**اصول بنیادی درد**

**تعریف درد**

بر اساس تعریف انجمن بین المللی درد، Pain به یک احساس(sensory) و تجربه روحی( emotional) ناخوشایند گفته میشود که در اثر آسیب بالقوه یا حقیقی به بافت ایجاد میشود و یا در هنگام توصیف وضعیت ،بیمار از اصطلاحات چنین آسیب هایی استفاده میکند .

دریافت درد نشاندهنده این است که آسیب بافتی رخ داده یا ممکن است در صورت ادامه تحریک رخ دهد. واضح است که درد برای حفظ سلامتی و بقا فرد مهم است.درد بواسطه هشدار به موجود زنده در مورد قریب الوقوع بودن آسیب سبب فعال شدن سیستم هشدار در فرد میگردد . این امر باعث میشود توجه موجود به سمت انجام رفلکسی برای قطع تحریک آسیب رسان و پرهیز از رفتار که منجر به آسیب میگردد سوق یابد. بدون توانایی برای دریافت درد ارگانیسم زنده نخواهد ماند. جهت توصیف احساس درد (pain) از صفات متفاوت مثل aching, throbbing, stabbing, pounding ، burning استفاده میشود.تمام آنها که ذکر شد در این صفت که ناخوشایند هستند مشترک میباشند.همانظور که هاوارد فیلد گفت:اگر چیزی ناخوشایند نیست میتواند درد باشد . بخاطر اینکه صفت ناخوشایندی با pain همراه است بیمار تمایل شدیدی دارد که از درد فرار کند یا اینکه آن را حذف کند.هرناراحتی( uncomfortable ) یا ناخوشایندی ای باید pain در نظر گرفته شود، اگرچه بیمار آنرا درد یا درد ناک نامگذاری نکند. بهرحال مقدار آسیب تحمل شده بوسیله بدن و درجه دردی که شخص گزارش میکند ممکن نیست با هم مرتبط باشند.برای مثال صدماتی که در وضعیتهای اورژانس رخ میدهد یا صدماتی که در حوادث ورزشی رخ میدهد ممکن نیست توسط فرد تا زمان اتمام شرایط هیجانی یا رویداد ورزشی به صورت درد احساس شود.

برخی عوامل دریافت درد توسط شخص را تحت تاثیر قرار میدهند که میتوان به فاکتورهای ژنتیکی،آسیب به سیستم عصبی،خلق وخوی بیمار و نتیجه ای که ممکن است آسیب وارده برای فرد ببار آورد اشاره کرد . ترکیبی از این فاکتورها تا حد زیادی تعیین میکند که چرا از بین دور بیمار علی رغم اینکه در معرض محرک آزار رسان مشابهی قرارگرفته اند ؛ یک بیمار درد مزمن را تجربه میکند ولی فرد دیگر این حالت را تجربه نمیکند . درد همیشه پدیده سابژکتیواست و هر شخصی بر اساس تجربه های قبلی که مرتبط به آسیب داشته است( مخصوصا در دوران طفولیت ) از اصطلاحات خاصی برای توصیف درد استفاده میکند. اگرچه درد معمولا با آسیب بافتی مرتبط است اما برخی افراد ممکن است دردی گزارش کنند که هیچ مدرکی دال بر آسیب بافتی یا سایر علتهای پاتوفیزیولوژیک وجود در بدن آنها وجود نداشته باشد.وقتی که درد در فقدان هر علت واضحی رخ میدهد معمولا فرض گرفته میشود که درد به دلیل سایکولوژیک میباشد.اما حتی درد با منشائ سایکولوژیک واقعی ست و باید از فرد پذیرفته شود که درد دارد.مقابله موثربا درد کرانیوفاسیال بسیار مشکل است چرا که این ناحیه داری مفاهیم سایکولوژیک ،روحی و بیولوژیک خاصی برا ی بیمار میباشد

درد نرمال یا درد فیزیولوژیک

درد ی که در نتیجه آسیب بافتی یا محرک آزار رسان شدید ایجاد میشود به عنوان درد نوسیسپتیو شناخته میشود و برای بقائ موجود ضروری میباشد.محل آسیب و نواحی اطراف آن یک منبع(source) درد هستند. این درد به عنوان درد نرمال و فیزیولوژیک شناخته میشوند و همراه با پاسخهای التهابی است که قسمتی از پروسه ترمیم میباشند. درد نرمال درد با تکمیل مراحل ترمیم بافت از بین میرود مگر اینکه آسیب غیر قابل برگشت به بافت وارد گردد

درد پاتوفیزیولوژیک

درد پاتوفیزیولوژیک اصطلاحی است که برای توصیف دردی بکار میرود که حتی وقتی تمام محرک آزار رسان متوقف شد و بافت آسیب دیده ترمیم یافت ادامه پیدا کند.درد پاتوفیزیولوژیک در نتیجه دیسفانکشن سیستم عصبی مرکزی و/یا محیطی که منجر به درد مزمن میشود ایجاد میگردد. وقتی درد به علت آبنرمالیتی در عملکرد سیستم عصبی ایجاد میگردد از اصطلاح درد نروپاتیک استفاده میشود.درد نروپاتیک میتواند به صورت خودبخود رخ دهد واز شدت اغراق آمیزبرخوردار است و به نظر نمیرسد دارای نقش حفاظتی یا ترمیمی باشد.درد فیزیولوژیک یا درد نوسیسپتیو به عنوان درد خوب در نظر گرفته میشود اما درد پاتوفیزیولوژیک یا نروپاتیک اغلب به عنوان درد بد در نظر گرفته میشود.

مدل بیوسایکوسوشیال بیماری Biopsychosocial Model of Disease:

برای سالهای زیادی تحت تاثیر افکار دیسکارت در قرن هفده ،بدن و ذهن دو مفهوم جدا از هم درنظر گرفته میشدند.این امر باعث شد که رویکرد بیومدیکال کلاسیک به درد شکل بگیرد که در نظر میگرفت که درد یک پدیده غیر ذهنی بوده و یک تجربه حسی در نظر گرفته میشد وجودآن نشاندهنده آسیب بافتی بود(هروقت درد وجود داشت بنابراین در بدن چیزی وجود دارد که درست کار نمیکند). بهرحال این مدل مکانییستیک از بیماری نمیتوانست برای بیمارانی که از دردهای ناتوان کننده رنج میبردند اما فاقد آسیب آشکاری در بدنشان بودند توضیحی فراهم آورد.این امر منتهی به مدل بیوسایکوسوشیال بیماری گردید که پیشنهاد میکرد که شخص یک واحد پیچیده است و بدن نمیتواند از ذهن جدا شود( the mind-body connection). این تعامل بین مراکز بالاتر مغز توضیحی برای جنبه های سایکولوژیک درد فراهم می آورد و تجربه درد درهر شخص باید به عنوان نتیجه ترکیبی از فاکتورهای تاثیر گذارنده بر آن مثل فاکتورهای بیولوژیک،سایکولوژیک و اجتماعی و فرهنگی در نظر گرفته شود.

درد و رنج

تحقیقات سایکولوژیکال تجربه درد را به دو جزئ تقسیم کرده است :جزئ sensory-discriminative وجزئ motivational-affective..جزئ sensory-discriminative درد قابل قیاس با حسهایی مانند بویایی یا بینایی میباشد که در کورتکس مغزی ارائه میگرددو شامل اجزائ مختلف در رابطه با تعیین محل،تعیین شدت و تمایز کیفیت تحریک آزار رسان میباشد.تععین محل محرک آزار رسان در پوست خیلی دقیق است و ودر بافتهای عمقی تر مانند مفاصل و عضلات از دقت کمتری برخوردار است و در احشائ نیز بینهایت ضعیف است.

بخاطرناخوشایندی همراه با درد بعد affective-motivational یک قسمت ضروری احساس درد میباشد.این بعد یا جزئ مربوط به رنجی است که همراه با درد وجود دارد و با احساسات ،انگیزه و رفتار درد مرتبط است. بعد affective-motivational چگونگی واکنش شخص به دریافت درد را در زمانیکه اطلاعات درد به مراکز بالاتر مغز میرسد (کورتکس مغزی،سیستم لیمبیک)را تحت تاثیر قرار میدهد.رنج یک پاسخ عاطفی است که بوسیله فاکتورهای سایکولوژیک مختلف مانند تجربیات قبلی،انتظارات،یا سوئ برداشتهای احتمالی در مورد درد تحت تاثیر قرار میگیرد.جزئ motivational-affective به نظر میرسد با شدت محرک آسیب رسان ارتباط نزدیک تری داشته باشد تا محل یا کیفیت محرک آسیب رسان .

درحالیکه به نظر میرسد تقسیم کردن تجربه درد به دو مولفه sensory-discriminative و motivational-affective مناسب و قابل قبول باشد برخی محققین وکلینیسینها عقیده دارند که این دیدگاه خیلی ساده انگارانه میباشد که بتواند وضعیت چند بعدی و پیچیده درد را توضیح دهد.درحال حاضر دانش بیشتری در مورد مسیرهای آناتومیک،مدیاتورهای شیمیایی و modulation ایمپالسهای درد که در بعد sensory-discriminative درد نسبت به بعد motivational-affective درد وجود دارد.

**طبقه بندی درد**

*شکل یک*

****

درد بر اساس منشائ آن میتواند به دو نوع نوسیسپتیو و غیر نوسیسپتیو تقسیم بندی شود.به شناسایی محرک آزار رسان نوسیسپشن (Nociception )گفته میشود.یک محرک آزار رسان میتواند مکانیکی،حرارتی یا شیمیایی باشد و باید دارای شدت کافی باشد تا بتواند باعث آسیب بافتی شود یا اینکه به صورت بالقوه اگر محرک ادامه پیدا کند باعث آسیب بافتی گردد.سیستم حسی درد بوسیله هشدار دادن به شخص در مورد وجود محرک بالقوه آسیب رسان دارای یک نقش حفاظتی برای فرد است که مانع از آسیب بیشتر به شخص میگردد.

در گروه درد نوسیسپتیو( nociceptive ) درد سوماتیک و درد احشائی قرار میگیرند.درد سوماتیک ناشی از تحریکات مضر به بافتهایی است که ساختار بدن را تشکیل میدهند.اینها شامل استخوانها،عضلات،مفاصل،لیگامنتها و تاندونها و همچنین جمجمه و پوششهای مننژ مغز و طناب نخاعی میباشند. درد سوماتیک میتواند به درد سوماتیک عمقی و سطحی تقسیم شود.درد سوماتیک سطحی عمدتا شامل درد حاد مانند درد ضایعات پوستی ، یا در نواحی اوروفاسیال،درد یک ضایعه موکوجمجیوال میگردد.درد سوماتیک سطحی دارای کیفیتی واضح و تحریک کننده است ومعمولا مشکل تشخیصی یا درمانی خاصی ایجاد نمیکند. درد سوماتیک عمقی از ساختارهای عمقی تر منشائ میگیرد و دارای کیفیتی کسل کننده،عمقی و دپرس کننده است. در ناحیه اوروفاسیال این دسته شامل سندرومهای مختلف درد ماسکولواسکلتال میباشد که مفصل تمپورومندیبولار وعضلات گردنی و جوشی مربوطه را تحت تاثیر قرار میدهد.سندرمهای درد عمقی (مثل درد مایوفیشیال) به وفور باعث نمایش اثرات secondary central nervous system (CNS) excitatory میشوند که ممکن است کلینیسین را گیج کنند.این اثرات ثانویه میتواند شامل درد ارجاعی به نواحی دوردست دیگر و اثرات اتونومیک موضعی مثل اشکریزش،ادم و فلاشینگ پوست باشد.بخاطر اینکه محلی که درد احساس میشود ممکن است نشان دهنده منبع واقعی درد نباشد تشخیص درد سوماتیک عمقی بسیار گیج کننده است.

**درد نروپاتیک** بوسیله آبنرمالیتی ساختمانی یا عملکردی در خود سیستم عصبی ایجاد میگردد.برخلاف درد سوماتیک درد نروپاتیک به صورت خودبخود ایجاد میشود ونیازی به وجود محرک آزار رسان ندارد.درد نروپاتیک میتواند به دو دسته تقسیم شود درد اپیزودیک و درد پیوسته. صفت ویژه درد نروپاتیک اپیزودیک شامل رگباری از دردهای خنجری کوتاه مدت میباشد که در طول وراستای انشعاب یکطرفه عصب درگیررخ میدهد (نورالژی تری ژمینال).درد سوزشی، constant, dull, aching جزئ صفات مشخصه نورالژی پیوسته است.برخی دردهای نروپاتیک پیوسته بوسیله سیستم عصبی سمپاتیک ادامه میابند که بنام sympathetically maintained pain (SMP). نامیده میشوند.

در برخی طبقه بندی ها در دسته دردهای غیر نوسیسپتیو درد سایکوژنیک قرار داده شده است.درد سایکوژنیک به دردی اطلاق میشود که به علت سایکولوژیک ایجاد میگردد.این درد بواسطه محرک آزاررسان یا آبنرمالیتی در سیستم عصبی ایجاد نمیگردد.علت فیزیولوژیک خاصی برای درد قابل پیدا کردن نمیباشد.درد سایکوژنیک در بسیاری از نواحی مختلف ممکن است دیده شود که محل آن در طی پروسه بیماری ممکن است تغییر کند.ارتباط آناتومیک بین منبع درد و محل درد وجود ندارد و بیماربه صورت اغراق آمیزی شدت درد خود را بالا گزارش میکند .پاسخ به درمان اغلب متناقض میباشد.برخی بیماران چندین پروسه جراحی را برای حذف دردشان متحمل شده اند.درحال حاضر "درد سایکوژنیک " اصطلاح مناسبی برای توصیف وضعیت بیمار به حساب نمی آید و بندرت مورد استفاده واقع میشود.بهرحال پذیرفته شده است که هر دردی که بیمار تجربه میکند خواه به علت آسیبهای بافتی باشد یا به خاطر دلایل سایکولوژیک باید از طرف پزشک به عنوان وجود درد پذیرفته شود.

درد بر اساس مدت زمان وجود آن به دو نوع مزمن و حاد تقسیم بندی میشود.بخاطر اینکه دوره های زمانی متفاوتی در مقالات بیان شده،خط تقسیم بین دو نوع درد تا حدودی نامشخص میباشد.به طور کلی درد مزمن به دردی اطلاق میشود که بیش از مدت زمان دوره ترمیم ادامه پیدا کند.در کاربرد کلینیکی دوره زمانی میتواند از یکماه تا بیش از شش ماه متفاوت باشد.برای دردهای غیر بدخیم معمولا سه ماه برای تمایز این دو وضعیت(درد مزمن از درد حاد) از هم استفاده میشود.

در پاسخ به آسیب بافتی تغییراتی در CNS ممکن است رخ دهد که به عنوان نوروپلاستیسیتی مرکزی شناخته میشود وممکن است باعث طولانی شدن و ادامه درد بعد از یک آسیب حاد گردد.نمونه هایی از سندرمهای درد که تحت عنوان درد مزمن طبقه بندی میشوند عبارتند از آرتریت روماتوئید،استئوآرتریت، تنگی نخاع و سندرمهای بدام افتادن عصب.اما درمورد حملات مکرر میگرن و نورالژی تری ژمینال چه باید گفت؟چونکه این حالات دارای اپیزودهایی ازدرد میباشند که توسط دوره هایی از پسرفت درد از هم جدا شده اند .این دردها یک وضعیت دشوار در انجام طبقه بندی فراهم میکنند.قطعا این دردها براساس مداومت در یک دوره زمانی طولانی مزمن تلقی میشوند اما آنها میتوانند به عنوان درد حاد نیز در نظر گرفته شوند چراکه هر اپیزود دوره زمانی کوتاهی ادامه پیدا میکند.چونکه این حالات دارای نماهای مشترک از درد مزمن و حاد هستند بهتر است به عنوان recurrent pain disorders. طبقه بندی شوند.

اگرچه تعریف کلاسیک از درد مزمن به صورت دردی است که بیش از دوره ترمیم نرمال بافت ادامه پیدا کرده است منتها برخی انعطاف پذیری نیز در این مورد پیشنهاد شده است.مهم است که در نظر گرفته شود که با روشهای معمول که برای کنترل درد حاد استفاده میشود درد مزمن قابل مدیریت نیست.همانطور که درد به سمت مزمن شدن حرکت میکند مشکلات سایکولوژیک و رفتاری رخ میدهد که باعث تغییر در تجربه درد شده و اهمیت بیشتری پیدا میکند.

درد سوماتیک(نوسیسپتیو) SOMATIC (NOCICEPTIVE) PAIN

نوسیسپشن Nociception:

شناسایی محرکی که به بافت آسیب وارد میکند یا اینکه بافت را تهدید به آسیب میکند به عنوان نوسیسپشن نامیده میشود. نوسیسپشن یک پروسه نروشیمیایی میباشد که قادر است اطلاعات بالقوه درد را از رسپتورها در محیط به سیستم عصبی مرکزی منتقل کند.تنها در صورتی که این اطلاعات به مراکز بالاتر مغز برسد(تالاموس،کورتکس،ساختارهای لیمبیک) به عنوان درد توسط بیمار درک میگردد.نوسیسپشن معادل درد نیست،درد نیاز به وجود مغز دارد درحالیکه نوسیسپشن نیازی به وجود مراکز بالاتر ندارد.

بهرحال شدت درد ضرورتا ارتباطی با مقدار آسیب بافتی ندارد.دردهای تجربه شده توسط یک محرک خاص در شرایط مختلف، متفاوت است و وابسته به چندین فاکتور دارد .فاکتورهایی مثل :وضعیت بافت درگیر قبل از وارد شدن محرک(مثل نرمال ویا ملتهب)،شدتی که آسیب رخ میدهد و وضعیت روحی شخص در این امر نقش دارند.بعلاوه پروسه نوسیسپتیو در طول مسیر انتقال درد به سیستم عصبی مرکزی دچار تغییر میشود و ممکن است اطلاعات بالقوه درد تشدید یا کاهش یابد یا حتی مهار شوند.برای فهم اینکه چگونه یک محرک آزار رسان درد ایجاد میکند ضروری است به مسیری که سیگنالهای نوسیسپتیو طی میکنند تا به مقصد شان در کورتکس مغز برسند مروری صورت گیرد.

آناتومی فانکشنال سیستم عصبی

سیستم عصبی را میتوان به سیستم عصبی مرکزی که شامل مغز و نخاع است و سیستم عصبی محیطی که شامل سیستم عصبی اتونومیک و سوماتیک است تقسیم بندی کرد.جزئ سوماتیک به عضلات ،مفاصل،وپوست بدن عصب رسانی میکند و اجازه میدهد که شخص به صورت ارادی به سیگنالهای حسی محیط خارجی پاسخ دهد.این جزئ شامل دوازده جفت عصب کرانیال، 31 جفت عصب نخاعی وگنگلیون های مرتبط با این اعصاب میباشند.ساختمانهایی که تحت کنترل ارادی نیستند مانند عضلات قلب و عضلات صاف و دیواره عروق(احشا) و همچنین بیشتر غدد و ارگانهای بدن تحت تاثیر سیستم عصبی اتونوم میباشند. سیستم عصبی اتونوم بوسیله کنترل غیر ارادی در راستای حفظ هموستاز در محیط داخلی بدن عمل میکند.سیگنالهای حسی دریافت شده بوسیله سیستم عصبی سوماتیک به صورت ارادی دریافت میشود اما بیشتر فعالیت سیستم عصبی اتونوم ارادی نیست.

تمام ارگانیسمهای زنده از سلولهایی ساخته شده اند.به صورت مشابه بافت عصبی نیز از این واحد بنیادی تشکیل یافته شده ومیتواند به دو دسته گسترده تقسیم شوند سلول عصبی یا نرون و سلولهای حمایت کننده.نرونها برای انتقال سیگنالهای الکتریکی(ایمپالسها) در یک فاصله طولانی تخصص یافته اند.آنها با دیگر نرونها تعامل میکنند تا فعالیت آنها را تحت تاثیر قرار دهند و همچنین به عضلات، ارگانها و غدد بدن متصل میشوند و بر روی فانکشن این بافتها اثر میگذارند.در مغز نرونها توسط سلولهای حمایت کننده که از سلولهای نروگلیال یا گلیا تشکیل شده اند پوشیده میشوند.سلولهای گلیا به صورت کامل متفاوت از سلولهای عصبی هستند.آنها سلولهای کوچکتری هستنند و فاقد دندریتیک و اکسون(که نرونها را قادر میسازند با یکدیگر ارتباط برقرار کنند) میباشند.اگر چه گلیا توان انتقال ایمپالسهای عصبی را ندارند و مستقیما در انتقال سیگنالها نقشی ندارند با وجود این با فراهم کردن ساپورت متابولیک برای نرونها به آنها کمک میکنند تا توانایی شان را برای انتقال ایمپالسهای عصبی حفظ کنند.سه نوع سلول گلیال بنامهای آستروسیت،الیگودندروسیت، ومیکروگلیا وجو دارد.الیگودندروسیت بویژه در تشکیل میلین در اطراف آکسون نقش دارد .میلین باعث افزایش سرعت هدایت ایمپالسهای عصبی میشوند.

نرون:

واحد عملکردی بنیادی در سیستم عصبی محیطی و مرکزی نرون(یا سلول عصبی) میباشد که از جسم سلولی و زوائد پروتوپلاسمیک بنام دندریت ها و اکسونها تشکیل یافته است.دندریتها فیبرهایی کوتاه و شاخه شاخه هستند و ایمپالسها را به سمت جسم سلولی منتقل میکنند.بنابراین آنها رسپتورهای اختصاصی برای دریافت اطلاعات دیگر نرونها را دارند.بخاطر اینکه بیشتر نرونها دارای دندریت های متعدد هستند یک نرون میتواند از هزاران نرون دیگر اطلاعات دریافت کند که بستگی به میزان پیچیدگی شاخه های آن دارد .

اکسون یا فیبر عصبی، فیبر منفرد طویل است که از جسم سولی عصب شروع میشود وپیامهارا به دور از جسم سلولی هدایت میکند.آنها برای هدایت سیگنال و ارتباط با نرونهای دیگر از طریق خود تولیدی امواج یا ایمپالسهای الکتریکی که به عنوان action potential شناخته میشوند تخصص یافته اند.ایمپالسها معمولا در یک جهت هدایت میشوند ومعمولا جهت ایمپالسها از جسم سلولی ودرراستای اکسون برای اتصال به دندریت های نرون مورد نظر درمحل سیناپس میباشد..طول اکسون بسته به محل و نوع نرون که آنها به آن متصل میشوند فرق میکنند.برای مثال در مغز یک اکسون ممکن است تنها چند میلیمتر طول داشته باشد در حالیکه اکسونی که از طناب نخاعی انسان به پا میرود طولش به چند متر میرسد.اکسون دارای قطرهای مختلف است و ممکن است میلینه یا غیر میلنه باشد که این امر سرعت هدایت پیامهارا در اکسون تحت تاثیر قرار میدهد

*شکل دو:اتصال بین اکسون نرون یک با دندریت نرون دو*



در میان اکسون میکروتوبولها یا میکرو فیلامنتهایی موجود میباشند که در طول اکسون حرکت میکنند و اجازه انتقال مولکولهای مختلف مانند پپتیدها و پروتئینها را به طرف واز طرف جسم سلولی میدهند.این سیستم axon transport system اجازه حرکت نوروترانسمیترها را در دو جهت میدهد:در جهت نرمال و مرکزی به سمت محل سیناپس (orthodromically)) و در جهت محیطی به انتها antidromically)).درحالیکه انتقال الکتریکی ایمپالسهای عصبی خیلی سریع است و در عرض چند ثانیه رخ میدهد انتقال مواد توسط اکسون میتواند چندین ساعت یا حتی روز برای رسیدن به مقصدشان طول بکشد.

همگرایی نرونهای آوران از ساختمانهای عمقی بدن بسیار شایعتراز همگرایی نرونهای پوستی میباشد و احتمالا این دلیلی برای ویژگی های خاص درد ویسرال یا عضلانی ( لوکالیزاسیون خفیف و ماهیت منتشر درد ) در برابر درد بپاخواسته از ساختارهای پوستی است.غیر معمول نیست که اختلال در ارگان داخلی به صورت درد در نواحی پوستی دریافت گردد.یک مثال رایج آنژین میباشد(درد عضلات قلب) که به صورت درد در دیواره فوقانی قفسه سینه که به سمت بازو ودست سمت چپ و گاهگاهی مندیبل تیر میکشد.

اعتقاد وجود دارد که اساس نروآناتومیکال برای درد ارجاعی تریگر پوینت مایوفیسیال، همگرایی میباشد .این تئوری بنام تئوری convergence-projection theory نامیده میشود و در این تئوری بیان میشود که اگر فیبرهای آوران از دو منبع متفاوت دارای تماس سیناپتیک مشترک با یک second-order neuron باشند درد ارجاعی میتواند رخ دهد.یک مثال ابتدایی در ناحیه کرانیوفیسیال وقتی است که بیمار درد را در ناحیه قدام تمپورال احساس میکند در حالیکه منبع واقعی درد تریگر پوینت مایوفیشیال درعضله تراپزیوس فوقانی در همان سمت میباشد.

اجسام سلولی عصب به صورت گروهی در یک محل جمع میشوند. در CNS این گروه از اجسام سلولی عصبی به عنوان nuclei نامیده میشود. بخاطر اینکه این تجمع nuclei (هسته) در مغز و طناب نخاعی فاقد پوشش میلینی هستند ، به صورت خاکستری به نظر میرسند و به عنوان ماده خاکستری شناخته میشوند.در ارتباط نزدیک به هسته فیبرهای عصبی نیز وجودارند که غالبا میلینه هستند و به نظر سفید میرسند وبه عنوان ماده سفید شناخته میشوند.در سیستم عصبی محیطی گروهی از اجسام سلولی میتوانند در مسیر عصب محیطی در یک نقطه جمع شده و بنام گنگلیون شناخته میشوند.

**فیبرهای عصبی**

نرونها توانایی هدایت ایمپالسهای الکتریکی را در یک فاصله طولانی دارند تا به سلول عصبی دیگر برسانند.نرونها یا اعصاب بر اساس بافتی که به آنها عصب رسانی میکنند تقسیم بندی میشوند :اعصاب سوماتیک به عضلات، مفاصل، تاندونها و پوست بدن عصب دهی میکنند در حالیکه ارگانهای داخلی بدن و و عروق خونی توسط اعصاب ویسرال عصب رسانی میشوند.فیبرهای حسی فیبرهای آوران هستند که ایمپالسها را به سمت CNS هدایت میکنند ومیتواند به دو گروه تقسیم شود : general somatic afferents وgeneral visceral afferents . هر دو گروه اطلاعات درد ، حرارت، لمس، فشار، لرزش و پروپریوسپتیو را از رسپتورهای حسی در ارگانهای مربوطه را منتقل میکنند.

فیبرهای حرکتی وابران هستند و ایمپالسها را به دور از CNS منتقل میکنند. فیبرهای General somatic efferent عضلات اسکلتی مخطط را عصب رسانی میکنند و شامل فیبرهایی است که از متونرونهای گاما و بتا و آلفا منشائ میگیرند.فیبرهای General visceral efferent از فیبرهای اتونومیک postganglionic وpreganglionic تشکیل شده است.این فیبرها مسئول تنظیم ترشح غدد و عصب رسانی به عضله قلبی و عضلات صاف هستند..در میان CNS فیبرهای عصبی که دارای منشائ مشترک هستند در nerve tract باهم طی مسیر میکنند .در میان سیستم عصبی محیطی دستجات فیبرهای عصبی به عنوان nerves،nerve roots و nerve trunks نامیده میشود.

عصب رسانی حسی و حرکتی به سر وگردن بوسیله اعصاب کرانیال صورت میگیرد.این نرونها از کرانیوم خارج شده وعصب رسانی حسی وجرکتی برای سر وگردن فراهم میکند.اینها شامل عضلات ارادی و غیر ارادی و حسهای اختصاصی و عمومی میباشد.

نرونها دارای توانایی انتقال ایمپالسها الکتریکی در یک فاصله طولانی هستند و وبا دیگر نرونها در ناحیه سیناپس مرتبط میشوند.تمام سیناپسها بین نرونهای آوران(حسی) در ماده خاکستری CNS رخ میدهند و اتصال بین فیبرهای حسی در بیرون CNS (در محیط) غیر نرمال و پاتولوژیک محسوب میگردد.بهرحال در سیستم عصبی اتونومیک سیناپس بین فیبرهای پست گنگلیونیک و پره گنگلیونیک وابران در گنگلیون اتونومیک رخ میدهد که در بیرون CNS رخ میدهد.از طریق سیناپسها نرونها این توانایی را دارند که بر روی فانکشن بافتهای دیگر بدن کنترل داشته باشند

**نرونهای آوران اولیه**

نرون آوران اولیه (حسی) بافتهایی مانند پوست،عضلات و مفاصل را عصب رسانی میکند و و اطلاعات حسی را به CNSهدایت میکنند.هر نرون آوران اولیه دارای یک فانکشن اختصاصی میباشد و بر اساس اندازه و سرعتی که ایمپالسها را هدایت میکند عملکرد نرونها متفاوت است.یک فیبر عصبی بزرگ مقاومت الکتریکی کمتری در برابر عبور اکشن پتانسیل فراهم میکند.بنابراین اکسونهای بزرگتر سرعت هدایت سریعتری دارند.وجود غلاف میلین باعث میشود که فیبرعصبی ایمپالسها را سریعتر و به صورت موثرتر منتقل کند.بیشتر نرونهای اولیه آوران نوسیسپتیو عبارتند از فیبرهای C غیرمیلینه یا A دلتا میلینه هستند که فیبرهایی با قطر کوچک هستند.

فیبرهای میلینه و با قطر بزرگتر که عبارتند از A الفا ،A بتا،و A گاما سرعت هدایت بالایی دارند و ایمپالسهای پروپریوسپتیو و حسی را به CNS منتقل میکنند.بهرحال این فیبرهای میلینه بزرگ نمیتوانند بین محرک آسیب رسان و غیر آسیب رسان تمایز قائل شوند و به صورت نرمال قادر نیستند اطلاعات نوسیسپتیو(تعیین درد) را به CNS منتقل کنند . این فیبرها اساسا در عملکرد عضلات اسکلتی نقش دارند.

نقش فیبرهای A بتا در درد به صورت ویژه ای جالب است.به صورت نرمال این فیبرها تنها اطلاعات غیر نوسیسپتیو مانند لمس آهسته را منتقل میکنند.بهرحال به عنوان نتیجه التهاب یا آسیب عصبی فیبرهای A بتا میتوانند ظرفیت انتقال ایمپالسها یی را کسب کنند که ممکن است در CNS به عنوان درد تفسیر شوند .بنابراین وقتی که یک محرک به صورت نرمال دردناک نیست(لمس آهسته) باعث درد میشود به این وضعیت آلودینیا گفته میشود.آلودینیا به عنوان زیر مجموعه هایپرآلژزیا قرار میگیرد که یک پاسخ درد ناک بیش از حد یا اغراق آمیز به یک محرک آزاررسان است.

رسپتورهای حسی

در انتهای محیطی نرونهای اولیه آوران رسپتورهای حسی قرار گرفته اند که تحریکات شیمیایی و فیزیکی را به ایمپالسهای عصبی تبدیل میکنند.چهار modalities: سوماتیکی مجزا وجود دارد:درد،حرارت،پروپریوسپتیو و لمس آهسته.خصوصیات رسپتورکیفیت محرک را تعیین میکند .برخی رسپتورهای حسی دارای کپسولهای اختصاصی هستند که آکسون را پوشانده است این رسپتورها به لمس،فشار یا حرارت پاسخ میدهند.سایر رسپتورهای حسی فاقد این پوشش اختصاصی هستند و به عنوانFree (bare) nerve endings. نامیده میشود.برخی از این free nerve endings به محرک اوروفاسیال مضر پاسخ میدهند و به عنوان نوسیسپتور عمل میکنند.این رسپتورها با فیبرهای C و A دلتا مرتبط هستند. تحقیقات نشان داده است که در اعصابی که به عضلات جونده و TMJ میروند الیاف آوران با قطر کوچک فراوانی وجود دارد

نوسیسپتورها:

نوسیسپتورها نرونهای آوران اولیه هستند که دارای انتهای حسی آزاد میباشند وقادرند به صورت انتخابی به محرکهای آسیب رسان پاسخ دهند. آنها دارای دو شاخه هستند :یکی از شاخه ها به سمت بافت محیطی حرکت میکند یعنی جایی که وجود محرک آزار رسان را تشخیص میدهد و شاخه دیگر به داخل سیستم عصبی مرکزی توسعه میابد(مغز و طناب نخاعی. ( در بین دو شاخه جسم سلولی نرون قرار دارد.

بخاطر فقدان انتهای اختصاصی ، نوسیسپتورها بر اساس فیبرهای آوران اختصاصی و نوع تحریکی که باعث پاسخ میشود نام گذاری شده اند.تحت حالت نرمال درد تنها وقتی رخ میدهد که نوسیسپتورها تحریک شوند.تحریک سایر فیبرهای آوران منجر به احساس درد نخواهد شد.مهمترین نوسیسپتورها عبارتنداز1:فیبرA دلتای میلینه نازک 2:فیبرC پلی مدل غیر میلینه و 3: نوسیسپتورهای silent" یا .sleeping

نوسیسپتورهای A دلتا به تحریکات حرارتی و مکانیکی پاسخ میدهند و ایمپالسها را با سرعت 2.5 تا 25 متر بر ثانیه منتقل میکنند.اینجا دو نوع نرون آوران اولیه نوسیسپتیو A دلتا وجود دارد :مکانورسپتورهای high-threshold که به تحریکات مکانیکی شدید مثل نیشگون پاسخ میدهند و رسپتورهای مکانوترمال A دلتا که به حرارت شدید ومحرک مکانیکی قوی پاسخ میدهند.

نوسیسپتورهای پلی مدل C فراوانترین فیبرهای عصبی هستند و غیر میلینه میباشند ودارای سرعت هدایت پایین یعنی کمتر از 2.5 متر بر ثانیه هستند. این فیبرها پل مدل نامیده شده اند بخاطر اینکه به تحریک شیمیایی و همچنین تحریک مکانیکی وحرارتی شدید پاسخ میدهند.وقتی درد در عضله ایجاد میگردد این احسا س درد اساسا بواسطه نوسیسپتورهای پلی مدل C ایجاد شده است.فیبرهای C شامل دو گروه بزرگ میباشند: یکی که محتوی نوروپپتیدهایی است که در انتقال ایمپالسهای نوسیسپتیو نقش دارند و دیگری که محتوی این نوروپپتیدها نیست.

*جدول یک:فیبرهای آوران هدایت کننده درد.A دلتا و C ایمپالسهای نوسیسپتیو را به second-order neurons در CNSهدایت میکنند.اگر این ایمپالسها به کورتکس سوماتوسنسوری برسند به صورت درد احساس خواهند شد. فیبرهای A بتا به صورت نرمال احساس لمس را منتقل میکنند.بهرحال اگر فیبرهای A بتا حساس شوند لمس خفیف باعث ایجاد پاسخ دردناک میگردد(آلودینیا)*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| فیبر | آناتومی | سرعت | محرک |
|  |  |  |  |
| A بتا | بزرگ و با میلین ضخیم | 40 تا 70 متر بر ثانیه | سبک،مکانیکال |
| A دلتا | کوچک با میلین نازک | 2.5 تا 25 متر بر ثانیه | مکانیکال شدید،حرارت |
| فیبر C | کوچک،غیر میلینه | نیم تا دو ونیم متر بر ثانیه | حرارتی مکانیکی شیمیایی |

نوع دیگر فیبرهای آوران اولیه غیر میلینه که بنام نوسیسپتور silent شناخته میشوند در پوست و بافت ویسرال و سوماتیک عمقی وجود دارند. این نوسیسپتورها معمولا در بافت سالم خاموش هستند وپاسخی به محرک مکانیکال یا حرارتی نمیدهند.بهرحال آنها به صورت شیمیایی به ترکیبات دردزای مختلف که در مدت پروسه التهابی بدنبال آسیب بافتی رها میشوند حساس میباشند.با قرار گرفتن در معرض این مواد شیمیایی این نرونها که به صورت نرمال به تحریکات مکانیکی غیر حساس میباشند قابلیت پاسخ به محرکات مکانیکی را پیدا میکنند.نوسیسپتورهای Silent تنها به محرکات آسیب رسان با شدت بالا پاسخ میدهند و اعتقاد وجو دارد که در اصل الیاف C اولیه هستند. این نوسیسپتیو های خاموش با اضافه کردن اینپوت(input) نوسیسپتیو بیشتر به CNS (اضافه بر اینپوت نوسیسپتیوی که توسط A دلتا وفیبر C به CNS وارد می شود) میتوانند سبب افزایش پاسخ دهی نرونهای CNS به تحریکات مکانیکی شوند.این پاسخ CNS به عنوان central sensitization شناخته میشود وبه انتشار و دوام درد کمک میکند.

درد اولیه و درد ثانویه

بخاطر اینکه فیبرهای عصبی A دلتا دارای سرعت هدایت سریع میباشند آنها با احساس اولیه درد یا درد سریع رابطه دارند..این درد کوتاه است و به آسانی فابل لوکالیزه کردن است و اغلب به عنوان درد sharp, stabbing, prickly, bright توصیف میگردد.احساس درد آهسته یا ثانویه بوسیله فیبرهای C منتقل میشود و دارای کیفیتی منتشر و گنگ ،عمقی وسوزشی هستند.

میدان پذیرش

وقتی که نرون آوران اولیه به ناحیه ای که باید عصب رسانی کند میرسد شاخه شاخه شده و با رسپتورهای حسی زیادی ارتباط دارد.این ناحیه از بافت محیطی در بدن که بوسیله نرونهای اولیه آوران عصب رسانی میشود به عنوان receptive field شناخته میشود.رسپتورهای حسی اختصاصی شامل رسپتورهای کپسوله و انتهاهای آزاد عصب میباشند که تعداد بسیاری از آنها به عنوان نوسیسپتور عمل میکند.در میان میدان پذیرش نرون حسی سوماتیک یک محرک پاسخ حسی را در سلول یا آکسون آن بر می انگیزد.ناحیه ای از پوست که بوسیله اکسون حسی یک ریشه پشتی منفرد یا معادل آن در سیستم تری ژمینال عصب رسانی میشود بنام درماتوم شناخته میشود.درماتوم در میان افراد با هم فرق میکند و اورلپ قابل توجهی در لمس ،فشارو ارتعاش در مقایسه با درد و حرارت وجود دارد .وقتی بافت عصب رسانی شده عضله باشد آن ناحیه به عنوان میوتوم شناخته میشود.

*شکل سه: (a)میدان پذیرش شاخه های مندیبولار،ماگزیلاری و افتالمیک عصب تری ژمینال واعصاب گردنی فوقانی.(b) الگوی پوست پیازی ار درماتوم ها.(c)ارتباط ساب نئوکلئوس کادالیس و اینپوت از درماتومهای صورت که به ترتیب عددی شماره گذاری شده است.توجه کنید که همگرایی پروسه مرکزی اعصاب کرانیال هفت ،نه، وده و اعصاب گردنی فوقانی c2،c3، و c4 در داخل هسته تری ژمینال*



اما فرضیه و مفهوم میدان پذیرش CNS را نیزدرگیر میکند . به صورت اختصاصی یک مخزن نرون مرکزی در trigeminal brain stem complex (معادل نخاعی شاخ پشتی) معرف انتهای آکسونهای محیطی میباشد.در حالیکه انتهای شاخه شاخه اکسون نسبتا ثابت میباشد میدان پذیرش نرون میتواند به سرعت و در نتیجه تغییر ات دراماتیک در قوه ادراک تغییر کند.به عنوان مثال بدنبال التهاب به خاطر تغییر در مکانیسم های پروسسینگ مرکزی(سنترال سنسیتیزاسیون) یک میدان پذیرش میتواند اندازه اش افزایش یابد.اکنون تعداد بیشتری ار نرونها میتوانند بوسیله محرک فعال شوند و درد به بیرون از محل اولیه آسیب منتشر گردد.بنابراین میدان پذیرش میتواند به صورت عملکردی و همچنینین آناتومیکی تعریف شود.

به صورت جالبی تعداد مکانورسپتورهای حسی در نوک انگشت بیشتر از دست یا بازو میباشد.در نتیجه وقتی دو نقطه به صورت همزمان در نوک انگشتان تحریک شوند two-point discrimination)) مغز این توانایی را دارد که بین این دو نقطه تحریک در زمانیکه فاصله دو نقطه در حد دو میلیمتر است تمایز بگذارد.بهرحال وقتی همان دو نقطه به بازو وارد شود مغز تنها وقتی میتواند بین آن دو تمایز قائل شود که فاصله آنها 40 میلیمتر یا بیشتر باشد.تست تمایز دو نقطه اغلب زمانی بکار میرود که از یک ناحیه دچار دیسفانکشن حسی در صورت یا سایر قسمتهای بدن mapping صورت گیرد.

سیستم تری ژمینال

احساس درد در ساختارهای خارج دهانی و داخل دهانی ناحیه سر و صورت بوسیله عصب تری ژمینال به CNS منتقل میگردد.عصب تری ژمینال یک عصب کرانیال ترکیبی است و محتوی الیاف حرکتی و حسی عمومی است .فیبرهای حسی به قسمتهای قدام صورت ،دندانها، غشائ مخاطی دهان و حفره بینی ،ملتحه، دورا متر مغز، و عروق خونی داخل و خارج کرانیال عصب رسانی میکند.فیبرهای حرکتی به عضلات جویدن،تنسور تیمپانی،تنسور پالاتین،مایلوهایوئید و بطن قدامی دیگاستریک عصب رسانی میکند.

هر سه شاخه عصب تری ژمینال (افتالمیک، ماگزیلاری و مندیبولار) در سطح پل مغزی وارد CNS میشوند. جسم سلولی نرونهای آوران اولیه first-order neurons) ) عصب تری ژمینال در گنگلیون تری ژمینال (گسرین،سمیلونار) قرار گرفته که این گنگلیون در حفره مکلز در حفره میانی کرانیال واقع شده است.بهرحال اجسام سلولی الیاف عصب آوران پریودنتال که پروپریوسپشن را وساطت میکند و همچنین الیاف اولیه دوکی عضلات جونده در هسته مزانسفالیک تری ژمینال قرار گرفته است.

عصب رسانی حسی صورت بسیار اختصاصی تر از سایر نواحی بدن میباشد.اطلاعات حسی صورت و دهان (به غیر از پروپریوسپتیو) بوسیله نرونهای آوران اولیه از میان گنگلیون تری ژمینال حمل شده تا با second-order

Neurons در کمپلکس trigeminal brain stem complex. سیناپس برقرار کند.این سیناپس بین الیاف آوران اولیه و second-order neurons یک محل مهم برای پروسس و ادغام اطلاعات نوسیسپتیو ورودی میباشد.در این نقطه ایمپالسها ی نوسیسپتیومیتواند در مسیر خود برای رسیدن به مراکز بالاتر در CNS ادامه دهند یا دچار تغییر شده و حتی بوسیله descending modulating system مهار شوند.

نرونهای آوران اولیه به محرکهای خاصی که به یک ناحیه نسبتا کوچک بدن پاسخ داده واطلاعات را به نرونهای second-order neurons در CNS منتقل میکنند.از اینجا این اطلاعات به مراکز بالاتر در CNS منتقل شده.بهرحال در اینجا تعداد زیادی نرونهای آوران اولیه وارد CNS شده که تعدادشان بسیار بیشتر از نرونهای second-order neurons در CNS است که ایمپالسهای عصبی حمل شده توسط نرونهای آوران اولیه را دریافت میکنند.در نتیجه یک نرون second-order میتواند ازتعداد زیادی الیاف آوران با انواع مختلف از سرتاسر بدن اینپوت دریافت کند .این پدیده convergence (همگرایی) نامیده میشود که میتواند به این صورت تعریف شود که نرونهای اولیه متعدد با یک نرون ثانویه( second-order) سیناپس برقرار میکنند.

نرونهای نوسیسپتیو در مراکز پایینتر CNS میتوانند اینپوتهای همگرا را از بافتهای مختلف از جمله نوسیسپتورهای عضله،نوسیسپتور های ویسرال یا نوسیسپتورهای پوستی دریافت کنند. این میتواند یک مشکل بالقوه برای مراکز بالاتر در مغزدر شناسایی منبع واقعی درد ایجاد کند .به طور خاص همگرایی نرونهای آوران از ساختمانهای عمیق نسبت به همگرایی در پوست رایج تر میباشد واین میتواند علت لوکالیزاسیون خفیف و طبیعت منتشر درد ویسرال یا عضلانی درمقایسه با درد ساختارهای پوستی باشد. اعتقاد وجود دارد که همگرایی اساس نرواناتومیکال برای درد ارجاعی ناشی از تریگر پوینت مایوفیشیال میباشد.غیر معمول نیست که اختلال در یک ارگان داخلی به صورت درد در ناحیه پوست احساس شود..یک مثال رایج درد عضله قلبی یا آنژین میباشد که به صورت درد دیواره فوقانی سینه با تیر کشیدن به سمت بازوی چپ،سر وگاهگاهی مندیبل میگردد.برعکس : نرون آوران اولیه میتواند با چندین نرون ثانویه سیناپس کند پروسه ای که بنام divergence. یا واگرایی شناخته میشود

در ناحیه اوروفاسیال trigeminal brain stem complex اساسا اینپوتهای آوران را از عصب تریژمینال دریافت میکند اما همچنین آکسونهای آوران از فاسیال،گلوسوفارنژیال،واگوس وریشه های پشتی سرویکال فوقانی (c2,3,4) را دریافت میکند.اعتقاد وجود دارد که اتصال بین اعصاب سرویکال فوقانی و trigeminal spinal tract nucleus مکانیسم اصلی در سردردهایی است که از ناحیه نخاع گردنی مثل سردرد سرویکوژنیک منشائ میگیرد .

**Trigeminal Brain Stem Complex:**

Trigeminal Brain Stem Complex: که از پل مغزی به داخل طناب نخاعی پیش میرود میتواند به دو قسمت trigeminal main sensory nucleus وtrigeminal spinal tract nucleus تقسیم میشود. trigeminal spinal tract nucleus به عنوان هسته descending tract عصب کرانیال زوج پنج شناخته میشود.هسته حرکتی عصب زوج پنج در trigeminal brain stem complex قرار گرفته است

spinal tract nucleus از سه هسته مجزا که در جهت سری به دمی حرکت میکند تشکیل شده است :

subnucleus oralis,

subnucleus interpolaris

subnucleus caudalis.

Subnucleus caudalis,

Subnucleus caudalis, در قسمت سری قرار دارد و در مدولا قرار گرفته است و تقریبا همه الیاف A دلتا و C در اینجا خاتمه پیدا میکند و آنرا تبدیل به محل اصلی رله (بازپخش ،تقویت کردن) اطلاعات نوسیسپتیو که از ناحیه اوروفاسیال بپا میخیزد در مغز میکند.بخاطر اینکه این ناحیه در ادامه نخاع و به لحاظ ساختاری مشابه شاخ پشتی نخاع است (هردو به صورت ورقه ای هستند) به Subnucleus caudalis, بنام medullary dorsal horn شناخته میشوند.هم سیگنالهای نوسیسپتیو ورودی به ساب نئوکلئوس کادالیس وهم سیگنالهای نوسیسپتیو خروجی از آن در مسیر تالاموس میتوانند بوسیله الیاف عصبی نزولی descending nerve fibers از سطوح بالاتر از سیستم تنظیم کننده (modulating )و همچنین عوامل یا داروهای ضد درد خارجی دچار تغییر شوند

*شکل چهار:فیزیولوژی Trigeminal Brain Stem Nuclear Complex وnociceptive organization of the orofacial area*

نرونهای ثانویه تری ژمینالTrigeminal Second-Order Neurons

نرونهای نوسیسپتیو ثانویه تری ژمینال در ساب نئوکلئوس کادالیس میتواند به دو گروه اصلی تقسیم شوند نرونهای nociceptive specific (ns) و نرونهای wide dynamic range (WDR).نرونهای NS منحصرا به تحریکات آزار رسان حرارت و نیشگون پاسخ میدهند.میدان پذیرش آنها کوچک میباشند و شامل پوست و عضله است.هم محرک آزار رسان و هم تحریکات تماسی غیر آزار رسان نرونهای WDR را در یک رنج وسیعی از شدت تحریک میکنند.میدان پذیرش نرونهای WDR به صورت قابل توجهی بزرگتر از میدان پذیرش نرونهای NS میباشد.بعلاوه نئوکلئوس کادالیس محتوی low-threshold mechanoreceptors (LTM) میباشد که بوسیله تحریک (لمسی) مکانیکی خفیف فعال میشوند. LTM برای مغز اطلاعات دقیق در مورد محل ،شدت،دوره زمانی و نوع تحریک مکانیکی بکار رفته به بافت را فراهم میکند.چونکه LTM با مکانورسپتورهای آوران اولیه مرتبط هستند آنها به صورت معمول ایمپالسهای درد را هدایت نمیکنند

The Trigeminothalamic Tract:

بعد از دریافت ایمپالسهای نوسیسپتیو از نرونهای اولیه در محل سیناپس در ساب نئوکلئوس کادالیس بیشتر نرونهای ثانویه اطلاعات درد را از طریق خط میانی یه سمت مقابل حمل کرده و از طریق anterolateral trigeminothalamic tract به تالاموس صعود میکنند. سایر نرونهای ثانویه که انواع دیگر اطلاعات حسی مانند پروپریوسپشن ،فشار و لمس را حمل میکنند از طریق medial lemniscus system به مراکز بالاتر میرسند.نرونهایی که به تالاموس صعود میکنند به نام نرونهای projection نامیده میشوند.سایر نرونها به عنوان اینترنرونهای رفلکسی شناخته میشوند که به نرونهای حرکتی (موتونرونها) در هسته حرکتی پنج و هفت متصل میشوند. این اتصالات مسئول پاسخهای رفلکسی ایجاد شده توسط تحریکهای اوروفاسیال است

Trigeminal Third-Order Neurons

اتصال سیناپتیک اصلی در انتقال درد در تالاموس رخ میدهد که یک ساختار کلیدی است و به عنوان یک شاهراه و مرکز رله اینپوتهای آوران به مغز میباشد.در اینجا آکسونهایی که در trigeminothalamic tract حرکت میکنند با نرونهای ثالثیه سیناپس برقرار میکنند.تمام اطلاعات حسی طناب نخاعی و trigeminal brain stem از میان تالاموس عبور میکنند و آنرا یکی از ایستگاههای رله اولیه بین ساقه مغز و قسمتهای مختلف کورتکس somatosensory cerebral میکند.برای تمام مسیرهای عصبی از تالاموس به کورتکس مغزی اتصالات دو طرفه کورتکس به تالاموس وجود دارد.اطلاعات حسی که به تالاموس میرسند بوسیله چندین هسته مجزا در تالاموس رله میشوند.

در سطح تالاموس اکشن پتانسیل از طریق تعاملات(اینتراکشن) در میان هسته های مختلف و از طریق interconnections با لیمبیک ،هیپوتالاموس و نواحی کورتیکال مغز تحت پردازشهای وسیع قرار میگیرد.باید توجه کرد که تاز زمانیکه سیگنال نوسیسپتیو به سطح تالاموس برسد بسیاری از عکس العملها ذاتا به صورت رفلکسی رخ میدهد.تنها زمانی که تالاموس درگیر میشود عنصر اگاهی و هوشیار ی در میان می آید.

The Cerebral Cortex

قدم نهایی در مسیر انتقال درد شناسایی سیگنال در کورتکس سوماتوسنسوری در لب پاریتال کورتکس مغزی میباشد. درد در آنجا دریافت و پردازش میشود.بعد از اینکه درد به کورتکس رسید بدن آگاه شده و برای محافظت از خود در راستای جلوگیری از آسیب بیشتر بسیج میگردد.از این نقطه به بعد بدن بیشتر نگران بقائ خود میباشد.در تجربه کامل درد به غیر از کورتکس سیستم لیمبیک و تالاموس نیز درگیر هستند.

Pain Pathways in the Spinal Dorsal Horn

همانطور که قبلا ذکر شد،ایمپالسهای درد در ناحیه اوروفاسیال از طریق سیستم تری ژمینال به مراکز بالاتر در مغز میرسند.از ناحیه سر به پایین تقریبا تمام احساس درد از نوسیسپتورهای آوران اولیه از طریق شاخ پشتی طناب نخاعی به مراکز بالاتر مغز میرسند.بخاطر اینکه بیشتر مطالعات بر روی درد بر انتقال درد در شاخ پشتی نخاع تمرکز کرده اند ضروری است با این مسیر آشنا باشیم تا تحقیقات رایج در مورد درد را بفهمیم. گنگلیون تری ژمینال آنالوگ تری ژمینال گنگلیون شاخ پشتی نخاع میباشد و ساب نئوکلئوس کادالیس آنالوگ تری ژمینال شاخ پشتی نخاع است.همانطور که قبلا بیان شد ساب نئوکلئوس کادالیس اغلب بنام medullary dorsal horn شناخته میشود.

طناب نخاعی:

طناب نخاعی یک استوانه طویل وباریک است که از ناحیه سری و در فورامن مگنوم شروع شده ودر ستون مهره ها به سمت دمی حرکت کرده تا اینکه به سطح مهره های کمری دوم وسوم برسد. Tracts نزولی و صعودی در طناب نخاعی 31 جفت از اعصاب محیطی را با مغز مرتیط میکنند.

از بهم متصل شدن ریشه شکمی و پشتی عصب نخاعی تشکیل میگردد.ریشه پشتی ترکیبی است از الیاف آوران یا حسی در حالیکه ریشه شکمی اساسا از الیاف وابران یا حرکتی تشکیل یافته است.اگرچه بیشتر آکسونهای آوران حسی به طناب نخاعی از میان شاخ پشتی نخاع پیشرفت میکنند برخی الیاف آوران اولیه از طریق ریشه های شکمی حرکت میکنند.هر عصب نخاعی بین دو مهره مجاور وجود دارد به غیر از C1 که بین قاعده جمجمه و مهره گردنی اولیه(اطلس) وجود دارد

شاخ پشتی نخاع

اطلاعات نوسیسپتیو از طریق ریشه های پشتی به شاخ پشتی حمل میشوند که اجسام سلولیشان را در گنگلیون ریشه پشتی دارند.ناحیه ای که شاخ پشتی داخل طناب نخاعی میشوند بنام dorsal root entry zone نامیده میشود.بخاطر اینکه تمام سیناپسها بین نرونهای حسی در CNS رخ میدهد در گنگلیون ریشه پشتی هیچ سیناپسی وجود ندارد چرا که گنگلیون قسمتی از سیستم عصبی محیطی میباشد. ناحیه ای از پوست که بوسیله ریشه پشتی عصب دهی میشود بنام درماتوم شناخته میشود.ناحیه ای از عضله که بوسیله ریشه پشتی عصب دهی میشود بنام میوتوم شناخته میشود.

یک برش مقطعی از طناب نخاعی ماده خاکستری پروانه ای شکلی را نشان میدهد که اساسا از اجسام سلولی تشکیل شده است و از تمام اطراف توسط ماده سفیدی احاطه شده است که از الیاف میلینی طولی ساخته شده است.ماده خاکستری طناب نخاعی میتواند تقسیم شود به شاخ پشتی(خلفی) ،ناحیه اینترمدیت و شاخ شکمی (قدامی).بر اساس ظاهر اندازه جهت و دانسیته نرونهای ثانویه در ماده خاکستری در ده لایه یا ورقه در محور سری دمی قرار گرفته اند.این لایه ها به ترتیب از یک تا ده از قسمت پشتی تا قسمت شکمی نامگذاری شده است.

*شکل پنج:سازماندهی لامینا.اکثر نوسیسپتورهای آوران اولیه غیر میلینه و میلینه به لامینا یک و دو و پنج شاخ پشتی میرسند.بیشتر الیاف C به لامینا دو میرسند در حالیکه نوسیسپتور های A دلتا در لامینا یک و پنج خاتمه میابند.بخاطر ظاهر ژلاتینی لامینا دو به عنوان substantia gelatinosa. شناخته میشود.*



نرونهای ثانویه

نرونهای آوران اولیه(first-order) به صورت مستقیم در شاخ پشتی نخاع با نرونهای ثانویه سیناپس میکنند.این نرونهای ثانویه (NS)،WDR، و LTM مشابه به آنهایی هستند که در ساب نئوکلئوس کادالیس در سیستم تری ژمینال دیده میشود.از اینجا بیشتر ایمپالسهای نوسیسپتیو به سمت مقابل طناب نخاعی عبور میکنند تا وارد anterolateral spinothalamic tract شوند و به ساختمانهای بالاتر در CNS صعود کنند.برخی اتصالات نیز با شاخ شکمی ایجاد میشود تا رفلکس فعالیت حرکتی مانند دور کردن دست از شی داغ رخ دهد.علاوه بر انتقال اطلاعات مربوط به درد و احساس حرارت مسیر های صعودی طناب نخاعی فیدبک های حسی لمس و پروپریوسپشن را هم منتقل میکنند.ممکن نیست که بدون داشتن spinothalamic tract سالم انتقال درد نرمال رخ دهد. و بیماران با ضایعات کامل anterolateral tract به درد غیر حساس هستند یا حساسیت کمی به درد نشان میدهند. Anterolateral cordotomies گاهگاهی برای کاهش درد در بیماران مبتلا به کنسر در مراحل آخر دیده میشود

نرونهای ثالثیه:

زمانیکه ایمپالسهای نوسیسپتیو به نرونهای ثالثیه در تالاموس برسند یک مسیر مشابه به آنچه که در سیستم تری ژمینال اتفاق افتاد رخ میدهد

آناتومی پایه مغز

CNS به عنوان محل تجمع تمام نرونها (سلولهای عصبی) مغز و طناب نخاعی میتوان در نظر گرفت .گزارش شده مغز تقریبا از 100 بیلیون نرون و اتصالاتشان تشکیل یافته است که تمام آنها در میان قفسه ای از جمجمه قرار گرفته اند. برای اجازه دادن به اینکه تعداد زیادی نرون درمیان جمجمه قرار بگیرد کورتکس دارای چندین چین میباشد تا ظرفیت آنرا افزایش دهد.به صورت کلاسیک اتصالات متعدد بین نرونها به عنوان سخت افزار در نظر گرفته شده است و با میلیونها سیم تلفون در میان هزاران هزار کابل مقایسه شده است.همچنانکه سیم به برق وصل میشود در محل اتصال سیناپتیک ایمپالسهای الکتریکی به سمتCNS هدایت میشوند. بهرحال این تشبیه سازی صحیح نیست چرا که CNS سخت افزار نیست و نرونها به صورت پیوسته بوسیله ایجاد اتصالات جدید و حذف اتصالات قدیم در حال تغییر هستند.

سه لایه یا مننژ CNS را میپوشاند.یک لایه بیرونی که دورا متر نامیده میشود واز طریق سوراخ مگنوم جمجمه برای پوشش طناب نخاعی ادامه میابد.آراکنوئید متر در زیر دورا متر قرار دارد ولی به آن چسبیده نیست .بین دورا و آراکنوئید متر فضا(به صورت بالقوه) وجود دارد که به عنوان فضای ساب دورال شناخته میشود(برای خونریزی عروق) .لایه داخلی به صورت نزدیک به کورتکس مغزی چسبیده است و بنام پیا متر شناخته میشود.بین پیا متر و آراکنئوئید متر یک فضای بالقوه دیگر برای خونریزی وجود دارد که بنام فضای ساب آراکئوئید شناخته میشود.

مغز و طناب نخاعی در مایع مغزی نخاعی شناور هستند که یک مایع شفاف و آبکی است که فضای ساب آراکنوئید را پر میکند.مایع مغزی نخاعی باعث حفظ هموستاز میشود چرا که یک محیط خارجی پایدار برای CNS فراهم میکند.مایع مغزی نخاعی باعث شناور شدن مغز شده و به عنوان بالشتیکی برای مغز در برابر ضربه به استخوان و جمجمه فراهم میکند.فانکشن دیگر مایع مغزی نخاعی تخلیه متابولیت های ناخواسته بدور از مغز میباشد چرا که مغز از سیستم درناژ لنفاوی ضعیفی برخوردار است.

شبیه به سایر ارگانهای داخلی مغز به درد غیر حساس میباشد و فاقد هر رسپتور برای درد است.بهرحالمغز دارای توانایی برای حفاظت از خود در مقابل تحریکات نوسیسپتیو است .این کار از طریق رسپتورهای دردی که در غشائ های احاطه کننده مغز وجود دارد و در قسمت قبل ذکر شد صورت میگیرد.بخاطر اینکه این الیاف حسی همراه با عروق خونی طی مسیر میکنند تنها بیماریهایی که عروق خونی بزرگ مغز را تحت تاثیر قرار میدهند (شریانی یا وریدی) میتوانند باعث درد شوند.وقتی که این الیاف به صورت مکانیکی بوسیله ضایعات اشغال کننده فضا تحریک میشوند(تحت کشش قرار میگیرند) یا توسط اتساع عروق تحریک میشوند درد میتواند رخ دهد.منبع مهم دیگر نوسیسپشن تحریک شیمیایی به علت التها ب است.

عروق رسانی مغز

کل خونرسانی به مغز بوسیله دو شریان و شاخه های آنها تامین میشوند:شریان کاروتید داخلی و شریان مهره ای.آنها به صورت جفت وجود دارند و خون را به دو سمت مغز میرسانند.ضرورتا خونرسانی میتواند به دو سیستم گردش خون قدامی و گردش خون خلفی تقسیم شوند.سیستم قدامی از شریان کاروتید مشترک مشتق شده که به دو شاخه کاروتید داخلی و خارجی تقسیم میشود.شریان کاروتید داخلی خون را به قسمت بزرگی از مغز و اربیت میرساند وشریان کاروتید خارجی مسئول خونرسانی به صورت ،اسکالپ، ومننژ میباشد.سیستم گردش خون خلفی خون ساقه مغز،مخچه و سطوح شکمی و خلفی نیمکره های مغز را تامین میکند.به خاطر اینکه مغز نیاز به تقاضای متابولیت فراوان دارد هر اختلالی در خونرسانی در آن هر چند مختصر میتواند منجر به عواقب نرولوژیکال جدی شود.آنژیوگرافی مغزو MRI وسایل حیاتی در تشخیص مشکلات عروقی CNS هستند.

*شکل شش:برش از مغز*



ساقه مغز:

قسمت فوقانی طناب نخاعی با قسمت تحتانی مغز ادامه میابد و بنام ساقه مغز شناخته میشود.ساقه مغز که به صورت کامل در جمجمه قرار دارد از قسمت تحتانی بنام مدولا و midbrain که در قسمت فوقانی قرار دارد و پل مغز که بین این دو قسمت پل ایجاد میکند تشکیل شده است.

بخاطر اینکه تمام Tracts نزولی و صعودی که طناب نخاعی را به مغز متصل میکنند از ساقه مغز عبور میکند بنابراین ساقه مغز این توانایی را دارد بر روی فعالیت مغز بوسیله تغییر ایمپالسها یی که به مغز میرسند تاثیر بگذارند.در میان ساقه مغز رتیکولار فورمیشن گسترده شده است.در medullary reticular formation مراکز حیاتی کنترل تنفس، ضربان قلب،فشار خون و عملکرد سیستم گوارشی قرار دارد.اعتقاد وجود دارد که به صورت خاص رتیکولار فورمیشن مدولا یک نقش مهم در تنظیم درد به عهده دارد. ساقه مغز در سیستم فعال کننده activating که سیکل خواب و بیداری را تنظیم میکند نیز نقش ایفا میکند.

مخچه

مخچه بلافاصله پشت ساقه مغز قرار گرفته و به آن توسط tracts بزرگی متصل شده است ونقش اصلی در انواع وسیعی از وظایف حرکتی عضلات اسکلتی ایفا میکند.عملکرد اصلی آن ایجاد هماهنگی دقیق در انجام حرکات میباشد که میتوانداستفاده از ظروف غذایی در هنگام غذا خوردن یا دویدن و راه رفتن باشد.از وظایف آن حفظ وضعیت مستقیم مورد لزوم در زمانیکه فرد ایستاده یا حرکت میکند و مسئول حفظ تونیسیته عضلات است وبرای انجام این عملکردهای مختلف مخچه اطلاعات را از نواحی از سیستم عصبی مرکزی که با فانکشن حرکتی مرتبط است دریافت میکند و آنها را آنالیز کرده و پاسخ فید بک را به این نواحی میفرستد.

Diencephalon

Diencephalon در بالای ساقه مغز وزیر نیمکره مغزی قرار گرفته است. Diencephalon از تالاموس،هیپوتالاموس، ساب تالاموس و سیستم لیمبیک تشکیل شده است.همراه با کورتکس مغزی ، تالاموس و هیپوتالاموس قسمتهایی از CNS هستند که تکامل زیادی یافته اند.

همانطور که قبلا ذکر شد تمام اطلاعات حسی طناب نخاعی و ساقه مغز از میان تالاموس عبور میکنند تا به کورتکس مغزی برسند . به این جهت تالاموس بی نهایت در پروسه انتقال درد مهم است.تالاموس از هسته های متعدد مثل ventral posterolateral و ventral posteromedial تشکیل شده که محرک آسیب رسان را به ترتیب از نواحی torso و اوروفاسیال دریافت میکند.هسته دیگر نئوکلئوس رتیکولار فاقد هر ارتباط مستقیم با کورتکس مغزی است اما شاخه هایی از اتصالات thalamocortical و corticothalamic دریافت میکند که سبب میشود که قادر باشد به عنوان مرکز کنترل هسته های مختلف در تالاموس عمل کند.GABA یک مهار کننده اصلی سیگنال درد است و در میزان فراوان در reticular nucleus. پیدا میشود.

هیپوتالاموس محرکات آزار رسان وغیر آزار رسان را از کل بدن ازجمله بافتهای عمقی مانند احشائ دریافت میکند.هیپوتالاموس مرکز اصلی در مغز برای حفظ ثبات محیط داخلی بدن(هموستاز ) میباشد.با ادغام کل سیستم اتونومیک ما ، هیپوتالاموس به کنترل عملکرد vegetative مانند خوردن،نوشیدن ،خوابیدن ،تنظیم حرارت بدن وغیرو کمک میکند.بعلاوه هیپوتالاموس در پاسخ بدن به استرس نقش ایفا میکند که میتوان استرس را به عنوان هر عاملی که باعث اختلال در هموستاز میشود تعریف کرد.بدنبال استرس محور آدرنال – هیپوفیز- هیپوتالاموس فعال میشود .هیپوتالاموس هورمونی بنام corticotrophin-releasing hormone (CRH) رها میکند که خود منجر به رهایی هورمون دیگر از غده هیپوفیز بنام adrenocorticotropin hormone (ACTH) به داخل جریان خون میگردد .نتیجه نهایی رهایی کورتیزول از کورتکس آدرنال میباشد.تمام این هورمونها بدن را تشویق میکنند با خواسته های وارد شده به بدن توسط استرس مقابله کند.

در زیر تالاموس ساب تالاموس قرار گرفته است که همراه با مخچه در انطباق فعالیت های حرکتی نقش مهمی دارند.سیستم لیمبیک که شامل آمیگدالا و هیپوکامپوس میباشد ارتباط نزدیکی با هیپوتالاموس دارد.در ارتباط با هیپوتالاموس سیستم لیمبیک نقش اصلی در ابعاد روحی و انگیزشی درد ایفا میکند. هر دو ساختار در arousal نقش دارند.(مثل وضعیت عمومی آگاهی)

مغز Cerebrum:

Cerebrum قسمت بزرگی از brain را تشکیل میدهد و به دو نیمکره راست و چپ تقسیم میشود. قسمتهای مختلف مغز عملکردهای مختلفی را نشان میدهد.در تجربه درد لایه بیرونی Cerebrum اهمیت ویژه ای دارد.کورتکس مغز از چهار لوب فرونتال،تمپورال،پاریتال و اکسیپیتال تشکیل یافته است .برای افزایش سطح ، کورتکس سربرال دارای چین وچروک عمیقی میباشند.لوب فرونتال محتوی کورتکس حرکتی و نواحی مسئول ارتباط،احساس و بینایی است.لوب تمپورال شامل کورتکس شنوایی و نواحی درگیر با احساسات است در حالیکه لوب اکسیپیتال در بینایی نقش دارد.کورتکس سوماتوسنسوری که نقش اصلی در دریافت درد لمس و پروپریوسپشن ایفا میکنند در لو ب پاریتال قرار گرفته است.

کورتکس سوماتوسنسوری در انسان از چهار میدان مجزا تشکیل یافته است.هر قسمت از این نواحی کورتیکال دارای یک نمایندگی کامل و مجزائی از بدن میباشد.مطالعات نقشه برداری در انسان (نقشه سوماتوتوپیک) نشان داد که پا ،تنه و پیشانی و صورت در یک آرایش از داخل به خارج قرار گرفته است.بر اساس این نقشه برداری نقشه فانکشنال به عنوان homunculus (مرد کوچک) شناخته میشود و برای نشان دادن مقادیر نسبی از فضایی که برای هر ناحیه از بدن اختصاص داده شده بکار میرود.

*شکل هفت: homunculus.*



در هومیونکولوس مقدار کورتکس حسی سوماتیک اختصاص داده شده به قسمتهای مختلف بدن متناسب با دانسیته رسپتورهای محیطی است.بخاطر اینکه نوک انگشتان ،لب و زبان دارای قابلیت تمایز حسی بسیار دقیقی هستند و اعصاب بیشتری دارند مقدار فضای اختصاص داده شده به دستها و صورت بیشتر از سایر قسمتهای بدن میباشد.عدم تناسب مشابهی در کورتکس حرکتی اولیه نیز وجود دارد.بنابران فضای بیشتری به ساختمانهایی که نیاز به کنترل حرکتی دقیقتری دارند (مثل صورت و دستها) نسبت به ساختارهایی که نیاز به کنترل دقیقی ندارند(تنه) اختصاص پیدا میکند.این توزیع نشاندهنده اهمیت کاربرد دستها ،حالات صورت و صحبت کردن برای انسان است وترکیب عصبی پیچیده ای در مغز نیاز است تا این وظایف انجام شود.اطلاعاتی که به کورتکس سوماتوسنسوری میرود میتواند سایر مناطق مغز را از طریق نرونهایprojection تنظیم کند.

سیستم عصبی اتونومیک

در حالیکه سیستم عصبی سوماتیک سبب میشود عضلات اختیاری در پاسخ به سیگنالهای دریافت شده به صورت آگاهانه از محیط خارجی،منقبض شود سیستم عصبی اتونومیک که به عنوان سیستم ویسرال نیز شناخته میشود جهت حفظ هموستاز(وضعیت ثابت) در محیط داخلی بدن عمل میکنند.این سیستم به عنوان شاخه فانکشنال سیستم عصبی محیطی عمل میکند و عضلات صاف و قلب و عروق خونی و بیشتر غدد را کنترل میکند .در مقابل به سیستم عصبی سوماتیک که در یک سطح آگاهی بالایی عمل میکند فعالیت ANS غیر اختیاری است و تحت کنترل هوشیارانه نیست. بهرحال هر دوسیستم عصبی با همدیگر کار میکنند.به عنوان مثال افزایش در درجه حرارت پوست که بوسیله سیستم عصبی سوماتیک ایجاد میشود میتواند تغییری در جریان خون پوست از طریقANS ایجاد کند.

سیستم اتونومیک به دو قسمت سیستم عصبی سمپاتیک و سیستم عصبی پاراسمپاتیک تقسیم میشود.اگر چه ساختمانهای مشابهی را عصب دهی میکنند اما اثرشان بر روی بافتهایی که عصب رسانی میکنند با هم فرق دارد.سیستم عصبی سمپاتیک در مدت زمان حوادث استرس زا غالب است و بدن را برای فعالیت بیشتر آماده میکند و برعکس سیستم عصبی پاراسمپاتتیک پاسخ های غیر اختیاری را که منعکس کننده وضعیت آرامش میباشد را سازماندهی میکند.هر دو سیستم ترکیبی از دو زنجیره عصبی میباشند که CNS را به ساختمانهایی که آنها عصب رسانی میکنند متصل میکنند.نرونهای پره گنگلیونیک که از CNS حرکت کرده اند با نرونهای پست گنگلیونیک در گنگلیون اتونومیک محیطی سیناپس برقرار میکنند .

سیستم عصبی سمپاتیک

این سیستم در تنظیم مکانیسمهای مختلف که باعث سازگاری ارگانیسم با نیازهای خارجی میشود نقش دارد.بهترین تشبیه برای این سیستم پدیده جنگ و گریز میباشد که یک واکنش فیزیولوژیک به تهدیدی است که ایمنی شخص را هدف قرار داده است.بسته به شرایط و ذات تهدید شخص میتواند با تهدید مقابله کند یا اینکه کوشش کند از تهدید فرار کند.در این راستا حداکثر تلاش پاسخهای غیراختیاری مختلف در سرتاسر بدن رخ میدهد.ضربان قلب،خروجی قلب، وفشار خون افزایش میابد،خون به سمت دور از شکم هدایت میشود مردمکها گشاد شده ،کبد گلیکوژن ترشح میکند تا انرژی لازم فراهم شود وغدد عرقی فعال میشوند تا درجه حرارت بدن را که بالا رفته افزایش دهند.الیاف سمپاتتیک دارای اثرات منقبض کننده عروق هستند .

اجسام سلولی پره گنگلیونیک شاخه سمپاتتیک در ماده خاکستری طناب نخاعی در ناحیه thoracolumbar (T1-L2)قرار گرفته است.الیاف میلینه طناب نخاعی را ترک میکنند تا تشکیل the white rami communicantes را دهند که وارد زنجیره گنگلیونی تنه سمپاتتیک شود.این تنه شامل زنجیره ای از گنگلیونها وآکسونها در هر طرف ستون مهره هاست که از ناحیه ساکروم به ناحیه سرویکال کشیده شده است.قسمت گردنی تنه سمپاتتیک ترکیبی از الیاف پره گنگلیونیک صعودی است که دارای اجسام سلولی در گنگلیون سرویکال تحتانی،میانی و فوقانی است.سیناپس بین الیاف پره گنگلیونیک و پست گنگلیونیک سیستم سمپاتیک در این گنگلیون ها رخ میدهد.مهم است که به این نکته دقت شود که این سیناپسها در گنگلیون در خارج از CNS رخ میدهد که برخلاف سیستم سوماتوسنسوری که تمام سیناپسها در داخل CNS رخ میدهد میباشد.این گنگلیون سرویکال تحتانی اغلب با گنگلیون توراسیک اول ترکیب میشود و تشکیل گنگلیون سرویکوتوراسیک را میدهند که به عنوان گنگلیون stellate ganglion نیز شناخته میشود .فیبرهای گنگلیونstellate به ناحیه اوروفاسیال میرسند.

آکسونهای غیر میلینه Postganglionic این گنگلیونها را ترک کرده تا به همراه عروق خونی و سایر اعصاب به ساختارهای سر و گردن برسند.در محل اتصال آکسونهای سمپاتتیک پست گنگلیونیک و ساختمانهایی که آنها عصب رسانی میکنند نوروترانسمیتر اصلی نورآدرنالین (نوراپینفرین)میباشد.بعلاوه الیاف پره گنگلیونیک سیستم عصبی سمپاتیک به ناحیه مدولا غده آدرنال میرسند و آدرنالین (اپی نفرین) رها شده از مدولا آدرنال اثرات فیزیولوژیک سیستم سمپاتیک را تشدید میکند.نتیجتا سیستم سمپاتیک اغلب به عنوان سیستم عصبی آدرنرژیک نامیده میشوند.در حالیکه آدرنالین ونورآدرنالین ضرورتا دارای اثرات فیزولوژیک مشابهی بر بدن هستند اثرات اپی نفرین به صورت مهمی طولانی تر است چرا که به سرعت نور آدرنالین از خون برداشته نمیشود.

اگر چه سیستم عصبی سمپاتیک در حالت نرمال در تولید یا تشدید درد نقشی ندارد اما تحت حالات پاتولوژیک خاص فعالیت سمپاتتیک ممکن است باعث ایجاد درد گردد.وقتی که این اتفاق رخ میدهد به درد ایجاد شدهsympathetically maintained pain (SMP) گفته میشود. الیاف گنگلیون stellate به ناحیه اوروفاسیال عصب رسانی میکنند و از روشهایی که باعث بلوک گنگلیون stellate میشوند اغلب در تشخیص و مدیریت SMP استفاده میشود.وقتی آسیب به ناحیه سرویکال زنجیره سمپاتتیک وارد شود سندرم هورنر ایجاد میگردد.در سمت مبتلا این سندرم منجر به انقباض مردمک چشم به علت فلج عضلات گشاد کننده(میوزیس)؛پتوزیس نسبی(افتادگی پلک)، وفقدان تعریق(آنهیدروزیس) باعث میشود پوست صورت وگردن گرمتر احساس شود و به نظر قرمزتر آید.این مجموع علائم جهت تعیین موثر بودن بلوک گنگلیون stellate (مورد استفاده در تشخیص SMP)استفاده میشود.

The Parasympathetic Nervous System:

سیستم پاراسمپاتیک در هنگامی که شخصی در حال استراحت یا ریلکس هست سیستم غالب میباشد: ضربان قلب آهسته است،هضم اتفاق می افتد،تعداد تنفس کاهش میابد و مردمک منقبض میگردد.شبیه به سیستم سمپاتیک ،سیستم پاراسمپاتیک نیز از الیاف پره گنگلیونیک و پست گنگلیونیک ایجاد شده است.

بخاطر اینکه اجسام سلولی سیستم پاراسمپاتتیک در ناحیه ساقه مغز و ناحیه ساکرال قرار گرفته اند به این سیستم غالبا سیستم کرانیو ساکرال گفته میشود.شاخه کرانیال از اعصاب کرانیال سه،هفت،نه و ده منشائ میگیرد و قسمت ساکرال ازاعصاب S2,3,4 منشائ میگیرد.در ناحیه سروگردن الیاف وابران پره گنگلیونیک میلینه شده خیلی طویل میباشندو در گنگلیون نهایی قرار گرفته نزدیک به ارگانی که آنها عصب رسانی میکنند سیناپس میکنند.برعکس الیاف پست گنگلیونیک کوتاه هستند.سیستم پاراسمپاتیک کولینرژیک است و استیل کولین در انتهای الیاف پست گنگلیونیک رها میشود.به صورت جالبی در حالیکه نوروترانسمیترهایی که بوسیله الیاف پست گنگلیونیک رها میشوند باعث تشخیص وتمایز هر شاخه میشوند نرونهای پره گنگلیونیک در هر دو سیستم استیل کولین را رها میکنند

پروسه نوروترانسمیشن

مغز انسان محتوی حدودا 100 بیلیون نرون میباشد و در راستای انجام وظایف متعدد مغز یک سیستم ارتباطی بسیار با کفایت وپیچیده وجود دارد. عملکرد اصلی نرونها هدایت اکشن پتانسیل در امتداد اکسون و انتقال ایمپالسهای الکتریکی به رسپتورها در نرون دیگر است.تماس فانکشنال بین نرونها سیناپس نامیده میشود که اجازه میدهد اطلاعات بین نرونها منتقل شود.

سیناپس

سیناپسها در بدن انسان میتوانند به دو کلاس اصلی الکتریکی و شیمیایی تقسیم شوند.سیناپس الکتریکی اجازه جریان های الکتریکی مستقیما از یک نرون به نرون دیگر را میدهند.در حالیکه سیناپس الکتریکی بیشتر در قلب و عضلات صاف دیده میشود در مغز انسان تقریبا تمام سیناپسها شیمیایی هستند.در مقابل سیناپسهای الکتریکی در سیناپس شیمیایی بین دو نرون مجاور یک فضای کوچک بنام شکاف سیناپنیک وجود دارد.بنابراین ارتباط بین نرونها در مغز نیاز به وجود پیام رسانهای شیمیایی که به عنوان نوروترانسمیتر شناخته میشود دارد تا این بین این دو نرون در این فضا پل ایجاد کند.

یک نوروترانسمیتر ماده شیمیایی است که در نرون پره سیناپتیک ساخته شده و و به صورت انتخابی از انتهای آکسونی نرون رها شده تا در میان شکاف سیناپتیک منشر شده و به رسپتور های خود بر روی دندریت نرونهای پست سیناپتیک بچسبد.پروسه انتقال در سیناپس شیمیایی پیچیده است و مراحل متعدد در آن نقش دارند.در میان نرونهای پره سیناپتیک ویزیکولهای سیناپتیک کوچکی وجود دارد که بایک یا چند نوروترانسمیترهای پر شده است .این نوروترانسمیترها توسط جسم سلولی نرون ساخته شده اند..این ویزیکولها آماده آتش هستند ووقتی یک آکشن پتانسیل در نرون پره سیناپتیک ایجاد میگردد ویزیکولها ی سیناپتیک به غشائ سلولی متصل شده و سبب رهایی نوروترانسمیترها ذخیره شده در میان شکاف سیناپسی میشود تا به رسپتورهایی که بر روی غشائ پست سیناپتیک نرون هدف قرار گرفته اند بچسبند. در راستای رهایی نوروترانسمیترها از ویزیکولها در انتهای پره سیناپتیک غلظت بالا و مناسبی از کلسیم باید وجود داشته باشد.ورود کلسیم وابسته به باز شدن کانالهای کلسیمی است تا اجازه جریان کلسیم به داخل نرونهای پره سیناپتیک را بدهند. بلوک ورود کلسیم با داروهای بلوک کننده داروهای کلسیمی از رهایی نوروترانسمیترها پیشگیری میکند

رسپتورها

رسپتورهای نوروترانسمیتر مولکولهای پروتئینی هستند که در جسم سلولی نرونها ساخته شده اند و وبه قسمتهای مختلف نرون از جمله انتهای آکسون منتقل میشوند .وقتی رسپتورها در غشائ نرونی پست سیناپتیک قرار میگیرند این توانایی را دارند که نوروترانسمیترهای رها شده بوسیله نرونهای پره سیناپتیک را دریافت کنند و این امر منجر به باز شدن و بسته شدن کانالهای یونی خاصی میشوند.

اتصال نوروترانسمیتر به رسپتور مشابه چفت شدن قفل و کلید است.بهرحال پروسه نوروترانسمیشن شیمیایی از آنچه اول به نظر میرسید پیچیده تر به نظر میرسد چونکه نرونها بیش از یک نوروترانسمیتر دارند و هر نوروترانسمیتر میتواند بر روی بیش از یک رسپتور نوروترانسمیتر عمل کند.اینکه نتیجه پاسخ فیزیولوژیک تحریکی(آغاز یک اکشن پتانسیل جدید) باشد یا مهاری(ممانعت از ایجاد یک اکشن پتانسیل جدید) بستگی به نوع کانالهای غشائی دارد که با رسپتور بر روی سلول پست سیناپتیک جفت هستند و ربطی به ساختار شیمیایی نوروترانسمیتر ندارد.بهرحال شدت عمل بسته به مقدار نوروترانسمیتری دارد که رها شده و تعداد رسپتورهایی که درگیر شده اند.

برای فهم اینکه چگونه رسپتورها عمل میکنند ضروری است که نقش کلیدی کانالهای یونی در عملکرد عصبی شناسایی شود.کانالهای یونی دارای منافذی هستند که به صورت انتخابی اجازه میدهد انواع خاصی از یونها (مثل سدیم،پتاسیم،کلراید،کلسیم)از غشائ سلولی عبور کنند سه نوع کانال وجود دارد:کانالهای یونی voltage-gated،کانالهای ligand-gated وکانالهای G-protein coupled receptor.کانالهای یونی voltage-gated در ایجاد یک اکشن پتانسیل مهم هستند.رسپتور ligand-gated (به عنوان رسپتور یونوتروپیک نیز شناخته میشود) و رسپتور G-protein coupled (نیز به عنوان رسپتور متابوتروپیک نیز شناخته میشود )در در پذیرش نوروترانسمیتر نقش اساسی دارد.

لیگاند مولکولی است که به مولکول دیگر یا رسپتور متصل میشوند.کانالهای یونی Ligand-gated دارای محلی برای اتصال نوروترانسمیتر و کانالهای یونی هسستند که به صورت یک مولکول واحد فعالیت میکند واجازه میدهند یونها از غشائ عصبی عبور کنند.وقتی نوروترانسمیتر (مثل لیگاند) به رسپتور متصل میشوند سبب باز شدن یا بسته شدن کانال یونی میگردد(به لحاظ نحوه عمل مشابه یک دروازه ورود است که اصطلاح لیگاند گیت از آن گرفته میشود) . رسپتورهای مهم در این کلاس شامل Nicotinic Acetylcholine receptor میباشد که در محل اتصال نروماسکولار قرار گرفته اند ودر فانکشن عضلات نقش دارند وN-Methyl-D-Aspartic Acid (NMDA) receptor که نقش مهمی در سنترال سنسیتیزاسیون بازی میکند.

برخلاف کانالهای یونی ligand-gated رسپتورهای G-protein coupled حاوی محل اتصال نوروترانسمتر میباشند اما ارتباط مستقیمی با رسپتورهای یونی ندارند.بخاطر اینکه این رسپتور در ساختارش کانال یونی ندارد حرکت یونها از طریق این کانالها نیاز به فعالیت متابولیک مولکولهای حد واسط دارد .پاسخهای الکتریکی در کانالهای یونی که بوسیله رسپتورهای متابوتروپیک تنظیم میشوند آهسته تر هستند و مدت طولانی تری ادامه میابند وگاهی اوقات برای دقیقه ها یا ساعتها باقی میمانند در مقایسه با پاسخهایی که بوسیله فانکشن کانالهای یونی یونیتروپیک ایجاد شده و بسیار سریع و کوتاه مدت هستند

سیستم پیام رسان اولیه و ثانویه

به صورت خلاصه نوروترانسمیشن اطلاعات درد مستلزم تبدیل ایمپالسهای الکتریکی در نرون اول به سیگنال شیمیایی در سیناپس با نرون دیگر میباشد.سپس این سیگنال در نرون ثانویه به ایمپالس الکتریکی تبدیل شده تا به مراکز بالاتر منتقل شود.ن.ر.ترانسمیشن شیمیایی مراحل زیر را شامل میشود:

1. ساخت و ذخیره نوروترانسمیتر در ویزیکول پره سیناپتیک
2. رهایی نوروترانسمیتر از ویزیکول به داخل شکاف سیناپسی بعداز ورود کلسیم
3. اتصال نوروترانسمیتر به یک رسپتور خاص در نرون پست سیناپتیک
4. تعامل رسپتور-نوروترانسمیتر منجر به پاسخ فیزیولوژیک میشود
5. برداشت نوروترانسمیتر بوسیله آنزیم هایی در شکاف سیناپسی یا انتشار از فضای سیناپتیک به داخل گردش یا بوسیله پمپینگ معکوس نورورترانسمیتر به داخل انتهای عصبی از طریق پروسه ای که به عنوان reuptake. شناخته میشود

*شکل هشت:پروسه نوروترانسمیشن شیمیایی منجر به ایجاد اکشن پتانسیل میگردد*

**

چهار گروه نوروترانسمیتر اصلی شناسایی شده است:

1. استیل کولین
2. آمینهای بیوژنیک
   1. نوروراپینفرین
   2. سروتونین
   3. دوپامین
3. نوروپپتیدها
   1. سوبستانس پی و Calcitonin Gene Related Peptide
   2. Opioid Peptides
4. آمینو اسیدها
   1. گلوتاماتو آسپارتات
5. گاما آمینو بوتیریک اسید

1-استیل کولین

استیل کولین نوروترانسمیتر اصلی سیستم عصبی محیط است و رهایی آن در اتصال نوروماسکولار تمامی موتونرونهای آلفا،بتا وگاما صورت میگیرد و به واسطه رسپتورهای کولینرژیک تحریک کننده نقش خود را ایفا میکند.استیل کولین در سیستم عصبی اتونوم نیز نقش دارد .استیل کولین توسط فیبرهای پاراسمپاتتیک و سمپاتتیک پره گانگلیونیک در گنگلیون اتونومیک رها میشود.انتهای فیبرهای پاراسمپاتتیک پست گنگلیونیک و فیبرهای سمپاتتیک پست گنگلیونیک که به غدد عرق پوست میرسند نیز استیل کولین رها میکنند .استیل کولین تقریبا به صورت انحصاری اثر تحریکی بر نرونهای پست سیناپتیک دارد.توکسین بوتولینیوم که به خاطر اثرات بر سیستم حرکتی به خوبی شناخته شده است باعث مهار رهایی استیل کولین از انتهای کولینرژیک موتونرون های میشود و باعث ایجاد فلج ناگهانی و موقت در عضلات میگردد.

**2-آمینهای بیوژنیک(مونوآمینها):**

در مغز مونوآمینهای اصلی کاته کولامینها، نوراپینفرین، دوپامین و سروتونین میباشند که یک ایندولامین هستند.بیشتر مطالعات علمی از فرضیه کمبود عملکردی سروتونین و نور اپینفرین در محلهای خاصی از مغز که با افسردگی مرتبط است حمایت میکنند و مانیا بوسیله افزایش عملکردی این نوروترانسمیترها رخ میدهد.

**نوراپینفرین:**

در محیط نوراپینفرین نوروترانسمیتربیشتر فیبرهای سمپاتتیک پست گنگلیونیک (به غیر از غدد عرق)میباشد.آن بوسیله مدولا ی آدرنال نیز رها میگردد.به صورت نرمال رهایی نوراپینفرین در محیط بوسیله فیبرهای سمپاتتیک پست گنگلیونیک وابران باعث درد نمیگردد.بهرحال بدنبال آسیب بافتی مخصوصا به اعصاب محیطی تعداد رسپتورهای نوراپینفرین در محل آسیب افزایش پیدا میکند(آپ رگولیشن).نوسیسپتورهای فیبر سی به صورت خاص حساسیت غیرنرمال به نوراپینفرین پیدا میکنند و رهایی نوراپینفرین باعث فعال شدن این نوسیسپتورها شده که منجر به sympathetically maintained pain (SMP). میشود.هم نوراپینفرین و هم اپینفرین بر روی رسپتورهای مشابه آلفا یک وآلفا دو و بتا یک و بتا دوعمل میکنند

در CNS اجسام سلولی نوراپینفرین در لوکوس سرولیوس که در مدولا و پل مغزی قرارگرفته پیدا میشود.اکسون آنها دارای شاخه های زیادی است که قادر میسازد اپینفرین را به همه قسمتهای CNS توسعه یابد.در حالیکه نوراپینفرین دارای اثرات تحریکی در محیط است آن باعث اثرات تنظیم کنندگی بر روی سیگنالهای نوسیسپتیو به صورت مرکزی میشود در جایی که به عنوان قسمتی descending pain modulating system. محسوب میگردد

**سروتونین:**

سروتونین (5هیدروکسی تریپتامین یا 5-HT) از تریپتوفان ساخته شده و اثرش را بر روی رهایی ویزیکولهای سیناپتیک در انتهای عصبی اعمال میکند. چهار کلاس اصلی از رسپتورهای سروتونین در مغز وجود دارد و تعداد زیادی زیرکلاس وجود دارد.

در محیط 5 هیدروکسی تریپتامین به عنوان یک عامل دردزا عمل میکند(مثل تولید کننده درد) که یک از مدیاتورهای التهابی است که درمدت پروسه التهابی تولید میشود.وقتی 5 هیدروکسی تریپتامین بدنبال آسیب بافتی از پلاکتها رها میشود باعث وازودیلاتاسیون وافزایش اکستراوازیشن پلاسما در محل آسیب میگردد به طوری که باعث افزایش نوسیسپشن میگردد.به عنوان قسمتی از پروسه التهابی نروژنیک 5هیدروکسی تریپتامین رهایی نوروپپتیدها ،سوبستانس p وCalcitonin Gene Related Peptide (CGRP)را از جسم سلولی فیبرهای سی C-fibersتنظیم میکنند.این مواد قادرند که باعث سنسیتیزاسیون فیبرها اوران(نوسیسپتور یا سنسیتیزاسون محیطی) قرارگرفته در عضلات،مفاصل و پوست وهمچنین hyperexcitability نرورنهای second-order در ساب نوکلئوس کادالیس (سنسیتیزاسیون مرکزی) شوند.منبع اصلی 5 هیدروکسی تریپتامین رافه مگنوس مدولاری در شاخ پشتی نخاع و مدولا میباشد.مطالعات فارماکولوژیک و رفتاری از فرضیه 5 هیدروکسی تریپتامین در تولید اثرات ضد درد اپیوئید نقش دارد حمایت میکند.

**دوپامین**

دوپامین در چندین محل در CNS قرار گرفته است.یکی از نواحی با غلظت بالای دوپامین substantia nigra میباشد که اهمیت زیادی در کنترل اعمال حرکتی دارد.وقتی آسیب به این نرونها رخ دهدکاهش پیشرونده دوپامین و اثر مهاری آن بر روی موتونرونها رخ میدهد.بیماری پارکینسون که یک اختلال حرکتی اکستراپیرامیدال دژنراتیو رایج میباشد مستقیما به کاهش دوپامین مرتبط است. اساس درمان بیماری پارکینسون استفاده از لوودوپا میباشد که پیش ساز دوپامین است.

افزایش دوپامین با شیزوفرنی مرتبط است.داروهای آنتی سایکوتیک مختلف که رسپتورهای دوپامینرژیک اصلی را بلوک میکنند دارای اثر پذیرفته شده ای دردرمان شیزوفرنی هستند

**3-نوروپپتید**

نوروپپتیدها زنجیره هایی از آمینواسیدها هستند.سه نوروپپتید اصلی که هرسه عضو خانواده نوروکین هستند در انتقال ایمپالسهای نوسیسپتیو از محل آسیب دخالت دارند.سوبستانس پی،Calcitonin Gene Related Peptide ونوروکینینA اسامی این نوروپپتیدها هستند

سوبستانس پی و Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP):

SP و CGRP در جسم سلولی فیبرهای سی آوران اولیه که در گنگلیون تری ژمینال قرار دارند ساخته میشوند.هر دو این نوروپپتیدها در مفاصل و پالپ دندان دارای غلظت بالایی هستند.در پاسخ به آسیب بافتی مدیاتورهای التهابی مختلف رهایی سوبستانس پی وCalcitonin Gene Related Peptide (CGRP): را تنظیم میکنندو باعث القائ تغییرات فیزیولوژیک همراه با التهاب حاد مانند وازودیلاتاسیون وافزایش نفوذپذیری عروق میگردد.پلاسما اکستراوازیشن منجر به علائم کلینیکی ادم میگردد.تعامل SP و CGRP ونوروپپتید وابسته به آن،نوروکینین A همراه با مواد دردزا(مثل برادی کینین،هیستامین،پروستاگلندین) باعث کاهش آستانه نوسیسپشن میگردد.این به عنوان التهاب نوروژنیک شناخته میگردد.

این نوروپپتیدها میتوانند از میان سیستم ترانسپورت آکسون به صورت مرکزی به trigeminal brain stem حرکت کنند جایی که میتوانند هماهنگ با گلوتامات کارکنند.گلوتامات یک نوروترانسمیتر آمینواسیدی تحریکی میباشد .گلوتامات همراه با با نوروپپتیدها سبب فعال شدن N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors قرار گرفته در غشائ سلولی نرونهای second-order neurons (mainly WDR) در ساب نئوکلوس کادالیس میشود.فعالیت این نرونها باعث hyperexcitable. میگردد.مکانیسمی که نرونهای WDR بیشتر پاسخ دهنده میشود به عنوان سنترال سنسیتیزاسیون نامیده میشود.سنترال سنسیتیزاسیون مکانیسم مهمی است که در درد سوماتیک و نروپاتیک نقش ایفا میکند

**پپتیدهای اپیوئیدی**

ترم اپیوئید یک ترم کلی است که به داروهایی آگونیستی اطلاق میشود که فعالیت شبیه به مورفین دارد.این داروها میتوانند به صورت طبیعی یا مصنوعی باشد.پپتیدهای اپیوئیدی به صورت طبیعی نورومودلیتور و نوروترانسمیتر کاهنده درد میباشند وقسمتی از سیستم داخلی کاهنده درد محسوب میشوند.هم اپیوئیدهای اندوژنوز((مواد تولید شده در بدن موجود زنده) و هم مواد اگزوژنوز بوسیله اتصال به رسپتورهای اپیوئیدی خاص باعث بلوک رهایی نوروترانسمیترهای تحریکی ،SP شده و اثر تسکینی دارد.

سیستم اپیوئید اندوژنوز قسمت مهمی از سیستم تنظیم داخلی بدن را تشکیل میدهد و در سطوح مختلف CNS برای مهار جریان اطلاعات نوسیسپتیوبه مراکز بالاتر بدن فعالیت میکندوتعدادمهمی از رسپتورهای اپیوئیدی در periaqueductal gray area (PAG) ناحیه midbrainقرار گرفته است که ناحیه اصلی در جریان descending pain modulating system میباشد ودر ساب نئوکلئوس کادالیسspinal trigeminal tract. قرارگرفته است.اگرچه به نظر میرسد اپیوئید تنهادر CNS عمل میکند رسپتورهای اپیوئیدی برروی نوسیسپتورهای محیطی نیز پیدا شده است.

پپتیدهای اندوژنوز اپیوئیدی ترکیبی از سه گروه اصلی هستند که عبارتند از انکفالین،بتااندروفین و دینورفین.انکفالین در سطح ساب نئوکلئوس کادالیس (شاخ پشتی) جهت مهار سوبستانس p انتهای نرونهای آوران اولیه عمل میکند.بتا اندروفین 48 برابر مورفین قدرت دارند اگرچه مدت عملشان کوتاه تر است

**برادی کینین**

برادی کینین یک پلی پپتید اندوژنوز رها شده از پروتئینهای پلاسما در محل آسیب به عنوان قسمتی از واکنش التهابی میباشد .آن یک عامل تحریکی وازودیلاتاسیون میباشد که منجر به افزایش نفوذپذیری عروق میگردد.دیواره آسیب دیده سلول منجر به رهایی اسید آراشیدونیک میگردد که بوسیله آنزیمهای مختلف تبدیل به پروستاگلندین و لوکوترین میشود.هماهنگ با این مواد برادی کینین میتواند نوسیسپتورهای محیطی را حساس یا فعال کند .اجازه میدهند که این رسپتورها به محرکهایی که به صورت نرمال باعث درد نمیگردد پاسخ دهند.بعلاوه برادی کینین برای رهایی هیستامین با ماست سلها تعامل میکند که سبب تشدید ادم شده که به درد التهابی کمک میکند.

علاوه بر برمدیاتورهای التهابی که قبلا نوشته شد(سوبستانس پی،هیستامین،سروتونین،برادی کینین) یک پروتئین دیگر نیز وجود دارد که به صورت ساختمانی با آنها مرتبط است ونام آنnerve growth factor (NGF), میباشد که یک پروتئین مهم برای حیات عصب میباشد. اخیرا مشخص شده که ماده نروشیمیایی کلیدی دیگر در پروسه التهابی میباشد .به نوسیسپشن از طریق اثر بر روی سوبستانس پی و رهایی رتروگرید NGF اثر دارد.

4-آمینواسیدها

نوروترانسمیترهای آمینواسیدی میتواند به صورت تحریکی(کلوتامات و آسپارتات) یا مهاری(گاما آمینو بوتیریک اسید و گلیسین) تقسیم بندی شوند.

گلوتامات و آسپارتات

از تمامی نوروترانسمیترها آمینواسید گلوتامات برای فانکشن نرمال مغز بیشترین اهمیت را دارد و نوروتانسمیتری است که به صورت پیوسته با انتقال سریع تحریک بین نوسیسپتورها و second-order neurons در مغز ارتباط دارد.همراه با آسپارتات،گلوتامات در انتقال درد مزمن و حاد نقش دارند.آن مدیاتور اصلی دردرد مزمن میباشند چرا که در فعال کردن رسپتورهای NMD قرارگرفته در غشائ سلولی نرونهای WDR second-order نقش دارد.هم گلوتامات وهم آسپارتات در بیشتر فیبرهای حسی محیطی وجود دارند.اگرچه اثرات متفاوتی بسته به رسپتور اختصاصی فعال شده تولید میکنند ولی فانکشن اصلی این مواد تحریکی هستند.

**گاما آمینوبوتیریک اسید و گلیسین**

GABA گسترده ترین نوروترانسمیتر مهاری در سیستم عصبی میباشد و تقریبا به صورت انحصاری در CNS پیدا میشود.بیشتر نرونهای مهاری در مغز و نخاع از GABA به عنوان نوروترانسمیتر استفاده میکنند .

GABA در سیناپس اولیه در ساب نئوکلئوس کادالیس برای تنظیم یا مهار اکشن پتانسیل نوسیسپتیو عمل میکند.آن به صورت اولیه برای کاهش تحریک پذیری عصبی از طریق اتصال به محلهای خاص بر روی رسپتور های GABA وبازکردن کانالهای کلراید در غشائ عصبی این رسپتورها عمل میکنند .دو نوع اصلی از این رسپتورها ی GABA توصیف شده اند:GABA-A وGABA-b .اتصال به رسپتور گابای a اجازه میدهد که یونهای کلراید به داخل سلولهای پست سیناپتیک وارد شده و باعث هایپرپولاریزه شدن غشائ مخاطی میگردد.این امر باعث کاهش فعالیت سلولی و کاهش انتقال اکشن پتانسیل میگردد.رسپتورهای gaba-bاز طریق سیستم پیام رسانهای ثانویه عمل میکند و باعث کاهش هدایت اکشن پتانسیل میگردد.بنزودیازپینها و باربیتوراتها اساسا عملشان را از طریق اتصال در به محلهای اختصاصی در رسپتورهای gaba اعمال میکنند.

نوروترانسمیتر مهاری دیگر گلیسین است که سبب مهار آتش ساقه مغز و نرونهای حرکتی طناب نخاعی میشوند اما تنها یک اثر کوچک بر نرونهای کورتکس مغزی دارد.مطالعات نشان داده اند که کاهش گابا و گلیسین منجر به فعالیت قوی نرونهای second-order در ساب نئوکلئوس کادالیس از طریق کاهش سطح تحریکات آوران میشود.

**نیتریک اکساید:**

درابتدا به عنوان یک ذره اتمسفریک به نظر میرسید.اما در حال حاضر به عنوان عضو جدید نوروترانسمیتر گازی محسوب میشود..نیتریک اکساید یک نوروترانسمیتر کلاسیک در نظر گرفته نمیشود چرا که در ویزیکولها ذخیره نشده وبا رسپتورها بر روی سلولهای هدف تعامل نمیکند.نیتریک اکساید یک گاز چربی دوست است که با نرونهای اطراف بوسیله انتشار از میان غشائ ها ی آنها تعامل میکندو وبه عنوان مولکول سیگنال دهنده درگیر در تعدادی از اثرات فیزیولوژیک در سرتاسر بدن عمل میکند.برای مثال آن نقش برجسته ای در پروسه التهاب نروواسکولار از طریق رهایی CGRP و سوبستانس پی (این منجر به وازودیلاتاسیون عروق خونی مغزی میشود) ایفا میکند.اینها علت اصلی درد در میگرن هستند.آن همچنین به صورت مهمی به سنترال سنسیتیزاسیون از طریق فعال کردن رسپتورهای NMDA همراه با second- order WDR neurons ایفا میکند