

الأسباب العضوية للمتلازمات الفصامية

الدكتور جورج خزعل*

□ ملخص □

يحتل مرض الفصام مكانة هامة في الطب النفسي منذ زمن طويل، لأنه يصيب الفرد بشكل خطير، وبالتالي المجتمع، ولهذا السبب فقد دُرُس بشكل واسع من قبل الأطباء النفسيين واختصاصيين آخرين. وقد انسم هؤلاء بشأن سبب هذا المرض، فالبعض يتحدث عن أسباب نفسية واجتماعية وعائلية واقتصادية... الخ. فيما يؤكد آخرون على الطبيعة العضوية له. وهكذا قامت عدة محاولات للبحث عن سمّة نوعية أو شذوذ مميز بشكل كاف لمرض الفصام حتى يمكن تمييز الفصامي عن العصابي أو عن الرجل الطبيعي. لم تصل هذه الأبحاث في الوقت الحاضر إلا إلى نتائج جزئية، وأحياناً متناقضة، على كل حال ليست أبداً نوعية. إن نقص الأدوات التشخيصية يعيق الدراسات الحيوية الهادفة لإيجاد محددات عضوية لهذه النفاسات. لقد بدأ الشك التشخيصي مع (kraepelin) الذي عرف الوحدة التصنيفية للعتة الباكر كمرض يظهر فيه معقدٌ مميز من الأعراض وإنذار بشكل عام عجزي، مع وجود سبب عضوي دماغي، رغم أن هذا الأخير غير معروف.

* الدكتور جورج خزعل مدرس في قسم الأمراض الباطنية بكلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

فمن بين العوامل العضوية المتهمة في
إمراضية الفصام نجد:

أولاً: العوامل الوراثية:

من المتوقع وجود عدة فصامات،
ويتواجد الفصام بين السكان بشكل واحد
تقريباً في كل البلاد وبنسبة تتراوح حول
الـ(1٪). وعندما ندرس عائلات الفصامين
نجد معدلاً أكثر ارتفاعاً، إذ يوجد خطر عائلي
خاص بالفصام، وهذا يعني إما عاملاً وراثياً أو
استعداداً ثقافياً.

1- الدراسات العائلية:

أجريت عدة دراسات عائلية منذ عام
(1911) وحتى الآن، ففي عام (1967)
قامت السيدة (Zerbin-Rüdin) بتحقيق
حول 25/ دراسة سابقة تثبت جيداً الخطر
العائلي للفصام. وبأخذ هذا التحقيق مع
إضافة بعض العناصر عليه وجد
(M. T. و R. VANDERMEY)
(TSUANG) عام (1980) أن خطر المرض
الأكثر ارتفاعاً بالنسبة للفصام عند التوائم
وحيدة الزيجوت (7,57٪) وبعد ذلك عند
الأطفال لأبوين فصامين (6,36٪) ثم الإخوة
والأخوات لوالد فصامي (8,13٪)، عند طفل
من فصامي (3,12٪)، عند توأم ثنائي
الزيجوت من نفس الجنس (12٪) إخوة

وأخوات (5,8٪)، وتوأم ثنائي الزيجوت من
جنسين مختلفين (6,5٪) الأقرباء (4٪) وأخيراً
عند الأخوال والعمات وأولاد الأخ والأخت
وبنات الأخ والأخت والأحفاد وأنصاف
الإخوة وأنصاف الأخوات والأولاد وبنات
العم يتراوح الخطر المرضي بين (2و3٪).

لقد أجريت عدة دراسات عائلية
للبحث عما إذا كان من الممكن إيجاد شكل
سريري للفصام يتميز ببعض الصفات الوراثية.
وجد (TSUANG) وزملاؤه عام 1974 أن
الخطر المرضي للفصام كان أكثر ارتفاعاً في
عائلات الفنديين منه في عائلات الزورانيين
(9,13٪ إلى 2,7٪). وفي دراسة أحدث وجد
(CH. SCHARF و J. ANGEST)
ETTER أن النقل هو أكثر تجانساً إذا وجد
فصامين فنديين أكثر في عائلات الفنديين،
وزورانيين أكثر في عائلات الزورانيين وفي
دراسة أخرى أجريت مر قبل MAC
(CABE و FOWLER) عام (1972)
وجد الباحثان أغلبية في السوابن الفصامية عند
عائلات المفترضين من ذوي إنذار سيء،
وأغلبية في الاضطرابات الرجذانية عند
عائلات المفترضين من ذوي إنذار جيد. فيما
يتعلق بالنفاس الفصامي-الوجداني الموصوف
من قبل الانكلوساكسون، يشكل هذا النفاس
بالنسبة للعديد من المؤلفين زمرة تصنيفية
مستقلة وراثياً عن الفصام وعن النفاس

الموسى الهمودي. ومع ذلك يعتبر معظم المؤلفين الحديثين هذا التناذر كزمرة متماثلة وراثياً تنتمي أحياناً للفصام وأحياناً أخرى للنفاسات الوجدانية.

2- دراسات التبني:

هدف هذه الدراسات هو استبعاد الأهمية المحيطة للقرابة وتأكيد السبب الوراثي.

قام (KETY) وفريقه بدراسة مهمة في كوبنهاغن بين عامي (1963-1975) إذ أخذ هؤلاء المؤلفون 33 مريضاً فصامياً مفصولين عن عائلاتهم الحيوية، ودرسوا في نفس الوقت العائلات الحيوية والعائلات المتبنية. وبالتوازي أخذوا 33 طبيعياً كانوا متبنين من عائلات أخرى (وهنا أيضاً درسوا العائلات الحيوية والمتبنية) ف فيما يتعلق بالمجموعة الأولى كانت نسبة حدوث الفصام (9,13%) عند الأقرباء الحيويين مقابل (7,2%) عند الأقرباء المتبنين. أما من جهة المجموعة الثانية فقد كانت نسبة حدوث الفصام (4,3%) عند الأقرباء الحيويين مقابل (5,5%) عند الأقرباء المتبنين.

فمن خلال هذه النتائج يمكن تأكيد العامل الوراثي بشكل جلي.

3- دراسات التوائم:

إن نسبة التطابق في الفصام عند التوائم وحيدة الزيجوت والتي لا تزيد عن

(59%) تظهر محدودية العامل الوراثي. لكن الفرق الثابت مع نسبة التطابق عند ثنائيي الزيجوت (أقل من 11%) يسمح بتأكيد وجوده.

من المهم (عندما يكون التوأمين فصامين) أن نقارن التشخيص. فالأشكال السريرية للفصامين ليست دائماً هي نفسها (الهذيان والأعراض ليست واحدة، وكذلك التطور ليس نفسه) فيما يتعلق بالنفاسات الطفلية، لا يبدو الانطواء على الذات أكثر تردداً في عائلات الفصامين، وعكس ذلك عند دراسة عائلات الانطوائيين لا نجد فصامين بشكل كبير.

في العائلات التي يفترض فيها الفصام نجد بالإضافة للفصامين كثيراً من الأفراد المصابين باضطرابات طبية نفسية مختلفة.

اقترح (S.S. LKETY) عام (1968) استعمال تعبير "طيف الفصام" لتعيين مجموعة من الاضطرابات التي تصادف في عائلات الفصامين. ومن بين هذه الاضطرابات نجد:

- حالات فصامية ظاهرة بشكل غير قابل للنقاش.
- حالات فصامية لا نموذجية: عصابية كاذبة، خفية، بسيطة، حالات حدودية "BORDER-LINE".
- نفاسات هذيانية غير فصامية: هجمة هذيانية، هذيان زوري.

بشكل أكيد، وكذلك فإن طبيعته وأهميته وانتظامه تحتاج لإيضاح أكثر.

ثانياً: اضطرابات البُنيات الدماغية:

1- الأمراض النسيجية:

يشاهد وبشكل منتظم اضطرابات عصبية في دماغ الفصام مرضى مثل غياب خلايا قشرية، ودباق الدماغ البيئي، لكن هذه الاضطرابات ليست نوعية، وتباين بحسب الدراسات، وجد في عدة دراسات مرضية عصبية ضموراً في دودة المخيخ وشنوذات وتشعبات تغصنية للخلايا الهرمية التابعة للحُصين ونقصاً في قطر أعصاب غولجي نموذج II في النواة (accumbens). يجب النظر إلى هذه الدراسات بعين الشك لأنه من غير المؤكد أن نجد تنازراً متغائراً بشكل كبير يمكن أن يكون سببه اضطراباً عصبياً مرضياً نوعياً في منطقة معينة للجسملة الخوفية. وجد (BIGELOW) وزملاؤه أن الأجسام الثغنية عند الفصامين ذوي البدء المبكر (استشفاء قبل عمر 30 سنة) كانت أكثر ثخانة من الأجسام الثغنية عند الفصامين ذوي البدء المتأخر، الأجسام الثغنية عند مختلف الشواهد المصابين بأمراض عصبية أو طبية نفسية. هذه الدراسة هي في صالح الفرضية النصفية للفصام وهي مبنية على أساس عدم التناظر الوظيفي لنصفي الكرة المخيتين.

• شخصيات مرضية غير عصابية: زورية، مضادة للمجتمع "سيكوباتية" مؤهبة للفصام.

• شخصيات عصابية، عصابات، اكتئاب.

• حالات كحولية.

في الوقت الحاضر لم يعد هناك حديث عن استعداد وراثي للفصام وإنما عن استعداد وراثي لمجموعة من الاضطرابات من بينها نجد مرض الفصام.

4- نظام الـ HLA والفصام:

هناك ثلاث دراسات تظهر اختلافات ذات دلالة بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة. الأولى قام بها (JULIEN) وزملاؤه في مرسيليا حيث وجد أن هناك سيطرة للمجموعة أيل Ag عند الفصامين والثانية قام بها (EBERHARD) الذي وجد أيضاً المجموعة Ag. والثالثة قام بها (IVANY) وزملاؤه إذ وجدوا المجموعة A28.

لقد كانت بعض الدراسات سلبية بشكل صريح (دراسة GOUDEMAN في Lille ليل) أما الدراسات الأخرى فكانت قابلة للنقاش.

وبالمقابل من الصعب الوصول في الوقت الحاضر إلى نظرية وراثية وحيدة للفصام بالرغم من تأكيد وجود العامل الوراثي، ولا تبدو طريقة الانتقال معروفة

2- تصوير البطينات الغازي (P.E.G):

بالرغم من محدودية هذه الدراسة، كالمظاهر الخادعة، وصعوبات وضع المعايير القياسية لهذا الإجراء، يبدو أن هناك عدداً من المشاهدات التالية:

- توسع في البطينات عند بعض الفصامين.
- تشارك الضمير الدماغى مع إنذار عَجْزِي أو مع سير مرضى سيء.
- الضمور القشري في عدد محدود من الحالات ولا يتشارك مع توسع الجملة البطينية.

3- التصوير المقطعي بالحاسوب: (الذي حل مكان تصوير البطينات الغازي في كثير من الحالات منذ حوالي 10 سنوات).

يمكن القول إنه عند مرضى الفصام الزمن اضطرابات كشفت بهذه الطريقة ولوحظت بالمقارنة مع مجموعة شاهدة. تكون هذه الاضطرابات من ازدياد حجم البطينات، وبدرجة أقل من ضمور قشري. فانطلاقاً من هذه المعطيات، وبفعل كون المرضى الزمنيين يستجيبون بشكل أقل للمنبطات العصبية، افترض (CROW) عام (1980) وجود نموذجين من الفصام.

- نموذج (1): ويمثله الفصام الحاد ويتميز نسبياً بأعراض إيجابية أكثر مشاهدة (توهمات، هلوسات... الخ)، ويمكن للإمراضية أن تكون ناجمة عن فرط فاعلية دوبامينية (CROW) وزملاؤه (76-77)

وهنا تستجيب الأعراض بشكل جيد للمنبطات العصبية.

- نموذج (2): ويمثله الفصام الزمن وزيادة نسبية بالأعراض السلبية (حركية بطيئة، انطواء على الذات). هنا تعتمد الإمراضية بشكل أقل على النقل المقوي للدوبامين منها على التشوه في البنية الدماغية الذي يمكن أن يكون ناتجاً عن انتان في الجملة العصبية المركزية (CROW) (1978) و CROW وزملاؤه (1979)، (TREL) وزملاؤه (1979)، (ALBRCHT) وزملاؤه (1980). يستجيب هذا النوع بشكل أقل للمنبطات العصبية، وله إنذار أسوأ.

4- أبحاث في تخطيط الدماغ الكهربائي (EEG):

يوجد عند الفصامين عدد أكثر من المخططات غير الطبيعية بالمقارنة مع الأشخاص الطبيعيين، وتختلف نسبة هذه المخططات كثيراً حسب المؤلفين. من الصعب تصنيف المشاهد غير الطبيعية ولكن يمكن تقسيمها كالتالي:

- ظهور منتشر أو موضع في مختلف الأقسام لأشكال متنوعة ذات فعالية بطيئة.
- يمكن أحياناً مشاهدة مخططات من النوع النوبي والذي يطلق عليه "صرعي أو صرعي كاذب"، ولكن هذا لا يسمح

باستخلاص وجود قرابة بين هذه الحالة والصرع.

• ظهور متزايد لأنظمة سريعة وخاصة المشهد المسمى من قبل (DAVIS) والذي أطلق عليه "Chopy-Rythme" والمقصود فيه فعالية سريعة من 26-50 د/ثا والسعة منخفضة نسبياً 5-10 ميكروفولت.

- مشاهد مختلفة مختلطة:

بالرغم من وجود هذه المشاهد المختلفة الشاذة لم يمكن إثبات وجود مخطط دماغي كهربائي نوعي ومميز لمرض الفصام، بالإضافة إلى ذلك يمكن الاعتقاد بأن هذه التغيرات قد تكون نتيجة للمرض.

فيما يتعلق بتسجيل مخطط الدماغ الكهربائي أثناء النوم يمكن القول بأنه خلال بعض مراحل المرض توجد تبدلات تركيبية للنوم، لكن المشاهدات متضاربة وغير متفقة بالنسبة للنوع، وهذه التغيرات أيضاً يمكن أن تكون نتيجة للمرض.

بالنسبة للكمون المستدعي البصري والسمعي، من المهم أن نعلم أن هناك سلسلة من الباحثين الذين استطاعوا إثبات تبدل في بعض المعايير لهذه الكمونات عند الفصامين، أما الأخرى فقد بقيت بدون تبدل.

يوجد أيضاً توارٍ بين التحسن السريري وميل بعض المعايير المتغيرة لكي تصبح قيماً تشاهد عن الأشخاص الطبيعيين. استعمل بعض الباحثين تقنية الكمون المستدعي البصري للوصول إلى نتائج يبدو أنها تدل على وجود شذوذات في نصف الكرة الأيسر عند الفصامين، فعند البعض منهم تسيطر الشذوذات في المنطقة القفوية اليسرى، عكس الصدغيين الذين يمكن أن نشاهد عندهم سيطرة للأعراض الوجدانية.

ثالثاً: الاضطرابات الاستقلابية والغدية:

1- الصيب الدموي الدماغي الموضع:

شاهد عند بعض مرضى الفصام، وفي حالة الراحة، توزع تحت جبهية للصيب الدموي الدماغي الموضع، وهذا يعني أن الصيب الدموي هو أضعف في المناطق الجبهية عند بعض المرضى منه عند أشخاص طبيعيين وهذا يمكن أن يكون مرتبطاً بدرجة عدم الفعالية وبالانطواء وبالأعراض التخشبية للمرضى. ويعزى ذلك لشدة اضطرابات الوظائف الإدراكية، وقد لوحظ أن استعمال وعيار المثبطات العصبية لا يمارس أي تأثير على ذلك. وبالنتيجة يمكن القول إن الصيب الدموي الدماغي الموضع عند الفصامين هو تقريباً معاكس لما هو عليه عند الطبيعيين.

2- تصوير الغلوكوز الدماغى:

[تعتمد هذه التقنية الحديثة على مبدأ (SOKOLOFF) وزملائه عام 1977، إذ استعملوا 2- ديزوكسي غلوكوز المعلم بال- C^{14} وهذا يسمح بقياس كمية الغلوكوز الموضع لمساعدة التصوير المقطعي الذي يعتمد على إرسال البوزترونات].

سمحت هذه الطريقة الحديثة بإيجاد نقص واضح في استخدام الغلوكوز في المناطق الجبهية عند المرضى الفصامين، وهذا يتطابق مع نتائج قياس الصيبب الدموي الدماغى الموضع.

من جهة أخرى وجد (BUCHSBAUM) وزملاؤه عام 1982 فعالية منخفضة خاصة في النواة المذنبة اليسرى.

يمكن لهذه المعطيات أن تُفسر على أنها تظاهرة لاضطراب وظيفي دوباميني قشري وتحت قشري (كون القشر الجبهى والنواة المذنبة يحتويان على نظام مقو للدوبامين).

3- اضطراب استقلاب السيرين-غليسين:

أظهرت دراسات بيولوجية وسريرية أنه يصادف بين مجموعة تشخيص النفاسات الفصامية الوجدانية مجموعة من المرضى يقدمون في بدء نفاساتهم اضطرابات مميزة في الإدراك الحواسى، وتحرض عندهم جرعات

مرتفعة من السيرين أو الغليسين أعراضاً لنفاس دوائى وأحياناً حالة نفاس صريح (PEPPLINKHVIZEN) 1983. إذا يمكن الافتراض أن اضطراباً في استقلاب السيرين-غليسين قد يكون مسؤولاً عن ظهور نفاسات معينة.

وبالرغم من عدم وضوح الآلية الحيوية الدقيقة، أو المادة المولدة للنفاس المسؤولة فقد أصبح بالإمكان الآن تحديد، وبشكل حيوي دقيق، تحت مجموعة من المرضى المصابين بنفاسات حادة ويمكن تفعيل الانتكاسات بمساعدة إجراءات غذائية بسيطة نسبياً.

4- فرضيات نقل الميتيل:

افترض (HARLEY-MASON)

عام 1952 ولأول مرة أنه يمكن لاضطرابات في عملية نقل الميتيل للكاتيكولامينات أن تعطي مواداً مولدة للنفاس، وتعتمد فرضيته على كون المادة المولدة للهلوسة ميسكالين متقاربة من 3، 4 ديميتوكسي فينيل إيتل أمين (D.M.P.E.A.)، وهذا المركب يظهر في حال متيلة غير طبيعية للكاتيكولامين ويحدث عند الحيوان حالة تخشبية. ومن هنا افترض (SMYTHYES و OSMOND) عام 1952 أن الفصام يمكن أن يُسبب بمتيلة غير طبيعية للكاتيكولامين الموجودة بكثرة والذي يتحرر تحت تأثير الشدة وتظهر بالنتيجة مواد

مشابهة للميسكالين كـ (D.M.P.E.A.) بعد عدة سنوات وبعد اكتشاف الاندولامين سيروتونين أُثبت أيضاً وجود مشتقات للاندولامينات الممتيلة تُحدث تأثيراً مهلوساً مميزاً كالـ ن، ن - ديميتيل تريتامين (D.M.T) والبسيلوسين (SZARA) 1956 (SZARA) وزملاؤه 1966.

إذاً يمكن الافتراض أن الفصام مرض قد يظهر عقب تراكم غير طبيعي للكاتيكولامينات أو الأندولامينات N أو O ممتيل التي لها تأثير نفاسي.

5- استقلاب الطاقة والفوسفات:

وجد أنه في شروط الاستشفاء أو بنظام مشابه أن منحنيات التحمل الغلوكوزي كانت ناقصة السكر بشكل واضح عند الفصامين. فقد كان سكر الدم مختلفاً تماماً من شخص لآخر، وكانت الحساسية للادرينالين زائدة. تأتي هذه الاضطرابات من فرط وظيفي لجملة الدماغ البيئي - النخامي - الكظري. ويمكن لهذا النقص في تحمل هيدرات الكربون أن يُعزى حسب (LONGO) إلى اضطراب في الوظيفة الكبدية، وكان (ALTSCHULE) قد لاحظ أيضاً استقلالاً غير طبيعي للاكتات. بالإضافة إلى ذلك اعتبرت الحساسية المتزايدة للادرينالين والميل لنقص سكر الدم كظواهر لتأثير الشدات النفسية.

أظهر (J. R. SMYTHIES) أن بلاسما الفصامين قد تحتوي عاملاً يزيد من سرعة تحويل الـ A.T.P والـ A.D.P والفروكتوز 1-2 فوسفات في الكريات الحمر، ويمكن له أن يمنع أيضاً الأنسولين من زيادة سرعة التحويل هذه.

لقد وجد (ALTSCHULE) ومدرسته عند الفصامين وكذلك في النفاس الهوسي الهمودي بالإضافة إلى زيادة إنتاج الحمض اللاكتي زيادة في محتوى الحمض البيروسوكسينك والحمض الليموني وحمض α ستيو غلوكاميك في بلاسما مرضى الفصام، وهذا يدل على أنه عند الفصامين يوجد عامل أو عدة عوامل يمكن أن تثبط الاستقلاب الهوائي مفضلة طريق البينتوزات. أما من جهة الفوسفات فقد استطاع عدة مؤلفين إظهار أن العلاقة A.T.P/A.D.P في الكريات الحمر تزداد عند الناس الطبيعيين وتنقص عند الفصامين.

6- الاضطرابات الغدية:

تبدو وظيفة الغدة الدرقية متناقصة عند الفصامين (SIMPSON) 1966 وبدراسة الفاعلية القشرية الكظرية لم يمكن كشف فرط فعالية ادرينالينية. لقد وجد (ROMANOFF) فرقاً في الإفراغ البولي لمسـتـقلبات الكورتـيزون، والتتراهيدروكورتيزون والتتراهيدروكورتيزول

استقلاب الحمض الأسكوربي، وبالتالي إلى استقلاب الأدرينالين ومشتقاته.

كشفت بعض الدراسات وجود علاقة سلبية بين الفصام والآفات الأليرجيائية التي ترجع إلى تشويش في إعادة التفعيل المناعي، وهذه الآفات تتغير ثانوياً بالمعالجة بالثبطات العصبية.

8- فرضية الدوبامين:

- وقفة تشريحية-فيزيولوجية:

يوجد على الأقل سبع طرق مقوية للدوبامين، منها أربعة عولجت بشكل جيد وهي:

1- الجملة السوداء-المخططة: يوجد الجسم الخلوي في المادة السوداء وتنتهي المحاور في أعصاب النواة المذنبة والإنبّة. دورها الفيزيولوجي هو تنظيم الوظيفة الحركية خارج الهرمية.

2- الجملة الحديدية-القمعية: تبدأ في الوطاء وتنتهي في الطبقة الخارجية للتوء المتوسط تحت النخامة، وهي مسؤولة عن السيطرة على الإفراز العصبي-الغدي (برولاكتين، G.H، F.S.H.... الخ).

3- جملة الدماغ المتوسط-الخوفية: ينشأ هذا الطريق من المنطقة المسماة A10 جانب المادة الرمادية وينتهي في عدة نويات خوفية (الحديدات الشمية، ونواة الخط الانتهائي، والـ accumbens) يمكن

بين مرضى الفصام المقيمين في المشفى والأشخاص الطبيعيين. ولوحظ مع ذلك وجود قيم في الهيدروكورتيزون أكثر ارتفاعاً من الطبيعي في الفصام والنفاسات.

لم يستطع بعض المؤلفين كشف خلل في الفاعلية الأدرينالينية القشرية عند الفصامين، بالمقابل فقد حصل (SACHAR) وكذلك (REY و WILLCOX) عام 1964 على زيادة في الإفراز البولي للـ 17- هيدروكسيكورتيكوستيروئيد وبالتالي للفيلكو كورتيكويثيد أثناء ظهور الأطوار الفعالة (هياج، قلق شديد)، وكان لهذا الإطراح ميل للانخفاض في الأطوار الهامدة (BUNNY)، وعندما يحصل التوازن النفسي يميل الإفراز لأن يصبح طبيعياً، وقد يهبط أحياناً إلى تحت الوسط.

يلاحظ (SACHER) أنه بالتوازي مع ارتفاع اطراح الكورتيكوستيروئيدات يوجد زيادة في إفراز النورأدرينالين الذي يمكن أن يعزى إلى دفاع العضوية ضد الاضطرابات النفسانية.

7- اضطرابات استقلابية أخرى:

أظهر (VAN DERKAMP) أن مرضى الفصام يستقبلون حمض الأسكوربي بأسرع عشر مرات من الأشخاص الطبيعيين، ويمكن التفكير في أن الاضطرابات النفسانية عامة ربما تعزى في بعض الحالات إلى خلل في

اعتبار اضطراب هذه المنطقة مسؤولاً عن بعض النواحي السريرية للفصام.

4- جملة الدماغ المتوسط-القشرية: تنشأ في المنطقة A9 و A10 وتنتهي بمناطق قشرية متفرقة تضم الفص الجبهي والحُصين. ويمكن لها أن تلعب دوراً في الاضطرابات المشاهدة في الفصام.

يوجد أيضاً ثلاث طرق أخرى مقوية للدوبامين وهي:

- الطريق الشبكي.
- الألياف المقوية للدوبامين في الشبكة الوعائية.
- الجملة العصبية العضلية التي يمكن أن تضطرب مع نواح أخرى للوظيفة العضلية في الفصام.

إن فرضية الدوبامين تُوجد علاقة بين الفصام وفرط فاعلية نسبية لبعض الجملة العصبية للدماغ والمحتوية على الدوبامين. تُبنى هذه الفرضية على مشاهدتين دوائيتين متكاملتين:

1- الأدوية المنبهة للفاعلية الدوبامينية كالأمفيتامين، إذ يمكن لهذه الأدوية أن تحرّض نفاساً يصعب تفريقه في حال الأمفيتامين عن الشكل الزوراني من الفصام.

2- تثبط الأدوية المضادة للنفاس سريرياً (مثالها المثبطات العصبية) النقل المركزي للدوبامين.

- دراسات حول النقل الدوباميني:

1- أبحاث على المستوى الحيوي:

بالرغم من أن (CROW) وزملاءه قد أثبتوا وجود زيادة في الدوبامين في النواة المذنبة فإن معظم الباحثين لم يتوصلوا إلى نتائج ثابتة. كذلك لم تعط قياسات تركيز الـ (H.V.A) في السائل الدماغي الشوكي عند الفصامين أية نتائج ثابتة، ولم تزودنا بمعلومات إلا على الفاعلية الدوبامينية في الشريط.

2- الفعالية الأنظمية:

افترض (STEIN و WISE) عام 1971 أن الجمل النورأدرينالينية قد تتأذى في حالة الفصام. فيما يتعلق بالـ D.A.B هيدروكسيلاز التي تحول الدوبامين إلى نورأدرينالين، ولم يُستطع إيجاد أي انخفاض في هذه الفعالية على مختلف مناطق الدماغ وعلى البلاسما وعلى السائل الدماغي الشوكي عند الفصامين. وبالمقابل فقد وُجد في بعض الدراسات انخفاض في فاعلية المونوأمينوأوكسيداز (M.A.O) في الصفيحات (WYATT) وزملاؤه 1980، ولكن معنى هذا الانخفاض يبقى غامضاً لأن المثبطات العصبية تستطيع خفض فاعلية الـ (M.A.O)، ولأن فاعلية ضعيفة للـ (M.A.O) تحصر عادة عند الأشخاص الطبيعيين.

3- مستوى المستقبلات:

وجد SEEMAN و LEE في دراسة حديثة تضاعفاً في مواقع مستقبلات الدوبامين (تم قياسها باستعمال الهالوبيريدول المعلم)، وقد شوهدت هذه الزيادة، لا عند 14 مريضاً وحسب تناولوا سابقاً أدوية مثبطة عصبية، ولكن أيضاً عند 6 مرضى آخرين لم يأخذوا أية مادة مضادة للنفاس تحصر المستقبلات الدوبامينية.

4- على مستوى الغدد:

تساءل عدد من المؤلفين عما إذا كان اضطراب في فاعلية الدوبامين للجحمة الحديدية القمعية يمكن، وبشكل احتمالي، أن يتعمم ويتوسع إلى جمل دوبامينية مركزية أخرى وخاصة لجحمة الدماغ المتوسط-الخوفية. ولكن لم يتمكن الباحثون في عدد كبير من الدراسات من إيجاد تركيز غير طبيعي للبرولاكتين ولهرمون النمو في بلاسما القاعدة عند المرضى الفصامين.

5- المستوى الدوائي:

- التداخل مع الأنظيمات:

لم يشاهد تناقص واضح في الأعراض النفاسية عند الفصامين الذين لم يأخذوا مثبطات عصبية بعد إعطائهم اللفا-ميتيل-بارتيروزين (AMPT) الذي يثبط أنظيم تيروزين هيدروكسيلاز (T.O.H) والذي

يتدخل بدوره في تركيب الدوبامين (والنورأدرينالين).

بالمقابل فقد أثبت باحثون آخرون أن الـ (AMPT) يزيد من التأثير المضاد للنفاس للمثبطات العصبية. إن تطبيق الالفاميتيل دوبا يؤدي إلى تشكيل ناقل عصبي كاذب هو الـ α -ميتيل دوبامين، ولوحظ زيادة في التأثير المضاد للنفاس للمثبطات العصبية.

يمكن انتظار فعل مولد للنفاس لمثبط الـ (M.A.O)، ولكن دراسات سريرية مختلفة سمحت بالتأكد من عدم وجود مثل هذه الحالة.

- مقويات الدوبامين:

إن مقادير قليلة من مادة الأوبومورفين (مقلد دوباميني) تنقص فاعلية الدوبامين بسبب تفعيل المستقبلات (الذاتية) قبل الوصل ويمكن لهذا التأثير أن يحسن الحالة النفاسية، وبالمقابل فإن المقادير المرتفعة من الأوبومورفين تتدخل بشكل أساسي على مستوى بعد الوصل وتزيد الفعالية الدوبامينية مما يفاقم الأعراض النفاسية.

أما من جهة الـ (L.DOPA) فقد

لوحظ أن المعالجة الدائمة للمرضى المصابين بداء باركينسون بهذا المركب ربما حرّضت نفاساً زورانياً.

خلاصة تتعلق بالفرضية الدوبامينية:

الأندوسيفالين، وفي المكان الثاني توجد جملة البراويوميلانوكورتينيان التي تعطي β -أندورفين وهكذا يمكن أن يتحول إلى γ و α -أندورفين. أما الجملة الأخيرة فهي البرودينورفينيان التي تخرج منها الدينورفينات و α -نيودينورفينيان و β -نيواندورفين. أمكن خلال السنوات الأخيرة التعرف على ثلاثة مستقبلات للأفيون تتطابق مع الجمل الأندورفينية.

الأندورفين والمرض النفسي:

افترض أن الببتيرات الأندورفينية كانت متهمة في الاضطرابات النفسية وخاصة في الفصام، ويحصل ذلك إما بزيادة الأندورفين وإما بعجز أو باضطراب في تجزئة β -أندورفين.

1- زيادة الأندورفين:

يفترض هنا أن زيادة الأندورفين مسؤولة عن مرض الفصام، لكن التقارير المتعلقة بارتفاع تركيز β -أندورفين في السائل الدماغي الشوكي وفي دم الفصامين متناقضة، وحتى الدراسات القائمة على المعالجة بالتحال الدموي أو البرهان على وجود أندورفين غير طبيعي لم يؤكد بعد. وجد في عدة دراسات منذ عام 1977 أنه عند 30% من المرضى وبعد تطبيق وحيد للنالوكسون، أن الأعراض النفسانية تناقصت

كما شاهدنا أعلاه يوجد برهانان غير مباشرين يفترضان وجود نظرية تقول بأن فرط الفعالية الدوبامينية متهم في إحداث مرض الفصام (امفيتامين ومثبطات عصبية). ومع ذلك فالبراهين المباشرة لفرضية الدوبامين هي أيضاً ناقصة. إلا أنه من المعقول الافتراض أن الفصام يمكن أن يترافق في طور محدود من المرض وحسب مع فرط فاعلية دوبامينية. ومن جهة أخرى لا يمكن استبعاد وجود جمل أخرى مقوية للمونوأمين، كالجملة المقوية للنورأدرينالين لها علاقة في حدوث الفصام، لأن عدداً من المثبطات العصبية لها بالإضافة إلى قدرتها الدوبامينية قدرة مضادة للنورأدرينالين أيضاً. وجد كذلك في السائل الدماغي الشوكي عند بعض مرضى الفصام تركيزاً متزايداً للنورأدرينالين والذي يمكن أن يكون أيضاً مزداداً في بعض أجزاء النسيج الدماغي المدروس بعد الموت.

أخيراً وجد تأثير مضاد للنفاس لمواد مضادة للنورأدرينالين كالبروبرانولول والكلونيدين.

9- فرضية الأندورفينات:

عزلت عام 1973 مواد داخلية لها فعل مقلد للمورفين في خلاصات دماغية وفي السائل الدماغي الشوكي. ومنذ ذلك الوقت تم عزل مختلف أنواع الأفيونات الداخلية التي تنتمي إلى ثلاث جمل مباشرة: في المكان الأول توجد الجملة البروسيفاليان ومنها يشتق

مؤقتاً وخاصة اضطرابات التفكير والهلوسات السمعية.

2- عجز الأندورفين:

أتهم عجز الأندورفين في التسبب بمرض الفصام، انطلاقاً من تجارب ومحاولات لمعالجة المرضى بالأندورفينات. فقد لاحظ (KLINE) وزملاؤه عام 1977 أن β -أندورفين المطبق عن طريق الوريد أدى بشكل ملحوظ بعد تراجع بدئي في الحالة إلى تأثير مضاد للنفاس ولفترة طويلة عند أربعة فصامين، استعمل مشتق تركيب للميتانسيفاليك FK33-824 في ثلاث دراسات نفذت دون مجموعة مراقبة، فوجد تأثير مضاد للنفاس عند تسعة مرضى من أصل سبعة عشر مريضاً.

3- اضطراب في تجزئة الأندورفين:

افترض DE WIED 1978-1983 أن التوازن بين γ -أندورفينات و α -أندورفينات كانت له أهمية فيزيولوجية لوظيفة الدماغ، وأن اضطراباً في توازن هذه البيبتيدات وبالتالي جاهزية منخفضة للأندورفين لنموذج γ كان له دور في إمرضية الفصام، وعقب عدة تجارب افترض أن الأندورفينات نموذج γ لهم دلالة فيزيولوجية في تنظيم عمل مستقبلات الدوبامين الحساسة لهذه البيبتيدات. وطبقاً للفرضية التي تقول إن

الفصام يمكن أن يحدث بسبب عجز فيزيولوجي بالأندورفينات لنموذج γ ، فإن نقصاً زمنياً في هذه البيبتيدات، وهذا يمكن تحريضه تجريبياً باستعمال الانتي سيروم γ -أندورفين، يمكن له أن يؤدي إلى حساسية في المستقبلات الدوبامينية، وتؤدي هذه الظاهرة حينئذ إلى تحرر المزيد من الدوبامين، أو حسب الحالة، إلى فرط فعالية دوبامينية في المناطق موضع التساؤل، وهكذا يمكن للفرضيتين الدوبامينية والأندورفينية أن تتكاملا وتشارك الواحدة منهما الأخرى.

يمكن لمعالجة مرضى الفصام بالأندورفين نموذج γ أن يجلب حمل التلقيح الراجع المضطربة بالنسبة للجملعة الدوبامينية الدماغية المتوسطة الخوفية إلى مستواهم الفيزيولوجي.

لقد حاولت عدة دراسات سريرية أن تثبت النظرية القائلة إن الأندورفينات نموذج γ التي لها خاصية مثبطة عصبية تملك صفات مضادة للنفاس. وأجريت دراسة حديثة من قبل (VERHOEVEN) وزملائه 1979-1980، 1981، 1982، 1984 و VERHOEVEN عام 1983) إذ تم اختيار 64 مريضاً مصابين بمختلف أنواع النفاسات الفصامية والفصامية الوجدانية ولم يستجيبوا بشكل كاف للعلاج بالمثبطات العصبية، طُبّق لهؤلاء المرضى علاج بالحقن العضلي للأندورفينات نموذج γ وتوبعت المعالجة

الداعمة بالمتببطات العصبية أثناء المعالجة بالأندورفينات نموذج γ بينما لم يطبق العلاج بالمتببطات العصبية لـ 38 مريضاً آخرين.

وأمكن تلخيص النتائج السريرية كما يلي:

- لا يوجد أي تأثير عند 13 مريضاً.
- تحسن طفيف عند 19 مريضاً.
- ارتكاس متوسط عند 16 مريضاً.
- تحسن واضح عند 16 مريضاً.

تدل هذه النتائج على أن التحسن

السريري كان ذا دلالة ($< 50\%$ استجابة عند

نصف المرضى المعالجين بالأندورفين نموذج γ .

درس أيضاً مجموعة من الباحثين تأثير

D.T γ أندورفين على الفصامين وتوصلوا إلى

نتائج أقل جودة، ولكن هذا قد يرجع إلى

طبيعة وخطورة المرض عند المرضى المختارين.

ربما وجدت تحت زمرة من المرضى

الفصامين الحساسين للمعالجة بالأندورفين

نموذج γ .

وبحسب المعطيات السريرية يمكن الافتراض أن المعالجة بالأندورفين نموذج γ فعالة من حيث المبدأ عند مرضى يفترض عندهم وجود اضطراب كيميائي في فعالية الجمل الدوبامينية للدماغ المتوسط الحوفي.

أخيراً يمكن لنا أن نستخلص أنه،

وبالرغم من كل الدراسات التي أجريت حتى

الآن لمحاولة إيجاد علاقة بين الفصام

والاضطرابات العصبية التي يمكن لها أن تكون

مسؤولة بشكل مباشر عن إمرضية هذا

المرض، لا يوجد حتى الوقت الحاضر فرضية

واحدة يمكن لها أن تفسر إمرضية الفصام.

لذلك يمكن القول بأن الفصام مرض متغاير،

مع وجود الكثير من نقاط البدء السببية التي

تضمن القابلية الوراثية للمرض، والرض بعد

الولادة، والعوامل الإثنائية، والاضطرابات

المناعية والحوادث الرضية في الحياة.

المراجع

- 1- DEBRAY. Q, Facteur héréditaires dans la schizophrénie 1982-E.M.C
- 2- Ey H, BERNARD P, BRISSET ch, 1978- Mauel de psychiatrie, 5^{em} édition, Masson Paris.
- 3- GINESTET. D, PERON-MAGNAN P, ZARIFIAN E, CHEVALIER. J-F, 1979 - Chimiothérapie Psychiatrique 1^{ier} édition, Masson Paris.
- 4- LEMPERIERE. TH, 1982 - Psychitrie de l'adult 4^{em} tirage. Masson Paris
- 5- PICHOT. P, 1981 - Actualité de la Schizophréine 1^{ier} édition, P.U.F Paris.
- 6- PORROT . A, 1975 - Manuel Alphabetique de psychiatrie 4^{em} édition, P.U.F Paris.
- 7- SOULAIARC. A, 1983-1984 - Polycopies des cours Hôpital St Anne Paris.

الدوريات

- 1- BOWERS. M. B, 1974 - Central dopamine turn over in Schizophrenic Syndroms, Arch. Gen. Psychiatry, 31, 50-54.
- 2- CHAS. T.M., MURRPHY. D, 1973 - Serotonin and Central nervous system Function, Ann. Rev, Pharmacol, 13, 181-197.
- 3- JONES G.H, J.J., 1981 - Functional Tests of the Corpus Callosum in Schizophrenia, Berit. J. Psychiat, 139: 533-557.
- 4- SEMAN. P, 1984 - Bimodal Distrilution of Dopamine Receptor Densities in Brains of Schizophrenia, Science, Vol. 225.
- 5- VERHOEVEN W.M.A, 1984, Déterminants liologiques des psychoses schizophrémiques, L'Encéphale, 53-65.

RESUME

La schizophrénie occupe depuis longtemps une place importante de la psychiatrie, car elle touche gravement l'individu, et la société Par la suite. Et c'est la raison pour la quelle elle a été largement étudiée par les psychiatres et par les autres spécialistes qui se sont divisés à propos de son étiologie. Certains parlent des causes psychologiques, sociales, familiales, économique....etc tandis que d'autres affirment l'origine organique de cette maladie. Ainsi de multiples recherches ont tenté de trouver un Stigmat biologique spécifique, une anomalie suffisamment caractéristique de l'affection pour qu'elle permette de différencier le schigophréne du nevrosé ou de l'homme normal. Ces rechercher n'ont actuellement abouti qu'a des resultats fragmentaires, ou bien contradictoires, en tous cas Jamais spécifiques. L'insuffisance des instruments diagnostique entrave les études biologiques pour trouver des déteterminants organique de ces psychoes.

L'incertitude diagnostique a comencéavec KRAEPLIN qui a défini l'untié nosologique de la dementia praecox comme une maladie présentant un complex caractéristique de symptômes, un pronostic généralement déféctueux et une étiologie organiquement cérébrale, bien que cela ne soit pas connu.