

تأثیر فعالیت عصبی سمپاتیک و کته کولامین‌ها روی نورون‌های آوران اولیه^۱
در شرایط عادی، نورون‌های آوران اولیه نسبت به کته کولامین‌ها حساسیتی
نداشته و فعالیت آنها تحت تأثیر جریان سمپاتیک قرار نمی‌گیرد. با این وجود
در بعضی سندرم‌های درد نورماتیک مانند سندرم‌های درد موضعی پیچیده^۲
(استیروفی سمپاتیک رفلکسی^۳ و کوزاثری^۴) وضعیت تفاوت می‌نماید. این
موضوع بر اساس مشاهده بالینی تأثیر اعمال سمپاتولیتیک در تسکین درد در
این سندرم‌ها می‌باشد. در گزارش مطالعه صد ساله خود در سال ۱۹۶۷ به نحو
بسیار برجسته‌ای خصوصیات بالینی کوزالژی و تأثیر ملاحظات سمپاتولیتیک
را توصیف کرده است:
یکی از تجارب بسیار ارزشمند طرحی در طی جنگ جهانی دوم کشف این
مسأله بود که قطع رشته‌های عصبی سمپاتیک خاصی تقریباً همیشه در درمان
درد کوزالژی مؤثر است. با بلوک زنجیره سمپاتیک با داروی بی‌حسی
موضعی، در صورتی که تزریق درست انجام شده باشد تقریباً تسکین
صددرصد بطور فوری ظاهر می‌شود. در چنین وضعیتی تغییر چهره و رفتار
بیمار بسیار جالب توجه می‌باشد.

۱- The influence of Sympathetic Nerve Activity and Catecholamines on Primary Afferent Neurons

IASP Newsfetter – May / June ۱۹۹۸

۲- Complex regional pain syndromes

۳- Reflex sympathetic dystrophy

با این وجود نویسندگان دیگری با فرضیه دخالت فعال سیستم عصبی سمپاتیک در تولید درد مخالفند. آنها معتقدند که نتایج مطالعات و استفاده از تکنیک‌های مختلف بلوک سمپاتیک در درد نوروپاتیک ندرتاً بطور کامل مورد بررسی قرار گرفته و غالباً نیز از نوع کنترل شده توسط دارونما نبوده اند.

در سال‌های اخیر، مطالعات تجربی و بالینی بسیاری باعث روشن‌تر شدن مسأله همچنان لاینحل نقش سیستم سمپاتیک در تولید درد در شرایط پاتوفیزیولوژیک شده‌اند. این مطالعات دو نوع تأثیر سمپاتیک روی نوروپاتی‌های آوران را مشخص نموده‌اند. تمایز آنها به نظر مربوط است به این مسئله که آیا ارتباط و اتصال بین نوروپاتی‌های آوران و سمپاتیک پس از آسیب تروماتیک عصبی بوجود می‌آید یا پس از التهاب بافت محیطی همراه با حساسیت به درد. تأثیر فعالیت سمپاتیک و کته کولامین‌های روی رشته‌های آوران اولیه پس از

آسیب عصبی (جدول ۱)

تجارب حیوانی

ارتباط بین فیبرهای آوران و سمپاتیک آسیب دیده در محل ضایعه یا دیستال به آن پس از آسیب کامل عصبی: پس از آسیب تجربی کامل یک عصب فیبرهای آوران پوستی که سالم مانده‌اند دارای افزایش حساسیت نورآدرنژیک می‌شوند. نوروپاتی‌ها در غشاء بلاسمایی خود گیرنده‌های فعال

نورآدرنرژیک پیدا می‌کنند. (شکل ۱A). در موش‌ها و گربه‌ها، فیبرهای آوران میلین‌دار و برون میلین را که به نورومای انتهایی قطع شده عضو عصب‌دهی می‌نمایند می‌توان توسط آدرنالین و یا توسط تحریک فیبرهای سمپاتیک و ابران که بداخل نوروما رشد کرده‌اند، تحریک و حساس کرد. واکنش شیمیایی مستقیم آدرنرژیک بوده و در مدل موش غالباً از طریق گیرنده‌های آلفادو متصل می‌شود. در نوروماهای بالغ موش‌ها و گربه‌ها حساسیت به کته کولامین معمولاً بسیار کمتر بارز است. یک سال پس از قطع آناستوموز مجدد اعصاب محیطی که امکان رشد مجدد آکسون‌ها را ایجاد می‌نماید، تحریک الکتریکی تنه سمپاتیک در فرکانس‌های فیزیولوژیک تحریک (۵-۱ هرتز) همچنان می‌تواند از طریق یک مکانیزم آلفا درنوسپتور، گیرنده‌های درد نوع C دژنره را فعال نماید.

شکل ۱: تأثیر فعالیت سمپاتیک و کته کولامین‌ها روی نورون‌های آوران اولیه A. ضایعه کامل عصبی. محل تأثیر سمپتیک - آوران در نوروما و یا در گانگلیون ریشه پشتی است که توسط نورآدرنالین NA که از اعصاب پس گانگلیونی و آلفا آدرنوسپتورهایی که در غشاء پلاسمایی نورون‌های آوران بوجود آمده‌اند منتقل می‌شود. B. ضایعه ناقص عصبی. ضایعه ناقص عصبی معمولاً منجر به کاهش تراکم عصب‌دهی سمپاتیک (نورون پس گانگلیونی

دانه دار^۵ می شود. این مسأله باعث افزایش آلفادو آدرنوسپتورهای فعال در غشاء فیبرهای غیر فعال حس درد می شود. C. پس از التهاب بافتی، فیبرهای آوران اولیه غیر فعال ولی حساس شده دچار افزایش حساسیت به نور آدرنالین می شوند. نور آدرنالین مستقیماً روی فیبرهای آوران اثر نمی کند اما باعث ترشح پروستاگلاندینها (PG) از پایانه های سمپاتیک که فیبرهای آوران را حساس می کنند خواهد شد. در همین رابطه، افزایش حساسیت به درد ناشی از بزادی کدینیس و فاکتور رشد عصبی (NGF) نیز توسط ترشح پروستاگلاندینها از فیبرهای پس گانگلیونی تشدید و تقویت خواهد شد.

تداخلات فیبرهای آوران و سمپاتیک سالم و دست نخورده دیستال به ناحیه ضایعه در آسیب های ناقص عصبی: پاسخ فیبرهای C بدون میلین به تحریک تنه سمپاتیک در عصب پروئال مشترک خرگوش دو هفته پس از ایجاد فشرف روی عصب مورد مطالعه قرار گرفته است. فشار روی عصب باعث افزایش آمپلی تودپتانسیل های عمل ترکیبی^۶ فیبرهای C در پاسخ به تحریک سمپاتیک می شود. خرگوش هایی که دارای آسیبهای ناقص عصبی عصب اوریکولاریس بودند مورد مطالعه قرار داده و مشاهده کردند که در طی چند روز اول پس از ایجاد آسیب و ضایعه، تحریک الکتریکی تنه سمپاتیک و تزریق داخل شریانی

۵- Stippled

۶- Compound

کته کولامین‌ها حدوداً $1/3$ گیرنده‌های درد نوع C کشف شده را که توسط آسیب ناقص اولیه عصبی از بین نرفته‌اند تحریک یا حساس می‌نماید. گیرنده‌های درد مکانیکی ندرتاً توسط تحریک سمپاتیک فعال می‌شوند. Bassut و همکارانش این فرضیه را ارایه کردند که آسیب ناقص عصبی باعث افزایش آدرنوسپتورهای آلفادو فعال در غشاء پلاسمای فیبرهای دست نخورده حس درد می‌شود. در تأیید این موضوع، سمپاتکتومی جراحی، تثتول آمین سیستمیک، و گوانتیدین سیستمیک در موش‌ها پر دردی مکانیکی و حرارتی را که پس از آسیب ناقص عصبی بوجود می‌آیند تسکین می‌دهند.

تداخلات فیبرهای سمپاتیک و سوماتای آوران در گانگلیون ریشه پشتی پس از آسیب عصبی: علاوه بر تداخلات محیطی، ارتباط و اتصال نوروهای سمپاتیک و آوران ممکن است در گانگلیون ریشه پشی نیز اتفاق بیفتد. (شکل ۱A). پس از یک آسیب عصبی کامل در موش‌ها، سوماتای آوران شروع به فعالیت اکتوپیک و نابجا می‌نماید. تحریک الکتریکی فیبرهای وبران سمپاتیک که به گانگلیون ریشه خنقی عصب دهی می‌کنند باعث افزایش چنین فعالیتی توسط آلفادو و آدرنوسپتورها می‌شود. این فعال شدن غالباً محدود به فیبرهای آوران اولیه با آکسون‌های میلین دار (نه گیرنده‌های حس درد) بوده و فقط در طی سه هفته

اول پس از آسیب عصبی وجود دارد. در مراحل دیرتر این پروسه، تحریک سمپاتیک باعث مهار فعالیت آوران می‌شود.

این پروسه پاتوفیزیولوژیک به موازات تغییرات مورفولوژیک در گانگلیون ریشه خلفی صورت می‌گیرد. (شکل ۱A). پس از آسیب‌های عصبی کامل و یا ناقص در موش‌ها، فیبرهای وازوکنتریکتور سمپاتیک که معمولاً عروق خونی در گانگلیون ریشه خلفی را عصب‌دهی می‌کنند شروع به آزدن کرده و پایانه‌های سببی شکلی را دور سوماتای بزرگ آوران اولیه که بدخل عصب آسیب دیده نفوذ می‌نماید تشکیل می‌دهند. این تغییرات آناتومیک یک هفته پس از آسیب عصبی ظاهر شده و تا چندین هفته افزایش می‌یابند. مطالعات فراساختمانی نشان داده‌اند که جوانه‌های آکسون با سوماتای آوران بطور مستقیم سیناپس نکرده و پایانه‌های آنها در محدوده سلولهای ماهواره‌ای امتداد دارند. جوانه زدن فیبرهای سمپاتیک به نظر توسط فاکتور رشد عصبی که از سوماتای آوران دچار قطع آکسون^۷ شده و یا سلولهای گلیال احاطه شده آن ترشح می‌شود.

تجارب انسانی

مطالعات بالینی مؤید این ایده هستند که گیرنده‌های درد ممکن است پس از آسیبهای کامل و یا ناقص عصبی دچار حساسیت به کته کولامین‌ها شوند.

مدتها پس از قطع اندام، تزریق نورآدرنالین در اطراف نورومای انتهایی قطع شده شدیداً دردناک خواهد بود. علاوه بر این، تحریک حین عمل جراحی تنه سمپاتیک نیز سریعاً باعث افزایش درد خود بخود در بیماران مبتلا به کوزالژی می شود. در کوزالژی تزریق داخل جلدی نورآدرنالین در ناحیه علامت دار باعث بروز دوباره درد خود بخود و پردردی مکانیکی دینامیک (توسط A-beta) پس از بلوک سمپاتیک خواهد شد. این مسأله تأیید کننده حساس شدن نورآدرپژژیک گیرنده های درد انسان پس از آسیب ناقص عصبی است. شواهدی نیز در رابطه با بیماران نورالژی پس از هرپس موجود است که نشان می دهد گیرنده های درد در نواحی دردناک پوست دچار افزایش حساسیت آدرنژیک شده اند. تزریق داخل جلوی آدرنالین و فنیل افرین باعث افزایش درد خود بخود و پردردی ناشی از تماس برسی^۸ (توسط A.beta) در مقایسه با تزریق سالین به عنوان کنترل می شود.

تأثیر فعالیت سمپاتیک و کته کولامین ها روی فیبرهای آوران اولیه پس از التهاب بافتی (فیبرهای آوران اولیه دست نخورده اما حساس، جدول ۲).

تجارب حیوانی

۷- Axotomized

۸- Brush – evoked hyperalgesia

تجارب حیوانی نشان می‌دهند که کته کولامین‌ها می‌توانند فیبرهای C آوران را پس از ایجاد حساسیت شیمیایی و حرارتی تحریک و فعال نمایند. پس از تجویز حرارت دردناک، تحریک الکتریکی فیبرهای C باعث فعال شدن رشته‌های آوران A.delta حس درد عصب ضامن گربه می‌شود. با این وجود این اثر در فیبرهای C حس درد عصب اویکولار ماژور خرگوش مشاهده نشد. پس از افزایش حساسیت شیمیایی، تحریک الکتریکی تنه سمپاتیک یا تزریق داخل شریانی نورآدرنالین باعث افزایش فعالیت فیبرهای C مفرد مربوط به درد^۹ موش می‌شود. ارتباط سمپاتیک - آوران اولیه توسط آلفادو در نورسپتورها منتقل می‌شود.

کمبود گرانتیدین در آمین‌های سمپاتوسمتیک محیطی باعث کاهش پری‌دردی مکانیکی ناشی از گاراژنین^{۱۰} در پنجه موش می‌شود. در پنجه موش که بطور مزمن حساس شده باشد، پاسخ‌های رفتاری به تحریک دردناک پس از تزریق نورآدرنالین افزایش می‌یابد، اثری که توسط آلفادو آدرنوسپتورها منتقل می‌شود. جالب توجه این که سمپاتکتومی به شیوه جراحی در بعضی موارد جلوی اثر حساسیت زای نورآدرنالین تزریقی را می‌گیرد. این شواهد از پایانه‌های عصبی‌ای که فیبرهای آوران را حساس می‌کنند شود. در ارتباط با

۹- Single nociceptive C fibers

۱۰- Carrageenim

این نظریه، ایندومتاسین باعث بلوک آثار حساسیت زای نورآدرنالین می شود. مطالعات بسیار دیگری نشان داده اند که حساس شدن فیبرهای حس درد توسط مواد شیمیایی مانند برادی کینین و فاکتور رشد عصبی توسط سیستم عصبی سمپاتیک منتقل می شود. جالب این که، سمپاتکتومی جراحی پس عقده ای، و نه پیش عقده ای، باعث کاهش آثار حساسیت زای این مواد می شود. این نتایج نشان می دهند که انسجام آناتومیکی فیبرهای پس عقده ای برای حساس شدن مهم تر هستند تا فعالیت سمپاتیک و یا ترشح نورآدرنالین به خودی خود ممکن است که برادی کینین و فاکتور رشد عصبی هم مانند نورآدرنالین روی فیبرهای آوران بطور غیر مستقیم و با تحریک ترشح پروستاگلاندین ها از فیبرهای سمپاتیک تأثیر ایجاد نمایند. پس از تزریق کارائینین در پوست نواحی بدون موی^{۱۱} موش ها، نشان داده اند که نورون های پس عقده ای سمپاتیک نیز برای ایجاد پر دردی مکانیکی ثانویه در اثر فیلامان های کوچک ron Frey که اکثراً فیبرهای A/Beta را فعال می کنند لازمند.

بر خلاف این، بررسی های انجام شده روی یک فرآورده پوست عصب در آزمایشگاه نشان داده که سمپاتکتومی تأثیری روی نحوه تخلیه فیبرهای حس

درد بدون میلین چند منظوره^{۱۲} در موش پس از تحریک حرارتی چه قبل و چه بعد از حساس شدن گیرنده‌های درد با برادی کینین نمی‌شود.

حساس شدن حاد گیرنده‌های درد اولیه در مدل‌های تجربی درد انسانی تجویز موضعی محرک‌های شیمیایی (مانند capsaicin، روغن خردل، در انسانها و حیوانات جهت بررسی و مطالعه مکانیزم‌های درد صورت پذیرفته است. پس از تجویز به پوست انسان، این محرکها باعث التهاب نوروژنیک شامل درد خود بخود سوزشی، پر دردی حرارتی، و سه نوع پر دردی مکانیکی می‌شوند. درد خودبخودی سوزشی و پر دردی حرارتی که در ناحیه تجویز (منطقه اولیه) ایجاد می‌شود بعلت حساس شدن گیرنده‌های درد حرارتی - مکانیکی C است. پر دردی مکانیکی استاتیک (به تحریک ثابت با یک پروب کند^{۱۳}) در ناحیه اولیه نیز به نظر در اثر گیرنده‌های درد C حساس شده می‌باشد. پر دردی مکانیکال دینامیک یا آلودمین دینامیک (به تماس آرام بررسی پوست و یا تحریک با فیلامانهای کوچک Von Frey جهت فعال کردن فیبرهای آوران A beta) در ناحیه اولیه یافت شده و به نواحی سالم احاطه شده (منطقه ثانویه) نیز گسترش می‌یابد. پر دردی مکانیکی به تحریک دقیق به نظر بخاطر حساس شدن مرکزی نورون‌های ردهٔ ثانویه منتقل کننده پیام درد می‌باشد که

۱۲- Palymodal

۱۳- Blunt

احتیاج به تخلیه‌های پس زمینه‌ای در جریان در گیرنده‌های درد C که از ناحیه اولیه بر می‌خیزند دارند.

تأثیر فعالیت سمپاتیک و کته کولامین‌ها روی درد خود بخود و پر دردی حرارتی در ناحیه اولیه و روی پر دردی مکانیکی در ناحیه ثانویه. Drummond نشان داده است که یوتوفورز نورآدرنالین باعث افزایش پر دردی حرارتی پس از تجویز موضعی capsaicin در ناحیه ساعد در انسان‌ها می‌شود. تأثیر آدرنرژیک روی گیرنده‌های حساس شده با وجودی که شدت درد خود بخود ثبت نشد پیشنهاد شد. Kinnman و همکارانش نشان داده‌اند که تزریق زیر جلوی موضعی تنتول آمین که یک آنتاگونیت آلفایر آدرنوسپتور است می‌تواند باعث کاهش درد خودبخود در اثر تزریق اینترادرمال capsaicin در داوطلبان انسانی شود. از چنین تجاربی چنین نتیجه‌گیری شده است که آدرنوسپتورها در تغییرات عملی فیبرهای آوران اولیه که به درد خود بخود ناشی از capsaicin مرتبط درگیرند. در مقابل این نتایج اخیر Lin و همکارانش هیچ تغییری در درد خودبخودی ناشی از تزریق دارو پس از بلوک آلفا نستیمیک با فنتول آمین وریدی مشاهده نکردند. با این وجود غلظت فنتول آمین در پوست ساعت بسیار کمتر از غلظتشان پس از انفوزیون سیستمیک بوده است.

۱۴- Ongoing background discharges

Kinman و همکارانش همچنین بر دردی ثانویه پس از تجویز capaicin را در پوست ساعد انسان بررسی کرده‌اند. آنها نشان دادند که پر دردی مکانیکی به تحریک قوی Vin Frey (در اثر هدایت A delta و یا فیبرهای C) در ناحیه ثانویه بطور بارزی پس از تزریق زیر جلوی همزمان منتولامین کاهش یافته است. Liu و همکارانش نشان دادند که آلودمین مکانیکی دینامیک (برسی، به میانجی‌گری A beta) نیز پس از تجویز سیستمیک فنترول آمین کاهش نشان خواهد داد در حالی که پر دردی تحریک سوزنی A delta و C) تغییری نخواهد یافت.

یکی از نقاط ضعف مطالعات انسانی این است که در آنها تأثیر سیستم عصبی سمپاتیک روی فیبرهای آوران توسط آنالیز آثار نورآدرنالین و یا بلوک کننده‌های آلفا آدرنرژیک روی درک درد بررسی می‌شود نه توسط آنالیز فعالیت سمپاتیک به تنهایی. اخیراً نشان داده شده است که فعالیت وازوکنتریکتور سمپاتیک پوستی که توسط رفلکس‌های تونیک در محدوده فیزیولوژی کنترل و تعدیل می‌شود تأثیر روی درد خود بخودی ناشی از capsaicin ندارند. Elam و همکارانش نیز با مطالعات و انجام ثبت میکرونوروگرافیکی از رشته‌های عصبی تکی آوران بدون میلین پوستی که به روغن خردل آغشته بوده، چنین یافته‌های را تأیید کرده‌اند. تحریک فیزیولوژیک

رفلکس فاز یک رشته‌های عصبی وازوکنتریکتور سمپاتیک پوستی تغییر در نحوه تخلیه گیرنده‌های درد حساس شده پوستی ایجاد نکرده است.

نتیجه‌گیری

یک آسیب محیطی باعث تغییرات پلاستیک در نورون‌های پس عقده‌ای سمپاتیک و آوران اولیه، بر اساس نوع ضایعه عصبی می‌شود (مثلاً آسیب کامل یا ناقص). هر دوی نورون‌های پس عقده‌ای سمپاتیک و آوران اولیه تغییرات دژنراتیو و رژنراتیو نشان داده و نورون‌های آسیب ندیده ممکن است درجاتی از جوانه زدن جانبی و کوترال به گانگلیون ریشه خلفی را نشان دهند. این آرایش دوباره نورون‌های محیطی ممکن است منجر به ارتباط و اتصال شیمیایی نورون‌های سمپاتیک آوران شود. این ارتباط مسئول فعال شدن نورون‌های آوران اولیه توسط فیبرهای سمپاتیک است. احتمال زیادی مدیاتور به نورآدرنالین است اما مواد دیگر را نیز نمی‌توان رد کرد. نورون آوران معمولاً دچار افزایش و یا ظهور آدرنوسپتورهای فعال و احتمالاً از نوع آلفادو می‌شود. ارتباط و اتصال ممکن است در مناطق مختلف نورون آوران اولیه اتفاق بیفتد مثلاً در محل ضایعه، در ناحیه‌ای دور از ضایعه در گانگلیون ریشه خلفی و یا بین نورون‌های سمپاتیک آسیب ندیده و نورون‌های آوران.

نورآدرنالین همچنین ممکن است منجر به حساس شدن فیبرهای آوران حس درد در شرایط التهابی نیز بشود. این حساس شدن احتمالاً توسط آلفادو آدرنولپتورها در برجستگی‌های^{۱۰} سمپاتیک و توسط پروست گلاندین که همراه با و یا توسط این برجستگی‌های سمپاتیک سنتز و ترشح شده منتقل می‌شود. شواهد تجربی روشنی برای مداخلات پاتولوژیک سمپاتیک آوران که پس از آسیب و التهاب عصبی بوجود می‌آیند وجود دارند. با این وجود این که آیا کدام یک از این پروسه‌های بیولوژیک نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی نوروپاتی‌های دردناک انسانی بازی می‌نمایند هنوز روشن نشده است.