جامعة حماة

كلية الصيدلة

المحاضرة الرابعة

لطلاب السنة الثالثة الشطورين

الجملة العصبية الذاتية The Autonomic nervous System

(مقلـــــــدات الجهـــــاز العصبـــــــــي النـــــــظير ودي

المقلدات الكولنرجية Cholinergic Agonists)

إعداد الدكتورة: سلوى الدبس

2023-2022

الجملة العصبية الذاتية The Autonomic nervous System

مقدمة: تقوم الجملة العصبية الذاتية بالاشتراك مع الجهاز الصماوي بتنظيم وظائف الجسم وتنسيقها، وإن تغير مستويات الهرمونات في الدم هي الوسيلة التي يسيطر فيها الجهاز الصماوي على الأعضاء التي تقع تحت سيطرته، على عكس الجهاز العصبي الذي يستخدم الموجات الكهربائية المنتقلة بسرعة على طول الألياف العصبية إلى الأنسجة التي تقع تحت إمرته.

تدعى الأدوية التي تحدث تأثيرات علاجية تحاكي أو تقلد أو تعدل وظائف الجملة العصبية الذاتية بالأدوية الذاتية Autonomic Drug، وهذه الأدوية الذاتية تعمل إما عن طريق تنبيه أجزاء من الجملة العصبية الذاتية أو بحصر تلك الأعصاب الذاتية.

مقدمة في الجملة العصبية المركزية:

تنقسم الجملة العصبية تشريحياً إلى قسمين:

- **الجهاز العصبي المركزي**: وهو يشمل كل من الدماغ والبصلة السيسائية والحبل الشوكي.
- **الجملة العصبية المحيطية**: تشمل العصبونات المتوضعة خارج الدماغ والنخاع الشوكي (أي الأعصاب التي تدخل وتخرج من الجملة العصبية المركزية).

تقسم الجملة العصبية المحيطية أيضاً إلى:

- ✓ قسم صادر Efferent Division: تحمل فيه العصبونات الإشارات بعيداً عن الدماغ والنخاع الشوكي إلى الأنسجة المحيطية.
- ✓ قسم وارد Afferent Division: تجلب فيه العصبونات المعلومات من المحيط إلى الجملة العصبية المركزية.

يتفرع القسم الصادر من الجملة العصبية المحيطية إلى قسمين وظيفيين:

- **القسم الأول: الجملة الجسدية.**
- **القسم الثاني: الجملة الذاتية.**

تتضمن **الجملة الجسدية** السيطرة الإرادية على وظائف التقلص العضلي الهيكلي الضروري للحركة، وتنشأ العصبونات الحركية من الجملة العصبية المركزية وتذهب مباشرة إلى العضلات الهيكلية دون توسط العقد الذاتية.

بينما تنظم **الجملة الذاتية** المتطلبات اليومية لوظائف الجسم الحيوية دون تدخل الوعي.

تتألف الجملة الذاتية من عصبونات صادرة تعصب العضلات الملساء للأحشاء، والقلب، و الأوعية الدموية والغدد خارجية الإفراز لذلك فهي تسيطر على الهضم ونتاج القلب وعلى الصبيب الدموي والإفراز الغدي.

تقسم العصبونات الصادرة العصبية إلى جملتين عصبيتين هما:

- ✓ **الجملة العصبية الودية Sympathetic neurons:**
- ✓ **والجملة العصبية النظيرة ودية Para Sympathetic neurons.**

تعصب معظم الأعضاء بالجملتين الودية و اللاودية وتعمل الجملتين بشكل متناسق للحفاظ على عمل أجهزة الجسم المتعددة، هناك أعضاء معصبة بالودي فقط مثل **لب الكظر، الكلية، العضلات الموقفة للشعر، الغدد العرقية.**

الجملة العصبية الودية Sympathetic neurons:

تنشأ العصبونات قبل العقد الودية من المنطقة **الصدرية والقطنية** للنخاع الشوكي، وتتشابك على شكل سلسلة على نحو موازٍ للنخاع الشوكي، تعد العصبونات قبل العقد العقدية قصيرة مقارنة مع العصبونات بعد العقدية أي أن العقد تكون **أقرب** إلى الجهاز العصبي المركزي.
تمتد العصبونات بعد العقدية من العقد نحو الأنسجة التي تعصبها.

يسبب تنبيه الجملة العصبية الذاتية:

- ✓ زيادة في سرعة ضربات القلب
- ✓ ارتفاع في ضغط الدم
- ✓ وزيادة جريان الدم إلى العضلات الهيكلية والقلب، بينما ينقص جريان الدم إلى الجلد والأعضاء الداخلية.
- ✓ تحرك مخازن الطاقة في الجسم.
- ✓ توسع الحدقة والقصبات.
- ✓ نقص افرازات الغدد اللعابية والمعوية.

ملاحظة: إلى أن الجهاز الودي يتنبه في حالات التوتر والخوف والقلق والتمرين (استجابة المحاربة أو القلق) ففي هذه الحالات يتنبه لب الكظر ليعمل على تحرير الادرينالين 80% وبكميات أقل النورادرينالين 20% فتدخل هذه الهرمونات إلى الدم فتعزز الاستجابة في الأعضاء المستهدفة.

الجملة العصبية النظيرة ودية Para Sympathetic neurons

تنشأ العصبونات قبل العقدية في الجملة النظيرة ودية من **القحف ومن المنطقة العجزية** للنخاع الشوكي وعلى عكس الجملة الودية تعد الألياف قبل العقدية نظيرة الودية طويلة بينما الألياف بعد العقدية قصيرة، حيث تكون العقد قريبة من العضو المعصب بها.

يؤدي تنبيه الجملة العصبية النظيرة ودية إلى:

- ✓ بطء في ضربات القلب ونقص تقلصها.
- ✓ انخفاض ضغط الدم.
- ✓ تضيق الحدقة والقصبات.
- ✓ زيادة الافرازات في الغدد اللعابية والمعوية.

ملاحظة: إن الجملة اللاودية تحافظ على وظائف الجسم الأساسية، مثل العمليات الهضمية، طرح الفضلات وهي ضرورية للحياة.

أما الجملة العصبية المعوية Enteric neurons: هي عبارة عن مجموعة من الألياف العصبية التي تعصب الجملة المعدية المعوية، والبنكرياس والمرارة وتشكل ما يسمى بدماغ الأمعاء.

تعمل هذه الجملة على نحو مستقل عن الجملة العصبية المركزية CNS وتضبط الحركية والافراز الغدي الخارجي والصماوي والدوران الوعائي للسبيل المعدي المعوي.

الاشارات الكيميائية بين الخلايا Chemical signaling between cells:

أ: الوسائط الموضعية local mediators.

تفرز معظم الخلايا في الجسم مواد كيميائية تؤثر بشكل موضعي في الخلايا مثل الهستامين والبوستغلاندين والسيروتونين.

ب: الهرمونات Hormones.

تفرز الخلايا الغدية المتخصصة الهرمونات إلى مجرى الدم، وتسير في الجسم فتؤثر على نحو واسع في الخلايا المستهدفة.

ج: النواقل العصبية Neurotransmitters.

يحدث الاتصال بين الخلايا العصبية والخلايا العصبية أو بين الخلايا العصبية والأعضاء المستهدفة من خلال تحرر نواقل عصبية مثل الأستيل كولين، الادرينالين والنورادرينالين.

- ✓ إن الناقل العصبي الذي يعمل على كلا الألياف العصبية الودية ونظيرة الودية قبل العقدة هو الأستيل كولين.
- ✓ بينما الناقل العصبي الذي يعمل على الألياف العصبية الودية بعد العقدية هو الادرينالين
- ✓ والذي يعمل على الألياف العصبية النظيرة ودية بعد العقدية هو الأستيل كولين.

المستقبلات الموجودة في الجهاز العصبي الودي والنظير ودي:

المستقبلات الموجودة في الجهاز الودي هي:

- المستقبلات ألفا1-2
- المستقبلات بيتا 1-2-3.

أما المستقبلات الموجودة في الجهاز النظير الودي هي:

- المستقبلات الموسكارينية M 1-2-3-4- 5: توجد في مختلف أنحاء الجسم
- المستقبلات النيكوتينية Nn أو N2 توجد في العقد الذاتية والجهاز العصبي المركزي.

أما المستقبلات النيكوتينية في الوصل العصبي العضلي واللوحة المحركة فتسمى N1 أو Nm.

مقلـــــــدات الجهـــــاز العصبـــــــــي النـــــــظير ودي

المقلدات الكولنرجية Cholinergic Agonists

يتكون الجهاز العصبي النظير ودي من عقد عصبية نظيرة ودية تتواجد قرب الأعضاء أو داخلها، وليف عصبي قبل عقدي طويل، وليف عصبي بعد عقدي قصير ينتهي بالمستقبلات الكولنرجية التي تتفعل بواسطة الأستيل كولين والتي تكون على شكلين:

نيكوتينية وموسكارينية.

المستقبلات النيكوتينية: تتحد مع الأستيل كولين وهي أليفة للنيكوتين وقليلة الإلفة للموسكارين.

المستقبلات الموسكارينية: تتحد مع الاستيل كولين وهي شديدة الإلفة للموسكارين وقليلة الإلفة للنيكوتين

تصنف الأدوية المقلدة لنظيرة الودي إلى:

أولاً: المقلدات الموسكارينية وهي تقسم بدورها إلى:

1- مقلدات طبيعية.(الاستيل كولين، موسكارين، بيلوكاربين، أريكولين)

2- مقلدات صنعية.(كارباكول، ميتاكولين، بيتانيكول، تريمورين، أوكسي تريمورين)

3- مضادات خميرة الكولين أستيراز.

(- عكوسة مثل: نيوستجمين فيزوستجمين، بيريدوستجمين، إيدروفونيوم

- غير عكوسة مثل: المبيدات الحشرية كالمالاثيون والباراثيون).

نبدأ بالأدوية المقلدة لنظير الودي الطبيعية:

- الأستيل كولين: وهو ناقل عصبي كيماوي يوجد في كل أنحاء الجهاز العصبي النظير ودي. يتكون في ستوبلاسما الخلية العصبية من اتحاد الأستيل والكولين بتوسط أنزيم أستيل كولين ترانسفيراز.

- وبعد أن يتكون يخزّن في الحويصلات المشبكية قبل العقدية للجهاز العصبي(الودي، والنظير ودي) وفي الحويصلات بعد العقدية للجهاز العصبي النظير ودي.
- ويتحرر الأستيل كولين عند وصول التنبيه إلى النهايات العصبية، ويتطلب هذا التحرر وجود شوارد الكالسيوم، حيث أن تحرير كل جزيء من الأستيل كولين يتطلب شارتين من الكالسيوم.
- أخيراً يستقلب الأستيل كولين بعد أداء عمله بواسطة أنزيم كولين أستيراز إلى الكولين وحمض الخل.

ملاحظة: لشاردة المغنزيوم تأثير مثبط لتحرر الأستيل كولين، **حيث يوجد تضاد فيزيولوجي وظيفي بين شارتي المغنزيوم والكالسيوم.**

فالكالسيوم ينشط فعل التقلص العضلي(وتحرير الأستيل كولين) بينما يثبطه المغنزيوم.

ولكي يؤدي الاستيل كولين عمله يرتبط بنوعين من المستقبلات هي:

1- المستقبلات النيكوتينية N

المستقبلات النيكوتينية ذات طبيعة شاردية يؤدي ارتباط استيل كولين مع المستقبلات

النيكوتينية إلى فتح القناة الشاردية و حركة شوارد +Kخارج الخلية و تدفق شوارد Na + و +Ca2إلى داخل الخلية و بالتالي زوال استقطاب الغشاء(حدوث التنبيه) تسمى المستقبلات النيكوتينية في العقد الذاتية والجهاز العصبي المركزي NN أو N2 أما المستقبلات النيكوتينية في الوصل العصبي العضلي فتسمىNM

توجد المستقبلات النيكوتينية في:

- العقد العصبية الودية والنظيرة الودية.
- لب الكظر.
- الوصل العصبي العضلي واللوحة المحركة الانتهائية.
- المشابك العصبية في الجهاز العصبي المركزي.

تتنبه المستقبلات النيكوتينية بالأستيل كولين وبالجرعات العادية من النيكوتين أما الجرعات العالية من النيكوتين فلها تأثير مثبط للمستقبلات النيكوتينية.

2- المستقبلات الموسكارينية M:

تتواجد في بقية أنحاء الجسم وقد تم تمييز 5 أنواع من المستقبلات.

M1	M2	M3	M4	M5
✓ الجهاز العصبي. ✓ المعدة ✓ الأمعاء.	القلب	✓ غدد الافراز الخارجي. ✓ العضلات الملساء للأمعاء. ✓ بطانة الأوعية الدموية.	جزر لانغرهانس في البنكرياس	مثل M1

المستقبلات الموسكارينية M1:

توجد في الجهاز العصبي المركزي، في المعدة، و الأمعاء.

يؤدي تنشيط المستقبلات M1 إلى:

1- تنشيط الجهاز العصبي المركزي.

2- زيادة إفراز حمض كلور الماء المعدي.

3- تنشيط الحركات الحوية للأمعاء.

المستقبلات الموسكارينية M2:

توجد في القلب

تنبيهها يؤدي إلى:

تباطؤ ضربات القلب وقلة نشاطه.

المستقبلات الموسكارينية M3:

توجد في غدد الافراز الخارجي.

العضلات الملساء للأمعاء والقصبات.

بطانة الأوعية الدموية.

تنبيهها يؤدي:

1- إلى زيادة افراز الغدد خارجية الافراز مثل الغدد اللعابية، البنكرياس.

2- زيادة تقلص الألياف العضلية الملساء في الامعاء والقصبات.

المستقبلات M4:

توجد في جزر لانغرهانس في البنكرياس

تنبيهها يؤدي لزيادة افراز الأنسولين وخفض سكر الدم.

المستقبلات الموسكارينية M5:

توجد في الجهاز العصبي المركزي، المعدة، الأمعاء.

تأثيرها مشابه لتأثير المستقبلات M1 ولايزال البحث يجري عن مركبات شادة وضادة لها.

الخلاصة: المستقبلات الموسكارينية لها 5 أنواع.

الأعداد الفردية**M1 , M3 , M5** لها تأثير منشط ومنبه(للجملة العصبية المركزية والمعدة والأمعاء والغدد)، بينما الأعداد الزوجية**M2 , M4** لها تأثير مثبط (للقلب وتخفض نسبة سكر الدم).

المستقبلات الموسكارينية تكون عادة استجابتها متأخرة نسبياً(بالمقارنة مع المستقبلات النيكوتينية)حوالي 100- 250 ميلي ثانية.

التأثيرات الدوائية للأستيل كولين:

التأثيرات النيكوتينية	التأثيرات الموسكارينية
تحدث عند اعطاء الأستيل كولين بجرعات **عالية** 1- 10 ملغ/كغ	تحدث عند اعطاء الأستيل كولين بجرعات **منخفضة** ، ميكروغرام، نانو غرام.
التأثير على الجهاز القلبي الوعائي: ارتفاع الضغط الشرياني، وتسرع القلب.	يبطئ القلب وينقص معدل النظم و الناقلية، يسبب ارتخاء العضلات الملساء للأوعية الدموية مما يسبب انخفاض الضغط الدموي.
العين: توسع حدقة العين، بسبب تنبيه افراز الأدرينالين و النورادرينالين من قشر الكظر.	العين: تضيق حدقة العين، ولكنه لا يستخدم سريرياً بسبب التأثيرات الجانبية وسرعة الازالة، وإنما يستعمل البيلوكاربين.
الوصل العصبي العضلي: تقلص العضلات المخططة الإرادية، عن طريق تنبيه المستقبلات النيكوتينية في اللوحة المحركة الانتهائية.	العضلات الملساء: ينشط الأستيل كولين الحركات الحوية للأمعاء. - يقلص العضلات الملساء للقصبات والقصيبات مما يؤدي لإحداث نوبة الربو. - يقلص عضلات الرحم مما يسبب الاجهاض. - الغدد: يؤدي الاستيل كولين لزيادة افراز الغدد اللعابية والعرقية والدمعية وزيادة المفرزات الهضمية. - المصرات و العاصرات: يؤدي الأستيل كولين لارتخاء المصرات(مصرة أودي).مما يؤدي لإفراغ الصفراء، وارتخاء

	العاصرة البولية مما يؤدي لإفراغ البول

استخدامات الاستيل كولين:

الاستخدامات السريرية للأستيل كولين.	الحالات التي لا يجوز فيها استخدام الاستيل كولين
1- تسرع البطينات الاشتدادي.	1- الربو القصبي.
2- الوهن العضلي الوخيم.	2- القرحة الهضمية.
3- الزرق.	3- هبوط الضغط.
4- لزيادة الافرازات اللعابية والعرقية.	4- بطء عضلة القلب.

2-البيلوكاربين: قلويد طبيعي يستخرج من أوراق نبات البيلوكاربوس كابوراندي Pilocarpus gaborandi، يمتلك خواص موسكارينية طويلة الأمد، يسبب تسرع القلب وارتفاع الضغط الشرياني، كما يسبب زيادة افراز الغدد اللعابية والعرقية والهضمية، يضيق الحدقة **ويستخدم بشكل رئيسي في طب العيون لمعالجة الزرق.**

3- الموسكارين: يستخرج من فطر سام موسكاريا أمانتيا Muscaria amantia ينبه الجهاز العصبي المركزي بالجرعات الصغيرة، أما بالجرعات الكبيرة فهو يسبب التسمم.

4- الأريكولين: قلويد يستخرج من جوز الفوفل Betel nut، له تأثيرات موسكارينية أشد من البيلوكاربين، يضيق الحدقة ويستخدم لعلاج الزرق.

الخلاص: مقلدات النظير ودي الطبيعية هي الأستل كولين والموسكارين والبيلوكاربين والاريكولين.

2- مقلدات النظير ودي الاصطناعية:

1- كارباكول	لعلاج الوهن العضلي الوبيل
2- ميتاكولين	لعلاج داء رينو
3- بيتانيكول	لعلاج تسرع القلب وارتفاع الضغط
4- تريمورين، أوكسي تريمورين	يبدي هذين المركبين تأثيرات عضلية محيطية ومركزية، ويؤديان لزيادة اصطناع الاستيل كولين في قشرة المخ، مما يؤدي لإحداث داء

باركينسون(تستخدم تجريبياً عند الفئران بجرعة مقدارها 20مغ/كغ)

3- مضادات الكولين أستيراز:

مضادات عكوسة	مضادات غير عكوسة
تثبط أنزيم كولين أستيراز لفترة ثم يعود للعمل مرة أخرى	تثبط أنزيم كولين أستيراز لفترة طويلة جداً لا يعود الأنزيم بعدها للعمل.
مثل: **الفيزوستجمين**: يستخدم لعلاج التسمم بالكورار المرخي للعضلات، ولمعالجة الوهن العضلي الوبيل، ولمعالجة الزرق.	مثل المبيدات الحشرية الحاوية على المركبات الفوسفورية العضوية كالمالاثيون والباراثيون.
النيوستجمين: مشتق من الفيزوستجمين أفضل وأكثر استخداماً منه وأقل سمية منه لأنه لا يعبر الحاجز الدماغي الدموي BBB، ولا يسبب سمية عصبية. لكنه يسبب الاجهاض ويسبب انفصال المشيمة لذلك لا يعطى للحوامل.	وغازات الاعصاب مثل السارين و التابون والسومان
بيريدوستجمين، إيدروفونيوم: تستخدم لعلاج الوهن العضلي الوبيل.	

تستعمل مثبطات كولين استراز من أجل:

1: زيادة النقل في مستوى الوصل العصبي العضلي لقدرتها على زيادة مستويات أستيل كولين، كما في حالة الوهن العضلي الوخيم Myasthenia gravis الذي ينتج عنه ضعف العضلات الهيكلية.

2- زيادة تأثيرات الجهاز العصبي نظير الودي لعلاج الحالات التالية:

- الزرق: يطبق فيزوستغمين موضعيا من أجل تقبض الحدقة و تصريف الخلط المائي و بالتالي تخفيف الضغط داخل كرة العين.

• تطبل البطن بعد العمل الجراحي: يزيد نيوستغمين من تقلصات العضلات الملساء في جهاز الهضم و بالتالي حركة الأمعاء لذلك يستفاد منه في علاج تطبل البطن بعد العمل الجراحي.

3 . زيادة التأثيرات الكولينرجية المركزية مثلا لعلاج أعراض مرض الزهايمر وغيرها من الأمراض العقلية.

التأثيرات الجانبية لمضادات الكولين أستيراز:

تكون عادة جيدة التحمل أهم الآثار الجانبية:

1- يرتبط الغثيان والقيء وفقدان الشهية والبراز الرخو والإسهال والتقلصات البطنية بالتأثيرات المحيطية على الجهاز الهضمي.

2- يمنع استخدام هذه المواد عند المرضى الذين يعانون من أمراض قلبية غير مستقرة أو شديدة (خاصة عدم انتظام ضربات القلب) أو الصرع غير المنضبط أو الإغماء غير المبرر أو المتكرر أو القرحة الهضمية النشطة.

ثانياً: المقلدات نيكوتينية: (الاستيل كولين، سكسينيل كولين، نيكوتين).

1- الاستيل كولين: تم الحديث عنه سابقاً.

2- سكسينيل كولين: من استرات كولين ذات الإلفة العالية للمستقبلات النيكوتينية و مقاوم لانزيم كولين استراز، يستعمل لإحداث شلل العضلات خلال العمل الجراحي من خلال تثبيط نزع الاستقطاب مما يساعد في تنبيب الرغامى.

• يؤدي عمله إلى تنبيه قصير للعضلات يظهر على شكل تشنج معمم في الخلايا العضلية ثم شلل ارتخائي.

3- نيكوتين: المكون الشائع في السجائر، ليس له أي فوائد علاجية، يعتمد تأثيره على الجرعة.

فمثلا : يمكن أن يؤدي نيكوتين إلى زوال استقطاب العقد الذاتية و بالتالي تنبيه ثم شلل العقد.

• **بالجرعات العادية** يكون له تأثير منبه ناتج عن التأثير على الجهاز الودي و نظير الودي حيث يرفع ضغط الدم و يزيد ضربات القلب كما يزيد من حركة الأمعاء و المفرزات.

• أما **بالجرعات العالية** فيؤدي إلى تثبيط العقد و هبوط الضغط بينما يتوقف النشاط في الجهاز الهضمي و عضلة المثانة.