

# درد و فرایندهای تعدیل کننده آن

## مقاله مروری ( Review article )

دکتر مجید غفارپور - بخش اعصاب - مجتمع بیمارستانی امام خمینی

### Pain and Modulation Processes

#### ABSTRACT

Pain is one of the most important and sometimes difficult problems, that patients and physicians are encountered.

It may be clinically acute or chronic , acute pain has usually definite cause and favourable response to treatment. On the other hand there are difficulties in diagnosis and management of chronic pain.

Peripheral and cranial nerves convey pain impulses toward central nervous system , and modulations take place at several levels .

Diagnosis of different pains, including nociceptive , nerve trunk pain and deafferentation types is essential to acceptable management .

In this article we review pain pathway , neurotransmitters and modulation.

### خلاصه

به منظور نیل به اهداف فوق ، در این مقاله مروری بر نحوه انتقال تحریکات درد، واسطه های عصبی و عوامل فیزیولوژیک تعدیل کننده درد بعمل می آید. امید است در مقاله بعدی مروری بر درمان درد داشته باشیم .

### مقدمه

درد و بویژه سردرد، از نخستین روزهای زندگی بشر مورد توجه بوده است . شواهدی دال بر آشنایی حکیمان ، داروسازان و حتی افرادی که باسحروجادو ، مبادرت به درمان میکردند (shamans) با درد وجود دارد. سومریان ، بابلیان ، مصریان و یونانیان نیز به درد ، توجه خاص داشته و جهت درمان درد، از روشهای مختلف استفاده می کرده اند.

در فارماکوپه اولیه مصر ( Ebers papyrus ) که ۱۵۵۰ سال قبل از میلاد تهیه شده است، فصولی در ارتباط با درمان سردردها وجود دارد . مصریان قدیم ، از برداشتن بخشی از جمجمه ، برای درمان سردرد ( Trephine ) استفاده می نموده اند.

در نوشته های بقراط ، ابوالقاضی وابوعلی سینا نیز مطالبی در

درد یکی از مسائل بسیارمهم وگاه مشکل زایی است که بیماران وپزشکان ، به کرات با آن مواجه می شوند.از نظر بالینی، درد میتواند حاد یا مزمن باشد. درد حاد معمولاً علت مشخص داشته وبه درمانهای دارویی یا جراحی پاسخ مناسبی نشان میدهد. در صورتیکه دردهای مزمن ، همراه با مشکلات تشخیصی و درمانی هستند.

تحریکات درد ،از طریق اعصاب محیطی و رشته های حسی اعصاب جمجمه ای ، به مراکز درد هدایت میشوند. واسطه های عصبی متعدد و عوامل تعدیل کننده متنوع ، بر این مسیر تاثیر می گذارند.

نکته اساسی در درمان درد ، این است که بتوانیم درد ناشی از تحریک پایانه های حسی ( nociceptive pain ) ، درد مربوط به آسیب ناکامل عصب محیطی ( nerve trunk pain , causalgia ) و دردهای منتج از محرومیت مراکز احساس درداز آورانه های حسی ( deafferentation pain ) (۱) را ، از هم تمییز داده و بخاطر داشته باشیم که بیماریهای روانی نیز می توانند سندرم درد ایجاد کنند(۲).

ارتباط با درد و درمان آن به چشم میخورد. نخستین گام برای کسب آگاهی بیشتر و طرق درمانی صحیح تر درد، آشنایی با آسیب شناسی، مواد شیمیایی مختلف هدایت کننده تحریکات درد و مسیر آنها و فرآیندهای داخلی بدن در جهت تخفیف و تعدیل درد میباشد.

#### مسیرهای انتقال تحریکات :

درد اندامها و تنه، توسط استپاله مرکزی نرونهاى حسی عقده‌های ریشه های خلفی نخاع، وارد شاخ خلفی نخاع می‌شود. درد مربوط به سر و صورت، از طریق رشته‌های حسی اعصاب سه قلو، گلو، سرفارنژیال، واگ و اعصاب گردنی فوقانی، منتقل می‌گردد.

رشته های حسی عصب صورتی نیز، حس درد بخش کوچکی از گوش خارجی را، بطرف دستگاه عصبی منتقل می‌سازند. نرون اولیه حس درد در عقده های ریشه های خلفی نخاع، عقده گاسر عصب سه قلو، عقده فوقانی عصب زبانی حلقی (Jugular or Ehrenritters.g) و عقده فوقانی واگ (Jugular g. of vagus) قرار دارند.

عقده‌های تحتانی عصب زبانی حلقی ( petrosum = Anclersch ) و واگ ( Nodosum )، محل استقرار نرونهاى اولیه چشایی و حسهای احشایی می‌باشند (۳).

الیاف بدون میلین ( c - Fibers ) و میلین دار ظریف (A- delta) به ترتیب با سرعت کمتر از ۲/۵ و ۴ تا ۳۰ متر در ثانیه تحریکات درد را منتقل می‌کنند.

الیاف نخاعی تالاموسی و سه قلوئی تالاموسی، تحریکات درد را از شاخ خلفی نخاع و هسته های حسی سه قلو، بطرف تالاموس و از آنجا به مراکز قشری میرسانند.

عوامل تعدیل کننده درد در شاخ خلفی نخاع، هسته‌های حسی سه قلو و پایانه های الیاف آوران درد در آنها و همچنین تالاموس مؤثر واقع می‌شوند (۴).

#### واسطه‌های شیمیایی مؤثر در انتقال تحریکات درد

تحریک دردناک، موجب آزاد شدن مواد مختلفی در الیاف هدایت کننده درد میشود. به عبارت دیگر این مواد، در انتقال تحریکات درد شرکت می‌کنند. از میان آنها میتوان به ماده‌پی ( S - p )، به کله‌سیستوکینین ( C.C.K )، سوماتواستاتین

( SOM = SS ) و وازواکتیوایتستینال پپتید (VIP) اشاره نمود. S- P بیش از سایر مواد، در انتقال تحریکات درد دخالت داشته و مطالعات زیادی نیز درباره آن به عمل آمده است. همه واسطه های فوق، بجز سوماتواستاتین که مهارى است، تحریکی می‌باشند. بین پایانه های حس درد، در شاخ خلفی نخاع و استپاله نرون‌هایی که الیاف نخاعی تالاموسی، از آنها منشاء می‌گیرد، نرونهاى کوچک واسطه‌ای وجود دارند. نرونهاى واسطه‌ای از گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA)، انکفالین، اندورفین، گلیسین و اسپاراتات به عنوان واسطه شیمیایی، استفاده میکنند. گلیسین و اسپاراتات، واسطه های تحریکی و بقیه واسطه های مهارى هستند. مواد دیگری نیز، نظیر Bombezin و Neurotensin در شاخ خلفی، یافت شده‌اند. از سوی دیگر الیاف نزولی آدرنژیک، سروتونژیک، نوروتنسینی و انکفالینی نیز از مراکز فوقانی به شاخ خلفی نخاع و هسته حسی نخاعی عصب سه قلو نزول میکنند که همگی در تعدیل درد مؤثرند ( شکل شماره ۱ )

اینک به بحث مختصری درباره عوامل تعدیل کننده درد می‌پردازیم:

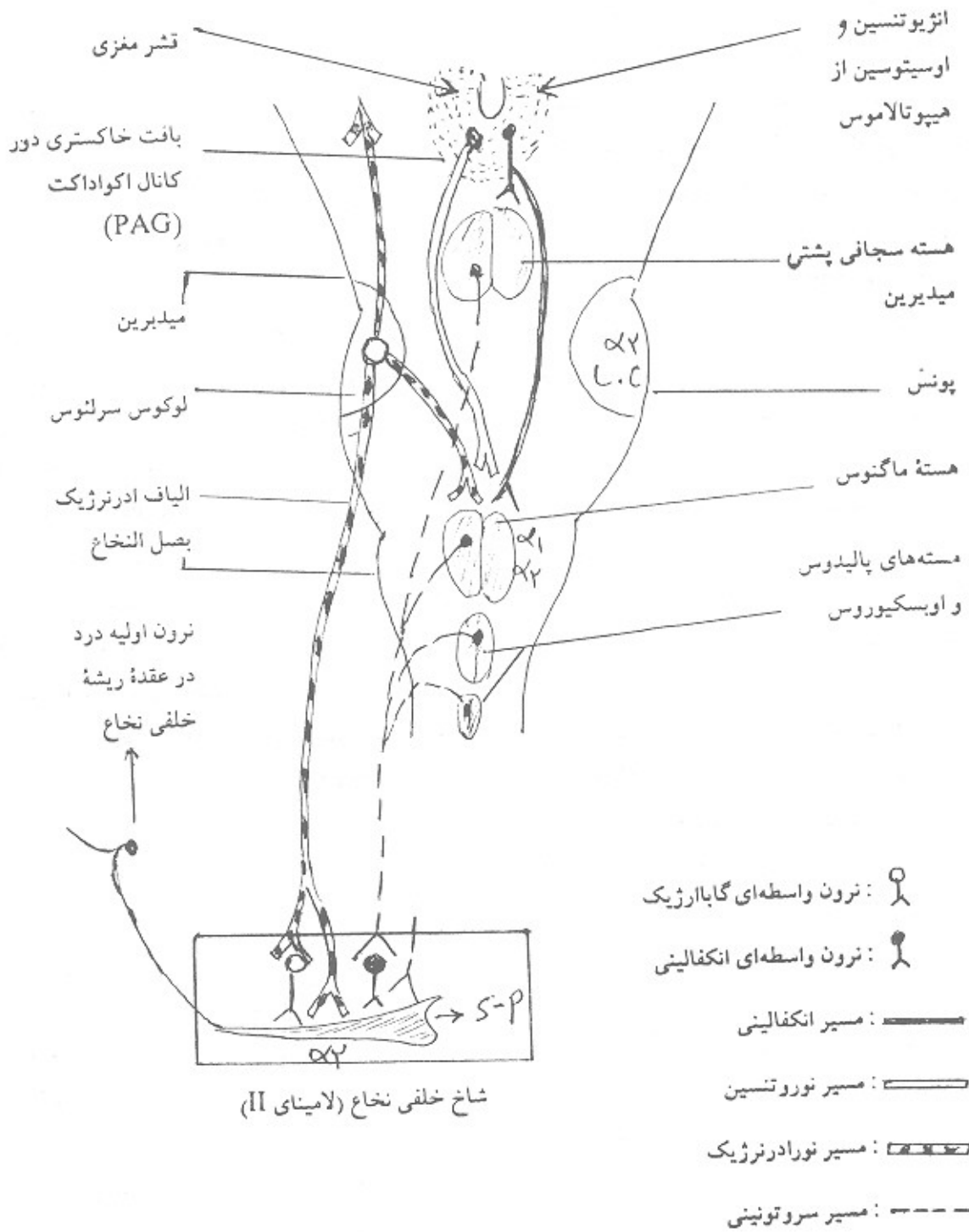
#### نرونهاى واسطه‌ای GABA:

این نرونها با تولید گاما آمینوبوتیریک اسید ( GABA ) که یک واسطه عصبی مهارى است، آستانه تحریکی پایانه حس درد را بالا برده و لذا مانع انتقال تحریک درد (آزاد شدن S-P از پایانه درد) می‌شوند. GABA از طریق GABA Shunt (تبدیل اوگزوگلو تارات به گلو تانات) ساخته می‌شود و گلو تامیک اسید دکسبوکسیلاز (GAD)، آنزیم سازنده آن میباشد.

تیسوسمی کاربازین ( Thiosemicarbazin ) و ایزونیاژید (INH)، مهارکننده های GAD هستند ( ۵ ).

گابا، دو نوع گیرنده دارد. نوع A، پیش سیناپسی بوده و به عنوان تنظیم کننده آزاد شدن گابا ( Autoreceptor ) عمل میکند، درحالیکه نوع B پس سیناپسی بوده و در ارتباط با کانال کلر عمل می‌کند. تحریک گیرنده B، سبب ورود یون کلر بداخل غشاء پس سیناپسی (هیپرپلاریزاسیون غشاء) در پایانه های حس درد شده و بدین وسیله تحریک پذیری پایانه حسی را کم و انتقال تحریکات درد را تعدیل مینماید. (Baclofen). آگونیست گیرنده های B است که به عنوان داروی ضد درد و برطرف کننده اسپاسم عضلانی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

شکل شماره ۱- مراکز و مسیرهای تعدیل کننده درد



اوپیوئیدهای داخلی : Endogenic opioids

مهمترین عوامل تعدیل کننده درد، پپتیدهای داخلی بدن هستند که شامل انکفالین، دینورفین (Lue - Enkephalin) و بتاندورفین (Met - Enkephalin) می باشند. اثر ضد درد این مواد، در سطح نخاعی و فوق نخاعی ظاهر میشود (۶). انکفالین اولین اوپیوئید داخلی بود که کشف گردید. این ماده از بقیه پپتیدها، کوچکتر بوده و فقط از پنج اسید آمینه تشکیل شده است (pentapeptide).

پپتیدها، بصورت مواد پیش ساز (Propeptides) در داخل جسم نرون ساخته شده و بطرف انتهای آکسونی حرکت میکنند. در انتهای آکسونی، پس از شکسته شدن این ماده، پپتید آزاد شده و توسط کلسیم، از انتهای عصبی خارج میگردد. انکفالین از پروانکفالین، پرودینورفین و بتاندورفین از پرو اوپیکورتین منشاء میگیرند. پرو اوپیکورتین، فقط در نرونهای محور هیپوفیزی - هیپو تالاموسی یافت میشود و پس از شکسته شدن، علاوه براندورفین، ACTH نیز تولید میکند، لذا اندورفین در استرس نیز نقش دارد. پپتیدها، برخلاف واسطه های عصبی (Neurotransmitters) پس از آزاد شدن، جذب مجدد ندارند.

عمل اصلی پپتیدها، جلوگیری از آزاد شدن دوپامین، نورادرنالین، استیل کولین، سروتونین و S-P است و این امر، نتیجه دو اثر زیر میباشد:

۱- کاهش کلسیم داخل سلولی که سبب کاهش آزاد شدن واسطه های عصبی میگردد.

۲- افزایش Conductance پتاسیم و ایجاد هیپرپلاریزاسیون سریع -

اولین بار Reynolds در سال ۱۹۶۹ با تحریک قسمت قدامی جانبی کانال اکواداکت حالت بی دردی ایجاد نمود. بعدها معلوم شد که تحریک بخش فوقانی دیانسفال، هسته های سجافی (Raphé) بویژه هسته ماگنوس و پاراگیگانتو سلولاریس (PAG) در موش نیز حالت بی دردی ایجاد می کند (شکل ۱).

در انسان نیز تحریک هسته ماگنوس (منشاء اصلی الیاف نزولی سروتونینی) و بافت خاکستری اطراف کانال اکواداکت (که الیاف نزولی آن هسته های سجافی را تحریک می کند) اثر مشابهی دارد. بطور کلی، نرونهای انکفالینی موجود در PAG و شاخ خلفی نخاع، حتی تالاموس و هیپوتالاموس نیز، فرآیند تعدیل درد را انجام میدهند.

جداول شماره ۲۱، عملکرد گیرنده های اوپیوئیدی را نشان میدهند. در کل، گیرنده های  $\mu 1$  و  $K3$  در ایجاد بی دردی فوق نخاعی و گیرنده های  $\mu 2$  و  $K3$  و  $\delta$  در بی دردی نخاعی دخالت دارند.

جدول شماره ۱- ارتباط گیرنده های مختلف با واسطه های عصبی

انکفالین > مورفین >	بتاندورفین	گیرنده مو
مورفین > بتاندورفین >	انکفالین	گیرنده دلتا
پنتازوسین و دینورفین		گیرنده کاپا

جدول شماره ۲- اثرات مختلف گیرنده های عصبی

اثرات	گیرنده	
- آزاد شدن پرولاکتین، چرخش استیل کولین	$\mu 1$	مو
- ضعف تنفسی، پیوست، چرخش دوپامین عدهای اثر آرام بخشی و نشاط آوری (Euphoria) را نیز مربوط به گیرنده های مو ذکر کرده اند.	$\mu 2$	
	K1	کاپا
	K2	
	K3	
	$\delta$	دلتا
عدهای گیرنده اپسیلون را گیرنده اختصاصی به اندورفین می دانند	$\epsilon$	اپسیلون
احتمالاً توهم و احساس نامطلوب (dysphoria)	$\sigma$	سیگما

## نقش سروتونین در تعدیل درد

شکل شماره ۲، مسیر الیاف صعودی ونزولی سروتونین را نشان میدهد. (۷). نخستین بار در سال ۱۹۵۷ بوجود دونوع گیرنده سروتونینی (D و M) در رودهٔ خوکیه هندی اشاره شد. امروزه، گیرنده های سروتونین رابه گروههای T<sub>1</sub> تا T<sub>8</sub> تقسیم می کنند (۸)، که هرکدام از آنها زیر گروههای متعدد دارد. در شاخ خلفی نخاع، هسته های سجاجی، شرائین مغزی، گنجگاهی و منزیال گیرنده های T<sub>1</sub> (که مهاری هستند) کشف شده است. در هسته های سجاجی، نوع T<sub>1</sub> A و در شرائین منزیال انواع T<sub>1</sub> A و T<sub>1</sub> D، اکثریت دارند. الیاف سروتونرژیک در شاخ خلفی نخاع هم مستقیماً و هم بطور غیرمستقیم (از طریق نرون واسطه ای انکفالینی)، در پایانه درد، اثر تعدیلی خود را اعمال می کنند (شکل ۱).

از طرف دیگر انتشارگیرنده های سروتونینی در عروق مختلف مغز و خارج مجموعه ای، در پاتوژنز سردردهای عروقی بویژه میگرن حائز اهمیت است. در شرائین مغزی بیشتر نوع T<sub>1</sub>، در شرائین

گنجگاهی اغلب T<sub>2</sub> و در شرائین منزیال، هر سه نوع گیرنده سروتونینی یافت شده است.

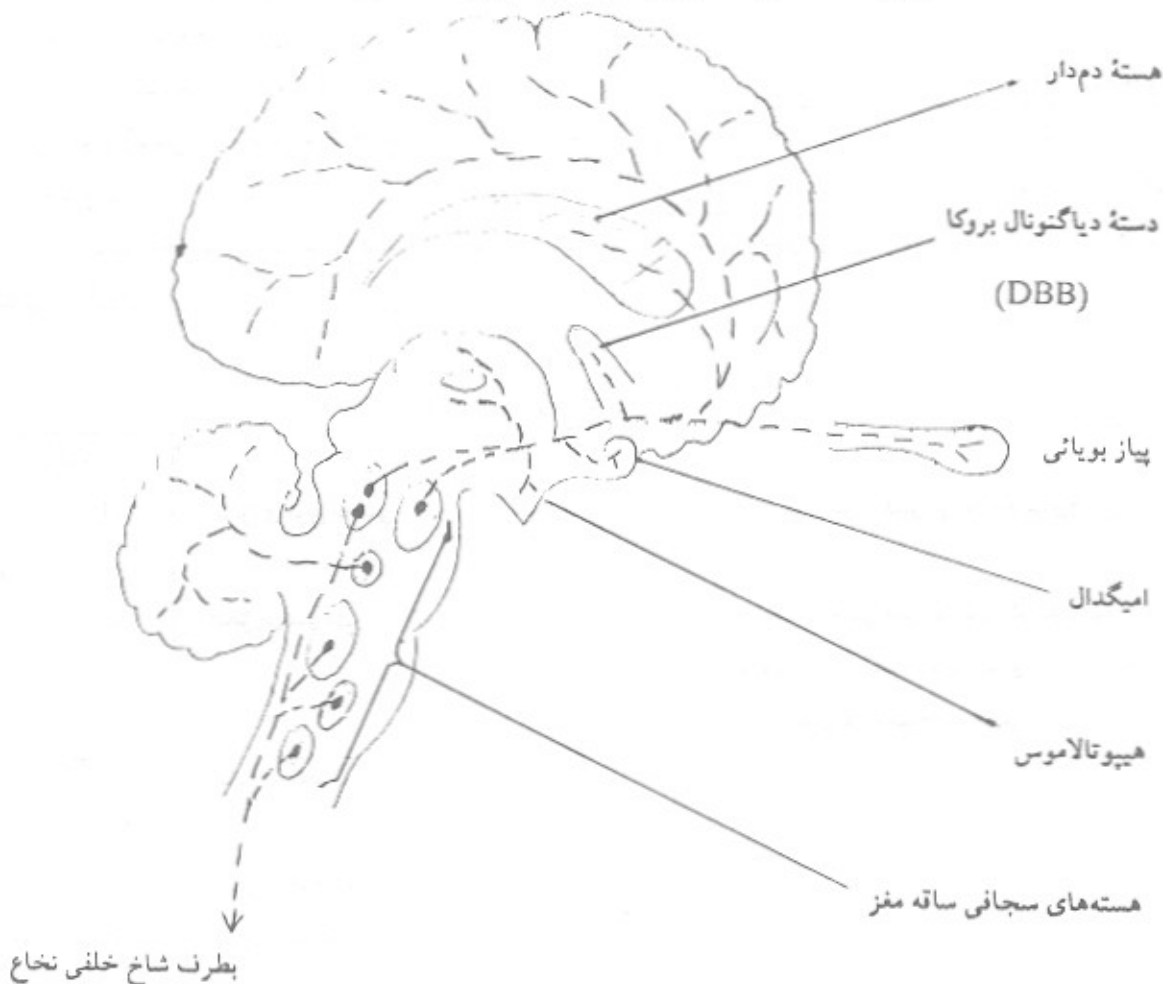
Sumatriptan که آگونیست گیرنده های T<sub>1</sub> D است، در تسکین سردرد میگرنی مؤثر میباشد.

سروتونین در قشر مغزی بویژه قشر حاشیه ای (Limbic) و قشر بینایی، اثر مهاری داشته و از اینرو در تعدیل رفتار، از جمله عکس العملهای نسبت به درد و رفتارهای جنسی، اثر قابل ملاحظه ای دارد.

قابل ذکر است که LSD با اثردرگیرنده های T<sub>1</sub> و کم کردن فعالیت سروتونینی هسته های سجاجی، مهارسروتونین را از قشرهای بینایی وحاشیه ای حذف نموده، منجر به توهمات بینایی و روان پریشی میشود.

بالاخره معلوم شده که سروتونین در تسهیل Memory trace از جمله خاطرات دردناک و حافظه نیز مؤثر است.

شکل شماره ۲- هسته های مختلف در مغز که در انتقال و تعدیل درد دخالت دارند.



### اثر نورآدرنالین در تعدیل درد

با توجه به شکل شماره ۱، روشن میشود که الیاف نورآدرنژوریک سیستم عصبی مرکزی، عموماً از لوکوس سرلئوس پونس سرچشمه گرفته و دو مسیر صعودی و نزولی را طی میکنند.

۱- الیاف صعودی، اثر تحریکی در مغز دارند که در اینجا از آن صرف نظر میشود.

۲- الیاف نزولی، دو جزء دارد:

الف- الیاف نورآدرنژوریک در هسته های سجافی، گیرنده های  $\alpha 1$  را تحریک نموده، سبب افزایش فعالیت آنها میشود.

ب- الیاف نورآدرنژوریک، در پایانه های حس درد در شاخ خلفی نخاع با تحریک گیرنده های  $\alpha 2$  (که مهار هستند) اثر تعدیل درد را اعمال می کنند.

در ارتباط با دستگاه نورآدرنژوریک، دو نکته حائز اهمیت می باشد.

۱- Clonidine (اگونیست  $\alpha 2$ ) علاوه بر آنکه اثر ضد درد دارد،

قادر است از علائم محرومیت از اویوم نیز جلوگیری نماید. اثر این دارو ناشی از این حقیقت است که علائم محرومیت از اویوم، نتیجه فعالیت زیاد اتونوم میباشد و چون گیرنده های مهار  $\alpha 2$  در سطح نرونهای لوکوس سرلئوس نیز وجود دارند، مصرف کلونیدین، فعالیت آنها را سرکوب میکند.

۲- اثبات شده که تجویز فنتولامین phentolamine

(انتاگونیست  $\alpha 1$  و  $\alpha 2$ ) در هسته ماگنوس، حالت بی دردی ایجاد می کند و این اثر، بامصرف متی سرژید Methy sergide (انتاگونیست سروتونین) خنثی میگردد.

پس فنتولامین بابتن یا مسدود ساختن گیرنده های  $\alpha 2$  در هسته ماگنوس (افزایش فعالیت سروتونینی ناشی از مسدود کردن گیرنده های  $\alpha 2$  مهار) حالت بی دردی ایجاد می کند. نتیجه اینکه اگونیست و انتاگونیستهای آدرنژوریک هر دو در تعدیل و تسکین درد مفید هستند. اولی در سطح نخاعی و دوی در سطح فوق نخاعی (با برداشتن مهار از نرونهای سروتونژوریک) تاثیر می گذارند.

## منابع

- 1- Walter G Bradley D.M Robert B Daroff C.David Marsden:neurology in clinical Practice.Second edition, Boston. Butterworth, 1996 P: 821.
- 2- Micheal J.Aminoff : Neurology and general medicine, third edition, New York. Charchill Livingston, 1989 P:421
- 3- Murray L.Barr ,John A.Kiernan : The human nervous system Forth edition. philadelphia, Harper and Row ,1983 P: 153
- 4- Raymond D. Adams , maurice victor : principls of neurology,fifth edition,New york 1993 p:119-120
- 5- R.A Webster Ph D; C.C Jordan : Neurotransmitters, Drugs and Disease ,First edition . London, Blackwell 1989 PP:449-464
- 6- Akil. H. et al : Endogenous opioids biology and function. Annu. Rev. Neurosc,1994 7,223-55
- 7- Ander parnet .PhD: Carpenters human neuroanatomy, Ninth edition ,USA.Patricia coryell, 1996 P:518
- 8- Bertran G. Katzung: Basic and clinical pharmacology, sixth edition. USA. East Norwall.Appleton Lange 1995 P: 264,465