الجمهورية العربية السورية
كلية الصيدلة
الجامعة السورية الخاصة

اضطراب ما بعد الصدمة: مراجعة علمية شاملة في الفيزيولوجيا المرضية، والمؤشرات الحيوية، والتدخلات العلاجية التقليدية والمستقبلية

Post-Traumatic Stress Disorder: A Comprehensive Review of Pathophysiology, Biomarkers, and Traditional and Future Therapeutic Interventions

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية

إعداد الطلاّب

كنان عدنان الرمّال **جوزيان يامن بدوي**

إشراف الدكتور

أنس رجب

2025-2026 م

فهرس المواضيع:

العنوان	رقم الصفحة
1. المقدمة	6
2. وبائيات اضطراب ما بعد الصدمة:	7
3. نماذج تطور المرض:	9
1.3. نموذج الاستعداد–الضغط لاضطراب ما بعد الصدمة:	9
2.3. النموذج البيولوجي النفسي الاجتماعي:	11
4. الفيزيولوجيا المرضية:	11
1.4. الدوائر الدماغية:	12
2.4. العوامل الكيميائية العصبية:	13
5. التظاهرات السريرية:	19
6. تشخيص متلازمة ما بعد الصدمة:	20
1.6. التقييم النفسي:	20
2.6. المؤشرات الحيوية لاضطراب ما بعد الصدمة:	22
1.2.6. مؤشرات القابلية للإصابة:	23
2.2.6. المؤشرات الحيوية التشخيصية:	24
7. الأساليب العلاجية لاضطراب ما بعد الصدمة والصحة النفسية الإلكترونية:	28
1.7. العلاج النفسي:	28
2.7. العلاج الدوائي:	29
3.7. الصحة النفسية الإلكترونية والواقع الافتراضي (VR):	31
4.7. المؤشرات الحيوية العلاجية:	33
8. الخلايا الجذعية المستخدمة في علاج الأمراض:	34
1.8. الخلايا الجذعية البشرية متعددة القدرات (hPSCs):	35
2.8. الخلايا الجذعية السلفية العصبية المشتقة من الأجنة (fNPCs):	36
3.8. الخلايا الجذعية الوسيطة (MSCs):	36

فهرس المواضيع:

العنوان	رقم الصفحة
9. استخدام الخلايا الجذعية في علاج اضطراب ما بعد الصدمة:	37
10. الالتهاب العصبي واضطراب ما بعد الصدمة:	40
1.10. العلاجات المحتملة لاضطراب ما بعد الصدمة:	40
11. تطور تقنية الذكاء الاصطناعي ودورها في الصحة النفسية:	43
1.11. تطبيقات الذكاء الاصطناعي في اضطراب ما بعد الصدمة:	43
1.1.11. التنبؤ والوقاية:	44
2.1.11. التشخيص والتصنيف:	44
3.1.11. العلاج وتقييم إنذار المرض:	45
4.1.11. الإدارة الذاتية والمراقبة الآنية والتدخل عن بُعد:	45
5.1.11. اكتشاف الأدوية وتطويرها:	46
استبيان حول وعي المجتمع باضطراب ما بعد الصدمة (PTSD) وطرق علاجه	47
الحالة السريرية	54
الخلاصة:	57
التوصيات:	58
المراجع:	59

جدول الاختصارات والمصطلحات:

باللغة الانكليزية	الاختصار	باللغة العربية
5-Hydroxytryptamine (Serotonin)	HT-5	السيروتونين (5-هيدروكسي تريبتامين)
Anterior Cingulate Cortex	ACC	القشرة الحزامية الأمامية
Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors	ACEI	مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين
Adrenocorticotropic Hormone	ACTH	الهرمون الموجه لقشر الكظر
Anandamide	AEA	الأنانداميد
Augmented Reality	AR	الواقع المعزز
Angiotensin Receptor Blockers	ARBs	حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين
Brain-Derived Neurotrophic Factor	BDNF	عامل التغذية العصبية المشتق من الدماغ
Cognitive Behavioral Therapy	CBT	العلاج السلوكي المعرفي
Central Nervous System	CNS	الجهاز العصبي المركزي
Cyclooxygenase-1/-2	COX-1/2	إنزيم الأكسدة الحلقية-1/-2
Complex Post-Traumatic Stress Disorder	C-PTSD	اضطراب ما بعد الصدمة المعقد
C-Reactive Protein	CRP	البروتين التفاعلي-C
Cerebrospinal Fluid	CSF	السائل النخاعي الشوكي
Dopamine Beta-Hydroxylase	DBH	دوبامين-بيتا-هيدروكسيلاز
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders	DSM	الدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات النفسية
Electroencephalography	EEG	تخطيط كهربية الدماغ
Electronic Health Records	EHRs	السجلات الصحية الإلكترونية
Eye Movement Desensitization and Reprocessing	EMDR	إزالة حساسية حركة العين وإعادة المعالجة
Exposure Therapy	ET	علاج التعرض
Functional Magnetic Resonance Imaging	fMRI	التصوير بالرنين المغناطيسي الوظيفي
Fetal Neural Progenitor Cells	fNPCs	الخلايا الجذعية السلفية العصبية المشتقة من الأجنة
Gamma-Aminobutyric Acid	GABA	حمض غاما-أمينوبيوتيريك
Glucocorticoids	GCs	الغلوكوكورتيكويدات
Glial Cell-Derived Neurotrophic Factor	GDNF	عامل التغذية العصبية المشتق من الخلايا الدبقية

جدول الاختصارات والمصطلحات:

باللغة العربية	الاختصار	باللغة الانكليزية
الخلايا الجذعية البشرية المستحثة متعددة القدرات	hiPSCs	Human Induced Pluripotent Stem Cells
محور الوطاء–النخامية–الكظرية	HPA Axis	Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis
اضطراب اكتئابي كبير	MDD	Major Depressive Disorder
ميتيلين ديوكسي ميتامفيتامين	MDMA	Methylenedioxymethamphetamine
الرنا الميكروي	miRNA	microRNA
الخلايا الجذعية الوسيطة	MSCs	Mesenchymal Stem Cells
النورإبينفرين (النورأدرينالين)	NE	Norepinephrine (Noradrenaline)
اضطراب ما بعد الصدمة	PTSD	Post-Traumatic Stress Disorder
استجابة التوصيل الجلدي	SCR	Skin Conductance Response
مضادات الذهان من الجيل الثاني	SGAs	Second-Generation Antipsychotics
مثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين	SNRI	Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors
مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية	SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

فهرس الأشكال والجداول:

الشكل:	رقم الصفحة
الشكل (1): الأسباب والعلاجات الأساسية لاضطراب ما بعد الصدمة.	7
الشكل (2): أكثر البلدان تأثراً باضطراب ما بعد الصدمة.	9
الشكل (3): نشاط محور النخامية–الغدة الكظرية–الوطاء مع / دون اضطراب ما بعد الصدمة.	18
الشكل (4): أعراض متلازمة ما بعد الصدمة.	20
الشكل (5): التأثيرات المفيدة للخلايا الجذعية لدى الأفراد المصابين باضطراب ما بعد الصدمة.	38
الجدول (1): ملخص لمؤشرات القابلية للإصابة المرتبطة باضطراب ما بعد الصدمة.	23
الجدول (2): ملخص للمؤشرات الحيوية التشخيصية المرتبطة باضطراب ما بعد الصدمة.	25
الجدول (3): ملخص للمؤشرات الحيوية العلاجية المرتبطة باضطراب ما بعد الصدمة.	33
الجدول (4): الأدوية المضادة للالتهابات في علاج اضطراب ما بعد الصدمة.	41

1. المقدمة:

اضطراب ما بعد الصدمة (PTSD) هو اضطراب نفسي مزمن يؤدي إلى انخفاض جودة الحياة وزيادة العبء الاقتصادي. ويُعد التعرض لحدث صادم المحفز لتطور هذا الاضطراب [1]. لذلك، من الضروري التمييز بين الضغوطات العادية والضغوطات الصادمة (تلك التي من الممكن أن تؤدي إلى اضطراب ما بعد الصدمة). أُدرج اضطراب ما بعد الصدمة لأول مرة في الدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات النفسية (DSM-III)، وأُدخلت تحديثات لاحقة على معاييره التشخيصية في الإصدارات التالية.

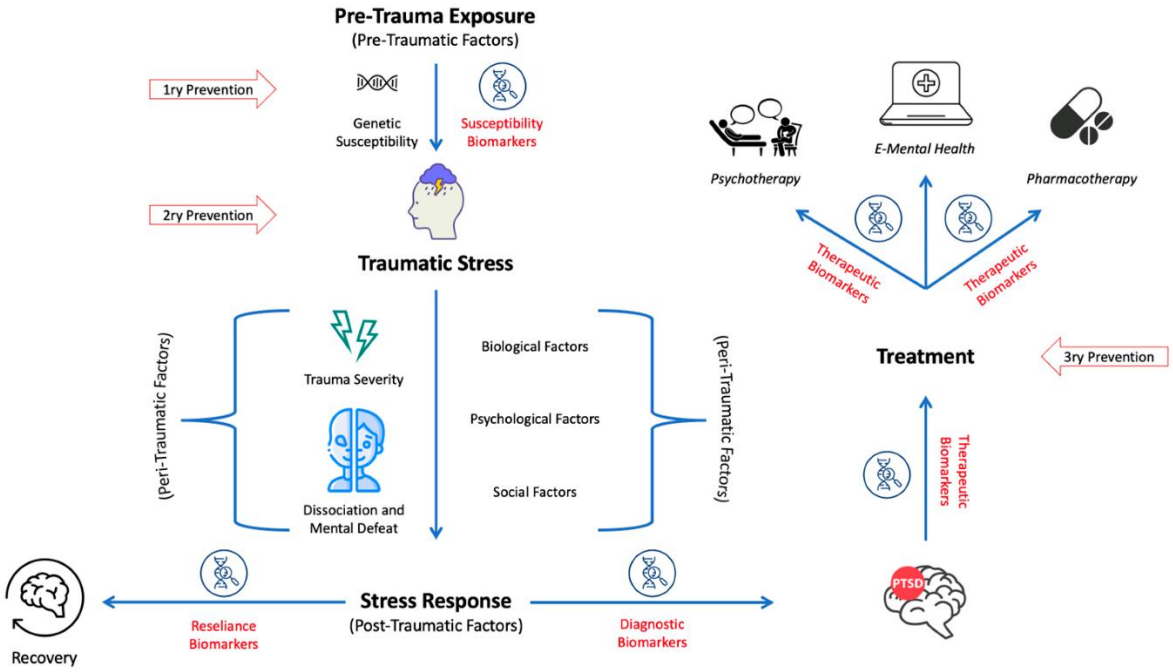
يشير الحدث الصادم إلى التعرض لإصابة حقيقية أو مهدَّدة، أو الموت، أو الاعتداء الجنسي. وتشمل أعراض اضطراب ما بعد الصدمة التجنب/التبلّد العاطفي، وفرط التيقّظ، والتحسس من الضغوطات، والتغيرات المعرفية والوجدانية. على الرغم من شيوع التعرض للضغوطات بين عامة السكان، فإن نسبة صغيرة فقط من الأفراد القابلين للإصابة هم من يُصابون باضطراب ما بعد الصدمة [2]؛ ومع ذلك، لا تزال الآلية الكامنة وراء القابلية للإصابة غير واضحة.

وخلال العقد الماضي، طُوّرت نماذج سببية لتفسير التفاعل بين البيولوجيا والبيئة والنفس في نشوء المرض. ومن الأمثلة على هذه النماذج نموذج الاستعداد–الضغط والنموذج البيولوجي النفسي الاجتماعي. وبالتوازي مع ذلك، توصّلت الأبحاث الموسّعة الرامية إلى تحديد الآلية الفيزيولوجية المرضية لاضطراب ما بعد الصدمة إلى وجود ارتباط بين المتغيرات الجينية وزيادة خطورة الإصابة بالاضطراب، وخلل محور الوطاء–النخامية–الكظرية (HPA)، واختلال تنظيم النواقل العصبية، وتغيّرات في الدوائر الدماغية [3].

قد تقدّم البحث في السنوات الأخيرة سعياً إلى ربط التغيّرات على المستويات الجينية والجزيئية والكيميائية والخلوية ومستوى الدوائر العصبية ضمن رؤية جهازية بيولوجية موحّدة، مع السعي في الوقت نفسه إلى اكتشاف مؤشرات حيوية تشخيصية وإنذارية.

العلاجات النفسية والعلاجات الدوائية هما طريقتان فعّالتان لعلاج اضطراب ما بعد الصدمة. ومع ذلك، فإن مجموعات فرعية كبيرة من الأفراد الذين يسعون للعلاج يعانون من أعراض يصعب علاجها. وكثيراً ما يستدعي ذلك تغيير الأسلوب العلاجي إلى نمط آخر أو الدمج بين الأنماط العلاجية (الجمع بين العلاج النفسي والعلاج الدوائي).

يُعَد العلاج النفسي المركّز على الصدمة خط العلاج الأول لمعظم المصابين باضطراب ما بعد الصدمة، وذلك مقارنةً بأساليب علاجية أخرى. ويُعد كل من العلاج السلوكي المعرفي (CBT) وعلاج التعرّض المطوّل (PET) وعلاج إزالة الحساسية وإعادة المعالجة بحركة العينين (EMDR) علاجاتٍ نفسيةً مركّزةً على الصدمة، وقد ثبُتت فاعليتها في معالجة اضطراب ما بعد الصدمة [4].



الشكل (1): الأسباب والعلاجات الأساسية لاضطراب ما بعد الصدمة.

2. وبائيات اضطراب ما بعد الصدمة:

يتبنى منظور الصحة العامة للحدث الصادم نهجاً قائماً على السكان، ويصوغ السياسات بناءً عليه. وتهتم الدراسات الوبائية بتوزيع الحدث الصادم ومحدداته والاضطرابات النفسية المرتبطة بالحدث لدى مجموعات سكانية محددة. وقد أظهرت هذه الدراسات أن الحدث الصادم يحدث غالباً بين السكان الناجين من الحروب، واللاجئين، ولا سيما الإناث، والعاملين في مجال الصحة العامة، والسكان الأصليين [5].

ينتشر اضطراب ما بعد الصدمة والاكتئاب بمعدل مرتفع بين السكان الناجين من الحروب. ويدعم هذا القول بحثٌ منهجي في الأدبيات وتحليلٌ لمسوحات وبائية قائمة على المقابلات، شملت عينات من 43 دولة مزقتها الحروب ولها تاريخ حربي حديث (1989–2019) [6].

وعلى وجه التحديد، يعيش هؤلاء الناجون من الحروب والمُشخَّصون باضطراب ما بعد الصدمة أو الاكتئاب بشكل رئيسي في بلدان منخفضة/متوسطة الدخل. لذلك، قد يكون للدخل أو الوضع الاجتماعي تأثير على الاستجابة للحدث الصادم. ويدعم تحليل ودراسة مجموعة ميلينيوم (Millennium Cohort Study) وجود علاقة بين الوضع الاجتماعي والاقتصادي المتدني واضطراب ما بعد الصدمة [7]. كما ارتبط الجنس/النوع الاجتماعي بالخطورة، فعلى سبيل المثال، في إحدى مجموعات اللاجئين، أظهرت الإناث اللواتي تعرضن لصدمة جنسية معدل انتشار أعلى لاضطراب ما بعد الصدمة مقارنة بالذكور.

وقد أُبلغ عن فروقات بين مجموعات من الناس. فالسكان الأصليون في بلدان متعددة، يظهرون معدل انتشار أعلى لمشاكل الصحة النفسية المرتبطة بالحدث الصادم مقارنةً بغيرهم. فقد بلغ معدل الانتشار المُعياري لاضطراب ما بعد الصدمة خلال 12 شهراً لدى السكان الأصليين في أستراليا ثلاثة أضعاف المعدلات الأسترالية [8]. والمحددات المستقلة لاضطراب ما بعد الصدمة بين السكان الأصليين هي: الجنس الأنثوي، والإقامة في المناطق الريفية، والتعرض لصدمة دون سن العاشرة، والعنف الجنسي و/أو الجسدي. وقد تُعزى هذه النتائج إلى كون السكان الأصليين يعانون من الحرمان من نواحٍ مختلفة [9].

عانى العاملون في مجال الصحة العامة من حدث صادم هائل أثناء جائحة كوفيد-19. فمن بين 26,174 من العاملين في مجال الصحة العامة الذين شملهم الاستطلاع في الولايات المتحدة، أبلغ 53.0% عن أعراض حالة صحية نفسية واحدة على الأقل في الأسبوعين السابقين، ولا سيما أولئك غير القادرين على أخذ إجازة أو الذين يعانون من إرهاق العمل [10]. وتشير هذه النتيجة إلى أن العمل المفرط يرتبط بالتأثير السلبي للحدث الصادم.

تُبيّن الدراسات أعلاه أن فئات سكانية محددة ذات خصائص معينة أكثر عرضة للمعاناة من التعرض للأحداث الصادمة. ويمكن أن تكون هذه الخصائص عوامل بيئية كالأحداث الصادمة بما في ذلك الحرب/العنف وعبء العمل، أو عوامل اجتماعية كالوضع الاجتماعي، أو عوامل بيولوجية كالجنس الأنثوي.

يُقترح وجود تأثير مزدوج للعوامل الاجتماعية والبيولوجية على الإناث؛ إذ من الأرجح أن تتعرّض الإناث للعنف الجسدي والجنسي. وبالإضافة إلى ذلك، تشير الأدلة السريرية إلى احتمال أن تُسهم الإفرازات الدورية للإستروجين خلال الدورة التناسلية في زيادة قابلية النساء للإصابة بأعراض اضطراب ما بعد الصدمة وشدّتها بعد التعرّض للضغط النفسي [11].



الشكل (2): أكثر البلدان تأثراً باضطراب ما بعد الصدمة.

3. نماذج تطور المرض:

1.3. نموذج الاستعداد–الضغط لاضطراب ما بعد الصدمة:

يعتبر بدء الاضطراب واستمراره غير متجانسين، ويختلفان بين أفراد تعرضوا لنفس مستوى الصدمة ويُظهرون درجات متفاوتة من شدة المرض. وأحد تفسيرات هذا التباين الواضح هو نموذج الاستعداد–الضغط، الذي اختُبر لاضطراب ما بعد الصدمة في دراسات مختلفة. ووفقاً لهذا النموذج، فإن حالة الفرد ما قبل الصدمة (عوامل الخطورة) تشكّل حالة من القابلية (استعداد) يمكن أن تُفضي إلى الاضطراب بعد التعرض لتجربة صادمة (ضغط).

في اضطراب ما بعد الصدمة، تُمثل الصدمةُ الحدث الذي يُنشّط عمليات معينة لدى فرد لديه قابلية للإصابة قبل الصدمة، مما يؤدي بالتالي إلى ظهور المرض النفسي والخلل الوظيفي الاجتماعي. وقد تشمل عوامل القابلية جوانب مثل الاستعداد الوراثي، والتاريخ النفسي المرضي، وسوابق الإيذاء في الطفولة، ونمط الحياة المجهد وغير الصحي، وغير ذلك. ويمثل استعداد الفرد عتبة افتراضية، فكلما كان الاستعداد أقل، قلّت شدة الحدث الصادم اللازم لبدء الاضطراب.

لا ينبغي أن تقتصر الاعتبارات على عوامل ما قبل الصدمة (مثل خطورة الإصابة باضطراب ما بعد الصدمة، والعوامل الوراثية والبيولوجية) فحسب، بل يجب أن تشمل أيضاً عوامل ما حول الصدمة (مثل الكرب الانفعالي) وعوامل ما بعد الصدمة. ويذكر ماكيفر وهَف أن إدراك الصدمة في الفترة المحيطة بها وظروف ما بعد الصدمة يمكن أن يؤثرا على الشدة والأعراض. بالإضافة لذلك، يمكن لأنماط مختلفة من القابلية (مثل البيولوجية والنفسية) أن تتفاعل مع بعضها البعض [12].

ذكرنا سابقاً أن تفاعل العوامل الوراثية والاستعداد البيولوجي والضغط البيئي يؤدي إلى نشوء الاضطرابات النفسية، وقد افترض الباحثون أن بداية الاعتلال النفسي الكبير أثناء الخدمة العسكرية قد يُعجّل بها الضغط النفسي الاجتماعي، مما يؤدي إلى ارتفاع حالات الاستشفاء النفسي خلال الأشهر الأولى من فترة الخدمة العسكرية لدى من لديهم حساسية أعلى أو قدرة أقل على تحمّل الضغط [13].

في عينة من 118 مريضاً ممن دخلوا المستشفى عند بدء خدمتهم العسكرية وخضعوا لتقييم التعبير عن الاضطرابات النفسية، شُخّص 59.3% من إجمالي أفراد العينة باضطراب قلق، وخصوصاً اضطراب ما بعد الصدمة، بسبب التعرض للحدث الصادم، مما يشير إلى دور الحرب في زيادة خطورة اضطرابات القلق والاضطرابات المرتبطة بالضغط النفسي.

من المثير للاهتمام أن خطورة بدء الاضطراب خلال الشهرين الأولين ودخول المستشفى كانت أعلى أيضاً بالنسبة لاضطرابات طيف الذهان. ونظراً لأن أفراد العينة تعرضوا لمستويات ضغط متشابهة، فإن هذه النتائج تشير إلى أن المصابين باضطرابات طيف الذهان لديهم حساسية متزايدة للضغط.

أجرى إدموندسون (Edmondson) دراسة أخرى لاختبار النموذج في قسم الطوارئ (ED). إذ تمت مراقبة عينة من 189 مريضاً مصاباً بمتلازمة الشريان التاجي الحادة لمعرفة تأثير ازدحام قسم الطوارئ وحالة الاكتئاب والتفاعل بينهما على تطور اضطراب ما بعد الصدمة لاحقاً.

وقد أثّر ازدحام قسم الطوارئ تأثيراً ملحوظاً على تطور أعراض اضطراب ما بعد الصدمة في غضون شهر، حيث سجل المرضى الذين تلقوا العلاج أثناء أوقات ازدحام قسم الطوارئ درجات أعلى بكثير من أولئك الذين تلقوا العلاج في أوقات ازدحام متوسط أو منخفض. وبالمثل، أثّرت حالة الاكتئاب والتفاعل بين ازدحام قسم الطوارئ وحالة الاكتئاب بشكل ملحوظ على تطور اضطراب ما بعد الصدمة لاحقاً [14].

2.3. النموذج البيولوجي النفسي الاجتماعي:

ظهر النموذج البيولوجي النفسي الاجتماعي الذي صاغه إنجل (Engel)، بسبب قصور النموذج الطبي الحيوي بمفرده في تفسير الأمراض [15]. ولوحظ وجود الحاجة إلى نموذج طبي جديد يوسع نموذج الطب الحيوي ليشمل جميع العوامل المؤثرة في حالة المريض. ويفترض النموذج البيولوجي النفسي الاجتماعي أن العوامل البيولوجية (مثل الوراثة، والتغيرات الكيميائية، وتلف الأعضاء)، والنفسية (مثل الضغط النفسي، والمرض النفسي، والسلوك، والشخصية)، والاجتماعية (مثل الأقران، والوضع الاجتماعي والاقتصادي، والمعتقدات، والثقافة) تتفاعل مع بعضها البعض في التعبير عن الصحة والمرض. وقد أوجز إنجل تبريره لنقده في عدة نقاط:

- ❖ الاضطراب البيولوجي وحده غير كافٍ للتسبب بالمرض، حيث إن ظهور المرض ينتج من تفاعل متعدد العوامل.
- ❖ تقدم العوامل النفسية والاجتماعية تفسيراً أفضل للقابلية للإصابة مقارنة بالتغيرات البيولوجية.
- ❖ تتأثر فعالية العلاجات البيولوجية بالحالة النفسية من خلال "تأثير الدواء الوهمي"
- ❖ تتأثر نتائج العلاج بالعلاقة بين الطبيب والمريض إلى حد كبير.

يأخذ النموذج البيولوجي النفسي الاجتماعي هذه العوامل مجتمعة في الاعتبار، ليس فقط من حيث التعبير عن المرض، بل أيضاً على مستوى الأداء الاجتماعي للفرد. كما يراعي الإدراك الثقافي، والظروف التي لا يعترف فيها المريض بمرضه، والظروف الأخرى التي يقرّ فيها المريض بمرضه، والتي تتميز بدخوله إلى نظام الرعاية الصحية [16].

4. الفيزيولوجيا المرضية:

في حين أن الكثير عن الفيزيولوجيا المرضية لاضطراب ما بعد الصدمة لا يزال مجهولاً، إلا أن الأبحاث في الجوانب الفيزيولوجية المرضية للاضطراب تشهد تطوراً سريعاً. وقد أسهمت الدراسات قبل السريرية وتقييم المتغيرات البيولوجية لدى الفئات السكانية المصابة بهذه الحالة في تحديد العوامل والآليات البيولوجية ذات الصلة باضطراب ما بعد الصدمة، والتي يمكن وصفها على مستويات الدوائر الدماغية، والعوامل الكيميائية العصبية، ومحور الوطاء–النخامية–الكظرية (HPA).

1.4. الدوائر الدماغية:

تتمثل السمات الأساسية لاضطراب ما بعد الصدمة في الخوف والقلق، مقترنةً بملامح وأعراض أخرى من بينها التيقظ المفرط، والعزلة، واضطراب النوم، وأعراض الاقتحام (مثل استرجاعات الماضي والكوابيس) [17]. وتشمل الدارات العصبية والعمليات البيولوجية الكامنة وراء هذه السمات بنى دماغية مثل: (1) اللوزة الدماغية، والقشرة الحزامية الأمامية، في الكشف المختل عن التهديد؛ (2) المناطق الجبهية الجدارية (القشرة الجبهية الوحشية الظهرية، والقشرة الجبهية الوحشية البطنية، والقشرة الجبهية الإنسية) في التنظيم الانفعالي؛ (3) القشرة الجبهية الإنسية والحُصين في المعالجة السياقية.

أبلغت مجموعة من دراسات التصوير بالرنين المغناطيسي البنيوي (MRI) عن وجود تشوهات بنيوية في الحُصين والقشرة الحزامية الأمامية (ACC) لدى مرضى اضطراب ما بعد الصدمة [18]. وبالإضافة إلى ذلك، أبلغت دراسات التصوير بالرنين المغناطيسي الوظيفي (fMRI) عن زيادة نشاط اللوزة الدماغية، التي تعالج الخوف والانفعال، وانخفاض نشاط القشرة الجبهية أثناء إنجاز مهام تستخدم منبهات ذات صلة بالصدمة أو غير ذات صلة بها.

وبينما لوحظت تغيرات في الحُصين لدى مرضى اضطراب ما بعد الصدمة، شملت انخفاض الحجم وانخفاض مستويات التنشيط، فقد لوحظ أيضاً لديهم ضعف في الاتصال في المناطق الجبهية الجدارية، سواء داخل شبكات الوظائف التنفيذية أو فيما بينها [19].

تشير النتائج سالفة الذكر إلى أن اضطراب الاتصال داخل هذه الدوائر قد يزيد قابلية للإصابة باضطراب ما بعد الصدمة. وعلى النقيض من ذلك، أُفيد بأن الأشخاص الذين تعرضوا لأحداث صادمة ولكنهم لم يُصابوا باضطراب ما بعد الصدمة أظهروا نشاطاً أعلى في القشرة الجبهية، واتصالات أقوى بين القشرة الحزامية الأمامية والحُصين، مقارنةً بمرضى اضطراب ما بعد الصدمة [20].

تدعم النتائج الجديدة التي توصل إليها بورغومانيري وزملاؤه فكرة أن القشرة الجبهية الوحشية تؤدي دوراً مهماً في الشبكة العصبية التي تتوسط تنظيم ذكريات الخوف لدى البشر، وذلك بإظهار أن التحفيز المغناطيسي المتكرر غير الباضع (rTMS) للقشرة الجبهية بعد إعادة تنشيط الذاكرة يتداخل مع التعبير عن الخوف تجاه المنبهات. وتعزز هذه النتائج فهمنا للعمليات الكامنة خلف تنظيم ذكريات الخوف، كما أن لها تطبيقات علاجية محتملة في معالجة ذكريات الخوف [21].

2.4. العوامل الكيميائية العصبية:

1.2.4. خلل تنظيم النورأدرينالين:

النورأدرينالين هو ناقل مهم في الجهاز العصبي الذاتي، وقد ارتبط بنشوء الأعراض الذاتية المصاحبة لاضطراب ما بعد الصدمة. يوجد النورأدرينالين في نوى الخلايا بالجهاز العصبي المركزي (CNS) ومسارات نورأدرينالينية معينة لها دور في الفيزيولوجيا المرضية للاضطراب.

يُعد الموضع الأزرق (LC)، والذي يعمل كمركز للنشاط الكيميائي العصبي المرتبط باضطراب ما بعد الصدمة، أحد المناطق عالية التركيز من النورأدرينالين [22]. تشير الأدلة السريرية وما قبل السريرية إلى أن خلل تنظيم الإشارات النورأدرينالينية يسهم في الفيزيولوجيا المرضية لاضطراب ما بعد الصدمة. وينجم اختلال النورأدرينالين المتزايد في هذا الاضطراب عن زيادة النشاط الودي المركزي والمحيطي مما يؤدي إلى ارتفاع معدل ضربات القلب أثناء الراحة وزيادة ضغط الدم الانقباضي. وبالإضافة إلى ذلك، تكون مستويات النورأدرينالين أعلى في بول المصابين باضطراب ما بعد الصدمة مقارنةً بالأصحاء [23].

تنبثق العديد من أعراض اضطراب ما بعد الصدمة من ارتفاع التوتر النورأدرينالينى في الجهاز العصبي المركزي. وقد ارتبطت زيادة نشاط النورأدرينالين بخلل في القشرة الجبهية الإنسية وهو ما قد يكمن خلف الزيادات في المقاييس السلوكية للقلق وشدة أعراض اضطراب ما بعد الصدمة [24].

كما يرتبط اختلال الوظيفة النورأدرينالينية بالأعراض الليلية والمتعلقة بالنوم في اضطراب ما بعد الصدمة. فقد وُجدت زيادة في النشاط الودي أثناء النوم، كارتفاع معدل ضربات القلب لدى المصابين بالاضطراب [25].

2.2.4. خلل تنظيم إشارات السيروتونين:

السيروتونين (HT-5) هو ناقل عصبي أحادي الأمين له وظائف بيولوجية متعددة تتعلق بالمزاج، والإدراك، والذاكرة، والتنظيم السلوكي. وقد ارتبطت إشارات HT-5 في اللوزة الدماغية بتنظيم الخوف والاستجابة للتهديد. كما ارتبطت عدة مستقبلات لـ HT-5، منها HT1A-5 وHT1B-5 وHT2A-5 وHT2C-5، باضطراب ما بعد الصدمة والقلق [26].

وفقاً لتقارير الدراسات الدوائية، يؤدي حجب مستقبل السيروتونين HT2C–5 إلى زيادة النشاط الحركي وتقليل القلق [27]، وبالإضافة إلى ذلك، يحفز ناهض مستقبل HT1A–5 استجابات توليد القلق ووجدت دراسة حديثة أن كلاً من HT1A–5 وHT2A–5 في الحُصين يتوسطان سلوكاً شبيهاً بالقلق وأظهرت الأدلة السريرية قدرة ارتباط أعلى لـ HT1A–5 لدى المصابين باضطراب ما بعد الصدمة، ولا سيما من يعانون من اضطراب اكتئابي كبير مرافق (MDD) [28].

3.2.4. الدوبامين:

يُعد الدوبامين ناقلاً عصبياً آخر واسع الانتشار في الدماغ، ويتم تصنيعه بشكل رئيسي في مناطق الدماغ المتوسط. والدوبامين ناقل عصبي يشارك في تنظيم النشاط الحركي، والوظائف الحوفية، والانتباه، والإدراك، ولا سيما الوظائف التنفيذية ومعالجة المكافأة. وهو يسهم إسهاماً كبيراً في العمليات الاستباقية اللازمة للتخطيط للفعل الإرادي بعد النية، فضلاً عن المرونة السلوكية [29].

وقد استقصت مجموعة من الدراسات الروابط بين الجهاز الدوباميني واضطراب ما بعد الصدمة. فعلى سبيل المثال، حاولت دراسات عديدة ربط الاضطراب بمتغيرات وراثية في جينات معينة لمستقبلات الدوبامين (مثل DRD2). وركزت دراسات أخرى على إنزيم دوبامين–بيتا–هيدروكسيلاز (DBH) الذي يحفز تحويل الدوبامين إلى نورأدرينالين، وأفادت بأن المستويات المرتفعة من DBH في البلازما قد ترتبط بنشوء أعراض اضطراب ما بعد الصدمة [30].

في حين ركزت دراسات أخرى على ناقل الدوبامين SLC6A3 ، وهو عضو في عائلة النواقل العصبية المعتمدة على الصوديوم والكلوريد الذي يتوسط نقل الدوبامين من الفالق المشبكي. وقد حُدد الأليل R9 للموضع الجيني SLC6A3 كأليل خطورة لاضطراب ما بعد الصدمة [31]. وبالإضافة إلى ذلك، حُددت الحالة التخلّقية للمنطقة المحفزة لجين SLC6A3 كعامل خطورة محتمل/مؤشر لاضطراب ما بعد الصدمة.

4.2.4. حمض غاما-أمينوبيوتيريك (GABA):

الناقل العصبي المثبط GABA واسع الانتشار في كامل الدماغ. وقد توصلت الدراسات التي قارنت مستويات GABA في مناطق دماغية عديدة بين المصابين باضطراب ما بعد الصدمة وغير المصابين إلى نمط معقد من النتائج. أبلغت دراسة بالتصوير الطيفي بالرنين المغناطيسي البروتوني (MRS) عن انخفاض مستويات GABA في القشرة الصدغية، والقشرة الجدارية القذالية، وارتفاع مستويات GABA في القشرة الجبهية الوحشية لدى المصابين باضطراب ما بعد الصدمة مقارنة بمجموعة شاهدة من الأصحاء الذين تعرضوا لصدمات [32]. وفي أوقات الضغط الشديد، ترتبط المستويات المنخفضة لـ GABA في البلازما باضطراب ما بعد الصدمة وقد تؤدي إلى خلال تنظيم الاستجابة للأدرينالين [33].

توجد ثلاث فئات رئيسية لمستقبلات GABA: GABA-A وGABA-B وGABA-C. وقد كشفت الأبحاث البشرية أن المحاربين القدامى في حرب فيتنام المصابين باضطراب ما بعد الصدمة لديهم قدرة ارتباط أقل لـ GABA-A بالبنزوديازيبين. ووفقاً لهذه النتائج، فإن التغيرات في التعبير عن مستقبلات GABA أو قدرتها على الارتباط قد تؤثر على الأمراض النفسية المرتبطة بالضغط النفسي، بما في ذلك اضطراب ما بعد الصدمة [34].

5.2.4. العامل العصبي التغذوي المشتق من الدماغ (BDNF):

يُعد BDNF، أغزر النوروتروفينات (Neurotrophin) في الدماغ، قد وُصِف أولاً من حيث مشاركته في تكوين الجهاز العصبي المركزي. وهو يمتلك القدرة على المشاركة في أنشطة عصبية مثل البقاء، والتمايز، والنمو، واللدونة العصبية. كما أنه يحافظ على اللدونة المشبكية الضرورية للتعلم وتخزين ذاكرة الخوف. وقد ارتبطت التباينات في التعبير عن BDNF بخطورة الإصابة باضطرابات نفسية متعددة مثل القلق، والاكتئاب، واضطراب ما بعد الصدمة [35].

لدى أفراد الجيش الأمريكي المنتشرين خلال نزاعي العراق وأفغانستان، كانت مستويات بروتين BDNF في بلازما الدم المحيطي أعلى لدى مرضى اضطراب ما بعد الصدمة مقارنةً بالمجموعة الشاهدة غير المصابة. بالإضافة لذلك ارتبط تعدد الأشكال Val66Met في جين BDNF بزيادة خطورة الإصابة باضطراب ما بعد الصدمة، واستجابة الفزع المفرطة، وتغيرات في التعامل مع الخوف [36].

كما وُجد أن تعدد الأشكال نفسه يؤثر على حجم الحُصين والذاكرة. وتؤكد هذه النتائج مجتمعةً أن BDNF والجزيئات ذات الصلة قد تكون مرشحة مثيرة للاهتمام لدراسات المؤشرات الحيوية وللدراسات الأساسية الرامية إلى تحديد أهداف بيولوجية تتعلق بنشوء اضطراب ما بعد الصدمة أو مساره [37].

6.2.4. مستقبلات القنب والأفيون:

تعمل الكانابينويدات الداخلية، بما في ذلك الأنانداميد (AEA) من خلال التأثير على مستقبلات القنب، المتورطة في الآلية الإمراضية لاضطراب ما بعد الصدمة [38]. أظهرت البيانات ما قبل السريرية انخفاض مستويات AEA في الدماغ في نماذج الضغط المزمن. وهذا يتوافق مع البيانات البشرية التي تُظهر انخفاض مستويات الكانابينويدات الداخلية في البلازما لدى مرضى اضطراب ما بعد الصدمة.

وبالإضافة إلى ذلك، ارتبط خلل إشارات الكانابينويدات الداخلية بخلل تنظيم الغلوكوكورتيكوئيدات المرافق للاضطراب [39]. تُعد مستقبلات CB1 أكثر المستقبلات المقترنة بالبروتين G وفرةً في الجهاز العصبي المركزي، ويُعبر عنها بمستوى عالٍ في دائرة الخوف في المناطق الدماغية القشرية وتحت القشرية المرتبطة باضطراب ما بعد الصدمة. ومن المثير للاهتمام، وُجد أن تعطيل جين مستقبل CB1 يزيد القلق، بينما كان للحصر الدوائي للمستقبل تأثيرات مضادة للقلق. كما أظهرت دراسات الضغط على الحيوانات أن التعبير عن مستقبل CB1 ازداد لدى إناث الحيوانات دون ذكورها [40].

7.2.4. الأوكسيتوسين:

الأوكسيتوسين هو ببتيد عصبي يُنتَج في النوى الوطائية المحيطة يخرج من الفص الخلفي للغدة النخامية ويدخل مجرى الدم. ويُنقل الأوكسيتوسين إلى أجزاء مختلفة من الدماغ عبر المحاور العصبية من الوطاء. وتُعد اللوزة الدماغية، وجذع الدماغ، والنواة الشمية، والقشرة الحزامية الأمامية من بين مناطق الدماغ البشري التي تُعبّر عن مستقبلات الأوكسيتوسين، وبالتالي يُرجح أن تتأثر بالأوكسيتوسين [41]. ونظراً لأن الأوكسيتوسين يعمل على مناطق دماغية ذات صلة باضطراب ما بعد الصدمة، ويبدو أن له تأثيرات مضادة للضغط ومضادة للقلق، يُعتقد أنه يسهم في مجموعة الاختلالات الموجودة في هذا الاضطراب [42].

8.2.4. خلل محور الوطاء–النخامية–الكظرية (HPA):

يتكون محور الوطاء–النخامية–الكظرية من الوطاء والغدة النخامية والغدد الكظرية، وهو نظام هرمي يتحكم في استجابة الجسم للضغط البيئي مع الحفاظ على الاستتباب [43]. وقد حظي هذا المحور باهتمام كبير، كونه أحد أجهزة الاستجابة الرئيسية للضغط التي تتحكم في إفراز الكورتيزول وهرمونات الضغط.

يؤدي التعرض للضغط إلى زيادة إنتاج الهرمون المطلق للكورتيكوتروبين (CRH) من الوطاء [44]. ويبدأ تنشيط محور HPA بإنتاج CRH، الذي ينتقل عبر الشرايين البابية النخامية إلى الفص الأمامي للغدة النخامية، حيث يرتبط بمستقبلات CRH من النوع 1 (CRF1) ليحفز إطلاق الهرمون الموجه لقشر الكظر (ACTH) في مجرى الدم.

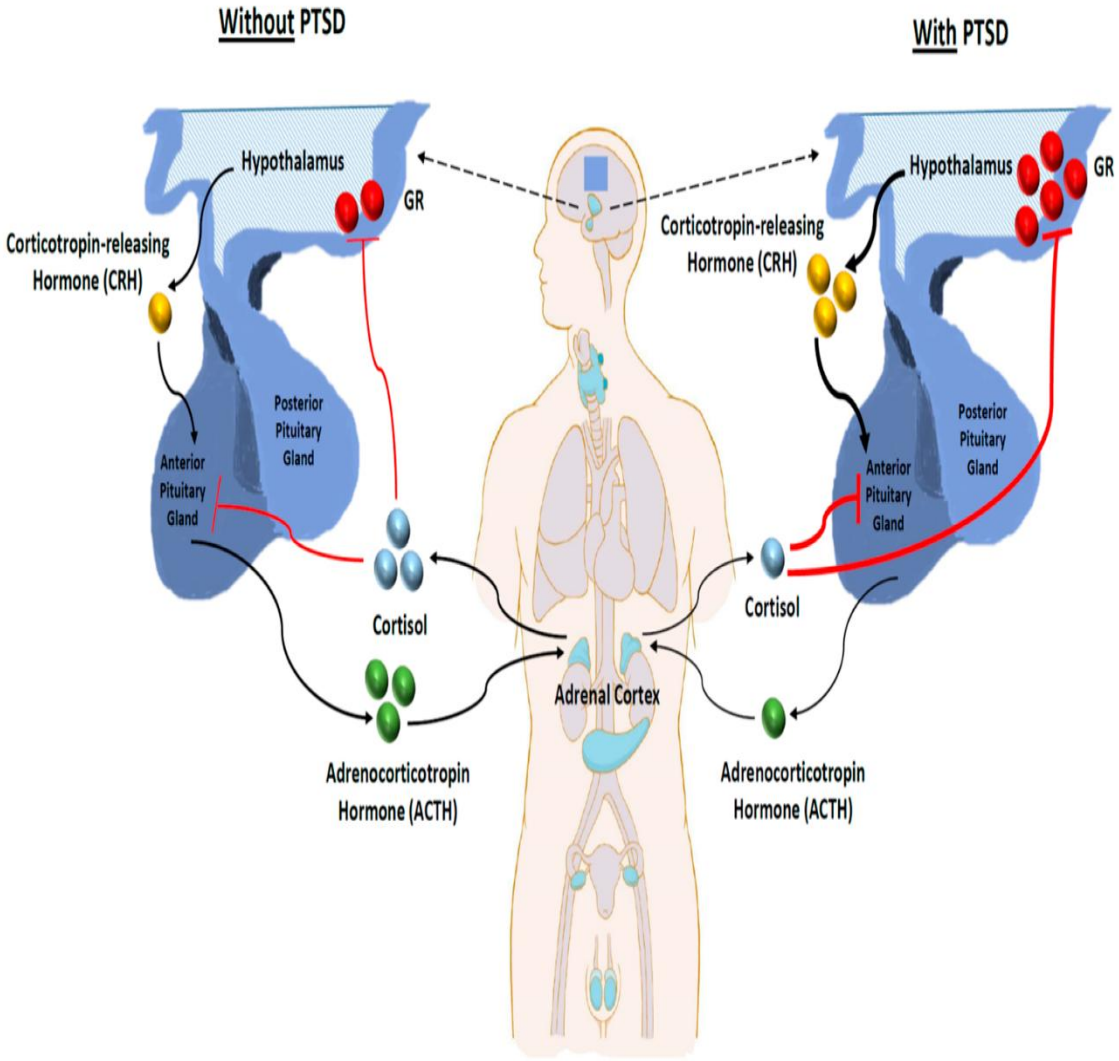
يُفرز الكورتيزول، وهو المادة الكيميائية المستفعلة الرئيسية لمحور HPA، عندما يرتبط ACTH بمستقبلات الميلانوكورتين 2. ولتعزيز الاستجابة للضغط، يحدث الكورتيزول عدداً من التأثيرات الفيزيولوجية في جميع أنحاء الجسم، بما في ذلك تثبيط إشارات الإنسولين وزيادة توفر الغلوكوز، وتنظيم عمليات الجهاز المناعي، وتغيير توازن الشوارد [45].

عند إعطاء الـ CRH للقوارض، تُظهر سلوكيات مرتبطة باضطراب ما بعد الصدمة [46]. وبالإضافة إلى ذلك، أظهرت الفئران معطلة الجين CRF−1 استجابات مختلة للضغط وقلقاً منخفضاً. وفي الوقت نفسه، أظهرت الفئران معطلة الجين CRF−2 حساسية مفرطة للضغط وقلقاً متزايداً.

كما أن لدى مرضى اضطراب ما بعد الصدمة مستويات مرتفعة من CRH في السائل النخاعي الشوكي (CSF) ومحور HPA مختل الوظيفة. وتشير الدراسات إلى فرط نشاط CRH وما يتبعه من فرط حساسية لمستقبلات الغلوكوكورتيكويد (GR)، يؤدي إلى زيادة تثبيط التلقيم الراجع السلبي لإفراز الكورتيزول والـ CRH [47].

وفي دراسة تحليلية، أبلغ موريس وزملاؤه (Morris et al) عن مستويات كورتيزول أقل بشكل ملحوظ في كل من المصابين باضطراب ما بعد الصدمة والمجموعة الشاهدة المعرضة لصدمة ولكن غير المصابين بالاضطراب، وذلك مقارنة بالأفراد غير المتعرضين لصدمة.

وبالإضافة إلى ذلك، كان لدى الأفراد الذين تعرضوا لصدمة في مرحلة الطفولة مستويات كورتيزول صباحية أقل بكثير مقارنة بأولئك الذين تعرضوا لصدمة في مرحلة البلوغ [48]. يقدم الشكل 3 لمحة عامة عن المعلومات المتعلقة بمحور HPA التي نوقشت في هذا الجزء.



الشكل (3): نشاط لمحور الغدة النخامية–الغدة الكظرية–الوطاء مع أو بدون اضطراب ما بعد الصدمة.

5. التظاهرات السريرية:

يمكن تقسيم أعراض اضطراب ما بعد الصدمة إلى أربع فئات [49]:

- ❖ الاقتحامات(Intrusions)
- ❖ التجنُّب(Avoidance)
- ❖ تغيُّرات سلبية في الإدراك والمزاج(Negative alterations in cognition and mood)
- ❖ تغيُّرات في الاستثارة والتفاعل مع المحيط (Alterations in arousal and reactivity).

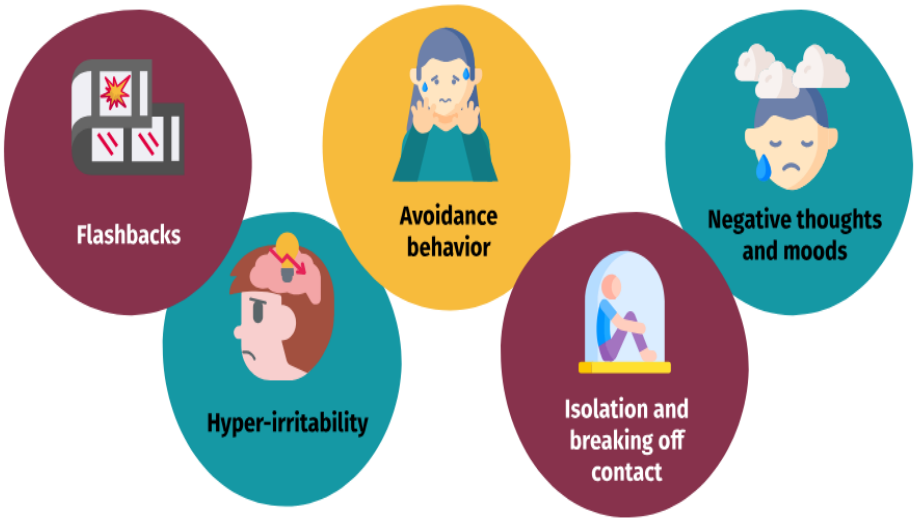
الاقتحامات: الاقتحامات هي ذكريات أو كوابيس غير مرغوب فيها تُعيد تمثيل الحدث المُحرِّض. قد تأخذ الاقتحامات شكل "استرجاعات من الماضي" (flashbacks) تُثيرها مناظر، أو أصوات، أو روائح، أو منبّهات أخرى. على سبيل المثال، قد يُثير صوت عالٍ ذكرى اعتداء، مما يدفع الشخص إلى إلقاء نفسه أرضاً في حالة من الذعر.

التجنُّب: قد يتجنب المصابون باضطراب ما بعد الصدمة كل ما يذكّرهم بالصدمة، كأجزاء معينة من المدينة أو أنشطة كانت مفضّلة لديهم في السابق.

التغيّرات السلبية في الإدراك والمزاج: تشمل التغيرات الإدراكية والمزاجية فقدان الاهتمام والتباعد العاطفي، والإدراكات المشوَّهة، وانعدام التلذّذ، ولوم الذات بشكل مرضي، والاكتئاب.

التغيّرات في الاستثارة والتفاعلية: قد يُظهر المصابون باضطراب ما بعد الصدمة استثارة مفرطة، وسرعة تهيُّج، وتفاعلية مفرطة، أو قد يبدون متبلّدين ومنعزلين.

أحياناً يطوِّر مرضى اضطراب ما بعد الصدمة أيضاً أنشطة طقسية لتخفيف القلق، ويلجأ كثيرون منهم إلى العلاج الذاتي بالكحول أو المخدرات. ويعاني حوالي 60% من المصابين باضطراب ما بعد الصدمة من اضطراب تعاطي المواد الممنوعة.



الشكل (4): أعراض متلازمة ما بعد الصدمة.

6. تشخيص متلازمة ما بعد الصدمة:

1.6. التقييم النفسي:

لتلبية معايير الدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات النفسية، الإصدار الخامس، (DSM-5-TR) لتشخيص اضطراب ما بعد الصدمة، يجب أن يكون المريض قد تعرّض، بشكل مباشر أو غير مباشر، لحدث صادم، وأن تظهر لديه أعراض من كل فئة من الفئات التالية لمدة لا تقل عن شهر واحد [50]:

أعراض الاقتحام (مطلوب ≤ 1 مما يلي):

- ❖ استرجاع متكرر، لا إرادي، اقتحامي، لذاكرات مزعجة.
- ❖ أحلام مزعجة متكررة (كوابيس) عن الحدث.
- ❖ التصرف أو الشعور كما لو أن الحدث يقع مجدداً، متراوحاً بين الاسترجاعات الماضوية (flashbacks) وفقدان كامل للإحساس بالمحيط الحالي.
- ❖ الشعور بضيق نفسي أو فيزيولوجي شديد عند التذكير بالحدث (مثلاً، عند ذكراه السنوية، أو عند سماع أصوات مشابهة لتلك التي سُمعت أثناء الحدث).

أعراض التجنُّب (مطلوب ≤ 1 مما يلي):

- ❖ تجنُّب الأفكار، أو المشاعر، أو الذكريات المرتبطة بالحدث.
- ❖ تجنُّب الأنشطة، أو الأماكن، أو المحادثات، أو الأشخاص الذين يثيرون ذكريات الحدث.

التأثيرات السلبية على الإدراك والمزاج (مطلوب ≤ 2 مما يلي):

- ❖ فقدان ذاكرة لأجزاء مهمة من الحدث.
- ❖ معتقدات أو توقعات سلبية مبالغ فيها ومستمرة عن الذات، أو الآخرين، أو العالم.
- ❖ أفكار مشوَّهة ومستمرة حول سبب الصدمة أو عواقبها، تؤدي إلى لوم الذات أو الآخرين.
- ❖ حالة مزاجية سلبية مستمرة (مثل: الخوف، أو الفزع، أو الغضب، أو الذنب، أو العار).
- ❖ تضاؤل ملحوظ في الاهتمام بالأنشطة المهمة أو المشاركة فيها.
- ❖ شعور بالتباعد أو الغربة عن الآخرين.
- ❖ عجز مستمر عن الشعور بالمشاعر الإيجابية (مثل: السعادة، أو الرضا، أو مشاعر الحب).

تغيُّرات في الاستثارة والتفاعلية (مطلوب ≤ 2 مما يلي):

- ❖ صعوبة في النوم.
- ❖ سرعة التهيُّج أو نوبات غضب.
- ❖ سلوك طائش أو مدمر للذات.
- ❖ مشكلات في التركيز.
- ❖ استجابة انفعالية مفرطة.
- ❖ يقظة مفرطة.

بالإضافة إلى ذلك، يجب أن تُسبب هذه المظاهر ضيقاً شديداً و/أو تُضعِف بشكل كبير الأداء الاجتماعي أو الوظيفي، وألا تُعزى إلى التأثيرات الفيزيولوجية لمادة مُساء استخدامها أو لاضطراب طبي عام آخر.

يُشخَّص اضطراب ما بعد الصدمة مع أعراض انشقاقية عندما تتوفر (إضافة لأعراض الاضطراب) دلائل على تبدُّد الشخصية (الشعور بالانفصال عن الذات أو الجسد) و/أو الاغتراب عن الواقع (اختبار العالم على أنه غير حقيقي أو كالحلم) [51]. وهو تشخيص فرعي يُضاف إلى اضطراب ما بعد الصدمة الأساسي. يُشخَّص عندما تتوفر لدى المريض، بالإضافة إلى جميع أعراض اضطراب ما بعد الصدمة المعتادة (الاقتحام، التجنُّب، تغيرات الإدراك والمزاج، تغيرات الاستثارة)، دلائل واضحة على واحد أو كلا العَرَضين السابقين.

كثيراً ما يُغفل تشخيص اضطراب ما بعد الصدمة. فقد لا تكون الصدمة واضحة للطبيب، وقد يتجنب المريض مناقشة الذكريات المؤلمة. وغالباً ما يتضمن الاضطراب مزيجاً معقداً من الأعراض المعرفية والوجدانية والسلوكية والجسدية، ويمكن للتشخيص الدقيق أن يساعد المريض في الشعور بأنه مفهوم. وكثيراً ما يترافق اضطراب ما بعد الصدمة مع مجموعة متنوعة من التشخيصات الأخرى، بما في ذلك الاضطرابات الاكتئابية والقلَق وتعاطي المواد المخدرة [52]. ويُعد تحديد جميع التشخيصات ذات الصلة عنصراً مهماً في وضع خطة علاجية شاملة.

2.6. المؤشرات الحيوية لاضطراب ما بعد الصدمة:

المؤشر الحيوي هو خاصية قابلة للقياس، ويمكن أن يكون مادة (جزيئية أو نسيجية)، أو استجابة (فيزيولوجية)، أو بنية (شعاعية)؛ وهو مؤشر على العمليات البيولوجية أو المرضية، أو الاستجابات للتعرضات أو العلاجات. حظي تحديد المؤشرات الحيوية لاضطراب ما بعد الصدمة باهتمام متزايد في الآونة الأخيرة [53].

تُستخدم المؤشرات الحيوية للاضطراب حاليًا لأغراض بحثية، لكنها قد تُساعد قريبًا في الفحص ودعم الكشف المبكر عن الاضطراب، مما يؤدي إلى التدخل في الوقت المناسب وتحقيق نتائج أفضل [54]. ويمكن أن تكون هذه المؤشرات الحيوية تغيرات بنيوية، ومواد، واستجابات تُساعد في تقييم خطر الإصابة بالمرض، وتشخيصه، والتكهن بمساره، والاستجابة للعلاج. ونستعرض فيما يلي المؤشرات الحيوية المختلفة لاضطراب ما بعد الصدمة.

1.2.6. مؤشرات القابلية للإصابة:

تضم مؤشرات القابلية للإصابة المؤشرات التي تقيّم خطر تطور الاضطراب، ويتم تقييمها قبل التعرض للصدمة وبعده لدى الأفراد المعرضين للخطر. ربما يصعب قياس قابلية الشخص للإصابة باضطراب ما بعد الصدمة، وقد طُوِّرت نماذج عديدة لتفسير تعقيد نشوئه [55]. وكما نوقش سابقًا، يمكن للعوامل ما قبل الصدمة، والمحيطة بالصدمة، وما بعد الصدمة أن تؤثر على تطور المرض وتقدمه. وانطلاقًا من ذلك، بحث العلماء في العديد من مؤشرات القابلية للإصابة في الفترتين ما قبل الصدمة وما بعد الصدمة كمتنبئات بالمرض. ويقدم الجدول 1 ملخصًا لمؤشرات القابلية للإصابة المرتبطة باضطراب ما بعد الصدمة.

الجدول (1): ملخص لمؤشرات القابلية للإصابة المرتبطة باضطراب ما بعد الصدمة.

النتائج	مؤشر القابلية للإصابة
ارتبط ارتفاع عدد مستقبلات GR قبل التعرض للصدمة بظهور أعراض شديدة لاضطراب ما بعد الصدمة لدى الجنود.	**عدد مستقبلات الغلوكوكورتيكويد في الخلايا الليمفاوية والوحيدات**
ارتبطت الحساسية المرتفعة قبل الصدمة بظهور أعراض شديدة لاضطراب ما بعد الصدمة دون أعراض اكتئابية مرافقة، وارتبطت أنماط مختلفة من الحساسية بأعراض سريرية مختلفة.	**حساسية الخلايا التائية تجاه الديكساميتازون**
ارتبط انخفاض المستويات بظهور كمية كبيرة من أعراض اضطراب ما بعد الصدمة.	**مستويات الرنا المرسال (mRNA)**
ارتبطت تعددات الأشكال في الجين بتطور اضطراب ما بعد الصدمة	**جين مستقبل الهرمون المطلق للكورتيكوتروبين**
ارتبط ارتفاع معدل ضربات القلب في الفترة ما بعد الصدمة بتطور الاضطراب.	**معدل ضربات القلب**
ارتبط تواتر الكوابيس الأعلى قبل الصدمة بقابلية الإصابة بالمرض	**حدوث الكوابيس**
كانت استجابة التوصيل الجلدي (SCR) خلال ساعات من التعرض للصدمة منبئاً بتطور اضطراب ما بعد الصدمة المزمن.	**ارتفاع التوصيلية الكهربائية للجلد**

درست الأبحاث في العمليات العسكرية المرتبطة بالضغط النفسي" (PRISMO) مؤشرات القابلية للإصابة لدى جنود القوات المسلحة الهولندية. وضمت الدراسة مجموعة من العسكريين الهولنديين الذين انتشروا في أفغانستان لمدة أربعة أشهر تعرّضوا خلالها لصدمات، وشملت مَن طوّر منهم اضطراب ما بعد الصدمة، ومَن لم يُصَب بالاضطراب، وأفراداً أصحاء لم يتعرضوا للصدمة.

تبيّن أن عدد مستقبلات الغلوكوكورتيكويد (GR) في الخلايا الليمفاوية والوحيدات قبل الانتشار العسكري كان أعلى بشكل ملحوظ لدى الجنود الذين ظهرت لديهم أعراض مرتفعة لاضطراب ما بعد الصدمة بعد الانتشار، واستمرت هذه الأعراض لأشهر [56]. كما ارتبطت الحساسية العالية للغلوكوكورتيكويد (GCs) في الخلايا التائية (باستخدام الديكساميثازون) بزيادة كبيرة لأعراض اضطراب ما بعد الصدمة دون أعراض اكتئابية مرافقة.

وبالإضافة إلى ذلك، ارتبطت أنماط مختلفة من حساسية مستقبلات الغلوكوكورتيكويد بظهور أعراض مختلفة (مثل التعب الشديد والأعراض الاكتئابية). ولاحقاً، استكشفت الدراسة أدوار مكونات مسار مستقبل الغلوكوكورتيكويد في التنبؤ بالمرض. وُجد أن المستويات المنخفضة من الرنا المرسال (mRNA) لجين FKBP (ينظّم حساسية المستقبل للكورتيزول) ارتبطت بزيادة كبيرة لأعراض اضطراب ما بعد الصدمة [57].

كما أفادت دراسات أخرى بنتائج حول دور محور الوطاء–الغدة النخامية–الكظرية (HPA)، من بينها دراسة شملت 103 طفل في الولايات المتحدة، خلُصت إلى أن تعددات الأشكال في جين مستقبل الهرمون المطلق للكورتيكوتروبين ارتبطت بتطور اضطراب ما بعد الصدمة لدى هؤلاء المشاركين [58]. وتُفصّل هذه النتائج أهمية محور HPA وخلل تنظيمه، وكيف يمكن استخدام المؤشرات الحيوية المرتبطة به كمتنبئات بالمرض.

2.2.6. المؤشرات الحيوية التشخيصية:

المؤشرات الحيوية التشخيصية هي التي تُستخدم لتقييم وتصنيف الأشخاص الذين سبق أن تعرضوا لتجارب صادمة، ويجري تحديدها لدى مرضى اضطراب ما بعد الصدمة مقارنةً بمن تعرضوا لصدمة دون أن يصابوا بالاضطراب [59]. وحالياً، يُشخَّص اضطراب ما بعد الصدمة سريرياً، ولا يعتمد تشخيصه على الفيزيولوجيا المرضية والتغيرات البيولوجية الكامنة لديه، بل يستند إلى تظاهر المرض واستيفاء معايير محددة.

يعود السبب في ذلك إلى أن اضطراب ما بعد الصدمة، شأنه شأن سائر الاضطرابات النفسية، معقد، وتختلف أعراضه اختلافاً كبيراً بين الأفراد حتى مع تماثل مستوى التجربة الصادمة [60]، بل وحتى بين من لديهم تغيرات متشابهة في النشاط البيولوجي والعصبي. وبناءً عليه، قد يُسهم هذا التباين في محدودية قابلية تطبيق مثل هذه المؤشرات الحيوية.

لذلك، لا تُستخدم المؤشرات الحيوية الطبية بعدُ سريرياً في تشخيص الاضطراب [61]، لكنها قد تقدم، استناداً إلى التقدم العلمي، دليلاً تشخيصياً قريباً. وتُصنَّف هذه المؤشرات في الأدبيات العلمية إلى مؤشرات بنيوية (مثل التغيرات التشريحية العصبية)، وببتيدية (مثل أحاديات الأمين والكورتيزول)، وعصبية صماوية (مثل نشاط محور HPA)، واستجابية (مثل الاستثارة واستجابة الإجفال)، ومؤشرات جينية وفوق جينية، وغيرها. ويقدم الجدول 2 ملخصاً للمؤشرات الحيوية التشخيصية المرتبطة باضطراب ما بعد الصدمة.

الجدول (2): ملخص للمؤشرات الحيوية التشخيصية المرتبطة باضطراب ما بعد الصدمة.

المؤشر الحيوي التشخيصي	النتائج
مستويات النورأدرينالين	ارتبط ارتفاع مستويات النورأدرينالين في البول بتطور اضطراب ما بعد الصدمة لدى الرجال.
مستوياتFKBP5	وُجد انخفاض في التعبير عن FKBP5 في الدم لدى مرضى اضطراب ما بعد الصدمة.
نشاط اللوزة الدماغية	يُلاحَظ فرط نشاط اللوزة الدماغية لدى مرضى اضطراب ما بعد الصدمة.
حجم الحُصين	يُعَد ضمور الحُصين تغيرًا تشريحيًا شائعًا لدى مرضى اضطراب ما بعد الصدمة
انخفاض تعبير miR-1246	أبدى الرنا الميكروي miR-138 المعزول من البلازما فرط تعبير ذا دلالة إحصائية لدى المصابين باضطراب ما بعد الصدمة مقارنةً بالمجموعة الشاهدة، كما انخفض تعبير miR-1246 انخفاضًا ذا دلالة إحصائية لدى المصابين بالاضطراب مقارنةً بالأفراد المتعافين
المستويات البلازمية للنيوروببتيد Y (NPY)	تنخفض مستويات ال NPY في البلازما لدى الأفراد المعرّضين لضغط صادم والمصابين باضطراب ما بعد الصدمة

كانت مستويات NPY في السائل الدماغي الشوكي أقلّ لدى المحاربين القدامى المصابين باضطراب ما بعد الصدمة مقارنةً بالمحاربين غير المصابين والمجموعة الشاهدة	**مستويات NPY في السائل الدماغي الشوكي**
ترتفع المستويات البلازمية للـ BDNF لدى مرضى اضطراب ما بعد الصدمة	**مستوى عامل التغذية العصبية المستمد من الدماغ(BDNF)**
لوحظ ارتفاع في الواسمات الالتهابية، وزيادة استجابة الإجفال، وأعراض فرط الاستثارة، وضعف الوظيفة الإدراكية لدى مرضى اضطراب ما بعد الصدمة .	**مؤشرات أخرى**

أُجريت عدة دراسات حول مستويات أحاديات الأمين لدى المصابين باضطراب ما بعد الصدمة، وقد لوحظ ارتفاع مستوياتها، لا سيما النورأدرينالين، محيطياً ومركزياً على حد سواء. فقد فحص هوك وزملاؤه (Hawk et al.) ارتفاع الكاتيكولامينات والكورتيزول في بول 55 مشاركاً تعرضوا لحوادث سيارات خطيرة، ووجدوا أن زيادة مستويات النورإبينفرين (NE) ارتبطت بتطور اضطراب ما بعد الصدمة. هذه النتائج اقتصرت على الرجال، مما قد يشير إلى فروق حسب الجنس لهذا المؤشر الحيوي [62]. وتشير الدراسات إلى أن ارتفاع مستويات أحاديات الأمين يُلاحَظ أيضاً في اضطرابات قلق أخرى.

تزايد الاهتمام بمستويات FKBP5 والكورتيزول استجابةً للضغط النفسي. وقد لوحظ تغيرات في التعبير الجيني لدى 35 مشاركاً تعرضوا لهجمات 11 سبتمبر في مدينة نيويورك، وتبيّن أن مرضى اضطراب ما بعد الصدمة لديهم مستويات منخفضة من FKBP5 مقارنةً بالشواهد [63]. ونظراً لأن عامل التغذية العصبية المستمد من الدماغ (BDNF) ينظّم اللدونة المشبكية الضرورية لتعلّم الخوف واندثاره، فقد أشارت الدراسات إلى دوره كمؤشر حيوي محتمل في اضطراب ما بعد الصدمة.

قارنت مراجعة منهجية وتحليل تلوي مستويات BDNF في الدم المحيطي لدى مرضى اضطراب ما بعد الصدمة مقارنةً بأشخاص غير مصابين بالاضطراب، ووُجد أن مستويات BDNF في البلازما كانت أعلى بشكل ذي دلالة إحصائية لدى مجموعات اضطراب ما بعد الصدمة مقارنةً بالشواهد [64].

لكن يبدو أن هذا الارتفاع في مستويات BDNF يتبع نمطاً تنازلياً، إذ تميل مستوياته إلى الانخفاض مجدداً على المدى الطويل. في دراسة استطلاعية أجراها سنايدرز وزملاؤه (Snijders et al.)، قُسِّم المشاركون إلى مصابين باضطراب ما بعد الصدمة، وأفراد متعافين (تعرضوا للصدمة دون تشخيص الاضطراب)، وأشخاص أصحاء غير معرّضين للصدمة.

في هذه الدراسة، حُدِّدت عدة جزيئات من الرنا الميكروي (miRNAs) كمؤشرات حيوية تشخيصية مرشحة. فقد تمكنت خمسة جزيئات رنا ميكروي (miR-221-3p، وmiR-335-5p، وmiR-138-5p، وmiR-222-3p، وmiR-146-5p) من الفصل التام بين المصابين باضطراب ما بعد الصدمة والشواهد. بالإضافة لذلك، ظهر أن انخفاض التعبير عن miR-1246 كان ذا دلالة إحصائية لدى مرضى الاضطراب مقارنة بالأفراد المتعافين، مما يشير إلى إمكاناته كمؤشر حيوي تشخيصي [65].

كما اقترحت دراسة أخرى الرنا الميكروي كمؤشرات حيوية محتملة، وحددت مجموعة من تسعة جزيئات رنا ميكروي مستجيبة للضغط (miR-142-5p، وmiR-19b، وmiR-1928، وmiR-223-3p، وmiR-322*، وmiR-324، وmiR-421-3p، وmiR-463*، وmiR-674*) [66].

كما ذُكر سابقاً، تضطرب الدارات العصبية التي تشمل اللوزة الدماغية في اضطراب ما بعد الصدمة. ومن النتائج التشريحية العصبية المهمة لدى مرضى الاضطراب فرط نشاط اللوزة الدماغية. وقد أفادت عدة دراسات بارتفاع نشاط اللوزة الدماغية لدى مرضى اضطراب ما بعد الصدمة استجابةً للمثيرات المخيفة والصادمة وتم الكشف عن ذلك بواسطة التصوير العصبي الوظيفي [67].

أما النيوروببتيد Y (NPY) الضالع في الفيزيولوجيا المرضية لاضطراب ما بعد الصدمة، فيمكن أن يُستخدم أيضًا كمؤشر تشخيصي. فقد أظهرت دراسات انخفاض مستويات NPY في السائل الدماغي الشوكي لدى المصابين باضطراب ما بعد الصدمة مقارنةً بالأشخاص الذين لم يصابوا بالاضطراب. بالإضافة لذلك، يرتبط التعرض للصدمة واضطراب ما بعد الصدمة بانخفاض مستويات ال NPY في البلازما [68].

7. الأساليب العلاجية لاضطراب ما بعد الصدمة والصحة النفسية الإلكترونية:

غالبًا ما يكون اضطراب ما بعد الصدمة مزمنًا ومُعيقًا لأنشطة الحياة. ويفشل كثير من المرضى في طلب الرعاية الطبية، ويعاني آخرون من أعراض مقاومة للعلاج. ويُنصح بالعلاج المبكر بمجرد التشخيص لمنع تحوّله إلى مرض مزمن [69].

الهدف الرئيسي من العلاج هو تحسين جودة الحياة، والحفاظ على سلامة المريض والآخرين، وتخفيف الأعراض المزعجة، والحد من فرط الاستثارة وسلوكيات التجنب. التدخل العلاجي الأول لمرضى اضطراب ما بعد الصدمة هو العلاج النفسي، سواءً كان علاجًا نفسيًا مركزًا على الصدمة (كالعلاج السلوكي المعرفي (CBT)، أو العلاج بالتعرّض (ET)، أو إزالة حساسية الحركة العينية وإعادة المعالجة (EMDR)) أو علاجًا نفسيًا غير مركز على الصدمة (كالعلاج المتمركز حول الحاضر، أو العلاج بين الأشخاص، أو علاج اليقظة الذهنية).

في حال فشل العلاج النفسي، تكون الخيارات العلاجية الدوائية هي البديل التالي. وإذا كان المريض يعاني من إعاقة تعيق نجاح العلاج النفسي المركز على الصدمة، يُعتبر العلاج الدوائي الخيار المناسب إلى أن يصبح بالإمكان البدء بالعلاج النفسي. وبالإضافة إلى العلاجات الحالية، تكتسب الصحة الإلكترونية اهتمامًا لما تنطوي عليه من إمكانات واعدة في تقديم التدريب والتقييم والوقاية ومعالجة الآثار السلبية بعد التعرّض للصدمة [70].

1.7. العلاج النفسي:

كما ذُكر سابقًا، يشمل العلاج النفسي القائم على الصدمة العلاج السلوكي المعرفي (CBT)، وعلاج التعرض (ET)، وإزالة حساسية حركة العين وإعادة المعالجة (EMDR). يتألف العلاج السلوكي المعرفي من مكوّن معرفي ومكوّن سلوكي. يتركّز المكوّن المعرفي بشكل رئيسي على إعادة البناء المعرفي لآثار الحدث الصادم على حياة الفرد، وذلك من خلال معالجة جميع المعتقدات والأفكار غير الصحيحة المتعلقة بالأمان، والقوة، والثقة، والسيطرة، بينما يتمحور المكوّن السلوكي حول تعلّم كيفية التعامل مع هذه الأفكار ومواجهتها عبر التفكير أو التجربة الواقعية، بهدف الحد من الأعراض [71].

يمكن أن يكون علاج التعرض (ET) تعرّضًا تخيّليًا، أو تعرّضًا في الواقع الحي، أو تعرّضًا عبر الواقع الافتراضي. تركّز هذه الأساليب جميعها على وضع المريض في مواجهة مع الحدث الصادم وذكرياته لتصبح أقل إثارة للضيق. في علاج التعرض المطوّل (PET)، تُنفّذ جلسات متعددة تشمل التثقيف حول ردود الفعل تجاه الصدمة، وتقليل الخوف من الحدث الصادم، والتدريب على التنفس. وقد ثبتت فعاليته لدى مرضى يعانون من حالات مرضية مصاحبة مثل الذهان، واضطرابات الشخصية، وتعاطي المخدرات [72]. في العلاج بالتعرض الكتابي، يكتب المريض عن أحداثه الصادمة استجابةً لمنبهات معينة، ويناقشها مع المعالج للانتباه إلى الأفكار والأحداث التي تثير أعراض المريض، ويكون التعرض فيها تخيّليًا.

أما إزالة حساسية حركة العين وإعادة المعالجة (EMDR) فهي مزيج بين العلاج السلوكي المعرفي وعلاج التعرض، إضافةً إلى حركات العين الرمشية السريعة أثناء الجلسة. حيث يسترجع المريض الحدث الصادم، وبينما يركز على الجوانب المعرفية في الوقت نفسه، يقوم المعالج بتحريك أصابعه أمام المريض ويطلب منه متابعتها بشكل متكرر إلى أن ينحسر القلق [73].

يقوم العلاج النفسي غير المركّز على الصدمة بالتركيز على الحاضر، والعلاج بين الأشخاص، والحد من التوتر القائم على اليقظة الذهنية. يركّز العلاج المرتكز على الحاضر على ضغوط الحياة الراهنة وكيفية التعامل معها. ويركّز العلاج بين الأشخاص على عرض محدد وخلل وظيفي يتم مناقشته بين مجموعة من المرضى [74]. أمّا الحد من التوتر القائم على اليقظة الذهنية فيُعلّم المريض بشكل رئيسي كيف يكون كامل التركيز على اللحظة الراهنة، وألّا يفكّر في الحدث الصادم، وأن يُعير الحاضر انتباهه بأسلوب غير حُكمي.

2.7. العلاج الدوائي:

يُفضّل العلاج الدوائي في حال مقاومة العلاج النفسي، أو اختلاف تفضيلات المريض، أو عدم قدرة المريض على المشاركة في العلاج النفسي، ويتألف بشكل رئيسي من مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (SSRI) ومثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين (SNRI). ويمكن أحيانًا استخدام مضادات الذهان من الجيل الثاني (SGAs) كالريسبيريدون أو الأولانزابين. وإذا كان العلاج الدوائي فعّالًا، ينبغي الاستمرار عليه لمدة ستة إلى اثني عشر شهرًا على الأقل لمنع الانتكاس [75].

تُعد مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية ومثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين أدوية الخط الأول في المعالجة الدوائية لاضطراب ما بعد الصدمة، نظرًا لفعاليتها في الحد من أعراض الاضطراب. وقد أسفر العلاج بمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية عن انخفاض أكبر في درجة مقياس كابس (CAPS) الذي يجريه الطبيب لتقييم اضطراب ما بعد الصدمة، مقارنةً بالعلاج الوهمي، وذلك في تحليل تلوي شمل 12 دراسة ضمّت 1909 مريضًا باضطراب ما بعد الصدمة، وكان الباروكسيتين والسيرترالين الأكثر فعالية بين هذه المثبطات [76].

تتمثل الطريقة المتبعة في استخدام مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (SSRIs) في "البدء بجرعة منخفضة والتدرج ببطء" حتى تحقيق الاستجابة، وذلك لتجنب الآثار الجانبية غير المرغوبة. ومع ذلك، لا يمكن الجزم بفشل العلاج إلا بعد الوصول إلى الجرعة العلاجية القصوى وإكمال مدة تتراوح بين 6 و8 أسابيع، مع استخدام عاملين مختلفين على الأقل قبل توثيق الفشل [77].

أشارت تجارب معشاة إلى أن الفينلافاكسين كان متفوقًا على الدواء الوهمي في تقليل أعراض اضطراب ما بعد الصدمة [78]. ويمكن استخدام مضادات الذهان من الجيل الثاني كعلاج أحادي أو كعلاج تعزيزي في حال وجود ذهان مصاحب أو في حال فشل مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية/مثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين [79].

في تجربة شملت 247 من المحاربين القدامى في الولايات المتحدة ممن لم يستجيبوا لعلاجين أو أكثر باستخدام مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية ومثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين، تلقى المشاركون إما 4 ملغ من الريسبيريدون أو دواءً وهميًا. غير أنه لم يُلاحظ فرق يُعتد به بين المجموعتين في درجات مقياس كابس (CAPS) [80].

في دراسة أخرى، تلقى ثمانون شخصاً ممن يعانون من اضطراب ما بعد الصدمة المستمر دواء الكويتيابين كعلاج أحادي مقابل دواء وهمي، وذلك في دراسة سريرية عشوائية. وبعد 12 أسبوعًا، سجّل الأفراد الذين تلقوا الكويتيابين متوسط انخفاض أكبر في الدرجة الكلية لمقياس كابس (CAPS) مقارنةً بأولئك الذين تلقوا دواءً وهميًا [81]. وتشير التجارب السريرية المضبوطة والمراجعات المنهجية التي أُجريت على مضادات ذهان أخرى من الجيل الثاني (مثل الأولانزابين والأريبيبرازول) إلى أن هذه الأدوية تُعد خيارًا معقولًا إما كعلاجات أحادية أو علاجات تعزيزية [82].

يُستخدم حاصِر ألفا-1 برازوسين بشكل رئيسي لتخفيف الأعراض، وخاصة أثناء النوم. وهو الدواء المفضّل لدى المرضى الذين يعانون من الكوابيس أو اضطرابات النوم. ويمكن استخدامه كعلاج مساعد إلى جانب مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية/مثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين (SSRI/SNRI) [83].

توجد بعض الدراسات السريرية الأوّلية حول الري وزول، والميتيلين ديوكسي ميتامفيتامين (MDMA)، والكيتامين. ونتائج هذه الدراسات واعدة، غير أن هذه العوامل غير موافق عليها بعد [84]. ونظرًا لغياب فائدة واضحة، لا يُنصح باستخدام البنزوديازيبينات، إذ ثبت أنها تقلل من فعالية العلاج النفسي، وينبغي تجنبها، خاصةً لدى المرضى الذين يعانون من اضطرابات تعاطي المواد [85].

من ناحية أخرى، وُجد أن إعطاء الأوكسيتوسين عن طريق الأنف يمثل نهجًا واعدًا للوقاية من أعراض اضطراب ما بعد الصدمة والحد منها. فقد وجد فريجيلينج وزملاؤه (Frijiling et al) أن تكرار إعطاء الأوكسيتوسين الأنفي في الفترة المبكرة التالية للصدمة قلّل من تطور أعراض الاضطراب [86]. وإضافة إلى ذلك، وُجد أن الأوكسيتوسين الأنفي يقلل من شدة الأعراض لدى الإناث المصابات باضطراب ما بعد الصدمة. كما اقتُرح أن الأوكسيتوسين يعزز نتائج العلاج النفسي، غير أن ثمة حاجة إلى تجارب معشاة مضبوطة ذات قوة إحصائية كافية لتقييم هذا الاستخدام للأوكسيتوسين.

تتضمن إحدى الطرق الجديدة لعلاج اضطراب ما بعد الصدمة تعطيل إعادة تماسك الذاكرة. ويمكن القيام بذلك دوائيًا من خلال إعادة تنشيط ذاكرة الصدمة مع إعطاء دواء مسبب لفقد الذاكرة، مما يؤدي إلى تعطيل عملية تماسك الذاكرة. وأحد الأدوية التي تبدو واعدة في هذا النهج هو البروبرانولول، حيث ثبت أنه يعطل إعادة تماسك ذاكرة الخوف في اللوزة الدماغية [87]. وعلى الرغم من القيود، مثل قِصر مدة المتابعة وتضارب نتائج الدراسات الحديثة، فإن البروبرانولول يُظهر نتائج واعدة كإجراء وقائي مبكر لاضطراب ما بعد الصدمة.

3.7. الصحة النفسية الإلكترونية والواقع الافتراضي (VR):

لدمج فهمنا للضغط النفسي الناتج عن الصدمة بوصفه مشكلة صحية عامة، يمكن للنُهج متعددة التخصصات والحديثة أن تسهّل هذه المهمة، بما في ذلك بحوث الخدمات الصحية، والنُهج الرقمية القائمة على الإنترنت مثل الصحة الإلكترونية، وتطبيقات الذكاء الاصطناعي مثل الواقع الافتراضي [88].

في مجال الضغط النفسي الناتج عن الصدمة، تمتلك الصحة النفسية الإلكترونية، التي عرّفها ريبير وزملاؤه (Riper et al) بأنها "استخدام تكنولوجيا المعلومات والاتصالات لدعم وتحسين حالات الصحة النفسية ورعاية الصحة النفسية"، إمكانات هائلة لتوفير التثقيف والتقييم والوقاية والعلاج من الآثار السلبية الناجمة عن التعرض للصدمة على مستوى العالم [89]. ومن الممكن والفعال تقديم علاج مكثف مركّز على الصدمة لحالات اضطراب ما بعد الصدمة الشديدة أو المعقدة عبر الرعاية الصحية عن بُعد المقدمة في المنزل. ويمكن أن يكون هذا بديلاً عن العلاج المركّز على الصدمة الذي يُقدّم عند حضور الشخص فقط. وقد ثبت أن الصحة الإلكترونية التي تُقدّم في أوقات الجوائح (مثل جائحة كوفيد-19) تُعد وسيلة فعالة لدعم الوقاية وربما التدخل في أوقات الحاجة [90].

بالتالي فإنّ هذا الأسلوب قد يكون فعالًا أيضًا في رعاية اضطراب ما بعد الصدمة على المستوى العالمي. غير أن ثمة تحديات عديدة تبرز في إقناع المرضى بالخضوع لمثل هذه الطريقة الجديدة من الرعاية. يقترح باكير وزملاؤه (Bakker et al) ثلاث سبل يمكن من خلالها تسريع تطبيق الصحة الإلكترونية. أولاً، يمكن تحسين الالتزام وتفاعل المستخدمين (بمن فيهم المرضى والأطباء والأقارب) من خلال تصميم نُهج تلبي متطلبات المستخدمين، وتطبيق نهج شمولي بدلاً من التركيز على اضطراب واحد، إضافةً إلى تضمين تصاميم تُشرك المرضى، مثل التفاعل الفوري، وأنظمة المكافآت، وإشراك برامج الواقع الافتراضي (VR) والواقع المعزز (AR).

ثانيًا، زيادة البحث في هذا المجال عبر دراسات سريرية عالية الجودة للمساعدة في اختبار فعالية هذه التدخلات. وأخيرًا، يمكن أن يكون التطبيق الواسع لهذه التدخلات ذا فائدة كبيرة، لا سيما عند عدم توفر أطباء خبراء وعيادات متخصصة محليًا. ومع ذلك، يجب أن يتغلب هذا التطبيق الواسع على معضلات عدة، منها تجنّب الأطباء والمرضى للعلاج عبر الإنترنت، وتفضيل المرضى العلاجات التي يقدمها معالج [91].

يمكن لاستخدام الواقع الافتراضي في العلاج أو التقييم النفسي الفيزيولوجي أن يقلل من الآثار السلبية أو يعزز الرفاهية في مواجهة الضغط النفسي الناتج عن الصدمة في مجال الصحة العامة. وتُظهر الدراسات الاستخدام الواعد والواسع للواقع الافتراضي في التعامل مع الصدمات، بدءًا من الصدمات الناجمة عن الاقتتال وصولاً إلى جائحة كوفيد-19 [92].

4.7. المؤشرات الحيوية العلاجية:

المؤشرات الحيوية العلاجية هي المؤشرات التي تتيح التنبؤ بالاستجابة للعلاج المقدَّم، ويتم تقييمها طوال فترة العلاج. ويمكن لكل من المؤشرات الحيوية التشخيصية ومؤشرات القابلية أن تسهم في العملية العلاجية. ومع ذلك، فقد جرى أيضًا استقصاء مجموعة من المؤشرات الحيوية التي يمكنها رصد فعالية العلاج على نحو محدد. إن إيجاد مؤشر حيوي موثوق ومعقول التكلفة لتقييم العلاج يمكن أن يؤدي إلى تحسن كبير في تدبير اضطراب ما بعد الصدمة [93]. ويقدم الجدول 3 ملخصًا للمؤشرات الحيوية العلاجية ذات الصلة باضطراب ما بعد الصدمة.

الجدول (3): ملخص للمؤشرات الحيوية العلاجية المرتبطة باضطراب ما بعد الصدمة.

النتائج	المؤشر الحيوي العلاجي
لوحظ أن العلاج السلوكي المعرفي الناجح يؤدي إلى انخفاض نشاط اللوزة الدماغية اليمنى مع زيادة نشاط القشرة الحزامية الأمامية اليمنى	نشاط اللوزة الدماغية والقشرة الدماغية الأمامية
عودة تدفق الدم الدماغي إلى القشرة الصدغية الوسطى إلى طبيعته بعد علاج إزالة حساسية حركة العين وإعادة المعالجة (EMDR)	تدفق الدم الدماغي إلى القشرة الصدغية الوسطى
ارتبط التنشيط الأكبر للوزة الدماغية الثنائية والقشرة الحزامية الأمامية البطنية باستجابة أضعف للعلاج السلوكي المعرفي	نشاط اللوزة الدماغية والقشرة الحزامية الأمامية البطنية
وُجد أن الحجم الأكبر للقشرة الحزامية الأمامية كان موجودًا لدى المستجيبين للعلاج السلوكي المعرفي	حجم القشرة الحزامية الأمامية
وُجد أن تعدد الأشكال في النمط الجيني لمحفز جين ناقل السيروتونين (5HTTLPR) مرتبط باستجابة أفضل لعقار السيرترالين	النمط الجيني لمُحفّز جين ناقل السيروتونين
ارتبطت مستويات المصل المنخفضة من عامل التغذية العصبية المشتق من الدماغ (BDNF) بانخفاض أعراض اضطراب ما بعد الصدمة لدى المرضى المزمنين الذين يتناولون الإسيتالوبرام	مستويات عامل التغذية العصبية المشتق من الدماغ (BDNF)

أُجريت العديد من الدراسات حول المؤشرات الحيوية التي تتنبأ بالاستجابة للعلاج وتطور الحالة. لدى مرضى اضطراب ما بعد الصدمة، لوحظ أن العلاج السلوكي المعرفي الناجح يؤدي إلى انخفاض نشاط اللوزة الدماغية اليمنى مع زيادة نشاط القشرة الحزامية الأمامية اليمنى [94]. إضافةً إلى ذلك، رُصد تغيّر في تدفق الدم الدماغي، بين المستجيبين وغير المستجيبين لعلاج إزالة حساسية حركة العين وإعادة المعالجة (EMDR).

تشارك القشرة الصدغية الوسطى في ترميز الذاكرة وتماسكها واسترجاعها. وُجد أن الحجم الأكبر للقشرة الحزامية الأمامية كان مرتبطًا بانخفاض أعراض اضطراب ما بعد الصدمة [95]. في الدراسة نفسها، وجد برايانت وزملاؤه (Bryant et al) إلى أن حجمًا أكبر من القشرة الحزامية الأمامية كان موجودًا لدى الأشخاص الذين استجابوا للعلاج السلوكي المعرفي.

كما وجدوا أن التنشيط الأكبر للوزة الدماغية الثنائية والقشرة الحزامية الأمامية البطنية كان مرتبطًا باستجابة أضعف للعلاج. ووُجد أن تعدد الأشكال في النمط الجيني LL لمحفز جين ناقل السيروتونين (HTTLPR5) مرتبط بمعدل استجابة أفضل لعقار السيرترالين مقارنةً بالأنماط الجينية الأخرى (SS وSL) [96]. ومن المثير للاهتمام أن مستويات المصل المنخفضة من عامل التغذية العصبية المشتق من الدماغ (BDNF) ارتبطت بانخفاض أعراض اضطراب ما بعد الصدمة لدى المرضى المزمنين الذين يتناولون الإسيتالوبرام، وهو أحد مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية [97].

كما ذُكر سابقاً، سيكون اكتشاف مؤشرات حيوية دقيقة لاضطراب ما بعد الصدمة خطوةً متقدمةً كبيرةً في الرعاية العلاجية. ومع ذلك، فإن المنفعة العلاجية النهائية للمؤشرات الحيوية، بوصفها مكونًا من مكونات الطب الدقيق، ستُعزز إجراءات اتخاذ القرار الحالية لا أن تحل محلها، وذلك لأن احتياجات العلاج تُحدد من خلال عملية تعاونية بين المريض والطبيب.

8. الخلايا الجذعية المستخدمة في علاج الأمراض:

تُستخدم العلاجات بالخلايا الجذعية على نطاق واسع في الطب التجديدي، ولا سيما في الأمراض العصبية، نظرًا لانخفاض القدرة التجديدية للجهاز العصبي المركزي. وقد أظهرت عدة تجارب قبل سريرية أن العلاج بالخلايا الجذعية آمن وفعال، مما أدى إلى تزايد عدد التجارب السريرية [98].

أدى هذا الارتفاع في التجارب السريرية إلى وضع لوائح تنظيمية ومبادئ توجيهية لاستخدام الخلايا الجذعية في علاج الاضطرابات العصبية المختلفة. تؤدي العلاجات بالخلايا الجذعية دورًا مفيدًا من خلال آليات متنوعة في الجهاز العصبي المركزي، مثل استبدال الخلايا، وتعديل الاستجابة الالتهابية، وتوفير الحماية العصبية [99]. وتختلف هذه الآليات باختلاف مصدر الخلايا الجذعية. الخلايا الجذعية شائعة الاستخدام هي الخلايا الجذعية البشرية متعددة القدرات (hPSCs)، والخلايا الجذعية السلفية العصبية المشتقة من الأجنة (fNPCs)، والخلايا الجذعية الوسيطة (MSCs).

1.8. الخلايا الجذعية البشرية متعددة القدرات (hPSCs):

تستطيع الخلايا الجذعية مثل الخلايا الجذعية البشرية متعددة القدرات (hPSCs) أن تتجدد ذاتيًا وتتمايز إلى أنواع نسيجية متخصصة، مما يجعلها مفيدة في الطب التجديدي. ويشمل النوعان الفرعيان الأوسع استخدامًا من الخلايا الجذعية البشرية متعددة القدرات: الخلايا الجذعية الجنينية البشرية (hESCs) والخلايا الجذعية البشرية المستحثة متعددة القدرات (hiPSCs).

يتم الحصول على الخلايا الجذعية الجنينية البشرية من الكيسة الأريمية للجنين النامي، بينما تُولّد الخلايا الجذعية البشرية المستحثة متعددة القدرات من خلايا جسدية عن طريق تحفيز التعبير عن أربعة عوامل نسخ هي: Oct3/4 وSox2 وKlf4 وc–Myc [100]. الاستخدام الأساسي للخلايا الجذعية البشرية متعددة القدرات (hPSCs) في السياق السريري هو من خلال التوسيع واستبدال الخلايا. ولا يمكن تحقيق ذلك عن طريق الزرع المباشر بسبب خطورة الإصابة بالسرطان العالية الناجمة عن الطفرات المتراكمة أثناء تكاثر الأنسجة غير المتمايزة، بالإضافة إلى تأثيرات البيئة الموضعية [101].

ومن الناحية المثالية، يجب استنبات الخلايا وتمايزها إلى نسيج قبل الزرع. ويمكن بعد ذلك استخدام هذه الخلايا في حالات مختلفة من أمراض الجهاز العصبي المركزي التي تنطوي على فقدان الخلايا العصبية، مثل داء باركنسون، وإصابة الحبل الشوكي، وداء هنتنغتون.

2.8. الخلايا الجذعية السلفية العصبية المشتقة من الأجنة (fNPCs):

الخلايا الجذعية السلفية العصبية المشتقة من الأجنة هي خلايا تُستحصل من دماغ الجنين وحبله الشوكي. وتمتلك هذه الخلايا الجذعية القدرة على التمايز إلى أنواع خلوية مختلفة في الجهاز العصبي المركزي، مثل الخلايا العصبية، والخلايا الدبقية، وخلايا الأديم الظاهر العصبي، مما يجعلها مفيدة لأمراض الجهاز العصبي المركزي. غير أن أحد العوامل المحدِّدة الرئيسية هو توفر هذه الخلايا؛ فقد تتطلب بعض عمليات الزرع عشرة أجنة مجهضة لمريض واحد [102].

الآلية العلاجية الرئيسية للخلايا الجذعية السلفية العصبية المشتقة من الأجنة هي استبدال الخلايا. أثبت الحقن داخل النسيج البرنشيمي لهذه الخلايا فعاليته وسلامته مع وجود أدلة نسيجية على نمو الأعصاب في المنطقة المصابة [103]. وقد تكررت دراسات مماثلة في نماذج لداء باركنسون، وداء هنتنغتون، وإصابة الدماغ الرضحية، والسكتة الدماغية وأسفرت عن نتائج واعدة. وقد أدت هذه الدراسات قبل السريرية على الخلايا الجذعية السلفية العصبية المشتقة من الأجنة إلى إجراء تجارب سريرية لمجموعة متنوعة من أمراض الجهاز العصبي المركزي، بما في ذلك التصلب الجانبي الضموري، وإصابة الحبل الشوكي الرضحية، والسكتة الدماغية [104].

3.8. الخلايا الجذعية الوسيطة (MSCs):

الخلايا الجذعية الوسيطة هي خلايا جذعية متعددة القدرات ذاتية التجدد، تُستحصل عادةً من نخاع العظم، لكن يمكن العثور عليها أيضًا في الحبل السري، والدم المحيطي، والنسيج الدهني. وقد اختُبرت الخلايا الجذعية الوسيطة في الغالب في نماذج لأمراض القلب والكبد والعين والدم [105].

مع ذلك، هناك تجارب سريرية تستخدم الخلايا الجذعية الوسيطة لحالات مثل التصلب الجانبي الضموري، والسكتة الدماغية، وإصابة الحبل الشوكي، والتصلب المتعدد، وإصابة الدماغ الرضحية، والصرع. وتتمتع الخلايا الجذعية الوسيطة المُعطاة داخل الأوعية الدموية بدرجة عالية من السلامة، حيث أظهر تحليل تلوي عدم وجود زيادة في السمية الحادة، أو المضاعفات التي تصيب أعضاء الجسم، أو العدوى، أو الوفاة، أو تشكل الأورام [106].

9. استخدام الخلايا الجذعية في علاج اضطراب ما بعد الصدمة:

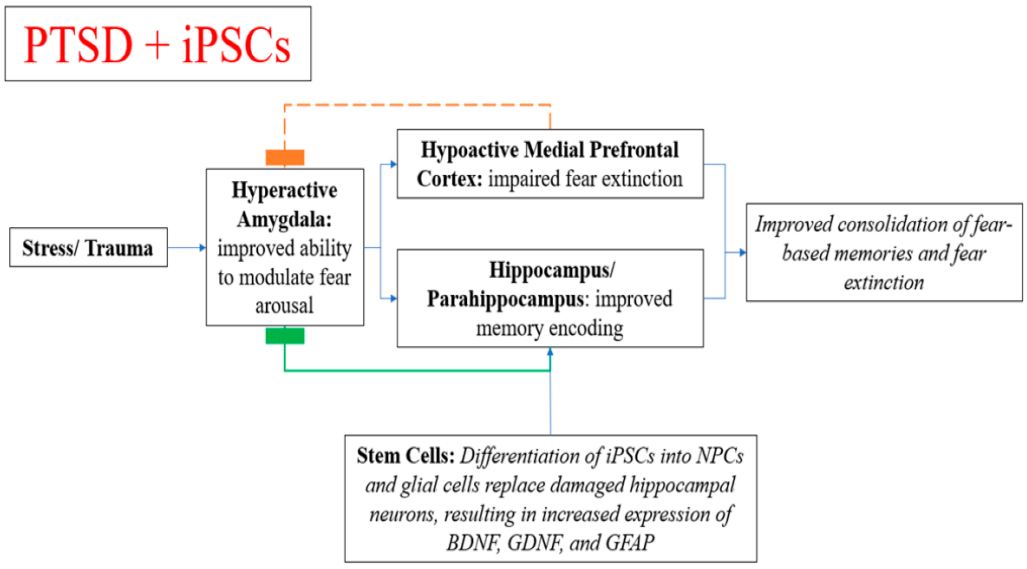
يُعتقد أن عملية التحسس السلوكي تحدث عندما ترتبط الصدمة العاطفية بنوبات من الاكتئاب، مخلفةً آثارًا من التحفيز العصبي تستمر بعد الهدأة. وتفترض نظرية الصدمة أن هذه "الندبة" المتمثلة في الترابط العصبي للمفاهيم السلبية، قد تزيد من القابلية لظهور نوبات اكتئابية جديدة.

يدعم ذلك نظرية الشبكة الترابطية التي تتنبأ بأنه كلما تقوّت الروابط بين المفاهيم السلبية، زادت شدة الصدمة مما يخفض في النهاية عتبة التنشيط وبالتالي يزيد القابلية للإصابة [107]. وتشير هذه النتائج مجتمعةً إلى أن التجارب الصادمة وما يرتبط بها من تقوية للروابط المتعلقة بالمفاهيم السلبية يمكن أن تؤدي إلى فرط استجابة عصبية تستثير نشاطًا شبيهًا بالنوبة. ويمكن أن تكون هذا الاستثارة النسبية هدفًا محتملاً للعلاج بالخلايا الجذعية، حيث أن التجدد العصبي قد يُضعف تلك الروابط التي شكلتها الصدمة تمامًا كما يفعل مع البؤر المولدة للصرع.

تمت دراسة العلاج بالخلايا الجذعية لاضطراب ما بعد الصدمة، حيث تم تمييز الخلايا الجذعية البشرية المستحثة متعددة القدرات (hiPSCs) إلى خلايا سلفية عصبية (NPCs). وقد تبين أن زرع الخلايا السلفية العصبية المشتقة من الخلايا الجذعية المستحثة متعددة القدرات يعزز التجدد العصبي والاستعادة الوظيفية بعد اضطراب ما بعد الصدمة [108].

يُعتقد أن اضطراب ما بعد الصدمة يؤثر على الدماغ على المستوى الخلوي من خلال تقليل عدد الخلايا ذات التفاعلية المناعية لـ GFAP بالإضافة إلى تقليل إنتاج عامل التغذية العصبية المشتق من الدماغ (BDNF)، مما يؤدي إلى إصابة الخلايا العصبية الحُصينية. وتظهر الخلايا النجمية الحُصينية عند الإصابة باضطراب ما بعد الصدمة تغيرات شكلية يشمل تغيرًا في شكل الخلية نحو شكل مغزلي أكثر [109].

بعد زرع الخلايا الجذعية لوحظ تمايزًا فعالًا للخلايا الجذعية المستحثة متعددة القدرات إلى خلايا سلفية عصبية وخلايا دبقية في الجسم الحي لتحل محل الخلايا العصبية الحُصينية التالفة. وعززت الخلايا المزروعة التعبير عن العصبونات الناضجة. كما زادت هذه الخلايا من التعبير عن BDNF وGDNF، وهما عاملان للتغذية العصبية والحماية العصبية يشيران إلى إمكانية حدوث قدرة إضافية على تكوين الخلايا العصبية.



الشكل (5): آلية التأثيرات المفيدة للعلاج بالخلايا الجذعية لدى الأفراد المصابين باضطراب ما بعد الصدمة.

ثبت أن عامل التغذية العصبية المشتق من الدماغ (BDNF) ينخفض بشكل ملحوظ بعد الإصابة باضطراب ما بعد الصدمة [110]. ويؤدي عجز الذاكرة الناتج عن اضطراب ما بعد الصدمة إلى انخفاض في التعبير عن BDNF في الحُصين وضعف في أداء المهمات المعتمدة على الحُصين.

هذا يشير إلى أن الزيادة في التعبير عن BDNF تتوسط التأثيرات المفيدة لزرع الخلايا السلفية العصبية المشتقة من الخلايا الجذعية المستحثة متعددة القدرات (iPSC–NPC). كما عبرت الخلايا عن البروتين الحمضي الليفي الدبقي (GFAP)، وهو بروتين هيكل خلوي ضروري لعمليات التعافي بعد ضرر الدماغ [111].

أظهرت الخلايا النجمية المشتقة من الخلايا الجذعية المستحثة متعددة القدرات قدرتها على إنتاج السيتوكينات الوسيطة (بما في ذلك IL–1 وTNF) [112]. وهي تمتلك إمكانية للاستخدام في تدبير اضطراب ما بعد الصدمة، لا سيما أن خلل الجهاز المناعي يُعد حالة مرضية مصاحبة شائعة، وعلى وجه الخصوص المستويات المرتفعة من النورأدرينالين وضعف تأشير مستقبلات الغلوكوكورتيكويد.

يمكن أن يؤثر تعديل المحفزات في جين مستقبل الغلوكوكورتيكويد على التعبير الجيني وألفة المستقبلات، مما يوفر آلية محتملة لتعديل الخلايا الجذعية في علاج اضطراب ما بعد الصدمة. بالإضافة لذلك، يميل محور الوطاء–النخامية إلى التنظيم التصاعدي مع زيادات مستدامة في العامل المطلق لموجهة القشرة في اضطراب ما بعد الصدمة، مما قد يشكل هدفًا للعلاج بالخلايا الجذعية [113].

بالإضافة إلى ذلك، تم استخدام العلاج بالخلايا الجذعية في نماذج من الاضطرابات النفسية العصبية بغرض العلاج؛ ومع ذلك، فإن الدراسات التي تطبّق الخلايا الجذعية على هذه الاضطرابات قليلة. وقد وجدت دراسة استخدمت العلاج بالخلايا الجذعية تحسنًا في وظيفة الذاكرة عند الإصابة بتلف دماغي ناتج عن السكتات الدماغية والخرف. استخدمت الدراسة الخلايا الدبقية لتحفيز آليات الإصلاح داخل الدماغ لدعم الخلايا العصبية والحد من تطور التلف الدماغي.

أظهرت الدراسة تحسنًا في تكوين الروابط العصبية الجديدة. وتمكنت الدراسة من إعادة برمجة الخلايا الجذعية المستحثة متعددة القدرات (iPSCs) إلى حالة شبيهة بالخلايا الجذعية الجنينية. وعند إزالة الخلايا بعد بضعة أشهر، لوحظ أن الإصلاح في الدماغ لم يكن عكوساً، مما يشير إلى عدم وجود اعتماد طويل الأمد على الخلايا الجذعية المزروعة لكي يكون العلاج فعالاً [114].

ارتبطت هذه الخلايا السلفية العصبية بتحسن في الذاكرة، والتعلم، والخلل الوظيفي السلوكي. وتعمل خلايا CD34+ المأخوذة من دم الحبل السري على تحفيز تكوّن الأوعية الدموية، مما يؤدي إلى نتائج إيجابية في تحسين تراجع الذاكرة. كما ثبت أن عامل التغذية العصبية المشتق من الدماغ (BDNF) يعزز تأثيرات الخلايا السلفية العصبية، مما يؤدي إلى تحسن إدراكي مرتبط بزيادة الكثافة المشبكية في الحُصين [115].

تُستخدم الخلايا الجذعية حاليًا في علاج حالات الصرع البؤري التي تتشابه مع اضطراب ما بعد الصدمة في أهدافها التشريحية العصبية. ويُوفّر استهداف اللوزة الدماغية في الصرع باستخدام الخلايا الجذعية فائدةً تتمثل في الحد من المضاعفات، ومراكز النشاط الصرعي، والاعتلالات المرضية النفسية المصاحبة.

يترتب على ذلك أن مثل هذا العلاج يمكن استخدامه في الحالات التي لها أساس عصبي مماثل، مثل اضطراب ما بعد الصدمة. وقد قدّمت النماذج دليلاً مبدئيًا على كيفية تأثير الخلايا الجذعية على النتائج الوظيفية في اضطراب ما بعد الصدمة، حيث أظهرت الخلايا الجذعية المستحثة متعددة القدرات المزروعة قدرتها على التمايز إلى أنسجة عصبية ودبقية تالفة واستبدالها، وإفراز عوامل تغذوية عصبية واقية، وتعزيز التجدد العصبي.

إضافةً إلى ذلك، يمكن أن تساعد الخلايا الجذعية في إعادة تنظيم حالة الالتهاب غير الطبيعية المرتبط باضطراب ما بعد الصدمة، ومن المحتمل أن تخفف من تطور الحالة إضافةً إلى تقليل شدة الأعراض.

ويمكن استخدام العلاج بالخلايا الجذعية لعلاج اضطراب ما بعد الصدمة المقاوم للعلاج، مع آثار جانبية أخف مقارنةً بالنظم العلاجية الحالية. والآن بعد أن بدأت الأبحاث ما قبل السريرية في إظهار جدوى الخلايا الجذعية في علاج اضطراب ما بعد الصدمة، فقد فتحت الباب أمام التجارب السريرية المستقبلية.

10. الالتهاب العصبي واضطراب ما بعد الصدمة:

تفيد العديدة من دراسات أن التراكيز الموجودة مسبقاً من البروتين التفاعلي (CRP) ارتبطت ارتباطاً مباشراً بحدوث اضطراب ما بعد الصدمة (PTSD) وشدته كما أن المستويات المرتفعة من إنترلوكين-6 (IL-6) وإنترلوكين-8 (IL-8) وعامل النمو المحول بيتا (TGF-β) أثناء الاستشفاء تنبأت بتطور اضطراب ما بعد الصدمة بعد شهر واحد [116].

تشير هذه البيانات إلى أن خلل تنظيم المناعة يُهيئ الأفراد للإصابة باضطراب ما بعد الصدمة [117]. ويكتسب ارتفاع السيتوكينات الالتهابية في اضطراب ما بعد الصدمة أهمية سريرية، إذ يمكن للالتهاب المزمن أن يؤثر سلباً على صحة القلب والأوعية الدموية والصحة الجسدية.

بالإضافة لذلك فإن الأفراد المصابين باضطراب ما بعد الصدمة هم أكثر عرضة بشكل ملحوظ للإصابة باضطرابات المناعة الذاتية مقارنة بالأشخاص الذين يعانون من حالات نفسية أخرى [118]. وقد تعبر الوسائط المرتبطة بالالتهاب، مثل إنترلوكين-1 وإنترلوكين-6 وعامل نخر الورم ألفا (TNF-α)، الحاجز الدموي الدماغي [119]، كما يمكن للإفراط في إنتاج السيتوكينات المحفزة للالتهاب أن ينشّط الخلايا الدبقية الصغيرة في الدماغ.

1.10. العلاجات المحتملة لاضطراب ما بعد الصدمة:

كما ذُكر سابقاً، من الواضح أن اضطراب ما بعد الصدمة والالتهاب مرتبطان ارتباطاً وثيقاً. غير أن العلاجات الدوائية لاضطراب ما بعد الصدمة ليست متنوعة. لذلك، يحظى تطوير علاجات دوائية جديدة للاضطراب تستند إلى الآليات الحيوية للالتهاب باهتمام بالغ. وقد جرى تلخيصُ عدة أنواع موجودة من الأدوية المضادة للالتهاب في الجدول 4.

الجدول (4): الأدوية المضادة للالتهابات التي يحتمل أن تكون فعالة في علاج اضطراب ما بعد الصدمة.

آلية التأثير المضادة للالتهاب	الأدوية النموذجية	فئة الدواء
يمنع تخليق الأنجيوتنسين II (بالنسبة لمثبطات ACE) أو يحصر مستقبلات الأنجيوتنسين II التي تزيد الالتهاب (بالنسبة لحاصرات ARB)	كانديسارتان كابتوبريل تيلميسارتان	**مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE inhibitors) وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs)**
يرفع فعالية نظام الكانابينويد الداخلي الذي يمتلك تأثيرات مضادة للالتهاب	نابيلون	**القنب**
تثبط التعبير عن السيتوكينات عبر مجموعة من الآليات الجينومية	هيدروكورتيزون، بريدنيزولون، ديكساميثازون	**القشرانيات السكرية**
تمنع السيتوكينات من الارتباط بمستقبلاتها	أداليموماب(TNF−α مضاد) توسيليزوماب(TNF−α مضاد) إنفليكسيماب (IL−6 مضاد مستقبل)	**الأجسام المضادة وحيدة النسيلة ضد السيتوكينات**
تقلل إنتاج السيتوكينات المحفزة للالتهاب عن طريق تثبيطCOX−2	سيليكوكسيب، آيبوبروفين، نابروكسين	**مضادات الالتهاب غير الستيرويدية**

أجريت دراسات ما قبل سريرية لاستقصاء فعالية العلاجات المضادة للالتهاب في تعديل السمات الشبيهة باضطراب ما بعد الصدمة. أدى العلاج بالمينوسيكلين، وهو مضاد حيوي من زمرة التتراسيكلين يتمتع بخواص مضادة للالتهاب ومضادة للاستماتة وواقية للأعصاب، إلى خفض مستويات إنترلوكين−1 (IL−1) وإنترلوكين−6 (IL−6) وعامل نخر الورم ألفا (TNF−α) في الحُصين والقشرة الأمامية وتحت المهاد، وإلى تخفيف سلوكيات القلق [120].

في دراسة أخرى لم يقتصر تأثير الآيبوبروفين على تقليل التعبير عن الوسائط المحفزة للالتهاب (TNF−α) وإنترلوكين−1 بيتا (IL−1β) وعامل التغذية العصبية المستمد من الدماغ (BDNF)، بل خفف أيضاً من أعراض القلق [121].

كما أدى العلاج بمثبطات إنزيم الأكسدة الحلقية-2 (COX-2) إلى تقليل مجموعة من الاضطرابات السلوكية الناجمة عن الإجهاد. وتُعد مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية، بما فيها الفلوكستين، أدوية الخط الأول المعتمدة لعلاج اضطراب ما بعد الصدمة لدى البشر. يؤدي إعطاء الفلوكستين إلى تحسين أعراض الاضطراب، وتثبيط التعبير عن الجينات المحفزة للالتهاب [122].

اقتُرحت مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE inhibitors) وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs)، المستخدمة أساساً لعلاج فرط ضغط الدم، كعلاجات مضادة للالتهاب. وقد أظهرت دراسة أن حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ساعدت في تخفيف الخوف في حالة اضطراب ما بعد الصدمة [123].

أما القنب فهو مادة ذات تأثير نفسي تمتلك خصائص مضادة للالتهاب. ويبدو أن الكانابينويدات الداخلية تلعب دوراً في جوانب متعددة من اضطراب ما بعد الصدمة، بما في ذلك الالتهاب غير أن القنب ينطوي على خطر إدمانه أو إساءة استخدامه كعقار لدى المصابين بأمراض نفسية.

وُجدت مستويات منخفضة من الكورتيزول لدى مرضى اضطراب ما بعد الصدمة، وجرى استقصاء الآثار العلاجية للقشرانيات السكرية خارجية المنشأ. وقد أظهرت هذه العلاجات نتائج إيجابية، حيث خففت من أعراض الاضطراب عند إعطائها بمفردها [124] وبالمشاركة مع العلاج النفسي.

يُمثل العلاج بالأجسام المضادة وحيدة النسيلة وسيلة بسيطة لحجب السيتوكينات الالتهابية. وعلى الرغم من عدم اختباره بعد لدى مرضى اضطراب ما بعد الصدمة، فإن تثبيط الالتهاب المتزايد الناتج عن حجب السيتوكينات قد يكون مفيداً.

تعمل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية على تثبيط إنزيمي الأكسدة الحلقية-1 و-2 (COX-1 و-COX 2) المشاركين في إنتاج السيتوكينات، وبالتالي تُظهر تأثيرات مضادة للالتهاب. وبالرغم من عدم استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية لدى مرضى اضطراب ما بعد الصدمة، فقد أظهرت دراسات باستخدام نماذج حيوانية مصابة بالاضطراب انخفاضاً في مستويات السيتوكينات الالتهابية والأعراض السلوكية [125].

بالإضافة إلى ذلك، تم الإبلاغ عن آثار مفيدة محتملة لسلوكيات تعزيز الصحة، مثل ممارسة الرياضة والنظام الغذائي، لدى المرضى المصابين باضطراب ما بعد الصدمة. ويمكن استخدام هذه التدخلات كعلاج بديل للاضطراب نظراً لأنها تنطوي على آثار جانبية أقل وتكون أقل تكلفة.

11. تطور تقنية الذكاء الاصطناعي ودورها في الصحة النفسية:

يتضمن الذكاء الاصطناعي تصميم خوارزميات حاسوبية لمحاكاة التفكير البشري العقلاني، مما يمكّن الآلات من الإدراك والاستدلال والتعلم والتخطيط والعمل لحل المشكلات المعقدة أو اتخاذ القرارات أو أداء المهام. وقد مر الذكاء الاصطناعي بثلاث مراحل تطورية: (1) نشأة المفهوم (1956–1966)؛ (2) تأسيس أنظمة تنفيذ الذكاء الاصطناعي (1975–1990)، التي أصبح التعلم الآلي فيها محورياً، مما أتاح لأجهزة الحاسوب تحليل قواعد البيانات واكتساب المعلومات وإصدار أحكام ذكية لمحاكاة معرفة وخبرة الخبراء البشريين، مساعدةً الأطباءَ في التشخيص والعلاج؛ و(3) تنوع تقنيات الذكاء الاصطناعي (منذ القرن الحادي والعشرين)، المدفوعة بالتقدم في الخوارزميات وعتاد الحاسوب. وقد ركز الباحثون خلال هذه الفترة على التعلم العميق، الذي يتضمن خوارزميات مثل الشبكات العصبونية الالتفافية بغرض تحليل البيانات وتفسيرها بعمق.

جعل هذا التطور من الذكاء الاصطناعي أداة متزايدة الأهمية في مجال الصحة النفسية. فمن خلال التقييمات الذكية للصحة النفسية، والكشف المبكر، والنماذج التنبؤية، يقدم الذكاء الاصطناعي للأفراد أدوات تقييم أكثر دقة وقدرة على تحديد العلامات المبكرة لمشكلات الصحة النفسية[126,127] .

بالإضافة إلى ذلك، يستطيع الذكاء الاصطناعي تصميم خطط علاجية مخصصة بناءً على الخصائص الفردية، وتوفير دعم فوري من خلال معالجين افتراضيين وروبوتات محادثة، متجاوزاً بذلك الحواجز الزمنية والجغرافية. كما تُمكّن قدرات المراقبة المستمرة للذكاء الاصطناعي من التتبع الآني لحالة الصحة النفسية للمرضى [128] إلا أن تطبيق هذه التقنيات يثير مخاوف أخلاقية تتعلق بالخصوصية والإنصاف، ولا بد من معالجتها بعناية مع استمرار تطور الذكاء الاصطناعي في هذا المجال.

1.11. تطبيقات الذكاء الاصطناعي في اضطراب ما بعد الصدمة:

أحرز تطبيق الذكاء الاصطناعي في مجال اضطراب ما بعد الصدمة تقدماً ملحوظاً، ليشمل جوانب متعددة بدءاً من التنبؤ والتشخيص وصولاً إلى العلاج وتطوير الأدوية.

1.1.11. التنبؤ والوقاية:

يحدد الذكاء الاصطناعي الفئات السكانية المعرضة لخطر الإصابة باضطراب ما بعد الصدمة، ويوفر إمكانية التنبؤ والوقاية المبكرين من خلال تحليل بيانات غير تقليدية مثل وسائل التواصل الاجتماعي، والكلام، والنصوص، وتعابير الوجه، والسجلات الصحية الإلكترونية، والبيانات الجينية[129,130] .

تتنبأ خوارزميات مثل آلة متجهات الدعم (SVM)، والغابة العشوائية (RF)، والانحدار اللوجستي، بخطر الإصابة باضطراب ما بعد الصدمة بفعالية، وتُساعد في اختيار التدخلات المناسبة. وتشمل إحدى الحالات المحددة قيام التعلم الآلي بتحليل المنبئات متعددة المتغيرات لتقييم خطر الاضطراب لدى الأفراد العسكريين في الخدمة الفعلية [131].

2.1.11. التشخيص والتصنيف:

يعزز الذكاء الاصطناعي دقة وكفاءة تشخيص اضطراب ما بعد الصدمة بمعالجة بيانات التصوير، مثل التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI)، وتخطيط كهربية الدماغ (EEG)، والتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET)، والسجلات الصحية الإلكترونية (EHRs) [132–134].

وتستطيع خوارزميات مثل الشبكات العصبونية الالتفافية (CNN)، وتحليل التمايز الخطي (LDA)، وتقنيات معالجة اللغة الطبيعية (NLP)، تحديد أنواع اضطراب ما بعد الصدمة وتوضيح عوامل الخطورة. وتشير الدراسات إلى أن تطبيقات الذكاء الاصطناعي في تحليل بيانات التصوير العصبي تحقق دقة تصنيف تتراوح بين 67% و83.6%. وطوّر فريق جامعة نيويورك لانغون الطبية خوارزمية ذكاء اصطناعي تعتمد على تحليل الصوت، بدقة تشخيصية لاضطراب ما بعد الصدمة بلغت 89% [135,136].

ومع ذلك، لا تزال مناهج تحليل الصور وأنظمة دعم القرار الرقمية (DDSS) بحاجة إلى مزيد من البحث نظراً للتحديات التي تفرضها أحجام عينات البحث الصغيرة، والتركيز على تطوير الخوارزميات، والافتقار إلى التفاعل الواقعي [137].

3.1.11. العلاج وتقييم إنذار المرض:

يحسّن الذكاء الاصطناعي الخطط العلاجية دمج البيانات متعددة المصادر، مما يزيد من دقة العلاج، ويُقصّر دورات المعالجة، ويُعزز الإنذار طويل الأمد. وباستخدام خوارزميات مثل مُصنّف الشبكة العصبونية (NNC) يستطيع الذكاء الاصطناعي التنبؤ بتطور المرض ونتائج العلاج، ومساعدة الأطباء في وضع خطط علاجية مخصصة [138].

تستخدم برمجيات العلاج النفسي المدعومة بالذكاء الاصطناعي، مثل Woebot (6.6.0) وTesschatbot لمحاكاة المحادثة البشرية، وتحليل أنماط كلام المرضى، وإجراء العلاج المعرفي، وتمكين الأطباء من مراقبة تقدم حالة المرضى عن بُعد وتعديل خطط العلاج مباشرة [139].

يتم تسهيل التواصل الفوري بين الطبيب والمريض عبر المراسلة داخل التطبيق أو الاستشارات المرئية. وبالإضافة إلى ذلك، تساعد الأجهزة القابلة للارتداء مثل NightWare وApollo Neuro وSpire Stone [140] والتي تجمع بين مراقبة معدل ضربات القلب وتتبع النوم، في مراقبة وتهدئة الانفعالات، مما يخفف من أعراض اضطراب ما بعد الصدمة. وتُستخدم تقنيات مثل الواقع الافتراضي (VR)، والواقع الممتد (XR)، والواقع المعزز (AR) في العلاج بالتعرض عبر الواقع الافتراضي (VRET)، حيث تُحاكي سيناريوهات الصدمة لمساعدة المرضى على مواجهة الذكريات الصادمة بأمان والتخفيف من الأعراض.

4.1.11. الإدارة الذاتية والمراقبة الآنية والتدخل عن بُعد:

تراقب أدوات الذكاء الاصطناعي انفعالات المرضى وسلوكهم ومؤشراتهم الفيزيولوجية في الزمن الفعلي عبر أجهزة قابلة للارتداء وتطبيقات محمولة، لتوفر دعماً انفعالياً فورياً. ويستفيد الذكاء الاصطناعي من خوارزميات التعرف على المشاعر، والتعلم المعزز (RL)، ونظام ترميز حركات الوجه (FACS) لمساعدة المرضى على وضع خطط إدارة ذاتية مخصصة، مما يحول دون تدهور المرض. ويتميز تطبيق "مدرب اضطراب ما بعد الصدمة" (PTSD Coach)، الذي شارك في إنشائه المركز الوطني لاضطراب ما بعد الصدمة التابع لوزارة شؤون المحاربين القدامى والمركز الوطني للصحة عن بُعد، بوظائف أساسية تشمل تتبع الأعراض، وإدارة المشاعر، ودعم الأزمات، والموارد التعليمية [141]، بهدف مساعدة المستخدمين على إدارة أعراض الاضطراب وتوفير الدعم الفوري.

ويستخدم خط الأزمات النصي (Crisis Text Line) الذكاءَ الاصطناعي لتحليل رسائل المستخدمين النصية، محدداً مخاطر الانتحار في الزمن الفعلي ومقدماً تدخلات طارئة. ويكتشف الجهاز القابل للارتداء سالف الذكر "سباير ستون" (Spire Stone) المشاعرَ السلبية ويقترح تقنيات استرخاء، مساعداً في التنظيم الذاتي للانفعالات.

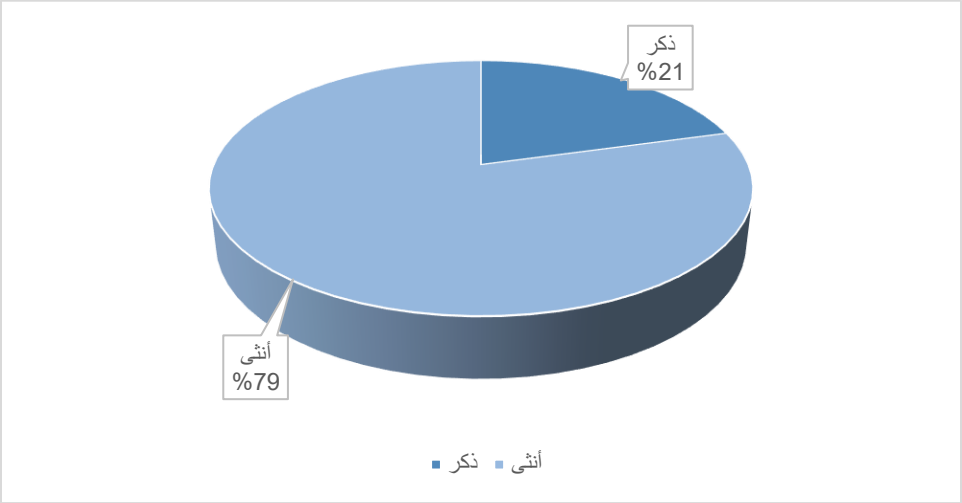
5.1.11. اكتشاف الأدوية وتطويرها:

يحدد الذكاء الاصطناعي المسارات الجزيئية والأهداف العلاجية لاضطراب ما بعد الصدمة من خلال تحليل البيانات، مما يمكّن من فحص الأدوية، والتنبؤ بالاستجابة، وإعادة توظيف الأدوية، وبالتالي تحسين سلامة الدواء وفعاليته. ويُسرّع الذكاء الاصطناعي تطوير الأدوية الجديدة ويستكشف استخدامات جديدة للأدوية الموجودة في علاج الاضطراب، مستفيداً من خوارزميات التعلم العميق، ونماذج التوليد الجزيئي، والتعلم الجماعي، ومعالجة اللغة الطبيعية (NLP). وتستخدم شركات مثل Insilico Medicine وBenevolentAI [142] نماذج التعلم العميق، ونماذج التعلم الآلي، ونماذج التوليد الجزيئي، ومنصات الفحص الافتراضي، مما يقلص دورات تطوير الأدوية بشكل كبير [143].

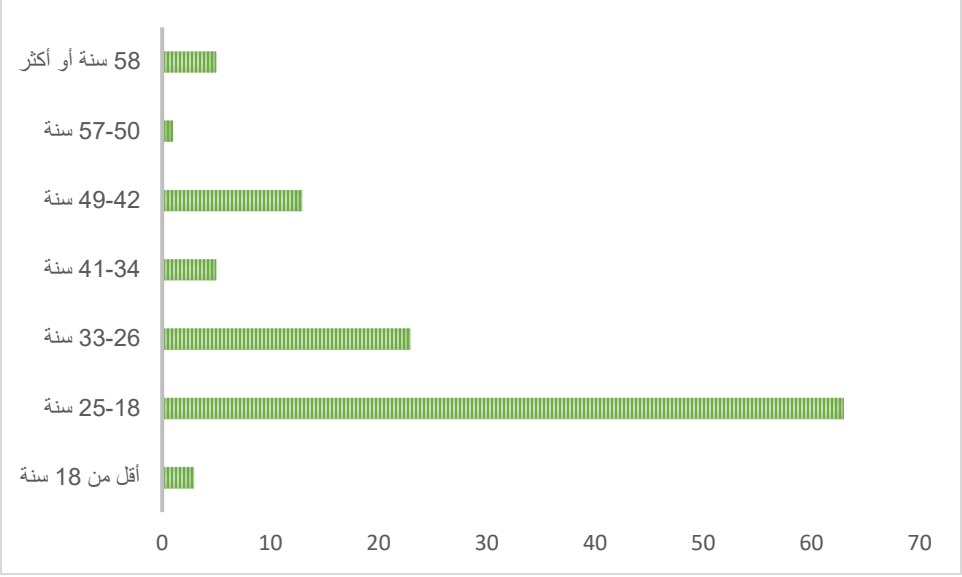
استبيان حول وعي المجتمع باضطراب ما بعد الصدمة (PTSD) وطرق علاجه

اضطراب ما بعد الصدمة (PTSD) هو حالة صحية نفسية قد تصيب أي شخص بعد التعرّض لحدث صادم أو مخيف. هدفنا من خلال هذا الاستبيان إلى فهم مدى معرفة أفراد المجتمع بهذا الاضطراب، وأعراضه، وطرق علاجه المتاحة والمستقبلية. بلغ عدد المشاركين في الاستبيان 114 شخصاً وكانت النتائج كالتالي:

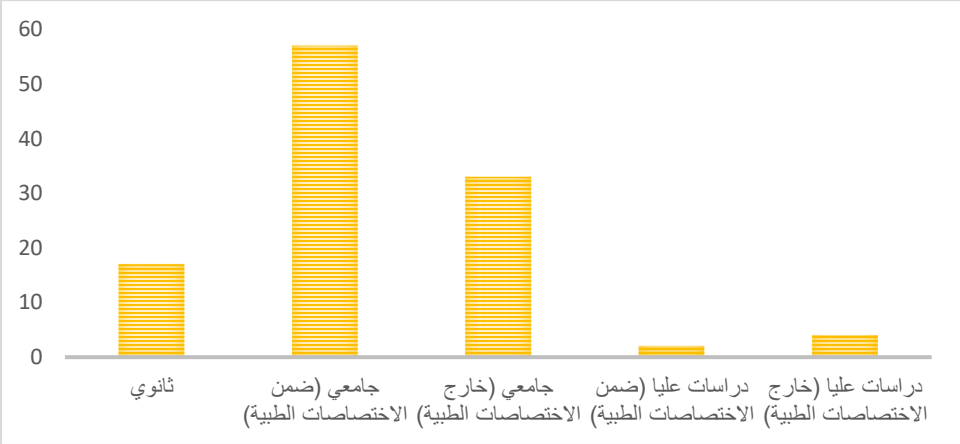
1. تقسيم عينة الاستبيان حسب الجنس:



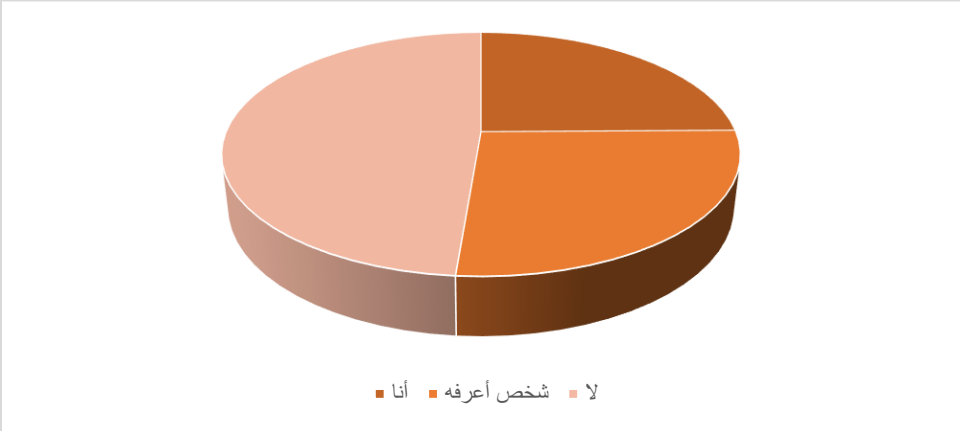
2. تقسيم عينة الاستبيان حسب العمر:



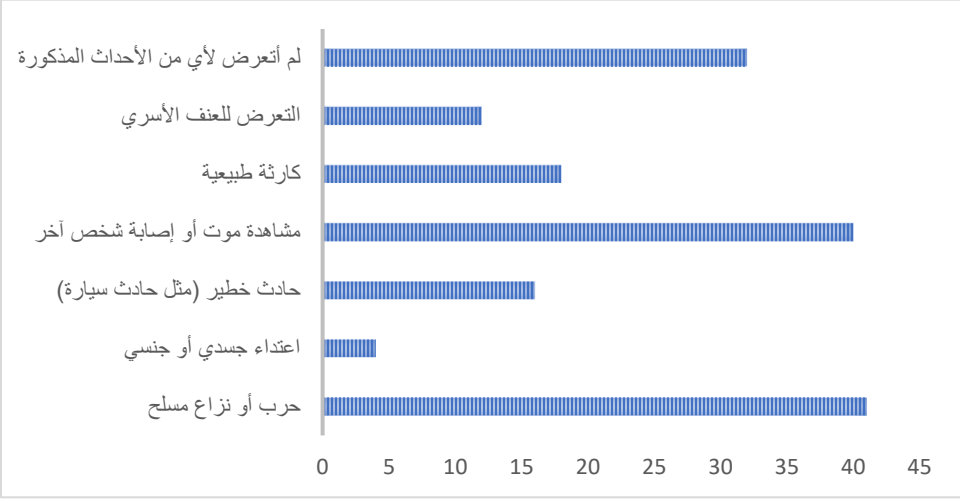
3. تقسيم عينة الاستبيان حسب الدرجة التعليمية:



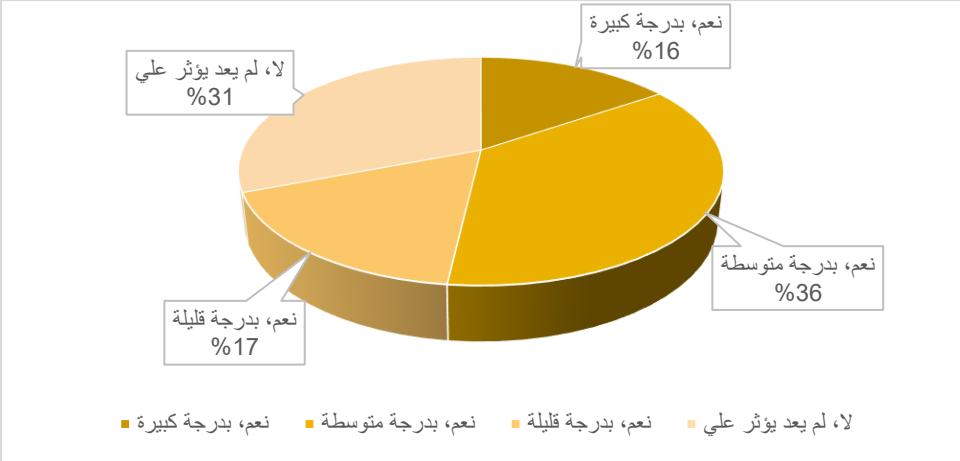
4. هل سبق إن أصبت أو أحد الأشخاص المحيطين بك باضطراب ما بعد الصدمة؟



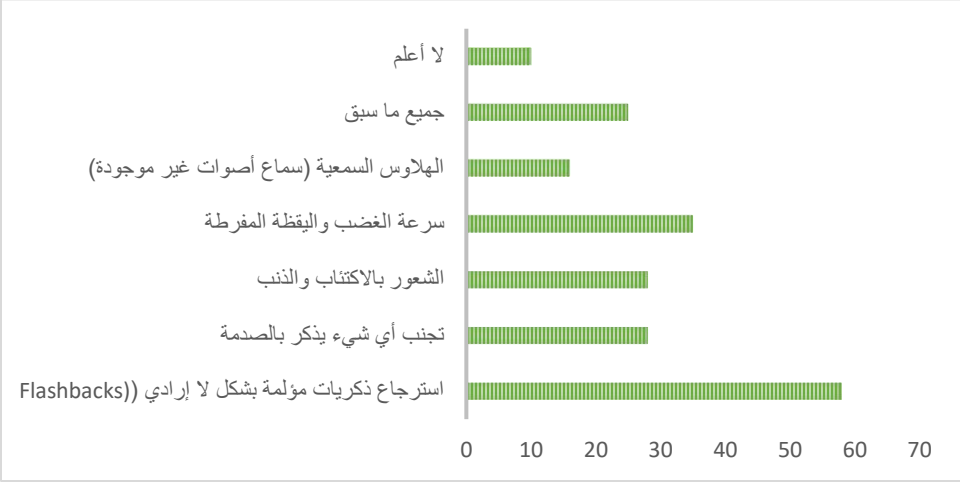
5. هل سبق لك أن تعرضت لحدث صادم: (يمكن اختيار أكثر من إجابة)



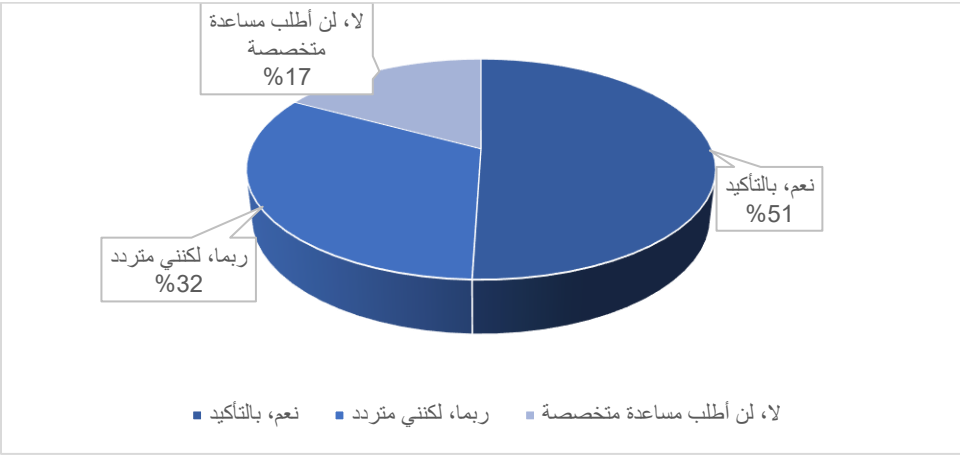
6. هل تعتقد أن هذا الحدث (أو الأحداث) ما زال يؤثر سلباً على حياتك أو صحتك النفسية حتى اليوم؟



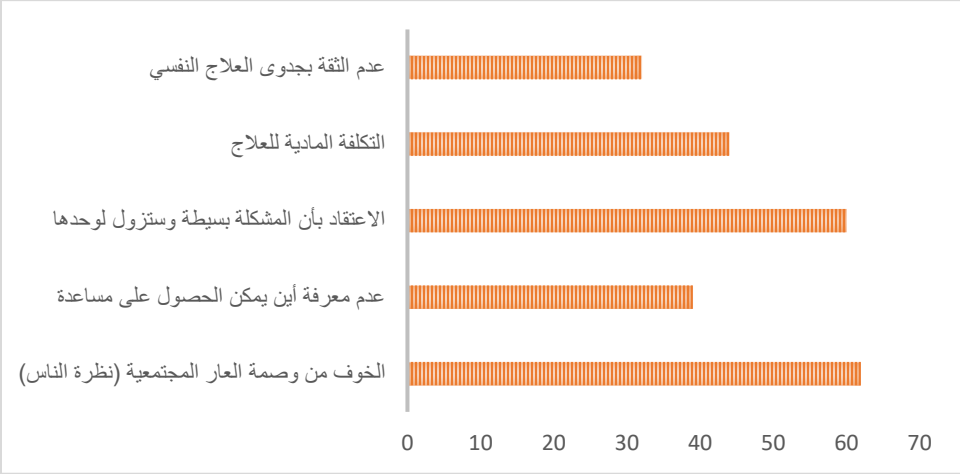
7. في رأيك، أي من الأعراض التالية مرتبطة باضطراب ما بعد الصدمة؟ (يمكن اختيار أكثر من إجابة)



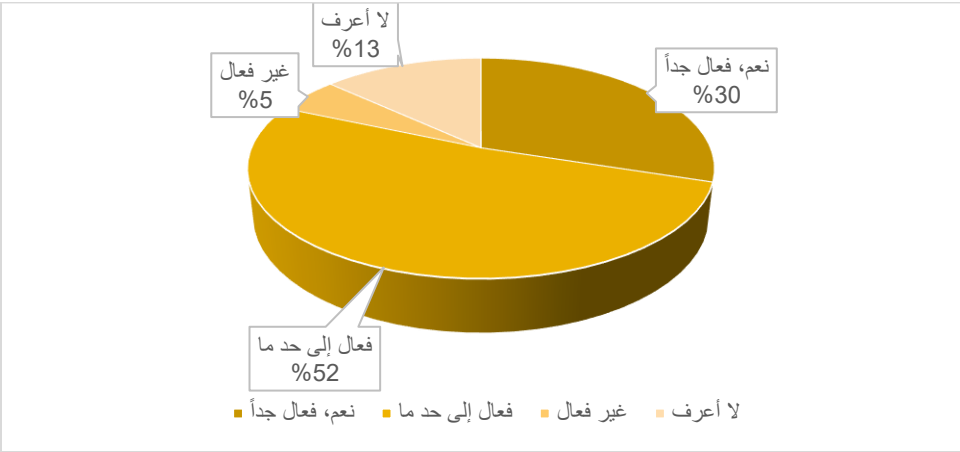
8. إذا عانيت من أعراض نفسية شديدة بعد صدمة هل ستطلب مساعدة متخصصة (طبيب، مرشد نفسي)؟



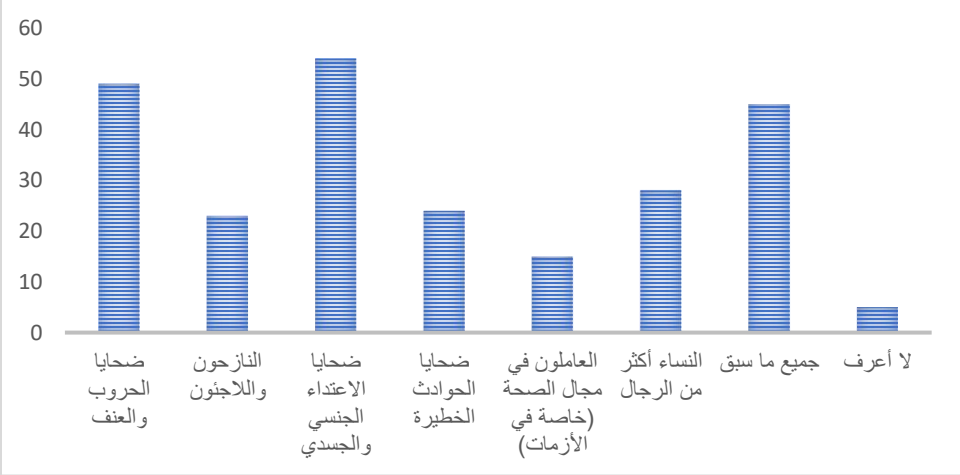
9. ما هي في رأيك أهم العوائق التي تمنع الناس من طلب المساعدة النفسية؟ (يمكن اختيار أكثر من إجابة)



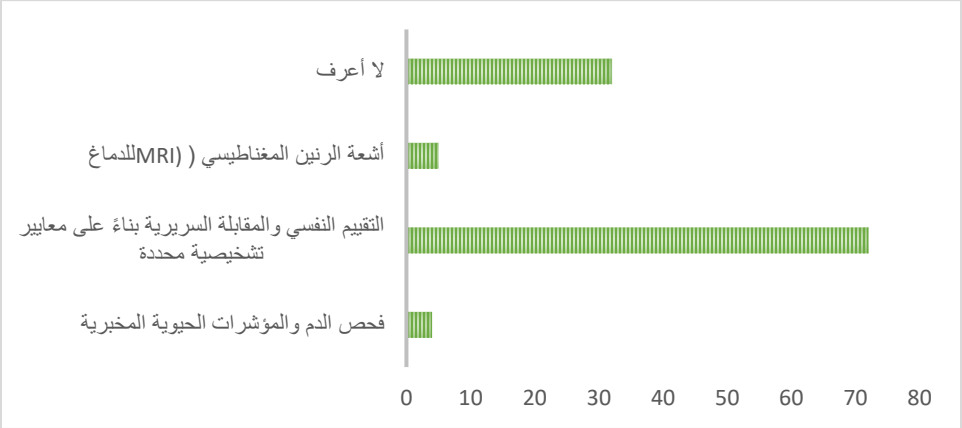
10. هل تعتقد أن العلاج النفسي فعال لاضطراب ما بعد الصدمة؟



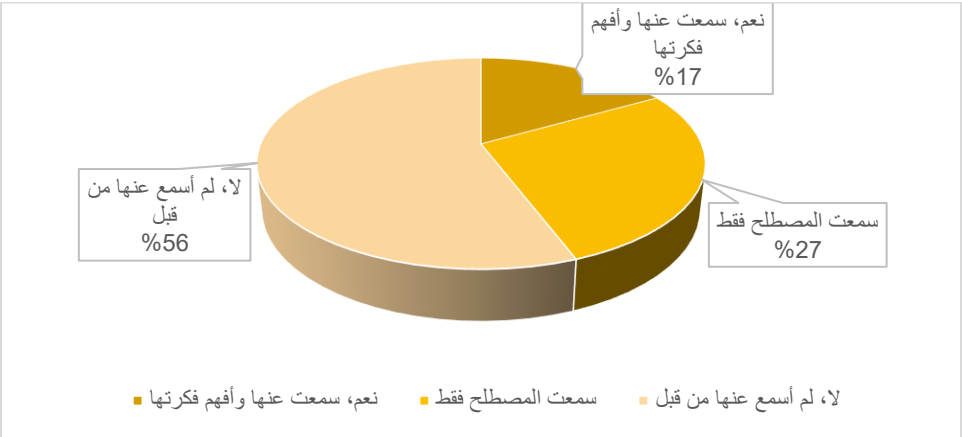
11. برأيك، أي الفئات أكثر عرضة للإصابة باضطراب ما بعد الصدمة في مجتمعنا؟



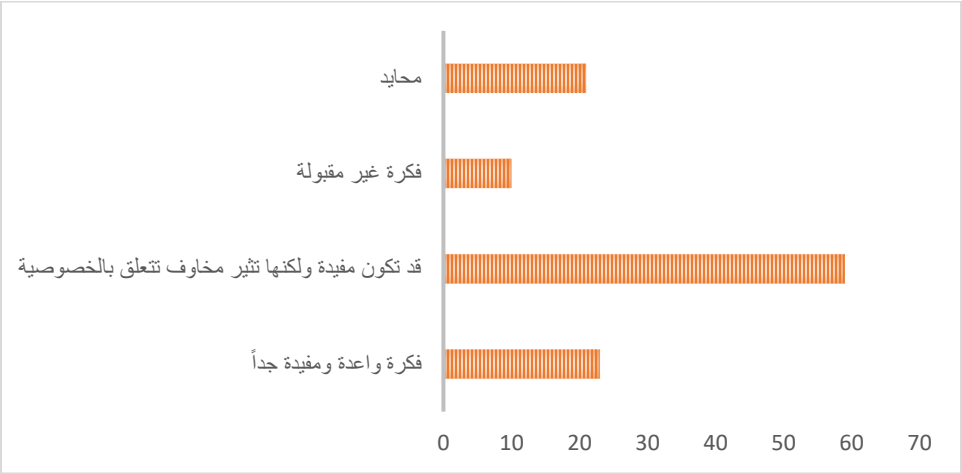
12. حالياً، يتم تشخيص اضطراب ما بعد الصدمة بشكل أساسي عن طريق:



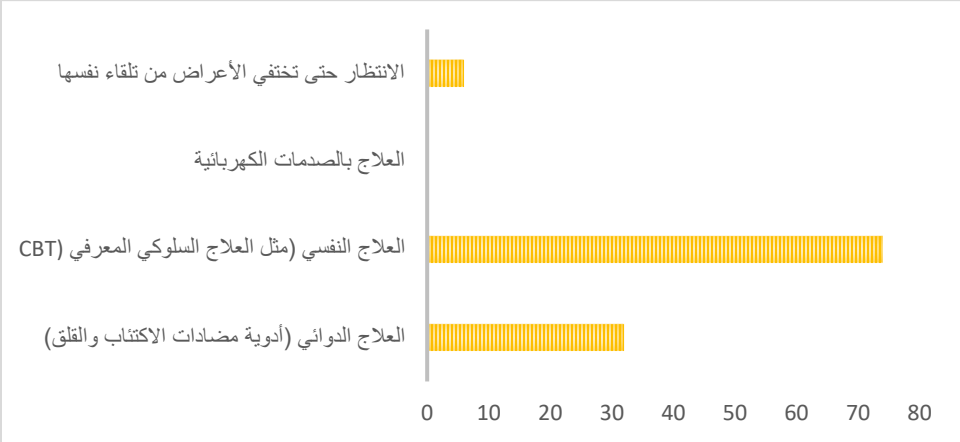
13. هل سمعت عن "المؤشرات الحيوية" كوسيلة واعدة تساعد في تشخيص الأمراض النفسية مثل PTSD؟



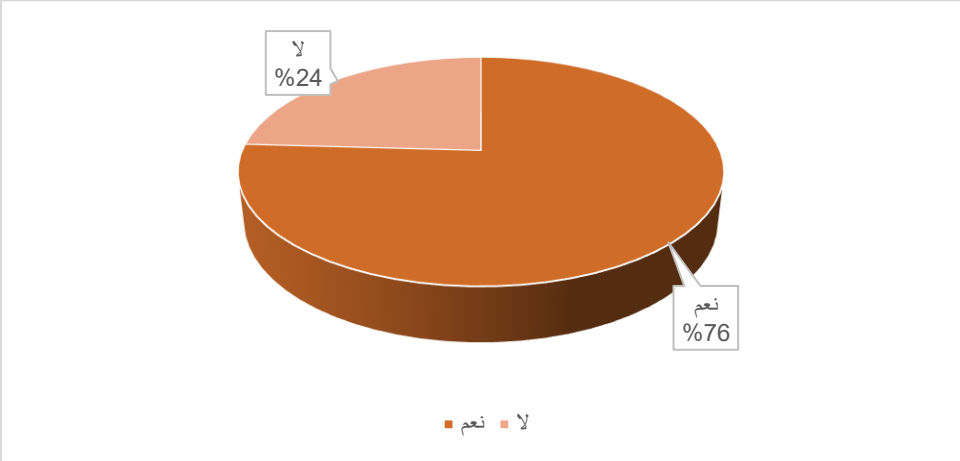
14. ما رأيك في استخدام التقنيات الحديثة مثل تحليل الصوت أو تعابير الوجه بواسطة الذكاء الاصطناعي (AI) للمساعدة في تشخيص الأمراض النفسية؟



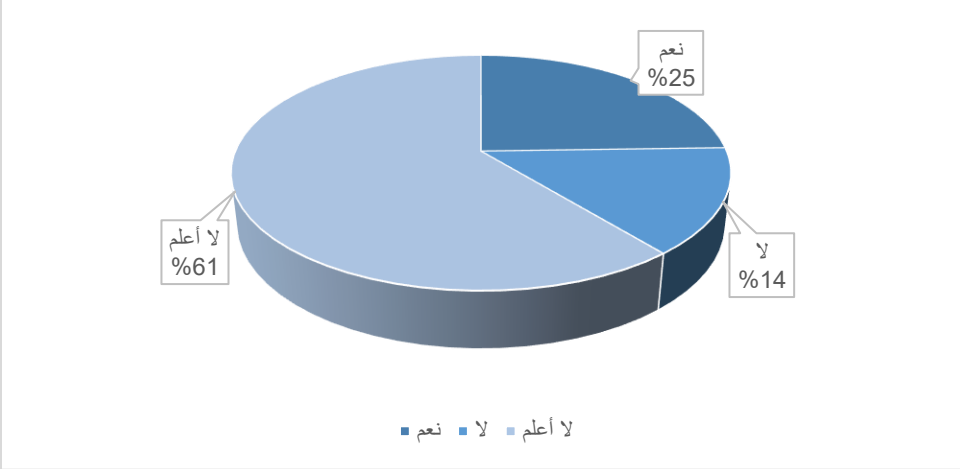
15. برأيك، ما هو خط العلاج الأول لمعظم المصابين باضطراب ما بعد الصدمة؟



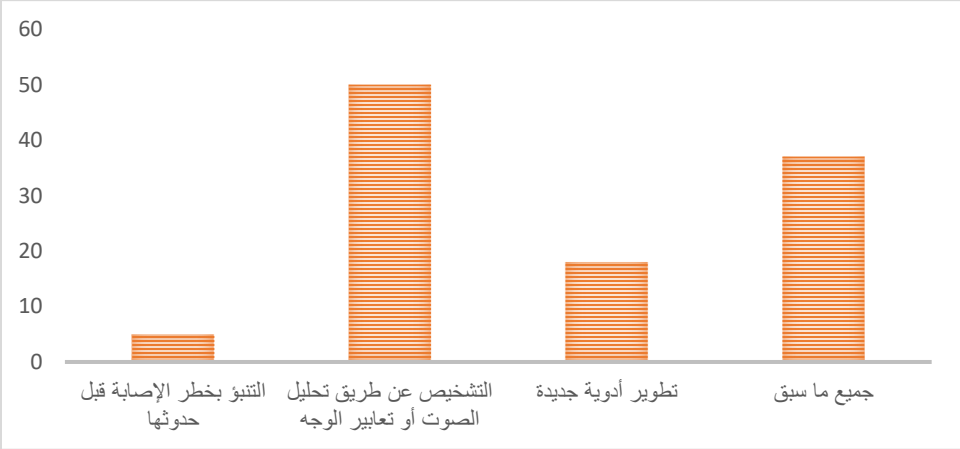
16. هل سمعت من قبل عن الخلايا الجذعية ودورها في علاج العديد من الأمراض؟



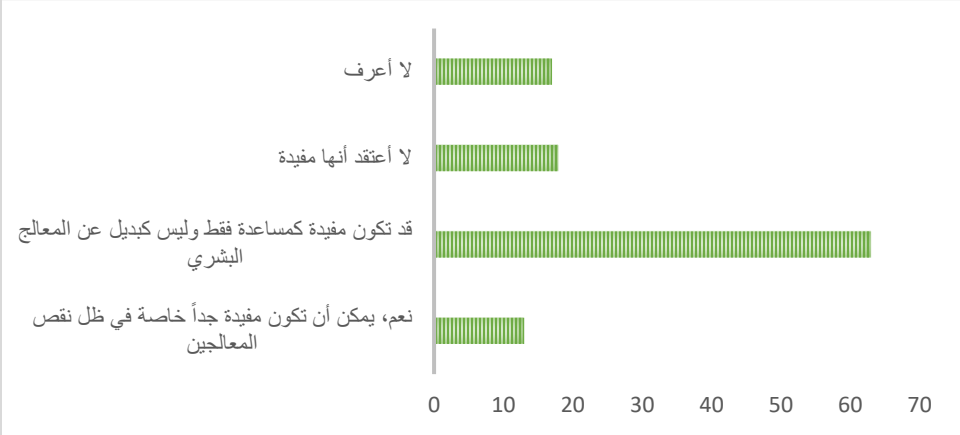
17. برأيك هل يمكن استخدام الخلايا الجذعية في علاج الاضطرابات النفسية مثل اضطراب ما بعد الصدمة؟



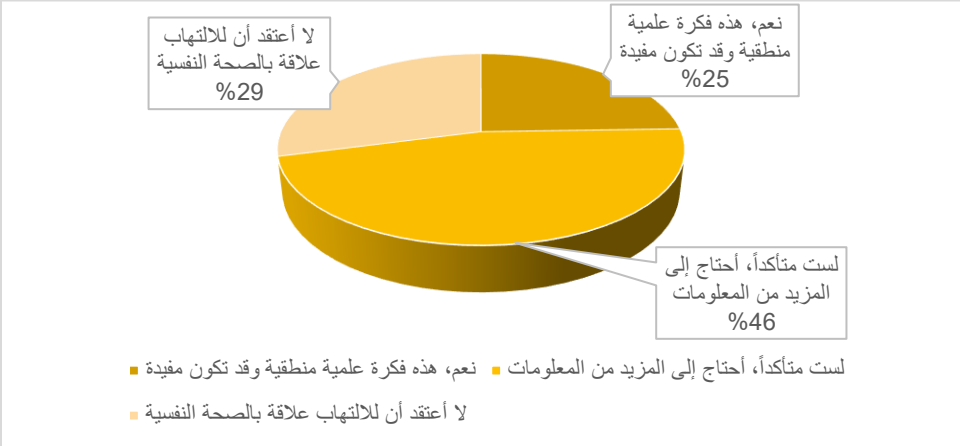
18. أي من المجالات التالية يُستخدم فيها الذكاء الاصطناعي في سياق اضطراب ما بعد الصدمة؟



19. هل تعتقد أن تطبيقات الهاتف والبرامج المدعومة بالذكاء الاصطناعي (مثل تطبيقات المساعدة النفسية وروبوتات الدردشة) يمكن أن تكون بديلاً مفيداً أو مساعداً في إدارة أعراض PTSD؟



20. هل تعتقد أن مضادات الالتهاب أو الأدوية المناعية قد تكون علاجاً مستقبلياً فعالاً للاضطراب؟



الحالة السريرية:

المعلومات الشخصية:

مريضة تبلغ من العمر 59 عاماً، مطلقة، تعيش مع شقيقها وابنها، وتعمل بدوام كامل كسكرتيرة طبية.

التاريخ المرضي النفسي:

في سن 27، وبعد ولادة ابنها الوحيد، أصيبت بتدني المزاج، وسرعة تهيج، وفقدان الاهتمام بأنشطتها. شخصت باكتئاب ما بعد الولادة، وعولجت بمضادات اكتئاب مع استجابة جزئية.

في سن 36، تدهورت حالتها بمشاعر تهيج وحزن ونوم مفرط وفقدان المتعة والبقاء في الفراش، مع سلوك إيذاء ذات غير انتحاري (جروح في الساعدين). ربطت الأعراض بعلاقة سيئة مع زوجها.

أبدت هياجاً وعنفاً تجاه ابنها وزوجها، ما استدعى تدخل السلطات وإحضارها إلى طوارئ الطب النفسي. أفاد زوجها بأنها تعالج بدواء فالبروات الصوديوم وأولانزابين، إلا أنها اتهمته بتخديرها بهدف السيطرة عليها. اعتقدت أن أسرتها تريد سلب طفلها منها.

شخصت آنذاك باضطراب اكتئابي شديد وذهان، وأدخلت المستشفى قسراً. وصف مزاجها بأنه غير مستقر، لكنها لم تستوفِ يوماً معايير نوبة هوس أو هوس خفيف ومع ذلك شخصت باضطراب ثنائي القطب.

استقرت حالتها ثلاث سنوات، ثم أصيبت بنوبة مزاج مكتئب وأفكار انتحارية أدخلت على إثرها المستشفى وخرجت في اليوم التالي.

لم تسجل أي نوبة مزاجية كبرى بعدها، حتى أنها انقطعت عن الدواء النفسي سبع سنوات دون انتكاسة. منذ أربع سنوات، عانت من بعض التقلب المزاجي والحزن، فبدأت لاموتريجين 200 مغ يومياً، ولم تتكرر نوبات الاكتئاب أو الهوس.

كشف الصدمة والأعراض الحالية:

منذ 2022 تحت إشراف فريق المعالجة. وصفت في السجلات بأنها "صعبة جداً"، عدائية ودفاعية، تتجنب الحديث عن ماضيها وكادت تُفصل من المتابعة لغياب التعاون.

لاحقاً، تم الكشف أنها تعرضت لاعتداء جنسي متكرر بين سن السادسة والحادية عشرة. وعلقت: "الماضي يجب أن يبقى في الماضي، لا داعي لنبشه". كان هدفها الأكبر من العلاج "التوقف عن البكاء لأنه مضيعة للوقت".

عند التطرق للإيذاء الجنسي، كانت تنهار باكية مع اضطراب وجداني واضح. تعلمت أن تنفصل وجدانياً (تتفارق) أثناء الاعتداء، وتستعيد الذكريات بالطريقة ذاتها: "الحيلة بسيطة – أن أتحدث عنها وكأني أشاهد فيلماً، ولست مشاركة فيه". أقرت بوجود فقدان ذاكرة لبعض الأحداث الصادمة.

تعترف بعدم قدرتها على الشعور بالمتعة أو الانفعالات الإيجابية: "هذا هو الثمن الذي أدفعه، لكني على الأقل لا أشعر بالسوء... لا أشعر أني بخير جداً ولا بسوء شديد". لديها شعور دائم بالذنب حيال تجاربها، وتتجنب الذكريات المؤلمة التي تذكرها بالماضي، بينما تعاني من اقتحام متكرر لذكريات الأحداث.

التشخيص:

اضطراب ما بعد الصدمة المعقد (C-PTSD) وفق معايير التصنيف الدولي للأمراض (ICD-11)، بناءً على:

- ❖ تاريخ تعرض متكرر وممتد لاعتداء جنسي في الطفولة.
- ❖ توفر أعراض اضطراب ما بعد الصدمة (التجنب، الإحساس بالتهديد).
- ❖ اضطرابات في التنظيم الذاتي:
- ❖ خلل التنظيم الوجداني (تقلبات مزاجية، غضب، بكاء، تخدّر عاطفي).
- ❖ مفهوم ذات سلبي دائم (شعور مزمن بالذنب، العار، عدم الاستحقاق).
- ❖ صعوبات في العلاقات وتكوين روابط حميمة (انعدام الثقة، تجنب التقارب).

التشخيصات السابقة (اكتئاب ما بعد الولادة، الاضطراب الاكتئابي بملامح ذهانية، الاضطراب ثنائي القطب، اضطراب الشخصية) تمثل مراحل من التفسير غير المكتمل للأعراض قبل كشف الصدمة الأساسية.

التاريخ الطبي والأدوية الحالية:

ربو، بدانة، فرط ضغط دم. لا يوجد إدمان مواد تعاطي.

أدويتها: لاموتريجين 200 مغ/يوم، بيريندوبريل/إنداباميد/أملوديبين 5/1.25/5 مغ/يوم، تيوتروبيوم بروماید 2.5 ميكروغرام/يوم.

العلاج

العلاج الدوائي: ظلت على لاموتريجين (200 مغ/يوم) كمثبت مزاج دون انتكاسة. بعد بدء العلاج النفسي، تحسن التزامها الدوائي وأضيف سيرترالين 50 مغ/يوم كعلاج معزز.

علاج نفسي: أحيلت إلى علاج سلوكي معرفي مركّز على الصدمة (Trauma-focused CBT). منذ بدء هذا العلاج، أبدت المريضة زيادة في التعاون العلاجي وتقبل مناقشة أعراض الصدمة.

الخلاصة:

هدف هذا المشروع إلى تقديم مراجعة علمية شاملة حول اضطراب ما بعد الصدمة (PTSD)، غطّت الفيزيولوجيا المرضية والمؤشرات الحيوية والتدخلات العلاجية التقليدية والمستقبلية. استعرض البحث وبائيات الاضطراب التي تُظهر ارتفاع معدلاته بين الناجين من الحروب واللاجئين والنساء والعاملين في الصحة العامة، وأكد أهمية النماذج التفسيرية (الاستعداد–الضغط والنموذج البيولوجي النفسي الاجتماعي) في فهم تباين الاستجابة للصدمة.

أظهرت الدراسة أن اضطراب ما بعد الصدمة ينطوي على خلل في الدوائر الدماغية (فرط نشاط اللوزة، ضعف تنظيم القشرة الجبهية، ضمور الحصين)، واختلال في النواقل العصبية (النورأدرينالين، السيروتونين، الدوبامين، GABA، BDNF)، وخلل واضح في محور الوطاء–النخامية–الكظرية (HPA). كما تم تسليط الضوء على دور الالتهاب العصبي وارتفاع السيتوكينات كعامل مهيئ ومرتبط بشدة الأعراض.

في مجال المؤشرات الحيوية، تم استعراض مؤشرات القابلية (مثل عدد مستقبلات الغلوكوكورتيكويد قبل التعرض للصدمة)، والتشخيص (مثل miRNAs، BDNF، NPY، نشاط اللوزة)، والعلاج (كتغير نشاط القشرة الحزامية ونمط 5–HTTLPR الجيني)؛ وأكدت النتائج إمكاناتها الواعدة دون أن تصل بعدُ إلى التطبيق السريري.

وجد أن العلاج النفسي المركّز على الصدمة (CBT، PET، EMDR) هو خط العلاج الأول، تليه مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (SSRIs) ومثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين (SNRIs) كخيار دوائي فعّال، مع خيارات تعزيزية كالكويتيابين والبرازوسين.

تم البحث في آفاق علاجية واعدة مثل الخلايا الجذعية (التي أظهرت تحسناً في التجدد العصبي ورفع BDNF)، ومضادات الالتهاب (مثبطات COX–2، مثبطات ACE، الكانابينويدات)، والصحة الإلكترونية والواقع الافتراضي، ودور الذكاء الاصطناعي في التنبؤ والتشخيص والعلاج وتطوير الأدوية.

أظهر الاستبيان التطبيقي (114 مشاركاً) وجود فجوة معرفية لدى المجتمع حول أعراض الاضطراب ومسبباته وخيارات العلاج، مع استمرار وصمة العار والخوف من الأحكام الاجتماعية كعائق رئيسي لطلب المساعدة. كما قدمت الحالة السريرية المرفقة مثالاً حياً على أهمية التقصّي عن الصدمات المبكرة لتجنب التشخيصات الخاطئة والتأخر في تلقي العلاج المناسب.

التوصيات:

تعزيز الوعي المجتمعي: إطلاق حملات تثقيفية واسعة حول اضطراب ما بعد الصدمة، أعراضه، وطرق علاجه، تستهدف الفئات الأكثر عرضة (الناجين من العنف، اللاجئين، النساء، العاملين في الخطوط الأمامية) وتُركّز على مكافحة الوصمة وتشجيع طلب المساعدة المبكرة.

تطوير الكشف والتدخل المبكر: دمج المؤشرات الحيوية الواعدة (مثل miRNAs، ومستقبلات الغلوكوكورتيكويد، ومعدل ضربات القلب بعد الصدمة) في أدوات فحص قابلة للتطبيق ميدانياً، والاستفادة من خوارزميات الذكاء الاصطناعي (تحليل الصوت، تعابير الوجه، السجلات الصحية) لإنشاء أنظمة إنذار مبكر ودعم قرار تشخيصي، مع مراعاة الفروق بين الجنسين.

توسيع نطاق خدمات الصحة النفسية: الاستثمار في منصات الصحة الإلكترونية (E-health) والعلاج النفسي عن بُعد والواقع الافتراضي، لتجاوز الحواجز الجغرافية ونقص الكوادر المتخصصة، لا سيما في البلدان منخفضة ومتوسطة الدخل والمناطق المتضررة من النزاعات.

تطوير البروتوكولات العلاجية: تحديث الأدلة الإرشادية لتشمل بشكل أوضح تدبير اضطراب ما بعد الصدمة المعقد (C-PTSD)، وتعزيز استخدام العلاجات النفسية المركزة على الصدمة كخط أول، مع إتاحة خيارات دوائية تعزيزية وأخرى واعدة (مضادات الالتهاب، الخلايا الجذعية) في إطار تجارب سريرية محكمة لتقييم سلامتها وفعاليتها على المدى الطويل.

تدريب مقدمي الرعاية الصحية: تضمين مناهج كليات الطب والصيدلة والتمريض تدريباً متقدماً حول التعرف على علامات الصدمة الخفية، وتجنب التشخيصات النفسية المضللة (كالاضطراب ثنائي القطب أو الذهان) قبل استقصاء سيرة الصدمة، وتعزيز مهارات التعامل مع المريض المقاوم أو المتجنب للحديث عن تجاربه المؤلمة.

تمكين المريض: دعم تطوير تطبيقات الهاتف المحمول والأجهزة القابلة للارتداء المدعومة بالذكاء الاصطناعي، التي تراقب المؤشرات الفيزيولوجية وتقدم تدخلات فورية (استرخاء، إلهاء، دعم نفسي) لمساعدة المرضى على التنظيم الذاتي ومنع الانتكاسة بين الجلسات العلاجية.

References

1. Roehr, B. American Psychiatric Association explains DSM-5. BMJ 2013, 346, f3591. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
2. Almli, L.M.; Fani, N.; Smith, A.K.; Ressler, K.J. Genetic approaches to understanding post-traumatic stress disorder. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2014, 17, 355–370. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
3. Sherin, J.E.; Nemeroff, C.B. Post-traumatic stress disorder: The neurobiological impact of psychological trauma. Dialogues Clin. Neurosci. 2011, 13, 263–278. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
4. Coventry, P.A.; Meader, N.; Melton, H.; Temple, M.; Dale, H.; Wright, K.; Cloitre, M.; Karatzias, T.; Bisson, J.; Roberts, N.P.; et al. Psychological and pharmacological interventions for posttraumatic stress disorder and comorbid mental health problems following complex traumatic events: Systematic review and component network meta-analysis. PLoS Med. 2020, 17, e1003262. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
5. Vallejo-Martín, M.; Sánchez Sancha, A.; Canto, J.M. Refugee Women with a History of Trauma: Gender Vulnerability in Relation to Post-Traumatic Stress Disorder. Int. J. Environ. Res. Public Health 2021, 18, 4806. [Google Scholar] [CrossRef]
6. Hoppen, T.H.; Priebe, S.; Vetter, I.; Morina, N. Global burden of post-traumatic stress disorder and major depression in countries affected by war between 1989 and 2019: A systematic review and meta-analysis. BMJ Glob. Health 2021, 6, e006303. [Google Scholar] [CrossRef]
7. Riddle, J.R.; Smith, T.C.; Smith, B.; Corbeil, T.E.; Engel, C.C.; Wells, T.S.; Hoge, C.W.; Adkins, J.; Zamorski, M.; Blazer, D. Millennium Cohort: The 2001–2003 baseline prevalence of mental disorders in the U.S. military. J. Clin. Epidemiol. 2007, 60, 192–201. [Google Scholar] [CrossRef]
8. Nasir, B.F.; Black, E.; Toombs, M.; Kisely, S.; Gill, N.; Beccaria, G.; Kondalsamy-Chennakesavan, S.; Nicholson, G. Traumatic life events and risk of post-traumatic stress disorder among the Indigenous population of regional, remote and metropolitan Central-Eastern Australia: A cross-sectional study. BMJ Open 2021, 11, e040875. [Google Scholar] [CrossRef]
9. Paradies, Y. Colonisation, racism and indigenous health. J. Popul. Res. 2016, 33, 83–96. [Google Scholar] [CrossRef]
10. Bryant-Genevier, J.; Rao, C.Y.; Lopes-Cardozo, B.; Kone, A.; Rose, C.; Thomas, I.; Orquiola, D.; Lynfield, R.; Shah, D.; Freeman, L.; et al. Symptoms of Depression, Anxiety, Post-Traumatic Stress Disorder, and Suicidal Ideation Among State, Tribal, Local, and Territorial Public Health Workers During the COVID-19 Pandemic—United States, March-April 2021. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2021, 70, 947–952. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
11. Mu, E.; Thomas, E.H.X.; Kulkarni, J. Menstrual Cycle in Trauma-Related Disorders: A Mini-Review. Front. Glob. Womens Health 2022, 3, 910220. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
12. McKeever, V.M.; Huff, M.E. A diathesis-stress model of posttraumatic stress disorder: Ecological, biological, and residual stress pathways. Rev. Gen. Psychol. 2003, 7, 237–250. [Google Scholar] [CrossRef]

13. Chasiropoulou, C.; Siouti, N.; Mougiakos, T.; Dimitrakopoulos, S. The diathesis-stress model in the emergence of major psychiatric disorders during military service. Psychiatriki 2019, 30, 291–298. [Google Scholar] [CrossRef]
14. Edmondson, D.; Kronish, I.M.; Wasson, L.T.; Giglio, J.F.; Davidson, K.W.; Whang, W. A test of the diathesis-stress model in the emergency department: Who develops PTSD after an acute coronary syndrome? J. Psychiatr. Res. 2014, 53, 8–13. [Google Scholar] [CrossRef]
15. Engel, G.L. The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. Science 1977, 196, 129–136. [Google Scholar] [CrossRef]
16. Wade, D.T.; Halligan, P.W. The biopsychosocial model of illness: A model whose time has come. Clin. Rehabil. 2017, 31, 995–1004. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
17. Shalev, A.; Liberzon, I.; Marmar, C. Post-Traumatic Stress Disorder. N. Engl. J. Med. 2017, 376, 2459–2469. [Google Scholar] [CrossRef]
18. Cardenas, V.A.; Samuelson, K.; Lenoci, M.; Studholme, C.; Neylan, T.C.; Marmar, C.R.; Schuff, N.; Weiner, M.W. Changes in brain anatomy during the course of posttraumatic stress disorder. Psychiatry Res. 2011, 193, 93–100. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
19. van Rooij, S.J.; Kennis, M.; Vink, M.; Geuze, E. Predicting Treatment Outcome in PTSD: A Longitudinal Functional MRI Study on Trauma-Unrelated Emotional Processing. Neuropsychopharmacology 2016, 41, 1156–1165. [Google Scholar] [CrossRef]
20. Sripada, R.K.; King, A.P.; Welsh, R.C.; Garfinkel, S.N.; Wang, X.; Sripada, C.S.; Liberzon, I. Neural dysregulation in posttraumatic stress disorder: Evidence for disrupted equilibrium between salience and default mode brain networks. Psychosom. Med. 2012, 74, 904–911. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
21. Borgomaneri, S.; Battaglia, S.; Garofalo, S.; Tortora, F.; Avenanti, A.; di Pellegrino, G. State-Dependent TMS over Prefrontal Cortex Disrupts Fear-Memory Reconsolidation and Prevents the Return of Fear. Curr. Biol. 2020, 30, 3672–3679. [Google Scholar] [CrossRef]
22. Naegeli, C.; Zeffiro, T.; Piccirelli, M.; Jaillard, A.; Weilenmann, A.; Hassanpour, K.; Schick, M.; Rufer, M.; Orr, S.P.; Mueller-Pfeiffer, C. Locus Coeruleus Activity Mediates Hyperresponsiveness in Posttraumatic Stress Disorder. Biol. Psychiatry 2018, 83, 254–262. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
23. Hendrickson, R.C.; Raskind, M.A.; Millard, S.P.; Sikkema, C.; Terry, G.E.; Pagulayan, K.F.; Li, G.; Peskind, E.R. Evidence for altered brain reactivity to norepinephrine in Veterans with a history of traumatic stress. Neurobiol. Stress 2018, 8, 103–111. [Google Scholar] [CrossRef]
24. Giustino, T.F.; Maren, S. Noradrenergic Modulation of Fear Conditioning and Extinction. Front. Behav. Neurosci. 2018, 12, 43. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
25. Brown, R.E.; Basheer, R.; McKenna, J.T.; Strecker, R.E.; McCarley, R.W. Control of sleep and wakefulness. Physiol. Rev. 2012, 92, 1087–1187. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
26. Règue, M.; Poilbout, C.; Martin, V.; Franc, B.; Lanfumey, L.; Mongeau, R. Increased 5-HT2C receptor editing predisposes to PTSD-like behaviors and alters BDNF and cytokines signaling. Transl. Psychiatry 2019, 9, 100. [Google Scholar] [CrossRef]
27. Browne, C.J.; Ji, X.; Higgins, G.A.; Fletcher, P.J.; Harvey-Lewis, C. Pharmacological Modulation of 5-HT(2C) Receptor Activity Produces Bidirectional Changes in Locomotor Activity, Responding for a Conditioned Reinforcer, and Mesolimbic DA Release in C57BL/6 Mice. Neuropsychopharmacology 2017, 42, 2178–2187. [Google Scholar] [CrossRef]
28. Sullivan, G.M.; Ogden, R.T.; Huang, Y.Y.; Oquendo, M.A.; Mann, J.J.; Parsey, R.V. Higher in vivo serotonin-1a binding in posttraumatic stress disorder: A PET study with [11C]WAY-100635. Depress. Anxiety 2013, 30, 197–206. [Google Scholar] [CrossRef]

29. Ruiz-Tejada, A.; Neisewander, J.; Katsanos, C.S. Regulation of Voluntary Physical Activity Behavior: A Review of Evidence Involving Dopaminergic Pathways in the Brain. Brain Sci. 2022, 12, 333. [Google Scholar] [CrossRef]
30. Mustapic, M.; Maihofer, A.X.; Mahata, M.; Chen, Y.; Baker, D.G.; O'Connor, D.T.; Nievergelt, C.M. The catecholamine biosynthetic enzyme dopamine β-hydroxylase (DBH): First genome-wide search positions trait-determining variants acting additively in the proximal promoter. Hum. Mol. Genet. 2014, 23, 6375–6384. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
31. Chang, S.C.; Koenen, K.C.; Galea, S.; Aiello, A.E.; Soliven, R.; Wildman, D.E.; Uddin, M. Molecular variation at the SLC6A3 locus predicts lifetime risk of PTSD in the Detroit Neighborhood Health Study. PLoS ONE 2012, 7, e39184. [Google Scholar] [CrossRef]
32. Arditte Hall, K.A.; DeLane, S.E.; Anderson, G.M.; Lago, T.R.; Shor, R.; Wang, W.; Rasmusson, A.M.; Pineles, S.L. Plasma gamma-aminobutyric acid (GABA) levels and posttraumatic stress disorder symptoms in trauma-exposed women: A preliminary report. Psychopharmacology 2021, 238, 1541–1552. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
33. Vaiva, G.; Boss, V.; Ducrocq, F.; Fontaine, M.; Devos, P.; Brunet, A.; Laffargue, P.; Goudemand, M.; Thomas, P. Relationship between posttrauma GABA plasma levels and PTSD at 1-year follow-up. Am. J. Psychiatry 2006, 163, 1446–1448. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
34. Geuze, E.; van Berckel, B.N.; Lammertsma, A.A.; Boellaard, R.; de Kloet, C.S.; Vermetten, E.; Westenberg, H.G. Reduced GABAA benzodiazepine receptor binding in veterans with post-traumatic stress disorder. Mol. Psychiatry 2008, 13, 74–83. [Google Scholar] [CrossRef]
35. Zhang, L.; Li, X.X.; Hu, X.Z. Post-traumatic stress disorder risk and brain-derived neurotrophic factor Val66Met. World J. Psychiatry 2016, 6, 1–6. [Google Scholar] [CrossRef]
36. Bountress, K.E.; Bacanu, S.A.; Tomko, R.L.; Korte, K.J.; Hicks, T.; Sheerin, C.; Lind, M.J.; Marraccini, M.; Nugent, N.; Amstadter, A.B. The Effects of a BDNF Val66Met Polymorphism on Posttraumatic Stress Disorder: A Meta-Analysis. Neuropsychobiology 2017, 76, 136–142. [Google Scholar] [CrossRef]
37. Zhang, L.; Benedek, D.M.; Fullerton, C.S.; Forsten, R.D.; Naifeh, J.A.; Li, X.X.; Hu, X.Z.; Li, H.; Jia, M.; Xing, G.Q.; et al. PTSD risk is associated with BDNF Val66Met and BDNF overexpression. Mol. Psychiatry 2014, 19, 8–10. [Google Scholar] [CrossRef]
38. Bassir Nia, A.; Bender, R.; Harpaz-Rotem, I. Endocannabinoid System Alterations in Posttraumatic Stress Disorder: A Review of Developmental and Accumulative Effects of Trauma. Chronic Stress 2019, 3, 2470547019864096. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
39. Hill, M.N.; Bierer, L.M.; Makotkine, I.; Golier, J.A.; Galea, S.; McEwen, B.S.; Hillard, C.J.; Yehuda, R. Reductions in circulating endocannabinoid levels in individuals with post-traumatic stress disorder following exposure to the World Trade Center attacks. Psychoneuroendocrinology 2013, 38, 2952–2961. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
40. Viveros, M.P.; Llorente, R.; López-Gallardo, M.; Suarez, J.; Bermúdez-Silva, F.; De la Fuente, M.; Rodriguez de Fonseca, F.; Garcia-Segura, L.M. Sex-dependent alterations in response to maternal deprivation in rats. Psychoneuroendocrinology 2009, 34 (Suppl. S1), S217–S226. [Google Scholar] [CrossRef]
41. Boccia, M.L.; Petrusz, P.; Suzuki, K.; Marson, L.; Pedersen, C.A. Immunohistochemical localization of oxytocin receptors in human brain. Neuroscience 2013, 253, 155–164. [Google Scholar] [CrossRef]

42. Cardoso, C.; Kingdon, D.; Ellenbogen, M.A. A meta-analytic review of the impact of intranasal oxytocin administration on cortisol concentrations during laboratory tasks: Moderation by method and mental health. Psychoneuroendocrinology 2014, 49, 161–170. [Google Scholar] [CrossRef]
43. Al Jowf, G.I.; Snijders, C.; Rutten, B.P.F.; de Nijs, L.; Eijssen, L.M.T. The Molecular Biology of Susceptibility to Post-Traumatic Stress Disorder: Highlights of Epigenetics and Epigenomics. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 10743. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
44. Yehuda, R.; Hoge, C.W.; McFarlane, A.C.; Vermetten, E.; Lanius, R.A.; Nievergelt, C.M.; Hobfoll, S.E.; Koenen, K.C.; Neylan, T.C.; Hyman, S.E. Post-traumatic stress disorder. Nat. Rev. Dis. Prim. 2015, 1, 15057. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
45. Myers, B.; McKlveen, J.M.; Herman, J.P. Glucocorticoid actions on synapses, circuits, and behavior: Implications for the energetics of stress. Front. Neuroendocr. 2014, 35, 180–196. [Google Scholar] [CrossRef]
46. Laryea, G.; Arnett, M.G.; Muglia, L.J. Behavioral Studies and Genetic Alterations in Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) Neurocircuitry: Insights into Human Psychiatric Disorders. Behav. Sci. 2012, 2, 135–171. [Google Scholar] [CrossRef]
47. Daskalakis, N.P.; Lehrner, A.; Yehuda, R. Endocrine aspects of post-traumatic stress disorder and implications for diagnosis and treatment. Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. 2013, 42, 503–513. [Google Scholar] [CrossRef]
48. Morris, M.C.; Compas, B.E.; Garber, J. Relations among posttraumatic stress disorder, comorbid major depression, and HPA function: A systematic review and meta-analysis. Clin. Psychol. Rev. 2012, 32, 301–315. [Google Scholar] [CrossRef]
49. Back SE, Jarnecke AM, Norman SB, Zaur AJ, Hien DA. State of the Science: Treatment of comorbid posttraumatic stress disorder and substance use disorders. J Trauma Stress. 2024;37(6):803-813. doi:10.1002/jts.23049
50. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed, Text Revision. American Psychiatric Association Publishing; 2022.
51. Maercker A, Cloitre M, Bachem R, et al. Complex post-traumatic stress disorder. Lancet. 2022;400(10345):60-72. doi:10.1016/S0140-6736(22)00821-2
52. Shalev A, Liberzon I, Marmar C. Post-Traumatic Stress Disorder. N Engl J Med. 2017;376(25):2459-2469. doi:10.1056/NEJMra1612499.
53. Group, F.-N.B.W. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource; Food and Drug Administration (US): Silver Spring, MD, USA; National Institutes of Health (US): Bethesda, MD, USA, 2016.
54. Stein, D.J.; McLaughlin, K.A.; Koenen, K.C.; Atwoli, L.; Friedman, M.J.; Hill, E.D.; Maercker, A.; Petukhova, M.; Shahly, V.; van Ommeren, M.; et al. DSM-5 and ICD-11 definitions of posttraumatic stress disorder: Investigating “narrow” and “broad” approaches. Depress. Anxiety 2014, 31, 494–505. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
55. Snijders, C.; Pries, L.K.; Sgammeglia, N.; Al Jowf, G.; Youssef, N.A.; de Nijs, L.; Guloksuz, S.; Rutten, B.P.F. Resilience Against Traumatic Stress: Current Developments and Future Directions. Front. Psychiatry 2018, 9, 676. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
56. van Zuiden, M.; Geuze, E.; Willemen, H.L.; Vermetten, E.; Maas, M.; Heijnen, C.J.; Kavelaars, A. Pre-existing high glucocorticoid receptor number predicting development of posttraumatic stress symptoms after military deployment. Am. J. Psychiatry 2011, 168, 89–96. [Google Scholar] [CrossRef]

57. van Zuiden, M.; Geuze, E.; Willemen, H.L.; Vermetten, E.; Maas, M.; Amarouchi, K.; Kavelaars, A.; Heijnen, C.J. Glucocorticoid receptor pathway components predict posttraumatic stress disorder symptom development: A prospective study. Biol. Psychiatry 2012, 71, 309–316. [Google Scholar] [CrossRef]
58. Amstadter, A.B.; Nugent, N.R.; Yang, B.Z.; Miller, A.; Siburian, R.; Moorjani, P.; Haddad, S.; Basu, A.; Fagerness, J.; Saxe, G.; et al. Corticotrophin-releasing hormone type 1 receptor gene (CRHR1) variants predict posttraumatic stress disorder onset and course in pediatric injury patients. Dis. Mrk. 2011, 30, 89–99. [Google Scholar] [CrossRef]
59. Yehuda, R.; Neylan, T.C.; Flory, J.D.; McFarlane, A.C. The use of biomarkers in the military: From theory to practice. Psychoneuroendocrinology 2013, 38, 1912–1922. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
60. Dickstein, B.D.; Suvak, M.; Litz, B.T.; Adler, A.B. Heterogeneity in the course of posttraumatic stress disorder: Trajectories of symptomatology. J. Trauma. Stress 2010, 23, 331–339. [Google Scholar] [CrossRef]
61. Yang, S.; Wynn, G.H.; Ursano, R.J. A Clinician's Guide to PTSD Biomarkers and Their Potential Future Use. Focus 2018, 16, 143–152. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
62. Hawk, L.W.; Dougall, A.L.; Ursano, R.J.; Baum, A. Urinary catecholamines and cortisol in recent-onset posttraumatic stress disorder after motor vehicle accidents. Psychosom. Med. 2000, 62, 423–434. [Google Scholar] [CrossRef]
63. Yehuda, R.; Cai, G.; Golier, J.A.; Sarapas, C.; Galea, S.; Ising, M.; Rein, T.; Schmeidler, J.; Müller-Myhsok, B.; Holsboer, F.; et al. Gene expression patterns associated with posttraumatic stress disorder following exposure to the World Trade Center attacks. Biol. Psychiatry 2009, 66, 708–711. [Google Scholar] [CrossRef]
64. Mojtabavi, H.; Saghazadeh, A.; van den Heuvel, L.; Bucker, J.; Rezaei, N. Peripheral blood levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with post-traumatic stress disorder (PTSD): A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 2020, 15, e0241928. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
65. Snijders, C.; Krauskopf, J.; Pishva, E.; Eijssen, L.; Machiels, B.; Kleinjans, J.; Kenis, G.; van den Hove, D.; Kim, M.O.; Boks, M.P.M.; et al. Circulating Serum MicroRNAs as Potential Diagnostic Biomarkers of Posttraumatic Stress Disorder: A Pilot Study. Front. Genet. 2019, 10, 1042. [Google Scholar] [CrossRef]
66. Balakathiresan, N.S.; Chandran, R.; Bhomia, M.; Jia, M.; Li, H.; Maheshwari, R.K. Serum and amygdala microRNA signatures of posttraumatic stress: Fear correlation and biomarker potential. J. Psychiatr Res. 2014, 57, 65–73. [Google Scholar] [CrossRef]
67. Hughes, K.C.; Shin, L.M. Functional neuroimaging studies of post-traumatic stress disorder. Expert Rev. Neurother. 2011, 11, 275–285. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
68. Morgan, C.A., 3rd; Rasmusson, A.M.; Winters, B.; Hauger, R.L.; Morgan, J.; Hazlett, G.; Southwick, S. Trauma exposure rather than posttraumatic stress disorder is associated with reduced baseline plasma neuropeptide-Y levels. Biol. Psychiatry 2003, 54, 1087–1091. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
69. Ursano, R.J.; Bell, C.; Eth, S.; Friedman, M.; Norwood, A.; Pfefferbaum, B.; Pynoos, J.D.; Zatzick, D.F.; Benedek, D.M.; McIntyre, J.S.; et al. Practice guideline for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder. Am. J. Psychiatry 2004, 161, 3–31. [Google Scholar]
70. Morland, L.A.; Greene, C.J.; Rosen, C.S.; Kuhn, E.; Hoffman, J.; Sloan, D.M. Telehealth and eHealth interventions for posttraumatic stress disorder. Curr. Opin. Psychol. 2017, 14, 102–108. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

71. Beck, J.S. Cognitive Behavior Therapy: Basics and Beyond; Guilford Publications: New York, NY, USA, 2020. [Google Scholar]
72. Forman-Hoffman, V.; Middleton, J.C.; Feltner, C.; Gaynes, B.N.; Weber, R.P.; Bann, C.; Viswanathan, M.; Lohr, K.N.; Baker, C.; Green, J. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. In Psychological and Pharmacological Treatments for Adults With Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review Update; Agency for Healthcare Research and Quality (US): Rockville, MD, USA, 2018. [Google Scholar]
73. Shapiro, F. Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR): Evaluation of controlled PTSD research. J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry 1996, 27, 209–218. [Google Scholar] [CrossRef]
74. Markowitz, J.C.; Petkova, E.; Neria, Y.; Van Meter, P.E.; Zhao, Y.; Hembree, E.; Lovell, K.; Biyanova, T.; Marshall, R.D. Is Exposure Necessary? A Randomized Clinical Trial of Interpersonal Psychotherapy for PTSD. Am. J. Psychiatry 2015, 172, 430–440. [Google Scholar] [CrossRef]
75. Davidson, J.; Pearlstein, T.; Londborg, P.; Brady, K.T.; Rothbaum, B.; Bell, J.; Maddock, R.; Hegel, M.T.; Farfel, G. Efficacy of sertraline in preventing relapse of posttraumatic stress disorder: Results of a 28-week double-blind, placebo-controlled study. Am. J. Psychiatry 2001, 158, 1974–1981. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
76. Stein, D.J.; Ipser, J.C.; Seedat, S. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). Cochrane Database Syst. Rev. 2006, 2006, Cd002795. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
77. Sullivan, G.M.; Neria, Y. Pharmacotherapy in post-traumatic stress disorder: Evidence from randomized controlled trials. Curr. Opin. Investig. Drugs 2009, 10, 35–45. [Google Scholar] [PubMed]
78. Davidson, J.; Baldwin, D.; Stein, D.J.; Kuper, E.; Benattia, I.; Ahmed, S.; Pedersen, R.; Musgnung, J. Treatment of posttraumatic stress disorder with venlafaxine extended release: A 6-month randomized controlled trial. Arch. Gen. Psychiatry 2006, 63, 1158–1165. [Google Scholar] [CrossRef]
79. Mohamed, S.; Rosenheck, R.A. Pharmacotherapy of PTSD in the U.S. Department of Veterans Affairs: Diagnostic- and symptom-guided drug selection. J. Clin. Psychiatry 2008, 69, 959–965. [Google Scholar] [CrossRef]
80. Krystal, J.H.; Rosenheck, R.A.; Cramer, J.A.; Vessicchio, J.C.; Jones, K.M.; Vertrees, J.E.; Horney, R.A.; Huang, G.D.; Stock, C. Adjunctive risperidone treatment for antidepressant-resistant symptoms of chronic military service-related PTSD: A randomized trial. JAMA 2011, 306, 493–502. [Google Scholar] [CrossRef]
81. Villarreal, G.; Hamner, M.B.; Cañive, J.M.; Robert, S.; Calais, L.A.; Durklaski, V.; Zhai, Y.; Qualls, C. Efficacy of Quetiapine Monotherapy in Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. Am. J. Psychiatry 2016, 173, 1205–1212. [Google Scholar] [CrossRef]
82. Carey, P.; Suliman, S.; Ganesan, K.; Seedat, S.; Stein, D.J. Olanzapine monotherapy in posttraumatic stress disorder: Efficacy in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Hum. Psychopharmacol. 2012, 27, 386–391. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
83. Hudson, S.M.; Whiteside, T.E.; Lorenz, R.A.; Wargo, K.A. Prazosin for the treatment of nightmares related to posttraumatic stress disorder: A review of the literature. Prim. Care Companion CNS Disord. 2012, 14, 27120. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

84. Steenen, S.A.; van Wijk, A.J.; van der Heijden, G.J.; van Westrhenen, R.; de Lange, J.; de Jongh, A. Propranolol for the treatment of anxiety disorders: Systematic review and meta-analysis. J. Psychopharmacol. 2016, 30, 128–139. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
85. Rothbaum, B.O.; Price, M.; Jovanovic, T.; Norrholm, S.D.; Gerardi, M.; Dunlop, B.; Davis, M.; Bradley, B.; Duncan, E.J.; Rizzo, A.; et al. A randomized, double-blind evaluation of D-cycloserine or alprazolam combined with virtual reality exposure therapy for posttraumatic stress disorder in Iraq and Afghanistan War veterans. Am. J. Psychiatry 2014, 171, 640–648. [Google Scholar] [CrossRef]
86. Frijling, J.L. Preventing PTSD with oxytocin: Effects of oxytocin administration on fear neurocircuitry and PTSD symptom development in recently trauma-exposed individuals. Eur. J. Psychotraumatol. 2017, 8, 1302652. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
87. Debiec, J.; Ledoux, J.E. Disruption of reconsolidation but not consolidation of auditory fear conditioning by noradrenergic blockade in the amygdala. Neuroscience 2004, 129, 267–272. [Google Scholar] [CrossRef]
88. Rizzo, A.S.; Hartholt, A.; Mozgai, S. From Combat to COVID-19–Managing the Impact of Trauma Using Virtual Reality. J. Technol. Hum. Serv. 2021, 39, 314–347. [Google Scholar] [CrossRef]
89. Riper, H.; Andersson, G.; Christensen, H.; Cuijpers, P.; Lange, A.; Eysenbach, G. Theme issue on e-mental health: A growing field in internet research. J. Med. Internet Res. 2010, 12, e74. [Google Scholar] [CrossRef]
90. Wind, T.R.; Rijkeboer, M.; Andersson, G.; Riper, H. The COVID-19 pandemic: The 'black swan' for mental health care and a turning point for e-health. Internet Interv. 2020, 20, 100317. [Google Scholar] [CrossRef]
91. Bakker, A.; Riper, H.; Olff, M. E-health applications in the field of traumatic stress. Eur. J. Psychotraumatol. 2020, 11, 1762317. [Google Scholar] [CrossRef]
92. Rizzo, A.S.; Hartholt, A.; Mozgai, S. From Combat to COVID-19–Managing the Impact of Trauma Using Virtual Reality. J. Technol. Hum. Serv. 2021, 39, 314–347. [Google Scholar] [CrossRef]
93. Yang, S.; Wynn, G.H.; Ursano, R.J. A Clinician's Guide to PTSD Biomarkers and Their Potential Future Use. Focus 2018, 16, 143–152. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
94. Felmingham, K.; Kemp, A.; Williams, L.; Das, P.; Hughes, G.; Peduto, A.; Bryant, R. Changes in anterior cingulate and amygdala after cognitive behavior therapy of posttraumatic stress disorder. Psychol. Sci. 2007, 18, 127–129. [Google Scholar] [CrossRef]
95. Bryant, R.A.; Felmingham, K.; Kemp, A.; Das, P.; Hughes, G.; Peduto, A.; Williams, L. Amygdala and ventral anterior cingulate activation predicts treatment response to cognitive behaviour therapy for post-traumatic stress disorder. Psychol. Med. 2008, 38, 555–561. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
96. Mushtaq, D.; Ali, A.; Margoob, M.A.; Murtaza, I.; Andrade, C. Association between serotonin transporter gene promoter-region polymorphism and 4- and 12-week treatment response to sertraline in posttraumatic stress disorder. J. Affect. Disord. 2012, 136, 955–962. [Google Scholar] [CrossRef]
97. Berger, W.; Mehra, A.; Lenoci, M.; Metzler, T.J.; Otte, C.; Tarasovsky, G.; Mellon, S.H.; Wolkowitz, O.M.; Marmar, C.R.; Neylan, T.C. Serum brain-derived neurotrophic factor predicts responses to escitalopram in chronic posttraumatic stress disorder. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2010, 34, 1279–1284. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

98. Trounson, A.; McDonald, C. Stem Cell Therapies in Clinical Trials: Progress and Challenges. Cell Stem Cell 2015, 17, 11–22. [Google Scholar] [CrossRef]
99. Huang, L.; Zhou, X.; Tang, S. Optimization of frequency-doubled Er-doped fiber laser for miniature multiphoton endoscopy. J. Biomed. Opt. 2018, 23, 126503. [Google Scholar] [CrossRef]
100. Takahashi, K.; Tanabe, K.; Ohnuki, M.; Narita, M.; Ichisaka, T.; Tomoda, K. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell 2007, 131, 861–872. [Google Scholar] [CrossRef]
101. Simonson, O.E.; Domogatskaya, A.; Volchkov, P.; Rodin, S. The safety of human pluripotent stem cells in clinical treatment. Ann. Med. 2015, 47, 370–380. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
102. Kefalopoulou, Z.; Politis, M.; Piccini, P.; Mencacci, N.; Bhatia, K.; Jahanshahi, M. Long-term clinical outcome of fetal cell transplantation for Parkinson disease: Two case reports. JAMA Neurol. 2014, 71, 83–87. [Google Scholar] [CrossRef]
103. Iwanami, A.; Kaneko, S.; Nakamura, M.; Kanemura, Y.; Mori, H.; Kobayashi, S. Transplantation of human neural stem cells for spinal cord injury in primates. J. Neurosci. Res. 2005, 80, 182–190. [Google Scholar] [CrossRef]
104. Kalladka, D.; Sinden, J.; Pollock, K.; Haig, C.; McLean, J.; Smith, W. Human neural stem cells in patients with chronic ischaemic stroke (PISCES): A phase 1, first-in-man study. Lancet 2016, 388, 787–796. [Google Scholar] [CrossRef]
105. Yang, Y.J.; Li, X.L.; Xue, Y.; Zhang, C.X.; Wang, Y.; Hu, X. Bone marrow cells differentiation into organ cells using stem cell therapy. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2016, 20, 2899–2907. [Google Scholar] [PubMed]
106. Lalu, M.M.; McIntyre, L.; Pugliese, C.; Fergusson, D.; Winston, B.W.; Marshall, J.C. Safety of cell therapy with mesenchymal stromal cells (SafeCell): A systematic review and meta-analysis of clinical trials. PLoS ONE 2012, 7, e47559. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
107. Giotakos, O. Neurobiology of emotional trauma. Psychiatriki 2020, 31, 162–171. [Google Scholar] [CrossRef]
108. Liu, Q.; Zhang, L.; Zhang, J. Induced pluripotent stem cell-derived neural progenitor cell transplantation promotes regeneration and functional recovery after post-traumatic stress disorder in rats. Biomed. Pharmacother. 2021, 133, 110981. [Google Scholar] [CrossRef]
109. Saur, L.; Baptista, P.P.; Bagatini, P.B.; Neves, L.T.; de Oliveira, R.M.; Vaz, S.P. Experimental Post-traumatic Stress Disorder Decreases Astrocyte Density and Changes Astrocytic Polarity in the CA1 Hippocampus of Male Rats. Neurochem. Res. 2016, 41, 892–904. [Google Scholar] [CrossRef]
110. Andero, R.; Ressler, K.J. Fear extinction and BDNF: Translating animal models of PTSD to the clinic. Genes Brain Behav. 2012, 11, 503–512. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
111. Tynan, R.J.; Beynon, S.B.; Hinwood, M.; Johnson, S.J.; Nilsson, M.; Woods, J.J. Chronic stress-induced disruption of the astrocyte network is driven by structural atrophy and not loss of astrocytes. Acta Neuropathol. 2013, 126, 75–91. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
112. Thelin, E.P.; Hall, C.E.; Tyzack, G.E.; Frostell, A.; Giorgi-Coll, S.; Alam, A. Delineating Astrocytic Cytokine Responses in a Human Stem Cell Model of Neural Trauma. J. Neurotrauma 2020, 37, 93–105. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
113. Neigh, G.N.; Ali, F.F. Co-morbidity of PTSD and immune system dysfunction: Opportunities for treatment. Curr. Opin. Pharmacol. 2016, 29, 104–110. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

114. Lorente, I.L.; Xie, Y.; Mazzitelli, J.A.; Hatanaka, E.A.; Cinkornpumin, J.; Miller, D.R. Patient-derived glial enriched progenitors repair functional deficits due to white matter stroke and vascular dementia in rodents. Sci. Transl. Med. 2021, 13, 102458. [Google Scholar]
115. Xuan, A.G.; Long, D.H.; Gu, H.G.; Yang, D.D.; Hong, L.P.; Leng, S.L. BDNF improves the effects of neural stem cells on the rat model of Alzheimer's disease with unilateral lesion of fimbria-fornix. Neurosci. Lett. 2008, 440, 331–335. [Google Scholar] [CrossRef]
116. Cohen, M.; Meir, T.; Klein, E.; Volpin, G.; Assaf, M.; Pollack, S. Cytokine Levels as Potential Biomarkers for Predicting the Development of Posttraumatic Stress Symptoms in Casualties of Accidents. Int. J. Psychiatry Med. 2011, 42, 117–131. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
117. Lopresti, A.L.; Drummond, P.D. Obesity and Psychiatric Disorders: Commonalities in Dysregulated Biological Pathways and their Implications for Treatment. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2013, 45, 92–99. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
118. O'Donovan, A.; Cohen, B.E.; Seal, K.H.; Bertenthal, D.; Margaretten, M.; Nishimi, K.; Neylan, T.C. Elevated Risk for Autoimmune Disorders in Iraq and Afghanistan Veterans with Posttraumatic Stress Disorder. Biol. Psychiatry 2015, 77, 365–374. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
119. Banks, W.A.; Kastin, A.J.; Broadwell, R.D. Passage of Cytokines Across the Blood-Brain Barrier. Neuroimmunomodulation 2017, 2, 241–248. [Google Scholar] [CrossRef]
120. Levkovitz, Y.; Fenchel, D.; Kaplan, Z.; Zohar, J.; Cohen, H. Early Post-Stressor Intervention with Minocycline, A Second-Generation Tetracycline, Attenuates Post-Traumatic Stress Response in an Animal Model of PTSD. Eur. Neuropsychopharmacol. 2015, 25, 124–132. [Google Scholar] [CrossRef]
121. Lee, B.; Sur, B.; Yeom, M.; Shim, I.; Lee, H.; Hahm, D.H. Effects of Systemic Administration of Ibuprofen on Stress Response in a Rat Model of Post-Traumatic Stress Disorder. Korean J. Physiol. Pharmacol. 2016, 20, 357–366. [Google Scholar] [CrossRef]
122. Ebenezer, P.J.; Wilson, C.B.; Wilson, L.D.; Nair, A.R. The Anti-Inflammatory Effects of Blueberries in an Animal Model of Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). PLoS ONE 2016, 11, e0160923. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
123. Quinones, M.M.; Maldonado, L.; Velazquez, B.; Porter, J.T. Candesartan Ameliorates Impaired Fear Extinction Induced by Innate Immune Activation. Brain Behav. Immun. 2016, 52, 169–177. [Google Scholar] [CrossRef]
124. Aerni, A.; Traber, R.; Hock, C.; Roozendaal, B.; Schelling, G.; Papassotiropoulos, A.; Nitsch, R.M.; Schnyder, U.; de Quervain, D.J.F. Low-Dose Cortisol for Symptoms of Posttraumatic Stress Disorder. Am. J. Psychiatry 2004, 161, 1488–1490. [Google Scholar] [CrossRef]
125. Lee, B.; Sur, B.; Yeom, M.; Shim, I.; Lee, H.; Hahm, D.H. Effects of Systemic Administration of Ibuprofen on Stress Response in a Rat Model of Post-Traumatic Stress Disorder. Korean J. Physiol. Pharmacol. 2016, 20, 357–366. [Google Scholar] [CrossRef]
126. Laacke, S., Mueller, R., Schomerus, G., & Salloch, S. (2021). Artificial intelligence, social media and depression. A new concept of health-related digital autonomy. The American Journal of Bioethics, 21(7), 4–20. [Google Scholar] [CrossRef]
127. Iyortsuun, N. K., Kim, S.-H., Jhon, M., Yang, H.-J., & Pant, S. (2023). A review of machine learning and deep learning approaches on mental health diagnosis. Healthcare, 11(3), 285. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

128. Leo, A. J., Schuelke, M. J., Hunt, D. M., Miller, J. P., Arean, P. A., & Cheng, A. L. (2022). Digital mental health intervention plus usual care compared with usual care only and usual care plus in-person psychological counseling for orthopedic patients with symptoms of depression or anxiety: Cohort study. JMIR Formative Research, 6(5), e36203. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
129. Tutun, S., Johnson, M. E., Ahmed, A., Albizri, A., Irgil, S., Yesilkaya, I., Ucar, E. N., Sengun, T., & Harfouche, A. (2022). An ai-based decision support system for predicting mental health disorders. Information Systems Frontiers, 25(3), 1261–1276. [Google Scholar] [CrossRef]
130. Park, A. H., Patel, H., Mirabelli, J., Eder, S. J., Steyrl, D., Lueger-Schuster, B., Scharnowski, F., O'Connor, C., Martin, P., Lanius, R. A., McKinnon, M. C., & Nicholson, A. A. (2023). Machine learning models predict PTSD severity and functional impairment: A personalized medicine approach for uncovering complex associations among heterogeneous symptom profiles. Psychological Trauma. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
131. Lombardero, A., Hansen, C. D., Richie, A. E., Campbell, D. G., & Joyce, A. W. (2019). A narrative review of the literature on insufficient sleep, insomnia, and health correlates in American Indian/Alaska native populations. Journal of Environmental and Public Health, 2019, 4306463. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
132. Zhang, Y., Wu, W., Toll, R. T., Naparstek, S., Maron-Katz, A., Watts, M., Gordon, J., Jeong, J., Astolfi, L., Shpigel, E., Longwell, P., Sarhadi, K., El-Said, D., Li, Y., Cooper, C., Chin-Fatt, C., Arns, M., Goodkind, M. S., Trivedi, M. H., … Etkin, A. (2020). Identification of psychiatric disorder subtypes from functional connectivity patterns in resting-state electroencephalography. Nature Biomedical Engineering, 5(4), 309–323. [Google Scholar] [CrossRef]
133. Panisch, L. S., & Hai, A. H. (2020). The effectiveness of using neurofeedback in the treatment of post-traumatic stress disorder: A systematic review. Trauma Violence Abuse, 21(3), 541–550. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
134. Zafari, H., Kosowan, L., Zulkernine, F., & Signer, A. (2021). Diagnosing post-traumatic stress disorder using electronic medical record data. Health Informatics Journal, 27(4), 14604582211053259. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
135. Marmar, C. R., Brown, A. D., Qian, M., Laska, E., Siegel, C., Li, M., Abu-Amara, D., Tsiartas, A., Richey, C., Smith, J., Knoth, B., & Vergyri, D. (2019). Speech-based markers for posttraumatic stress disorder in US veterans. Depress Anxiety, 36(7), 607–616. [Google Scholar] [CrossRef]
136. Low, D. M., Bentley, K. H., & Ghosh, S. S. (2020). Automated assessment of psychiatric disorders using speech: A systematic review. Laryngoscope Investigative Otolaryngology, 5(1), 96–116. [Google Scholar] [CrossRef]
137. Bertl, M., Ross, P., & Draheim, D. (2022b). A survey on AI and decision support systems in psychiatry-uncovering a dilemma. Expert Systems with Applications, 202, 117464. [Google Scholar] [CrossRef]
138. Garland, A. F., Jenveja, A. K., & Patterson, J. E. (2021). Psyberguide: A useful resource for mental health apps in primary care and beyond. Families, Systems, & Health, 39(1), 155–157. [Google Scholar] [CrossRef]
139. Davenport, N. D., & Werner, J. K. (2023). A randomized sham-controlled clinical trial of a novel wearable intervention for trauma-related nightmares in military veterans. Journal of Clinical Sleep Medicine, 19(2), 361–369. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

140. Shan, S., Liu, Y., & Tsai, S.-B. (2021). Blended teaching design of college students' mental health education course based on artificial intelligence flipped class. Mathematical Problems in Engineering, 2021, 6679732. [Google Scholar] [CrossRef]
141. Atomwise, A. P. (2024). AI is a viable alternative to high throughput screening: A 318-target study. Scientific Reports, 14(1), 7526. [Google Scholar] [CrossRef]
142. Stafford, K. A., Anderson, B. M., Sorenson, J., & van den Bedem, H. (2022). AtomNet PoseRanker: Enriching ligand pose quality for dynamic proteins in virtual high-throughput screens. Journal of Chemical Information and Modeling, 62(5), 1178–1189. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
143. Stahlschmidt, S. R., Ulfenborg, B., & Synnergren, J. (2022). Multimodal deep learning for biomedical data fusion: A review. Briefings in Bioinformatics, 23(2), bbab569. [Google Scholar] [CrossRef]