دار المنظومة
DAR ALMANDUMAH
الرواد في قواعد المعلومات العربية

العنوان:	علاج تجاعيد الوجة بذيفان المطثيات آ : الذيفان الوشيقي
المؤلف الرئيسي:	حسن، حيدر
مؤلفين آخرين:	داود، صالح(مشرف)
التاريخ الميلادي:	2007
موقع:	دمشق
الصفحات:	1 - 99
رقم MD:	589071
نوع المحتوى:	رسائل جامعية
اللغة:	Arabic
الدرجة العلمية:	رسالة ماجستير
الجامعة:	جامعة دمشق
الكلية:	كلية الطب البشري
الدولة:	سوريا
قواعد المعلومات:	Dissertations
مواضيع:	الأمراض الجلدية، تجاعد الوجه
رابط:	http://search.mandumah.com/Record/589071

© 2020 دار المنظومة. جميع الحقوق محفوظة.
هذه المادة متاحة بناء على الإتفاق الموقع مع أصحاب حقوق النشر، علما أن جميع حقوق النشر محفوظة. يمكنك تحميل أو طباعة هذه المادة للاستخدام الشخصي فقط، ويمنع النسخ أو التحويل أو النشر عبر أي وسيلة (مثل مواقع الانترنت أو البريد الالكتروني) دون تصريح خطي من أصحاب حقوق النشر أو دار المنظومة.

الجمهوريـة العربيـة السوريـة
جامعـة دمشـق
كليـة الطب البشري
مشفى الأمراض الجلدية و الزهرية الجامعي

علاج تجاعيد الوجه بذيفان المطثيات آ (الذيفان الوشيقي)

Botulinum Toxin Type A (Neuronox®) in the treatment of facial wrinkles

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير)
في الأمراض الجلدية و الزهرية
أعد في قسم الأمراض الجلدية والزهرية
في جامعة دمشق

إعداد
الدكتور حيدر حسن

برئاسة و إشراف
الأستاذ الدكتور صالح داود

2006-2007

كلمـــة شكـــر

أتوجّـــه بالشكـــر و الإمتنـــان إلى الأستـــاذ الدكتور صالـــح داود على ما قدّمـــه لي طيلة سنـــوات التدريـــب

ومـــا يزال، ولـــم يبخـــل عليّ بأي مســـاعدة من أجل إنجـــاز هـــذا البحـــث.

كما أوجّـــه خالص أمنياتـــي لأعضاء الهيئـــة التدريسيـــة و لزملائـــي بدوام التوفيـــق و النجـــاح.

حـــيدر حســـن

الإهـــــــــــداء

إلـــى كـــلّ مـــن أحببـــت

الفهـــرس

الموضوع **الصفحة**

الدراســة النظـريـــة ١

أولاً: وقفـــة تحليليّـــة نفسيّـــة للمعالجـــات التجميليّـــة: ٢

- لمحـــــــة تاريخيـــــــة. ٢
- التأثيرات الثقافيـــــــة. ٣
- العمـــــر. ٤
- الدافـــــــع. ٤
- البروفيل النفســـــي لمرضى التجميـــــل. ٥

ثانيـــاً: لـــمحـــة تشريحيّـــة عـــن عضـــلات الوجـــه: ٦

- العضلـــــة الجبهيـــــة. ٧
- خافضات الحاجـــب. ٨
- العضلة الدويرية العينية. ٩

ثالثـــاً- لـــمحـــة تاريخيّـــة:(تُوضِّح تاريخَ اكتشاف الـــذيفان العصبي الوشيقي وتطويره) ١١

- التسلسل الزمني لإكتشاف الذيفان الوشيقي وتطويره . ١٢

رابعـــاً- الصناعـــة الدوائيـــة للذيفـــان الوشيقـــي. ١٤

- طريقة تصنيع المستحضر التجاري للذيفان الوشيقي. ١٤

خامســـاً: التركيـــــــــب. ١٧

- بنيـــة الذيـــفان العصـــبي الوشيـــقي. ١٨

سادساً-الحركيّـــةالدوائيّـــة ٢٠

- آلية العمل . ٢٠
- الحركيـــة الدوائيـــّة السريريـــة: ٢٣

١. الوصـــل العصبـــي العضلـــي ٢٣
٢. الحقـــن داخـــل الأدمـــة . ٢٤

سابعاً–الدراســـة المناعيّـــة. ٢٥

ثامنـــاً: اكتشافـــات بحثيـــة أساسيـــة. ٢٦

تاســـعاً: الاستخدامات السريرية والدراسات الأولى. ٢٧
- الاستطبـــابـــات التجميليّـــة. ٢٨
- المستحضـــرات التجاريـــة المتوفـــرّة للـــ ذ.ع.و. ٢٨

عاشراً–الإستخدامـــات التجميليـــــة للذيفـــان الوشيقـــي(آ) في القســـم العلـــوي من الوجـــــه. ٣١
- خطوط الجبهة الأفقيّة ٣٢
طرق إجراء الحقن ٣٣
- خطوط تقطيب الحاجب المركزية ٣٦
طرق إجراء الحقن ٣٧
- الخطوط المآقية الوحشية ٤١
طرق إجراء الحقن ٤٢

١١– مضـــــادات استطباب حقن الـــذيفان العصبي الوشيقي. ٤٣

١٢– الاختلاطات التي قد تنجم عن حقـــن الذيفـــان الوشيقي(آ) ٤٤
- التأثيرات الجانبية الناجمة عن استخدام الذيفان الوشيقي في علاج التشنّج العضل ٤٤
- المقاومـــة على الذيفـــان الوشيقـــي ٤٥
- التأثيـــرات الناجمـــة عـــن الإستخـــدامـــات التجميليّـــة ٤٦
١. التأثيرات الجانبية الناجمة عن حقن الـــ ذ.ع.و. في منطقة المقطب ٤٧
٢. الاختلاطـــات الناجمـــة عن حقـــن الـــــ ذ.ع.و.في منطقـــة الجبهـــ ٤٧
٣. الاختلاطات الناجمة عن حقن منطقة وحشي العين ٤٨

الدراسة العمليّة ٤٩

- هدف الدراسة ٥٠
- العينة وطرق الدراسة ٥٠
- معايير انتقاء المرضى ٥١
- موافقة المريضات على إجراء الحقن بالذيفان الوشيقي نمط A (Neuronox®) ٥٢
- برنامج المتابعات ٥٦
- تعليمات ما قبل الحقن ٥٦
- تعليمات ما بعد الحقن ٥٧

أولاً: تجاعيد الجبهة ٥٧

- نمط الدراسة ٥٧
- هدف الدراسة ٥٧
- اختيار المرضى ٥٨
- النتائج ٦٩
- التحليل والمناقشة ٦٤
- الخاتمة ٦٥

ثانياً: تجاعيد المقطب ٦٥

- نمط الدراسة ٦٥
- هدف الدراسة ٦٥
- اختيار المرضى ٦٥
- النتائج ٦٧

١. تحرّي الفعّالية أثناء التقلص الأعظمي ٦٨

٢. تحرّي الفعّالية أثناء الراحة ٧١

- التحليل والمناقشة ٧٢
- الخاتمة ٧٣

ثالثاً: تجاعيد وحشي العين ٧٤

- نمط الدراسة ٧٤

- هدف الدراسة ٧٤
- اختيار المرضى ٧٤
- النتائج ٧٦
- التحليل والمناقشة ٨٠
- الخاتمة ٨١

رابعاً : تقييم سلامة و أمان حقن الذيفان العصبي الوشيقي آ Neuronox ® عند علاج التجاعيد الوجهية ٨٢

- نمط الدراسة ٨٢
- هدف الدراسة ٨٢
- الطرائق ٨٢
- النتائج ٨٣
- المناقشة والتحليل ٨٤
- الخاتمة ٨٥

ملخص الدراسة

ملخص الدراسة باللغة الإنكليزية

مصادر الدراسة

الدراسـة النظـريـة

أولاً: وقفـــة تحليليّـــة نفسيّـــة للمعالجـــات التجميليّـــة

The psychological viewpoint of cosmetic therapies

- مقدمة لا بُدّ منها:

يجب أخذ النواحي النفسية المرتبطة بالمعالجات التجميلية بعين الاعتبار، والتي تشير إلى سعي المرء وراء الجمال وبحثه عن حلول تمكّنه من أن يصبح أصغر سناً وأكثر جاذبية.وعلى هذا فإنّ النظر إلى الإجراءات العلاجية التجميلية على أنّها منفصلة عن الجانب النفسي للمرضى يعني وجود مشكلة ما تعطينا مقاربة غير واضحة عن مرضانا. وقد بات من المسلّم به وجود هذه الدوافع النفسية عند جميع المرضى الذين يسعون نحو الجمال حتى بأقل العلاجات التجميلية غزواً. وسَنَذْكر بعض المشاهد التاريخية والإنسانية عن الجمال والعمر واستخدامات التجميل المتعددة. كذلك سنعرّج على التأثيرات الثقافية وعلاقتها بسلوك المرضى ودوافعهم.

I- لمحـــة تاريخيـــة: History

تُبيّن مراجعة المصادر الأدبية والإنسانية المتعلّقة بالبحث عن الجمال بأنه ليس خاصاً بوقت من الأوقات وإنّما كان ملازماً لتطور الإنسان عبر آلاف السنين، وذلك على الرغم من أن كيفية التعبير عن ذلك قد تكون متناقضة.*ونعرض فيما يلي بعضاً من الأدلة التي توضّح ذلك*:

١ – استخدم الإنسان النيانْدِرتالي Neanderthals أكسيد الحديديك Ochre كمزيل للروائح الكريهة[١].

٢ – سجّل Simon، وهو طبيب من الإسكندرية، في القرن السابع الميلادي ممارسته للجراحة التجميلية[٢].

٣ – تشير ملاحظات Kligman إلى أن Cinderella قد تكون النموذج الهام وحتى المبالغ فيه، عن جمال المرأة[٣].

٤ – وفي أواسط القرن العشرين اعتبر البابا بيوس الثاني عشر أن العمليات التجميلية استخدمت لزيادة قوى الإغواء والغرور و لذلك يعد اللجوء إليها أمراً مشيناً وغير أخلاقي٤.

٥ – مكّن الانتشار الواسع لوسائل الإعلام المقروءة والمسموعة والتي تتحدث عن الجمال والخيارات العلاجية المتعددة في هذا المجال، من ازدياد القبول الاجتماعي للعلاج التجميلي وشيوعه، وبشكل كبير، بين مختلف أوساط الناس عموماً.

وتبعاً لما سبق فإن فهمنا لما هو جميل قد يتغير بمرور الزمن ولكن الدوافع النفسية التي تقودنا لتغيير أشكالنا لا تتغير.أما من النّاحية الإنسانية فإنّه من أحد وجوهها أن تكون مهتماً بمظهر الآخرين كما قال **Sullivan** ٥.

II- التأثيرات الثقافيـــة: Cultural influences

أبْدت بعض الدراســـات أن بعض الثقافات أو الجماعات تبدو مهتمة أكثر بفن الجمال والتزيّن من بعضها الآخر٦. *ومن الأمثلة على ذلك:*

١ – يُؤمِن ٦١% من البرازيليين بأهمية الجاذبية الجسدية، مقارنةً مع ٣٢% من الأمريكيين **(USA)** و ٢٧% من الفرنسيين.

٢ – يختلف الاهتمام ضمن البلد الواحد تبعاً لاختلاف الثقافة بين أجزاء هذا البلد٦.

٣ – إنّ من طرق زيادة الجاذبية لدى بعض الثقافات: وضع ربطات على الأقدام، شحذ الأسنان أو جعلها سوداء اللون ٧، صنع الندبات وثقب الجلد وتعليق الحليّ والقطع المعدنية٨.

وفي سياق متصل فإننا نزيد على تلك الطرق، في أيامنا هذه، عمليات جراحية تجميلية أكثر تعقيداً كتكبير حجم الثديين وتقويم الأنف. وعلى كلٍ فإن مفهوم البحث عن الجمال هو أبعد من سماكة الجلد. فبعض الدراسات تشير إلى أن غالبية من يتم توظيفهم ودفع رواتب أعلى لهم، هم من أصحاب المظهر الجيد واللائق٩ – ١٠ – ١١ – 12.

ففي دراسة حول فوائد الجمال، وجد **Hamermesh** أنّ الرجل الوسيم يحصل على مرتب أعلى بـــ ٥% من غيره١٣. وفي سياق متصل فقد أكّد **Graham** أن المظهـــر الجذّاب قد يؤثر حتى على قرارات المحكمـــة١٤.

III- العمـــر: Age

يُعتبر التقدم في السن تجربة مميزة يتعرض فيها غالبية الناس لدرجة من الصراع النفسي، قد يتركز في كيفية التخلص من التجاعيد أو زرع الشعر أو حتى شد البطن15 . وهذا يعكس التغير الحاصل في نظرة المجتمع تجاه العمر وفقدانه وقاره الذي كان عليه في السابق. ومن هنا فإن صراعنا مع التقدم في السن يدفعنا إلى أن نجرّب حلولاً(جراحية أو غير جراحية) لنخفّف من الآثار الحتمية لمرور السنين.

وقد آثار **Ringel** أسئلة متعددة حول ماهية "الحالة الطبية أو المرض" الذي نعالجه عندما نحقن البوتوكس أو نقوم بعملية شد الوجه لسيدة متقدمة في العمر!. كذلك فقد علّق **Ringel** على أخلاقيات المهنة التي تسمح بإيقاف عملية طبيعية للتطور البشري ودعاها بـــ **أخلاقيات العلاج التجميلي**١٦. ومن وجهة نظر **Matthew Silvan** فإن جميع المعالجات التجميلية تعزّز شعوراً مزيّفاً بحقيقة المرء وتخدم إدامة نكرانه لحقيقة الذات١٨. أما بالنسبة لـــ **Ringel فإن احترام الذات يتم خدمتـــه بشكل أفضل بالتآلف مع النضوج بدلاً من نكرانـــه**١٦

IV- الدافـــع: Motivation

إنّ الدافع وراء طلب المعالجات التجميلية، في غالبية الأحيان، هو الظهور أكثر شباباً وصحةً وإغراءً.

فقد تكون الرغبة بإجراء مثل هذه المعالجات مدفوعة بالتجربة الشخصية لكيفية شعور المرء بنفسه.

وقد يشعر المرء بالشباب ولكن نظرته لنفسه بأنه بات هرماً تدفعه لإجراء مثل هذه العلاجات وذلك من أجل استعادة مظهره الخارجي السابق والذي يتماشى مع إقباله على الحياة. وتدعم بعض الدراسات الفكرة القائلة أن بعض السّاعين للعلاج التجميلي هم "مُؤدّون" **doers** ١٧ - ١٨، وهم الأشخاص الذين يقومون بفعل ما فقط لأنّ الآخرين قاموا به أو أنهم يرون بأدائه تجربة جديدة. وهكذا يمكن إدراج العلاج التجميلي في سياق المقاربة الشكلية لنمط الحياة والتي ينتج عنها ليس وجهاً حديداً فقط وإنما تغيرات طويلة الأمد وذات معنى.

V- البروفيل النفسي لمرضى التجميل:

The psychological profile of cosmetic patients

تركّز المعلومات المتوافرة بشكل استثنائي على الإجراءات الجراحية. وهذا يدفعنا للسؤال عمّا إذا أمكن تطبيق هذه النتائج على الإجراءات غير الجراحية كحقن البوتوكس(الاسم التجاري الأشيع للذيفان الوشيقي آ). ويبدو أن الضغوط الاجتماعية والنفسية الموصوفة سابقاً موجودة عند كل المرضى السّاعين لتحسين مظهرهم. والدوافع الرئيسة تبقى ثابتة حتى مع اختلاف الطرق المتّبعة للتعبير عن هذه الدوافع. بالإضافة إلى أن الباحثين لم يجدوا فوارق بين الأشخاص اعتماداً على أنواع الإجراءات المجراة. فعلى سبيل المثال: لا يوجد فرق بين مجموعات المرضى الذين يتّبعون شد الوجه مقارنة مع من يتعرّضون لعمليات أنفية. وربما يوجد فرق ضئيل بين المرضى الجراحيّين و المرضى الذين يتعرّضون لحقن الذيفان الوشيقي١٨ - ١٩ . في حين أنّ الكثير من الدراسات تدعم المعدّلات العالية للأعراض النفسية عند المرضى الجلدييّن مقارنة مع الجمهرة العامّة أو حتّى مع بقيّة التخصّصات الطّبية ٢٠-٢٢- ٢٦ . فقد وجد **Meyer** ورفاقه أنّ ٧٠% من المرضى الذين اتّبعوا شدّ الوجه لديهم نوع من اضطراب الشخصية٢١. بينما وجد **Napoleon** أنّه لدى ٧٠% من عيّنته معايير اضطراب الشّخصية وأنّ ١٩,٥% لديهم مرض نفسي كبير وذلك استناداً إلى الدليل الإحصائي والتشخيصي للاضطرابات العقلية، الإصدار الرابع، **(DSM- IV)** ٢٢ .

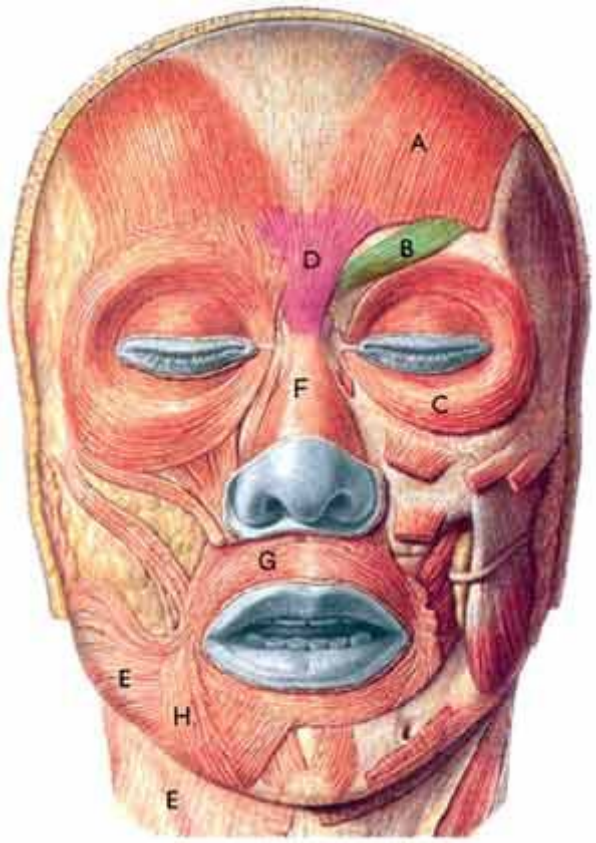
وقد أُتّهمت الدراسات السابقة بأنّها اكتفت بإجراء المقابلات لتقييم المرضى، وأنّ جانباً من التحيّز اعترى بعض الباحثين المشاركين فيها في طريقة أدائهم ٢٣ . بينما لم تجد دراسات أخرى مستويات شديدة للإمراضيّة النفسيّة عند السّاعين وراء الجراحة التجميلية 25-24-23، و ذلك على الرغم من أنّ المقاييس النفسية الإحصائية قد لا تشير لنوع الاهتمامات والحالات النفسية التي يمكن تطبيقها على مجموعة المرضى الساعين وراء العلاجات التجميلية 27 . كذلك فإنّ غالبية جراحيّ التجميل وأطباء الجلد لا يلحظون الاضطرابات النفسية لهؤلاء المرضى أثناء مقابلتهم٢٩-28. .

ثانيـــاً: تشريـــــح عضـــلات الوجـــه

Facial Muscle Anatomy

مقدّمة:Introduction

لا بُدّ عند حقـــــن الذيفـــان الوشيقـــي من معرفـــــة كاملـــــة بعضلات الوجـــــه المراد حقنهـــــا30 .



الشكل(2-١)31

عضلات التعبير الوجهية الأساسيّة المسبّبة للتجاعيد الوجهية:

(A)العضلة الجبهيّة.

(B) العضلة المغضّنةوالعضلة الخافضة السطحية.

(C)العضلة الدويرية العينيّة.

(D) العضلة الناحلة.

(E) العضلة اللّوحيّة لجلد العنق و الفم.

(F) العضلة الأنفية.

(G) العضلة الدويرية الفموية.

(H) العضلة الخافضة لزاوية الفم .

إنّ عمل العضلات الوجهية معقّد ويعتمد وضوحه على مدى فهمنا للعضلات الناهضـــة (المادّة) **Agonist Muscles** والعضلات المناهضة الوجهية (الضادة) **Antagonist Muscles**.

وسنقتَصِر في الدراسة التشريحية لعضلات الوجه التعبيرية على عضلات القسم العلوي من الوجه *و التي تتركّز دراستنا العملية على حقنها بالذيفان الوشيقي دون غيرها*، وهي تتضمن :

العضلة الجبهية **The Frontalis**

العضلة المغضّنة **The Corrugator**

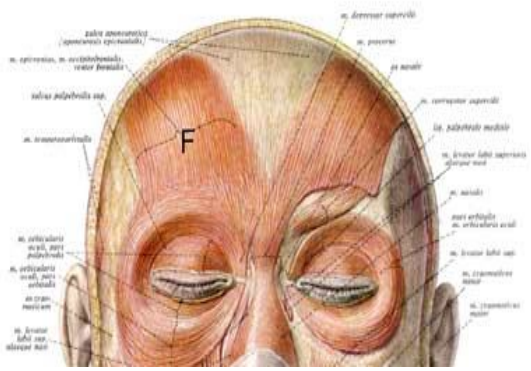
العضلة الخافضة السطحية **The Depressor Supercilli**

العضلة الناحلة **The Procerus**

والعضلة الدويرية العينية **The Orbicularis Oculi**

١- العضلــة الجبهيــة :The Frontalis Muscle

تنشأ العضلة الجبهية من الخوذة الصفاقية **galea aponeurotica** بالقرب من الدرز الإكليلي في قمة الجمجمة وتَغْرُز (في الحافة الحاجبية للعظم الجبهي) متشابكة مع ألياف العضلات الناحلة ومغضّنة الحاجب والدويرية العينية.



الشكل(2-٢)31

(F) العضلة الجبهية

الصورة (2-3)

تَرفَع العضلة الجبهية الحاجبين

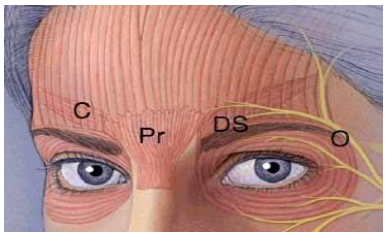
فَتُشكّل تجاعيد أفقية جبهية

يؤدي تقلص العضلة الجبهية لرفع الحاجب مما يتسبّب بتشكيل تجاعيد أفقيـــــة معترضـــة عبرالجبهـــة32.

يحتوي مركز العضلة الجبهية نسيجاً ضامّاً ليفيّاً أكثر مما تحتويه المناطق الوحشية وبالتالي فإنّ كمية الذيفان الوشيقي المحقونة هي أقل . تتألف مجموعة العضلات المناهضة (المعاكسة) لعمل العضلة الجبهية من :

١– العضلات الخافضة للحاجب المركزية (العضلة الناحلة، العضلة المغضنة والعضلة الخافضة السطحية) .

٢– العضلات الخافضة للحاجب الوحشية (جزء العضلة الدويرية العينية الوحشي العلوي)33 .

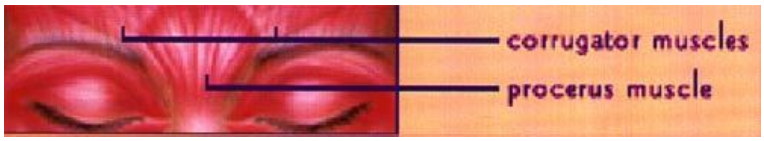


الشكل(٢–٤)34 مجموعة العضلات المناهضة (المعاكسة) لعمل العضلة الجبهية

(Pr) Procerus muscle
(C) Corrugator muscle
(DS) Depressor supercilli
(O) Superolateral portion of the preorbital Orbicularis muscle

2 – خافضات الحاجب: The Brow Depressors

تتألف خافضات الحاجب المركزية من العضلة الناحلة، العضلة المُغَضّنة والعضلة الخافضة السطحية٣٥ . وكذلك فإنّ الجزء الوحشي العلوي من العضلة الدويرية العينيّة يعتبر مسؤولاً عن خفض الجزء الوحشي من الحاجب .



الشكل(٢–٥)34 : خافضات الحاجب المركزية

تنشأ العضلة الناحلة **Procerus Muscle** من الجزء السفلي للعظم الأنفي ثم تَغرُز في الجلد المغطّي لجذر الأنف . وتتشابك أليافها مع ألياف العضلات : الدويرية العينية، الجبهية والعضلات المُغضّنة للحاجب .

يتَسبَّب تقلّص العضلة الناحلة في إحداثِ خطاً مستعرضاً عند جسر الأنف حيث تتقلص ألياف العضلة عمودياً محدثة انخفاض الحاجب مركزياً فوق جسر الأنف 36 . بينما تُعتبر العضلة المغضّنة للحاجب **corrugator muscle** (إضافة للعضلة خافضة الحاجب السطحية **Depressor Supercilli muscle**) مسؤولة عن تجاعيد المقطب العمودية كمايظهر في الصورة المرافقة .

الصورة (٢-٦): تجاعيد المقطب العمودية

تَتوضّع العضلة مغضّنة الحاجب عميقاً بالنسبة للعضلة الناحلة والعضلة الجبهية . وتنشأ أليافها من الجزء الأنسي العلوي لحافة الحجاج ثم تتوجّه وحشياً عبر الوسادة الشحمية الخوذية فوق الحاجب لتَغرُزَ في الجلد سطحياً داخل الوجه المركزي للحاجب. بينما تتوضّع العضلة الخافضة السطحية تماماً أسفل العضلة المغضّنة وهي تُسهم في تشكيل تجاعيد المقطب أو ما يسمى بخطوط العَبوس(35 .

تنبثق حزم فوق الحجاج وفوق البكرة الوعائية العصبية من الوجه الأنسي العلوي للحجاج مزوِّدة الجبهة والحاجبين بالحس والتروية الدموية . لذلك لا بدّ من تجنّب الحقن ضمن الثَلمة فوق الحجاج من أجل تجنّب أذية هذه الحزم37 .

٣- العضلة الدويرية العينية: The Orbicularis Oculi

تتوضع العضلة الدويرية العينية تحت الجلد كصفيحة عضلية مخطّطة حلقية الشكل تنفصل عن الجلد المستبطن لها بطبقة شحمية ليفية سماكتها ٤-٦ مم في منطقة الحاجب، وأقل من ٠,١ مم في القسم أمام الرُصغي **pretarsal** من الجفن حيث تنتهي أليافها في الحافة الجفنية39. و تقسم العضلة الدويرية العينية تشريحياً إلى ٣ مناطق، الشكل(٢-٧)، هي : 40

أمام الحجاج **preorbital** ، أمام الحاجز **preseptal** ، أمام الرُّصْغ **pretarsal**

الشكل(٢-٧)34 : العضلة الدويرية العينية

– ينشأ القسم أمام الحجاج من غُرَز على الناتئ الجبهي للعظم الفكي العلوي للأمام من العرف الدمعي الأمامي والوترالموقي الأنسي الأصلي . ثم تعبر أليافه حول حافة الحجاج لتأخذ شكلاً إهليليجياً يستمر حتى الصوار الوحشي لتَغرُز أنسياً أسفل نقاط منشئها . وبالمقابل، يتألف القسم الجفني للعضلة الدويرية العينية من نصفي قطعين ناقصي الشكل من العضلات التي تتثبّت أنسياً ووحشياً على الوتر المُوقي الأنسي والوحشي40.

وعلى الرغم من أن هذا الجزء يشكل وحدة تشريحية فإنّه عادة ما يُقَسّم طبوغرافياً إلى جزء أمام الحاجز وجزء أمام الرصغ. و يتوضع الجزء أمام الحاجز أعلى الحاجز الحجاجي في كلا الجفنين العلوي والسفلي ويترافق أنسياً مع عضلة هورنر Horner s muscle للكيس الدمعي وبالتالي فإنه يتداخل في آلية المضخة الدمعية. بينما تنشأ ألياف القسم أمام الرصغ من الجزء السطحي والعميق للمركّب الوتري المُوقي الأنسي . حيث تَغْرُز الرؤوس السطحية للقسم أمام الرصغ ضمن الذراع الأمامي للوتر الموقي الأنسي وتسيرُ موازيةً للمستوى الأفقي لحافّة الجفن. بينما تكسو الرؤوس العميقة Deep heads القنيوة Canaliculi وتتداخل بآليّة عمل المضخة الدمعية . يَتَسبّب تقلّص الجزء الوحشي من الجزء أمام الحاجز والجزء أمام الحجاج للعضلة الدويرية العينية بتشكيل خطوط الإبتسامة Smile lines أو ما يُسمّى بقدمِ الغُراب crow's feet .41

الصورة (٢-٨): خطوط الإبتسامة

ملاحظة: ينشأ تشنّج الأجفان الأساسي من أذية الجهاز المركزي في العقدة القاعدية في الدماغ المتوسط 42 . وبالمقابل فإنّ تشنّج نصف الوجه ينجم عن أذية في الجهاز العصبي المحيطي تكون ناتجة غالباً عن تخريش في العصب القحفي السابع بعد مخرجه من جذع الدماغ 44 - 43 . و قد يحدث تقلص تشنجي غير مُسيطر عليه في كامل العضلة الدويرية العينية لدى المرضى الذين يعانون من تشنّج الأجفان الأساسي أو تشنج نصف الوجه 45 .

ثالثـــاً- لـــمحـــة تاريخيّـــة

(تُوضِّح تاريخَ اكتشاف الـــذيفان العصبي الوشيقي وتطويره)

- مقدّمـــة:Introduction

إنّ المعرفـــة السابقة بالخصائص السميّة للذيفان الوشيقي من النمط آ لم تَحُـــل دون استخداماته العلاجية. حيث تعود أولى الحالات المسجّلة عن التأثير العصبي للذيفان الوشيقي في أطعمة مخزّنة بشكل غير مناسب سَبّب تناولها المرض المعروف بالتسمم الوشيقي **BOTULISM** . ففي بدايات القرن التاسع عشر قدّم **kerner**وهو طبيب ألماني، توصيفاً هو الأول عن حالات التسمم الغذائي المتسبّب عن الذيفان الوشيقي بعد تناول النقانق المُدخَّنة **smoked sausages** الملوّثـــة٤٧. كذلك قام البروفسور **Van Ermengem**، عَالِم الجراثيم الحيويـــة البلجيكي، بتجريد الذيفان الوشيقي العصبي كمسبّب للتسمم الوشيقي لدى مجموعة من الموسيقيّين البلجيكيّين كانوا قد تناولوا نقانق محضّرة بشكل غير مناسب . وهكذا استمر تسجيل حالات التسمم الغذائي بالذيفان الوشيقي حتى وقوع الحرب العالمية الثانية حيث كان لأحداثها الدور الأكبر في تحفيز الأبحاث والباحثين من أجل دراسة هذه السموم وتأثيراتها. وكان أغلبها قد تم من قبل الطبيبين **Schantz**و **Lamanna** حيث تَمّتْ تنقية الذيفان الوشيقي من النمط آ والحصول عليه بشكل كريستالي وتركيبه بكميّات تكفي أغراض البحث العلمي٤٧ .

وفي أواخر العقد السادس من القرن الماضي تحقّق تقدّمٌ هامٌ في فهم آلية عمل الذيفان العصبي الوشيقي على أيدي العالمين **Brooks** و **Burgen** حيث تم التعرف على الخواص المثبِّطة للذيفان و أهمها تثبيط تحرير الناقل العصبي المعروف بالأستيل كولين **acetylcholine** في منطقة الوصل العصبي العضلي وذلك على حيوانات التجربة [٤٧].

التسلسل الزمني لاكتشاف الذيفان الوشيقي وتطويره:

١٨٢٢	تسجيل التأثيرات العصبية التي تمّت ملاحظتها بعد تناول نقانق غير مُحضّرة جيداً .
١٨٩٥	تحديد الجراثيم كعوامل مسببة للتسمم الوشيقي .
1940s	عزل الذيفان العصبي الوشيقي من النمط آ وتنقيته.
1960s	دراسة تأثير الـ ذ.ع.و. على عضلات حيوانات التجربة.
1970s	اختبار تأثير الذيفان على مرضى الحول.
١٩٨٩	موافقة هيئة الغذاء والدواء الأمريكية الـ **FDA** على استخدام الـ ذ.ع.و.آ في علاج الحول وتشنّج الأجفان.
1980s-1990s	*اختبار* تأثير الذيفان في حالات التشنّج العضلي وخلل التوتّر **Dystonia**.
٢٠٠٠	موافقة هيئة الغذاء والدواء الأمريكية على استخدام الـ ذ.ع.و.آ في علاج خلل التوتر الرقبي (عسر الحركة الرقبي).
٢٠٠٤	موافقة هيئة الغذاء والدواء الأمريكية على استخدام الـ ذ.ع.و.آ في علاج فرط التعرق البدئي (فرط التعرق الأساسي).

و في عام ١٩٧٠، قام طبيب العيون **Alan Scott** ، الباحث في معهد **Smith-Kettle well** لبحوث العين، بالبحث عن البدائل الجراحية لمرضى الحول، حيث اعتقد الدكتور **Scott** أنّ إيجاد المادّة الدوائية

القادرة على إضعاف العضلات خارج العينية المؤدِّية بالنتيجة لتعديل وضعية العينين قد يُقدّم بديلاً عن القطع الجراحي لهذه العضلات . وبناءاً على نصيحة العالم **Schantz** أقرَّ الدكتور**Scott** بأنّ الذيفان الوشيقي من النمط آ يمتلك القدرة على تصحيح الحول وذلك بعد استخدامه تجريبياً٤٧. كما تَبيَّن بأنّ المقدار الضئيل من الذيفان الوشيقي من النمط آ المحقون في العضلات خارج العينية يمنع الامتصاص الجهازي لكميّات مؤثِّرة سريرياً. مما دفع الدكتور**Schantz** للعمل على إنتاج سلسلة كاملة من المطثيّة الوشيقية من أجل الحصول على ذيفان عالي النوعية من النمط آ وبنقاءٍ أعلى يسمح باستخدامه كعلاج للحول وتشنّج الأجفان عند الإنسان٤٨ . فتمَّت الموافقة على استخدام الذيفان الوشيقي من النمط آ، والذي تمَّ تطويره من قبل **Schantz**، بعد إثبات صلاحيته للإستخدام البشري وذلك تحت مُسمَّى**Oculinum tm®** والذي تمَّ شراؤه من قبل شركة أليرجان.**Allegan Inc** وإعادة تصنيعه فيما بعد تحت اسم البوتوكس ذائع الصيت **Botox ®**، الذي تم استخدامه كعلاج أساسي لعسر الحركة البؤري منذ أواخر الثمانينات وطيلة العقد الماضي حيث أصبح البوتوكس العلاج الهام المساعد لحالات مثل التشنج العضلي البدئي والشلل الدماغي الشبابي. وفيما بعد، توسَّعت الاستخدامات العلاجية للذيفان الوشيقي من النمط آ لتشمُلَ أمراض العضلات الملساء كاللاارتخائية **achalasia** والشقوق الشرجية والمثانة التشنُّجية إضافةً لبعض الاضطرابات الذاتيَّة كفرط التعرق البدئي. كما أُثبِتَتَ فاعليّته في علاج الشقيقة وبعض الحالات المؤلمة الأخرى مؤدّية لاكتشاف آليات إضافية ممكنة لفعله خارج نطاق تثبيطه لتحرر الأستيل كولين. وفي عام ٢٠٠٢ حصل البوتوكس على الموافقة المبدئية لهيئة الغذاء والدواء الأمريكية الـ**FDA** لاستخدامه كعلاج مؤقت لتجاعيد المقطب الـ **Glabella** المتوسّطة والشديدة في المرضى الذين تمتدُّ أعمارهم حتى ٦٥ سنة. إنّ معظم الدراسات السريرية التي أجريت على الذيفان العصبي الوشيقي اعتمدت النمط المصلي آ (تجارياً البوتوكس) المنتج من السلسلة الكاملة **Hall strain** للمطثيّات الوشيقية . *وبذلك يكون الذيفان الوشيقي من النمط آ الأكثر استخداماً وعلى نطاق واسع في معظم بلدان العالم* . وفي عام ٢٠٠٠ تَمّ إدراج الذيفان الوشيقي من النمط المصلي ب في علاج عسر الحركة العنقي وذلك في أوروبا والولايات المتحدة الأمريكية .

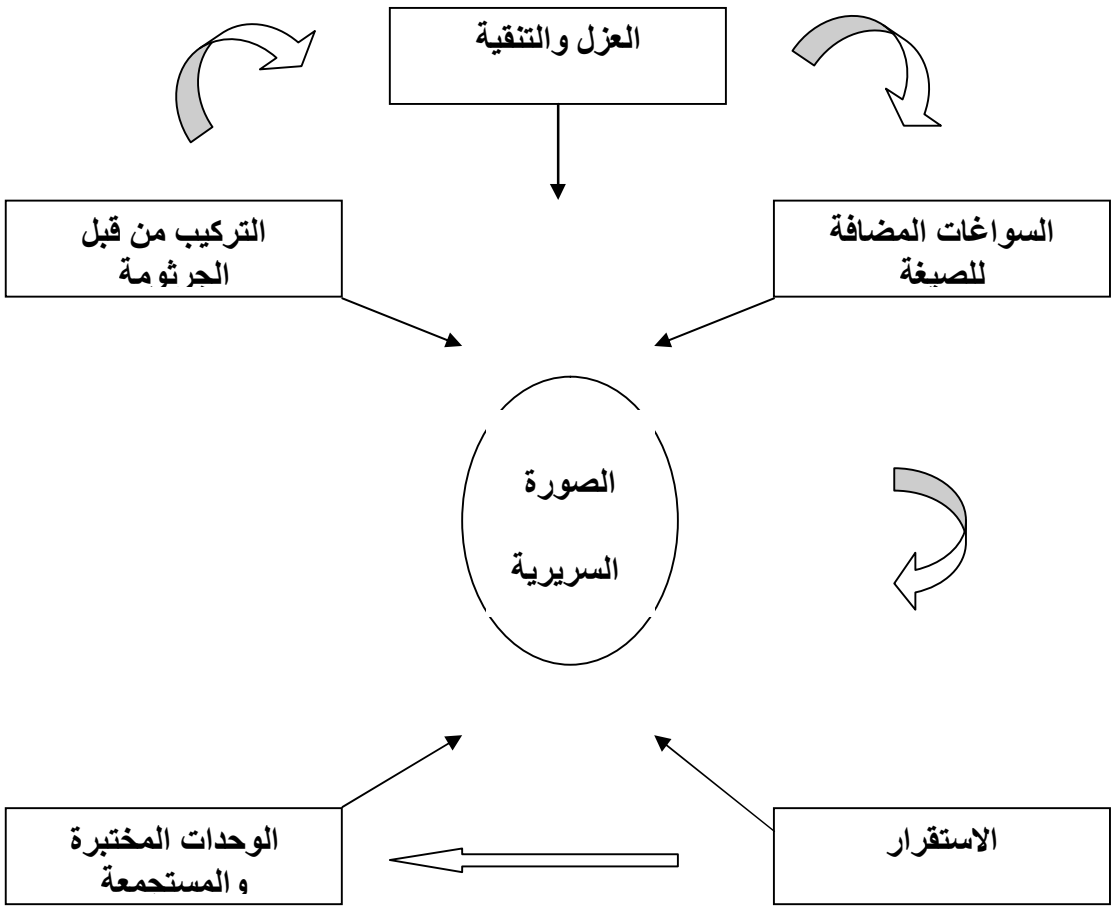
رابعـــاً– الصناعـــة الدوائيـــة للذيفـــان الوشيقـــي

Manufacture of botulinum neurotoxins

تَخضَع عملية تصنيع الذيفان الوشيقي – باعتباره مُنتجاً حيوياً معقداً – لضوابط تنظيمية صارمة مكّنته من أخذ الموافقة على استخداماته السريرية في الولايات المتحدة الأمريكية وأوروبا وكثير من البلدان الأخرى . **فطريقة التصنيع تُحدِّد خصائص المستحضر التجاري للذيفان الوشيقي :**

كنقاوة المنتج النهائي وثباتية الوحدات ودرجة الباهاء المنخفضة، كذلك طرق التجفيف بالتجميد والتخلية الهوائية وإضافة السواغات المناسبة وهذا كلّه يؤثر على الخصائص السريرية الدوائية .

■ و يُوضِّح المخطّط التّالي المراحل الأساسية التي تمرّ بها صناعة السموم العصبية الوشيقية(للاستخدامات العلاجية)٤٩ .



الشـــكل(٤–١) المراحل الأساسية التي تمرّ بها صناعة السموم العصبية الوشيقية

وكما هو واضح من الشـــكل الســـابق فإنّ كل خطوة في التصنيع يمكنها التأثير على الصـــورة السريريـــة.

■ التركيب من قبل الجرثومـــة:

▪ يَتـــمّ انتاج الذيفان العصبـــي الوشيقـــــي من خلال أنـــواع وسلاسل مختلفـــة للجراثيم المطثيـــّة.

▪ تُعتبر المطثيـــّة الوشيقيـــة **Clostridium Botulinum** الأفضلَ بيـــن الأنـــواع التي تُنتِـــج الذيـــفان العصـــبي الوشيـــقي. ومن هذه الأنواع المعروفة بإنتاج السموم العصبية الوشيقية نذكر :

المطثيّة الزبديـــــة **Clostridium Butyricum**

والمطثيّة الباراتيـــة **Clostridium Baratii**

والمطثيّة الأرجنتينية **Clostridium Argentines** [٤٩]

تبدي السلاسل المختلفة للجراثيم المُنتِجة للسموم العصبية الوشيقية خصائصَ متنوِّعة كدرجة الحرارة اللازمة لِنموِّها والفاعليّة الحالّة للبروتين [٤٩]. كذلك فإنّ السلالة الجرثومية الخاصّة المُنتِجة للذيفان الوشيقي تُحدِّد العديد من خصائص هذا الذيفان كحجم مُعقّده وسعة تَخصُّره [٤٩].

■ العزل والتنقيـــة:

يتمّ تركيب كل مستحضر للذيفان الوشيقي من سلالة جرثومية مختلفة. حيث يتمُّ عزل الذيفان وتنقيته من الوسط الجرثومي باستخدام تقنيات دوائية ثم تُضاف إليه سواغات تعطي الصيغة النهائيّة لمستحضر الذيفان الوشيقي.

■ السواغات المضافـــة للصيغـــة

و يعرض الجـــــدول الّتالي التراكيب المختلفـــة للمستحضرات التجاريـــّة المستخدمـــة في العلاج كـــذيفان عصـــبي وشيـــقي[٥٠-٥١-٥٢-٥٣-٥٤] :

	Botox (Allergan)	Neuronox (Medy-Tox)	Dysport (Ipsen)	Myobloc (Elan)
القارورة :	١٠٠ وحدة	١٠٠ وحدة	٥٠٠ وحدة	١٠٠٠٠ وحدة
النمط :	آ	آ	آ	ب
الذيفان :	٥ نانوغرام	٥ نانوغرام	١٢,٥ نانوغرام	١٠٠ نانوغرام
البروتين :	٩٠٠كيلو دالتون	٩٠٠كيلو دالتون	٩٠٠كيلو دالتون	٥٠٠-٧٠٠ك.د
الألبومين المصلي:	٥٠٠٠٠٠نانوغرام	٥٠٠٠٠٠نانوغرام	١٢٥٠٠٠ نانوغرام	٠,٠٥ %
كلوريد الصوديوم :	٩٠٠٠٠٠ نانوغرام	٩٠٠٠٠٠ نانوغرام	سكر لاكتوز: ٢٥٠٠٠٠٠ نانوغرام	٠,١جزئية كلوريد الصوديوم ٠,٠١ جزئية سكسينات الصوديوم
التجفيف :	بالتخلية pH = ٦,٨	بالتجميد pH = ٦,٨	بالتجميد	صيغة سائلة pH = ٥,٦

الجـــــدول(٤-١) التراكيب المختلفـــة لبعض المستحضرات التجاريـــّة

■ تُنتجُ الصيغُ المختلفة للذيفان تفاعلاً خاصاً مع الأنظمة الحيويّة بشكل تالٍ للحقن. حيث أنّ التعرّض للمكوّنات المختلفة والأعداد المختلفة من الجزئيات سيؤثّر على المدروجات الحَلولية بشكل موضعي وكذلك على الانتشار ٥٥-٥٦.

■ **الاستقرار و الثباتيّـــة:**

▪ إنّ طريقـــة تصـــنيع المـــنتج الـــنهائي للسمـــوم الوشيقيـــة تبدأ بتحويـــل الأشكال السائلـــة إلى صيـــغ أكثـــرَ ثباتيـــة للإستخـــدام العلاجي حيـــث يصبـــح المستحـــضر مستقـــرًّا باستخـــدام واحـــدة مـــــن الطـــرق المختلفـــة الـــتي يعتمـــدها المُصـــنِّع .

■ وبالتعريـــف فإنّ الوحـــدة الواحـــدة من مستحضر الذيفان العصبي الوشيقي تعني الكمّيـــة مـــن بروتين المُعقّـــد السمّـــي العصبـــي الكافيـــة لقتـــل 50%من أنثى فـــأر التجربة **female Swiss Webster mice** والتي يتراوح وزنهـــا بيـــن ١٨ –٢٠ غرام عند حقنهـــا ضمـــن البريتـــوان، بطريقـــة نظام التقييم الحيوي المُسمَّى **LD 50** ٥٧. وعلى الرغم من أنّ التعريـــف السابـــق ينطبـــق على جميـــع مستحضـــرات الذيفان الوشيقي، إلّا أنـــّه بات من المقبول وبشكل واسع أنّ وحـــدات المستحضـــرات المختلفـــــة ليست متساويـــة ٥٨-٥٩ . و يعود السبب في ذلك إلى الاختلاف في الطرق المتّبعـــة للتقييـــم المتعلّقـــة بطرق فحوص الموت(عند الفئران) والاختـــلاف في المذيبـــات المستخدمـــة، وكذلك الاختـــلاف بين الأنواع المصليـــة .

خامســـاً: التركيـــب Structure

■ **الأنماط المصليـــــّة:**

توجد سبعة أنماط مصليّة للسموم العصبية الوشيقيّة (**A,B,C,D,E,F,G**)يَنتُج كلّ منها من سلالة مختلفة للجراثيم المطثية الوشيقية. أمّا النمط المصلي **C2**فيعتبر سامّاً خلويّاً وليس ذيفاناً عصبيّاً.

■ **بنيـــة الذيـــفان العصـــبي الوشيـــقي:**