

مقاله مروری REVIEW ARTICLE

دکتر حسین کلانی*

هورمون رهاکننده تیروتروپین (TRH) امیدی تازه در درمان اسکروز آمیوتروفیک جانبی (ALS)

مقدمه

تیروئید به کار گرفته می‌شود. به علاوه نقصان در ترشح TRH در مواردی از افسردگیها نیز گزارش شده است. اثرات دیگر تزریق سیاهرگی این ماده، آزاد شدن سریع پرولاکتین می‌باشد ولی، افزایش هورمون رشد پس از تزریق TRH فقط در آکرو-مگالی (درشت انتهایی) دیده می‌شود.

TRH در خارج از هیپوتالاموس

گرچه حداکثر غلظت TRH در برآمدگی میانی است ولی باید گفت که بیش از ۷۰ درصد از مقدار کلی آن در نقاط دیگری خارج از تالاموس یافت می‌شود؛ به طوری که، مقدار کمی از آن را می‌توان در قشر مغز، مخچه و قسمت فوقانی ساقه مغز شناسایی نمود که اثر آن در این نواحی ناشناخته است. هسته‌های رافه (Rape nuclei) که در قسمت تحتانی بصل النخاع در خط وسط و بالای الیاف هرمی قرار گرفته‌اند محتوی نورونهایی هستند که ترشح کننده TRH می‌باشند. مسیر اکسون این نورونها در طول نخاع در سطح

ابتدا در سال ۱۹۶۹ توسط گوئیمین (Guillemin) و شالی (Schally) به عنوان یک نوروپپتید هیپوتالاموسی با اثرات هیپوفیزوتروفیک معرفی شد؛ ولی بعدها مشخص شد که این هورمون به مقادیر قابل ملاحظه‌ای در سایر مناطق سیستم عصبی مرکزی و غیر عصبی و بدون شک با به عهده گرفتن وظایف فیزیولوژیک مختلف حضور دارد (۱). و در حال حاضر مطالعات و تحقیقاتی در جریان است که نشاندهنده نقش این ماده در تنظیم فعالیت‌های سیستم حرکتی ارادی است. گرچه وجود این ماده در نواحی مختلفی از هیپوتالاموس مشخص شده ولی حداکثر غلظت آن در ناحیه برآمدگی میانی (Median Eminance) در مجاورت گردش خون سیستم باب هیپوفیزی است. این ماده از این منطقه تحت تأثیر سیستم‌های کنترل کننده مونوآمینرژیک و به منظور تحریک ترشح TSH وارد گردش خون سیستم باب می‌گردد. تزریق داخل وریدی TRH به عنوان آزمونی بالینی، جهت بررسی وجود اختلالات عملی در غدد هیپوفیز و

اثرات زیست شناختی

مصرف TRH اثرات حرکتی، رفتاری و اتونومیک متفاوتی را نزد حیوانات سبب می‌شود. پرتحرکی، بیقراری و محرکات افسردگی زای ناشی از مصرف فنوباربیتال و الکل حاکی از اثرات تحریکی این ماده روی قشر مغز است و لذا از آن در درمان برخی از افسردگیها استفاده شده که نتایج متفاوتی را به همراه داشته است.

فراوانی انتهای آکسونی ترشح کننده TRH در اطراف یاخته های پیش عقده ای سمپاتیک در نخاع نیز توجیه کننده علائمی نظیر بالا رفتن فشار خون، لرز، تاکی کاردی و تاکی پنه به هنگام مصرف این ماده نزد حیوانات و انسان است که ظرف ۳۰ تا ۶۰ دقیقه برطرف می‌گردند. فزونی فشارخون حاصله چون با افزایش جریان خون همراه است در تحقق اثر این ماده در درمان شوک فصل جدیدی گشوده است. علاوه بر علائم سمپاتیکی فوق برخی اثرات پاراسمپاتیکی نیز در جریان مصرف این ماده بروز می‌کند که از آن جمله می‌توان افزایش حرکات دودی دستگاه گوارش و افزایش ترشحات معده را نام برد. انقباض مثابه و برونکواسپاسم نیز احتمالاً ناشی از اثر مستقیم این ماده روی عضلات صاف است. در حال حاضر شواهد موجود بیانگر آن است که بسیاری از اثرات زیست شناختی ذکر شده نتیجه تاءثیر این ماده روی گیرنده های TRH بافتی نیست بلکه از طریق به راه اندازی انتقال دهنده های عصبی دیگری نظیر سروتونین و دوپامین نقش خود را ایفا می‌کند (۴)؛ مع هدا برخی از اثرات عصبی - ماهیچه ای آن ممکن است ناشی از اثرات مستقیم این ماده باشد.

TRH و سیستم حرکتی

مدارک تشریحی، فیزیولوژیک و بیوشیمیایی روزافزونی دلالت بر نقش واسطه ای TRH در سیستم حرکتی دارد. در ابتدای بحث به مسیر تشریحی TRH در نخاع و وجود شبکه فراوانی از انتهای آکسونی مترشحه این ماده در اطراف نورونهای حرکتی آلفا، واقع در شاخ قدامی نخاع، اشاره گردید و ذکر شد که منشاء این راه نورونهای واقع در هسته های رافه در ناحیه بصل النخاع است. مطالعات انجام شده نشاندهنده آن است که مصرف TRH، روی نورونهای حرکتی آلفا اثرات تحریکی می‌گذارد، به طوری که، در خرگوش نخاعی

الیاف حسی بالا رونده است؛ به طوری که، در ناحیه گردن به صورت خلفی - طرفی و در قسمت های تحتانی در سطح قدامی این الیاف قرار می‌گیرد و با سه ناحیه شناخته شده در نخاع به شرح زیر سیناپس پیدا می‌کند (۲، ۳) :

۱. قسمتهایی در خلف مجرای مرکزی نخاع؛
۲. ستون نوروئی در شاخ میانی - طرفی نخاع که یاخته های پیش عقده ای (Preganglionic) سمپاتیک می‌باشند؛
۳. نورونهای حرکتی شاخ قدامی.

در واقع ارتباطات سیناپتیک ۲ و ۳ است که اثرات این ماده را روی سیستم عصبی خودکار و حرکتی مطرح می‌سازد؛ به طوری که، در شاخ قدامی نخاع و در اطراف نورونهای حرکتی آن انتهای آکسونی ترشح کننده TRH فراوانی را می‌توان مشاهده نمود که بدون شک می‌تواند معرف این ماده به عنوان یک نوروترانسمیتور (انتقال دهنده عصبی) یا مدولاتور (تنظیم کننده فعالیت نوروترانسمیتورهای دیگر) باشد.

این ماده به مقدار کم (0-100pg/ml) در سرم و مایع نخاع نیز یافت می‌شود، ولی سطح آن با فعالیت هیپوفیز یا بیماریهای سیستم عصبی از جمله (Amyotrophic lateral sclerosis) ALS، در ادرار نیز تاکنون مشخص نشده است.

لازم به یادآوری است که یاخته های ترشح کننده TRH در هسته های رافه محتوی سروتونین و ماده P نیز می‌باشند که نقش فیزیولوژیک این مواد در معیت TRH هنوز شناخته نشده است.

ساختمان و متابولیسم

TRH تری پپتیدی متشکل از سه اسید آمینه پیروگلوتامین، هیستیدین و پرولین است که به علت قطبیت ویژه ای که دارد در آب کاملاً محلول و در چربیها نسبتاً غیر محلول است و لذا از سد خونی مغزی به سختی عبور می‌کند. این ماده به سرعت در خون تجزیه و به هیستیدین پرولین آمید تبدیل می‌شود که ماده حاصله نیز تغییر شکل حلقوی می‌یابد و ترکیب فعال هیستیدین پرولین دی کتوپرازین (His-Pro) (DKP) را می‌سازد.

شناختی TRH به محیط کشت این نورونها سبب تسریع رشد آنها و افزایش سطح کلین استیل ترانسفراز به میزان ۱۶ برابر در این یاخته‌ها می‌شود (۶)؛ و نیز بی‌تأثیر بودن TRH روی نورونهای شاخ خلفی نشان‌دهنده اختصاصی بودن اثر این ماده روی نورونهای حرکتی است.

اثرات مفید TRH در ALS را اولین بار انگل (Engel) بر اساس یک مطالعه کنترل نشده بیان داشت (۱۱). این مقاله منجر به برگزاری کنفرانس‌های مطبوعاتی متعدد و نیز بحثهای جالبی در محافل پزشکی شد. از آنجا که از زمانی که درمانی برای یک بیماری صعب‌العلاج مطرح می‌شود تا زمانی که مطالعات دیگری مفید بودن یا بی‌فایده بودن آن را تأیید کند، مدت‌ها طول می‌کشد، در مورد ALS نیز تاکنون سالها طول کشیده تا بی‌فایده بودن درمانهایی، چون گوانیدین و زهر مار، بی‌فایده اعلام شده است. ولی در مورد TRH موضوع تا حدی متفاوت است زیرا به دنبال مقاله انگل تاکنون مطالعات چندی مطابق جدول زیر در این زمینه انجام شده و تعدادی از آنها نیز به نتایج مثبتی نظیر انگل رسیده‌اند.

در اینجا لازم است به مشکلات چندی که در راه این مطالعه وجود دارد اشاره شود.

۱. TRH در چربیها شدیداً غیر محلول است و از سد خونی مغزی به راحتی عبور نمی‌کند. از طرفی چون در خون نیز توسط آمینو پپتیداز تجزیه می‌شود، حتی موقعی که به

شده (قطع نخاع در راستای اولین مهره گردنی) TRH سبب تشدید بازتابهای تاکننده تک سیناپسی (۵) و در قورباغه سبب از بین رفتن قطبش (دپولاریزاسیون) در جسم نورون و ریشه‌های قدامی می‌شود. مع‌هذا چون اثر دپولا-ریزاسیون حاصله به کندی ظاهر می‌شود و نهایتاً "به تخلیه" نورونی منجر نمی‌شود، این تصور پیش می‌آید که TRH به صورت ماده‌ای واسطه‌ای غشای نورونی را برای اثرات تحریکی سایر انتقال‌دهنده‌های عصبی نظیر گلوتامات و آسپارات آماده می‌سازد. اثرات تحریکی TRH در انسان با تشدید موج F مشخص می‌شود و این یافته حاکی از آن است که برآمدگی میانی که خارج از سد خونی مغزی قرار گرفته ممکن است در تحریک یاخته‌های حرکتی شاخ قدامی نقش داشته باشد. با این حال اثر دپولاریزان (قطبش زدایی) این ماده در ریشه قدامی در حیوانات نخاعی شده بیشتر با اثرات موضعی TRH هماهنگی دارد.

در مورد اثرات این ماده روی سیستم حرکتی در سطوحی بالاتر از نخاع چیز زیادی نمی‌دانیم؛ تاکنون مشخص شده است که TRH روی برخی از نورونهای هرمی اثر تحریکی و روی برخی دیگر از آنها اثرات مهاری دارد. از نظر بالینی نیز مواردی از بهبود نسبی در علائم ناشی از ضایعات نورون‌های حرکتی فوقانی در بیماری ALS گزارش شده است. نکته قابل توجه، گزارش جدیدی از اثرات تروفیک این ماده روی کشت نورونهای حرکتی است؛ به طوری که، افزودن مقادیر دارو

AUTHOR	ROUTE	DOSE	DURATION	*PTS	RESULTS
Mitsumoto	IV	500mg	Acute	16	Neg.
Cracco	IV	10mg/kg	Acute	16	Pos.
Engel	IV	2-8mg/min	Acute	28	Pos.
Engel	SQ	150mg	Acute	7	Pos.
Munsat	IT	30-750mcg	Bolus	8	Pos.
Saida	IM	4mg QD	6 mos	6	Neg.
Saida	IT	5-1000mcg	?	5	Neg.
Engel	IV	2-10mg/min	156dose dys	23	Pos.
Engel	SQ	125-150mg	461 dose dys	41	Pos.

بیماری باشد .

سایر اثرات درمانی

۱. روانپزشکی . به علت اثرات تحریکی TRH روی سیستم عصبی مرکزی، در اوائل ۱۹۷۰ این ماده به عنوان ضد افسردگی مورد مطالعه قرار گرفت، ولی این مطالعات به علت مشکلاتی که داشت ادامه نیافت. با روشن شدن فارماکودینامیک این ماده در سالهای اخیر امید آن می رود که این مطالعات پی گیری شود (۷) .

۲. دژنراسانس (استحاله) نخاعی - مخچه ای . اثرات مفید درمانی TRH در این بیماری توسط سوبو (Sobue) بیان شد . نامبرده نشان داد که در ۱۴/۱ درصد از بیمارانی که روزانه ۲ میلی گرم از این ماده را به صورت تزریق عضلانی به مدت دو هفته دریافت کرده بودند بهبودی بالینی حاصل گردید، در صورتی که بهبودی در گروه شاهد در همین مدت ۴/۴ درصد بود (۸) . اثرات به دست آمده می تواند ناشی از مکانیسم کانکول آمینرژیک این ماده باشد .

۳. صدمات نخاعی . مدارک زیادی دلالت بر آن دارد که این ماده در ۲۴ ساعت اول پس از ضربه (۱۰) می تواند سبب تخفیف ناتوانیهای عصبی حاصله از صدمات نخاعی گردد . این اثرات حاصل خاصیت ضد پپتیدهای تریاکی و تشدید گردش خون نخاعی می باشد و در این زمینه این ماده بر نالوکسون و استروئیدها ارجحیت دارد (۱۰) . مکانیسم دیگر آن جبران اثرات حاصله از صدمه راه بصل النخاع این ماده است .

صورت تزریق درون سیاهرگی مصرف شود مقادیر ناچیزی از آن به مغز خواهد رسید .

۲. اندازه گیری دقیق بهبودی به دست آمده با وسائلی که در دست داریم عملی نیست، به طوری که، بروز بهبودی خفیفی در سیستم حرکتی می تواند از نظر بیمار محسوس باشد ولی ما با وسائلی اندازه گیری قادر نباشیم آن را نشان دهیم .

۳. بررسی بالینی انتقال دهنده های عصبی کار ساده ای نیست زیرا اثرات به دست آمده از آنها به مقدار ماده ای که مصرف می شود بستگی دارد و تعجب آور نیست اگر می بینیم که پس از بیان اثرات مفید L-Dopa در پارکینسون مقالات متعددی در رد این اثرات به چاپ رسید .

۴. سیر طبیعی ALS کاملاً شناخته شده نیست و این خود در درمان دارویی مزمن می تواند مسئله ساز باشد .

۵. دارویی ممکن است اثرات حاد و گذرا ایجاد نماید که با اثرات به دست آمده از درمان طولانی آن متفاوت باشد . لذا اگر درمان با TRH در کوتاه مدت بی نتیجه باشد هنوز نخواهد توانست اثرات درمانی آن را در دراز مدت نفی کند .

۶. در مطالعات اخیر از خوش بینی اولیه تاحدی کاسته شد، به طوری که، کاروشو (Caroscio) (۱۲) با بررسی دوازده بیمار و بروک (Brooke) (۱۳) با بررسی ۳۰ بیمار به این نتیجه رسیده اند که گرچه ممکن است سبب بهبودی موقتی در برخی از علائم بیمار - از جمله قدرت عضلانی - شود ولی در مجموع در این بیماری و سیر آن اثر قابل توجهی ندارد . با در نظر داشتن نکات فوق، امید می رود که نتایج به دست آمده از مطالعات گسترده تری که در آینده انجام خواهد شد راهگشای مهمی در درمان این

مراجع

1. Jackson IMD: Thyrotropin-releasing hormone (TRH). Distribution in mammalian species and its functional significance. In: Thyrotropin-Releasing Hormone. EC Griffiths and GW Bennett (eds). Raven Press, New York, 1983, pp 3-18
2. Kardon FC, Winokur A and Utiger RD: Thyrotropin-releasing hormone (TRH) in rat spinal cord. Brain Res 122:578, 1977
3. Mitsuma L and Nogimou T: Influence of the route of administration of thyrotropin-releasing hormone concentration in the mouse brain. Experientia 39: 620-622, 1983
4. Heal DJ, Pycock CJ, Youdim MBH and Green AR: Actions of TRH and its analogues on the mesolimbic dopamine system. In: Thyrotropin-Releasing Hormone. EC Griffiths and GW Bennett (eds). Raven Press, New York, 1983
5. Ono H and Fukuda H: Ventral root depolarization and spinal reflex augmentation by a TRH analog in rat spinal cord. Neuropharmacology 21:739, 1982
6. Schmidt-Achert KM, Askanas V and Engel WK: Thyrotropin releasing hormone enhances choline acetyltransferase and creatine kinase in cultural spinal ventral horn neurons. J Neurochem 43:586-589, 1984
7. Targum SD, Byrnes SM and Sullivan AC: The TRH stimulation test in subtypes of unipolar depression. J Affect Dis 4:29-34, 1982
8. Sobue I, Yamamoto H, Konagaya M, Iida M and Takayanagi T: Effects of thyrotropin-releasing hormone on ataxia of spinal cerebellar degeneration. Lancet I: 418, 1980
9. Faden AI, Jacobs TP, Smith MT and Holaday JW: Comparison of thyrotropin-releasing hormone (TRH), naloxone and dexamethasone treatments in experimental spinal injury. Neurology 33: 673, 1983
10. Faden AI, Jacobs TP and Smith MT: Thyrotropin-releasing hormone in experimental spinal injury: dose response and late treatment. Neurology (Cleveland) 1280-1284, 1984
11. Engel WK, Siddique T and Nicoloff JT: Effects on weakness and spasticity in amyotrophic lateral sclerosis of thyrotropin-releasing hormone. Lancet 1:73-75, 1983
12. Caroscio JT, Cohen JA, Zawodniak J et al: A double-blind placebo-controlled trial of T.R.H. in A.L.S. Neurology 36: 141-5, 1986
13. Brooke MH, Florence JM, Heller SL et al: Controlled trial of T.R.H. in A.L.S. Neurology 36:146-51, 1986