

## علم الأمراض العصبية لتعاطى المخدرات\* Neuropathology of Drug Abuse

أندرياس بَتنَر\*\*

عرض

شحاتة زيان\*\*\*

يقدم هذا الكتاب لمحة شاملة عن الحالة الراهنة للمعرفة المتعلقة بالأمراض العصبية الناتجة عن تعاطى المواد النفسية المؤثرة فى الأعصاب (المخدرات). تقدم الفصول الأولى للقراء معلومات مفصلة عن الأساسيات العصبية الحيوية لتعاطى المخدرات ونتائج دراسات التصوير العصبى لدى متعاطى المخدرات، ويركز الكتاب على النتائج المرضية العصبية لدى متعاطى المخدرات من المواد السائدة، والتي تشمل القنب، والمواد الأفيونية، والكوكايين، والأمفيتامين، والميثامفيتامين، ومجموعة واسعة من الأدوية المصممة، يتم دعم هذه النتائج من خلال الرسوم التوضيحية النسيجية ومناقشتها فيما يتعلق بالمنشورات العلمية الحديثة، يتم أيضًا تضمين فصل يتناول الأطباء على وجه التحديد، ويسلط الضوء على الآثار المترتبة على المزيد من العلاج. يُعد الكتاب قراءة أساسية لأخصائى أمراض الأعصاب، وأطباء الأعصاب، وأخصائى الأشعة العصبية، والأطباء النفسيين، بالإضافة إلى غيرهم من المهنيين الصحيين والعلماء المهتمين والمشاركين فى مشكلة تعاطى المخدرات.

وعلى الرغم من أن قدرًا كبيرًا من البيانات قد تم استخلاصه من النماذج الحيوانية ومن دراسات التصوير العصبى البشرى، إلا أنه لا يُعرف سوى القليل عن التأثيرات المورفولوجية لتعاطى المخدرات على الدماغ البشرى. وفى السنوات الأخيرة، تم الكشف عن التأثيرات الأساسية التى تسببها المخدرات والأدوية على العناصر الخلوية للدماغ. قد لا تكون هذه التعديلات هى الركيزة الأساسية لبيانات التصوير العصبى فحسب، بل قد يكون لها أيضًا آثار على البحث

---

\* Andreas Büttner (2021) , Neuropathology of Drug Abuse, Springer Nature Switzerland AG, 2021.

\*\* معهد الطب الشرعى، المركز الطبى بجامعة روستوك، مدينة روستوك – ألمانيا.

\*\*\* أستاذ علم النفس، المركز القومى للبحوث الاجتماعية والجنايئة.

المجلة القومية لدراسات التعاطى والإدمان، المجلد الحادى والعشرون، العدد الثانى، يوليو ٢٠٢٤

والعلاج الكلينيكى. بالإضافة إلى ذلك، فإن تعاطى المخدرات قد يؤدي إلى تكبير الانحلال والتنكس العصبى Premature Neurodegeneration. وللاستفادة من قيمة المعلومات الواردة به، سنعرض عرضاً مطولاً لمحتويات الكتاب.

لا تزيد عدد صفحات هذا الكتاب عن ١١٦ صفحة من القطع المتوسط، ويحتوى على مقدمة وستة فصول، إلا أنه مشحون بعدد وفير من المعلومات العلمية العصبية المستندة إلى دراسات متخصصة وعميقة وكثيرة جداً، وتتناول الأساس العصبى البيولوجى لتعاطى المخدرات؛ ودراسات التصوير العصبى لدى متعاطى المخدرات؛ وخصائص المواد الأساسية والمرضية العصبية ونتائج تعاطيها لدى متعاطى المخدرات والمواد النفسية المؤثرة فى الأعصاب مثل الحشيش، ومضاعفات الجهاز العصبى المركزى، وذهان القنب والفصام، والمواد الأفيونية مستعرضاً نتائجها المرضية العصبية، وتعديلاتها فى النواقل العصبية ومستقبلاته وما يتبعها من رسائل، والكوكايين ومضاعفاته الدماغية الوعائية وتعديلات النواقل العصبية ومستقبلاته وتعبيراته الجينية، كذلك يعرض للأمفيتامينات والميثامفيتامين وما يتصل بها من مواد تخليقية ومضاعفاتها الدماغية، وسميتها العصبية، ومشتقات الأمفيتامين والميثامفيتامين؛ وكذلك المخدرات التخليقية المصممة والمواد ذات التأثير النفسانى الجديدة، فيعرض للمواد الأفيونية الاصطناعية ومنبهات ومستقبلات (الحشيش) الاصطناعية، ومصادر القدرة النووية للمنشطات النفسية، والمواد المهلوسة ونظائر البنزوديازيبان المهدئة والمنومة، ثم يعرض لتعاطى المواد المتعددة، والنتائج المرضية المترتبة عليها وخاصة على الخلايا بأنواعها، وعلى المادة الرمادية والبيضاء والتغيرات على حواجز الدم بالدماغ، والتغيرات فى الأوعية الدماغية وينتهى بالحديث عن السمية، وينتهى بموجز خاطف عن متضمنات للبحث فى المجال.

يقدم الكاتب فى مقدمة الكتاب وهو الفصل الأول منه المشكلة التى يعالجها على اعتبار أن تعاطى المخدرات يمثل مشكلة صحية واجتماعية كبيرة فى جميع أنحاء العالم ويرتبط مع معدلات التعرض المرتفعة للمرض والوفيات الكثيرة؛ حيث تشمل أدوية التعاطى التى يتم تناولها كمادة منفردة أو مجتمعة فى الغالب: (الحشيش) والمواد الأفيونية والكوكايين والأمفيتامينات والميثامفيتامين، و"الأدوية المصممة" التى تحتوى على المواد ذات التأثير النفسى الجديدة باعتبارها من أحدث التطورات.

ومن أجل الدراسات الوبائية، ومن أجل تأثير تعاطى المخدرات المحتمل للشعور بالحالة الصحية للفرد أو وفاته، فإن أخذ عينات من المواد البيولوجية المناسبة للدراسات السمية التفصيلية أمر فى غاية الأهمية، وبما أن غالبية متعاطى المخدرات يتعاطون عدة عقاقير، بما فى ذلك الكحول، والنيكوتين، فهو يكاد يكون من المستحيل أن نعزو النتائج المرضية العصبية إلى مادة واحدة، علاوة على ذلك، تحتوى العديد من الأدوية على مواد سامة ومخففة للأعصاب.

فى حالة تعاطى المخدرات بالحقن هناك أيضًا نسبة عالية من حالات متعاطى المخدرات أو الذين يمارسون سلوكًا جنسيًا محفوفًا بالمخاطر يتمثل فى عدوى فيروس نقص المناعة البشرية (HIV-1)، أو الالتهاب الكبدى B، أو فيروس الالتهاب الكبدى C، والتي قد تسهم فى الإصابة الإضافية لمعدلات الوقوع بالمرض والوفيات. وأخيرًا، التسويات ثانوية التأثير على الجهاز العصبى المركزى (CNS) بسبب نمط حياة متعاطى المخدرات قد تكون عاملاً مربكاً Confounding. مع الأخذ فى الاعتبار معظم الدراسات السريرية والإشعاعية والتشريحية للبحث البشرية، والتي ينبغى الإشارة إلى أن معظمها يتم بأثر رجعى وتعتمد فى الغالب على متعاطى المخدرات المتعددة. بالإضافة إلى ذلك، يختلف تواتر وكمية المخدر الذى يستخدمه كل مستخدم اختلافًا كبيرًا، حيث تكونت عينات الدراسات من مجموعات غير متجانسة. ومع ذلك، وبرغم كل الصعوبات المتعلقة بالدراسات البشرية، فإن الغالبية العظمى من التقارير قدمت بيانات تدعم الاستنتاج القائل بأن تعاطى المخدرات يمكن أن يعزز الآثار الضارة deleterious على المخ البشرى. وخاصة لدى المراهقين، وهم الأكثر عرضة لذلك، لأن التعرض للمخدرات كشف عن مجموعة متنوعة من العواقب السلوكية والعصبية طويلة الأمد فى تلك المجموعة العمرية.

إلى جانب مضاعفات القلب والأوعية الدموية، والمشكلات النفسية والعصبية فإن الآثار الضارة الأكثر شيوعًا لتسمم المخدر وذات الأهمية الكلينيكية الكبرى تكون فى ارتباط تعاطى المخدرات بالنزف، والسكتة الدماغية، خاصة عند الأفراد الأصغر سنا، وعلى الرغم من عدم إثبات الارتباط بشكل لا لبس فيه بالنسبة لكل مادة على حدة بسبب الانتشار العالمى لتعاطى المخدرات، لذلك من المستحسن أن فى حالة المرضى الأصغر سنا الذين يعانون السكتة الدماغية ولا يوجد سبب طبي واضح، فيجب إجراء فحص السمية.

ويعرض الكتاب للأساس العصبى البيولوجى لتعاطى المخدرات فى فصله الثانى، ذاكرًا إن تعاطى المخدرات والإدمان والاعتماد عليها، هى اضطرابات سلوكية عصبية شائعة ذات نشأة

معقدة، ويعتمد التأثير المعزز لتعاطى المخدرات لدى المتعاطين على كل من التشريط الأدائى والكلاسيكى، بالإضافة إلى أن العديد من العوامل البيئية والوراثية، فضلا عن التكيف غير الجينى للخلايا العصبية، والدوائر العصبية التى تسهم فى التعاطى والإدمان.

وكشفت الدراسات عن الارتباط، على مستوى الجينوم، بين العديد من المتغيرات الجينية المرشحة التى تعتبر متورطة فى تعاطى المخدرات. ورغم ذلك، فإن عوامل الخطر الجينية الدقيقة لإدمان المخدرات والتغيرات فى تعبيرها الجينى المرتبط بتعاطى المخدرات لم يتم حله بالكامل بعد، علاوة على أن معظم معرفتنا حول الأساس البيولوجى والجوانب العصبية، إذ يتم استخلاص آثار تعاطى المخدرات من النماذج الحيوانية حيث توجد ندرة فى الدراسات البشرية التفصيلية. ومما لا شك فيه أن الدراسات التى أجريت على الحيوانات ساهمت بشكل كبير فى فهم وعلاج الإدمان. وعلى أية حال، توجد اختلافات واسعة بين الأنواع وتباين كبير فى تصميم التجارب، وباستقراء نتائج الدراسات التجريبية على الحيوانات يجب النظر إلى الوضع الإنسانى بحذر.

تتوسط خصائص المكافأة (المعززة) لمعظم المواد النفسية التى يتم تعاطيها عن طريق تغييرات فى نظام الدوبامين الميزوليمبى Dopaminergic Mesolimbic System، والقشرة الجبهية الحجاجية Cortex Orbitofrontal، والنواة المتكئة Accumbens Nucleus، ونظام اللوزة الموسعة Extended Aalamygd.

ويبدو أن التغيرات التى يستحثها ويحدثها المخدر، والتكيف العصبى للرسائل داخل الخلايا بمسارات النمو، وعوامل النسخ، والجينات المبكرة المباشرة ضمن هذه المكافأة، وتعتبر الدوائر المضادة للمكافأة هى العامل السائد فى ارتقاء الإدمان والعواقب السلوكية للتعاطى المزمّن للمخدرات، وكشفت الدراسات البشرية والحيوانية أيضًا عن وجود علاقة بين الإصابة المزمّنة بتعاطى المخدرات والعديد من علامات الالتهابات العصبية، وفى الآونة الأخيرة، ثبت أيضًا أن المخيخ متورط ضمن مسببات الإدمان كوسيط بين النظم الحركية ونظم المكافأة وكذلك بين نظم الدوافع والمكافأة وأنظمة التحكم المعرفية بالدماغ.

ويعرض الكتاب فى فصله الثالث دراسات التصوير العصبى لدى متعاطى المخدرات، حيث كشفت دراسات التصوير العصبى عن العديد من التغييرات نتيجة المخدرات فى مختلف مناطق المخ، وخاصة تلك المعتمدة بأدمغة متعاطى المخدرات، إذ إن أنظمة الدماغ الخاصة الكامنة وراء التثبيط، وتنظيم المزاج، والمكافأة متورطة بشكل ما، ومع ذلك، هناك تباينات كبيرة فى النتائج بين

هذه الدراسات، والتي يمكن تفسيرها جزئيًا من خلال مجموعة واسعة من المنهجيات المستخدمة والاختلافات في التكوين النشط لمجموعات الدراسة.

وفي دراسات التصوير المقطعي المحوسب (CT)، تم إظهار ضمور الدماغ المنتشر في التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI)، حيث انخفض حجم كل من المادة الرمادية والبيضاء في مناطق مختلفة من المخ. علاوة على ذلك، هناك إزالة الميالين البؤرية Focal Demyelination وآفات عميقة الشدة، تم الكشف عنها في المادة البيضاء والتي تعزى إلى الآفات الإقفارية.

ومن المثير للاهتمام أنه في بعض الدراسات لم يكن هناك أي ارتباط بين تعاطي (الحشيش) و القياسات الحجمية أو الشكلية القياسية للهياكل تحت القشرية أو في التشكل القشري؛ فالتصوير المقطعي المحوسب بانبعث فوتون واحد (SPECT) لمتعاطي المخدرات من البشر أظهر انخفاضًا في التروية الدماغية بالإضافة إلى عجز التروية البؤرية في مناطق الدماغ المختلفة كسبب مضيق للأوعية حيث إنها آثار لبعض المواد ذات التأثير المباشر للمخدرات على تدفق الدم للدماغ، مع ضعف قوة الأوعية الدموية.

في التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET)، انخفض التمثيل الغذائي للجلوكوز في الحالات المختلفة. حيث تم إثبات مناطق الدماغ النشطة، علاوة على ذلك، وباستخدام مجموعة واسعة من PET وجد العديد من التعديلات على ناقلات ومستقبلات الجهاز العصبي المركزي بعد التعرض للمخدرات وقد تم عرضه باستخدام ارتباط التصوير PET بالتزامن مع الاختبارات النفسية العصبية، حيث كشفت البيانات عن تأثيرات سلوكية أو نفسية مرضية لتعاطي المخدرات.

وقد حددت الدراسات التي تستخدم التحليل الطيفي بالرنين المغناطيسي للبروتون (MRS) أن العديد من التغيرات الكيميائية العصبية في الدماغ تشير إلى تلف الخلايا العصبية، والتشوهات الكيميائية العصبية وقد نسبت أيضًا إلى أنها نتيجة لتغيرات في الأنسجة غير العصبية (على سبيل المثال، الخلايا الدبقية). ويبدو أن بعض العلامات تعود إلى طبيعتها بعد الامتناع.

وقد ارتبط تعاطي الكوكايين بتغير في قشرة التمثيل الغذائي للجلوكوز وانخفاض تركيزات الغلوتامات القاعدية في النواة المتكئة Accumbens Nucleus، وكشف تصوير موتر الانتشار (DIT) عن وجود تشوهات في البنية المجهرية في المادة البيضاء لدى متعاطي المخدرات في مناطق الدماغ المختلفة بما في ذلك الجسم الجاسيء Corpus Callosum، يوحى بتعطل الاتصال

الهيكلي وإصابة المحور العصبى، ومع ذلك، فإن القواعد الأساسية لهذا الخلل فى المادة البيضاء، هيكلاً ووظيفةً لم يتم تحديدها بعد.

وتشمل الآليات المرضية المرشحة الكامنة وراء هذه التشوهات الهيكلية التأثيرات السمية المباشرة لتعاطى المخدرات، والإجهاد التأكسدى، والالتهاب العصبى، والسمية المفرطة بوساطة الغلوتامات، ونقص التروية، والنزيف، والارتقاء غير الطبيعى للدماغ، ومع ذلك، فإن السبب الأساسى أو الارتباطات المرضية العصبية المحتملة لغالبية النتائج المرصودة لا تزال غير واضحة. ويظل سؤال آخر مفتوح حول السببية، فإلى أى مدى لوحظ حدوث تشوهات بالدماغ بسبب التأثيرات السامة للمخدرات؟ أو ما إذا كانت هذه التغييرات سبقت تعاطى المخدرات؟ مما يجعل الأفراد فى حالة هشاشة وضعف وفى طريقهم للتعاطى والاعتماد، وكذلك من غير الواضح إلى أى مدى يمكن عكس هذه التغييرات.

## **عرض الكتاب لخصائص المواد الأساسية والنتائج المرضية العصبية لدى متعاطى المخدرات فى فصله الرابع**

### **١- الحشيش (القنب)**

إلى جانب الكحول والنيكوتين، يعد الحشيش من أكثر وسائل الترفيه التى يتم تعاطيها من المخدرات فى جميع أنحاء العالم، وعادة ما تكون مستحضرات القنب (الماريجوانا والحشيش والراتنج) مختلطة و تدخن مع التبغ، كما أن تناوله عن طريق الفم مثل الشاى، أو إضافته إلى بعض المأكولات منتشر على نطاق واسع أيضاً. يتركز المكون الرئيس ذو التأثير النفسانى للقنب على رباعى دلتا هيدروكانابينول ( $\Delta$ -THC)، حيث يختلف حسب التحضير و أصل النبات من ١٪ إلى ٧٪ فى الماريجوانا، ومن ٢٪ إلى ١٠٪ فى الحشيش، و ١٠٪ إلى ٦٠٪ فى زيت الحشيش.

والحشيش، مزيل للقلق، ومهدئ، ومسكن، ومخدر، وبالتالي، فهو يجمع بين العديد من الخواص لاحتوائه على العديد من خواص الكحول والمهدئات والأفيونيات والمهلوسات. ويبدأ التأثير النفسى للحشيش بعد عدة دقائق يصل إلى الحد الأقصى لمدة ٢٠-٣٠ دقيقة ويستمر لمدة ٢-٤ ساعات. ومع ذلك، فإن آثار الحشيش تعتمد بدرجة كبيرة على الفروق الفردية. بالإضافة إلى أن هناك جرعة ذات صلة بضعف الأداء المعرفى و النفسى /الحركى. كما تشمل التأثيرات الحادة النشوة والاسترخاء مع التغييرات الإدراكية. كما تتضمن ردود الفعل المزعجة، مثل القلق والذعر

والاكتئاب والبارانويا (جنون الاضطهاد Paranoia)، كذلك يظهر الذهان (المرض العقلى). وتشمل التأثيرات المنتظمة عدم انتظام دقات القلب، وتوسع الأوعية، وانخفاض ضغط الدم. ومادة (التتراهايدروكانابينول THC-9Δ) مادة محبة للدهون ويتم توزيعها بشكل غير متجانس داخل الدماغ، فى الغالب فى المناطق القشرية الحديثة، والخوفية، والحسية، والحركية، وهى وشبائه الحشيش الأخرى تمارس نشاطها الرئيس وتأثيراتها من خلال التفاعل مع مستقبلات الحشيش المحددة (CB) التى تكون عضوا فى البروتينات الرابطة مع بروتينات الجوانوزين (بروتينات G) وأسرة البروتينات المقترنة بالمستقبلات.

تم تحديد مستقبلين من مستقبلات الحشيش الرئيسة، CB1، CB2، حيث توجد مستقبلات CB1 فى الغالب فى المنطقة المركزية والمحيطية بالجهاز العصبى المركزى وفى أغشية الميتوكوندريا للأنسجة المختلفة، فى حين توجد مستقبلات CB2 على الخلايا المناعية. ويشارك كلا المستقبلين فى مسارات نقل الإشارة المختلفة بوساطة روابطها الداخلية ("Eendocannabinoid") والتى تعمل بمثابة ناقلات عصبية دهنية lipid فى مجموعة متنوعة من الوظائف الفسيولوجية والحالات المرضية ويتم توزيع مستقبلات CB1 بشكل غير متجانس داخل الدماغ مع أعلى كثافة فى المادة السوداء والعقد القاعدية والحصين والمخيخ. وفى القشرة المخية الحديثة، تم العثور على أعلى كثافة لمستقبلات CB1 فى القشرة الأمامية، التلفيف المسنن Dentate Gyrus، ونظام الدوبامين الوسطى الطرفى والفص الصدغى. يرتبط هذا التوزيع المحدد جيداً بتأثيرات الحشيش على الذاكرة والإدراك والتحكم الحركى. وهنا نجد أن الكثافة المنخفضة جداً لمستقبلات CB1 فى جذع المخ in StemBra يفسر انخفاض السمية الحادة للقنب ونقص العناصر القاتلة التى يتوسط فيها الجهاز العصبى المركزى. ومع ذلك، كشفت النتائج الأخيرة عن أن جيلاً من الجذور الحرة الناجم عن المادة الفاعلة فى الحشيش (9Δ-THC) عن وجود تأثير سام على الخلايا العصبية الحصينية المدربة، والقشرية، والخلايا العصبية لحديثى الولادة إمكانية التسمم بالحشيش، وقد تكون هذه النتائج مسؤولة عن العجز المعرفى الذى لوحظ لدى متعاطى الحشيش لفترة طويلة، ويتم التوسط فى إمكانية تعزيز وتعاطى الحشيش عن طريق زيادة نشاط الخلايا العصبية الدوبامينية داخل دوائر المكافأة الدماغية، ولذلك فإن تعاطى الحشيش قد يؤدى إلى الإصابة بمشكلات الصحة النفسية والاعتماد النفسى.

## أ- مضاعفات الحشيش على الجهاز العصبي المركزي

تعد مشكلات القلب والأوعية الدموية والجهاز العصبي المركزي من أكثر المضاعفات والآثار الضارة التي تظهر بشكل متكرر بعد الاستهلاك الكثيف للحشيش. وقد تظهر على شكل نوبات ذعر، وقلق، أو الاكتئاب أو الذهان، بالإضافة إلى ذلك، قد تؤثر المادة الفعالة في الحشيش  $\Delta$ -THC على الإدراك ويضعف مهارات الكلام والذاكرة، و يبدو أن هذه العاهات قابلة للعكس حيث لم يتم تتبع التغيرات المورفولوجية. ويشمل المتغيرات الوسيطة المحتملة لتأثير تعاطى الحشيش على الدماغ: عمر البدء، وكثافة الاستخدام، وشدة الاضطرابات المرضية المصاحبة. وفي سياق تعاطى المواد المتعددة، يكثف الحشيش التأثير التهيبيطى depressive للكحول، والمهدئات، والمواد الأفيونية. وبشأن تفاعل الحشيش مع المنشطات النفسية فإنها تكون إما تأثيرات إضافية لزيادة التأثير أو معاكسة فتقلل تأثير تلك المواد النفسية. وفي السنوات الأخيرة، زاد متوسط تركيز  $\Delta$ -9-THC بشكل كبير، مما يشير إلى أن الآثار الضارة للحشيش أصبحت ضارة بشكل متزايد. وعلى الرغم من تعاطى الحشيش الطبيعي والاصطناعي على نطاق واسع، إلا أن هناك ضعفًا في الإبلاغ عن تكرار حدوث مضاعفات الأوعية الدموية الدماغية، والتي شملت في الغالب السكتة الدماغية الإقفارية والتي نادرًا ما تكون نزيغًا.

## ب- ذهان الحشيش والفصام

تدعم الدراسات في التراث الأدلة غير الحاسمة الافتراض القائل بارتباط الاضطراب المعرفى أو الأعراض الذهانية بتعاطى الحشيش على المدى الطويل. وبالمثل، فإن الأدلة على أن الحشيش يعمل كعامل سببى لمرض فصام الشخصية لم يتم إثباته بشكل لا لبس فيه حتى الآن، ومع ذلك، تقدم العديد من الدراسات أدلة تشير إلى أن التعرض المتكرر للحشيش خلال فترة المراهقة قد يكون له تأثيرات ضارة على الجهاز العصبي المركزي.

## ٢- المواد الأفيونية

المواد الأفيونية، وخاصة الهيروين (ثنائى الأستيل مورفين)، هي الأكثر استهلاكًا، وكذلك أكثر المواد المسببة للوفاة لدى متعاطى المخدرات بشكل رئيس عن طريق قمع مراكز الجهاز التنفسي فى جذع المخ. وتشمل المشتقات الأفيونية السائدة المورفين، الهيدروكودون، وأكسيكودون، الهيدرومورفون، الكودايين، الميثادون، ميبيريدين، و الفنتانيل. الهيروين يُستخرج من الأفيون ويتم

تعاطيه عادةً عن طريق الوريد، والاستنشاق الأنفي، وبالضرب تحت الجلد. ويمكن استنشاق قلووية الهيروين عن طريق تسخينه برقائق معدنية. وحيث إن الهيروين ومستقلبه النشط (٦-أحادى أسيتيل-مورفين) يعبر حاجز الدم BBB بشكل أسرع من المورفين، ويؤدى إلى نشوة سريعة وشديدة تبقى لعدة دقائق.

وفى حالة الجرعة الزائدة من المواد الأفيونية، تم ملاحظة حدوث غيبوبة ثلاثية كلينكية تقليدية، واكتئاب للجهاز التنفسي، انقباض للحدقة. وقد تم الإبلاغ عن جرعة زائدة غير مميتة بنسبة تصل إلى ٧٠٪ من متعاطى الهيروين عن طريق الوريد خلال حياتهم. وتشمل عوامل الخطر للوفيات الناجمة عن الجرعة الزائدة من المواد الأفيونية، والاستخدام المتزامن لمثبطات الجهاز العصبى المركزى الأخرى، وفقدان التحمل بعد فترة من التوقف، وعلى النقيض من الافتراض السائد على نطاق واسع، فإن متوسط عمر الوفاة بسبب الجرعات الزائدة من المواد الأفيونية هو أواخر الثلاثينات من العمر.

المواد الأفيونية الموصوفة للعلاج والوقاية، مثال: الكودايين، وثنائى هيدروكودايين، غالبًا ما يتم اكتشاف الميثادون أو البوبرينورفين فى حالات الوفاة التى يُفترض أنها ناجمة عن الهيروين. يمكن رؤية التسمم الأحادى بإحدى هذه المواد، ولكن فى أغلب الأحيان يمكن إيجاد مثبطات إضافية للجهاز العصبى المركزى، وخاصة الكحول والبنزوديازيبينات التى يتم استهلاكها، ونتائج تناول هذه المواد على الجهاز العصبى المركزى فى هذه الحالات مشابهة لتلك التى شوهدت فى الوفيات المرتبطة بالهيروين.

#### أ- النتائج المرضية العصبية

الهبوط فى الجهاز التنفسي Respiratory depression هو الآلية المرضية الأساسية للوفيات الأفيونية حيث تمنع المواد الأفيونية عمل مراكز التنفس النخاعية. وعند الموت المباشر بعد تناول جرعات الهيروين المميتة لا يؤدى إلى ظهور علامات شكلية لإصابة الخلايا. وفى ما يصل إلى ٩٠٪ من جميع الوفيات الناجمة عن المواد الأفيونية، تم مشاهدة حدوث استسقاء بالدماغ، واحتقان بالأوعية الدموية عند تشريح الجثث.

وفى حالات الوفاة المتأخرة، سيكون تلف الخلايا العصبية الناتج عن نقص التأكسج الإقفارى ischemic-hypoxic واضحًا بعد فترة البقاء على قيد الحياة لمدة خمس ساعات أو أطول. عند الفحص المجهرى، تتكون هذه التغيرات من الأيوزين eosinophilia السيتوبلازمى. وفقدان مادة

النيسل Nissl والانكماش النووي داخل الكرة الشاحبة Globus pallidus، كما تم إيجاد آفات نقص التروية ونقص الأكسجة الثنائية في ٥-١٠٪ من متعاطى الهيروين، وكذلك بعد التسمم بالميثادون.

### ب- التعديلات فى الناقلات العصبية والمستقبلات والرسل الثانية

وتتلخص التغيرات المعروفة فى الناقلات العصبية، والمستقبلات، وإعادة الإرسال. على الرغم من أن هذه الدراسات كانت أداء جيداً، فإنها تختلف فيما يتعلق بالمناطق التي تم فحصها، ومدة التعاطى، وتعاطى المخدرات المتعددة، ولذلك، فإن النتائج مجزأة ولا تسمح برسم صورة قاطعة عن عواقب تعاطى الهيروين على هذه الجوانب.

يتم توسط التأثيرات الرئيسية للمواد الأفيونية عبر مستقبلات محددة فى الجهاز العصبى المركزى، من بينها: توسط مستقبلات تسكين الألم، والنشوة، والهبوط فى الجهاز التنفسى، وانخفاض حرارة الجسم، وبطء ضربات القلب، وانقباض الحدقة. والسؤال هنا هو ما إذا كان تعاطى المواد الأفيونية المزمن يؤدي إلى انخفاض كثافة هذه المستقبلات أم لا؟ وهو ما تم حتى الآن إثباته بشكل لا لبس فيه. ولم يجد بعض الدارسين أى اختلاف فى كثافة مستقبلات الجهاز العصبى المركزى الأفيونية  $\mu$  و  $\delta$  بين متعاطى الهيروين والمجموعات الضابطة، وأبلغ مؤلفون آخرون عن زيادة كثافة المواد الأفيونية بالخلايا العصبية المناعية المستقبلة.

### ٣- الكوكايين

يتم استخراج الكوكايين من أوراق نبات الكوكا. هيدروكلوريد الكوكايين هو الملح الأبيض القابل للذوبان فى الماء والتحضير الأكثر شيوعاً للدواء، وهو متوفر على شكل مسحوق أو بلورات أو حبيبات بيضاء. يمكن تعاطيها عن طريق الاستنشاق الأنفى، أو عن طريق الحقن. والشكل القلوى الحر ("القاعدة الحرة") الذى تم استخلاصه بالمذيبات المتطايرة هو مدخن عادة. يتم إنتاج الكوكايين "الكراك" عن طريق إذابة الهيدروكلوريد أولاً يُضاف الملح إلى الماء، ثم يُخلط مع صودا الخبز، ويُسخن. يصدر صوت تكسير بواسطة البلورات عند تسخينها، والكوكايين منبه قوى للجهاز العصبى المركزى، ونظراً لخصائصه المحبة للدهون العالية، فإنه يعبر الحاجز الدموى للدماغ BBB بسرعة كبيرة.

وفى وجود الكحول، يتم التمثيل الغذائي للكوكايين ليتحول إلى الكوكايثيلين، الذى يمر أيضًا إلى الدماغ بسرعة. ويرجع ذلك لطول مدة تراكمه بسبب عمرها الأطول بمقدار النصف، يتراكم الكوكا إيثيلين بتركيز أعلى بأربعة أضعاف ويمتلك صورة دائية مماثلة للكوكايين.

توجد العديد من مستقبلات الجهاز العصبى المركزى بالنسبة للكوكايين ذات ارتباطات مختلفة ويتم التوسط فى تأثيرات الكوكايين على الجهاز العصبى المركزى من خلال التفاعل مع الناقلات العصبية ومستقبلات الدوبامين والنورادرينالين والسيروتونين والأسيتيل كولين وحمض غاما أمينوبوتيريك، بعد الارتباط بمستقبلات محددة فى مواقع ما قبل المشبكي presynaptic، حيث يمنع الكوكايين عملية التشابك، و إعادة امتصاص الناقلات العصبية المتميزة. والتأثير المشبكي الرئيس للكوكايين هو إطلاقه الدوبامين من الحويصلات المشبكية وحجب إعادة امتصاص الدوبامين مما أدى إلى تعزيز النقل العصبى الدوبامينى.

إن القدرة المسببة والإدمانية للكوكايين تتجم عن خصائصه الداعمة والمعززة للنمو السريع فى القدرة على تحمل التأثيرات المبهجة.

وتشمل الآثار الجانبية النفسية الحادة خللاً بالنطق، والهيجان، والسلوك العدوانى، والاكتئاب، والبارانويا، والذهان، والهلوسة، كما تشمل التأثيرات الجسدية انقباض الأوعية الدموية وسرعة الخفقان، وعدم انتظام دقات القلب Tachycardia، عدم انتظام ضربات القلب Arrhythmias، وارتفاع ضغط الدم، والموت القلبي المفاجئ. كما أن البيانات الداعمة للعلاقة السببية فى العلاقة بين تعاطى الكوكايين والنوبات المرضية Seizures غير متسقة، كما يعتبر تعاطى الكوكايين عاملاً مساعداً مهماً فى تقدم الاضطرابات العصبية المرتبطة بفيروس نقص المناعة البشرية - ١ أكثر من الأدوية الأخرى.

إلى جانب الليدوكائين، يعد الليفاميزول أحد المواد التى تستخدم فى الغش ومستخدمة بشكل متكرر مع الكوكايين، والأدوية ذات التأثيرات المنظمة للمناعة وغيرها، لأن هذه المواد رخيصة الثمن، ولها خصائص فيزيائية مماثلة للكوكايين، كما أن مستقلبه أمينوريكس له خصائص فيزيائية مماثلة أطول عمراً بمقدار النصف عنه، وتأثيرات شبيهة بالأمفيتامين مما يمكنها من زيادة تأثيرات الكوكايين. و بجانب زيادة التهاب الأوعية الدموية، واعتلال الأوعية الدموية الجلدية، وغيرها مثل Leukoencephalopathy فإنه يحدث اعتلال بالدماغ وهو من المضاعفات الخطيرة للجهاز العصبى.

#### أ- المضاعفات الدماغية الوعائية لتعاطى الكوكايين

الكوكايين هو أكثر المخدرات تعاطيًا ارتباطًا بالأوعية الدموية والاعتلال الدماغى المميت أو غير المميت، وتشتمل على النزيف داخل المخ وتحت العنكبوتية، وكذلك السكتة الدماغية النزفية أو الإقفارية.

وعلى النقيض من غير المتعاطين للمخدرات، المرتبطين بالكوكايين، تظهر المشكلات الوعائية الدماغية فى المقام الأول عند البالغين من الشباب وتبلغ ذروتها فى وقت مبكر فى أوائل الثلاثينات.

#### ٤- الأمفيتامينات والميثامفيتامين وما يتصل بها من مواد اصطناعية

تعتبر "الأمفيتامينات" و"الميثامفيتامينات" ("speed") ومشتقاتها من المواد النفسية من المنشطات القوية الحركية التى تعمل على الدوبامين أحادى الأمين، والنورادرينالين، وأنظمة السيروتونين عن طريق تحفيز إطلاقها من الأطراف العصبية، و تحفيز مناطق الميزوليمبيك mesolimbic والمسارات السوداوية المخططة الذى يمثل أساس خصائصها الإدمانية. حيث إنها تشتمل على مجموعة واسعة من المواد. وتتوفر على شكل مساحيق أو كبسولات أو أقراص أو سوائل. ولذلك، يمكن استخدامها عن طريق الفم الابتلاع، أو الشم، أو استنشاق البخار، أو التدخين، أو الحقن فى الوريد، وتختلف مركباتها، ونقاؤها وجرعاتها بشكل كبير، و نظرًا لطبيعتها البرمائية، يمكن لهذه الأدوية عبور الحاجز الدموى الدماغى بسهولة. وبلورات الميث (ميث- الأمفيتامين هيدروكلوريد، "أيس") (methamphetamine hydrochloride) هو شكل صلب بلورى من الميثامفيتامين، الذى يتم تدخينه. وبالمقارنة مع الابتلاع عن طريق الفم، فهو يتمتع بالسرعة "العالية" والمكثفة جدًا. ومقارنة بالتعاطى عن طريق الوريد، تنخفض المخاطر المرتبطة بالحقن.

وقد زاد تعاطى الأمفيتامينات والميثامفيتامين والمخدرات الاصطناعية ذات الصلة بشكل ملحوظ فى جميع أنحاء العالم على مدى العقود الماضية. وتحفز تأثيراتها غير الإرادية القوية ارتفاع معدل نبض القلب وضغط الدم، وزيادة مستوى اليقظة، و انخفاض الشعور بالتعب، ومع ارتفاع درجة الحرارة، وانحلال الريدات Rhabdomyolysis، يظهر كثير من الأعراض المرضية كالفشل الكلوى الحاد، والتخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC)، وفشل العديد من الأعضاء المتعددة، وهو ما يعد واحدة من أكثر العواقب الحادة التى تهدد الحياة من التسمم، وخاصة بعد تناول ٣، ٤

ميثيلين ديوكسى ميثامفيتامين. كما تشمل الآثار الضارة الأخرى تسمم القلب، والنوبات، والهيجان، ويصاحب الذهان أو المرض العقلى الناشئ عن التعاطى بسلوك عدوانى وانتحارى.

تم التأكد من الوفيات بعد استهلاك الأمفيتامينات والميثامفيتامينات فى العديد من تشريح عدد كبير من الجثث، وتتألف أسباب الوفاة فى هذه الحالات- فى أغلب الأحيان- مما يحدث من آثار للقلب والأوعية الدموية والماغية.

وبشأن المضاعفات الدماغية الوعائية، تأتى الأمفيتامينات والميثامفيتامين فى المرتبة الثانية بعد الكوكايين فى أسباب السكتة الدماغية الإقفارية أو حدوث نزيف تحت العنكبوتية أو داخل المخ لدى الأشخاص الذين تقل أعمارهم عن ٤٥ عامًا، وعلى غرار الكوكايين، يحدث ارتفاع مفاجئ فى ضغط الدم أو ضيق شديد بالأوعية نتيجة التأثير القوى لفئتى التعاطى، وهذه هى الآليات المسببة للأمراض الأساسية.

والميثامفيتامين لديه فترة حياة أطول من الكوكايين بما يمثل نصف عمر الكوكايين، وبالتالي يعرض المستخدم لفترة أطول من ارتفاع ضغط الدم الشامل Systemic. وفى بعض الحالات النادرة، تم الإبلاغ أيضًا عن التهاب الأوعية الدموية الدماغية كسبب، بينما يسبب الميثامفيتامين نقص تروية الشرايين التاجية، وتكون السكتات الدماغية هى السائدة إثر نزف شديد، علاوة على ذلك، تظهر تمددات الأوعية الدموية الكامنة فى نسبة كبيرة من الحالات النزفية المميتة المرتبط بالميثامفيتامين فى المرضى الذين يعانون نزفًا تحت العنكبوتية وتمدد الأوعية الدموية.

ومتعاطو "الميثامفيتامين" أصغر سنا ولديهم أعراض ونتائج أسوأ بكثير عند مقارنتها بالمجموعات الضابطة من حيث العمر، ومن المثير للاهتمام أنه لا يبدو أن هناك استجابة واضحة لجرعة السكتات الدماغية المميتة المرتبطة بالميثامفيتامين، النتائج المرضية العصبية تشبه هذه المضاعفات الوعائية الدماغية كتلك النتائج والآثار الدماغية الوعائية التى تظهر فى الكوكايين.

#### **أ- السمية العصبية للميثامفيتامين**

تم وصف تأثيرات العواقب السمية العصبية للأمفيتامينات وخاصة الميثامفيتامين على نظام الدوبامين فى أنواع حيوانية مختلفة كما هى الحال فى البشر عن طريق التصوير العصبى ودراسات ما بعد الوفاة، كما أثبتت التغيرات بنظام هرمون السيروتونين بما فى ذلك الانحلال والتفسخ فى المحاور العصبية، وانخفاض فى وظيفة نقل السيروتونين.

إن الآليات المرضية للسمية العصبية الناجمة عن الميثامفيتامين يعتقد في حدوثها بواسطة عدة عوامل وآليات بما في ذلك الالتهاب العصبى، وتوليد الجذور الحرة وأكسيد النيتريك، وإثارة السمية، وخلل الميتوكوندريا، وتخليق فوري للجينات المبكرة بالإضافة إلى عوامل النسخ والتكيف. وفى هذا السياق، يبدو أن الخلايا الدبقية الصغيرة microglia تلعب دوراً مهماً، على الرغم من عدم ثبوت ما إذا كانت هذه التغيرات لا رجعة فيها، ولم تتضح بعد ما إذا كانت تعكس تكيّفاً عصبياً أو سمية عصبية.

بالإضافة إلى ذلك، التساؤل عما إذا كانت الآثار المعرفية المتبقية لدى متعاطى الميثامفيتامين على المدى الطويل تظهر بشكل كامل، وهى إشكالية لم يتم حلها إذ يبدو أنها تحدث فقط لدى أقلية من الحالات.

### ب- مشتقات الأمفيتامينات والميثامفيتامين

تشمل مشتقات الأمفيتامينات والميثامفيتامين الشائعة DOM (٤-ميثيل-٢,٥-ديميثوكسيامفيتامين)، DOB (٤-برومو-٢,٥-ديميثوكسيامفيتامين)، MDA (٣,٤-ميثيلين ديوكسى أمفيتامين)، MDE (٣,٤-ميثيلين ديوكسى إيثيلامفيتامين)، إم دى إم إيه (٣,٤-ميثيلين ديوكسى ميثامفيتامين)، ٤-MTA (٤-ميثيلثيوأمفيت-أمين)، PMA (٤-بارا ميثوكسيامفيتامين) اسمه الشائع فى الشارع "إكستاسى" فرعى يجمع مشتقات الأمفيتامين المهلوسة المختلفة مع MDMA وMDE كونها المكونات الرئيسية.

### ج- عقار إم دى إم إيه MDMA

يمارس عقار MDMA (إم دى إم إيه) تأثيراته بشكل رئيس على نظام هرمون السيروتونين من خلال تعاطفه مع خصائص المحاكاة والتقليد اللاإرادية sympathomimetic، وينظم الوظائف الحركية والغدد الصماء. ويتم تعاطى حبوب النشوة "الإكستاسى" عن طريق الفم على شكل أقراص تكون عادة منقوشة بشعار، ومن المحتمل أن يُعرض التباين فى محتوى MDMA فى أقراص "الإكستاسى" المستخدمين لخطر متزايد من التسمم الحاد بسبب الإفراط فى تناول عقار (إم دى إم إيه) عن غير قصد. وعلى غرار معظم وسائل الترفيه الأخرى وكثيرا ما يؤخذ عقار (إم دى إم إيه) مع مواد أخرى، على سبيل المثال، الكحول، الحشيش، الأمفيتامينات، الميثامفيتامين، والكوكايين. وتستمر تأثيرات (عقار إم دى إم إيه) حوالى ٣-٥ ساعات وتشمل الاسترخاء والنشوة، وتعزيز

الحسية، والحد من القلق. بالإضافة إلى ذلك، تحتوي المادة أيضًا على منشطات مثل التأثيرات المهلوسة.

إن تأثير عقار (إم دي إم إيه) على وجه الخصوص هو الشعور بالحميمية والتقارب، والذي يُشار إليه بأنه "مثير للإثارة" Entactogenic، وتميز الشكاوى الجسدية الحادة الأكثر شيوعًا بوجود ارتباط بزملة أعراض السيروتونين، مثل: زيادة النشاط البدني، التملل وتأرجح الساقين، وعدم انتظام دقات القلب، وجفاف الفم، وصرير الأسنان، والزيادة في درجة الحرارة، ومع ذلك، لا توجد بيانات دقيقة عن المخاطر الصحية الناجمة عن تعاطي "الإكستاسي".

غالبًا ما كانت الوفيات بعد استهلاك "الإكستاسي" مرتبطة بارتفاع الحرارة، والتخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC)، بالإضافة إلى ما قد يصاحب التسمم الكبدى فى بعض الأحيان من فشل كبدى مدهم تم ملاحظته فى عدة حالات. تتكون مضاعفات الجهاز العصبى المركزى بعد تناول "الإكستازى" من نقص التروية والنزيف، والسكتة الدماغية، والنزف تحت العنكبوتية، واعتلال المادة البيضاء بالمخ، ومع ذلك، وعلى الرغم من تعاطيه على نطاق واسع، فقد ظلت هذه المضاعفات موصوفة فقط فى حالات فردية.

إن النتائج النموذجية فى الوفيات بعد استهلاك "الإكستازى" ترجع إلى مضاعفات حالات ارتفاع الحرارة مع التخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC)، كما تشمل الوذمة الدماغية Edema، والنزيف البؤرى، وفقدان الخلايا العصبية. وفى إحدى عمليات التشريح البشرى بعد الوفاة لوحظ رد فعل مناعى متميز لـ MDMA وMDA فى المادة البيضاء فى جميع المناطق القشرية وفى الخلايا العصبية للعقد القاعدية Basal Ganglia، والمهاد، والحصين، والزوائد الدودية المخيخية، وشوهد بشكل ضعيف نسبياً تلطخاً فى الخلايا العصبية فى جذع المخ.

#### **د- السمية العصبية للإكستاسي**

كانت هناك تأثيرات سمية عصبية بعد تناول عقار (إم دي إم إيه) الحاد والطويل الأمد تم إثباتها فى القوارض والرئيسات غير البشرية مع وجود أدلة على الانحلال أو التنكس العصبى - فقدان المحاور العصبية، ويبدو أن نظام هرمون السيروتونين يتأثر فى الغالب. ومع ذلك، فإن المرض الأساسى لم يتم حل الآليات الجينية بشكل كامل بعد، وتشمل الآليات المحتملة: تكوين مستقبلات الإكستاسي السامة مع الجينات، ونشوء الجذور الحرة وكذلك الإجهاد التأكسدى، والإثارة، وموت الخلايا المبرمج، وخلل الميتوكوندريا.

قدمت الدراسات البشرية دليلاً على أن عقار (إم دي إم إيه)، قد يكون له آثار عصبية سامة. حيث إن النتائج الأكثر اتساقاً لدى متعاطي حبوب النشوة "الاكستاسي" بكثافة، ويبدو أن النتائج السريرية هي ضعف إدراكي دقيق، وخاصة بالذاكرة، ومع ذلك، فإنه لا يزال من غير الواضح كيفية نقل بيانات الرئيسات الحيوانية وغير البشرية إلى الإنسان المتعاطي، وما إذا كانت السمية العصبية المستمرة تنمو أيضاً عند البشر.

#### ٥- الأدوية المصممة والمواد ذات التأثير النفساني الجديدة

خلال السنوات الأخيرة، تزايدت إساءة استخدام العوامل التفكيكية، والأدوية المصممة، وتحديداً المواد الفرعية ذات التأثير النفساني الجديدة (NPS) في جميع أنحاء العالم، حيث يتم تصنيع المخدرات المصممة بواسطة مختبرات سرية ومصممة خصيصاً للتحايل على قوانين مكافحة المخدرات ("الحقوق القانونية")، على الرغم من أن وضعها القانوني يختلف باختلاف البلد، فهي فئة غير متجانسة من المواد غير الخاضعة للرقابة المتوفرة في السوق العالمية للمخدرات غير المشروعة، على سبيل المثال المتاجر الذكية والإنترنت و"الشبكة المظلمة"، وكثيراً ما يتم تصنيفها على أنها "مادة كيميائية بحثية" و"غير مخصصة للاستهلاك"، مع بعض الاستثناءات، حيث تظهر معظم المواد النفسية الجديدة NPS لفترة قصيرة نسبياً وتختفي بشكل عادي عند التصنيف القانوني، وعموماً، تحاكي المواد ذات التأثير النفساني الجديدة NPS آثار تعاطي المخدرات الراسخة للغالبية العظمى منها، وهي مواد اصطناعية، وتم تطوير بعض منها في البداية كعلاجات أو تركيبات صيدلانية دوائية محتملة، كما تم أيضاً اكتشاف بعض المواد النفسية الجديدة المفردة NPS كمواد زائفة في أدوية أخرى، لأن كل مادة من هذه المواد لها خصائص صيدلانية وآثار فسيولوجية مختلفة، والعواقب المميتة المحتملة لا يمكن التنبؤ بها خاصة في سياق تعاطي المخدرات المتعددة. إن معدل حدوث حالات التسمم المميتة بواسطة NPS غير معروف لعدة أسباب، حيث لا يتم توجيه تشريح الجثة في كل حالة وفاة مرتبطة بالمخدرات مع مجموعات من المواد المناسبة لمزيد من الدراسات السمية. حتى وإن كانت المادة آمنة ومضمونة، حيث لا يتم دائماً إجراء الاختبارات المناسبة. إذا كان المتوفى في المستشفى قبل الوفاة، قد لا تعد المواد التي تم جمعها أثناء تشريح الجثة تحتوي على المادة التي كانت السبب الكامن وراء التدهور المفاجئ، فمشكلات الطب الشرعي مع المشكلات السمية للمواد النفسية الجديدة NPS هي في العدد الكبير وأنواع

المركبات الكيماوية المتعددة isomers والخصائص والمشتقات التي لن يتم اكتشافها بشكل موثوق من خلال التكنولوجيا الروتينية القائمة على المقايسة المناعية. ومع الطيف الكتلى mass spectrometry أيضًا، قد يتم تفويت هذه المواد أيضًا إذا لم يتم تضمينها في مراجع المكتبات المستخدمة في مختبرات الطب الشرعى. ولذلك، يجب تكييف الأساليب التحليلية باستمرار مع التطورات في سوق المخدرات.

يرتبط استهلاك المواد النفسية الجديدة NPS بمجموعة واسعة من الآثار الضارة، تتطلب معرفتها الاعتماد أساسًا تقريبًا على تقارير الحالات الحادة من التسمم أو الوفيات. وبالإضافة إلى ذلك، هناك الاختلافات الفردية فى الاستجابة، فقد يكون لتلك المواد NPS والجرعات المشابهة تأثيرات سمية وأضرار مختلفة بشكل كبير فى التأثير على الأفراد المختلفين، وحتى الآن لم يتم تحديد أى آفات مرضية مميزة تم إثباتها عند تشريح الجثة، ولا توجد تحقيقات مرضية عصبية مفصلة فى الأغلبية من هذه التقارير. علاوة على ذلك، بالنسبة لغالبية المواد النفسية المصممة الحديثة NPS لا يوجد دليل قاطع على إثبات السمية العصبية حتى الآن لدى البشر.

هذا ويختلف تعريف NPS حسب البلد. يمكن تصنيفها حسب المواد الكيميائية وتركيبها الدوائى (الصيدلانى) أو آثارها السريرية أو خصائصها ذات التأثير النفسى، بناءً على خصائصها النفس/دوائية، والتي يمكن تمييز فئاتها الرئيسة التالية، والتي سنكتفى بذكر إحداهما مع ذكر أسماء باقى المواد.

#### أ- المواد الأفيونية الاصطناعية

المواد الأفيونية الاصطناعية هى عائلة واسعة من المسكنات وأدوية التخدير التى تمثل الطبقة الناشئة من المؤثرات العقلية الجديدة. منهم يقدون تأثيرات المورفين، والهيريون. وعلى غرار المواد الأفيونية الكلاسيكية المورفين والهيريون، فإنها ترتبط انتقائيًا بشكل فعال بمستقبلات  $\mu$ - و  $\delta$ - و  $\kappa$ - الأفيونية فى الجهاز العصبى المركزى. وهذه المواد تشمل: الفنتانيل (على سبيل المثال، أسيتيل فنتانيل، أكريلفنتانيل، بوتير (يل) فنتانيل، كارفنتانيل، فورانيلفنتانيل، فلوروفنتانيل، أوكفنتانيل) ونظائرها غير الفنتانيل (على سبيل المثال، AH-7921، ديسومورفين، MT-45، U-47000، U-49900). ولم يعرف للعديد من هذه المواد الفرعية باستخدام علاجى موثوق. نظرًا لأن معظم المواد الأفيونية الاصطناعية منبهات قوية لمستقبلات المواد الأفيونية ذات الجرعات

المنخفضة المطلوبة لإنتاج التأثيرات المرغوبة، ولديها خطر كبير للإصابة بجرعة زائدة مميتة. وتشمل تلك المواد:

- منبهات مستقبلات الحشيش الاصطناعية، المنشطات النفسية NPS، المواد النفسية الجديدة ذات التأثير المهلوس، المواد الانفصالية، نظائر البنزوديازيبينات المهدئة/النومة، تعاطى المخدرات المتعددة.

**ويختتم الكتاب بإيجاز، يذكر فيه أن تعاطى المخدرات يبدأ سلسلة من التفاعلات بين عوامل التسمم، والأوعية الدموية، ونقص الأكسجين والتي تؤدي في النهاية إلى اضطرابات واسعة النطاق داخل مجمع شبكة تفاعلات خلايا الجهاز العصبى المركزى. وبالإضافة إلى ذلك، هناك أدلة قوية على تسارع وتيرة شيخوخة الدماغ وتطور أمراض الانحلال والتنكس العصبى لدى متعاطى المخدرات لمدة طويلة. ومع ذلك، لا تزال هناك العديد من الأسئلة التي لم يتم حلها في الكشف عن الآليات الدقيقة ومدى ما تحدثه تلك المواد من تغييرات على وجه الدقة. فعندما لا يوجد التمييز الواضح بين التأثيرات الأولية على الجهاز العصبى المركزى لدواء معين، والتأثيرات الثانوية غير المحددة، فإنه من الصعب تحديد التغييرات بدقة، وسيتعين القيام بالكثير من العمل لتوضيح ما لم يتم الإجابة عنه بعد للأسئلة الدائرة حول الدور المدمر لتعاطى المخدرات على الجهاز العصبى المركزى.**