

الباب الخامس

السموم النازعة للميلين والسمية
العصبية المتأخرة

السموم النازعة للميلين (السموم الممرضة للميلين)

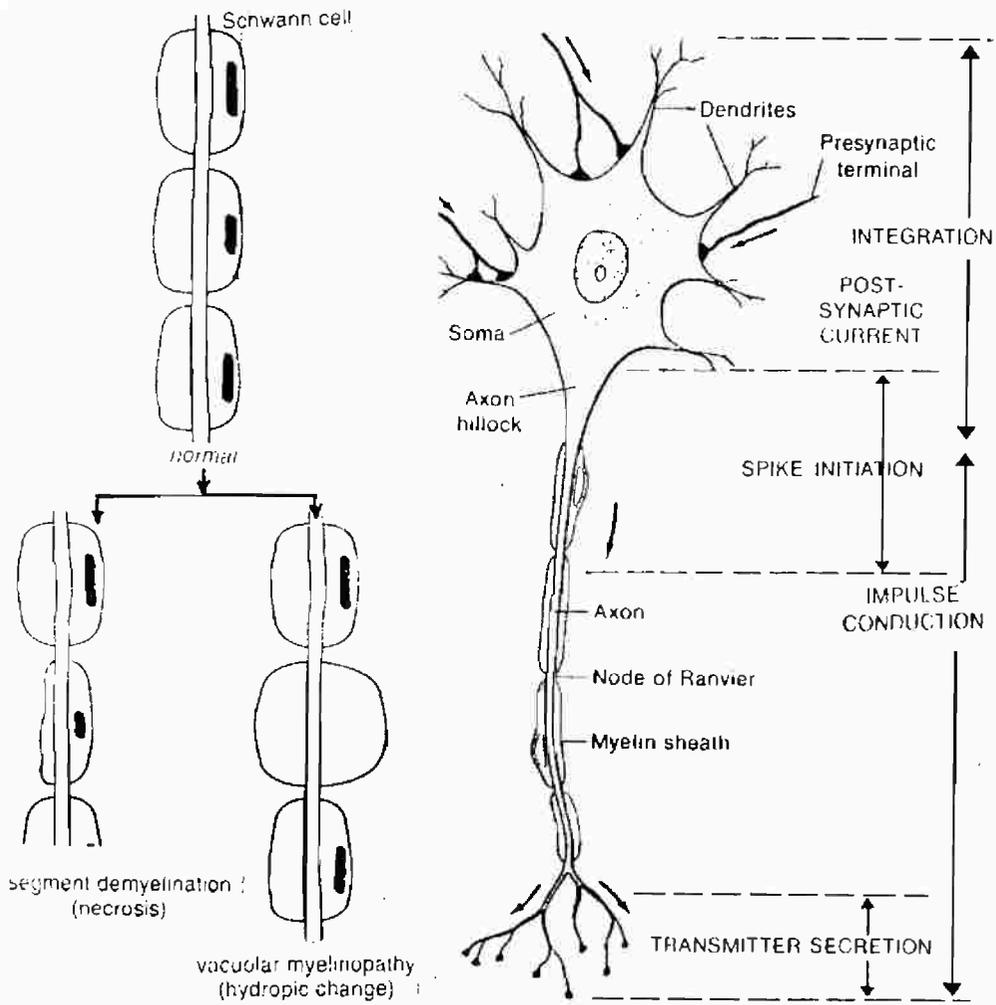
Demyelino toxins (Myelinopathy)

تغلف المحاور في الجهاز العصبي الطرفي (Peripheral Nervous System : PNS) بغلاف ميليني (Myeline sheath) يقطع (Interrupted) فقط بعقد رانفيه (Ranvier nodes) .

و هناك مجموعة كبيرة من المواد تؤثر اوليا على الغلاف الميليني والمعروفة بالسموم الميلينية (Myelino toxins) حيث تؤثر هذه السموم على الخلايا المسنولة عن تكوين الميلين : خلايا شوان (Schwann cells) . وعموما فانه بمجرد أن عملية نزع الميلين لم تتطور بعد ولم تتبع بغشاء المحور فان التوصيل لا يتوقف أو يسد تماما ولكنه ينخفض لأن فعل غلاف الميلين يتلاشى (diminished) ، شكل رقم (٥-١) .

والمحور المعزول (Insulated axon) يغلف بغلاف ثاني وهو الصفيحة العصبية (Neurilemma) وتتكون من خلايا شوان (Schwann cells) وهي خلايا لها نفس وظيفة خلايا أوليغودندروسيت في الجهاز العصبي المركزي (Central Nervous System: CNS) فهي غنية بالليبيدات وتقوم بالعزل الكهربائي (Electrical insulation) وربما يحتوى المحور الميليني على بضعة إلى عدة دسات من خلايا الميلين وكل صفيحه (Lamella) تتكون من طبقتين ثنائية الجزيء الليبيدي وبسمك ٣٥ أنجستروم ينهما طبقة بروتينية بسمك ٢٠-٣٠ أنجستروم .

والتلف الحادث لغلاف الميلين على سبيل المثال يحدث بالفوسفات العضوية ربما يوقف أو يسد (Block) توصيل النبضات العصبية مؤدية لشلل وضعف حسي (Sensory impairment) فالقعد في الغمد الميليني أو إزالة الميلين (Demyelination) يمكن وأن ينتج فعل سام مباشر (Direct toxic action) على تركيب الغشاء .



شكل رقم (٥-١) : مرض (علة) الميلين (Myelinopathy)

وعموماً تؤدي السموم النازعة للميلين لتلف الخلايا المكونة للميلين (ذبول خلايا الأوليجودندروسيت (Oligodendrocyte) أو تلف خلايا شوان بالجهاز العصبي الطرفي أو الذبول الطويلة للخلايا المتكون منها الميلين . كذلك فهناك مسببات أخرى لتلف الميلين تتضمن تثبيط أنزيم الكربونيك أنهيدريز (Carbonic anhydrase) وأنزيمات أخرى تتضمنها عملية النقل للأيونات والماء وتثبيط الأنزيمات المتضمنة في عملية الأكسدة الفوسفورية

مسببه نقص في مستوى الأدينوسين ترائى فوسفات والمستخدم للعديد من وظائف النقل والمسك المخلي للمعادن .

كذلك هناك العديد من أمثلة التوكسينات العصبية (Neurotoxins) و التي لها فعل مباشر على غلاف الميلين مثل العديد من حالات التسمم الناجمة عن ترائى إيثيلتين (Triethyltin) بفرنسا وهو أما مميت (Fatal) أو يسبب عدم المقدرة الدائمة عقب إستخدام مركب (Stalinon) وهي تجهيزه لمعاملة حب الشباب (acne) والملوثة بالتراى إيثيلتين.

كذلك لوحظت حالات وفاة كثيرة بين الأطفال المستخدمة لبودرة التلك والمحتوية على 6% هكسا كلورفين بدلا من 3% وسميتها الخلوية ناجمة عن عدم ازدواج تفاعل الفسفرة التأكسدية (Coupling of phosphooxidation reaction) ونزع الميلين ربما أيضا يكون نتيجة فعل مباشر على خلايا الأوليجو دندروسيات وخلايا شوان.

كذلك يلعب هذا الدور الرصاص بجانب التوكسينات العصبية و الذي يتداخل مع نقل أيونات الكالسيوم في خلايا شوان كذلك فمركب ترائى بلرانول (Triparanol) والمستخدم في العلاج كمنشط لتخليق الكوليستيرول له سمية نتيجة تأثيره المباشر على الغلاف الميليني الدهني.

و إزالة الميلين و الذي به الأديما والفقاقيع (blebs) و الذي يبين تطور الصفيحة الميلينية (Myelinic lamellae) سهل التتبع بالميكروسكوب الضوئي لأن الفقاقيع (blebs) تظهر كحويصلات كما بالشكل السابق .

أمثلة للسموم و الملوثات البيئية النازعة للميلين:

1- ترائى إيثيلين (Tri ethylene) :

حيث ينصب تأثيره على أنزيم ATP-ase بزوائد خلايا الجليا (Glia) ويسبب تغيير حاد في المادة البيضاء (White matter) وزيادة السائل بخلايا الجليا و إستسقاء بفرغات البروتوبلازم ثم إنحلال البروتوبلازم . كما يسبب إنقسام داخل الميلين بكل الجهاز العصبي (البصري) و إنفصال الميلين الداخلي وشدة تسفقه مع التهاب الأعصاب الطرفية .

٢- حمض أيزونيكوتين هيدرازيد (Iso- nicotine hydrazide : IHH) :

يسبب تغيرات حادة بالمادة البيضاء وهو ما يسمى بالإنحلال الأسفنجي (Extensive Spongy decay) وظهور فقاعات بزوائد خلايا الأسيتوسيت وتمدد بالفراغات خارج الخلايا المخية وكذلك يحدث فراغات بالمادة الرمادية (Grey matter) والأوليغو دندروسيت وتتسع ذيلها (dilateral axons) ثم تنفصل طبقة الميلين (Splitting myeline layer) يلي ذلك التهاب قوى بالأعصاب الطرفية (Peripheral neuropathy) ويمكن وقفها بتناول بيريدوكسين (Pyredoxine) ثم تلف في النواة الزيتونية السفلي (Inferior Olivary nucleus : IO) .

٣- هكسا كلورفين (Hexa chorophene) :

وغالبا ما يستخدم المركب كمضاد للبكتريا (Anti bacteria) و يسبب فجوات بالميلين والأعصاب ويفصوص المخ وقاعدته كما يعيق تخليق الميلين (Inhibit myeline synthesis) وربما يكون سبب عرقلة أزواج الفسفرة التأكسدية .

٤- الرصاص (Lead) :

يؤدي إلي التهاب الأعصاب الطرفية والقشرة المخية في صورة أرتشاح مخي لتورم القشرة المخية . ويعزى هذا نتيجة نزع الميلين أو تثبيط عملية تخليق الميلين . كذلك يؤدي إلي موت الخلايا الهرمية (Pyramid cells) مع تغيرات بخلايا شوان وضمور المحاور العصبية (مثل مركب حمض أيزونيكوتين هيدرازيد (INH) .
والجدول رقم (٥-١) التالي بين الصفات التشريحية المرضية للسمية العصبية للرصاص.

٥- الثاليوم (Thalium) :

يؤدي إلى إختلال الخطوة (Ataxia) ثم شلل بنسبة ١٠-١٥% مع ضعف القدمين وألم بالرأس لتلف خلايا القرن البطني (Ventral horn) وعقد الجذور

الظهرية (Dorsal root ganglia) والنخاع الشوكي مع انحلال ثانوي لأغلفة الميلين (Secondary Degeneration of axons) لمقدرة أيونات التالسيوم علي أن تحلل محل أيونات البوتاسيوم المنشط بأنزيم ATP-ase علاوة علي تخريب أغلفة الميلين و بالإضافة إلي انتفاخ الميتوكوندريا وفسادها .

جدول رقم (٥-١) : الصفات المرضية و التشريحية للتسمم العصبي

بالرصاص

الصفات التشريحية المميزة	السمية
يسبب المرض إجهاد (fatigue) وصداع و موت موضعي (تتركز) في القشرة (Cortex) و تلف بالأوعية الدموية مع اضطراب في ميزان الأحماض الأمينية و اوديما	١-مرض المخ (Encephalopathy)
في المراحل الأولى: تنبئة متأخر في مستوى توصيل الأعصاب الحركية بالبشر (Wristor foot drop) في المراحل المتقدمة: فساد محوري في الأعصاب المحركة مع إزالة ميلينية منقطعة (Segmental demyelination)	٢- مرض عصبي محيطي (peripheral neuropathy)
اضطراب في وظيفة الناقل وتعزى إلى التنافس مع نقل أيونات الكالسيوم والصوديوم	٣- السمية خارج الجسم (In-Vitro toxicity)

٦- التيلانيوم (Tellunium) :

تستقر جزيئاته داخل خلايا الجليا (Glia) و الليسوسومات و بالتعرض الطويل له ينتشر داخل المادة الرمادية (Grey matter) و يؤدي إلى ضعف العضلات (Muscle weakness) و عيوب سلوكية (Behavioral deficits). و إبطاء الفئران عليه مع الغذاء يؤدي لشلل هيلنج بالأطراف الخلفية (Hind leg paralysis) نتيجة إتهاب الأعصاب الطرفية (Peripheral neuropathy) لحدوث تلف في خلايا شوان و فقد الميلين . أما بالفئران الحوامل فيؤدي لتساع الرحم و عدم ظهور حالات الإجهاض مع الشلل.

٧- الثيامين (فيتامين ب١) و البيريثيامين (Thiamine & Pyriithiamin) :

كما في حالة مرض البيري-بيري (Beri-Beri induced polyneuropthy) و الناتج عن نقص الثيامين و المتداخل مع نشاط أنزيم كو كاربوكسلايز (Co-carboxylase)

٨-السيانيد (Cyanide) :

يؤثر السيانيد على المادة الرصاصية بالمخ في منطقة الهيبوكامبيس (HI) والقشرة الداخلية للمخ مع تلف القشرة الخارجية والمادة البيضاء .
كذلك يعوق أنزيم السيتوكروم أكسيداز فيسبب تسمم خلوي وهبوط الضغط. كما يؤدي إلى انخفاض تركيز الأنزيم بالمادة البيضاء.
و للسيانيد سمية متأخرة تحت ظروف معينة تمكنه من أحداث الأوكسيا

٩-أيسو نيازيد (Isoniazid) :

وهو عقار يستخدم كمضاد بكتيري شائع الإنتشار و الإستخدام في علاج مرضي السل .

١٠- السيانات(Cyanate):

١١-تراي إيثيل تين (Triethyltine):

١٢- داى فيثيريا توكسين (Diphtheria toxine) :

السمية العصبية المتأخرة (Delayed Neurotoxicity)

أشار العالم Mounter أثناء دراسته لتأثير بعض السموم الفوسفورية العضوية على إيقاف نشاط (تنشيط) أنزيمات التربسين (Trypsin) و الكيموتريسين (Chemotrypsin) و الأليستيريزات (Aliesterases) و أثرها الفعال في انتقال الأيونات عبر الغشاء لا تمثل طرق فعلها إلا من الناحية الفسيولوجية حيث لو حظ أن لبعض السموم تأثيرات عصبية سامة تستمر طويلا (Long Lasting effect) وتتمثل في الشلل نتيجة إلي ارتخاء العضلات (Muscle flaccid) بالأطراف الأمامية والخلفية (Fore & Hind limbs) وتحلل لأغلفة الميالين (Degeneration of Myelin sheath) علاوة علي تحلل المحاور الخاصة بالحبل العصبي والأعصاب الوركية (Sciatic nerve) أو النخاع (Medulla) وهو مماثل ما يحدث عن نقص الثيامين بالدجاج .

كما لو حظ عقب علاج المصابين بالسل الرنوي بمادة (Phospho crsoate) ظهور حالات شلل كذلك عقب تناول أصناف الزنجبيل الجاميكي ومستخلص البقدونس وزيت فول الصويا (بنسبة ٤%) يحدث شلل لاحتوائهم على الفوسفو كريزوات السابقة (تراهي أورثو كريزول فوسفات Tri Ortho cresol Phosphate : TOCP) وهي أساسا مادة مجهزة (Abortifacient) .

كذلك ظهرت نفس أعراض الشلل على عمال مصانع البلاستيك حيث تدخل هذه المادة في تجهيز مادة البولي فينيل كلوريد (PVC) لثوبانها في مذيبات البلاستيك و امتصاصها بأجسام العمال من خلال الأجزاء العارية من أجسامهم أو عند تداول (Handling) المعدات والمنتجات البلاستيكية .

و حديثا أثر ما يسمى بالتأثير العصبي المتأخر (Delayed Neurotoxicity Effect :DNTE) بالتدبيرات كالإنسان والدجاج ، حيث يبدأ الضرر بإزالة أغلفة الميالين (De myelination) حيث تتحلل المحاور (Axon degeneration) بدرجات متفاوتة بعد ٨- ١٠ يوم وتصبح بصورة حلقات

متورمة ثم تتحلل لحبيبات دقيقة وظهور محاور أعصاب طويلة (Long axons) بعد ١٠-١٥ يوم من التعرض لجرعة مفردة (Single dose) و بعد تأثر المحور والأغلفة الميلينية تبدأ الخلايا الخاصة بالألياف المتأثرة في الظهور وكذلك تظهر الخلايا الملتته الكبيرة بعد ١٢-١٤ يوم بينما لا تظهر الخلايا الرغوية (foam) إلا في اليوم العشرين وهو ما يسمى بالتغيرات الخلوية ، في حين لا تظهر بالخلايا العصبية بالحبل الشوكي أي تغيير حتى اليوم الخامس والثلاثين من التسمم ، أما جهاز جولجي فيتحطم خلال ثلاثة أسابيع من التسمم.

وتعد خلايا القرن الأمامي بالمنطقة القطنية بالحبل الشوكي أكثر تآثرا و تؤدي لتحلل الكروماتين (Chromatolysis) بالأطراف ثم يتجه للداخل ، فليس من الضروري أن تكون السموم المؤثرة على الأعصاب مناهضة لأنزيم الكولين استيريز ولكنها تكون مثبطات للعديد من الأستيريزات أو تتحول بالجسم لمثبطات حيث أشار جونسون لارتباط جزيئات مركب DFP الفسفوري العضوي بروابط تعاونية مع مواضع بالمخ والحبل العصبي مسببة مواضع ضرر كمواضع البروتين الموجود بالمخ و بتركيزات تقارب أنزيم الأسيتيل كولين حيث تحدث الفسفرة لبعض هذه المواضع المتخصصة بالمخ والمسممة بالأستيريزات العصبية (Neurotoxic esterase) ولوحظ أن التسمم العصبي المتأخر: الشلل المتأخر يحدث مع معظم السموم المحتوية على مجموعتان من (CCL₂) حتى عند استخدامها بمستوى تجريع أقل من المستوى السام ، كذلك السموم ذات التركيب البنائي (RO)₂P(O)X و الفوسفونات (RO)X و الفوسفينات (R)₂P(O)X تثبط بعض الأستيريزات التي لها علاقة بالسمية العصبية .

كذلك لو حظ أن معاملة الدجاج المسبقة بالفوسفينيل تعمل على حمايتها من ظهور التأثير العصبي المتأخر للعديد من السموم الكارباماتية العضوية (Carbamates) و السلفونيل كلوريد (Sulfonyl chloride) و الذي يتطلب تحليل إحدى روابط أسترات الفوسفوريك حتى تنتج مجموعة من حمض (mono submitted phosphoric مرتبطة بالبروتين ولا تظهر هذه المجموعة بعد التنشيط

حيث ثبت أخيراً أن الأستيريز المسئول عن التأخير هو إحدى الاستيريزات المقاومة لفعل البار اكسون بمخ الدجاج وليس له تأثير فسيولوجي حيث يقوم البروتين الكلى بالمساعدة على فسفرة الأستراتي ومن ثم تحدث الاستعادة التلقائية لنشاط الإستر المثبط .

وقد تشترك عدة أنواع مختلفة من الحيوانات كالجاموس و البقر والماعز) في حدوث تحلل ميليني (De myelination) لحدوث انهيار وتحلل بالغشاء الميليني بالعصب ولكنها تختلف في درجة استجابتها حيث كانت حالات التسمم بالجاموس أكثر من البقر وكانت النسبة أعلى بالذكور عن الإناث لنفس النوع كذلك كان للعمر تأثيراً فيمكن أحداث شلل وقتل الدجاج عمر سنتين ولا يمكن إحداثه بالدجاج الصغير، فلم تتأثر الطيور عمر سنة فكانت الجرعة ١ ملليجرام/كيلو جرام من وزن الجسم لمركب : داي ايزوبروبيل فوسفور فلوريدات (Di isopropyl phospho fluoridat) كافية لأحداث الشلل بالدجاج البالغ في حين فشلت في أحداثه مع الدجاج الصغير .

ولشرح ميكانيكية تأثير السمية العصبية المتأخرة لا بد من وجود نظرية تقي بشرح سبب ومظاهر التأخير في ظهور الأعراض السامة و الاختلافات بين الأنواع في الاستجابة والمراكز العالية التخصص الحادث بها الضرر الهستولوجي ولماذا تكون هذه المواد الفعالة كسموم عصبية ومناهضات لأنزيم الكولين أستيريز رغم وجود العديد من مناهضات الأنزيم الغير فعالة عصبياً .

ولم تظهر لأن نظرية تجيب على النقاط الأربع وما نشر ما هو إلا محاولات تشير بأن الضرر البيوكيميائي يحدث بسرعة عقب التسمم وتأخر الأعراض يرتبط بوجود مادة تمثيل تقل تدريجياً لإيقاف عمليات التمثيل ذاتها والمحدثة للضرر البيوكيميائي .

و للأستيل كولين دور في أحدث التأثير السام للعصب فأشار (Bloch) بأن فقد نشاط الأنزيم عند الصفيحة الحركية ربما يكون السبب في حدوث الشلل لكنه لم يشرح أسباب تأخير ظهوره كما أشار بأن المناطق الضارة هي المراكز العالية التخصص بالجهاز العصبي .

كذلك أشار Thompson بأن مركب (TOCP) يثبط فقط بأنزيم بيوتيريل كولين- أستيريز (Butryl Cholinesterase : Bu . Ch E) والمرتبطة بالمادة البيضاء ببعض مناطق المخ والحبل الشوكي حيث تحدث ظاهرة تحلل الميلين أى أن تنشيط هذا الأنزيم يسهم بطريقة ما فى إزالة الميلين فتتسبب الأنزيم بالبلازما والمخ والحبل الشوكي بالدجاج بمركب (TOCP) حيث أستمر نشاط الأنزيم منخفض لعشرة أيام بينما لم يتأثر أنزيم الأستيل كولين أستيريز .

كذلك ظهر تباين لتأثير المركب (TOCP) على أنزيم البيوتيريل كولين أستيريز (Bu Ch . E) بأنسجة الأنواع المختلفة فهو شديد التخصص للأنزيم فى مخيخ الإنسان والحبل الشوكي والعصب الوركي وأقل على نفس الأنسجة بالدجاج والأرانب وأقل على نفس الأنسجة بالفئران حتى مع التركيزات الكبيرة .

كذلك تتأثر بأكسدة الجلوكوز و البيروفات بمهروس المخ لأنزيم دوبامين أكسيداز (Dopamine Oxidase) والليثيناز (Lythinas) و السيغا لونيز (Cephalonase) بالمخ لم تتأثر بهذه المادة ، أما بالدجاج المسمم فإن نوعين من الأنزيمات هما اللذان فقدتا نشاطهما بدرجة مؤثرة وهما البيوتيريل كولين أستيريز والاليسستيريز (Allicterase) بالحبل الشوكي وأن الكولين أستيريز أكثر عرضة للتنشيط بدرجة أكبر من الاليسستيريز .

و بأفتراض أن فرض العالمين صحيح فإن أى مادة تسبب فقد نشاط أنزيم البيوتيريل كولين أستيريز هو المسئول عن التحلل الميليني وأن كل ملدة مناهضة له تكون سم عصبى ولكن أوضح أن بعض المناهضات المتخصصة على البيوتيريل كولين أستيريز غير فعالة كسموم عصبية .

وأظهرت الأبحاث الحديثة الدور المؤكد للفلورين بجزيئى السم الفوسفورى المؤكل حيث أشار إلى أن الضرر البيوكيميائى يأتى من أفراد الفلورين بالداخل فيسبب دورات تمثيلية وعليه يعتبر دور الكولين أستيريز دور أولى وليس رئيسى كما لوحظ .

كما لو حظ أن مركب (TOCP) يتداخل مع تخليق فيتامين هـ فيؤدى لنقص ملحوظ فى التوكوفيرول (Tocopherol) ببلازما الأرانب أى مناهضة لفعل الفيتامين و الذى لا يمنع تنشيط أنزيم البيوتيريل كولين أستيريز فلا

يحدث شلل بالدجاج مع مركب (TOCP) . وعند إعطاء التوكوفيرول مع مركب (TOCP) لدجاج يمتص المركب من الأمعاء ولا يمتص التوكوفيرول و باستمرار تعاطيهما فإن أنزيم البيوتريل كولين استيريز هو الوحيد الذى يثبط جزئياً ، أما الدجاج فلا تظهر عليه أعراض الشلل حتى الجرعة الثانية من مركب (TOCP) .

وهناك نوعان من السموم تتميز بأحداثها التأثير العصبي المتأخر وهى:

أ-مجموعة تراى آريل فوسفات (Try Aryl Phosphate) :

وهى مجموعة فعالة بتركيز يتراوح بين ٥٠ - ٢٠٠ ملج / كيلو جرام وتحدث تسمم حاد بسيط عند التركيزات المسببة للشلل ولا تظهر الأعراض الأولى لعدة أيام .

كما تحدث تنشيط أنزيمي بالدم والمخ ، جدول رقم (٥-٢) حيث تتساوى الجرعات المحدثة للشلل مع الجرعات المحدثة للموت .

ب-مجموعة الكيل فوسفات (Alkyl Phosphate) :

وهى مركبات شديدة الفاعلية عند تركيز يتراوح بين ٥ - ٢٥ ملج / كيلو جرام من وزن الجسم فهى مثبطات قوية للأنزيم داخل وخارج الجسم ، وتحدث تسمم حاد قوى عن هذه التركيزات ويمكن التغلب عليه بالأكسيمات و الأتروبيين .

وهنا تمر فترة كمون بدون أعراض ثم يحدث اضطراب قوى فى ظهور الأعراض فالشلل وعليه فتأثيرها المتأخر أقوى من المجموعة الأولى . والجرعات المحدثة للشلل أقل من الجرعات المحدثة للموت فالتأثير السام يحدث بكمية غير قاتلة بعد فترة أو بالحيوانات المتعاطاه لمواد متأينة كالأوكسيمات والأتروبيين . ويلاحظ أن الوضع أورشو يزيد من حدة التأثير:

أ- فالأستر الأحادي (Mono , O - ester) أكثر سمية من الأستر الأليفاتى و الذى بدوره أكثر سمية من الأستر الثلاثى .

ب- وجميع السموم والملوثات البيئية الأليكتروفيلية و السموم الفوسفورية العضوية المحدثة للتأثير العصبى تحتوى على الفلورين .

ج- مجاميع الأكيل المرتبطة بأستر أكسيجينى أو بالفوسفور مباشرة كالفوسفات الألكالويدية (أو الفوسفوكلوريدات ليس لها تركيز حرج .

د- لا بد من وجود أستر أكسيجينى وتعزى عدم السمية بالفوقورسفينات لذلك
 $(R)_2P(O)F$

هـ -إحتمال إحلال الأستر الأكسيجينى تحت ظروف معينة لمجموعة أمينو
ثنائية $(CH_3)_2N-CH_2OP(O)F$.

وعليه فبعض المركبات كما سبق يمكن وأن تحدث تأثيرات سامة عصبية للإنسان والثدييات تستمر لمدة طويلة كارتخاء عضلات الأطراف الأمامية والخلفية ثم شلل نتيجة تحلل أغلفة الميلين بمحاور الحبل العصبى والأعصاب الوركية والنخاع . وليس من الضرورى أن تتمتع هذه المركبات بقوة مناهضتها لأنزيم الكولين أستيريز لكنها تكون مثبطة للعديد من الأستيريزات أو تتحول داخل الجسم إلى مثبطات بينما تفشل خارج الجسم (In - vitro) فقد يرتبط جزء من الجرعة مع مركبات معينة بالمشخ والحبل العصبى كما أنها قد تحدث فسفرة لمواضع متخصصة فى مخ الدجاج ويمكن إيقاف الفسفرة بالفينيل أسيتات (PPA) حيث تتمثل الأعراض فى :

أ- تحلل الميلين بالأعصاب الوركية والحبل العصبى والنخاع وهو ما يماثل نقص الفيتامين بالدجاج سواء أكانت على الخلايا نفسها (Cytotoxic) أو لتداخلها فى عمليات تمثيل الميلين .

ب- تحلل المحاور العصبية : فتصبح متورمة فى صورة حلقات ثم تتحلل لجسيمات أو قد تكون فى صورة شرائح ويحدث التحلل بدرجة أكبر فى الألياف العصبية عن أجسام الخلايا العصبية .

ج- تغيرات خلوية : ظهور خلايا شوان (Schwonn) خلال أسبوع وظهور الخلايا الملتزمة الكبيرة فى هذه الألياف بعد أسبوعين وتلف خلايا القرن الأمامى فى المنطقة القطنية بالحبل الشوكى فيتحلل كروماتين الأطراف ثم يتجه للداخل .

جدول رقم (٥-٢) : الإستبدالات المؤدية لظهور التأثير العصبي المتأخر

جرعة ملح/كح	(R1O)(R2O)P(O)F	جرعة ملح/كح	تراي أريل فوسفات
٣٠	ميثوكسي ، ميثوكسي	٢٥	أورثو ميثيل ، أورثو ميثيل ، أورثو ميثيل
٠,٧٥	إيثوكسي ، إيثوكسي	٢٠٠	بارا ميثيل ، بارا ميثيل ، بارا ميثيل
٠,٢٥	بروبوكسي ، بروبوكمسي	٥٠	أورثو ميثيل ، أورثو ميثيل ، ميتا ميثيل
٠,٣٠	أيزو بروبوكمسي ، أيزو بروبوكمسي	٥٠-٢٥	أورثو ميثيل ، أورثو ميثيل ، بارا ميثيل
٠,٥٠	بيوتوكسي ، بيوتوكسي	١٠٠	أورثو إيثيل ، أورثو إيثيل ، بارا ميثيل
١,٥٠	أيزو بيوتوكسي ، أيزو بيوتوكسي	١٠٠	أورثو-ن-بروبيل ، أورثو-ن-بروبيل ، بارا ميثيل
٢,٥٠	بنتاوكسي ، بنتاوكسي	٥٠٠	أورثو ميثيل ، فينيل ، فينيل
٢,٥٠	هكساتوكسي ، هكساتوكسي	٢٥	أورثو ميثيل ، بارا ميثيل ، بارا ميثيل
١,٠	إيثوكسي ، أكتيجين-ن-بروبيل	٢٥	أورثو ميثيل ، ميتا ميثيل ، ميتا ميثيل
١,٠	أيزو بروبوكمسي ، ميثوكسي	٥٠	أورثو إيثيل ، بارا ميثيل ، بارا ميثيل
١,٠	أيزو بروبوكمسي ، إيثوكسي	١٠٠	أورثو-ن-بروبيل ، بارا إيثيل ، بارا إيثيل
٣,٠	إيثوكسي ، ميثوكسي		
٣,٠	بيوتوكسي ، ميثوكسي		
٥,٠	ميثوكسي ، أيزو بروبوكمسي		
٣,٠	إيثوكسي ، ميثيل		
٣,٠	بيوتوكسي ، ميثيل		