

تصویربرداری از مغز در هنگام درد^۱

حجم بزرگ مغز در انسان در مقایسه با نخاع با نخاع حاکی از این موضوع مهم است که تاثیرات تعدیل کننده نزولی در انسانها از سایر موجودات مهم تر هستند. در انسان مغز ۸۵ درصد و نخاع ۲ درصد حجم سیستم عصبی مرکزی را تشکیل می دهند در حالی که در موش ها این مقادیر به ترتیب ۴۴ و ۳۵ درصد می باشند. راه کورتیکوسپانیال انسان شامل تقریباً یک میلیون فیبر می شود در حالی که مثلاً راه اسپانیونالامیک فقط چند هزار فیبر دارد. متعاقباً تاثیر مغز روی نواحی پایین تر به نظر نقش بسیار مهمی در انسان بازی می نمایند. تصویربرداری از مغز فعالیت نقاط فوق نخاعی از ساقه مغز تا مغز قدامی را نشان می دهد. پردازش فوق نخاعی اطلاعات مربوط به حس ناخوشایند درد باعث فعال شدن رفلکس های اتونوم و سوماتیک، پاسخ های نورواندوکرین، هوشیاری، بیداری، ارزیابی خصوصیات فضای زمانی^۲ و فیزیکی تحریک، تجارب لذت بخش، فعالیت های یادآورنده، پروسه های شناختی و نیز سیستم های کنترلی صعودی و نزولی که واسطه گر و نیز تعدیل کننده این فعالیت ها و تداخلات هستند، خواهد شد. برای درک این مساله که چگونه تجمعات متعدد عصبی منجر به پاسخ های مشخصی و متمایز مربوط به حس ناخوشایند و

^۱ - Imaging Pain

Pain Clinical Updates Volume VII, No. ۴, June ۲۰۰۰

^۲ - Spatio temporal

درد می شوند و این که چگونه آنها پیوسته و پاسخ های جامع و هماهنگ ایجاد می کنند، احتیاج به آنالیز مشترک رفتارهای هوشیاری^۲ و نیز فعالیت های تجمعات سیلاپتیک متعدد دارد.

توصیربرداری از دردهای پاتولوژیک

اکثر دردهای حاد با ترمیم و التیام زخم تسکین می یابند اما در بعضی از جراحات مانند درد سندروم های درد مزمن موضعی کمپلکس (CRPS)^۴ درد ممکن است تغییری پیدا نکند. در مدل های حویانی، فعالیت های مداوم آوران بطور خودبخود در فیبرهای عصبی آسیب دیده و اجسام سلولی آنها در گانگیون ریشه خلفی ایجاد می شوند. شواهد موجود همچنین حاکی از تغییرات بلند مدت در فیزیولوژی اعصاب نخاعی و یا فوق نخاعی است که احتمالاً در اثر ورودی های غیرطبیعی از اعصاب محیطی مجروح و آسیب دیده می باشند. آرایش فعالیتی مجدد اعصاب حسی در نخاع، تالاموس و قشر مغز در حیوانات پس از جراحات محیطی چه با و یا بدون تخریب عصبی بوجود می آید. Flor و همکارانش نشان دادند که مدت درد اندام مجازی که توسط افراد دچار قطع عضو تجربه می شود متناسب با آرایش فعالیتی مجدد قشر لوماتونسوری مغز می باشد. شواهد در بیماران دچار دردهای مرکزی نشان داده اند که ضایعات

^۲ - Conscionable behaviour

^۴ - Chronic Complex Regional Pain Syndromes

مرکزی می توانند بدون هیچگونه ورودی مربوط به حس ناخوشایند درد باعث وجود آمدن درد مزمن شوند. این مثالها در واقع تاکیدی نیاز به اطلاعات بیشتر در رابطه با سیستم های فوق نخاعی شامل مغز برای شناخت بهتر مقوله درد مزمن پاتولوژیک با منشاء محیطی و یا مرکزی می باشند.

انواع روش های ثبت فعالیت

تصویربرداری فانکشنال شامل انواع روش های زیر می باشد:
SPECT^۵، بررسی های متابولیزم گلوکز و یا میزان اتصال به گزینه ها توسط PET^۶ و روش های المترفیزیولوژیک مانند MEG^۷ و یا EEG با دانسیته بالا^۸، و ECD^۹ می شود. این مقاله بطور خلاصه روی PET و FMRI^{۱۰} و استفاده آنها جهت کشف تغییرات جریان خون موضعی مغز (rCBF) می پردازد.

اساس فیزیولوژیک روش های SPECT و PET و FMRI

تغییرات مغز که در تصاویر مشهورند با فعالیت گروهها و دسته های مختلف سیناپس ها در مغز هم خوانی و مطابقت دارند. نیاز به انرژی فعالیت های سیناپسی باعث افزایش جریان خون موضعی جهت عرضه گلوکز و اکسیژن

^۵ - Single Photo Emission Computerized tomography

^۶ - Posctron Emission Tomography

^۷ - Magneto encephalography

^۸ - High – density electro encephalography

^۹ - Eauivalent Current dipole analysis

بیشتر می شود. تجارب متعددی ارتباط نزدیک موجود بین ترشح سیناپسی نوروترنسیمترن، بازیافت، و مصرف گلوکز را اثبات کرده اند. یک قرن پیش، Ray و Sherrington نشان دادند که جریان خون کامل مغز در طی فعالیت مغزی افزایش پیدا می کند. امروزه حس گرهای نوری مخصوص می توانند ضریب انعکاس طول موج های مختلف نور را در گروه های مختلف سیناپسی در حین پاسخ به یک محرک کنترل نمایند. سیگنال هایی که توسط این روش تصویربرداری شناسایی می شوند از فاصله حدود چند میکرونی فعالیت سیناپسی شروع شده و بهمین دلیل می توان برای آن حد و مرز آناتومیکی در محوطه و محدوده سیناپس تعریف کرد. افزایش جریان خون در ابتدا بسیار موضعی است اما در طی ۲ تا ۳ ثانیه در سطحی جدید چندین میلی متر گسترش می یابد. روش های تصویربرداری نوری تطابق بین فعالیت سیناپسی و افزایش CBF، را نشان می دهند.

فعالیت سیناپسی ناشی از اتفاقات حسی، حرکتی و یا شناختی^{۱۱} باعث افزایش در rCBF می شوند. این افزایش متناسب با موارد قابل اندازه گیری و لمسی مانند قدرت حرکتی، نیازهای شناختی^{۱۲} و نیز درک شدت و نیز میزان نامطبوع بودن تحریک دردناک است. افزایش rCBF در طی ۲ تا ۳

^{۱۱} - Functional magnetic resonance imaging

^{۱۲} - Cognitive

^{۱۳} - Cognitive demand

ثانیه پس از تحریک ایجاد می شود. در اکثر بررسی های فعالیتتوسط PET، از مولکولهای نشان داده شده آب و یا دی اکسید کربن استفاده شده و میزان تجمع فعالیت رادیویی در طی مدت زمان حدوداً یک دقیقه ای انجام اسکن، تخمینی از برفیوژن موضعی مغز بدست می دهد. این میزان در شرایط مختلف (مانند وجود یا عدم وجود درد) سنجیده و اطلاعاتی در رابطه با تغییرات مربوط به هدف^{۱۳} و یا مختصل محرک^{۱۴} در rCBF نشان دهد.

هنگامی که گروهی از سیناپس های فعال اکسیژن مصرف می کنند اکسی هموگلوبین بطور منطقه ای و در همان موضع تبدیل به واکسی هموگلوبین می شود. تفاوت موجود در سیگنالهای رزونانس مغناطیسی^{۱۵} این دو نوع هموگلوبین امکان انجام fMRI را فراهم می نماید. دامنه سیگنال های فوق متناسب با rCBF است که آن نیز به نوبه خود متناسب با فعالیت های عصبی است. از برتری های روش fMRI یکی این که احتیاج به اشعه و یا تابش پرتوهای یونیزان ندارد و می توان آنرا بطور متناوب انجام داد. تفکیک فضایی روش fMRI از دو روش PET یا SPECT بالاتر است. از نکات منفی روش fMRI اینکه هیچ وسیله فلزی ای را نمی توان نزدیک مغنت اصلی دستگاه قرار داد. چنین موادی در اکثر وسایل الکتریکی و تجهیزات ثبت اطلاعات یافت می

^{۱۳} - Task related changes

^{۱۴} - Stimulus – Specific Changes

شوند. بهمین دلیل ارفادی که دارای پروتزه‌های فلزی فرومگنت و یا مشابه آن هستند را نمی توان با این روش مورد مطالعه قرارداد. از نکات دیگر این که تصویر fMRI از فعالیت مغز تحریک نشده و در حالت استراحت و نیز آنالیز آماری پاسخ های کل مغز نسبت به روش PET کمتر تثبیت شده است. بعلاوه امکان انجام تحریکات دارویی بر روی گیرنده ها و بررسی توزیع آنها توسط fMRI هنوز فراهم نشده است.

روش های بررسی کمیتی رادیواتوگرافیک روی جریان خون موضعی و برداشت موضعی گلوکز در حیوانات که اخیراً ابداع شده اند امکان مقایسه بین مطالعات انسانی و حیوانی را امکان پذیر ساخته اند. این روش ها قدرت تفکیک فضایی در سطح بافتی دارند. در حال حاضر امکان انجام چنین امری با fMRI وجود ندارد.

PRT و fMRI در رابطه با درد

بسیاری از مناطق مختلف و مجزای مغز در طی درد فعال هستند. با وجودی که سالهای زیادی چنین تصور می شود مسیرها و مناطق مختلف مغز در پردازش اطلاعات مربوط به درک احساس ناخوشایند درد دخیل می باشند. تفسیر دقیق و کامل اولین مطالعات PET در رابطه با درک انسان از درد امکان پذیر نبوده است. این تصویر ابتدایی اولین ارتباط بین فعالیت مغز و درک درد را از نظر

زمانی بطور آنی و از نظر فضایی بطور اختصاصی نشان می داد. Talbot و همکارانش کشف کردند که در انسان درک درد بطور اختصاصی با فعالیت سیناپسی در کورتکس سوماتونسوری (S1 و S2) و کورتکس سینگولیت قدامی^{۱۶} مرتبط است. مطالعات قبلی کهع اکثرأ بر اساس جراحات الکتریکی بنا شده بوده اند همگی به علت عدم اطمینان از تاثیر تحریک روی مناطق مجاور و یا مختلف مغز ناقص بودند.

مطالعات بعدی توسط PET و fMRI نشان داده اند که در طی پروسه احساس درد شبکه مرتبلی از زیرمجموعه های مختلف در مغز بطور مداوم فعال می شوند. در تمام مطالعات انجام شده، فعالیت مربوط به درد غالبأ در مناطق زیر دیده می شود: مغز میانی داخلی، تالاموس، هسته عدسی شکل، مخچه، و کورتکس های اینسولار^{۱۷}، پری فرونتال، پارمیتال (شامل S1 و S2) و کورتکس سینگولیت قدامی بهمین دلیل سیستم های سیمبلیک، حسی، حرکتی و ارتباط با هم تداخل می کنند تا اجزاء مختلف تجربه درد و پاسخ مربوطه را منتقل نمایند. تفاوت های مختلف موجود در میزان و نوع تجربه و درک حس درد گروههای مختلف در اثر تفاوت در میزان فعالیت مغز آنهاست. ما در مطالعه ای به بررسی تفاوت های موجود در الگوی فضایی و نیز شدت تغییر در جریان خون

^{۱۶} - Anterior Cingulate Cortex

^{۱۷} - Insular Cortex

موضعی مغز در اثر فعالیت سیناپسی در طی وارد کردن تحریکات مختلف (از نظر شدت و یا فرم) دردناک و غیردردناک حرارتی پرداختیم. نتیجه این که دو نوع مختلف درد (تماس با حرارت و یا غوطه‌وری در آب سرد) که از نظر الگوی زمانی، فعال شدن رشته های آوران، و خصوصیات کیفیتی و زمانی مکانی درک شده متفاوت بوده و باعث افزایش مشابه ولی نه کاملاً برابر در جریان خون موضعی مغز می شوند. ما پس از تحریک مناطق زیر با محرک حرارتی ۵۰ درجه سانتی گراد افزایش قابل توجهی (نسبت با حرارت ۴۰ درجه) مشاهده کردیم: تالاموس و کورتکس پیش حرکتی بطور دو طرفه، در هسته عدسی شکل، کرتکس، سینگولیت قدامی، کورتکس پسش حرکتی، اینسولا و کورتکس در طرف مقابل، و همچنین در قسمت میانی و پشتی مغز میانی^{۱۸} و ورمیسن. در کورتکس حسی حرکتی طرف مقابل (M1/S1) پاسخ هایی نیز مشاهده شدند که در زیر آستانه اهمیت آماری قرار می گرفتند.

ما این نتیجه را با نتایج حاصله از غوطه وری دردناک مدلوم دست چپ در آب خیلی سرد مقایسه کردیم (شکل ۱) تمام مناطق ۵ گانه ای که با هر دو نوع تحریک گرم و سرد افزایش در جریان خون موضعی مغز نشان داده بودند^{۱۹} با

^{۱۸} - Dorsal Medial Midbrain

^{۱۹} - Cerebellar Vermis, Ipsilateral thalamus, contralateral Premotor, anterior cingulate, and the region of the anterior insular cortex and fenticular nucleus

تحریک آب سرد و افزایش در جریان خون موضعی مغز بیشتری را نشان دادند.

هم پوشانی موجود در توزیع منطقه ای مناطق افزایش rCBF، بر اثر هر دو نوع تحریک وارد شده موکد وجود یک الگوی خاصی در تغییرات جریان خون موضعی مغز در اثر تحریکات دردناک می باشد.

بری بررسی بیشتر تفاوت‌های موجود در درک طبیعی درد، ما پاسخ های مغز را به تحریک الکتریکی داخل عضله و نیز مرز پوستی در مردان طبیعی سالم مقایسه کردیم. در این مطالعه آزمایش شنوندگان همگی هر دو نوع تحریک را نزدیک به آستانه درد و نیز با شدتی تقریباً برابر درک کرده بودند. با وجودی که در شدت پاسخ مناطق مختلف تفاوت‌هایی وجود داشته است، هیچ گونه اختلاف مقابل اطمینانی بین این دو نوع تحریک دردناک یافت نشد. چنین هم پوشانی قابل توجهی در الگوهای فعالیت مغزی مجدداً حاکی از این است که تفاوت های درک شده بین درد ناشی از تحریک پوستی یا درد عضلانی منعکس کننده تفاوت در الگوهای زمانی- مکانی و شدت فعالیت در مناطق مجاور و هم پوشان مختلف مغزی است.

مطالعات انجام شده روی نقش جنس در حس درد و یا فعالیت مغزی ناشی از آن مشابه بوده اند. تمام افراد بررسی شده، چه مرد و چه زن، تحریک ۴۵

درجه سانتی گراد و تحریک ۵۰ درجه را دردناک توصیف کرده اند. همچنین فعال شدن کورتکس پری فرونتال طرف مقابل، اینسولا و تالاموس بطور کامل در هر دو جنس هم پوشانی داشته است. با این وجود، در زنان شدت تحریک دردناک ۵۰ درجه بیشتر از مردان گزارش شده است و در آنها میزان فعال شدن مناطق مربوط به پاسخ به این تحریک شدید تر بوده است.

توسط تجارب تصویربرداری می توان فعالیت اختصاصی نواحی ای از مغز را که توسط درد فعال می شوند نشان داد. Rainvdlle و همکارانش از روش تلقین هینپوتیک جهت جداسازی حس درد ناشی از تحریک حرارتی از احساس شدت آن در افراد نرمال استفاده کرده اند.

حس ناخوشایند درد مطابق با شدت پاسخ rCBF در ناحیه قدامی دور (dasel) در ناحیه کورتکس سینگولیت قدامی بوده است. در حالی که جنبی ارتباط با کورتکس Derbyshire S1 و اخیراً Coghill و همکارانش از روش آنالیز ارتباط^۲ جهت بررسی توزیع بین منطقه ای اطلاعات^۱ در رابطه با شدت درد حرارتی استفاده کرده اند. هر دو گروه به این یافته رسیدند که اطلاعات مربوط به درد بطور گسترده ای در بین اکثر اولی نه تمام، مناطقی که در درد فعال می شوند گسترش می یابد. این مناطق که در مطالعه coghill شامل مخچه نیز می

^۱ - mCorrelation analysis

^۲ - tuter – regional distribution of information

شده اند از نظر فعالیتی بسیار متفاوت و متنوع هستند. در بررسی های fMRI که جهت تفکیک احساس درد از انتظار و توقع درد انجام شده اند. Ploghaus و همکارانش نشان داده اند که فعال شدن مناطق مشخصی از مغز هم خوانی بیشتری با انتظار و توقع درد دارند تا درک درد.

الگوهای متمایزی از فعالیت مغزی در طی دردهای نوروباتیک بوجود می آیند. مطالعات تصویربرداری در رابطه با درد ناشی از تخریب سیستم عصبی مرکزی و محیطی هنوز در مراحل اولیه می باشند. یکی از مشکلات مهم طیف گسترده بروز بالینی درد نوروباتیک است جهت غلبه بر این مشکل، برخی پژوهشگران با تزریق capsaicin داخل پوست افراد سالم باعث روز اکودینی لمس که یک علامت شایع در بین بیماران مبتلا به دردهای نوروماتیک است. مطالعات مجزای PET و fMRI بر روی افراد سالم حاکی از فعال شدن اختصاصی کورتکس فرونتال در طی آلودینی تماسی در مقایسه با حس لمس عادی و یا درد در جریان^{۲۲} در اثر capsaicin به تنهایی است با چنین نتایجی در بیماران با درد نوروباتیک پیچیده تر می باشند. Cesaro و همکارانش از SPECT برای مطالعه روی چهار بیمار دچار درد مرکزی متعاقب سکته استفاده کردند. آنها به تحریک سمت غیر نرمال در دو بیماری که دچار هیپرپاتی بودند. افزایش فعالیت تالاموس را مشاهده نمودند. Peyron و

همکارانش نیز گزارش کرده اند که در طی آلودینی به سرما در بیماران دچار انفارکتوس جانبی بصل النخاع (سندروم Wallenberg) افزایش پاسخ دهی تالاموس طرف مقابل دیده می شود. این پژوهشگران همچنین افزایش وابسته به آلودینی در پاسخ دهی کورتکس های مغزی سوماتوستوری، پاریتال تحتانی و میانی پیش فرونتال را مشاهده کردند. بر خلاف این در سه مطالعه تصویربرداری دیگر کاهش فعالیت تالاموس در بیماران دچار دردهای نوروپاتیک مرکزی و یا محیطی مزمن در غیاب تحریک گزارش شده است.

ما همچنین به کاهش فعالیت تالاموس^{۲۳} حین استراحت در بیماران دچار درد نوروماتیک مرکزی برخورده ایم. بررسی بیماری که در اثر انفارکتوس حفره ای^{۲۴} در لبه خارجی ناحیه خلفی شکمی راست تالاموس خارجی^{۲۵} دچار دیس ستزی دردناک نیمه چپ بدن و صورت شده بود، وجود آلودینی به فشار عمقی در طرف چپ و آستانه درد حرارتی پوستی قرینه را نشان داده است. در حالت استراحت، rCBF در تالاموس راست بیش از سمت چپ مشاهده بیمار تحریک حرارتی دردناک (۵۰ درجه سانتیگراد) را در هر دو طرف به یک اندازه دردناک ذکر کرده است. در طی تحریک حرارتی دردناک به سمت راست و سالم بیمار،

^{۲۳} - Ongoing Pain

^{۲۴} - Thalamus hypoactivity

^{۲۵} - Lacunar infarction

^{۲۶} - Lateral edge of the right ventral Posterior lateral thalamus

کاهش مختصری در جریان خون موضعی مغز در تالاموس سمت چپ در مقایسه با حالات استراحت دیده شد. با وارد آوردن تحریک حرارتی دردناک به طرف چپ و غیرطبیعی بیمار، با افزایش قابل توجه جریان خون موضعی مغز در تالاموس سمت راست (طرف مقابل) در مقایسه با سمت چپ شدید. اطلاعات فوق نشان می دهند که کاهش فعالیت پاتولوژیک در همی تالاموس در حالت استراحت باعث مخفی ماندن افزایش پاسخ دهی موجود به تحریک دردناک خواهد شد. این افزایش پاسخ دهی پاتولوژیک ممکن است در اثر از دست رفتن فعالیت مهاری در حالت استراحت ارتالاموس باشد.

کارهای درمانی روش های تصویربرداری درد

درک و شناخت پاتونزیولوژی شرایط دردناک شدید و مزمن می تواند ارایه کننده راههای پیش گیرانه و یا روش های فیزیکی و یا دارویی باشد که اختصاصاً روی تطابق غیر نرمال مرکزی^{۲۶} عمل می کنند. محققان ابتدا باید بین آرایش دوباره تطابقی، خنثی و و بر تطابق افتراق بگذارند. تفاوت های آناتومی و نیز فیزیولوژی بین بیماران ممکن است احتیاج به تکنولوژی های جدید و بر پایه علم ژنتیک داشته باشد. روش های درمانی ممکن شامل تجویز موضعی فاکتورهای رشد و یا سرکوب کننده های اختصاصی، تحریکات عصبی جراحی و یا روش های از بین برنده باشند. نهایتاً، شناخت و درک پاتوفیزیولوژی در

هر بیما باعث انجام مداخلاتی خواهد شد که با هدف گرفتن مناطق اختصاصی و مسیرهای مختلف که در طی تصویر برداری از درد بیمار شناخته شده اند، تاثیرگذارتر و مفیدتر خواهند بود.