

The Cybernetical Model of Pain and State-Dependent Sensory Processing in the Dorsal Horn of the Spinal Cord

S. Haghypour^{1*}, S.M.R. Hashemi-Golpayegani², S.M.P. Firoozabadi³, S. Momenzadeh⁴

¹Assistant Professor, Bioelectric Group, Biomedical Engineering School, Science and Research branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

²Professor, Bioelectric Division, Biomedical Engineering School, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran, hashemi_g@morva.net

³Professor, Medical Physics Group, Medical Sciences School, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran, pourmir@modares.ac.ir

⁴Associate Professor, Anesthesiology Group, Medicine School, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, momenzadeh_s@yahoo.com

Abstract

The procedure of pain formation embarks on primary sensory neurons and then ends in central nervous system which is the first stage in the dorsal horn of the spinal cord. Nowadays the great challenge of some researchers for pain control has been to elucidate the mechanisms that are able to switch the state of the dorsal horn of the spinal cord from an unwanted state to a favorite one. In order to achieve such an aim, a model of the function of the dorsal horn of the spinal cord is extracted in order to be able to control the created pains with changing the parameters of the aforementioned model. In this study a cybernetic model is presented with the aid of bifurcation methodologies and reconstructing the dynamics linked with the process of pain formation via clinical experiment that can express different states in the dorsal horn of the spinal cord as normal, suppressed, sensitized, the functionality of memory, the effect of other primary afferents and the effect of descending signals. Input signals in this model consist of thermal stimulation degree proportional to action potential firing rate from A β afferents, inhibitory descending signals from midbrain and inhibitory or excitatory descending signal from thalamus and cortex and the output signal is the action potential firing rate from transmission cells in dorsal horn of the spinal cord proportional to pain level have been sensed. The significant and remarkable characteristic of this model is applying a cybernetical model based on a sequence of input-output data which can obviate the drawbacks of other models in which simplification and reduction of terms reduce the operation of components of a system. On the other hand, unlike previous models which have been modeled based on membrane (slow) potential, this model is based on the action potential firing rate from transmission cells of the dorsal horn of the spinal cord that has the adaptability with cellular recording as well as having a higher accuracy.

Keywords: Thermal stimulation, Electrical stimulation, Pain; Cybernetic model, Gate control theory.

*Corresponding author

Address: Siamak Haghypour, Biomedical Engineering group, Science and Research branch, Islamic Azad University, Goltzare yekom alley, Adl str. Ponak square, Tehran, Iran
Tel: +98 935 4496696
Fax: +98 21 44208273
E-mail: haghypour1@yahoo.com

مدل سایبرنتیکی درد و فرایندهای حسی وابسته به حالت در شاخ خلفی نخاع

سیامک حقی پور^{۱*}، سیدمحمد رضا هاشمی گلپایگانی^۲، سیدمحمد فیروزآبادی^۳، سیروس مؤمن زاده^۴

^۱ استادیار، گروه بیوالکتریک، دانشکده مهندسی پزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران

^۲ استاد، گروه بیوالکتریک، دانشکده مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیر کبیر، تهران hashemi_g@morva.net

^۳ استاد، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران pourmir@modares.ac.ir

^۴ دانشیار، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران momen-zadeh_s@yahoo.com

چکیده

فرایند شکل‌گیری درد از نرون‌های حسی اولیه شروع و به نرون‌های سیستم عصبی مرکزی که اولین بخش آن در شاخ خلفی نخاع است ختم می‌شود. امروزه تلاش برخی محققان برای کنترل درد، یافتن سازوکار نیست که بتواند وضعیت نرون‌های شاخ خلفی نخاع را از یک حالت پایدار ناخواسته به حالت پایدار مطلوب تغییر دهد به این منظور لازم است ابتدا مدلی از رفتار نرون‌ها در شاخ خلفی نخاع استخراج شود تا با تغییر پارامترهای مدل مذکور، بتوان درد ایجاد شده را تحت کنترل درآورد. در این تحقیق به کمک اسلوب‌شناسی بایفورکیشن و استخراج دینامیک حاکم بر سازوکار شکل‌گیری درد از طریق انجام آزمایش‌های بالینی، یک مدل سایبرنتیکی ارائه می‌شود که قادر به بیان حالت‌های عملکردی نرون‌های شاخ خلفی نخاع (عادی، حساس شده و فرونشاندن شده)، نقش حافظه، اثر ورودی‌های حسی دیگر و اثر ورودی‌های نزولی از سطوح فوقانی سیستم عصبی است. در این مدل ورودی‌ها شامل درجه تحریک حرارتی متناسب با نرخ پتانسیل عمل از آوران‌های C/Aδ، شدت جریان تحریک الکتریکی مهاری متناسب با نرخ پتانسیل عمل از آوران‌های Aβ، ورودی‌های مهاری نزولی از مغز میانی و ورودی‌های مهاری یا تحریکی نزولی از سطوح فوقانی سیستم عصبی (تالاموس و قشر مغز) بوده و خروجی مدل نرخ پتانسیل عمل ساطع شده از نرون‌های انتشاری شاخ خلفی نخاع متناسب با سطح درد حس شده است. ویژگی شاخص این مدل استفاده از مدل‌سازی سایبرنتیکی بر اساس یک سری اطلاعات ورودی و خروجیست که می‌تواند ایراد وارد بر سایر مدل‌ها که در آنها ساده‌سازی روابط، تعامل اجزای سیستم را کاهش می‌دهد مرتفع کند. از طرف دیگر بر خلاف مدل‌های قبلی که بر اساس پتانسیل تحریکی غشاء مدل‌سازی شده بودند در مدل مذکور خروجی مستقیماً به صورت پتانسیل عمل ساطع شده از نرون‌های انتشاری شاخ خلفی نخاع است که علاوه بر اینکه از دقت بالاتری برخوردار است قابلیت انطباق با ثبت‌های سلولی را نیز دارد.

کلیدواژگان: تحریک حرارتی، تحریک الکتریکی، درد، مدل سایبرنتیکی، تئوری کنترل دروازه.

*عهده‌دار مکاتبات

نشانی: تهران، میدان پونک، خ میرزابابایی، بلوار عدل، کوچه گلزار یکم، دانشکده مهندسی پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات

تلفن: ۰۲۱۳۵۴۴۹۶۶۹۶؛ ۰۲۱۳۵۴۴۹۶۶۹۶؛ دورنگار: ۰۲۱۳۵۴۴۹۶۶۹۶؛ پیام نگار: haghypour1@yahoo.com

۱- مقدمه

و سرما شده و تحریک‌های شدید موجب حس درد می‌شوند. این حالت قادر به تمایز تحریک آسیب رساننده و غیرمضر بوده و نقش کلیدی در فرایند محافظت فیزیولوژیکی دارد [۱، ۱۵].

در حالت فرونشاندن شده، تحریک با شدت بالا اگرچه نرون‌های حسی اولیه را فعال می‌سازد ولی در ایجاد درد ناکارآمد است. عملکردهای مهارتی قطعه‌ای که با تحریک فیبرهای محیطی ایجاد می‌شوند (مثل تحریک الکتریکی از روی پوست و طب سوزنی) همانند فرایندهای مهارتی نزولی (مثل اثر دارونما و هیپنوتیزم) قادر به تعدیل سیناپسی در نخاع هستند. ضمناً این فرایندهای مهارتی درون‌زاد به وسیله مواد دارویی مثل خانواده مخدرها، قابل تقلید هستند [۱].

در حالت حساس شده، فعالیت شاخ خلفی نخاع افزایش یافته و یک تحریک با دامنه کم که فقط آوران‌های حسی با آستانه پایین ($A\beta$) را فعال می‌کند؛ باعث درد و ظهور پدیده آلوداین می‌شود. در این حالت، تحریک‌های با شدت بالا که آوران‌های حسی مربوط به درد را فعال می‌کنند، پاسخی دردناک با دامنه و طول عمر افزایش یافته دنبال خواهند داشت. این وضعیت قادر به محافظت از بافت آسیب دیده در دوره بازسازی و ترمیم است [۱].

شاخ خلفی نخاع شامل پایانه‌هایی از نرون‌های حسی اولیه، نرون‌های ذاتی شاخ خلفی نخاع و نیز ورودی‌ها و خروجی‌هایی به مراکز بالاتر سیستم عصبی مرکزیست [۱]. تاکنون تلاش‌های قابل توجهی برای مطالعه اتصالات و عملکرد این استخر نرونی در شاخ خلفی نخاع انجام شده است [۲-۴، ۵-۸]. این تحقیقات آشکار می‌کند که آوران‌های اولیه با سطوح عملکردی مختلف در نقاط متفاوتی از تیغه‌های نخاعی تفکیک شده‌اند [۹]. با وجود این هنوز نحوه تعامل این آوران‌ها در انتقال اطلاعات ورودی به خروجی به طور کامل استخراج نشده است [۱]. کلید درک نقش شاخ خلفی نخاع در سازوکار درد، دانستن این مطلب است که پاسخ تولید شده به‌ازای یک تحریک مشخص، دینامیک است یعنی یک تحریک خارجی بی‌ضرر ممکن است تحت شرایطی تولید درد (آلوداین) و یک تحریک دردناک در حالت خاص دردی ایجاد نکند [۱]. دردهای بالینی، بازنمودی از این تغییر حالت‌ها هستند و هدف نهایی از استراتژی درمان درد، تغییر وضعیت سیستم از یک حالت پایدار به حالت پایدار دیگر در دینامیک سیستم است که از آن به عنوان تعویض بین حالت‌های مختلف یاد می‌شود [۱].

۱-۱- آناتومی و فیزیولوژی شاخ خلفی نخاع

از نظر آناتومیکی آوران‌های ورودی به شاخ خلفی نخاع به دو دسته سریع و کند تقسیم می‌شوند. آوران‌های سریع، شامل رشته‌های عصبی نوع $A\beta$ بوده و اطلاعات مربوط به تحریک‌های غیر مضر را حمل می‌کنند و آوران‌های کند، شامل رشته‌های عصبی نوع $A\delta/C$ اند که اطلاعات مربوط به تحریک‌های مضر را حمل می‌کنند [۱۰-۱۲]. انتقال سیناپسی در شاخ خلفی نخاع می‌تواند در بازه‌های زمانی چند میلی ثانیه (تأثیر گلوتامات^۳ بر گیرنده‌های AMPA^۴)، چند صد میلی‌ثانیه (تأثیر گلوتامات بر گیرنده‌های NMDA^۵) و ده‌ها ثانیه (تأثیر گلوتامات بر mGluR^۶) تغییر کند [۱۳، ۱۴] که این تغییرات متناسب با شدت، محل تحریک و طول عمر تحریک است.

حالت‌های عملکردی شاخ خلفی نخاع شامل سه حالت عادی، فرونشاندن شده و حساس شده است. در حالت عادی، تحریک با آستانه پایین، باعث ایجاد حس‌هایی غیرمضر مثل فشار، لرزش، گرما

۱-۲- تئوری کنترل دروازه

در سال ۱۹۶۵ ملزاک و وال^۷ تئوری کنترل دروازه^۸ را ارائه کردند [۱۶] که قادر به نمایش مشاهدات پایه درد مطابق جدول ۱ بود [۱۷]. طبق این تئوری اطلاعات آوران‌های محیطی قبل از آنکه از نظر حسی درک شوند، تحت تأثیر سیستم تعدیل کننده‌ای در شاخ خلفی نخاع قرار می‌گیرند (شکل ۱).

جدول ۱- مشاهدات پایه درد حد [۱۷]

وضعیت تحریک	کیفیت تغییر پاسخ درد
افزایش تحریک فیبرهای نازک	افزایش درد
افزایش تحریک فیبرهای کلفت	کاهش، متعاقب افزایش موقتی
تحریک ماده خاکستری مغز	کاهش درد
نگرانی، استرس، شادی، تلقین	افزایش یا کاهش درد

^۱ Allodynia^۴ α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid^۷ Melzack & Wall^۲ Insensibility^۵ N-methyl-D aspartate^۸ Gate control theory^۳ Glutamate^۶ Metabotropic glutamate receptor

که قادر به بیان درد خود نیستند [۲۸-۳۰] و طراحی دستگاه خودکار تزریق دارو استفاده شده است [۳۱-۳۲].

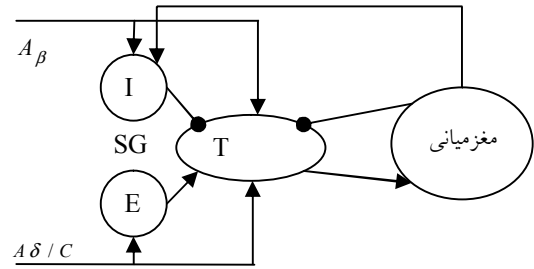
گروه دوم برای مدل‌سازی عملکرد شاخ خلفی نخاع از شبکه‌های عصبی استفاده کردند. در این روش بر مبنای معادلات بیان شده توسط بریتون و اسکوینگتون داده‌های آموزشی شبکه به صورت پتانسیل کند سلول‌ها تعریف می‌شود، در نتیجه ساده‌سازی‌های انجام شده در مدل انتگرال دیفرانسیلی در این مدل نیز همچنان پابرجا است [۱۷، ۲۸]. به طور کلی در هر یک از این روش‌ها فرض‌های بسیاری که برای ساده‌سازی سیستم اعمال شده، تعامل اجزا را محدود و پویایی سیستم را کاهش داده است و مدل‌سازی رفتار شاخ خلفی با مقیاس زمانی در حد صدور یک پتانسیل عمل نیاز به حجم وسیع داده‌ها داشته که موجب افزایش محاسبات و زمانبر بودن آن می‌شود.

در این مقاله با یک نگرش سیستمی، شاخ خلفی نخاع به صورت یکپارچه در نظر گرفته شده است. که شامل ورودی‌های محیطی، مرکزی و خروجی‌هایی به سطوح فوقانی سیستم عصبیست. با انجام آزمون‌های بالینی ارتباط بین ورودی و خروجی این سیستم تا حد امکان استخراج شده، ورودی‌ها به صورت تحریک‌های حرارتی و الکتریکی و خروجی به صورت شدت درد گزارش شده توسط شخص ثبت می‌شوند. به کمک یک مدل سایبرنتیکی رفتار دینامیک شاخ خلفی نخاع، به عنوان یک سلول تحریک‌پذیر که نرخ پتانسیل عمل آن متناسب با شدت درد حس شده است مدل‌سازی می‌شود. به این منظور از مدل سلول تحریک‌پذیر ایزهکوچ^{۱۷} با دو درجه آزادی، یک شرط بارگذاری مجدد و یک ورودی استفاده شد.

۲- مدل و روش شبیه‌سازی

۲-۱- آزمایش‌های بالینی

در این تحقیق از تحریک حرارتی تماسی برای ایجاد درد مصنوعی استفاده شد که علت آن، طبیعی بودن، شروع و پایان سریع، کانونی بودن و تکرارپذیری بالای آن بود [۳۳].



شکل ۱- اساس معماری تئوری کنترل دروازه

تاکنون دو روش مختلف برای مدل‌سازی ریاضی عملکرد شاخ خلفی نخاع در ارسال اطلاعات درد ارائه شده است که یکی استفاده از معادلات انتگرالی - دیفرانسیلی غیرخطی و دیگری استفاده از شبکه‌های عصبی مصنوعی است.

تئوری ملزاک و وال به وسیله بریتون و اسکوینگتون^۹ به صورت ریاضی مدل‌سازی [۱۸] و تکمیل شد [۱۹]. سپس نقش گیرنده‌های NMDA و پدیده "افزایش تدریجی درد در تحریک‌های متوالی"^{۱۰} را به مدل اولیه اضافه کردند [۲۰، ۲۱]. پرینس^{۱۱} و همکاران با استفاده از این مدل، تعامل مجموعه‌ای از بلوک‌های شکل ۱ را ارائه کردند [۲۲]. به طور کلی اندک مدل‌سازی‌هایی که در این زمینه صورت گرفته بر پایه مدل ارائه شده به وسیله بریتون و اسکوینگتون است. متغیرهای این مدل شامل پتانسیل کند سلول‌های انتشاری^{۱۲}، مهار^{۱۳} و تحریکی^{۱۴} در ماده ژلاتینی^{۱۵} است. این پتانسیل به صورت متوسط زمانی پتانسیل غشاء در کسری از ثانیه محاسبه می‌شود. فرایندهای کوتاه مدت مثل صدور پتانسیل عمل و بلند مدت مثل پلاستیسیته^{۱۶} سیناپسی در نظر گرفته نشده و بدون هیچ ثبت بالینی ورودی‌های فرضی به مدل اعمال و خروجی آن به مشاهدات پایه‌ای درد نسبت داده شد.

مطالعات انجام شده بر مبنای شبکه‌های عصبی مصنوعی به دو شاخه تشخیصی و مدل‌سازی تقسیم می‌شود در حالت تشخیصی رابطه بین میزان درد و نوع تحریک را شناسایی می‌کنند [۲۳-۲۷] و عملکرد شاخ خلفی نخاع مطرح نیست. از این روش برای تشخیص میزان درد در کودکان و افرادی

⁹ Britton & Skevington

¹⁰ Wind-up

¹¹ Prince

¹² Transmission cell

¹³ Inhibitory

¹⁴ Excitatory

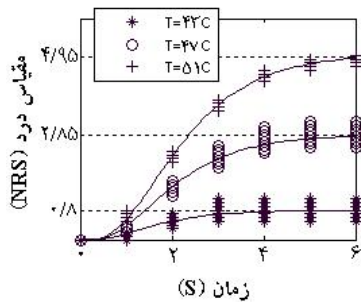
¹⁵ Substantia gelatinosa

¹⁶ Plasticity

¹⁷ Izhikevich

حداکثر ۲ بار در روز، ۱۰ بار روی هر فرد تکرار و میانگین آن به عنوان پاسخ شخص به تحریک حرارتی ثبت شد.

به کمک جعبه ابزار برازش منحنی^{۲۲} نرم افزار MATLAB و به روش کمینه سازی مربعات^{۲۳} [۴۲]، منحنی های مناسبی (ساده ترین رابطه ریاضی در برابر کمترین خطا) برای این اطلاعات بالینی برازش شد. برای ارزیابی برازش انجام شده از سه معیار مجموع مربعات خطا^{۲۴} (SSE)، مربع همبستگی بین مقدار پاسخ و مقدار پیش بینی شده^{۲۵} (R-square) و مجذور متوسط مربعات خطا^{۲۶} (RMSE) استفاده شد. با حداکثر انحراف ۰/۱ از مقدار ایدئال برای RMSE نتایج در قالب شکل ۳ و جدول ۲ به دست آمد. برای بررسی اثر تعدیلی تحریک الکتریکی بر اطلاعات درد در سطح نخاع، ابتدا یک تحریک حرارتی دردزا با شدت ۴۷°C اعمال و ۴s بعد، تحریک های الکتریکی با شدت های مختلف اعمال شدند. علت انتخاب دمای ۴۷°C به عنوان تحریک دردزای پایه، قابل تحمل بودن آن در زمان های طولانی و همچنین درگیر بودن گیرنده های وابسته به ولتاژ در شاخ خلفی نخاع بود و علت انتخاب زمان ۴s، ثابت ماندن تقریبی پاسخ افراد به مدت ۴s بعد از اعمال تحریک ۴۷°C است.



شکل ۳- پاسخ های ثبت شده به روش مقیاس درجه دار عددی برای تحریک های حرارتی ۴۳، ۴۷ و ۵۱ درجه سانتی گراد و نتایج برازش های انجام شده برای آنها

جدول ۲- نتایج حاصل از برازش داده های تحریک حرارتی

$f(x) = (n_f - n_f * \exp(-x/\tau))^4$	
تحریک حرارتی ۴۳°C	$\tau = 0.9094$ و $n_f = 0.9446$
تحریک حرارتی ۴۷°C	$\tau = 1.086$ و $n_f = 1.299$
تحریک حرارتی ۵۱°C	$\tau = 1.176$ و $n_f = 1.492$
T, n_f به ترتیب مقدار نهایی و ثابت زمانی ریشه چهارم معادله حاصل از برازش داده های بالینی هستند.	

بدترین درد ۱ ۲ ۳ ۴ ۵ ۶ ۷ ۸ ۹ ۱۰ بدون درد قابل تصور

شکل ۲- مقیاس درجه دار عددی برای ارزیابی کمی درد

به این منظور از یک قطعه پلتایر^{۱۸} ۴۰mm × ۴۰mm [۳۴] و سیستم حلقه بسته کنترل دما با دقت ۰/۵°C استفاده و برای کمی سازی درد از روش "مقیاس درجه دار عددی"^{۱۹} مطابق شکل ۲ استفاده شد [۳۷-۳۵].

با استفاده از تحریک الکتریکی از روی پوست اثر تعدیلی آوران های نوع $A\beta$ بر حس درد بررسی شد [۳۸، ۳۹]، این کار با سیستم تحریک الکتریکی از روی پوست مدل نیوداین^{۲۰} ۶۴۰B انجام شد [۴۰]. الکترودهای دستگاه تحریک الکتریکی از نوع کربن رابر^{۲۱}، با سطح مقطع ۶۰mm × ۴۰mm بودند که برای جلوگیری از سوختگی، از پدهای مرطوب مناسب در زمان تحریک استفاده شد [۳۹]. برای جستجوی محل رشته های عصبی در زیر پوست از یک الکتروود قلمی به شعاع ۵mm استفاده شد.

برای بررسی اثر تحریک حرارتی، مجموعه ۷۰ نفری شامل ۲۵ زن با میانگین سنی $(21.07 \pm 1/99)$ و ۴۵ مرد با میانگین سنی $(22.13 \pm 3/18)$ شامل ۴۷ آذری، ۱۲ کرد و ۱۱ فارس زبان از دانشجویان داوطلب دانشگاه آزاد تبریز انتخاب شدند که شرایط آنها داشتن سابقه بی حسی راحت، نداشتن درد در زمان انجام آزمایش، استفاده نکردن از داروی مسکن و نداشتن مشکلات روحی یک هفته قبل از انجام آزمایش بود. در هر فرد تحریک های حرارتی ۴۳، ۴۷ و ۵۱ درجه سانتی گراد به نوبت انگشت سوم اعمال و به مدت ۶s بعد از اعمال تحریک دردزا، تغییرات شدت درد به روش مقیاس درجه دار عددی ثبت شد. محدوده دمایی آزمایش با توجه به آستانه پاسخ گیرنده های درد، عدم ایجاد سوختگی و درگیر شدن گیرنده های وابسته به ولتاژ در شاخ خلفی نخاع تعیین شد [۴۱]. علت انتخاب نوک انگشت سوم سادگی اعمال تحریک و دلیل انتخاب بازه زمانی ۶s، عدم ایجاد آسیب بافتی در تحریک ۵۱°C، درگیر نشدن عوامل وابسته به حافظه بلند مدت و امکان تکرار آزمایش در فواصل زمانی کوتاه بود. آزمایش ها با فواصل زمانی حداقل چهار ساعت و

¹⁸ Peltier

¹⁹ Numeric rating scale

²⁰ NEWDYN

²¹ Carbon rubber

²² Curve fitting

²³ Least-squares fitting method

²⁴ Sum of Squares due to Error

²⁵ Square of the correlation between response and predicted values

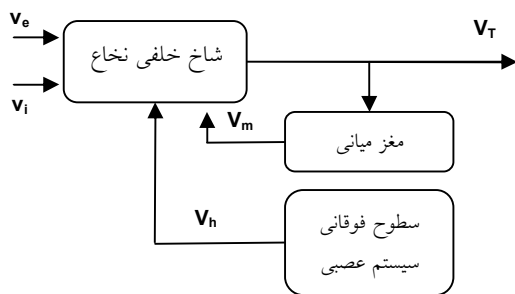
²⁶ Root Mean Square Errors

۲-۲- پیکربندی مدل

در مدل‌سازی سیبرنتیکی^{۲۹} با داشتن اطلاعاتی از حالت ایستای سیستم‌ها می‌توان دینامیک آنها را مدل کرد. به‌عنوان مثال اگر تبدیلی به صورت $(s_A(t), s_B(t)) \rightarrow s_C(t+1)$ وجود داشته باشد به طوری که حالت B در زمان t+1 وابسته به حالت A در زمان t باشد می‌گوییم A بر B اثر داشته و B توصیف کننده رفتار دینامیکی سیستم است. حال اگر با یکسری آزمایش‌ها، رشته ورودی $s_A(t), s_A(t+1), s_A(t+2), \dots$ و رشته خروجی $s_C(t+1), s_C(t+2), s_C(t+3), \dots$ مشاهده شود ممکن است که ناظر بتواند دینامیک B را که در واقع پردازشگریست که ورودی را به خروجی تبدیل می‌کند، بدون اطلاع از عناصر آن بازسازی کند [۴۴].

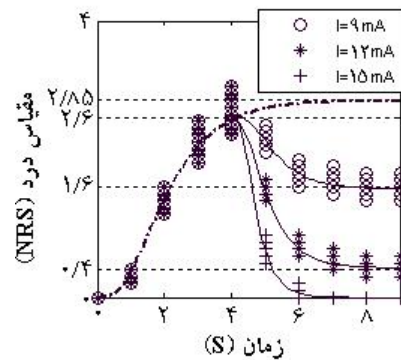
نمودار بلوکی سیستم عصبی درد در شکل ۵ نمایش داده شده است [۱۷، ۲۰، ۲۱، ۴۵، ۴۶]. نرخ پتانسیل عمل از آوران‌های $C/A\delta$ ، v_i نرخ پتانسیل عمل از آوران‌های $A\beta$ ، v_m ورودی‌های مهارتی نزولی از مغز میانی، v_h ورودی‌های مهارتی یا تحریکی نزولی از سطوح فوقانی سیستم عصبی (تالاموس و قشر مغز) و v_T نرخ پتانسیل عمل انتشار یافته از نرون‌های انتشاری شاخ خلفی نخاع متناسب با سطح درد حس شده هستند [۴۵].

در این تحقیق v_e متناسب با درجه تحریک حرارتی، v_i متناسب با شدت جریان تحریک الکتریکی و کل سیستم به صورت یک سلول تحریک‌پذیر در نظر گرفته شد که پویایی آن به نرخ ورودی‌های اعمال شده از آوران‌های اولیه، مغز میانی و سطوح فوقانی سیستم عصبی وابسته است.



شکل ۵- نمودار بلوکی سیستم عصبی درد

با توجه به محل تحریک حرارتی (نوک انگشت سوم) لازم بود عصب مدین^{۲۷} که در سطح C_6, C_7, C_8, T_1 از نخاع وارد طناب نخاعی شده و همه قسمت‌های پشت و روی انگشت سوم را عصب‌دهی می‌کند، تحریک شود [۴۳]. این کار با قرار دادن یکی از الکترودها روی میچ و الکتروود قلمی دیگر بر روی شکاف بین انگشت سبابه و انگشت سوم انجام شد. بسامد تحریک 100 Hz ، پهنای پالس $100\text{ }\mu\text{s}$ ، شکل موج نامتقارن^{۲۸} [۳۹]، و شدت‌های تحریک ۹، ۱۲ و ۱۵ میلی‌آمپر انتخاب شدند که تحریک 15 mA متناسب با ایجاد بی‌حسی کامل بود. در این مورد نیز از مجموعه $70\text{ }\mu\text{s}$ نفری قبلی استفاده و در شرایط مشابه آزمایش تحریک حرارتی پاسخ‌ها به روش مقیاس درجه‌دار عددی ثبت شد. با حداکثر انحراف $0/1$ از مقدار ایدئال برای RMSE نتایج برازش و ثبت‌ها در قالب شکل ۴ و جدول ۳ به دست آمد.



شکل ۴- پاسخ‌های ثبت شده به روش مقیاس درجه‌دار عددی برای تحریک حرارتی 47°C و تحریک الکتریکی ۹، ۱۲ و ۱۵ میلی‌آمپری از زمان ۴s به بعد و نتایج برازش‌های انجام شده

جدول ۳- نتایج حاصل از برازش داده‌های تحریک الکتریکی

$f(x) = 2.6 \cdot (n_f - (n_f - n_0) \cdot \exp(-x/\tau))^4$		تحریک الکتریکی
$n_0 = -0/0496$, $\tau = 0/6849$, $n_f = 1/006$		۹mA
$n_0 = 0/2154$, $\tau = 0/6183$, $n_f = 1/214$		۱۲mA
$n_0 = 0/284$, $\tau = 0/3892$, $n_f = 1/27$		۱۵mA
n_0, n_f, τ به ترتیب مقدار اولیه، مقدار نهایی و ثابت زمانی ریشه چهارم معادله برازش شده هستند.		

27 Median nerve

28 Asymmetric

29 Cybernetical modeling

به کمک اطلاعات بالینی و مشاهدات پایه‌ای درد، پارامتر d به صورت تابعی غیرخطی از ورودی‌های اولیه، مغز میانی و سطوح فوقانی سیستم عصبی محاسبه خواهد شد تا رفتار مدل سلول تحریک پذیر مشابه رفتار شاخ خلفی نخاع در انتقال اطلاعات درد شود (رابطه ۳).

$$d = f(v_e, v_i, v_h, v_m) \quad (3)$$

$$= d_0 + d_n - d_m + f(v_h)$$

در این رابطه d_0 حالت اولیه نرون‌های شاخ خلفی، d_m بیان کننده اثر تحریک‌های حرارتی دردزا، d_n بیان کننده اثر تحریک‌های الکتریکی مهاری و $f(v_h)$ بیانگر اثرات تحریکی و مهاری سطوح فوقانی روی شاخ خلفی است.

با توجه به این که خروجی مدل ارائه شده نرخ پتانسیل عمل بوده و نتایج ثبت شده در آزمایش‌های بالینی بر حسب مقیاس درجه‌دار عددی است، بنابراین از ثبت‌های انجام شده به وسیله لاموته و کمپل^{۳۱} که در آن نرخ صدور پتانسیل عمل به ازای تحریک‌های حرارتی متفاوت ثبت شده استفاده شد و رابطه متناظری بین این دو خروجی به دست آمد [۴۹].

۳-۲- محاسبه حالت اولیه نرون‌های شاخ خلفی

برای تعیین d از حداقل تحریک دردزا (تحریک 43°C) استفاده شد. در این تحریک، خروجی حالت اولیه نرون به طور متوسط برابر 0.17 در مقیاس درجه‌دار عددی (شکل ۳) و متناظر با فرکانس $1/1\text{Hz}$ است. با اعمال ورودی 43°C ، d را به اندازه‌ای تغییر می‌دهیم تا خروجی مدل برابر $1/1\text{Hz}$ شود. در این شرایط مقدار $d = 14$ به دست آمد.

۴-۲- مدلسازی اثر ورودی‌های تحریکی دردزا

با کمک روش مدلسازی هاجکین و هاگسلی^۱ [۵۰، ۵۱] و نتایج جدول ۲، d_m یک رابطه نمایی درجه چهار انتخاب شد که مقدار τ_m معادل ثابت زمانی نمودارهای شکل ۳ است. برای محاسبه d_m باید آن را تاحدی تغییر داد که خروجی نرون به ازای تحریک‌های 43°C ، 47°C و 51°C معادل با ۳، ۱۲ و ۳۰ هرتز (متناظر با 0.8 ، $2/85$ و $4/95$ در مقیاس درجه‌دار عددی) باشد (جدول ۴ و رابطه ۴).

از مدل سلول تحریک‌پذیر ایزه‌کویچ به شکل رابطه (۱) استفاده شد که v پتانسیل غشاء سلول تحریک‌پذیر و u متغیر بازیافت غشاء است. a ، b ، c ، d ثابت‌های بدون بُعد هستند که با تغییر آنها دینامیک سیستم تغییر کرده و رفتارهای بسیار متنوعی را ایجاد خواهد کرد [۴۷، ۴۸].

$$v' = 0.04v^2 + 5v + 140 - u + S$$

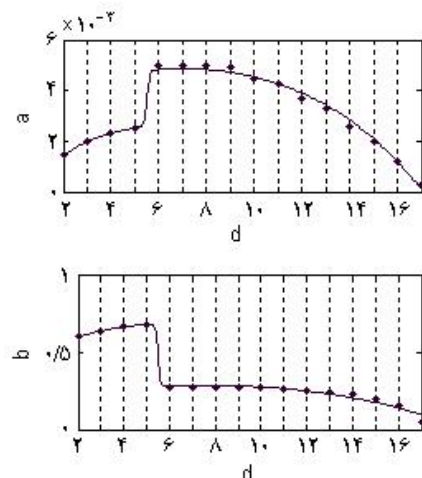
$$u' = a(bv - u) \quad (1)$$

$$\text{if } \dots v \geq 30\text{mv } \dots \text{then } \begin{cases} v \leftarrow c \\ u \leftarrow u + d \end{cases}$$

ناحیه فعالیت عادی^{۳۰} تا فعالیت سریع^{۳۱} محدوده‌ای از مدل است که فقط نرخ صدور پتانسیل عمل تغییر می‌کند و مقدار پارامتر c در این محدوده $c = -65$ است [۴۸]. پارامترهای a و b در فضای حالت سیستم به شکلی جستجو شدند که رابطه d و نرخ پتانسیل عمل خروجی نرون خطی شود (شکل ۶). با برازش نتایج به دست آمده برای پارامترهای a و b بر حسب پارامتر d ، تمامی تغییرات در رفتار مدل سلول تحریک‌پذیر به پارامتر d وابسته خواهد شد (رابطه ۲).

$$a = 10^{-3} \left\{ \begin{array}{l} 2.99 + 2.99(1 - 0.1 \exp(-\frac{d-2}{0.765})) + \\ 1.1 \tanh(10(d-5.5)) - 2.21 \cosh(\frac{d-7}{5.5}) \end{array} \right\} \quad (2)$$

$$b = \left\{ \begin{array}{l} 0.421(1 - 0.15 \exp(-\frac{d-2}{2})) + 0.173 - \\ 0.205 \tanh(10(d-5.5)) - 0.1 \cosh(\frac{d-7}{5.725}) \end{array} \right\}$$



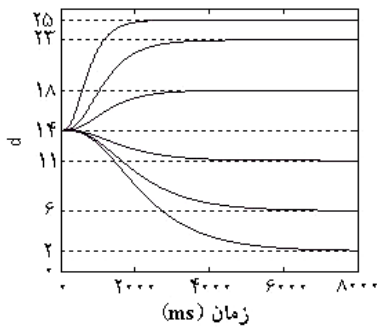
شکل ۶- مقادیر پارامترهای a و b انتخاب شده برای خطی ماندن رابطه پارامتر d و نرخ صدور پتانسیل عمل

³⁰ Regular spiking

³¹ Fast spiking

³² Lamotte&Campbell

³³ Hodgkin & Huxley



شکل ۷- نمودارهای تغییرات d برای گنجاندن اطلاعات زمانی مربوط به آزمایش‌های بالینی

اینک باید معادله دیفرانسیلی به دست آوریم که پاسخ آن مطابق نمودارهای شکل ۷ باشد. معادلات دیفرانسیل به شکل رابطه (۶) دارای پاسخ‌هایی به صورت رابطه (۷) هستند [۵۱] بنابراین رابطه (۳) به صورت رابطه (۸) قابل بازنویسی است.

$$dA/dt + (\alpha_A + \beta_A)A = \alpha_A \quad (6)$$

$$dB/dt + (\alpha_B + \beta_B)B = \alpha_B$$

$$A = A_\infty - (A_\infty - A_0) \exp(-t/\tau_A)$$

$$B = B_\infty - (B_\infty - B_0) \exp(-t/\tau_B) \quad (7)$$

$$A_\infty = \alpha_A / (\alpha_A + \beta_A), \quad B_\infty = \alpha_B / (\alpha_B + \beta_B)$$

$$\tau_A = 1/(\alpha_A + \beta_A), \quad \tau_B = 1/(\alpha_B + \beta_B)$$

$$d = d_0 + \bar{d}_A A^4 - \bar{d}_B B^4 \quad (8)$$

برای متناظر کردن رابطه (۸) با رابطه (۳) ابتدا نمودارهای مربوط به d_m و d_n را بر حسب اختلاف مقادیر بیشینه از مقدار اولیه d نرمالیزه کرده و آن را به صورت ضرایب $\bar{d}_A = 11$ و $\bar{d}_B = 12$ در رابطه (۸) نشان می‌دهیم. با مقایسه روابط (۴) و (۵) و روابط (۷) و (۸) می‌توان نتیجه گرفت:

$$\tau_A = \tau_n, \quad A_\infty = \left(\frac{d_{n_\infty}}{11}\right)^{1/4}, \quad A_0 = 0 \quad (9)$$

$$\tau_B = \tau_m, \quad B_\infty = \left(\frac{d_{m_\infty}}{12}\right)^{1/4}, \quad B_0 = 0$$

محاسبات مربوط به تحریک حرارتی در جدول ۶ و برای تحریک الکتریکی در جدول ۷ خلاصه شده است.

جدول ۷- مقادیر محاسبه شده برای $A_\infty, \alpha_A, \beta_A$ متناسب با

تحریک‌های الکتریکی

$B_\infty = \left(\frac{d_{n_\infty}}{11}\right)^{1/4}$	$\alpha_B = \frac{B_\infty}{\tau_n}$	$\beta_B = \frac{1}{\tau_n} - \alpha_B$	v_i
۱	۰/۰۰۲۶	۰	۱۵
۰/۹۵۱۱	۰/۰۰۱۵	۰/۰۰۰۰۷۹۱	۱۲
۰/۷۷۶۵	۰/۰۰۱۱	۰/۰۰۰۰۳۲۶۲	۹

جدول ۴- مقادیر انتخاب شده برای نمایش اطلاعات مربوط به

تحریک‌های حرارتی در مدل

T (°C)	d_{m_∞}	τ_m (ms)	فرکانس معادل (Hz)	NRS
۴۳	۳	۹۰۹/۴	۳	۰/۸
۴۷	۸	۱۰۸۶	۱۲	۲/۸۵
۵۱	۱۲	۱۱۷۶	۳۰	۴/۹۵

$$d_m = \left(d_{m_\infty}^{1/4} - (d_{m_\infty}^{1/4}) e^{-\frac{t}{\tau_m}} \right)^4 \quad (4)$$

۲-۵- مدلسازی اثر ورودی‌های مهاری

مطابق بند ۴-۲ d_n یک رابطه‌ی درجه چهار انتخاب شد که مقدار τ_n معادل ثابت زمانی نمودارهای شکل ۴ است برای محاسبه d_{n_∞} باید آن را به اندازه‌ای تغییر داد که خروجی نرون در حضور تحریک حرارتی ۴۷°C و به ازای تحریک‌های الکتریکی ۹، ۱۲ و ۱۵ میلی‌آمپر معادل با ۷، ۱/۸ و ۰ هرتز (متناظر با کاهش درد از ۲/۶ به ۱/۶، ۰/۴ و ۰ در مقیاس درجه‌دار عددی) شود (رابطه ۵ و جدول ۵).

$$d_n = \left(d_{n_\infty}^{1/4} - (d_{n_\infty}^{1/4}) e^{-\frac{t}{\tau_n}} \right)^4 \quad (5)$$

با توجه به مقادیر محاسبه شده در جداول ۵ و ۶ و مقدار d نمودار تغییرات d مطابق شکل ۷ به دست می‌آید.

جدول ۵- مقادیر انتخاب شده برای نمایش اطلاعات مربوط به

تحریک‌های الکتریکی در مدل

I (mA)	d_{n_∞}	τ_n (ms)	فرکانس معادل (Hz)	NRS
۹	۴	۶۸۴/۹	۷	۱/۶
۱۲	۹	۶۱۸/۳	۱/۸	۰/۴
۱۵	۱۱	۳۸۹/۲	۰	۰

جدول ۶- مقادیر محاسبه شده برای $B_\infty, \alpha_B, \beta_B$ متناسب با

تحریک‌های حرارتی

$B_\infty = \left(\frac{d_{m_\infty}}{12}\right)^{1/4}$	$\alpha_B = \frac{B_\infty}{\tau_m}$	$\beta_B = \frac{1}{\tau_m} - \alpha_B$	v_e
۰/۷۰۷۱	۰/۰۰۰۷۷۷۶	۰/۰۰۰۳۲۲	۴۳
۰/۹۰۳۶	۰/۰۰۰۸۳۲۰	۰/۰۰۰۰۸۸۷	۴۷
۱	۰/۰۰۰۸۵۰۳	۰	۵۱

$$\alpha_B = 8.5e - 4(1 - e^{-\frac{v_e - 40}{1.3}})$$

$$\beta_B = 1e - 3(\exp(-\frac{v_e - 40}{2.6}))$$

۳- نتایج

برای ارزیابی مدل ارائه شده، خروجی آن به ازای مقادیر مختلف تحریک حرارتی، تحریک الکتریکی، ورودی‌های مهارتی یا تحریکی نزولی از سطوح فوقانی و نیز تحریک‌های حرارتی متوالی بررسی و نتایج با مشاهدات پایه درد (جدول ۱) و مدل بریتون و اسکوینگتون [۲۱] مقایسه می‌شود.

برای بررسی پاسخ نرون‌های شاخ خلفی به تحریک حرارتی، خروجی مدل به ازای تحریک‌های ۴۳، ۴۵، ۴۷، ۴۹ و ۵۱ درجه سانتی‌گراد برای v_e بررسی شدند. در این حالت ورودی‌های مهارتی الکتریکی و نزولی از سطوح فوقانی سیستم عصبی صفر فرض شدند ($v_i = 0, v_h = 0$).

با توجه به شکل ۸ مشاهده می‌شود که با افزایش شدت تحریک حرارتی، نرخ صدور پتانسیل عمل از شاخ خلفی افزایش پیدا کرده که بیانگر افزایش جمع زمانی و فضایی پتانسیل‌های عمل رسیده به شاخ خلفی نخاع است. همچنین با افزایش شدت تحریک، شیب نرخ صدور پتانسیل عمل از شاخ خلفی افزایش یافته که متناظر با افزایش حضور گیرنده‌های وابسته به ولتاژ در شاخ خلفی نخاع است. در این وضعیت پارامتر d که وظیفه تغییر دینامیک سیستم را بر عهده دارد با ثابت زمانی متناسب با نمودارهای برازش شده در شکل ۳ از مقدار اولیه $d_0 = 14$ نزول کرده و باعث کنترل نرخ صدور پتانسیل عمل از شاخ خلفی نخاع می‌شود.

تحریک‌های حرارتی 43°C و 45°C موجب انتشار پتانسیل عمل تقریباً ثابتی به ترتیب با مقادیر $2/8\text{Hz}$ و $5/8\text{Hz}$ می‌شوند. این حالت بیانگر یک احساس درد ضعیف و ثابت بوده که گیرنده‌های وابسته به ولتاژ در شاخ خلفی نخاع نقشی در این وضعیت نخواهند داشت. تحریک حرارتی 47°C موجب انتشار پتانسیل عمل به صورت صعودی در کمتر از ۶s به مقدار $11/5\text{Hz}$ می‌شود که بیانگر یک احساس درد ملایم و افزایشنده است. این حالت ناشی از جمع زمانی- مکانی پتانسیل‌های عمل رسیده به شاخ خلفی نخاع و فعال شدن تعداد کمی از دریچه‌های وابسته به ولتاژ در آن

با برازش α_A, β_A بر حسب v_i (رابطه ۱۰) و با برازش α_B, β_B بر حسب v_e (رابطه ۱۱) رفتار دینامیکی شاخ خلفی وابسته به ورودی‌های تحریکی و مهارتی خواهد بود.

$$\alpha_A = 0.63e - 3(\exp(\frac{v_i}{9.29})) \quad (10)$$

$$\beta_A = 4.76e - 6(v_i)^2 - 0.16e - 3(v_i) + 1.43e - 3$$

$$\alpha_B = 8.5e - 4(1 - e^{-\frac{v_e - 40}{1.3}}) \quad (11)$$

$$\beta_B = 1e - 3(\exp(-\frac{v_e - 40}{2.6}))$$

ورودی‌های تحریکی یا مهارتی نزولی از سطوح بالاتر سیستم عصبی مطابق مدل‌سازی بریتون و اسکوینگتون [۲۱] به صورت یک تابع با دوسطح اشباع انتخاب شد، که به صورت یک تغییر در سطح تراز پارامتر d عمل می‌کند (رابطه ۱۲).

$$f(v_h) = 10 \tanh(v_h), \quad -3 < v_h < 3 \quad (12)$$

از این رو پارامتر d به صورت رابطه (۱۳) تکمیل می‌شود.

$$d = d_0 + \bar{d}_n n^4 - \bar{d}_m m^4 + 10 \tanh(v_h) \quad (13)$$

ورودی مدل ایزه‌کوچ که با پارامتر S نشان داده‌ایم تابعی از نرخ پتانسیل عمل آوران‌های $C/A\delta$ و آوران‌های $A\beta$ خواهد بود ($S = g(v_e, v_i)$) که می‌توان از اثر تحریکی آوران‌های $A\beta$ در مقابل آوران‌های $C/A\delta$ چشم‌پوشی کرد. نهایتاً می‌توان مدل ارائه شده برای درد و فرایندهای حسی وابسته به حالت را به شکل رابطه (۱۴) خلاصه کرد.

$$v' = 0.04v^2 + 5v + 140 - u + S$$

$$u' = a(bv - u)$$

$$\text{if } \dots v \geq 30mv \dots \text{then } \begin{cases} v \leftarrow c \\ u \leftarrow u + d \end{cases}$$

$$c = -65, \quad -3 < v_h < 3$$

$$a = 10^{-3} \begin{cases} 2.99 + 2.99(1 - 0.1 \exp(-\frac{d-2}{0.765})) + \\ 1.1 \tanh(10(d-5.5)) - 2.21 \cosh(\frac{d-7}{5.5}) \end{cases}$$

$$b = \begin{cases} 0.421(1 - 0.15 \exp(-\frac{d-2}{2})) + 0.173 - \\ 0.205 \tanh(10(d-5.5)) - 0.1 \cosh(\frac{d-7}{5.725}) \end{cases}$$

$$d = d_0 + \bar{d}_A A^4 - \bar{d}_B B^4 + 10 \tanh(v_h)$$

$$dA/dt + (\alpha_A + \beta_A)A = \alpha_A$$

$$dB/dt + (\alpha_B + \beta_B)B = \alpha_B$$

$$\alpha_A = 0.63e - 3(\exp(\frac{v_i}{9.29}))$$

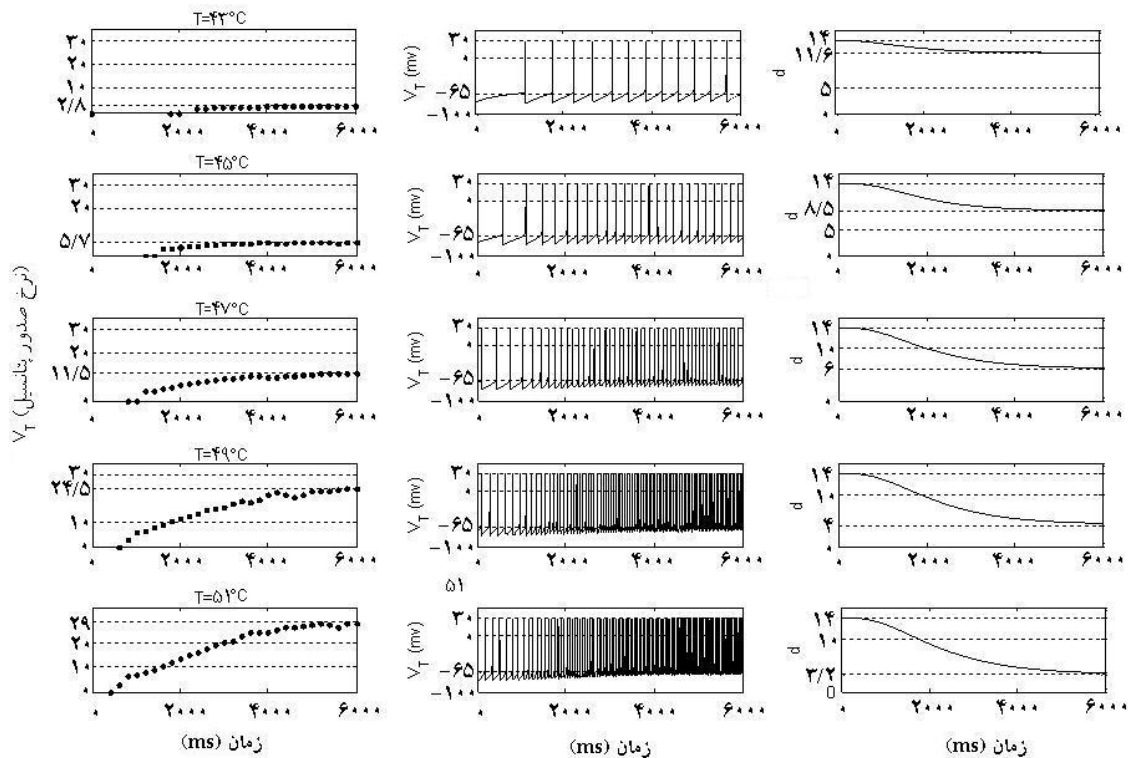
$$\beta_A = 4.76e - 6(v_i)^2 - 0.16e - 3(v_i) + 1.43e - 3$$

۱۰). در این حالت ورودی نزولی از سطوح فوقانی سیستم عصبی صفر فرض شد ($v_h = 0$).

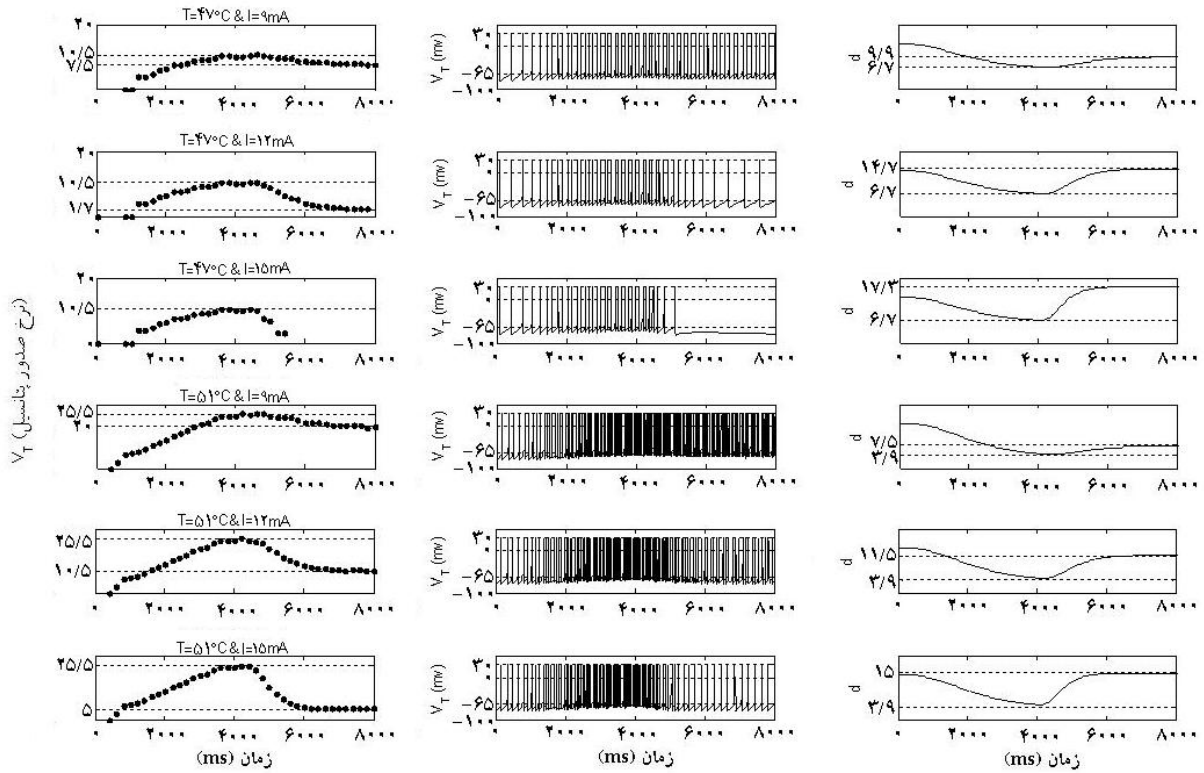
با اعمال تحریک الکتریکی مهاری، نرخ پتانسیل عمل منتشر شده از نخاع متناسب با شدت تحریک اعمالی کاهش می‌یابد که بیانگر اثر تعدیلی آوران‌های حسی نوع AB بر حس درد است. این امر ناشی از کاهش اثر تحریکی پتانسیل عمل آوران‌های اولیه درد به نخاع و مهار تعدادی از گیرنده‌های وابسته به ولتاژ در آن است. چون زمان تأثیر تحریک الکتریکی مهاری بسیار کندتر از مقیاس زمانی پتانسیل عمل است این تعدیل با ثابت زمانی بزرگ‌تری انجام می‌شود. در این حالت پارامتر d از مقدار اولیه‌ای متناسب با شدت تحریک حرارتی، نزول و تحت تأثیر شدت تحریک الکتریکی اعمال شده مجدداً با ثابت زمانی‌های متناظر با نمودارهای برازش شده در شکل ۴ افزایش یافته است. در حضور تحریک حرارتی 47°C ، اعمال تحریک الکتریکی با شدت 9mA موجب نزول نرخ پتانسیل عمل از $10/5\text{Hz}$ به $7/5\text{Hz}$ شده که باعث کاهش اندک شدت درد می‌گردد.

است. تحریک‌های 49°C و 51°C موجب انتشار پتانسیل عمل به صورت صعودی در کمتر از 3s و به ترتیب با مقادیر $24/5\text{Hz}$ و 29Hz می‌شوند که بیانگر احساس دردی شدید و افزایش یافته بوده و می‌تواند نشان از وقوع یک حالت حساسیت مرکزی باشد. در این حالت علاوه بر جمع زمانی- مکانی پتانسیل‌های عمل رسیده به شاخ خلفی، تعداد زیادی از گیرنده‌های وابسته به ولتاژ نیز فعال می‌شوند. این حساسیت مرکزی ایجاد شده می‌تواند یک عامل بازدارنده در مقابل آسیب بافتی باشد.

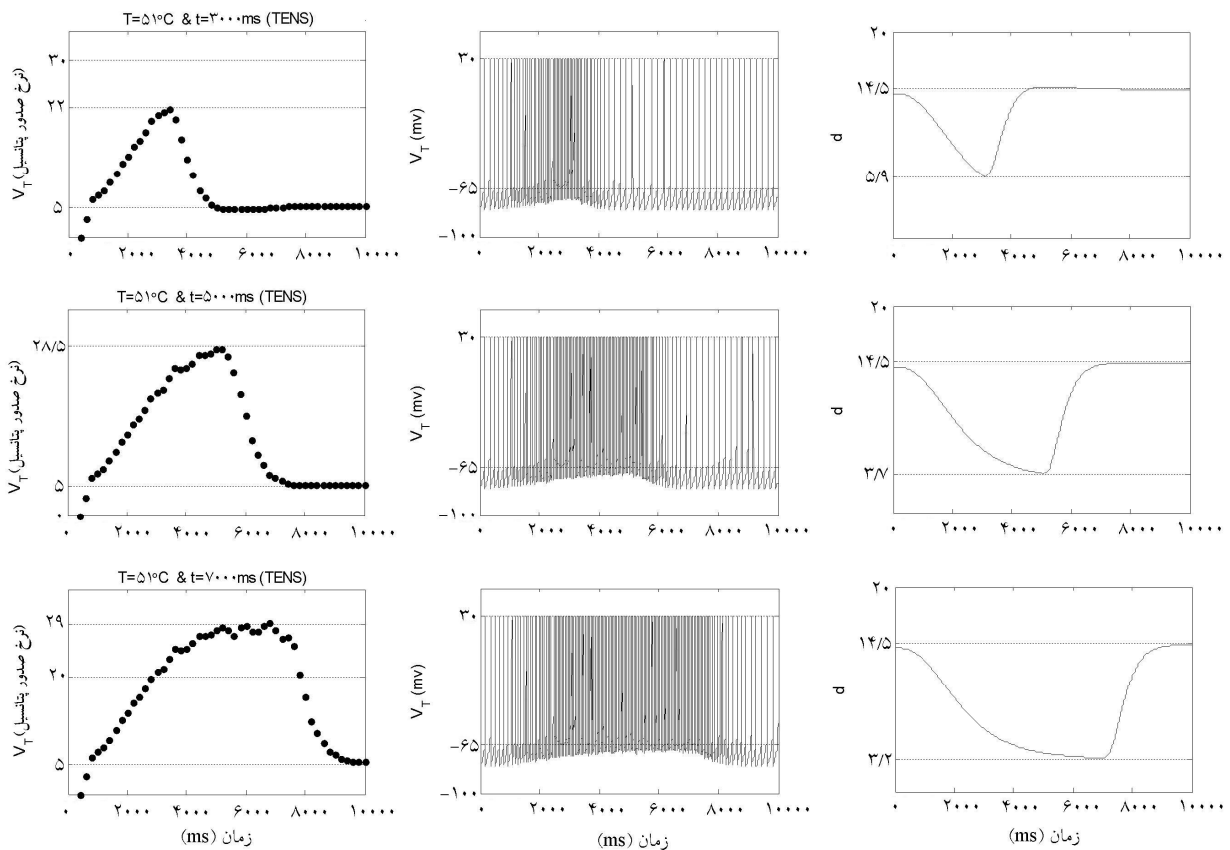
برای بررسی پاسخ نرون‌های شاخ خلفی نخاع به تحریک الکتریکی مهاری، در حضور تحریک‌های حرارتی 47°C و 51°C ؛ 4000ms بعد از شروع تحریک حرارتی تحریک‌های الکتریکی مهاری با شدت‌های 9 ، 12 و 15 میلی‌آمپر اعمال شدند (شکل ۹). برای بررسی اثر زمان اعمال تحریک الکتریکی مهاری، در حضور تحریک حرارتی 51°C تحریک الکتریکی مهاری با شدت 15mA در 3000 ، 5000 و 7000 میلی‌ثانیه بعد از شروع تحریک حرارتی اعمال شدند (شکل



شکل ۸- پارامتر کتتری d ، پتانسیل عمل منتشر شده و نرخ صدور پتانسیل عمل از شاخ خلفی نخاع به ازای تحریک‌های حرارتی 43 ، 45 ، 47 ، 49 و 51 درجه سانتی‌گراد ($v_h = 0$ ، $v_i = 0$)



شکل ۹- پارامتر کنترلی d، پتانسیل عمل ساطع شده و نرخ صدور پتانسیل عمل از شاخ خلفی نخاع به ازای تحریک‌های حرارتی 47°C و 51°C و تحریک‌های الکتریکی ۹، ۱۲، ۱۵ میلی آمپر ($v_h = 0$)



شکل ۱۰- پارامتر کنترلی d، پتانسیل عمل ساطع شده و نرخ صدور پتانسیل عمل از شاخ خلفی نخاع به ازای تحریک حرارتی 51°C و تحریک الکتریکی ۱۵mA در زمان‌های ۳۰۰۰، ۵۰۰۰ و ۷۰۰۰ میلی ثانیه ($v_h = 0$)

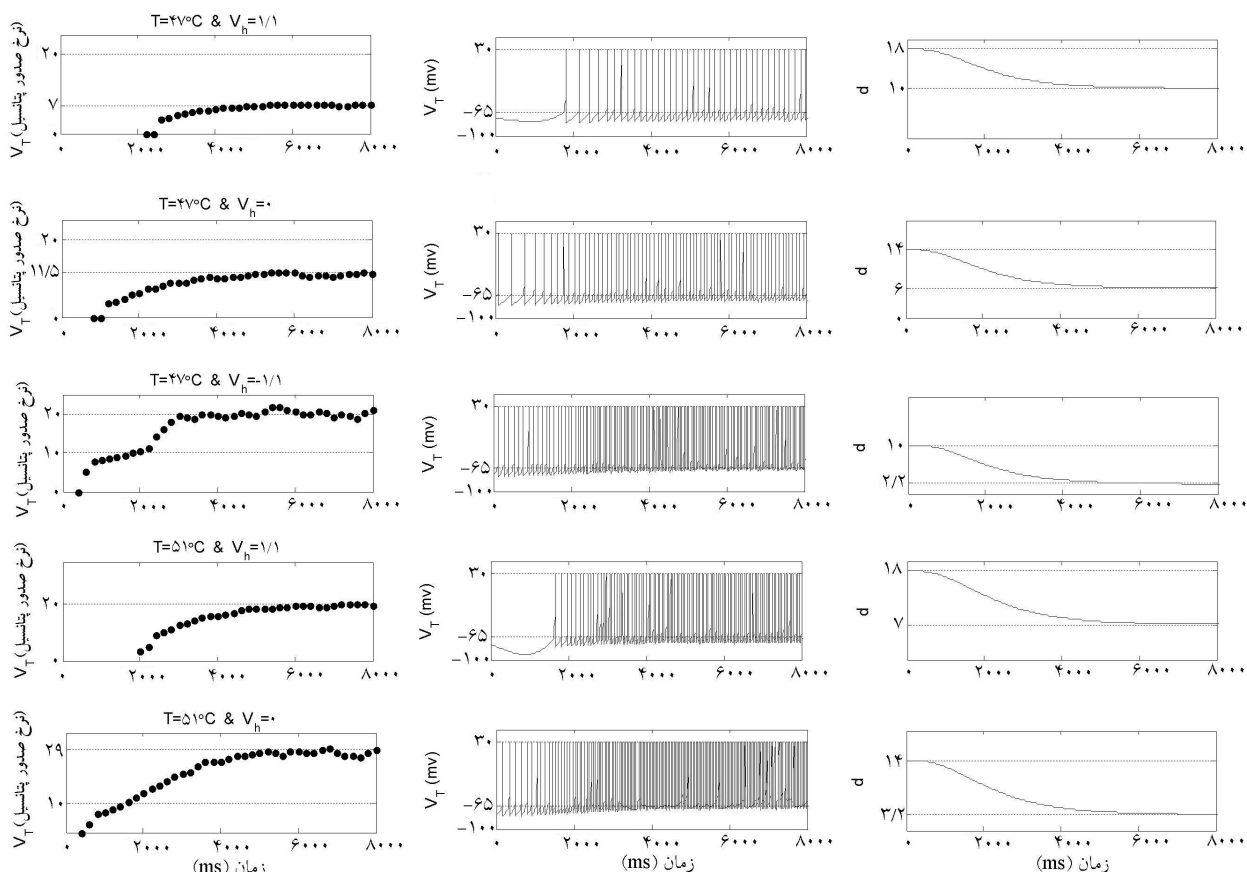
کاهش و به مقدار ۵Hz رسید که با تغییر پارامتر d از مقادیر اولیه ۵/۹، ۳/۷ و ۳/۲ به مقدار نهایی ۱۴/۵ متناسب است. آنچه در این فرایند مشاهده می‌شود این است که بعد از شروع تحریک حرارتی با افزایش فاصله زمانی اعمال تحریک الکتریکی، گیرنده‌های وابسته به ولتاژ بیشتری در شاخ خلفی نخاع فعال می‌شوند که در این حالت ضمن افزایش شدت درد، زمان لازم برای ایجاد حالت بی‌حسی توسط تحریک الکتریکی نیز افزایش می‌یابد.

برای بررسی پاسخ مدل به ورودی‌های مهاری یا تحریکی نزولی از سطوح فوقانی، مطابق شکل ۱۱، در حضور تحریک حرارتی ۴۷°C مقادیر ۱/۱، ۰ و -۱/۱ برای v_h انتخاب شدند که ۱/۱ معادل حالت مهاری، صفر معادل با عدم تأثیر سطوح فوقانی و -۱/۱ معادل با حالت تحریکی بود. این شبیه‌سازی مجدداً در حضور تحریک حرارتی ۵۱°C و انتخاب مقادیر ۱/۱ و ۰ برای v_h تکرار شد.

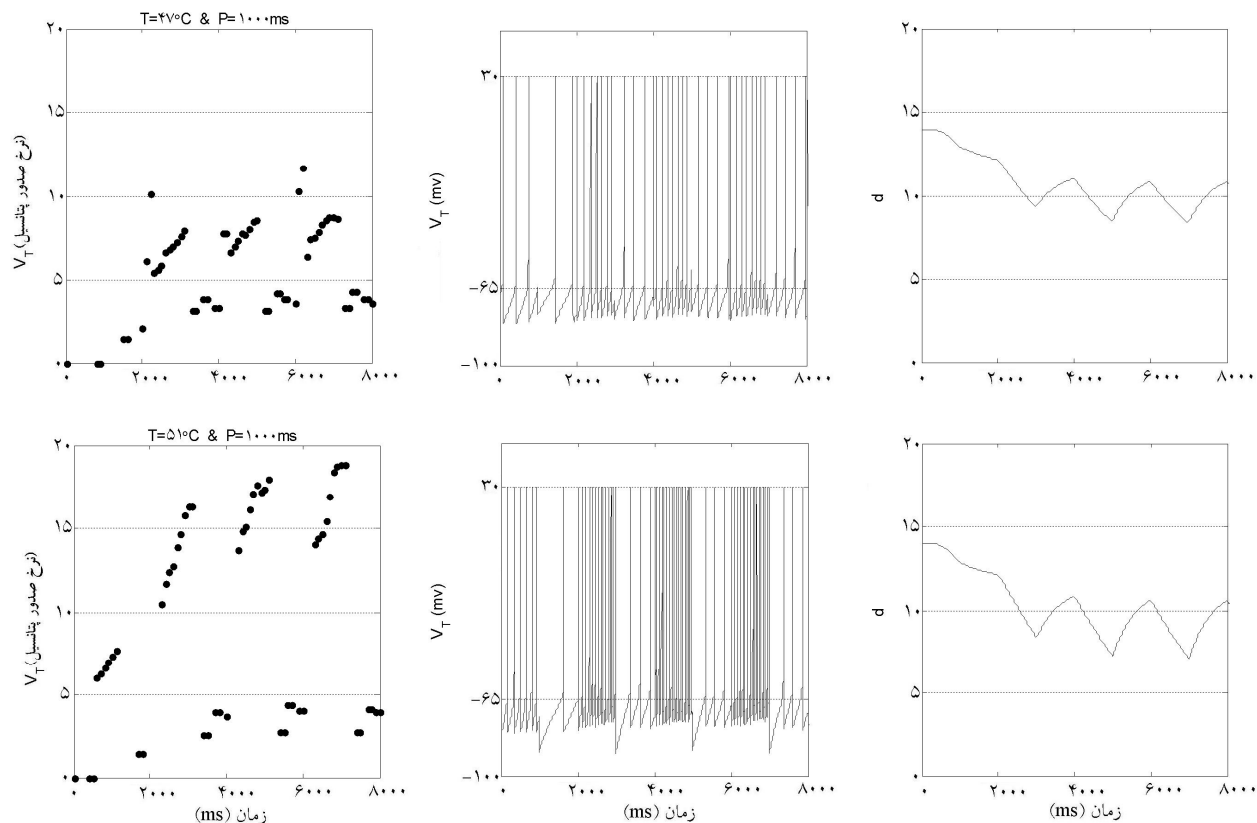
مطابق شکل ۱۱ به ازای تحریک ۴۷°C و $v_h = 0$ مانند شکل ۸ در حالی که پارامتر d دارای مقدار اولیه ۱۴ است نرخ صدور پتانسیل عمل از شاخ خلفی به ۱۱/۵Hz می‌رسد. با افزایش $v_h = 1/1$ ، مقدار اولیه پارامتر d به ۱۸ افزایش و متناظر با آن نرخ صدور پتانسیل عمل از شاخ خلفی به ۷Hz کاهش می‌یابد که بیانگر حالت مهاری مرکزی است. با کاهش $v_h = -1/1$ ، مقدار اولیه پارامتر d به ۱۰ کاهش و متناظر با آن نرخ صدور پتانسیل عمل از شاخ خلفی به ۲۰Hz افزایش می‌یابد که بیانگر حالت تحریکی مرکزی است. همان‌طور که مشاهده می‌شود عملکرد ورودی‌های نزولی از سطوح فوقانی به صورت یک عملگر تغییر دهنده سطح تراز پارامتر d عمل کرده و موجب ایجاد وضعیت‌های تحریکی و مهاری مرکزی می‌شوند. به همین ترتیب در تحریک ۵۱°C و به ازای $v_h = 0$ ، مانند شکل ۸ در حالی که مقدار اولیه پارامتر d معادل ۱۴ است، نرخ صدور پتانسیل عمل از شاخ خلفی به ۲۹Hz می‌رسد. با افزایش $v_h = 1/1$ ، مقدار اولیه پارامتر d به ۱۸ افزایش یافته و متناظر با آن نرخ صدور پتانسیل عمل از شاخ خلفی به ۲۰Hz کاهش می‌یابد که بیانگر حالت مهاری مرکزی است.

این حالت بیانگر کاهش اثر تحریکی پتانسیل عمل اوران‌های اولیه درد به نخاع و مهار تعداد اندکی از گیرنده‌های وابسته به ولتاژ است. تحریک الکتریکی با شدت ۱۲mA موجب نزول نرخ پتانسیل عمل از ۱۰/۵Hz به ۱/۷Hz و کاهش چشم‌گیر درد می‌شود. همچنین بیانگر بسته شدن تعداد بیشتری از دریچه‌های وابسته به ولتاژ در شاخ خلفی و مهار تعدادی از پتانسیل‌های عمل رسیده به شاخ خلفی نخاع است. تحریک الکتریکی با شدت ۱۵mA موجب کاهش نرخ پتانسیل عمل از ۱۰/۵Hz به ۰Hz و ایجاد حالت بی‌حسی شد که بیانگر بسته شدن کامل دریچه‌های وابسته به ولتاژ در شاخ خلفی نخاع و مهار کامل اثر پتانسیل‌های عمل رسیده به شاخ خلفی است. این وضعیت متناظر با حالت فرونشاندن شده در شاخ خلفی نخاع است. در حضور تحریک حرارتی ۵۱°C، اعمال تحریک الکتریکی با شدت ۹mA موجب نزول نرخ پتانسیل عمل از ۲۵/۵Hz به ۲۰Hz و کاهش اندک درد می‌شود. تحریک الکتریکی با شدت ۱۲mA باعث نزول نرخ پتانسیل عمل از ۲۵/۵Hz به ۱۰/۵Hz و کاهش حس درد می‌شود. تحریک الکتریکی با شدت ۱۵mA موجب کاهش نرخ پتانسیل عمل از ۲۵/۵Hz به ۵Hz و کاهش چشم‌گیر درد می‌شود. این در حالی است که تحریک الکتریکی مهاری قادر به ایجاد حالت فرونشاندن شده و بیحسی کامل نگردیده است.

در آزمایش‌های بالینی به دلایل ذکر شده در بخش ۱-۲ تحریک الکتریکی، ۴s بعد از تحریک حرارتی اعمال شد. برای بررسی توانایی مدل در پاسخ به تحریک‌های الکتریکی اعمال شده در زمان‌های مختلف، مطابق شکل ۱۰ تحریک الکتریکی مهاری با شدت ۱۵mA، ۳۰۰۰، ۵۰۰۰ و ۷۰۰۰ میلی‌ثانیه بعد از شروع تحریک حرارتی ۵۱°C اعمال شد. همان‌طور که مشاهده می‌شود ۳۰۰۰ms بعد از شروع تحریک حرارتی نرخ پتانسیل عمل به ۲۲Hz افزایش و پارامتر d به ۵/۹ کاهش یافت، ۵۰۰۰ms بعد از شروع تحریک حرارتی، نرخ پتانسیل عمل به ۲۸/۵Hz رسیده و پارامتر d به ۳/۷ کاهش یافت. ۷۰۰۰ms بعد از شروع تحریک حرارتی نرخ پتانسیل عمل و پارامتر d به ترتیب به ۲۹Hz و ۳/۲ رسیدند. بعد از اعمال تحریک الکتریکی نرخ صدور پتانسیل عمل



شکل ۱۱- پارامتر کنترلی d، پتانسیل عمل منتشر شده و نرخ صدور پتانسیل عمل از شاخ خلفی نخاع در تحریک حرارتی 47°C ، به ازای $v_i = 0$ و $v_h = [1/1]$ ، و همچنین تحریک حرارتی 51°C ، به ازای $v_i = 0$ و $v_h = [1/1]$



شکل ۱۲- پارامتر کنترلی d، پتانسیل عمل منتشر شده و نرخ صدور پتانسیل عمل از شاخ خلفی نخاع در تحریک‌های حرارتی متوالی 47°C و 51°C با دوره تناوب 1000ms ، به ازای $(v_h = 0, v_i = 0)$

باشد. با توجه به نتایج به دست آمده در تحریک‌های حرارتی با افزایش شدت تحریک، نرخ صدور پتانسیل عمل افزایش و زمان صعود نرخ پتانسیل عمل هم زیاد می‌شود.

با اعمال تحریک‌های الکتریکی مهاری نرخ پتانسیل عمل منتشر شده از نخاع متناسب با شدت تحریک اعمالی کاهش می‌یابد. این مسئله بیانگر اثر تعدیلی آوران‌های حسی نوع $A\beta$ بر درد است. با افزایش شدت تحریک الکتریکی مهاری امکان ایجاد حالت بی‌حسی معادل با حالت مهاری محیطی در شاخ خلفی نخاع وجود دارد که به آن حالت فرونشاندن شده نیز گفته می‌شود ولی در صورت افزایش تحریک حرارتی، دیگر تحریک الکتریکی قادر به ایجاد حالت بی‌حسی نخواهد بود که نشان دهنده اثر غالب آوران‌های درد در تحریک‌های شدید است. این حالت باعث محافظت فیزیولوژیکی از آسیب بافتی می‌شود. تأخیر رخ داده در تعدیل حس درد نشانگر حافظه کوتاه مدت در اثر عملکرد میانجی‌ها در شاخ خلفی نخاع است. با افزایش زمان اعمال تحریک الکتریکی مهاری زمان لازم برای تغییر حالت سیستم افزایش پیدا کرد که این امر ناشی از تغییر حالت نرون‌های شاخ خلفی بوده و بازگشت از آن نیازمند گذشت زمان بیشتریست. ورودی‌های مهاری یا تحریکی نزولی از سطوح فوقانی قادر به تغییر حالت نرون‌های شاخ خلفی نخاع از عادی به فرونشاندن شده و همچنین از عادی به حساس شده هستند که معادل با شرایط روحی روانی شخص است. از این تغییر حالت‌ها می‌توان برای کنترل درد استفاده کرد (هیپنوتیزم، تلقین و ...) نهایتاً ورودی‌های تحریکی متوالی، موجب صدور نرخ متغیر پتانسیل عمل می‌شوند که دلیلی بر وجود حافظه کوتاه مدت در نرون‌های شاخ خلفی بوده و می‌تواند باعث ایجاد حالت حساس شدگی در شاخ خلفی نخاع شود.

با مقایسه نتایج به دست آمده از مدل و مشاهدات پایه درد می‌توان اظهار داشت که مدل ارائه شده به خوبی قادر به تقلید رفتار نرون‌های شاخ خلفی نخاع در انتقال اطلاعات درد و نمایش تغییر حالت نرون‌های شاخ خلفی ما بین حالت‌های عادی، حساس شده و فرونشاندن شده است. به علت پویایی بسیار بالای مدل می‌توان با انجام آزمایش‌های دقیق‌تر و

برای بررسی پاسخ مدل به تحریک‌های حرارتی متوالی، ورودی‌های 47°C و 51°C با دوره تناوب 1000ms به مدل اعمال شدند. مطابق شکل ۱۲ مشاهده می‌شود که با گذشت زمان، تحریک‌های متوالی اعمال شده با دامنه ثابت، موجب انتشار پتانسیل عملی با نرخ افزایشنده از شاخ خلفی نخاع می‌شوند. با افزایش شدت تحریک حرارتی این حالت نمود بیشتری پیدا می‌کند. این پدیده که در اثر گیرنده‌های وابسته به ولتاژ NMDA در شاخ خلفی نخاع به وجود می‌آید تحت عنوان پدیده "افزایش تدریجی درد در تحریک‌های متوالی" شناخته شده و بیانگر وجود یک حافظه کوتاه‌مدت در نرون‌های شاخ خلفی نخاع در پاسخ به ورودی‌های اعمال شده است. این وضعیت با اعمال تحریک‌های متوالی دردزا به خوبی به صورت کلینیکی قابل مشاهده است.

۴- بحث و نتیجه‌گیری

در این مقاله با هدف ارائه یک مدل ریاضی برای درد و فرایندهای حسی وابسته به حالت، ابتدا فیزیولوژی و آناتومی شاخ خلفی نخاع بررسی، سپس مسیرهای تحریکی و مهاری محیطی و مرکزی و اثرات تعدیلی حواس دیگر، بر حس درد مطالعه شد. در نهایت عملکرد شاخ خلفی نخاع در حالت‌های مختلف و عوامل مؤثر در گذر از این حالت‌ها استخراج شدند. در ادامه با بهره‌گیری از نظریه کنترل دروازه مدل مذکور به صورت یک سلول تحریک‌پذیر با دینامیک وابسته به تحریک ارائه شد. ورودی‌های مدل نرخ پتانسیل عمل آوران‌های محیطی و ابران‌های مرکزی بوده و خروجی مدل، نرخ پتانسیل عمل منتشر شده از شاخ خلفی نخاع متناسب با سطح درد حس شده است. نقطه قوت این مدل در مقایسه با سایر مدل‌ها [۱۶-۲۲] وجود دو ویژگی عمده که یکی نمایش عملکرد شاخ خلفی نخاع در محدوده زمانی صدور یک پتانسیل عمل و دیگری استفاده از ثبت‌های بالینی و متوسط‌گیری از نتایج به دست آمده و اعمال آن به مدل است که می‌تواند گام بزرگی در جهت نزدیک‌تر شدن مدل به واقعیت باشد. برای بررسی صحت عملکرد مدل ارائه شده لازم است خروجی آن با مشاهدات پایه‌ای درد مطابقت داشته

- [9] Shortland P., Woolf C.J., Morphology and somatotopy of the central arborizations of rapidly adapting glabrous skin afferents in the rat lumbar spinal cord, *J. Comp. Neurol*, 1993; 329: 491-511.
- [10] Guyton A., Text book of Medical Physiology, 2000.
- [11] Swett J.E., Woolf C.J., The somatotopic organization of primary afferent terminals in the superficial laminae of the dorsal horn of the rat spinal cord, *J. Comp. Neurol*, 1985; 231: 66-77.
- [12] Maslany S., Crockett D.P., Egger M.D., Organization of cutaneous primary afferent fibers projecting to the dorsal horn in the rat: WGA-HRP versus B-HRP, *Brain Res*, 1992; 569: 123-135.
- [13] Gerber G., Randic M., Excitatory amino acid-mediated components of synaptically evoked input from dorsal roots to deep dorsal horn neurons in the rat spinal cord slice, *Neurosci Lett*, 1989; 106: 211-219.
- [14] Gerber G., Cerne R., Randic M., Participation of excitatory amino acid receptors in the slow excitatory synaptic transmission in rat spinal dorsal horn, *Brain Res*, 1991; 561: 236-251.
- [15] Torebjork E.H., Ochoa J.L., Specific sensations evoked by activity in single identified sensory units in man, *Acta Physiol Scand* 1980; 110: 445-7.
- [16] Melzack R., Wall P.D., Pain mechanisms: a new theory, *Science*, 1965; 150 (699): 971-9.
- [17] Haeri M., Asemani D., Gharibzadeh S., Modelling of Pain Using Artificial Neural Networks, *Journal of Theoretical Biology*, 2003; 220: 277-284.
- [18] Britton F., Skevington M., A mathematical model of the gate control theory of pain, *Journal of Theoretical Biology*, 1989; 137: 91-105.
- [19] Britton F., Skevington M., Chaplain M., Mathematical modeling of acute pain, *J. Bio. Systems*, 1995; 3: 1119-24.
- [20] Britton F., Skevington M., On the Mathematical Modelling of Pain, *Neurochemical Research*, 1996; 21 (9): 1133-1140.
- [21] Chaplain M., Britton F., Skevington M., The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in wind-up: a mathematical model, *IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine and Biology*, 1996; 13: 193-205.
- [22] Prince M., Campbell J., Picton P., A Computational Model of Acute Pain, 18th European Simulation Multiconference, Magdeburg, Germany, 2004; pp. 117-122.
- [23] Schiavenato M., Byers J., Scovanner P., Neonatal pain facial expression evaluating the primal face of pain, *Pain*, 2008: 460-471.
- [24] Stevens B., Johnston C., Physiological responses of premature infants to a painful stimulus, *Nurse. Res*. 1994; 43: 226-31.
- [25] Warnock F., Sandrin D., Comprehensive description of newborn stress behavior in response to acute pain, *Pain*, 2004; 107: 242-55.
- [26] Pantic M., Facial expression analysis thesis, Delft University of Technology, 2001.
- [27] Tasdelen B., S. Helvacı, H. Kalegasi, A. Ozge, Artificial Neural Network Analysis for Prediction of Headache Prognosis in Elderly Patients, *Turk J Med Sci.*, 2009; 39 (1): 5-12.
- [28] Nobutomo M., Asayo K., Modeling of Superficial Pain using ANNs, ICCAS2005, Korea, 2005.

برازش اطلاعات ثبت شده بر متغیرهای مدل، قابلیت آن را در پیشگویی رفتار نرون‌های شاخ خلفی نخاع، هر چه بیشتر افزایش داد.

همان‌طور که پیش از این ذکر شد محدوده عملکرد مدل ارائه شده در بازه 43°C تا 51°C است که علت این انتخاب عدم حس درد در تحریک‌های کمتر از 43°C و احتمال ایجاد سوختگی در تحریک‌های بالای 51°C بوده است در این تحقیق، نتایج بالینی بر اساس مقیاس درجه‌دار عددی ثبت شدند که برای ایجاد ارتباط بین این مقیاس و نرخ پتانسیل عمل از ثبت‌های لاموته و کمپل استفاده شد. پیشنهاد می‌شود برای نزدیک شدن رفتار مدل به واقعیت، ثبت‌های بالینی از نرخ پتانسیل عمل آوران‌ها و نرون‌های انتشاری شاخ خلفی نخاع به عمل آید تا تقریب‌های به‌کار رفته در این مدل کاهش و مدل بهینه شود.

مراجع

- [1] Doubell T.P., Mannion R.J., Woolf C.J., The dorsal horn State-dependent sensory processing, plasticity and the generation of pain. In: The textbook of Pain 4 Edition (Edited by: Wall PD, Melzack D). London: Churchill Livingstone 1999; 165-182.
- [2] Brown A., Rose P., Snow P., The morphology of spinocervical tract neurones revealed by intracellular injection of horseradish peroxidase (cat), *J. Physiol.*, 1977; 270(3): 747-764.
- [3] Woolf C.J., Central terminations of cutaneous mechanoreceptive afferents in the rat lumbar spinal cord, *J. Comp. Neurol*, 1987; 261: 105-119.
- [4] Semba K., Masarachia P., Malamed S., Jacquin M., Harris S., Yang G., Egger M.D., An electron microscopic study of terminals of rapidly adapting mechanoreceptive afferent fibers in the cat spinal cord, *J. Comp. Neurol*, 1985; 232: 229-240.
- [5] Sugiura Y., Terui N., Hosoya Y., Difference in distribution of central terminals between visceral and somatic unmyelinated (C) primary afferent fibers, *J. Neurophysiol*, 1989; 62: 834-840.
- [6] Light A.R., Trevino D.L., Perl E.R., Morphological features of functionally defined neurons in the marginal zone and substantia gelatinosa of the spinal dorsal horn, *Journal of Comparative Neurology*, 1979; 186: 151-172.
- [7] Alvarez F.J., Kavookjian A.M., Light A.R., Synaptic interactions between GABA-immunoreactive profiles and the terminals of functionally defined myelinated nociceptors in the monkey and cat spinal cord, *J. Neurosci*, 1992; 12: 2901-2917.
- [8] Maxwell D.J., Réthelyi M., Ultrastructure and synaptic connections of cutaneous afferent fibres in the spinal cord, *Trends Neurosci*, 1987; 10: 117-123.

- Practice, Kitchen S., 11th edition, Churchill Livingstone, 2001; 259 – 286.
- [40] Novin medical eng. company, designer & manufacture of physiotherapy equipment, <http://www.novinmed.com>, 10-2010, 2007.
- [41] Andre P., Mauderli Charles J., Vierck J.r., Relationships Between Skin Temperature and Temporal Summation of Heat and Cold Pain, *J Neurophysiol*, 2003; 90: 100-109.
- [42] Online documentation for MATLAB and The MathWorks products: <http://www.mathworks.com/access/helpdesk/help/toolbox/curvefit/CURVEFIT.PDF>., 10-2010, 2007.
- [43] Frank H., The ciba collection of medical illustrations: nervous system, CIBA pharmaceutical company, 1983.
- [44] Francis Heylighen, Cliff Joslyn, Cybernetics and Second-Order Cybernetics, *Encyclopedia of Physical Science & Technology*, 3rd ed., Academic Press, New York, 2001; (Modelling Dynamics, 7-8).
- [45] Price D., *Physiological and Neurological Mechanisms of Pain*, Raven Press, New York, 1988.
- [46] Gadsby G., *Electroanalgesia: Historical and Contemporary Developments*, selections from the PhD Thesis, 1998.
- [47] Gerstner W., *Spiking Neuron Models: Single Neurons, Populations, Plasticity*, Cambridge Univ Pr., 2002.
- [48] Eugene M., Izhikevich, simple model of spiking neurons, *IEEE Transactions on Neural Networks*, 2003; 14:1569- 1572
- [49] LaMotte R.H., Campbell J.N., Comparison of responses of warm and nociceptive C-fiber afferents in monkey with human judgments of thermal pain. *Journal of neurophysiology*, 1978; 41(2): 509-28.
- [50] Hodgkin A.L., Huxley A.F., A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, *J. Physiology*, 1952; 117: 500-544.
- [51] Hodgkin A.L., Huxley A.F., The component of membrane conductance in the giant axon of *Loligo*, *J. Physiology*, 1952; 116: 449-472.
- [29] Simon D., Craig K.D., Gosselin F., Belin P., Rainville P., Recognition and discrimination of prototypical dynamic expressions of pain and emotions, *Pain*, 2008; 135: 55-64.
- [30] Burchiel K.J., Design of an Artificial Neural Network for Diagnosis of Facial Pain Syndromes, *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 2006; 84 (5-6): 212-220.
- [31] Derighetti M., *Feedback control in anaesthesia*, PhD thesis, Swiss Federal Institute of Technology, Zurich, 1999.
- [32] Mahfouf M., Asbury A.J., Linkens D.A., Physiological Modeling and Fuzzy Control of Anesthesia via Vaporization of Isoflurane by Liquid Infusion, *International Journal of Simulation-Systems, Science and Technology*, 2001; 2 (1): 55-66.
- [33] Richard H., Studies of pain in human subjects, In: *The textbook of Pain 4 Edition* (Edited by: Wall PD, Melzack D). London: Churchill Livingstone, 1999; pp. 385-401.
- [34] Kenshalo D.R., Bergen D.C., A device to measure cutaneous temperature sensitivity in humans and subhuman species, *J Appl Physiol*, 1975; 39: 1038-1040.
- [35] McCaffery M., Beebe A., *Pain: Clinical Manual for Nursing Practice*, Baltimore, 1993; Mosby Company.
- [36] Melzack R., Katz J., Pain measurement in persons in pain, In: *The textbook of Pain 4 Edition* (Edited by: Wall PD, Melzack D). London: Churchill Livingstone, 1999; pp. 409-423.
- [37] Closs S.J., Barr B., Briggs M., A comparison of five pain assessment scales for nursing home residents with varying degrees of Cognitive impairment, *J. Pain and Symptom Manage*, 2004; 27(3):196-205.
- [38] Hansson P., Lundeberg T., Transcutaneous electrical nerve stimulation, vibration and acupuncture as pain-relieving measures, In: *Textbook of Pain*, edited by Wall PD and Melzack R. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999; pp. 1341-1351.
- [39] Johnson S. M., Transcutaneous electrical nerve stimulation, in: *Electrotherapy, Evidence-Based*