



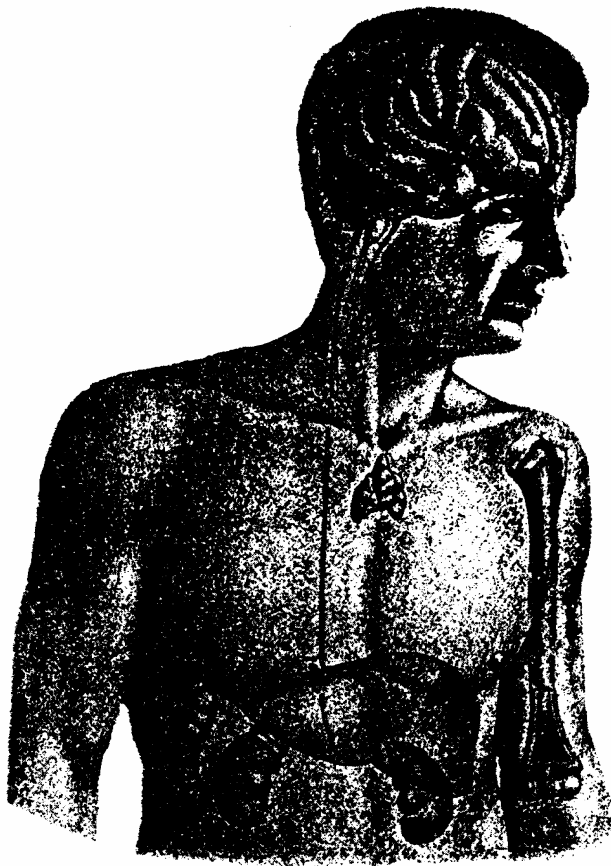
تأثیر متقابل ذهن و تن در بیماری

ترجمه: دکتر محمود بهزاد

«پاسخ‌های تن می‌توانند بر آمادگی ابتلای به بیماری و سیر آن اثر بگذارند».

جالب است که پژوهش در زمینه بیماری‌های عفونی و التهابی، از همان ابتدا، پزشکی قرن بیستم را به رد این اندیشه رهنمون شد که «ذهن بر بیماری‌های تنی اثر می‌کند» و اکنون پژوهش در این زمینه - از جمله تحقیقات آزمایشگاه ما و همکاران در «انستیتوی ملی تندرستی» - در جهت اثبات عکس آن است. ابزارهای جدید مولکولی فارماکولوژیک این امکان را به وجود آورده‌اند که شبکه ارتباطی پیچیده بین دستگاه ایمنی و مغز را بشناسیم. وجود این ارتباط به هر دو دستگاه امکان می‌دهد که پیوسته و به سرعت به یکدیگر پیام بفرستند و مغز به نوبه خود پیام‌های شیمیایی برای فرونشانی فعالیت سیستم ایمنی صادر کند. همین پیام‌های شیمیایی بر رفتار و پاسخ به استرس نیز اثر می‌کنند. گسیخته شدن این شبکه

ذهن و دستگاه ایمنی پیوسته و غالباً از مسیرهای معین به یکدیگر پیام می‌فرستند. این پیام رسانی نشان می‌دهد که چگونه حالت ذهنی بر تندرستی اثر می‌کند. این باور که ذهن (Mind) نقش مهمی در بیماری‌های تنی ایفا می‌کند به روزهای آغازین علم پزشکی باز می‌گردد. این که ذهن می‌تواند بر سیر بیماری اثر کند، از دوران یونان قدیم تا آغاز قرن بیستم مورد پذیرش پزشک و بیمار بوده و کاربرد این نظریه در درمان بیماری‌ها به نظر طبیعی می‌آمده است. پس از کشف آنتی‌بیوتیک‌ها نکته جدیدی مورد پذیرش قرار گرفت و آن این بود که درمان بیماری‌های عفونی، یا التهابی فقط نیاز به از بین بردن عامل آغازگر بیماری دارد. در جریان کشف آنتی‌بیوتیک‌ها و داروهای جدیدی که عفونت‌ها و بیماری‌های خاصی را درمان می‌کردند، این واقعیت کلاً بر پژوهشگران رشته پزشکی ناشناخته بود که



کالبدشناسی سیستم استرسی و ایمنی

پاسخ استرسی، اعصاب، مغز را به همه اعضا و بافت‌های بدن ارتباط می‌دهند. در موقعیت‌هایی که فرد دچار چالش می‌شود یا مورد تهدید قرار می‌گیرد، مغز به استرس پاسخ می‌دهد. در این پاسخ هورمونی دست اندر کار است که باعث آمادگی فیزیولوژیکی بدن می‌گردد و سیستم ایمنی را کنترل می‌کند. واحدهایی که در این پاسخ استرس نقش کلیدی دارند عبارتند از: هیپوتالاموس، لوکوس سیریلئوس در مغز و غده هیپوفیز و سیستم عصبی سمپاتیکی و غده‌های روی کلیه.

پاسخ ایمنی، سیستم ایمنی شامل شبکه‌ای است پراکنده، که به طور خودکار به هر چیزی که بدن را مورد تجاوز قرار می‌دهد، یا جدایی می‌افکند پاسخ می‌دهد. سلول‌های ایمنی که در مغز استخوان و گره‌های لنفی و طحال و تیموس به وجود می‌آیند با ترشح مولکول‌های کوچک پروتئینی با یکدیگر ارتباط برقرار می‌کنند. این پیکه‌های شیمیایی می‌توانند از طریق گردش خون یا مسیرهای عصبی، مثل آگوس و هسته «تراکتوس سولیتاریوس» پیامهایی به مغز بفرستند.

ارتباطی به هر طریق، خواه از راه وراثت و خواه مصرف دارو یا مواد سمی یا جراحی بر شدت بیماری‌هایی که این دو سیستم علیه آنها کار می‌کنند می‌افزاید: بیماری‌های عفونی، التهابی، خود ایمنی و بیماری‌های خلق و خوی همراه آنها.

اهمیت بالینی این یافته‌ها بسیار زیاد به نظر می‌رسد و این نوید را می‌دهد که این ردیف درمان‌ها در انواع مختلف اختلالات گسترش داده شوند. این که داروها در درمان اختلالات دستگاه عصبی کارآیی دارند امری شناخته شده بود ولی معلوم شده است که علیه بیماری‌های ایمنی کارآیی دارند و بالعکس. نیز کمکی است بر تأیید این باور عمومی که «حالت ذهنی ما می‌تواند بر نحوه مقاومت ما در برابر بیماری عفونی و التهابی و رهایی از آنها مؤثر باشد». (در بعضی از محیط‌های پزشکی این نظریه همچنان مردود است.)

سیستم پاسخ‌دهنده به استرس (سیستم استرسی) در مغز، در موقعیتهای تهدیدآمیز فعال می‌شود. سیستم ایمنی به‌طور خودکار به بیماری‌زها و مولکول‌های خارجی پاسخ می‌دهد. این دو سیستم پاسخگو، از وسایل اصلی حفظ ثبات اوضاع محیط داخلی بدن (هومئوستاز = Homeostases) بوده اثربخش قابل توجهی از دستگاه‌های سلولی بدن به‌کار آن اختصاص یافته است.

هنگامی که هومئوستاز دستخوش تغییر می‌شود یا مورد تهدید قرار می‌گیرد، سلسله پاسخ‌هایی مولکولی و سلولی و رفتاری وارد عمل می‌شوند تا با نیروی برهم زننده مقابله کنند و ثبات اوضاع محیط داخلی را باز گردانند. این پاسخها ممکن است برای یک مهاجم خاص یا یک استرس، اختصاصی باشند یا اگر مورد تهدید قرار گرفتن هومئوستاز از آستانه‌ای تجاوز کند، جنبه عمومی پیدا نماید. پاسخهای سازگار کننده می‌توانند خود به استرس‌زها تبدیل گردند و بیماری به بار آورند، ما اکنون درک راههایی را آغاز کرده‌ایم که مغز و سیستم ایمنی از آن راهها به یکدیگر وابسته‌اند و یکدیگر را تنظیم می‌کنند و بدی کنش آنها موجب بیماری می‌شود.

پاسخ استرسی تغییراتی را باعث می‌شود که بقای انسان را در موقعیتهای تهدیدآمیز یا دشوار تأمین می‌نماید. مثلاً وقتی با عاملی رو به رو می‌شویم که زندگی ما را تهدید می‌کند، پاسخ مغز به استرس آغاز می‌شود تا تمرکز هر چه بیشتر توجه و ترس، پاسخ «جنگ یا فرار» را تقویت کند و در عین حال مانع رفتارهایی شود (رفتار تغذیه و خواب و فعالیت جنسی) که ممکن است مانعی فوری برای بقا باشند. پاسخ به استرس نباید زیاده از حد یا ناکافی باشد، زیرا موجب اختلالات هوشیاری و اندیشه‌ای و احساسی

خواهد شد.

می‌سازد.

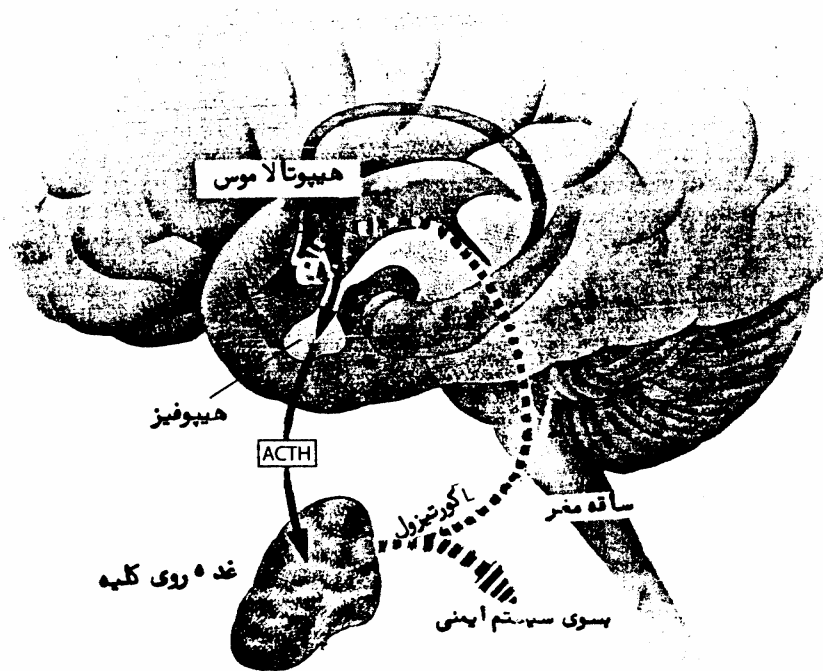
ولی دو سیستم ایمنی عبارت است از سد کردن ورود بیماری‌زاهای خارجی به درون بدن و شناختن و از بین بردن آنهایی که توانسته‌اند در بدن نفوذ کنند. نیز باید سموم خطرناک را خنثی کند و ترمیم بافت‌های آسیب دیده یا فرسوده را تسهیل نماید و سلول‌های ناهنجار را از بین ببرد. پاسخ‌های سیستم ایمنی آن چنان قوی‌اند که باید همواره تنظیم شوند تا بیش از اندازه یا کمتر از میزان لازم نبوده ولی مؤثر باشند. هنگامی که سیستم ایمنی زیر کنترل عوامل تنظیم قرار نداشته باشد بیماری‌های خودایمنی، التهابی یا سندروم کمبود ایمنی ظاهر می‌شوند.

کار سیستم ایمنی عبارت است از سد کردن ورود بیماری‌زاهای خارجی به درون بدن و شناختن و از بین بردن آنهایی که توانسته‌اند در بدن نفوذ کنند. نیز باید سموم خطرناک را خنثی کند و ترمیم بافت‌های آسیب دیده یا فرسوده را تسهیل نماید و سلول‌های ناهنجار را از بین ببرد. پاسخ‌های سیستم ایمنی آن چنان قوی‌اند که باید همواره تنظیم شوند تا بیش از اندازه یا کمتر از میزان لازم نبوده ولی مؤثر باشند. هنگامی که سیستم ایمنی زیر کنترل عوامل تنظیم قرار نداشته باشد بیماری‌های خودایمنی، التهابی یا سندروم کمبود ایمنی ظاهر می‌شوند.

ارتباط متقابل

هر دو سیستم برای برقراری ارتباط به «واسطه‌های شیمیایی» وابسته‌اند. مثلاً پیام‌هایی الکتریکی که در طول عصب سیر می‌کنند، در محل سیناپس بین نورونها به پیام‌های شیمیایی تبدیل می‌گردند. پیک‌هایی شیمیایی حاصل از سلول‌های ایمنی، نه تنها با دیگر بخش‌های سیستم ایمنی، بلکه با مغز و اعصاب ارتباط برقرار می‌کنند و مواد شیمیایی مترشح‌شده از سلول‌های عصبی، چون پیام‌های شیمیایی بر سلول‌های ایمنی اثر می‌کنند. هورمون‌ها با گردش خون به مغز می‌رسند و خود مغز نیز هورمون تولید می‌کند. در واقع مغز را می‌توان «پرکارترین غده درون ریز بدن به حساب آورد» زیرا چند

دو سیستم عصبی و ایمنی در وهله اول دارای سازمان متفاوت به نظر می‌رسند. مغز مانند یک شبکه تلفنی و یک مرکز فرماندهی به حساب می‌آید که پیام‌های الکتریکی را در مسیرهای ثابتی می‌فرستد و دریافت می‌دارد. سیستم ایمنی به عکس وضعی متمرکز ندارد و اعضایش (طحال و گره‌های لنفی و تیموس و مغز استخوانها) در سراسر بدن پراکنده‌اند. نظریه متداول این است که سیستم ایمنی از طریق گسیل داشتن سلول‌های ایمنی با گردش خون به جایگاه‌های جدید، به منظور رساندن پیام‌های خود یا انجام دیگر کنش‌ها ارتباط برقرار



محور «هیپوتالاموس - هیپوفیز - روی کلیه»

جزء اصلی پاسخ‌های «عصبی - غده‌های درون ریز» به استرس است. وقتی هیپوتالاموس تحریک می‌شود هورمون «آزاد کننده کورتیکوتروپین» (CRH) در سیستم باب هیپوفیز وارد می‌سازد. این سیستم، خون بخش قدامی هیپوفیز را تأمین می‌کند. CRH باعث تحریک هیپوفیز می‌شود (سهم‌های سیاه) تا ACTH در خون ترشح نماید. ACTH سبب می‌شود که غده روی کلیه «کورتیزول» - هورمون درجه اول استرس - ترشح کند تا بدن را آماده مقابله با وضع اضطراری نماید. ولی کورتیزول پاسخ‌های استرسی را تعدیل می‌نماید (سهم‌های خط چین) و این کار در نتیجه تأثیر بر هیپوتالاموس و جلوگیری از ترشح CRH انجام می‌گیرد. کورتیزول یک تنظیم کننده قوی کنشهای ایمنی نیز هست و با تأثیری که بر بسیاری از بخشهای سیستم ایمنی می‌گذارد آن را از واکنش بیش از حد لزوم و زیانبار به سلول‌ها و بافت‌های سالم باز می‌دارد.



ترشح CRH از هیپوتالاموس جلوگیری می‌کند. این یک حلقهٔ فیدبک ساده است که این بخش پاسخ استرسی را کنترل می‌کند. بنابراین CRH و کورتیزول پاسخهای تنظیم شدهٔ مغزی به استرس را با پاسخ‌های ایمنی مستقیماً مربوط می‌سازند.

نورون‌های ترشح‌کنندهٔ CRH در هیپوتالاموس، تارهایی عصبی به ناحیه‌های ساقهٔ مغز می‌فرستند که به تنظیم فعالیت سیستم عصبی سمپاتیکی کمک می‌کنند. نیز به ناحیهٔ موسوم به locus ceruleus ساقهٔ مغز تارهایی می‌فرستند. سیستم عصبی سمپاتیکی که به هنگام استرس به بدن تحرک می‌بخشد، نیز انشعابات ایمنی، مثلاً تیموس و گره‌های لنفی و طحال، می‌کند و به کنترل پاسخ‌های التهابی بدن کمک می‌نماید. تحریک ناحیهٔ «لوکوس سرولئوس» باعث برانگیختگی رفتاری استرس و تشدید هشجاری می‌گردد.

بادامه (Amygdala) احتمالاً برای بقای رفتارهایی مربوط به ترس اهمیت بیشتری دارد زیرا در آنجاست که درون ده‌های (Inputs) ناحیه‌های حسی مغز، به استرس‌زا یا غیر آن تغییر داده می‌شوند. نورون‌های ترشح‌کنندهٔ CRH در هستهٔ مرکزی بادامه تارهایی عصبی به هیپوتالاموس و «لوکوس سرولئوس» و دیگر

هورمون تولید می‌کند که هم بر مغز و هم بر بافت‌های سراسر بدن اثر می‌نمایند.

هورمون مهمی که هر دو سیستم در آن سهیم‌اند هورمون آزادکنندهٔ کورتیکوتروپین = CRH است. این هورمون در هیپوتالاموس و چند ناحیهٔ دیگر مغزی ساخته می‌شود و کارش این است که «پاسخهای استرسی و ایمنی را یکپارچه کند» هیپوتالاموس CRH را در مدار مخصوصی از گردش خون می‌ریزد و آن را به غدهٔ هیپوفیز، که در زیر مغز قرار دارد، می‌رساند و باعث می‌شود که غدهٔ هیپوفیز هورمون ادرنوکورتیکوتروپین = ACTH را در خون بریزد. ACTH به نوبهٔ خود غده‌های روی کلیه را به تولید کورتیزول وادار می‌سازد. کورتیزول بهترین هورمون پاسخ استرسی است.

کورتیزول یک هورمون استروئیدی است که بر سرعت و نیروی انقباض‌های قلب می‌افزاید و رگهای خونی را نسبت به اپی نفرین حساس می‌کند و بر بسیاری از کنشهای متابولیسمی - یعنی اعمالی که برای مقابله با موقعیت استرس‌زا به بدن کمک می‌کنند - اثر می‌نماید. از این گذشته کورتیزول یک عامل نیرومند تنظیم ایمنی و ضد التهاب است و نقش مهمی در پیشگیری از فعالیت زیاده از حد سیستم ایمنی، که برای بافت‌های آسیب دیده زیانبارند، ایفا می‌کند. کورتیزول از



بخش‌های ساقه مغز می‌فرستند. این نورون‌ها هدف‌های پیام‌هایی هستند که به وسیله سلول‌های ایمنی در جریان پاسخ ایمنی فرستاده می‌شوند. پیام‌های ایمنی با فعال ساختن نورون‌های ترشح‌کننده CRH نه تنها محدودیت پاسخ ایمنی ناشی از کورتیزول را از بین می‌برد بلکه باعث رفتارهایی نیز می‌شود که به بهبود یافتن از بیماری یا آسیب کمک می‌کنند. نورون‌های ترشح‌کننده CRH با ناحیه‌هایی از هیپوتالاموس در ارتباطند که رفتار غذا خوردن و تولید مثل را تنظیم می‌کند. از این گذشته سیستم‌های هورمونی و عصبی دیگری، مثل هورمون‌های «تیروئید» و «رشد» و «جنسی زنانه» و مسیرهای سمپاتیکی مربوط به بخش مرکزی غده روی کلیه وجود دارند که تأثیرات متقابل مغز و سیستم ایمنی بر یکدیگر را تحت نفوذ دارند.

پیام‌های سیستم ایمنی

پاسخ ایمنی مجموعه‌ای عالی و ظریف و هماهنگ از رویدادهای سلولی است که به قصد رها ساختن بدن از شر مواد خارجی، باکتریها و ویروس‌ها داده می‌شود. یکی از کشفیات مهم ایمنی‌شناسی معاصر این است که گلبول‌های سفید خون پروتئین‌های

کوچکی تولید می‌کنند.

که به صورتی غیر مستقیم پاسخ‌های بخش‌های دیگر سیستم ایمنی را به بیماری‌زاهای هماهنگ می‌کنند. مثلاً پروتئین موسوم به «اینترلوکین - ۱» به وسیله نوعی از گلبول‌های سفید ساخته می‌شود که «مونوسیت» یا «ماکروفاژ» نام دارند. اینترلوکین - ۱ خود نوع دیگری از گلبول‌های سفید به نام لنفوسیت را تحریک می‌نماید تا «اینترلوکین - ۲» تولید نماید. اینترلوکین - ۲ به نوبه خود باعث رشد لنفوسیت‌ها و تبدیل آنها به سلول‌های ایمنی بالغ می‌شود. بعضی از لنفوسیت‌های بالغ موسوم به سلول‌های پلازما (Plasma cells) پادتن‌هایی علیه عفونت تولید می‌کنند، حال آن که دیگر سلول‌های پلازما به نام لنفوسیت‌های سینتوتوکسیک مستقیماً ویروس‌ها را می‌کشند. اینترلوکین‌های دیگر واسطه فعال سازی آن دسته از سلول‌های ایمنی‌اند که دست اندر کار واکنش‌های آلرژیکی‌اند.

اینترلوکین‌ها را ابتدا بر اساس کنش آنها نامگذاری کرده‌اند: inter یعنی ارتباط دادن و Leukins یعنی گلبول‌های سفید با هم. اکنون معلوم شده است که اینترلوکین‌ها چون پیام‌های شیمیایی بین سلول‌های ایمنی و دیگر انواع سلول‌ها و اعضاء از جمله بخش‌هایی از مغز عمل



شیمیایی ثانوی از بافت مغز گرداگرد رگها شوند.

سیتوکین‌ها از راه‌های عصبی نیز می‌توانند به مغز پیام بفرستند مثلاً از راه عصب واگوس که به قلب و معده و روده باریک و دیگر احشای شکمی انشعاب می‌فرستند. تزریق «اینترلوکین - ۱» در حفره شکمی باعث فعال شدن هسته Tractus Solitarius می‌شود. این هسته ناحیه اصلی ساقه مغز برای دریافت پیام‌های حسی احشایی است.

قطع عصب واگوس فعالیت هسته تراکتوس به وسیله اینترلوکین - ۲، را سد می‌کند. ارسال پیام‌ها از مسیر نوروها سریع‌ترین مکانیسمی است - چند هزارم ثانیه - که سیتوکین‌ها به مغز پیام می‌رسانند.

فعال شدن مغز به وسیله سیتوکین‌هایی که از بخش‌های محیطی بدن می‌رسند، باعث ظهور رفتار پاسخ استرسی، مثل اضطراب و اجتناب احتیاط‌آمیز می‌شود که فرد را تا بهبود کامل وضع، از عامل زیانبار دور نگه می‌دارد. هر بیماری که به بیحالی سخت (Lethargy) و خواب آلودگی مفرط دچار شده باشد این سلسله پاسخ‌های ویژه موسوم به رفتار بیماری (Sickness behavior) را می‌شناسد.

نورونها و سلول‌های غیر عصبی مغز نیز

می‌کنند. از این رو نام جدید سیتوکین (Cytokin) بدانها داده شد. سیتوکین‌ها مولکول‌هایی زیست شناختی‌اند که سلول‌ها برای ارتباط با یکدیگر از آنها استفاده می‌کنند. هر سیتوکین یک مولکول پروتئین مشخص است که به وسیله ژن معینی کد می‌شود و نوعی سلول معین را هدف قرار می‌دهد. یک سیتوکین می‌تواند، بسته به وجود دیگر سیتوکین‌ها یا محرک‌ها و وضع جاری فعالیت‌های متابولیسمی، پاسخی را به راه اندازد یا مانع شود. این قابلیت تغییر به سیستم ایمنی امکان می‌دهد، اختصاصی‌ترین اعمال را برای حفظ ثبات محیط‌های موضعی سلولی و نهایتاً هومئوستاز انجام دهد.

سیتوکین‌های سیستم ایمنی بدن از چند راه می‌توانند به مغز پیام بفرستند. معمولاً یک سد خونی مغز دستگاه عصبی مرکزی را از ورود مولکول‌های خطرناک موجود در خون در امان نگه می‌دارد. ولی در جریان التهاب یا بیماری این سد نفوذپذیرتر می‌گردد و سیتوکین‌ها همراه مواد مغذی خون وارد مغز می‌شوند. از سوی دیگر بعضی از سیتوکین‌ها در همه حال از سد خونی عبور می‌کنند. اما سیتوکین‌ها نیاز ندارند از این سد عبور کنند تا مؤثر واقع شوند زیرا سیتوکین‌هایی که از دیواره رگهای خونی ترشح می‌شوند می‌توانند باعث آزاد شدن پیام‌های



سیتوکین‌های خاص خود را ترشح می‌کنند. سیتوکین‌های مغزی رشد و مرگ نورونها را تنظیم می‌کنند و نیز می‌توانند توسط سیستم ایمنی برای تحریک آزاد شدن CRH به کار گرفته شوند. سیستم سیتوکین «اینترلوکین - ۱» در مغز بهتر از همه شناخته شده است. هویت تمامی اجزای سازنده آن، از جمله گیرنده‌ها و آنتاگونیست‌های طبیعی آن، که با اینترلوکین - ۱ متحد می‌شوند و آن را از فعالیت باز می‌دارند، معلوم شده است. نقشه جایگاه‌های کالبد شناختی و سلولی مدار این «اینترلوکین - ۱» تهیه شده است و این دانش جدید به پژوهشگران کمک خواهد کرد تا داروهایی پیدا کنند که فعالیت این گونه مدارها و کنشهایی را که تنظیم می‌کنند تشدید نمایند یا سد کنند.

زیادی مقدار سیتوکین در مغز می‌تواند برای نورونها سمی باشد (Neurotoxic). وارد ساختن ژنهایی که سبب تولید زیاد سیتوکین‌ها می‌شوند در ژنوم موش از طریق مهندسی ژنتیک، اثرات «نورتوکسیکی» به بار می‌آورد، بعضی از علامات مرضی عصب شناختی ایدز در آدمی حاصل تولید اضافی سیتوکین‌ها در مغز است. ترازهای بالای «اینترلوکین - ۱» و دیگر سیتوکین‌ها در بافتهای مغزی بیماران مبتلا به ایدز پیدا شده‌اند که گرداگرد ماکروفاژهای غول

پیکری که به بافت مغزی هجوم می‌برند تمرکز یافته‌اند.

هر نوع گسیختگی ارتباط بین مغز و سیستم ایمنی، فرد را بیشتر مستعد بیماری‌های التهابی می‌کند و غالباً به افزایش شدت مشکلات ایمنی می‌انجامد و مثلاً حیواناتی که ارتباط بین «مغز - سیستم ایمنی» آنها را (از طریق جراحی یا دارو) قطع کرده‌اند بسیار مستعد ابتلای به مشکلات بیماری‌های التهابی و عفونی می‌شوند.

استعداد ابتلای به بیماری التهابی، که همراه پاسخ‌های نادرست دارای منشأ ژنتیکی باشد، در انواع مختلف حیوانات چون موش و جوجه مرغ دیده شده است ولی در آدمی مدارک مستقیم کمتری در این زمینه وجود دارد. مثلاً دودمان Lewis موش صحرایی به طور طبیعی استعداد ابتلای به بسیاری از بیماری‌های التهابی را دارد زیرا محور «هیپوتالاموس - هیپوفیز - روی کلیه» آن سخت مختل است و این اختلال از ترشح CRH در پاسخ به استرس، به مقدار زیاد می‌کاهد. به عکس دودمان Fischer موش صحرایی، که این محور در آن به مقدار زیاد CRH تولید می‌کند، نسبت به بیماری التهابی بسیار مقاوم است.

مدارک علت و معلولی مربوط به رابطه میان اختلال پاسخ به استرس و استعداد ابتلای به بیماری التهابی از فارماکولوژی و جراحی به

هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین و

افسردگی

اگر چه اثبات پاسخ‌های استرسی بدن در بیماری التهابی آدمی دشوار است، اما مدارک روزافزونی وجود دارند مبنی بر این که انواع گوناگون این بیماری، با اختلال محور «هیپوتالاموس-هیپوفیز-روی کلیه» و ترازهای ترشح کم CRH، که سرانجام به فعالیت بیشتر سیستم ایمنی می‌انجامد، همراهند. از این گذشته بیماران مبتلا به اختلال خلق و خوی (Atypical depression) نیز پاسخ‌های ناخوشایند به استرس می‌دهند و کنش CRH در آنها مختل است، در نتیجه موجب خواب آلودگی همیشگی، خستگی، افزایش خواب و خوراک و نهایتاً اضافه وزن بدن می‌شود.

بیماران مبتلا به دیگر بیماری‌هایی که خواب آلودگی و خستگی از مشخصات آنهاست، مثل «سندروم خستگی مزمن» و «فیبرومیالژیا» و «اختلال عاطفی ناشی از تغییر فصل» خصوصیات افسردگی و فعالیت زیاد سیستم ایمنی را نشان می‌دهند. فرد مبتلا به «سندروم خستگی مزمن» معمولاً دچار خواب آلودگی یا خستگی‌ای ناتوان کننده است که شش ماه یا بیشتر طول می‌کشد و هیچ گونه علامات مرضی، نیز تب، درد مفاصل و عضلات، آلرژی و

دست آمده‌اند. دخالت فارماکولوژیکی مانند درمان دارویی که گیرنده‌های کورتیزول را سد می‌کند، بیماری التهابی خود ایمنی را تشدید می‌نماید. تزریق مقدار کم کورتیزول به موشهای صحرایی مستعد بیماری التهابی، بر مقاومت آنها در برابر این بیماری می‌افزاید. مدارک قوی‌تر از جراحی به دست آمده‌اند چنانکه قطع غده هیپوفیز یا غده‌های روی کلیه موشهای صحرایی مقاوم به بیماری التهابی، آنها را بسیار مستعد ابتلای به بیماری می‌کند. تأییدات بیشتر از بررسی‌هایی به عمل آمده‌اند که در آنها بافت هیپوتالاموس موشهای صحرایی مقاوم به بیماری التهابی را به مغز موشهای صحرایی مستعد ابتلا، پیوند زده‌اند و دیده‌اند که مقاومت آنها نسبت به التهاب محیطی به صورتی چشمگیر زیاد شده است.

بررسی‌های روی حیوانات نمایانگر آنند که قطع پاسخ استرسی، پاسخ بدن را به بیماری التهابی تشدید می‌کند و احیای پاسخ استرسی استعداد ابتلا را کاهش می‌دهد. یکی از کاربردهای این یافته‌ها آن است که قطع ارتباط بین «مغز-سیستم ایمنی» با استفاده از عوامل التهاب‌زای سمی یا عفونی می‌تواند تغییراتی در پاسخ التهابی سیستم ایمنی به وجود آورد.

ترازهای بالای پادتن‌های ویروسی (از جمله ویروس «اِپشتاین بار») نشان نمی‌دهند.

بیماران مبتلا به «فیبرومیالژیا» از درد عضلات و مفاصل و اختلال خواب رنج می‌برند. اینها علامات مرضی شبیه علامات «ارتريت روماتويد» نه چندان سخت‌اند. هر دوی این بیماری‌ها همانند افسردگی غیر متعارف (Atypical) با خستگی عمومی همراهند. «اختلال عاطفی ناشی از تغییر فصل» که عموماً در زمستانها شایع می‌شود نیز همراه خواب آلودگی و خستگی و پرخوری و خواب مفرط بوده بسیاری از علامات مرضی آن شبیه علامات افسردگی غیر متعارف‌اند.

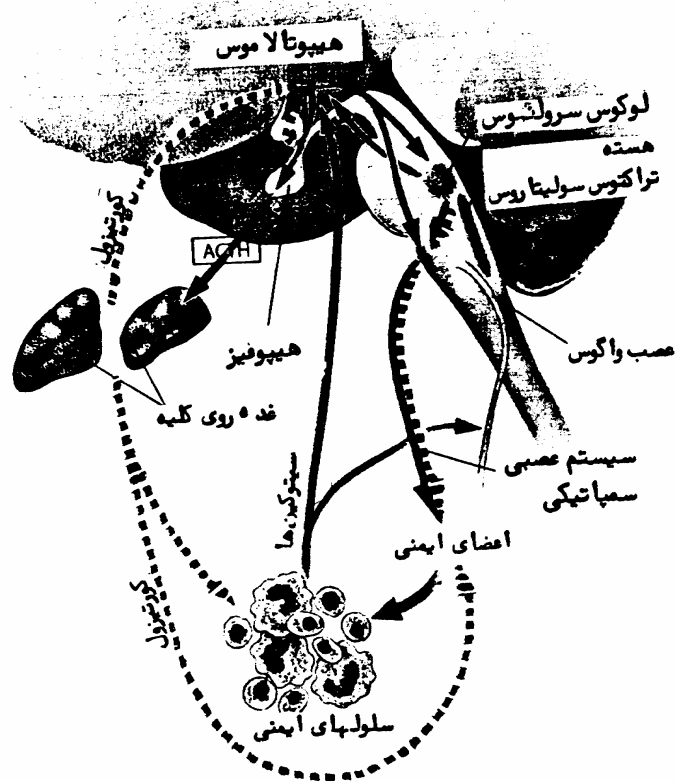
کمبود CRH می‌تواند در بیماری‌هایی باعث خواب آلودگی شود که مبتلا به «سندروم خستگی مزمن» اند. تزریق CRH به مبتلایان «سندروم خستگی مزمن» باعث تأخیر و کندی ترشح CRH به وسیله محور «هیپوتالاموس - هیپوفیز - روی کلیه» می‌شود. عین همین پاسخ نیز در بیماری‌هایی دیده می‌شود که هیپوتالاموس آنها آسیب دیده یا تومور داشته باشد. به هنگام کاهش CRH خستگی و فعالیت زیاد پاسخ ایمنی نیز حاصل می‌شود. تراز هورمون و پاسخهای بیماران مبتلا به «سندروم خستگی مزمن» بیانگر -ولی نه تأیید کننده- آن است که کنش محور

«هیپوتالاموس - هیپوفیز - روی کلیه» در آنها دچار اختلال شده است و نتیجه‌اش کاهش CRH و ترشح کورتیزول و افزایش فعالیت سیستم ایمنی است.

این یافته‌ها، بر روی هم، گویای آنند که بیمار دارای خصوصیات خستگی و افزایش فعالیت سیستم ایمنی، احتمالاً با داروهایی درمان می‌شوند که کار CRH را در مغز تقلید می‌کنند.

شکل متعارف افسردگی و مالیخولیا به عکس حالت عدم فعالیت و قطع اندیشه و احساسات نیست بلکه نمایانگر یک حالت سازمان یافته اضطراب است. اضطراب مالیخولیا عمدتاً درباره خویشتن است. بیماران مالیخولیایی احساس عجز و کمبود می‌کنند و از این نا امیدند که لیاقت انجام کار را فاقدند. بیماران مالیخولیایی مضطرب که از نظر روانشناسی و فیزیولوژی دچار تنش فراوانند، احساس آسیب‌پذیری نیز می‌کنند. این بیماران حالات بی‌تفاوتی را غالباً پیشگام رهایی یا آشفتگی تفسیر می‌نمایند.

بیماران مالیخولیایی تغییراتی در رفتارشان نشان می‌دهند که نمایانگر گرفتاری به تنش فیزیولوژیکی است. از خصوصیات آنها بی‌خوابی (معمولاً سحرگاه از خواب بیدار می‌شوند و بی‌اشتهایی کامل و بی‌توجهی به



تأثیر متقابل مغز و سیستم ایمنی بر یکدیگر

مغز و سیستم ایمنی می‌توانند یکدیگر را تحریک کنند (سهم‌های پُر) یا از کنش باز دارند (سهم‌های خط چین). سلول‌های ایمنی سیتوکین (پیام‌های شیمیایی) ترشح می‌کنند که هیپوتالاموس را از طریق جریان خون، یا از راه اعصاب دیگر جاهای بدن تحریک می‌نماید. هورمون CRH که از هیپوتالاموس ترشح می‌شود، محور «هیپوتالاموس - هیپوفیز - روی کلیه» را فعال می‌سازد.

CRH در حالی که بر ساقه مغز اثر می‌کند سیستم اعصاب سمپاتیکی را، که در اعضای سیستم ایمنی انشعاب دارد فعال می‌نماید و پاسخهای التهابی را در سراسر بدن تنظیم می‌کند. گسیخته شدن این ارتباط به هر صورت، موجب آمادگی بشری برای ابتلای به بیماری و مشکلات ایمنی می‌شود.

فعالیت جنسی دارند، زنان دچار اختلال قاعدگی می‌شوند) است. یکی از ناهنجاری‌های زیست شناختی، که فراوان در بیماران مالیخولیایی دیده می‌شود ترشح زیاد و مداوم کورتیزول است.

به منظور تعیین این که تراز بالای کورتیزول در بیماران مبتلا به «افسردگی کبیر» همراه قطع پاسخهای ایمنی است یا نه چند بررسی انجام داده‌اند. در بعضی از این بررسیها رابطه‌ای بین زیادی کورتیزول و قطع پاسخ‌های ایمنی یافته شد ولی در بعضی دیگر پیدا نشد. از آنجا که افسردگی می‌تواند انواع گوناگون علت‌های ذهنی و زیست شیمیایی داشته باشد، فقط معدودی از بیماران افسرده ممکن است گرفتار قطع پاسخهای ایمنی باشند.

ترشح زیاد کورتیزول در بیماران مالیخولیایی نتیجه ترشح زیاد CRH است که علت آن وجود نقصی در داخل هیپوتالاموس یا بالای آن است. بنابراین تظاهرات بالینی و زیست شیمیایی مالیخولیا، بازتاب پاسخی عمومی به استرس‌اند که از تأثیر ضد تنظیم در امان مانده و چنان‌اند که گویی در موضع «دایر» (همیشه فعال) گیر کرده‌اند.

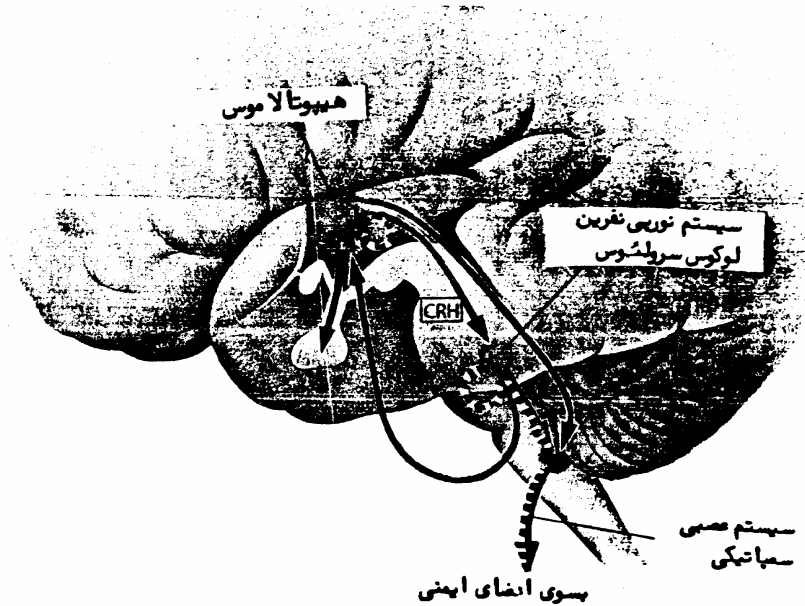
داروهای ضد افسردگی ۳ حلقه‌ای بر اجزای پاسخ استرسی از این نظم اثر می‌کنند که مالیخولیا همراه پاسخ مزمن به ترس است.

تجویز منظم، ضد افسردگی‌های ۳ حلقه‌ای (ایمپرامین)، اما به صورت حاد، به موشهای صحرایی، ترازهای پیشگامان CRH را در هیپوتالاموس آنها به صورتی چشمگیر کم می‌کند. وقتی ایمپرامین را به مدت دو ماه به افراد تندرستی که تراز کورتیزول آنها متعارف است تجویز می‌کنند، باعث کاهش تدریجی و مداوم ترشح CRH و دیگر کنشهای محور «هیپوتالاموس - هیپوفیز - روی کلیه» می‌شود و گویای آن است که اثر ذاتی ایمپرامین تنظیم ناقص اجزای پاسخ استرسی است.

افسردگی با بیماری‌های التهابی نیز همراه است. در حدود ۲۰٪ بیماران مبتلا به اتریت روماتوئید در جریان بیماریشان زمانی دچار افسردگی بالینی می‌شوند. پرسشنامه‌ای که پزشکان معمولاً در مورد تشخیص افسردگی پاسخ می‌دهند، در حدود ده پرسش دارد که تقریباً همیشه در مورد بیماران مبتلا به اتریت پاسخ مثبت داده می‌شوند.

استرس و بیماری

ارتباط بین یک بیماری التهابی و استرس، در گذشته، توسط پزشکان امری ثانویه و مربوط به «درد مزمن و ناتوان ساز بیماری» پنداشته می‌شد. کشف جدید دست اندرکار بودن



CRH و لوکوس سرولئوس و سیستم عصبی سمپاتیکی

CRH هیپوتالاموس تغییرات مهمی در زمینه استرس و التهاب به وجود می آورد که از راههای دیگری غیر از آزاد شدن کورتیزول از غده روی کلیه است. مسیرهایی که از نورونهای ترشح کننده CRH در هیپوتالاموس آغاز می شوند تا «لوکوس سرولئوس» در ساقه مغز گسترش می یابند. مسیر جداگانه از دیگر نورونهای هیپوتالاموس به ساقه مغز، بر فعالیت سیستم عصبی سمپاتیکی اثر می کنند که به تبدیل پاسخهای التهابی می انجامد و نیز فعالیت متابولیسمی و قلبی عروقی را تنظیم می نماید. «لوکوس سرولئوس» وقتی، CRH تحریک می شود باعث ظهور رفتار حفاظتی مثل هشجاری و ترس (سهم های سیاه) می گردد. «لوکوس سرولئوس» که به نوبه خود برای تولید مداوم CRH به هیپوتالاموس فیدبک می کند نیز بر سیستم عصبی سمپاتیکی اثر می نماید. فیدبک به نوبه خود بازداشت کردن فعالیت های CRH و «لوکوس سرولئوس» را تحت کنترل می گیرد.



پاسخهای ایمنی و استرسی، توضیحی در زمینه این که چرا بیماران می‌توانند مستعد هر دو بیماری التهابی و افسردگی باشند، به دست می‌دهد. عدم تنظیم هورمونی، که علت زیربنایی بیماری‌هایی التهابی و افسردگی است، بسته به این که محرک آشفته ساز پیش التهابی باشد یا استرس‌زای درونی، به یکی از آن دو بیماری می‌انجامد که می‌تواند توضیحی درباره این مسئله باشد که چرا کم و زیاد شدن افسردگی بیماران مبتلا به اتریت با گسترش التهاب تطبیق نمی‌کند.

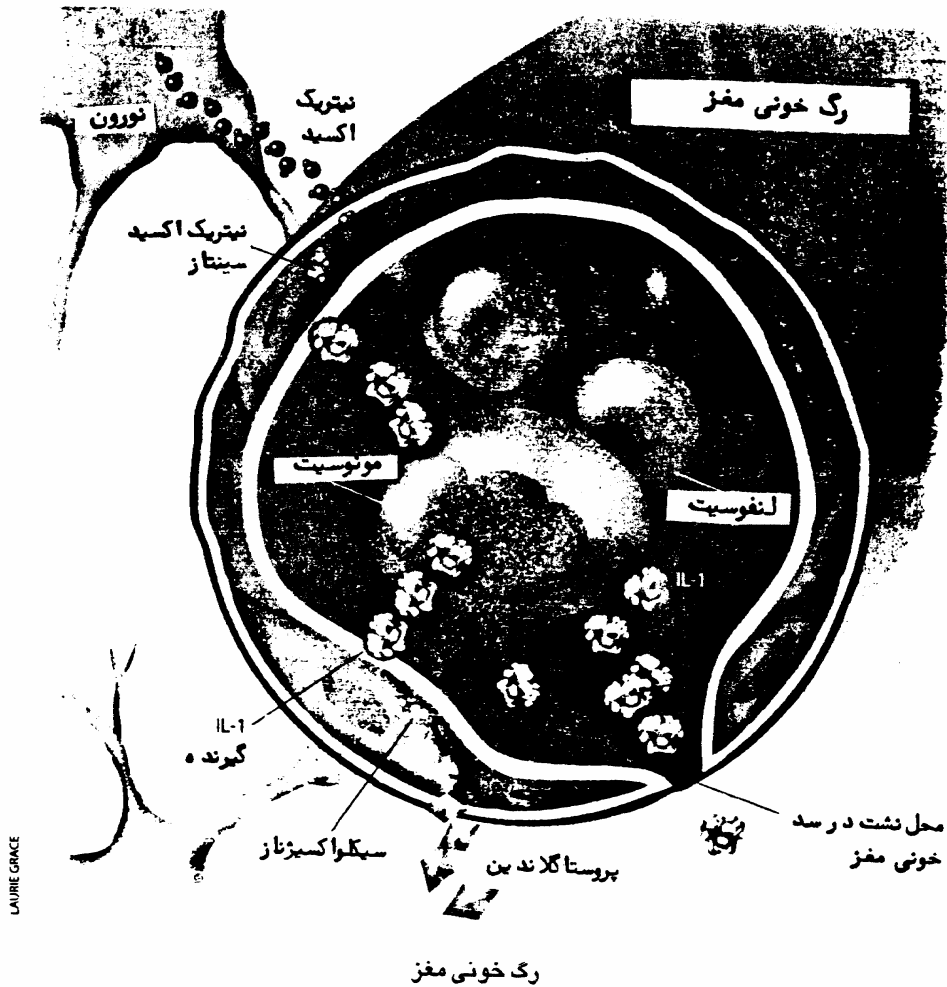
این باور عمومی که استرس باعث تشدید بیماری‌های التهابی می‌شود و کسب آرامش یا رفع عامل استرس‌زا موجب بهبود آن می‌گردد بی‌اساس نیست. تأثیر متقابل سیستم ایمنی و استرس بر یکدیگر و پاسخ هورمونی که مشترک بین آن دو است می‌تواند بیانگر این نکته باشد که تلاشهای آگاهانه در کاهش پاسخ دهی به استرس تا چه حد بر پاسخهای ایمنی مؤثرند.

این که چه مقدار از پاسخ دهی به استرس ارثی است و چه مقدار آن آگاهانه کنترل می‌شود، دانسته نیست. آستانه پاسخ استرسی تا حدودی به طور ژنتیکی تعیین می‌شود. رویدادی که از نظر فیزیولوژی برای یک نفر

بسیار استرس‌زا است، بسته به درجه واکنش پذیری هورمونی ژنتیکی ممکن است برای دیگری شدید نباشد. بنابراین درجه تأثیر استرس بر تشدید یا تسریع بیماری التهابی، هم به شدت استرس بستگی دارد و هم بر آستانه سیستم استرس.

استرس‌های روانشناختی می‌توانند بر درجه ابتلای یک فرد به بیماری‌های عفونی اثر کنند. تنظیم «سیستم ایمنی» به وسیله «سیستم عصبی - هورمونی» استرس، شالوده‌ای زیست شناختی برای درک چگونگی تأثیر استرس بر این بیماری‌ها فراهم می‌سازد. مدارکی به دست آمده‌اند مبنی بر این که استرس بر پاسخهای ایمنی انسان در برابر ویروسها و باکتریها اثر می‌گذارد. دانشجویان پزشکی که در جریان امتحان نهایی واکسن هپاتیت زده‌اند، کاملاً مصونیت پیدا نمی‌کنند. این یافته‌ها کاربردهای مهمی برای برنامه‌ریزی واکسیناسیون دارند. افرادی که در دوره استرس واکسن می‌زنند دفاع پادتنی کامل انجام نمی‌دهند.

از بررسیهای روی حیوانات مدارک بیشتری مبنی بر این که استرس بر سیر بیماری ویروسی و باکتریایی و شدت آن و شوک ناشی از حضور آنها یا سمی که در خون ترشح می‌کنند،



رگ خونی مغز

پیامهایی که از سیستم ایمنی، از راه جریان خون به مغز می‌رسند، می‌توانند مستقیم یا غیر مستقیم باشند. سلولهای ایمنی، مثل لنفوسیت‌ها پیکهای شیمیایی تولید می‌کنند. به نام «اینترلوکین - ۱» که معمولاً از سد خونی عبور نمی‌کند ولی بعضی از رگهای مغزی منافذی دارند که به مولکول «اینترلوکین - ۱» اجازه ورود به مغز می‌دهند. این مولکولها در مغز محور «هیپوتالاموس - هیپوفیز - روی کلیه» و دیگر سیستمهای نورونی را فعال می‌کنند. «اینترلوکین - ۱» با گیرنده‌های سلولهای پوششی داخلی رگهای خونی مغز پیوند می‌شود این پیوند می‌تواند باعث تولید آنزیمهایی در سلولها شود که نیتریک اکسید یا پروستاگلاندین تولید می‌کنند. این دو ماده در مغز نفوذ می‌کنند و مستقیماً بر نورونها اثر می‌نمایند.



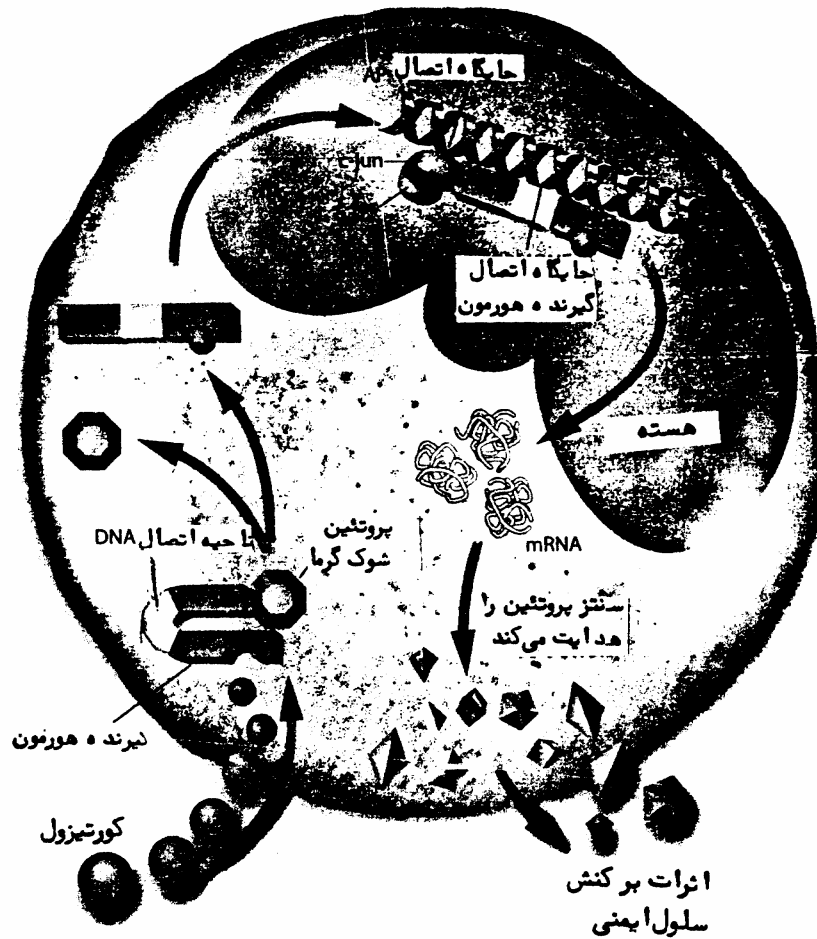
به دست آمده است. استرس در موشهای خانگی بر شدت عفونت آنفلوانزا می‌افزاید و نیز بر محور «هیپوتالاموس-هیپوفیز-روی کلیه» و دستگاه عصبی سمپاتیکی اثر می‌گذارد.

بررسیهای روی حیوانات این را نیز نشان داده‌اند که مکانیسمهای «عصبی-غدد درون ریز» می‌توانند نقش مشابهی در عفونتهای ناشی از دیگر ویروسها، مثل «ویروس کمبود ایمنی انسانی (HIV) ایفا کنند و برای درک مشاهدات بالینی مبنی بر این که استرس بر شدت سیر بیماری ایدز می‌افزاید، مکانیسمهایی ارائه می‌کند. استرس بر آمادگی موشهای خانگی برای ابتلای به عفونت ناشی از «میکوباکتری» - باکتری مؤلف سل - می‌افزاید. معلوم شده است که موشهای صحرائی در صورت سالم نبودن محور «هیپوتالاموس-هیپوفیز-روی کلیه» از اثرات مرگبار عفونت باکتری «سالمونلا» در امان می‌مانند. بالاخره کسب اطلاعات جدید در مورد تأثیر متقابل پاسخهای ایمنی و استرسی بر یکدیگر می‌تواند به حل این معما کمک کند که ایجاد «انعکاس شرطی» (Conditioning) در حیوانات می‌تواند بر پاسخ ایمنی آنها اثر بگذارد. Robert Adler و Nicolas Cohen از دانشگاه Rochester آبی را که به حیوان می‌دادند و حاوی ماده فرو نشاننده پاسخ ایمنی بود با ساکارین

شیرین کردند.

پس از مدتی ساکارین به تنهایی اثر دارو را در کاهش واکنش ایمنی به بار می‌آورد. استرس فقط فردی نیست بلکه در نتیجه تأثیر متقابل افراد بر یکدیگر، اجتماعی نیز می‌شود. تأثیر متقابل افراد اجتماع بر یکدیگر می‌تواند «استرس روان شناختی» را زیاد یا کم کند. در نتیجه بر پاسخهای هورمونی ما اثر بگذارد و این به نوبه خود می‌تواند باعث احیای پاسخهای ایمنی گردد. بنابراین استرس «روان شناختی اجتماعی» که تجربه می‌کنیم می‌تواند بر آمادگی ما برای ابتلای به بیماریهای التهابی و عفونی و سیر یک بیماری اثر بگذارد. مثلاً بررسیها نشان داده‌اند کسانی که بیش از دو ماه در معرض استرس‌های مزمن اجتماعی قرار گیرند، آمادگی بسیار برای ابتلای به زکام پیدا می‌کنند. دیگر بررسیها نشان داده‌اند که پاسخهای ایمنی بیمارانی که تحت مراقبت پرستار قرار می‌گیرد، مثل همسران افراد مبتلا به بیماری «آلزه‌ایمر» کم اثر می‌شوند. پاسخهای ایمنی زوجهایی که از زندگی با هم ناراضی‌اند و آنان که به ناچار از یکدیگر جدا شده‌اند نیز کاهش می‌یابد. زنان بیشتر احساس درماندگی می‌کنند و بیشتر استرس را تجربه می‌نمایند. از بررسی این‌گونه زوجها به این نتیجه دست یافته‌اند که

سلول ایمنی



سلول ایمنی

تغییر ژنتیکی فعالیت سلولهای ایمنی یکی از اثرات کورتیزول است. گیرنده‌های کورتیزول در سلولهای ایمنی تا می‌خورند و با پروتئین‌های Heat-shock (HSP) پیوند شده‌اند. وقتی کورتیزول وارد سلول می‌شود و به گیرنده متصل می‌گردد، پروتئین از آن جدا گشته و تاخوردگی‌های گیرنده باز می‌شوند. سپس گیرنده با DNA هسته پیوند می‌گردد و نسخه‌برداری «RNA پیک از آن» و تولید پروتئین را تغییر می‌دهد. پروتئین‌های حاصل، سلول را ترک می‌کنند و مستقیماً بر تولید سیتوکین لنفوسیت اثر می‌گذارند.

ترازهای هورمونهای استرس بالاترند و پاسخهای استرسی در زنان کمتر می شود ولی در شوهران بی تغییر می ماند. از سوی دیگر وجود «محیط اجتماعی حمایت کننده» از بیماران و «روان درمانی گروهی» بر پاسخهای ایمنی و مقاومت در برابر بیماریها - حتی سرطان - می افزاید. مثلاً زنان مبتلا به سرطان پستان که در طول بیماری خود مورد حمایت جدی اجتماعی قرار گیرند، عمری درازتر از زنانی می کنند که چنین حمایتی از آنان نمی شود.

راههای جدید درمان

قرنها استفاده از آسایشگاههای کوهستانی یا چشمه های آب گرم معدنی، تنها وسایل درمان بسیاری از بیماریهای مزمن بوده اند. شناخت جدید ارتباط میان مغز و سیستم ایمنی درباره این که چرا گاهی این درمانها سودمند واقع شده اند، توضیحی فیزیولوژیکی یافته است. گسیخته شدن این شبکه ارتباطی باعث افزایش آمادگی فرد به بیمار شدن می گردد و می تواند بیماری را بدتر کند. احیای این سیستم ارتباطی، چه از راه تجویز دارو چه از طریق به وجود آوردن اثرات آرام بخش آب گرم معدنی، می تواند نخستین گام در راه

بهبود باشد.

یک سود این یافته ها این است که داروهای روانگردان (Psychoactive) می توانند در بعضی از موارد برای درمان بیماریهای التهابی به کار روند و داروهایی که بر سیستم ایمنی مؤثرند در درمان بعضی از اختلالات روانی استفاده شوند. مدارک فزاینده ای وجود دارند مبنی بر این که بیش ما از خود و دیگران و نحوه برخورد با استرس ها و نیز ساختار ژنتیکی ما می تواند بر فعالیت های سیستم ایمنی مؤثر باشند. نیز مدارک خوبی در این زمینه به دست آمده اند که بیماریهای همراه التهاب مزمن، بر خلق و خوی یا بر تراز اضطراب فرد اثر قابل توجهی دارند. بالاخره این یافته ها بیانگر آنند که رده بندی بیماریها به تخصص های «بیماری های تنی» و «بیماری های روانی» و قایل شدن مرزهایی که ذهن و تن را از هم جدا می کنند، کاری ساختگی است.

منبع:

Mind - Body Interaction in Disease.
By: Esther M. Sternberg & Philip IV. Gold Scientific American , Special Issue : Mysteries of the Mind; March 1994.