فصل ۲

نوروفیزیولوژی تریگرپوینت

۱. مقدمه

تریگرپوینت (TrP[1]) مایوفاشیال مبنای پذیرفته شده برای درد موضعی و ارجاعی سندرم درد مایوفاشیال (MPS[2]) است. علی‌رغم مطالعات اخیر در مورد تریگرپوینت، مکانیسم‌های واقعی توسعه و برطرف شدن علائم تریگرپوینت همچنان در حد حدس و گمان است. فرضیه یکپارچه سایمون، تصویری گسترده از مکانیسمی که باعث توسعه باند سفت[3] و درد ناشی از تریگرپوینت می‌شود ایجاد کرد اما جزئیات لازم که در واقع تریگرپوینت توسط آنها ایجاد می‌شود را کنار گذاشت. جزئیات بیشتر توسط گروین و همکارانش ارائه شده است اما بسیاری از جزئیات باند سفت، تریگرپوینت و سندرم درد مایوفاشیال مبهم باقی مانده است. از آن زمان، دیگران به ویژه برون و دامرهولت، این فرضیه‌ها را خلاصه یا به آنها اضافه کرده‌اند. با این حال، این پیشنهادها در سال‌های اخیر با مطالعات جدیدی همراه بوده است که برخی از جنبه‌های فرضیه‌ها را تأیید کرده‌اند، در حالی که موارد دیگر کاملاً در حد حدس و گمان باقی مانده‌اند. از جمله سوالات بی پاسخ می‌توان به مکانیسم‌های تاثیر سیستم عصبی سمپاتیک (SNS[4]) بر باند سفت، مکانیسم توسعه و حفظ باند سفت، مکانیسمی که منجر به اختلال صفحه انتهایی می‌شود، مکانیسم پاسخ انقباضی موضعی و مکانیسم برطرف شدن تریگرپوینت اشاره کرد. علاوه بر این، نقشی که بافت فاشیا در ایجاد و حفظ تریگرپوینت‌ها بازی می‌کند

---

1 . Trigger Point
2 . Myofascialpain Syndrome
3 . Taut band
4 . Sympathetic nervous system

باید توضیح داده شود که در فصل ۳ به آن پرداخته شده است. این سوال که چرا تریگرپوینت در بعضی از افراد گذرا است و در برخی دیگر ادامه دارد به اندازه کافی مورد بررسی قرار نگرفته است.

این فصل به طور خلاصه آنچه در مورد توسعه باند سفت شناخته شده است را مرور می‌کند که بنظر می‌رسد اولین علامت بالینی تریگرپوینت باشد. سپس، نقش تغییرات عملکردی در اتصال عصبی عضلانی (NMJ[1]) بررسی خواهد شد. نقش SNS آلفا آدرنرژیک نیز در نظر گرفته خواهد شد. کلسیم (Ca^{2+}) برای ایجاد پل عرضی بین مولکول‌های اکتین و میوزین برای انقباض عضله لازم است. بنابراین اختلال در مکانیسم جفت شدن تحریک_ انقباض (ECC[2])، و به ویژه این احتمال که یک پلی مورفیسم مؤثر بر کانال یونی کلسیم اصلی بتواند در حفظ و نگه‌داری باند سفت نقش داشته باشد، مورد بحث قرار خواهد گرفت. از آنجایی که آدنوزین تری فسفات برای حذف کلسیم از سیتوزول برای معکوس کردن پل عرضی اکتین میوزین لازم است، اثر تغییرات غلظت ATP، به ویژه در رابطه با پلی مورفیسم کانال‌های یونی دیگر، مورد بررسی قرار خواهد گرفت. علاوه بر این، بتا آدرنرژیک SNS، سطح کلسیم سیتوزولی را تعدیل می‌کند و نقش آن باید بررسی شود. در پایان، جهش‌هایی که منجر به پلی مورفیسم مرتبط با عملکرد کانال یونی می‌شود و در تنظیم غلظت سیتوزولی کلسیم مهم است، یک احتمال بزرگ برای توسعه و حفظ باند سفت در افراد خاص در نظر گرفته می‌شود.

۲. درک موجود از تریگرپوینت براساس شواهد

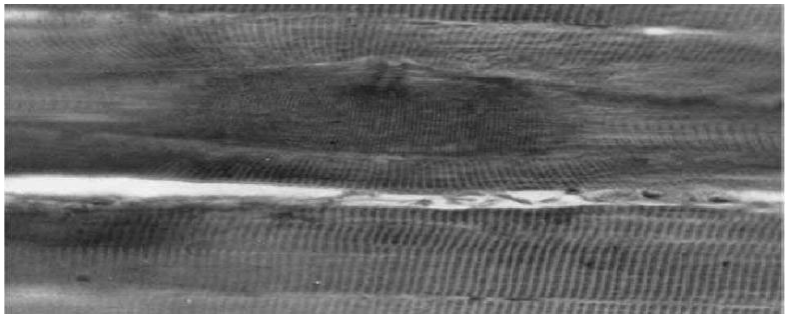
انقباض سگمنتال سارکومر

مشاهده باندهای عضلانی گسسته و حساس، منجر به این مفهوم شد که یک انقباض شدید موضعی سارکومر وجود دارد که می‌تواند به عنوان گره‌ای مجزا در عضله احساس شود. این مفهوم با بررسی فوتو میکروگرافی که توسط سایمون و استولوف از عضله سگ منتشر شد و نشان دادن منطقه‌ای از انقباض شدید سارکومر در زیر ساختاری که احتمالاً یک محل اتصال عصب به عضله است، تقویت شد (تصویر ۱-۲). این مشاهده به تلاش برای تکثیر مناطق کانونی انقباض سارکومر در حیوانات آزمایشی، در درجه اول با استفاده از یک مهار کننده آنتی کولین استراز منجر شد که کاملاً موفق نبوده است. با این وجود، مفهوم انقباض سگمنتال سارکومر منجر به جست و جوی مکانیزمی شده است که باعث انقباض پایدار سارکومر می‌شود و با

1 . Neuromuscular junction

2 . Excitation-contraction coupling

مشاهدات بالینی سازگار است. مطالعه منتشر شده‌ای وجود ندارد که نشان دهد مناطق انقباض شدید سارکومر، در مکان‌های تریگرپوینت در انسان یا حیوان رخ می‌دهد.



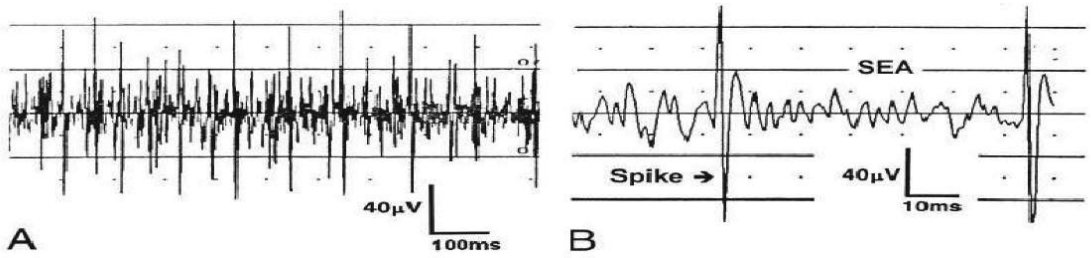
تصـویر ۱-۲. بخش طولی نمونه‌ای از گره‌های انقباضـی مشـاهده شده در بیوپسی عضلات سگ (در این کیس عضله گراسیلیس). یک نقطه بسیار حساس در یک باند سفت عضلانی به عنوان محل نمونه برداری انتخاب شد. این موارد، دو معیار اسـاسـی تریگرپوینت هسـتند. رگه‌ها (مربوط به طول سارکومر) نشان دهنده انقباض شدید تقریبا ۱۰۰ سـارکومر در قسمت گره فیبر عضلانی است. سارکومرها در دو طرف گره در مقایسه با سارکومرها با فاصله طبیعی در رشته‌های عضلانی که از پایین شکل عبور می‌کنند، کشیدگی جبرانی نشان می‌دهند. قطر فیبر به طور قابل توجهی در ناحیه گره افزایش یافته و به طور غیرطبیعی در دو طرف آن کاهش می‌یابد. بی نظمی سـارکولم در امتداد لبه فوقانی فیبر (در مرکز گره) ممکن اسـت یک صـفحه انتهایی باشـد. تاب برداشتگی تراز سارکومر در فیبرهای عضلانی مجاور نشان دهنده تنش‌های خالص در این فیبرها است که در نهایت ممکن است در انتشار این اختلال در فیبرهای عضلانی مجاور نقش داشته باشد.

الکتروفیزیولوژی تریگرپوینت

یک ویژگی الکترومیوگرافی (EMG) مشـخص از تریگرپوینت فعال وجود دارد که به عنوان نشـانگر تریگرپوینت اسـتفاده می‌شود. این ویژگی، ترکیبی از فعالیت سریع با دامنه کم سازگار با پتانسیل‌های کوچک صفحه انتهایی (MEPP[1]) است (اگرچه فرکانس بالاتر از آن است که معمولاً در MEPP مشاهده می‌شود) و فعالیت قله‌های متناوب با دامنه بالا به نام قله‌های صـفحه انتهایی (EPS[2]) که به طور کلی منفی هسـتند. فعالیت الکتریکی خود به خود (SEA[3]) تریگرپوینت (تصـویر ۲-۲) که توسـط هوبارد و برکوف توصـیف شده اسـت، به محلی با قطر ۱ تا ۲ میلی متر محدود می‌شـود و دارای تخلیه دامنه کم نسـبتاً ثابت حدود ۵۰

1 . Miniature endplate potentials
2 . End plate spike
3 . Spontaneous electrical activity

میکرومتر یا کمتر است، که توسط اسپایک‌های با دامنه بیشتر از ۵۰ تا ۱۰۰ میکرومتر نقطه گذاری می‌شود. همانطور که توسط ثبت EMG از عضله مجاور خارج باند سفت نشان داده شده است، SEA در عضله در حال استراحت وجود دارد. کوپه و همکارانش گزارش دادند تخلیه الکتریکی تریگرپوینت به عنوان مشخصه اختلال صفحه انتهایی با هر دو MEPP با ولتاژ پایین، تک فاز، پتانسیل‌های منفی، و EPS تا دامنه ۶۰۰ میکرو ولت، ابتدا منفی و ذاتا نامنظم است. این نویسندگان فعالیت الکتریکی را با فعالیت صفحه محرکه انتهایی مرتبط دانستند. اوجالا و همکارانش EPS را در تریگرپوینت گزارش کردند اما همچنان تخلیه‌های تکراری پیچیده (CRD[1]) را در برخی از تریگرپوینت‌ها یافتند. علاوه بر این، آنها گزارش دادند که EPSها به تریگرپوینت‌ها محدود نمی‌شوند. SEA برجسته‌ترین قسمت از باند سفت در ناحیه تریگرپوینت است، گستره محدودی در باند سفت دارد و طولانی مدت و پایدار است.



تصویر ۲-۲. ثبت نمونه‌ای از فعالیت‌های الکتریکی خود به خودی و اسپایک‌های ثبت شده از یک منبع فعال تریگرپوینت با دو سرعت اسکن متفاوت. A، ثبت با سرعت یکسان رفت و برگشت آهسته ۱۰۰ msec/div که توسط هوبارد و برکوف برای گزارش این فعالیت الکتریکی استفاده شده است. فقط اسپایک‌های قطب اولیه ناشناخته قابل تشخیص هستند. B، یک تقویت مشابه اما ۱۰ برابر سرعت بالاتر ۱۰ msec/div که در مطالعات بعدی توسط دیگران مورد استفاده قرار گرفت که همچنین مولفه noise با دامنه کم و همچنین قطب انحراف اولیه اسپایک‌ها را از نقاط منبع فعال مشاهده کردند. این اطلاعات اضافی برای درک منبع و ماهیت این پتانسیل‌ها از اهمیت اساسی برخوردار است.

مکانیسم SEA تریگرپوینت هنوز ناشناخته است اما به محل اتصال عصب عضله و صفحه محرکه انتهایی ناکارآمد نسبت داده می‌شود، گرچه هوبارد و برکوف و بعداً پارتانن و همکارانش بر این عقیده بودند که

1 . Complex repetitive discharges

منبع فعالیت، دوک عضله است و اینکه اسپیندل محل تشریحی اختلال است که خود باعث ایجاد تریگرپوینت و باند سفت می‌شود. این موضوع بعدا در این بخش با جزئیات مورد بحث قرار خواهد گرفت.

۳. اتصال عصبی عضلانی

باند سفت تریگرپوینت

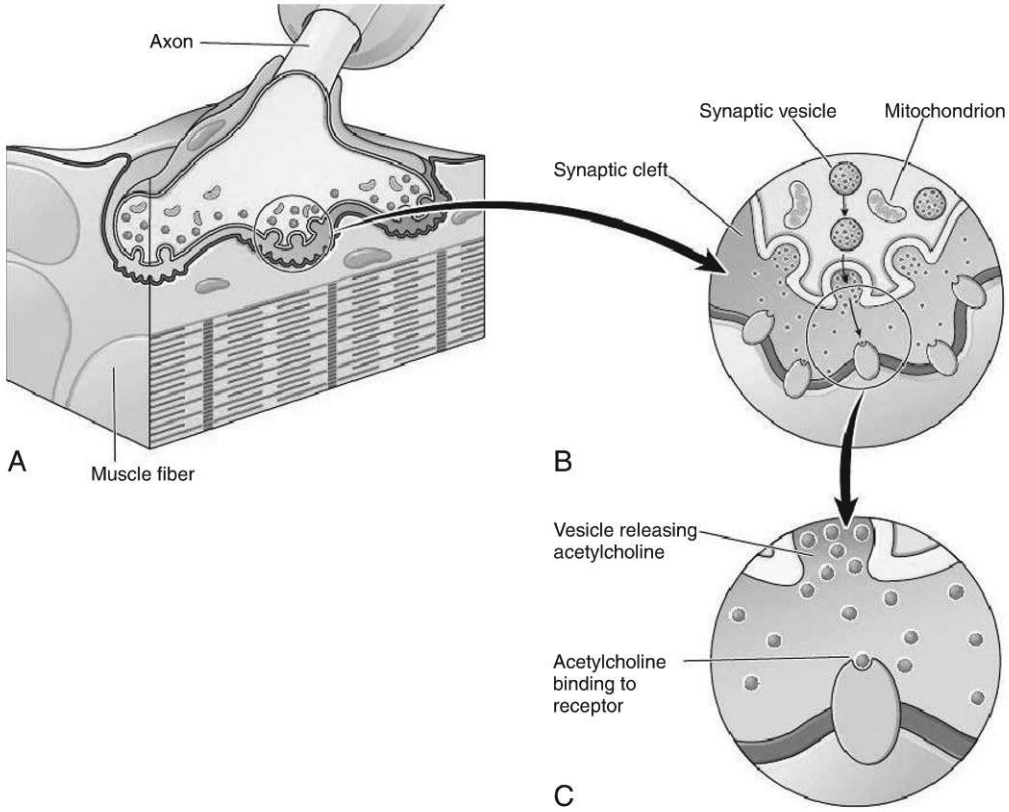
باند سفت گسسته تریگرپوینت[1] در عضله، یک باند متراکم[2] از عضله است که در سال ۱۹۹۷ با سونوگرافی توسط گروین و دورانلئو و سپس مدت‌ها بعد با تکنیک‌های مدرن و با وضوح بسیار بیشتر توسط سیکدار و همکارانش نشان داده شد. افزایش کارایی سیناپسی در محل اتصال عصب عضله می‌تواند باعث فعال شدن بیشتر صفحه محرکه انتهایی شود، اما به دلیل سایر مکانیسم‌های تنظیم کننده، که ترشح بیش از اندازه استیل کولین (ACh[3]) از عصب حرکتی را متوقف می‌کنند، نباید منجر به انقباض مداوم شود. غلظت استیل کولین در صفحه محرکه انتهایی، عامل اصلی در تعیین فعالیت این صفحه است که می‌تواند توسط چندین مکانیزم تعدیل شود. مرور مختصر روش آزادسازی استیل کولین و سپس اتصال آن با گیرنده استیل کولین، پایه‌ای برای درک مکانیسم‌های تنظیم کننده، که استیل کولین را در صفحه انتهایی حرکتی کنترل می‌کنند، ایجاد خواهد کرد.

Orthodromic Axon-Stimulus-Evoked Release

آزادسازی ارتودرومیک برانگیخته محرک آکسون استیل کولین در محل اتصال عصب عضله، یک انتشار کمی اما درجه بندی شده است (**"همه یا هیچ"** نمی‌باشد) که منجر به انقباض عضله از طریق دپلاریزاسیون غشای عضلانی در صفحه محرکه انتهایی می‌شود. استیل کولین آزاد شده از انتهای عصب حرکتی، از شکاف سیناپسی[4] عبور می‌کند و به گیرنده استیل کولین در صفحه محرکه انتهایی متصل می‌شود (تصویر ۳-۲). یک تعداد کافی از مولکول‌های استیل کولین متصل به گیرنده استیل کولین بر روی صفحه محرکه انتهایی، غشای عضلانی را دپولاریزه کرده و یک پتانسیل عملی ایجاد می‌شود که به درون فرورفتگی غشایی موسوم به توبول T نفوذ کرده و به سمت گیرنده دی هیدروپیریدین (DHPR[5]) واقع در غشای توبول T حرکت می‌کند (تصویر ۴-۲). سیگنال بین مولکولی از کانال‌های نوع L در غشای پلاسمایی به یک گیرنده ریانودینی

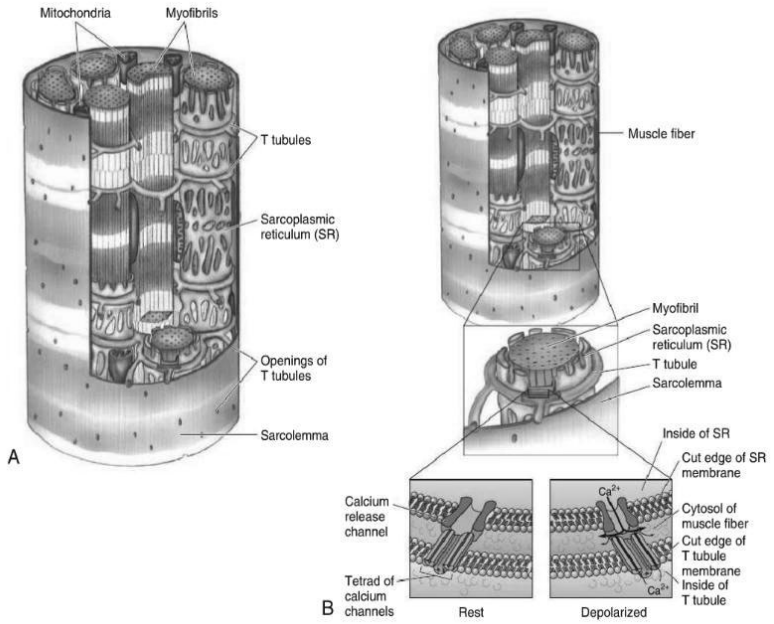
1 . Discrete TrP taut band
2 . Dense band
3 . Acetylcholine
4 . Synaptic cleft
5 . Dihydropyridine receptor

(RyR) کانال کلسیم که ۱۰ نانومتر آنطرف‌تر قرار دارد، منتقل می‌شود. گیرنده دی هیدروپیریدین به طور فیزیکی گیرنده ریانودینی کانال کلسیم واقع در شبکه سارکوپلاسمی (SR[1]) را مسدود می‌کند. دپولاریزاسیون غشایی، گیرنده‌های دی هیدروپیریدین را از روی گیرنده‌های ریانودینی از بین می‌برد که کانال‌ها را باز می‌کند و اجازه عبور کلسیم را از شبکه سارکوپلاسمی به سیتوزول می‌دهد، بنابراین غلظت کلسیم سیتوزولیک افزایش می‌یابد.



تصویر ۳-۲. محل اتصال عصبی عضلانی. A، سلول‌های عصبی و فیبرهای عضلانی در محل اتصال عصبی عضلانی با یکدیگر ارتباط برقرار می‌کنند. B، سیگنال‌های الکتریکی در امتداد آکسون حرکت می‌کنند و در انتهای آن وزیکول‌های سیناپسی را تحریک می‌کنند تا استیل کولین (انتقال دهنده عصبی) را به شکاف سیناپسی آزاد کنند. C، استیل کولین از شکاف سیناپسی عبور می‌کند و به گیرنده‌های سارکولم در رشته‌های عضلانی متصل، و باعث ایجاد تغییراتی در سلول عضلانی شده که باعث انقباض عضله می‌شود.

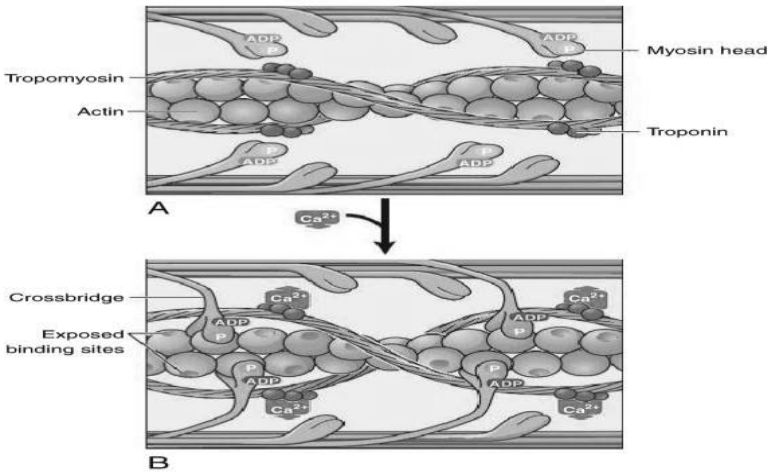
1 . Sarcoplasmic reticulum



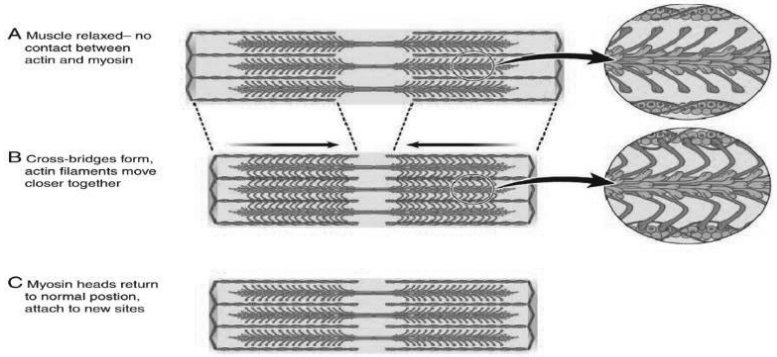
تصـویر٤-۲. A، سـاختار فیبر عضـلانی. توبول‌های T فعالیت الکتریکی را از غشـا سطحی به اعماق فیبر عضله هدایت می‌کنند. B، آزاد شـدن کلسیم از شبکه سارکوپلاسمی. دپلاریزاسیون غشای توبول‌های T باعث تغییرات سـاختاری پروتئین‌هایی می‌شـود که به کانال‌های کلسـیمی در شبکه سارکوپلاسمی متصل می‌شوند و باعث آزاد شدن کلسیم ذخیره شده در سیتوزول فیبر عضلانی می‌شوند.

کلسیم سیتوزولیک لازمه انقباض عضله

کلسـیم سیتوزولیک با تعامل با اکتین و میوزین از طریق تشکیل پل عرضی، باعث کوتاه شدن و انقباض سـارکرومر می‌شـود. محل اتصال اکتین روی سر میوزین است که توسط تروپومیوزین مسدود می‌شود. کلسیم به تروپونین متصـل شـده و باعث جابجایی تروپومیوزین می‌شـود. در نتیجه جابجایی تروپومیوزین، محل‌های اتصـال سـر میوزین آزاد می‌شـود (تصـویر ۵-۲). سـپس پل‌های عرضـی بین اکتین و میوزین ایجاد می‌شود (تصـویر۶-۲). تغییرات وضعیتی با خم شدن سر میوزین رخ می‌دهد. اتصال مکرر کلسیم به تروپونین و سپس آزادسـازی آن، منجر به حرکت تدریجی مولکول‌های اکتین روی میوزین می‌شود که همپوشانی دو مولکول را در پی دارد. اکتین توسط تیتین به خطوط Z سارکومر متصل می‌شود. با کوتاه شدن کمپلکس اکتین-میوزین، سـارکومر منقبض می‌گردد (تصـویر ۷-۲). این فرآیند با حذف کلسـیم به وسیله CaATPase و جذب آن در شبکه سارکوپلاسمی به پایان می‌رسد که نیاز به انرژی دارد. این انرژی توسط ATP فراهم می‌شود.



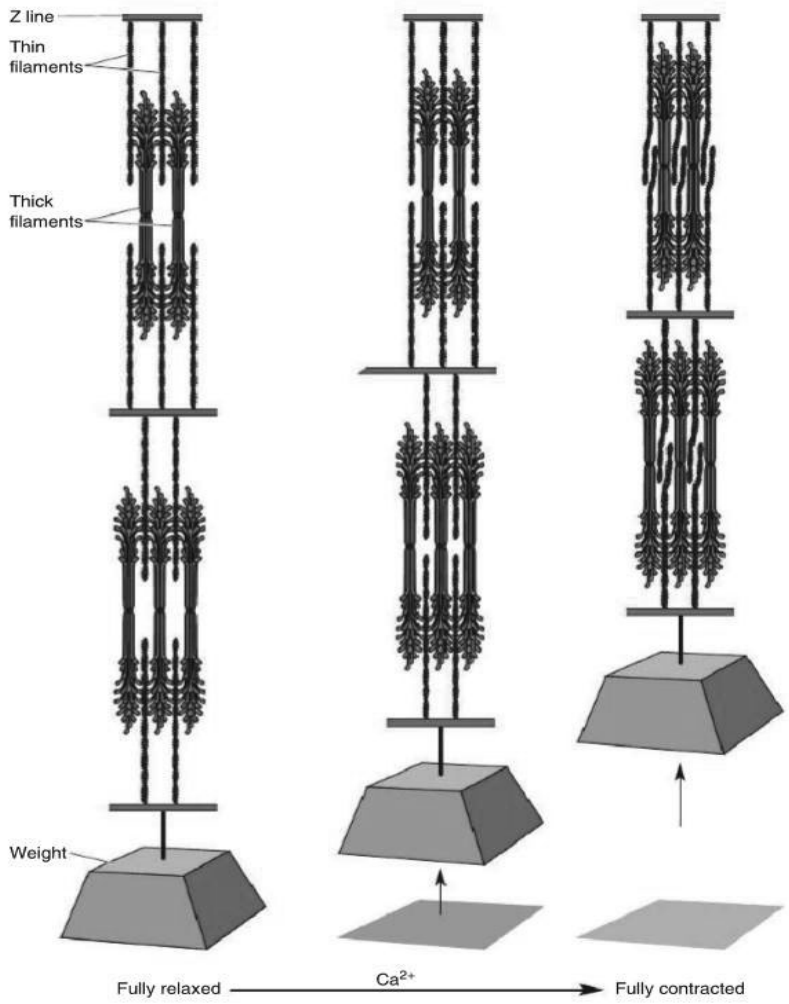
تصـویر ۵-۲. وقایع انقباض عضـله. A، در حالت اسـتراحت، رشته‌هایی از پروتئین‌های تروپومیوزین مکان‌های اتصـال روی اکتین را می‌پوشانند و از تعامل بین اکتین و میوزین جلوگیری می‌کنند. B، پتانسیل‌های عمل، کلسیم را به درون سـارکوپلاسم آزاد می‌کنند که به تروپونین متصل می‌شود. کلسیم پروتئین تروپومیوزین را تغییر شکل می‌دهد، مکان‌های اتصـال اکتین را در معرض اتصال قرار می‌دهد و باعث ایجاد پل‌های عرضی بین سر میوزین و اکتین می‌شود.



تصویر ٦-۲. مکانیزم کشویی فیلامانی[1]. A، قبل از انتقال پتانسیل عمل، هیچ پل عرضی‌ای، اکتین و میوزین را به هم متصـل نمی‌کند. B، به محض آشـکار شـدن مکان‌های فعال و اتصـال سر میوزین به اکتین، یک تکانه قوی[2] اتفاق می‌افتد. حرکت همزمان سـرهای میوزین، انتهای سـارکومر را به هم نزدیک می‌کند و باعث کوتاه شـدن عضله می‌شود. C، انرژی ATP سر میوزین را آزاد می‌کند و آنها را برای یک حرکت قوی دیگر آماده می‌کند.

1 . Sliding—filament mechanism

2 . Power stroke



تصـویر ۷-۲. مدل کشـویی - فیلامانی انقباض عضـله. با لغزیدن فیلامان‌های نازک به سـمت یکدیگر بر روی فیلامان‌های ضخیم، میوفیبریل‌ها کوتاه می‌شوند.

دپولاریزاسیون زیر آستانه[1]

مولکول‌های اسـتیل کولین که به مقدار ناکافی در صفحه محرکه انتهایی متصل می‌شوند تا یک پتانسیل عمل تولید کنند، همچنان قادر به تولید دپلاریزاسیون موضعی و زیر آستانه هستند که منجر به دپلاریزاسیون پخش شـونده غشـایی نمی‌شـود. با این حال، نشـان داده شده است که دپلاریزاسیون زیر آستانه کافی، باعث انقباض موضـعی سـارکومر در عضله قلب در مناطق با غلظت بالا کلسیم سیتوزولی می‌شود. انقباض موضعی

1 . Subthreshold Depolarization

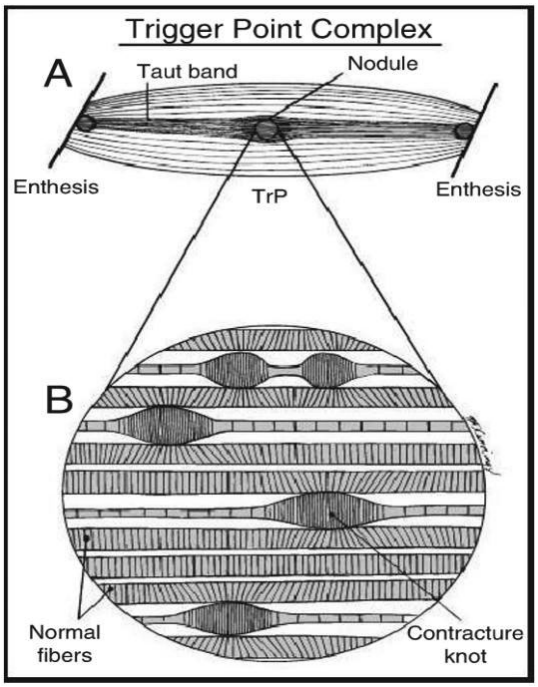
میوسیت قلب منجر به موجی از انقباض موضعی سارکومر می‌شود که در امتداد غشا عضله حرکت می‌کند. بنابراین، مشخص شده است که تعداد کافی از مولکول‌های استیل کولین در صفحه محرکه انتهایی، یک پتانسیل عمل ایجاد می‌کند که غشای عضلانی را دپولاریزه می‌کند و تعداد ناکافی مولکول‌های استیل کولین می‌تواند باعث ایجاد دپلاریزاسیون موضعی غشا شود.

٤. هیستوپاتولوژی تریگرپوینت

هیچ مطالعه قطعی هیستوپاتولوژیک (مطالعه تغییرات بافتی که در اثر یک بیماری ایجاد می‌شوند) از تریگرپوینت وجود ندارد. فرضیه یکپارچه، یک محل اتصال عصب عضله ناکارآمد را فرض می‌کند که باعث پیدایش چندین کانون موضعی از سارکومرهای بیش از حد منقبض شده[1]، می‌شود. تریگرپوینت در این مدل به عنوان محلی از انقباضات متعدد و موضعی سارکومر تصور می‌شود اما به نظر می‌رسد استفاده از اصطلاح کانترکچر مناسب‌تر باشد (تصویر ۸-۲). کار عضلانی بیش از حد و در نتیجه اورلود عضله، مانند انقباض اکسنتریک بیش از حد، یکی از مکانیسم‌های پیشنهادی تشکیل تریگرپوینت است. با این حال، عضله‌ای که تحت انقباض اکسنتریک قرار گرفته و عضله دچار سندرم درد عضلانی تاخیر یافته (DOMS[2])، یک کاندید دیگر است که احتمال دارد تریگرپوینت ایجاد کند. در مشاهده‌ای، سارکومرهایی منقبض شده در عضله ادداکتور لونگوس موش‌های تحت کشش اکسنتریک پیدا شدند اما فقط چند سارکومر متوالی کوتاه شده‌اند و هیچ یک با افزایش عرض فیبر عضلانی در محل سارکومرهای بیش از حد منقبض شده همراه نبودند. بنابراین این فرضیه که گره‌های انقباضی در تریگرپوینت عضله وجود دارد، توسط مطالعات مورفولوژیک در برخی شرایط که می‌تواند نقاط ماشه‌ای ایجاد کند، تأیید نشده است.

1 . Hyper contractured

2 . Delayed onset muscle soreness syndrome



تصـویر ۸-۲. شـماتیک مجموعه تریگرپوینت یک عضـله در قسمت طولی. A، تریگرپوینتی که در ناحیه صفحه انتهایی اسـت و شـامل گره‌های انقباضـی بی‌شماری است. B، نمای بزرگ بخشی از تریگرپوینت که توزیع پنج گره انقباضی و تأثیرات آنها بر سارکومرهای مجاور را نشان می‌دهد.

۱-٤ انتقال دهنده‌های عصبی

انتقال دهنده‌های عصبی پیش سیناپسی

انتقال دهنده‌های عصبی متعددی همراه با استیل کولین و موادی مانند ATP، پپتید مربوط به ژن کلسی تونین (CGRP[1]) و سـروتونین (۵ HT) از انتهای عصـب حرکتی آزاد می‌شـوند. اسـتیل کولین، انتقال‌دهنده منحصر به فرد همه سیناپس‌های عضلات اسکلتی است. ATP انتقال دهنده عصبی اصلی‌ای است که همراه با اسـتیل کولین آزاد می‌شـود. این ماده مانع آزادسـازی[2] کوانتای اسـتیل کولین از انتهای عصـبی عصـب برانگیخته[3] می‌شود.

1 . Calcitonin gene-related peptide
2 . Quantal release
3 . Nerve-evoked

آزادسازی غیر کوانتا استیل کولین (NQR[1])، نوعی آزادسازی است که در آن نیازی به برانگیخته شدن عصب نیست بلکه آزادسازی خود به خودی و مستقیم استیل کولین غشای انتهایی عصب است. برای رهایش هر میانجی عصبی، دو روش عمده وجود دارد. اولین روش اگزوسیتوز می‌باشد که در این فرایند میانجی عصبی در یک وزیکول ذخیره شده است و زمانی که غلظت کلسیم درون سلولی پیش سیناپسی افزایش پیدا کند این وزیکول می‌تواند به غشاء فیوز شده و محتویات خود را به فضای سیناپسی اگزوسیتوز کند (Quantal release). در روش دوم ممکن است میانجی فرصت نکند در وزیکول ذخیره شود یا میزان ساخت آن از ظرفیت وزیکول بالاتر است و ذخیره نمی‌شود. در این حالت، میانجی زمانی که می‌خواهد رهایش پیدا کند، چون در وزیکول نیست اصطلاحا به آن آزادسازی غیر وزیکولی[2] یا غیر کوانتا گفته می‌شود. مقدار این نوع آزادسازی خیلی کم است و نیاز به رسیدن پتانسیل عمل به انتهای آکسون نیست و عمدتا در حالت استراحت این رهایش در پایانه‌ها اتفاق می‌افتد از جمله رهایش استیل کولین از محل اتصال عصب عضله در حالت استراحت.

تصور می‌شود که آزادسازی غیر کوانتا استیل کولین، یکپارچگی عضله اسکلتی را حفظ می‌کند. با این حال، اگر استیل کولین غیر کوانتا بیش از حد معینی افزایش یابد، فرض می‌شود که می‌تواند دپلاریزاسیون موضعی غشایی و انقباض سارکومر در زیر صفحه محرکه انتهایی ایجاد کند. بنابراین تغییراتی که منجر به ایجاد تریگرپوینت می‌شوند را آغاز می‌کند. ATP همچنین آزادسازی غیروزیکولی (یا Nonquantal release) استیل کولین از نورون حرکتی را مهار می‌کند. تنظیم ترشح استیل کولین از کوانتا، از طریق هجوم کلسیم به انتهای عصب حرکتی از طریق کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ پیش سیناپسی تعدیل می‌شود. تنظیم غیر وزیکولی ترشح استیل کولین توسط منیزیم (Mg^{2+}) از طریق مسیرهای نیتریک اکسید (NO) و پورین مهار می‌شود. با این حال، انقباض شدید عضله ATP را تخلیه می‌کند، در نتیجه اثر بازدارنده آن بر آزادسازی استیل کولین از انتهای عصب کاهش می‌یابد.

۲-٤ آدنوزین تری فسفات و تئوری بحران انرژی سایمون

اثر ATP در ایجاد تریگرپوینت، به نقش آن در جذب مجدد کلسیم به شبکه سارکوپلاسمی نسبت داده شده است. با این حال، ATP تأثیر عمیقی بر آزادسازی غیروزیکولی استیل کولین دارد که ممکن است در تشکیل تریگرپوینت مهم باشد. نقش ATP و آزادسازی غیروزیکولی استیل کولین، به طور مفصل توسط

1 . Nonquantal release

2 . Non vesicular release

ویسکوسیل و همکارانش بررسی شده است. آنها دریافتند که رهایش غیر وزیکولی استیل کولین از انتهای عصب، حدود ۹۰٪ تا ۹۸٪ استیل کولین را در عضله در حال استراحت، تأمین می‌کند. رهایش غیر وزیکولی استیل کولین باعث تولید پتانسیل‌های کوچک صفحه انتهایی (MEPPs) می‌شود که افزایش فرکانس به طور مستقیم با افزایش ترشح غیروزیکولی استیل کولین در ارتباط است. ATP باعث کاهش ترشح غیر وزیکولی استیل کولین مستقل از غلظت کلسیم می‌شود. خستگی عضلانی شدید و هایپوکسی، هر دو غلظت ATP را کاهش داده و هر دو ترشح غیر وزیکولی استیل کولین و فرکانس MEPP را افزایش می‌دهند. ترشح غیر وزیکولی استیل کولین در منطقه صفحه انتهایی رخ می‌دهد البته در منطقه اطراف صفحه انتهایی[1] که استیل کولین استراز کمتری وجود دارد. مدل فعلی برای تشکیل تریگرپوینت این است که در ناحیه تریگرپوینت در عضله، مناطقی موضعی دچار هایپوکسی می‌شوند. بنابراین، غلظت ATP سقوط می‌کند و اثر تنظیم کننده و مهارکننده ATP بر رهایش غیروزیکولی استیل کولین در عضله در حال استراحت کاهش می‌یابد و سطح استیل کولین در مناطق صفحه انتهایی و اطراف صفحه انتهایی افزایش می‌یابد و باعث دپلاریزاسیون موضعی غشاء عضلانی و انقباض موضعی سارکومر می‌شود. به عبارت دیگر، کاهش سطح ATP باعث افزایش ترشح خود به خودی استیل کولین، احتمال بروز انقباض موضعی سارکومر، و فرکانس پتانسیل‌های کوچک صفحه انتهایی می‌شود که همه در تریگرپوینت دیده می‌شود.

۳-٤ اثرات پس سیناپسی: اثرات استیل کولین در صفحه محرکه انتهایی

فعالیت الکتریکی خود به خود (SEA) موجود در تریگرپوینت، که به آن نویز صفحه انتهایی[2] نیز گفته می‌شود، به دلیل اتصال استیل کولین به صفحه محرکه انتهایی ایجاد می‌شود. چندین دلیل احتمالی برای وجود استیل کولین بیش از حد در محل صفحه محرکه انتهایی توسط گروین و همکارانش خلاصه شده است که شامل موارد زیر است:

۱) افزایش رهایش استیل کولین از انتهای عصب حرکتی
۲) کاهش تجزیه استیل کولین در مایع خارج سلولی شکاف سیناپسی
۳) افزایش تعداد گیرنده‌های استیل کولین که محل‌های اتصال استیل کولین را فراهم می‌کند
۴) کاهش حذف استیل کولین از گیرنده‌های آن در صفحه محرکه انتهایی

1 . Peri-endplate
2 . Endplate noise