مقاله پژوهشی

مکانیسم تعدیلی درد در بخش سری-شکمی‌میانی پیاز مغز

محمد محمد زاده [۱]، الهه ارمی [۲]، حسین خادمی [۴]، حسن اژدری زرمهری [۳]

[۱] استادیار گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، مرکز تحقیقات سلولی-مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار

[۲] مربی پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه

[۳] گروه علوم پایه، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران

[٤] گروه هوشبری، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران

نشانی نویسنده مسئول: گروه علوم پایه، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران ، دکتر حسن اژدری زرمهری

E-mail: hasan.azhdari@gmail.com

وصول:۹۲/۱۰/۳، اصلاح:۹۲/۱۱/۲۴، پذیرش:۹۲/۱۲/۱۵

چکیده

زمینه و هدف: چندین سیستم تعدیل درد در سیستم اعصاب مرکزی، پاسخ به تحریک دردزا را در شرایط مختلف از جمله استرس و هیجان تحت تأثیر قرار می دهند. تحریک هیپوتالاموس از راه رله اطلاعات به هسته های ساقه ی مغز از جمله بخش سری-شکمی میانی پیاز مغز سبب بی دردی می شود. بخش سری-شکمی میانی پیاز مغز به عنوان خروجی ساقه مغز از طریق نورون های شاخ پشتی نخاع درد را تعدیل می کند. این نقش بخش سری-شکمی‌میانی پیاز مغز در شرایط مختلف روحی و روانی به واسطه نوع متفاوت نورون ها و ارتباطات ویژه نورونی می باشد. این نورون ها می توانند سبب تسهیل و مهار درد شوند. ارتباط عملکردی بین فعال شدن دسته ویژه ای از نرون ها و افزایش درد، و بین فعال شدن گروه دیگر از نرون ها و کاهش درد مشاهده شده است. در این مقاله، نقش گروه های مختلف نرونی بخش سری-شکمی‌میانی پیاز مغز در تعدیل درد مرکزی بررسی می شود

نتیجه‌گیری: بخش سری-شکمی‌میانی پیاز مغز نقش مهم و اساسی در تعدیل درد دارد و مراکز بالاتر مغز از طریق تغییر فعالیت گروه های خاص نورونی این بخش سبب مهار و یا تسهیل درد در شرایط روحی و هیجانی مختلف می شود.

کلید واژگان: *تعدیل درد، بخش سری-شکمی‌میانی پیاز مغز*

مقدمه

چندین بخش تعدیل درد در سیستم اعصاب مرکزی، پاسخ به تحریک دردزا را تحت تأثیر قرار می دهند. تحریک هیپوتالاموس پهلویی از راه رله اطلاعات به ماده خاکستری دور قنات مغزی سبب بی دردی می‌شود و هیپوتالاموس پهلویی قسمتی از سیستم پایین رو به شاخ پشتی نخاع است و در تعدیل درد نقش دارد (۱-۳).

بخش سری‌شکمی‌میانی پیاز مغز (Rostral-Ventromedial Medulla; RVM) یک ناحیه هتروژنیک در بر گیرنده چندین هسته می‌باشد: هسته رافه (Nucleus Raphe Magnus; NRM) حاوی نورون‌های سروتونرژیک، هسته ژیگانتوسلولاریس مشبک (در بخش پشتی یا پهلویی پیاز مغز)، هسته پاراژیگانتوسلولاریس پهلویی (Paragigantocellularis Lateralis, LPGi) و

قسمت آلفای ژیگانتوسلولاریس است. این هسته ها در مسیر پایین‌رو درد شرکت می‌کنند و به نام سوبسترای راه تسهیلی و مهاری پایین رو بروی شاخ پشتی نخاع عمل می‌کنند. هسته پاراژیگانتوسلولاریس پهلویی هم چنین در تعدیل درد و تحمل و وابستگی به مرفین نقش دارد (٤-٦).

ناحیه RVM به صورت غیر مستقیم، از راه ماده خاکستری دور قنات مغزی، و هم به شکل مستقیم از هیپوتالاموس ورودی دریافت می کند. تلاش برای درک مکانیسم های پایه تعدیل درد توسط سیستم RVM بر اساس ارتباطات نورونی پایه گذاری شده است ، به این معنی که این نورون ها می توانند هم سبب تسهیل و هم مهار درد شوند. از این رو برای درک هر چه بیشتر این موضوع سؤالات زیادی در رابطه با مکانیسم تغییر فعالیت نورون ها و ارتباطات عصبی در این سیستم تعدیلی درد مطرح می شود. بنابراین با جمع آوری اطلاعات موجود در این مقاله، مروری بر مکانیسم‌های سیستم تعدیل درد مرکزی توسط بخش سری-شکمی‌میانی پیاز مغز خواهیم داشت تا زمینه لازم برای پژوهش‌های آینده در رابطه با درد فراهم گردد .

بخش سری-شکمی‌میانی پیاز مغز (RVM)

بیش از دو دهه است که نشان داده شده است فعال کردن نورون های RVM سبب بی‌دردی واضح می‌شود و تحریک الکتریکی با شدت پایین و تزریق نورپپتیدها در این منطقه سبب تسهیل درد می‌شود (۸;۷). مطالعات تخریبی نیز دخالت RVM را در انواع گوناگون مدل‌های پردردی و درد ماندگار (شامل: درد حاد ناشی از سندروم ترک اپیوئیدها، پردردی به وجود آمده به دنبال مصرف مزمن مورفین، پردردی التهابی ناشی از روغن خردل و تزریق فرمالین، بیماری و درد نورپاتیک) نشان می‌دهد (۹-۱۱) ، از طرف دیگر شواهد دیگری وجود دارد که در طی التهاب مسیرهای عصبی نزولی از RVM نقش تسهیلی را بازی می کنند (۱۳;۱۲). تزریق لیدوکائین به درون RVM و LPGi سبب کاهش درد در آزمون فرمالین شد. هم چنین در آزمون صفحه داغ تزریق لیدوکائین سبب بی دردی گردید (۱۵;۱٤). تزریق لیدوکائین به داخل هسته RVM قبل از القائ استرس شنا باعث تقویت اثر ضد دردی استرس شنا بر رفتارهای دردی ناشی از فرمالین شد (١٦).

مکانیسم کنترل دو جانبه بخش سری‌شکمی‌میانی پیاز مغز

مطالعات الکتروفیزیولوژیک نخستین بار روی پاسخ نورون‌های RVM به تحریک دردناک متمرکز شد (۱۳;۱۲). در این مطالعات که در حالت بی‌هوشی عمیق حیوان آزمایشگاهی انجام می‌شد، بعد از اعمال محرک دردناک تعدادی نورون تحریک، تعدادی نورون مهار می‌شدند و بقیه نورون‌ها پاسخ نمی‌دادند. رده بندی نورون‌های RVM از سال ۱۹۸۳ به بعد شروع شد (۱۷;۱۳). این نوع رده بندی یک شبکه تعریف شده برای نقش نورون‌های RVM در تعدیل درد را فراهم آورد. بر اساس این دیدگاه نورون‌های مهار کننده درد باید به‌وسیله داروهای ضد دردی و هم چنین در طی دوره هایی که پاسخ درد متوقف می شوند (مثل استرس شدید) تحریک شوند. بر عکس نورون های تسهیل کننده درد باید در طی بی دردی القا شده توسط اپیوئیدها مهار شوند و در طی پردردی پرکار شوند. بر اساس ثبت هایی که از نورون‌های RVM در موش صحرایی در طی بی هوشی سبک گرفته شده است و بر اساس این که در طی بی هوشی سبک پاسخ نورون ها در ارتباط با درد تغییر فعالیت پیدا می کنند این نورون ها به سه دسته تقسیم شده اند (۱۸;۱۷;۱۳): ۱- Off-Cell ها به وسیله توقف فعالیت شان در طی رفلکس عصبی و قبل از آن قابل شناسایی هستند. ۲- On-cell ها به وسیله افزایش فعالیت در طی رفلکس درد تعریف می شوند (شکل ۳ و ۲). ۳- سلول های باقی مانده در RVM به نام سلول های خنثی (Neutral cell) رده‌بندی می‌شوند چون آنها هیچ پاسخی

به تحریکات دردآور نشان نمی‌دهند. Off-Cell ها نورون‌های خروجی ضددرد از RVM هستند. توقف فعالیت آنها پیش از رفلکس پاسخ به درد اجازه می‌دهد که رفلکس پس کشیدن اندام اتفاق بیفتد. از طرف دیگر، چون On-cell ها در طی پاسخ به درد پرکار هستند به نظر نمی‌رسد که آنها در اثرات مهاری روی درد نقش داشته باشند. از آن جایی که On-cell ها بیشتر به محرک دردناک پاسخ می دهند، نقش تسریع کننده درد برای آنها قائل هستند. به عنوان مثال مشاهده شده است که نیشگون دردناک سبب پرکار شدن On-cell ها و توقف فعالیت Off-Cell ها می‌شود (شکل ۱).

نقش سلول‌های Off و On در تعدیل درد

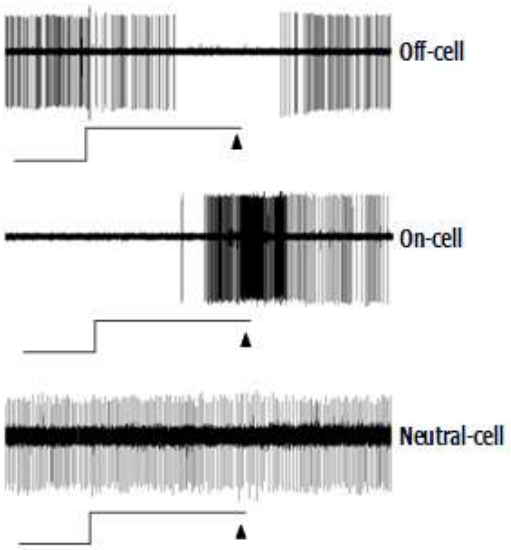
بررسی‌های نخستین در خصوص عملکرد سلول های -Off وOn در تعدیل درد نشان داده است که -Off Cell ها سبب توقف و On-cells ها سبب تسهیل درد می‌شوند. هر دو گروه سلول به تحریک ماده خاکستری دور قنات مغزی که سبب بی‌دردی می‌شوند پاسخ می‌دهند (۲۰;۱۹). اگر On-cell ها پرکار و Off-Cell ها مهار شوند، رفلکس پس کشیدن دُم (Tail flick) به دنبال محرک دردناک در آستانه پایین بروز می‌کند و تأخیر در زمان رفلکس کوتاه می‌شود (۲۱-۲۳). بی‌دردی ناشی از تزریق سیستمیک مورفین و موضعی آن به درون ماده خاکستری دور قنات مغزی تأثیر مشابهی روی کاهش فعالیت On-cell ها و افزایش فعالیت Off–Cell ها می-گذارد. On-cell ها پاسخ عقب کشیدن را تسهیل می‌کنند و احتمالاً در طی التهاب حاد در پردردی شرکت می‌کنند. برای آن که نقش سلول‌های On و Off در پردازش درد بهتر مشخص شود نیاز به فعال کردن یک رده خاص از این نورون‌ها به تنهایی می‌باشد. بر اساس چنین دیدگاهی نشان داده شده است که فعال شدن زیادی Off-Cell ها به تنهایی برای ایجاد بی‌دردی کفایت می‌کند و برای اثر ضد دردی مورفین به طور سیستمیک مورد نیاز هستند (۲۵-۲۹). از طرف دیگر پرکاری On-cell ها اثر تسهیل کنندگی روی درد دارند. به عنوان مثال نشان داده شده است که تزریق موضعی نوروتنسین و کوله‌سیستوکینین (در دوزی که سبب پرکاری On-cell ها به طور انتخابی می‌شوند) تولید پردردی گرمایی می‌کنند. احتمالاً پرکار شدن On–Cell ها توسط کوله سیستوکینین در درد ناشی از آسیب عصب شرکت می‌کند. در همین راستا گزارش شده است که تزریق آنتاگونیست کوله سیستوکینین۲ در بخش سری-شکمی‌میانی پیاز مغز از پردردی ناشی از مصرف طولانی مدت اپیوئیدها جلوگیری می‌کند (۳۰) تعادل فعالیت میان -On و Off-Cell ها اجازه کنترل دو جانبه پاسخ به درد را به طور درجه بندی شده می‌دهند (شکل۲). On-cell ها بعد از تزریق اورکسین به بطن جانبی دچار کاهش فعالیت یا مهار شدند و Off-cell ها بعد از تزریق اورکسین به بطن جانبی دچار افزایش فعالیت شدند (۲٤).

نقش سلول های خنثی

به غیر از On و Off-Cell ها نورون‌هایی بنام سلول های خنثی وجود دارند. در مورد نقش این سلول‌ها در تعدیل درد نیاز به تحقیق بیشتر است. نشان داده شده است که فعالیت خود بخودی سلولهای خنثی در طی تحریک دردناک تغییر نمی‌کند. هم چنین سلول های خنثی از آگونیست های مورفین یا گیرنده دلتا، نوراپی نفریی، نوروتنسین و کوله سیستوکینین متأثر نمی‌شوند (۲۷). به دنبال تزریق آگونیست گیرنده کاپا در بخش سری-شکمی‌میانی پیاز مغز هم پاسخ رفتاری به محرک درد متأثر می‌شود و هم فعالیت نورون‌های خنثی کاهش می‌یابد. نتیجه و اهمیت عملکردی این کاهش فعالیت در حال بررسی و تحقیق است. ممکن است که سلول های خنثی در عملکردهای دیگر RVM از قبیل تنظیم درجه حرارت بدن نقش داشته باشد (۱۸).

تقسیم‌بندی نورون‌ها بخش سری-شکمی‌میانی پیاز مغز بر اساس مطالعات Whole-cell patch clamp

ژانگ و همکارانش (۳۱)به کمک تکنیک -Whole



شکل ۱: پاسخ سه نوع نورون در بخش سری-شکمی‌میانی پیاز مغز موش صحرایی به تحریک درد زا در طی بی هوشی سبک: Off-Cellها به‌وسیله توقف فعالیت‌شان پیش و در طی رفلکس درد قابل شناسایی هستند. On-cell ها به وسیله افزایش فعالیت در طی رفلکسی درد تعریف می‌شوند و فعالیت خود بخودی سلولهای خنثی (Neutral cell) در طی تحریک دردناک تغییر نمی‌کند (۲٤).

cell patch clamp سه نوع نورون بر اساس ویژگی‌های غیرفعال غشا و پتانسیل عمل شناسایی کردند.

نورون‌هایی که نوع ۲ نام دارند فعالیت خودبخودی ندارند و پتانسیل منفی تر نسبت به دو گروه دیگر دارند. از دیگر ویژگی های این نوع نورون‌ها مقاومت غشایی پایین تر و پتانسیل عمل با دامنه بلندتر است. این سلول‌ها به دو زیر گروه غیر سروتونرژیک و سروتونرژیک تقسیم می‌شوند. این تقسیم بندی بر اساس شاخص عدم یا وجود پس هیپرپولاریزاسیون سریع و میزان جریان تزریق شده برای رسیدن به آستانه است.

نوع ۳ پی در پی در تولید پتانسیل عمل می کنند و نمی‌توان پتانسیل استراحت آن را مشخص کرد در حالی که خصوصیات غیرفعال غشا آنها شبیه نوع ۱ می‌باشد و با شاخص نرخ فعالیت به دو زیر گروه غیر سروتونرژیک و سروتونرژیک به ترتیب قابل تمیز هستند.

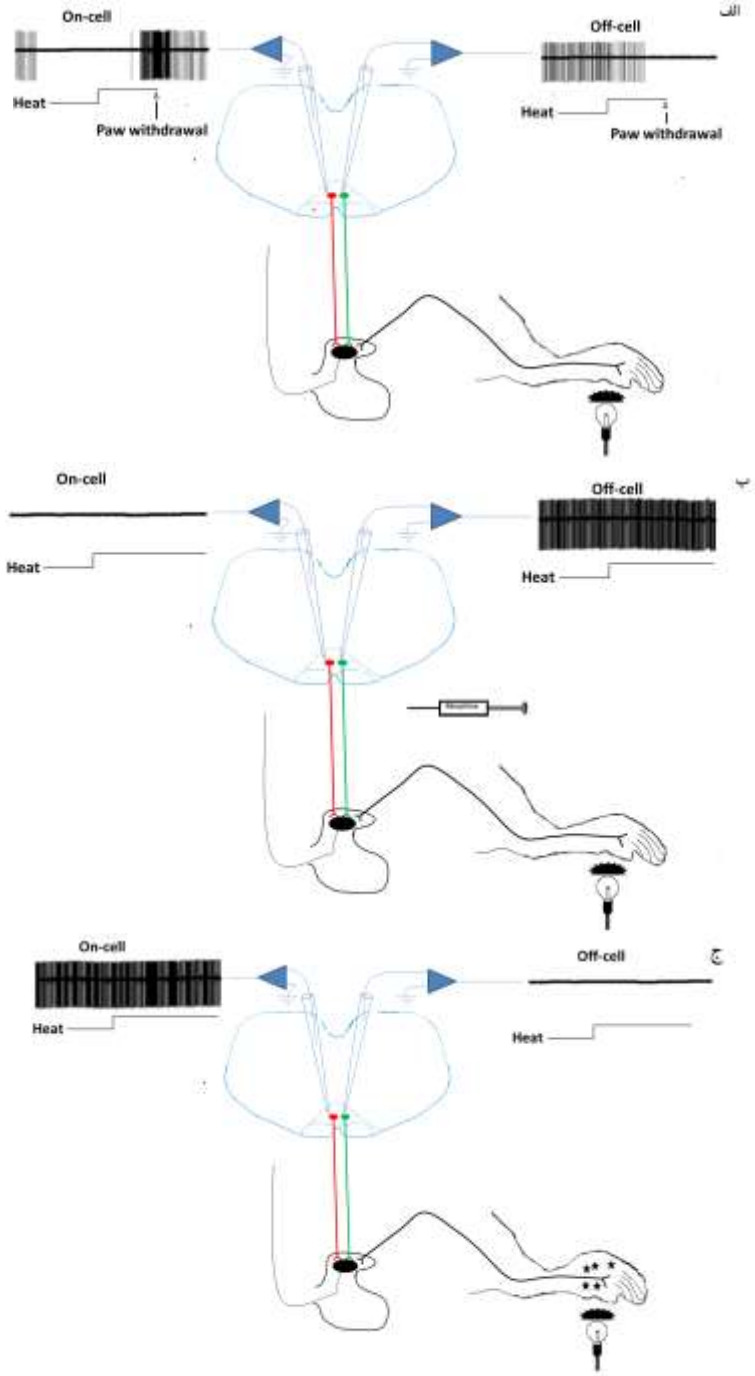
فعالیت فیزیولوژیکی نورونهای تعدیل کننده درد در بخش سری‌شکمی‌میانی پیاز مغز

با در نظر گرفتن نقش On-cell (تسریع کننده درد) و Off-Cell ها (مهار کننده درد) این سوال مطرح است که چگونه‌این دو رده نورونی با عملکرد مخالف برای تعدیل درد بسیج می‌شوند؟

این سوال تا حدودی به عنوان یک چالش بزرگ باقی مانده است. چون مطالعه تعدادی از فاکتورها (شامل ساختارهای عصبی و فرایند روان شناختی) که از راه RVM روی درد تأثیر می‌گذارند؛ در جوندگان به ویژه در شرایط بی‌هوشی مشکل است.

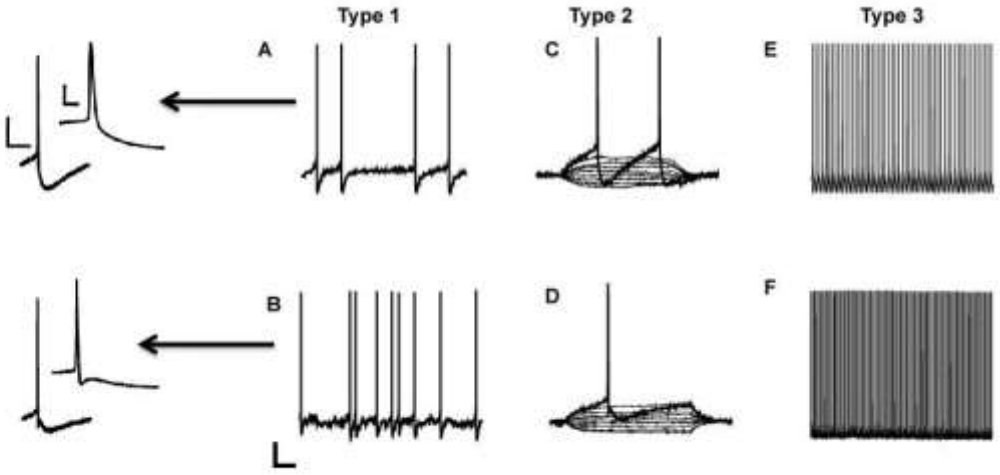
پاسخ نورون‌های بخش سری-شکمی‌میانی پیاز مغز به تحریک دردناک

آیا درد سبب مهار درد می‌شود؟ پس کشیدن دم که به دنبال محرک دردناک بوجود می‌آید با فعالیت On-cell ها و مهار Off-Cell ها ارتباط دارد که برای کمتر از یک ثانیه تا چند دقیقه طول می‌کشد. در این دوره تعادل میان جمعیت Off- و On-cell ها به طرف فعالیت On-cell ها شیفت پیدا می‌کند که با افزایش پاسخ دهی به محرک دردناک ارتباط دارد. تخریب RVM این شیفت فعالیت را بلوک می‌کند. بنابراین تحریک دردناک سبب بسیج سلولهای RVM می‌شود که درد را تسهیل می‌کند (۳۳-۳٦). بر اساس این نظریهRVM توسط محرک دردناک پرکار می‌شود و حلقه فیدبک مثبت به وجود آمده احتمالاً موجود زنده را آماده می‌کند که با آستانه پایین تر



شکل ۲. نمایش شماتیک از عملکرد -On و Off-cell ها در سه حالت طبیعی (الف)، بی‌دردی در حضور مرفین (ب) و پردردی ناشی از التهاب (ج). همان طور که در شکل آمده است On-cellها در حالت بی دردی ،مهار و حتی استفاده ازمحرک دردناک سبب برانگیخته شدن این گروه از سلول‌ها نشده و On-cellها در حالت پردردی فعال می‌شوند. Off-cell ها در حالت بی‌دردی پرکار و در حالت پردردی مهار می‌شوند (۳۵).

و با سرعت بیشتر به ورودی های آسیب رسان بعدی پاسخ دهد. در تأیید این نظریه دیده شده است که RVM برای پردردی ثانویه ضروری است (۳۷;۳۵). علاوه بر این On-cell ها به دنبال التهاب پوستی حاد پرکار می‌شوند (۳۸;۳۷;۳۵). برای مدت زمان طولانی فیدبک مثبت به وسیله RVM با ایده ی درد سبب مهار درد می‌شود، همراه بوده است. بنا بر دو دلیل این نظریه مطرح شده است. نخست این که درد در افرادی که دچار ضربات فیزیکی خیلی شدید شده‌اند مشاهده نمی‌شود. دوم این که شوک الکتریکی به پای حیوان و یا تحریکات دردناک دیگر



شکل ۳. نمونه‌هایی از ۳ نوع نورون مورد پژوهش قرار گرفته بر اساس ویژگی‌های غیرفعال غشاء و پتانسیل عمل. توجه داشته باشید که نوع Aو B و هم چنین Eو F دارای پتانسیل عمل خودبخودی هستند با این تفاوت که در نوع Aو B بیت پتانسیل عمل ها وقفه هست ولی در نوع Eو F تولید پتانسیل عمل پی در پی می باشد. در نوع ۲ نورون ها که فعالیت خودبخودی نداشتند پتانسیل عمل با تزریق جریان برانگیخته شد (۳۲).

سبب مهار پاسخ دهی حیوان به تحریکات دردناک می‌شود (۳۹).

در مجموع زمانی که حیوان تحت محرک دردناک قرار می‌گیرد، رفتارهای عالی حیوان از قبیل استرس یا ترس مهم تر هستند. این چنین اعمال عالی در حیوان بیدار غالب است و شاید سبب افزایش فعالیت Off-Cell ها بیشتر از On-cell ها شود که می‌تواند به طور فرضی پایه‌ای برای بی‌دردی ناشی از استرس و یا بی‌دردی ناشی از شرطی شدن نسبت به درد باشد (۳۹;۲٤-٤۲).

به طور خلاصه به دلیل ورودی‌های بسیار از سطوح بالای مغز به RVM و عمل راه‌های پایین‌رو دیگر، پاسخ رفتاری حیوان به تحریک دردناک ممکن است در پاسخ به درد افزایش و یا متوقف شود که خروجی رفتاری غالب بستگی به تاریخچه محرک، محیطی که محرک اعمال می‌شود و حالت رفتاری حیوان خواهد داشت (۳۹).

نتیجه‌گیری

تلاش برای درک اساس عصبی تعدیل درد توسط سیستم RVM بر مکانیسم نورونی پایه گذاری شده است که این نورون ها می توانند هم سبب تسهیل و هم مهار درد شوند. بر اساس ثبت‌هایی که از نورون‌های RVM گرفته شده است این نورون ها (۲۰-۲۲) به سه رده تقسیم شده اند: ۱- Off-Cell ها به وسیله توقف فعالیت شان در طی رفلکس عصبی و قبل از آن قابل شناسایی هستند. ۲- On-cell ها به وسیله افزایش فعالیت در طی رفلکس درد تعریف می‌شوند. ۳- سلول های باقی مانده در RVM به نام سلول های خنثی رده بندی می‌شوند. چون آن ها هیچ پاسخی به تحریکات دردآور نشان نمی‌دهند ارتباط عملکردی بین فعال شدن On-cell و افزایش درد، و بین فعال شدن Off-Cell و کاهش درد وجود دارد. اگر چه برخی تحقیقات ارتباط تغییر فعالیت گروهای خاص نورونی را با تغیر برخی شرایط از جمله درد مزمن نشان داده است برای مثال تحریک الکتریکی با شدت پایین و تزریق نورپپتیدها و NMDA در این منطقه سبب تسهیل درد شده است (۸;۷). مطالعات تخریبی دخالت RVM را در انواع گوناگون مدل های پردردی و درد ماندگار شامل: درد حاد ناشی از سندروم ترک اپیوئیدها، پردردی به وجود آمده به دنبال مصرف مزمن مرفین، پردردی التهابی ناشی از روغن خردل، بیماری و درد نورپاتیک را نشان می‌دهد (۱۰;۹). با این وجود مدارکی برای مهار پایین‌رو از RVM در طی التهاب و با افزایش اثر بی‌دردی اپیوئید ها در RVM وجود دارد (۱۳;۱۲) . پردردی که به وسیله

استفاده سیستمیک از اندوتوکسین باکتریایی به وجود می‌آید توسط تخریب RVM از میان می‌رود. On-cellها به دنبال استفاده پرستاگلندین E2 در MPO پرکار می‌شوند (۴۳). ریز تزریق نورتنسین و کله‌سیستوکینین در دوزی که سبب پرکار شدن On-cellها به طور انتخابی می‌شوند تولید پردردی گرمایی می‌کنند (۳۰).

با توجه به گردآوری و دسته بندی اطلاعات مرتبط با تعدیل درد و نقش گروههای خاص نرونی ناحیه RVM در زمینه تعدیل درد و حصول برخی اطلاعات در این زمینه، سولات زیادی نیز در مورد سیستم تعدیلی درد مطرح شده است. برای مثال در چه شرایط روحی و روانی و هیجانی این نورو ترانسمیترها آزاد می شوند؟ آیا نماهای متفاوت انتقال درد، به طور متفاوت به وسیله تسهیل ومهار در طی التهاب متأثر می‌شوند؟ آیا آزاد شدن این نوروترانسمیترها در شرایط مختلف روحی-روانی می تواند تغییرات آستانه و درک درد را توجیه کند؟ در شرایط بی غذایی، استرس، هیجان کدام نوروترانسمیتر و به چه میزان رها می شود؟ چگونه تغییرات این سیستم تعدیل درد، سبب تغییرات پاتولوژیک و درد مزمن در افراد می شود؟

References

1. Dafny N, Dong WQ, Prieto-Gomez C, Reyes-Vazquez C, Stanford J, Qiao JT. Lateral hypothalamus: site involved in pain modulation. Neuroscience 1996 Jan;70(2):449-60.
2. Franco AC, Prado WA. Antinociceptive effects of stimulation of discrete sites in the rat hypothalamus: evidence for the participation of the lateral hypothalamus area in descending pain suppression mechanisms. Braz J Med Biol Res 1996 Nov;29(11):1531-41.
3. Holden JE, Naleway E. Microinjection of carbachol in the lateral hypothalamus produces opposing actions on nociception mediated by alpha(1)- and alpha(2)-adrenoceptors. Brain Res 2001 Aug 17;911(1):27-36.
4. Azhdari-Zarmehri H, Semnanian S, Fathollahi Y, Pakdell FG. Responsiveness of paragigantocellularis nucleus neurons in morphine dependent rats to Forskolin in vivo: Single unit recording. Cell Journal (Yakhteh) 2005 Dec;6(24):194-201.
5. Azizi H, Mirnajafi-Zadeh J, Rohampour K, Semnanian S. Antagonism of orexin type 1 receptors in the locus coeruleus attenuates signs of naloxone-precipitated morphine withdrawal in rats. Neurosci Lett 2010 Oct 4;482(3):255-9.
6. Erami E, Sofi Abadi M, Esmaeili M, Haghdoost-Yazdi H, Azhdari-Zarmehri H. Decreased formalin induced nociceptive behaviors by morphine microinjection into the nucleus reticularis paragigantocellularis lateralis. Knowledge & Health [Article in persian] 2011 Jun;6(2):32-7.
7. Morgan MM, Heinricher MM, Fields HL. Inhibition and facilitation of different nocifensor reflexes by spatially remote noxious stimuli. J Neurophysiol 1994 Sep;72(3):1152-60.
8. Watkins LR, Wiertelak EP, Goehler LE, Mooney-Heiberger K, Martinez J, Furness L, et al. Neurocircuitry of illness-induced hyperalgesia. Brain Res 1994 Mar 14;639(2):283-99.
9. Vanegas H, Schaible HG. Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory? Brain Res Brain Res Rev 2004 Nov;46(3):295-309.
10. Vanegas H. To the descending pain-control system in rats, inflammation-induced primary and secondary hyperalgesia are two different things. Neurosci Lett 2004 May 6;361(1-3):225-8.
11. Azhdari-Zarmehri H, Heidari-Oranjaghi N, Solimani N, Sofi-Abadi M. Effects of lidocaine injections into the rostral ventromedial medulla on nociceptive behviours in hot-plate and formalin tests in rats. Koomesh 2013;14(4):490-6.
12. Behbehani MM, Pomeroy SL. Effect of morphine injectedin periadueductal gray on the activity of single units in nucleus raphe magnus of the rat. Brain Res 1978 Jun 23;149(1):266-9.
13. Heinricher MM, Rosenfeld JP. Microinjection of morphine into nucleus reticularis paragigantocellularis of the rat: suppression of noxious-evoked activity of nucleus raphe magnus neurons. Brain Res 1985 Dec 16;359(1-2):388-91.
14. Azhdari-Zarmehri Hassan, Rahmani A, Puzesh S, Erami E, Emamjomeh MM. Assessing the Effect of Lidocaine Injection into the Nucleus Paragigantocellularislateralis on Formalin Test and Hot Plate Test Induced Nociceptive Behaviors in Rats. ZUMSJournal 2013;21(85):10-29.
15. Azhdari-Zarmehri Hassan, Heidari-Oranjaghi N, Soleimani N, Sofi-Abadi M. Effects of lidocaine injections into the rostral ventromedial medulla on nociceptive behviours in hot-plate and formalin tests in rats.

Koomesh 2013;14(4):490-6.
16. Soleimani N, Erami E, Abbasnejad M, sh, Azhdari-Zarmehri Hassan. Effect of transient inactivation of rostral ventromedial medulla on swim stress induced analgesia in formalin test in rats. Physiol-Pharmacol 2013;17(1):116-24.
17. Fields HL, Bry J, Hentall I, Zorman G. The activity of neurons in the rostral medulla of the rat during withdrawal from noxious heat. J Neurosci 1983 Dec;3(12):2545-52.
18. Mary M Heinricher, Suan L Ingram. The Brainstem and Nociceptive Modulation. 2007.
19. Vanegas H, Barbaro NM, Fields HL. Midbrain stimulation inhibits tail-flick only at currents sufficient to excite rostral medullary neurons. Brain Res 1984 Oct 29;321(1):127-33.
20. Tortorici V, Morgan MM. Comparison of morphine and kainic acid microinjections into identical PAG sites on the activity of RVM neurons. J Neurophysiol 2002 Oct;88(4):1707-15.
21. Foo H, Mason P. Discharge of raphe magnus ON and OFF cells is predictive of the motor facilitation evoked by repeated laser stimulation. J Neurosci 2003 Mar 1;23(5):1933-40.
22. Heinricher MM, Barbaro NM, Fields HL. Putative nociceptive modulating neurons in the rostral ventromedial medulla of the rat: firing of on- and off-cells is related to nociceptive responsiveness. Somatosens Mot Res 1989;6(4):427-39.
23. Ramirez F, Vanegas H. Tooth pulp stimulation advances both medullary off-cell pause and tail flick. Neurosci Lett 1989 May 22;100(1-3):153-6.
24. Azhdari-Zarmehri H, Semnanian S, Fathollahi Y, Pakdell FG. Tail flick modification of orexin-A-induced changes of electrophysiological parameters in the rostral ventromedial medulla. Cell Journal (Yakhteh) 2014;16(2).
25. Neubert MJ, Kincaid W, Heinricher MM. Nociceptive facilitating neurons in the rostral ventromedial medulla. Pain 2004 Jul;110(1-2):158-65.
26. Meng ID, Manning BH, Martin WJ, Fields HL. An analgesia circuit activated by cannabinoids. Nature 1998 Sep 24;395(6700):381-3.
27. Meng ID, Johansen JP, Harasawa I, Fields HL. Kappa opioids inhibit physiologically identified medullary pain modulating neurons and reduce morphine antinociception. J Neurophysiol 2005 Mar;93(3):1138-44.
28. Heinricher MM, McGaraughty S, Grandy DK. Circuitry underlying antiopioid actions of orphanin FQ in the rostral ventromedial medulla. J Neurophysiol 1997 Dec;78(6):3351-8.
29. Heinricher MM, McGaraughty S, Farr DA. The role of excitatory amino acid transmission within the rostral ventromedial medulla in the antinociceptive actions of systemically administered morphine. Pain 1999 May;81(1-2):57-65.
30. Heinricher MM, Neubert MJ. Neural basis for the hyperalgesic action of cholecystokinin in the rostral ventromedial medulla. J Neurophysiol 2004 Oct;92(4):1982-9.
31. Zhang L, Sykes KT, Buhler AV, Hammond DL. Electrophysiological heterogeneity of spinally projecting serotonergic and nonserotonergic neurons in the rostral ventromedial medulla. J Neurophysiol 2006 Mar;95(3):1853-63.
32. Azhdari-Zarmehri H, Semnanian S, Fathollahi Y. Orexin A modulates rostral ventromedial medulla neuronal activity of rat in Vitro. Abstracts of the 33rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Neuro 2010), Available at: http://www.sciencedirect.com, Neuroscience Research, Volume 68, Supplement 1, 2010, Pages e102. 2010.
33. Fields HL, Heinricher MM. Anatomy and physiology of a nociceptive modulatory system. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1985 Feb;%19;308(1136):361-74.
34. Fields HL, Heinricher MM, Mason P. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. Annu Rev Neurosci 1991;14:219-45.:219-45.
35. Heinricher MM, Neubert MJ. Neural basis for the hyperalgesic action of cholecystokinin in the rostral ventromedial medulla. J Neurophysiol 2004 Oct;92(4):1982-9.
36. Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. Brain Res Rev 2009 Apr;60(1):214-25.
37. Heinricher MM, McGaraughty S, Grandy DK. Circuitry underlying antiopioid actions of orphanin FQ in the rostral ventromedial medulla. J Neurophysiol 1997 Dec;78(6):3351-8.
38. Heinricher MM. Orphanin FQ/nociceptin: from neural circuitry to behavior. Life Sci 2003 Jun 27;73(6):813-22.
39. Butler RK, Finn DP. Stress-induced analgesia. Prog Neurobiol 2009 Jul;88(3):184-202.
40. Ghasemi E, Salehi B, Nakhost H, Sofiabdi M, Erami E, Azhdari-Zarmehri H. Effect of Orexin receptor-1 antagonist in acute food deprivation on formalin test. The Journal of Qazvin University of Medical Sciences 2013;17(1):26-34.
41. Heidari-Oranjaghi N, Azhdari-Zarmehri H, Erami E, Haghparast A. Antagonism of orexin-1 receptors

attenuates swim- and restraint stress-induced antinociceptive behaviors in formalin test. Pharmacol Biochem Behav 2012 Aug;103(2):299-307.
42. Sofi-Abadi M, Heidari-Oranjaghi N, Ghasemi E, Esmaeili MH, Haghdoost-Yazdi H, Erami E, et al. Assesment of orexin receptor 1 in stress attenuated nociceptive behaviours in formalin test. Physiology and Pharmacology [Article in Persian] 2011 Aug;12(3):188-93.
43. Heinricher MM, Neubert MJ, Martenson ME, Goncalves L. Prostaglandin E2 in the medial preoptic area produces hyperalgesia and activates pain-modulating circuitry in the rostral ventromedial medulla. Neuroscience 2004;128(2):389-98.

The Mechanizm of Pain modulation in Rostarl-Ventromedial medulla

Mohammad Mohammadzadeh
Assistant professor of Physiology & Pharmacology Department, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran

Elaheh Erami
Nursing lecturer, Torbat heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat heydariyeh, Iran

Hossein Khademi
Assistant professor of Anesthesia, Department of Anesthesiology, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran

Hassan Azhdari-Zarmehri
Assistant professor of Physiology, Department of Basic sciences, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran

Received:24/12/2013**, Revised:**13/02/2014**, Accepted:**06/03/2014

Correspondence Author:
Hassan Azhdari-Zarmehri,
Ph.D.Assistant professor of Physiology, Department of Basic Sciences,
Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran
Email: hasan.azhdari@gmail.com

Abstract

Background: Several systems of pain modulation in the central nervous system modulated the responses to painful stimuli in stressful and excitement situations. Stimulation of the hypothalamus induces analgesia through information relay to the brain stem including Rostral- Ventromedial medulla. The Rostral-Ventromedial medulla as output gate of the brain stem medulated pain through neurons in the dorsal horn.

This pain modulation in central nerous system in various psychological conditions was based on existing of different neural groups and the special connections between them. These neurons cause pain modulation. The functional relationship between activation of one group of them and increasing pain and activation of another group and reduction of pain has been observed. In this review, it is discussed about the role of different neural groups of rostral-ventromedial medulla in pain modulation.

Conclusion: The Rostral-Ventromedial medulla has a major role in modulating pain and higher centers of the brain by altering the activity of the special groups of neurons cause to induce inhibition or facilitate pain in different stress and emotional conditions.

Key words: *Pain modulation, Rostral- Ventromedial medulla*