۱۳]. Hand werker و همکارانش، گزارش دادند که فیبرهای A بتا عامل تولید آلودینیا می‌باشند، به طوریکه با مسدود کردن این فیبرها آلودینیا از بین می‌رود. فعالیت این فیبرها از طریق ارتباطات بین نورونی در گانگلیون‌های شاخ خلفی نخاع موجب فعالیت فیبرهای C گردیده که منجر به درک محرک غیر دردناک به عنوان محرک دردناک می‌شود [۱۰]. بنابراین بنظر می‌رسد که به علت ایجاد حساسیت مرکزی و فعالیت فیبرهای C و A بتا هایپرآلژزیای و آلودینیا بوجود می‌آید. چنانچه در مدل CCI لیگاتورها روی جریان خون اپینوریومی اثر گذاشته و آنرا مسدود کنند، ادم اندونوریومی و سپس تورم عصب ایجاد می‌شود، بیش از ۹۹ درصد فیبرهای میلین دار نوع A قطور (آکسونهای نورون حرکتی و حسی) و در حدود ۷۵ درصد فیبرهای میلین دار نوع A با قطر کمتر در ناحیه گره‌ها از هم گسیخته و از بین رفته و تنها حدود ۵۰ درصد فیبرهای C بدون میلین دست نخورده باقی می‌مانند، اکثر فیبرهای C مسئول حسهایی مانند درد، حرارت و لمس با آستانه پائین می‌باشند. در نتیجه آلودینیای مکانیکی و هایپرآلژزیای حرارتی را در مدل CCI می‌توان دید [۱]. در مدل SNI قسمت Lateral کف پای حیوان توسط عصب سورال قسمت Medial کف پا توسط عصب صافن که شاخه‌ای از عصب فمورال است عصب دهی می‌شود. مزیت مدل SNI آن است که می‌توان به بررسی مجزای نواحی مختلف کف پا پرداخت. مناطق آسیب دیده به تدریج از طریق آکسون‌های حسی‌ای که از عصب دست نخورده جوانه (sprout) می‌زنند عصب دهی می‌شوند (Doubell [۷]، نشان داد که در نوروپاتی مدل CCI عصب سیاتیک تعدادی از فیبرهای A بتا میلین دار عصب صافنوس جوانه زده و به ناحیه لامینای II نخاع می‌روند که با جسم سلولی نورون‌های مخصوص ارتباط با فیبرهای C و A دلتا سیناپس می‌دهند [۸]. در مدل CCI جوانه زدن عصب صافن می‌تواند موجب افزایش درد شود، در مدل SNI جوانه زدن عصب سالم می‌تواند درد را افزایش دهد [۷]. نقش عصب صافنوس در پاسخ به محرک‌های رفتاری در مدل CCI پیش از این مورد بررسی قرار گرفته است [۱]. به علت اینکه کف پای موش توسط سه شاخه مختلف از

- [7] Decosterd I, Woolf CJ, Spared nerve injury: an animal model of peripheral neuropathic pain. *Pain* 87 (2000) 149-158.
- [8] Doubell TP, Mannon RJ, Woolf CJ, Intact sciatic myelinated primary afferent terminals collaterally sprout in the adult rat dorsal horn following section of a neighboring peripheral nerve. *J Comp Neurol* 380 (1997) 95-104.
- [9] Dougherty PM, Garrison ChJ, Carlton SM, Differential influence of local anesthetic upon two models of experimentally induced peripheral mononeuropathy in the rat. *Brain Res* 570 (1992) 109-115.
- [10] Handwerker HO, Robal G, Psychophysiology of experimentally induced pain. *Physiol Rev* 73 (1993) 639-671.
- [11] Hansson PT, DDS Neuropathic pain: definition, epidemiology, classification and diagnostic work-up. *Pain, An updated review*, IASP press, 2005, p. 91-95.
- [12] Kim KJ, Yoon YW, Chung JM, Comparison of three rodent neuropathic pain models. *Exp Brain Res* 113 (1997) 200-206.
- [13] Mosconi T, Kruger L, Fixed-diameter polyethylene cuffs applied to the rat sciatic nerve induce a painful neuropathy: ultrastructural morphometric analysis of axonal alterations. *Pain* 60 (1998) 37-57.
- [14] Ro IS, Jacobs JM, The role of the saphenous nerve in experimental sciatic nerve mononeuropathy produced by loose ligatures: a behavioral study. *Pain* 52 (1993) 359-369.
- [15] Royta M, Wei H, Pertvaara A, Spinal nerve ligation induced neuropathy in the rat: sensory disorders and correlation between histology of the peripheral nerve. *Pain* 80 (1991) 161-170.
- [16] Tal M, Bennett GJ, Extra-territorial pain in rat with a peripheral mononeuropathy: mechano-hyperalgesia and mechano-allodynia in the territory of an uninjured nerve. *Pain* 57 (1994) 375-382.
- [17] Xie w, Strong JA, Meij JTA, Zang JM, Yul L, Neuropathic pain: Early spontaneous afferent activity is the trigger. *Pain* 116 (2005) 243-256.
- [18] Yamamoto T, Yaksh LT, Spinal pharmacology of thermal hyperalgesia induced by constriction injury of sciatic nerve excitatory amino acid antagonists. *Pain* 49 (1992) 121-128.

عصب سیاتیک به صورت مجزا و ناحیه ای عصب دهی شده است با استفاده از مدل SNI می توان آنالیز مجزای حساسیت منطقه پوستی عصب دهی شده توسط اعصاب سالم و مناطق با اعصاب آسیب دیده را داشت، لذا ما این مدل را انتخاب کرده و در نهایت نتایج را با مدل CCI مورد مقایسه قرار دادیم.

نتیجه گیری: بررسی رفتاری مدل های SNI و CCI پاسخهای پر قدرت حسی را نشان دادند که از نظر شدت پاسخ این دو مدل با یکدیگر متفاوت است و نواحی متأثر از هر دو شاخه عصب سورال و صافن در کف پا در نوروپاتی نوع SNI تحت تأثیر قرار می گیرد. لذا مدلهای متفاوت نوروپاتی می تواند مکانیسم های متفاوتی داشته باشد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از مرکز تحقیقات علوم اعصاب به جهت تأمین هزینه های این پژوهش و گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تشکر و قدردانی می نمایم.

منابع

- [1] Bennett GJ, Experimental neuropathic pain in animals: models and mechanisms. *Pain, An updated review*, IASP press, 2005, p.97-105.
- [2] Bennett GJ, Xie Y-K, A peripheral neuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 33 (1988) 87-108.
- [3] Bouhassira D, Attal N, Novel strategies for neuropathic pain. *Pain, An updated review*, IASP press, 2004, p. 299-309.
- [4] Choi Yoon YW, Na HS, Kim SH, Chung JM, Behavioral signs of ongoing pain and cold allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Pain* 59 (1994) 369-376.
- [5]Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R, Contribution of neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 52 (1993) 259-285.
- [6] Decosterd I, Allchorne A, Woolf JC, Differential analgesic sensitivity of two distinct neuropathic pain models. *Anesth Analg* 99 (2004) 457-463