

Πανεπιστήμιο Κρήτης
Σχολή Κοινωνικών Επιστημών
Τμήμα Ψυχολογίας



Τίτλος Πτυχιακής εργασίας:

Η επίδραση του στρες στην Σκλήρυνση κατά πλάκας

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΚΑΣΤΕΛΛΑΚΗΣ ΑΝΔΡΕΑΣ

Στοιχεία Φοιτητή

Όνοματεπώνυμο: Αγγελίδης Ιωάννης

A.M.: 2271

E-mail: psy2271@psy.soc.uoc.gr

Ρέθυμνο

ΑΚΑΔΗΜΑΙΚΟ ΕΤΟΣ: 2014-2015

Περιεχόμενα

	Σελ.
Εισαγωγή.....	5

Κεφάλαιο 1^ο

Σκλήρυνση κατά Πλάκας

1.1 Αιτιοπαθογένεια της νόσου.....	6
1.2 Παθοφυσιολογία Σ.Κ.Π.....	9
1.3 Ανατομία και κλινικά συμπτώματα Σ.Κ.Π.....	10
1.4 Πορεία της νόσου.....	13
1.5 Θεραπεία.....	15

Κεφάλαιο 2^ο

Άξονας Υποθάλαμος – Υπόφυση - Επινεφρίδια (HPA axis)

2.1 Υποθάλαμος.....	18
2.2 Υπόφυση.....	19
2.3 Επινεφρίδια.....	19
2.4 Ιππόκαμπος.....	19
2.5 Φυσιολογία έκκρισης κορτιζόλης.....	20
2.6 Δράσεις κορτιζόλης.....	22

Κεφάλαιο 3^ο

Στρεσογόνοι μηχανισμοί και ανοσία

3.1 Ανοσία.....	23
3.1.1 Φυσική ανοσία.....	25
3.1.2 Ειδική ανοσία.....	27
3.1.3 Κυτταροκίνες.....	30
3.2 Stress.....	32
3.3 Μηχανισμοί δράσης stress.....	37
3.4 Μηχανισμοί δράσης του stress στη ανοσία.....	39
3.5.Σχέση stress και άξονα HPA.....	41

Κεφάλαιο 4^ο

Σχέση stress με την Σκλήρυνση κατά Πλάκας

4.1 Γενικά.....	43
4.2 Μοντέλο σχέσης stress-ΣΚΠ.....	44
4.3 Άξονας HPA και Σ.Κ.Π.....	49
Συμπεράσματα.....	52
Βιβλιογραφία.....	56

“Everybody knows what stress is but
nobody really knows”

Hans Selye

Εισαγωγή

Η Σκλήρυνση κατά Πλάκας αποτελεί μια χρόνια, αυτοάνοση, φλεγμονώδη, απομυελινωτική νόσο του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Χαρακτηρίζεται από μεγάλη ανομοιογένεια ως προς την κλινική εικόνα των ασθενών, την νευροαπεικόνιση και τη γενετική προδιάθεση. Τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες θεωρείται πως εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου.

Ο σημαντικός ρόλος των φυσικών και ψυχολογικών στρεσογόνων παραγόντων στην έναρξη και τις υποτροπές (διάστημα εξάρσεων) της νόσου άρχισε να ερευνάται για πρώτη φορά στα τέλη του 19^{ου} αιώνα και συγκεκριμένα από τον Charcot το 1877 (βλ. Μπίρκα, 2007). Έκτοτε, πολλές έρευνες γίνονται είτε σε κλινικό επίπεδο είτε in vitro σύμφωνα με πειραματικό μοντέλο σε ζώα που προσομοιάζει την Σκλήρυνση κατά Πλάκας, την Πειραματική Αυτοάνοση Εγκεφαλομυελίτιδα (ΠΑΕ).

Οι ακριβείς μηχανισμοί του στρες, που ασκούν επίδραση στην Σκλήρυνση κατά Πλάκας παραμένουν άγνωστοι έως σήμερα. Παρ' όλα αυτά έχουν διαλευκανθεί κάποιοι από τους κυριότερους στρεσογόνους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην νόσο όπως είναι η ενεργοποίηση του άξονα Υποθάλαμος – Υπόφυση - Επινεφρίδια (HPA axis) και του συμπαθητικού συστήματος.

Στην παρούσα εργασία θα επιχειρηθεί μια ανασκόπηση της λειτουργίας του φυσιολογικού μηχανισμού του στρες και της συμβολής των στρεσογόνων παραγόντων στην έναρξη, πορεία και εξέλιξη της νόσου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ

1.1 Αιτιοπαθογένεια της νόσου

Η Σκλήρυνση κατά Πλάκας, αναφερόμενη ανάλογα με την βιβλιογραφία και ως Πολλαπλή Σκλήρυνση ή Διάχυτη Εγκεφαλομυελίτιδα, είναι μια χρόνια, αυτοάνοση, φλεγμονώδης, απομυελινωτική νόσος που προσβάλλει το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και στην οποία οι βλάβες παρουσιάζουν διασπορά τόσο χωρικά στον εγκέφαλο όσο και χρονικά ανάλογα με την εξέλιξη της νόσου.

Η ηλικία έναρξης, η μορφή των πρώτων κλινικών εκδηλώσεων, η ποικιλία των συμπτωμάτων και η πορεία της νόσου διαφέρουν συχνά από ασθενή σε ασθενή προσδίδοντας μια κλινική ανομοιογένεια στην Σκλήρυνση κατά Πλάκας (Σ.Κ.Π.).

Η αιτία που προκαλεί την Σ.Κ.Π. παραμένει άγνωστη έως σήμερα. Η υπόθεση που επικρατεί θεωρείται αυτή της νευρολοίμωξης σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα. Συγκεκριμένα, ότι ένας οι περισσότεροι ιοί προκαλούν μια παθολογική ανοσολογική αντίδραση εναντίον των πρωτεϊνών της μυελίνης, σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα (Μυλωνάς, 2004).

Εκτός από την παραπάνω θεώρηση, υπάρχουν σημαντικά ευρήματα σχετικά με τον ρόλο της βιταμίνης D στην ανοσία στρέφοντας την προσοχή σε μια εναλλακτική υπόθεση για την ερμηνεία της αιτιοπαθογένειας της νόσου. Η ανακάλυψη των υποδοχέων της βιταμίνης D (VDR- vitamin D receptors) σε μονοπύρηνα κύτταρα του αίματος συνέβαλε στην μελέτη της βιταμίνης D ως πιθανό ρυθμιστή του ανοσοποιητικού συστήματος. Συγκεκριμένα, τα T-λεμφοκύτταρα διαθέτουν

υποδοχείς VDR όπου προσδένεται ο ενεργός μεταβολίτης της βιταμίνης D [1,25(OH)₂D₃] και επηρεάζει την εξέλιξη και την λειτουργία τους. Αυτού του είδους η πρόσδεση δείχνει να ανακόπτει την εξέλιξη της Πειραματικής Αυτοάνοσης Εγκεφαλομυελίτιδας σε ποντίκια, μέσω του περιορισμού της δράσης των Th1 λεμφοκυττάρων και αύξησης της παραγωγής T-ρυθμιστικών κυττάρων και IL-4 (ιντερλευκίνη-4) παραγόμενη από Th2 κύτταρα. Αντίθετα, η μείωση των επιπέδων της βιταμίνης D ή ο περιορισμός της λειτουργίας των VDR υποδοχέων σηματοδοτεί επιδείνωση της αυτοανοσίας. Κατά αυτήν την οπτική, τα πειραματικά δεδομένα εγείρουν την υπόθεση πως αυτοάνοσες ασθένειες, όπως η ΣΚΠ, εμφανίζονται σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα που είτε δεν διαθέτουν επαρκείς συγκεντρώσεις βιταμίνης D στον οργανισμό τους είτε διαθέτουν γενετικούς πολυμορφισμούς σε σημαντικά γονίδια για τον μεταβολισμό, καταβολισμό ή την λειτουργία της βιταμίνης D (Cantorna, M., 2006).

Όσο αφορά την επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων στην νόσο, πολλές έρευνες έχουν εκπονηθεί που υποδεικνύουν μια θετική σχέση μεταξύ της νόσου και του περιβάλλοντος, χωρίς βέβαια αυτό να αποδεικνύει από μόνο του μια αιτιακή σχέση μεταξύ τους. Σύμφωνα με τα παραπάνω, βρέθηκε πως ιογενείς λοιμώξεις συνδέονται αρκετά συχνά με υποτροπές της νόσου (Sibley et al., 1985). Επίσης, σε έρευνα που έγινε σε περιοχές με ομοιογενείς εθνικά πληθυσμούς βρέθηκε πως η νόσος εμφανίζεται συχνότερα σε εύκρατα κλίματα (Lauer, 1994). Τέλος, η μετανάστευση από περιοχές υψηλού σε περιοχές χαμηλού κινδύνου πριν την εφηβεία, ελαττώνει την πιθανότητα ανάπτυξης Σ.Κ.Π. (Gale & Martin, 1995).

Σχετικά με το γενετικό υπόβαθρο της νόσου, επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν πως οι ασθενείς που εμφανίζουν Σ.Κ.Π. παρουσιάζουν μια γενετική προδιάθεση σε αυτήν. Το παραπάνω επιβεβαιώνουν έρευνες που αποκαλύπτουν την ύπαρξη

διαφορετικής συχνότητας της Σ.Κ.Π. στις διάφορες φυλές. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με την μελέτη GAMES (Genetic Analysis of Multiple Sclerosis in Europeans) η εμφάνιση της νόσου είναι συχνότερη στην λευκή φυλή με ποσοστό 1%, έχει μικρότερη συχνότητα στην μαύρη φυλή με ποσοστό 0,43% και ακόμη μικρότερη συχνότητα στην κίτρινη φυλή σε ποσοστό 0,22%. Επιπρόσθετα, η συχνότητα εμφάνισης της νόσου σε μονοζυγώτες διδύμους βρίσκεται σε ποσοστό 26% σε σχέση με τους διζυγώτες που βρίσκεται στο 3,5% (βλ. Μυλωνάς, 2004).

Τέλος, καθίσταται αναγκαίο να αναφερθεί πως, σύμφωνα με τον Hemmer και τους συνεργάτες του (όπως αναφέρει ο John P.J. Pinel, 2011), η αναγνώριση υποψήφιων γονιδίων δεν έχει πραγματοποιηθεί λόγω της πολυγονιδιακής φύσης της προδιάθεσης της νόσου. Ως αποτέλεσμα δεν μπορεί να γίνει λόγος για συγκεκριμένα γονίδια της Σ.Κ.Π σήμερα. Αυτό που ενδεχομένως φαίνεται να ισχύει είναι η υπόθεση που αναφέρεται αρχικά, δηλαδή πως υπάρχει μια γενετική προδιάθεση στην οποία επιδρά ένας ή περισσότεροι περιβαλλοντικοί παράγοντες με αποτέλεσμα την πυροδότηση της νόσου.

1.2 Παθοφυσιολογία Σ.Κ.Π

Ξεκινώντας, τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της Σκλήρυνσης κατά πλάκας αποτελούν η απομυελίνωση, η γλοίωση, η φλεγμονή και η συνολική απώλεια των νευραξόνων, χωρίς αυτό να σημαίνει πως εμφανίζονται όλα σε κάθε κλινική εκδήλωση της νόσου (Hemmer et al., 2002). Όλα τα παραπάνω οφείλονται σε αυτοάνοση αντίδραση έναντι της μυελίνης, ειδικότερα έναντι της βασικής πρωτεΐνης της μυελίνης (MBP).

Είναι απαραίτητο να αναφερθεί πως η φλεγμονώδης διαδικασία παίζει προεξάρχοντα ρόλο στην παθογένεια της νόσου. Όταν άτομα με γενετική προδιάθεση στην Σ.Κ.Π εκτεθούν σε κάποιο περιβαλλοντικό παράγοντα, όπως για παράδειγμα έναν ιό, προκαλείται μια αυτοάνοση αντίδραση που οδηγεί σε απομυελίνωση και σε σταδιακή απώλεια νευραξόνων. Συγκεκριμένα, παρατηρείται ενεργοποίηση Τ-λεμφοκυττάρων, που βρίσκονται σε λανθάνουσα κατάσταση, και είσοδος αυτών στο Κ.Ν.Σ μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Στην συνέχεια, τα Τ-λεμφοκύτταρα απελευθερώνουν κυτοκίνες οι οποίες ενεργοποιούν τα υπάρχοντα μακροφάγα κύτταρα τα οποία ασκούν φαγοκυτταρική δράση στο αντιγόνο-στόχο που αποτελεί η μυελίνη των ελύτρων του νευράξονα. Όλη η παραπάνω διαδικασία έχει ως αποτέλεσμα οι νευράξονες να μένουν γυμνοί από μυελίνη και να επηρεάζεται η ικανότητα αγωγής νευρικών σημάτων των νευρικών κυττάρων (Μυλωνάς,2004). Βέβαια, η επανορθωτική ικανότητα που χαρακτηρίζει το Κ.Ν.Σ. θα μπορούσε να αποσοβήσει τέτοιες βλάβες αν η φλεγμονώδης αντίδραση συνέβαινε μια φορά. Κάτι τέτοιο όμως δεν συμβαίνει καθώς η αρχική έκθεση στον περιβαλλοντικό παράγοντα ενεργοποιεί το σχηματισμό κυττάρων μνήμης. Συνήθως μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα κάποιος εκλυτικός παράγοντας θα ήταν σε θέση να ενεργοποιήσει τα Τ-

λεμφοκύτταρα θέτοντας έτσι την φλεγμονώδη διαδικασία (αυτοανοσία) σε επανάληψη. Επανελημμένα απομυελινωτικά επεισόδια θα εξαντλήσουν την επανορθωτική ικανότητα του Κ.Ν.Σ με αποτέλεσμα την μόνιμη βλάβη των εμύελων περιοχών του νευράξονα και την καταστροφή του ίδιου. Τέλος, σύμφωνα με την Larpe-Siefke και τους συνεργάτες της (όπως αναφέρει η Μπίρκα, 2007) η δυσλειτουργία των ολιγοδενδροκυττάρων, που ασκούν κύριο ρόλο στην επανορθωτική ικανότητα του Κ.Ν.Σ, είναι αυτή που ενδεχομένως να προκαλεί δευτεροπαθή καταστροφή των νευραξόνων.

1.3 Ανατομία και κλινικά συμπτώματα Σ.Κ.Π.

Η παθολογική ανατομική της Σκλήρυνσης κατά πλάκας χαρακτηρίζεται από πολυεστιακή διάσπαρτη (χωρικά και χρονικά) σημειολογία.

Συνήθως, καθώς ξεκινά η νόσος παρατηρούνται μικροσκοπικές περιοχές εκφύλισης των μυελωδών ελύτρων των νευραξόνων σε περιοχές της λευκής ουσίας του εγκεφάλου ή του νωτιαίου μυελού. Με την πάροδο του χρόνου και ανάλογα με την εξέλιξη της νόσου ενδέχεται να μετατραπούν σε πολλές και μεγάλες περιοχές σκληρού και ουλώδους ιστού σχηματίζοντας έτσι απομυελινωτικές πλάκες (όπως φαίνονται από την μαγνητική τομογραφία) δικαιολογώντας τον όρο «σκλήρυνση κατά πλάκας» (Pinel, 2011).

Αν και δεν καθίσταται δυνατή η επακριβώς πρόβλεψη των απομυελινωτικών εστιών, αυτές συνήθως εντοπίζονται περικολιακώς των ημισφαιρίων, γύρω από τον υδραγωγό του Sylvius, στα οπτικά νεύρα, στην 4^η κοιλία, στην παρεγκεφαλίδα και στον νωτιαίο μυελό.

Όσο αφορά τα κλινικά συμπτώματα της Σ.Κ.Π., χαρακτηριστικότερο αποτελεί αυτό της διπλωπίας (όραση διπλού ειδώλου) και της αίσθησης αδυναμίας στα άκρα κατά την αρχή της νόσου. Σε πιο εκτεταμένες βλάβες που αφορούν τα οπτικά νεύρα μπορεί να παρατηρηθεί ετερόπλευρη απώλεια όρασης. Επίσης, συχνό είναι και το σημείο Lhermitte, που σχετίζεται με βλάβες στην σπονδυλική στήλη, και χαρακτηρίζεται ως ιδιαίτερο αίσθημα «σαν να διαπερνά ηλεκτρικό ρεύμα κατά μήκος της σπονδυλικής στήλης και των άκρων κατά την κάμψη του κεφαλιού». Βλάβες σε περιοχές του εγκεφαλικού στελέχους σχετίζονται με κλινικά συμπτώματα όπως ο ίλιγγος και η δυσαρθρία ενώ βλάβες στην παρεγκεφαλίδα σχετίζονται με συμπτώματα όπως ο τρόμος και η αταξία (Μπίρκα, 2007).

Σημαντικό σκέλος της κλινικής συμπτωματολογίας αποτελεί και η επίδραση της νόσου στην ψυχική σφαίρα του ασθενούς. Προβλέπεται πως μια ασθένεια του ΚΝΣ, πόσο μάλλον εκφυλιστικής όπως η ΣΚΠ, θα έχει αρνητικό αντίκτυπο στην φυσιολογική λειτουργία περιοχών του εγκεφάλου που σχετίζονται με την ψυχική υγεία του ανθρώπου. Συνεπώς, η ψυχιατρική νοσηρότητα εμφανίζεται σε κάποιο ποσοστό των ασθενών με ΣΚΠ.

Εστιάζοντας, η ψυχιατρική νοσηρότητα θεωρείται πως δεν είναι αυξημένη στα πρώτα στάδια της νόσου αλλά κυρίως περιορίζεται σε μεμονωμένα νευρολογικά συμπτώματα στην οπτικό, κινητικό, σωματαιοσθητικό σύστημα όπως αναφέρονται παραπάνω. Τα καταθλιπτικά συμπτώματα (άγχος, κακή διάθεση, αδυναμία συγκέντρωσης) καταγράφονται πολύ συχνά αν και ο βαθμός της εγκεφαλικής πάθησης (εκτίμηση μέσω MRI) καθώς και η χρονική διάρκεια της νόσου δεν σχετίζονται με την παρουσία κατάθλιψης. Βέβαια, η ίδια η νόσος αποτελεί παράγοντα κινδύνου για κατάθλιψη, όπως δείχνουν μελέτες ασθενών με ΣΚΠ και υγειών συμμετεχόντων, καθώς οι περιορισμοί που προκύπτουν σε προσωπικό και σε

κοινωνικό επίπεδο λόγω της ασθένειας προδιαθέτουν καταθλιπτική συμπτωματολογία. Πιο συγκεκριμένα, σε ψυχοκοινωνικό επίπεδο, η ΣΚΠ έχει συνδεθεί με απώλειες των ασθενών όσο αφορά το επαγγελματικό επίπεδο, τους κοινωνικούς ρόλους, την αίσθηση ελέγχου της καθημερινότητας και την ικανότητα συμμετοχής σε πρότερες ή νέες δραστηριότητες (Mohr, Boudewyn, Goodkin, Bostrom, & Epstein, 2001). Τα παραπάνω δεδομένα, σε συνδυασμό με την απρόβλεπτη φύση και εξέλιξη της νόσου ίσως να δημιουργήσουν δυσπροσαρμοστικές ιδέες αβεβαιότητας, αίσθηση απώλειας ελπίδας, χαρακτηριστικά που συνδέονται με την κατάθλιψη (Mohr & Goodkin, 1999). Σε περιπτώσεις προχωρημένης νόσου, όπου οι αλλοιώσεις πληθαίνουν, παρατηρούνται ευφορικά συμπτώματα καθώς και συναισθηματική αστάθεια. Επίσης, ψυχωσικά συμπτώματα εμφανίζουν ασθενείς των οποίων οι βλάβες εδράζονται κατά κύριο λόγο στους κροταφικούς λοβούς.

Διαταραχές όσο αφορά γνωστικές λειτουργίες παρατηρούνται σε μεγάλο βαθμό, κοντά στο 40% των ασθενών, παίζοντας σημαντικό ρόλο στην γενική αναπηρία. Ελλείμματα στην προσοχή που σχετίζονται με την όραση και την ακοή και μειωμένη ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών είναι δυνατόν να παρουσιαστούν από τα αρχικά στάδια της ΣΚΠ. Επιπρόσθετα, φαίνεται να υπάρχουν διαταραχές και στην μνήμη, κυρίως όσο αφορά την ανάκληση πληροφοριών παρά αναγνώρισης. Τέλος, στις γνωστικές διαταραχές συμπεριλαμβάνονται ελλείμματα εκτελεστικών λειτουργιών, που αφορούν την εννοιολογική σκέψη, αφηρημένη σκέψη και την λειτουργική μνήμη. Άξιο να αναφερθεί είναι το γεγονός πως το μέγεθος των νευρολογικών βλαβών αλλά και η παρουσία εγκεφαλικής ατροφίας αποτελούν συνάρτηση της εμφάνισης γνωστικών διαταραχών. Αυτό υποδεικνύει πως οι γνωστικές διαταραχές είναι παρούσες σε όλο το φάσμα των τύπων της νόσου,

δηλαδή και στις περιπτώσεις σοβαρής και εκτεταμένης φλεγμονώδους απομυελίνωσης όπως στην περίπτωση εξάρσεων - υφέσεων (RRMS) αλλά και στις περιπτώσεις που κυριαρχεί η εγκεφαλική ατροφία όπως στην δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή (SPMS), για τις οποίες θα γίνει αναφορά στο κείμενο παρακάτω. (Gelder, Lopez-Ibor, & Andreasen, 2008).

1.4 Πορεία της νόσου

Οι μορφές της Σ.Κ.Π ποικίλουν ανάλογα με την πορεία που αυτή θα έχει και σύμφωνα με τον Μυλωνά. I (όπως αναφέρει η Μπίρκα, 2007) διακρίνονται στις παρακάτω :

- Υποτροπιάζουσα μορφή ή Σ.Κ.Π. εξάρσεων- υφέσεων (Relapsing - Remitting MS, RRMS)

Αυτή η μορφή της νόσου διαγιγνώσκεται πιο συχνά περίπου σε ένα ποσοστό 85% των περιστατικών. Γενικά σε αυτήν την μορφή υπερέχει η φλεγμονώδης διαδικασία, όπως περιγράφηκε παραπάνω, στην περίπτωση των υποτροπών. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως η υποτροπιάζουσα μορφή διακρίνεται, ανάλογα με την ένταση της δραστηριότητας της νόσου και της σοβαρότητας των συμπτωμάτων, σε δύο υποκατηγορίες. Η καλοήθης μορφή, που διαγιγνώσκεται σε ένα ποσοστό 0-20% των περιπτώσεων, χαρακτηρίζεται από ήπιας έντασης υποτροπές (διαταραχές στο οπτικό και σωματισθητικό σύστημα), μεγάλη διάρκεια περιόδων ύφεσης, ελάχιστα μόνιμα υπολείμματα, γρήγορη και πλήρη αποκατάσταση. Αντιθέτως, η τυπική μορφή, σε

ποσοστό 65%, χαρακτηρίζεται από οξείες εστίες, διαταραχή αιματοεγκεφαλικού φραγμού, τοπικό οίδημα και έντονη απομυελινωτική δραστηριότητα. Σαν αποτέλεσμα δημιουργούνται μόνιμα φυσικά ελλείμματα τα οποία μπορεί να φθάσουν έως και την αναπηρία. Αναγκαίο είναι να αναφερθεί πως υπάρχει πιθανότητα η τυπική μορφή να μεταπέσει μετά από χρόνια στην δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή.

- Δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή (Secondary - Progressive MS, SPMS)

Σε αυτήν την μορφή της νόσου ίσως να μεταπέσει το 50% των ασθενών με υποτροπιάζουσα μορφή. Χαρακτηριστικά αυτής της μορφή είναι η αυξημένη και μη αναστρέψιμη νευροεκφύλιση λόγω αποδυνάμωσης πλέον της ικανότητας επιδιόρθωσης- νευροτροφικότητας, μείωση της φλεγμονώδους διαδικασίας και υπερίσχυση της ατροφίας Κ.Ν.Σ.

- Πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή (Primary - Progressive MS, PPMS)

Χαρακτηρίζει ένα ποσοστό 15% των περιστατικών. Εμφανίζεται κυρίως στην 4^η δεκαετία της ζωής και έχει κακή πρόγνωση.

Τέλος, πρέπει να αναφερθεί και μια ιδιαίτερα σπάνια μορφή της νόσου που χαρακτηρίζεται «Κεραυνοβόλος ή κακοήθης μορφή» η οποία παρουσιάζει ραγδαία έναρξη, εξέλιξη και θάνατο.

1.5 Θεραπεία

Πρέπει να αναφερθεί πως δεν είναι ορθή η χρήση του όρου θεραπεία για θέματα που αφορούν την αντιμετώπιση της νόσου καθώς μέχρι σήμερα η φύση της ΣΚΠ δεν είναι πλήρως κατανοητή ακόμα. Για τον λόγο αυτό μια πιο σωστή διατύπωση θα ήταν αυτή της θεραπευτικής προσέγγισης στην Σκλήρυνση κατά Πλάκας.

Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα κάποιες από τις θεραπευτικές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση της νόσου είναι η θεραπεία των υποτροπών στην οποία χρησιμοποιούνται στεροειδή (πρεδνιζόνη, μεθυλπρεδνιζολόνη), ανοσορυθμιστικά φάρμακα (ιντερφερόνες, γκλατιραμίνη). Όσο αφορά την σπαστικότητα, η φυσιοθεραπεία και η κινήσιοθεραπεία λειτουργούν συμπληρωματικά της θεραπείας (Μπίρκα, 2007). Κατά τον Μητσώνη (2010), όταν τα συμπτώματα της σπαστικότητας επιδεινώνονται χορηγούνται βενζοδιαζεπίνες (κλοναζεπάμη, διαζεπάμη) καθώς και μπακλοφαίνη. Για τον τρόμο των άκρων, χορηγούνται οι βενζοδιαζεπίνες (κλοναζεπάμη) και η προπρανόλη (μη εκλεκτικός β-αδρενεργικός ανταγωνιστής). Για το σύμπτωμα του χρόνιου άλγους (νευροπαθητικός πόνος) χορηγείται αντικαταθλιπτική αγωγή τρικυκλικών (αμιτριπτυλίνη), αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (ντουλοξετίνη, βενλαφαξίνη) ή/και σε συνδυασμό ένα αντιεπιληπτικό (καρβαμαζεπίνη, γκαμπαπεντίνη, πρεγκαμπαλίνη). Σε περιπτώσεις συνύπαρξης ή εμφάνισης κατάθλιψης κάποιες μελέτες δείχνουν πως τόσο τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά όσο οι επιλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs) μπορούν να βοηθήσουν. Βέβαια, θα πρέπει να χορηγούνται με ιδιαίτερη προσοχή κυρίως λόγω των παρενεργειών που μπορεί να προκαλέσουν σε κάθε ασθενή ώστε να αποφευχθεί η

πιθανότητα επιδείνωσης της νόσου. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως κάποιες από τις βασικές θεραπείες της ΣΚΠ, όπως η ανοσορυθμιστική ιντερφερόνη- β, δείχνει να αυξάνει τα συμπτώματα της κατάθλιψης, γεγονός που εφιστά την προσοχή των υπεύθυνων ιατρών όσο αφορά ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης κατάθλιψης ή προϋπάρχουσας κατάθλιψης (Gelder, Lopez-Ibor, & Andreasen, 2008).

Τέλος, η αξία της ψυχοθεραπείας, κυρίως σε περίπτωση εμφάνισης κατάθλιψης στους ασθενείς με ΣΚΠ, είναι ευρέως αναγνωρισμένη εδώ και αρκετές δεκαετίες. Οι ψυχολογικές παρεμβάσεις δείχνουν να έχουν θετικό αντίκτυπο όχι μόνο σε ψυχολογικό επίπεδο αλλά ακόμα και σε σχέση με τα σωματικά συμπτώματα της νόσου. Συγκεκριμένα, μελέτη ανασκόπησης υπέδειξε πως συμπτώματα της νόσου όπως τα άλγη, η κόπωση, η φυσική ικανότητα και η ποιότητα του ύπνου εμφάνισαν βελτίωση μετά από ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις. Αυτό υποδεικνύει την ύπαρξη μιας σημαντικής πιθανότητας βελτίωσης της ποιότητας ζωής (σε σωματικό και ψυχολογικό επίπεδο) μέσω της ψυχοθεραπείας (Pagnini, Bosma, Phillips, & Langer, 2014). Σήμερα, η πιο συχνή ψυχοθεραπευτική προσέγγιση που τίθεται σε εφαρμογή αποτελεί αυτή της γνωστικής-συμπεριφοριστικής θεραπείας (CBT). Αυτή η προσέγγιση εστιάζει στην συμπεριφορική ενεργοποίηση με σκοπό την αύξηση της ενασχόλησης του ατόμου με ευχάριστες δραστηριότητες, τη βελτίωση της κοινωνικής διάδρασης, την αναγνώριση και την γνωστική αναδόμηση δυσπροσαρμοστικών σκέψεων, πεποιθήσεων που σχετίζονται με την κατάθλιψη. Σύμφωνα με μελέτες, η εφαρμογή της γνωστικής- συμπεριφοριστικής θεραπείας σε ομάδα ασθενών με ΣΚΠ (CBT group) συμβάλλει στην μείωση των επιπέδων άγχους, των συμπτωμάτων της κατάθλιψης (Crawford & McInvor, 1987) και στη βελτίωση της εκμάθησης και εφαρμογής στρατηγικών αντιμετώπισης της κατάθλιψης από τους ασθενείς (Tesar, Baumhackl, Kopp, & Gunther, 2003). Αν και άλλες μέθοδοι

ψυχοθεραπείας, όπως η ψυχαναλυτική (ομαδική θεραπεία βασισμένη στην ενδοσκόπηση), παρουσιάζουν ευεργετικά αποτελέσματα, η γνωστική-συμπεριφοριστική θεραπεία και η αντικαταθλιπτική φαρμακευτική αγωγή φαίνεται να είναι οι πιο αποδοτικές σε περιπτώσεις ασθενών με ΣΚΠ και συνύπαρξη κατάθλιψης (Wallin, Wilken, Turner, Williams, & Kane, 2006). Τέλος οι σχετικά πρόσφατες παρεμβάσεις MBIs (Mindfulness based interventions) φαίνεται να έχουν σημαντική αποτελεσματικότητα έναντι της κατάθλιψης σε ασθενείς με ΣΚΠ. Αυτές οι προσεγγίσεις επικεντρώνονται στην διαχείριση και μείωση του άγχους, του χρόνιου πόνου και της κατάθλιψης τόσο με τεχνικές στοχασμού (έλεγχος αναπνοής, σώματος και ασκήσεις γιόγκα) όσο και με γνωστικές θεραπευτικές παρεμβάσεις. Σύμφωνα με αποτελέσματα ερευνών σε ασθενείς με ΣΚΠ, οι MBI παρεμβάσεις παρουσιάζουν αισιόδοξα αποτελέσματα σε ψυχολογικό επίπεδο (μείωση άγχους, μειωμένα επίπεδα κατάθλιψης), σε επίπεδο σωματικής υγείας (βελτίωση της ικανότητας διατήρησης ισορροπίας, μείωση πόνου, μείωση αισθήματος κόπωσης και σε ψυχοκοινωνικό επίπεδο). (Simpson, Booth, Lawrence, Byrne, Mair, & Mercer, 2014).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΑΞΟΝΑΣ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ-ΥΠΟΦΥΣΗ-ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ

2.1 Υποθάλαμος

Ο υποθάλαμος είναι μέρος του διάμεσου εγκεφάλου που βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου στα τοιχώματα της τρίτης κοιλίας και κοιλιακά του θαλάμου. Εκτείνεται από την περιοχή του οπτικού χιάσματος μέχρι το οπίσθιο άκρο των μαστίων. Οι πυρήνες του υποθαλάμου ελέγχουν και αλληλοσυσχετίζουν λειτουργίες του αυτόνομου και ενδοκρινικού συστήματος. Συνδέεται με την υπόφυση (μέσω του μίσχου υπόφυσης) με την οποία συνεργάζεται και το αποτέλεσμα είναι η απελευθέρωση ορισμένων ορμονών που παίζουν κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της λειτουργίας του ενδοκρινικού συστήματος. Συγκεκριμένα, ο υποθάλαμος ρυθμίζει την έκκριση των ορμονών της αδενούπόφυσης μέσω των λεγόμενων εκλυτικών παραγόντων ή εκλυτικών ορμονών. Οι τελευταίες ορμόνες συνθέτονται σε νευρώνες του υποθαλάμου, απελευθερώνονται στις παρυφές της υπόφυσης και μέσω του πυλαίου υποθαλαμο-υποφυσιακού συστήματος μεταφέρονται και δρουν στην αδενούπόφυση προκαλώντας την απελευθέρωση ορμονών (τροφίνες, όπως ACTH κ.α) της υπόφυσης. Ένας τέτοιος παράγοντας - ορμόνη του υποθαλάμου είναι η κορτικοεκλυτίνη ή παράγων έκκρισης κορτικοτροπίνης (CRH ή CRF) (Παναγής, 2002).

2.2 Υπόφυση

Η υπόφυση βρίσκεται στην βάση του κρανίου, ακριβώς κάτω από τον υποθάλαμο και διαιρείται στην αδενούπόφυση (πρόσθια υπόφυση) και στην νευροϋπόφυση (οπίσθια υπόφυση).

Συγκεκριμένα, οι ορμόνες της αδενούπόφυσης είτε δρουν πάνω σε όργανα στόχους (προλακτίνη, αυξητική ορμόνη) είτε σε άλλους ενδοκρινείς αδένες που με την σειρά τους παράγουν τις δικές του ορμόνες.

Όσο αφορά το άξονα υποθάλαμος-υπόφυση- επινεφρίδια η αδενούπόφυση διαθέτει κορτικοτρόπα κύτταρα που ειδικεύονται στην έκκριση της αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης ή φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ή κορτικοτροπίνης (ACTH).

2.3 Επινεφρίδια

Τα επινεφρίδια αποτελούνται από δύο μοίρες, τον φλοιό και τον μυελό των επινεφριδίων. Ο φλοιός υποδιαιρείται σε τρεις ζώνες, την σπειροειδή, την στηλιδωτή και την δικτυωτή, που η κάθε μια από αυτές παράγει μια ομάδα ορμονών. Για τον σκοπό της εργασίας αυτής, είναι σημαντικό να αναφερθεί πως η στηλιδωτή και η δικτυωτή ζώνη εκτός των άλλων ορμονών παράγουν κορτιζόλη (Μπίρκα,2007).

2.4 Ιππόκαμπος

Ο ιππόκαμπος αποτελεί μια σημαντική δομή του εγκεφάλου για την μνήμη, την μάθηση και την αντίληψη. Η αναφορά του είναι απαραίτητη για την κατανόηση της λειτουργίας του ΥΥΕ άξονα. Ο ιππόκαμπος συνδέεται με τον στρεσογόνο άξονα και

ασκεί ρυθμιστική δράση στην λειτουργία του καθώς είναι βασικός στόχος των γλυκοκορτικοειδών λόγω των άφθονων γλυκοκορτικοειδικών υποδοχέων που διαθέτει. Σε περιπτώσεις στρες, μέσω των υποδοχέων του ιπποκάμπου και των γλυκοκορτικοειδών που προσδένονται σε αυτούς καθορίζεται η βιολογική αντίδραση του οργανισμού στο στρες. Σε τέτοιες καταστάσεις ο ιπποκάμπος δρα ανασταλτικά στη λειτουργία του ΥΥΕ, περιορίζοντας δραστικά την έκκριση κορτικοτροπίνης (CRH). Σε γενικές γραμμές, η νευρωνική πλαστικότητα και η κυτταρική επιβίωση του ιπποκάμπου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ισορροπημένη συγκέντρωση γλυκοκορτικοειδών, ενώ η ελαττωμένη ή οξεία συγκέντρωσή τους μπορεί να προκαλέσει ατροφία ιπποκάμπου (Κρεμμύδα, 2008).

2.5 Φυσιολογία έκκρισης κορτιζόλης

Αν παρατηρηθεί συνολικά η συνεργατική λειτουργία των παραπάνω δομών, τότε θα γίνει κατανοητή η φυσιολογία έκκρισης της κορτιζόλης και η λειτουργία του HPA άξονα.

Κατά αυτόν τον τρόπο, η παραγωγή και έκκριση της κορτικοτροπίνης (ACTH) από την αδenoϋπόφυση ελέγχεται από τον παράγοντα έκκρισης της κορτικοτροπίνης ή αλλιώς κορτικοεκλυτίνη (CRF ή CRH). Η κορτικοεκλυτίνη εκκρίνεται από νευρώνες του υποθαλάμου και μέσω του πυλαίου συστήματος υποθαλάμου-υπόφυσης μεταφέρεται στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης όπου προκαλεί την έκκριση ACTH. Στην συνέχεια, η ACTH δρα στον φλοιό των επινεφριδίων με αποτέλεσμα την έκκριση κορτιζόλης. Πιο συγκεκριμένα, ο μηχανισμός με τον οποίο η ACTH προκαλεί την ενεργοποίηση των κυττάρων των επινεφριδίων έγκειται στην σύνδεσή

της με υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης. Η ACTH δεσμεύεται στους συγκεκριμένους υποδοχείς και ενεργοποιεί ένα ένζυμο, την αδενυλο-κυκλάση. Το ένζυμο αυτό με την σειρά του επάγει την παραγωγή του cAMP στο κυτταρόπλασμα, ενός δευτέρου αγγελιοφόρου που προκαλεί την παραγωγή ορμονών, όπως η κορτιζόλη (Μπίρκα, 2007). Τέλος, η αύξηση της κορτιζόλης στο πλάσμα του αίματος ασκεί με την σειρά της ανασταλτική δράση στην έκκριση CRH από τον υποθάλαμο και ACTH από την υπόφυση ολοκληρώνοντας με αυτόν τον τρόπο τον κύκλο της ορμονικής έκκρισης που ονομάζεται «αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση». Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, σε περιπτώσεις στρες, η καταστολή του κερκαδιανού ρυθμού έκκρισης της CRH γίνεται με την ανασταλτική παρέμβαση του ιπποκάμπου στον υποθάλαμο.

2.6 Δράσεις Κορτιζόλης

Η κορτιζόλη χαρακτηρίζεται από ποικιλομορφία ως προς την δράση της. Οι κυριότερες είναι η αντιϊνσουλινική, η αντιφλεγμονώδης, η αλατοκορτικοστεροειδική και η αντιαλλεργική δράση της. Για τον σκοπό της εργασίας αυτής θα γίνει αναφορά στην αντιφλεγμονώδη δράση της.

Βασική ιδιότητα των γλυκοκορτικοειδών είναι η αντιφλεγμονώδης δράση τους.

Συγκεκριμένα η κορτιζόλη: (Μπίρκα, 2007)

1. Έχει την ικανότητα να σταθεροποιεί την μεμβράνη των λυσοσωματίων ώστε να αποτρέπει την απελευθέρωση πρωτεολυτικών ενζύμων από το εσωτερικό τους κατά την δημιουργία της φλεγμονής. Με την σειρά της η μειωμένη απελευθέρωση πρωτεολυτικών ενζύμων μειώνει την διαπερατότητα των τριχοειδών αγγείων, έτσι ώστε να περιορίζεται η έγχυση πλάσματος στους ιστούς.
2. Περιορίζει την μετανάστευση λευκών αιμοσφαιρίων προς την περιοχή της φλεγμονής και την φαγοκυττάρωση των κυττάρων που έχουν υποστεί βλάβη. Αυτό συμβαίνει, διότι η κορτιζόλη καταστέλλει την παραγωγή ορμονών που ενισχύουν την κινητικότητα των λευκών αιμοσφαιρίων και την αγγειοδιαστολή.
3. Αναστολή σύνθεσης προφλεγμονώδων κυτοκινών όπως η ιντερλευκίνη-1 (IL-1).
4. Μείωση πυρετού λόγω περιορισμού της ιντερλευκίνης-1, η οποία παίζει ρόλο στην θερμορυθμιστική λειτουργία του υποθαλάμου. Ως αποτέλεσμα, η πτώση του πυρετού ισοδυναμεί και με ταυτόχρονο περιορισμό της αγγειοδιαστολής.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

ΣΤΡΕΣΣΟΓΟΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΑΝΟΣΙΑ

3.1 Ανοσία

Αρχικά, ο όρος ανοσία χρησιμοποιήθηκε για να περιγράψει την αμυντική ικανότητα που διαθέτει ο οργανισμός στην περίπτωση των λοιμώξεων και μόνο. Σήμερα, ύστερα από μελέτες που έχουν γίνει για τους μηχανισμούς άμυνας των οργανισμών, η χρήση του όρου αυτού έχει επεκταθεί σε όλες τις περιπτώσεις κατά τις οποίες απαντά ο οργανισμός έναντι παθογόνων μικροοργανισμών λοιμωδών ή όχι (είτε περιπτώσεις λοίμωξης είτε μόλυνσης για παράδειγμα) (Γερμενής, 2000). Επομένως, ένας πιο ολιστικός ορισμός που θα περιέγραφε την ανοσία θα αναφερόταν ως, το σύνολο των φυσιολογικών μηχανισμών που καθιστούν τον οργανισμό ικανό να αμύνεται (αναγνώριση, εξουδετέρωση και αποβολή ξένης ουσίας) ενάντια σε κάποιον εξωτερικό, βλαπτικό παράγοντα και να μην υφίσταται τις συνέπειές του. Την ικανότητα αυτή αποκτά ο οργανισμός με τη βοήθεια ενός πολύπλοκου και πολύ σημαντικού συστήματος, του ανοσοποιητικού συστήματος.

Το ανοσοποιητικό σύστημα εμπλέκεται στην προστασία των πολυκύτταρων οργανισμών από τους παθογόνους. Παράγει μια τεράστια ποικιλία από κύτταρα και μόρια, ικανά για να αναγνωρίζουν και να εξαλείφουν ξένους εισβολείς, τα οποία δρουν μαζί, σε ένα δυναμικό δίκτυο. Αυτό επιτυγχάνεται με δύο, σχετικές μεταξύ τους διεργασίες, την αναγνώριση και την απόκριση. Η ανοσολογική αναγνώριση είναι αξιοσημείωτη λόγω της ικανότητας της να αναγνωρίζει μοριακά μοντέλα που χαρακτηρίζουν ομάδες κοινών παθογόνων και να τα αντιμετωπίζει. Ακόμη, ανιχνεύει

λεπτές χημικές διαφορές μεταξύ των παθογόνων και είναι ικανό να διακρίνει τα παθογόνα από τα υγιή κύτταρα του σώματος. Τέλος, αναγνωρίζει κύτταρα-ξενιστές που αλλοιώνουν τα υγιή κύτταρα και οδηγούν σε καρκίνο. Τυπικά, η αναγνώριση ενός παθογόνου, ενεργοποιεί μια ανοσολογική απόκριση που εξαλείφει ή εξουδετερώνει το παθογόνο. Τα πολλαπλά συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος είναι ικανά να παράγουν μια ποικιλία, ξεχωριστών για κάθε τύπο παθογόνου, αντιδράσεων, οι οποίες οδηγούν στην εξουδετέρωση του. Η έκθεση σε αυτούς δημιουργεί μνήμη, η οποία συνεπάγεται ταχύτατη και αυξημένης αποτελεσματικότητας αντίδραση σε μελλοντική εισβολή (Kindt et al., 2007).

Παρόλα αυτά και σε αντίθεση με την φυσιολογική προστασία του οργανισμού από ξένες ουσίες, είναι γνωστό πως ο μηχανισμός της ανοσίας είναι ικανός, κάτω από ειδικές συνθήκες, να προκαλέσει βλάβη σε ιστούς και νόσηση. Σε αυτήν την περίπτωση, με τον όρο «ξένες ουσίες» συμπεριλαμβάνονται και μακρομόρια, όπως πρωτεΐνες και πολυσακχαρίτες του οργανισμού, στα οποία δύναται να εκφραστεί ανοσολογική απάντηση ανεξάρτητα από τις προστατευτικές ή βλαπτικές συνέπειες που ενδεχομένως αυτή να προκαλέσει (Γερμενής, 2000).

3.1.1 Φυσική ανοσία

Υπό το πρίσμα της ανοσολογίας, το περιβάλλον μπορεί να αποτελέσει μια συνεχόμενη απειλή για κάθε οργανισμό στην οποία αμύνεται επιστρατεύοντας διαρκώς πολλαπλούς μηχανισμούς ένας από τους οποίους είναι η φυσική ανοσία (Γερμενής, 2000). Αυτή περιλαμβάνει κύτταρα και μοριακούς μηχανισμούς, τα οποία εμποδίζουν την είσοδο, τον πολλαπλασιασμό και την διασπορά των μικροβίων στον οργανισμό. Αυτή η άκρως αποτελεσματική πρώτη γραμμή άμυνας, προλαμβάνει τις περισσότερες λοιμώξεις στην αρχή ή τις εξαλείφει μέσα σε λίγες ώρες. Τα στοιχεία αναγνώρισης της φυσικής ανοσίας, διακρίνουν με ακρίβεια τα παθογόνα από τα υγιή κύτταρα αλλά δεν ειδικεύονται στο να διακρίνουν μικρές διαφορές μεταξύ των ξένων μορίων (Kindt et al., 2007). Τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας δεν εμφανίζουν καμία αντιγονική ιδιότητα. Αυτά που συμμετέχουν κυρίως είναι τα κοκκιοκύτταρα. Εκτός από αυτά υπάρχουν τα ηωσινόφιλα και τα βασεόφιλα. Τα κοκκιοκύτταρα, περιλαμβάνουν τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα, τα οποία προκαλούν φαγοκυττάρωση, μια διαδικασία που προκαλεί φλεγμονή μέσω της απελευθέρωσης τοξικών ουσιών που καταστρέφουν και φαγοκυττάρωνουν τους εισβολείς και τον κατεστραμμένο ιστό. Απελευθερώνουν επίσης, κυτταροκίνες (IL-1, IL-6 και TNFα), οι οποίες προκαλούν πυρετό και φλεγμονή. Επιπλέον, κύτταρα-φυσικοί φονείς (NK), αναγνωρίζουν την έλλειψη ενός μορίου του ίδιου του οργανισμού στην επιφάνεια των κυττάρων (καρκινικά και μολυσμένα με ιό κύτταρα) και δρουν περιορίζοντας τη φλεγμονή, στα αρχικά της στάδια και επιτιθέμενα σε κακοήθη κύτταρα του οργανισμού, πριν δράσει η ειδική ανοσία. Τέλος, τα NK κύτταρα παράγουν κυτταροκίνες, οι οποίες παίζουν καθοριστικό ρόλο στη λειτουργία άλλων κυττάρων

του ανοσοποιητικού συστήματος. Παρ' όλο που ο ρόλος των συγκεκριμένων κυττάρων δεν έχει διασαφηνιστεί ακόμη πλήρως, θεωρείται, ότι αποτελούν γέφυρα μεταξύ φυσικής και επίκτητης ανοσολογικής απάντησης. Τέλος, στη φυσική ανοσία συμμετέχει το συμπλήρωμα, το οποίο αποτελεί μια ομάδα πρωτεϊνών. Η σύνδεση των πρωτεϊνών αυτών με το αντιγόνο αποτελεί έναν σημαντικό μηχανισμό που συμβάλλει στην έναρξη της φαγοκυττάρωσης και της φλεγμονής, επιπλέον ασκεί βοηθητικό ρόλο στη χυμική ανοσία (Segerstrom & Miller, 2004).

3.1.2 Ειδική ανοσία

Στην περίπτωση που η πρώτη γραμμή άμυνας, η φυσική ανοσία, δεν επιφέρει το επιθυμητό αποτέλεσμα, την καταστροφή των ξένων ουσιών, επιστρατεύεται ένα πολυπλοκότερο σύστημα αμυντικού μηχανισμού το οποίο μεγιστοποιεί την μελλοντική αμυντική ικανότητα του οργανισμού στα ίδια παθογόνα μακρομόρια. Αυτός ο μηχανισμός άμυνας ονομάζεται ειδική ή αλλιώς επίκτητη ανοσία (Γερμενής, 2000). Αναπτύσσεται ως αντίδραση σε λοίμωξη και συμμετέχει στην αναγνώριση, και εξάλειψη των «ξένων» εισβολέων. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, εξαρτάται από τη φυσική ανοσία και συνήθως ξεκινά λίγες μέρες μετά την αρχική λοίμωξη. Παρέχει μια δεύτερη, ολοκληρωμένη γραμμή άμυνας, η οποία εξαλείφει τα παθογόνα τα οποία απέφυγαν ή επέμειναν τις έμφυτες αντιδράσεις. Μια σημαντική συνέπεια της ειδικής ανοσίας είναι η μνήμη. Εάν το ίδιο ή ένα στενά συνδεδεμένο παθογόνο προσβάλλει το σώμα, κύτταρα μνήμης, παρέχουν τα μέσα στην ειδική ανοσία για να κάνει ταχύτατες και αυξημένης αποτελεσματικότητας επιθέσεις στο παθογόνο-εισβολέα (Kindt et al., 2007).

Η ειδική ανοσία περιλαμβάνει την χυμική και την κυτταρική ανοσία. Η χυμική ανοσία επιτελείται από ειδικά προς το αντιγόνο αντισώματα που παράγονται από διαφοροποιημένα Β-λεμφοκύτταρα, τα πλασματοκύτταρα. Στόχος της είναι η άμυνα έναντι εξωκυττάρων μικροβίων και τοξινών τους. Η κυτταρική ανοσία επιτελείται από τα CD4 (βοηθητικά) και CD8 (κυτταροτοξικά) T-λεμφοκύτταρα και είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στην αντιμετώπιση ενδοκυττάρων λοιμώξεων. Τα CD4 T-λεμφοκύτταρα χωρίζονται σε δυο βασικούς υποπληθυσμούς ανάλογα με το είδος των

κυτταροκινών που εκκρίνουν (1) τα Th1, που είναι υπεύθυνα για κυτταρικού τύπου αντιδράσεις και (2) τα Th2, που είναι υπεύθυνα για χυμικού τύπου αντιδράσεις.

Τα λεμφοκύτταρα ανήκουν στα λευκά αιμοσφαίρια και συμμετέχουν στην ειδική ανοσία. Διακρίνονται σε T που ωριμάζουν στον θύμο αδένα και σε B που ωριμάζουν στον μυελό των οστών. Ο θύμος αδένας και ο μυελός των οστών αποτελούν τα πρωτογενή λεμφικά όργανα, ενώ οι λεμφαδένες, ο σπλήνας, οι αμυγδαλές και ο λεμφικός ιστός κατά μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα αποτελούν τα δευτερογενή λεμφικά όργανα. Τα λεμφοκύτταρα κατά την ωρίμανση τους αποκτούν στην επιφάνεια τους υποδοχείς, βάσει των οποίων διακρίνονται σε ειδικούς υποπληθυσμούς, καθένας από τους οποίους παρουσιάζει διαφορετικές λειτουργίες. Ανάλογα με αυτούς τους υποδοχείς, τα λεμφοκύτταρα κατατάσσονται σύμφωνα με το σύστημα CD (Cluster classification), βάσει του οποίου τυποποιείται και ο διαχωρισμός των T βοηθητικών -CD4 και των T κυτταροτοξικών -CD8 που αναφέρεται παραπάνω. Οι υποδοχείς αυτοί των κυττάρων παρουσιάζουν αντιγονική εξειδίκευση. Όταν ενεργοποιούνται τα συγκεκριμένα λεμφοκύτταρα υφίστανται κλωνικό πολλαπλασιασμό, μια διαδικασία κατά την οποία τα εν λόγω κύτταρα υπόκεινται σε κυτταρικούς κύκλους διαίρεσης και μετατρέπονται σε ένα πληθυσμό κυττάρων με την ίδια αντιγονική ιδιότητα. Η διαδικασία αυτή διαρκεί αρκετές ημέρες. Επομένως, έως ότου ολοκληρωθεί, μόνη άμυνα του οργανισμού αποτελεί η φυσική ανοσία.

Πιο συγκεκριμένα, τα T-λεμφοκύτταρα διακρίνονται σε T-Βοηθητικά (φέρουν στην επιφάνεια τους το CD4 μόριο), τα οποία ενεργοποιούνται από το εκτεθειμένο στην επιφάνεια των μακροφάγων τμήμα του αντιγόνου και στη συνέχεια ενεργοποιούν τα B-λεμφοκύτταρα ή άλλα είδη T-λεμφοκυττάρων μέσω των κυτταροκινών που εκκρίνουν. Σε T-κυτταροτοξικά (φέρουν στην επιφάνεια τους το CD8 μόριο), που

ενεργοποιούνται από τα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα και καταστρέφουν κύτταρα που είναι συνδεδεμένα με ξένα αντιγόνα, όπως καρκινικά κύτταρα ή κύτταρα που έχουν προσβληθεί από ιό, μια διαδικασία γνωστή ως ανοσοεπιτήρηση. Σε T-λεμφοκύτταρα μνήμης, τα οποία παράγονται μετά την έκθεση του οργανισμού σε ένα αντιγόνο και έχουν την ικανότητα να ενεργοποιούνται αμέσως μετά από επόμενη έκθεση του οργανισμού σ' αυτό. Όσο αφορά την λειτουργία των B- λεμφοκυττάρων, αυτά αποτελούν ιδιότυπα «εργοστάσια αντισωμάτων» με πρωτεύουσα λειτουργία την παραγωγή ανοσοσφαιρινών, οι οποίες μετά την αποκοπή τους από το κύτταρο ονομάζονται αντισώματα. Η εξουδετέρωση τοξινών που προέρχονται από βακτήρια, η επαγωγή της φαγοκυττάρωσης βακτηρίων (οψωνοποίηση), η πρόσδεση με ελεύθερους ιούς με σκοπό την αποτροπή της εισόδου τους στα υγιή κύτταρα αποτελούν κάποιες από τις πολλές ανοσολογικές απαντήσεις στις οποίες δρουν, άμεσα ή συνεργατικά με άλλα στοιχεία του ανοσοποιητικού συστήματος, τα αντισώματα. Επίσης, τα B λεμφοκύτταρα είναι σε θέση να λειτουργήσουν και ως κύτταρα αντιγονικής παρουσίας, εμφανίζοντας τμήματα του αντιγόνου με σκοπό την αναγνώριση και εξουδετέρωσή του από τα T λεμφοκύτταρα κατά την διαδικασία της κυτταρικής ανοσίας. Τέλος, ανάμεσα στις λειτουργίες τους συγκαταλέγεται η έκκριση λεμφοκινών, είδος κυτταροκινών που συμμετέχουν στην ωρίμανση και ενεργοποίηση άλλων, ανοσοϊκανών κυττάρων (Μπίρκα, 2007).

3.1.3 Κυτταροκίνες

Οι κυτταροκίνες εκκρίνονται από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Το έναυσμα για την παραγωγή κυτταροκινών δίνεται από προϊόντα βακτηριδίων ή ιών, βλάβη σε κύτταρα ή απειλητικούς παράγοντες για την κυτταρική επιβίωση, όπως είναι οι τοξίνες ή τα χαμηλά επίπεδα οξυγόνου. Ένας άλλος ρυθμιστικός παράγων δημιουργίας κυτταροκινών είναι ο εγκέφαλος, ο οποίος μέσω νευρικών σημάτων προς τους ιστούς (κυρίως μέσω του συμπαθητικού νευρικού συστήματος) ή μέσω των ορμονών (όπως η κορτιζόλη από τα επινεφρίδια), μπορεί να ενεργοποιήσει ή να απενεργοποιήσει τις κυτταροκίνες. Αυτές ενεργοποιούν και επιστρατεύουν άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού, για να αυξηθεί η απόκριση του συστήματος στο παθογόνο. Χαρακτηριστικά των κυτταροκινών είναι το ευρύ φάσμα δράσεων, και η αποτελεσματικότητά τους σε πάρα πολύ μικρές συγκεντρώσεις. Οι περισσότερες δρουν μόνο τοπικά, σε γειτονικούς ιστούς (παρακρινής δράση). Μερικές κυτταροκίνες, ωστόσο, μπορούν να δράσουν σε απομακρυσμένους στόχους, μέσω της κυκλοφορίας του αίματος. Επίσης, ρυθμίζουν την ένταση και τη διάρκεια της ανοσολογικής απάντησης. Περιλαμβάνουν τις ιντερφερόνες, τις ιντερλευκίνες, τους παράγοντες νέκρωσης όγκων και τις χημοκίνες (Marshall et al., 1998).

Συνοπτικά, μια επιγραμματική παράθεση των πιο σημαντικών χαρακτηριστικών των κυτταροκινών αποτελεί η εξής (Γερμενής, 2000):

1. Πολλές κυτταροκίνες παράγονται και ασκούν την δράση τους σε εντελώς διαφορετικά είδη κυττάρων (πλειοτροπισμός).
2. Κάποιες άλλες κυτταροκίνες αλληλεπικαλύπτονται σε έναν σημαντικό βαθμό ως προς την δράση τους.

3. Από τα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά των κυτταροκινών που θα βοηθήσουν παρακάτω στην παρούσα μελέτη είναι η δυνατότητά τους να επηρεάζουν την δράση άλλων κυτταροκινών. Το αποτέλεσμα της δράσης μιας κυτταροκίνης μπορεί να είναι αθροιστικό, να επιτείνει τις αντιδράσεις μιας άλλης ή ακόμα και ανταγωνιστικό. Η ικανότητα διέγερσης και ανταγωνιστικότητας μεταξύ των κυτταροκινών είναι που τους προσδίδει τον τίτλο των ρυθμιστών της ανοσολογικής απάντησης και των φλεγμονώδων αντιδράσεων. Ιδιαίτερα η ανταγωνιστικότητα μεταξύ Th1 και Th2 κυτταροκινών έχει βρεθεί πως σχετίζεται με το χρόνιο στρες, δεδομένο που αναφέρεται παρακάτω για την εξήγηση της σχέσης του στρες με την ανοσία.

3.2 Stress

Η ύπαρξη ζωής προϋποθέτει τη διατήρηση μιας δυναμικής ισορροπίας του οργανισμού, την ομοιόσταση, που συνεχώς προσβάλλεται από ενδογενείς ή εξωγενείς αρνητικές δυνάμεις ή στρεσογόνους παράγοντες. Το στρες είναι μια κατάσταση εν δυνάμει απειλητική για την ομοιόσταση λόγω των ψυχικών και οργανικών αλλαγών που συμβαίνουν σε ένα άτομο όταν εκτίθεται σε ψυχοπιεστικά ερεθίσματα. Για να γίνει κατανοητή η φύση του στρες θεωρείται σκόπιμη η παράθεση μιας σύντομης ιστορικής αναδρομής.

Ξεκινώντας, ο ψυχικός φόρτος είναι μια έννοια, που όπως υποστηρίζεται, απασχόλησε τον άνθρωπο ήδη από την εποχή της αρχαιότητας. Πιο συγκεκριμένα, κατά τον Rachman, η ιδέα της αλληλεπίδρασης μεταξύ του συναισθήματος και της νόησης και της συσχέτισης που έχουν αυτά με την εμπειρία και την συμπεριφορά του ανθρώπου, διατυπώθηκε για πρώτη φορά από τον Αριστοτέλη κατά τον 4^ο αιώνα π.Χ. (Μητσώνης, 2010). Επιπρόσθετα, η παρατήρηση πως αλλαγές στην ικανότητα του ανθρώπινου οργανισμού να ανταποκρίνεται σε στρεσογόνους παράγοντες, με αντιδράσεις που είναι είτε υπερβολικές είτε ανεπαρκείς, μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την ασθένεια είναι μια ιδέα που εισήγαγαν δύομιση χιλιετίες πριν οι αρχαίοι Έλληνες (Chrousos et al., 1995). Οι απόψεις περί της εισαγωγής του όρου του stress σε πιο σύγχρονα ιστορικά πλαίσια ποικίλουν. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, να καθίσταται δύσκολη η οριστική επισφράγιση ενός και μοναδικού ιστορικού ορόσημου της δημιουργίας του όρου. Κατά την άποψη του Μητσώνη, η έννοια του stress αναφέρθηκε για πρώτη φορά τον 16^ο-17^ο αιώνα, όπου ο Robert Hooke, έκανε λόγο για τη θυμική κατάσταση των εργατών. Βέβαια, άλλοι επιστήμονες όπως ο May

(όπως αναφέρει ο Μητσώνης, 2010), βρίσκουν τις ρίζες του όρου ακόμα πιο πρόσφατα στις φιλοσοφικές απόψεις του Pascal τον 17ο και του Kierkegaard τον 19^ο αιώνα αντίστοιχα. Τέλος, ο Lazarus ισχυρίζεται ότι ο όρος του stress μπορεί να εντοπιστεί χρονικά ήδη από τον 14^ο αιώνα (Μητσώνης, 2010).

Από την πλευρά της φυσιολογίας, ο Δαρβίνος ήταν αυτός που, μετά από συστηματική παρατήρηση σε ζώα, έκανε λόγο για τον ρόλο του συναισθήματος του φόβου στους ανώτερους ζωικούς οργανισμούς και στον άνθρωπο. Με αυτόν τον τρόπο, κατέληξε πως η βιολογική χρησιμότητα του φόβου έγκειται στο γεγονός της προετοιμασίας των οργανισμών αυτών να αντιδράσουν σε απειλητικές συνθήκες του περιβάλλοντος με σκοπό την επιβίωσή τους. Κάποιες από τις βασικές, σταθερές οργανικές εκδηλώσεις όπως ο αυξημένος ρυθμός αναπνοής, η ξηροστομία, η ταχυπαλμία παρατηρούνται κατά την περίπτωση έκθεσης του οργανισμού σε ένα ή περισσότερα φοβικά ερεθίσματα (Darwin, 1978). Αποφεύγοντας την πιθανή γενίκευση που μπορεί να προκύψει από τη θεώρηση του Δαρβίνου, ο Φρόντ θεωρούσε πως η ψυχική κατάσταση του άγχους, η οποία σχετίζεται με την προσωπική εμπειρία και βίωμα, συνδέεται με την σωματική εκδήλωση του φόβου προσδίδοντας μια ποικιλομορφία διαφορετικών μεταξύ τους φοβικών ερεθισμάτων.

Συνεχίζοντας, με βάση την ιστορική ανάλυση του Μητσώνη (2010), ο Claude Bernard, στο πρωτότυπό του έργο το 1865, έθεσε τις πρώτες βάσεις για την μετέπειτα ανάδυση της θεωρίας του Walter Cannon. Υποστήριξε πως οι έμβιοι οργανισμοί τείνουν από την φύση τους να διατηρούν σταθερό το εσωτερικό τους περιβάλλον, αντιδρώντας στο εξωτερικό περιβάλλον όταν αυτό αλλάζει. Η αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των δύο (εσωτερικό περιβάλλον οργανισμού και εξωτερικό περιβάλλον) συνθέτει και απεικονίζει την διαδικασία της επιβίωσης. Αυτή

ακριβώς η διαδικασία χαρακτηρίστηκε αργότερα από τον Walter Cannon ως «ομοιόσταση», εμπλουτισμένη με πληροφορίες σχετικά με την λειτουργία του ΚΝΣ και την διάδραση του με τα όργανα του σώματος (ενδοκρινικό σύστημα ή αυτόνομο νευρικό σύστημα) σε περιπτώσεις αποσταθεροποίησης της ομοιόστασης. Το ανθρώπινο σώμα αντιδρά στο στρες ενεργοποιώντας ένα σύνθετο ρεπερτόριο συμπεριφορικών και φυσιολογικών αποκρίσεων (προετοιμάζει το σώμα για μυϊκή δραστηριότητα, απέναντι σε μια υποθετική ή πραγματική απειλή), τη γνωστή αντίδραση «μάχης ή φυγής» που περιγράφηκε από τον Walter Cannon (όπως αναφέρεται στο Chrousos et al., 1995) στις αρχές του 1900.

Ο Hans Selye επέκτεινε τη θεωρία του Cannon για την ομοιόσταση συμπεριλαμβάνοντας τις αποκρίσεις που προκαλούνται από τον HPA φλοιώδη άξονα και άλλες ορμονικές αποκρίσεις λόγω του στρες. Ο Selye πρότεινε ότι εκτός από τις ειδικές ομοιοστατικές απαντήσεις και τις τοπικές αντιδράσεις (όπως η φλεγμονή) υπάρχει μια ενιαία, ειδική και στερεοτυπική αντίδραση στο στρες, το “Γενικό Σύνδρομο Προσαρμογής”(GAS), που προκαλείται από οποιαδήποτε απαίτηση, συμπεριλαμβανομένων των ψυχοκοινωνικών απαιτήσεων, επί του σώματος. Περιέγραψε ένα τριφασικό σύνδρομο προσαρμογής που ξεκινάει με τη φάση συναγερμού (alarm stage), συνεχίζει με τη φάση προσαρμογής (adaptation stage) και τελειώνει με τη φάση εξάντλησης (exhaustion stage) (Selye, 1978). Πιο συγκεκριμένα, η απάντηση του οργανισμού σε έναν δυσμενή παράγοντα (φάση συναγερμού) συνιστά έναν αμυντικό μηχανισμό, που η ύπαρξη και λειτουργία του είναι να παρέχει προστασία στον οργανισμό από πιθανές επιζήμιες συνθήκες και να συμβάλλει στην αποτελεσματική προσαρμογή του (φάση προσαρμογής). Σε περιπτώσεις που η απάντηση αυτή ξεπεράσει κάποιο όριο-κατώφλι, το αποτέλεσμα

θα είναι να μην αποτελεί αυτή η αντίδραση επωφελής για τον οργανισμό αλλά αντιθέτως να τον επιβαρύνει (φάση εξάντλησης) (Μητσώνης, 2010).

Ο σύγχρονος άνθρωπος βέβαια, σπάνια αντιμετωπίζει καταστάσεις που μπορεί να προκαλέσουν αντίδραση μάχης ή φυγής, παρόμοια με αυτή που προκαλούνταν στους προγόνους του, όπως η θήρευση ή οι αντίξοες καιρικές συνθήκες χωρίς προστασία. Ωστόσο, η ανθρώπινη φυσιολογική απόκριση συνεχίζει να έχει παρόμοιες απαιτήσεις. Απειλές που δεν απαιτούν καμία φυσική απόκριση (π.χ. ακαδημαϊκές εξετάσεις), μπορεί να έχουν φυσικές συνέπειες, συμπεριλαμβανομένων των μεταβολών στο ανοσοποιητικό σύστημα. Πράγματι, τα τελευταία 30 χρόνια έχουν γίνει πάνω από 300 μελέτες πάνω στο στρες και την ανοσία, οι οποίες έχουν δείξει ότι οι ψυχολογικές προκλήσεις είναι ικανές να διαφοροποιήσουν ποικίλες μορφές ανοσολογικών αντιδράσεων (Seegerstrom & Miller, 2004).

Οι αποκρίσεις των ατόμων στο στρες καθορίζονται από ένα πλήθος παραγόντων, διάφοροι από αυτούς κληρονομούνται. Ωστόσο, η ανάπτυξη είναι ένας σημαντικός τροποποιητής της αντίδρασης στο στρες αφού επηρεάζει το χρονοδιάγραμμα και την ισχύ των δυνάμεων αντενέργειας (Chrousos et al., 1995).

Παρά τις πολύχρονες μελέτες στο στρες, δεν έχει δοθεί ακόμη ένας ικανοποιητικός ορισμός αυτής της έννοιας και της ταξινόμησης των στρεσογόνων παραγόντων. Η πιο αποδεκτή μέχρι σήμερα ταξινόμηση στρεσογόνων παραγόντων (ως προς την διάρκεια και την πορεία), έγινε το 1982 από τους Elliot και Eisdorfer.

1. **Οξύ και πολύ μικρής διάρκειας προκλητό stress** που περιλαμβάνει τεχνητή-εργαστηριακή πρόκληση του stress (π.χ. αρίθμηση, δημόσια ομιλία).

2. **Βραχύ φυσιολογικό stress** που συνίσταται στην αντιμετώπιση μιας αληθινής βραχυχρόνιας πρόκλησης (ακαδημαϊκές εξετάσεις).
3. **Συνεχόμενο, διαδοχικό stress** όπου ένα γεγονός οδηγεί σε μια σειρά αλληλοσχετιζόμενων προκλήσεων (π.χ. απώλεια συγγενούς ή φυσική καταστροφή). Τα άτομα δεν ξέρουν πότε θα υποχωρήσουν οι προκλήσεις, αλλά γνωρίζουν ότι αυτό θα γίνει κάποια στιγμή στο μέλλον.
4. **Χρόνιο stress** όπου εισβάλλει στη ζωή του ατόμου και έχει ως αποτέλεσμα την αναπροσαρμογή της ταυτότητας ή του κοινωνικού του ρόλου (π.χ. μετανάστευση, τραυματισμός που οδήγησε σε φυσική ανικανότητα). Χαρακτηρίζεται από σταθερότητα.
5. **Παρελθοντικό stress** είναι κάποια προηγηθείσα τραυματική εμπειρία, η οποία συνεχίζει να τροποποιεί τη λειτουργία του ανοσολογικού συστήματος (π.χ. σεξουαλική κακοποίηση).

Οι ερευνητές χρησιμοποιούν επίσης, **ερωτηματολόγια «γεγονότων ζωής»** με στόχο να εντοπίσουν τις καθημερινές δυσκολίες που βιώνει το άτομο (daily hassles) καθώς και τα κυρίαρχα γεγονότα της ζωής του (life events). Η κωδικοποίηση γίνεται σύμφωνα με το πώς θα αντιδρούσε ο μέσος άνθρωπος σε αυτά (Cohen et al., 1998). Πάντως, η άποψη που κυριαρχεί είναι ότι οι βιολογικές αντιδράσεις του ατόμου σε στρεσογόνες καταστάσεις, εξαρτώνται από την προσωπική εκτίμηση της κατάστασης και τις νοητικές και συναισθηματικές αντιδράσεις σε αυτές (Tomaka et al., 1997).

3.3 Μηχανισμοί δράσης stress

Πολλές έρευνες και μετα-αναλυτικές μελέτες έχουν διεξαχθεί για να γίνει κατανοητός ο μηχανισμός δράσης του στρες, δηλαδή πως αυτό εισέρχεται στον οργανισμό, πως δρά και πως επηρεάζει την ανοσολογική απάντηση. Σύμφωνα με όσα είναι γνωστά σήμερα, αυτός ο μηχανισμός δεν απαρτίζεται από ένα και μόνο «μονοπάτι» αλλά διαθέτει περισσότερες οδούς, καθιστώντας την μελέτη του ένα αρκετά πολύπλοκο ζήτημα. Συνοπτικά, οι κυριότεροι μηχανισμοί ή οδοί του στρες περιγράφονται παρακάτω.

Πρώτον, οι συμπαθητικές ίνες κατεβαίνουν από τον εγκέφαλο, τόσο στα πρωτογενή, όσο και στα δευτερογενή λεμφικά όργανα. Αυτές απελευθερώνουν μια μεγάλη ποικιλία ουσιών, οι οποίες αφού συνδεθούν σε υποδοχείς των λευκών αιμοσφαιρίων, επηρεάζουν τις ανοσολογικές αντιδράσεις. Η διαφορετική συχνότητα και η ευαισθησία των υποδοχέων πάνω στα λεμφοκύτταρα μπορεί να επηρεάσει την ανταπόκριση των διαφόρων τύπων stress στο κύτταρο (Segerstrom & Miller, 2004).

Δεύτερον, το Συμπαθητικό σύστημα και ο άξονας Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια, εκκρίνουν τις ορμόνες: επινεφρίνη, νορεπινεφρίνη, κορτιζόλη. Αυτές οι ουσίες συνδέονται με ειδικούς υποδοχείς στα λευκά αιμοσφαίρια και έχουν ποικίλες ρυθμιστικές επιδράσεις στην κατανομή και τη λειτουργία τους. Οι δύο αυτοί νευροενδοκρινικοί μηχανισμοί διαδραματίζουν κυρίαρχο ρόλο καθώς η ενεργοποίησή τους έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της κορτιζόλης και των κατεχολαμινών, που συνδέονται με τους ειδικούς για αυτές υποδοχείς των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος (Chrousos & Gold, 1992). Τα παράγωγα λοιπόν,

αυτών των δύο μηχανισμών προκαλούν ποικίλες ανοσοκατασταλτικές και ανοσοενισχυτικές επιδράσεις.

Τρίτον, κρίνεται αναγκαίο να σημειωθεί πως μια εναλλακτική προσέγγιση που συνδέει το stress με το ανοσοποιητικό σύστημα θα μπορούσε να περιλαμβάνει την εμπλοκή των ανθρώπων σε συμπεριφορές που θα ήταν ικανές να τροποποιήσουν τις διεργασίες του ανοσοποιητικού συστήματος. Κάποιες φορές οι προσπάθειες των ανθρώπων να διαχειριστούν τις απαιτήσεις αγχωτικών εμπειριών, τους οδηγεί να συμμετέχουν σε συμπεριφορές όπως η χρήση αλκοόλ ή οι αλλαγές στις συνήθειες του ύπνου. Έτσι η συμπεριφορά θα μπορούσε να αποτελέσει ένα δυνητικά σημαντικό μονοπάτι που να συνδέει το stress με το ανοσοποιητικό σύστημα (Segerstrom & Miller, 2004).

3.4 Μηχανισμοί δράσης του stress στην ανοσία

Η πρώτη προσπάθεια διασαφήνισης της σχέσης μεταξύ του stress και του ανοσοποιητικού συστήματος έγινε από τον Selye (1975) ο οποίος παρουσίασε ένα μοντέλο κατά το οποίο το stress θεωρείται ανοσοκατασταλτικό. Έρευνες, σύμφωνα με τις οποίες το χρόνιο stress συνοδεύεται από ελαττωμένη κυτταροτοξικότητα των NK, καταστολή πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων και μειωμένη χυμική αντίδραση, επιβεβαίωσαν αυτό το μοντέλο. Η μείωση των συγκεκριμένων ανοσολογικών αντιδράσεων προκαλεί λοιμώδεις ή νεοπλαστικές ασθένειες σε άτομα που υφίστανται χρόνιο stress (Cohenetal, 2001; Kiecolt-Glaseretal., 1996). Παρά το ότι η επιρροή του ολικού ανοσοκατασταλτικού μοντέλου ήταν και συνεχίζει να είναι μεγάλη, οι γενικές μειώσεις στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος που προβλέπει δεν φαίνεται να είναι εξελικτικά προσαρμοστικές στις απειλητικές για τη ζωή συνθήκες. Οι Dhabhar & McEven (1997), σε μια σειρά πειραμάτων, βρήκαν ότι όταν οι επίμυες υποβάλλονταν σε οξύ stress, τα T-κύτταρα ανακατανέμονταν επιλεκτικά στο δέρμα, όπου συνέβαλλαν στην ενίσχυση της ανοσιακής απάντησης. Αντίθετα, όταν υποβάλλονταν σε χρόνιο stress, τα T-κύτταρα απομακρύνονταν από το δέρμα, μειώνοντας έτσι την ανοσολογική αντίδραση.

Με βάση τα παραπάνω ευρήματα, προτάθηκε ένα διφασικό μοντέλο σύμφωνα με το οποίο το χρόνιο stress καταστέλλει ενώ το οξύ ενισχύει την ανοσολογική απάντηση. Αυτό που τονίζεται σε αυτήν την υπόθεση είναι ότι για λόγους χρονικής οικονομίας ο οργανισμός σε περιπτώσεις απειλητικών και καθοριστικών για την ζωή συνθηκών δεν μπορεί να διαθέσει τόσο ενεργειακό απόθεμα ώστε να συμβούν αλλαγές στα συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος. Ενεργοποιεί αντιδράσεις φυσικής

ανοσίας επειδή αυτές δρουν πιο γρήγορα έναντι της ειδικής και εξυπηρετούν συστήματα του σώματος που σχετίζονται με την αντίδραση «μάχης-φυγής». Από την άλλη πλευρά το χρόνιο στρεσογόνο φορτίο, λόγω της υψηλής χρονικής διάρκειας του, ίσως να είναι ικανό να διαθέσει ποσά ενέργειας ώστε να επηρεάσει την ισορροπία της ανοσολογικής απάντησης προς την ενεργοποίηση φυσικών δοκιμασιών έναντι των ειδικών (Μπίρκα, 2007).

Ωστόσο, ούτε το διφασικό, ούτε το ολικό ανοσοκατασταλτικό μοντέλο είναι ικανά να εξηγήσουν τα ευρήματα που συνδέουν το χρόνιο stress με ασθένειες που χαρακτηρίζονται από ανεπαρκή (π.χ λοιμώξεις) ή υπέρμετρη ανοσολογική απόκριση (αυτοάνοσα). Επιπρόσθετα, αποτελέσματα ερευνών υποστηρίζουν πως τα προϊόντα τους στρες, τα γλυκοκορτικοειδή, σε χαμηλά επίπεδα στο ΚΝΣ διατηρούν την αντιφλεγμονώδη τους δράση και σε υψηλά τείνουν να την προωθούν (Sorrells and Sapolsky, 2007).

Το πιο διαδεδομένο μοντέλο που παρέχει μια πειστική εξήγηση σήμερα είναι αυτό που υποστηρίζει πως το χρόνιο stress προκαλεί ταυτόχρονα ενίσχυση και καταστολή της ανοσιακής απάντησης μεταβάλλοντας τα μοτίβα έκκρισης των κυτταροκινών Th1 και Th2 που χαρακτηρίζονται από την μεταξύ τους ανταγωνιστική δράση (Marshall et al., 1998). Οι Th1 κυτταροκίνες που ενεργοποιούν την κυτταρική ανοσία (άμυνα έναντι λοιμώξεων και νεοπλαστικών νοσημάτων) καταστέλλονται, πράγμα που ευνοεί την παραγωγή Th2 κυτταροκινών που ενεργοποιεί την χυμική ανοσία (εμφάνιση αλλεργιών και αυτοάνοσων νόσων). Σύμφωνα με τα παραπάνω, η θεώρηση αυτή εξηγεί επαρκώς την ανοσολογική μεταβολή από το stress με τις νόσους που σχετίζονται με αυτό.

3.5 Σγέση stress και άξονα HPA

Η ενεργοποίηση του άξονα HPA, ο οποίος συνδέει την περιφέρεια με τον εγκέφαλο και μεταφέρει εξειδικευμένες ορμόνες μέσω της αιματικής ροής, αποτελεί την νευροενδοκρινική απάντηση στο stress. Η έκθεση στο stress προκαλεί τη σύνθεση από τον υποθάλαμο, κορτικοεκλυτίνης (CRF), Αργινίνο-αγγειοπιεσίνης (AVP) ή και των δύο τα οποία προκαλούν την έκκριση κορτικοτροπίνης (ACTH) από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης η οποία με τη σειρά της προκαλεί την απελευθέρωση γλυκοκορτικοειδών (κυρίως κορτιζόλης) από τον φλοιό των επινεφριδίων. Η αντίδραση του stress περιορίζεται από αρνητικές ανατροφοδοτικές δράσεις των γλυκοκορτικοειδών σε πολλαπλά επίπεδα του άξονα HPA (Charmandarietal., 2005).

Από της πιο σημαντικές δομές που ασκούν αρνητική ανατροφοδότηση στον άξονα αποτελεί ο ιππόκαμπος. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο ιππόκαμπος διαθέτει κορτιζολικούς υποδοχείς και νευράξονες που επικοινωνούν και ρυθμίζουν τον υποθάλαμο. Σε περιπτώσεις υψηλών συγκεντρώσεων κορτιζόλης ο ιππόκαμπος στέλνει νευρικά σήματα για παύση περεταίρω της σύνθεσης κορτικοεκλυτίνης. Κρίνεται σημαντικό να αναφερθεί πως, η μακροχρόνια και υψηλή συγκέντρωση κορτιζόλης προκαλεί καταστροφές στον ιππόκαμπο λόγω της υψηλής απελευθέρωσης γλουταμινικού οξέος που καθίσταται τοξική για τα κύτταρά του (Kolb & Whishaw, 2009). Με αυτόν τον τρόπο διαταράσσεται και η λειτουργία του ΥΥΕ άξονα. Η καταστροφή λοιπόν κυττάρων του ιπποκάμπου με αποτέλεσμα την απώλεια των υποδοχέων της κορτιζόλης που αυτά διαθέτουν περιορίζει την ικανότητά του να λειτουργήσει ρυθμιστικά, δηλαδή να μειώσει τα επίπεδα

κορτιζόλης και να συμβάλει στην φυσιολογική λήξη της απόκρισης του οργανισμού στο στρες.

Η ψυχική ένταση μπορεί επίσης, να προκαλέσει αύξηση της ACTH. Αυτό πιθανόν προκαλείται από την αυξημένη δραστηριότητα του δρεπανοειδούς συστήματος, και ιδιαίτερα στην περιοχή του ιπποκάμπου και της αμυγδαλής. Η αμυγδαλή παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της αντίδρασης του οργανισμού σε στρεσογόνα γεγονότα καθώς (α) αντιπροσωπεύεται από μια σειρά αντιδράσεων που στοχεύουν στην αντιμετώπιση του στρεσογόνου γεγονότος και (β) ρυθμίζει τη μνήμη που σχετίζεται με το στρεσογόνο ερέθισμα. Η μνήμη για το στρεσογόνο ερέθισμα είναι πολύ σημαντική καθώς συμβάλλει στην εγκατάσταση αντιδράσεων, απαραίτητων για την ικανότητα του οργανισμού να προβλέπει μελλοντική έκθεση σε παρόμοια ερεθίσματα και είτε να τα αποφεύγει είτε να τα αντιμετωπίζει αποτελεσματικά. Μαζικά δίκτυα συνδέουν την αμυγδαλή με τον υποθάλαμο, τον μέσο εγκέφαλο και το στέλεχος. Τα δίκτυα αυτά μεταφέρουν σπλαχνικές, χυμικές πληροφορίες στην αμυγδαλή και ρυθμίζουν τις επιδράσεις στον άξονα HPA και στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, έτσι, ο λειτουργικός ρόλος των φλοιο-αμυγδαλο-φλοιικών κυκλωμάτων, θεωρείται ως καθοριστικός παράγοντας για την επίτευξη της ομοιόστασης, στα πλαίσια της αντίδρασης στο stress (Corelletal, 2005).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

ΣΧΕΣΗ STRESS ΜΕ ΤΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ

4.1 Γενικά

Σημαντικό ρόλο τόσο στην έναρξη όσο και στις εξάρσεις της ΣΚΠ φαίνεται να διαδραματίζουν φυσικοί και ψυχολογικοί παράγοντες. Το stress αποτελεί έναν καθοριστικό παράγοντα αν και ο ρόλος του δεν έχει διασαφηνιστεί ακόμη πλήρως (Μπίρκα, 2007). Πρώτος ο Charcot (1868), παρατήρησε ότι η βαθιά θλίψη και ο θυμός μπορούν να επισπεύσουν την ασθένεια. Πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι οι βλάβες στη ΣΚΠ συμβαίνουν πιο συχνά μετά από ένα στρεσογόνο γεγονός της ζωής και ότι άνθρωποι με ΣΚΠ είχαν λιγότερες εξάρσεις, όταν διαχειρίζονταν καλά το άγχος τους (Rapaport & Karceski, 2012). Επίσης, μελέτες δείχνουν ότι μεταξύ των ατόμων που έχουν διαγνωστεί με ΣΚΠ, τα στρεσογόνα γεγονότα ζωής έχουν σχετιστεί με σημαντική αύξηση του κινδύνου για εξάρσεις στη νόσο, μέσα στις επόμενες εβδομάδες ή μήνες μετά την έκθεση στον στρεσογόνο παράγοντα. (Riiseetal, 2011). Οι Burnsetal (2013) εκπόνησαν τη μεγαλύτερη μακροχρόνια έρευνα για τη σχέση μεταξύ στρεσογόνων γεγονότων και επακόλουθων βλαβών και βρήκαν μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ των μείζονα αρνητικών στρεσογόνων γεγονότων και των επακόλουθων βλαβών. Αντίθετα τα θετικά στρεσογόνα γεγονότα σχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο για την εμφάνιση βλαβών. Επίσης, σε μια προοπτική μελέτη (Riiseetal, 2011), διαπιστώθηκε ότι μεταξύ των ανθρώπων χωρίς ΣΚΠ, ένα τραυματικό γεγονός, όπως ο θάνατος ενός παιδιού, αύξησε σημαντικά τον

κίνδυνο της μετέπειτα διάγνωσης με ΣΚΠ. Επιπλέον, η επίδραση ήταν ισχυρότερη για τους γονείς που έχασαν το παιδί τους ξαφνικά, γεγονός που υποδηλώνει μια πιθανή επίδραση της δόσης. Αυτό δείχνει ότι το stress, όχι μόνο μπορεί να επηρεάσει τις παθογόνους διαδικασίες σε ασθενείς με ΣΚΠ, αλλά και ότι οι ίδιοι οι στρεσογόνοι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης κλινικά διαγνώσιμης ΣΚΠ.

4.2 Μοντέλο σχέσης stress-ΣΚΠ

Τα μέχρι τώρα στοιχεία υποδεικνύουν ότι το stress σχετίζεται με τη δραστηριότητα της νόσου. Η σχέση αυτή είναι πολύ ισχυρή αφού μέχρι και 80% των ώσεων στη ΣΚΠ σχετίζονται με στρεσογόνα γεγονότα

Η θεώρηση που απεικονίζει την σχέση στρες- Σ.Κ.Π, οι στρεσογόνοι παράγοντες παράγουν μια σειρά ψυχοβιολογικών αντιδράσεων (αντίδραση αυτόνομου νευρικού συστήματος, νευροενδοκρινική απάντηση, λοίμωξη) οι οποίες εξαρτώνται από χαρακτηριστικά όπως ο τύπος, η ένταση, και ο χρόνος δράσης του στρεσογόνου παράγοντα καθώς και από ρυθμιστικούς παράγοντες όπως η κοινωνική στήριξη, ο τρόπος αντιμετώπισης της νόσου, τυχόν λοιμώξεις, η κατάθλιψη και ο τρόπος ζωής. Αυτές οι αλλαγές, τελικά, περιορίζουν την ακεραιότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και τις αντιδράσεις της κυτταρικής ανοσίας. Οι ορμόνες και οι νευροδιαβιβαστές που εκκρίνονται από αυτά τα συστήματα, ενεργοποιούν ειδικούς υποδοχείς στα λεμφοκύτταρα, τροποποιούν την ανοσολογική λειτουργία και τελικά επιδρούν στη δημιουργία απομυελινωτικών πλακών. Τελικό αποτέλεσμα όλης αυτής

της διαδικασίας αποτελεί η δραστηριότητα της νόσου, που είναι πιθανόν να εκδηλωθεί είτε με τη μορφή «σιωπηλών» εστιών (αλλά ανιχνεύσιμων στη MRI) είτε με κλινική έξαρση της νόσου (Μπίρκα, 2007).

Μια από τις βασικές *in vitro* πηγές πληροφόρησης για την σχέση του στρες στην ΣΚΠ αποτελεί το πειραματικό μοντέλο της ΣΚΠ, το οποίο ονομάζεται Πειραματική Αυτοάνοση Εγκεφαλομυελίτιδα ή Πειραματική Αλλεργική Εγκεφαλομυελίτιδα- ΠΑΕ (Experimental autoimmune/allergic encephalomyelitis- EAE). Η ΠΑΕ προκαλείται σε πειραματόζωα, κυρίως σε επίμυες, μέσω ενέσιμης ομογενοποιημένης εγκεφαλικής ουσίας και παρασκευασμάτων της βασικής πρωτεΐνης της μυελίνης. Στην συνέχεια μέσω διάφορων τεχνικών ανοσοποίησης προκαλείται μια χρόνια υποτροπιάζουσα μορφή νευροεκφυλιστικής ασθένειας που παρουσιάζει ομοιότητες με την κλινική εικόνα της ΣΚΠ. Κατά τον Μητσώνη (2010) σημαντικά ευρήματα από αυτήν την διαδικασία αφορούν μελέτες όπως του Kuroda όπου σοβαρά στρεσογόνα ερεθίσματα, όπως η φυσική καταπόνηση, ελαττώνουν τις κλινικές και ιστοπαθολογικές εκδηλώσεις της ΠΑΕ, ενώ σε μελέτη του Levine & Saltzman υποδεικνύεται πως η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών λειτουργεί προστατευτικά έναντι των επιπτώσεων της ΠΑΕ. Επιπρόσθετα, είναι παγιωμένη πλέον η παραδοχή πως η διαδικασία της επινεφριδιεκτομής (χειρουργική αφαίρεση επινεφριδίων) οδηγεί στην δημιουργία της EAE και περιορίζεται με την εξωγενή χορήγηση κορτικοστεροειδών (Mason et al., 1990). Τέλος, ευθεία επιδείνωση της εφιστάμενης EAE φαίνεται να προκαλείται στην περίπτωση ανεπαρκούς αντίδρασης του HPA άξονα (Stefflerl et al., 2001). Τα δεδομένα αυτά αποδεικνύουν πως το στρες, ιδίως οξείας έντασης και προκλητό, δύναται να μειώσει την πιθανότητα υποτροπής στην ΣΚΠ, τουλάχιστον για ένα μικρό διάστημα, με την ενεργοποίηση του ΥΥΕ άξονα και την έκκριση της κορτιζόλης.

Από την άλλη πλευρά, όσο αφορά περιπτώσεις παρατεταμένης διάρκειας όπως το χρόνιο στρες, το γεγονός πως η απάντηση του οργανισμού σε ψυχοπνευματικούς παράγοντες συνδέεται με την σωματική νόσο ίσως να εξηγείται καλύτερα με την θεώρηση που εξετάζει το στρες ως μια βιολογική παράμετρο του ψυχικού φόρτου, αυτή της αλλόστασης. Ο Μητσώνης (2010) χρησιμοποιώντας τον όρο των Sterling & Eyer περιγράφει την αλλόσταση ως «την προσαρμοστική διαδικασία για την ενεργό διατήρηση της σταθερότητας ή ομοιοστασίας του οργανισμού, μέσω της μεταβολής της λειτουργίας διάφορων οργανικών συστημάτων και της έκφρασης των μεσολαβητικών ουσιών τους». Τον προεξάρχοντα ρόλο στην αλλόσταση τον κατέχει ο εγκέφαλος. Λειτουργώντας ως «επιστάτης», οργανώνει την καταλληλότερη απάντηση με βάση την παράμετρο της εμπειρίας, της μνήμης, της αναμονής και επαναξιολόγησης των αναγκών του οργανισμού. Οι ουσίες όπως ορμόνες των επινεφριδίων, κυτοκίνες, νευροδιαβιβαστές που δρουν σε υποδοχείς διάφορων ιστών ώστε να επιτυγχάνονται επωφελή, προσαρμοστικά αποτελέσματα χαρακτηρίζονται ως μεσολαβητές της αλλόστασης. Στην περίπτωση όμως που αυτοί οι μεσολαβητές δεν παύσουν έγκαιρα την δραστηριότητά τους ή ρυθμιστούν ανεπαρκώς, τότε προκαλείται η «αλλοστατική κατάσταση» (allostatic status) που δημιουργεί το ενδεχόμενο ύπαρξης επιβλαβών συνεπειών στον οργανισμό. Επομένως, ο ορισμός της αλλοστατικής κατάστασης είναι « η χρόνια απόκλιση των ρυθμιστικών συστημάτων από το κανονικό μέσο επίπεδο λειτουργίας τους» (Μητσώνης, 2010). Η συσσωρευμένη φθορά που υφίσταται ο οργανισμός εξαιτίας της παρατεταμένης και μη επωφελούς πλέον χρήσης της αλλόστασης και των μεσολαβητών της ονομάζεται «αλλοστατικό φορτίο». Σαν επακόλουθο της παραπάνω θεώρησης, η υγεία ή η έκφραση ασθένειας θα συναρτηθεί από το συνυπολογισμό του συνολικού οφέλους

της αλλόστασης με το συνολικό κόστος του αλλοστατικού φορτίου. Πιο συγκεκριμένα, έχουν καθοριστεί τέσσερις περιπτώσεις αλλοστατικών καταστάσεων που ενδέχεται να οδηγήσουν σε αλλοστατικό φορτίο. Αυτές αποτελούν: α) επαναλαμβανόμενες προκλήσεις αλλόστασης, β) αδυναμία εξοικείωσης με τις επαναλαμβανόμενες προκλήσεις, γ) αποτυχία διακοπής της απάντησης ύστερα από την παρέλευση του ερεθίσματος και δ) αποτυχία επίτευξης μιας επαρκούς απάντησης. Ο οργανισμός διαθέτει την ικανότητα (μέσω των κέντρων κυρίως του εγκεφάλου) για προστασία και εκ νέου ρύθμιση της ισορροπίας στο εσωτερικό του οργανισμού, κατά την διάρκεια της αλλόστασης. Αυτό επιχειρείται μέσω μορίων-μεσολαβητών (κυρίως με την λειτουργία του άξονα Υποθάλαμος- Υπόφυση-Επινεφρίδια, του ενδοκρινικού συστήματος, του ανοσοποιητικού συστήματος, καρδιαγγειακού συστήματος και του Αυτόνομου Νευρικού συστήματος) με πιο σημαντικά τα κορτικοειδή (όπως η κορτιζόλη), τις κατεχολαμίνες (επινεφίνη, νορεπινεφρίνη) και τις κυτοκίνες. Όλες οι παραπάνω ουσίες- μεσολαβητές προορίζονται να δράσουν για μικρό χρονικό διάστημα ώστε να επιτύχουν τον σκοπό τους, δηλαδή να προστατέψουν τον οργανισμό κατά την διάρκεια βραχείας αλλόστασης. Αντιθέτως, όταν οι απάντηση του οργανισμού είναι η μακροχρόνια, μη επαρκής ή τα στρεσογόνα ερεθίσματα πολλαπλά, μεγάλης διάρκειας και εμφανίζονται συχνά τότε δεν επιτυγχάνεται η επιδιωκόμενη προσαρμογή αλλά η παρατεταμένη παρουσία των μεσολαβητών μπορεί να προκαλέσει επίζημιες αλλαγές που με την σειρά τους καθίστανται επιβλαβείς για την υγεία (Μητσώνης, 2010). Ένα παράδειγμα αποτυχίας παύσης της αλλόστασης και δημιουργίας αλλοστατικού φορτίου αποτελεί το γεγονός ότι σε περιπτώσεις χρόνιου στρες τα μακροχρόνια, υψηλά επίπεδα κορτιζόλης μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές νευροχημικές μεταβολές στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Η συχνή έκθεση

ανοσολογικών κυττάρων σε περιβάλλον κορτιζόλης έχει ως συνέπεια για τα ίδια να αναπτύξουν ένα είδος ανοχής (μειο-ρύθμιση) απέναντι στην κορτιζόλη. Συγκεκριμένα, μελέτη έδειξε πως καθώς ο στρεσογόνος παράγοντας γίνεται χρόνιος μειώνεται η λειτουργία και ο αριθμός των γλυκοκορτικοειδικών υποδοχέων των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, με συνέπεια την ανθεκτικότητά τους στον ρυθμιστικό έλεγχο από την κορτιζόλη (Μπίρκα, 2007). Αυτό σε περιπτώσεις αυτοανοσίας όπως η ΣΚΠ, σημαίνει πως η αντιφλεγμονώδης δράση της κορτιζόλης παρακάμπτεται και αναιρείται με αποτέλεσμα την μειωμένη δυνατότητα του οργανισμού να παύσει ή να περιορίσει την αυτοάνοση απάντηση.

Από όλα τα παραπάνω συμπεραίνουμε λοιπόν ότι το stress θα μπορούσε να είναι είτε ανοσοενισχυτικός είτε ανοσοκατασταλτικός παράγοντας στη ΣΚΠ, πράγμα που εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως ο τύπος, η ένταση και η διάρκειά του.

4.3 Άξονας HPA και ΣΚΠ

Πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση δυσλειτουργίας του άξονα HPA και παθογένειας στη ΣΚΠ. Ωστόσο, τα αποτελέσματα είναι συχνά αντικρουόμενα και έτσι αυτή η σχέση δεν έχει διασαφηνιστεί πλήρως.

Έρευνες έχουν δείξει ότι ο άξονας HPA εμφανίζει υπερδραστηριότητα στους ασθενείς με ΣΚΠ. Σε μια από αυτές της έρευνες (Huintiga et al., 2003), βρέθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης και ACTH καθώς και αυξημένη δραστηριότητα των CRF-εκκριτικών νευρώνων του υποθαλάμου σε ασθενείς με ΣΚΠ σε σχέση με υγιείς. Η υπερδραστηριότητα αυτή του HPA, σχετίζεται με νευρολογική επιδείνωση, νοητικές διαταραχές και ατροφία του εγκεφάλου.

Αναφορικά με την πορεία της νόσου, φαίνεται πως στους ασθενείς με Σ.Κ.Π. εξάρσεων- υφέσεων (RRMS) τα επίπεδα πρωινής κορτιζόλης ήταν σημαντικά υψηλότερα από αυτά των ασθενών στην δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή (SPMS) και των υγιών ατόμων. Επίσης, στην ίδια έρευνα, η διαχρονική μελέτη που έγινε υπέδειξε πως η νευρολογική επιδείνωση και αναπηρία σχετίζονται με υψηλές τιμές κορτιζόλης και επομένως υπερδραστηριότητα του άξονα ενώ αντίθετα η σταθερή νευρολογική πορεία ασθενών δεν επέφερε αλλαγές στην λειτουργία του άξονα σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό (Kern, 2013). Άλλες έρευνες σε ασθενείς με ΣΚΠ, έδειξαν αντίθετα ότι το πιθανότερο είναι ο άξονας HPA να εμφανίζει ελαττωμένη αντίδραση, πράγμα που καθιστά τους ασθενείς πιο ευάλωτους στη νόσο. Συγκεκριμένα, οι ερευνητές μελέτησαν ασθενείς που παρουσίαζαν ανεπάρκεια του

άξονα HPA, η οποία ίσως συνδέεται με κακοήθη σοβαρή ΣΚΠ (Steffertal, 2001). Συνεπώς, η υπολειτουργία ή η υπερδραστηριότητα του στρεσογόνου μηχανισμού είναι πιθανόν να συνδέεται με την δραστηριότητα της ίδιας της νόσου ανάλογα με τον τύπο και την εξέλιξη της.

Καταλήγοντας, φαίνεται ότι στη ΣΚΠ υπάρχουν διαφορετικοί τύποι δυσλειτουργίας του άξονα HPA. Η δυσλειτουργία αυτή, για τους περισσότερους ασθενείς, αναπτύσσεται σταδιακά εξαιτίας της αυξανόμενης και μη αναστρέψιμης νευροεκφύλισης σε περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με τον ανατροφοδοτικό έλεγχο του άξονα HPA (κυρίως ο υποθάλαμος και ο ιππόκαμπος, προμετωπιαίες περιοχές). Αυτό ενισχύεται και από τη σχέση υπερδραστηριότητας του HPA και νοητικών διαταραχών στην ΣΚΠ, αφού οι παραπάνω περιοχές έχουν καθοριστική επίδραση στη μνήμη, την προσοχή, την επεξεργασία της πληροφορίας και την εκτελεστική λειτουργία.

Οι νευρώνες του ιπποκάμπου είναι ευάλωτοι στην επίδραση της ηλικίας και του stress και καταστρέφονται σε νευροεκφυλιστικές διαταραχές. Η έκθεση λοιπόν σε στρεσογόνους παράγοντες, προκαλεί καταστροφή των ιπποκάμπειων νευρώνων και επακόλουθη διαταραχή του άξονα HPA (Goldetal., 2005).

Εναλλακτικά, η υπερδραστηριότητα του άξονα HPA μπορεί να είναι δευτεροπαθής στη δραστηριότητα της νόσου, αφού οι κυτταροκίνες θεωρούνται καθοριστικοί διεγέρτες του άξονα HPA. Η ΣΚΠ συνδέεται με σχετική υπερδραστηριότητα των Th1 κυτταροκινών που προκαλείται από το οξύ stress και έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη κυτταροτοξικότητα στο ΚΝΣ και ανάπτυξη εστιών στη ΣΚΠ. Τέλος, έχει σημασία ο χρόνος επίδρασης των στρεσογόνων παραγόντων. Η έναρξη ενός στρεσογόνου παράγοντα συνοδεύεται από ενεργοποίηση του συμπαθητικού

συστήματος, παραγωγή κατεχολαμινών καθώς και του άξονα HPA, ειδικά αν είναι ξαφνική. Καθώς ο στρεσογόνος παράγοντας γίνεται χρόνιος, παρατηρείται διαταραχή του άξονα HPA, με υψηλές ή χαμηλές τιμές κορτιζόλης (Μπίρκα, 2007).

Με βάση τα παραπάνω έχει προταθεί ένα μοντέλο κατά το οποίο η έναρξη του stress, συνοδεύεται από οξεία ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων, τα οποία είναι η ανοσολογική πύλη για τον εγκέφαλο. Η Μπίρκα (2007) με βάση τις μελέτες των Esposito, Singh, Theoharides, αναφέρει πως σημαντικό στοιχείο αποτελεί πως η κορτικοεκλυτίνη (CRF) πυροδοτεί την ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και κατ' επέκταση τη διέγερση της δραστηριότητας της νόσου (Zappula et al., 2002). Με αυτόν τον τρόπο διαφαίνεται πως η έναρξη του στρεσογόνου ερεθίσματος τροποποιεί τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και διεγείρει την δραστηριότητα της νόσου. Συμπερασματικά, ο ρόλος του άξονα HPA, ως μηχανισμός που εμπλέκεται στις στρεσογόνες διαδικασίες, διαφαίνεται ιδιαίτερα πολύπλοκος. Επίσης είναι πιθανό, η ρύθμιση της σχέσης στρεσογόνων παραγόντων και ενεργότητας της νόσου, να εξαρτάται και από την αλληλεπίδραση του με άλλους ανοσολογικούς μηχανισμούς, γεγονός που καθιστά ακόμη πιο περίπλοκο το ρόλο του.

Συμπεράσματα

Σύμφωνα με την παρούσα εργασία θεωρείται πως επετεύχθη σε ένα βαθμό ο αρχικός σκοπός που τέθηκε. Υπό το πρίσμα της μελέτης της λειτουργίας του στρες στον άνθρωπο έγινε προσπάθεια διασαφήνισης της σχέσης που μπορεί αυτό να εμφανίζει σε περιπτώσεις αυτοανοσίας και συγκεκριμένα στην Σκλήρυνση κατά πλάκας.

Αρχικά, παρατέθηκαν κάποια στοιχεία που είναι γνωστά σήμερα όσο αφορά την φύση της ίδιας της νόσου. Τα πιο σημαντικά είναι πως η ΣΚΠ ορίζεται ως μια χρόνια, αυτοάνοση, φλεγμονώδης, απομυελινωτική νόσος που προσβάλλει το Κεντρικό Νευρικό σύστημα. Οι περιοχές του ΚΝΣ οι οποίες θα προσβληθούν δεν πάντοτε οι ίδιες και η χρονική στιγμή της μεταξύ τους εμφάνισης διαφέρουν καθώς η νόσος παρουσιάζει πολυεστιακή διάσπαρτη σημειολογία. Όσο αφορά την αιτία εκδήλωσης της νόσου, αυτή δεν έχει διαλευκανθεί ακόμα. Η άποψη που βρίσκει μεγαλύτερη ανταπόκριση έως σήμερα είναι αυτή της νευρολοίμωξης, δηλαδή ότι ο οργανισμός προσβάλλεται από έναν ή περισσότερους ιούς που σε συνδυασμό με κάποιες περιβαλλοντικές επιδράσεις προκαλείται μια παθολογική ανοσολογική απάντηση έναντι «του ίδιου του εαυτού» που αποτελούν οι πρωτεΐνες της μυελίνης. Στους περιβαλλοντικούς παράγοντες έως τώρα καταλέγεται το κλίμα, με υψηλότερα ποσοστά στα μέτρια κλίματα αν και η προσοχή των ερευνητών στρέφεται και σε άλλους παραμέτρους όπως τα επίπεδα της περιβαλλοντικής μόλυνσης, την διατροφή κ.α. Στο γενετικό κομμάτι κρίνεται απαραίτητο να τονιστεί πως δεν υπάρχουν ευρήματα που να υποδεικνύουν την εμπλοκή συγκεκριμένων γενετικών τόπων αν και διάφορες πληθυσμιακές γενετικές μελέτες υποδεικνύουν την συμβολή γενετικών

παραγόντων στην προδιάθεση της νόσου (Κούτσης & Πάνας, 2008). Τα κλινικά χαρακτηριστικά της ΣΚΠ περιλαμβάνουν διαταραχές στην όραση, στην ακοή, στο κινητικό και σωματαιοσθητικό σύστημα καθώς επίσης στις γνωστικές λειτουργίες και το συναίσθημα. Ο τύπος και η πορεία της νόσου παρουσιάζει τέσσερις μορφές, την υποτροπιάζουσα μορφή με εξάρσεις- υφέσεις (RRMS) που είναι η πιο συνήθης, την Δευτεροπαθώς Προϊούσα (SPMS) που προκύπτει συνήθως από την επιδείνωση της μορφής εξάρσεων- υφέσεων, την Πρωτοπαθώς Προϊούσα μορφή και πιο σπάνια την Κακοήθη μορφή.

Στην συνέχεια, μελετήθηκε ο βασικός μηχανισμός του στρες, ο άξονας Υποθάλαμος – Υπόφυση - Επινεφρίδια καθώς συμπεριλήφθηκε και η δομή του ιπποκάμπου που έχει στενή σχέση με αυτόν. Περιγράφηκε ο τρόπος με τον οποίο κάθε μια δομή ξεχωριστά επικοινωνεί, μέσω χημικών ουσιών που εκκρίνει, με τις άλλες με τελικό σκοπό την παραγωγή της κύριας ορμόνης του στρες, της κορτιζόλης. Με την σειρά της η κορτιζόλη ολοκληρώνει τον κύκλο του ΥΥΕ μέσω της ανασταλτικής δράσης που ασκεί στους νευρώνες του υποθαλάμου και της υπόφυσης (αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση). Τονίστηκε η σημασία του ιπποκάμπου στην ανασταλτική δράση που ασκεί στους πυρήνες του υποθαλάμου για την λήξη της στρεσογόνου απόκρισης.

Κρίθηκε αναγκαίο να γίνει μια επισκόπηση βασικών αρχών της ανοσολογίας ώστε να καταστεί πιο σαφής στα τελευταία κεφάλαια η επίδραση του στρες στο ανοσοποιητικό σύστημα και στην φυσιολογική αλλά και στη παθοφυσιολογική του εκδοχή. Τα πιο σημαντικά στοιχεία του ανοσοποιητικού συστήματος που βοήθησαν την παρούσα μελέτη ήταν η εξειδικευμένη δράση και ο διαχωρισμός των Τ-βοηθητικών λεμφοκυττάρων σε Th1 και Th2. Επίσης, οι κυτταροκίνες, προϊόντα έκκρισης των ανοσιακών κυττάρων, παίζουν κρίσιμο ρόλο σε αυτοάνοσες

καταστάσεις και επίδραση πάνω τους φαίνεται να ασκεί και το στρες. Η ανταγωνιστικότητα που έχουν μεταξύ τους, όπως αυτή μεταξύ της Th1 και της Th2 (για ρυθμιστικούς για την ανοσία λόγους), αποτέλεσε καίριο σημείο στην διαμόρφωση του σύγχρονου μοντέλου που εξηγεί την ανοσοκοκατασταλτική αλλά και ανοσοενισχυτική επίδραση του στρες σε αυτοάνοσες καταστάσεις.

Μετά την μελέτη των παραπάνω, η εργασία επικεντρώθηκε στα βασικά χαρακτηριστικά της παθοφυσιολογίας του στρες και τον τρόπο με τον οποίο το στρες επιδρά στην ανοσία και στην περίπτωση αυτοάνοσης κατάστασης όπως η ΣΚΠ.

Σχετικά με την παθοφυσιολογία του στρες, αποδείχθηκε πως ο στρεσογόνος μηχανισμός δεν προορίζεται να λειτουργεί συνεχώς. Σε περιπτώσεις χρόνιου στρες ο ιππόκαμπος είναι δυνατόν να υποστεί βλάβες λόγω της υψηλής περιεκτικότητας κορτιζόλης στα κύτταρά του. Με αυτόν τον τρόπο χάνει την ικανότητα του να λειτουργεί ως ρυθμιστής του άξονα ΥΥΕ, αδυνατώντας οι νευρώνες του να στείλουν ανασταλτικά μηνύματα στον υποθάλαμο για παύση της απόκρισης στο στρες και παύση παραγωγής κορτιζόλης.

Όσο αφορά την επίδραση του στρες στην ανοσία σημαντικό ρόλο παίζει ο τύπος, η ένταση και η διάρκεια του στρεσογόνου παράγοντα. Σύμφωνα με τις έρευνες σε επίμνες με ΠΑΕ που αναφέρονται παραπάνω, κατά γενική ομολογία ένας ισχυρός στρεσογόνος παράγοντας (οξύ, προκλητό στρες) τείνει να λειτουργεί προστατευτικά στην ανοσολογική απάντηση, με αντιφλεγμονώδη δράση της κορτιζόλης. Αντιθέτως, σε περιπτώσεις χρόνιου στρες η προστατευτική λειτουργία του δείχνει να αντιστρέφεται. Το αποτέλεσμα είναι η εγκαθίδρυση αλλόστασης και λόγω της αλλοστατικής κατάστασης και του αλλοστατικού φορτίου γίνονται πιο ξεκάθαρες οι βλαπτικές συνέπειες της παρατεταμένης στρεσογόνου απόκρισης. Με μεσολαβητική

ουσία την κορτιζόλη, της οποίας η παρουσία είναι παρατεταμένη στο χρόνιο στρες, συνήθως προκαλούνται σοβαρές νευροχημικές αλλαγές στα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος όπως μειο-ρύθμιση των υποδοχέων της κορτιζόλης που διαθέτουν. Με αυτόν τον τρόπο, σε περιπτώσεις αυτοανοσίας αναιρείται η αντιφλεγμονώδης δράση της κορτιζόλης και χάνεται μια σημαντική άμυνα έναντι των αυτοάνοσων κυττάρων. Η παθοφυσιολογική δραστηριότητα του ΥΥΕ φαίνεται να είναι πολύ συχνή στην ΣΚΠ είτε λόγω βλαβών σε περιοχές που σχετίζονται με αυτόν είτε λόγω της δραστικότητας της ίδιας της νόσου (με την έννοια ότι η ανοσολογική απάντηση επάγει τον ΥΥΕ σε κάθε περίπτωση). Ταυτόχρονα και στην ίδια κατεύθυνση, η έναρξη του στρες συνοδεύεται με οξεία ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων, που αυξάνουν την διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού διευκολύνοντας την διόδο των αυτοάνοσων κυττάρων και συνεπώς την νευροεκφυλιστική δράση της νόσου.

Τέλος, είναι άξιο να αναφερθεί πως παρόλο που στρεσογόνες αποκρίσεις θα εκφράζονται από τον οργανισμό κατά τις εξάρσεις της νόσου, η διαχείριση του στρες κατά τις περιόδους ύφεσης κρίνεται απαραίτητο εφόδιο για την μελλοντική πορεία του ασθενούς. Η ύπαρξη ενός υποστηρικτικού δικτύου που περιλαμβάνει το οικογενειακό περιβάλλον, την κοινωνική ζωή καθώς και την ψυχοθεραπευτική βοήθεια ειδικού ψυχολόγου μπορεί να καθυστερήσει σημαντικά την εξέλιξη της νόσου και να εξασφαλίσει μια καλύτερη ποιότητα ζωής στο άτομο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ackerman, K.D., Heyman, R., Rabin, B.S. & Baum, A. (2000). Stress and its relationship to disease activity in multiple sclerosis. *The International MS Journal*, 7, 21-29.
- Burns, M. N., Nawacki, E., Kwasny, M. J., Pelletier, D. & Mohr, D. C. (2013). Do positive or negative stressful events predict the development of new brain lesions in people with multiple sclerosis? *Psychological Medicine*, 44, 349–359.
- Cantorna, M. (2006). Vitamin D and its role in immunology: Multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 92, 60-64.
- Charmandari, E, Tsigos, C, Chrousos, G, P. (2005). Endocrinology of the stress response. *Annual Review of Physiology*, 67, 259-284.
- Γερμένης, Α. (2000). *Ιατρική Ανοσολογία*. Αθήνα: Εκδόσεις Παπαζήσης.
- Chrousos, G. P, & Gold, P. W. (1992). The concepts of stress and stress disorders: Overview of physical and behavioral homeostasis. *The Journal of the American Medical Association*, 267, 1244-1252.
- Chrousos, G. P., McCarty, R., Pacak, K., Cizza, G., Stenberg, E., Gold, P. W. & Kvetnansky, R. (1995). *Stress: Basic Mechanisms and Clinical Implications*. New York: The New York Academy of Sciences.
- Cohen, S., Frank, E., Doyle, W. J., Skoner, D. P., Rabin, B. S. & Gwaltney, J. M. Jr. (1998). Types of stressors that increase susceptibility to the common cold in healthy adults. *Health Psychology*, 17, 214-223.
- Cohen, S., Miller, G.E. & Rabin, B.S. (2001). Psychological stress and antibody response to immunization: A critical review of the human literature. *Psychosomatic Medicine*, 63, 7-18.

- Corell, C.M., Rosenkranz, J.A. & Grace, A.A. (2005). Chronic cold stress alters prefrontal cortical modulation of amygdala neuronal activity in rats. *Biological Psychiatry*, 58(5), 382-391.
- Crawford, J. D., McIvor, G. P. (1987). Stress management for multiple sclerosis patients. *Psychological Reports*, 61(2), 423-429.
- Darwin, C. R. (1872). *The expression of the emotions in man and animals*. London: John Murray.
- Dhabbar, F.S. & McEwen, B.S. (1997). Acute stress enhances while chronic stress suppresses cell-mediated immunity in vivo: A potential role of leukocyte trafficking. *Brain, Behavior & Immunity*, 11, 286-306.
- Elliot, G. R. & Eisdorfer, C. (1982). *Stress and Human Health: An analysis and Implications of research*. A study by the Institute of Medicine, National Academy of Sciences. New York: Springer Publishing.
- Gale, C. R., Martin, C. N. (1995). Migrant studies in multiples sclerosis. *Progress in Neurobiology*, 47, 425-88.
- Gelder, M. C., Lopez- Ibor, J. J., Andreasen, N. (2008). *Oxford Σύγχρονη Ψυχιατρική*. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
- Gold, S., Raji, A., Huintiga, I., Weidemann, K., Schulz, K-H. & Heesen, C. (2005). Hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity predicts disease progression in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 165, 186-191.
- Hemmer, B., Archelos, J. J., & Hartung, H-P. (2002). New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 291-301.
- Huintinga, I., Erkut, Z.A., Van Beurden, D. & Swaab, D.F. (2003). The hypothalamo-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Science*, 992, 118-28.
- Kern, S., Krause, I., Horntrich, A., Thomas, K., Aderhold, J. & Ziemssen, T. (2013). Cortisol awakening response is linked to disease course and progression in multiple sclerosis. *PLoS ONE*, 8(4), e60647.
- Kiecolt-Glaser, J. K., Glaser, R., Gravenstein, S., Malarkey, W. B. & Sheridan, J. (1996). Chronic stress alters the immune response to influenza

virus vaccine in older adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, 93, 33043-3047.

- Kindt, T. J., Goldsky, R. A. & Osborne, B. A. (2007). *Immunology* (6thed.). New York: W. H. Freeman & Co.
- Kolb, B., Wishaw, I. Q. (2009). *Εγκέφαλος και Συμπεριφορά*. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
- Κούτσης, Γ. & Πάνας, Μ. (2008). Νεότερα δεδομένα για τη γενετική της σκλήρυνσης κατά πλάκας. *Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής*, 25(2), 135-150.
- Κρεμμύδα, Ο. (2008). Πειραματική μελέτη των επιπτώσεων του στρες στη μάθηση και τη μνήμη του χώρου. *Διδακτορική Διατριβή*. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ).
- Lauer, K. (1994). The risk of multiple sclerosis in USA in relation to sociogeographic features: a factor- analytic study. *Journal of Clinical Epidemiology*, 47, 43-48.
- Marshall, G. D. Jr., Argawal, S. K., Lloyd, C., Cohen, L., Henninger, E. M. & Morris, G. J. (1998). Cytokine dysregulation associated with exams stress in healthy medical students. *Brain, Behavior & Immunity*, 12, 297-307.
- Mason, D., MacPhee, I., Antoni, F. (1990). The role of the neuroendocrine system in determining genetic susceptibility to experimental allergic encephalomyelitis in the rat. *Immunology*, 70, 1-5.
- Mohr, D. C., Boudewyn, A. C., Goodkin, D. E., Bostrom, A., Epstein, L. (2001). Comparative outcomes for individual cognitive- behavior therapy, supportive- expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 69(6), 942-949.
- Mohr, D. C., Goodkin, D. E. (1999). Treatment of depression in multiple sclerosis: review and meta- analysis. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 6(1), 1-9.
- Μητσώνης, Χ. (2010). Η επίδραση συναισθηματικών και άλλων ψυχοκοινωνικών μεταβλητών στην εμφάνιση υποτροπών σε ασθενείς με απομυελινωτική νόσο. *Διδακτορική Διατριβή*. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ).

- Μπίρκα, Σ. Β.(2007). Σκλήρυνση κατά πλάκας και στρεσογόνοι μηχανισμοί. *Διδακτορική Διατριβή*. Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.
- Μυλωνάς, Ι. (2004). Πολλαπλή Σκλήρυνση και άλλες απομυελινοτικές νόσοι του Κ.Ν.Σ, Στο: *Ι. Λογοθέτης & Ι. Μυλωνάς. Νευρολογία Λογοθέτη* (4^η έκδοση, σελ. 456-461). Θεσσαλονίκη: University Studio Press.
- Παναγής Γ. (2002). *Νευροεπιστήμη της Συμπεριφοράς. Βασικές Αρχές, Μέθοδοι, Τεχνικές & Εργαστηριακές Ασκήσεις*. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης
- Pagnini, F., Bosma, C. M., Deborah, P., Langer, E. (2014). Symptom changes in multiple sclerosis following psychological interventions: a systematic review. *BioMed Central Neurology*, 14, 222.
- Pinel, J. P.J (2011). Βιοψυχολογία. (Επιμ.: Γιακουμάκη, Σ., Καστελλάκης, Α. & Τατά, Δ. μετάφρ: Γ., Κρομμύδας). Αθήνα: Εκδόσεις Ιων.
- Rapaport, B. & Karceski, S. (2012). Multiple sclerosis and stress. *Neurology*, 79(5) 47-49.
- Riise, T., Mohr, D.C., Munger, K.L., Rich-Edwards, J.W., Kawachi, I. & Ascherio, A. (2011). Stress and the risk of multiple sclerosis. *Neurology*, 76, 1866–1871.
- Segerstrom, S. C. & Miller, G. E. (2004). Psychological Stress and the Human Immune System: A Meta-Analytic Study of 30 Years of Inquiry. *Psychological Bulletin*, 130(4), 601–630.
- Selye, H. (1978). *The Stress of Life* (rev. ed.). New York: McGraw-Hill.
- Sibley, W., Bamford, C., & Clark, K. (1985). Clinical viral infections and multiple sclerosis. *Lancet*, 325(8441), 1313-1315.
- Simpson, R., Booth, J., Lawrence, M., Byrne, S., Mair, F., Mercer, S. (2014). Mindfulness based interventions in multiple sclerosis: a systematic review. *BioMed Central Neurology*, 14, 15.
- Sorrells, S.F & Sapolsky, R.M (2007). An inflammatory review of glucocorticoid actions in the CNS. *Brain, Behavior & Immunity*, 21(3), 259-272.
- Stefferl, A., Storch, M.K., Linington, C., Stadelmann, C., Lassmann, H., Pohl, T., Holsboer, F., Tilders, F.J. & Reul, J.M. (2001). Disease progression in chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis is associated with

reduced inflammation-driven production of corticosterone. *Endocrinology*, 142, 3616-3624.

- Tesar, N., Baumhackl, U., Kopp, M., Gunther, V. (2003). Effects of psychological group therapy in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 107(6), 394-399.
- Tomaka, J., Blascovich, J., Kibler, J. & Ernst, J. M. (1997). Cognitive and physiological antecedents of threat and challenge appraisal. *Journal of Personality and Social Psychology*, 73, 63-72.
- Wallin, M. T., Wilken, J. A., Turner, A. P., Williams, R. M., Kane, R. (2006). Depression and multiple sclerosis: Review of a lethal combination, *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 43(1), 45-62.
- Zappulla, J.P., Arock, M., Mars, L.T. & Liblau, R.S (2002). Mast cells: new targets for multiple sclerosis therapy? *Journal of Neuroimmunology*, 131, 5-20.