

سم‌شناسی بالینی سلول‌های عصبی

ترجمه: دکتر مرتضی ثمینی

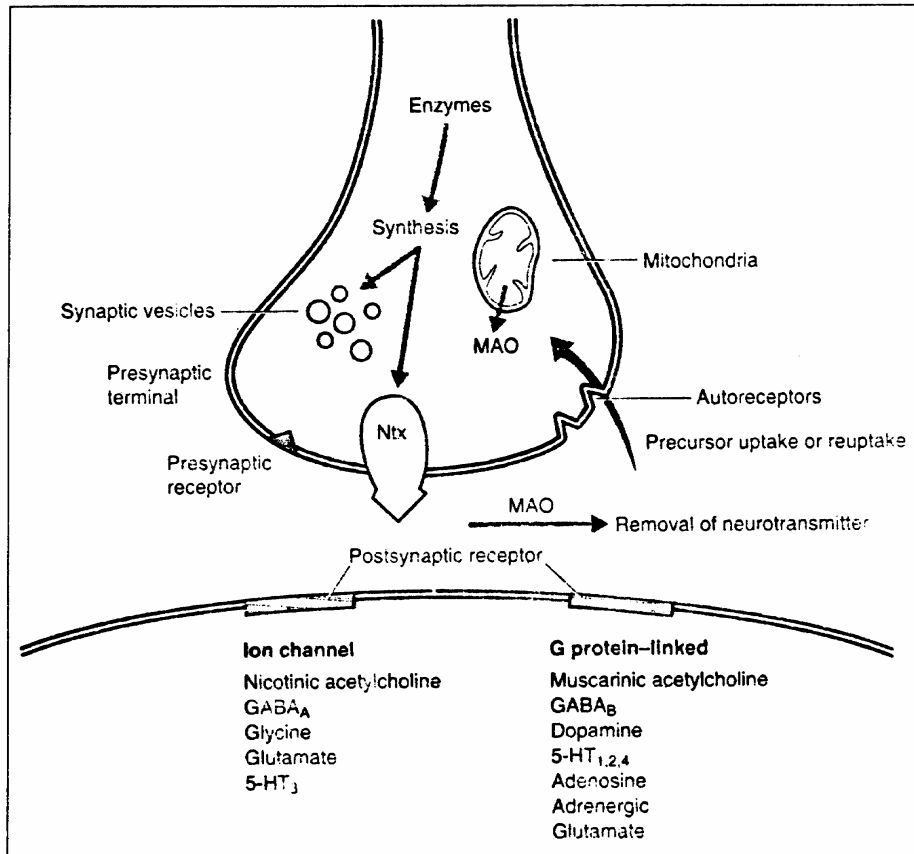
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

عملکردی سیستم عصبی محیطی (نوروپاتی‌ها) ناشی از سم آرایه می‌شود.

انتقال عصبی پیوندگاهی

سلول‌های عصبی سلول‌های ویژه دخیل در اعمال ارتباط و پیام‌رسانی هستند (شکل ۱). اجزاء اصلی پیوندگاه‌های عصبی، کیسه‌های کوچک پر از ناقل (وزیکول‌ها)، میتوکندری‌ها، شبکه آندوپلاسمیک صاف، ساختمانهای Cytoskeletal و غشاء پیش پیوندگاهی و غشاء پس پیوندگاهی و شکاف پیوندگاهی هستند. ارتباط عصبی از طریق آزاد شدن ناقل‌ها به صورت اگزوسایتوتیک برقرار می‌شود که ناقل آزاد شده با تاثیر روی گیرنده‌های موجود روی غشاء پس پیوندگاهی، وظیفه خود یعنی انتقال پیام را انجام می‌دهد.

بسیاری از سیندرم‌های مربوط به سیستم عصبی نتیجه تاثیر سم روی سلول‌های عصبی هستند. بعضی از سموم ایجاد سیندرم‌های ویژه و مشخصی می‌کنند در حالی که ممکن است نتیجه تاثیر بعضی دیگر روی سیستم عصبی به صورت سایر ناراحتی‌های عادی ظاهر شود. بیشتر سموم با مکانیسم‌های مشترک عمل کرده و لذا اثرات سمی مشابهی را ایجاد می‌کنند. این مقاله یک مرور کلی از سم‌شناسی مربوط به رشته‌های عصبی است که با یک نگاه کوتاه به انتقال عصبی پیوندگاهی که جایگاه تاثیر تعداد زیادی از سموم است، آغاز می‌شود سپس هر یک از سیستم‌های ناقل عصبی به طور جداگانه بحث شده و سموم آسیب‌زننده به آن سیستم و سیندرم‌های حاصله از این آسیب مورد توجه قرار می‌گیرد. در نهایت مروری از اختلالات



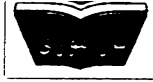
شکل ۱ - پیوندگاه عصبی - ساختمانهای اصلی و جایگاههای تاثیر داروها

Ntx = Neurotransmitter



جدول ۱- اهداف سلولی و عواملی که سمیت عصبی دارند.

اهداف	عوامل نورو توكسيك
گیرنده‌های آدرنژیک	کلونیدین و ایمیدازولین‌ها، مقدهای سمپاتیک، سمپاتولیتیک‌ها، آلکالوئیدهای ارگو، داروهای ضد جنون، یوهیمبین
گیرنده‌های کانابینوئید	کانابینوئیدها (ماری جوانا، حشیش)
کولین استراز	سموم اورگانوفسفات، کارباماتها، گازهای عصبی، فایزوستیگمین
گیرنده‌های دوپامین	آپومورفین، بروموکریپتین، داروهای ضد جنون
گیرنده‌های GABA	بنزودیازپین‌ها، سایکلوپیرولونها (زوپیکلون)، ایمیدازو پیریدین‌ها (زولپیدم)، باربیتورانها، اتانول، پنی سیلین، موسیمول (آمانیتا موسکاریا)، بی‌کوکولین، استروئیدهای فعال روی عصب (alphaxalone)، فلومازنیل، پاکوفن
گیرنده‌های گلیاسین	استرکنتین، بروسین
گیرنده‌های هیستامین	آنتی هیستامین‌ها، TCA _s
لیپد غشاء	داروهای بیهوش کننده عمومی (هالوتان)
MAO	مهارکننده‌های MAO (ایپرونیازید، فنلژین، ایزوکرپوکسازید)
گیرنده‌های موسکارینی	آمانیتاموسکاریا، آتروپابلادونا
گیرنده‌های نیکوتینی	نیکوتین، داروهای کوراری، ۷-بانگاروتوکسین
گیرنده‌های NMDA	آریل سایکلوهگزیل آمین (فن سایکلیدین، کتامین)، اتانول، اسید دومونیک
برداشت مجدد نوراپی نفرین	TCAS _s ، رزپین، آفتامین، کوکائین
گیرنده‌های اوپیوئید	آگونیست‌های اوپیوئیدی (هرویین، مورفین، تریاک، مه‌ریدین، متادون) و آنتاگونیست‌های اوپیوئیدی (نالوکسون، نالتروکسون)
کانالهای پتاسیم	باریم، ۴-آمینوپیریدین، یون تترائیل آمونیوم، سزیم، سموم پلی پپتیدی عقرب (charybdotoxin)، زنبور (آپامین)، مار (دندروتوکسین)
گیرنده‌های پورین	آدنوزین، کافئین، تتوفیلین
گیرنده‌های سروتونین	نورولپتیک‌های atypical، بوسپیرون، اوندانسترون، گرانی سترون، LSD، مسکالین، پسیلوسیبین، سیپروهپتادین، متی سرژید
برداشت مجدد سروتونین	TCAS _s ، مهارکننده‌های اختصاصی برداشت سروتونین، نفازودون، ونلافاکسین
کانالهای سدیم	بیحس کننده‌های موضعی، TCA _s ، تترودوتوکسین (puffer fish)، ساکسیتوکسین (paralytic shellfish)، سم پوست قورباغه (Batrachotoxin)، آکونیتین، وراتریدین، سموم عقرب و شقایق نعمان



جدول ۲ - ناقله‌های پیوندگاهی

کاتکول آمینها (ایپی نفرین، نوراپی نفرین، دوپامین) ایندول آمینها (سروتونین، هیستامین) استیل کولین آدنوزین گلوتامات، آسپاراتات گلايسين، گاما-آمینوبوتیریک اسید انکفالین‌ها	آمینهای بیوژنیک استرها پورین‌ها اسیدهای آمینه تحرکی اسیدهای آمینه مهار پپتیدها
--	---

ترشح عصبی ایفا می‌کنند. ورود کلسیم به داخل سلول عصبی بدنیاال پتانسیل عمل، اگزوسایتوز و زیگولی را آغاز می‌کند و مقدار آزاد شدن را تنظیم می‌کند. پتانسیل عمل ناشی از یک محرک دپولاریزه کننده با باز شدن زودگذر دروازه وابسته به ولتاژ کانال سدیم شروع شده و به سدیم اجازه عبور به داخل سلول عصبی و دپولاریزه کرده کامل غشاء را می‌دهد. به دنبال آن، باز شدن زودگذر دروازه وابسته به ولتاژ کانال پتاسیم رخ داده و اجازه خروج به پتاسیم از سلول عصبی و پلاریزه شدن مجدد غشاء را می‌دهد.

گیرنده‌ها ساختمانهایی با توانایی شناختن یک دارو، هورمون یا ناقل هستند. فعالیت داروها، هورمون‌ها یا ناقل‌ها از طریق ترکیب شدن با این گیرنده‌ها واسطه‌گری می‌شود. عده‌ای از گیرنده‌ها از نوع گیرنده ion channel هستند یعنی تحریک آنها منجر به تغییر شکل فضایی و باز شدن یک نوع کانال یونی در غشاء سلولهای

ناقله‌های عصبی در داخل کیسه‌های کوچک موجود در آکسوپلاسم ذخیره می‌شوند. این کیسه‌ها تمایل به تجمع در نواحی مجزا در زیر غشاء پیش پیوندگاهی داشته و هر تجمعی از آنها به عنوان یک واحد عملکرد حاوی مقادیر معادلی از ناقل است. در نواحی خاصی از غشاء پیش پیوندگاهی این وزیکول‌ها، محتوی خود را از طریق اگزوسایتوز به شکاف سیناپسی خالی می‌کنند که به این نواحی خاص موجود در غشاء پلاسمایی پیش پیوندگاهی، مناطق فعال (active zones) نامیده می‌شود. وقتی ناقل به شکاف پیوندگاهی آزاد شد با گیرنده‌های موجود در غشاء پس پیوندگاهی ترکیب شده و ایجاد پاسخ می‌نماید. وزیکول‌ها پس از اگزوسایتوز، مجدداً به داخل آکسوپلاسم برگشته و در مراحل بعدی آزاد شدن نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند.

در پیوندگاهها، یونهای کلسیم برای عمل انتقال پیام ضروری بوده و نقش دو جانبه در



پس پیوندگامی می‌شود و اجازه به ورود یونی را می‌دهد که غشاء قبلاً نسبت به آن غیر قابل نفوذ بود. از مهمترین این نوع گیرنده‌ها، گیرنده نیکوتینی، گیرنده $GABA_A$ ، گیرنده گلايسين، گیرنده گلو تامات و گیرنده SHT_3 می‌باشند. به کانالهای یونی، $Ionopores$ نیز گفته می‌شود. تحریک گیرنده‌های $GABA_A$ در سیستم عصبی مرکزی، منجر به باز شدن آیونوپورهایی می‌شود که اجازه عبور به یونهای کلراید را می‌دهند. عده‌ای از گیرنده‌ها از نوع در ارتباط با G- پروتئین هستند. (وجه تسمیه به علت اتصال به گوانوزین تری فسفات می‌باشد). این گروه از گیرنده‌ها در ارتباط مستقیم با آیونوپورها نمی‌باشند بلکه از طریق G- پروتئین‌ها در ارتباط با آنزیم‌هایی هستند که در ضخامت غشاء پیش پیوندگامی مستقر می‌باشند. این آنزیم‌ها به عنوان انتقال دهنده اثر ناقل (پیام بر اولیه) از خارج به داخل سلول عمل کرده و نتیجه عملکرد آنها تولید پیام‌برهای ثانویه است. گیرنده‌های در ارتباط با G- پروتئین قادر به تنظیم سرعت تولید یا تجزیه شدن پیام‌بر ثانویه از طریق فعالیت این آنزیم‌های پاسخ دهنده (effector enzymes) می‌باشند. این آنزیم‌ها، ایزوآنزیم‌های آدنیلیل سیکلاز، فسفولیپاز C و cGMP- فسفودی استراز هستند. گیرنده‌های در ارتباط با G- پروتئین همچنین می‌توانند از طریق مستقیم یا از طریق فسفریلاسیونهای انجام شده از طریق پیامبر ثانویه باعث تنظیم جریان یونی از کانالهای یونی شوند. اتصال GTP به G- پروتئین، فعالیت

آدنیلیل سیکلاز را تغییر می‌دهد. افزایش ساخته شدن cAMP (آدنوزین منوفسفات حلقوی) از طریق فسفریله کردن باعث فعال شدن پروتئین کینازهای ویژه‌ای می‌شود که اینها هم به نوبه خود پروتئینهای دیگر را فسفریله می‌کنند. اما تحریک بعضی از گیرنده‌ها باعث مهار آدنیلیل- سیکلاز و کم شدن مقدار cAMP در داخل سلول می‌گردد. بعضی از گیرنده‌ها در ارتباط با گوانیلیل سیکلاز هستند که باعث تبدیل GTP به cGMP شده که آن هم به نوبه خود مشابه cAMP به عنوان پیام‌بر ثانویه عمل می‌کند. تولید cAMP یا cGMP یا باعث تغییر در نفوذپذیری غشاء به یونهای خاصی شده و یا منجر به فعال شدن سیستم‌های آنزیمی دیگری می‌شوند که پاسخ بیولوژیک را واسطه‌گری می‌کند. خاتمه پیام رسانی مستلزم هیدرولیز cAMP و cAMP توسط آنزیم‌های فسفودی استراز است. بنابراین پاسخ در سلولهای پس پیوندگامی می‌تواند توسط داروهایی تحت تاثیر قرار گیرد که روی آنزیم‌هایی مثل آدنیلیل سیکلاز، گوانیلیل سیکلاز و فسفودی استرازها عمل می‌کنند. اگر گیرنده‌ای از طریق فعال کردن G- پروتئین، باعث فعال شدن فسفولیپاز C شود، این آنزیم فسفاتیدیل اینوزیتول ۴ و ۵- بی فسفات را شکسته و اینوزیتول تری فسفات (IP_3) و دی اسکیل گلیسرول (DAG) آزاد می‌کند. DAG، کیناز C را فعال کرده ولی IP_3 سایر پیام رسانهای داخل سلولی مثل کلسیم یا کالمودولین را تحریک می‌کند. لیتم اثر درمانی خود را از طریق



آگونیسیم معکوس نشان می‌دهند که این پدیده بنام کارایی منفی یا فعالیت ذاتی منفی نیز گفته می‌شود.

۱- سیستم پورینرژیک

آدنوزین و آدنوزین تری فسفات (ATP) پورین‌هایی هستند که از سلولهای عصبی و سلولهای دیگر آزاد شده و با ترکیب شدن با گیرنده‌های پورینرژیک اثرات گسترده‌ای در اعضاء مختلف ایجاد می‌کنند.

ATP همچنین از منابع غیرعصبی از جمله پلاکت‌ها، مست سل‌ها و احتمالاً سلولهای آندوتلیال آزاد می‌شود. گیرنده‌های ATP و آدرنوزین وسیعاً در سیستم عصبی و بافت‌های دیگر مثل قلب، روده و مثانه منتشر هستند. گیرنده‌هایی که به آدنوزین یا ATP متصل می‌شوند سابقاً به ترتیب گیرنده‌های P_1 - پورینرژیک و گیرنده‌های P_2 - پورینرژیک نام گذاری می‌شدند ولی امروزه گیرنده‌های مربوط به آدرنوزین را با نشانه A مشخص می‌کنند و زیرگروه‌های آن را A_1 و A_2 می‌نامند ولی گیرنده‌های ATP همچنان با P_2 و انواع آنها با P_{2x} یا P_{2y} و غیره مشخص می‌شوند. آدنوزین و بعضی آنالوگ‌های آن، گیرنده‌های آدنوزینی را فعال می‌کنند ولی اثری برگیرنده‌های ATP ندارند و بعضی از آنالوگ‌های ATP گیرنده‌های ATP را فعال می‌کنند در حالی که اثری برگیرنده‌های آدنوزین ندارند. گیرنده‌های آدنوزینی A_1 وسیعاً در سیستم

کم کردن یا تغییر دادن پاسخ سلولی به ناقل‌هایی اعمال می‌کند که اثرات آنها از طریق سیستم فسفاتیدیل اینوزیتول واسطه‌گری می‌شود.

سیستم انتقال عصبی و سمیت عصبی

سیستم انتقال عصبی اجزای مختلفی دارد و داروها یا سموم با تاثیر بر آنها می‌توانند هر مرحله‌ای از انتقال را افزایش یا کاهش دهند. یک سم یا یک دارو می‌تواند کانالهای یونی را تحت تاثیر گذاشته، گیرنده‌های پس پیوندگامی را بلاک یا تحریک کند، سیستم برداشت مجدد پیش پیوندگامی را بلاک کرده یا توسط این سیستم برداشت شود و بالاخره سیستم‌های آنزیمی تجزیه کننده را بلاک کند. موادی که این نوع اثرات را دارند به عنوان دارو در پزشکی مورد مصرف داشته و بعضی دیگر سموم بیولوژیک طبیعی یا مواد شیمیایی مصنوعی هستند. از آنجایی که جزئیات مراحل دخیل در انتقال پیوندگامی از یک ناقل تا ناقل دیگر فرق می‌کند در این مقاله جزئیات را برای هر سیستم ناقلی جداگانه بحث خواهیم نمود.

دارویی که یک پاسخ ایجاد می‌کند و اثر یک ترکیب آندوزن را تقلید کند بنام آگونیسیم نامیده می‌شود. آنتاگونیسیم به گیرنده متصل شده ولی فعالیت ذاتی آن برای ایجاد پاسخ صفر است، بنابراین می‌تواند باعث جلوگیری از اثر آگونیسیم شود. بعضی از آنتاگونیسیم‌ها فعالیت ذاتی صفر نشان نمی‌دهند و در بعضی شرایط



عصبی مرکزی منتشرند و تحریک آنها ایجاد اثرات مختلف مثل تسکین روانی، بی‌دردی، حفاظت عصبی و ضد تشنجی می‌کند. آدنوزین اثر ضد احساس دردی نوراپی‌نفرین در نخاع شوکی را تشدید می‌کند. بیشتر اثرات مرکزی آدنوزین به تاثیرش روی آزاد شدن ناقلها در سیستم عصبی مرکزی نسبت داده می‌شود. نشان داده شده که اوپیوئیدها آزاد شدن آدنوزین را باعث می‌شوند و بعضی از اثرات اوپیوئیدها توسط آنتاگونیستهای گیرنده آدنوزین بلاک می‌شود. گیرنده‌های آدنورینی A_1 در بافتهای محیطی مثل قلب وجود دارند که تحریک آنها ایجاد پاسخهای اینوتروپیک، کروئوتروپیک و دروموتروپیک منفی می‌کند. در بافت چربی، تحریک این گیرنده‌ها لیپولیز را مهار کرده و انتقال گلوکز توسط انسولین را افزایش می‌دهند. در کلیه‌ها، فشار فیلتراسیون گلومرولی را کاهش داده و اثر آنتی‌دیورز (کم شدن حجم ادرار) ایجاد می‌کنند. گیرنده‌های A_1 اثر خود را با مهار کردن آدنیلیل سیکلاز، افزایش هدایت در کانالهای پتاسیم و کاهش هدایت در کانالهای کلسیم و با افزایش یا کاهش فعالیت فسفولیپاز ایجاد می‌کنند. گیرنده‌های A_2 ، به زیر گروههای A_{2a} و A_{2b} تقسیم می‌شوند که این تقسیم بندی بر مبنای میل ترکیبی آنها به آدنوزین است. گیرنده‌های A_2 روی رشته‌های عصبی حسی در جسم کاروتید، جسم آئورتی و جاهای دیگر وجود دارند و ایجاد input حسی تحریکی می‌کنند. فعال شدن گیرنده‌های A_{2a} در بسترهای

عروقی همراه با گشاد شدن آنها و هیپوتانسیون است. این اثرات تا حدودی با بالا رفتن cAMP داخل سلولی و تا حدودی با فعال شدن کانالهای پتاسیم وابسته به ATP انجام می‌شود. فعال شدن گیرنده A_{2a} روی غشاء پلاکت‌ها، cAMP داخل پلاکت‌ها را افزایش داده و منجر به مهار بهم چسبیدن آنها می‌گردد. گیرنده‌های A_3 نیز در سرتاسر مغز و نیز در غده اپی‌فیز، ریه‌ها و طحال وجود دارند ولی معلوم نشده است که چه نوع اثرات مرکزی توسط تحریک این گیرنده‌ها واسطه‌گری می‌شود.

آدنوزین آزاد شدن ناقل از انتهای عصبی را کاهش می‌دهد (اثر پیش پیوندگاهی). آدنوزین یک عامل ضد صرع موثری در حیوانات تجربی است. کار با مازپین در سیستم آدنوزینی دخالت می‌کند و اثر مهارتی آن را افزایش داده و اپی‌لیتورنژ را کاهش می‌دهد. کافئین و تیوفیلین و تنوبرومین سه آلکالوئید مشتق از گزانتین می‌باشند که به‌طور انتخابی گیرنده‌های آدنوزین را بلاک می‌کنند و به‌عنوان آنتاگونیستهای رقابتی گیرنده‌های آدنوزینی عمل می‌کنند. این داروها در برداشت و ذخیره سازی کلسیم توسط شبکه سارکوپلاسمیک در عضله اسکلتی دخالت کرده و غلظت cAMP را با مهار فسفودی استراز افزایش می‌دهند. متیل گزانتین‌ها می‌توانند ایجاد تشنج کنند و بیمارانی که مسمومست مزمن با این مواد دارند بیشتر از افرادی که acute overdose آنها را دریافت می‌کنند به ایجاد حمله مستعد می‌باشند. حملات



گیرنده‌ها بوده است. نقش این گیرنده‌ها در سمیت عصبی هنوز مشخص نشده است.

۲- سیستم کاتکول آمینرژیک

سه کاتکول آمین متفاوت یعنی دوپامین، نوراپی نفرین و اپی نفرین در انتقال عصبی دخیل هستند. نوراپی نفرین در بافت‌های محیطی و رشته‌های عصبی سسمپاتیک کاتکول آمین غالب می‌باشد. اپی نفرین که از N-متیله شدن نوراپی نفرین ساخته می‌شود از مرکز غدد فوق کلیوی آزاد شده و گیرنده‌های کاتکول آمین را در اعضا مختلف تحریک می‌کند. مقادیر کمی اپی نفرین نیز در CNS به ویژه در تنه مغز یافت می‌شود. تعداد کمی از رشته‌های عصبی سمپاتیک، استیل کولین آزاد می‌کنند. دوپامین که پیش ساز نوراپی نفرین است به عنوان ناقل در اعضای محیطی (به ویژه کلیه‌ها) و سیستم عصبی مرکزی نیز انجام وظیفه می‌کند.

تیروزین که یک اسید آمینه می‌باشد توسط تیروزین هیدروکسیلاز (یک اکسیداز با عملکرد مختلط که در سیتوپلاسم و روی غشاء سلولها وجود دارد) به دی هیدروکسی -L- فنیل آلانین (L-دوپا) هیدروکسیله می‌شود. تیروزین هیدروکسیلاز همچنین فنیل آلانین را هیدروکسیله کرده و ایجاد تیروزین می‌کند که بعداً به L-دوپا تبدیل می‌گردد. دوپا دکربوکسیلاز (یک آنزیم وابسته به پیریدوکسین) خارج شدن عامل کربوکسیل از دوپا را کاتالیز کرده و باعث تبدیل آن به دوپامین

تشنجی ممکن است بدون سایر علائم مسمومیت ایجاد شده و میزان مرگ و میر بالای ۵۰ درصد گزارش شده است. این مرگ و میر بالا، از آنتاگونیسم A_1 نتیجه می‌شود که منتهی به ناتوانی self-termination فعالیت تشنجی می‌گردد. آگونیسم گیرنده $GABA_A$ به ویژه توسط باربیتوراتها، موثرترین روش در جلوگیری و متوقف کردن حملات تشنجی ناشی از متیل گرانتین‌ها است. تزریق داخل وریدی آدنوزین، با آنتاگونیسم رسپتور یا از طریق اثرات غیر اختصاصی آدنوزین می‌تواند حملات تشنجی ناشی از تئوفیلین را کم کند. فنی توفین در درمان حملات تشنجی ناشی از تئوفیلین بی‌اثر بوده و ممکن است مرگ و میر را افزایش دهد.

گیرنده‌های ATP انتشار وسیعی در بافتها دارند. در سیستم عصبی خودکار، ATP به عنوان ناقل همراه از سلولهای عصبی سمپاتیک و پاراسمپاتیک آزاد می‌شود. ATP آزاد شده بسرعت توسط 5- نوکلئوتیدازها شکسته شده و منجر به ساخته شدن آدنوزین می‌گردد. ATP به علت شکسته شدنش به آدنوزین دارای اثر دو مرحله‌ای است. اثرات فیزیولوژیک و فارماکولوژیک ATP از طریق فعال سازی گیرنده‌های پورینرژیک P_2 انجام می‌شود که حداقل پنج نوع زیر گروه آن شناسایی شده‌اند ($P_{2Z}, P_{2Y}, P_{2X}, P_{2t}, P_{2u}$) تقسیم بندی این گیرنده‌های پورینرژیک بیشتر براساس قدرت نسبی آگونیستی ATP و آنالوگهای آن روی این



می‌شود. در سلولهای عصبی که اپی‌نفرین یا نوراپی‌نفرین سنتز می‌شوند، دوپامین به‌داخل وزیکولها نفوذ کرده و در آنجا توسط آنزیم دوپامین- β -هیدروکسیلاز که دوپامین را هیدروکسیله می‌کند، تبدیل به نوراپی‌نفرین می‌شود. در سلولهای کرومافین که اپی‌نفرین سنتز می‌کنند مرحله آخر توسط آنزیم فنیل-اتانول آمین N-متیل ترانسفراز کاتالیز می‌شود. کاتکول آمین‌ها در وزیکولها تغلیظ می‌شوند و مقداری نیز در سیتوپلاسم به حالت آزاد وجود دارند. اثر کاتکول آمینهای آزاد شده در پیوندگاه توسط برداشت مجدد خاتمه داده می‌شود. زیادی کاتکول آمین، مجدداً در وزیکولها ذخیره شده و یا توسط MAO میتوکندریها متابولیزه می‌شود. این ایزوآنزیم‌ها، فلاوپروتئینهایی در غشاءهای خارجی میتوکندریها هستند. آنزیم MAO دو فرم A و B دارند. MAO - A ترجیحاً نوراپی‌نفرین و سروتونین را دآمین می‌کند و به‌طور انتخابی توسط کلرجیلین (Clorgyline) یا موکلوبامید (Moclobemide) مهار می‌شود در حالی که MAO - B روی دوپامین عمل کرده و به‌طور انتخابی توسط دپرنیل (Deprenyl) مهار می‌شود. کاتکول اورتومتیل ترانسفراز (COMT) روی کاتکول آمینهای خارج از سلولهای عصبی عمل کرده و مسؤول غیر فعال سازی کاتکول آمینهایی است که از شکاف پیوندگاهی به‌داخل سلولهای عصبی برداشت نمی‌شوند. اثرات کاتکول آمینها توسط گیرنده‌های موجود در غشاء سلولها واسطه‌گری می‌شود. گیرنده‌های

آدرنرژیک متعلق به گیرنده‌های در ارتباط با G - پروتئین هستند. این گیرنده‌ها به دو نوع زیر گروه α و β تقسیم می‌شوند. گیرنده‌های α - آدرنرژیک مسؤول اثرات تحریکی نوراپی‌نفرین است. تحریک آنها در بعضی از عضلات صاف باعث انقباض عضله صاف شده (به‌ویژه در عضله صاف عروق) در حالی‌که در عضله صاف روده ایجاد شل شدن می‌کند. تحریک گیرنده‌های β - آدرنرژیک در قلب باعث افزایش تعداد ضربانات قلب و افزایش نیروی انقباضی عضله قلب شده در حالی‌که تحریک آنها در برونشیولها و رحم باعث شل شدن عضلات صاف شده و در ضمن باعث گشاد شدن عروق می‌شوند. علاوه بر گیرنده‌های آدرنرژیک پس پیوندگاهی، گیرنده‌های α - آدرنرژیک و β - آدرنرژیک پیش پیوندگاهی موسوم به گیرنده‌های α_2 و β_2 وجود دارند. گیرنده‌های α_2 پیش پیوندگاهی آزاد شدن نوراپی‌نفرین را کنترل می‌کنند و تحریک آنها باعث کاهش آزاد شدن نوراپی‌نفرین می‌شود.

پنج زیر گروه گیرنده دوپامینی تعیین هویت شده‌اند. تحریک گیرنده‌های D_1 و D_5 باعث فعال شدن آدنسیل سیکلاز می‌شود. تحریک گیرنده‌های D_2 اثر مهارری روی فعالیت آدنسیل سیکلاز دارد. پیام‌بر ثانویه مربوط به گیرنده‌های D_3 و D_4 هنوز مشخص نشده است. در مغز، نقش اصلی دوپامین کنترل حرکات رفتاری از جمله motivation، نقش ادراکی و شناختی و عاطفه می‌باشد. در غده هیپوفیز، دوپامین آزاد

شدن پرولاکتین و هورمون تحریک کننده ملانوسیت را کنترل می‌کند. در سیستم قلب و عروق، دوپامین در تنظیم فشارخون مهم است. بنابراین، گیرنده‌های دوپامین در بافت‌های مربوط به این اثرات یعنی غده هیپوفیز و بعضی عروق خونی دارای نقش فیزیولوژیک هستند. بیشترین تعداد گیرنده‌های دوپامین در هسته‌های خاکستری و سیستم لمبیک است.

آنالوگ‌های تیروزین مثل متیروزین (α -متیل-پارا-تیروزین) با بلاک کردن آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز سنتز دوپامین و نوراپی نفرین را آسیب می‌زند. رزپرین و تترابنازین برداشت دوپامین و سایر کاتکول آمین‌ها توسط وژیکول را مهار می‌کند و نهایتاً موجب تخلیه کاتکول آمین‌های آندوزن در سلول‌های عصبی می‌شود. آلفا-متیل دوپا پس از تبدیل به ناقل کاذب نسبتاً غیرفعال (آلفا-متیل دوپامین)، جایگزین دوپامین می‌شود و باین جهت باعث تسکین روانی می‌شود. متیل دوپا توسط سلول‌های عصبی نورآدرنرژیک نیز برداشت شده و نهایتاً تبدیل به ناقل کاذب (آلفا-متیل نوراپی نفرین) می‌گردد که این ماده در سلول عصبی توسط MAO د آمینه نمی‌شود و لذا بیشتر از نوراپی نفرین تجمع پیدا کرده و جای نوراپی نفرین را در وژیکول‌ها می‌گیرد. این ترانسمیتر کاذب بهمان طریقی که نوراپی نفرین آزاد می‌شود، آزاد شده ولی از لحاظ اثر روی گیرنده‌های α -آدرنرژیک دو فرق عمده با نوراپی نفرین دارد. α -متیل نوراپی نفرین کمتر از نوراپی نفرین روی

گیرنده‌های α -آدرنرژیک پس پیوندگامی موثر است و لذا کمتر از آن باعث تنگی رگ‌ها می‌گردد ولی روی گیرنده‌های α_2 -آدرنرژیک پیش پیوندگامی موثرتر از نوراپی نفرین بوده و لذا فیدبک مهاری قوی‌تری روی آزاد شدن ناقل اعمال کرده و آزاد شدن ناقل را به کمتر از حالت طبیعی کاهش می‌دهد. هر دو این اثرات همراه با اثرات مرکزی مشابه، در ایجاد هیپوتانسیون دخیل هستند. گوانتیدین و برتیلیوم داروهای آنستی آدرنرژیک پیش پیوندگامی محیطی (peripheral presynaptic antiadrenergic drugs) هستند که مانع آزاد شدن نوراپی نفرین از انتهای سلول‌های عصبی می‌شوند. ۶-هیدروکسی-دوپامین یک نوروتوکسین (سم سلول عصبی) است که توسط مکانیسم فعال به داخل سلول‌های عصبی برداشت شده و در سلول‌های عصبی حاوی کاتکول آمین‌ها تجمع یافته و با آزاد کردن هیدروژن پراکساید از طریق اتواکسیداتیو یا از طریق ایجاد یک کینون، این سلول‌های عصبی را تخریب می‌کند. عوامل غیرمستقیم عمل کننده به گیرنده‌های آدرنرژیک متصل نمی‌شوند بلکه باعث آزاد شدن نوراپی نفرین از انتهای عصبی می‌شوند. این داروها مثل آمفتامین و تایرامین وارد انتهای پیش پیوندگامی شده و ذخایر نوراپی نفرین را در وژیکول‌ها جابجا می‌کنند. داروهایی مثل کوکائین و ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای نیز از طریق مهار برداشت کاتکول آمین‌های آزاد شده عمل می‌کنند. داروهای غیرمستقیم عمل کننده ایجاد



تاکیفیلاکسی می‌کنند یعنی با مصرف مکرر آنها، به علت تخلیه شدن ذخایر کاتکول آمینی، اثرات آنها کم‌تر می‌شود. ضدافسردگیهای سه حلقه‌ای برداشت مجدد نوراپی‌نفرین، سروتونین و تا حدی نیز دوپامین را تحت تاثیر قرار می‌دهند. آمفتامین نیز برداشت مجدد را مهار می‌کند در حالی که لیتیم برداشت مجدد را تسهیل می‌نماید. مهار کننده‌های MAO، متابولیسم آمین‌های بیورژنیک (نوراپی‌نفرین، سروتونین و دوپامین) را بلاک کرده و لذا غلظت آنها در شکاف پیوندگامی را افزایش می‌دهند. آگونیستهای α_2 -آدرنرژیک مثل کلونیدین و سایر ایمیدازولین‌ها با تحریک گیرنده‌های α_2 -آدرنرژیک مرکزی در مغز باعث کاهش خروج امواج سمپاتیک مرکزی شده ولی ممکن است با تحریک گیرنده‌های α_2 -آدرنرژیک محیطی ایجاد تنگی در رگها و هیپرتانسیون زودگذر نمایند. آنتاگونیست‌های گیرنده‌های α -آدرنرژیک برای اتصال با گیرنده‌های α -آدرنرژیک با کاتکول آمینهای آندوژن رقابت می‌کنند. گیرنده‌های α -آدرنرژیک همچنین توسط ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای و داروهای ضد جنون مثل کلرپرومازین و هالوپریدول بلاک می‌شوند. بتا-بلاکرها اثر کاتکول آمینها روی گیرنده‌های β -آدرنرژیک را خنثی می‌کنند.

سمیت سمپاتومیمتیک‌ها غالباً منجر به بروز عوارض مرکزی و قلبی عروقی می‌شود. اثرات اصلی کوکائین شامل ایجاد بیحسی موضعی، تحریک CNS و مهار برداشت مجدد

نوراپی‌نفرین، دوپامین و سروتونین است. کوکائین در حضور اتانول، استری شده و تبدیل به کوکائیلین (Cocaethylene) می‌شود که اثرات فارماکولوژیک مشابهی داشته و نیمه عمر آن طولانی‌تر از کوکائین است. سمیت آمفتامین شامل تشنه، بی‌قراری، صحبت کردن زیاد و فعالیت حرکتی، لرزش و بی‌خوابی هستند. خونریزی داخل مخچه‌ای و زیرعنکبوتیه‌ای ممکن است در اثر افزایش فشار خون یا واسکولیت ناشی از آمفتامین در عروق مخچه ایجاد شود. اثرات پمولین (Pemoline) و متیل‌فنیدات نیز مشابه اثرات آمفتامین هستند. بیشتر آمفتامین‌ها و فنیل آمفتامین‌ها ممکن است ایجاد توهمات کنند. ۳ و ۴-متیلن دی‌اوکسی آمفتامین (MDMA) باعث آزاد شدن سروتونین و بلاک شدن برداشت مجدد آن می‌شود و مثل یک آمفتامین ویژه‌ای است که سیستم سروتونین را هدف‌گیری می‌کند. ۵-متوکسی ۳ و ۴-متیلن دی‌اوکسی آمفتامین (MMDA) می‌تواند در بدن از Myristicin (که در دانه‌های خشک شده درخت جوز وجود دارد) تولید شده و در صورت مصرف مقادیر زیاد، می‌تواند اثرات تحریک روان (سایکومیمتیک) ایجاد کند. مسکالین آلکالوئید نوعی کاکتوس (Peyote cactus) است که با اثرات شبه آمفتامینی خود ایجاد اثر سایکومیمتیک می‌کند. افرین هم آگونیست α - و هم β -آدرنرژیک است و به‌علاوه آزاد شدن نوراپی‌نفرین از سلولهای عصبی سمپاتیک را افزایش می‌دهد.



سوکسینات بهیدروژناز است که به هسته‌های خاکستری آسیب می‌زند. در سال ۱۹۸۳، بعضی از معتادان به مواد مخدر که از یک ماده مخدر مشابه مه‌پریدین از راه تزریقی استفاده می‌کردند ماده‌ای بنام MPTP (متیل فنیل تتراهیدرو پیریدین) را که به صورت ناخالصی در این ماده مخدر وجود داشت دریافت می‌کردند. MPTP به طور انتخابی رشته‌های عصبی دوپا مینرژیک را در جسم سیاه تخریب کرده و در این افراد ایجاد یک حالت غیر قابل تشخیص از بیماری پارکینسون نمود. در مان این اثرات جانبی در جهت برقراری مجدد تعادل دوپامین / استیل کولین است.

وقتی یک مهارکننده MAO (فنلنژین، ایزوکر بوکسازید یا ترانیل سیپرومین) همراه فنوتیازین‌ها، ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای، مهارکننده‌های برداشت سروتونین و آمین‌های مقلد سمپاتیک (آمفتامین، مت آمفتامین، افدرین، فنیل پروپانول آمین) مصرف شود یک سیندرم با تحریک زیادی مرکز همراه با تب، هذیان و بالارفتن فشارخون ایجاد می‌شود. آمین‌های مقلد سمپاتیک معمولاً در بعضی از اسپری‌های بینی، قطره‌های بینی و فرآورده‌های ضد سرماخوردگی OTC وجود دارند. MAO در دستگاه گوارش و کبد وجود دارد و از رسیدن مواد سمپاتومیمتیک غیر مستقیم عمل کننده مثل تایرامین و فنیل اتیل آمین که در غذاهایی مثل پنیرکهنه، مخمر و کبد جوجه وجود دارند، به جریان خون جلوگیری می‌کند. افرادی که مهار

بلاک شدن گیرنده‌های دوپامینی در مسیر نیگرواستریاتال ایجاد علائم خارج هرمی مثل پارکینسونیسم، بی‌قراری در نشستن (akathisia) و انقباض عضلانی مداوم و مکرر (Dystonia) می‌کند. در این شرایط فعالیت سیستم کولینرژیک در کورپوس استریاتوم تشدید می‌شود. داروهای نورولپتیک (ضد جنون) مثل کلرپرومازین و سایر آنتاگونیستهای گیرنده‌های دوپامینی (مثل متوکلوپرامید) با یک چنین مکانیسمی ایجاد پارکینسون می‌کنند. تماس با منگنز در دراز مدت باعث آسیب گلوبوس پالیدوس شده و منجر به ایجاد آسیب دائمی می‌شود. «Manganese Madness» با علائمی مثل بی‌قراری عاطفی، توهمات و تحریک‌پذیر بودن و حالت تهاجم مشخص می‌شود. استنشاق کربن دی‌سولفاید (یک حلال صنعتی فرار و محلول در چربی) و کربن منواکساید در اثر آسیب به گلوبوس پالیدوس ایجاد علائم پارکینسون حاد می‌شود. گرچه مسمومیت حاد با کربن منواکساید شدیداً ایجاد مرگ و میر می‌کند ولی در افرادی که از مسمومیت حاد نجات پیدا می‌کنند به صورت تاخیری دچار سیندرم خارج هرمی می‌شوند. کربن منواکساید ایجاد نکروز متقارن گلوبوس پالیدوس و دیمیلینه شدن ماده سفید زیرکورتکس می‌شود. مسمومیت با متانول ایجاد آتروفی چشمی و ضایعه پوتامن می‌شود. یک سم عصبی با منشأ گیاهی و قارچی بنام ۳-نیتروپروپیونیک اسید که در قند نی‌شکر آفت‌زده وجود دارد، مهارکننده



کننده MAO مصرف می‌کنند. این اثر حفاظتی MAO را از دست می‌دهند و پس از خوردن مقادیر زیاد غذاهای حاوی تایرامین، ممکن است دچار حملات شدید افزایش فشار خون شوند. پاسخ اغراق آمیز به دوز معمولی مپریدین نیز در این بیماران دیده شده است.

سیندرم بدخیم نورولپتیک (NMS) یک اختلال نادر ولی تهدید کننده زندگی است و در افرادی دیده می‌شود که به اثرات خارج هرمی داروهای ضد جنون حساس می‌باشند. در هر بیماری که اخیراً از داروهای موثر در مسیره‌های دوپامینرژیک CNS استفاده کرده باشد باید ب فکر NMS بود. لیتیم، کاربا مازپین، کوکائین و دروپریدول از داروهایی هستند که می‌توانند در اتیلوژی NMS دخیل باشند. این سیندرم ممکن است چند ساعت تا چند هفته پس از آغاز مصرف یا تغییر داروی ضد جنون شروع شود. تصور می‌شود که NMS از کم شدن فعالیت دوپامینرژیک در CNS ایجاد می‌شود و مربوط به هسته‌های خاکستری و هیپوتالاموس است.

سفتی عضلانی، نوسان در هوشیاری، بالا رفتن دمای بدن و بالارفتن غلظت کره‌آتی‌نین‌کیناز در خون از علایم NMS هستند. درمان آن شامل قطع مصرف داروی ضدسایکوز و استفاده از درمان حمایتی مثل استفاده از دانسترون، بروموکریپتین یا یک بنزودیازپین است. در مواردی که اقدام به درمان نشود میزان مرگ و میر حدود ۲۰ درصد است.

۳- سیستم سروتونرژیک

سروتونین یا 5-HT (۵-هیدروکسی تریپتامین) یک ایندول آلکیل آمین موجود در بسیاری از رشته‌های عصبی در CNS است. 5-HT از سدخونی مغزی عبور نمی‌کند و لذا اعصاب سروتونرژیک باید خودشان آن را سنتز نمایند. L-تریپتوفان به آسانی از سدخونی مغزی می‌گذرد و توسط انتقال فعال به انتهای رشته‌های عصبی سروتونرژیک وارد شده و در آنجا توسط آنزیم تریپتوفان هیدروکسیلاز، و با استفاده از کوفاکتور تتراهیدروبیوپترین تبدیل به ۵-هیدروکسی تریپتوفان (5-HTP) می‌شود. غذاهایی که حاوی مقدار زیادی L-تریپتوفان باشند باعث افزایش سنتز 5-HT در CNS می‌شوند. 5-HTP توسط یک دکربوکسیلاز غیر اختصاصی به 5-HT دکربوکسیله می‌شود. مکانیسم ذخیره سازی 5-HT در کیسه‌های ذخیره‌ای شبیه کاتکول آمین‌ها است. 5-HT با ذخیره شدن در کیسه‌های ذخیره‌ای از اثر MAO در امان می‌ماند. آزاد شدن آن با مکانیسم اگزوسایتوتیک انجام شده و پس از آزاد شدن هم روی گیرنده‌های پیش پیوندگامی و هم گیرنده‌های پس پیوندگامی اثر می‌کند. انتقال سروتونرژیک در ابتدا توسط برداشت مجدد آمین بوسیله یک انتقال دهنده اختصاصی 5-HT انجام شده و سپس ایندول آمین آزاد، دوباره ذخیره شده و یا توسط MAO و آلدئید-دهیدروژناز به ۵-هیدروکسی ایندول استیک اسید متابولیزه می‌شود.



شدن گیرنده‌های آدرنرژیک و دوپامینی هم می‌شوند. بزبان نوروکمیkal (عصبی شیمیایی) این غیر معمول بودن مربوط به نسبت بلاک شدن گیرنده‌های HT_2 - 5 به D_2 می‌باشد و داروهای که برای آنها این نسبت ۱۰ یا بزرگتر از آن باشد غیرمعمول (atypical) تلقی می‌شوند. اثر ضداستفراغ اونداسترون و گرانی سترون از طریق گیرنده‌های HT_3 - 5 اعمال شده و آگونیست‌های HT_{1D} - 5 مثل سوماتریپتان در درمان سردرد میگرن سودمند می‌باشند.

تریپتوفان هیدروکسیلاز می‌تواند توسط پاراکلروفنیل آلانین بلاک شود و غلظت HT - 5 را کاهش دهد. داروهای مثل رزپین که مانع ذخیره شدن کاتکول آمین‌ها می‌شوند ذخیره سازی HT - 5 را نیز آسیب می‌زنند. برداشت سروتونین توسط ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای بلاک می‌شود ولی داروهای که به‌طور انتخابی باعث مهار برداشت سروتونین می‌شوند (سرتالین، فلوکستین و ونلافاکسین غلظت HT - 5 را در شکاف سیناپسی بیشتر و به‌طور انتخابی افزایش می‌دهند. مهار کننده‌های MAO باعث افزایش غلظت HT - 5 از طریق جلوگیری از متابولیسم آنها می‌شوند. LSD (لیزرژیک اسید دی‌اتیل‌آمید) مشتقی از اسید لیژژیک است که Turnover سروتونین را تغییر داده و روی گیرنده‌های HT_{1A} - 5 و HT_{1C} - 5 اثر آگونیستی دارد. اسید لیژژیک توسط قارچ *claviceps purpurea* تولید می‌شود. قارچ‌های توهم زا از نوع *Psilocybe* دارای یک

گیرنده‌های سروتونین انواع مختلف دارند (از HT_1 - 5 تا HT_7 - 5 شناسایی شده‌اند) که به‌جز گیرنده‌های HT_3 - 5، گیرنده‌هایی هستند که در ارتباط با G- پروتئین‌ها عمل می‌کنند. گیرنده HT_3 - 5 از نوع ion - channel می‌باشد. گروه گیرنده‌های HT_1 - 5 با آدنیلیل سیکلاز ارتباط منفی دارند (negatively coupled). گیرنده‌های HT_2 - 5 شامل زیرگروه‌های HT_{2A} - 5، HT_{2B} - 5 و HT_{2C} - 5 هستند که از طریق فسفولیپاز C عمل می‌کنند. گیرنده‌های HT_4 - 5 از طریق تحریک آدنیلیل سیکلاز عمل می‌نمایند.

سروتونین در کنترل خورانش، خواب، رفتار جنسی، خلق و خو، عاطفه، تنظیم دمای بدن، ساعت بیولوژیک، حالات توهمی ناشی از دارو و عملکرد نوروآندوکراین در CNS دخیل است. همچنین به‌عنوان پیش ساز برای هورمون غده صنوبری (pineal) یعنی ملاتونین عمل می‌کند. مهار کردن برداشت HT - 5 توسط اعصاب سروتونرژیک دو اثر ضد افسردگی و کورکنندگی اشتها را دارد. بوسپیرون که یک ضد اضطراب جدید است اثر خود را مدیون تاثیر روی گیرنده HT_{1A} - 5 در مغز می‌باشد و با تحریک گیرنده‌های پیش پیوندگامی HT_{1A} - 5، آزاد شدن HT - 5 را کاهش می‌دهد. نورولپتیک‌های غیرمعمول مثل Clozapine و risperidone، برعکس داروهای ضد جنون معمول، شدیداً باعث بلاک شدن گیرنده‌های HT_2 - 5 در قسمت فرونتال قشر مغز و سیستم استریاتال می‌شوند ضمن این‌که باعث بلاک



ایندول - آلکیل آمین پایدار در برابر دما (Psilocybin) و آنالوک د فسفریله آن (psilocin) می‌باشند که این مواد از لحاظ ساختمانی وابسته به سروتونین بوده و از LSD حدود ۱۰۰ برابر ضعیف‌تر می‌باشند.

مصرف همزمان دو داروی سروتونرژیک ممکن است منجر به افزایش مشخصی در سروتونین پیوندگامهای مغزی شده و ایجاد سیندرم سروتونین (serotonin syndrome) بکند. این سیندرم با علایمی مثل هیپرترمی، سفتی عضلانی، میوکلونوس و تغییرات دماغی مشخص می‌شود. این نوع تداخل فارماکودینامیکی عمدتاً با مصرف همزمان فلوکستین یا هر داروی SSRI و مهارکننده‌های MAO ایجاد می‌شود. مصرف همزمان داروهای دیگر نیز این سیندرم را ایجاد می‌کند.

۴- سیستم اوپیوئیدی

اصطلاح اوپیوئید به مجموعه موادی به‌کار می‌رود که اثرات شبیه مورفین دارند. اوپیوئید اثرات بیولوژیک خود را با تحریک کردن سه گروه گیرنده اصلی بنام گیرنده‌های مو (میو)، کاپا و دلتا ایجاد می‌کنند. گیرنده‌های اوپیوئیدی سیگما نیز در CNS وجود دارند. بین گیرنده‌های سیگما و محل‌های اتصال فن سایکلیدین (یک داروی غیر اوپیوئیدی که سوء مصرف دارد) Overlap وجود داشته و ضمناً نالوکسون اثرات واسطه‌گری شده از طریق گیرنده سیگما را معکوس نمی‌کند. مورفین و بتا - آندورفین

آگونیستهای قوی گیرنده مو هستند در حالی که آنکفالین‌ها روی این گیرنده‌ها اثر آگونیستی چندان قوی ندارند. گیرنده‌های مو واسطه‌گر اعمالی مثل بی‌دردی فوق‌نخاعی، تضعیف تنفس، تنگ شدن مردمک چشم، حالت خوشی و وابستگی فیزیکی هستند. بیشتر اوپیوئیدهایی که در کلینیک مورد مصرف دارند (مورفین، متادون و کدئین) به‌طور انتخابی با گیرنده مو ترکیب می‌شوند. نالوکسون و نالتروکسون برای گیرنده‌های مو، آنتاگونیستهای قوی‌تر می‌باشند (در مقایسه با گیرنده‌های کاپا و دلتا).

گیرنده‌های کاپا اعمالی مثل بیدردی نخاعی و تسکین روانی را واسطه‌گری کرده ولی تحریک آنها ایجاد ضعف تنفسی نمی‌کند. ترامادول (Tramadol) که ضد درد مرکزی با ساختمان شبیه به مورفین است. در ضمن مهارکننده برداشت نوراپی‌نفرین و سروتونین می‌باشد و لذا اثر ضد درد آن از طریق مکانیسم‌های اوپیوئیدی و غیر اوپیوئیدی اعمال می‌شود.

گیرنده‌های مورفینی از نوع گیرنده‌های در ارتباط با G- پروتئین هستند و انواع گیرنده‌ها نهایتاً در ارتباط با کانالهای پتاسیم یا کانالهای کلسیم عمل می‌کنند. تحریک گیرنده‌های مو و دلتا منجر به باز شدن کانالهای پتاسیم می‌شود درحالی‌که تحریک گیرنده‌های کاپا باعث بسته شدن کانالهای کلسیم می‌شود. تحریک گیرنده‌های اوپیوئیدی عمدتاً اثر تنظیم‌مهار در انتقال سیناپسهای مرکزی و شبکه میان‌تربیک داند. ضمناً در انتهای اعصاب به‌صورت



گیرنده‌های پیش سیناپسی وجود دارند که تحریک آنها باعث کاهش آزاد شدن ناقل‌های تحریکی می‌گردد. هر سه نوع گیرنده اوپیوئیدی در تعدیل احساس درد دخالت دارند. گیرنده‌های دلتا در اثرات قلبی عروقی دخالت داشته در حالی که گیرنده‌های کاپا نقشی در تعادل آب و نمک دارند. یک داروی اوپیوئیدی می‌تواند به درجات مختلف همه گیرنده‌های اوپیوئیدی را تحت تاثیر قرار داده و به عنوان آگونیست، پارشیال آگونیست یا یک آنتاگونیست روی هر کدام از گیرنده‌ها عمل کند. دوز زیاد اوپیوئیدها می‌تواند موجب ایجاد تسکین روانی و ضعف تنفسی شود. مرگ معمولاً مربوط به نارسایی تنفسی، آپنه آپیراسیون ریوی است. ضعف تنفسی با برادیکاردی و هیپوتانسیون بفرنج می‌شود. مردمک ته سنجاقی معمولاً به عنوان نشانه کلاسیک مسمومیت با اوپیوئیدها است.

نورمپریدین که متابولیت مپریدین است، یک اوپیوئید مصنوعی با ساختمان متفاوت از مورفین می‌باشد که با دوزهای مکرر خود ایجاد حملات تشنجی می‌کند. اثر سمی آن روی CNS به صورت نشانه‌های تحریکی مثل لرزش، تکانهای عضلانی میوکلونوس و حملات ظاهر می‌شود. درمان شامل تزریق یک بنزودیازپین برای کم کردن تحریک در CNS است. مصرف نالوکسون در این مورد ممنوع است زیرا ممکن است باعث افزایش وقوع حملات تشنجی گردد. پروپوکسیفن باعث ایجاد هذیان، توهمات و حملات تشنجی و غالباً ضعیف شدن قلب

(cardiodepression) مقاوم به نالوکسون می‌شود.
ضعف تنفسی و mental status ناشی از اوپیوئیدها می‌تواند با مصرف آنتاگونیستهای اوپیوئیدی برطرف شود. نیمه عمر نالوکسون کوتاه‌تر از اکثر اوپیوئیدها است و لذا بیمار ممکن است پس از محو شدن اثر نالوکسون دوباره نشانه‌های مسمومیت را نشان دهد. نالمیفن یک آنالوگ متیلن و قابل تزریق جدید نالتروکسون است که نیمه عمر حدود ۱۱ ساعت دارد و در مقایسه با نیمه عمر نالوکسون (۱ تا ۲ ساعت) طولانی اثر می‌باشد. خنثی کردن اثر اوپیوئیدها در بیماران وابسته یا معتاد به اوپیوئید همراه با خطر ایجاد سریع علائم محرومیت می‌باشد.

۵- سیستم کولینرژیک

استیل کولین از انتهای رشته‌های عصبی پیش گانگلیونی سمپاتیک و پاراسمپاتیک آزاد می‌شود و اولین ترکیبی بود که به عنوان ناقل در CNS تعیین هویت گردید. کولین توسط استیل - کوآنزیم A استیله شده و تبدیل به استیل کولین می‌شود که این واکنش توسط کولین استیل - ترانسفراز کاتالیز می‌شود. پس از سنتز، استیل - کولین در کیسه‌های وزیکولی ذخیره شده و پس از دپولاریزه شدن رشته عصبی، وقتی کلسیم وارد رشته عصبی شود استیل کولین آزاد شده و با گیرنده‌های کولینرژیک ترکیب می‌شود. اثر استیل کولین در اثر هیدرولیز توسط استیل -



کولین استراز خاتمه داده می‌شود. استیل کولین استراز با غلظت بالا در پیوندگاهها وجود دارد. از هیدرولیز آن، استات و کولین تولید می‌شوند که برای سنتز مجدد استیل کولین می‌توانند مصرف شوند. آنزیم استیل کولین استراز وسیعاً در سرتاسر بدن (در بافتها عصبی و غیر عصبی) منتشر می‌باشد. و بنام کولین استراز ویژه یا واقعی نیز نامیده می‌شود زیرا آنزیم دیگری بنام پسودوکولین استراز یا کولین استراز کاذب وجود دارد که بیشتر در کبد تولید شده و در پلاسما وجود دارد. این آنزیم میل ترکیبی کمی به استیل کولین داشته ولی بعضی از داروها مثل کوکائین و سوکسینیل کولین را متابولیزه می‌کند.

گیرنده‌های کولینرژیک شامل گیرنده‌های نیکوتینی و موسکارینی هستند که هر دو دارای زیر گروه‌های مختلف می‌باشند. هر دو نوع گیرنده‌های نیکوتینی و موسکارینی در مغز وجود دارند و خواص آنها مشابه گیرنده‌های محیطی از این نوع می‌باشد. داروهای مختلفی وجود دارند که روی گیرنده‌های کولینرژیک محیطی اثر دارند ولی بدون اثر مرکزی می‌باشند زیرا آنها قادر به عبور از سد خونی مغزی نمی‌باشند. گیرنده‌های نیکوتینی در گانگلیونهای محیطی و عضلات اسکلتی نیز وجود دارند. گیرنده‌های موسکارینی مسؤول انتقال پیام از رشته عصبی پس گانگلیونی پاراسمپاتیک به بافتهای محیطی می‌باشند. بعضی از پاسخ‌های سمپاتیک مثل سیخ شدن موها (piloerection) نیز

از طریق گیرنده‌های موسکارینی واسطه‌گری می‌شوند. گیرنده‌های موسکارینی در عضله صاف احشاء، عضله قلب، غدد ترشحي و در سلولهای آندوتلیال عروق وجود دارند. گیرنده‌های موسکارینی متعلق به گروهی از گیرنده‌های موجود در سطح سلول هستند که پیامهای خود را از طریق پروتئین متصل به GTP از غشاء منتقل می‌کنند. گیرنده‌های نیکوتینی قسمتی از کانالهای ligand - gated می‌باشند و گیرنده‌های نیکوتینی موجود روی اعصاب ligand specificity متفاوت با گیرنده‌های نیکوتینی موجود در صفحات محرک دارند. داروهای کولینرژیک و مهار کننده‌های کولین - استراز گروه بزرگی از داروها را تشکیل می‌دهند که اثرات استیل کولین را تقلید می‌کنند. داروهای کولینرژیک مستقیم عمل کننده بدو گروه استرهای کولین و آلکالوئیدها تقسیم می‌شوند. بیشتر آگونیستهای کولینرژیک هم به گیرنده‌های موسکارینی و هم به گیرنده‌های نیکوتینی متصل می‌شوند ولی بعضی از آنها اثر انتخابی روی نوع خاص گیرنده دارند. طیف اثر آنها بستگی به نوع گیرنده‌ای دارد که آنرا تحریک می‌کنند یعنی گیرنده موسکارینی یا نیکوتینی. اثرات بالینی که سریعاً از تحریک گیرنده‌های موسکارینی ایجاد می‌شود شامل سیلان بزاق، استفراغ، اسهال، تعریق، گشادشدن عروق پوستی، تنگی مردمک و تنگی راههای هوایی است. تحریک گیرنده‌های نیکوتینی باعث ایجاد انقباض، ضعف، فلج



آنتی‌هیستامین‌ها نیز فعالیت آنتی‌کولینرژیک دارند و دوز زیاد آنها می‌تواند مثل مسمومیت با آتروپین عمل کند. فایزوستیگمین به‌عنوان پادزهر در مسمومیت با آنتی‌کولینرژیک مصرف می‌شود. این دارو از سد خونی مغزی گذشته و به‌عنوان مهارکننده برگشت‌پذیر استیل‌کولین استراز عمل می‌کند. داروهایی که به‌طور مستقیم گیرنده موسکارینی را تحریک می‌کنند (پیلوکارپین و استرهای کولین) با دوزهای زیاد علائم شبیه به تحریک گیرنده‌های موسکارینی ایجاد می‌کنند. آمانیتا موسکاریا دارای مقادیر غیرقابل توجهی موسکارین (آگونیست کولینرژیک) است ولی قارچ‌های از نوع *Omphalotus* و *Clitocybe* , *Inocybe* دارای مقادیر قابل توجهی موسکارین هستند و معمولاً مسؤول علائم کولینرژیک هستند که از لحاظ بالینی به‌صورت سیلان بزاق، اشک ریزش، ادرار کردن، دفع مدفوع، کرمپ دستگاه گوارش و استفراغ ظاهر می‌شوند. همه این اثرات بوسیله آتروپین و مشابهین آن بلاک می‌شوند. مهارکننده‌های کولین استراز به‌عنوان حشره‌کش و سموم گاز عصبی (nerve gas poisons) به‌کار می‌روند. عوامل عصبی ترکیبات اورگانوفسفره هستند که بمراتب قوی‌تر از حشره‌کش‌های اورگانوفسفره می‌باشند. اینها باعث تجمع استیل‌کولین می‌شوند که باعث تحریک زیاد گیرنده‌های موسکارینی و نیکوتینی و تحریک CNS می‌شود. آتروپین با بلاک کردن گیرنده‌های موسکارینی، اثر استیل‌کولین را روی این

عضلانی، هیپرتانسیون و تاکیکاردی می‌شود. آنتاگونیستهای موسکارینی اثرات استیل‌کولین روی گیرنده‌های موسکارینی را بلاک کرده و پاسخ به تحریک عصب پاراسمپاتیک را خنثی می‌کنند. آنتاگونیستهای موسکارینی با دوزهای درمانی به گیرنده‌های نیکوتینی متصل نمی‌شوند. همینطور آنتاگونیستهای گیرنده‌های نیکوتینی به گیرنده‌های موسکارینی متصل نمی‌شوند. گانگلیون بلاک‌هایی مثل هگزامتونیوم، مکامیل آمین و تری‌متافان، اثر استیل‌کولین و آگونیستهای مشابه آن را روی گیرنده‌های نیکوتینی موجود در گانگلیونهای سمپاتیک و پاراسمپاتیک بلاک می‌کنند ولی امروزه بندرت مورد مصرف بالینی دارند.

داتورا استرامونیوم یا Jimson weed و آتروپابلادونا یا deadly nightshade حاوی آلکالوئیدهای آتروپین، هیوسیامین و هیوسین هستند. این آلکالوئیدها همچنین در گیاهان دیگر متعلق به فامیل سولاناسه وجود داشته و با مقادیر سمی ایجاد سیندرم آنتی‌کولینرژیک می‌کنند که با پوست خشک و داغ، هیپرترمی، هیپراکتیویته، آسیمگی، هذیان و توهمات و بالاخره اغما، ضعف تنفسی و کولاپس قلبی عروقی مشخص می‌شود. قارچ‌های خانواده آمانیتا موسکاریا و آمانیتا پانترینا دارای اسید ibotenic و موسکازون و موسیمول هستند که آنتی‌کولینرژیک می‌باشند. داروهای ضد جنون، ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای و بعضی از



گیرنده‌ها مانع شده و باعث کاهش ترشحات، انقباض راههای هوایی و حرکات روده می‌شود. اوکسیم‌ها مثل پرالیدوکسیم از طریق فعال سازی مجدد آنزیم کولین استراز فسفریله شده، و محافظت آن از اتصال بیشتر به آنتی کولین - استرازها، عمل می‌کنند. اثر این داروها عمدتاً باعث برطرف شدن اثر استیل کولین از گیرنده‌های نیکوتینی شده و باعث برگشت ضعف عضلات اسکلتی می‌شوند و باید همراه با آتروپین مصرف شوند. اثر پرالیدوکسیم روی علائم موسکارینی کمتر از اثر آتروپین است. یک سیندرم حد واسط، ۱ تا ۴ روز پس از مرحله حاد مسمومیت با اورگانوفسفاتها، شرح داده شده که با فلج ناگهانی تنفس، فلج عصب جمجمه‌ای و ضعف عضلات proximal limb و neck flexors ظاهر می‌شود ولی این سیندرم می‌تواند مربوط به درمان ناکافی با پرالیدوکسیم باشد. به علاوه، بعضی از اورگانوفسفاتها، مثل تری - اورتو کره‌زیل فسفات باعث ایجاد نوروپاتی محیطی همراه با دیمیلینه شدن آکسون می‌شود که معمولاً ۲ تا ۳ هفته پس از مسمومیت ایجاد می‌شود. این اثرات آکسونی مستقل از مهار کولین استراز بوده و مربوط به مهار یک آنزیم دیگر موسوم به neuropathy target esterase می‌باشد.

استیل کولین ناقل آزاد شده از رشته‌های عصبی حرکتی در صفحات محرک نیز است و عده‌ای از سموم بیولوژیک اثراتی در صفحات محرک ایجاد می‌کنند. عده‌ای از سموم با تاثیر در

آزاد شدن استیل کولین و عده‌ای دیگر با بلاک کردن گیرنده انتقال عصبی عضلانی را مختل می‌کنند. بوتولین (سم عصبی حساس به حرارت) توسط یک باکتری بی‌هوازی بنام کلستریدیوم بوتولینوم تولید می‌شود که با جلوگیری کردن از آزادی استیل کولین از انتهای رشته‌های عصبی باعث ایجاد فلج عضلانی می‌گردد. سموم مارها علاوه بر مهار آزاد شدن استیل کولین، انتقال عصبی عضلانی را با بلاک کردن گیرنده پس پیوگامی آسیب می‌زنند که ممکن است برگشت‌ناپذیر یا تا حدودی برگشت‌پذیر باشد. نوعی عنکبوت زهردار سیاه و بعضی از انواع رطیل، سمی بنام آلفا - لاتروتوکسین تولید می‌کنند که باعث تخلیه پیش پیوندگاهی و تخلیه استیل کولین از کیسه‌های پیش پیوندگاهی می‌شود. بندپایان دیگری که ایجاد نوروتوکسین می‌کنند شامل کنه‌ها، بعضی انواع عنکبوتها و عقرب‌ها هستند. سم نوعی عنکبوت بنام atraxotoxin funnel - web spider می‌تواند باعث ایجاد بلوکاز عصبی عضلانی شود. سمی که در غدد بزاقی کنه‌های حامله آمریکای شمالی وجود دارد باعث بلاک پیش پیوندگاهی آزاد شدن استیل کولین می‌شود ضمن این‌که هدایت در آکسونهای حسی و حرکتی کوچک را نیز تحت تاثیر قرار می‌دهد. با از بین بردن کنه، برگشت کامل از لحاظ بالینی ایجاد می‌شود. داروهایی بنام همی کولینومها، با بلاک کردن برداشت کولین توسط عصب کولینرژیک، باعث آسیب



از مسدود کننده‌های کانالهای سدیم شامل بیحس کننده‌های موضعی مثل لیدوکائین و بعضی داروهای ضد آریتمی می‌باشند. کانالهای پتاسیم نیز توسط داروهایی مثل ۴-آمینوپیریدین بلاک می‌شوند که تشنج‌زا می‌باشند. سموم پلی پپتیدی حاصله از عقرب (charybdotoxin) و ونوم زنبور (apamin) و مار (dendrotoxin) نیز کانالهای پتاسیم را تحت تاثیر قرار می‌دهند.

۶- سیستم هیستامینرژیک

سیستم هیستامینرژیک در تنظیم حالت بیداری، دمای بدن، فعالیت لوکوموتور، بیدردی، تنظیم ریتم بیولوژیک، خورانش، نوشیدن و دینامیک عروق عمل می‌کند. بیشتر داروهای روان گردان با گیرنده‌های هیستامینی ترکیب می‌شوند. هیستامین در مغز از دکربوکسیله شدن L-هیستیدین تولید می‌شود. برخلاف ناقل‌های منوآمین و امینواسیدی، به نظر نمی‌رسد که پس از آزاد شدن هیستامین یک مکانیسم برداشت مجدد فعال برای آن وجود داشته باشد. هیستامین توسط هیستامین متیل - ترانسفراز غیرفعال می‌شود. بیشتر گیرنده‌های هیستامینی در قسمت وسطی هیپوتالاموس خلقی قرار دارند. سه زیر گروه از گیرنده‌های هیستامین شناخته شده‌اند، H₁-رساننده‌ها که علاوه بر سلولهای عصبی، روی نوروگلیا و عروق وجود دارند و تحریک آنها باعث افزایش تولید cAMP و cGMP می‌شود. H₂-رساننده‌ها

انتقال در صفحات محرک می‌شوند. مهارکننده‌های کولین استراز مثل ترکیبات اورگانوفسفات و کارباماتها، از طریق فسفریله کردن، باعث غیرفعال شدن استیل کولین استراز می‌شوند که منجر به جلوگیری از تجزیه استیل کولین شده و در نتیجه سیندرم کولینرژیک ایجاد می‌کنند.

کانال سدیم رشته‌های عصبی کولینرژیک نیز هدفی برای تاثیر سموم قوی متعددی می‌باشد. سموم نوعی عقرب آریزونا و مکزیکو، نوروتوکسین‌هایی هستند که کانالهای سدیم را تحت تاثیر قرار داده و باعث طولانی شدن پتانسیل‌های عمل و همچنین دیپولاریزاسیونهای خودبخودی اعصاب آدرنرژیک و پاراسمپاتیک می‌شوند. تترادوتوکسین که در انواع puffer fish یافت می‌شود به طور انتخابی کانالهای سریع سدیم را در اعصاب غشاءهای عضلانی بلاک می‌کنند. تترادوتوکسین عضله صاف عروق را شل کرده و انتقال رشته‌های عصبی حسی و حرکتی (کولینرژیک) و سمپاتیک را بلاک می‌کند. ساکسی توسین تولید شده توسط بعضی از باکتریها که در shellfish تغذیه کننده از پلنکتون یافت می‌شود اثری شبیه اثر تترودوتوکسین دارد. با تراکوتوکسین که در پوست نوعی قورباغه آمریکای جنوبی وجود دارد و آلکالوئیدهای گیاهی مثل آکونیتین و وراتریدین از بسته شدن یا غیرفعال شدن کانالهای سدیم وابسته به ولتاژ جلوگیری می‌کنند. گروه مهم دیگری



از طریق یک G- پروتئین به آدنیل سیکلز ارتباط دارد. H_3 - رسپتورها که با یک G- پروتئین ارتباط دارد و عمدتاً در هسته‌های خاکستری وجود داشته و به هیستامین حداکثر حساسیت را دارند. گیرنده‌های H_1 توسط آنتی‌هیستامین‌ها (پیریل آمین) و گیرنده‌های H_2 توسط سایمتیدین و رانی تیدین و گیرنده‌های H_3 به طور انتخابی توسط تیوپرامید آنتاگونیست می‌شوند.

آنتی‌هیستامین‌ها از لحاظ ساختمانی وابسته به هیستامین هستند. آنها اثرات آنتی‌کولینرژیک داشته و علائم اصلی دوز زیاد آن شبیه علائم ایجاد شده توسط داروهای آنتی‌موسکارینی است و مثل مسمومیت با آنها درمان می‌شود.

۷- سیستم گلوتامینرژیک

اسیدهای آمینه‌ای که در مغز پیدا شده می‌توانند عملکرد ناقلی داشته و این نقش آنها می‌تواند تحریکی یا مهارتی باشد. اسید گلوتامیک و اسید آسپارتیک ناقل‌های تحریکی بوده در حالی که گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) و گلیسین ناقل‌های مهارتی هستند.

گلوتامات‌ها با غلظت زیاد در CNS وجود دارند. آنها از سد خونی مغزی نمی‌گذرند و از گلوکز و سایر پیش‌سازها سنتز می‌شوند. سنتز گلوتامات توسط آنزیم گلوتامات دهیدروژناز واسطه‌گری می‌شود. اثر گلوتامات آزاد شده از انتهای عصب بوسیله برداشت مجدد به داخل

بافتها خاتمه داده می‌شود. گلوتامات برداشت شده توسط سلولهای گلیال، از طریق سیکل کربس اکسیده شده یا توسط آنزیم گلوتامین سنتتاز به گلوتامین تبدیل می‌شود. گلوتامین مجدداً به انتهای عصب برگشته و تبدیل به گلوتامات می‌گردد. گیرنده‌های ویژه گلوتامات در CNS به طور گسترده‌ای وجود دارند و روی اعصاب هستند که با سیستم‌های ناقلی دیگر ارتباط داشته و پیام دریافت می‌کنند. گیرنده‌های گلوتامات اکثر انتقال‌های تحریکی در CNS را هدایت می‌کنند. گیرنده ایونوتروپیک گلوتامات بنام آگونستهای مختلفی مثل kainate (کاینیت)، α - آمینو-۳- هیدروکسی-۵- متیل-۴- ایزوکسازول پروپیونات (AMPA) و N- متیل-D- آسپاراتات (NMDA) نامیده می‌شوند. گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتامات روی کانالهای یونی عمل نکرده ولی روی آنزیمهای داخل سلولی عمل می‌نمایند. گیرنده AMPA و کاینیت رویهم رفته بنام گیرنده non - NMDA نامیده می‌شوند.

حداقل پنج جایگاه مجزا با اهمیت فارماکولوژیک یا تنظیمی روی گیرنده NMDA مشخص شده‌اند. دو جایگاه متفاوت شناسایی آگونست برای گلوتامات و گلیسین وجود دارند. یک جایگاه تنظیمی پلی‌آمین که فعالیت گیرنده را افزایش می‌دهد و جایگاههای تشخیص جداگانه برای منیزیم و زینک که در جهت مهار جریان از طریق آگونست متصل به گیرنده می‌شوند. گیرنده NMDA برای فعال شدن خود



و در غیاب سایر فعالیت‌های تحریکی، گیرنده‌های AMPA می‌توانند پاسخ‌های دپولاریزه شدن سریع در اکثر پیوندگاههای تحریکی در CNS را واسطه‌گری کنند. گیرنده‌های کاینیت کانالهای غشاء عصبی را فعال می‌کنند که این کانالها براساس خواص هدایتی و غیرحساس شدن خود با کانالهای مربوط به گیرنده‌های NMDA و AMPA متمایز هستند. در بعضی از رویدادهای نوروپاتولوژیک که از طریق اسیدهای آمینه تحریکی در CNS واسطه‌گری می‌شوند گیرنده‌های کاینیت مجزا دخالت دارند.

تصور می‌شود که گیرنده‌های گلوتامات نقشی در مرگ ناگهانی عصب در پاسخ به حملات مختلف به سیستم عصبی، مثل آنوکسی، هیپوگلیسمی، تشنجات و ترومای مکانیکی دارند. گیرنده‌های non - NMDA نیز ممکن است در روندهای پاتولوژیک دخیل باشند. فعال شدن گیرنده گلوتامات می‌تواند باعث ایجاد حملات تشنجی شود و آنتاگونیستهای گیرنده‌های اسیدهای آمینه تحریکی می‌توانند برای درمان صرع با ارزش باشند. آسیب عصبی بدنبال کمبود خون تا حدودی به فعالیت زیاد سیستم‌های عصبی دارد که ناقل آنها اسیدهای آمینه تحریکی است. بالا رفتن غلظت خارج سلولی گلوتامات منجر به افزایش کلسیم داخل سلولی از طریق گیرنده گلوتامات می‌شود. تحریک برای مرگ رشته‌های عصبی (Excitotoxicity) عمدتاً از افزایش کلسیم داخل

نیاز به اتصال همزمان گلوتامات و گلیسین دارد. این دو بنام آگونیستهای همراه (coagonists) نامیده می‌شوند زیرا نه گلیسین و نه گلوتامات به تنهایی قادر به باز کردن کانال نمی‌باشند. این جایگاههای گلیسین از این لحاظ که با استریکنین مهار نمی‌شوند با گیرنده‌های گلیسین موجود در نخاع با هم تفاوت دارند. پلی آمین‌هایی مثل اسپرمین و اسپرمیدین با متصل شدن روی جایگاههای زیر و بم کننده آنها، توانایی گلوتامات و گلیسین را برای باز کردن کانالهای یونی زیاد می‌کنند. بنابراین، گلوتامات، گلیسین و بعضی از پلی آمین‌ها به‌طور دسته جمعی برای باز کردن کانالهای یونی NMDA عمل می‌کنند.

زینک و منیزیم از بلاک‌های درون زای گیرنده NMDA بوده و به جایگاههای متفاوت گیرنده متصل می‌شوند. منیزیم (برعکس زینک) یک بلاکر وابسته به ولتاژ بوده و روی باز شدن کانالهای یونی اعمال می‌کند. سایر بلاک‌های وابسته به ولتاژ کانالهای گیرنده NMDA شامل Dizocilpine (MK - 801)، فن سایکلیدین و کتامین هستند. اتانول به‌عنوان یک مهار کننده آلوستریک در گیرنده NMDA عمل می‌کند. قطع مصرف الکل به‌طور ناگهانی همراه با فعالیت زیاد NMDA می‌باشد که علت بعضی از نشانه‌های سیندرم محرومیت مثل هیجان و اضطراب، توهمات و تشنجات می‌باشد. گیرنده‌های AMPA وسیعاً در CNS منتشرند



سلولی حاصل می‌شود که این کلسیم زیادی بدنبال تحریک زیاد رشته‌های عصبی ایجاد می‌گردد. زیاد شدن کلسیم منتهی به سلسله حوادثی می‌شود که ماحصل آنها تولید رادیکالهای آزاد، فعال شدن نیتریک اکساید سنتتاز، و مرگ سلول است. نیتریک اکساید، پس از تحریک آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز تولید می‌شود و یک پیامبر عصبی است که از طریق انتقال پیوندگامی عمل نمی‌کند بلکه از طریق احاطه کردن رشته‌های عصبی بوسیله نفوذ بین سلولها (diffusion between cells) عمل می‌کند. نیتریک اکساید در صورتیکه زیاد تولید شود برای رشته‌های عصبی سمی است. این سمیت عمدتاً از طریق آنیون سوپراکساید (احتمالاً از طریق تولید اکسیدانی بنام پراوکسی نیتریت) واسطه‌گری می‌شود. این سلسله واکنش می‌تواند با مصرف آنتاگونیستهای گیرنده NMDA متوقف شود. بیماریهای نورودژنراتیو مزمن مثل آتروفی ساقه‌های میانی و قشر مخچه (olivopontocerebellar) و کره هونتینگتون همانند اسکروز آمیوتروفیک لاترال (بیماری شارکو) همراه با اختلالاتی در انتقال با اسیدهای آمینه تحریکی می‌باشند. هنوز باید به دنبال دانستنی‌های زیادی درباره نقش گیرنده‌های NMDA در سمیت عصبی ایسکمیک و غیرایسکمیک بود.

اسید دومیثیک در سال ۱۹۸۷ به عنوان سمی در بروز مسمومست غذایی در کانادا تعیین هویت شد که منشاء آن جلبکی بنام

Nitzschia pungens معرفی شد که صدفهای آبی را آلوده می‌کند. اسید دومیثیک یک آنالوگ گلوتامات است و با تحریک زیادی سیستم گلوتامینرژیک باعث سمیت عصبی می‌شود. فن سایکلیدین و کتامین مشهور به بیهوش کننده‌های تفکیکی هستند زیرا در شخص ایجاد احساس جدا شدن از محیط خود می‌کنند. این دو، آنتاگونیستهای گیرنده NMDA می‌باشند. عقیده بر این است که اثر ضد صرعی اصلی فلپامات مربوط به اتصال آن به جایگاه غیرحساس به استریکنین مربوط به گلايسين روی گیرنده NMDA می‌باشد. ضمناً تا حدودی باعث تشدید اتصال GABA به گیرنده خود می‌شود. لاموتریجین ضد صرع دیگری است که احتمالاً از طریق مهار آزادی گلوتامات عمل می‌کند.

۸- سیستم گابا-ا آرژیک

GABA (گابا) و گلايسين اسیدهای آمینه‌ای هستند که به‌عنوان ناقل‌های مهارتی بوده و مهار پس پیوندگامی سریع در سیستم عصبی را واسطه‌گری می‌کنند. این دو به ترتیب به گیرنده‌های اختصاصی گابا و گلايسين متصل می‌شوند. گیرنده‌های گابا و گلايسين متعلق به گروهی از کانالهای یونی gated - ligand هستند. پیش ساز اصلی برای تولید گابا، گلوکز است، گرچه پیرووات و سایر اسیدهای آمینه نیز می‌توانند به‌عنوان پیش ساز باشند. اسید گلوتامیک از ترانس آمیناسیون α -کتوگوتارات



گیرنده توسط بنزودیازپین‌ها تحت تاثیر قرار نمی‌گیرد. گیرنده‌های $GABA_A$ از طریق غیر متسقیم به کانالهای پتاسیم ارتباط داشته، هدایت کلسیم را کاهش داده و تولید cAMP را با اتصال به G-پروتئین‌ها مهار می‌کند.

گیرنده‌های $GABA_A$ چند بخشی بوده و از گردهمایی پنج جایگاه ساخته شده است. پنج جایگاه اصلی آن شامل جایگاههای اتصال گابا، بنزودیازپین‌ها، باربیتوراتها، پیکروتوکسین و استروئید بیهوش کننده می‌باشند. تعدادی از آگونیستها به جایگاه اتصال وصل شده و پاسخ شبه - گابا ایجاد می‌کنند. بنزودیازپین‌ها انتقال گابا - ارژیک را افزایش می‌دهند و تعداد زیادی از غیربنزودیازپین‌ها مثل بتا - کاربولین‌ها، سیکلوپیرولون‌ها (زوپیکلون) و ایمیدازوپیریدین‌ها (زولپیدم) نیز به جایگاه بنزودیازپین‌ها متصل می‌شوند. باربیتوراتها انتقال سیناپسی واسطه‌گری شده توسط گابا را تسهیل می‌کنند و این کار را با افزایش دخول کلراید انجام می‌دهند. باربیتوراتها با غلظت فارماکولوژیک به‌طور آلوستریک باعث افزایش اتصال گابا به گیرنده‌های خود می‌شوند. بی‌کوکولین که یک آلکالوئید گیاهی است یک آنتاگونیست رقابتی گابا است و اثر انتخابی روی گیرنده $GABA_A$ دارد که نفوذپذیری به کلراید را کنترل می‌کند. پنی سیلین یک مسدود کننده کانال کلراید است و با بار منفی خود با بار مثبت باقی مانده‌های اسید آمینه‌ای در داخل کانال وارد عمل شده و کانال کلراید را مسدود می‌کند. تنظیم

(که از متابولیسم گلوکز در سیکل کربس توسط گابا - α - اوکسولوتارات ترانس آمیناز تولید می‌شود) ساخته می‌شود. اسید گلوتامیک دکربوکسیلاز، دکربوکسیله شدن اسید گلوتامیک و ایجاد گابا را کاتالیز می‌نماید. کوفاکتور این واکنش پیریدوکسال فسفات است. پیریدوکسال فسفات از پیریدوکسین (ویتامین B_6) توسط آنزیم پیریدوکسین کیناز ساخته می‌شود. اثر گابای آزاد شده به شکاف سیناپسی توسط یک روند برداشتی کارآ خاتمه داده می‌شود. شکسته شدن آنزیماتیک گابا مستلزم ترانس آمیناسیون آن توسط گابا ترانس آمیناز به سوکسینیک سیمی آلدئید می‌باشد. مرحله بعدی اکسیده شدن به اسید سوکسینیک است که اسید سوکسینیک بعداً وارد سیکل کربس می‌شود.

گیرنده‌های گابا در مغز فراوان می‌باشند و دو نوع از آنها وجود دارند: گیرنده $GABA_A$ که کانالهای کلراید را باز کرده و باعث هیپرپلاریزه شدن سلول عصبی پذیرنده می‌گردد. موسیمول یک آنالوگ طبیعی گابا است که از قارچ توهم زا بنام آمانیتا موسکاریا جدا شده و به‌عنوان یک آگونیست قوی عمل می‌کند. بی‌کوکولین و پیکروتوکسین آنتاگونیستهای رقابتی $GABA_A$ هستند. اتصال گابا به گیرنده $GABA_A$ توسط بنزودیازپین‌ها، باربیتوراتها و بعضی از استروئیدها افزایش می‌یابد. در جایگاههای $GABA_B$ ، باکلو فن یک آگونیست بوده و گابا روی آنها قدرت نسبتاً کمی دارد و اثرش روی این



آلوستریک عمل کرد گیرنده $GABA_A$ ، توسط استروئیدهای نورواکتیو بخوبی شناخته شده است و جایگاه تشخیص استروئید هدف مهمی در پیدایش داروهای درمانی جدید می‌باشد. بیهوش کننده‌های عمومی مثل باربیتوراتها، گازهای فرار، استروئیدها و الکل‌ها؛ هدایت کلراید واسطه‌گری شده از طریق گابا را افزایش می‌دهند.

آنتاگونیستهای پیریدوکسال فسفات مثل ایزونیازید و سایر هیدرازین‌ها مثل منومتیل‌هیدرازین موجود در قارچ *Gyromitra esculenta*، با آسیب زدن سنتز $GABA$ ایجاد حملات تشنجی می‌کنند. تزریق داخل وریدی پیریدوکسین برای مبارزه با سمیت این داروها به کار می‌رود. سیانید، گلوتامیک اسید دیکربوکسیلاز را مهار کرده و از این طریق باعث کاهش مقدار گابا می‌شود و همین اثر تا حدودی علت ایجاد حملات تشنجی در مسمومیت با سیانید می‌باشد. گابا اصلی‌ترین ناقل عصبی مهاری در CNS است و آسیب انتقال گابا از یک در پاتوژنز صرع دخیل می‌باشد. داروهای مثل پنی‌سیلین و بی‌کوکولین انتقال مهاری اعمال شده توسط $GABA$ را آسیب زده و لذا ایجاد حملات تشنجی می‌کنند. پیکروتوکسین نیز یک بلاکر کانال گیرنده $GABA_A$ است. هیدروکربن‌های کلردار با اتصال به جایگاه پیکروتوکسین روی گیرنده $GABA_A$ عمل کرده و ایجاد تشنج می‌کند. گاباپنتین، اسید آمینه‌ای است که از لحاظ ساختمانی وابسته به گابا است

و در درمان صرع مورد استفاده قرار گرفته است. گاباپنتین ظاهراً خواص مقلد گابا را دارد ولی مکانیسم اصلی اثر آن هنوز ناشناخته مانده است. بعضی از محققین، اثر روی متابولیسم سروتونین را پیش کشیده‌اند. داروی ضد تشنج (اسید والپروئیک) با مهار گابا ترانس آمیناز و سوکسینیک سیمی آلدئید دهیدروژناز (آنزیم‌های تجزیه کننده گابا) عمل می‌کند. گاما-وینیل-گابا یک مهار کننده برگشت‌ناپذیر گابا ترانس آمیناز و افزایش دهنده غلظت گابا است. الکل مشهور به افزایش دادن جریان کلر توسط گابا است و امکان دارد بعضی از اثرات الکل از طریق افزایش عمل کرد گیرنده گابا باشد. باکلوفن یک داروی مقلد گابا است و به عنوان آگونیست گیرنده $GABA_B$ عمل می‌کند. این دارو با افزایش هدایت پتاسیم باعث هیپرپلاریزه شدن می‌شود و دارای اثر پیش پیوندگامی مهاری است. باکلوفن با دوز زیاد ایجاد خواب آلودگی، اغما، حملات تشنجی، تضعیف تنفس و بی‌نظمی ضربانات قلب می‌کند. دوز زیاد بنزودیازپین (در صورت مصرف تنها) معمولاً کشنده نیست. به هر حال بنزودیازپین‌های جدیدتر و کوتاه اثر شدیداً فرکانس ایجاد مشکلات را زیاد می‌کنند به‌ویژه وقتی الکل توام مصرف شوند. فلومازنیل (آنتاگونیست بنزودیازپین) یکی از مشتقات ۱ و ۴-بنزودیازپین است که میل ترکیبی شدیدی به گیرنده‌های بنزودیازپینی داشته و به‌عنوان آنتاگونیست رقابتی عمل می‌کند.



سمیت ویژه برای سیستم عصبی محیطی

سموم عصبی در اکثر موارد ایجاد پلی‌نوروپاتی کرده و بندرت در نوروپاتی ناحیه‌ای دخیل می‌باشند. بدکاری عصبی معمولاً به صورت قسمتی از یک سمیت عمومی اتفاق می‌افتد. پیدایش یک نوروپاتی (بیماری عصبی) مستقیماً مربوط به در معرض مداوم یک سم ویژه قرار گرفتن است. وقتی تماس با سم قطع شود، نوروپاتی غالباً بهبودی می‌یابد. اگر نوروپاتی پس از تماس با سم ادامه پیدا کند باید علل دیگری برای آن وجود داشته باشد.

بیماریهای سیستم عصبی محیطی را بدو روش می‌توان طبقه بندی نمود. روش اول بستگی به نحوه توزیع دارد: ناحیه‌ای، چند ناحیه‌ای، منتشر، ابتدایی (پروکسیمال)، انتهایی (دیسفال) و قرینه (مقارن). روش دوم بستگی به محل تشریحی روند پاتولوژیک دارد: عضله، پیوندگاه عصب عضله یا عصب محیطی. تفکیک‌های دیگر براساس دخالت دادن نورون، اکسون یا میلین می‌باشد.

نوروپاتی‌های عمومیت یابنده قرینه

عادی‌ترین نوع نوروپاتی ناشی از دارو یا سم، آکسونوپاتی انتهایی قرینه است. نوروپاتی به صورت نقص انتقال آکسون نمود می‌کند و از انتهاها شروع می‌شود که در آنجا آکسونها حداکثر آسیب پذیری را دارند و به آکسون‌های طویل و قطور پیشرفت می‌کند. آکسونوپاتی‌ها معمولاً آغاز تحت حاد با پیشرفت تدریجی داشته

گلايسين ناقل عصبی مهارى ديگرى است كه مهار پس پيوندگامى سريع را در سيستم عصبى واسطه‌گرى مى‌كند. گلايسين مثل گابا با تاثير روى كانال كلرايد، دپولاريزه شدن عصبى را مهار مى‌كند ولى فارماكولوژى متفاوت دارد. گيرنده‌هاى گلايسين عمدتاً در نخاع شوكى و در تنه مغز هستند. گلايسين همچنين ناقل مهارى در ساختمان مشبك مى‌باشد. فارماكولوژى گيرنده‌هاى آن كمتر از گيرنده‌هاى گابا مطالعه شده است. استريكنين آنتاگونيست گيرنده‌هاى گلايسين است. برعكس جاياگاه‌هاى اتصالى كه در ارتباط با زيگرگروه گيرنده گلوتامات (NMDA تحريكى) مى‌باشند به استريكنين غير حساس مى‌باشند. اين موضوع تفسيركننده اثر اختصاصى استريكنين در نخاع شوكى و بصل‌النخاع مى‌باشد. استريكنين (آلكالويد موجود در دانه‌هاى استريكنوس نوکس و ميكا) با اثر آنتاگونيستى روى گيرنده‌هاى گلايسين باعث افزايش تحريك پذيرى عصبى مى‌شود. نتيجه اين آنتاگونيستم ايجاد حملات عموميت يابنده مثل انقباض عضلات اسكلتى، رابدوميوليز، ميوگلوبينورى و در بعضى موارد نارسايى حاد كليوى، مى‌باشند. استريكنين بيشتر به عنوان جوئنده كش به كار مى‌رود و گاهى به عنوان ماده تقلبى در داروهاى ممنوع و قاچاق مثل كوكائين يا هروئين يافت مى‌شود. باربيتوراتها و ديازپام به عنوان آنتاگونيستهاى فيزيولوژيك استريكنين موثر هستند.



و از لحاظ بالینی به صورت از بین رفتن حسی و حرکتی (sensorimotor loss) قرینه، انتهایی، منتشر و از نوع دستکشی (glove - type) نمود می‌کند. نشانه‌ها و علائم حسی در ابتدا بر نقص‌های حرکتی برتری دارند. پس از قطع تأثیر سم، بهبودی کامل غالباً در دراز مدت و آهسته، ایجاد می‌شود. تولید مجدد آکسون با سرعت ۲ میلی متر در روز اتفاق می‌افتد و بهبودی در جهت عکس آسیب است یعنی قسمت‌های پروکسیمال قبل از قسمت دیستال اصلاح می‌شوند.

نوروپاتی دمی‌لینه شدن با ضایعاتی مشخص می‌شود که در غلاف میلین یا سلولهای شوان اتفاق می‌افتند. آغاز معمولاً به صورت تحت حاد بوده و برعکس آکسونوپاتی، آسیب در میلینوپاتی بیشتر از قسمت دیستال و در اعصاب حرکتی است زیرا رشته‌های عصبی حرکتی که میلین کلفت‌تر دارند شدیدتر از رشته‌های عصبی بدون میلین یا میلین دار آسیب می‌بینند. از بین رفتن رفلکس‌ها (بی انعکاسی) از مشخصات بیماری بوده و علائم حسی حداقل هستند. برگشت از میلینوپاتی در مقایسه با آکسونوپاتی معمولاً سریع، زود و کامل است. سم buckthorn که به مقدار زیاد در پوسته هسته میوه Karwinskia huboldtiana یافت می‌شود و perhexiline از معدود سمومی هستند که باعث میلینوپاتی محیطی می‌شوند.

آسیب توسط سم به جسم سلولی رشته‌های عصبی مستقیماً نورونوپاتی اطلاق می‌شود.

عقد‌های ریشه خلفی به طور ویژه‌ای تحت تأثیر قرار می‌گیرند. علت این آسیب پذیری ناقص بودن سد عصبی-خونی، عروق خونی منفذدار با پرفیوژن زیاد می‌باشد. نوروپاتی‌ها بندرت به علت تأثیر سموم هستند و با آغاز سریع و تحت حاد نقص‌های حسی و حرکتی مشخص می‌شوند. برگشت از این نوع آسیب متغیر و غالباً ناقص است (به علت ناقص بودن برگشت نورونی)، نورونوپاتی سمی می‌تواند بوسیله جیوه، پیریدوکسین و دوکسوروبی سین ایجاد شود.

در معرض حاد یا مزمن فلزات سنگین قرار گرفتن می‌تواند ایجاد نوروپاتی‌ها را بکند. ترکیبات فلزی تمایل به ذخیره شدن در استخوانها را دارند که از آنجا ممکن است به تدریج به جریان خون آزاد شده و در نتیجه زمان برگشت از اثر سمی را به تاخیر بیاندازند. بدکاری سیستم‌های دیگر (مثل سیستم خون ساز، کلیه و دستگاه گوارش) معمولاً همراه نوروپاتی وجود دارد. ارسنیک ایجاد یک نوروپاتی محیطی آکسونی عمومیت یابنده می‌کند که عمدتاً اعصاب حسی را گرفتار می‌نماید. علائم سمیت معمولاً ۵ تا ۱۰ روز پس از خوردن سم به صورت dysesthasias دردناک و کرختی در پاها و دستها ظاهر می‌شوند. ارسنیک با عوامل سولفیدریل موجود روی آنزیم‌های ضروری برای متابولیسم سلولی ترکیب می‌شود. سرب معدنی و آلی نیز نوروتوکسیک هستند. مسمومیت با سرب در بچه‌ها (برخلاف



می‌کند. اتیلن اکساید که معمولاً به‌عنوان عامل استریل کردن به‌کار می‌رود ایجاد یک دیستال آکسونوپاتی حسی حرکتی همراه با کرختی، ضعف و بی‌انعکاسی می‌شود. در بیمارانی که به مدت طولانی همودیالیز می‌شوند، باقی مانده اتیلن اکساید در لوله‌های دیالیز پس از عملیات استریل کردن، ممکن است در ایجاد نوروپاتی محیطی سهیم باشد. تماس با متیل بروماید باعث ایجاد دیستال آکسونوپاتی قترینه شده و دستگاه‌های هر می‌مخچه را گرفتار می‌کند. وقتی روغن پخت و پز با تتراکلروبی فنیل آلوده باشد بی‌فنیل‌های چند کلردار (PCBs) ایجاد نوروپاتی (از نوع میلی‌نوپاتی) می‌کنند. آینده جالبی در پیش روی سم‌شناسی عصبی است. اطلاعات درباره فیزیولوژی طبیعی مغز و پاسخ آن به تهدیداتی که وجود دارد به‌صورت حیرت‌آوری رشد کرده است. تعداد ضدافسردگی‌های جدید به‌طور قابل توجهی افزایش یافته است. مطالعات بالینی دارو‌هایی که آسیب ایسکمیک تروماتیک مغز را درمان می‌کنند در حال انجام است. نتایج این مطالعات باعث روشن شدن بیشتر سمیت عصبی شده و منجر به پیدایش درمان‌های بهتر خواهد شد.

منبع:

Burkhardt, kk and akhtar J. Clinical neurotoxicology, in Haddad LM. et al. clinical management of poisoning and drug overdose. 3rd ed. W.B. Saunders company. 1998; pp: 134 - 148.

بزرگسالان) ممکن است ایجاد آنسفالوپاتی به‌جای نوروپاتی محیطی کند. قرار گرفتن در معرض جیوه باعث یک موتور نوروپاتی تحت حاد، منتشر و عمدتاً در اعصاب حرکتی می‌کند. ترکیبات تالیوم که به‌عنوان جوونده کش مورد مصرف دارند ایجاد سمیت عصبی خودکار می‌کنند. آلومینیم ایجاد آنسفالوپاتی دیالیز می‌شود که یک سیندرم حاد پیش‌رونده در بیماران دیالیزی می‌باشد.

تعدادی از ترکیبات آلی نیز ایجاد نوروپاتی می‌کنند. جوونده کشی بنام Vacor باعث ایجاد دیستال آکسونوپاتی شدید و سریع همراه با بدکاری سیستم عصبی خودکار و دیابت شیرین (به‌علت نکرز سلول‌های بتای پانکراس) می‌کند. از این نوروپاتی می‌توان توسط نیکوتینامید جلوگیری کرد. حلال‌های آلی نوروکسیک برای اعصاب محیطی مثل n-هگزان و متیل-N-بوتیل کتون، کربن دی‌سولفید و تری‌کلرواتیلن، وجود دارند. n-هگزان و متیل-N-بوتیل کتون به ۲ و ۵ هگزان دیون متابولیزه می‌شوند که اینها اعصاب محیطی را آسیب می‌زنند. تری‌کلرواتیلن از طریق تولید دی‌کلرواستیلن ممکن است ایجاد نوروپاتی‌تری‌ژمینال بکند. آلایل کلراید که در ساخت epoxy resin به‌کار می‌رود یک دیستال آکسونوپاتی مشخص با از بین رفتن حس و از بین رفتن تکان‌های مچ پا (ankle Jerks) ایجاد می‌کند. منومر آکریل آمید (برعکس پلی‌مر آن) سمیت عصبی دارد و ایجاد دیستال آکسونوپاتی (عمدتاً در رشته‌های عصبی میلین دار بزرگ)