

استعمال طولانی داروهای ضد افسردگی

و ارتباط آن

باتحریریک پذیرى عصب عضله و نسبت $\frac{\text{سدیم پلاسما}}{\text{پتاسیم گلوبول}}$

اشکال مهم امراض روانی مربوط به اختلالات متابولیسم است که در تغذیه سلولهای بدن وجود دارد و از راه ستد های تجربی الکتریکی و بیولوژی و مشاهدات بالینی است که میتوان تا اندازه ای بفهم موضوع نزدیک شد. از آنجا که امروز شیمیوترپی اهمیت خاصی پیدا کرده و اثرات بیوشیمیائی در سطح مغز و در تمام بدن محرز شناخته شده است تجسساتی که از سال ۱۹۵۲ در خصوص شیمی درمانی (لارگا کتیل - رزپین - ایزونیاژید) بوسیله لاپوریت انجام گرفته منشأ توسعه شیمی درمانی در روانپزشکی شده است. انجام کارهای مداوم فیزیکی و شیمیائی که منظمآ ادامه دارد نشان داده است که تأثیر این داروها نه تنها از راه تغییرات متابولیک است بلکه جنبه بیوالکتریک نیز دارد و مدت دوازده سال است که ما در این راه یعنی شرایط استعمال این داروها به تحقیق و تجسس مشغولیم و میخواهیم مورد استعمال دقیق و طریقه عمل و کنترل آنها را دریابیم و از جمیع آنها به خواص فیزیکی توجه نموده و پایه تجسسات را بر آن استوار کنیم. با درج این مقاله معترفیم که مسائل جدیدی را پیش از آنکه بخواهیم حل نمائیم مطرح می کنیم.

از سال ۱۹۵۲ مطالعه تحریک پذیرى عصبى عضلانى و ارتباط بین تغییرات متابولیک سلول و تحریک پذیرى عصب عضله را که بوسیله لاپوریت تحقیق یافته دانستیم و ما نیز در تجسسات خود از آن استفاده نمودیم.

از سال ۱۹۵۷ لازم دانستیم که برای تکمیل این تحقیقات بررسی نسبت $\frac{\text{NaPl}}{\text{Kgb}}$ (سدیم پلاسما / پتاسیم گلوبول) را نیز اضافه نمائیم.

مطالب ذکر شده در این مقاله شامل کلیات کارهای لاپوریت، کارهای کوارو کارهای

شخصی، فرضیه‌هایی که سعی دارند وضع متابولیک مربوط به یک حالت پسیکوپاتی را بدقت تعیین کنند (حالت پسیکوپاتی حاد - حالات سکیزوفرنی) میباشد.

کلیاتی راجع به تحریک‌پذیری سیستم عصب عضله

تحریک‌پذیری یک سلول عبارتست از فعالیت ملول در اثر تحریک و با عوامل شدت تحریک و سرعت تحریک (زمان) بستگی دارد.

عامل محرك غالباً الکتریسیته است چون هم از نظر شدت و هم از نظر مدت قابل کنترل است.

تحقیقات برخی از کارشناسان نشان داده است که کمترین شدت جریان برای تحریک‌پذیری وقتی زمان عبور جریان زیاد باشد دیده میشود ولی از آنحد پبائین ولوسرعت عبور جریان زیاد باشد جوابی دریافت نمی‌گردد. و مقدار الکتریسیته از فرمول $Q = a + bt$ بدست میآید که در آن t مدت عبور جریان a مقدار الکتریسته و b شدت جریان است. نسبت $\frac{a}{b}$ برای هر نورون ثابت است و همان زمان والرونامیده میشود.

برای امتحان تحریک‌پذیری دو عامل رثوباز و کروناکسی را باید در نظر گرفت.

رثوباز عبارتست از کمترین شدت جریان لازم برای تحریک عصب یا عضله در زمان بسیار طولانی.

عوامل تغییر دهنده آن: قابلیت تحریک‌پذیری عصب عضله، محیط یونی ساولی و تعادل اسیدوبازی. مثلاً ازدیاد یون CO_3H^- در سلول قابلیت تحریک را کم میکند.

کروناکسی عبارتست از حداقل زمان لازم برای تحریک عصب و عضله باشدت جریانی مساوی دوبرابر شدت رثوبازی. کروناکسی زمانی ثابت است و شرائط خارجی آنرا تغییر نمیدهد موج الکتریکی استعمال شده که از رثوتوم بالیستیک تهیه شده است (قائم الزاویه) است

کارهای لابوریت

چون ممکن نبود تغییرات کروناکسی را با تغییرات فیزیولوژیکی دیگر تعبیر کنیم یکی از کارشناسان از سال ۱۹۵۵ تغییرات منحنی‌های I.T را بررسی کرده و بنظر او:

— منحنی تحریک‌پذیری عصب در حالت فیزیولوژی مادون منحنی عضله قرار دارد و این دو منحنی بهم نزدیک شده و همدیگر را قطع نموده و سیر عکس بخود می‌گیرند.

— ممکن است ارتباطی بین سطح تحریک‌پذیری طویل‌المدت و مقدار پتاسیم و از طرف

دیگر کوتاه مدت با متابولیسم کلسیم موجود باشد.

سه تیپ الیاف عضلانی که بورگینیون (Bourguignon) شرح داده با منحنی های تحریک پذیری عصب عضله و شدت و زمان قابل تفکیک اند:

الف - الیاف عضلانی با خاصیت تحریک پذیری شدید که به زمانهای کوتاه مربوط است.
ب - الیاف عضلانی با خاصیت تحریک پذیری متوسط که به زمانهای متوسط مربوط است
ج - الیاف تحریک پذیر بطئی که مربوط بزمانهای رُئویازی است . بنظر میرسد که این دسته ها بر تریب با وجود یونهای Ca و MgK مربوطند .

تغییرات تحریک پذیری عصب و عضله برابر با معاوضات یونی غیر قابل تشریح جدار سلول است .

تحریک پذیری شدید مربوط است به مواردی که متابولیسم شدید میگردد .

الف } محرك متابولیسمی (انسولین + گلوکز) .
افزایش پلاریزاسیون - کم شدن قابلیت نفوذ - افزایش پارتاسیم داخل سلولی
ب - اثر ثانویه دپلاریزاسیون - ازدست دادن بارالکتریکی وفرارپتاسیم از سلول یا زیاد شدن قابلیت نفوذ پرده سلولی .

کمی تحریک پذیری مربوط است به :

متابولیسم نارسائی که باید پتاسیم تلف شده را جبران کند - قابلیت نفوذ زیاد ومدوام - وقتی که غشاء بارالکتریکی را ازدست داده و ذخیره پتاسیم داخل سلول کم شده باشد - وقتی که پتاسیم فرعی بطئی باشد - قابلیت نفوذ وضعیت ثابت داشته باشد - افزایش بارالکتریکی غشاء که بیش از حد افزایش است - افزایش بیش از حد پتاسیم سلولی .

کارهای کوآرو

این مصنف با همکاری لایوریت توجیهاات دقیق راجع به یون ها و متابولیسم آنها با داده است (بامتد پیدا کردن یون) ارتباط بین یونهای کلسیم غشائی در زمان کوتاه - زمان متوسط و منیزیم داخل سلولی - زمان طویل و پتاسیم سلولی .

بنظر او تغییرات حاصله در زمان کوتاه بر روی ذخیره کلسیم غشائی سبب معاوضه یونی بین محیط داخل و خارج سلول می شود و تغییرات حاصل شده در زمان طویل با شارژ پتاسیم ارتباط دارد .

بنظر ما بررسی این مسائل وفایده آن اینست که ما مطالعه تحریک پذیری عصب عضله را مرکز مطالعه اختلالات روانی قرار می دهیم . می دانیم که اختلالات فعالیت مغزی عکس العمل مسلم و مخصوص روی سلسله اعصاب نوروموتور دارد و در پیش این افراد آنومالیهای

تحریک پذیری عصب عضله مشاهده می شود نوسانات شدید ایجاد حالات نوروتیک می کند و از بین رفتن ریتم نوسانات سبب پیدایش حالات پسیکوتیک میشود و اگر قبول کنیم که این آنوسالیا انعکاس اختلالات متابولیک و یونیک باشد مامتد دسترس به بیولوژی و پاتولوژی عصب و روان را باز یانته ایم و برای اهمیت مطلب کارهای این مصنف را بیان می کنیم.

تجربیات کوارو:

برطبق تجربیات این دانشمند در اشخاص سالم نسبت $\frac{NaPl}{Kgb}$ (سدیم پلاسما) خون به پتاسیم گلبول قرمز) برحسب میلی اکی والان در اطراف $1/47$ دور می زند زمانیکه این نسبت از $1/40$ کمتر باشد این کمبود ممکن است در نتیجه بزرگ شدن مخرج (از زیاد پتاسیم گلبول) و یا کوچک شدن صورت یعنی کم شدن سدیم پلاسما خون حاصل شود و بالعکس وقتی از $1/47$ بیشتر باشد می توان این بزرگی نسبت را با کم شدن مخرج و یا زیاد شدن صورت مرتبط دانست. ارزش این نسبت در این است که باردار شدن سلول را از پتاسیم بما نشان میدهد و این خود مبین چگونگی متابولیسم از طرق مختلف می باشد.

تجربه نشان داده است که تحریک پذیری بیش از حد در $1/50$ با کمی نسبت $\frac{NaPl}{Kgb}$

و کم تحریک پذیری عصبی در 68% موارد با افزایش نسبت $\frac{NaPl}{Kgb}$ مربوط است.

برای درک چگونگی حالات روانی از نظر متابولیسم سلولها باید به مکانیسم شیمیائی و بیوفیزیکی اعمال سلولی توجه بیشتری نموده و طرق متابولی E.M.K. و V.O.D. را بخوبی شناخت.

راه متابولیسم عضله بیشتر از طریق E.M.K. (Emden, Meyerhof, Kerebs) است و راه پنتوزها را ندارد.

راه متابولیسم عصب بیشتر از طریق V.O.D. (Varburg, Dicken, Lipman) یا راه اکسیداسیون مستقیم است خصوصاً در مورد کم تحریک پذیری عصبی که نسبت $\frac{NaPl}{Kgb}$ افزایش یافته و راه E.M.K. مختل است. در این راه است که پنتوز در بدن ایجاد می شود.

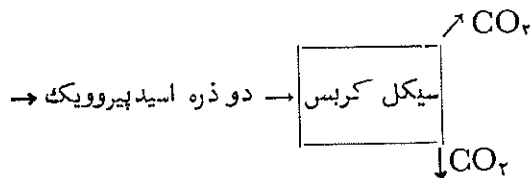
عوامل متابولیکی ممکن تاثیر در سطح گلبول قرمز از راه V.O.D. عمل میکنند و دوره کربس را ندارد و مطالعه این مسئله از این نظر است که جواب متابولیک یونیک را در سطح گلبول قرمز اندازه گیری می کنیم.

عامل مهم مؤثر دیگر در تحریک پذیری عصبی عضلانی یک سیستم انشعابی است که حلقه مهم این سیستم را دستگاه کورتیکو-رتیکولر تشکیل میدهد. و راه متابولیکی قشر مغز طبق

نظراً بوریات از طریق V.O.D. و راه متابولیسمی سیستم رتیکولر V.O.D. و E.M.K. صورت می‌گیرد. برای احتراق مواد آلی در بدن انسان دو پدیدهٔ هوازی و غیر هوازی وجود دارد در سوخت و ساز مواد قندی نیز این مسئله صادق است و در حقیقت تبدیل گلیکوژن به گلوکز و اسید پیروویک و اسید لاکتیک در دورهٔ غیر هوازی عضلانی یک واکنش تخمیری است در حالیکه اکسیداسیون اسید پیروویک در سیکل کربس نوعی اکسیداسیون هوازی است و یکمک اکسیژن صورت می‌گیرد.

شرح مختصری از راه متابولیسمی E.M.K. یا (Emden, Meyerhof, Kerebs) این راه دارای دو مرحله است در مرحلهٔ اول ترکیب ۶ کربنی گلوکز به ترکیب سه کربنی اسید پیروویک تبدیل می‌شود و با مقایسه فرمول گلوکز $C_6H_{12}O_6$ نتیجه می‌شود که اکسیداسیون در این مرحله فقط باز دست دادن هیدروژن صورت گرفته و در حقیقت یک مرحله با فرمول اسید پیروویک $C_3H_4O_3$ غیر هوازی بوده و شامل مراحل فرعی زیر است.

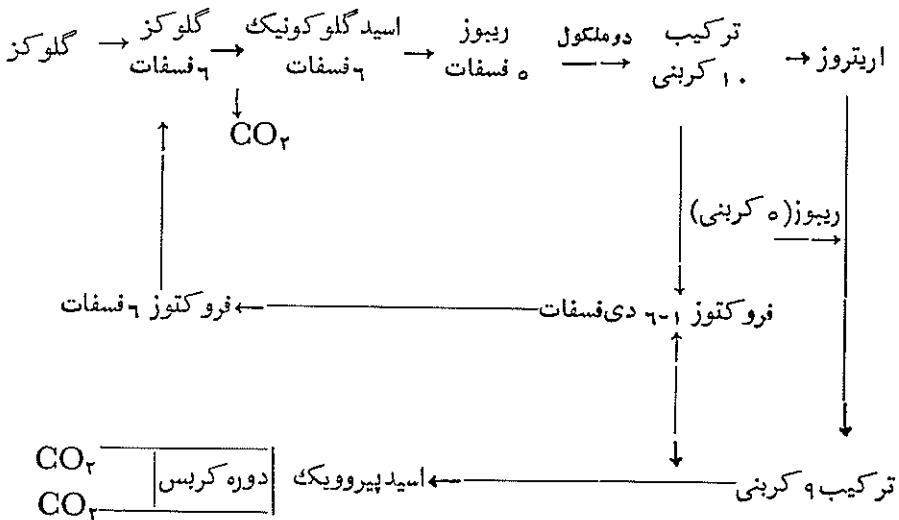
گلوکز شش فسفات → گلوکز یک فسفات → گلیکوژن
 فروکتوز یک و شش دی فسفات → فروکتوز شش فسفات →



تا اینجا گلوکز ۴ اتم هیدروژن از دست داده و سه ذره A.T.P. ایجاد کرده است (آدنوزین تری فسفات یا A.T.P. یکی از پیوندهای پرنیرو است که ناقل انرژی بوده و می‌تواند به A.D.P. تبدیل شده ۱۲۰۰ کالری کوچک انرژی آزاد کند یا به A.M.P. تبدیل شده و ۱۲۰۰ کالری دیگر آزاد نماید. این واکنش هابرگشت پذیر است یعنی A.M.P. می‌تواند ۲۴۰۰ کالری گرفته و با دو ملکول اسید فسفریک ترکیب شده و ایجاد A.T.P. نماید) در مرحله دوم یا مرحله هوازی اسید پیروویک در مجاورت اکسیژن محترق شده و سرانجام از احتراق آن سه ملکول CO_2 و دو ملکول آب بدست می‌آید ولی یک ملکول آن ۱۶ ذره پرنیرو ایجاد می‌کند. پس از احتراق یک ذره گلوکز روی هم رفته ۳۵ ذره پرنیرو در دو مرحله هوازی و غیر هوازی ایجاد میگردد.

راه V.O.D. یا راه اکسیداسیون مستقیم یا راهی که منجر با ایجاد پنتوز در بدن می‌شود. در این واکنش عمل گلیکوژنولیز بطریق هوازی و یکمک اکسیژن در بدن سبب ایجاد پنتوز می‌شود

در اینجا گلوکز شش فسفات دیگر به فروکتوز شش فسفات تبدیل نمی شود و بکمک دیاستاز هائی مانند T.P.N. (تری فسفوپیریدین نوکلئوتیداز که عامل فعال گلوکز شش فسفات دهیدروژناز است و سبب جدا شدن H_2 از مواد آلی میگردد) هیدروژن ازدست داده و در مرحله بعد یک ملکول CO_2 ایجاد نموده و بدین ترتیب ملکول شش کربنی هگزوز به پنتوز که در اینجا ریبوز پنج فسفات است تبدیل میشود که بالاخره در مراحل بعد ۲ ملکول آن هم ترکیب شده و ایجاد یک ترکیب شش کربنی و یک ترکیب چهار کربنه (اریتروز) که مجدداً با یک ریبوز ترکیب شده و ایجاد ترکیب ۹ کربنی که خود قابل تجزیه به دو ترکیب شش کربنی (گلوکز ۶- دی فسفات) و سه کربنی (اسید پیروویک) است مینماید. اسید پیروویک می تواند وارد سیکل کربس شده و به CO_2 تبدیل گردد.



تفسیر منحنی های تحریک پذیری عصب عضلانی در روان پزشکی

تفسیرهای زیر نتیجه تحقیقات لاوریت و کوارواست و از طرفی شامل حالات پسیکوتیک حاد چه با ظهور بحرانی و چه با دوره های کوتاه یا طولی المدت و بالاخره حالات اسکیزوفرنی و از طرف دیگر شامل اختلالات روانی در جریان الکلیسم مزمن و اختلالات پیری و آرتریو اسکروز است.

در جریان این بررسی ها باید به نکات زیر توجه شود:

- ۱- ارتفاع نوسانات از نظر شدت و ضعف و یا وجود یا عدم آنها و همزمانی منحنی عصب عضله و اینکه آیا دو منحنی برهم دیگر منطبق شده اند یا خیر؟

۲- مقایسه سطح تحریک یعنی کم یا زیاد یا طبیعی بودن تحریک پذیری نسبت به افراد طبیعی .

۳- ترسیم مجموعه و بررسی های فوق روی یک منحنی لوگاریتمیک برای زمانهای کوتاه، متوسط و طول از چپ بر راست و از بالا بیائین .

۴- توجه به فاصله بین دو منحنی عضو عضله و اینکه آیا این منحنی ها بهم نزدیک شده و یا برعکس از هم دیگر دور شده اند .

۵- کرونا کسی عصب

۶- باید توجه نمود که مصرف داروهای مسکن روانی با اثر سیستم انشعابی (که حلقه

مهم آن کورتیکوریکولر است) قابلیت تحریک پذیری را تغییر داده و مطالعه نسبت $\frac{NaPl}{Kgb}$ را مختل می کند .

این بررسی بما نشان میدهد که در تحریک زمانهای کوتاه ارتباطی بین کلسیم غشاء و تحریک پذیری موجود است خاصه در منحنی عضله که کم تحریک پذیری با فرار کلسیم غشائی و ازدیاد تحریک پذیری با بجای ماندن کلسیم غشائی توأم است . در زمانهای طولی رل اصلی با پتاسیم است و کم تحریک پذیری با نقصان پتاسیم و ازدیاد تحریک پذیری با افزایش پتاسیم همراه است (مخصوصاً در منحنی عصب) .

در زمانهای متوسط تغییرات تحریک پذیری با تغییرات یون منیزیم تطبیق می کند .

از نظر متابولیک : در زمانهای طولی ازدیاد تحریک پذیری عصب و عضله توأم با تشدید متابولیسم از طریق V.O.D. یا E.M.K. و در کم تحریک پذیری با کمی عمل این دوره توأم است نارمائی عمل متابولیک با افزایش نسبت $\frac{NaPl}{Kgb}$ و توقف عمل متابولیک با کمی نسبت $\frac{NaPl}{Kgb}$ همراه است .

در زمانهای کوتاه تغییرات منحنی عصب توأم با تغییرات راه متابولیکی V.O.D. است و برگشت منحنی عصب عضله بعلت ازدیاد تحریک پذیری عضله (پرکاری E.M.K. و V.O.D.) و یا کم تحریک پذیری منحنی عصبی می باشد .

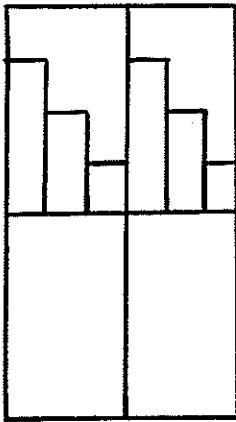
مشاهدات کلینیکی : در حالات پسیکوتیک حاد و فازهای بحرانی پسیکوزهای طولی المدت سه تیپ اصلی از نظر تحریک پذیری عصبی و عضلانی تشخیص می دهیم :

I - ازدیاد تحریک پذیری عضلانی و عصبی .

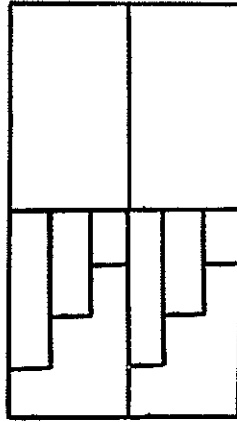
II - کمی تحریک پذیری عضلانی و ازدیاد تحریک پذیری عصبی .

III - کمی تحریک پذیری عصب و عضله .

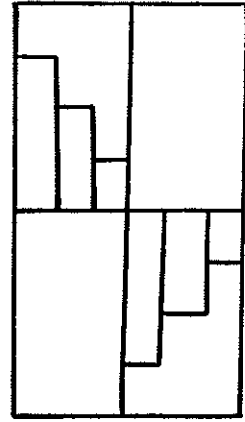
سندرمهای بهت روانی در هر سه تیپ مشاهده می شود ولی بیشتر با تیپ I و با نسبت



type III
 $\frac{NaPl}{Kgb} \nearrow$ یا \downarrow



type I
 $\frac{NaPl}{Kgb} \downarrow$



type II
 $\frac{NaPl}{Kgb} \downarrow$

E.M.K. ↘ } یا بعلت سوریلاریزاسیون
 V.O.D. ↘ } متوقف شده است

E.M.K. ↓
 V.O.D. ↗

بالارفته و تیپ III با نسبت $\frac{NaPl}{Kgb}$ نقصان یافته مطابقت دارند .

هذیان حاد : در جریان بحران مرض بیشتر تناسب با تیپ I و تیپ III و بعلت بی نظمی متابولیکی می باشد .

هذیان چند شکل (Polymorphes) غیر دستگامی حاد مثل Bouffées delirants بیشتر با تیپ I مطابقت دارد .

حالات بحرانی موقت در شروع پسیکوپاتی با سیر طولانی هر سه تیپ موجودند ولی بیشتر در تیپ III با نسبت $\frac{NaPl}{Kgb}$ ↑ قرار دارند .

سندرم های تحریکاتی مانی و سندرم های افسردگی بیشتر در تیپ II و III قرار دارند .

تیپ III	تیپ II	
٪۳۷	٪۶۳	سندرم های تحریکی
٪۵۰	٪۵۰	سندرمهای افسردگی

در سندرمهای مانی تیپ II نسبت $\frac{NaPl}{Kgb}$ کم میشود درمان با توپروپرازین یا ماژپتیل

در این دسته معجزه آسا ولی درمان با کلرپرومازین بکندی اثر کرده و احتیاج بمدتی وقت دارد. در صورتیکه اثر کلرپرومازین درمانیایک های تیپ III با نسبت $\frac{NaPI}{Kgb}$ ↑ سریع الاثر است.

در سندرمهای افسردگی ملانکولی آندوژن جزء تیپ II با نسبت $\frac{NaPI}{Kgb}$ ↓ و در تیپ III بیشتر ملانکولی انولوسمیون با نسبت $\frac{NaPI}{Kgb}$ ↑ و یا اضافه ملانکولی آندوژن با نسبت $\frac{NaPI}{Kgb}$ ↓ (کم تحریک پذیری بعلت سورپلاریزاسیون) دیده میشود.

سندرمهای توأم مانی و افسردگی از نوع آندوژن جزء تیپ II با $\frac{NaPI}{Kgb}$ ↓ می باشد که در زمانهای کوتاه در حالت مانی تحریک پذیری با فرار کلسیم غشائی و در سندرم افسردگی آندروژن ازدیاد تحریک پذیری با احتباس کلسیم غشائی همراه است.

در اینجا بد نیست نتیجه کارهای M. H. Hayward را که در ۲۲ اکتبر ۱۹۶۲ در جلسه انجمن طبی روانی پاریس عرضه شد ذکر کنیم: این مصنف پس از استعمال داروهای پسیکوتروپ نورولپتیک و تیمولپتیک در حالات مانی و افسردگی مطالب زیر را مطرح کرد:

اساس تحریکات مانی ناشی از اختلال متابولیکی عصبی شیمیائی است که نسبت به داروهای تیمولپتیک حساسیت ندارد. برعکس نسبت به داروهای نورولپتیک حساس است و میتوان آنرا اختلال متابولیسم مانیاک ناسید. در ملانکولی نیز یک نوع اختلال متابولیسم از نوع مانی موجود است ولی این اختلال نسبت به تیمولپتیکها حساس است و آنرا اختلال متابولیسمی ملانکولی نامیده اند.

بالاخره پس از یک سری مشاهدات و نتیجه گیریها در کنفرانس آگرسولوژی ۱۹۶۲ موضوع ازدیاد عمل راه V. O. D. مطرح شد که موجب اختلال متابولیسمی مانی و ملانکولی می شود. و اختلال متابولیکی حساس به تیمولپتیکها در جریان ملانکولی ممکن است بعلت اختلال اضافی در نیروی زنجیر انتقال دهندهها (Transporteurs) بوجود آمده باشد. که نسبت به ایمی پرامین (Imipramine = توفرانیل) حساس است.

پس در مورد پسیکوزهای حاد ممکن است مطالب زیر را عنوان کرد:
الف - ممکن نیست یک تابلوی استاندارد اختلال متابولیکی و الکتریکی را وابسته بیک علامت یا سندرم یا سرخ روانی معین دانست.

ب - ممکن است در یک تصویر الکتریکی علامت های مرضی روانی متضاد قرار گیرد.
ج - یک علامت روانی ممکن است با حالات بیوالکتریکی و متابولیک مختلف و حتی متضاد معرفی شود.

د - در هر صورت ارتباطی بین بعضی تابلوهای کلینیکی اندازه گیری و تصویربرداری الکتریکی تحریک پذیری عصب عضله وجود دارد.

حالات اسکیزوفرنی باسیر طولانی: در این کسالت از نظر تحریک پذیری عصب عضله سه دسته تشخیص می دهیم:

الف) دسته که دارای کم تحریک پذیری ثابت و قابل ملاحظه عصبی و عضلانی هستند (همیشه معادل تیپ III).

ب) دسته ای که دارای کم تحریک پذیری ثابت و قابل ملاحظه عضلانی و تحریک پذیری عصبی متغیراند.

ج) دسته ای که دارای تحریک پذیری عصبی و عضلانی متغیراند.

گروه الف) از نظر بالینی همه فرنو کاتاتونهای (Hebephreno - Catatone) هستند که قبلاً آنها را جزء زوال عقلی پیشرس (Dementia precox) دانسته و مدت کسالت آنها به ۲ سال رسیده است. در این دسته واکنش های درمانی ثابت نیست و درمانهای کلاسیک از نوع نورولپتیک ها بدون اثر بوده و این افراد در بیمارستان ها سکونت دارند. بالاخره ممکن است چند بار بعلت شفای خود بخودی یا اثر درمانهای مختلف یا اثر محیط بیمارستان از بیمارستان مرخص شده و مجدداً عودت نمایند.

در قبال اشکال طبقه بندی گروههای متحدالشکل، امتحان تحریک پذیری عصب عضله یک وسیله اضافی مسلمی است.

مطالعات ما در عرض سه سال روی دسته ای که کم تحریک پذیری ثابت و قابل ملاحظه عصب و عضله دارند انجام شده و سعی شده که ببینیم با چه داروهائی در اینها می توان هیپراکسیتایلیته با ظهور نوسانات ایجاد نمود.

الکلیک های مزمن رفع اعتیاد شده - پس از دفع سم و برقراری وضع ظاهراً طبیعی از ۳ بیمار ۲ نفر تیپ III بوده و ۱ نفر که در شروع درمان هیپراکسیتایلیته داشتند بعداً تحریک پذیری عصب عضله آنها کم شد. نتیجه اینکه سطح تحریک پذیری الکلیک های مزمن پس از دفع سم با مقایسه وضع طبیعی پائین آمده است.

این کم تحریک پذیری ایجاد شده پس از دفع سم در اکثر موارد با ازدیاد نسبت

$\frac{NaPl}{Kgb}$ توازن دارد

مشاهدات از نظر دارویی

این مشاهدات راجع به Chloropromazine (لارگاکتیل) Levopromazine (نوزینان) Thiopropérazine (مازپتیل) Thioridazine (ملریل) Imipramine (توفرانیل) Nialamides (نیامید) صورت گرفته است.

اگرچه سیر بیوالکتریکی یک داروی روانی مربوط است بحالت الکتریکی یعنی متابولیسمی مریض تحت درمان، معذالک کسی توان یک تیپ اولوتیو (evolutive) تحریک پذیری عصب عضله را برای هر دارو با در نظر گرفتن تغییراتی که بعلت حالت متابولیسمی اصلی مریض وجود داشته شرح داد برعکس مقایسه اثر داروهای مختلف باید روی بیماران یک تیپ حاصل شود و توجه به این مسئله دوازده نفر اسکیزوفرن کهنه را مدت سه سال است که مورد مطالعه قرار داده ایم کلرپرومازین - تحت اثر این دارو تحریک پذیری عصب عضله در بیماران تیپ III دوسرجه طی می کنند .

مرحله اول: ازدیاد تحریک پذیری عصب عضله خاصه در منحنی عصب در زمانهای

$$\text{طویل توأم با } \downarrow \frac{\text{NaPl}}{\text{Kgb}}$$

مرحله دوم: کمی تحریک پذیری عصب عضله و برقراری توازن بین این دوسنجنی از روز پانزدهم درمان بعد و در اواخر این مرحله نوسانات منحنی ها تخفیف حاصل نموده و این موضوع درانجمن شیمی درمانی در Vinatier در سال ۱۹۵۹ به سندرم پاسیویته تعبیر شده است. در بیماران تیپ I و II پس از ازدیاد تحریک پذیری عصبی و عضلانی سریعاً وارد مرحله کم تحریک پذیری عصب عضله توأم بانسبت $\downarrow \frac{\text{NaPl}}{\text{Kgb}}$ می شود.

ما فکر می کنیم که خصوصیت دوسرجه ای بودن کلرپرومازین بعلت استعمال زیاد آن است چون تحمل و ارزش آن بیشتر از سایر داروها است.

درمانهای قلیل المدت با کلرپرومازین سبب استقرار راه متابولیسم از طریق پنتوزها میشود و با اکسیداسون T.P.N. (تری فسفوپیریدین نوکلئوتید که یک دهیدروژناز بوده و هیدرژن را از مواد آلی جدا نموده و سبب اکسیداسیون آنها می گردد) سبب افزایش شده و از این طریق سبب نفوذ پتاسیم در سلول می شود و در واقع سلول را تسخیر می نماید و نسبت $\frac{\text{NaPl}}{\text{Kgb}}$ بالا می رود.

در درمان های طویل المدت با کلرپرومازین سبب ایجاد یک حالت متابولیسمی از نوع

Neoregulation می‌شود که با مهار متابولیسم یوسیله سورپلاریزاسیون زنجیر نقل و انتقال عمل کند و سبب حفظ تفوق V.O.D. می‌شود.

تیوپروپرازین یا مازپیتل - در جریان درمان با این دارو تغییرات ناگهانی در تحریک پذیری عصب عضله مشاهده می‌شود این مسئله کوآرورا بر آن داشت که آنرا به معالجات انسولین والکتروشوکی شبیه دانسته و آنرا یک محرك نوروتونیک معرفی نماید برای مقایسه اثر این دارو با کلروپرومازین آنرا برای ۱۲ نفر ایسکیزوفرن که بهیچوجه با درمانهای طولی‌المدت کلروپرومازین بهبودی نیافته بودند تجویز کردیم و با منتظر ساختن معالجه مشاهده کردیم که ازدیاد تحریک پذیری عضلانی که تا مدتی ادامه دارد ظاهر می‌شود. البته تحریک پذیری عصب نیز زیاد می‌شود ولی این ازدیاد با فاز اول درمان لارگاکتیل قابل مقایسه نیست و نسبت $\frac{NaPI}{Kgb}$ افزایش نسبی یا کامل حاصل نموده است.

در جریان این درمان منحنی عصب عضلانی توازی را که بالا رگاکتیل حاصل می‌شود پیدا نمی‌کند.

تیوپروپرازین یا مازپیتل - استعمال این دارو در بیماران سبب برقراری تماس با محیط خارج گردید و این اثر دارو از سایر داروها حتی از ۷۸۴۳ R.P. (ماژپیتل) بهتر بود. هوشیاری، میل بکار و ارتباط عاطفی بین بیماران بهتر شد و حتی برای اولین بار میل با سوختن در آنها پدیدار گشت در صورتیکه ارگوتراپی در آنها بی اثر و یخود فرو رفتگی آنها را تخفیف نداد.

تمامه سوم یا فاز اول درمان ازدیاد تحریک پذیری عصب عضله ادامه داشت، در فاز دوم یعنی از ماه سوم تا ماه پنجم بطور نامحسوس تحریک پذیری عصب عضله به سطح قبل از درمان برگشت. و در فاز سوم یعنی تا ماه هشتم تحریک پذیری به سطحی برابر سطح طبیعی نزدیک شد و مهم آنکه در این حالت نوساناتی در سطح منحنی پیدا شد و $\frac{NaPI}{Kgb}$ در ماه دوم $\frac{۱۰}{۱۱}$ زیاد شد و در ماه پنجم با اندازه $\frac{۶}{۱۱}$ به موقع شروع معالجه برگشت و $\frac{۶}{۱۱}$ ازدیاد خود را حفظ کرد و در ماه هفتم دوسرته به مقدارش در دوسین ماه رسید و این حالت مقارن با ظهور نوساناتی در سطح منحنی عصب عضله بود. دو داری کلروپرومازین و مازپیتل می‌توانند به مریض‌ها یک ازدیاد تحریک پذیری داده و $\frac{NaPI}{Kgb}$ را بالا ببرند.

ایمپیرامین (توفرانیل) - تنها منحنی عصب را تغییر می‌دهد و عامل ثابت در سطح این منحنی در زمانهای کوتاه کم شدن تحریک پذیری است (از دست رفتن یا فرار کلسیم) که ممکن است با کم شدن یا زیاد شدن تحریک پذیری در زمانهای طولی‌المدت توأم باشد یا نباشد. در مریض‌های ملانکولی آندروژن ما توانستیم یک مورد کمی تحریک پذیری منحنی عصب

موازی با ازدیاد نسبت $\frac{NaPl}{Kgb}$ مشاهده کنیم که بیشتر در ۲-۴ روز اول بود و در روز پانزدهم تابیستم از بین رفته و این حالت در نزد اسکیزوفرنهای تحت درمان یا ایمنی‌رایسین مشاهده کردیم و بنظر ما عمل برجسته در سطح منحنی عضله صورت می‌گیرد.

نیلامید یا نیامید - بنظر کوآرو تنها تغییرات در سطح منحنی عصب حاصل می‌شود (تحریک - پذیری در زمان طولانی افزایش می‌یابد و نسبت $\frac{NaPl}{Kgb}$ زیاد می‌شود و تحریک پذیری در زمان کوتاه مختصری کم می‌شود - فرار کلسیم) در حالات ملانکولی انولوسیون و آرتریوسکلروز تیپ III پس از استعمال این دارو سیر تحریک پذیری عصب عضله با حضور نوسانات دانسه دار و تواتر سریع تراز ایمی پرامین در بیست روز اول مشاهده شد. البته تغییرات غیر همزمان هم در منحنی عصب و عضله حاصل شد که تا روز بیستم کم شدند و تمایلی به کم تحریک پذیری عصب عضله پیدا شد.

ملاحظات تئوری

مطالعه در تحریک پذیری عصب عضله همراه با بررسی نسبت $\frac{NaPl}{Kgb}$ سبب فهم عمل متابولیکی یک داروی پسیکوتروپ شده می‌توان حالت متابولیکی مربوط بوضع کلینیکی را مشخص کرد و فرضیه‌های متابولیکی تحریک پذیری عصب عضله و نسبت $\frac{NaPl}{Kgb}$ در فهم حالات متابولیکی بیمار و وضع روانی او کمک می‌کند.

بطور خلاصه: در جریان درمان کوتاه مدت با کلروپرومازین سبب ایجاد اختلال نظم متابولیسم از راه پنتوزها شده و با اکسیداسیون T.P.N.H. به T.P.N. و در نتیجه افزایش $\frac{T.P.N.}{T.P.N.H.}$ و نفوذ پتاسیم بداخل سلول نسبت $\frac{NaPl}{Kgb}$ کم شده و ادامه اکسیداسیون و احتراق از راه V.O.D. انجام می‌گیرد.

در درمان طویل‌مدت بالا رگاکتیل یک حالت متابولیکی از نوع Neoregulation (نظم جدید) در مرکز ارگانسیم ایجاد می‌شود که با وقفه متابولیسم (کم تحریک پذیری عصب عضله) در اثر پربارشیدن Surpolarisation حالت زنجیر انتقال دهنده ها Transporteurs حفظ عمل راه متابولیکی V.O.D. و $\frac{NaPl}{Kgb}$ همراه است.

در کنگره نوروپسیکیاتری ۱۹۶۱ برای مقایسه اثر تیوپروپرازین و لویپرومازین (ند از لحاظ خصوصیت دوفازی مانند کلرپرومازین است) اثر آنها را روی بیماران مشابه از لحاظ کلینیکی مطالعه و ارائه کردیم.

مثل اینکه داروی R.D. ۷۰۴ v. بفتح طریقه W.D.L. (واریورگ - دیکن - لیپن) یا V.O.D. ایجاد بی تعادلی می کند وما بضرر راه E.M.K. ایجاد کم تحریک پذیری عصبی عضلانی وهیپوکالیمی (کم شدن پتاسیم خون) که متوازن ازدیاد پتاسیم گلوبول قرمز است می نماید ($\downarrow \frac{NaPl}{Kgb}$) بعکس در R.P. ۷۸۴۳ عدم تعادل بفتح راه E.M.K. است و بزبان راه W.D.L. میباشد. یعنی ایجاد ازدیاد تحریک پذیری عضله وازدیاد پتاسیم خون توأم با کمی پتاسیم سلول می کند. درواقع درمان با ماژپتیل ایجاد یک ازدیاد تحریک پذیری عصبی می کند که متوازماً با $\frac{NaPl}{Kgb}$ بالنسبه افزایش یافته توأم است وسبب کمی پرباری میشود عمل V.O.D. کم وتفوق با E.M.K. است.

در درمان با ماژپتیل روی مانیك های تیپ II توأم با نسبت $\frac{NaPl}{Kgb}$ ایجاد کم تحریک پذیری سریع با کمی پتاسیم گلوبول و افزایش $\frac{NaPl}{Kgb}$ که شاهدوقفه راه V.O.D. است مشاهده کردیم طبق تجربیات دانشمندان امریکائی که بوسیله لابوریت تجزیه وتحلیل شده ودر مجله اگر سولوژی ۱۹۶۲ جلد سوم نگاشته شده تیوپروپرازین (ماژپتیل عمل دزهیدروژنازرا روی پنتوزها مهار می کند واین عمل به رادیکال $(CH_3)_2SO_2$ مدیون است.

علاوه بر اثر تضاد بالینی که از طرف بعضی دانشمندان بین لوپرومازین و تیوپروپرازین ابراز شده بود یک تضاد اثر متابولیکی نیز شناخته شده است.

داروئی که شاید بتوان آنرا به ماژپتیل نزدیک دانست، هالوپریدول است البته بدون اینکه واقعاً بتوانیم تحقیقی کنیم با چه مکانیسمی وجه اشتراك دارد این دارو را در الکلیسم مزمن مصرف کردیم نسبت $\frac{NaPl}{Kgb}$ ، کم تحریک پذیری عصبی وناهمزمانی دو منحنی عصب عضله ایجاد گردید.

تیوریدازین یا ملریل - در نتیجه امتحانات، حاصله اثرش شبیه ماژپتیل است با آنکه اثرات بالینی متفاوت است درواقع بفرض آنکه ازناهمزمانی بین منحنی عصب عضله صرف نظر شود سبب ایجاد ازدیاد تحریک پذیری عضلانی توأم با ازدیاد تحریک پذیری عصبی شده واولوسیون سوازی بالا رگاکتیل طی می کند ومثل این است که راه V.O.D. مهار شده وتفوق عمل باراه E.M.K. است وبالمال تعاونی بین این دوره برقرار می شود که باظهور نوساناتی در سطح منحنی همزمان خواهد بود.

بالاخره از این سه دارو R.P. ۴۶۵ (لارگاکتیل) ایجاد پاسیویته و R.P. ۷۸۴۳ ایجاد اضطراب و تیوریدازین ایجاد نشاط می نماید واستعمال این داروها ما را به بعضی ملاحظات

متابولیک بشرح زیر ساینده است:

- ۱) استعمال لارگا کتیل در معالجه کوتاه مدت ایجاد بی نظمی متابولیکی با انحراف متابولیسم به طریقه V.O.D. می نماید.
 - ۲) استعمال لارگا کتیل در معالجات طولی مدت سبب برقراری نظم جدید با مهار کردن E.M.K. و V.O.D. می شود گویا اینکه این اثرمهارى بیشتر روی V.O.D. متمرکز است.
 - ۳) در معالجات با زمان متوسط با ماژ پتیل R.P. ۷۸۴۳ بی نظمی سریعی ایجاد میشود که نتیجه اش مهار مستقیم V.O.D. بعلاوه آنزیمی و عمل از طریق E.M.K. است.
 - ۴) معالجات طولی مدت با تیوریدازین امکان برقراری نظم جدید با تجدید تعادل نسبی دوطریقی ایجاد می کند.
 - ۵) بنظر می رسد یکی از خصوصیات نورولپتیک ها عمل و اثر آنها در متابولیسم V.O.D. می باشد. در تجویز ایمپیرامین راه E.M.K. شدت عمل بیشتری داشته و راه V.O.D. دچار فرناژ شده است. افزایش $\frac{NaPl}{Kgb}$ دارای مکانیسمی غیر از آنچه که در استعمال تیوپروپرازین و تیوریدازین است می باشد چنانچه توفرانیل در حالات مانی اثر ندارد.
- مکانیسم اثر توفرانیل یا ایمپیرامین: توفرانیل ممکن است با تشدید مستقیم راه E.M.K. عمل نموده و مخصوصاً در سطح حلقه های زنجیر انتقال دهنده ها سبب ایجاد یک انشعاب گلوکز شش فسفات بنفع طریقه E.M.K. گردد.
- ایمپیرامین ممکن است به این اختلال اضافی ایجاد شده حمله نموده و سبب آزاد ساختن راه V.O.D. و در نتیجه حالات مانی گردد. در نارسائی راه V.O.D. ضعف متابولیک شدیدتر شده و به حمله های سهیب روانی منجر می شود و در این مواقع باید متفاوتاً ایمپیرامین تجویز کرد و از درمانهای تقویت کننده راه V.O.D. مثل لوپرومازین - سرم گلوکز - هیپرتونیک وانسولین و پتاسیم استفاده نمودمانتوانستیم سیر نسبت $\frac{NaPl}{Kgb}$ را در اثر نیالامید مطالعه کنیم فقط می توان گفت عمل آن در راه پنتوزها استعمال مرجح آنرا در ملانکولی انولوسیون، آرترو اسکروز تفسیر می کند.
- فرضیه هایی که سبب روشن شدن یک حالت متابولیک مناسب بایک حالت مرضی روانی میگردد بشرح زیر است:
- در جریان بحران های روانی حاد مشاهدات ممکنه را تذکر دادیم تفسیر متابولیکی که ما برای تحریک پذیری نوروموسکولر قائل شدیم تا اندازه ای آسان است. مسئله مشکل تحریکات مانی در مقابل حالات افسردگی (ملانکولی آندروژن) است که در آن موضوع متابولیسمی

ناشی از بهم خوردن ریتم متابولیسم که احتمالاً بایک عامل وراثتی ارتباط دارد دخالت می کند. مشکل ترین قسمت تجسسات درحالات پسیکوزی باسیرطولانی است و ما اسیدواریم یک دسته از تابلوهای پسیکوپاتولوژی را از این راه بررسی کنیم و بعنوان شاهد مسائل متابولیکی را که در اسکیزوفرنی وجود دارد پیش می کشیم:

مسائل متابولیکی در اسکیزوفرنی مزمن

در طی سالهای اخیر خصوصیات این بیماران از نظر بالینی شرح داده شده و نشان می دهد که همه بیک طرح (Plan) تحریک پذیری عصب عضله بیشتر در تیپ (الف) و کمتر در تیپ (ب) وجود دارد در همه آنها کم تحریک پذیری ثابت و قابل ملاحظه مشاهده میشود و غالباً در آنها نسبت $\frac{NaPl}{Kgb}$ کم شده است.

در کنگره طبی اگر سولوژی ۱۹۶۲ در خصوص این بیماران نوشتیم از نظر متابولیک در بدن تغییر اتکاء (Referance) ایجاد شده و بدن برای ادامه حیات تعادل متابولیکی جدیدی ایجاد می کند که در سطح ابتدائی تری قرار دارد و نظم جدیدی برقرار می شود که در آن راه متابولیکی V. O. D. غلبه دارد و این طریق به A. T. P. کاری ندارد. طبق تحقیقات Beckett, Petér در بعضی اسکیزوفرنهای قابل بهبودی تقلیل فروکتوز شش فسفات با تهیه A. T. P. جبران میشود و مانع بیولوژی برای شفا یافتن ندارند و تهیه مقادیر کم A. T. P. نماینده ازمان مرض است و پیش آگهی بد است.

اگر اختلالی در تهیه A. T. P. ایجاد شود مقدار انرژی لازم برای همکاری سیستم آنزیمی تهیه نشده این سیستم دچار نارسائی می شود و در نتیجه یک حلقه معیوب ایجاد میگردد. نکته دیگر اینکه فروکتوز ۱-۶ دی فسفات وقتی بیش از اندازه باشد متابولیسم بیشتر بطرف راه V. O. D. منحرف می گردد. پس ممکن است تحریک پذیری شدید عضلانی را با نارسائی E. M. K. و در مقابل کم تحریک پذیری عصبی را با اشباع الکتریکی Surpolarisation و فعالیت زیاد V. O. D. تفسیر کنیم و احیاناً انسداد V. O. D. با ایجاد سورپولاریزاسیون دائمی سبب کم تحریک پذیری گردد.

داروی R.P. ۶۰۴ در مرحله اول باعث تقویت V. O. D. می شود و در مرحله بعد سبب برقراری نظم جدید می شود.

داروی R.P. ۷۸۴۳ سبب بلوکاژ دزهیدروژنازهای اولیه راه پنتوز شده و مقدار زیادی گلوکز شش فسفات را مجبور می کند که در راه E.M.K. وارد شود و مجدداً عمل آدرنالین را انجام داده و بدون اینکه مشکلی را حل کند سبب ایجاد اضطراب شده و پسیکوز تشدید می گردد تیوریدازین که اثر تعادل بخش بیشتری دارد راه V. O. D. را متوقف کرده و راه E. M. K. را تقویت می کند و وجود نوسانات را ممکن می سازد.