اضطراب كرب ما بعد الصدمة والجهاز المناعي (الالتهاب كوسيط)

Post-traumatic stress disorder (PTSD) and the immune system (inflammation as an intermediary)

سارة بن لخضر [1] *،ياسين جابري [2].

[1] جامعة الحاج لخضر باتنة 1 (الجزائر)، الايميل sara.benlakhdar@univ-batna.dz

[2] جامعة الحاج لخضر باتنة 1 (الجزائر)، الايميل yacine.djabri@yahoo.com

تاريخ الاستلام: 16/ 2024/04 تاريخ القبول: 2025/05/06 تاريخ النشر: 2025/04/30

ملخص: يشير الإجهاد عموما الى قلق ناجم عن موقف ضاغط او استجابة طبيعية عائدة الى مواجهة تهديد محدد. وقد يتطور المفهوم تباعا للطريقة التي يستجيب بها الفرد تجاه الاجهاد، فهناك فرق في التعامل مع موقف ضاغط عابر وآخر عنيف ينجم عنه اضطراب كرب ما بعد الصدمة الذي يضم اعراضا نفسية وسلوكية و تغيرات فيزيولوجية تشمل تركيزات مرتفعة من علامات الالتهاب (البروتين التفاعلي C، والإنترلوكين -6، ومعامل نخر الورم α)،أيضا قد يظهر بعض الافراد ارتباطا بين PTSD و الحالات المرتبطة بالمناعة ، مثل الامراض القلبية الوعائية وامراض المناعة الذاتية كنتيجة لتغيرات التي تمس الجهاز المناعي وتحدث اضطرابا على مستوى الهرمونات القشرية (كورتيزول) ،هرمونات نخاع الكظر (الادرينالين، النورادرينالين) و الجهاز المناعي (تنشيط الخلايا اللمفاوية و فعاليتها في الدفاع عن الجسم) .من جهة أخرى تسهم بعض العوامل الأخرى مثل عبء الصدمة ، الجنس البيولوجي ، الخلفية الوراثية ، الظروف الأيضية ، ميكروبات الأمعاء ، في رفع الالتهاب المرتبط بـ PTSD، و الذي يؤثر على الدوائر العصبية وإشارات النقل العصبي ذات الصلة بالخوف والقلق وتنظيم الانفعال. وبالنظر إلى العلاقة المعقدة بين PTSD والجهاز المناعي، فان فهم التفاعلات المعقدة بينهما يعد أمرا ضروريا لاكتشاف الأدوات التشخيصية والعلاجية مستقبلا وبالتالي التعامل مع الجانب النفسي والعضوي. نحاول في هذا المقال توضيح الآليات المحتملة التي تربط PTSD والامراض المناعية الذاتية وكذا الآليات المناعية المحيطية(الالتهاب) وذلك بالاعتماد على نتائج الدراسات السابقة المعدة ضمن هذا الإطار.

الكلمات المفتاحية: الاجهاد 1 ؛ صدمة 2 ؛ كرب ما بعد الصدمة 3؛ الالتهاب 4؛ الامراض المناعية الذاتية 5

Abstract: Stress generally refers to anxiety caused by a compressor position or natural response due to a specific threat. The concept may evolve successively to the way an individual responds to stress. There is a difference in dealing with a transient stress situation and a violent one that results in post-traumatic stress disorder with psychological and behavioral symptoms and physiological changes that include high concentrations of inflammatory Markers. (reactive protein C, interleukin-6, Tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), also some individuals may show an association between PTSD and immune-related conditions, such as CVD and autoimmune diseases as a result of changes affecting the immune system and causing disorder at the level of cortical hormones (cortisol), adrenaline , noradrenaline and the immune system (activation of lymphocytes and their effectiveness in defending the body) On the other hand, some other factors, such as trauma burden, sex, genetic background, metabolic conditions, gut microbes, contribute to raising inflammation associated with PTSD, which affects neural circuits and neurotransmitters related to fear, anxiety and emotion regulation. Given the complex relationship between PTSD and the immune system, understanding the complex interactions between PTSD is necessary to detect diagnostic and therapeutic tools in the future and thus deal with.

Keywords: Stress 1; trauma 2; PTSD 3; inflammation 4; Autoimmune Diseases 5

المؤلف المرسل: سارة بن لخضر ،ياسين جابري

البريد الالكتروني:yacine.djabri@yahoo.com,sara.benlakhdar@univ-batna.dz

I –مقدمة:

الى وقت قريب توجهت العديد من الأبحاث و الدراسات النفسية الى التركيز على اضطراب كرب ما بعد الصدمة و آثاره النفسية بحيث اعتبر ان هذا الاضطراب ناجم و بشكل كبير عن الصدمات النفسية المتعرض لها تحديدا المتعلقة بالخدمة العسكرية او التعرض لهجومات إرهابية ، بحيث كان اضطراب كرب ما بعد الصدمة مرتبطا الى حد كبير بالرجال على اعتبار انهم الفئة الغالبة التي تخدم بالجيش، وصولا الى السنوات الأخيرة ، اين توسعت النظرة حول هذا الاضطراب و اتسعت الدراسات التي أصبحت تنظر الى السكان كافة على انهم عرضة لاضطراب كرب ما بعد الصدمة، من بين هذه الدراسات دراسة نشرت عام 2018 في مجلة الجمعية الطبية الأمريكية the Journal of the American Medical Association (JAMA) حول 106000 شخص في السويد تم تشخيصهم بالاضطرابات المرتبطة بالاجهاد-stress) related disorders) التي وجد خلالها الباحثون أن اضطراب كرب ما بعد الصدمة مرتبط بالتطور اللاحق لأمراض المناعة الذاتية مثل التهاب المفاصل الروماتويدي (rheumatoid arthritis) والصدفية (psoriasis) ومرض كرون (Crohn's disease) مرض السلياك (celiac disease). مع ذلك تلقت هذه الدراسة بعض النقد لاعتمادها على الملاحظة، لذلك لم يتم اثبات وجود علاقة سببية بين الإجهاد وأمراض المناعة الذاتية ، وأشارت الدراسة الى محظ ارتباط."من جهة أخرى اظهرت وجود فرصة متزايدة للإصابة بأمراض المناعة الذاتية لدى الأفراد الذين يظهرون اضطرابا مرتبطا بالإجهاد ، مثل اضطراب كرب ما بعد الصدمة. و اكدت على ضرورة إجراء بحث إضافي لإظهار العلاقة السببية ، و في هذا الشأن أوضح Neigh.في مراجعة عام 2022 أن العلاقة السببية بين اضطراب كرب ما بعد الصدمة والالتهاب قد تسير في كلا الاتجاهين .نظرا لأن الدماغ يتغير بالإجهاد وهو مسؤول عن تنسيق أنظمة الجسم المختلفة ، اذ يمكنه تغيير الطريقة التي تعمل بها هذه الأنظمة وقد أظهرت الأبحاث علامات رئيسية للإجهاد داخل الجسم.

(Wilson,2023)

تأثير الاجهاد على الجهاز المناعي:

يعد الجهاز المناعي جهاز جد حساس اتجاه الاجهاد، اذ يفرز الجسم اثناء المرور به احد الهرمونات الأساسية المرتبطة بالاجهاد "الكورتيزول cortisol "، و الذي يؤثر على الجهاز المناعي اذ يساعد بشكل عام على موازنة وظيفة المناعة. الا انه في حالات التعامل مع ضغط شديد فإنه قد يؤدي الى اضعاف الجهاز المناعي بسبب الهيمنة الدائمة لهرمون الكروتيزول ، و هو ما يؤدي إلى زيادة الالتهاب. و"يمكن أن تؤدي الزيادة في الالتهاب إلى مجموعة من الأمراض والاضطرابات، بما في ذلك الامراض المناعية الذاتية وأمراض القلب والسكري"، وفي هذا الشأن تحديدا اوضح ناي. ان الاضطراب الذي يطوره الجسم يكون في الاغلب اضطرابا ناشئا لتأثير العوامل الوراثية و التعرض السابق. و في حالة التعامل مع اضطراب كرب ما بعد الصدمة فان الجسم يكون امام عدد من التأثيرات الفيزيولوجية . اذ وجد الباحثون أن بعض الافراد الذين يعانون من اضطراب كرب ما بعد الصدمة يظهرون تراكيز مرتفعة من علامات الالتهاب مقارنة بالضوابط.بحيث تشمل علامات الالتهاب الرئيسية ما يلي:

- بروتين سي التفاعلي (C-reactive protein).
- إنترلوكين -6 ((interleukin-6 (IL-6)).
- عامل نخر الورم Tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) α.

(Washington,2023)

ومع ذلك قد يكون نظام الاستجابة للإجهاد (stress) هو العامل المفجر لأعراض المناعة الذاتية. بحيث يعمل الكورتيزول عادة (الرسول الأساسي للاستجابة لضغوط -كمثبط طبيعي للالتهاب.") و هو السبب الرئيس في أن الأطباء يصفون غالبا نظائر الكورتيزول الاصطناعية لعلاج الحالات الالتهابية" ، و يرى Neigh انه في حال كان درجة الاجهاد شديدة فإن الجسد سيعمل على الانطلاق في مقاومة الكورتيزول أو يقلل من انتاجه و عند حدوث هذا ، فقد يزيد الالتهاب بسبب نقص التثبيط الداخلي. و تعد هذه الزيادة في الالتهاب احد الأسباب الرئيسية التي يمكن ان تؤدي إلى الامراض المناعية الذاتية . مع ان الإجهاد قد لا يسبب في حد ذاته أمراض المناعة الذاتية ، فقد لاحظت سوزان سيجرستروم

(Suzanne Segerstrom) ، أستاذة و دكتوراه في علم النفس في جامعة كنتاكي. ان الافراد الذين يعدون الأكثر عرضة لمثل هذه الامراض هم الذين يمتلكون بالفعل استعداد وراثي للإجهاد ، او ان الاجهاد ذاته يطور لديهم مرض معين.

(Wilson,2023)

I.1-. اضطراب كرب ما بعد الصدمة والجهاز المناعي:

اضطراب كرب ما بعد الصدمة (PTSD) هو اضطراب نفسي منهك يتميز بإعادة التعرض لصدمة محددة وتجنب تذكر الصدمات والأعراض المفرطة التي تسبب تغيرات سلبية في الإدراك والمزاج والصحة الفسيولوجية. ويعد اضطراب كرب ما بعد الصدمة فريدًا من نوعه بالمقارنة مع الاضطرابات النفسية الأخرى، بحيث يتطلب التعرض للصدمات نوعا من التطور. على الرغم من أن أكثر من 70٪ من السكان يتعرضون لحدث مؤلم واحد على الأقل خلال حياتهم، الا انه ليس من الواضح سبب إصابة بعض الأفراد دون غيرهم باضطراب كرب ما بعد الصدمة، و نظرًا لارتفاع الأمراض المصاحبة للاضطرابات الالتهابية والأيضية مع اضطراب كرب ما بعد الصدمة فقد ركزت بعض الدراسات على إمكانية وجود مسببات ذات صلة بالمناعة أو عوامل التهابية لاضطراب كرب ما بعد الصدمة، بينما اقترح باحثون آخرون أن اضطراب كرب ما بعد الصدمة يعزز الالتهاب أو أن هناك علاقة ثنائية الاتجاه بين الاثنين .

(Katrinli, Oliveira, Felger, Michopoulos and Smith, 2022,2)

و يعود هذا الاهتمام بكرب ما بعد الصدمة و الالتهاب، الى الاثار النفسية الناجمة عنه و التي تجع المصابين به يعانون من مجموعة من الاعراض المتمثلة في أفكار و انفعالات مكثفة و مثيرة للقلق تتعلق بتجربتهم التي تستمر لفترة طويلة حتى بعد انتهاء الحدث الصادم ،إضافة الى إمكانية استرجاع صاحبها للحدث الصادم.و (استرجاع ذكريات الماضي او الكوابيس او الشعور بالحزن او الخوف او الغضب) ،كما قد يحس الأشخاص الذين يتعاملون مع كرب ما بعد الصدمة بالانفصال و الابتعاد عن الاخرين ، الى إمكانية تجنبهم للمواقف او الأشخاص او الأمكنة التي تذكرهم بالحدث الصادم،ايضا قد يسجلون ردود أفعال سلبية قوية تجاه أمور طبيعية مثل الضوضاء العالية او ملامسة عرضية او رائحة طبيعية (Taylor-Desir, 2022, 1)

وجميع هذه الأدلة تشير إلى وجود صلة بين اضطراب كرب ما بعد الصدمة (PTSD) والصحة البدنية. اذ يؤدي الإجهاد إلى ضعف الجهاز المناعي و زيادة قابلية التعرض للأمراض المناعة الذاتية مثل:

- **التهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis**
- **الذئبة الحمامية الجهازيةsystemic lupus erythematosus**
- **أمراض الأمعاء الالتهابية inflammatory bowel diseases**
- **التصلب المتعددmultiple sclerosis**

(Bookwalter, Roenfeldt, LeardMann, Kong, Riddle, Rull,2020,1)

I.2-العلاقة بين اضطراب كرب ما بعد الصدمة والالتهاب:

اتاحت دراسة الآليات الفسيولوجية المتعلقة بالإجهاد على نطاق واسع، التأكيد على ان التعرض للأحداث المؤلمة يمكن أن يؤدي إلى خلل في تنظيم محاور الأدرينالين والنخاع الودي the sympathetic adrenaline-medulla (SAM) و المحور الوطائي النخامي الكظري (HPA) hypothalamic-pituitary-adrenal بحيث اكتشف الباحثون الاختلافات المستمرة في محتوى الدراسات ،اضافة إلى إيقاعات إفراز الساعة البيولوجية غير الطبيعية للكورتيزول(abnormal circadian secretion rhythms of cortisol) ، لدى الأفراد الذين يحوزون استجابة قوية للإجهاد. كمنظم رئيسي للغدد الصماء يشارك في الاستجابات المناعية والبلغم، و قد يكون الكورتيزول عاملا مهما في ضعف المناعة البشريةو قد أظهرت دراسة حديثة أن جسم الإنسان قد يطور مقاومة مستقبلات الجلوكوكورتيكويد (GCR) glucocorticoid تحت التحفيز المستمر للإجهاد. وهو ما يؤدي إلى التهاب مزمن كامن في الجسم، والذي قد يعزز لاحقا تطور الأمراض الجسدية الرئيسية، مثل أمراض القلب والأوعية الدموية.

و قامت دراسات العلامات الحيوية Biomarker studies (**هي نوع من الدراسات الموجهة للبحث في المؤشرات و العلامات الحيوية و التي تهدف الى تطوير التشخيصات والعلاجات و الادوات و الأجهزة الطبية**) بتحليل المؤشرات المناعية المختلفة لدى المرضى الذين يعانون من اضطراب الإجهاد الصدمي (Traumatic stress disorder) ، وخاصة أولئك الذين يعانون من اضطراب كرب ما بعد الصدمة. على الرغم من أن النتائج غير متسقة إلى حد ما، فقد لاحظت معظم الدراسات تشوهات في المؤشرات المناعية لدى المرضى الذين يعانون من اضطراب كرب ما بعد الصدمة. بحيث اشارت هذه النتائج إلى تغير التوازن المناعي لدى مرضى اضطراب كرب ما بعد الصدمة. على وجه التحديد ، زادت مستويات البلازما من السيتوكينات الالتهابية(وهي نواقل كيميائية تدور عبر مجرى الدم لتنشيط جهاز المناعة لمحاربة فيروس أو ممرض بكتيري أو تعزيز الشفاء).

مثل IFN-γ و IL-6 و TNF-α و IL-17 ومستويات الدم من خلايا Th1 المحفزة للمناعة وخلايا Th17 الالتهابية ، مما يشير إلى وجود حالة التهابية ومع ذلك ،كان لهذه الدراسات عموما بعض أوجه القصور فقد أجريت معظمها على عدد صغير من مرضى اضطراب كرب ما بعد الصدمة ، مما يجعل النتائج غير حاسمة ويصعب تعميمها.

إضافة الى ان قياس العوامل الالتهابية المناعية يعد محدود. أيضا اعتمدت معظم الدراسات على تقييم مستويات السيتوكين cytokine فقط، مع تقييم عدد قليل منها لوظيفة خلايا الدم المناعية.

الى جانب وجود اختلافات كبيرة في الخلفية بين السكان واختلافات كبيرة في الخلفيات الجغرافية والاجتماعية والاقتصادية ، مما قد يؤثر على النتائج الكمية. واختلافات أخرى في أنواع ومدة الأحداث الصادمة. على سبيل المثال، الحروب مستمرة نسبيا ، في حين أن حوادث السيارات والزلازل والانفجارات البركانية عابرة ،وقد تم تشخيص معظم حالات اضطراب كرب ما بعد الصدمة المدرجة حديثا ، وبالتالي ، يتطلب الامر تحديد الآثار طويلة المدى لاضطراب الاجهاد الصدمي على الوظيفة الالتهابية .

وكتحليل منطقي تعد الأدلة قليلة فيما يتعلق بتأثير الصدمات والاضطرابات المرتبطة بالإجهاد على المؤشرات الحيوية للالتهاب العصبي. و لكون اضطراب كرب ما بعد الصدمة اضطرابا عقليا ناجم عن الصدمة. فانه من المعتقد على نطاق واسع أن آليته الرئيسية هي هبوط الخوف غير الطبيعي ، والذي ينطوي على خلل بيولوجي في منطقة دائرة الخوف في الدماغ.

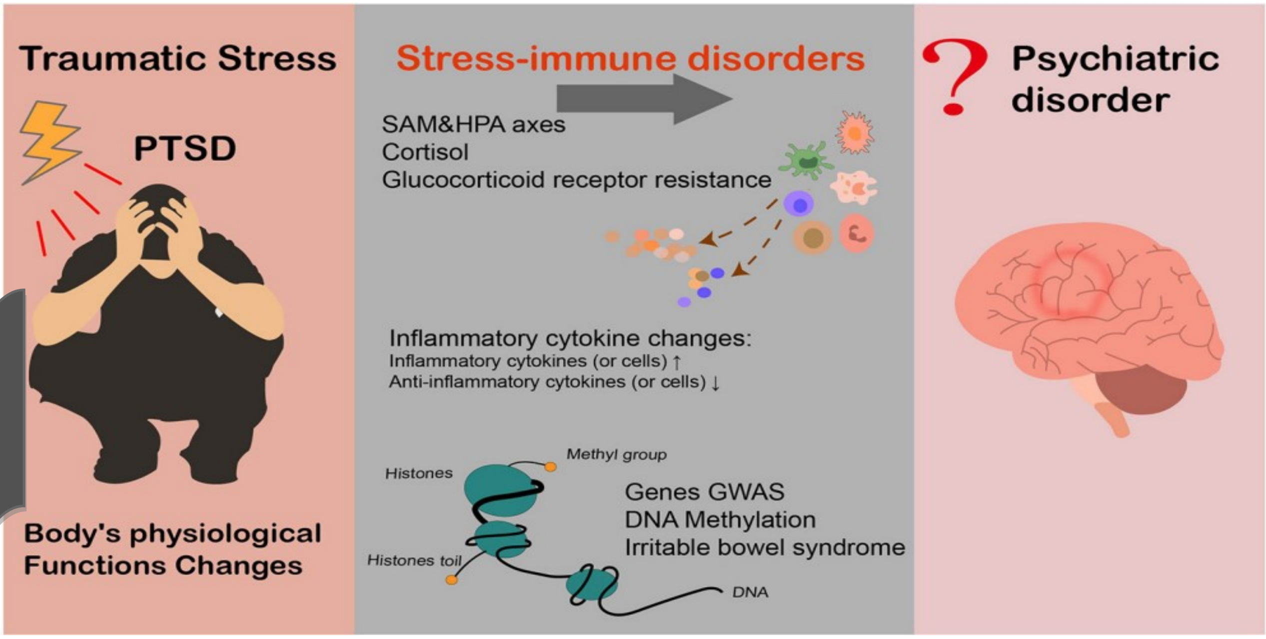
الى جانب ان الالتهاب العصبي قد يلعب بعد التعرض للإجهاد لفترة طويلة دورا رئيسيا في فقدان ذكريات الخوف الضعيفة. ومع ذلك ، تم العثور على تأثير اضطراب كرب ما بعد الصدمة على المؤشرات الحيوية للالتهاب العصبي ، بما في ذلك HMGB1 High Mobility Group Box 1 والمستقبلات الشبيهة ب Toll 4 و IL-1β و TNF-α ، بشكل رئيسي على النماذج الحيوانية. كما تم العثور على الأبحاث ذات الصلة حول المؤشرات الجزيئية للالتهاب العصبي الناجم عن الإجهاد في نموذج الفئران، والذي عد سمة محاكاة لاضطراب كرب ما بعد الصدمة.

وبناء عليه تستحق آثار الصدمات والاضطرابات المرتبطة بالإجهاد على المؤشرات الحيوية المحددة للالتهاب العصبي مزيدا من التحقيق و البحث الدقيق اكثر لفهم موجز مستقبلا.

خصوصا ان بعض الأدلة أظهرت آثار الصدمات والاضطرابات المرتبطة بالإجهاد على المؤشرات الحيوية للتنكس العصبي neurodegeneration (**التنكس العصبي يعد مكونا من كلمتين «العصبيneuro» في إشارة إلى الخلايا العصبية و «التنكس degeneration» تعبر عن الضرر التدريجي ويشير المصطلح طبيا الى عدد من الحالات التي تؤدي إلى فقدان بنية ووظيفة العصب**). أظهرت دراسات أخرى أن اضطراب كرب ما بعد الصدمة مرتبط بتراكم رواسب بيتا أميلويد (Aβ) وبروتين تاو والتي تسهم في التنكس العصبي (أشكال متعددة من الخرف). قد يصبح ضوء الخيوط العصبية الخارجية علامة حيوية محتملة للأعراض البعيدة بعد إصابة الدماغ الرضحية الخفيفة mild traumatic brain injury (**وتعد إصابات الدماغ الرضحية اصابات تنجم عن ضربة عنيفة أو هزة في الرأس أو الجسم. بحيث يمكن أن يتسبب الجسم الذي يمر عبر أنسجة المخ ، مثل رصاصة أو قطعة مكسورة من الجمجمة ، في إصابة الدماغ الرضحية ، و قد تؤثر إصابات الدماغ الرضحية الخفيفة على خلايا الدماغ مؤقتا. فيما يمكن ان تؤدي الخطيرة إلى كدمات وتمزق الأنسجة وتتسبب بنزيف او تخلف مضاعفات طويلة المدى وصولا الى الوفاة**).

(Sun,Qu, and Zhu,2021,3)

عنوان الشكل: العلاقة بين الالتهاب وكرب ما بعد الصدمة.



• **Traumatic stress** اجهاد صدمي • **PTSD** كرب مابعد الصدمة • **Body's physiological Functions changes** تغيرات الوظائف الفيزيولوجية	• **Stress–immune disorders** الاضطرابات المناعية المرتبطة بالاجهاد • **SAM & HPA axes** محاور • **Cortisol** الكورتيزول • **Glucocorticoids receptor resistance** مقاومة مستقبلات الجليكوكورتكويد • **Inflammatory cytokine changes** : تغيرات السيتوكين الالتهابية. • **Inflammatory cytokines (or celles)** السيتوكينات الالتهابية (او الخلية) • **Anti inflammatory cytokines (or cells)** السيتوكينات المضادة للالتهابات او (الخلايا) • **Histones** الهستونات • **Histones toil Gens "GWAS"** جتينات • **DNA Methylation** مثيلة الحمض النووي (تفاعل كيميائي في الجسم يضاف فيه جزيء صغير يسمى "مجموعة الميثيل (**methyl grou**)" إلى الحمض النووي .وذلك لتأثير على عمل بعض الجزيئات في الجسم.) **Irritable bowel syndrome** متلازمة القلون العصبي	**Psychaitric disorder** اضطراب نفسي؟

المصدر: (Sun,Qu, and Zhu,2021,3).

آليات متعددة لاضطراب كرب ما بعد الصدمة والخلل المناعي:

على الرغم من أن اضطراب كرب ما بعد الصدمة يرتبط بضعف المناعة، إلا أن الآليات الأساسية المساهمة في هذا الارتباط تبقى غير واضحة. فقد قام كل من ساندرو جاليا وزملاؤه عام 2010 بتحليل أكثر من 14000 جين باستخدام الحمض النووي لدى عينات دم 100 فرد من سكان ديترويت. للكشف عن مستويات مثيلة الحمض النووي غير العادية لدى الأشخاص الذين تم تشخيص إصابتهم باضطراب كرب ما بعد الصدمة (N = 23) ، والتي كانت أعلى بست إلى سبع مرات من أولئك الذين لا يعانون من اضطراب كرب ما بعد الصدمة (*N* = 77). و قد اعتبرت هذه الدراسة الاولى في اكشاف تأثير اضطراب كرب ما بعد الصدمة على الجهاز المناعي من منظور جيني. بحيث أظهر تحليل شامل آخر للوراثة الجينية أن التغيرات في مستويات الميثيل لبعض الجينات (إنترفيرون جاما، IFNG، و IL-12b) قد تكون مسؤولة عن الزيادة في السيتوكينات الالتهابية (مثل IL-12) لدى مرضى اضطراب كرب ما بعد الصدمة وبالمجمل تشير هذه البيانات إلى أن الأحداث المؤلمة قد تعطل جهاز المناعة عن طريق تغيير التعبير الجيني (E × G).

أيضا تم تقديم أدلة داعمة من خلال الدراسات الحديثة التي تشير إلى ارتباط اضطراب كرب ما بعد الصدمة بمتلازمة القولون العصبي **Irritable bowel syndrome** ، الذي يعد مرضا معدي معوي ومناعي ذاتي مرتبط بالإجهاد. أيضا قد يؤدي الإجهاد المبكر ،وخاصة اضطراب كرب ما بعد الصدمة ، إلى تغييرات دائمة في جينات GCR ، مما يرفع السيتوكينات الالتهابية مثل IL-6 و IFN-A في القولون العصبي ويعزز مقاومة GCR ، وبالتالي تضخيم التغيرات اللاجينية الأولية.

أخيرا أكدت التحليلات الأسرية والجينية مثل دراسات الارتباط على مستوى الجينوم (**genomewide association GWASs studies**) لمرضى اضطراب كرب ما بعد الصدمة الأساس الجيني لاضطراب الإجهاد الصدمي (Traumatic stress). على سبيل المثال أظهرت دراسات التوائم حول معدل وراثة اضطراب كرب ما بعد الصدمة أن 24-72٪ من خطر التعرض لاضطراب كرب ما بعد الصدمة يمكن تحديده من خلال العوامل الوراثية بمعدل وراثة أعلى بكثير لدى الاناث مقارنة بالذكور (2-3 مرات).

ولمتابعة النتائج الحديثة لاضطرابات المناعة الذاتية للإجهاد النفسي، فانه من المهم استكشاف دور العوامل الوراثية في الارتباط بين اضطراب الإجهاد النفسي واضطرابات المناعة الذاتية(psychiatric stressautoimmune) . فقد وجدت دراسات الارتباط على مستوى الجينوم GWASs السابقة أدلة مهمة على تعدد الجينات بين اضطراب كرب ما بعد الصدمة والتهاب المفاصل الروماتويدي (rheumatoid arthritis) والصدفية (psoriasis) واما على مستوى التعبير الجيني أظهرت تحليلات ارتباط التخصيب أن الفصام (مرض عقلي ذو تداخل وراثي مرتفع مع اضطراب كرب ما بعد الصدمة) والأمراض المناعية تظهر ظواهر عنقودية. علاوة على ذلك كشف التحليل الوظيفي لبيانات تسلسل النسخ بواسطة Bam et al. عن تعبير غير طبيعي للجينات المرتبطة بالالتهاب لدى مرضى اضطراب كرب ما بعد الصدمة، بالتوازي مع خلل الشبكة المناعية. وبشكل عام هناك ما يبرر إجراء مزيد من الدراسات للتحقيق في المكون الجيني المشترك للعلاقة بين الإجهاد والمناعة.

(Sun,and all,2021,4)

II – العلاقة بين محور HPA والجهاز العصبي اللاإرادي والالتهاب في اضطراب كرب ما بعد الصدمة

تشكل الاستجابة الغدية العصبية المجهدة للجهاز العصبي اللاإرادي (ANS) و المحور الوطائي النخامي الكظري (HPA) ، التي تنقل الإشارات إلى الأعضاء الطرفية والجهاز المناعي (كما نوضحه في الشكل اسفله) عند التعرض الحاد للإجهاد ،إفراز هرمون الكورتيكوتروفين (CRH) من منطقة ما تحت المهاد ، وبالتالي تنشيط محور HPA. والذي يؤدي الى ارتباط CRH بمستقبلاته على مستوى قشرة الغدة النخامية وتحرير هرمون قشر الكظر (ACTH) من الفص الامامي للغدة النخامية إلى الدورة الدموية الجهازية، مما يحفز تخليق الجلوكوكورتيكويد (المعروف بالكورتيزول لدى البشر) من قشرة الغدة الكظرية. بالمقابل يؤدي التعرض للإجهاد أيضا إلى تحفيز الجهاز العصبي الودي (SNS) لتحرير الكاتيكولامينات (الإبينفرين والنورادرينالين)، المسؤولة عن التغيرات الفسيولوجية، مثل زيادة معدل ضربات القلب وضغط الدم في شكل استجابة للنورادرينالين ليتم تعبئة الخلايا الوحيدة من نخاع العظم إلى المحيط،حيث تواجه الأنماط الجزيئية المرتبطة بالخطر danger-associated molecular patterns (DAMPs) ، إضافة الى تنشيط العامل النووي كابا بـ (NF-kB) بوساطة إنتاج السيتوكينات الالتهابية.

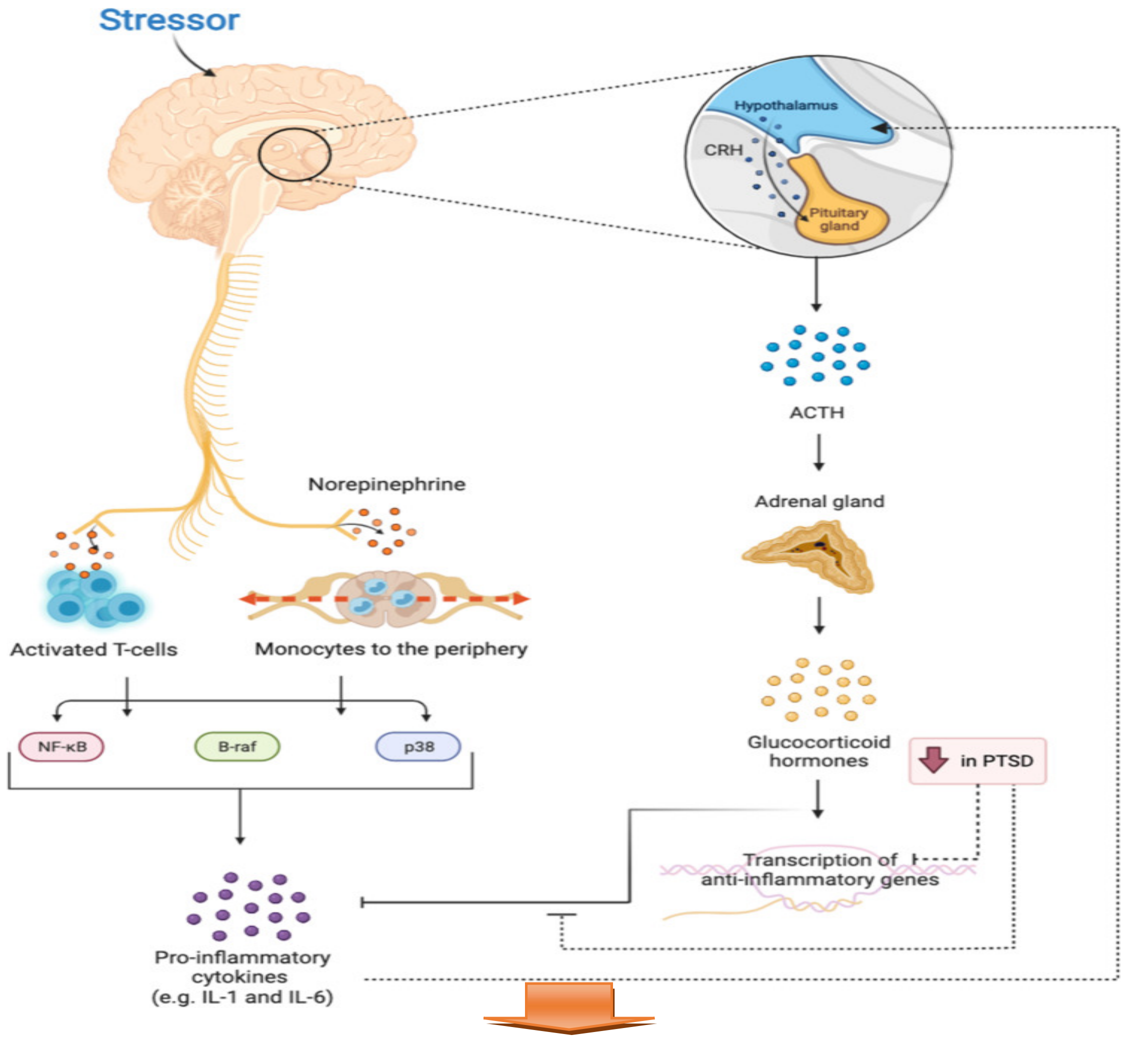
وقد سمحت البحوث التي أنجزتها عدد من الدراسات الى التوصل الى ان الأفراد الذين يعانون من اضطراب كرب ما بعد الصدمة يظهرون زيادة في نشاط NF-κB المحيطي والتغيرات النسخية بوساطة NF-κB في الخلايا الوحيدة والتي تساهم في البيئة الالتهابية. وبالمثل فإن إطلاق

النورإبينفرين من ألياف SNS المنشطة يحفز مسارات NF-κB و B-raf-ERK1 / 2 و p38 في الخلايا التائية المنشطة لإنتاج السيتوكينات المؤيدة للالتهابات. جنبا إلى جنب مع تنشيط SNS، وانخفاض النشاط السمبتاوي في اضطراب كرب ما بعد الصدمة يسهم في تعزيز الوسط الالتهابي. والارتفاع في هذه السيتوكينات الالتهابية بدوره يؤدي إلى تفاعل محور HPA.

عند التعرض لاضطراب كرب ما بعد الصدمة، فان فرط نشاط محورHPA يؤدي بعد الصدمة المتكررة إلى تعطيل إشارات الجلوكوكورتيكويد، مما يفضي إلى التهاب الجهاز العصبي المحيطي والمركزي. وفي الغالب يؤدي ارتباط الجلوكوكورتيكويد بمستقبل الجلوكوكورتيكويد (GR)، الى تثبيط استجابة الإجهاد عبر حلقة التغذية الراجعة السلبية. يقوم معقد glucocorticoid-GR أيضًا بقمع الاستجابات الالتهابية إما عن طريق تحفيز نسخ الجينات المضادة للالتهابات في النواة أو عن طريق تثبيط التعبير عن البروتينات الالتهابية في العصارة الخلوية. و قد يؤدي التعرض المزمن للإجهاد إلى مقاومة الجلوكوكورتيكويد، اذ لا يمكن للكورتيزول السلبي تثبيط NF- κ بشكل عام، تنتشر الحالة الالتهابية في اضطراب كرب ما بعد الصدمة من خلال مزيج من مقاومة القشريات السكرية جنبًا إلى جنب مع زيادة نشاط الجهاز العصبي السمبتاوي الودي ويمكن ان يؤدي التعرض المزمن للصدمات والإجهاد الى تحفيز إنتاج وتحريرDAMPs ، مثل أنواع الأكسجين التفاعلية للميتوكوندريا (ROS) وتعتبر DAMPs مساهمات رئيسية في الاستجابات الالتهابية المحلية أو الجهازية في غياب مسببات الأمراض أو تلف الأنسجة. وقد تم الإبلاغ عن مستويات البلازما من البروتين النجمي S100 المرتبط بالكالسيوم(S100b) B ، وهو أحد أكثر البروتينات الرطبة التي تمت دراستها في مجال الطب النفسي، لدى قدامى المحاربين المصابين باضطراب كرب ما بعد الصدمة مقارنة بقدامى المحاربين الأصحاء.

(Katrinli and all,2021,3)

عنوان الشكل: العلاقة بين محور HPA والجهاز العصبي الودي والالتهاب في اضطراب كرب ما بعد الصدمة.



• Stressor ضغط • Norepinephrine النورابينفرين • Activated T-cells الخلايا التائية المنشطة • Pro-inflammatory cytokines السيتوكينات االمؤيدة للالتهاب(e.g.IL-1 and IL-6)	• Hypothalamus تحت المهاد • Pituitary gland الغدة النخامية • Adrenal gland الغدة الكظرية • Glucocrorticoid الجليكوكرتكويد • Transcription of PTSD نسخ كرب مابعد الصدمة • Anti- inflammatory grnes

المصدر: (Katrinli and all,2021,3).

III-تأثير الالتهاب على الدماغ و السلوك:

نظرا لكون اضطراب كرب ما بعد الصدمة اضطرابا في الدماغ، فان هناك اهتمام كبير لفهم آليات الالتهاب العصبي والتواصل بين الدماغ والجهاز المناعي، بدءا من كيفية تأثير الاستجابات الالتهابية الطرفية على وظائف المخ. و قد تم اقتراح العديد من الآليات لشرح كيفية تأثير الإشارات الالتهابية الطرفية على الدماغ.

1. **الناقلات المشبعة الخاصة بالسيتوكين (cytokine-specific saturable) و التي تنقل بنشاط بعض السيتوكينات الطرفية على سبيل المثال، IL-1α، IL-1 β، IL-6)(TNF- α).**
2. **تمر السيتوكينات المحيطية/الطرفية عبر المناطق المتسربة في الحاجز الدموي الدماغي blood-brain barrier (BBB).**
3. **مستقبلات السيتوكين المنشطة على مستوى الألياف العصبية الواردة (مثل العصب المبهم) تنقل إشارات السيتوكين إلى المناطق ذات الصلة بالدماغ.**
4. **تنتج الخلايا الدبقية الدقيقة microglial cells التي يتم تنشيطها استجابة لإشارات السيتوكين المحيطية بروتين جاذب كيميائي وحيد الخلية(MCP-1) ، الذي يجذب أنواع الخلايا المحيطية المنشطة، بما في ذلك الخلايا الوحيدة والبلاعم والخلايا التائية إلى الدماغ.**

تنتج الخلايا الدبقية الدقيقة المنشطة والخلايا النجمية السيتوكينات لتعزيز الالتهاب العصبي، بحيث يعمل الالتهاب المحيطي على تنشيط الخلايا الدبقية الدقيقة (**والتي تمثل نوعا من الخلايا المناعية الفطرية المتواجدة في الدماغ والمسؤولة عن الدعم الغذائي، الانجذاب الكيميائي، تكوين المشابك، وتكوين الخلايا العصبية**). ويمنعها من ممارسة وظائفها الاستتبابية بدلا من ذلك، تنتج الخلايا الدبقية الدقيقة المنشطة السيتوكينات المؤيدة والمضادة للالتهابات التي تعدل استجابة الإجهاد في الدماغ، وهو ما لوحظ في النماذج الحيوانية المعرضة للإجهاد واضطراب كرب ما بعد الصدمة. بحيث تحفز العلامات الالتهابية المنبعثة من الخلايا الدبقية الدقيقة الخلايا النجمية على إنتاج السيتوكينات، والتي بدورها تنشط الخلايا الدبقية الصغيرة في حلقة تغذية مرتدة إيجابية.

وتظهر دراسات متعددة في النماذج الحيوانية تنشيط الخلايا الدبقية الدقيقة عند الإجهاد من خلال زيادة استجابة السيتوكينات الالتهابية أو علامات الخلايا الدبقية الدقيقة المرتفعة، وفي هذا الشأن أبلغت دراسة حديثة عن انخفاض تنشيط الخلايا الدبقية الصغيرة في عينات الدماغ بعد وفاة مرضى اضطراب كرب ما بعد الصدمة. أيضا أظهر المؤلفون وجود علاقة سلبية بين تنشيط الخلايا الدبقية الدقيقة ومستويات CRP في البلازما، ويرجح ان تكون التناقضات في التنشيط الدبقي الدقيق الناجم عن الإجهاد بسبب الاختلافات بين الأنواع أو نوع الإجهاد أو استراتيجيات التحليل لتقييم التنشيط الدبقي الدقيق (مثل الكيمياء الهيستولوجية المناعية مقابل التصوير العصبي).

ويرتبط تأثير الالتهاب على الدوائر العصبية المرتبطة بالخوف والقلق بتغيرات في مناطق الدماغ ذات الصلة بالخوف والقلق واكتشاف التهديدات، مثل اللوزة، الحصين، الفص الجبهي، القشرة الحزامية الأمامية.... وبالتالي، فإن تقييم تأثير الالتهاب على هذه المناطق له صلة بفهم التغيرات السلوكية المرتبطة باضطراب كرب ما بعد الصدمة. وفيما يلي نشير بشيء من التفصيل الى بعض المراكز العصبية المرتبطة باضطراب كرب ما بعد الصدمة.

- **اهم المراكز العصبي المرتبطة بكرب ما بعد الصدمة:**

اللوزة Amygdala :

هي منطقة الدماغ المسؤولة عن استجابات الخوف والقلق والتي تكون مفرطة الاستجابة لدى الأفراد الذين يعانون من اضطراب كرب ما بعد الصدمة بحيث أفادت دراسات التصوير العصبي المتعددة وجود ارتباط بين زيادة تنشيط اللوزة الدماغية عند الإجهاد وزيادة مستويات السيتوكينات الالتهابية. على سبيل المثال أدت زيادة تركيزات IL-6 و TNF-α بعد تلقي السموم الداخلية لدى الأفراد الأصحاء إلى زيادة نشاط اللوزة استجابة للصور المهددة اجتماعيا. وارتبطت زيادة استجابة اللوزة للمنبهات المتطابقة وغير المتطابقة أيضا بزيادة مستويات IL-6 عند التطعيم والجدير بالذكر أن زيادة مستويات السيتوكينات الالتهابية وتنشيط اللوزة ارتبط أيضا بالانفصال الاجتماعي والمزاج المكتئب والاضطراب المعرفي والتعب.

الحصين hippocampus:

يشارك الحصين في معالجة الخوف والذاكرة والأهم من ذلك، هو أن الأفراد الذين يعانون من اضطراب كرب ما بعد الصدمة يمتلكون حجم حصين أصغر. ويرتبط انخفاض حجم الحصين بزيادة الالتهاب. وقد تم تقييم تأثير الالتهاب على الحصين في نماذج القوارض، مما يشير إلى أن إطلاق الخلايا الدبقية الدقيقة للسيتوكينات يثبط تكوين الخلايا العصبية ويحفز موت الخلايا المبرمج للخلايا السلفية العصبية (Ancestral neurons). ايضا أظهرت الدراسات التأثير المثبط ل IL-1β على معالجة الذاكرة المكانية والسياقية. ومن ثم فإن الآثار الضارة للالتهاب على الحصين قد تمثل مساهمة أساسية في المشاكل المعرفية والانفعالية المرتبطة باضطراب كرب ما بعد الصدمة.

(Katrinli and all,2021,3)

الآلية المحتملة التي يغير بها الالتهاب وظيفة الناقل العصبي:

تعتبر السيتوكينات ضرورية للحفاظ على التوازن العصبي، من خلال المشاركة في المرونة العصبية Neuroplasticity ، بما في ذلك تكوين الخلايا العصبية ، إعادة البناء ، والتقوية على المدى الطويل ، والتعلم ، والذاكرة. ومع ذلك فإن زيادة الإشارات الالتهابية لها آثار ضارة على أنظمة الناقلات العصبية المتعلقة بالسلوك والخصائص الانفعالية لاضطراب كرب ما بعد الصدمة، مثل السيروتونين والنورادرينالين والدوبامين والغلوتامات. بحيث يمكن للسيتوكينات الالتهابية تغيير وظائف الناقل العصبي من خلال التأثير على التوليف وإعادة امتصاص وإطلاق الناقلات العصبية.

ويعد السيروتونين أحد النواقل العصبية أحادية الأمين المتورطة على نطاق واسع في مسببات والفيزيولوجيا المرضية لاضطراب كرب ما بعد الصدمة. اذ قد تتأثر إشارات هرمون السيروتونين بالجهاز المناعي في اضطراب كرب ما بعد الصدمة. فقد أظهرت الفئران المحصنة *بالمتفطرة vaccae* ، التي تمارس خصائص تنظيمية مناعية من خلال إنتاج السيتوكينات المضادة للالتهابات ، اختفاء الخوف المعزز وتغيير التعبير الجيني السيروتونيني في جذع الدماغ.

ايضا يمكن أن تؤثر السيتوكينات على تخليق السيروتونين من خلال مسار كينورينين. بحيث تزيد السيتوكينات المؤيدة للالتهابات من نشاط الإندوليامين 2،3-ديوكسيجيناز indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO)(**الاندوليامين 2،3-ديوكسيجيناز (IDO) هو إنزيم رئيسي في هدم التربتوفان (Trp) ، ويكمن دوره في تعديل الاستجابات المناعية**) ، الذي يحول التربتوفان الحمض الأميني الأساسي للسيروتونين ، إلى كينورينين. وبالتالي فإن زيادة نشاط IDO استجابة للالتهاب يؤدي إلى استنفاد السيروتونين في الدماغ ، كما لوحظ في النماذج الحيوانية. اما في الدراسات البشرية فقد أدى العلاج IFN-α إلى زيادة الكينورينين وانخفاض مستويات التربتوفان التي ارتبطت بأعراض الاكتئاب والقلق، فضلا عن المشاكل المعرفية، بما في ذلك اضطرابات الذاكرة والارتباك. أفادت دراسة أخرى للعلاج IFN-α عن ارتفاع TNF α-وانخفاض تركيزات السيروتونين المرتبطة بالأعراض الجسدية، بما في ذلك التعب وفقدان الشهية والتهيج. تشير هذه النتائج إلى أن السيتوكينات الالتهابية قد تقلل من تركيز السيروتونين من خلال العمل على مسار كينورينين، مما يؤدي إلى أعراض معرفية وجسدية ذات صلة باضطراب كرب ما بعد الصدمة.

(Katrinli and all,2021,6)

IV– الخاتمة:

وفقا لما تم الإشارة اليه أعلاه فإن اضطراب كرب ما بعد الصدمة يعد حالة صحية عقلية تؤثر على حوالي 12 في المائة من النساء و 6 في المائة من الرجال على مدى حياتهم ، و عكس ما هو متداول حول ان الرجال اكثر قابلية للتعرض لكرب ما بعد بسبب ارتباط هذا الاضطراب بالحروب و الهجمات الإرهابية في السابق فان اضطراب كرب ما بعد الصدمة يحدث بعد التعرض لصدمة نفسية شديدة ومطولة تسبب مستوى عال من الضيق والإعاقة. وبحكم ارتباط هذا الاضطراب بعدد من التأثيرات النفسية والجسدية المتعلقة بتغيرات فيزيولوجية شتى فإن الافراد المصابين به يعدون الفئة الأكثر عرضة للمعاناة من الأمراض التي تنطوي على التهاب جهازي (مثل أمراض القلب والأوعية الدموية أو مرض السكري) أو التعرض لاضطرابات مناعية ذاتية مثل الربو. وفقا لنتائج عدد من الدراسات حول ان الأشخاص الذين يعانون من اضطرابات الصحة العقلية الأخرى (الاكتئاب والاضطراب ثنائي القطب) فانهم يسجلون علامات التهابية مرتفعة، على الرغم من ان بعض هذه الدراسات قد أجريت على الأشخاص المصابين باضطراب كرب ما بعد الصدمة و اسفرت عن نتائج مختلطة. مع ان العلامات المؤكدة المتعلقة بالالتهاب تبقى واردة على انه أحد الردود الطبيعة التي تضمن تنشيط الجهاز المناعي لمحاربة الفيروسات والبكتيريا. وبسبب ان التعرض للإجهاد المزمن قد يتسبب في حدوث الالتهاب في حالة عدم وجود عدوى أو إصابة. و في حال اصبح الالتهاب مزمنا، فانه يفضي إلى أمراض مناعية ذاتية يستدل عليها من خلال قياس الالتهاب الجهازي ووجود السيتوكينات الالتهابية.

المصادر و المراجع:

Bookwalter Deborah Boggs, Kimberly A Roenfeldt 1 3, Cynthia A LeardMann 4 5, So Yeon Kong 1, Mark S Riddle 6, Rudolph P Rul.(15 jan 2020), Posttraumatic stress disorder and risk of selected autoimmune diseases among US military personnel, *BMC Psychiatry*,2020 Jan 15;20(1):23. doi: 10.1186/s12888-020-2432-9.

Katrinli Seyma, Nayara C. S. Oliveira, Jennifer C. Felger, Vasiliki Michopoulos and Alicia K. Smith.(4 August 2022), The role of the immune system in posttraumatic stress disorder, *Translational Psychiatry*, (2022) 12:313 ; https://doi.org/10.1038/s41398-022-02094-7.

Myer Nastassja .(2 jul 2018), The Link Between Autoimmune Diseases and PTSD,*Halthline, ww.healthline.com/health-news/the-link-between-autoimmune-diseases-and-pt.*

Taylor-Desir Monica.(November 2022), What is Posttraumatic Stress Disorder (PTSD),American psychiatric Association,USA Washington. https://www.psychiatry.org/patients-families/ptsd/what-is ptsd#:~:text=Posttraumatic%20stress%20disorder%20%28PTSD%29%20is%20a%20psychiatric%20disorder,threatened%20with%20death%2C%20sexual%20violence%20or%20serious%20injury

Washington Nicole.(5 September 2023), What is the link between PTSD and autoimmune *diseases,Medical news toda*y, www.medicalnewstoday.com/articles/ptsd-and-autoimmune-diseases.

Yajing Sun1,2, Yuanyuan Qu1,2 and Jianwei Zhu.(August 2021)the relationship Between Inflammation and Post-traumatic Stress Disorder,*Frontiers in psychiatry* ,volume 12,Articale 707543,doi: 10.3389/fpsyt.2021.707543.

Wilson Debra Rose.(15 March 2023), The Link Between Autoimmune Diseases and PTSD, *The Healthline Editorial ,* https://www.healthline.com/health-news/the-link-between-autoimmune-diseases-and-ptsd.