



Original Article

نقش گیرنده‌های گابا A موجود در ناحیه پارابراکیال بر روی تعدیل درد در موشهای صحرایی

کاظم جوانمردی^۱، آوا سلطانی حکمت^{۲*}، معصومه شکوهی^۳، پریسا حسنین^۴، مهدی بخشی^۴، رقیه قدسی^۱، لیلا رضاییان^۵، اختر بردبار^۱

۱- گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران.

۲- گروه فیزیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد چهارم، چهرم، ایران.

۳- گروه زیست شناسی، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران.

۴- گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران.

۵- دانشگاه فرهنگیان پردیس شهید باهنر فارس، شیراز، ایران.

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۰۳/۲۵

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۰۱/۳۱

چکیده

زمینه و هدف: هسته پارابراکیال، یک رابط مهم در انتقال پیام‌های دردآور به نورون‌های ناحیه مغز میانی می‌باشد. گیرنده‌های گابا A نقش دوگانه‌ای در کنترل درد داشته و در ناحیه پارابراکیال فراوان می‌باشند. در این مطالعه، به ارزیابی تزریق دوطرفه دوزهای مختلف آگونیست گیرنده‌های گابا A (موسیمول) و آنتاگونیست گیرنده‌های گابا A (بیکوکولین) در ناحیه پارابراکیال بر روی تعدیل درد با استفاده از آزمون پس کشیدن دم (tail-flick test) پرداخته شد.

مواد و روش‌ها: پس از بیهوش نمودن موش‌های صحرایی با پنتو باربیتال سدیم (۵۵ میلی گرم/کیلوگرم)، با استفاده از دستگاه استریوتاکسی در ناحیه پارابراکیال، کانول گذاری صورت گرفت. یک هفته بعد از بهبودی، اثر تزریق دوطرفه موسیمول (۶۲/۵، ۱۲۵ و ۲۵۰ نانوگرم در هر طرف) و بیکوکولین (۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ نانوگرم در هر طرف) در ناحیه پارابراکیال بر روی مدت زمان تاخیر پس کشیدن دم بررسی شد. مدت زمان تاخیر پس کشیدن دم، هر ۵ دقیقه یک بار برای مدت زمان ۶۰ دقیقه مورد سنجش قرار گرفت.

نتایج: تزریق دوطرفه موسیمول (۶۲/۵ و ۱۲۵ نانوگرم) و بیکوکولین (۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ نانوگرم)، در ناحیه پارابراکیال، تاثیر معنی‌داری بر روی مدت زمان تاخیر پس کشیدن دم نداشت. تزریق موسیمول (۲۵۰ نانوگرم در هر طرف) سبب ایجاد هیپر آلژزیا شد ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از مطالعه ما نشان داد که در این مدل درد، گیرنده‌های گابا A موجود در ناحیه پارابراکیال به شکل اندوژن فعال نبوده ولی توانایی تاثیرگذاری بر روی تعدیل درد را دارا می‌باشند.

کلمات کلیدی: پارابراکیال، گیرنده‌های گابا A، درد.

مقدمه

می‌دهند. آوران‌هایی که از لایه یک و دو نخاع منشاء می‌گیرند، عمدتاً سبب انتقال پیام‌های مربوط به درد و درجه حرارت به مناطق بالاتر مغز می‌شوند. بسیاری از پیام‌های مربوط به لایه یک، به تالاموس، ماده خاکستری دور قنات سیلویوس و ناحیه پارابراکیال ختم می‌شوند. مشخص شده که در سگ بیشتر آوران‌هایی که از لایه یک منشاء می‌گیرند، به ناحیه پارابراکیال ختم می‌شوند (۷، ۸).

تعداد زیادی از نورون‌های موجود در ناحیه پارابراکیال (حدود ۵۰ تا ۷۰ درصد)، فقط توسط محرک‌های دردآور تحریک می‌شوند و عمدتاً این نورون‌ها خروجی خود را به آمیگدال و هیپوتالاموس می‌فرستند (۹، ۱۰). با آنکه تزریق مرفین به داخل ناحیه پارابراکیال سبب بیدردی نمی‌شود، با این حال تزریق کارباکول، که یک آگونیست کولینرژیک است، به داخل این ناحیه سبب ایجاد بی‌دردی قابل توجهی در گربه می‌شود (۱۱، ۱۲).

نالوکسان نمی‌تواند سبب از بین رفتن بی‌دردی ناشی از تزریق کارباکول به داخل ناحیه پارابراکیال شود. بنابراین اپیوئیدها نه سبب

ناحیه پارابراکیال، در ناحیه خلفی جانبی ساقه مغز در محل اتصال پل مغزی (در زیر مخچه) و مزانسفال (در زیر کالیکولوس تحتانی) قرار گرفته است. در حقیقت یک قسمت از پارابراکیال به داخل مزانسفال گسترش یافته و قسمت دیگر در پل مغزی قرار گرفته است (۱، ۲). دو ناحیه در پارابراکیال از اهمیت بیشتری برخوردار است. یکی ناحیه جانبی پارابراکیال بوده که ناحیه‌ای است که پیام‌های دردآور را از لایه یک شاخ خلفی نخاع دریافت می‌کند و دیگری ناحیه میانی پارابراکیال است که در حس چشایی نقش داشته و در قسمت میانی و قدامی نسبت به پایک مخچه‌ای فوقانی قرار گرفته است (۱، ۳). این ناحیه در بروز بعضی از پاسخ‌های سیستم اتونوم که در اثر محرک‌های دردآور ایجاد می‌شود، نقش دارد. بسیاری از آوران‌هایی که از لایه یک و دو شاخ خلفی نخاع منشاء می‌گیرند، به این ناحیه ختم می‌شوند (۴-۶).

بیشتر نورون‌های موجود در لایه یک و دو شاخ خلفی نخاع، از نورون‌هایی تشکیل شده‌اند که فقط به محرک‌های دردآور پاسخ

* نویسنده مسئول: آوا سلطانی حکمت، گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران.
تلفن: ۰۹۱۷۱۱۶۶۵۱۱
Email: Soltanihekmat@yahoo.com

بی دردی در این ناحیه شده و نه در بی دردی ایجاد شده توسط کارباکول نقش دارند (۱۳).

نورون‌های گاباآرژیک و کولینرژیک، الگوی توزیع مشابهی در سیستم عصبی دارند. به نظر می‌رسد بعضی از اثرات استیل کولین در سیستم عصبی، از طریق گابا واسطه‌گری می‌شود (۱۳).

گیرنده‌های گابا در مناطقی از سیستم عصبی یافت می‌شوند که دارای اهمیت اساسی در انتقال درد می‌باشند. با توجه به پراکندگی زیاد نورون‌های گاباآرژیک، تحریک این نورون‌ها می‌تواند اثرات متفاوتی از جمله اثر ضد دردی و یا اثر پیش برندگی درد داشته باشد. به طور کلی، تحریک گیرنده‌های GABAA در نخاع، سبب بی دردی شده، در صورتی که در مناطق بالاتر از نخاع سبب ایجاد هیپرالژیا می‌شوند (۱۴).

میزان استفاده از داروهای گاباآرژیک در کنترل درد، به دلیل ایجاد عوارض جانبی، محدودیت دارد. این مساله شاید به خاطر پراکندگی گیرنده‌های گابا و تحریک این گیرنده‌ها در مناطقی از مغز اتفاق می‌افتد که در کنترل درد نقش ندارد. بنابراین به نظر می‌رسد که شناسایی مناطقی از مغز که در کنترل درد توسط گابا نقش دارد، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. شاید در آینده بتوان بدون ایجاد عوارض جانبی به کنترل درد توسط داروهای گاباآرژیک امیدوار بود (۱۴).

بررسی‌ها نشان می‌دهد که گابا در بروز بسیاری از اعمال ناحیه پارابراکیال نقش دارد. مهار گیرنده‌های گابا A در ناحیه پارابراکیال، سبب افزایش فعالیت نورونی در تالاموس می‌شود. به نظر می‌رسد که فعالیت نورونی در ناحیه پارابراکیال تحت کنترل شدید نورون‌های گاباآرژیک می‌باشد. نورون‌های گاباآرژیک در مناطقی از مغز که ورودی‌های خود را به ناحیه پارابراکیال می‌رسانند، به میزان زیادی یافت می‌شوند (۱۵).

با توجه به آنکه قسمت عمده آوران‌های درد از شاخ خلفی نخاع

$$(\%MPE) = \frac{\text{مدت زمان تاخیر پس کشیدن دم پس از تزریق دارو} - \text{مدت زمان تاخیر پس کشیدن دم در حالت پایه}}{\text{مدت زمان تاخیر پس کشیدن دم در حالت پایه}}$$

cut off time - مدت زمان تاخیر پس کشیدن دم در حالت پایه

از کانولگذاری، حیوانات با استفاده از آزمون پس کشیدن دم مورد ارزیابی قرار گرفتند. در این تست، مدت زمان تاخیر پس کشیدن دم بر حسب ثانیه به عنوان معیاری برای ارزیابی درد مورد استفاده قرار گرفت. میزان اشعه حرارتی طوری تنظیم شد که مدت زمان تاخیر پس کشیدن دم در حالت پایه ۳ تا ۴ ثانیه باشد. برای جلوگیری از آسیب بافتی، در صورتی که پاسخ بیش از ۱۰ ثانیه طول می‌کشید، آزمون قطع می‌شد (cut off time). مدت زمان تاخیر پس کشیدن دم هر ۵ دقیقه یک‌بار بعد از تزریق داخل پارابراکیال برای مدت ۶۰ دقیقه چک شد. مدت زمان تاخیر پس کشیدن دم در حالت پایه قبل از تزریق به داخل ناحیه پارابراکیال جانبی اندازه گیری شد.

تزریق داروها به داخل ناحیه پارابراکیال جانبی، از طریق یک نیدل شماره ۳۰ که ۲ میلی‌متر بلندتر از کانول راهنما می‌باشد، صورت گرفت. حجم تزریق، ۰/۵ میکرولیتر بود که از طریق یک سرنگ هاملتون ۲ میکرولیتری صورت گرفت. برای بررسی گیرنده‌های گابا A، بیکوکولین (آنتاگونیست گیرنده‌های گابا A)، به میزان ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ نانوگرم در ناحیه پارابراکیال جانبی تزریق شد. در گروه‌های دیگر نیز موسیمول (آگونیست گیرنده‌های گابا A)، به میزان ۶۲/۵، ۱۲۵ و ۲۵۰ نانوگرم در ناحیه پارابراکیال جانبی تزریق شد. در گروه‌های کنترل نیز در هر دو مورد سالیین به میزان نیم میکرولیتر تزریق شد. در انتهای آزمایش، پس از کشته شدن حیوان، با تزریق ۰/۵ میکرولیتر متیلن بلو و تهیه برش‌هایی به ضخامت ۵۰ میکرومتر محل تزریق مورد ارزیابی قرار گرفت.

در هر یک از گروه‌ها ۷ عدد موش صحرایی مورد آزمایش قرار گرفتند. داده‌ها به صورت $\text{Mean} \pm \text{SE}$ بیان گردید. برای استاندارد کردن مدت زمان تاخیر پس کشیدن دم با استفاده از فرمول زیر حداکثر پاسخ‌دهی ممکن ($\%MPE$) محاسبه شد.

با استفاده از نرم افزار SPSS، سطح زیر منحنی که $\%MPE$ را در مدت زمان مورد آزمایش نشان می‌داد، محاسبه شد. اختلاف بین سطح زیر منحنی‌های بدست آمده با استفاده از ANOVA یک طرفه و پس تست توکی مورد ارزیابی قرار گرفته و $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

نتایج

تأثیر تزریق دوطرفه دوزهای مختلف موسیمول در ناحیه پارابراکیال جانبی بر پاسخ موش‌های صحرایی به محرک دردآور حرارتی: در مرحله نخست، به بررسی این موضوع پرداخته شد که آیا تزریق دوزهای مختلف موسیمول (۶۲/۵، ۱۲۵ و ۲۵۰ نانوگرم) به‌صورت دوطرفه در ناحیه پارابراکیال می‌تواند تاثیری بر آستانه درد حرارتی در موش‌های صحرایی داشته باشد یا خیر (نمودار ۱).

از نقطه نظر آماری، تزریق موسیمول (۶۲/۵ نانوگرم) در هر هسته اثر قابل توجهی بر روی زمان پس کشیدن دم ($\text{mean AUC} \pm \text{SEM}$: 605.0 ± 1383.9) نسبت به گروه کنترل ($\text{mean AUC} \pm \text{SEM}$: 152.4 ± 95.6) نداشت (نمودار ۱).

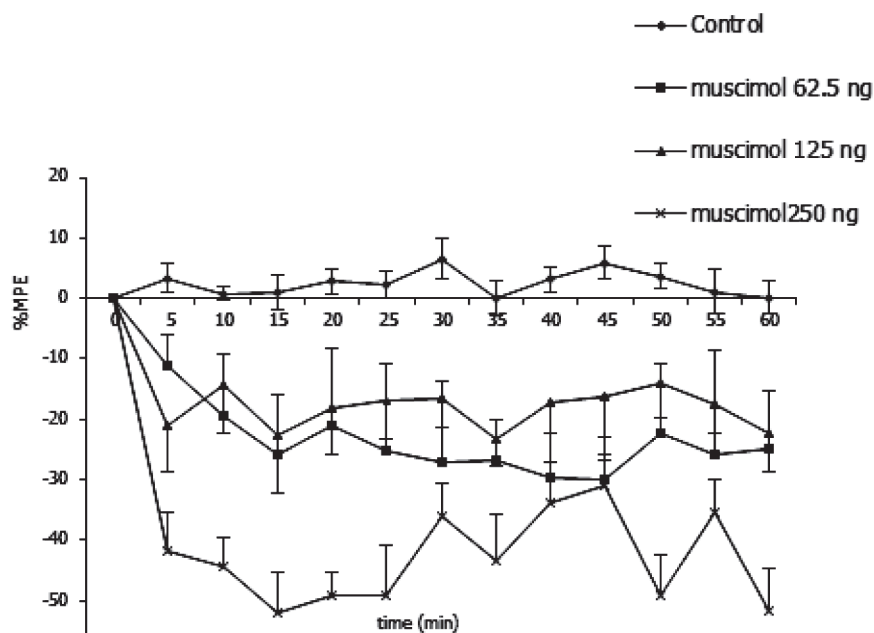
مواد و روش‌ها

آزمایش بر روی موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰ تا ۳۵۰ گرم انجام شد. نگهداری حیوانات آزمایشگاهی مطابق با راهنمای انستیتوی ملی سلامت انجام شده است. پس از بیهوشی با پنتوباریتال سدیم به میزان ۵۵ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن که به صورت داخل صفاقی تزریق شد، حیوانات به دستگاه استریوتاکسی منتقل شده و ناحیه پارابراکیال جانبی بر اساس اطلس پاکسینوس کانول گذاری شد. در این حالت، کانول‌های شماره ۲۳ در ۲ میلیمتری بالای ناحیه پارابراکیال خارجی جانبی کار گذاشته شد. یک هفته بعد

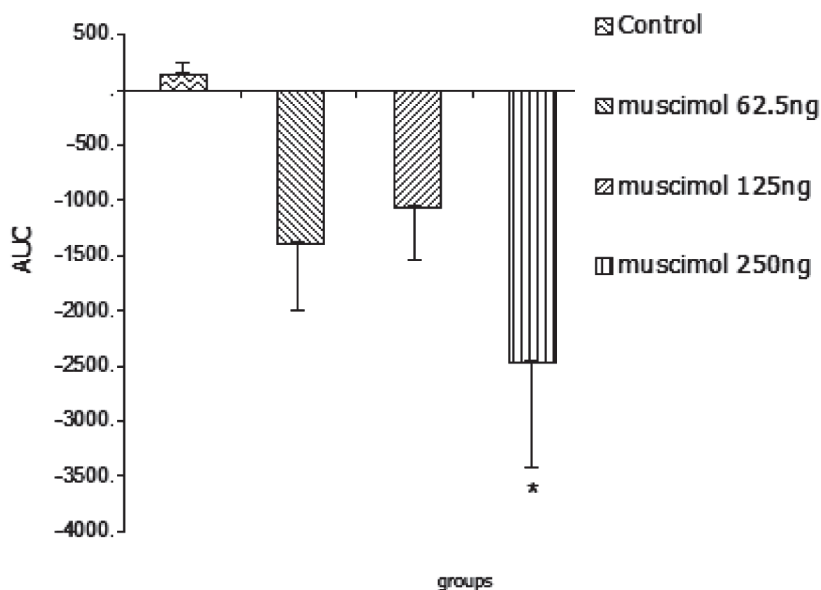
مورد از ۵ دقیقه بعد از تزریق شروع شد و تا دقیقه ۶۰ کمابیش ادامه پیدا کرد (نمودار ۱).

تأثیر تزریق دوطرفه دوزهای مختلف بیکوکولین در منطقه پارابراکیال بر پاسخ موش‌های صحرایی به محرک دردآور حرارتی: در این آزمایش، به ارزیابی این مسئله پرداختیم که تزریق دوطرفه بیکوکولین در دوزهای ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ نانوگرم در هر هسته، چه تاثیری

تزریق موسیمول (۱۲۵ نانوگرم) نیز اگر چه باعث کاهش زمان پس کشیدن دم ($\text{mean AUC} \pm \text{SEM}: -1047.9 \pm 493.3$) نسبت به گروه کنترل گردید، اما این کاهش همانند کاهش ایجاد شده توسط موسیمول (۶۲/۵ نانوگرم)، معنی‌دار نبود. تزریق دوز ۲۵۰ نانوگرم موسیمول در هر هسته، باعث ایجاد هیپرالژزیا ($\text{mean AUC} \pm \text{SEM}: -2456.8 \pm 967.5$) نسبت به گروه کنترل گردید ($P < 0.05$) هیپرالژزیای ایجاد شده در این



الف

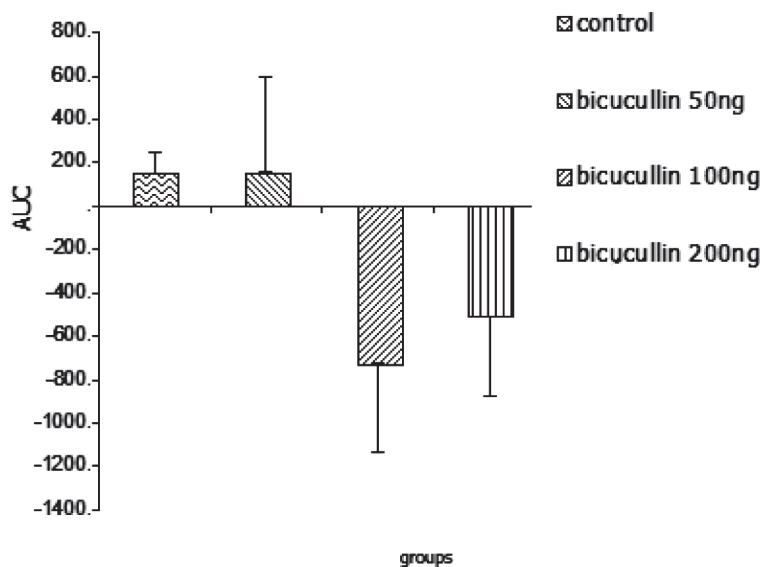
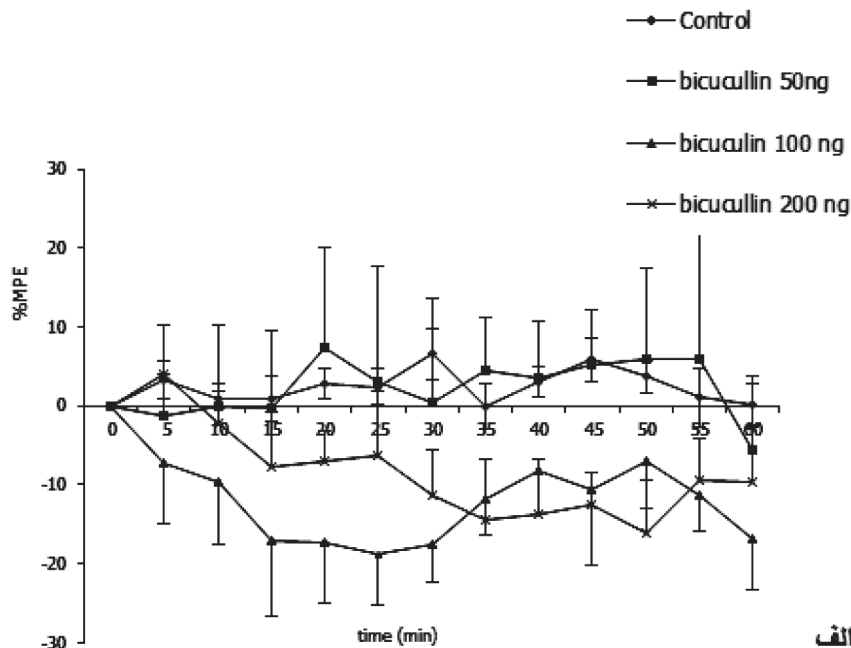


ب

نمودار ۱- تأثیر تزریق موسیمول (۶۲/۵، ۱۲۵، ۲۵۰ نانوگرم) و یاسالین در ناحیه پارابراکیال بر روی زمان پس کشیدن دم. اطلاعات به شکل حداکثر پاسخ ممکن (%MPE) و به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار بیان شده است (الف). آنالیز سطح زیر منحنی (AUC) تأثیرات تزریق موسیمول (۶۲/۵، ۱۲۵، ۲۵۰ نانوگرم) و یاسالین در منطقه پارابراکیال. سطح زیر منحنی از منحنی‌های مربوط به حداکثر پاسخ ممکن (%MPE) به دست آمده است (ب).
* تفاوت نسبت به گروه کنترل (ANOVA, $P < 0.05$)

بر زمان پس کشیدن دم در آزمون پس کشیدن دم دارد. تزریق دوطرفه آنتاگونیست اختصاصی رسیپتور GABA(A) (بیکوکولین)، در منطقه پارابراکیال تاثیر معنی داری بر روی سطح زیر منحنی حداکثر پاسخ ممکن نداشت (نمودار ۲). میانگین سطح زیر منحنی ناشی از تزریق دوز ۵۰ نانوگرم بیکوکولین (mean AUC $\pm$ SEM: 152.4 $\pm$ 95.6) تفاوت معنی داری را نشان نمی داد (نمودار ۲).

دوز ۱۰۰ نانوگرم بیکوکولین (mean AUC $\pm$ SEM: -726.1 $\pm$ 409.6) و دوز ۲۰۰ نانوگرم بیکوکولین (mean AUC $\pm$ SEM: -507.2 $\pm$ 69.4) در مقایسه با گرول کنترل (mean AUC $\pm$ SEM: 156.3 $\pm$ 40.4) تاثیر معنی داری را نشان می داد (نمودار ۲).



نمودار ۲- تاثیر تزریق بیکوکولین (۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ نانوگرم) و یا سالین در ناحیه پارابراکیال بر روی زمان پس کشیدن دم. اطلاعات به شکل حداکثر پاسخ ممکن (%MPE) و به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار بیان شده است (الف). آنالیز سطح زیر منحنی (AUC) تأثیرات تزریق بیکوکولین (۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰) و یا سالین در ناحیه پارابراکیال. سطح زیر منحنی از منحنی های مربوط به حداکثر پاسخ ممکن (%MPE) به دست آمده است (ب).

بحث و نتیجه گیری

در تحقیق حاضر، برای اولین بار، به بررسی نقش گیرنده‌های گابا A موجود در ناحیه پارابراکیال بر روی تعدیل درد حرارتی حاد پرداخته شد. از آنجا که ناحیه پارابراکیال ناحیه مهمی در تعدیل درد می‌باشد و همچنین نظر به اهمیت سیستم گابا در تعدیل درد و از آنجا که این ناحیه دارای تعداد زیادی از گیرنده‌های گابا A می‌باشد و با در نظر گرفتن اینکه تا به حال هیچ کار تحقیقاتی در این زمینه صورت نگرفته بود، انجام این تحقیق ضروری به نظر می‌رسید.

در این مطالعه مشخص شد که تحریک گیرنده‌های گابا A توسط تزریق دوطرفه دوز ۲۵۰ نانوگرم موسیمول سبب کاهش زمان پس کشیدن دم یا بروز هیپرالژزی در این آزمون می‌گردد. در مطالعه دیگری نیز تزریق دو آگونیست رسپتور GABA(A) یعنی موسیمول در دوزهای بین ۵۰-۱۰۰ نانوگرم و THIP در دوزهای ۱۰۰-۱۲/۵ نانوگرم ب داخل ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی (RVM) سبب کاهش آستانه درد در آزمون پس کشیدن دم گردیده است (۱۶). همچنین نتایج مطالعه دیگر نشان داده است که تزریق موسیمول در دوزهای بین ۴۰۰-۶/۲۵ نانوگرم در RVM بصورت وابسته به دوز موجب کاهش آستانه درد در دو تست سنجش درد حرارتی یعنی آزمون‌های Hot plate و Tail immer-sion در موش‌های صحرایی می‌شود (۱۷). بنابراین نتایج بدست آمده از این آزمایش در مورد اثر هیپرالژزیک ناشی از تزریق موسیمول به ناحیه پارابراکیال، با این مطالعات همخوانی دارد. شاید که تزریق موسیمول با افزایش مهار نورون‌های خروجی از ناحیه پارابراکیال سبب بروز هیپرالژزی شده باشد.

البته تزریق داخل نخاعی موسیمول سبب بروز بی دردی در دو تست ارزیابی درد حرارتی یعنی تست‌های Hot plate و Tail-flick شده است (۱۸، ۱۹). بنظر می‌رسد دلیل اثرات متفاوت ناشی از تزریق موسیمول بر تعدیل درد، اختلاف در عملکرد و مداربندی نورون‌های گابا در سطح نخاع نسبت به سطوح بالاتر باشد. به نظر می‌رسد گابا آزاد شده در نخاع، سبب مهار پیش سیناپسی آوران‌های اولیه درد در شاخ خلفی نخاع می‌شود. به این ترتیب تزریق داخل نخاعی موسیمول با تقویت این مکانیسم مانع از انتقال درد به سطوح بالاتر شده و موجب بروز بی دردی می‌شود (۲۰).

از طرف دیگر در این مطالعه، مهار گیرنده‌های گابا A توسط تزریق دوطرفه دوزهای متفاوت بیکوکولین (۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ نانوگرم) تاثیری بر

روی مدت زمان پس کشیدن دم نداشت. طبق مطالعات قبلی، تزریق بیکوکولین در دوزهای ۲۵ و ۴۰ نانوگرم ب داخل یک ماده خاکستری دور قنات سیلویوس سبب مهار آزمون پس کشیدن دم و همچنین افزایش فعالیت خودبخودی سلول‌های «off» و کاهش فعالیت سلول‌های «on» در RVM گردیده است (۲۱). در RVM نیز تزریق دوزهای ۲۵-۲۰۰ نانوگرم بیکوکولین بصورت وابسته به دوز سبب بروز بی دردی شد که این بی دردی با تزریق THIP یعنی آگونیست رسپتور GABA(A) که پنج دقیقه قبل در همان محل تزریق شد، از بین رفت (۱۶). همچنین با تزریق بیکوکولین (۵۰ نانوگرم) ب داخل RVM پاسخ حیوان به تزریق دوزهای متفاوت فرمالین در تست فرمالین کاهش یافته است (۱۷). تزریق بیکوکولین در دوزهای بین ۴۰-۱۰۰ نانوگرم در هسته Submedius نیز که یکی از هسته‌های تالاموس می‌باشد، موجب بروز بی دردی در آزمون پس کشیدن دم در موش‌های صحرایی شده و همچنین سبب افزایش بی دردی ناشی از تزریق مرفین در این هسته می‌گردد (۲۲). به نظر می‌رسد در این مناطق، بی دردی ایجاد شده توسط بیکوکولین ناشی از مهار پیش سیناپسی گیرنده گابا A باشد که می‌تواند موجب رهایش گابا شده که خود با فعال کردن گیرنده‌های پس سیناپسی گابا B موجب بروز بی دردی می‌شود (۲۳). از آنجا که در مطالعه ما با مهار گیرنده گابا A تغییری در پاسخ حیوان به محرک درد آور حرارتی ایجاد نشد، شاید بتوان گفت که در ناحیه پارابراکیال گیرنده‌های گابا A مرتبط با مسیرهای کنترل درد حرارتی به شکل اندوژن فعال نمی‌باشند.

بنابراین، نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که گیرنده‌های گابا A به صورت اندوژن در تعدیل درد حرارتی حاد نقش ندارند چرا که مهار کننده این گیرنده‌ها اثری بر روی مدت زمان تاخیر پس کشیدن درد نداشت. از طرف دیگر، تحریک این گیرنده‌ها توسط آگونیست مربوطه نشان داد که تحریک گیرنده‌های گابا A سبب بروز هیپرالژزی در آزمون پس کشیدن دم می‌شود. بنابراین، به نظر می‌رسد که فعال شدن این گیرنده‌ها در بعضی شرایط خاص می‌تواند بر روی تعدیل درد تاثیر گذار باشد که بررسی این شرایط خاص و این که در چه مواردی میزان گابای آزاد شده در این هسته به شرایطی شبیه به تحریک ایجاد شده توسط موسیمول می‌رسد، نیاز به مطالعات گسترده‌تر دارد. با توجه به اهمیت این ناحیه در انتقال پیام‌های درد آور و از آنجا که کمتر به بررسی این ناحیه پرداخته شده است، مطالعات بیشتری خصوصاً جهت بررسی نقش گیرنده‌های گابا و بقیه گیرنده‌های موجود در این قسمت در تعدیل درد در شرایط درد مزمن، درد التهابی، درد مکانیکی و شیمیایی لازم است.

References

1. BERNARD J-F. Parabrachial Hypothalamic and Amygdaloid projections. In: Encyclopedia of Pain. Schmidt RF, Willis WD (eds): Heidelberg: Springer; 2007.
2. Holstege G. Anatomical evidence for a strong ventral parabrachial projection to nucleus raphe magnus and adjacent tegmental field. Brain Res. 1988;447(1):154-8.
3. Li JL, Mizuno N. Parabrachial nucleus neurons providing axons to both the thalamus and the spinal cord in the rat. Brain Res. 1997;745(1-2):321-7.
4. Hermanson O, Blomqvist A. Subnuclear localization

- of FOS-like immunoreactivity in the rat parabrachial nucleus after nociceptive stimulation. J Comp Neurol. 1996;368(1):45-56.
5. Jergova S, Kolesar D, Cizkova D. Expression of c-Fos in the parabrachial nucleus following peripheral nerve injury in rats. Eur J Pain. 2008;12(2):172-9.
6. Coizet V, Dommett EJ, Klop EM, Redgrave P, Overton PG. The parabrachial nucleus is a critical link in the transmission of short latency nociceptive information to midbrain dopaminergic neurons. Neuroscience. 2010;168(1):263-72.

7. Klop EM, Mouton LJ, Hulsebosch R, Boers J, Holstege G. In cat four times as many lamina I neurons project to the parabrachial nuclei and twice as many to the periaqueductal gray as to the thalamus. *Neuroscience*. 2005;134(1):189-97.
8. LIGHT AR. Spinoparabrachial Tract. In: *Encyclopedia of Pain*. Schmidt RF, Willis WD (eds): Heidelberg: Springer; 2007.
9. Bourgeois L, Monconduit L, Villanueva L, Bernard JF. Parabrachial internal lateral neurons convey nociceptive messages from the deep laminae of the dorsal horn to the intralaminar thalamus. *J Neurosci*. 2001;21(6):2159-65.
10. Gauriau C, Bernard JF. Pain pathways and parabrachial circuits in the rat. *Exp Physiol*. 2002;87(2):251-8.
11. Katayama Y, Watkins LR, Becker DP, Hayes RL. Evidence for involvement of cholinergic cells of the parabrachial region in environmentally induced nociceptive suppression in the cat. *Brain Res*. 1984;299(2):348-53.
12. Katayama Y, Watkins LR, Becker DP, Hayes RL. Non-opiate analgesia induced by carbachol microinjection into the pontine parabrachial region of the cat. *Brain Res*. 1984;296(2):263-83.
13. Hayes RL, Katayama Y, Watkins LR, Becker DP. Bilateral lesions of the dorsolateral funiculus of the cat spinal cord: effects on basal nociceptive reflexes and nociceptive suppression produced by cholinergic activation of the pontine parabrachial region. *Brain Res*. 1984;311(2):267-80.
14. Enna SJ, McCarron KE. The role of GABA in the mediation and perception of pain. *Adv Pharmacol*. 2006;54:1-27.
15. Guthmann A, Fritschy JM, Ottersen OP, Torp R, Herbert H. GABA, GABA transporters, GABA(A) receptor subunits, and GAD mRNAs in the rat parabrachial and Kolliker-Fuse nuclei. *J Comp Neurol*. 1998;400(2):229-43.
16. Heinricher MM, Kaplan HJ. GABA-mediated inhibition in rostral ventromedial medulla: role in nociceptive modulation in the lightly anesthetized rat. *Pain*. 1991;47(1):105-13.
17. Gilbert AK, Franklin KB. GABAergic modulation of descending inhibitory systems from the rostral ventromedial medulla (RVM). Dose-response analysis of nociception and neurological deficits. *Pain*. 2001;90(1-2):25-36.
18. Hammond DL, Drower EJ. Effects of intrathecally administered THIP, baclofen and muscimol on nociceptive threshold. *Eur J Pharmacol*. 1984;103(1-2):121-5.
19. McGowan MK, Hammond DL. Intrathecal GABAB antagonists attenuate the antinociception produced by microinjection of L-glutamate into the ventromedial medulla of the rat. *Brain Res*. 1993;607(1-2):39-46.
20. Hammond DL. J.J. Bonica Lecture--2001: role of spinal GABA in acute and persistent nociception. *Reg Anesth Pain Med*. 2001;26(6):551-7.
21. Moreau JL, Fields HL. Evidence for GABA involvement in midbrain control of medullary neurons that modulate nociceptive transmission. *Brain Res*. 1986;397(1):37-46.
22. Jia H, Xie YF, Xiao DQ, Tang JS. Involvement of GABAergic modulation of the nucleus submedius (Sm) morphine-induced antinociception. *Pain*. 2004;108(1-2):28-35.
23. Nemmani KV, Mogil JS. Serotonin-GABA interactions in the modulation of mu- and kappa-opioid analgesia. *Neuropharmacology*. 2003;44(3):304-10.



Original Article

The Role of Parabrachial GABAA Receptors in Pain Modulation in Rats

Javanmardi K¹, Soltani hekmat A^{1*}, Shekoohi M², Hasanein P³, Bakhshi M⁴, Ghodsi R¹, Rezaeian L⁵

1- Department of physiology, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran

2- Department of physiology, Jahrom Branch,, Islamic Azad University, Jahrom, Iran.

3- Department of Biology, Buali Sina University, Hamedan, Iran.

4- Department of Pathology, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran.

5- Farhangian University. Shiraz. Iran.

Received: 20 Apr 2013

Accepted: 15 Jun 2013

Abstract

Background & Objective: The parabrachial nucleus is a critical link in the transmission of short latency nociceptive information to midbrain neurons. GABA(A) receptors have bidirectional roles in controlling nociception and are abundant in the parabrachial region. We examined the effects of bilateral intra parabrachial microinjection of different doses of the GABA(A) receptor agonist, muscimol, and the GABA(A) receptor antagonist, bicuculline, on pain modulation using a tail-flick test.

Materials & Methods: Rats were anaesthetized with sodium pentobarbital (55 mg/kg) and then special cannulas were inserted stereotaxically into the parabrachial nucleus. After 1 week of recovery, the effects of microinjection of muscimol, (62.5, 125, 250 ng/side) or bicuculline, (50, 100, 200 ng/side) into the parabrachial on tail flick latencies were assessed. Tail-flick latencies were measured for 60 minutes every 5 min after drug microinjection.

Results: Microinjection of muscimol (62.5, 125 ng/side) and bicuculline (50, 100, 200 ng/side) into the parabrachial did not have any statistically significant effect on tail-flick latency.

Administration of, muscimol, (250 ng/side) produced thermal hyperalgesia ($P < 0.05$).

Conclusion: The results of the present study showed that in this model of pain gaba a receptors in the paracrachial region are not Endogenously activated but these receptors in this region have a potential to affect pain modulation.

Keywords: Parabrachial, GABAA Receptors, Pain

* **Corresponding author:** Soltani hekmat Ava. Department of physiology, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran

Tel: +98 9171166511

Email: Soltanihekmat@yahoo.com