

پروفسور جان هال

تجدیدنظر دوازدهم ۲۰۱۱

فیزیولوژی

پزشکی

گایتون - هال

جلد دوم

ترجمه :

دکتر فرخ شادان

سرشناسه	گایتون، آرتور سی .. ۱۹۱۹- م
عنوان و نام پدیدآور	Guyton, Arthur C.
مشخصات نشر	فیزیولوژی پزشکی / آرتور گایتون؛ ترجمه فرخ شادان
مشخصات ظاهری	تهران : چهر، ۱۳۸۹.
شابک : (دوره)	۳ ج. مصور، جدول، نمودار
یادداشت	۱- ۹۷۸-۹۶۴-۴۰۹-۱۸۴-۱ : ۲۱۰۰۰۰ ریال : (ح. ۱): ۴-۱۸۳-۴۰۹-۹۶۴-۹۷۸
موضوع	عنوان اصلی:
شناسه افزوده	فیزیولوژی بیماریها
شناسه افزوده	هال، جان ادوارد، ۱۹۴۶- م.
شناسه افزوده	Hall, John E. (John Edward)
شناسه افزوده	شادان، فرخ، ۱۳۱۵- مترجم
رده بندی کنگره	پ ۱۳۸۹ ۹۲ ی ۵/ ۳۴ QP۳۴



فیزیولوژی پزشکی گایتون (جلد دوم)

تألیف	پروفسور جان ای هال
مترجم	دکتر فرخ شادان
ناشر	انتشارات چهر ۶۶۴۶۹۸۸۹ - ۶۶۴۱۷۱۰۱ فکس: ۶۶۴۱۵۸۹۳
حروفچینی و صفحه آرایی	لیزر تایپ کاوش ۷۷۵۲۷۷۴۸
لیتوگرافی	هاشمیون ۷۷۵۰۶۱۰۰
چاپ	هاشمیون ۷۷۵۰۶۱۰۱
طرح جلد	بهزاد هاشمیون
صحافی	رجبی
تیراژ	۳۵۰۰ نسخه
نوبت چاپ	چاپ اول (ویرایش دوازدهم ۲۰۱۱)
تعداد صفحات	۸۳۲ صفحه - وزیری
تاریخ انتشار	۱۳۸۹

بهاء ۱۹۰/۰۰۰ ریال

شابک : ۹۷۸-۹۶۴-۴۰۹-۱۸۳-۴
شابک دوجلدی : ۹۷۸-۹۶۴-۴۰۹-۱۸۴-۱

پیشگفتار بر ترجمه تجدید نظر دوازدهم (۲۰۱۱)

این بار نیز توفیق الهی نصیب ما شد که توانستیم ترجمه تجدید نظر دوازدهم کتاب فیزیولوژی پزشکی گایتون - هال را که پس از درگذشت پروفسور آرتور گایتون یکی از مفاخر فیزیولوژی جهان به همت پروفسور هال به زیور طبع آراسته شده است به جامعه پزشکی تقدیم کنیم.

شرکت سهامی چهر

دکتر فرخ شادان

پاییز ۱۳۸۹

فهرست مطالب

بخش نهم	فصل ۵۲
سیستم عصبی: اصول عمومی و فیزیولوژی حسی	حس شنوایی ۱۰۴۶
فصل ۴۵	فصل ۵۳
سازمانبندی سیستم عصبی، اعمال پایه سیناپسها و مواد میانجی ۸۸۹	حسهای شیمیایی - چشایی و بویایی ۱۰۶۵
فصل ۴۶	بخش یازدهم
گیرنده‌های حسی، مدارهای نورونی برای پردازش اطلاعات ۹۱۶	سیستم عصبی مرکزی:
فصل ۴۷	نوروفیزیولوژی اعمال حرکتی و جمع‌بندی‌کننده
حسهای پیکری: ۱- سازمانبندی عمومی، حسهای تماسی و وضعی ۹۳۸	فصل ۵۴
فصل ۴۸	اعمال حرکتی نخاع و رفلکسهای نخاعی ۱۰۷۹
حسهای پیکری: ۲- درد، سردرد و حسهای حرارتی ۹۶۰	فصل ۵۵
بخش دهم	کنترل قشری و تنه مغزی اعمال حرکتی ۱۰۹۹
حسهای ویژه	فصل ۵۶
فصل ۴۹	سهم مخچه و عقده‌های قاعده‌ای و کنترل کلی حرکت ۱۱۲۲
چشم: ۱- اپتیک بینایی ۹۸۱	فصل ۵۷
فصل ۵۰	قشر مغز و اعمال فکری مغز یادگیری و حافظه ۱۱۴۸
چشم: ۲- اعمال گیرنده‌ای و عصبی شبکه ۱۰۰۴	فصل ۵۸
فصل ۵۱	مکانیسمهای رفتاری و هدفدار مغز سیستم لمبیک و هیپوتالاموس ۱۱۶۹
چشم: ۳- نوروفیزیولوژی مرکزی بینایی ۱۰۲۸	فصل ۵۹
	حالات فعالیت مغز:
	خواب، امواج مغزی، صرع، پسیکوزها ۱۱۸۶

فصل ۶۰

سیستم عصبی خودمختار و مغز فوق کلیوی ۱۲۰۰

فصل ۶۱

جریان خون مغز، مایع مغزی نخاعی و متابولیسم مغز

..... ۱۲۲۱

بخش دوازدهم

فیزیولوژی لوله گوارش

فصل ۶۲

اصول عمومی عمل دستگاه گوارش - حرکت، کنترل

عصبی و گردش خون ۱۲۳۵

فصل ۶۳

پیش‌راندن و مخلوط کردن غذا در لوله گوارش ۱۲۵۱

فصل ۶۴

اعمال ترشحات لوله گوارش ۱۲۶۷

فصل ۶۵

هضم و جذب در لوله گوارش ۱۲۹۳

فصل ۶۶

فیزیولوژی اختلالات گوارشی ۱۳۱۰

بخش سیزدهم

متابولیسم و تنظیم دما

فصل ۶۷

متابولیسم کربوهیدراتها و تشکیل آدنوزین تری فسفات

..... ۱۳۲۳

فصل ۶۸

متابولیسم لیپیدها ۱۳۴۲

فصل ۶۹

متابولیسم پروتئینها ۱۳۶۴

فصل ۷۰

کبد به عنوان یک اندام ۱۳۷۴

فصل ۷۱

تعادل رژیم غذایی تنظیم تغذیه، چاقی و بیغذایی،

ویتامینها و مواد معدنی ۱۳۸۴

فصل ۷۲

متابولیسم انرژی و میزان متابولیسم ۱۴۱۱

فصل ۷۳

تنظیم دمای بدن و تب ۱۴۲۴

بخش چهاردهم

آندوکرینولوژی و تولید مثل

فصل ۷۴

مقدمات آندوکرینولوژی ۱۴۴۵

فصل ۷۵

هورمونهای هیپوفیزی و کنترل آنها توسط

هیپوتالاموس ۱۴۶۷

فصل ۷۶

هورمونهای متابولیک تیروئید ۱۴۸۷

فصل ۷۷

هورمونهای قشر فوق کلیوی ۱۵۰۸

فصل ۷۸

انسولین، گلوکاکون و دیابت قندی ۱۵۳۶

فصل ۷۹

هورمون پاراتیروئید، کلسی‌تونین، متابولیسم کلسیم و

فسفات، ویتامین D، استخوان و دندان ۱۵۶۴

فصل ۸۰

اعمال تولید مثلی و هورمونی مرد ۱۵۹۵

فصل ۸۱

فیزیولوژی زنان قبل از آبستنی و هورمونهای زنانه

..... ۱۶۲۰

فصل ۸۲

آبستنی و شیردادن ۱۶۴۷

فصل ۸۳

فیزیولوژی جنین و نوزاد ۱۶۷۲

بخش پانزدهم

فیزیولوژی ورزش

فصل ۸۴

فیزیولوژی ورزش ۱۶۹۲

بخش نهم:

سیستم عصبی: اصول عمومی و فیزیولوژی حسی

۴۵- سازمانبندی سیستم عصبی، اعمال پایه سیناپسها و مواد
میانجی

۴۶- گیرندههای حسی، مدارهای نورونی برای پردازش اطلاعات

۴۷- حسهای پیکری: I - سازمانبندی عمومی، حسهای تماسی و
وضعی

۴۸- حسهای پیکری: II - درد، سردرد و حسهای حرارتی

فصل ۴۵

سازمانبندی سیستم عصبی

اعمال پایه سیناپسها و مواد میانجی

سیستم عصبی از نظر پیچیدگی عظیم روندهای فکری و اعمال کنترلی که می تواند انجام دهد منحصر به فرد است. این سیستم عملاً میلیونها قطعه خبر را از اعصاب حسی اندامهای حسی مختلف دریافت و سپس تمام این اطلاعات را با یکدیگر جمع بندی می کند تا پاسخی را که باید بوسیله بدن داده شود تعیین کند. قبل از شروع این بحث، خواننده باید به فصلهای ۵ و ۷ مراجعه کند که اصول پتانسیلهای غشاء و انتقال ایمپالسها در اعصاب و از سیناپسهای عصبی - عضلانی را عرضه می کنند.

طرح عمومی سیستم عصبی

نورون سیستم عصبی مرکزی - واحد عملی پایه

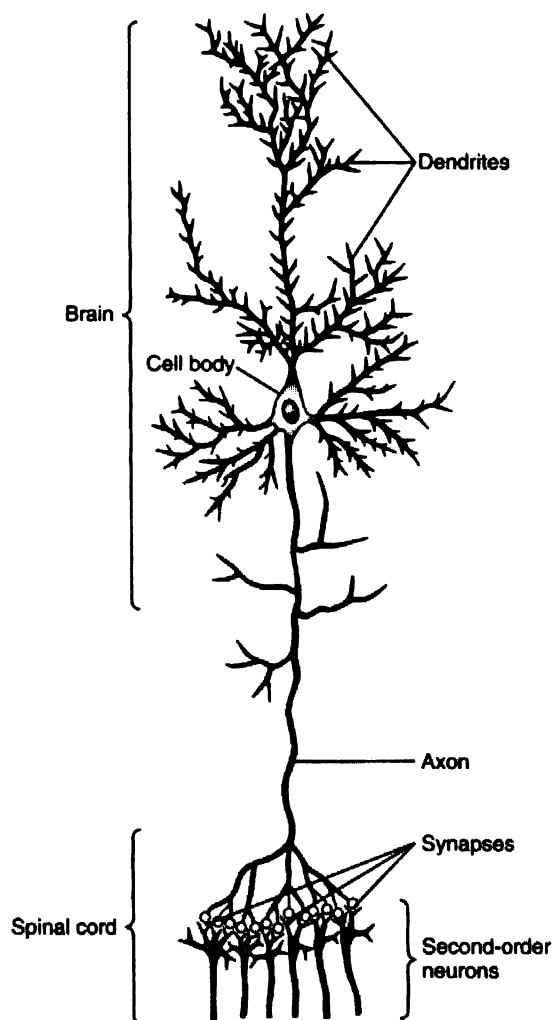
سیستم عصبی مرکزی محتوی بیش از صد بلیون نورون است. شکل ۱-۴۵ نمونه ای از نورون را که در قشر حرکتی مغز یافت می شود نشان می دهد. سیگنالهای ورودی به طور عمده از طریق سیناپسهای موجود روی دندریتهای نورون اما همچنین روی جسم سلولی وارد نورون می شوند. در انواع مختلف نورونها ممکن است فقط چند صد تا ۲۰۰ هزار عدد از این ارتباطات سیناپسی از فیبرهای ورودی وجود داشته باشد. برعکس، سیگنال خروجی از طریق یک آکسون واحد که نورون را ترک می کند سیر می کند. سپس این آکسون شاخه های مجزای متعددی به قسمتهای دیگر سیستم عصبی یا محیط بدن می دهد.

یک صفت ویژه بیشتر سیناپسها آن است که سیگنال به طور طبیعی فقط در جهت رو به جلو (از آکسون نورون قبلی به دندریتهای موجود روی غشای سلولی نورونهای بعدی) از سیناپس می گذرد. این موضوع سیگنالها را وادار می سازد تا در جهت های مورد نیاز برای انجام اعمال عصبی ویژه هدایت شوند.

بخش حسی سیستم عصبی - گیرنده های حسی

بیشتر فعالیتهای سیستم عصبی از تجربیات حسی منشاء می گیرند که گیرنده ها یا رسیپتورهای حسی، چه رسیپتورهای بینایی در چشم، رسیپتورهای شنوایی در گوش، رسیپتورهای لمسی روی سطح بدن یا سایر انواع رسیپتورها را تحریک می کنند. این تجربه حسی می تواند موجب یک واکنش فوری از مغز شود یا خاطره این تجربه می تواند برای دقیقه ها، هفته ها یا سالها در مغز ذخیره شود و به تعیین واکنشهای بدن در زمانهای آتی کمک کند.

شکل ۲-۴۵ قسمت پیکری سیستم حسی را نشان می دهد که اطلاعات حسی از گیرنده های سراسر سطح بدن و ساختارهای عمقی را انتقال می دهد. این اطلاعات از طریق اعصاب محیطی وارد سیستم عصبی می شود و بلافاصله به داخل



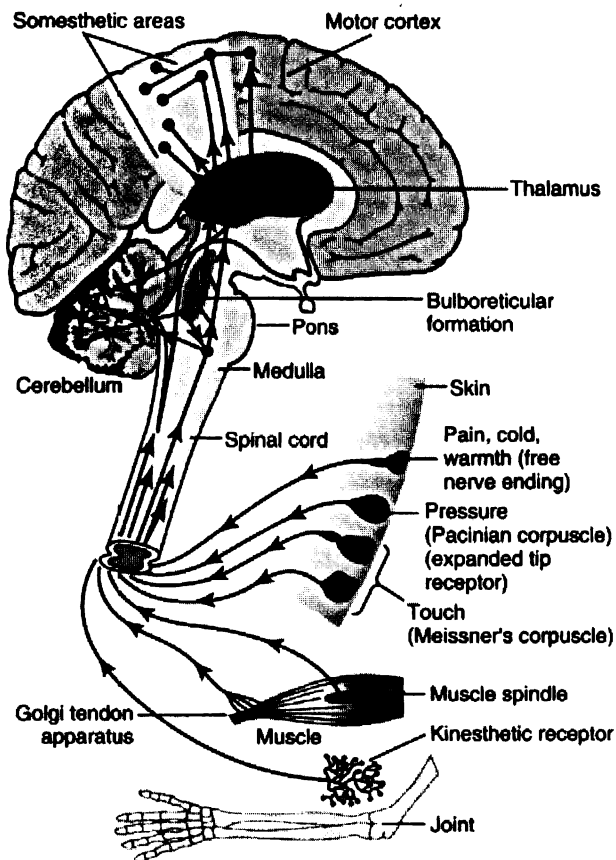
شکل ۱ - ۴۵ - ساختار یک نورون
درشت در مغز که قسمتهای عملی
مهم آن را نشان می دهد.

نواحی حسی متعدد: (۱) نخاع شوکی در تمام سطوح، (۲) ماده مشبک بصل النخاع، پل مغزی و مغز میانی یا مزانسفال، (۳) منخچه، (۴) تالاموس و (۵) نواحی قشر مغز هدایت می گردد.

بخش حرکتی سیستم عصبی اندامهای انجام دهنده

مهمترین نقش نهایی سیستم عصبی کنترل فعالیتهای مختلف بدن است. این امر بوسیله کنترل: (۱) انقباض عضلات اسکلتی مناسب در سراسر بدن، (۲) انقباض عضله صاف در اندامهای داخلی، و (۳) ترشح مواد شیمیایی فعال غدد برون ریز و درون ریز در بسیاری از قسمتهای بدن به انجام می رسد. این فعالیتهای روی هم اعمال حرکتی سیستم عصبی نامیده می شوند و عضلات و غدد موسوم به اندامهای انجام دهنده یا افکتور effector هستند زیرا آنها ساختارهای تشریحی اصلی هستند که

شکل ۲-۴۵ - محور حسی پیکری
سیستم عصبی.

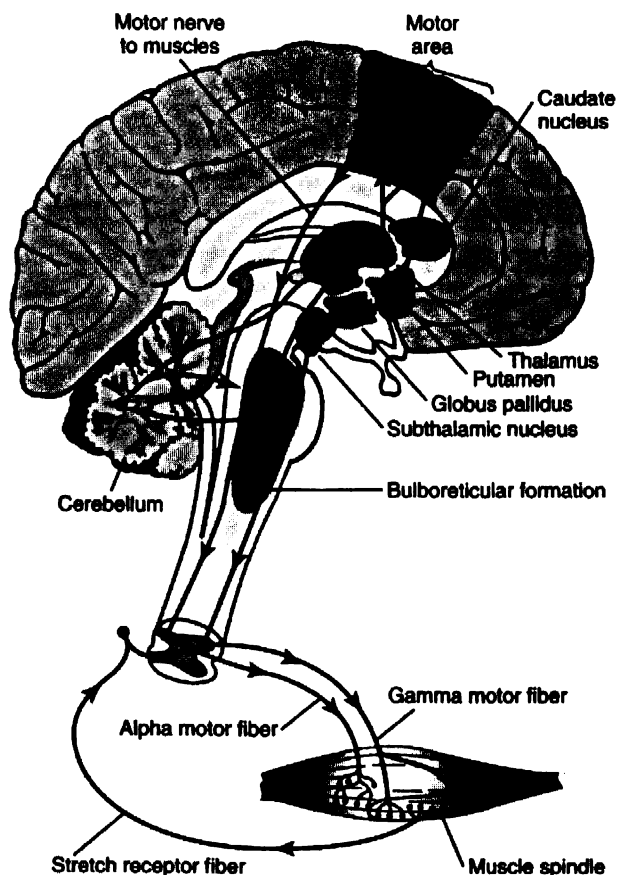


اعمالی را که بوسیلهٔ سیگنالهای عصبی دیکته می‌شوند انجام می‌دهند.
شکل ۳-۴۵ محور اعصاب حرکتی اسکلتی سیستم عصبی برای کنترل انقباض عضلهٔ اسکلتی را نشان می‌دهد. سیستم مشابه دیگری به نام سیستم عصبی خودمختار به طور موازی با این محور برای کنترل عضلات صاف، غدد و سایر سیستمهای درونی بدن عمل می‌کند و در فصل ۶۰ شرح داده خواهد شد.
در شکل ۳-۴۵ توجه کنید که عضلات اسکلتی را می‌توان از سطوح مختلف متعدد سیستم عصبی مرکزی و از آن جمله: (۱) نخاع، (۲) مادهٔ مشبک بصل النخاع، پل مغزی و مزانسفال، (۳) عقده‌های قاعدهٔ مغز، (۴) مخچه، و (۵) قشر حرکتی کنترل کرد. هر یک از این نواحی نقش خاص خود را بازی می‌کند، مناطق تحتانی به طور عمده با پاسخهای حرکتی اوتوماتیک آنی بدن به محرکهای حسی و مناطق فوقانی با حرکات عمدی که بوسیلهٔ روندهای تفکری مغز کنترل می‌شوند سروکار دارند.

پردازش اطلاعات

عمل جمع‌بندی کنندهٔ سیستم عصبی

یکی از مهمترین اعمال سیستم عصبی پردازش اطلاعات ورودی به نحوی است که پاسخهای روانی و حرکتی



شکل ۳- ۴۵ - محور اعصاب
حرکتی اسکلتی سیستم عصبی.

مناسب به وجود آیند. بیش از ۹۹ درصد تمام اطلاعات حسی بوسیله مغز به عنوان اطلاعات نامربوط و بی اهمیت به دور انداخته می شوند. به عنوان مثال، انسان معمولاً به طور کامل از قسمتهایی از بدن خود که با لباسهایش تماس دارند و همچنین از فشاری که هنگام نشستن به نشیمنگاه او وارد می شود آگاه نیست. به همین ترتیب، توجه شخص فقط به ندرت به جسمی در میدان دیدش جلب می شود و حتی سر و صدای دایمی محیط اطراف معمولاً به بخش ناخودآگاه تبعید می گردد.

اما هنگامی که اطلاعات مهم حسی مغز را تحریک می کند بلافاصله به داخل نواحی جمع بندی کننده و حرکتی مناسب مغز فرستاده می شود تا پاسخهای مطلوب را ایجاد کند. این عمل انداختن اطلاعات در کانالهای مناسب و پردازش اطلاعات موسوم به عمل جمع بندی کننده سیستم عصبی است. به این ترتیب، هرگاه شخصی دست خود را روی یک بخاری داغ قرار دهد پاسخ آنی مطلوب، بالا بردن دست است. سایر پاسخهای همراه آن از قبیل دور کردن تمام بدن از بخاری و شاید فریاد کشیدن از درد نیز بعد از آن به وجود می آیند.

نقش سیناپسها در پردازش اطلاعات - سیناپس synapse نقطه تماس بین یک نورون با نورون بعدی است. ما بعداً در این فصل جزئیات عمل سیناپسها را شرح خواهیم داد. اما موضوع مهمی که باید در این جا خاطرنشان شود این است که سیناپسها جهتی را که سیگنالهای عصبی در سیستم عصبی پخش می شوند تعیین می کنند. پاره ای از سیناپسها سیگنالها را با سهولت از یک نورون به نورون بعدی انتقال می دهند در حالی که پاره ای دیگر سیگنالها را فقط با اشکال منتقل

می‌کنند. همچنین، سیگنالهای تسهیلی و مهاری از سایر قسمتهای سیستم عصبی می‌توانند انتقال سیناپسی را کنترل کرده و گاهی سیناپسها را برای انتقال سیگنالها باز کرده و گاهی آنها را ببندند. علاوه بر آن، پاره‌ای از نورونهای پس سیناپسی با صدور تعداد زیادی ایمپالس خروجی و پاره‌ای دیگر فقط با صدور چند ایمپالس پاسخ می‌دهند. به این ترتیب سیناپسها یک عمل انتخابی انجام می‌دهند و غالباً سیگنالهای ضعیف را بلوکه کرده در حالی که به سیگنالهای قوی اجازه عبور می‌دهند، اما در سایر مواقع بعضی از سیگنالهای ضعیف را انتخاب و تقویت می‌کنند، و غالباً سیگنالها را به جای یک جهت در جهات متعددی به جریان می‌اندازند.

انبار کردن اطلاعات - حافظه

فقط قسمت کوچکی از حتی مهمترین اطلاعات حسی موجب یک پاسخ حرکتی فوری می‌شود. اما بیشتر اطلاعات باقیمانده برای کنترل آتی فعالیتهای حرکتی و برای استفاده در روندهای تفکر انبار می‌شود. قسمت اعظم این انبار شدن اطلاعات در قشر مغز انجام می‌شود اما حتی نواحی قاعده مغز و نخاع می‌توانند مقدار کمی از اطلاعات را انبار کنند. انبار کردن اطلاعات روندی است که ما حافظه memory می‌نامیم و آن نیز یکی از اعمال سیناپسها است به این معنی که هر بار که بعضی از انواع سیگنالهای حسی خاص از یک سری سیناپس عبور می‌کنند این سیناپسهای قادر می‌شوند که همان نوع سیگنال را برای بار بعد بهتر عبور دهند که روند تسهیل facilitation نامیده می‌شود. بعد از آن که سیگنالهای حسی به دفعات زیاد از سیناپسها عبور کردند، سیناپسها آن قدر تسهیل می‌شوند که سیگنالهای تولید شده در خود مغز می‌توانند با وجودی که ورودی حسی مربوطه تحریک نشده است موجب انتقال ایمپالسها از همان سری سیناپسها شوند. این عمل موجب می‌شود که شخص احساسهای اصلی را تجربه کند اگرچه اینها در واقع فقط خاطره‌هایی از احساسهای اصلی هستند. مکانیسمهای دقیقی که تسهیل درازمدت سیناپسها در روند حافظه بوسیله آنها به وجود می‌آید هنوز روشن نیستند اما آن چه در مورد این موضوع و سایر جزئیات روند حافظه معلوم شده در فصل ۵۷ شرح داده خواهد شد. همین که خاطره‌ها در سیستم عصبی انبار شدند به صورت قسمتی از مکانیسم پردازش مغز برای تفکرهای بعدی در می‌آیند. به این معنی که روندهای تفکری مغز تجربیات حسی جدید را با خاطره‌های انبار شده مقایسه می‌کنند و خاطره‌ها به انتخاب اطلاعات حسی مهم جدید و به جریان انداختن آن به داخل نواحی انبارکننده مناسب برای استفاده آتی و یا به داخل نواحی حرکتی برای ایجاد پاسخهای بدنی فوری کمک می‌کنند.

سطوح اصلی عمل سیستم عصبی مرکزی

سیستم عصبی انسان مشخصات ویژه‌ای را از هر مرحله سیر تکامل انسان به ارث برده است. از این توارث، سه سطح اصلی سیستم عصبی دارای صفات عملی ویژه هستند: (۱) سطح نخاعی، (۲) سطح مغزی تحتانی یا سطح زیرقشری، و (۳) سطح مغزی فوقانی یا سطح قشری.

سطح نخاعی

ما غالباً فکر می‌کنیم که نخاع فقط معبری برای انتقال سیگنالها از محیط بدن به مغز یا در جهت مخالف از مغز به سوی بدن است. این موضوع از حقیقت بسیار به دور است. حتی بعد از قطع نخاع در ناحیه گردنی فوقانی، بسیاری از اعمال فوق‌العاده سازمان یافته نخاع کماکان به انجام می‌رسند. به عنوان مثال، مدارهای نورونی در نخاع می‌توانند موجب بروز اعمال زیر شوند: (۱) حرکات راه رفتن، (۲) رفلکسهایی که قسمتهایی از بدن را از اشیاء دردزا دور می‌کنند، (۳) رفلکسهایی که پاها را سخت می‌کنند تا بتوانند بدن را در برابر نیروی ثقل نگاه می‌دارند و (۴) رفلکسهایی که رگهای خونی موضعی،

حرکات لوله گوارش و دفع ادرار را کنترل می کنند.

در واقع، سطوح بالاتر سیستم عصبی غالباً بوسیله ارسال سیگنالها مستقیماً به محیط بدن عمل نمی کنند بلکه عمل آنها ارسال سیگنالها به مراکز کنترل کننده نخاع است و صرفاً به مراکز نخاعی دستور می دهند که اعمال خود را انجام دهند.

سطح مغزی تحتانی یا زیر قشری

بسیاری اگرچه نه قسمت اعظم آن چه ما فعالیتهای ناخودآگاه یا زیر هوشیاری subconscious بدن می نامیم در نواحی تحتانی مغز یعنی در بصل النخاع، پل مغزی، مزانسفال، هیپوتالاموس، تالاموس، مخچه و عقده های قاعده مغز کنترل می شوند. به عنوان مثال، کنترل ناخودآگاه فشارخون شریانی و تنفس به طور عمده در بصل النخاع و پل مغزی به انجام می رسد. کنترل تعادل یک عمل مرکب قسمتهای قدیمی مخچه و ماده مشبک بصل النخاع، پل مغزی و مزانسفال است. رفلکسهای تغذیه ای، از قبیل ترشح بزاق و لیسیدن لبها در پاسخ به چشیدن غذا بوسیله مناطقی در بصل النخاع، پل مغزی، مزانسفال، آمیگدالها و هیپوتالاموس کنترل می شوند. بسیاری از طرحهای هیجانی از قبیل خشم، تهییج شدن، پاسخهای جنسی، واکنش در برابر درد، یا واکنش نسبت به لذت کماکان می توانند در حیوانات بعد از انهدام قسمت زیادی از قشر مغز به وجود می آیند.

سطح مغزی فوقانی یا سطح قشری

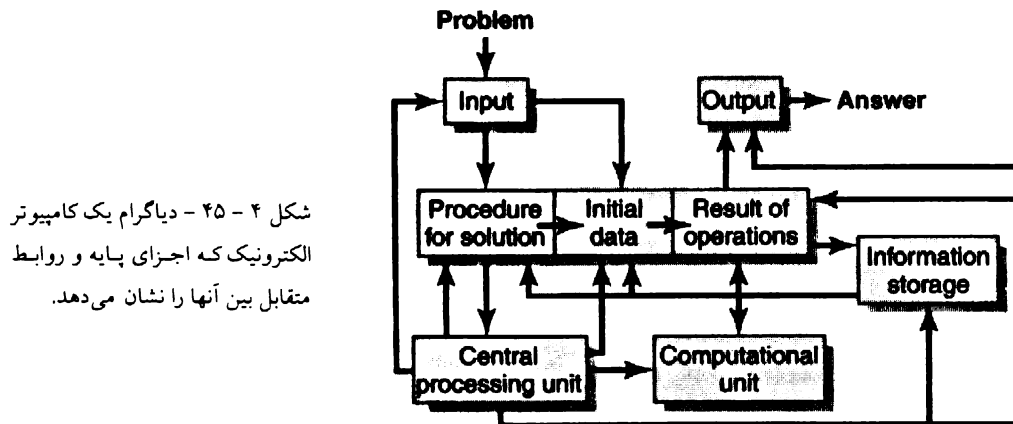
بعد از شرح بالا از اعمال زیاد سیستم عصبی که می توانند در سطح نخاعی یا سطح مغزی تحتانی انجام شوند این پرسش ممکن است مطرح شود که برای قشر مغز چه چیزی باقی می ماند که انجام دهد؟ پاسخ این پرسش پیچیده است اما با این حقیقت شروع می شود که قشر مغز یک انبار حافظه ای فوق العاده وسیع است. قشر مغز هیچگاه به تنهایی عمل نمی کند بلکه همیشه با همکاری مراکز پایینتر سیستم عصبی عمل می کند.

بدون وجود قشر مغز، اعمال مراکز مغزی تحتانی غالباً غیر دقیق است. انبار وسیع اطلاعات موجود در قشر مغز معمولاً این اعمال را به اعمال بسیار مصممانه و دقیق تبدیل می کند. سرانجام، قشر مغز برای قسمت اعظم روندهای تفکر ضروری است اما در این مورد نیز نمی تواند به تنهایی عمل کند. در واقع، مراکز مغزی تحتانی هستند، نه خود مغز، که حالت بیداری در قشر مغز ایجاد می کنند و به این ترتیب انبار حافظه ای آن را باز کرده و در اختیار قسمتهای فکر کننده مغز قرار می دهند. به این ترتیب، هر قسمت از سیستم عصبی اعمال ویژه ای انجام می دهد اما قشر مغز است که دنیایی از اطلاعات انبار شده را برای استفاده توسط ذهن می گشاید.

مقایسه سیستم عصبی با یک کامپیوتر الکترونیک

هنگامی که کامپیوترهای الکترونیک نخستین بار عرضه شدند به زودی معلوم شد که این دستگاهها دارای صفات مشترک متعددی با سیستم عصبی هستند. اولاً، تمام این دستگاهها دارای مدارهای ورودی قابل مقایسه با بخش حسی سیستم عصبی و مدارهای خروجی قابل مقایسه با بخش حرکتی سیستم عصبی هستند.

در کامپیوترهای ساده، سیگنالهای خروجی مستقیماً بوسیله سیگنالهای ورودی کنترل می شوند و به روش مشابهی با رفلکسهای ساده نخاعی عمل می کنند. در کامپیوترهای پیچیده تر، سیگنالهای خروجی هم بوسیله سیگنالهای ورودی و هم بوسیله اطلاعاتی که قبلاً در حافظه کامپیوتر ذخیره شده کنترل می گردند و این طرز عمل مشابه با رفلکسهای پیچیده تر و مکانیسمهای پردازشی سیستم عصبی بالاتر ما است. علاوه بر آن، به تدریج که کامپیوترها پیچیده تر می شوند لازم است که واحد دیگری موسوم به واحد پردازش مرکزی به آنها اضافه شود که توالی تمام اعمال را تعیین می کند. این واحد مشابه



شکل ۴ - ۴۵ - دیاگرام یک کامپیوتر
الکترونیک که اجزای پایه و روابط
متقابل بین آنها را نشان می‌دهد.

مکانیسمی در مغز ما است که به ما اجازه می‌دهد تا توجه خود را ابتدا به یک فکر یا حس یا فعالیت حرکتی، سپس به فکر یا حس یا فعالیت حرکتی دیگر الی آخر معطوف کنیم تا این که توالیهای پیچیده تفکر یا عمل به انجام برسند. شکل ۴-۴۵ دیاگرام ساده‌ای از یک کامپیوتر مدرن را نشان می‌دهد. حتی یک بررسی سریع این دیاگرام مشابهت آن را با سیستم عصبی نشان خواهد داد. این حقیقت که این اجزای پایه یک کامپیوتر عمومی مشابه با اجزای سیستم عصبی انسان هستند نشان می‌دهد که مغز در اصل کامپیوتری است که به طور مداوم اطلاعات حسی را جمع‌آوری می‌کند و این اطلاعات را همراه با اطلاعات انبار شده برای محاسبه مسیر روزانه فعالیت بدنی مورد استفاده قرار می‌دهد.

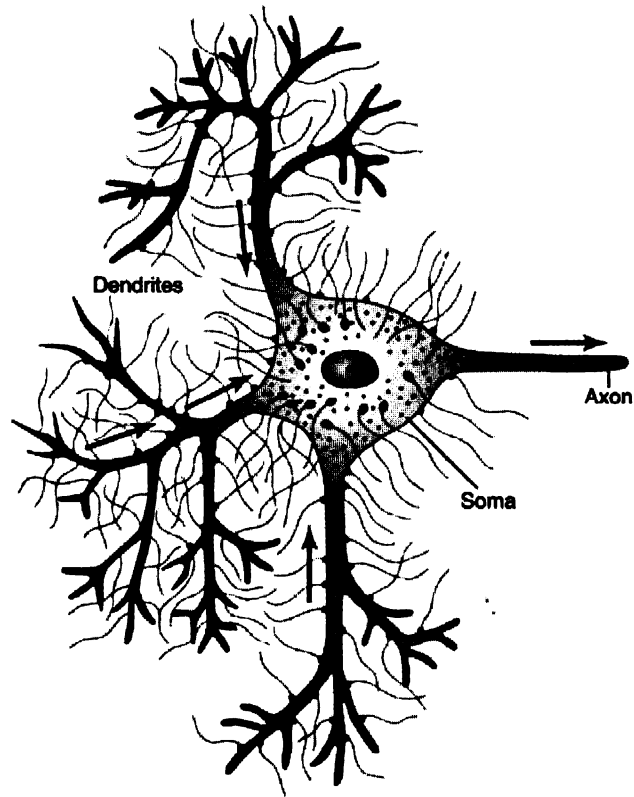
سیناپسهای سیستم عصبی مرکزی

دانشجوی پزشکی آگاه است که اطلاعات در سیستم عصبی مرکزی به طور عمده به صورت پتانسیلهای عمل عصبی موسوم به ایمپالسهای عصبی از طریق یک سری از نورونها که یکی بعد از دیگری قرار گرفته‌اند منتقل می‌شود. اما علاوه بر آن، هر ایمپالس ممکن است: (۱) در انتقال خود از یک نورون به نورون بعدی بلوکه شود، (۲) از یک ایمپالس واحد به ایمپالسهای تکراری تبدیل شود، یا (۳) با ایمپالسهای سایر نورونها جمع شده و موجب پیدایش طرحهای بسیار پیچیده‌ای از ایمپالسا در نورونهای پشت سرهم گردد. تمام این اعمال را می‌توان تحت عنوان اعمال سیناپسی نورونها طبقه‌بندی کرد.

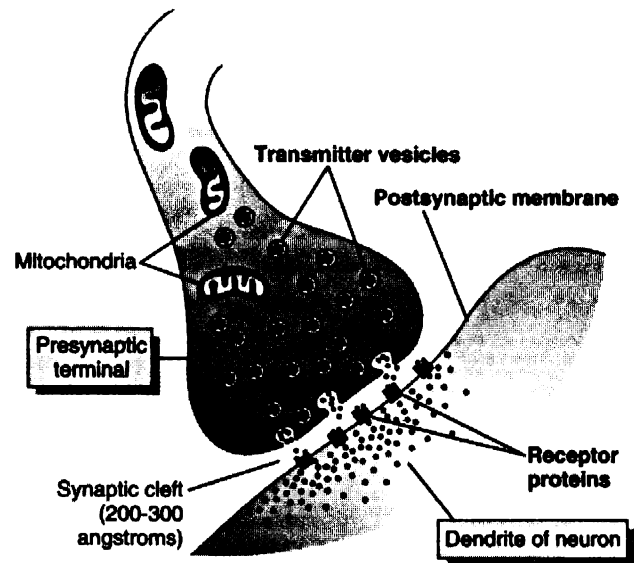
انواع سیناپسها - شیمیایی و الکتریکی

دو نوع سیناپس وجود دارند: (۱) سیناپس شیمیایی و (۲) سیناپس الکتریکی. تقریباً تمام سیناپسهای مورد استفاده برای انتقال سیگنالها در سیستم عصبی مرکزی انسان از نوع سیناپسهای شیمیایی هستند. در این سیناپسها، نورون اول یک ماده شیمیایی موسوم به میانجی عصبی neurotransmitter (که غالباً به طور ساده ماده میانجی نامیده می‌شود) در سیناپس آزاد می‌کند و این میانجی به نوبه خود روی گیرنده‌ها یا رستپورهای پروتئینی موجود در غشای نورون بعدی عمل کرده و آن را تحریک یا مهار می‌کند و یا حساسیت آن را به روش دیگری تغییر می‌دهد. بیش از ۴۰ ماده میانجی مختلف تاکنون کشف شده‌اند. بعضی از معروفترین آنها عبارتند از: استیل‌کولین، نوراپینفرین، هیستامین، گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA)، گلیسین، سروتونین و گلوتامات. سیناپسهای الکتریکی، برعکس، بوسیله کانالهای مستقیم باز محتوی مایع مشخص می‌شوند که الکتریسته را از یک

تشریح فیزیولوژیک سیناپس



شکل ۵ - ۴۵ - نمونه یک نورون
حرکتی شاخ قدامی نخاع که
ترمیالهای سیناپسی روی جسم و
دندریتهای نورون را نشان می دهد. به
یک آکسون واحد نیز توجه کنید.



شکل ۶ - ۴۵ - تشریح فیزیولوژیک
سیناپس.

شکل ۶-۴ ساختار پایه ترمینال پیش‌سیناپسی را تصویر کرده و یک ترمینال پیش‌سیناپسی واحد را روی سطح غشای یک نورون پس‌سیناپسی نشان می‌دهد. این ترمینال پیش‌سیناپسی از جسم نورون پس‌سیناپسی بوسیله یک شکاف سیناپسی به عرض معمولاً ۲۰۰ تا ۳۰۰ آنگستروم جدا می‌شود. ترمینال پیش‌سیناپسی دارای دو ساختار داخلی است که برای اعمال تحریکی یا مهاری سیناپسی اهمیت دارند: وزیکولهای میانجی و میتوکندریها. وزیکولهای میانجی محتوی یک ماده میانجی هستند که در صورت آزاد شدن به داخل شکاف سیناپسی نورونهای پس‌سیناپسی را تحریک یا مهار می‌کند: تحریک در صورتی که غشای نورون محتوی رستپورهای تحریکی باشد و مهار در صورتی که غشای نورون محتوی رستپورهای مهاری باشد. میتوکندریها آدنوزین تری فسفات ATP را تهیه می‌کنند که به نوبه خود انرژی را برای سنتز ماده میانجی جدید تأمین می‌کند.

هنگامی که یک پتانسیل عمل در یک ترمینال پیش‌سیناپسی منتشر می‌شود، دیپولاریزاسیون غشاء موجب می‌شود که تعداد کمی وزیکول به داخل شکاف سیناپسی تخلیه گردد. میانجی آزاد شده به نوبه خود موجب یک تغییر فوری در مشخصات نفوذپذیری غشای نورون پس‌سیناپسی می‌شود و این امر بسته به مشخصات رستپور نورون منجر به تحریک یا مهار نورون پس‌سیناپسی می‌گردد.

مکانیسمی که توسط آن یک پتانسیل عمل موجب آزاد شدن میانجی از ترمینالهای پیش‌سیناپسی می‌گردد - نقش یونهای کلسیم

غشای ترمینال پیش‌سیناپسی غشای پیش‌سیناپسی نامیده می‌شود و محتوی تعداد زیادی کانالهای کلسیمی درجه‌دار وابسته به ولتاژ است. هنگامی که یک پتانسیل عمل ترمینال پیش‌سیناپسی را دیپولاریزه می‌کند این کانالهای کلسیمی باز می‌شوند و به تعداد زیادی یونهای کلسیم اجازه می‌دهند تا به داخل ترمینال جریان یابند. مقدار ماده میانجی که در این حال به داخل شکاف سیناپسی آزاد می‌شود نسبت مستقیم با تعداد یونهای کلسیمی دارد که وارد ترمینال می‌شوند. مکانیسم دقیقی که توسط آن یونهای کلسیم موجب این آزاد شدن می‌گردند معلوم نیست اما معتقدند که به شرح زیر باشد: هنگامی که یونهای کلسیم وارد ترمینال پیش‌سیناپسی می‌شوند معتقدند که به مولکولهای پروتئینی ویژه‌ای روی سطح داخلی غشای پیش‌سیناپسی موسوم به محل آزاد شدن release site می‌چسبند. این عمل چسبیدن به نوبه خود سبب می‌شود که محلهای آزاد شدن از طریق غشاء به خارج باز شوند و اجازه دهند تا چند وزیکول معدود میانجی خود را به داخل شکاف سیناپسی به دنبال هر پتانسیل عمل واحد آزاد کنند. در مورد وزیکولهایی که میانجی عصبی استیل‌کولین را ذخیره می‌کنند بین ۲۰۰۰ و ۱۰۰۰۰ مولکول استیل‌کولین در هر وزیکول وجود دارند و تعداد کافی وزیکول در ترمینال پیش‌سیناپسی برای انتقال چند صد تا بیش از ده‌هزار پتانسیل عمل وجود دارد.

عمل ماده میانجی روی نورون پس‌سیناپسی - عمل رستپورهای پروتئینی

غشای نورون پس‌سیناپسی محتوی تعداد زیادی رستپورهای پروتئینی است که در شکل ۶-۴ نشان داده شده‌اند. مولکولهای این رستپورها دارای دو جزء مهم هستند: (۱) یک قسمت گیرنده که از غشاء به طرف خارج یعنی به داخل شکاف سیناپسی برآمدگی پیدا می‌کند و در این قسمت به میانجی عصبی آزاد شده از ترمینال پیش‌سیناپسی می‌چسبد، و (۲) یک قسمت یونوفور ionophore که سراسر عرض غشاء پس‌سیناپسی تا داخل نورون پس‌سیناپسی را طی می‌کند. یونوفور به نوبه خود بر دو نوع است: (۱) یک کانال یونی که عبور انواع ویژه‌ای از یونها را از طریق غشاء امکانپذیر می‌سازد یا (۲) یک فعال کننده «پیک دوم» که یک کانال یونی نیست بلکه مولکولی است که به داخل سیتوپلاسم سلول برآمدگی پیدا کرده و یک یا چند ماده را در داخل نورون پس‌سیناپسی فعال می‌کند. این مواد به نوبه خود به عنوان پیکهای دوم برای افزایش یا کاهش

دادن اعمال ویژه سلولی عمل می‌کنند.

کانالهای یونی - کانالهای یونی در غشای نورون پس سیناپسی معمولاً بر دو نوعند: (۱) کانالهای کاتیونی که وقتی باز می‌شوند بیش از همه به یونهای سدیم اما گاهی به یونهای پتاسیم و یا کلسیم نیز اجازه می‌دهند که عبور کنند و (۲) کانالهای آنیونی که به طور عمده به یونهای کلر اما همچنین به مقادیر بسیار اندک سایر آنیونها اجازه عبور می‌دهند. کانالهای کاتیونی که یونهای سدیم را هدایت می‌کنند از بارهای منفی مفروش شده‌اند. این بارها یونهای سدیم دارای بار مثبت را در هنگامی که قطر کانال تا قطری بزرگتر از یونهای سدیم هیدراته افزایش می‌یابد به داخل کانال جذب می‌کنند. اما همان بارهای منفی یونهای کلر و سایر آنیونها را دفع کرده و از عبور آنها جلوگیری می‌کنند. در مورد کانالهای آنیونی، هنگامی که قطر کانال به اندازه کافی بزرگ می‌شود یونهای کلر به داخل کانال عبور کرده و از سراسر کانال می‌گذرند و به طرف مقابل می‌رسند در حالی که کاتیونهای سدیم، پتاسیم و کلسیم بلوکه می‌شوند به طور عمده به این علت که اندازه یونهای هیدراته‌شان بسیار بزرگتر از آن است که بتوانند عبور کنند. بعداً یاد خواهیم گرفت که هنگامی که کانالهای کاتیونی باز می‌شوند و به یونهای سدیم دارای بار مثبت اجازه ورود می‌دهند، بارهای الکتریکی مثبت یونهای سدیم به نوبه خود نورونهای پس سیناپسی را تحریک می‌کنند. بنابراین، یک ماده میانجی که کانالهای کاتیونی را باز می‌کند یک میانجی تحریکی نامیده می‌شود برعکس، باز کردن کانالهای آنیونی به بارهای الکتریکی منفی اجازه ورود می‌دهد که نورون را مهار می‌کند و لذا مواد میانجی که این کانالها را باز می‌کنند میانجیهای مهاری نامیده می‌شوند.

هنگامی که یک ماده میانجی یک کانال یونی را فعال می‌کند کانال معمولاً در ظرف جزئی از یک میلی‌سکند باز می‌شود، هنگامی که ماده میانجی دیگر وجود ندارد کانال با همان سرعت بسته می‌شود. بنابراین، باز شدن و بسته شدن کانالهای یونی وسیله‌ای برای کنترل سریع نورونهای پس سیناپسی به دست می‌دهد.

سیستم پیک دوم در نورون پس سیناپسی - بسیاری از اعمال سیستم عصبی - به عنوان مثال، روند حافظه - نیاز به تغییرات طولانی در نورونها برای ثانیه‌ها تا ماه‌ها بعد از آن که ماده میانجی اولیه از بین رفته است دارد. کانالهای یونی برای ایجاد تغییرات طولانی در نورون پس سیناپسی مناسب نیستند زیرا این کانالها در ظرف چند میلی‌سکند بعد از آن که ماده میانجی دیگر وجود ندارد بسته می‌شوند. اما در موارد متعدد، تحریک یا مهار طولانی نورون پس سیناپسی توسط فعال کردن یک سیستم شیمیایی پیک دوم در داخل خود سلول نورونی پس سیناپسی به انجام می‌رسد و سپس پیک دوم است که موجب اثر طولانی می‌شود.

چندین نوع سیستم پیک دوم وجود دارد. یکی از شایعترین انواع آن در نورونها از گروهی از پروتئینها موسوم به G -پروتئینها استفاده می‌کند. شکل ۷-۴۵ در گوشه بالا و چپ یک رسپتور پروتئینی غشایی را نشان می‌دهد. یک G -پروتئین به بخشی از رسپتور پروتئینی که به داخل سلول برآمدگی دارد متصل شده است. G -پروتئین به نوبه خود از سه جزء تشکیل شده است: یک جزء α (که بخش فعال کننده G -پروتئین است و اجزای β و γ) که به جزء α و نیز به سطح داخلی غشای سلول در مجاورت رسپتور پروتئینی متصل می‌شوند. پس از فعال شدن توسط یک ایمپالس عصبی، جزء α فای G -پروتئین از اجزای β و γ جدا می‌شود و لذا آزاد است که در داخل سیتوپلاسم سلول حرکت کند.

در داخل سیتوپلاسم، جزء جدا شده α یک یا چند عدد از اعمال متعدد را بسته به مشخصات ویژه هر نوع نورون انجام می‌دهد. در شکل ۷-۴۵ چهار تغییر نشان داده شده‌اند که می‌توانند انجام شوند. این تغییرات به قرار زیرند:

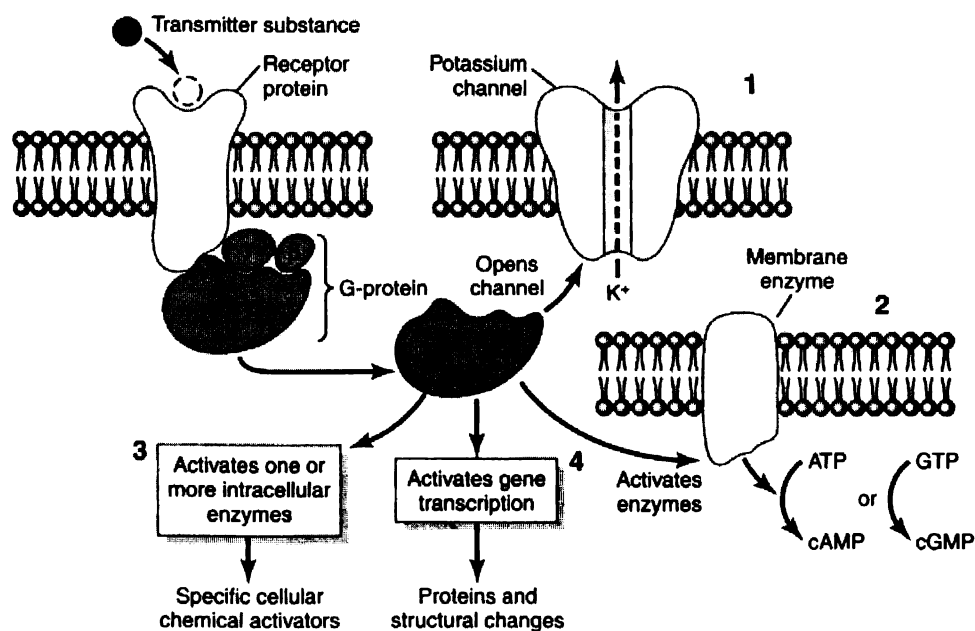
۱- باز کردن کانالهای یونی ویژه در غشای سلولی پس سیناپسی. در گوشه بالا و راست شکل یک کانال پتاسیمی نشان داده شده که در پاسخ به G -پروتئین باز شده است. این کانال غالباً برای یک مدت طولانی باز باقی می‌ماند برخلاف بسته شدن سریع کانالهای یونی با فعال شدن مستقیم که از سیستم پیک دوم استفاده نمی‌کنند.

۲- فعال کردن آدنوزین مونوفسفات حلقوی یا گوانوزین مونوفسفات حلقوی در غشای نورون. به یاد بیاورید که AMP حلقوی یا GMP حلقوی می‌توانند سیستمهای متابولیک بسیار اختصاصی را در نورون فعال کنند و بنابراین می‌توانند هر یک از چندین نتایج شیمیایی شامل تغییرات بلند مدت در ساختار خود سلول را ایجاد کنند که به نوبه خود تحریک‌پذیری بلند مدت نورون را تغییر می‌دهد.

۳- فعال کردن یک یا بیشتر آنزیمهای داخل سلولی. G-پروتئین می‌تواند مستقیماً یک یا بیشتر آنزیمهای داخل سلولی را فعال کند. آنزیمها به نوبه خود می‌توانند موجب هر یک از اعمال شیمیایی ویژه متعدد در سلول شوند.

۴- فعال کردن نسخه‌برداری از ژنها. این موضوع شاید یکی از مهمترین اثرات فعال شدن سیستمهای پیک دوم در نورون پس‌سیناپسی است. زیرا نسخه‌برداری از ژنها می‌تواند موجب تشکیل پروتئینهای جدید در داخل نورون شود و بدین وسیله ماشین متابولیک سلول یا ساختار آن را تغییر دهد. در واقع، به خوبی معلوم شده که تغییرات ساختاری نورونهایی که به طور مناسب فعال شده‌اند بویژه در روندهای حافظه بلند مدت واقعاً به وجود می‌آیند.

بنابراین، روشن است که فعال شدن سیستمهای پیک دوم در داخل نورون، چه از نوع G-پروتئین باشند و چه از انواع دیگر، فوق‌العاده برای تغییر دادن ویژگیهای پاسخ بلندمدت مسیرهای نورونی مختلف اهمیت دارند. ما در فصل ۵۷ هنگامی که اعمال حافظه‌ای سیستم عصبی را شرح می‌دهیم با تفصیل بیشتر به این موضوع باز خواهیم گشت.



شکل ۷ - ۴۵ - سیستم پیک دوم که توسط آن یک ماده میانی از یک نورون اولیه می‌تواند یک نورون دوم را ابتدا با آزاد کردن یک G-پروتئین به داخل سیتوپلاسم نورون دوم تحریک کند. چهار اثر ممکن بعدی G-پروتئین نشان داده شده‌اند شامل (۱) باز کردن یک کانال یونی در غشای نورون دوم، (۲) فعال کردن یک سیستم آنزیمی در غشای نورون، (۳) فعال کردن سیستم آنزیمی داخل سلولی و یا (۴) ایجاد نسخه‌برداری از ژنها در نورون دوم.

رِسپتورهای تحریکی و مهاری در غشای پس سیناپسی

بعضی از رِسپتورهای پس سیناپسی هنگامی که فعال می‌شوند موجب تحریک نورون پس سیناپسی و بعضی دیگر موجب مهار آن می‌گردند. اهمیت داشتن رِسپتورهای مهاری علاوه بر رِسپتورهای تحریکی آن است که یک بعد اضافی به عمل عصبی می‌بخشد که جلوگیری از عمل عصبی علاوه بر تحریک آن را امکانپذیر می‌سازد. مکانیسمهای مولکولی و غشایی مختلفی که توسط رِسپتورهای مختلف برای ایجاد تحریک یا مهار به کار گرفته می‌شوند به قرار زیرند:

تحریک

- ۱- باز شدن کانالهای سدیمی برای اجازه دادن به تعداد زیادی از بارهای الکتریکی مثبت جهت جریان یافتن به داخل سلول پس سیناپسی. این امر پتانسیل غشاء را در جهت مثبت به سوی آستانه تحریک بالا می‌برد. این مکانیسم شایعترین وسیله مورد استفاده برای ایجاد تحریک است.
- ۲- کاهش دادن هدایت از کانالهای کلری یا پتاسیمی یا هر دو. این امر دیفوزیون یونهای کلر با بار منفی به داخل نورون پس سیناپسی را کاهش می‌دهد یا دیفوزیون یونهای پتاسیم با بار مثبت را به خارج از نورون پس سیناپسی کاهش می‌دهد. در هر دو مورد، اثر حاصله مثبت‌تر کردن پتانسیل داخلی غشاء نسبت به حال طبیعی است که خود اثر تحریکی دارد.
- ۳- تغییرات مختلف در متابولیسم داخلی نورون پس سیناپسی برای تحریک فعالیت سلول، یا در بعضی از موارد افزایش دادن تعداد رِسپتورهای تحریکی غشاء یا کاهش دادن تعداد رِسپتورهای مهاری غشاء.

مهار

- ۱- باز کردن کانالهای یونی کلری در غشای نورون پس سیناپسی. این امر دیفوزیون سریع یونهای کلر دارای بار منفی از خارج نورون پس سیناپسی به داخل آن را امکانپذیر می‌سازد و از این راه بارهای منفی را به داخل حمل می‌کند و نگاتیویته داخل سلولی را افزایش می‌دهد که اثر مهاری دارد.
- ۲- افزایش دادن قابلیت هدایت یونهای پتاسیم به خارج از نورون. این امر به یونهای مثبت پتاسیم اجازه می‌دهد تا به خارج از سلول انتشار یابند که موجب افزایش نگاتیویته در داخل نورون می‌شود که اثر مهاری دارد.
- ۳- فعال شدن رِسپتورهای آنژیومی که اعمال متابولیک سلولی را مهار کرده یا تعداد رِسپتورهای سیناپسی مهاری را افزایش می‌دهند یا تعداد رِسپتورهای تحریکی را کاهش می‌دهند.

مواد شیمیایی که به عنوان میانجی سیناپسی عمل می‌کنند

میانجی سیناپسی بودن بیش از ۵۰ ماده شیمیایی مختلف یا به اثبات رسیده یا مورد فرض قرار گرفته است. قسمت اعظم این مواد در جدولهای ۱-۴۵ و ۲-۴۵ آورده شده‌اند که دو گروه از میانجیهای سیناپسی را به دست می‌دهند. یک گروه از میانجیهای با مولکول کوچک و عمل سریع تشکیل شده است. گروه دیگر شامل تعداد زیادی نوروپپتید با اندازه مولکولی بسیار درشت‌تر است که معمولاً بسیار آهسته‌تر عمل می‌کنند.

میانجیهای با مولکول کوچک و عمل سریع همانهایی هستند که موجب بروز قسمت اعظم پاسخهای حاد سیستم عصبی از قبیل انتقال سیگنالهای حسی به مغز و سیگنالهای حرکتی از مغز به سوی عضلات می‌شوند. نوروپپتیدها، برعکس، معمولاً موجب بروز اعمال طولانیتر از قبیل تغییرات درازمدت در تعداد رِسپتورهای نورون، باز شدن یا بسته شدن درازمدت

جدول ۱ - ۴۵ - میانجیهای با مولکول کوچک و عمل سریع

دسته یک:
استیل کولین
دسته دو: آمین ها
نوراپینفرین
اپینفرین
دوپامین
سروتونین
هیستامین
دسته سه: اسیدهای آمینه
گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA)
گلیسین
گلو تامات
آسپارتات
دسته چهار:
نیتریک اکساید (NO)

بعضی از کانالهای یونی و احتمالاً حتی تغییرات درازمدت در تعداد یا اندازه سیناپسها می شوند.

میانجیهای با مولکول کوچک و عمل سریع

در بیشتر موارد، انواع میانجیهای با مولکول کوچک در سیتوسول ترمینال پیش سیناپسی سنتز می شوند و سپس به روش انتقال فعال به داخل وزیکولهای میانجی متعدد در ترمینال جذب می شوند. سپس هر بار که یک پتانسیل عمل به ترمینال پیش سیناپسی می رسد هر بار چند وزیکول معدود میانجی خود را به داخل شکاف سیناپسی آزاد می کنند. این امر معمولاً در ظرف یک میلی سکند یا کمتر توسط مکانیسمی که قبلاً شرح داده شد به انجام می رسد. عمل بعدی میانجی از نوع مولکول کوچک روی رستپورهای غشای نورون پس سیناپسی نیز معمولاً در ظرف یک میلی سکند دیگر یا کمتر به انجام می رسد. در اغلب موارد، اثر حاصله افزایش دادن یا کاهش دادن کنداکتانس کانالهای یونی است. مثالی از آن افزایش دادن کنداکتانس سدیم است که موجب تحریک می شود یا افزایش دادن کنداکتانس پتاسیم یا کلر است که موجب مهار می شود.

استفاده مجدد از انواع میانجیهای با مولکول کوچک - وزیکولهایی که میانجیهای با مولکول کوچک را انبار و آزاد می کنند به طور مداوم گردش مجدد پیدا می کنند یعنی بارها و بارها مورد استفاده مجدد قرار می گیرند. بعد از آن که وزیکولها با غشای سیناپسی جوش خورده و باز می شوند تا مواد میانجی خود را آزاد کنند، غشای وزیکولها در ابتدا به صورت بخشی از غشای سیناپسی درمی آید. اما باید دانست که در ظرف چند ثانیه تا چند دقیقه بخش وزیکولی غشاء مجدداً به داخل ترمینال پیش سیناپسی فرو رفتگی پیدا می کند و از غشای سیناپسی کنده می شود تا یک وزیکول جدید تشکیل دهد. این غشای جدید وزیکول کماکان دارای آنزیمهای پروتئینی یا پروتئینهای حامل مناسب مورد نیاز برای سنتز و یا تغلیظ ماده میانجی جدید در داخل وزیکول است.

استیل کولین نمونه ای از میانجی با مولکول کوچک است که از اصول بالا در مورد سنتز و آزاد شدن پیروی می کند.

جدول ۲ - ۴۵ - نوروپتیدها، میانجیهای با عمل آهسته یا فاکتورهای رشد

هورمونهای آزاد کننده هیپوتالاموسی
هورمون آزاد کننده تیروتروپین
هورمون آزاد کننده هورمون لوتئینی
سوماتوستاتین (فاکتور مهارکننده هورمون رشد)
پپتیدهای هیپوفیزی
هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH)
بتا اندورفین
هورمون محرک ملانوسیتی آلفا
پرولاکتین
هورمون لوتئینی
تیروتروپین
هورمون رشد
وازوپرسین
اکسی توسین
پپتیدهایی که روی دستگاه گوارش و مغز عمل می کنند
انکفالین لوسین دار
انکفالین متیونین دار
ماده P
گاسترین
کولسیستوکینین
پلی پتید روده ای مؤثر بر عروق (VIP)
فاکتور رشد عصبی
فاکتور نوروتروپیک مشتق از مغز
نوروتانسین
انسولین
گلوکاگون
از سایر بافتها
آنژیوتانسین II
برادی کینین
کارنوزین
پپتیدهای مولد خواب
کلسی تونین

بین ماده میانجی در ترمینال پیش‌سیناپسی از استیل‌کوآنزیم A و کولین در حضور آنزیم کولین‌استیل ترانسفراز ساخته می‌شود. سپس استیل‌کولین به داخل وزیکولهای مخصوص خود انتقال داده می‌شود. هنگامی که وزیکولها بعداً استیل‌کولین را در جریان انتقال سیگنال نورونی سیناپسی به داخل شکاف سیناپسی آزاد می‌کنند استیل‌کولین به سرعت مجدداً توسط آنزیم کولینستراز، که در تورینه پروتئوگلیکانی که فضای شکاف سیناپسی را پر می‌کند وجود دارد، به استات و کولین تجزیه می‌شود. اما در داخل ترمینال پیش‌سیناپسی، وزیکولها دوباره مورد استفاده قرار می‌گیرند و کولین نیز دوباره به طور فعال به داخل ترمینال انتقال داده می‌شود تا مجدداً برای سنتز استیل‌کولین جدید به مصرف برسد.

مشخصات بعضی از میانجیهای با مولکول کوچک مهم - مهمترین میانجیهای با مولکول کوچک به قرار زیرند:

استیل کولین توسط نورونها در نواحی زیادی از مغز اما بویژه توسط (۱) سلولهای هرمی بزرگ قشر حرکتی، (۲) انواع متعدد مختلف نورونها در عقده‌های قاعده‌ای، (۳) نورونهای حرکتی که به عضلات اسکلتی عصب می‌دهند، (۴) نورونهای پیش‌عقده‌ای سیستم عصبی خودمختار، (۵) نورونهای پس‌عقده‌ای سیستم عصبی پاراسمپاتیک، و (۶) بعضی از نورونهای پس‌عقده‌ای سیستم عصبی سمپاتیک ترشح می‌شود. استیل کولین در بیشتر موارد یک اثر تحریکی دارد اما معلوم شده که در بعضی از انتهای عصبی پاراسمپاتیکی محیطی اثرات مهاری دارد از قبیل مهار قلب توسط اعصاب واگ.

نوراپینفرین توسط ترمینالهای نورونهای متعددی که جسم سلولی آنها در تنه مغزی و هیپوتالاموس قرار گرفته‌اند ترشح می‌شود. به طور اختصاصی، نورونهای ترشح‌کننده نوراپینفرین واقع در لوکوس سرولئوس در پل مغزی فیبرهای خود را به نواحی منتشر از مغز فرستاده و به کنترل فعالیت کلی مغز و روحیه فرد از قبیل افزایش دادن سطح بیداری کمک می‌کنند. نوراپینفرین در قسمت اعظم این نواحی احتمالاً رسپتورهای تحریکی را فعال می‌کند اما در نواحی معدودی به جای آن رسپتورهای مهاری را فعال می‌کند. نوراپینفرین همچنین توسط قسمت اعظم نورونهای پس‌عقده‌ای سیستم عصبی سمپاتیک ترشح می‌شود و در آن جا بعضی از اندامها را تحریک اما بعضی دیگر را مهار می‌کند.

دوپامین بوسیله نورونهای ترشح می‌شود که از ماده سیاه سرچشمه می‌گیرند. محل ختم این نورونها به طور عمده در ناحیه استریاتوم عقده‌های قاعده‌ای است. اثر دوپامین معمولاً مهار است.

گلیسین به طور عمده در سیناپسهای نخاع ترشح می‌شود و معتقدند که همیشه به صورت یک میانجی مهاری عمل می‌کند.

گاما آمینوبوتیریک اسید GABA بوسیله ترمینالهای عصبی در نخاع، مخچه، عقده‌های قاعده‌ای و بسیاری نواحی دیگر قشر مغز ترشح می‌شود و معتقدند که همیشه موجب مهار می‌گردد.

گلو تامات توسط ترمینالهای پیش‌سیناپسی در بسیاری از مسیرهای حسی که وارد سیستم عصبی مرکزی می‌شوند، و نیز در نواحی متعددی از قشر مغز ترشح می‌شود. گلو تامات احتمالاً همیشه موجب تحریک می‌شود.

سروتونین بوسیله هسته‌هایی ترشح می‌شود که از سجاج میانی تنه مغزی سرچشمه گرفته و به نواحی متعددی از مغز و نخاع بویژه شاخهای خلفی نخاع و هیپوتالاموس می‌روند. سروتونین به عنوان یک مهارکننده مسیرهای درد در نخاع عمل می‌کند و نیز معتقدند که یک عمل مهاری آن در مراکز بالاتر سیستم عصبی به کنترل حالت روحی شخص کمک کرده و شاید حتی موجب خواب می‌شود.

نیتریک اکساید بویژه توسط ترمینالهای عصبی در مناطقی از مغز ترشح می‌شود که مسؤول رفتار بلند مدت و حافظه هستند. بنابراین، این سیستم میانجی ممکن است به توجیه اعمال رفتاری و حافظه‌ای کمک کند که تاکنون درک آنها امکانپذیر نبوده است. نیتریک اکساید از نظر مکانیسم تشکیل شدن در ترمینال پیش‌سیناپسی و از نظر عملش روی نورون پس‌سیناپسی از سایر میانجیهای با مولکول کوچک متفاوت است. این ماده، برخلاف سایر میانجیها از پیش ساخته نشده و در وزیکولهای ترمینال پیش‌سیناپسی ذخیره نمی‌شود بلکه در هنگام نیاز تقریباً به طور آنی سنتز می‌شود و سپس به جای این

که به صورت بسته‌های وزیکولی آزاد شود در طی چندین ثانیه به خارج از ترمینالهای پیش‌سیناپسی انتشار می‌یابد. سپس بلافاصله به داخل نورونهای پس‌سیناپسی مجاور انتشار می‌یابد. نیتریک اکساید در نورون پس‌سیناپسی معمولاً پتانسیل غشاء را زیاد تغییر نمی‌دهد بلکه اعمال متابولیک داخل سلولی را تغییر می‌دهد که تحریک‌پذیری نورونی را برای ثانیه‌ها، دقیقه‌ها یا حتی طولانیتر تعدیل می‌کنند.

نوروپپتیدها

نوروپپتیدها یک گروه کاملاً متفاوت از میانجیها هستند که به طور متفاوتی ساخته می‌شوند و اعمال آنها معمولاً آهسته بوده و از سایر جهات کاملاً متفاوت از اعمال میانجیهای با مولکول کوچک است. نوروپپتیدها در سیتوسول ترمینالهای پیش‌سیناپسی ساخته نمی‌شوند بلکه به صورت بخش اصلی مولکولهای درشت پروتئینی توسط ریبوزومهای موجود در جسم نورون ساخته می‌شوند.

مولکولهای پروتئینی سپس ابتدا وارد رتیکولوم آندوپلاسمیک جسم سلول و به دنبال آن دستگاه گلژی می‌شوند که در آن جا دو تغییر به وجود می‌آیند: اولاً، پروتئین تشکیل دهنده نوروپپتید به روش آنزیمی به قطعات کوچکتری تجزیه می‌شود که بعضی از این قطعات یا خود نوروپپتید یا پیش‌آهنگ آن هستند. ثانیاً، دستگاه گلژی نوروپپتید را به صورت وزیکولهای میانجی‌دار بسیار کوچک بسته‌بندی می‌کند که به داخل سیتوپلاسم آزاد می‌شوند. سپس وزیکولهای محتوی میانجی توسط جریان آکسوپلاسمی سیتوپلاسم آکسون با سرعت آهسته فقط چند سانتیمتر در روز در تمامی مسیر از جسم نورون تا نوک فیبرهای عصبی انتقال داده می‌شوند. سرانجام، این وزیکولها میانجی خود را در ترمینالهای عصبی در پاسخ به پتانسیل‌های عمل به همان روش میانجیهای با مولکول کوچک، آزاد می‌کنند. اما باید دانست که این وزیکولها اوتولیز شده و مجدداً به مصرف نمی‌رسند.

به علت این روش پرزحمت تشکیل نوروپپتیدها، مقادیر بسیار کمتری از این مواد معمولاً در مقایسه با میانجیهای با مولکول کوچک آزاد می‌شوند. این موضوع قسمتی توسط این حقیقت جبران می‌شود که نوروپپتیدها عموماً هزار بار یا بیشتر قویتر از میانجیهای با مولکول کوچک هستند. مشخصه مهم دیگر نوروپپتیدها آن است که معمولاً موجب اعمال بسیار طولانیتری می‌شوند. بعضی از این اعمال عبارتند از: بسته ماندن طولانی منافذ کلسیمی، تغییرات طولانی در ماشین متابولیک سلولی، تغییرات طولانی در فعال شدن یا غیر فعال شدن ژنهای خاص در هسته سلول و یا تغییرات طولانی در تعداد رستورهای تحریکی یا مهارتی. بعضی از این اثرات برای روزها یا شاید حتی ماه‌ها یا سالها ادامه می‌یابند. اطلاعات ما از اعمال نوروپپتیدها فقط در مرحله آغاز است.

وقایع الکتریکی در جریان تحریک نورون

وقایع الکتریکی در تحریک نورون بویژه در نورونهای حرکتی درشت شاخ قدامی نخاع مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. بنابراین، وقایعی که در چند بخش زیر شرح داده خواهند شد عملاً مربوط به این نورونها هستند. به استثنای پاره‌ای اختلافات کمی، این وقایع در مورد قسمت اعظم نورونهای دیگر سیستم عصبی نیز صدق می‌کنند.

پتانسیل استراحت غشای جسم نورون - شکل ۸-۴۵ جسم یک نورون حرکتی را تصویر کرده و نشان می‌دهد که پتانسیل استراحت غشای آن حدود ۶۵- میلی‌ولت است. این رقم تا حدودی کمتر از ۹۰- میلی‌ولتی است که در فیبرهای عصبی قطور محیطی و در فیبرهای عضلات اسکلتی یافت می‌شود. این ولتاژ پایین اهمیت دارد زیرا اجازه می‌دهد که درجه تحریک‌پذیری نورون هم در جهت مثبت و هم در جهت منفی کنترل شود به این معنی که کاهش دادن ولتاژ به یک رقم منفی کوچکتر، غشای نورون را تحریک‌پذیرتر می‌کند در حالی که افزایش دادن این ولتاژ به یک رقم منفی بزرگتر، تحریک‌پذیری

نورون را کمتر می‌کند. این امر پایه دو نوع طرز عمل نورون یعنی تحریک شدن یا مهار شدن است که به تفصیل در قسمتهای زیر شرح داده خواهد شد.

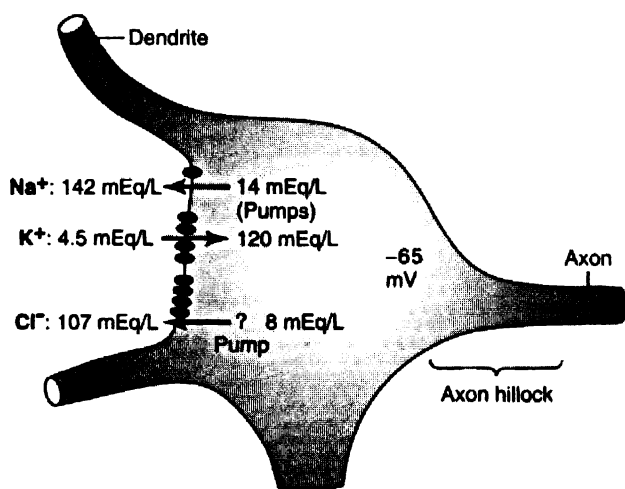
اختلاف غلظت یونها بین دو سوی غشای جسم نورون - شکل ۸-۴۵ همچنین غلظت سه یون را که بیشترین اهمیت را برای عمل نورون دارند بین دو سوی غشای جسم نورون نشان می‌دهد: یونهای سدیم، یونهای پتاسیم و یونهای کلر. در بالای شکل نشان داده شده که غلظت یون سدیم در مایع خارج سلولی زیاد (۱۴۲ میلی‌اکی‌والان در لیتر) اما در داخل نورون کم (۱۴ میلی‌اکی‌والان در لیتر) است. این گرادین غلظت سدیم بوسیله یک پمپ سدیم قوی در غشای جسم نورون به وجود می‌آید که به طور مداوم سدیم را به خارج از نورون پمپ می‌کند.

این شکل همچنین نشان می‌دهد که غلظت یون پتاسیم در داخل جسم نورون زیاد (۱۲۰ میلی‌اکی‌والان در لیتر) اما در مایع خارج سلولی پایین (۴/۵ میلی‌اکی‌والان در لیتر) است. این شکل نشان می‌دهد که یک پمپ پتاسیم نیز وجود دارد (نیمه دیگر پمپ سدیم - پتاسیم که در فصل ۴ شرح داده شد) که پتاسیم را به داخل سلول پمپ می‌کند.

شکل ۸-۴۵ نشان می‌دهد که غلظت یون کلر در مایع خارج سلولی زیاد اما در داخل نورون کم است. این شکل همچنین نشان می‌دهد که غشاء نسبت به کلر کاملاً نفوذپذیر است و ممکن است یک پمپ ضعیف کلر وجود داشته باشد. با این وجود، قسمت اعظم دلیل پایین بودن غلظت یونهای کلر در داخل نورون وجود ۶۵- میلی‌ولت در نورون است به این معنی که این ولتاژ منفی، یونهای کلر حامل بار منفی را از خود دفع می‌کند و آنها را از طریق منافذ غشاء به خارج می‌راند تا این که غلظت یون کلر در خارج غشاء بسیار بیشتر از داخل غشاء می‌شود.

در این جا آن چه در فصلهای ۴ و ۵ در مورد رابطه بین اختلافات غلظت یونی و پتانسیلهای غشاء یاد گرفتیم مرور می‌کنیم. به یاد بیاوریم که یک پتانسیل الکتریکی بین دو سوی غشاء در صورتی که دارای پولارته و دامنه مناسب باشد می‌تواند با حرکت یونها بین دو سوی غشاء مخالفت کند. چنین پتانسیلی که دقیقاً با حرکت یک نوع یون مخالف می‌کند پتانسیل نرنست برای آن یون نامیده می‌شود که تساوی آن به قرار زیر است:

$$\text{غلظت در داخل} / \text{غلظت در خارج} = \pm 61 \times \log \text{نیروی محرکه الکتریکی (میلی‌ولت)}$$



شکل ۸-۴۵ - توزیع یونهای سدیم، پتاسیم و کلر بین دو سوی غشای جسم نورون. منشاء پتانسیل غشایی داخل جسم نورون.

که در آن نیروی محرکه الکتریکی همان پتانسیل نرنست روی سطح داخلی غشاء برحسب میلی‌ولت است. علامت پتانسیل برای یک یون مثبت، منفی (-) و برای یک یون منفی، مثبت (+) خواهد بود.

حال پتانسیل نرنست را که دقیقاً با حرکت هر یک از سه یون جداگانه یعنی سدیم، پتاسیم و کلر مخالفت می‌کند محاسبه می‌کنیم.

در مورد سدیم اختلاف غلظت نشان داده شده در شکل ۸-۴۵ برابر با ۱۴۲ میلی‌اکی‌والان در لیتر در خارج و ۱۴ میلی‌اکی‌والان در لیتر در داخل است و پتانسیل غشاء که دقیقاً با حرکت یونهای سدیم از طریق کانالهای سدیمی مخالفت می‌کند ۶۱+ میلی‌ولت خواهد بود. اما باید دانست که پتانسیل واقعی غشاء ۶۱+ میلی‌ولت نبوده بلکه ۶۵- میلی‌ولت است. بنابراین، آن عده از یونهای سدیم که به درون سلول نشت می‌کنند بلافاصله توسط پمپ سدیم مجدداً به خارج سلول تلمبه می‌شوند و به این ترتیب پتانسیل منفی ۶۵- میلی‌ولت را در داخل نورون حفظ می‌کنند.

در مورد یونهای پتاسیم، گرادیان غلظتی برابر با ۱۲۰ میلی‌اکی‌والان در لیتر در داخل نورون و ۴/۵ میلی‌اکی‌والان در لیتر در خارج نورون است که یک پتانسیل نرنست به میزان ۸۶- میلی‌ولت در داخل نورون به دست می‌دهد که منفیتر از ۶۵- میلی‌ولتی است که در واقع وجود دارد. بنابراین یک تمایل خالص برای یونهای پتاسیم وجود دارد که به خارج از نورون انتشار یابند اما تلمبه شدن مداوم این یونهای پتاسیم مجدداً به داخل نورون با این عمل مقابله می‌کند.

سرانجام، گرادیان غلظتی یون کلر که ۱۰۷ میلی‌اکی‌والان در لیتر در خارج و ۸ میلی‌اکی‌والان در لیتر در داخل است یک پتانسیل نرنست ۷۰- میلی‌ولت برای داخل نورون به دست می‌دهد که اندکی منفیتر از مقدار واقعی ۶۵- میلی‌ولت اندازه‌گیری شده است. بنابراین، یونهای کلر تمایل دارند به مقدار بسیار مختصر به داخل نورون نشت کنند اما آن عده از یونهای کلری که واقعاً به داخل انتشار پیدا می‌کنند شاید توسط یک پمپ کلر فعال مجدداً به خارج برگردانده می‌شوند.

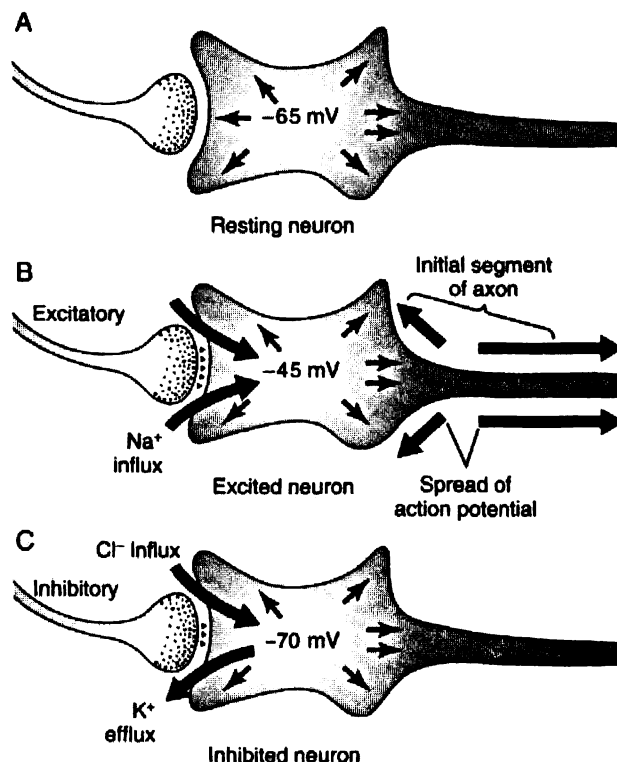
این پتانسیلهای نرنست را به خاطر بسپارید و نیز جهت تمایل به انتشار این یونهای مختلف را به یاد داشته باشید زیرا این اطلاعات برای درک تحریک و مهار نورون توسط فعال شدن سیناپسی کانالهای یونی اهمیت دارند.

توزیع یکنواخت پتانسیل الکتریکی در داخل جسم نورون - داخل جسم نورون محتوی یک محلول الکترولیتی بسیار هادی یعنی مایع داخل سلولی نورون است. علاوه بر آن، قطر جسم نورون بسیار زیاد (۱۰ تا ۸۰ میکرومتر) است که موجب می‌شود که تقریباً هیچ‌گونه مقاومتی در برابر هدایت جریان الکتریکی از یک قسمت از داخل جسم نورون به قسمت دیگر وجود نداشته باشد. بنابراین، هرگونه تغییری در پتانسیل هر قسمتی از مایع داخل جسم نورون موجب یک تغییر تقریباً مساوی در پتانسیل تمام نقاط دیگر جسم نورون می‌گردد. (تا زمانی که نورون در حال صدور یک پتانسیل عمل نباشد). این یک اصل مهم است زیرا همان طور که در قسمتهای بعدی این فصل خواهیم دید یک نقش عمده در جمع شدن سیگنالهایی که از منابع متعدد وارد نورون می‌شوند بازی می‌کند.

اثر تحریک سیناپسی بر غشای پس سیناپسی - پتانسیل پس سیناپسی تحریکی - شکل A ۹-۴۵ یک نورون در حال استراحت را با یک ترمینال پیش سیناپسی تحریک نشده که روی آن قرار گرفته نشان می‌دهد. پتانسیل استراحت غشاء در تمامی نقاط جسم نورون ۶۵- میلی‌ولت است.

شکل B ۹-۴۵ یک ترمینال پیش سیناپسی را نشان می‌دهد که یک میانجی تحریکی را به داخل شکاف بین ترمینال و غشای جسم نورون ترشح کرده است. این میانجی روی یک ریسپتور تحریکی غشاء اثر کرده تا نفوذپذیری غشاء را به یونهای سدیم افزایش دهد. به علت گرادیان غلظتی زیاد سدیم و نگاتیویته الکتریکی زیاد در داخل نورون، یونهای سدیم به سرعت به داخل غشاء انتشار می‌یابد.

ورود سریع یونهای سدیم مثبت به داخل نورون قسمتی از نگاتیویته پتانسیل استراحت غشاء را خنثی می‌کند. به این ترتیب، در شکل B ۹-۴۵ پتانسیل استراحت غشاء در جهت مثبت از ۶۵- میلی‌ولت به ۴۵- میلی‌ولت افزایش پیدا کرده



شکل ۹ - ۴۵ - سه حالت یک نورون: (A) نورون در حالت استراحت، با یک پتانسیل داخل نورونی طبیعی -65 میلی‌ولت، (B) نورون در حالت تحریک شده همراه با یک پتانسیل داخل نورونی کمتر منفی (-45 میلی‌ولت) ناشی از ورود سدیم و (C) نورون در حالت مهار شده همراه با یک پتانسیل منفیتر داخل غشای نورون (-70 میلی‌ولت) ناشی از خروج یونهای پتاسیم یا ورود یونهای کلر یا هر دو.

است. این افزایش ولتاژ به سطحی در بالای پتانسیل استراحت نورون یعنی به یک رقم کمتر منفی، موسوم به پتانسیل پس‌سیناپسی تحریکی (excitatory postsynaptic potential یا EPSP) است زیرا اگر این پتانسیل به مقدار کافی بالا رود یک پتانسیل عمل در نورون تولید کرده و به این ترتیب آن را تحریک می‌کند. (در این مورد EPSP برابر با $+20$ میلی‌ولت) یعنی 20 میلی‌ولت مثبت‌تر از رقم اولیه است.

باید در این جا یک کلمه احتیاط خاطرنشان شود. تخلیه یک ترمینال پیش‌سیناپسی به تنهایی هیچ‌گاه نمی‌تواند پتانسیل نورون را از -65 میلی‌ولت در تمامی مسیر تا -45 میلی‌ولت افزایش دهد. این مقدار افزایش نیاز به تخلیه تعداد زیادی ترمینال (حدود 40 تا 80 عدد برای نورون معمولی حرکتی شاخ قدامی نخاع) به طور همزمان یا با توالی سریع دارد. این عمل توسط روندی موسوم به جمع شدن summation به انجام می‌رسد که به تفصیل در قسمتهای زیر شرح داده خواهد شد.

تولید پتانسیلهای عمل در قطعه ابتدایی آکسون که نورون را ترک می‌کند - آستانه تحریک - هنگامی که

پتانسیل پس‌سیناپسی تحریکی به اندازه کافی در جهت مثبت بالا می‌رود نقطه‌ای فرا می‌رسد که این افزایش پتانسیل یک پتانسیل عمل در نورون به وجود می‌آورد اما باید دانست که پتانسیل عمل در مجاورت سیناپسهای تحریکی شروع نمی‌شود بلکه در قطعه ابتدایی آکسونی که جسم نورون را ترک می‌کند آغاز می‌گردد. دلیل اصلی برای شروع پتانسیل عمل از این نقطه این است که جسم نورون در غشای خود دارای تعداد نسبتاً معدودی از کانالهای سدیمی درجه‌دار وابسته به ولتاژ است که باز کردن تعداد مورد نیاز از این کانالها را برای پتانسیل پس‌سیناپسی تحریکی جهت بروز یک پتانسیل عمل مشکل می‌سازد.

برعکس، غشای قطعه ابتدایی داری هفت برابر کانالهای سدیم دریچه‌دار وابسته به ولتاژ بیشتری از جسم نوروں است و بنابراین می‌تواند یک پتانسیل عمل را با سهولت بسیار زیاده‌تری از جسم نوروں تولید کند. پتانسیل پس‌سیناپسی تحریکی که موجب بروز پتانسیل عمل در قطعه ابتدایی آکسون می‌شود بین ۱۰+ و ۲۰+ میلی‌ولت است که با ۳۰+ یا ۴۰+ میلی‌ولت یا بیشتر که برای تحریک جسم نوروں لازم است تضاد دارد.

همین که پتانسیل عمل شروع شد هم در جهت رو به محیط در طول آکسون و هم معمولاً در جهت رو به عقب روی جسم نوروں سیر می‌کند. در بعضی از موارد پتانسیل عمل در جهت رو به عقب به داخل دندریتها هم سیر می‌کند اما به داخل تمام آنها نمی‌رود زیرا دندریتها همانند جسم نوروں تعداد بسیار معدودی کانالهای سدیمی دریچه‌دار وابسته به ولتاژ دارند و بنابراین بکرات نمی‌توانند به هیچ وجه پتانسیل عمل تولید کنند. به این ترتیب در شکل B ۹-۴۵ نشان داده شده که آستانه تحریک نوروں حدود ۴۵- میلی‌ولت است که نمودار یک پتانسیل پس‌سیناپسی تحریکی ۲۰+ میلی‌ولت یعنی ۲۰ میلی‌ولت مثبت‌تر از پتانسیل استراحت طبیعی نوروں یا ۶۵- میلی‌ولت است.

وقایع الکتریکی در مهار نوروں

اثر سیناپسهای مهار بر غشای پس‌سیناپسی - پتانسیل پس‌سیناپسی مهار - سیناپسهای مهار به طور عمده کانالهای کلری را باز می‌کنند و عبور آسان یونهای کلر را امکانپذیر می‌سازند. حال برای درک این که چگونه سیناپسهای مهار نوروں پس‌سیناپسی را مهار می‌کنند آن چه در مورد پتانسیل نرنست برای یونهای کلر یاد گرفتیم به یاد بیاورید. ما محاسبه کردیم که پتانسیل نرنست برای یونهای کلر حدود ۷۰- میلی‌ولت است. این پتانسیل منفیتر از ۶۵- میلی‌ولت است که به طور طبیعی در داخل غشای نوروں در حالت استراحت وجود دارد. بنابراین، باز شدن کانالهای کلری به یونهای کلر با بار منفی اجازه می‌دهد تا از مایع خارج سلولی به داخل نوروں حرکت کنند و این امر پتانسیل غشاء را منفیتر از حال طبیعی می‌کند و به پتانسیل ۷۰- میلی‌ولت نزدیکتر می‌سازد.

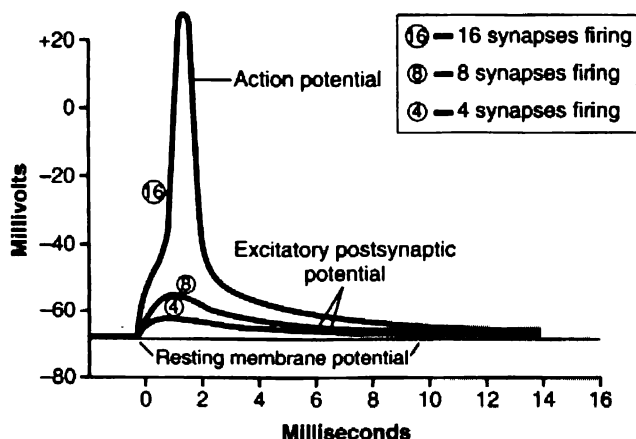
باز کردن کانالهای پتاسیمی به یونهای پتاسیم با بار مثبت اجازه می‌دهد که به طرف خارج حرکت کنند که آن نیز پتانسیل غشاء را منفیتر از حال عادی خواهد کرد. به این ترتیب، هم ورود کلر و هم خروج پتاسیم درجه نگاتیویته داخل سلولی را افزایش می‌دهند که هیپرپولاریزاسیون نامیده می‌شود. هیپرپولاریزاسیون نوروں را مهار می‌کند زیرا پتانسیل غشاء در این حال حتی منفیتر از پتانسیل داخل سلولی طبیعی است. بنابراین، افزایش نگاتیویته در ورای پتانسیل استراحت غشاء، پتانسیل پس‌سیناپسی مهار (یا به اختصار IPSP) نامیده می‌شود.

شکل C ۹-۴۵ اثر فعال شدن سیناپسهای مهار را روی پتانسیل غشاء نشان می‌دهد که ورود کلر به داخل سلول و یا خروج پتاسیم از سلول را امکانپذیر می‌سازند و پتانسیل غشاء را از مقدار طبیعی آن یعنی ۶۵- میلی‌ولت به رقم منفیتر ۷۰- میلی‌ولت کاهش می‌دهند. این پتانسیل غشاء، ۵ میلی‌ولت منفیتر از طبیعی است و بنابراین یک پتانسیل پس‌سیناپسی مهار به میزان ۵- میلی‌ولت است که انتقال سیگنال عصبی از سیناپس را مهار می‌کند.

مهار پیش‌سیناپسی

علاوه بر مهار ناشی از سیناپسهای مهار که در غشای نوروں عمل می‌کنند که مهار پس‌سیناپسی نامیده می‌شود نوع دیگری از مهار غالباً در ترمینالهای پیش‌سیناپسی قبل از رسیدن سیگنال به سیناپس به وجود می‌آید. این نوع مهار که مهار پیش‌سیناپسی نامیده می‌شود به روش زیر به وجود می‌آید.

در مهار پیش‌سیناپسی، مهار ناشی از آزاد شدن یک ماده مهار روی سطح خارجی فیبریلهای انتهایی عصبی است قبل از این که خود انتهای آنها روی نوروں پس‌سیناپسی ختم شوند. در بیشتر موارد، ماده میانجی مهار آزاد شده GABA



شکل ۱۰ - ۴۵ - پتانسیل‌های پس‌سیناپسی تحریکی که نشان می‌دهد که تخلیه همزمان فقط چند سیناپس پتانسیل جمع شده کافی برای تولید یک پتانسیل عمل ایجاد نمی‌کند اما تخلیه همزمان تعداد زیادی سیناپس پتانسیل جمع شده را تا آستانه تحریک بالا برده و یک پتانسیل عمل تولید می‌کند.

است. این ماده دارای اثر اختصاصی باز کردن کانال‌های آنیونی و اجازه دادن به تعداد زیاد یونهای کلر برای انتشار به داخل فیبریل انتهایی است. بارهای منفی این یونها انتقال سیناپسی را مهار می‌کنند زیرا قسمت زیادی از اثر تحریکی یونهای سدیم دارای بار مثبت را که هنگام رسیدن یک پتانسیل عمل وارد فیبریل انتهایی می‌شوند خنثی می‌کنند. بنابراین، مثبت شدن پتانسیل پس‌سیناپسی در این فیبریل‌های انتهایی شدیداً کاهش می‌یابد و به این ترتیب، درجه تحریک در سیناپس را نیز کاهش می‌دهد.

مهار پیش‌سیناپسی در بسیاری از مسیرهای حسی در سیستم عصبی به وجود می‌آید. به این معنی که فیبرهای عصبی انتهایی مجاور یکدیگر را به طور دوجانبه مهار می‌کنند که انتشار جانبی و مخلوط شدن سیگنال‌ها در مسیرهای حسی به حداقل می‌رساند. اهمیت این پدیده را در فصل‌های بعدی به طور کاملتر شرح خواهیم داد.

دوره زمانی پتانسیل‌های پس‌سیناپسی

هنگامی که یک سیناپس تحریکی نورون حرکتی شاخ قدامی را تحریک می‌کند غشای نورون برای حدود یک تا دو میلی‌سکند نسبت به یونهای سدیم فوق‌العاده نفوذپذیر باقی می‌ماند. در طی این مدت کوتاه یونهای سدیم به سرعت به داخل سلول پس‌سیناپسی انتشار می‌یابند تا پتانسیل داخل نورون را به میزان چند میلی‌ولت افزایش داده و به این ترتیب پتانسیل پس‌سیناپسی تحریکی را تولید کنند که توسط دو منحنی تحتانی در شکل ۱۰-۴۵ نشان داده شده است. سپس این پتانسیل در ظرف ۱۵ میلی‌سکند بعد به آهستگی از بین می‌رود زیرا این زمان برابر با زمان مورد نیاز برای نشت کردن بارهای مثبت اضافی به خارج از نورون تحریک شده و برقراری مجدد پتانسیل استراحت طبیعی غشاء است.

اثر دقیقاً مخالفی در مورد پتانسیل پس‌سیناپسی مهار به وجود می‌آید یعنی سیناپس مهار نفوذپذیری غشاء به یونهای پتاسیم یا کلر یا هر دو را برای مدتی حدود یک تا دو میلی‌سکند افزایش می‌دهد و این امر پتانسیل داخل نورون را به رقم منفیتری از حد طبیعی کاهش می‌دهد و از این راه پتانسیل پس‌سیناپسی مهار را به وجود می‌آورد. این پتانسیل نیز در طی ۱۵ میلی‌سکند بعد از بین می‌رود.

سایر انواع مواد میانجی می‌توانند نورون پس‌سیناپسی را برای مدت‌های بسیار طولانیتر یعنی برای صدها میلی‌سکند یا حتی برای ثانیه‌ها، دقیقه‌ها یا ساعت‌ها مهار یا تحریک کنند. این موضوع بویژه در مورد بعضی از مواد میانجی از نوع نوروپپتیدی صدق می‌کند.

جمع فضایی در نورونها - آستانه تحریک

تحریک یک ترمینال پیش‌سیناپسی واحد روی سطح یک نورون تقریباً هیچ‌گاه نورون را تحریک نمی‌کند. دلیل این امر آن است که مادهٔ میانجی تحریکی آزاد شده بوسیلهٔ یک ترمینال واحد به جای ۱۰ تا ۲۰ میلی‌ولت مورد نیاز برای رسیدن به آستانهٔ معمولی تحریک، برای ایجاد یک پتانسیل پس‌سیناپسی تحریکی معمولاً حداکثر ۰/۵ تا یک میلی‌ولت کفایت می‌کند.

اما باید دانست که ترمینالهای پیش‌سیناپسی متعددی معمولاً همزمان با هم تحریک می‌شوند و با وجودی که این ترمینالها در مناطق گسترده‌ای از نورون پراکنده شده‌اند اثرات آنها می‌توانند کماکان با یکدیگر جمع شوند یعنی می‌توانند به یکدیگر اضافه شوند تا این که تحریک نورون ایجاد شود. دلیل این جمع شدن به قرار زیر است: قبلاً خاطر نشان شد که هر تغییری در پتانسیل در هر نقطه‌ای در جسم نورون موجب می‌شود که پتانسیل در داخل جسم نورون تقریباً به طور دقیق به همان مقدار تغییر کند. علت صحیح بودن این موضوع قابلیت هدایت الکتریکی بسیار زیاد در جسم سلولی درشت نورون است. بنابراین، به ازای هر سیناپس تحریکی که به طور همزمان تخلیه می‌شود، پتانسیل داخلی جسم نورون به میزان نیم تا یک میلی‌ولت مثبت‌تر می‌شود. هنگامی که پتانسیل پس‌سیناپسی تحریکی به اندازهٔ کافی بزرگ می‌شود به آستانهٔ تحریک می‌رسد و یک پتانسیل عمل به طور خودبه‌خودی در قطعهٔ ابتدایی آکسون تولید می‌شود. این اثر در شکل ۱۰-۴۵ تصویر شده که چندین پتانسیل پس‌سیناپسی تحریکی را نشان می‌دهد. پتانسیل پس‌سیناپسی تحریکی در پایین شکل بوسیلهٔ تحریک همزمان چهار سیناپس به وجود آمده است. پتانسیل بالاتر بعدی بوسیلهٔ تحریک ۸ سیناپس و سرانجام پتانسیل پس‌سیناپسی تحریکی باز هم بالاتر بوسیلهٔ تحریک ۱۶ سیناپس به وجود آمده است. در این مورد آخر پتانسیل تحریکی به آستانهٔ تحریک رسیده و یک پتانسیل عمل در آکسون تولید شده است.

این اثر جمع شدن همزمان پتانسیل‌های پس‌سیناپسی بوسیلهٔ فعال کردن ترمینالهای متعدد در نواحی بسیار پراکندهٔ غشای نورون، جمع فضایی spatial summation نامیده می‌شود.

جمع زمانی

هر بار که یک ترمینال پیش‌سیناپسی تحریک می‌شود مادهٔ میانجی آزاد شده کانالهای غشاء را حداکثر برای حدود یک میلی‌سکند باز می‌کند. اما پتانسیل پس‌سیناپسی تغییر یافته بعد از بسته شدن کانالهای غشای پس‌سیناپسی تا ۱۵ میلی‌سکند طول می‌کشد. بنابراین، باز شدن مجدد همان کانالها می‌تواند پتانسیل پس‌سیناپسی را به حد باز هم بالاتری افزایش دهد و هر چه فرکانس تحریک سریعتر باشد پتانسیل پس‌سیناپسی بیشتر خواهد بود. به این ترتیب، تخلیه‌های متوالی یک ترمینال پیش‌سیناپسی واحد در صورتی که با سرعت کافی به وجود آیند می‌توانند با یکدیگر جمع شوند یعنی به یکدیگر اضافه شوند. این نوع جمع شدن موسوم به جمع زمانی temporal summation است.

جمع شدن همزمان پتانسیل‌های پس‌سیناپسی مهاری و تحریکی - هرگاه یک پتانسیل پس‌سیناپسی مهاری تمایل داشته باشد که پتانسیل غشاء را به رقم منفی‌تری کاهش دهد در حالی که یک پتانسیل پس‌سیناپسی تحریکی تمایل داشته باشد که پتانسیل غشاء را به طور همزمان افزایش دهد این دو اثر می‌توانند به طور کامل یا نسبی یکدیگر را خنثی کنند. به این ترتیب، هرگاه نورونی در حال تحریک بوسیلهٔ یک پتانسیل پس‌سیناپسی تحریکی باشد یک سیگنال مهاری از منبع دیگری می‌تواند غالباً پتانسیل پس‌سیناپسی را به کمتر از مقدار آستانه برای تحریک کاهش داده و به این ترتیب فعالیت نورون را متوقف سازد.

تسهیل نورونها

پتانسیل پس‌سیناپسی جمع شده غالباً از نوع تحریکی است اما آن قدر بالا نمی‌رود که به آستانهٔ تحریک برای نورون

پس سیناپسی برسد. در این حال گفته می‌شود که نورون، تسهیل شده facilitated است یعنی پتانسیل غشای آن به آستانه تحریک نزدیکتر از حال طبیعی است اما هنوز به مرحله تولید پتانسیل عمل نرسیده است. در نتیجه، سیگنال تحریکی دیگری که از منبع دیگری وارد نورون می‌شود می‌تواند نورون را بسیار به آسانی تحریک کند. سیگنالهای منتشر در سیستم عصبی غالباً گروه‌های بزرگی از نورونها را تسهیل می‌کنند به طوری که این نورونها می‌توانند به سرعت و به سهولت به سیگنالهایی که از سایر منابع به آنها می‌رسند پاسخ می‌دهند.

اعمال خاص دندریتها برای تحریک کردن نورونها

میدان فضایی وسیع تحریک دندریتها - دندریتهای نورونهای حرکتی شاخ قدامی نخاع برای ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ میکرومتر در تمام جهات از جسم نورن گسترش می‌یابند. و این دندریتها می‌توانند سیگنالها را از یک ناحیه فضایی وسیع در اطراف نورون حرکتی دریافت کنند. این امر یک فرصت عالی برای جمع شدن سیگنالها از فیبرهای عصبی پیش‌سیناپسی متعدد جداگانه را به دست می‌دهد.

موضوع مهم دیگر نیز آن است که بین ۸۰ تا ۹۵ درصد تمام ترمینالهای پیش‌سیناپسی نورون حرکتی شاخ قدامی نخاع روی دندریتها ختم می‌شوند در حالی که برعکس آن، فقط ۵ تا ۲۰ درصد روی جسم نورون ختم می‌گردند. بنابراین، قسمت عمده تحریک نورون بوسیله سیگنالهای منتقل شده از راه دندریتها تأمین می‌شود.

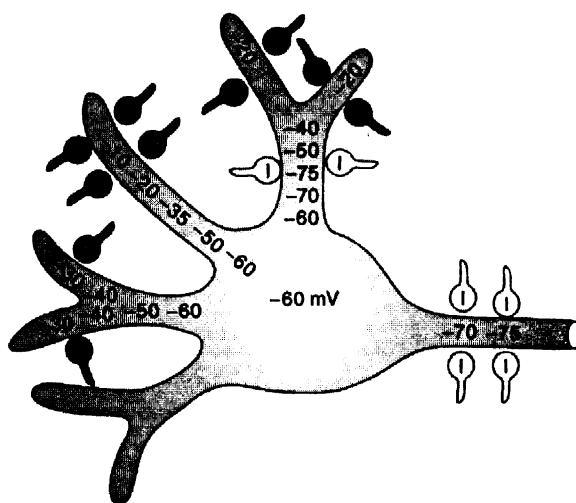
قسمت اعظم دندریتها نمی‌توانند پتانسیلهای عمل را انتقال دهند اما می‌توانند سیگنالها را در داخل یک نورون به روش هدایت الکترونیک انتقال دهند - قسمت اعظم دندریتها نمی‌توانند پتانسیلهای عمل را انتقال دهند زیرا غشای آنها دارای تعداد نسبتاً معدودی از کانالهای سدیمی درجه‌دار وابسته به ولتاژ بوده و لذا آستانه تحریک آنها بسیار بالاتر از آن است که پتانسیلهای عمل بتوانند به وجود آیند. با این وجود، آنها جریان الکتروتونیک electrotonic current را در طول دندریتها به جسم نورون انتقال می‌دهند. انتقال جریان الکتروتونیک به معنی انتشار مستقیم جریان بوسیله هدایت یونی در مایعات دندریتها بدون تولید پتانسیل عمل است. تحریک شدن (یا مهار شدن) نورون بوسیله این جریان الکترونیک دارای مشخصات ویژه‌ای به شرح زیر است.

کاهش هدایت الکتروتونیک در دندریتها - اثر تحریکی (یا مهار) شدیدتر بوسیله سیناپسهای واقع در نزدیکی جسم نورون - در شکل ۱۱-۴۵ تعدادی سیناپسهای تحریکی و مهاري نشان داده شده‌اند که دندریتهای یک نورون را تحریک می‌کنند. در دو دندریتی که در طرف چپ شکل قرار گرفته‌اند اثرات تحریکی در نزدیکی انتهای نوک دندریت نشان داده شده است. به مقادیر بالای پتانسیلهای پس‌سیناپسی تحریکی یعنی پتانسیلهای غشایی کمتر منفی در این انتهاها توجه کنید. اما باید دانست که قسمت زیادی از پتانسیل پس‌سیناپسی تحریکی قبل از رسیدن به جسم نورون از بین می‌رود. دلیل این امر آن است که دندریتها دراز و باریک بوده و غشای آنها نیز نازک بوده و لاقل به طور نسبی نفوذپذیری به یونهای پتاسیم و کلر دارد به طوری که غشاء را نسبت به جریان الکتریکی نشت‌پذیر می‌سازد. بنابراین، قبل از آن که پتانسیلهای تحریکی بتوانند به جسم نورون برسند قسمت زیادی از پتانسیل بوسیله نشت از غشاء از بین می‌رود. این کاهش در پتانسیل غشاء به تدریج که به روش الکتروتونیک در طول دندریت به سوی جسم نورون انتشار می‌یابد موسوم به هدایت کاهشی decremental conduction است.

همچنین هر چه سیناپس تحریکی از جسم نورون دورتر باشد، کاهش هدایت بیشتر بوده و سیگنال تحریکی که به جسم نورون می‌رسد کمتر خواهد بود. بنابراین، سیناپسهایی که در نزدیکی جسم نورون قرار دارند در ایجاد تحریک یا مهار دارای اثرات بسیار بیشتری از سیناپسهایی هستند که دور از جسم نورون قرار گرفته‌اند.

جمع تحریک و مهار در دندریتها - بالاترین دندریت در شکل ۱۱-۴۵ بوسیله سیناپسهای تحریکی و مهاري

شکل ۱۱ - ۴۵ - تحریک یک نورون
 بوسیله ترمینالهای سیناپسی که روی
 دندریتها قرار گرفته‌اند، که بویژه
 هدایت کاهشی پتانسیل‌های
 الکتروتونیک تحریکی (E) در دو
 دندریت سمت چپ و مهار (I)
 تحریک دندریتی در دندریت بالایی
 را نشان می‌دهند. یک اثر پرقدرت
 سیناپسهای مهاری روی قطعه ابتدایی
 آکسون نیز نشان داده شده است.

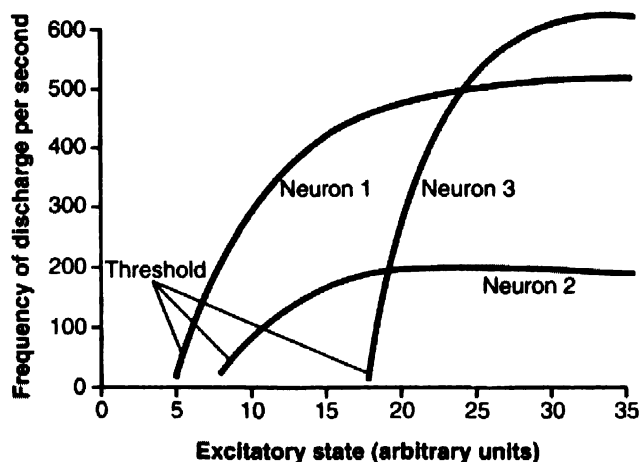


هر دو استیموله می‌شود. در نوک دندریت یک پتانسیل پس سیناپسی تحریکی قوی وجود دارد اما در نزدیکی جسم نورون دو سیناپس مهاری وجود دارند که روی همان دندریت عمل می‌کنند. این سیناپسهای مهاری یک ولتاژ هیپرپولاریزه کننده در دندریت تولید می‌کنند که اثر پتانسیل تحریکی را به طور کامل خنثی می‌کند و در واقع مقدار مختصری پتانسیل مهاری را بوسیله هدایت الکترونیک به سوی جسم نورون می‌فرستد. به این ترتیب، دندریتها می‌توانند به همان روش جسم نورون پتانسیل‌های پس سیناپسی تحریکی و مهاری را با هم جمع کنند. در شکل همچنین چندین سیناپس مهاری مستقیماً روی تپه آکسونی و قطعه ابتدایی آکسون نشان داده شده‌اند. این موقعیت، مهار بویژه پرقدرتی را ایجاد می‌کند زیرا اثر مستقیمی از نظر افزایش دادن آستانه تحریک درست در نقطه‌ای دارد که در آن پتانسیل عمل به طور طبیعی تولید می‌شود.

رابطه حالت تحریکی نورون با فرکانس تولید پتانسیل عمل

«حالت تحریکی» - حالت تحریکی یک نورون به صورت درجه تحریک نورون تعریف می‌شود. اگر درجه تحریک نورون در هر لحظه معین از میزان مهار بیشتر باشد گفته می‌شود که یک «حالت تحریکی» وجود دارد. برعکس، هرگاه مهار بیشتری از تحریک وجود داشته باشد گفته می‌شود که یک «حالت مهاری» وجود دارد. هنگامی که حالت تحریکی یک نورون از میزان آستانه برای تحریک بالاتر می‌رود، تا زمانی که حالت تحریکی در این سطح باقی بماند نورون به طور مکرر پتانسیل عمل تولید خواهد کرد. شکل ۱۲-۴۵ پاسخهای سه نوع از نورونها را به درجات متغیر حالت تحریکی نشان می‌دهد. توجه کنید که نورون شماره ۱ آستانه تحریک پایین و نورون شماره ۳ آستانه تحریک بالا دارد. همچنین توجه کنید که نورون شماره ۲ دارای پایینترین فرکانس حداکثر تخلیه است، در حالی که نورون شماره ۳ دارای بالاترین فرکانس حداکثر تخلیه است.

پاره‌ای از نورونها در سیستم عصبی مرکزی به طور مداوم پتانسیل عمل از خود صادر می‌کنند زیرا حتی حالت تحریکی عادی بالاتر از آستانه آنها است. فرکانس تخلیه این نورونها را معمولاً می‌توان با افزایش دادن حالت تحریکی آنها، بازهم زیاده‌تر کرد. با تحمیل یک حالت مهاری روی این نورون می‌توان فرکانس تخلیه آن را کاهش داده یا حتی تخلیه آن را متوقف ساخت. به این ترتیب، نورونهای مختلف به طور متفاوت از یکدیگر پاسخ می‌دهند، دارای آستانه تحریک متفاوت



شکل ۱۲ - ۴۵ - مشخصات پاسخ
انواع مختلف نورونها به افزایش
پیشرونده مقدار حالت تحریکی.

هستند و فرکانسهای حداکثر تخلیه بسیار متغیری دارند. با کمی تخیل می‌توان به آسانی اهمیت داشتن نورونهای مختلف با مشخصات پاسخی متعدد برای انجام اعمال بسیار متغیر سیستم عصبی را درک کرد.

پارهای از مشخصات ویژه انتقال سیناپسی

خستگی انتقال سیناپسی - هنگامی که سیناپسهای تحریکی به طور تکراری با فرکانس زیاد تحریک می‌شوند تعداد پتانسیلهای عمل صادره از نورونهای پس سیناپسی در ابتدا بسیار زیاد است اما به تدریج در طی میلی‌سکندها یا ثانیه‌های بعدی کمتر می‌شود. این موضوع موسوم به خستگی انتقال سیناپسی است.

خستگی یک مشخصه فوق‌العاده مهم عمل سیناپسی است زیرا هنگامی که قسمتهایی از سیستم عصبی به میزان بیش از حدی تحریک می‌شوند خستگی موجب می‌شود که آنها این تحریک‌پذیری اضافی خود را بعد از مدتی از دست بدهند. به عنوان مثال، خستگی احتمالاً مهمترین وسیله‌ای است که توسط آن تحریک‌پذیری بیش از حد مغز در جریان یک حمله صرع سرانجام کاهش می‌یابد به طوری که حمله صرح قطع می‌گردد. به این ترتیب، پیدایش خستگی یک مکانیسم حفاظتی بر ضد فعالیت بیش از حد نورونها است. این موضوع هنگام توصیف مدارهای نورونی نوسانی در فصل ۴۶ بیشتر شرح داده خواهد شد.

مکانیسم خستگی به طور عمده تمام شدن کامل یا نسبی ذخایر ماده میانجی در ترمینالهای پیش سیناپسی است سیناپسهای تحریکی روی بسیاری از نورونها می‌توانند مقدار کافی میانجی تحریکی را برای ایجاد فقط حدود ده هزار پتانسیل عمل ذخیره کنند و میانجی می‌تواند در ظرف فقط چند ثانیه تا چند دقیقه تحریک سریع تمام شود. بخشی از روند خستگی نیز احتمالاً از دو عامل دیگر ناشی می‌شود: (۱) غیرفعال شدن پیشرونده بسیاری از رسپتورهای غشای پس سیناپسی و (۲) پیدایش آهسته غلظتهای غیرطبیعی یونها در داخل نورون پس سیناپسی.

اثر اسیدوز و آلكالوز روی انتقال سیناپسی - نورونها به تغییرات pH مایعات میان بافتی اطراف بسیار حساس هستند. آلكالوز به طور طبیعی تحریک‌پذیری نورونها را فوق‌العاده افزایش می‌دهد. به عنوان مثال، بالا رفتن pH شریانی از مقدار طبیعی ۷/۴ به حدود ۷/۸ تا ۸/۰ به علت افزایش تحریک‌پذیری بعضی یا تمام نورونهای مغز غالباً موجب حملات صرعی مغز می‌گردد. هرگاه شخصی را که مستعد حملات صرعی است وادار به نفس کشیدن بیش از حد بکنیم می‌توانیم این موضوع را به خوبی نشان دهیم. این نفس کشیدن بیش از حد کربن دی اکسید را از بدن خارج کرده و لذا pH خون را برای

جند نحضه بالا می برد اما حتی این مرحله کوتاه غالباً می تواند یک حمله صرع ایجاد کند.

برعکس، اسیدوز فعالیت نورونها را فوق العاده تضعیف می کند. سقوط pH از ۷/۴ به زیر ۷/۰ معمولاً موجب یک حنت اغماء می شود. به عنوان مثال، در اسیدوز دیابتی یا اسیدوز اورمیک بسیار شدید عملاً همیشه اغماء به وجود می آید. **اثر هیپوکسی روی انتقال سیناپسی** - تحریک پذیری نورونها همچنین بستگی زیادی به رسیدن مقدار کافی اکسیژن دارد. قطع اکسیژن فقط برای چند ثانیه می تواند موجب تحریک ناپذیری کامل بعضی از نورونها گردد. این موضوع هنگامی مشاهده می شود که گردش خون مغزی به طور موقتی قطع می گردد زیرا در ظرف ۳ تا ۷ ثانیه شخص از هوش می رود.

اثر داروها روی انتقال سیناپسی - داروهای متعددی شناخته شده اند که تحریک پذیری نورونها را افزایش می دهند و داروهای دیگری نیز وجود دارند که تحریک پذیری را کاهش می دهند. به عنوان مثال، کافئین، تئوفیلین و تئوبرومین که به ترتیب در قهوه، چای و کاکائو یافت می شوند همگی ظاهراً با کاهش دادن آستانه تحریک نورونها، تحریک پذیری نورونی را افزایش می دهند.

استریکنین یکی از معروفترین عواملی است که تحریک پذیری نورونها را افزایش می دهد. اما استریکنین آستانه تحریک نورونها را پایین نمی آورد بلکه عمل پاره ای از میانجیهای مهارتی طبیعی روی نورونها و بویژه اثر مهارتی گلیسین را در نخاع مهار می کند. در نتیجه، اثرات میانجیهای تحریکی برتری می یابند و نورونها چنان تحریک می شوند که دچار تخلیه های تکراری سریع شده و منجر به اسپاسمهای تونیک شدید عضلات می گردند.

بیشتر داروهای بیهوشی دهنده یا هوش بر anesthetics آستانه تحریک غشای نورون را افزایش داده و از این راه انتقال سیناپسی را در نقاط متعددی در سیستم عصبی کاهش می دهند. چون بیشتر مواد هوش بر بسیار محلول در چربی هستند لذا دلیل آورده شده که بعضی از این مواد ممکن است مشخصات فیزیکی غشای نورونها را تغییر داده پاسخدهی آنها را به عوامل تحریکی کاهش دهند.

تأخیر سیناپسی - هنگام انتقال یک سیگنال نورونی از یک نورون پیش سیناپسی به یک نورون پس سیناپسی، مقدار زمان معینی در روندهای زیر مصرف می شود: (۱) تخلیه ماده میانجی بوسیله ترمینال پیش سیناپسی، (۲) دیفوزیون میانجی به غشای نورون پس سیناپسی، (۳) عمل میانجی روی گیرنده غشاء، (۴) عمل گیرنده در افزایش دادن نفوذپذیری غشاء و (۵) دیفوزیون سدیم به داخل سلول برای بالا بردن پتانسیل پس سیناپسی تحریکی تا حد کافی برای ایجاد یک پتانسیل عمل. حداقل زمان مورد نیاز برای انجام تمام این وقایع حتی هنگامی که تعداد زیادی سیناپسهای تحریکی به طور همزمان تحریک می شوند حدود ۰/۵ میلی سکند است. این زمان موسوم به تأخیر سیناپسی synaptic delay است. نوروفیزیولوژیستها می توانند حداقل زمان تأخیر بین یک دسته ایمپالس ورودی به داخل یک مجتمع از نورونها و دسته ایمپالس خروجی حاصله را اندازه بگیرند، از روی اندازه گیری این زمان تأخیر می توان تعداد نورونهایی را که به طور سری در این مدار قرار گرفته اند تخمین زد.

فصل ۴۶

گیرنده‌های حسی،

مدارهای نورونی برای پردازش اطلاعات

سیگنالهای ورودی به سیستم عصبی بوسیله گیرنده‌های حسی تأمین می‌شوند که محرکهای حسی از قبیل لمس، صدا، نور، سرما، گرما و غیره را کشف می‌کنند. هدف فصل حاضر شرح دادن مکانیسمهای پایه‌ای است که این گیرنده‌ها بوسیله آنها استیمولوسهای حسی را به سیگنالهای عصبی تبدیل می‌کنند که سپس به سیستم عصبی مرکزی انتقال می‌یابند و در آنجا پردازش می‌شوند.

انواع گیرنده‌های حسی و استیمولوسهای حسی که کشف می‌کنند

جدول ۱-۴۶ فهرستی از قسمت اعظم گیرنده‌های حسی بدن و تقسیم‌بندی آنها را به دست می‌دهد. این جدول نشان می‌دهد که ۵ نوع گیرنده حسی پایه وجود دارند: (۱) گیرنده‌های مکانیکی mechanoreceptor که فشرده شدن یا تحت کشش قرار گرفتن مکانیکی گیرنده یا بافتهای مجاور گیرنده‌ها را کشف می‌کنند. (۲) گیرنده‌های حرارتی thermoreceptor که تغییرات دما را کشف می‌کنند. پاره‌ای از این گیرنده‌ها سرما و پاره‌ای دیگر گرما را تشخیص می‌دهند. (۳) گیرنده‌های درد nociceptor که آسیب ایجاد شده در بافتها چه آسیب فیزیکی و چه آسیب شیمیایی را کشف می‌کنند. (۴) گیرنده‌های الکترومغناطیسی که تابش نور روی شبکیه چشم را کشف می‌کنند و (۵) گیرنده‌های شیمیایی که طعم غذا در دهان، بو در بینی، فشار اکسیژن در خون شریانی، اسمولالیتة مایعات بدن، غلظت کربن دی‌اکسید و شاید سایر عواملی که ساختار شیمیایی بدن را تشکیل می‌دهند را کشف می‌کنند.

در این فصل عمل معدودی از انواع خاص گیرنده‌ها و به طور عمده گیرنده‌های مکانیکی محیطی مورد بحث قرار خواهد گرفت تا پاره‌ای از اصولی که گیرنده‌ها بوسیله آنها عمل می‌کنند نشان داده شوند. سایر رسپتورها در فصلهای دیگر در رابطه با سیستمهای حسی مربوطه شرح داده خواهند شد. شکل ۱-۴۶ پاره‌ای از انواع گیرنده‌های مکانیکی موجود در پوست یا در بافتهای عمقی بدن را نشان می‌دهد.

حساسیت تفکیکی گیرنده‌ها

چگونه است که دو نوع گیرنده حسی انواع متفاوتی از استیمولوسهای حسی را تشخیص می‌دهند؟ پاسخ این است: بوسیله حساسیتهای تفکیکی. یعنی، هر نوع گیرنده به یک نوع استیمولوس که برای آن طرح شده فوق‌العاده حساس است اما به انواع دیگر استیمولوسهای حسی تقریباً به طور کامل پاسخ نمی‌دهد. به این ترتیب، سلولهای استوانه‌ای و مخروطی پاسخدهی زیادی به نور دارند اما تقریباً به طور کامل به گرما، سرما، فشار روی کره چشم یا تغییرات شیمیایی در خون پاسخ نمی‌دهند. گیرنده‌های اسمزی هسته‌های فوق بصری در هیپوتالاموس تغییرات بسیار جزئی در اسمولالیتة مایعات بدن را

جدول ۱ - ۴۶ - تقسیم‌بندی گیرنده‌های حسی

۱- گیرنده‌های مکانیکی
حس‌های لمسی پوستی (بشره و جلد)
انتهاهای عصبی آزاد
انتهاهای با نوک گسترش یافته
دیسکهای مرکب
به اضافه چندین نوع دیگر آنها
انتهاهای افشان
انتهاهای رافینی
انتهاهای کپسول‌دار
اجسام مایسنر
اجسام کروزر
اندامهای انتهایی مو
حس‌های بافت‌های عمقی
انتهاهای عصبی آزاد
انتهاهای با نوک گسترش یافته
انتهاهای افشان
انتهاهای رافینی
انتهاهای کپسول‌دار
اجسام پاجینی
به اضافه چند نوع دیگر آن
انتهاهای عضلانی
دوکهای عضلانی
گیرنده‌های وتری گلژی
شنوایی
گیرنده‌های صوتی حلزون
تعادل
گیرنده‌های دهلیزی
فشار شریانی
گیرنده‌های فشاری سینوس کاروتید و آنورت
۲- گیرنده‌های حرارتی
سرما
گیرنده‌های سرما
گرما
گیرنده‌های گرما

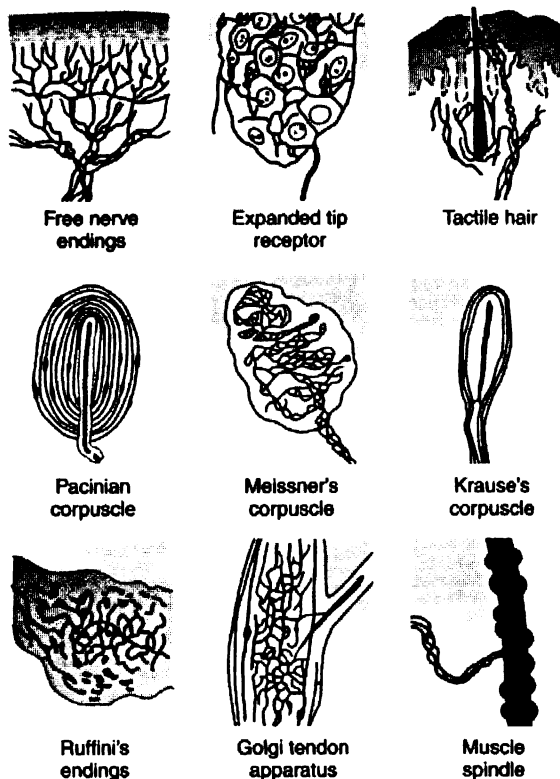
۳- گیرنده‌های درد
درد
انتهاهای عصبی آزاد
۴- گیرنده‌های الکترومغناطیسی
بینایی
استوانه‌ها
مخروطها
۵- گیرنده‌های شیمیایی
چشایی
گیرنده‌های جوانه‌های چشایی
بویایی
گیرنده‌های اپیتلیوم بویایی
اکسیژن شریانی
گیرنده‌های اجسام سباتی و آنورتی
اسمولالیت
احتمالاً نورونهای واقع در یا نزدیک به هسته‌های فوق بصری
کربن دی‌اکسید خون
گیرنده‌های موجود در داخل یا روی سطح بصل النخاع و در اجسام آنورتی و سباتی
گلوکز خون، اسیدهای آمینه خون، اسیدهای چرب خون
گیرنده‌های هیپوتالاموس

کشف می‌کنند اما هیچ‌گاه نشان داده نشده که به امواج صوتی پاسخ داده باشند. سرانجام، گیرنده‌های درد در پوست تقریباً هیچ‌گاه توسط محرکهای لمسی یا فشاری عادی تحریک نمی‌شوند اما هرگاه محرکهای لمسی آن قدر شدید شوند که به بافتها آسیب برسانند این گیرنده‌ها فوق‌العاده فعال می‌گردند.

نوع احساس - اصل خطوط علامت‌گذاری شده

هر یک از انواع اصلی احساس که ما قادر به درک آن هستیم - درد، لمس، نور، صوت، و غیره - یک نوع یا مودالیتة احساس modality نامیده می‌شود. با وجود این حقیقت که ما این مودالیتة‌های مختلف را درک می‌کنیم، فیبرهای عصبی فقط ایمپالسها را انتقال می‌دهند. بنابراین چگونه است که فیبرهای عصبی مختلف می‌توانند مودالیتة‌های مختلف حسی را انتقال دهند؟

پاسخ این است که هر راه عصبی در یک نقطه خاص در سیستم عصبی مرکزی ختم می‌شود و نوع احساسی که بر اثر تحریک یک فیبر عصبی درک می‌شود توسط این نقطه از سیستم عصبی که فیبر عصبی به آن منتهی می‌شود تعیین می‌گردد. به عنوان مثال، هرگاه یک فیبر عصبی درد تحریک شود شخص صرف‌نظر از نوع استیمولوسی که فیبر را تحریک کرده است احساس درد خواهد کرد. این استیمولوس می‌تواند الکتریسته، گرم کردن بیش از حد فیبر، له کردن فیبر یا تحریک انتهاهای عصبی درد توسط آسیب رساندن به سلولهای بافتی باشد. در تمام این موارد شخص احساس درد می‌کند. به همین ترتیب،

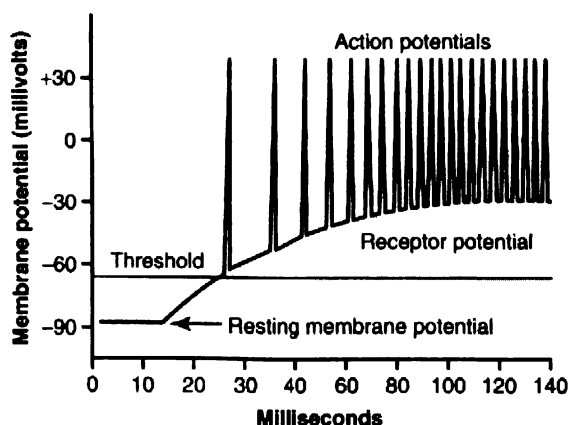


شکل ۱ - ۴۶ - چندین نوع از
انتهاهای عصبی حسی پیکری.

هرگاه یک فیبر عصبی مربوط به حس لمس بوسیله تحریک یک گیرنده لمسی به روش الکتریکی یا به هر روش دیگری تحریک شود شخص احساس لمس خواهد کرد زیرا فیبرهای لمس به نواحی اختصاصی حس لمس در مغز منتهی می شوند. به همین ترتیب فیبرهای شبکه چشم در مناطق بینایی مغز ختم می شوند، فیبرهای گوش در مناطق شنوایی مغز ختم می شوند، و فیبرهای دما در مناطق مربوط به دما ختم می شوند. این اختصاصی بودن فیبرهای عصبی برای انتقال فقط یک مودالیتة احساس موسوم به اصل خطوط علامت‌گذاری شده labeled line است.

تبدیل استیمولوسهای حسی به ایمپالسهای عصبی جریانهای الکتریکی موضعی در انتهاهای عصبی - پتانسیل‌های گیرنده

تمام گیرنده‌های حسی یک صفت مشترک دارند. نوع استیمولوسی که گیرنده را تحریک می کند هرچه باشد، اثر فوری آن تغییر دادن پتانسیل الکتریکی غشای گیرنده است. این تغییر در پتانسیل موسوم به پتانسیل گیرنده است. مکانیسمهای پتانسیل‌های گیرنده - گیرنده‌های مختلف می توانند برای ایجاد پتانسیل گیرنده به یکی از چندین راه تحریک شوند: (۱) بوسیله تغییر شکل مکانیکی گیرنده که غشای گیرنده را تحت کشش قرار داده و کانالهای یونی را باز می کند، (۲) بوسیله مالیدن یک ماده شیمیایی به غشاء که آن نیز کانالهای یونی را باز می کند، (۳) بوسیله تغییر دادن دمای



شکل ۲ - ۴۶ - رابطه بین پتانسیل گیرنده و پتانسیل‌های عمل هنگامی که پتانسیل گیرنده از حد آستانه بالاتر می‌رود.

غشاء که نفوذپذیری غشاء را تغییر می‌دهد و (۴) بوسیله اثرات تشعشع الکترومغناطیسی از قبیل نور روی گیرنده که به طور مستقیم یا غیر مستقیم ویژگیهای غشاء را تغییر داده و به یونها اجازه می‌دهد تا از کانالهای غشاء عبور کنند.

این چهار وسیله مختلف برای تحریک کردن گیرنده‌ها به طور کلی با چهار نوع مختلف گیرنده‌های حسی شناخته شده مطابقت دارند. در کلیه موارد، علت اصلی تغییر پتانسیل غشاء تغییری در نفوذپذیری غشای گیرنده است که به یونها اجازه می‌دهد تا با سهولت کم و بیش زیادی از غشاء انتشار یافته و بدینوسیله پتانسیل بین دو سوی غشاء را تغییر دهند.

حداکثر دامنه پتانسیل رستپور - حداکثر دامنه بیشتر پتانسیل‌های رستپورهای حسی حدود ۱۰۰ میلی‌ولت است. این رقم تقریباً همان حداکثر ولتاژی است که در پتانسیل‌های عمل ثبت می‌شود و نیز تقریباً همان تغییر ولتاژ در هنگامی است که غشاء به طور حداکثر نسبت به یونهای سدیم نفوذپذیر می‌شود.

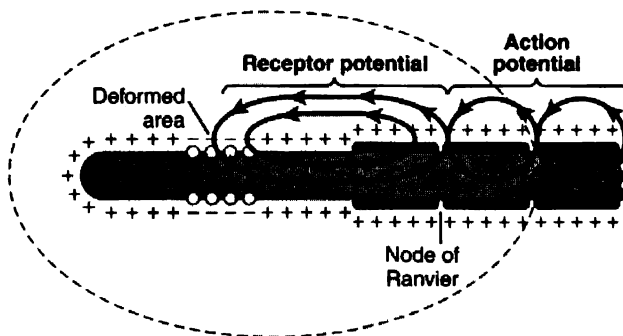
رابطه پتانسیل گیرنده با پتانسیل‌های عمل - هنگامی که پتانسیل گیرنده از حد آستانه برای تولید پتانسیل عمل در فیبر عصبی متصل به گیرنده بالاتر می‌رود، پتانسیل‌های عمل شروع به ظاهر شدن می‌کنند که در شکل ۲-۴۶ تصویر شده است. همچنین توجه کنید که هرچه پتانسیل گیرنده از حد آستانه بالاتر رود فرکانس پتانسیل عمل بیشتر می‌شود.

پتانسیل گیرنده جسم پاچینی

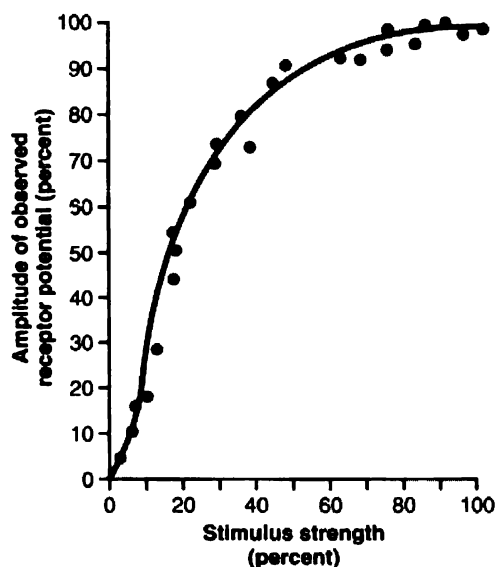
مثالی برای نشان دادن عمل گیرنده

دانشجو باید در این جا مجدداً ساختار تشریحی جسم پاچینی را که در شکل ۱-۴۶ نشان داده شده بررسی کند. توجه کنید که جسم پاچینی دارای یک فیبر عصبی مرکزی است که در تمام طول قسمت میانی گسترش یافته است. در اطراف این فیبر عصبی، لایه‌های کپسولی متعدد هم مرکز قرار گرفته‌اند به طوری که وارد کردن فشار در هر جا از خارج بر این کپسول، قسمت مرکزی فیبر را دراز کرده و یا دندانهای در آن به وجود آورده، یا به هر ترتیب دیگری آن را تغییر شکل می‌دهد. حال شکل ۳-۴۶ را بررسی کنید که فقط فیبر مرکزی جسم پاچینی را بعد از آن که لایه‌های کپسولی آن بجز یکی برداشته شده‌اند نشان می‌دهد. نوع فیبر مرکزی در داخل کپسول بدون میلین است اما اندکی قبل از ترک جسم پاچینی برای وارد شدن به عصب حسی محیطی، میلین دار می‌شود (غلاف سیاهی که در شکل نشان داده شده است).

شکل ۳ - ۴۶ - تحریک یک فیبر
عصبی حسی بوسیله یک پتانسیل
گیرنده تولید شده در یک جسم
پاچینی.



شکل ۴ - ۴۶ - رابطه دامنه پتانسیل
گیرنده با شدت یک استیمولوس
مکانیکی که به یک جسم پاچینی وارد
می شود.



این شکل همچنین مکانیسمی را نشان می دهد که توسط آن پتانسیل گیرنده در جسم پاچینی تولید می شود. ناحیه کوچکی از فیبر انتهایی را ملاحظه کنید که توسط وارد آمدن فشار روی جسم پاچینی تغییر شکل داده و توجه کنید که کانالهای یونی در غشاء باز شده اند و به یونهای مثبت سدیم اجازه داده اند تا به داخل فیبر انتشار یابند. این عمل پوزیتیویته بیشتری در داخل فیبر به وجود می آورد که همان پتانسیل گیرنده است. پتانسیل گیرنده به نوبه خود یک مدار موضعی از جریان الکتریکی به وجود می آورد که توسط پیکانها نشان داده شده که در طول فیبر عصبی انتشار می یابد. در اولین گره رانویه که خود در داخل کپسول پاچینی قرار گرفته است این جریان الکتریکی موضعی غشای فیبر را در محل گره دپولاریزه می سازد و سپس این امر پتانسیلهای عمل به وجود می آورد که در طول فیبر عصبی به سوی سیستم عصبی مرکزی انتقال می یابند.

رابطه بین شدت استیمولوس و پتانسیل گیرنده - شکل ۴-۴۶ تغییر دامنه پتانسیل گیرنده ایجاد شده توسط فشر مکانیکی با قویتر شدن پیشرونده (افزایش یافتن شدت استیمولوس) را نشان می‌دهد که به طور تجربی روی قسمت مرکزی یک کپسول پاچینی اعمال شده است. توجه کنید که دامنه در ابتدا به سرعت افزایش می‌یابد اما به تدریج از سرعت افزایش آن در شدتهای زیاد استیمولوس کاسته می‌شود.

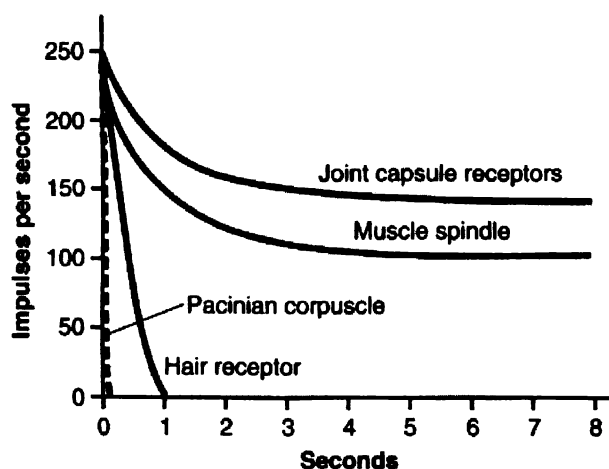
فرکانس پتانسیلهای عمل تکراری انتقال یافته از رسپتورهای حسی تقریباً به نسبت مستقیم افزایش پتانسیل گیرنده افزایش می‌یابد. با جمع کردن این موضوع با اطلاعات شکل ۴-۴۶ می‌توان دید که تحریک بسیار شدید رسپتور به طور پیشرونده‌ای موجب افزایش کمتر و کمتری در تعداد پتانسیلهای عمل می‌شود. این موضوع یک اصل فوق‌العاده مهم است که تقریباً در مورد تمام رسپتورهای حسی قابل انطباق است و به رسپتور اجازه می‌دهد تا به یک تجربه حسی ضعیف حساس باشد و با این وجود تا زمانی که تجربه حسی فوق‌العاده شدید نشده باشد به حداکثر فرکانس صدور ایمپالس نرسد. این امر به رسپتور اجازه می‌دهد که یک محدوده فوق‌العاده وسیع پاسخ از بسیار ضعیف تا بسیار شدید داشته باشد.

تطابق گیرنده‌ها

یکی از مشخصات ویژه تمام گیرنده‌های حسی آن است که بعد از مدتی نسبت به استیمولوسهای خود به طور نسبی و یا به طور کامل تطابق adaptation پیدا می‌کنند به این معنی که هنگامی که یک استیمولوس حسی مداوم به گیرنده وارد می‌شود گیرنده در ابتدا با فرکانس بسیار زیاد ایمپالس و سپس با فرکانسهای به تدریج آهسته‌تری به استیمولوس پاسخ می‌دهد تا این که سرانجام فرکانس پتانسیلهای عمل به چند عدد و غالباً به صفر کاهش می‌یابد.

شکل ۵-۴۶ تطابق بعضی از گیرنده‌ها را نشان می‌دهد. توجه کنید که جسم پاچینی با سرعت فوق‌العاده زیاد و گیرنده‌های موجود در قاعده مو در ظرف حدود یک ثانیه تطابق پیدا می‌کنند در حالی که بعضی از گیرنده‌های کپسول مفصلی و دوک عضلانی به آهستگی تطابق پیدا می‌کنند.

علاوه بر آن پاره‌ای از گیرنده‌های حسی تا حدود بیشتری از دیگران تطابق پیدا می‌کنند. به عنوان مثال، اجسام پاچینی در ظرف چند هزارم تا چند صدم ثانیه تا حد خاموشی تطابق می‌یابند و گیرنده‌های قاعده مو در ظرف یک ثانیه یا



شکل ۵-۴۶ - تطابق انواع مختلف گیرنده‌ها که تطابق سریع پاره‌ای از گیرنده‌ها و تطابق آهسته پاره‌ای دیگر را نشان می‌دهد. منحنی بالا مربوط به رسپتورهای کپسول مفصلی، منحنی وسط مربوط به دوکهای عضلانی، منحنی پایین مربوط به رسپتور مو و منحنی منقطع مربوط به جسم پاچینی است.

بیشتر تا حد خاموشی تطابق می‌یابند. احتمال می‌رود که کلیه گیرنده‌های مکانیکی دیگر نیز سرانجام به طور کامل تطابق پیدا می‌کنند، اما بعضی از آنها برای انجام این کار به ساعتها یا حتی روزها وقت نیاز دارند و به همین دلیل گیرنده‌های فاقد تطابق نامیده می‌شوند. طولانیترین زمانی که برای تطابق کامل یک گیرنده مکانیکی اندازه‌گیری شده حدود دو روز است که زمان تطابق کامل برای بسیاری از گیرنده‌های فشاری سباتی و آنورتی است. برعکس، بعضی از انواع گیرنده‌های غیرمکانیکی و به عنوان مثال، گیرنده‌های شیمیایی و گیرنده‌های درد احتمالاً هیچ‌گاه به طور کامل تطابق پیدا نمی‌کنند.

مکانیسمهایی که توسط آنها گیرنده‌ها تطابق پیدا می‌کنند - مکانیسم تطابق گیرنده برای هر نوع ریسپتور متفاوت است درست همان طوری که پیدایش پتانسیل گیرنده نیز یک صفت انفرادی هر نوع گیرنده است. به عنوان مثال، در چشم استوانه‌ها و مخروطها با تغییر دادن غلظتهای مواد شیمیایی حساس به نور خود تطابق پیدا می‌کنند (که در فصل ۵۰ شرح داده خواهد شد).

در مورد گیرنده‌های مکانیکی، گیرنده‌ای که از نظر تطابق با تفصیل بیشتری مورد بررسی قرار گرفته جسم پاچینی است. تطابق در این گیرنده به دو روش به وجود می‌آید. اولاً، جسم پاچینی یک ساختار ویسکوالاستیک است و لذا هنگامی که یک نیروی تغییر شکل دهنده به طور ناگهانی به یک طرف جسم پاچینی وارد می‌شود، این نیرو بلافاصله بوسیله جزء ویسکوزی جسم پاچینی مستقیماً به همان طرف فیبر مرکزی گیرنده منتقل می‌گردد و به این ترتیب یک پتانسیل گیرنده به وجود می‌آورد. اما در ظرف چند صدم ثانیه مایع موجود در داخل جسم پاچینی توزیع مجدد پیدا می‌کند به طوری که فشار عملاً در سراسر جسم پاچینی برابر می‌گردد. این امر موجب می‌شود که یک فشار مساوی بر تمام سطوح فیبر عصبی قسمت مرکزی وارد گردد به طوری که دیگر پتانسیل گیرنده به وجود نمی‌آید. به این ترتیب، یک پتانسیل گیرنده در شروع وارد شدن فشار، ظاهر می‌گردد اما در ظرف جزیی از یک ثانیه با وجود ادامه فشار از بین می‌رود.

مکانیسم دوم تطابق جسم پاچینی که بسیار آهسته‌تر انجام می‌شود، ناشی از روندی موسوم به سازش accommodation است که در خود فیبر عصبی به وجود می‌آید به این معنی که حتی اگر برحسب تصادف تغییر شکل فیبر مرکزی ادامه یابد، نوک خود فیبر عصبی به تدریج نسبت به استیمولوس سازش پیدا می‌کند. این امر احتمالاً ناشی از غیر فعال شدن پیشرونده کانالهای سدیمی در غشای فیبر عصبی است که به این معنی است که خود عبور جریان سدیم از این کانالها موجب می‌شود که این کانالها به تدریج بسته شوند که همان طور که در فصل ۵ شرح داده شده است، اثری است که به نظر می‌رسد برای تمام یا قسمت اعظم کانالهای سدیمی غشای سلولی پیش می‌آید.

ظاهراً، همین دو مکانیسم عمومی تطابق در مورد سایر انواع گیرنده‌های مکانیکی نیز صدق می‌کنند به این معنی که بخشی از تطابق از تنظیم مجدد در ساختار خود گیرنده و بخشی دیگر از نوعی سازش الکتریکی در فیبریل عصبی انتهایی ناشی می‌شود.

گیرنده‌های با تطابق آهسته شدت استیمولوس مداوم را کشف می‌کنند - گیرنده‌های تونیک - گیرنده‌های با تطابق آهسته تا زمانی که استیمولوس وجود داشته باشد (یا لااقل برای چندین دقیقه یا چندین ساعت) به ارسال ایمپالسها ادامه می‌دهند و بنابراین، مغز را به طور مداوم از حالت بدن و رابطه آن با محیط اطراف آگاه می‌سازند. به عنوان مثال، ایمپالسهای صادره از دوکهای عضلاتی و دستگاه‌های وتری گلزی به سیستم عصبی امکان می‌دهند تا از حالت انقباض عضلاتی و بار وارد شده به وتر عضله در هر لحظه آگاهی پیدا کند.

انواع دیگر گیرنده‌های با تطابق آهسته عبارتند از: (۱) گیرنده‌های ماکولا در دستگاه دهلیزی، (۲) گیرنده‌های درد، (۳) گیرنده‌های فشاری درخت شریانی و (۴) گیرنده‌های شیمیایی اجسام آنورتی و سباتی. چون گیرنده‌های با تطابق آهسته می‌توانند برای چندین ساعت به ارسال اطلاعات ادامه دهند لذا گیرنده‌های تونیک tonic نامیده می‌شوند.

گیرنده‌های با تطابق سریع تغییرات شدت استیمولوس را کشف می‌کنند - گیرنده‌های سرعت تغییر، گیرنده‌های حرکت یا گیرنده‌های فازیک - گیرنده‌هایی که به سرعت تطابق پیدا می‌کنند نمی‌توانند برای ارسال یک سیگنال مداوم مورد استفاده قرار گیرند زیرا این گیرنده‌ها فقط هنگامی تحریک می‌شوند که شدت استیمولوس تغییر می‌کند. با این وجود، این گیرنده‌ها در حالی که یک تغییر در حال انجام است به طور قوی واکنش نشان می‌دهند. بنابراین، این گیرنده‌ها را گیرنده‌های سرعت تغییر *rate receptor*، گیرنده‌های حرکت یا گیرنده‌های فازیک *phasic* می‌نامند. به این ترتیب، در مورد جسم پاچینی وارد شدن فشار ناگهانی به بافت، این گیرنده را برای چند میلی‌سکند تحریک می‌کند و سپس با وجودی که فشار ادامه داده می‌شود تحریک آن از بین می‌رود. اما بعداً هنگامی که فشار برداشته می‌شود این گیرنده مجدداً یک سیگنال انتقال می‌دهد. به عبارت دیگر، جسم پاچینی برای آگاه ساختن سیستم عصبی از تغییر شکلهای سریع بافتها فوق‌العاده اهمیت دارد اما برای انتقال اطلاعات در مورد شرایط ثابت در بدن بی‌ارزش است.

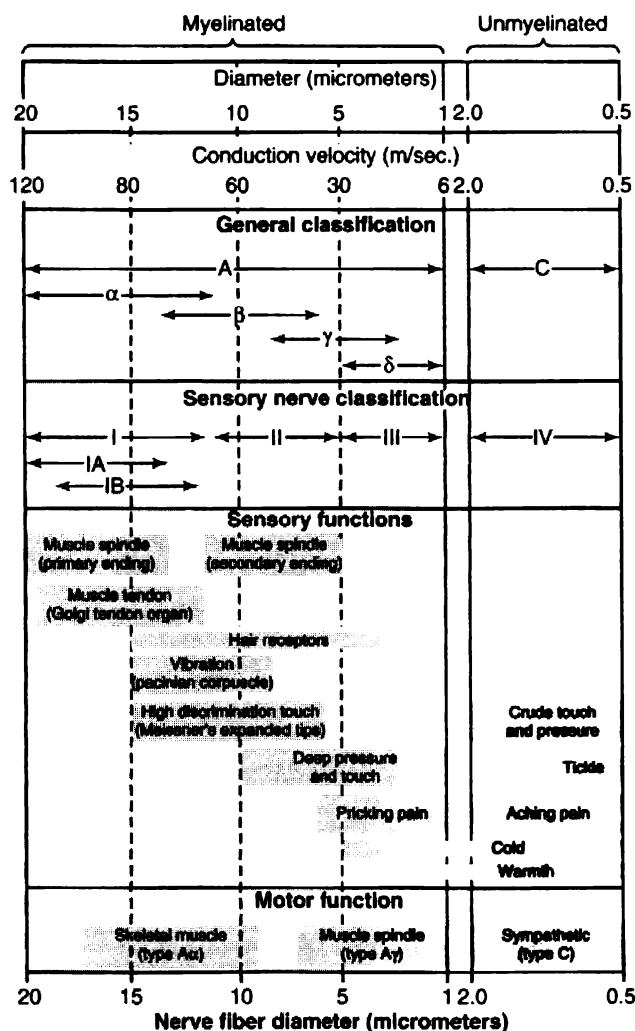
اهمیت گیرنده‌های سرعت تغییر و عمل پیش‌بینی کننده آنها - هرگاه انسان از سرعت تغییری در حالت بدنش آگاهی داشته باشد می‌تواند پیش‌بینی کند که حالت بدنش در چند ثانیه یا حتی چند دقیقه بعد چه خواهد بود. به عنوان مثال، گیرنده‌های مجاری نیمه‌دایره‌ای در دستگاه دهلیزی گوش سرعت چرخش سر را در هنگامی که شخص به دور یک مسیر دایره‌ای می‌دود تعیین می‌کنند. با استفاده از این اطلاعات، شخص می‌تواند پیش‌بینی کند که در ظرف دو ثانیه بعد چه مقداری خواهد چرخید و لذا می‌تواند حرکت پاهایش را قبل از موقع تنظیم کند تا تعادل خود را از دست ندهد. به همین ترتیب، گیرنده‌هایی که در کپسولهای مفصلی یا در اطراف آن قرار گرفته‌اند به کشف سرعت تغییر حرکت قسمتهای مختلف بدن کمک می‌کنند. به عنوان نمونه، هنگامی که شخص در حال دویدن است، اطلاعات صادره از این گیرنده‌های سرعت مفصلی به سیستم عصبی اجازه می‌دهد تا قبلاً پیش‌بینی کند که پاها در جریان هر جزء دقیقی از ثانیه بعد در چه وضعی خواهند بود. بنابراین، سیگنالهای حرکتی مناسب می‌توانند به عضلات پا ارسال گردند تا هرگونه تصحیح مورد انتظار لازم را در وضع پاها انجام دهند به طوری که شخص سقوط نکند. از بین رفتن این عمل پیش‌بینی کننده، دویدن را برای شخص غیر ممکن می‌سازد.

فیبرهای عصبی که انواع مختلف سیگنالها را انتقال می‌دهند و تقسیم‌بندی فیزیولوژیک آنها

بعضی سیگنالها نیاز به این دارند که به طور فوق‌العاده سریعی به سیستم عصبی مرکزی یا از آن انتقال داده شوند زیرا در غیر این صورت اطلاعات آنها بی‌فایده خواهد بود. مثالی از این موضوع سیگنالهای حسی است که مغز را از وضع لحظه‌ای پاها در هر جزیی از ثانیه در هنگام دویدن آگاه می‌سازند. از طرف دیگر، بعضی انواع اطلاعات حسی از قبیل اطلاعات نمودار مرده درد طولانی نیازی به انتقال سریع ندارند به طوری که فیبرهای عصبی با سرعت هدایت آهسته برای آنها کافی است. همان طور که در شکل ۶-۴۶ نشان داده شده، فیبرهای عصبی در اندازه‌های مختلف با قطر بین ۰/۵ و ۲۰ میکرومتر وجود دارند و هرچه فیبر قطورتر باشد سرعت هدایت آن بیشتر است. محدوده سرعت هدایت بین ۰/۵ و ۱۲۰ متر در ثانیه است.

تقسیم‌بندی عمومی فیبرهای عصبی - در شکل ۶-۴۶ یک "تقسیم‌بندی عمومی" و یک "تقسیم‌بندی اعصاب حسی" برای انواع مختلف فیبرهای عصبی نشان داده شده است. در تقسیم‌بندی عمومی فیبرها به دو نوع A و C و فیبرهای نوع A خود به فیبرهای آلفا، بتا، گاما و دلتا تقسیم می‌شوند.

فیبرهای نوع A به عنوان نمونه فیبرهای میلین دار قطور و متوسط اعصاب نخاعی هستند. فیبرهای نوع C فیبرهای عصبی کوچک بدون میلین هستند که ایمپالسها را با سرعتهای آهسته‌ای هدایت می‌کنند. فیبرهای C بیش از نیمی از فیبرهای



شکل ۶-۴۶ - تقسیم‌بندی‌های فیزیولوژیک و اعمال فیبرهای عصبی.

حسی در بیشتر اعصاب محیطی و نیز کلیه فیبرهای پس عقده‌ای سیستم عصبی خودمختار را تشکیل می‌دهند. قطر، سرعت هدایت و اعمال فیبرهای عصبی مختلف نیز در شکل ۶-۴۶ آورده شده‌اند. توجه کنید که محدودی از فیبرهای عصبی فطور می‌توانند ایمپالسها را تا سرعت ۱۲۰ متر در ثانیه انتقال دهند که مسافتی در یک ثانیه است که از طول یک زمین فوتبال بیشتر است. برعکس، کوچکترین فیبرها ایمپالسها را با سرعتی به آهستگی ۰/۵ متر در ثانیه انتقال می‌دهند و برای رفتن از انگشت شست پا به نخاع حدود ۲ ثانیه وقت لازم دارند.

تقسیم‌بندی دیگری که توسط فیزیولوژیستهای حسی به کار می‌رود - با استفاده از پاره‌ای از تکنیکهای ثبت می‌توان فیبرهای A-آلفا را به دو دسته تقسیم کرد اما همین تکنیکها نمی‌توانند به آسانی فیبرهای A-بتا و A-گاما را از یکدیگر تشخیص دهند. بنابراین، تقسیم‌بندی زیر بکرات بوسیله فیزیولوژیستهای حسی مورد استفاده قرار می‌گیرد:

گروه I-a - فیبرهای حسی از انتهای حلقوی ماریجی دوکهای عضلانی (با قطر متوسط حدود ۱۷ میکرومتر،

ب- فیبره همان فیبرهای نوع A- آلفا در تقسیم‌بندی عمومی هستند).

گروه I-b - فیبرهای حسی از اندامهای وتري گلژی (با قطر متوسط حدود ۱۶ میکرومتر، این فیبرها نیز فیبرهای نوع A- آلفا هستند).

گروه II - فیبرهای حسی از گیرنده‌های لمسی دقیق پوستی و از انتهای گل‌افشان دوکهای عضلاتی (با قطر متوسط حدود ۸ میکرومتر، این فیبرها همان فیبرهای نوع A- بتا و A- گاما در تقسیم‌بندی عمومی هستند).

گروه III - فیبرهای حامل حسهای دما، لمس خام و درد سوزنی (با قطر متوسط حدود ۳ میکرومتر، این فیبرها همان فیبرهای نوع A- دلتا در تقسیم‌بندی عمومی هستند).

گروه IV - فیبرهای بدون میلین حامل حسهای درد، خارش، دما و لمس خام (با قطر ۰/۵ تا ۲ میکرومتر، این فیبرها همان فیبرهای نوع C در تقسیم‌بندی عمومی هستند).

انتقال سیگنالهای با شدت متفاوت در راه‌های عصبی

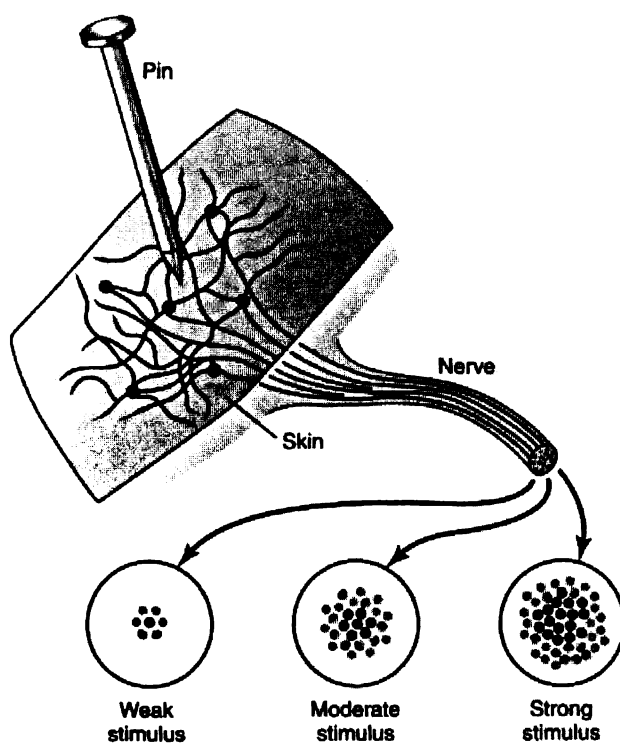
جمع فضایی و جمع زمانی

یکی از مشخصات هر سیگنال که باید همیشه انتقال داده شود شدت آن مثلاً شدت درد است. درجات مختلف شدت را می‌توان یا با استفاده از تعداد افزایش یابنده‌ای از فیبرهای عصبی موازی یا با ارسال پتانسیل‌های عمل بیشتری در طول یک فیبر عصبی واحد انتقال داد. این دو مکانیسم به ترتیب جمع فضایی و جمع زمانی نامیده می‌شوند.

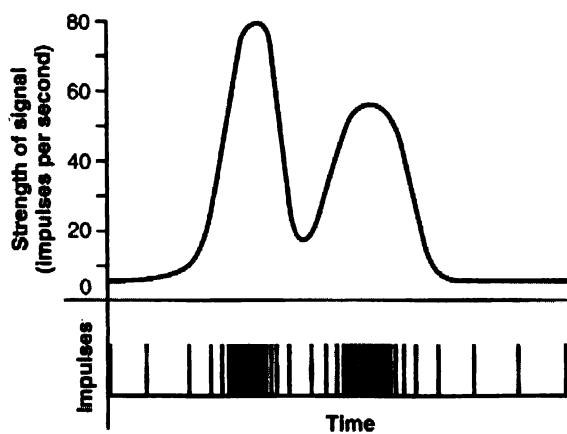
جمع فضایی - شکل ۷-۴۶ پدیده جمع فضایی را که بوسیله آن قدرت متزاید سیگنال با استفاده از تعداد تدریجاً بیشتر شونده فیبرهای عصبی انتقال می‌یابد نشان می‌دهد. این شکل قسمتی از پوست را نشان می‌دهد که بوسیله تعداد زیادی از فیبرهای موازی حس درد عصبی می‌شود. هر یک از این فیبرها به صدها انتهای عصبی آزاد بسیار نازک تقسیم می‌شود که به عنوان گیرنده‌های حس درد عمل می‌کنند. تمامی مجموعه فیبرهای نازک منشعب از یک فیبر حس درد بکرات ناحیه‌ای از پوست به قطر ۵ سانتیمتر را می‌پوشانند. این ناحیه موسوم به ناحیه پذیرای فیبر receptive field است. تعداد انتهای عصبی در مرکز ناحیه پذیرا زیاد است اما هرچه به طرف محیط برویم کمتر می‌شود. در این شکل همچنین می‌توان دید که فیبرهای عصبی منشعب شونده مربوط به یک فیبر درد با فیبرهای سایر فیبرهای درد تداخل می‌کنند. بنابراین، زدن یک ضربه با سنجاق به پوست معمولاً انتهای مربوط به چندین فیبر درد مختلف را به طور همزمان تحریک می‌کند. هنگامی که ضربه سنجاق در مرکز ناحیه پذیرای یک فیبر درد خاص قرار دارد درجه تحریک آن فیبر بسیار شدیدتر از موقعی است که ضربه سنجاق در محیط ناحیه پذیرای آن فیبر وارد می‌شود، زیرا تعداد انتهای عصبی آزاد در وسط ناحیه پذیرا بسیار بیشتر از محیط آن است.

به این ترتیب، قسمت پایین شکل ۷-۴۶ سه منظره از مقطع دسته عصبی که از آن ناحیه از پوست خارج می‌شود را نشان می‌دهد. در طرف چپ اثر استیمولوس خفیف نشان داده شده است که در آن فقط یک فیبر عصبی در مرکز دسته عصبی به طور قوی تحریک شده (دایره توپر) در حالی که چندین فیبر مجاور نیز به طور ضعیف تحریک شده‌اند (دایره‌های نیم‌پر). دو منظره دیگر مقطع عصب، به ترتیب اثر یک استیمولوس متوسط و یک استیمولوس شدید را با تحریک شدن رو به تزايد فیبرها نشان می‌دهند. به این ترتیب، سیگنالهای قویتر به فیبرهای بیشتر و بیشتری گسترش می‌یابند. این همان پدیده جمع فضایی است.

جمع زمانی - یک روش دوم برای انتقال سیگنالهای با شدت زیاد شونده افزایش دادن فرکانس ایمپالسهای عصبی در هر فیبر است که جمع زمانی نامیده می‌شود. شکل ۸-۴۶ جمع زمانی را تصویر کرده و در قسمت بالا تغییر شدت سیگنال و در قسمت پایین ایمپالسهای را که بوسیله فیبر عصبی انتقال داده می‌شود نشان می‌دهد.



شکل ۷ - ۴۶ - طرح تحریک شدن فیبرهای عصبی درد در یک تنه عصبی که از ناحیه‌ای از پوست که بوسیله سنجاق سوراخ شده، خارج می‌گردد. این طرح مثالی از جمع فضایی است.



شکل ۸ - ۴۶ - تبدیل شدت سیگنال به یک سری ایمپالسهای عصبی با فرکانسهای متغیر که در بالا شدت سیگنال و در پایین ایمپالسهای عصبی جداگانه را نشان می‌دهد. این موضوع مثالی از جمع زمانی است.

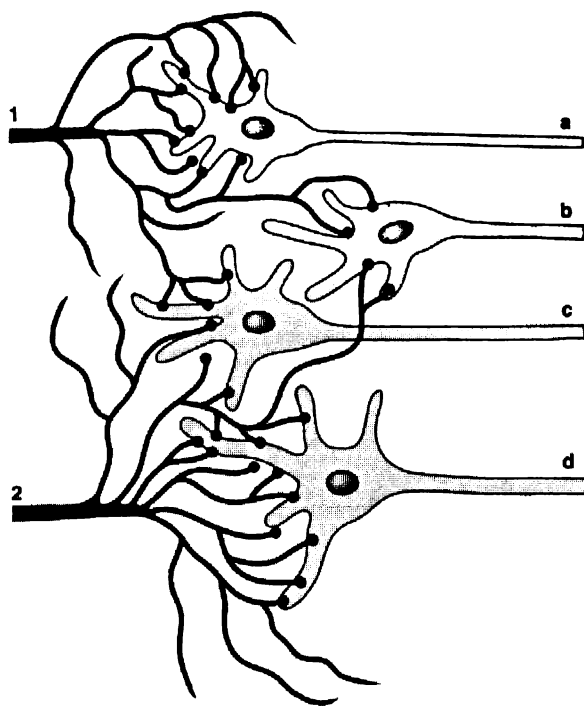
انتقال و پردازش سیگنالها در مجتمعهای نورونی

سیستم عصبی مرکزی از صدها، هزارها، یا حتی میلیونها مجتمع نورونی تشکیل شده که بعضی از آنها محتوی چند نورون محدود هستند در حالی که بعضی دیگر تعداد عظیمی نورون دارند. به عنوان مثال، تمامی قشر مغز را می توان به صورت یک مجتمع نورونی بزرگ واحد در نظر گرفت. سایر مجتمعهای نورونی شامل عقدههای قاعدهای مختلف و هستههای اختصاصی در تالاموس، منخچه، مزانسفال، پل مغزی و بصل النخاع هستند. همچنین تمامی ماده خاکستری خلفی نخاع را می توان به عنوان یک مجتمع طویل از نورونها در نظر گرفت.

هر مجتمع نورونی دارای سازمانبندی ویژه خود است که موجب می شود که این مجتمع سیگنالها را به روش خاص خود پردازش کند و به این ترتیب به کنسرسیوم کل مجتمعهای مختلف اجازه می دهد تا اعمال بسیار زیاد سیستم عصبی را به انجام برسانند. مجتمعهای نورونی با وجود اختلافاتی که از نظر عمل دارند دارای اصول عمل متعدد مشابهی نیز هستند که در صفحات بعد شرح داده خواهند شد.

رله کردن سیگنالها از طریق مجتمعهای نورونی

سازمانبندی نورونها برای رله کردن سیگنالها - شکل ۹-۴۶ یک دیاگرام شماتیک از چندین نورون در یک مجتمع نورونی است که فیبرهای ورودی را در طرف چپ و فیبرهای خروجی را در طرف راست نشان می دهد. هر فیبر ورودی صدها تا هزارها بار تقسیم می شود و به طور متوسط هزار فیبریل انتهایی یا بیشتر ایجاد می کند که در ناحیه وسیعی از مجتمع منتشر شده و با دندریت یا جسم نورونهای موجود در مجتمع سیناپس می دهند. دندریتها نیز معمولاً منشعب شده و



شکل ۹-۴۶ - سازمانبندی پایه یک مجتمع نورونی.

برای صدها تا هزارها میکرومتر در مجتمع گسترش می‌یابند.

ناحیه نورونی که توسط هر فیبر عصبی ورودی تحریک می‌شود موسوم به میدان تحریکی *stimulatory field* آن فیبر است. در شکل ۹-۴۶ توجه کنید که تعداد زیادی از ترمینالهای هر فیبر ورودی روی نزدیکترین نورون در میدان تحریکی آن قرار می‌گیرند اما ترمینالهای به تدریج کمتر و کمتری روی نورونهای دورتر قرار گیرند.

استیمولوسهای آستانه‌ای و زیرآستانه‌ای - تحریک یا تسهیل - با مراجعه به بحث عمل سیناپسی در فصل ۴۵ به خاطر بیاورید که تحریک ترمینال پیش‌سیناپسی تحریکی تقریباً هیچ‌گاه یک پتانسیل عمل در نورون پس‌سیناپسی ایجاد نمی‌کند بلکه تعداد زیادی ترمینال ورودی باید یا به طور همزمان و یا با توالی سریع روی یک نورون تخلیه شوند تا موجب تحریک آن گردند. به عنوان مثال فرض کنید که ۶ ترمینال بایستی تقریباً به طور همزمان تخلیه شوند تا هر یک از نورونهای شکل ۹-۴۶ را تحریک کنند. هرگاه دانشجویان تعداد ترمینالهای مربوط به هر فیبر ورودی را روی هر یک از نورونها بشمارند خواهند دید که فیبر ورودی نمرة ۱ دارای تعداد بیش از حد کافی ترمینال برای تخلیه نورون a است. بنابراین، استیمولوسی که از فیبر ورودی نمرة ۱ به این نورون می‌رسد گفته می‌شود که یک استیمولوس تحریکی است که همچنین یک استیمولوس فوق آستانه‌ای نیز نامیده می‌شود زیرا در بالای آستانه مورد نیاز برای تحریک قرار دارد.

فیبر ورودی نمرة ۱ همچنین ترمینالهایی به نورونهای b و c می‌دهد اما تعداد ترمینالها برای ایجاد تحریک کافی نیست. با این وجود، تخلیه این ترمینالها هر دوی این نورونها را نسبت به سیگنالهایی که از طریق سایر فیبرهای عصبی ورودی به آنها می‌رسند تحریک‌پذیرتر می‌سازد. لذا گفته می‌شود که استیمولوسی که به این نورونها وارد می‌شود استیمولوس زیرآستانه‌ای بوده و این نورونها گفته می‌شود که تسهیل شده‌اند.

به همین ترتیب در مورد فیبر ورودی نمرة ۲، استیمولوس برای نورون d از نوع فوق آستانه‌ای و استیمولوس برای نورونهای b و c از نوع زیرآستانه‌ای اما تسهیلی است.

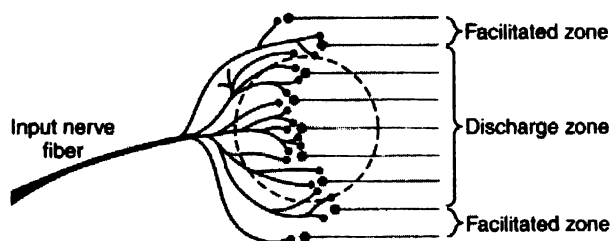
شکل ۹-۴۶ نمودار یک نوع مجتمع نورونی بسیار فشرده است زیرا هر فیبر عصبی ورودی معمولاً همان طور که در شکل ۱۰-۴۶ نشان داده شده در میدان توزیع خود تعداد عظیمی از ترمینالهای منشعب شونده به صدها یا هزارها نورون می‌فرستد. در بخش مرکزی میدان توزیع که توسط دایره مشخص شده، تمام نورونها توسط فیبر ورودی تحریک می‌شوند. بنابراین گفته می‌شود که این قسمت ناحیه تخلیه فیبر ورودی است که ناحیه تحریک شده یا ناحیه آستانه‌ای نیز نامیده می‌شود. در طرفین این ناحیه نورونها تسهیل شده اما تحریک نشده‌اند و این نواحی موسوم به ناحیه تسهیلی هستند که ناحیه زیر آستانه‌ای *sub - threshold or subliminal* نیز نامیده می‌شوند.

مهاریک مجتمع نورونی - باید همچنین به یاد داشت که بعضی از فیبرهای ورودی نورونها را به جای تحریک مهاری می‌کنند. این حالت مخالف تسهیل بوده و تمامی میدان توزیع شاخه‌های مهاری، ناحیه مهاری نامیده می‌شود. شدت مهاری در مرکز این ناحیه به علت تعداد زیادی فیبرهایی که در مرکز ختم می‌شوند بسیار زیاد است در حالی که هرچه به طرف لبه‌های این ناحیه پیش برویم از شدت مهاری به طور پیشرونده‌ای کاسته می‌شود.

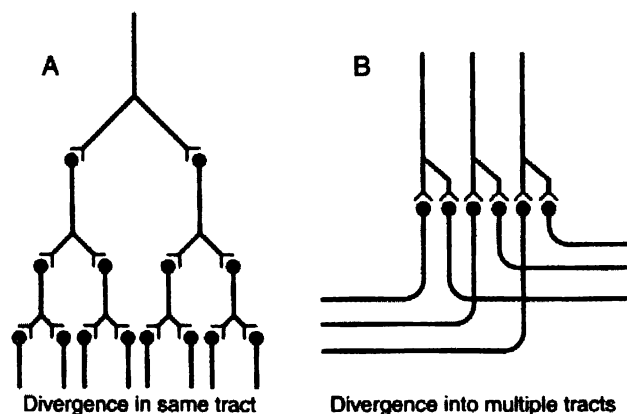
واگرایی سیگنالهایی که از مجتمع نورونی می‌گذرند

موضوع غالباً مهم این است که سیگنالهایی که وارد یک مجتمع نورونی می‌شوند بتوانند تعداد بسیار بیشتری از فیبرهای عصبی را که مجتمع را ترک می‌کنند تحریک کنند. این پدیده موسوم به واگرایی *divergence* است. دو نوع عمده واگرایی به وجود می‌آیند که دارای هدفهای کاملاً متفاوتی هستند.

نوع تقویت شونده همگرایی در شکل A ۱۱-۴۶ نشان داده شده است. این صرفاً بدان معنی است که یک سیگنال ورودی هنگام عبور از نورونهای پشت سرهم در مسیر خود، در تعداد فزاینده‌ای از نورونها پخش می‌شود. این نوع واگرایی



شکل ۱۰ - ۴۶ - مناطق تخلیه و تسهیل شده یک مجتمع نورونی.



شکل ۱۱ - ۴۶ - واگرایی در مسیرهای نورونی: (A) واگرایی در یک مسیر برای ایجاد تقویت سیگنال. (B) واگرایی به داخل راه‌های عصبی متعدد برای انتقال دادن سیگنال به نواحی جداگانه.

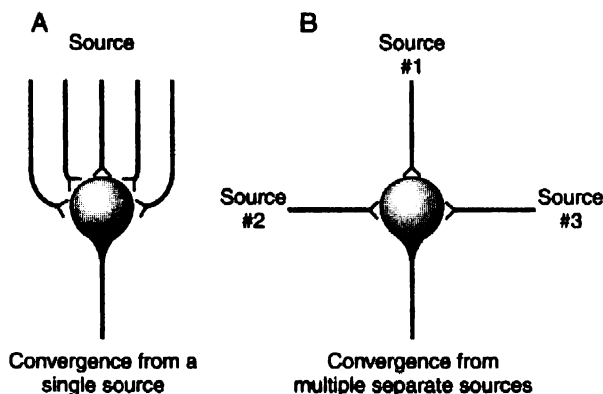
مشخص راه قشری - نخاعی برای کنترل عضلات اسکلتی است به این ترتیب که یک سلول هر می درشت واحد در قشر حرکتی قادر است در شرایط بسیار تسهیل شده تا ده هزار فیبر عضلانی را تحریک کند. نوع دوم واگرایی که در شکل B ۱۱-۴۶ نشان داده شده واگرایی به داخل راه‌های عصبی متعدد است. در این مورد، سیگنال در دو جهت جداگانه از مجتمع نورونی انتقال داده می‌شود. به عنوان مثال، اطلاعات انتقال یافته در ستونهای خلفی نخاع دو مسیر را در قسمت تحتانی مغز طی می‌کنند: (۱) به داخل مخچه و (۲) از طریق مناطق تحتانی مغز به تالاموس و قشر مغز. به همین ترتیب، در تالاموس تقریباً تمام اطلاعات حسی هم به داخل تشکیلات بازهم عمیقتر تالاموس و هم به طور همزمان به مناطق جداگانه قشر مغز رله می‌شوند.

همگرایی سیگنالها

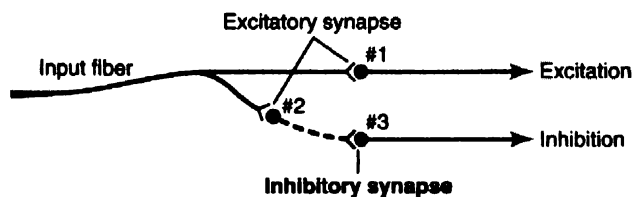
همگرایی به این معنی است که سیگنالها از منابع متعدد مقارب می‌شوند تا یک نورون واحد را تحریک کنند. قسمت A از شکل ۱۲-۴۶ همگرایی از یک منبع واحد را نشان می‌دهد به این معنی که ترمینالهای متعدد از یک فیبر ورودی روی یک نورون واحد ختم می‌شوند. اهمیت این موضوع آن است که نورونها تقریباً هیچ‌گاه توسط یک پتانسیل عمل از یک ترمینال ورودی واحد تحریک نمی‌شوند. اما پتانسیل‌های عمل از ترمینالهای ورودی متعدد «جمع فضایی» کافی برای رساندن نورون به آستانه مورد نیاز برای تخلیه ایجاد می‌کنند.

همگرایی می‌تواند از سیگنالهای ورودی (حریکی یا مهار) از منابع متعدد نیز ناشی شود که در شکل B ۱۲-۴۶ نشان داده شده است. به عنوان مثال، نورونهای واسطه‌ای نخاع شوکی سیگنالهای همگرا را از (۱) فیبرهای عصبی محیطی

شکل ۱۲ - ۴۶ - همگرایی چندین
فیبر ورودی روی یک نورون واحد:
(A) فیبرهای ورودی از یک منبع
واحد. (B) فیبرهای ورودی از منابع
متعدد.



شکل ۱۳ - ۴۶ - مدار مهاری: نورون
نمره ۲ یک نورون مهاری است.



که وارد نخاع می‌شوند، (۲) فیبرهای مختص به نخاع که از یک قطعه نخاع به قطعه دیگر می‌روند، (۳) فیبرهای قشری - نخاعی از قشر مغز و (۴) چندین راه عصبی طویل که از مغز به داخل نخاع پایین می‌آیند دریافت می‌کنند. آن‌گاه سیگنالهای صادره از نورونهای واسطه‌ای روی نورونهای حرکتی قدامی همگرایی پیدا می‌کنند تا عمل عضلات را کنترل کنند. این قبیل همگرایی اجازه می‌دهد تا اطلاعات منابع مختلف با یکدیگر جمع شوند و پاسخ حاصله اثر مجموع تمام این انواع مختلف اطلاعات است. همگرایی یکی از روشهای مهمی است که توسط آن سیستم عصبی مرکزی انواع مختلف اطلاعات را به یکدیگر ربط داده، با یکدیگر جمع کرده، و طبقه‌بندی می‌کند.

مدار نورونی با سیگنالهای خروجی هم تحریکی و هم مهاری

گاهی یک سیگنال ورودی به یک مجتمع نورونی یک سیگنال تحریکی خروجی در یک جهت و همزمان با آن یک سیگنال خروجی مهاری ایجاد می‌کند که جای دیگری می‌رود. به عنوان مثال، در همان زمانی که یک سیگنال تحریکی توسط یک دسته از نورونها در نخاع انتقال می‌یابد تا باعث حرکت رو به جلوی یک پا شود یک سیگنال مهاری به طور همزمان از طریق دسته مجزای دیگری از نورونها انتقال می‌یابد تا عضلات پشت پا را مهار کند به طوری که این عضلات با حرکت رو به جلوی پا مخالفت نکنند. این نوع مدار مشخص کنترل تمام زوجهای عضلات مخالف بوده و مدار مهاری متقابل نامیده می‌شود.

شکل ۱۳-۴۶ روش انجام این مهار را نشان می‌دهد. فیبر ورودی مستقیماً مسیر خروجی تحریکی را تحریک می‌کند اما همزمان با آن یک نورون مهاری واسطه‌ای (نورون ۲) را تحریک می‌کند که این نورون نوع متفاوتی از ماده میانجی ترشح می‌کند تا مسیر خروجی دوم از مجتمع را مهار کند. این نوع مدار در جلوگیری از فعالیت بیش از حد در قسمتهای زیادی از مغز نیز اهمیت دارد.

طولانی شدن یک سیگنال توسط یک مجتمع نورونی - تخلیه متعاقب

تاکنون ما سیگنالهایی را در نظر گرفته‌ایم که صرفاً از یک مجتمع نورونی انتقال می‌یابند. اما در موارد متعدد، سیگنالی که وارد مجتمع می‌شود موجب یک تخلیه طولانی از قسمت خروجی مجتمع موسوم به تخلیه متعاقب after discharge می‌شود که حتی برای چند میلی‌سکند تا چندین دقیقه بعد از خاتمه سیگنال ورودی ادامه می‌یابد. مهمترین مکانیسمهایی که توسط آنها تخلیه متعاقب به وجود می‌آید به قرار زیرند:

تخلیه متعاقب سیناپسی - هنگامی که سیناپسهای تحریکی روی سطوح دندریتها یا جسم نورون تخلیه می‌شوند یک پتانسیل پس سیناپسی در نورون به وجود می‌آید که حدود چندین میلی‌سکند طول می‌کشد بویژه هنگامی که پاره‌ای از مواد میانجی سیناپسی با اثر طولانی دخالت داشته باشند. تا زمانی که این پتانسیل ادامه دارد می‌تواند به تحریک نورون ادامه داده و همان طور که در فصل ۴۵ شرح داده شد آن را وادار به ارسال مداوم ایمپالسهای خروجی کند. به این ترتیب در نتیجه این مکانیسم تخلیه متعاقب سیناپسی به تنهایی، برای یک سیگنال لحظه‌ای ورودی امکانپذیر می‌شود که موجب بروز یک سیگنال خروجی مداوم (یک سری تخلیه‌های مکرر) شود که تا چندین میلی‌سکند طول می‌کشد.

مدار انعکاسی (نوسانی) به عنوان یک علت طولانی شدن سیگنال - یکی از مهمترین مدارها در تمامی سیستم عصبی مدار انعکاسی reverberating یا نوسانی oscillatory است. این قبیل مدارها بوسیله فیدبک مثبت در داخل مجتمع نورونی به وجود می‌آیند که فیدبک کرده و ورودی همان مدار را مجدداً تحریک می‌کند. در نتیجه، همین که این مدار تحریک شد برای مدتی طولانی به طور تکراری تخلیه می‌شود.

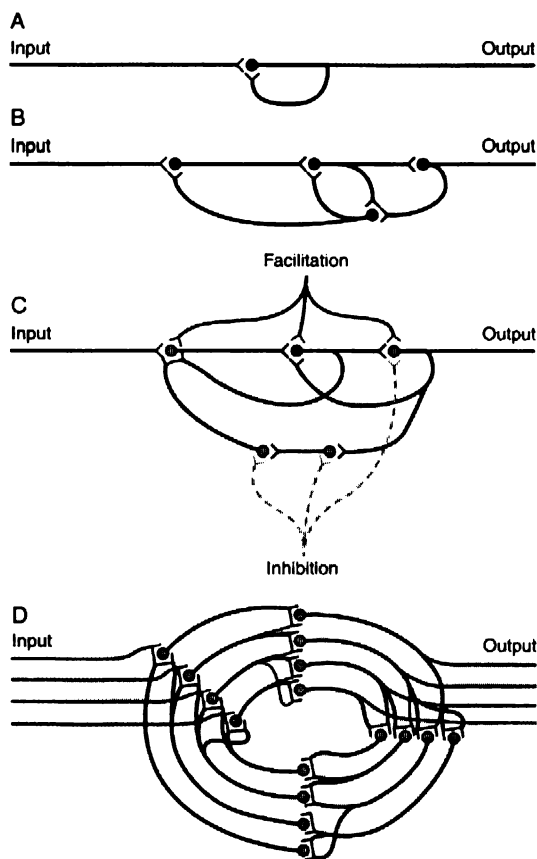
چندین نوع مختلف ممکن مدارهای نوسانی در شکل ۱۴-۴۶ تصویر شده‌اند. ساده‌ترین مدار نوسانی مداری است که در شکل A ۱۴-۴۶ نشان داده شده و فقط یک نورون واحد را در بر می‌گیرد. در این مورد، نورون خروجی یک فیبر عصبی جانبی را مجدداً به دندریتها یا جسم خود می‌فرستد تا خود را مجدداً تحریک کند. اگرچه وجود این نوع مدار به اثبات نرسیده، اما به طور ثوریک، به مجرد این که نورون تخلیه می‌شود، استیمولوسهای فیدبکی می‌توانند نورون را برای مدتی طولانی بعد از آن در حال تخلیه نگاه دارند.

شکل B ۱۴-۴۶ چند نورون اضافی را در مدار فیدبکی نشان می‌دهد که تأخیر زمانی بیشتری بین تخلیه اولیه و سیگنال فیدبکی به وجود می‌آورند. شکل C ۱۴-۴۶ سیستم بازهم پیچیده‌تری را نشان می‌دهد که در آن هم فیبرهای تسهیلی و هم فیبرهای مهاری وارد یک مجتمع نوسانی می‌شوند. یک سیگنال تسهیلی شدت و فرکانس نوسان را افزایش می‌دهد در حالی که یک سیگنال مهاری نوسان را تضعیف می‌کند یا متوقف می‌سازد.

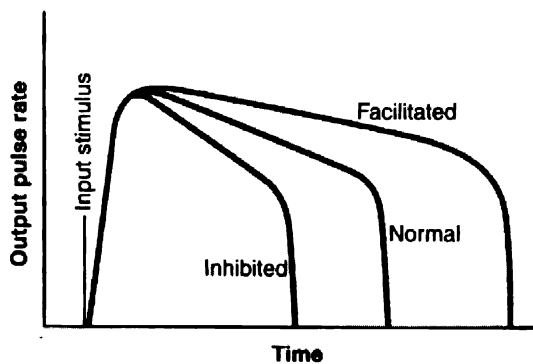
شکل D ۱۴-۴۶ نشان می‌دهد که بیشتر مسیرهای نوسانی از تعدادی فیبرهای عصبی موازی تشکیل شده‌اند و در هر ایستگاه سلولی فیبرلهای انتهایی به طور وسیعی گسترده می‌شوند. در یک چنین سیستمی سیگنال نوسانی کل می‌تواند بسته به تعداد فیبرهای عصبی موازی که در هر لحظه در نوسان شرکت می‌کنند ضعیف یا قوی باشد.

مشخصات طولانی شدن سیگنال از یک مدار نوسانی - شکل ۱۵-۴۶ سیگنالهای خروجی از یک مدار نوسانی را نشان می‌دهد. استیمولوس ورودی فقط کافی است حدود یک میلی‌سکند طول بکشد اما با این وجود خروجی سیستم می‌تواند برای چندین میلی‌سکند یا حتی چندین دقیقه ادامه یابد. این شکل نشان می‌دهد که شدت سیگنال خروجی معمولاً در ابتدای نوسان تا یک حد بالا افزایش می‌یابد و سپس تا یک حد بحرانی کاهش پیدا می‌کند و در این حد ناگهان به طور کامل قطع می‌شود. علت این قطع ناگهانی نوسان خستگی محلل‌های تماس سیناپسی در مدار است زیرا خستگی در ورای یک حد بحرانی معین، تحریک نورون بعدی در مدار را به پایتتر از حد آستانه کاهش می‌دهد به طوری که فیدبک مدار ناگهان شکسته می‌شود.

مدت ادامه سیگنال قبل از قطع آن نیز می‌تواند توسط سیگنالهای صادره از قسمت‌های دیگر مغز که مدار را مهار یا



شکل ۱۴ - ۴۶ - مدارهای نوسانی با پیچیدگی فزاینده.



شکل ۱۵ - ۴۶ - طرح سیگنال خروجی از یک مدار نوسانی متعاقب یک استیمولوس ورودی واحد که اثرات مهار و تسهیل را نشان می‌دهد. منحنی سمت راست نمودار تسهیل، منحنی میانی نمودار حالت طبیعی و منحنی سمت چپ نمودار مهار است.

تسهیل می‌کنند کنترل شود. تقریباً همین طرحهای دقیق سیگنالهای خروجی از اعصاب حرکتی تحریک کننده یک عضله که در رفلکس خم کننده دخالت دارند متعاقب تحریک دردناک پا (که در شکل ۱۸-۴۶ نشان داده شده) ثبت شده‌اند.

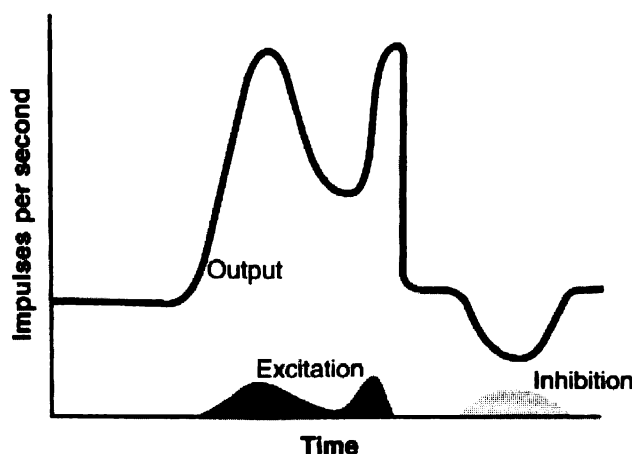
سیگنالهای خروجی مداوم از بعضی مجتمعهای نورونی

پاره‌ای از مدارهای نورونی سیگنالهای خروجی را به طور مداوم حتی بدون سیگنالهای ورودی تحریکی از خود صادر می‌کنند. لاقل دو مکانیسم می‌توانند موجب پیدایش این اثر شوند: (۱) تخلیه نورونی ذاتی مداوم و (۲) سیگنالهای نوسانی مداوم.

تخلیه مداوم ناشی از تحریک پذیری ذاتی نورونها - نورونها مانند سایر بافتهای تحریک‌پذیر در صورتی که سطح پتانسیل تحریکی غشای آنها از یک حد آستانه معین بالاتر می‌رود به طور مکرر تخلیه می‌شوند. پتانسیل غشای بسیاری از نورونها حتی به طور طبیعی آن قدر بالاست که موجب می‌شود این نورونها به طور مداوم ایمپالس از خود صادر کنند. این موضوع بویژه در تعداد زیادی از سلولهای مخچه و در بیشتر نورونهای واسطه‌ای نخاع وجود دارد. فرکانس صدور ایمپالس از این نورونها را می‌توان بوسیله سیگنالهای تسهیلی افزایش و بوسیله سیگنالهای مهاري کاهش داد. سیگنالهای مهاري غالباً می‌توانند فرکانس صدور ایمپالس را به صفر کاهش دهند.

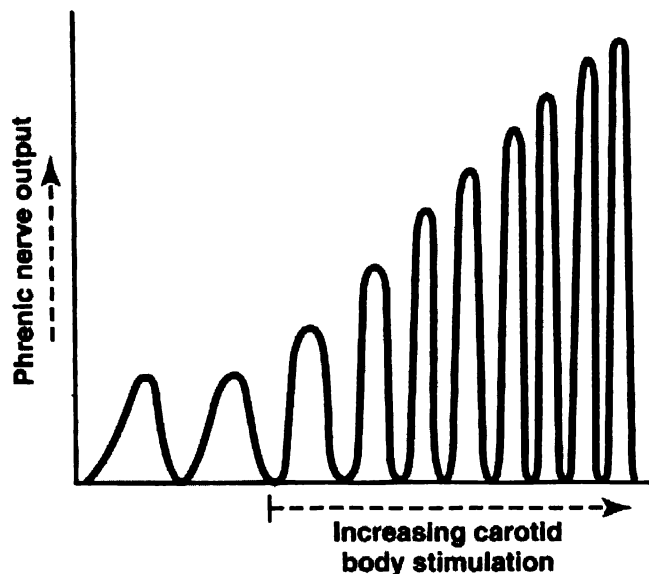
سیگنالهای مداوم صادر شده از مدارهای نوسانی به عنوان وسیله‌ای برای انتقال اطلاعات - یک مدار نوسانی که به اندازه کافی خسته نمی‌شود که از نوسان باز ایستد می‌تواند یک منبع ایمپالسهای مداوم باشد. ایمپالسهای تسهیلی که وارد مجتمع نوسانی می‌شوند می‌توانند سیگنالهای خروجی را زیاد کنند در حالی که ایمپالسهای مهاري می‌توانند سیگنالهای خروجی را کم کرده یا خاموش سازند.

شکل ۱۶-۴۶ یک سیگنال خروجی مداوم را از یک مجتمع نورونی نشان می‌دهد. این مجتمع ممکن است ایمپالسها را به علت تحریک‌پذیری ذاتی نورونها یا در نتیجه نوسان از خود صادر کند. توجه کنید که یک سیگنال ورودی تحریکی سیگنال خروجی را به مقدار زیادی افزایش می‌دهد. در حالی که یک سیگنال ورودی مهاري سیگنال خروجی را به مقدار زیادی کاهش می‌دهد. دانشجویانی که با طرز کار فرستنده‌های رادیویی آشنا هستند متوجه شده‌اند که این امر یک نوع انتقال اطلاعات به روش موج حامل carrier wave است به این معنی که سیگنالهای کنترل کننده تحریکی و مهاري مولد



شکل ۱۶ - ۴۶ - صدور مداوم ایمپالس از یک مدار نوسانی یا از یک مجتمع نورونهای با تخلیه ذاتی. این شکل همچنین اثر سیگنالهای ورودی تحریکی یا مهاري را نشان می‌دهد.

شکل ۱۷ - ۴۶ - ایماپالسهای عصبی
جمع شده خروجی ریتمیک از مرکز
تنفسی که نشان می‌دهد که تحریک
افزایش یابنده جسم کاروتید هم
شدت و هم فرکانس سیگنال عصب
فرنیک و دیا فراگم را افزایش می‌دهد
تا تنفس را افزایش دهد.



سیگنال خروجی نیستند بلکه سطح متغیر شدت آن را کنترل می‌کنند. توجه کنید که این سیستم موج حامل موجب کاهش و همچنین افزایش شدت سیگنال می‌شود در حالی که انواع انتقال اطلاعات را که ما تا این جا شرح دادیم فقط اطلاعات مثبت بوده‌اند نه اطلاعات منفی. این نوع انتقال اطلاعات توسط سیستم عصبی خودمختار برای کنترل اعمالی از قبیل تنوس رگی، تنوس روده، درجه تنگ شدن عنبیه در چشم و تعداد ضربان قلب مورد استفاده قرار می‌گیرد. به این معنی که سیگنال تحریکی عصبی برای هر یک از این اعمال می‌تواند توسط سیگنالهای ورودی فرعی به داخل مسیر نورونی نوسانی کننده افزایش یا کاهش یابد.

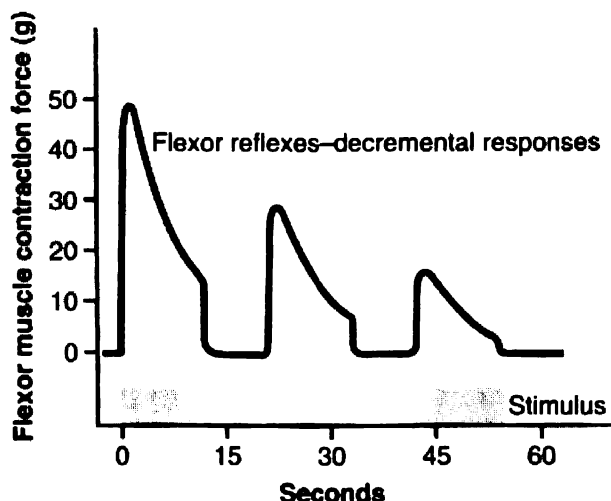
صدور ریتمیک سیگنالها

مدارهای نورونی زیادی سیگنالهای خروجی ریتمیک صادر می‌کنند - به عنوان مثال، یک سیگنال ریتمیک تنفسی از مراکز تنفسی بصل النخاع و پل مغزی سرچشمه می‌گیرد. این سیگنال ریتمیک تنفسی در سراسر زندگی ادامه می‌یابد. سایر سیگنالهای ریتمیک از قبیل سیگنالهایی که موجب حرکت خاراندن بوسیله پای خلفی سگ یا حرکت راه رفتن در یک حیوان می‌شوند نیاز به ارسال استیمولوسهای ورودی به داخل مدارهای مربوطه دارند تا موجب شروع این سیگنالهای ریتمیک شوند. تمام یا تقریباً تمام سیگنالهای ریتمیکی که تاکنون به طور تجربی بررسی شده‌اند ناشی از مدارهای نوسانی یا یک توالی از مدارهای نوسانی پشت سرهم بوده‌اند که سیگنالهای تحریکی یا مهاری را در یک مسیر دایره‌ای از یک مجتمع نورونی به مجتمع دیگر تغذیه می‌کنند.

سیگنالهای تسهیلی یا مهاری نیز می‌توانند دامنه سیگنال خروجی ریتمیک را افزایش یا کاهش دهند. شکل ۱۷-۶۷ به عنوان مثال سیگنال ریتمیک تنفسی را در عصب فرنیک نشان می‌دهد. هنگامی که جسم کاروتید بوسیله کمبود فزاینده اکسیژن شریانی تحریک می‌شود هم فرکانس و هم دامنه سیگنال ریتمیک خروجی به تدریج افزایش می‌یابد.

ناپایداری و پایداری مدارهای نورونی

تقریباً هر قسمتی از مغز چه به طور مستقیم و چه به طور غیر مستقیم با هر قسمت دیگری از مغز مربوط است و این



شکل ۱۸ - ۴۶ - رفلکسهای خم کننده متوالی که خستگی هدایت از طریق مسیر رفلکسی را نشان می دهند.

موضوع یک مشکل جدی را به وجود می آورد. اگر قسمت اول قسمت دوم را تحریک کند، قسمت دوم قسمت سوم را تحریک کند، قسمت سوم قسمت چهارم را تحریک کند و این عمل همین طور ادامه یابد تا این که سرانجام سیگنال مجدداً قسمت اول را تحریک کند، آشکار است که هر سیگنال تحریکی که وارد هر بخشی از مغز شود موجب برقراری یک سیکل مداوم از تحریک مجدد تمام قسمتها خواهد شد. در صورت حدوث چنین امری، مغز در معرض هجوم سیلی از سیگنالهای نوسانی کنترل نشده قرار خواهد گرفت - سیگنالهایی که هیچ نوع اطلاعاتی را انتقال نمی دهند اما با این وجود مدارهای مغز را به کار می گیرند به طوری که هیچ گونه سیگنالهای حامل اطلاعات نمی توانند انتقال داده شوند. یک چنین اثری در جریان حمله های صرع در مناطق وسیعی از مغز به وجود می آید. سیستم عصبی مرکزی چگونه از به وجود آمدن این حالت در تمامی اوقات جلوگیری می کند؟ به نظر می رسد که پاسخ این پرسش در دو مکانیسم پایه باشد که در سراسر سیستم عصبی مرکزی عمل می کنند: (۱) مدارهای مهار و (۲) خستگی سیناپسها.

مدارهای مهار به عنوان مکانیسمی برای پایدار کردن عمل سیستم عصبی

دو نوع از مدارهای مهار در مناطق گسترده ای از مغز به جلوگیری از انتشار بیش از حد سیگنالها کمک می کنند: (۱) مدارهای فیدبکی مهار که از ترمینالهای راه های عصبی مجدداً به نورونهای تحریکی اولیه در همان راه عصبی برمی گردند - این مدارها عملاً در تمام مسیرهای عصبی حسی وجود دارند و یا نورونهای ورودی یا نورونهای واسطه ای را در هنگامی که ترمینالها به میزان بیش از حد تحریک می شوند مهار می کنند، و (۲) پاره ای از مجتمع های نورونی که کنترل مهار کلی روی مناطق گسترده ای از مغز اعمال می کنند - به عنوان مثال، بسیاری از عقده های قاعده ای مغز اثرات مهار در سراسر سیستم کنترل حرکتی اعمال می کنند.

خستگی سیناپسی در سیناپسها به عنوان وسیله ای برای پایدار کردن سیستم عصبی

معنی ساده خستگی سیناپسی این است که هرچه مرحله تحریک طولانیتر و شدیدتر باشد سیگنال به طور پیشرونده ضعیفتر می شود. شکل ۱۸-۴۶ سه منحنی پشت سرهم یک رفلکس خم کننده را در حیوانی نشان می دهد که با

ایجاد درد در کف پنجه‌اش بروز کرده است. در این سه منحنی توجه کنید که شدت انقباض به طور پیشرونده‌ای کم شده یعنی شدت آن کاهش یافته است. قسمت زیادی از این کاهش از خستگی سیناپسها در مدار رفلکس خم کننده ناشی می‌شود. علاوه بر آن، هرچه فاصله بین رفلکسهای خم کننده متوالی کوتاهتر باشد شدت پاسخ رفلکسی بعدی کمتر می‌شود.

تنظیم اوتوماتیک کوتاه مدت حساسیت مسیرهای عصبی توسط مکانیسم خستگی - حال این پدیده خستگی را در مورد مسیرها در مغز انطباق می‌دهیم. مسیرهایی که مورد استفاده بیش از حد قرار می‌گیرند معمولاً خسته می‌شوند و لذا حساسیت آنها کاهش می‌یابد. برعکس، مسیرهایی که کمتر از حد معمول مورد استفاده قرار می‌گیرند استراحت می‌کنند و حساسیت آنها افزایش می‌یابد. به این ترتیب، خستگی و رفع خستگی یک وسیله کوتاه مدت مهم برای تعدیل حساسیت مدارهای مختلف سیستم عصبی را تشکیل می‌دهند و به عمل کردن آنها در محدوده‌ای از حساسیتها که عمل مؤثر آنها را امکانپذیر می‌سازد کمک می‌کنند.

تغییرات درازمدت در حساسیت سیناپسی ناشی از تنظیم کاهشی یا افزایشی اوتوماتیک تعداد رسته‌های سیناپسی - حساسیت‌های درازمدت سیناپسها را می‌توان توسط کاهش دادن تعداد پروتئینهای رسته‌وری در سیناپسها هنگامی که فعالیت بیش از حد وجود دارد و زیاد کردن تعداد رسته‌ورها هنگامی که فعالیت کمتر از حد وجود دارد به طور عظیمی تغییر داد. مکانیسم این عمل به قرار زیر است: پروتئینهای رسته‌وری به طور مداوم بوسیله سیستم رتیکولوم آندوپلاسمیک - دستگاه گلژی ساخته شده و به طور مداوم به داخل غشای سیناپسی نوروئین رسته‌ور گنجانده می‌شوند. اما هرگاه سیناپسها مورد استفاده بیش از حد قرار گیرند به طوری که مقدار بیش از حدی از ماده میانی با پروتئینهای رسته‌وری ترکیب شود بسیاری از این رسته‌ورها به طور دائمی غیرفعال می‌شوند و از غشای سیناپسی حذف می‌گردند.

در واقع جای خوشوقتی است که کاهش یا افزایش تعداد رسته‌ورها و همچنین سایر مکانیسمهای کنترلی برای تنظیم فعالیت سیناپسی به طور مداوم حساسیت را در هر مدار تقریباً به طور دقیق در حد مورد نیاز برای عمل مناسب آن تنظیم می‌کنند. برای لحظه‌ای فکر کنید که اگر قرار بود حساسیت فقط معدودی از این مدارها به طور غیرطبیعی بالا بود چه وضع وخیمی پیش می‌آمد. در این حال انسان به طور تقریباً مداوم انتظار قولنجهای عضلانی، تشنجات، اختلالات روانی، توهمات، فشار عصبی یا سایر اختلالات عصبی را داشت. اما خوشبختانه کنترل‌های اوتوماتیک به طور طبیعی هر بار که مدارها شروع به فعالیت بیش از حد کنند یا بیش از حد تضعیف شوند حساسیت آنها را مجدداً در محدوده قابل کنترل واکنش‌پذیری تنظیم می‌کنند.

فصل ۴۷

حسهای پیکری: ۱ - سازمانبندی عمومی، حسهای تماسی و وضعی

حسهای پیکری مکانیسمهای عصبی هستند که اطلاعات حسی را از سراسر بدن جمع‌آوری می‌کنند. این حسها در مقابل حسهای ویژه قرار دارند که منظور از آنها به طور اختصاصی بینایی، شنوایی، بویایی، چشایی و تعادل است.

تقسیم‌بندی حسهای پیکری

حسهای پیکری را می‌توان به سه نوع فیزیولوژیک تقسیم‌بندی کرد: (۱) حسهای پیکری مکانیکی شامل حسهای تماسی و وضعی که بوسیله جا به جا شدن مکانیکی پاره‌ای از بافتهای بدن تحریک می‌شوند، (۲) حسهای حرارتی که وجود گرما و سرما را تشخیص می‌دهند و (۳) حس درد که بوسیله هر عاملی که به بافتها آسیب برساند فعال می‌گردد. این فصل با حسهای پیکری مکانیکی تماسی و وضعی سروکار دارد و فصل ۴۸ حسهای حرارتی و درد را مورد بحث قرار می‌دهد. حسهای تماسی شامل حسهای لمس، فشار، ارتعاش و قلقلک و حسهای وضعی Position sense شامل حس وضعی استاتیک یا سکونی و حس سرعت حرکت هستند.

سایر تقسیم‌بندیهای حسهای پیکری - حسهای پیکری غالباً با یکدیگر در گروه‌های دیگری به ترتیب زیر قرار داده می‌شوند.

حسهای خارجی یا اکستروپتئو exteroceptive حسهای مربوط به سطح بدن هستند. حسهای پروپریوسپتئو proprioceptive حسهایی هستند که با حالت فیزیکی بدن سروکار دارند و عبارتند از: حسهای وضعی، حسهای وتیری و عضلانی، حس فشار از کف پا، و حتی حس تعادل (که عموماً به جای یکی از حسهای پیکری جزء حسهای ویژه در نظر گرفته می‌شود).

حسهای احشایی visceral حسهای مربوط به احشای بدن هستند. هنگام استعمال این عبارت منظور به طور اختصاصی حسهای مربوط به اندامهای درونی است.

حسهای عمقی حسهایی هستند که از بافتهای عمقی از قبیل نیامها، عضلات و استخوانها می‌آیند. این حسها به طور عمده شامل حسهای فشار عمقی، درد، و ارتعاش هستند.

تشخیص و انتقال حسهای تماسی

روابط متقابل میان حسهای تماسی لمس، فشار و ارتعاش - اگرچه لمس، فشار و ارتعاش غالباً به صورت

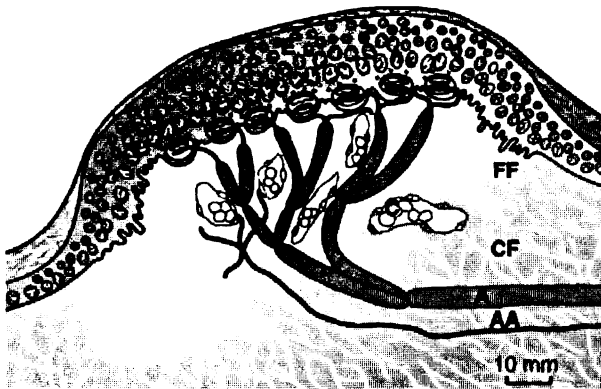
احساسهای جداگانه تقسیم‌بندی می‌شوند همگی آنها بوسیله همان انواع گیرنده‌ها گرفته می‌شوند. سه اختلاف عمده میان آنها وجود دارد: (۱) احساس لمس عموماً ناشی از تحریک گیرنده‌های تماسی در پوست یا در بافت‌هایی است که بلافاصله در زیر پوست قرار گرفته‌اند، (۲) احساس فشار عموماً ناشی از تغییر شکل بافت‌های عمقی است، و (۳) احساس ارتعاش ناشی از سیگنال‌های حسی تکراری با فرکانس سریع است اما پاره‌ای از همان انواع گیرنده‌های لمس و فشار مورد استفاده قرار می‌گیرند. **گیرنده‌های تماسی** - لااقل شش نوع کاملاً متفاوت از گیرنده‌های تماسی وجود دارند اما تعداد بیشتری گیرنده مشابه این گیرنده‌ها نیز وجود دارند. پاره‌ای از این گیرنده‌ها در شکل ۱-۴۶ نشان داده شده‌اند و مشخصات ویژه آنها به قرار زیرند.

اولاً، پاره‌ای از انتهای عصبی آزاد که در همه جای پوست و در بسیاری از بافت‌های دیگر یافت می‌شوند می‌توانند لمس و فشار را تشخیص دهند. به عنوان مثال، حتی تماس مختصر یک جسم خارجی با قرنیه چشم که محتوی نوع دیگری گیرنده به غیر از انتهای عصبی آزاد نیست می‌تواند احساس لمس و فشار را تولید کند. ثانیاً، یک گیرنده لمسی با حساسیت ویژه، جسم مایسنر است (شکل ۱-۴۶) که یک انتهای عصبی کپسول‌دار دراز یک فیبر عصبی قطور میلین‌دار حسی (A بتا) است. در داخل این کپسول تعداد زیادی رشته‌های عصبی انتهایی منشعب شونده وجود دارد. این گیرنده‌ها در نواحی بدون موی پوست وجود داشته و مخصوصاً در نوک انگشتان، لب‌ها و مناطقی دیگر بدن که قدرت شخص برای تمیز مشخصات فضایی احساس‌های لمسی در آنها تکامل زیادی پیدا کرده است به فراوانی یافت می‌شوند. اجسام مایسنر در ظرف جزیی از یک ثانیه بعد از این که تحریک شدند تطابق پیدا می‌کنند و این بدان معنی است که این گیرنده‌ها مخصوصاً نسبت به حرکت اشیاء روی سطح پوست و همچنین نسبت به ارتعاشات با فرکانس کم حساس هستند.

ثالثاً، نوک انگشتان و سایر مناطقی که محتوی تعداد زیادی اجسام مایسنر هستند محتوی تعداد زیادی گیرنده‌های تماسی با انتهای متسع شده نیز هستند که یک نوع آن دیسک‌های مرکب است که در شکل ۱-۴۷ نشان داده شده است. قسمت‌های مودار پوست نیز با وجود این که تقریباً فاقد اجسام مایسنر هستند تعداد متوسطی گیرنده‌های با انتهای متسع شده دارند. این گیرنده‌ها از این نظر با اجسام مایسنر تفاوت دارند که یک سیگنال ابتدایی قوی اما با تطابق نسبی صادر کرده و سپس به صدور یک سیگنال ضعیف‌تر که به آهستگی تطابق پیدا می‌کند ادامه می‌دهند. بنابراین، این گیرنده‌ها احتمالاً مسؤول تولید سیگنال‌های پایداری هستند که به شخص امکان می‌دهند تا تماس مداوم اشیاء را با سطح پوست تشخیص دهد. دیسک‌های مرکب غالباً با یکدیگر جمع شده و در یک اندام گیرنده واحد موسوم به گیرنده گنبدی ایگو Iggo قرار می‌گیرند که همان طور که در شکل ۱-۴۷ نیز نشان داده شده در جهت رو به بالا در سطح زیرین اپیتلیوم پوست برآمدگی پیدا می‌کنند. این موضوع سبب می‌شود که اپیتلیوم در این نقطه به طرف خارج برآمدگی پیدا کرده و یک گنبد ایجاد کند و یک رستپور فوق‌العاده حساس به وجود می‌آورد. همچنین توجه کنید تمام این گروه از دیسک‌های مرکب از یک فیبر عصبی قطور میلین‌دار (نوع A - بتا) عصب می‌گیرد. این گیرنده‌ها همراه با جسم مایسنر که در بالا شرح داده شد نقش فوق‌العاده مهمی در لوکالیزه کردن احساس‌های تماسی به نواحی ویژه سطح بدن و نیز در تعیین بافت Texture چیزی که لمس می‌شود بازی می‌کنند.

رابعاً، حرکت خفیف هر موئی روی بدن فیبر عصبی احاطه کننده قاعده آن را تحریک می‌کند. به این ترتیب، هر مو و فیبر عصبی قاعده آن که اندام انتهایی مو hair end - organ نامیده می‌شود نیز یک گیرنده لمسی است. این گیرنده به سرعت تطابق پیدا می‌کند و بنابراین، مانند اجسام مایسنر به طور عمده (الف) حرکت اشیاء روی سطح بدن یا (ب) تماس ابتدایی با بدن را تشخیص می‌دهد.

خامساً، در لایه‌های عمقی پوست و همچنین در بافت‌های عمقی درونی بدن تعداد زیادی اندام‌های انتهایی رافینی قرار



شکل ۱ - ۴۷ - گیرنده گنبدی ایگو.
به تعداد زیاد دیسکهای مرکب که از
یک فیبر میلین دار قطور عصب
می‌گیرند و به طور محکم در سطح
زیرین اپیتلیوم قرار گرفته‌اند توجه
کنید.

گرفته‌اند که همان طور که در شکل ۱-۴۶ در فصل گذشته نشان داده شده، انتهای کپسول‌دار چند شاخه‌ای هستند. این انتهای تطابق بسیار اندکی دارند و بنابراین برای علامت دادن حالت مداوم تغییر شکل بافت‌های عمقی از قبیل سیگنال‌های لمسی شدید و مداوم و سیگنال‌های فشار اهمیت دارند. این گیرنده‌ها در کپسول‌های مفصلی نیز یافت شده و به علامت دادن درجه چرخش مفاصل کمک می‌کنند.

سادساً، اجسام پاچینی که به تفصیل در فصل ۴۶ شرح داده شدند بلافاصله در زیر پوست و همچنین به طور عمقی بافت‌های نیامی بدن قرار گرفته‌اند. اجسام پاچینی فقط توسط فشرده شدن موضعی سریع بافت‌ها تحریک می‌شوند زیرا این گیرنده‌ها در چند صدم ثانیه تطابق می‌یابند و بنابراین، برای تشخیص ارتعاش بافت یا تغییرات سریع دیگر در حالت مکانیکی بافت‌ها اهمیت ویژه‌ای دارند.

انتقال احساس‌های تماسی در فیبرهای عصبی محیطی - تقریباً تمام گیرنده‌های حسی تخصص عمل یافته از قبیل اجسام مایسنر، گیرنده‌های گنبدی ایگو، گیرنده‌های مو، اجسام پاچینی و انتهای رافینی سیگنال‌های خود را از طریق فیبرهای عصبی نوع A- بتا که دارای سرعت هدایت ۳۰ تا ۷۰ متر در ثانیه هستند انتقال می‌دهند. برعکس، گیرنده‌های تماسی با انتهای عصبی آزاد سیگنال‌های خود را به طور عمده از طریق فیبرهای کوچک میلین دار نوع A- دلتا که دارای سرعت هدایت ۵ تا ۳۰ متر در ثانیه هستند ارسال می‌کنند.

پاره‌ای از انتهای عصبی آزاد تماسی سیگنال‌های خود را از طریق فیبرهای بدون میلین C با سرعت جزیی از یک متر تا دو متر در ثانیه انتقال می‌دهند و این گیرنده‌ها سیگنال‌ها را به نخاع و قسمت تحتانی تنه مغزی می‌فرستند و احتمالاً به طور عمده مربوط به حس قفلک هستند.

انواع دقیق‌تر سیگنال‌های حسی - سیگنال‌هایی که به تعیین محل دقیق تحریک روی پوست، تعیین تغییرات بسیار خفیف در شدت، یا تغییرات سریع در شدت سیگنال حسی کمک می‌کنند - همگی در فیبرهای عصبی حسی با هدایت سریع‌تر انتقال می‌یابند. برعکس، دیگر، انواع خام‌تر سیگنال‌ها از قبیل حس فشار خام و حس لمس بدون تعیین محل دقیق تحریک و بویژه قفلک از طریق فیبرهای عصبی بسیار کوچک‌تر آهسته‌تر یعنی فیبرهایی که نیاز به فضای کمتری از فیبرهای سریع‌تر در تنه عصبی دارند انتقال می‌یابند.

تشخیص ارتعاش

تمام گیرنده‌های تماسی مختلف در تشخیص ارتعاش دخالت دارند اگرچه گیرنده‌های مختلف ارتعاشات با

فرکانسهای متفاوت را تشخیص می دهند. اجسام پاچینی می توانند ارتعاشاتی تا ۳۰ تا ۸۰۰ سیکل در ثانیه را تمیز دهند زیرا با سرعت فوق العاده زیادی به تغییر شکلهای سریع و بسیار اندک بافتها پاسخ می دهند و سیگنالهای خود را نیز از طریق فیبرهای عصبی A- بتا انتقال می دهند که قادر به انتقال بیش از هزار ایمپالس در ثانیه هستند. ارتعاشات با فرکانسهای پایین از ۲ تا ۸۰ سیکل در ثانیه، برعکس، گیرنده های دیگر و بویژه اجسام مایسنر را تحریک می کنند که دارای تطابق آهسته تری از اجسام پاچینی هستند.

تشخیص قلقلک و خارش توسط انتهای عصبی آزاد مکانوسپتو

تجربیات نوروفیزیولوژیک وجود گیرنده های مکانیکی از نوع انتهای عصبی آزاد بسیار حساس با تطابق سریع را نشان داده اند که فقط موجب احساس قلقلک و خارش می شوند. علاوه بر آن، این انتهای عصبی تقریباً به طور انحصاری در لایه های سطحی پوست یافت می شوند که تنها بافتی است که می توان در آن احساس قلقلک و خارش ایجاد کرد. احساس قلقلک و خارش توسط فیبرهای بدون میلین بسیار باریک نوع C انتقال می یابد که مشابه با فیبرهای عصبی هستند که درد نوع سوزشی آهسته را انتقال می دهند.

هدف احساس خارش ظاهراً معطوف کردن توجه شخص به استیمولوسهای خفیف سطحی از قبیل خزیدن یک کک روی پوست یا یک مگس در شروع نیش زدن است و آن گاه سیگنالهای تولید شده رفلکس خاراندن پوست یا اعمال دیگری را تحریک می کنند که میزبان را از عامل تحریک کننده رهایی می بخشد. خارش موقعی می تواند توسط خاراندن تسکین یابد که خاراندن بتواند عامل محرک را حذف کند یا خاراندن به اندازه کافی قوی باشد که درد ایجاد کند. معتقدند که سیگنالهای درد در نخاع بوسیله روند مهار جانبی که در فصل ۴۸ شرح داده شده سیگنالهای خارش را سرکوب می کنند.

مسیرهای حسی برای انتقال سیگنالهای پیکری به داخل سیستم عصبی مرکزی

تقریباً تمام اطلاعات حسی از قطعات پیکری بدن از طریق ریشه های خلفی اعصاب نخاعی وارد نخاع می شود. سیگنالهای حسی از نقطه ورود به نخاع تا مغز از طریق یکی از دو مسیر حسی حمل می شوند: (۱) سیستم ستون خلفی - لمنیسکوس میانی و (۲) سیستم قدامی جانبی. این دو سیستم مجدداً به طور نسبی در سطح تالاموس به هم می رسند. سیستم ستون خلفی - لمنیسکوس میانی همان طور که از نامش برمی آید سیگنالها را به طور عمده در ستونهای خلفی نخاع و سپس بعد از سیناپس دادن و رفتن به طرف مقابل در بصل نخاع در جهت رو به بالا از راه لمنیسکوس میانی از طریق تنه مغزی به تالاموس حمل می کند.

برعکس، سیگنالهای سیستم قدامی جانبی بلافاصله بعد از آن که ابتدا از راه ریشه های خلفی نخاعی وارد نخاع می شوند در شاخهای خلفی ماده خاکستری نخاع سیناپس می دهند، سپس به طرف مقابل نخاع می روند و از طریق ستونهای ماده سفید قدامی و جانبی نخاع صعود می کنند و در تمام سطوح قسمت پایین تنه مغزی و در تالاموس ختم می شوند. سیستم ستون خلفی - لمنیسکوسی از فیبرهای عصبی قطور میلین دار تشکیل شده که سیگنالها را با سرعت ۳۰ تا ۱۱۰ متر در ثانیه به مغز انتقال می دهند در حالی که سیستم قدامی جانبی از فیبرهای میلین دار کوچکتر تشکیل شده که ایمپالسها را با سرعت چند متر تا ۴۰ متر در ثانیه انتقال می دهند.

اختلاف دیگر بین این دو سیستم آن است که سیستم ستون خلفی - لمنیسکوس میانی دارای درجه تکامل بسیار زیادی از نظر وضع قرار گرفتن فضایی فیبرهای عصبی نسبت به منشاء آنها در بدن است در حالی که سیستم قدامی جانبی دارای درجه تکامل بسیار کمتری از نظر وضع قرار گرفتن فضایی فیبرها است. این اختلافات موجود بین این دو سیستم بلافاصله نوع اطلاعات حسی که می توانند از راه این دو مسیر انتقال داده شوند را مشخص می سازند. به این معنی که

اطلاعات حسی که بایستی به طور سریع و با فیدلیته زمانی و فضایی انتقال داده شوند به طور عمده از طریق ستون خلفی - لمنیسکوس میانی ارسال می گردند در حالی که آن دسته از اطلاعات حسی که نیاز به انتقال سریع یا فیدلیته فضایی زیادی ندارند به طور عمده از طریق سیستم قدامی جانبی ارسال می شوند.

سیستم قدامی جانبی دارای قابلیت ویژه ای است که سیستم ستون خلفی فاقد آن است: قابلیت انتقال یک طیف وسیع از مودالیت های حسی - درد، گرما، سرما و احساس های تماسی خام - که بیشتر آنها به تفصیل در فصل ۴۸ شرح داده خواهند شد. سیستم ستون خلفی فقط محدود به انواع دقیق تر حس های مکانیکی است.

اکنون با در نظر داشتن این تفکیک می توانیم انواع حس هایی را که در این دو سیستم انتقال می یابند فهرست وار ذکر کنیم.

سیستم ستون خلفی - لمنیسکوس میانی

- ۱- حس های لمسی که نیاز به درجه زیادی از تعیین محل دقیق نقطه تحریک دارند
- ۲- حس های لمسی که نیاز به انتقال اختلافات بسیار ظریف از نظر شدت تحریک دارند
- ۳- حس های فازی که از قبیل احساس های ارتعاشی
- ۴- حس هایی که حرکت اجسام روی پوست را علامت می دهند
- ۵- حس های وضعی از مفاصل
- ۶- حس های فشاری که با درجات ظریف قضاوت دقیق در مورد شدت فشار ارتباط دارند

سیستم قدامی جانبی

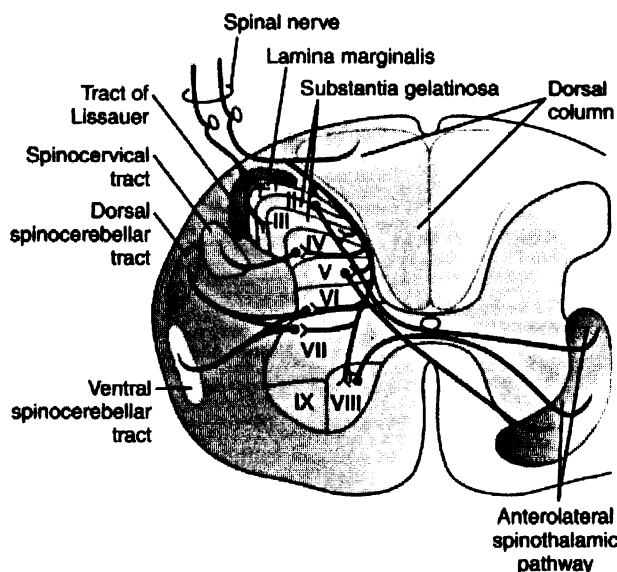
- ۱- درد
- ۲- حس های حرارتی شامل احساس گرما و احساس سرما
- ۳- حس های لمس و فشار خام که دارای قابلیت ضعیفی از نظر تعیین نقطه تحریک روی سطح بدن هستند
- ۴- حس های قفلک و خارش
- ۵- حس های جنسی

انتقال در سیستم ستون خلفی - لمنیسکوس میانی

تشریح سیستم ستون خلفی - لمنیسکوس میانی

فیبرهای میلین دار قطور از گیرنده های مکانیکی تخصص عمل یافته پس از ورود به نخاع از طریق ریشه های خلفی اعصاب نخاعی، تقریباً بلافاصله تقسیم شده و یک شاخه میانی و یک شاخه جانبی تشکیل می دهند که در شکل ۲-۴۷ توسط فیبر سمت راست که از طریق ریشه خلفی نخاع وارد شده نشان داده شده است. شاخه میانی در ستون خلفی ابتدا به طرف وسط و سپس به طرف بالا می چرخد و از طریق مسیر ستون خلفی در تمامی مسیر تا مغز پیش می رود.

شاخه جانبی وارد شاخ خلفی ماده خاکستری نخاع شده و به دفعات زیاد تقسیم می شود و ترمینالهایی تشکیل می دهد که با نورونهای موضعی در قسمتهای بینابینی و قدامی ماده خاکستری نخاع سیناپس می دهند. این نورونهای موضعی به نوبه خود سه عمل را انجام می دهند: (۱) بخش عمده ای از آنها فیبرهایی از خود خارج می کنند که وارد ستونهای خلفی نخاع می شوند و سپس به طرف بالا به مغز سیر می کنند. (۲) بسیاری از فیبرها بسیار کوتاه بوده و به طور موضعی در ماده خاکستری نخاع ختم می شوند و موجب تولید رفلکسهای نخاعی موضعی می شوند که در فصل ۵۴ شرح داده خواهند شد.



شکل ۲- ۴۷ - مقطع نخاع که تشریح
ماده خاکستری نخاع و راه‌های حسی
صعودی در ستونهای سفید نخاع را
نشان می‌دهد.

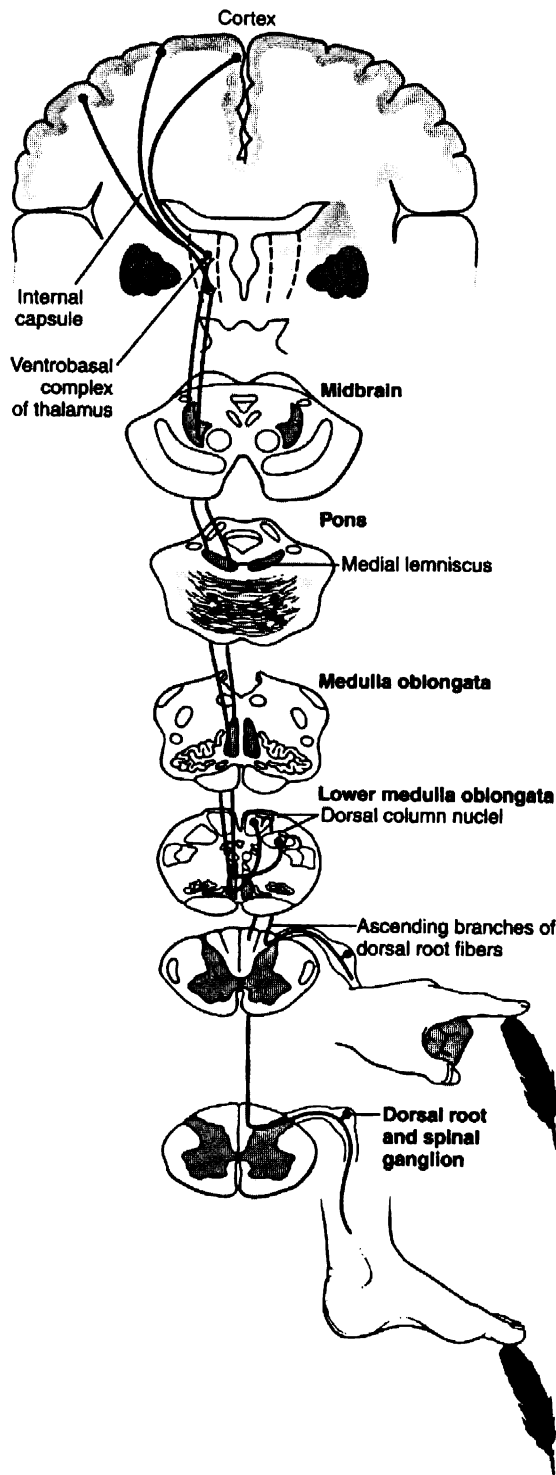
(۳) سایر فیبرها راه نخاعی - مخچه‌ای را تشکیل می‌دهند که در فصل ۵۶ در رابطه با عمل مخچه شرح داده خواهند شد.
مسیر ستون خلفی - لمنیسکوس میانی - در شکل ۳-۴۷ توجه کنید که فیبرهای عصبی که وارد ستونهای خلفی می‌شوند بدون انقطاع تا بصل النخاع پیش می‌روند و در آن جا در هسته‌های ستون خلفی (هسته‌های cuneate و gracile) سیناپس می‌دهند. از این هسته‌ها، نورونهای درجه دوم بلافاصله از خط وسط گذشته و به طرف مقابل تنه مغزی می‌روند و سپس از طریق لمنیسکوسهای میانی تا تالاموس بالا می‌روند. در هنگام عبور از تنه مغزی، فیبرهای اضافی از هسته‌های حسی عصب سه قلو به لمنیسکوس میانی ملحق می‌شوند. این فیبرها همان اعمال حسی را برای سر انجام می‌دهند که فیبرهای ستون خلفی برای بدن انجام می‌دهند.

در تالاموس، فیبرهای لمنیسکوس میانی در ناحیه تالاموسی رله کننده سیگنالهای حسی موسوم به کمپلکس یا مجموعه شکمی - قاعده‌ای را تشکیل می‌دهند. از مجموعه شکمی - قاعده‌ای، فیبرهای عصبی درجه سوم همان طور که در شکل ۴-۴۷ نشان داده شده، به طور عمده به شکنج خلف مرکزی قشر مغز که ناحیه حسی پیکری I نامیده می‌شود می‌روند (شکل ۶-۴۷ نشان می‌دهد که این فیبرها به ناحیه کوچکی در قشر گیجگاهی جانبی موسوم به ناحیه حسی پیکری II نیز می‌روند).

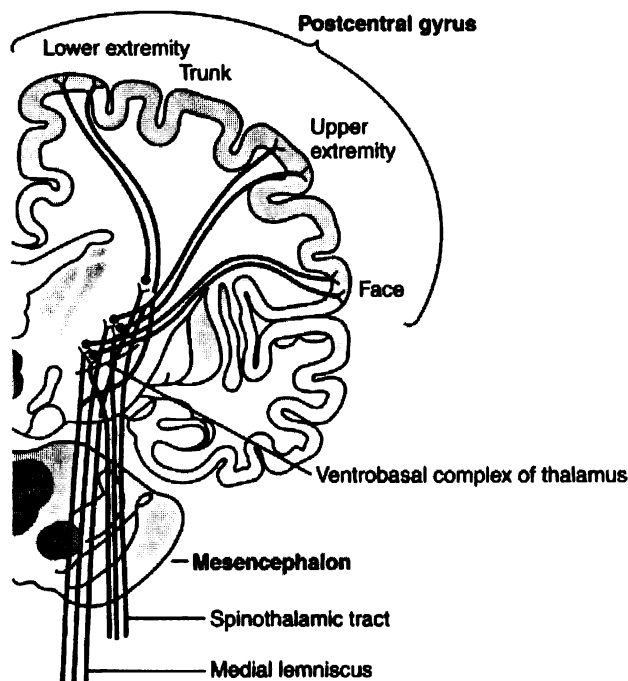
وضع قرار گرفتن فضایی فیبرهای عصبی در سیستم ستون خلفی - لمنیسکوس میانی

یکی از صفات متمایز کننده سیستم ستون خلفی - لمنیسکوس میانی وضع قرار گرفتن فضایی مشخص فیبرهای مربوط به هر یک از قسمتهای انفرادی بدن است که در سراسر مسیر حفظ می‌گردد. به عنوان مثال، در ستونهای خلفی نخاع فیبرهای مربوط به قسمتهای پایین بدن به طرف مرکز نخاع قرار می‌گیرند در حالی که فیبرهایی که به تدریج در سطح قطعات بالاتر وارد نخاع می‌شوند لایه‌های پشت سرهمی در طرف خارج تشکیل می‌دهند.

این وضع قرار گرفتن مشخص فضایی کماکان در تالاموس حفظ می‌شود به این معنی که انتهای تحتانی بدن در جانبیترین قسمتهای مجموعه شکمی قاعده‌ای و سر و صورت در قسمت میانی این مجموعه تصویر می‌گردند. به علت تقاطع



شکل ۳ - ۴۷ - راه ستون خلفی -
لمنيسكوس میانی برای انتقال انواع
دقیق سیگنالهای تماسی.



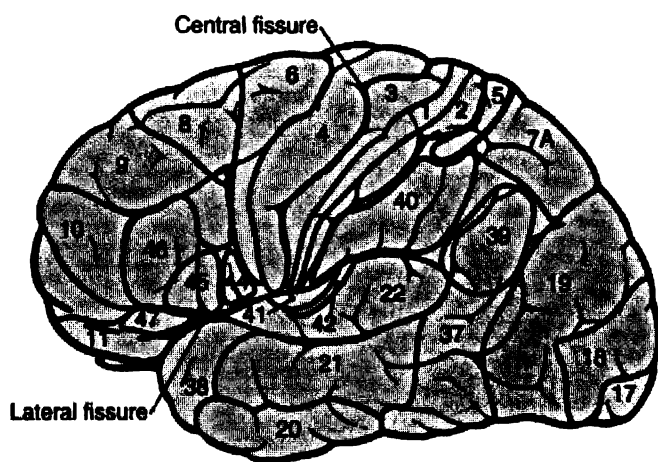
شکل ۴ - ۴۷ - تصویر شدن سیستم
ستون خلفی - لمبیکوس میانی از
تالاموس به قشر حسی پیکری.

لمبیکوسهای میانی در بصل النخاع، نیمه چپ بدن در طرف راست تالاموس و نیمه راست بدن در طرف چپ تالاموس تصویر می‌شوند.

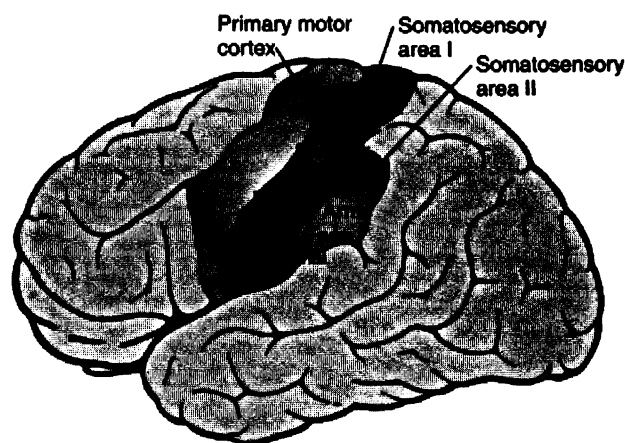
قشر حسی پیکری

قبل از شرح نقش مغز در ادراک حسهای پیکری لازم است که نواحی مختلف قشر مغز مشخص شوند. شکل ۵-۴۷ نقشه قشر مغز انسان است که نشان می‌دهد که به حدود ۵۰ ناحیه مجزا موسوم به نواحی برودمن Brodmann براساس اختلافات ساختار بافتی تقسیم شده است. این نقشه اهمیت دارد زیرا نواحی شماره گذاری شده آن عملاً توسط تمام نوروفیزیولوژیستها و نورولوژیستها برای رجوع دادن به نواحی عملی مختلف مغز انسان مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این شکل به شیار بزرگ مرکزی (سولکوس مرکزی) توجه کنید که به طور افقی در عرض مغز کشیده شده است. به طور کلی، سیگنالهای حسی از تمام انواع مودالیتیه‌های حسی در قشر مغز در عقب شیار مرکزی ختم می‌شوند. به طور کلی، نیمه قدامی لوب آهیانه‌ای تقریباً به طور کامل با درک و تفسیر سیگنالهای حسی پیکری و نیمه خلفی آن با سطوح باز هم بالاتر تفسیر سروکار دارد.

سیگنالهای بینایی در لوب پس سری، و سیگنالهای شنوایی در لوب گیجگاهی ختم می‌شوند. برعکس، بخشی از قشر مغز در جلوی شیار مرکزی که نیمه خلفی لوب پیشانی را تشکیل می‌دهد تقریباً به طور کامل وقف کنترل عضلات و حرکات بدن شده است. سهم عمده‌ای از این کنترل حرکتی در پاسخ به سیگنالهای دریافتی از بخشهای حسی قشر مغز انجام می‌شود که قشر حرکتی را در مورد وضعها و حرکات قسمتهای مختلف بدن آگاه می‌سازند.



شکل ۵ - ۴۷ - نواحی مجزای ساختاری موسوم به نواحی برودمن قشر مغز انسان. بویژه به نواحی ۱، ۲ و ۳ که ناحیه حسی پیکری اولیه را تشکیل می‌دهند و نواحی ۵ و ۷ که ناحیه ارتباطی حسی پیکری را تشکیل می‌دهند توجه کنید.

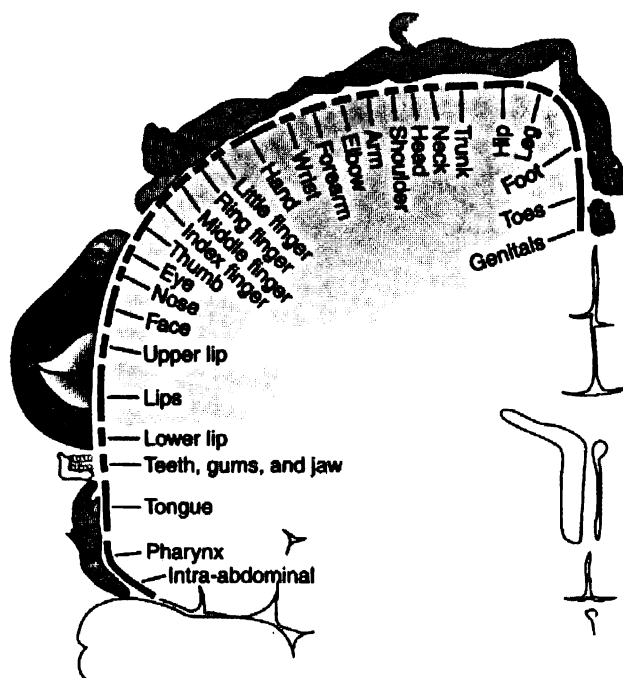


شکل ۶ - ۴۷ - دو ناحیه قشری حسی پیکری یعنی نواحی حسی پیکری I و II

نواحی حسی پیکری I و II - شکل ۶-۴۷ دو ناحیه حسی جداگانه در لوب آهیانه‌ای قدامی موسوم به ناحیه حسی پیکری I و ناحیه حسی پیکری II را نشان می‌دهد. دلیل این تقسیم به دو ناحیه آن است که یک جهت قرار گرفتن فضایی متمایز و جداگانه از قسمت‌های مختلف بدن در هر یک از این دو ناحیه تشکیل می‌شود. اما ناحیه حسی پیکری I به قدری وسیعتر و به قدری مهمتر از ناحیه پیکری II است که در اصطلاح عامه، عبارت «قشر حسی پیکری» تقریباً همیشه به معنی ناحیه I است.

ناحیه حسی پیکری I دارای یک درجه بالای لوکالیزاسیون قسمت‌های مختلف بدن است که توسط اسامی عملاً تمام قسمت‌های بدن در شکل ۴۷-۶ نشان داده شده است. برعکس، لوکالیزاسیون در ناحیه حسی پیکری II ناچیز است اگرچه به طور تقریبی صورت در قسمت قدامی، دست‌ها در قسمت مرکزی و پاها در قسمت خلفی تصویر شده‌اند.

شکل ۷ - ۴۷ - تصویر شدن
قسمتهای مختلف بدن در ناحیه
حسی پیکری I در قشر مغز.

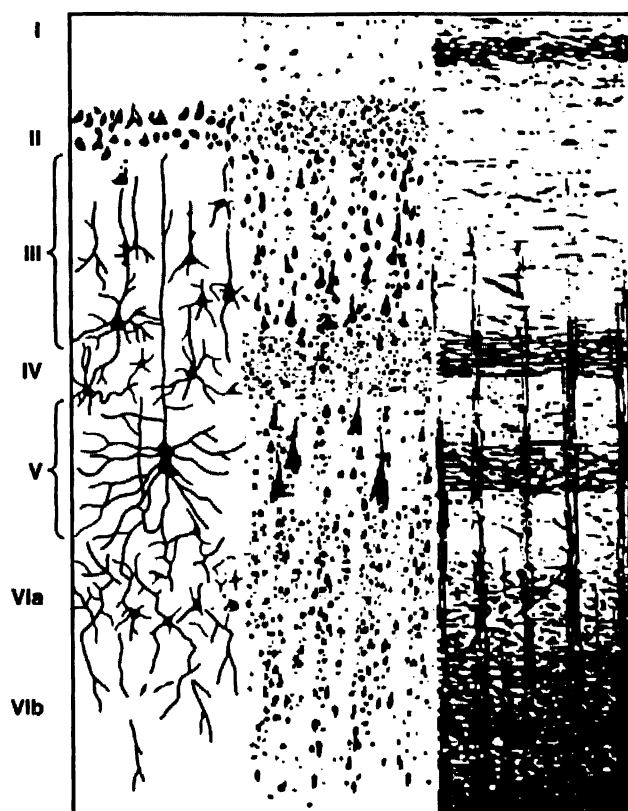


اطلاعات کمی درباره عمل ناحیه حسی پیکری II معلوم شده است. معلوم شده که بعضی سیگنالها از تنه مغزی وارد این ناحیه می شوند که در جهت رو به بالا از کناره های بدن انتقال می یابند. علاون بر آن، سیگنالهای متعددی به طور ثانویه از ناحیه حسی پیکری I و نیز از سایر نواحی حسی مغز و حتی از نواحی بینایی و شنوایی می آیند. فیبرهای ورودی از ناحیه حسی پیکری I برای عمل ناحیه حسی پیکری II مورد نیازند. اما خارج کردن بخشهایی از ناحیه حسی پیکری II اثر آشکاری روی پاسخ نورونها در ناحیه حسی I ندارد. به این ترتیب، قسمت زیادی از آنچه ما مورد حس پیکری می دانیم به نظر می رسد که توسط اعمال ناحیه حسی پیکری I قابل توجیه باشد.

جهت قرار گرفتن فضایی سیگنالهای قسمتهای مختلف بدن در ناحیه حسی پیکری I - ناحیه حسی پیکری I بلافاصله در عقب شیار مرکزی واقع شده که در شکنج خلف مرکزی قشر مغز انسان (در نواحی ۳، ۱، ۲ برودمن) قرار گرفته است.

شکل ۷-۴۷ مقطعی از مغز در در سطح شکنج خلف مرکزی تصویر کرده و تصویر شدن قسمتهای مختلف بدن در مناطق جداگانه ناحیه حسی پیکری I را نشان می دهد. اما توجه کنید که هر طرف قشر مغز اطلاعات حسی را به طور تقریباً انحصاری از نیمه مخالف بدن دریافت می کند.

پاره ای از مناطق بدن بوسیله نواحی بزرگی از قشر حسی نشان داده می شوند. لبها بزرگترین ناحیه را اشغال می کنند و بعد از آنها صورت و انگشت شست دست قرار دارند در حالی که سراسر تنه و قسمتهای تحتانی بدن بوسیله نواحی نسبتاً کوچکی نشان داده می شوند. وسعت این نواحی نسبت مستقیم با تعداد گیرنده های حسی تخصص عمل یافته در هر ناحیه محیطی مربوطه بدن دارد. به عنوان مثال، تعداد زیادی انتهای عصبی تخصص عمل یافته در لبها و شست یافت می شوند در حالی که فقط معدودی گیرنده در پوست تنه وجود دارند.



شکل ۸-۴۷ - ساختار قشر مغز: I -
 لایه مولکولی، II - لایه دانه دار
 خارجی، III - لایه سلولهای هرمی،
 IV - لایه دانه دار داخلی، V - لایه
 سلولهای درشت هرمی و VI - لایه
 سلولهای دوکی شکل یا چند شکلی.

همچنین توجه کنید که سر در جانبترین قسمت ناحیه حسی پیکری I تصویر می شود و بخش تحتانی بدن در قسمت داخلی این ناحیه تصویر می شود.

لایه های قشر حسی پیکری و عمل آنها

قشر مغز محتوی شش لایه از نورونها است که از لایه I در مجاورت سطح مغز شروع شده و به تدریج به طرف عمق تا لایه VI گسترش می یابد که در شکل ۸-۴۷ نشان داده شده است. همان طور که می توان انتظار داشت نورونهای موجود در هر لایه اعمالی متفاوت از لایه های دیگر انجام می دهند. بعضی از این اعمال عبارتند از:

- ۱- سیگنال حسی ورودی در ابتدا لایه نورونی IV را تحریک می کند و آن گاه سیگنال هم به سوی سطح قشر و هم به سوی لایه های عمقی منتشر می شود.

- ۲- لایه های I و II یک جریان ورودی غیر اختصاصی بسیار منتشر را از مراکز پایین مغزی دریافت می کنند که نواحی ویژه ای از قشر مغز را تسهیل می کنند. این سیستم در فصل ۵۷ شرح داده خواهد شد. این جریان ورودی، به طور عمده سطح تحریک پذیری کلی ناحیه تحریک شده مربوطه را کنترل می کند.

- ۳- نورونهای موجود در لایه های II و III آکسونهای خود را به قسمتهای مربوطه از قشر مغز در طرف مخالف مغز از طریق کورکالو می فرستند.

- ۴- نورونهای موجود در لایه های V و VI آکسونهای خود را به قسمتهای عمیقتر سیستم عصبی می فرستند.

نورونهای موجود در لایه ۷ عموماً بزرگتر بوده و آکسونهای خود را به نواحی دورتری از قبیل عقده‌های قاعده‌ای، تنه مغزی و نخاع می‌فرستند و در آنجا انتقال سیگنالها را کنترل می‌کنند. از لایه VI تعداد بویژه زیادی از آکسونها به تالاموس می‌روند و سیگنالهایی از قشر مغز می‌آورند که با سیگنالهای حسی که وارد تالاموس می‌شوند واکنش کرده و به کنترل سطح تحریک سیگنالهای حسی ورودی کمک می‌کنند.

قشر حسی پیکری به صورت ستونهای عمودی از نورونها سازمانبندی شده است، هر ستون یک نقطه حسی متفاوت روی بدن را با یک مودالیتة حسی اختصاصی تشخیص می‌دهد

نورونهای قشر حسی پیکری از نظر عملی به صورت ستونهای عمودی مرتب شده‌اند که در تمامی شش لایه قشر مغز گسترش می‌یابند و هر ستون قطری حدود ۰/۳ تا ۰/۵ میلیمتر داشته و محتوی شاید ده هزار جسم نورونی است. هر یک از این ستونها در خدمت یک نوع مودالیتة حسی ویژه هستند. بعضی از این ستونها به رسپتورهای کششی اطراف مفاصل، به تحریک موها، به تحریک نقاط لوکالیزه محدود فشار در سطح پوست و غیره پاسخ می‌دهند. در لایه IV که سیگنالهای ورودی ابتدا در آن جا وارد قشر می‌شوند ستونهای عمودی نورونها تقریباً به طور کاملاً مجزا از یکدیگر عمل می‌کنند. در سایر سطوح ستونها ارتباطات متقابلی به وجود می‌آیند که شروع تجزیه و تحلیل معانی سیگنالهای حسی را امکانپذیر می‌سازند.

در قدامیترین ۵ تا ۱۰ میلیمتر شکنج خلف مرکزی که در عمق شیار مرکزی در ناحیه برودمن ۳a قرار گرفته تعداد بویژه زیادی از ستونهای عمودی به رسپتورهای کششی عضله، وتر یا مفصل پاسخ می‌دهند. سپس بسیاری از سیگنالهای این ستونها به طرف جلو مستقیماً به قشر حرکتی که بلافاصله در جلوی شیار مرکزی قرار دارد می‌روند. این سیگنالها نقش عمده‌ای در کنترل سیگنالهای حرکتی خروجی که توالیهای انقباض عضلانی را فعال می‌کنند بازی می‌کنند.

به تدریج که در قشر حسی پیکری I به طرف عقب می‌رویم ستونهای عمودی بیشتر و بیشتری به رسپتورهای پوستی با تطابق آهسته پاسخ می‌دهند و سپس در قسمت باز هم عقبتر تعداد بیشتری از ستونها نسبت به فشار عمقی حساس هستند. در خلفیترین بخش ناحیه حسی پیکری I، حدود ۶ درصد ستونهای عمودی فقط هنگامی پاسخ می‌دهند که یک استیمولوس در یک جهت خاص روی پوست حرکت کند. این حالت درجه باز هم بالاتری از تفسیر سیگنالهای حسی است و به تدریج که سیگنالها باز هم عقبتر از ناحیه حسی پیکری I به داخل قشر آهیانه‌ای در ناحیه‌ای که ناحیه ارتباطی پیکری نامیده می‌شود و بعداً شرح خواهیم داد گسترش می‌یابند این روند بازهم پیچیده‌تر می‌شود.

اعمال ناحیه حسی پیکری I

برداشتن وسیع و دوطرفه ناحیه حسی پیکری I موجب از بین رفتن انواع قضاوتهای حسی زیر می‌شود:

- ۱- شخص قادر نیست به طور دقیق محل احساسهای متفاوت را در قسمت‌های مختلف بدن تعیین کند اما می‌تواند محل این احساسها را به طور مبهم از قبیل یکی از دستهایش، یک سطح بزرگ از تنه یا یکی از پاهایش مشخص کند. به این ترتیب روشن است که تنه مغزی، تالاموس یا قسمت‌هایی از قشر مغز که تصور می‌شود به طور طبیعی با تشخیص احساسهای پیکری سر و کار ندارند می‌توانند تا حدودی محل احساس را تعیین کنند.
- ۲- شخص قادر به قضاوت درباره درجات دقیق فشار وارد شده به بدنش نیست.
- ۳- شخص قادر به قضاوت در مورد وزن اشیاء نیست.
- ۴- شخص قادر نیست شکل اشیاء را تشخیص دهد. این حالت آستروگنوزی نامیده می‌شود.
- ۵- شخص قادر به قضاوت درباره جنس و بافت مواد نیست زیرا این نوع قضاوت بستگی به احساسهای بسیار

دقیقی دارد که بر اثر حرکت دادن انگشتان روی سطح جسم مورد نظر ایجاد می‌شوند. در فهرست بالا توجه کنید صحبتی در مورد از بین رفتن حس درد و دما نشده است. در غیاب اختصاصی فقط ناحیه حسی پیکری I درک این مودالیت‌های حسی از نظر کیفیت و شدت کماکان حفظ می‌شود اما محل حسهای درد و دما به طور دقیق مشخص نمی‌شود و این امر نشان می‌دهد که تعیین دقیق محل درد و دما به مقدار زیادی بستگی به نقشه توپوگرافیک بدن در ناحیه حسی پیکری I برای تعیین محل دقیق منشاء درد و دما دارد.

نواحی ارتباطی حسی پیکری

نواحی ۵ و ۷ برودمن در قشر مغز که در قشر آهیانه‌ای بلافاصله در عقب ناحیه حسی پیکری I قرار گرفته‌اند (شکل ۷-۴۵) نقشهای مهمی در شناسایی کردن معانی عمیقتر اطلاعات حسی در نواحی حسی پیکری بازی می‌کنند. بنابراین، این نواحی موسوم به نواحی ارتباطی پیکری somatic association areas هستند.

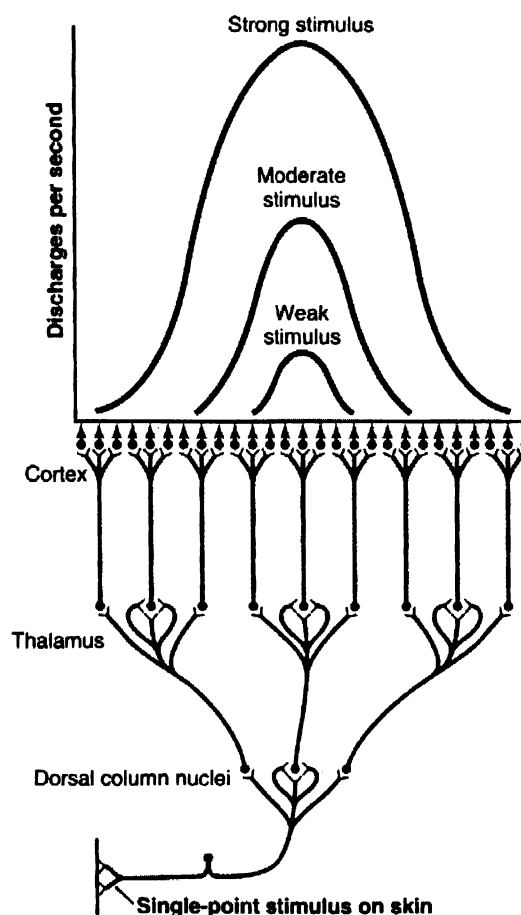
تحریک الکتریکی در ناحیه ارتباطی حسی پیکری می‌تواند گاهی موجب شود که شخص بیدار احساس پیکری پیچیده‌ای، گاهی حتی لمس چیزی از قبیل یک چاقو یا یک توپ را تجربه کند. بنابراین، روشن به نظر می‌رسد که ناحیه ارتباطی حسی پیکری اطلاعات ورودی از نقاط متعدد ناحیه حسی پیکری اولیه را با یکدیگر جمع می‌کند تا معنی آن را روشن سازد. این موضوع با ترتیب تشریحی راه‌های نورونی که وارد ناحیه ارتباطی پیکری می‌شوند نیز مطابقت دارد زیرا این ناحیه سیگنالها را از (۱) ناحیه حسی پیکری I، (۲) هسته‌های شکمی قاعده‌ای تالاموس، (۳) سایر نواحی تالاموس، (۴) قشر بینایی و (۵) قشر شنوایی دریافت می‌کند.

اثر برداشتن ناحیه ارتباطی پیکری - آمورفوسنتز - هنگامی که ناحیه ارتباطی پیکری در یک طرف مغز برداشته می‌شود شخص قدرت خود را برای شناسایی اشیاء و اشکال پیچیده در طرف مخالف بدن از دست می‌دهد. علاوه بر آن، شخص قسمت اعظم حس تشخیص شکل بدن یا قسمتهای بدن خود را در طرف مقابل از دست می‌دهد. در حقیقت شخص به طور عمده از نیمه مخالف بدن خود آگاه نیست یعنی فراموش می‌کند که یک طرف بدن او وجود دارد. بنابراین، شخص غالباً فراموش می‌کند که از آن طرف بدن نیز برای اعمال حرکتی استفاده کند. به همین ترتیب، هنگامی که شخص اشیاء را لمس می‌کند تمایل دارد که فقط یک طرف شیئی را لمس کند و فراموش می‌کند که طرف دیگر حتی وجود دارد. این کمبود حسی پیچیده موسوم به آمورفوسنتز amorphosynthesis یا عدم تشخیص شکل اشیاء است.

مشخصات کلی انتقال و تجزیه و تحلیل سیگنالها در سیستم ستون خلفی - لمنیسکوس میانی

مدار نورونی پایه در سیستم ستون خلفی - لمنیسکوس میانی - قسمت تحتانی شکل ۹-۴۷ سازمان پایه مدار نورونی مسیر ستون خلفی نخاع را تصویر کرده و نشان می‌دهد که در هر مرحله سیناپسی واگرایی به وجود می‌آید. بخش فوقانی شکل نشان می‌دهد که نورونهای قشری که با بیشترین فرکانس تخلیه می‌شوند نورونهای موجود در قسمت مرکزی «میدان» قشری برای هر رسته‌تور مربوطه هستند. به این ترتیب، یک استیمولوس ضعیف فقط موجب می‌شود که مرکزی‌ترین نورونها ایمپالس از خود صادر کنند. یک استیمولوس قویتر موجب می‌شود که نورونهای باز هم بیشتری ایمپالس از خود صادر کنند اما نورونهایی که در مرکز میدان قرار گرفته‌اند کماکان با فرکانس بسیار بیشتری از نورونهای دورتر از مرکز تخلیه می‌شوند.

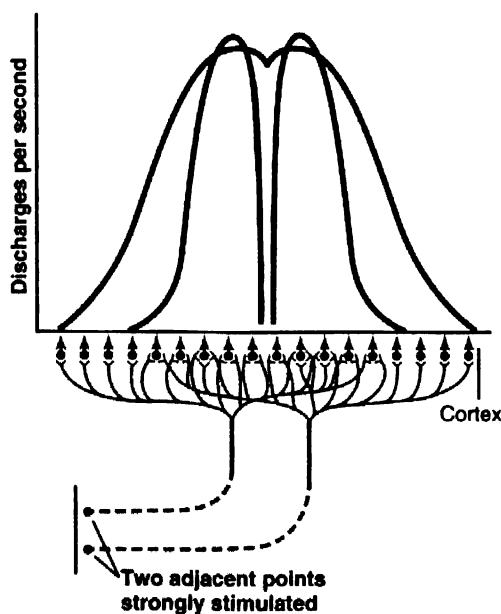
تمیز دو نقطه - روشی که غالباً برای آزمایش قدرت تمیز حسهای تماسی شخص مورد استفاده قرار می‌گیرد تعیین «قدرت تمیز دو نقطه» است. در این آزمایش، دو سوزن به طور سبک به پوست فشار داده می‌شوند و شخص تعیین می‌کند که دو نقطه تحریک یا یک نقطه تحریک احساس می‌شود. در نوک انگشتان، شخص می‌تواند دو نقطه جداگانه را حتی اگر



شکل ۹ - ۴۷ - انتقال سیگنال ناشی
از یک استیمولوس نقطه‌ای به قشر
مغز.

سوزنها به نزدیکی ۱ تا ۲ میلیمتر از یکدیگر باشند تمیز دهد. اما در پشت، سوزنها معمولاً باید ۳۰ تا ۷۰ میلیمتر از یکدیگر دور باشند تا بتوانند به صورت دو نقطه جداگانه احساس شوند. دلیل این اختلاف وجود تعداد متفاوت گیرنده‌های تماسی تخصص عمل یافته در این دو ناحیه است.

شکل ۱۰-۴۷ مکانیسمی را که بوسیله آن مسیر ستون خلفی (و نیز تمام مسیرهای حسی دیگر)، اطلاعات مربوط به تمیز دو نقطه از یکدیگر را انتقال می‌دهند نشان می‌دهد. این شکل دو نقطه مجاور را در سطح پوست نشان می‌دهد که به طور قوی تحریک شده‌اند و همچنین ناحیه قشر حسی پیکری را (که به مقدار زیادی بزرگ شده) نشان می‌دهد که بوسیله سیگنالهای صادره از این دو نقطه تحریک شده پوست تحریک شده است. منحنی بزرگ خارجی طرح فضایی تحریک قشر مغز را در هنگامی نشان می‌دهد که هر دو نقطه پوست به طور همزمان تحریک شده‌اند. توجه کنید که منطقه تحریک حاصله دارای دو قله جداگانه است. این دو قله که بوسیله یک دره از یکدیگر جدا می‌شوند به قشر حسی اجازه می‌دهند تا وجود دو



شکل ۱۰ - ۴۷ - انتقال سیگنالها از دو استیمولوس نقطه‌ای مجاور به قشر مغز. منحنی خارجی نمودار طرح تحریک قشری بدون مهار نواحی اطراف و دو منحنی داخلی نمودار طرح تحریک قشری با مهار نواحی اطراف است.

نقطه تحریک کننده را به جای یک نقطه تمیز دهد. قدرت قشر حسی برای تمیز بین دو نقطه تحریک قویاً تحت تأثیر مکانیسم دیگری به نام مکانیسم مهار جانبی قرار دارد که در قسمت بعدی شرح داده خواهد شد.

اثر مهار جانبی (همچنین موسوم به مهار اطراف) در افزایش دادن درجه کنتراست در طرح فضایی درک شده - در فصل ۴۶ خاطرنشان شد که عملاً هر مسیر حسی در صورت تحریک شدن، به طور همزمان سیگنالهای مهاری جانبی تولید می‌کند. این سیگنالها به اطراف سیگنال تحریکی گسترش یافته و نورونهای مجاور را مهار می‌کنند. به عنوان مثال، یک نورون تحریک شده در یک هسته ستون خلفی را در نظر بگیرید. به غیر از سیگنال تحریکی مرکزی، مسیرهای جانبی کوتاه سیگنالهای مهاری را به نورونهای اطراف انتقال می‌دهند یعنی این سیگنالها از نورونهای واسطه‌ای عبور می‌کنند که یک میانجی مهاری ترشح می‌کنند.

اهمیت مهار جانبی آن است که گسترش جانبی سیگنالهای تحریکی را بلوکه می‌کند و لذا درجه کنتراست در طرح حسی درک شده در قشر مغز را افزایش می‌دهد.

در مورد سیستم ستون خلفی، سیگنالهای مهار جانبی در هر سطح سیناپسی و به عنوان مثال در (۱) هسته‌های ستون خلفی بصل النخاع، (۲) هسته‌های شکمی قاعده‌ای تالاموس و (۳) خود قشر مغز به وجود می‌آیند. در هر یک از این سطوح، مهار جانبی به بلوکه کردن گسترش جانبی سیگنال تحریکی کمک می‌کند. در نتیجه، قله‌های تحریکی به طور مجزا باقی می‌مانند و قسمت زیادی از تحریک منتشر اطراف بلوکه می‌شود. این اثر توسط دو منحنی داخلی در شکل ۱۰-۴۷ نشان داده شده که جدا شدن کامل قله‌ها را در هنگامی نشان می‌دهد که شدت مهار جانبی شدید است.

انتقال احساسهای با تغییر سریع و احساسهای تکرار شونده - سیستم ستون خلفی ارزش خاصی برای آگاه

کردن قشر حسی از شرایط محیطی با تغییر سریع دارد. بر پایه پتانسیلهای عمل ثبت شده، این سیستم می‌تواند سیمولوسهای تغییر یابنده را که در زمانی به اندکی یک چهار صدم ثانیه به وجود می‌آیند تشخیص دهد.

حس ارتعاش - سیگنالهای ارتعاشی به طور سریع تکرار می‌شوند و می‌توان آنها را تا ارتعاش ۷۰۰ سیکل در ثانیه درک کرد. سیگنالهای ارتعاشی با فرکانس بالا از جسمهای پاجینی در پوست و بافتهای عمقی منشاء می‌گیرند اما سیگنالهای با فرکانسهای پایین (در زیر حدود ۲۰۰ سیکل در ثانیه) می‌توانند از جسم مایسنر نیز سرچشمه بگیرند. این سیگنالها فقط در مسیر ستون خلفی انتقال می‌یابند. به این دلیل وارد کردن ارتعاش بوسیله یک دیاپازون به قسمتهای محیطی مختلف بدن یک روش مهم مورد استفاده توسط متخصصین اعصاب جهت آزمایش جامعیت عملی ستونهای خلفی است.

تفسیر شدت استیمولوس حسی

هدف نهایی بیشتر تحریکات حسی آگاه کردن روان psyche از حالت بدن و محیط اطراف آن است. بنابراین، بحث خلاصه‌ای از پاره‌ای از اصول مربوط به انتقال شدت استیمولوس حسی به سطوح بالاتر سیستم عصبی اهمیت دارد. نخستین پرسشی که به فکر می‌رسد آن است که چگونه برای سیستم حسی امکان دارد تجربیات حسی با شدتهای فوق‌العاده متغیر را انتقال دهد؟ به عنوان مثال، سیستم شنوایی می‌تواند ضعیف‌ترین نجوای ممکن را تشخیص دهد اما در عین حال نیز می‌تواند به مفهوم یک صدای انفجاری پی ببرد با وجودی که شدت صوت در این دو مثال می‌تواند به میزان بیش از ده بلیون بار تغییر کرده باشد، چشمها می‌توانند تصاویر بینایی را در نورهایی که شدت آنها تا نیم میلیون بار تغییر می‌کند تشخیص دهند، یا پوست می‌تواند اختلاف فشارهای ده‌هزار تا صد هزار برابر را تشخیص دهد.

برای یک توجیه نسبی این اثرات، شکل ۴-۴۶ در فصل قبل رابطه پتانسیل گیرنده که بوسیله جسم پاجینی تولید می‌شود با شدت استیمولوس را نشان می‌دهد. در شدتهای کم استیمولوس، تغییرات مختصر در شدت استیمولوس، پتانسیل گیرنده را به طور بارزی افزایش می‌دهد در حالی که در شدتهای زیاد استیمولوس، افزایشهای بیشتر پتانسیل گیرنده مختصر هستند. به این ترتیب، جسم پاجینی قادر به سنجیدن صحیح تغییرات فوق‌العاده کوچک در شدت استیمولوس در شدتهای پایین است اما در شدتهای زیاد تغییر در شدت استیمولوس باید بسیار زیادتر باشد تا موجب تولید همان مقدار تغییر در پتانسیل گیرنده شود.

مکانیسم تبدیل‌کننده برای کشف صوت بوسیله حلزون گوش، روش بازم دیگر برای جدا کردن درجات مختلف شدت استیمولوس از یکدیگر را به دست می‌دهد. هنگامی که صوت موجب ارتعاش در یک نقطه خاص روی غشای قاعده‌ای می‌شود، ارتعاش ضعیف فقط آن دسته از سلولهای مؤکدار را که در نقطه حداکثر ارتعاش قرار دارند تحریک می‌کند اما به تدریج که شدت ارتعاش افزایش می‌یابد، سلولهای مؤکدار باز هم بیشتری در هر جهت به دور از نقطه حداکثر ارتعاش نیز تحریک می‌گردند. به این ترتیب، سیگنالهای انتقال یافته از تعداد به تدریج افزایش یابنده‌ای از فیبرهای عصبی مکانیسم دیگری است که توسط آن شدت استیمولوس به سیستم عصبی مرکزی انتقال می‌یابد. این مکانیسم به اضافه اثر مستقیم شدت استیمولوس روی فرکانس صدور ایمپالس در هر فیبر عصبی و همچنین چندین مکانیسم دیگر، به بعضی از سیستمهای حسی امکان می‌دهد تا با امانت قابل قبولی در شدتهایی از استیمولوس که تا میلیونها بار تغییر می‌کند عمل کند.

اهمیت محدوده عظیم درک شدت حسها - اگر به خاطر محدوده عظیم درک شدت حسها که ما می‌توانیم تجربه کنیم نبود، سیستمهای مختلف حسی غالباً در محدوده ناصحیحی عمل می‌کردند. این موضوع توسط کوششهای بیشتر مردم برای تنظیم نور فیلم در یک دور بین بدون استفاده از نور سنسج نشان داده می‌شود. اگر قضاوت شدت نور مستقیماً به خود شخص واگذار شود شخص تقریباً همیشه در روزهای روشن نوریشتی به فیلم می‌دهد و در غروب نور بسیار کمتری به فیلم می‌دهد. با این وجود چشمان همان شخص قادرند با جزییات زیاد اشیای بینایی را در نور درخشان آفتاب و در غروب

تمیز دهند. دوربین به علت محدوده بحرانی باریک شدت نور مورد نیاز برای نور دادن مناسب به فیلم بدون وسایل بسیار ویژه قادر به انجام این کار نیست.

قضایات شدت استیمولوس

اصل وبر - فخنر - درک نسبت شدت استیمولوس - در اواسط قرن نوزدهم ابتدا وبر Weber و سپس فخنر Fechner این اصل را پیشنهاد کردند که درجات مختلف شدت استیمولوس تقریباً به طور متناسب با لگاریتم شدت استیمولوس از یکدیگر تمیز داده می‌شوند. به این معنی که، شخصی که یک وزنه ۳۰ گرمی را در دستش نگاه داشته است می‌تواند یک گرم افزایش در وزن را تشخیص دهد اما هنگامی که یک وزنه ۳۰۰ گرمی را در دستش نگاه داشته است می‌تواند یک افزایش ۱۰ گرمی را در وزن تشخیص دهد. به این ترتیب، در این مورد نسبت تغییر در شدت استیمولوس مورد نیاز برای تشخیص یک تغییر عملاً در حدود ۱ به ۳۰ ثابت باقی می‌ماند و مفهوم اصل لگاریتمی نیز همین است. برای بیان این موضوع به روش ریاضی می‌توان نوشت:

$$\text{عدد ثابت} + (\text{استیمولوس}) \log = \text{شدت تفسیر شده سیگنال}$$

در سالهای اخیر آشکار شده که اصل وبر - فخنر از نظر کمیّت فقط برای شدتهای زیاد تجربیات حسی بینایی، شنوایی، و پوستی صدق می‌کند و فقط به طور ضعیفی در مورد قسمت اعظم سایر انواع تجربیات حسی قابل انطباق است. با این وجود، اصل وبر - فخنر یک اصل خوب برای به خاطر سپردن است زیرا تأکید می‌کند هرچه استیمولوس حسی زمینه شدیدتر باشد برای این که تغییر شدت آن بوسیله روان قابل تشخیص باشد میزان تغییر نیز باید افزایش داده شود.

قانون توانی - کوشش دیگر توسط فیزیولوژیستهای روانی برای یافتن یک رابطه ریاضی خوب فرمول زیر معروف به قانون توانی power law است:

$$k - (\text{استیمولوس}) \times K = \text{شدت تفسیر شده سیگنال}$$

در این فرمول نمای y و اعداد ثابت K و k برای هر نوع حسی فرق می‌کنند.

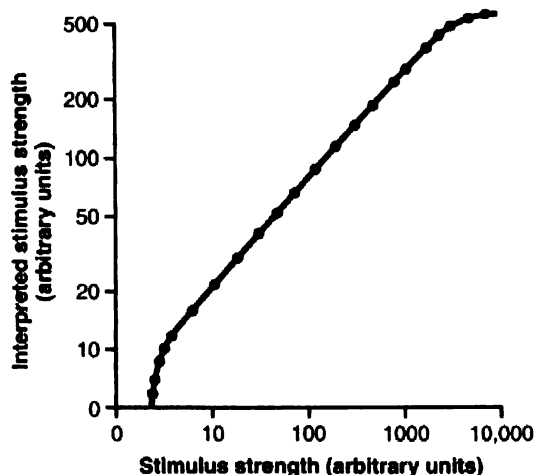
هنگامی که این قانون توانی همان طور که در شکل ۱۱-۴۷ نشان داده شده، روی یک منحنی که محورهای مختصات آن هر دو لگاریتمی باشند برده می‌شود و هنگامی که مقادیر مناسب برای اعداد ثابت y ، K و k یافت شده باشند، یک رابطه خطی بین شدت تفسیر شده استیمولوس و شدت واقعی آن در محدوده بزرگی برای تقریباً هر نوع درک حسی به دست می‌آید.

حسهای وضعی

حسهای وضعی بکرات حسهای پروپریوسپتو نیز نامیده می‌شوند. این حسها را می‌توان به دو زیر گروه تقسیم کرد:

(۱) حس وضعی استاتیک یا سکونی که به معنی تشخیص خودآگاهانه وضع قرار گرفتن قسمت‌های مختلف بدن نسبت به یکدیگر است و (۲) حس سرعت حرکت که کینستزی یا حس پروپرسپتو دینامیک نیز نامیده می‌شود.

رستپوره‌های حس وضعی - اطلاع شخص از وضع بدن چه استاتیک و چه دینامیک بستگی به دانستن درجه خم شدن تمام مفاصل در تمام سطوح و سرعت تغییر خم شدن آنها دارد. بنابراین، انواع متعدد متفاوتی از رستپورها به تعیین



شکل ۱۱ - ۴۷ - نمایش ترسیمی
رابطه «قانون توانی» بین شدت
واقعی استیمولوس و شدت تفسیر
شده آن توسط روان. توجه کنید که
قانون توانی در مورد شدتهای بسیار
ضعیف یا بسیار قوی استیمولوس
صدق نمی‌کند.

زاویه مفصل کمک کرده و مجموعاً برای حس مورد استفاده قرار می‌گیرند. هم رسپتورهای تماسی پوست و هم رسپتورهای عمقی در نزدیکی مفاصل نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند. در مورد انگشتان، که رسپتورهای پوستی بسیار فراوان هستند معتقدند که تا نصف شناخت وضع از طریق این رسپتورهای پوستی کشف می‌شود. برعکس، در مورد قسمتهای اعظم مفاصل بزرگتر بدن، رسپتورهای عمقی اهمیت بیشتری دارند.

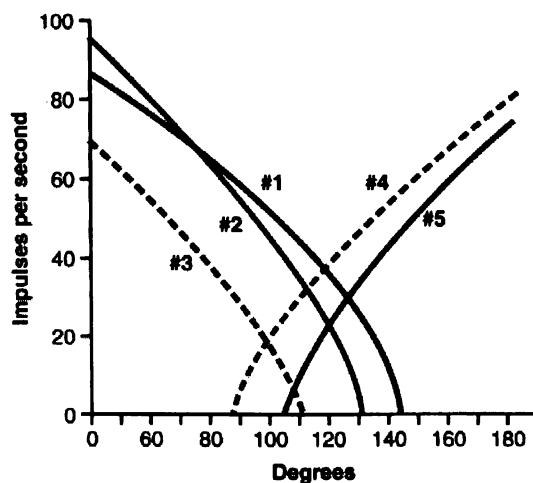
برای تعیین زاویه مفصل در محدوده وسط حرکت، در میان مهمترین رسپتورها، دوکهای عضلاتی هستند. این دوکها همان‌طور که در فصل ۵۴ خواهیم دید در کمک به کنترل حرکت عضله نیز اهمیت فوق‌العاده‌ای دارند. هنگامی که زاویه یک مفصل در حال تغییر است بعضی از عضلات کشیده می‌شوند در حالی که عضلات دیگر شل می‌شوند و اطلاعات مربوط به کشش خالص عضلات از دوکهای عضلاتی به داخل سیستم محاسبه‌کننده نخاعی و نواحی بالاتر سیستم ستون خلفی جهت آشکار ساختن خم شدنهای مفاصل ارسال می‌شود.

در آخرین درجات خم شدن مفصل، کشیده شدن رباطها و بافتهای عمقی اطراف مفاصل یک عامل مهم اضافی در تعیین وضعیت است. انواع انتهاهای عصبی که برای این منظور به کار می‌روند اجسام پاچینی، انتهاهای رافینی، و رسپتورهای مشابه رسپتورهای وتری گلژی که در وتر عضلات یافت می‌شوند هستند.

اجسام پاچینی و دوکهای عضلاتی بویژه برای کشف سرعتهای زیاد تغییر سازش پیدا کرده‌اند. بنابراین، احتمال دارد که اینها همان رسپتورهایی باشند که بیش از همه مسؤول کشف سرعت حرکت هستند.

پردازش اطلاعات حس وضعی در سیستم ستون خلفی - لمنیسکوس میانی - با مراجعه به شکل ۱۲-۴۷

دیده می‌شود که نورونهای تالاموسی که به چرخش مفصل پاسخ می‌دهند بر دو نوع هستند: (۱) نورونهایی که هرگاه مفصل در حالت چرخش کامل قرار داشته باشد به طور حداکثر تحریک می‌شوند و (۲) نورونهایی که هرگاه مفصل در حداقل چرخش قرار داشته باشد به طور حداکثر تحریک می‌شوند. به این ترتیب، سیگنالهای صادره از گیرنده‌های مفصلی انفرادی به کار گرفته می‌شوند تا به روان بگویند که هر مفصل تا چه حد چرخش کرده است.



شکل ۱۲ - ۴۷ - نمونه پاسخهای پنج نورون مختلف در میدان گیرنده مربوط به مفصل زانو در مجموعه شکمی قاعده‌ای تالاموس هنگامی که مفصل زانو در محدوده حرکتی حرکت می‌کند.

انتقال سیگنالهای حسی خام‌تر در سیستم قدامی جانبی

مسیر قدامی جانبی برای انتقال سیگنالهای حسی در طول نخاع و به داخل مغز برخلاف مسیر ستون خلفی آن دسته از سیگنالهای حسی را انتقال می‌دهد که نیاز به درجه دقت زیادی از نظر تعیین موضع تحریک ندارند و نیز نیازی به تمیز بین درجات ظریف اختلاف شدت ندارند. انواع سیگنالهای انتقال یافته عبارتند از: احساسهای درد، گرما، سرما، تماس خام، قلقلک، خارش و جنسی. در فصل ۴۸ حسهای درد و دما به طور اختصاصی شرح داده خواهند شد.

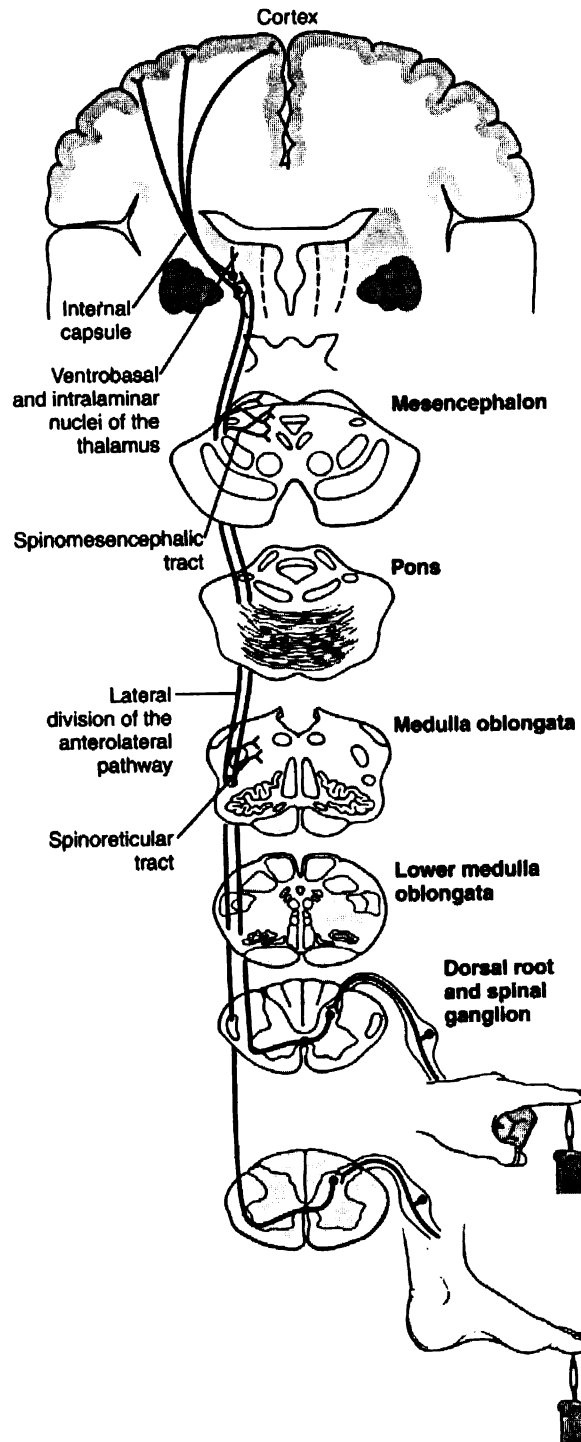
تشریح راه عصبی قدامی جانبی

فیبرهای قدامی جانبی نخاع به طور عمده از تیغه‌های I، IV، V و VI (شکل ۲-۴۷ را ببینید) در شاخهای خلفی شروع می‌شوند. این تیغه‌ها محلی هستند که بسیاری از فیبرهای عصبی حسی ریشه خلفی پس از ورود به نخاع در آن جا ختم می‌شوند.

همان طور که در شکل ۱۳-۴۷ نشان داده شده، فیبرهای قدامی جانبی بلافاصله در رابط قدامی نخاع به طرف ستونهای قدامی و جانبی ماده سفید طرف مقابل رفته و در آن جا به طرف بالا می‌چرخند و از راه دسته اسپینوتالامیک قدامی و دسته اسپینوتالامیک جانبی به سوی مغز سیر می‌کنند.

محل خاتمه فوقانی دو راه نخاعی - تالاموس به طور عمده مضاعف است: (۱) در سراسر هسته‌های مشبکی تنه مغزی و (۲) در دو مجموعه از هسته‌های مختلف تالاموس یعنی مجموعه شکمی قاعده‌ای و هسته‌های داخل تیغه‌ای. به طور کلی، سیگنالهای تماسی به طور عمده به داخل مجموعه شکمی قاعده‌ای تالاموس انتقال می‌یابند و در بعضی از همان هسته‌های تالاموسی ختم می‌شوند که سیگنالهای تماسی ستون خلفی در آنها ختم می‌شوند. از این جا، سیگنالها همراه با سیگنالهای ستونهای خلفی به قشر حسی پیکری انتقال می‌یابند.

برعکس، فقط بخش کوچکی از سیگنالهای درد مستقیماً به مجموعه شکمی قاعده‌ای می‌روند بلکه قسمت اعظم



شکل ۱۳ - ۴۷ - بخشهای قدامی و
جانبی مسیر قدامی جانبی.

سیگنالهای درد هسته‌های مشبکی تنه مغزی ختم شده و از آن جا به هسته‌های داخل تیغه‌ای تالاموس رله می‌شوند و در آنجا همان طور که در فصل ۴۸ با تفصیل بیشتر شرح داده شده، سیگنالهای درد پردازش بیشتری پیدا می‌کنند.

مشخصات انتقال در راه قدامی جانبی - به طور کلی، همان اصول مربوط به انتقال در سیستم ستون خلفی - لمبیکوس میانی به استثنای اختلافات زیر، در مورد راه قدامی جانبی نیز صدق می‌کنند: (۱) سرعت‌های انتقال فقط یک سوم تا یک دوم سیستم ستون خلفی - لمبیکوس میانی بوده و در محدوده ۸ تا ۴۰ متر در ثانیه قرار دارند، (۲) درجه لوکالیزاسیون فضایی سیگنالها ضعیف است، (۳) درجه‌بندی سیگنالها از نظر شدت نیز دقت بسیار کمتری دارد و بیشتر احساسها از نظر شدت در ۱۰ تا ۲۰ نوع تشخیص داده می‌شوند در حالی که این رقم برای سیستم ستون خلفی تا ۱۰۰ نوع است و (۴) توانایی انتقال سیگنالهای با تغییر سریع یا سیگنالهای تکرار شونده سریع ضعیف است.

به این ترتیب آشکار است که سیستم قدامی جانبی سیستم انتقالی کم دقت‌تری از سیستم ستون خلفی - لمبیکوس میانی است. با این وجود، بعضی از انواع احساسها فقط در این سیستم انتقال می‌یابند و به هیچ وجه در سیستم ستون خلفی - لمبیکوس میانی منتقل نمی‌شوند. اینها علاوه بر لمس و فشار خام عبارتند از: حسهای درد، دما، قفلک، خارش، و جنسی.

پاره‌ای از جنبه‌های اختصاصی عمل حسی پیکری

عمل تالاموس در احساسهای پیکری

هنگامی که قشر حسی پیکری انسان منهدم می‌شود آن شخص قسمت اعظم حسهای تماسی دقیق خود را از دست می‌دهد اما درجه مختصری از احساس لمس خام باز می‌گردد. بنابراین، بایستی چنین فرض کرد که تالاموس (و نیز سایر مراکز پایینتر) توانایی مختصری برای تمیز حس لمس دارد با وجود این که عمل تالاموس در حال طبیعی به طور عمده رله کردن این نوع اطلاعات به قشر مغز است.

برعکس، فقدان قشر حسی پیکری اثر اندکی روی درک احساس درد و فقط اثر متوسطی روی درک دما دارد. بنابراین، دلایل زیادی برای این عقیده وجود دارد که تنه مغزی تحتانی، تالاموس و سایر مناطق وابسته قاعده مغز، نقش برتر را در تمیز این نوع احساسها دارند. موضوع جالب آن که این احساسها در سیر تکامل حیوانات بسیار زود ظاهر شده‌اند در حالی که احساسهای تماسی و قشر حسی پیکری دقیق بعداً به وجود آمده‌اند.

کنترل قشری حساسیت حسی - سیگنالهای قشر گریز

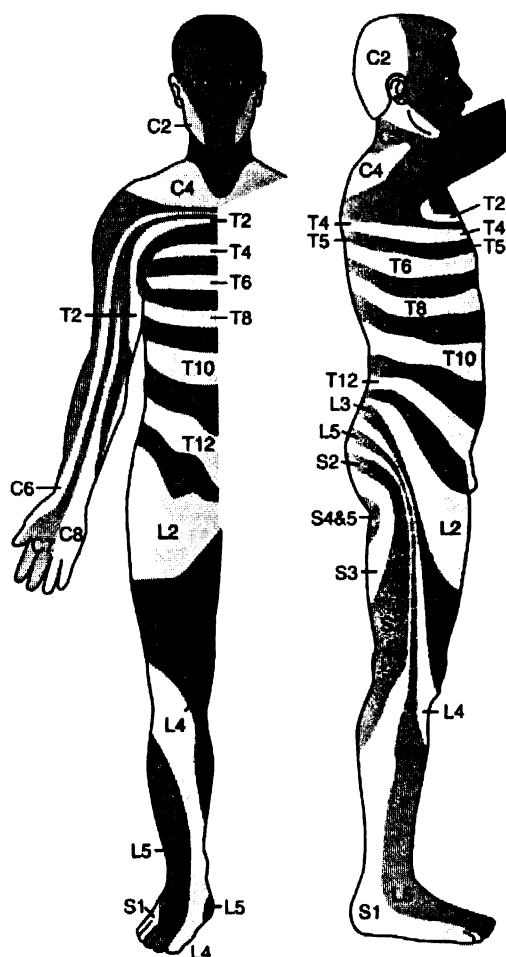
علاوه بر سیگنالهای حسی پیکری که از محیط به مغز انتقال می‌یابند سیگنالهای قشر گریز corticofugal در جهت معکوس از قشر مغز به ایستگاه‌های رله کننده تحتانی حسی تالاموس، بصل النخاع و نخاع فرستاده می‌شوند که شدت حساسیت سیگنالهای ورودی حسی را کنترل می‌کنند.

سیگنالهای قشر گریز تقریباً به طور کامل مهاري هستند به طوری که هنگامی که شدت سیگنالهای ورودی بیش از حد زیاد می‌شود سیگنالهای قشر گریز به طور اوتوماتیک انتقال را در هسته‌های رله کننده کاهش می‌دهند. این امر دو کار انجام می‌دهد: اولاً، گسترش جانبی سیگنالهای حسی به داخل نورونهای مجاور را کاهش داده و لذا درجه وضوح طرح سیگنال را افزایش می‌دهد. ثانیاً عمل سیستم حسی را در محدوده‌ای از حساسیت نگاه می‌دارد که نه آن قدر پایین است که سیگنالها بی‌اثر شوند و نه آن قدر زیاد است که سیستم بیش از ظرفیت خود برای تفکیک طرحهای حسی، از سیگنالها به طور سیل‌آسا پر شود. این اصل کنترل حسی قشر گریز بوسیله تمام سیستمهای حسی مختلف و نه فقط توسط سیستم پیکری مورد استفاده قرار می‌گیرد که در فصلهای بعد شرح داده خواهند شد.

میدانهای قطعه‌ای احساسها - درماتومها

هر عصب نخاعی به یک «میدان قطعه‌ای» segmental field از پوست موسوم به یک درماتوم dermatome عصب می‌دهد. درماتومهای مختلف در شکل ۱۴-۴۷ تصویر شده‌اند. اما این درماتومها چنان در شکل نشان داده شده‌اند که گویی مرزهای مشخصی بین درماتومهای مجاور وجود دارند که از حقیقت بسیار به دور است زیرا همپوشانی زیادی از یک قطعه به قطعه دیگر وجود دارد.

شکل ۱۴-۴۷ نشان می‌دهد که ناحیه مقعدی بدن در درماتوم مربوط به پایینترین قطعه نخاع یعنی در درماتوم مربوط به پنجمین قطعه نخاع خاجی S-5 قرار دارد. در جنین، این ناحیه همان ناحیه دم بوده و انتهایترین بخش بدن است. پاها از قطعات کمری و خاجی فوقانی (دومین قطعه نخاع کمری 2-L تا سومین قطعه نخاع خاجی 3-S) به وجود می‌آیند نه از قطعات خاجی تحتانی، و این موضوع در نقشه درماتومی بدن آشکار است. می‌توان از یک نقشه درماتومی از قبیل نقشه تصویر شده در شکل ۱۴-۴۷ برای تعیین سطحی از نخاع که در آن در هنگام اختلال احساسهای محیطی، ممکن است ضایعات مختلف به وجود آمده باشد استفاده کرد.



شکل ۱۴ - ۴۷ - درماتومها.

فصل ۴۸

حسهای پیکری:

۲- درد، سردرد و حسهای حرارتی

بیشتر بیماریهای بدن اگر چه نه قسمت اعظم آنها موجب درد می‌شوند. علاوه بر آن، قدرت تشخیص بیماریهای مختلف تا حدود زیادی به اطلاع پزشک از کیفیات مختلف درد بستگی دارد. به این دلایل، بخش اول فصل حاضر به طور عمده وقف درد و اساس فیزیولوژیک پاره‌ای از پدیده‌های بالینی مربوط به آن شده است.

درد یک مکانیسم حفاظتی است - هنگامی که هر بافتی دچار آسیب شود درد به وجود می‌آید و موجب می‌شود که شخص از خود واکنش نشان داده و استیمولوس مولد درد را از میان بردارد. حتی فعالیتهای ساده‌ای از قبیل نشستن روی نشیمنگاه به مدت طولانی می‌تواند به علت فقدان جریان خود به پوست در قسمتی که بوسیله وزن بدن فشرده می‌شود موجب تخریب بافتها گردد. هنگامی که پوست در نتیجه ایسکمی دردناک می‌شود شخص به طور طبیعی ناخودآگاهانه تغییر وضع می‌دهد. شخصی که حس درد خود را مثلاً بعد از آسیب نخاع از دست داده است نمی‌تواند درد را احساس کند و بنابراین نمی‌تواند تغییر وضع دهد. این امر به زودی منجر به انهدام کامل پوست در محلهای تحت فشار می‌شود.

انواع درد و کیفیت آنها

درد سریع و درد آهسته

درد به دو نوع عمده تقسیم شده است: درد سریع و درد آهسته. درد سریع در ظرف یک دهم ثانیه بعد از وارد آمدن یک استیمولوس دردزا به وجود می‌آید در حالی که درد آهسته بعد از یک ثانیه یا بیشتر شروع می‌شود و سپس شدت آن به آهستگی در طی ثانیه‌ها یا حتی دقیقه‌ها افزایش می‌یابد. در طی این فصل خواهیم دید که مسیرهای هدایتی برای این دو نوع درد متفاوت هستند و نیز این که هر کدام از آنها کیفیتهای ویژه‌ای دارند.

درد سریع با اسامی متعدد دیگری از قبیل درد تیز، درد گزشی یا سوزنی، درد حاد و درد الکتریکی توصیف شده است. این نوع درد هنگامی احساس می‌شود که سوزنی به داخل پوست فرو برده شود، پوست توسط چاقو بریده شود یا پوست دچار سوختگی حاد شود. این درد همچنین هنگامی احساس می‌شود که پوست در معرض شوک الکتریکی قرار گیرد. درد سریع تیز در بیشتر بافتهای عمقی بدن احساس نمی‌گردد.

درد آهسته نیز اسامی متعدد دیگری از قبیل درد سوزشی آهسته، درد مبهم، درد ضربان‌دار، درد تهوع‌آور و درد مزمن دارد. این نوع درد معمولاً با انهدام بافت همراه است و می‌تواند منجر به زجر غیرقابل تحمل طولانی شود. این درد می‌تواند هم در پوست و هم در تقریباً هر بافت یا اندام عمقی به وجود آید.

گیرنده‌های درد و تحریک آنها

گیرنده‌های درد انتهای عصبی آزاد هستند - گیرنده‌های درد در پوست و سایر بافتها همگی انتهای عصبی

آزاد هستند که به طور گسترده در لایه‌های سطحی پوست و همچنین در بعضی از بافت‌های داخلی از قبیل ضریع استخوانها، دیواره شریانها، سطوح مفصلی و داس و چادرینه حفره جمجمه قرار گرفته‌اند. قسمت اعظم سایر بافت‌های عمقی دارای تعداد کمی از انتهای عصبی درد هستند. با این وجود، هرگونه آسیب منتشر بافتی می‌تواند جمع شده و موجب بروز درد نوع مبهم مزمن آهسته در قسمت اعظم این نواحی شود.

سه نوع محرک رستپورهای درد را تحریک می‌کنند - مکانیکی، حرارتی و شیمیایی - درد می‌تواند توسط انواع متعدد محرک‌ها ایجاد شود. این محرک‌ها به محرک‌های درد مکانیکی، حرارتی و شیمیایی تقسیم‌بندی می‌شوند. به طور کلی، درد سریع توسط انواع مکانیکی و حرارتی محرک‌های درد ایجاد می‌شود در حالی که درد آهسته را می‌توان توسط هر سه نوع محرک ایجاد کرد.

بعضی از مواد شیمیایی که درد نوع شیمیایی را تحریک می‌کنند شامل برادی‌کینین، سروتونین، هیستامین، یونهای پتاسیم، اسیدها، استیل کولین و آنزیم‌های پروتولیتیک هستند. علاوه بر آن، پروستاگلندینها و ماده P حساسیت انتهای عصبی درد را تشدید می‌کنند اما مستقیماً آنها را تحریک نمی‌کنند. مواد شیمیایی بویژه در تحریک نوع آهسته زجرآور درد که به دنبال آسیب بافتی به وجود می‌آید اهمیت دارند.

ماهیت غیر تطابقی گیرنده‌های درد - گیرنده‌های درد برخلاف قسمت اعظم گیرنده‌های حسی دیگر بدن تطابق بسیار کمی دارند یا گاهی اصلاً تطابق پیدا نمی‌کنند. در حقیقت، در پاره‌ای از شرایط، تحریک فیبرهای درد با ادامه استیمولوس درد، متدرجاً بیشتر می‌شود و این موضوع بویژه در مورد درد تهوع‌آور مبهم آهسته صدق می‌کند. این افزایش در حساسیت گیرنده‌های درد، هیپرالژی hyperalgesia نامیده می‌شود. به آسانی می‌توان اهمیت این عدم تطابق گیرنده‌های درد را درک کرد زیرا این موضوع به درد اجازه می‌دهد که تا زمانی که محرک آسیب رساننده‌ای که موجب درد شده ادامه می‌یابد شخص را از وجود آن آگاه سازد.

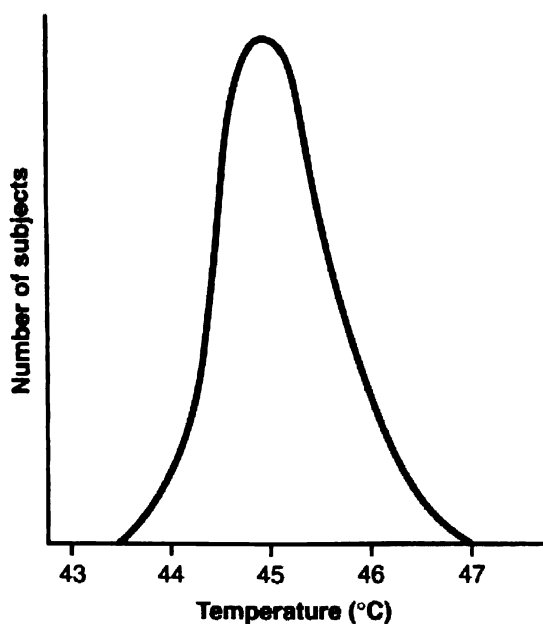
میزان ایجاد آسیب بافتی به عنوان یک محرک درد

همان‌طور که در شکل ۱-۴۸ نشان داده شده هنگامی که پوست با دمای بالاتر از ۴۵ درجه سلیزیوس گرم می‌شود یک شخص متوسط شروع به احساس درد می‌کند. این همچنین همان دمایی است که در آن بافتها بر اثر گرما شروع به خراب شدن می‌کنند. در واقع هرگاه دما به طور بی‌نهایت در بالای این حد باقی بماند بافتها سرانجام خراب می‌شوند. بنابراین بلافاصله آشکار است که درد حاصل از گرما ارتباط نزدیکی با میزان آسیب بافتی دارد که در حال ایجاد است و ارتباطی با آسیب کلی که به وجود آمده است ندارد.

شدت درد همچنین ارتباط نزدیکی با میزان ایجاد آسیب بافتی ناشی از عوامل دیگر به غیر از گرما دارد مانند عفونت باکتریال، ایسکمی بافتی، له شدن بافت و غیره.

اهمیت ویژه محرک‌های مولد درد شیمیایی در جریان آسیب بافتی - عصاره‌های بافت‌های آسیب دیده در صورت تزریق در زیر پوست طبیعی موجب درد شدید می‌شوند. قسمت اعظم مواد شیمیایی که در بالا ذکر شدند و رستپورهای شیمیایی درد را تحریک می‌کنند در این عصاره‌ها یافت می‌شوند. یک ماده شیمیایی که به نظر می‌رسد بیش از همه مولد درد باشد برادی‌کینین است. محققین زیادی پیشنهاد کرده‌اند که برادی‌کینین ممکن است عاملی باشد که بیش از همه مسؤول ایجاد درد ناشی از آسیب بافتی است. همچنین، شدت درد احساس شده با افزایش موضعی در غلظت یون پتاسیم یا افزایش آنزیم‌های پروتولیتیک مطابقت دارد که می‌توانند مستقیماً به انتهای عصبی حمله کرده و با نفوذپذیرتر ساختن غشای آنها به یونها درد را تحریک کنند.

ایسکمی بافتی به عنوان یک علت درد - هنگامی که جریان خون به یک بافت قطع می‌شود آن بافت غالباً در



شکل ۱ - ۴۸ - منحنی توزیع به دست آمده از تعداد زیادی افراد که حداقل دمای پوست را که موجب درد می شود نشان می دهد.

ظرف چند دقیقه بسیار دردناک می شود. هرچه سرعت متابولیسم بافت بیشتر باشد درد سریعتر ظاهر می گردد. به عنوان مثال، هرگاه کیسه بازو بند دستگاه تعیین فشار خون به دور بازو بسته شود و آن قدر زیاد باد شود تا جریان خون شریانی قطع گردد، حرکت دادن عضلات ساعد می تواند در ظرف ۱۵ تا ۲۰ ثانیه موجب درد عضلانی شدید شود. در غیاب فعالیت عضلانی، درد ممکن است برای سه تا چهار دقیقه ظاهر نشود با وجود این که جریان خون عضله صفر باقی می ماند.

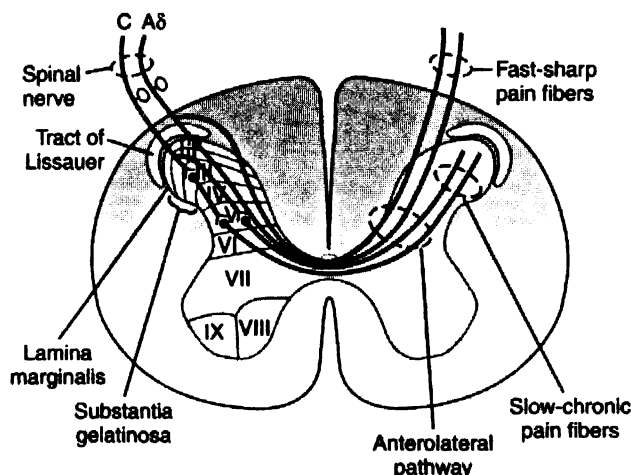
یکی از علل پیشنهادی درد در ایسکمی تجمع مقادیر زیاد اسیدلاکتیک است که در نتیجه متابولیسم بی هوازی (متابولیسم بدون اکسیژن) که در جریان ایسکمی به وجود می آید تشکیل می گردد. اما این احتمال نیز وجود دارد که عوامل شیمیایی دیگر از قبیل برداری کینین و آنزیمهای پروتئولیتیک نیز به علت آسیب سلولها در بافت تشکیل می شوند و این مواد هستند که علاوه بر اسیدلاکتیک که انتهای عصبی درد را تحریک می کنند.

اسپاسم عضلانی به عنوان یک علت درد - اسپاسم عضلانی نیز یک علت شایع درد بوده و پایه بسیاری از سندرمهای دردناک کلینیکی است. این درد احتمالاً قسمتی از اثر مستقیم اسپاسم عضله در تحریک گیرنده های حساس مکانیکی درد ناشی می شود اما همچنین احتمالاً از اثر غیرمستقیم اسپاسم عضلانی در فشردن رگهای خونی و ایجاد ایسکمی ناشی می شود. اسپاسم عضلانی میزان متابولیسم در بافت عضلانی را نیز افزایش می دهد و به این ترتیب ایسکمی نسبی را باز هم شدیدتر کرده و شرایط ایدالی برای آزاد شدن مواد شیمیایی مولد درد به وجود می آورد.

مسیر مضاعف برای انتقال سیگنالهای درد به داخل سیستم عصبی مرکزی

اگرچه کلیه رستورهای درد انتهای عصبی آزاد هستند این انتهاها از دو مسیر جداگانه برای انتقال سیگنالهای درد به داخل سیستم عصبی مرکزی استفاده می کنند. این دو مسیر به طور عمده با دو نوع درد مطابقت دارند - یک مسیر برای درد سوزنی سریع و یک مسیر برای درد مزمن آهسته.

شکل ۲ - ۴۸ - انتقال سیگنالهای
درد نوع سریع - سوزنی و آهسته -
مزمّن از طریق نخاع در مسیرشان به
سوی تنه مغزی.



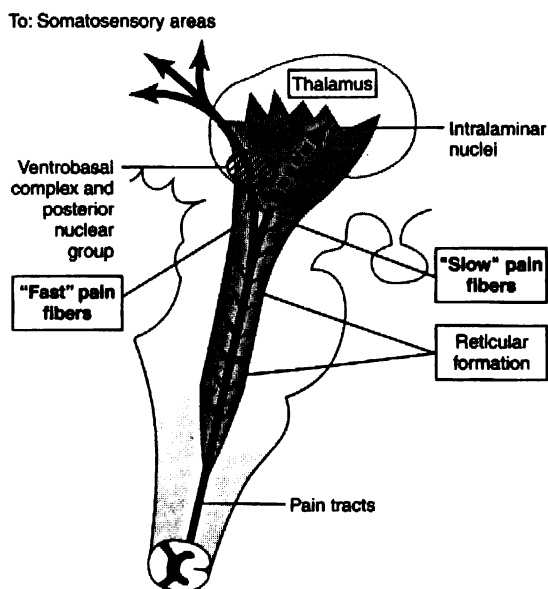
فیبرهای محیطی درد - فیبرهای سریع و فیبرهای آهسته - سیگنالهای درد سریع - سوزنی توسط
استیمولوسهای مکانیکی یا حرارتی درد تولید شده و توسط فیبرهای کوچک نوع A- دلتا با سرعتهایی بین ۶ و ۳۰ متر در
ثانیه در اعصاب محیطی به نخاع انتقال می‌یابند برعکس، نوع آهسته - مزمّن درد در قسمت اعظم موارد توسط انواع
شیمیایی استیمولوسهای درد اما همچنین گاهی توسط استیمولوسهای مداوم مکانیکی یا حرارتی ایجاد می‌شود. این درد
آهسته - مزمّن توسط فیبرهای نوع C با سرعتهایی بین ۰/۵ و ۲ متر در ثانیه به نخاع انتقال می‌یابد.
به علت این دو سیستم عصب‌گیری درد، یک استیمولوس دردزای ناگهانی غالباً یک احساس درد دوگانه به وجود
می‌آورد: یک احساس درد سریع - سوزنی که توسط مسیر فیبرهای A- دلتا به مغز انتقال می‌یابد و به دنبال آن به فاصله
حدود یک ثانیه بعد یک درد آهسته که توسط مسیر فیبرهای C انتقال می‌یابد. درد سوزنی شخص را با سرعت زیاد از وجود
استیمولوس آسیب رساننده آگاه می‌سازد و بنابراین نقش مهمی در وادار کردن شخص به نشان دادن واکنش فوری برای دور
کردن خود از استیمولوس بازی می‌کند. درد آهسته تمایل دارد که با گذشت زمان بیشتر شود. این احساس است که سرانجام
موجب زجر غیر قابل تحمل درد طولانی مدت می‌شود و شخص را وادار می‌سازد تا به کوشش برای رفع علت درد ادامه
دهد.

فیبرهای درد پس از ورود به نخاع از طریق ریشه‌های خلفی روی نورونهای شاخ خلفی ماده خاکستری نخاع ختم
می‌شوند. در این جا نیز دو سیستم برای پردازش سیگنالهای درد در مسیرشان به سوی مغز وجود دارد که در شکل‌های ۲-۴۸
و ۳-۴۸ نشان داده شده‌اند.

مسیرهای دوگانه درد در نخاع و تنه مغزی راه نئواسپینوتالامیک و راه پالئواسپینوتالامیک

پس از رسیدن به نخاع، سیگنالهای درد دو مسیر را به سوی مغز طی می‌کنند از طریق (۱) راه نئواسپینوتالامیک و از
(۲) راه پالئواسپینوتالامیک.

راه نئواسپینوتالامیک برای درد سریع - فیبرهای درد سریع نوع A- دلتا به طور عمده درد مکانیکی و درد حاد



شکل ۳- ۴۸ - انتقال سیگنالهای درد به داخل تنه مغزی، تالاموس و قشر مغز از طریق مسیر درد سریع سوزنی و مسیر درد آهسته سوزشی.

حرارتی را انتقال می دهند. این فیبرها همان طور که در شکل ۲- ۴۸ نشان داده شده، به طور عمده در لایه I (تیغه حاشیه ای) شاخهای خلفی ختم می شوند و در آن جا نورونهای درجه دوم راه نئواسپینوتالامیک را تحریک می کنند. این نورونها فیبرهای بلندی از خود خارج می کنند که بلافاصله از طریق رابط قدامی به طرف مقابل نخاع رفته و سپس در جهت رو به بالا در ستونهای قدامی جانبی به طرف مغز سیر می کنند.

محل ختم راه نئواسپینوتالامیک در تنه مغزی و تالاموس - تعداد معدودی از فیبرهای راه نئواسپینوتالامیک در نواحی مشبک تنه مغزی ختم می شوند اما قسمت اعظم آنها از سراسر تنه مغزی عبور کرده و به تالاموس می رسند و در کمپلکس شکمی قاعده ای همراه با راه ستون خلفی - لمنیسکوس میانی برای حسهای تماسی که در فصل ۴۷ شرح داده شد ختم می شوند. معدودی فیبر نیز در گروه هسته های خلفی تالاموس ختم می شوند. سیگنالها از این نواحی تالاموس به سایر نواحی قاعده ای مغز و به قشر حسی پیکری انتقال می یابند.

توانایی سیستم عصبی برای تعیین موضع درد سریع در بدن - موضع درد نوع سریع سوزشی را می توان به طور بسیار دقیقتری از درد آهسته مزمن در نواحی مختلف بدن تعیین کرد. اما باید دانست که حتی موضع درد سریع هنگامی که فقط رسپتورهای درد بدون تحریک همزمان رسپتورهای تماسی تحریک می شوند کماتان به طور ضعیفی قابل تعیین بوده و فقط در محدوده حدود ۱۰ سانتیمتری ناحیه تحریک قابل تشخیص است. با این وجود، هنگامی که رسپتورهای تماسی که سیستم ستون خلفی - لمنیسکوس میانی را تحریک می کنند نیز به طور همزمان تحریک می شوند تعیین محل تحریک می تواند بسیار دقیق شود.

گلو تامات، میانجی عصبی احتمالی برای فیبرهای درد سریع نوع A - دلتا - معتقدند که گلو تامات ماده میانجی عصبی ترشح شده در نخاع در انتهاهای فیبرهای عصبی درد نوع A - دلتا است. گلو تامات یکی از پرمصرفترین

میانجیهای تحریکی در سیستم عصبی مرکزی است و معمولاً مدت عمل آن فقط چند هزارم ثانیه طول می‌کشد.

مسیر پالتواسپینوتالامیک برای انتقال درد مزمن آهسته - مسیر پالتواسپینوتالامیک یک سیستم بسیار قدیمتر بوده و درد را به طور عمده از فیبرهای محیطی درد نوع C آهسته - مزمن انتقال می‌دهد اگرچه تعدادی از سیگنالهای فیبرهای نوع A- دلتا را نیز انتقال می‌دهد. در این مسیر، همان طور که توسط جانبترین فیبر ریشه خلفی در شکل ۲-۴۸ نشان داده شده، فیبرهای محیطی تقریباً به طور کامل در تیغه‌های II و III شاخهای خلفی ختم می‌شوند که روی هم ماده ژلاتینی نامیده می‌شوند. آن گاه، قسمت اعظم سیگنالها از یک یا چند نورون اضافی با فیبرهای کوتاه در داخل خود شاخهای خلفی عبور کرده و وارد تیغه V می‌شوند که آن نیز در شاخ خلفی قرار دارد. در این جا آخرین نورونها در این سری آکسون درازی از خود خارج می‌کنند که به طور عمده به فیبرهای مسیر درد سریع محلق شده و ابتدا از طریق رابط قدامی به طرف مقابل نخاع رفته و سپس در مسیر قدامی جانبی به سوی مغز صعود می‌کنند.

ماده P، میانجی عصبی آهسته - مزمن احتمالی انتهاهای عصبی نوع C - تجربیات پژوهشی پیشنهاد می‌کنند که ترمینالهای فیبرهای درد نوع C که وارد نخاع می‌شوند هم میانجی گلوتامات و هم میانجی ماده P ترشح می‌کنند. میانجی گلوتامات به طور آبی عمل کرده و فقط چند میلی‌سکند باقی می‌ماند. برعکس، ماده P با آهستگی بسیار بیشتری آزاد شده و در طی ثانیه‌ها یا حتی دقیقه‌ها غلظت آن بالا می‌رود. در واقع، پیشنهاد شده که احساس «دوگانه» درد که شخص بعد از یک ضربه سوزن احساس می‌کند ممکن است قسمتی ناشی از این حقیقت باشد که میانجی گلوتامات یک احساس درد سریع ایجاد می‌کند در حالی که میانجی ماده P یک احساس با تأخیر بیشتر ایجاد می‌کند. صرف نظر از جزییاتی که هنوز معلوم نشده‌اند روشن به نظر می‌رسد که گلوتامات میانجی عصبی است که بیش از همه در انتقال درد سریع به داخل سیستم عصبی مرکزی دخالت دارد در حالی که ماده P با درد آهسته - مزمن سر و کار دارد.

تصویر شدن مسیر پالتواسپینوتالامیک حامل سیگنالهای درد آهسته - مزمن در تنه مغزی و تالاموس - مسیر پالتواسپینوتالامیک درد آهسته - مزمن به طور بسیار گسترده‌ای در تنه مغزی ختم می‌شود که توسط ناحیه تیره بزرگ در شکل ۳-۴۸ نشان داده شده است. فقط یک دهم تا یک چهارم فیبرها در تمامی مسیر بدون انقطاع تا تالاموس پیش می‌روند. بلکه قسمت اعظم آنها در یکی از سه ناحیه ختم می‌شوند: (۱) هسته‌های مشبکی بصل النخاع، پل مغزی و مزانسفال، (۲) ناحیه بامی یا تکتال مزانسفال در عمق تکه‌های چهار قلوئی فوقانی و تحتانی، یا (۳) ناحیه خاکستری دور قنات سیلویوس که قنات سیلویوس را احاطه می‌کند. به نظر می‌رسد که این نواحی تحتانی مغز در درک انواع زجرآور درد اهمیت داشته باشند زیرا حیواناتی که مغز آنها در بالای مزانسفال قطع شده است تا رسیدن هرگونه سیگنالهای درد به نیمکره‌های مغزی را بلوکه کند، هنگامی که هر قسمتی از بدن آنها له شود کماکان شواهد غیرقابل انکاری از زجر و ناراحتی را نشان می‌دهند. نورونهای متعدد با فیبرهای کوتاه، سیگنالهای درد را از نواحی مربوط به درد تنه مغزی به طرف بالا به داخل هسته‌های داخل تیغه‌ای و شکمی جانبی تالاموس و نیز به داخل بعضی از قسمتهای هیپوتالاموس و سایر نواحی قسمت قاعده‌ای مغز رله می‌کنند.

توانایی بسیار ضعیف سیستم عصبی برای تعیین دقیق موضع درد انتقال یافته در مسیر درد آهسته - مزمن - تعیین موضع درد انتقال یافته در مسیر پالتواسپینوتالامیک ضعیف است. به عنوان مثال، موضع درد نوع آهسته - مزمن معمولاً به یک قسمت بزرگ بدن از قبیل یک دست یا پا نسبت داده می‌شود نه به یک نقطه مشخص روی دست یا پا. این موضوع با ارتباطات منتشر چند سیناپسی این مسیر مطابقت دارد. این موضوع توجیه می‌کند که چرا بیماران غالباً در تعیین منشأ بعضی از انواع مزمن درد با اشکال جدی روبه‌رو می‌شوند.

عمل سیستم مثبک، تالاموس و قشر مغز در درک درد - انهدام کامل نواحی حسی پیکری قشر مغز توانایی شخص برای درک درد را از بین نمی‌برد. لذا احتمال دارد که ایمپالسهای درد که وارد سیستم مثبک، تالاموس و سایر مراکز

پایینتر می‌شوند می‌توانند موجب درک خودآگاه درد گردند. این بدان معنی نیست که قشر مغز نقشی در درک طبیعی درد ندارد. در واقع، تحریک الکتریکی نواحی حسی پیکری قشر مغز تقریباً در سه درصد نقاط تحریک شده موجب می‌شود که شخص درد خفیفی را احساس کند. معتقدند که قشر مغز نقش مهمی در تفسیر کیفیت درد بازی می‌کند اگرچه درد ممکن است به طور عمده یک عمل مراکز پایینتر باشد.

توانایی ویژه سیگنالهای درد برای برانگیختن تحریک‌پذیری سیستم عصبی - تحریک الکتریکی در نواحی مشبکی تنه مغزی و نیز در هسته‌های داخل تیغه‌ای تالاموس یعنی نواحی که نوع آهسته زجرآور درد در آنها ختم می‌شود یک اثر برانگیختن arousal قوی روی فعالیت عصبی در سراسر مغز دارد. در واقع، این دو ناحیه بخشی از سیستم اصلی برانگیختن مغز را تشکیل می‌دهند که در فصل ۵۹ شرح داده خواهد شد. این موضوع توجیه می‌کند که چرا برای شخص تقریباً غیر ممکن است که هنگامی که دچار درد شدید است بتواند بخوابد.

قطع مسیره‌ای درد با عمل جراحی - هنگامی که شخص دچار درد شدید و غیرقابل درمان است (گاهی ناشی از سرطان با انتشار سریع) لازم است درد تسکین داده شود. برای انجام این کار می‌توان مسیر فیبرهای درد را در یکی از چندین محل قطع کرد. هرگاه درد در قسمت پایین بدن باشد قطع قسمتی از نخاع cordotomy در منطقه سینه‌ای نخاع غالباً درد را برای چند هفته تا چند ماه تسکین می‌دهد. برای انجام این کار نخاع در طرف مقابل درد در ربع قدامی جانبی به طور نیمه قطع می‌شود تا مسیر حسی قدامی جانبی را قطع کند.

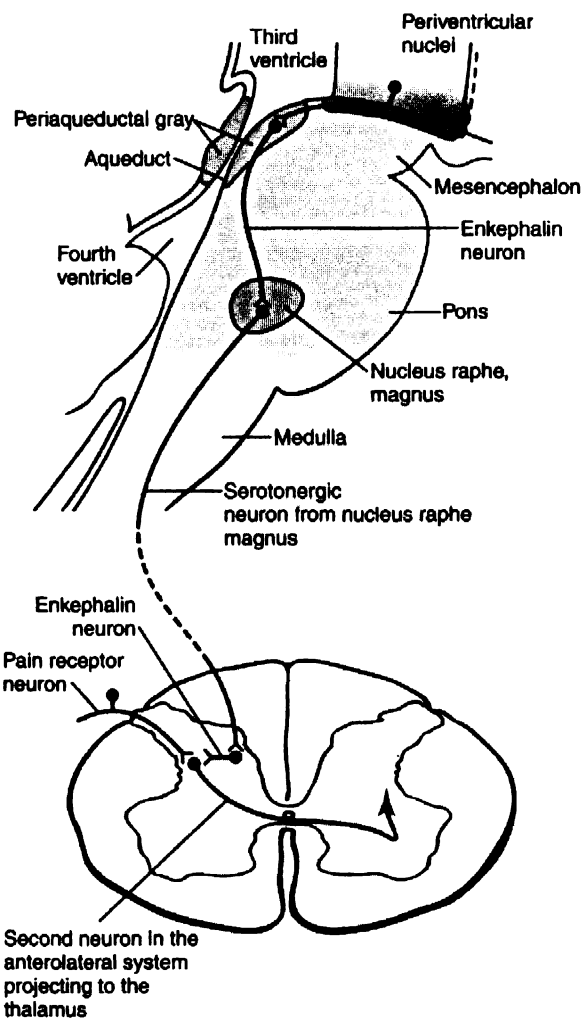
اما با این وجود قطع نخاع به دو دلیل در تسکین درد همیشه موفقیت‌آمیز نیست. اولاً، بسیاری از فیبرهای درد مربوط به قسمت‌های فوقانی بدن تا زمانی که به مغز نرسیده‌اند به طرف مقابل نخاع نمی‌روند و لذا قطع قسمتی از نخاع این فیبرها را قطع نمی‌کند، ثانیاً، درد بکرات بعد از چندین ماه باز می‌گردد و علت این امر قسمتی ناشی از حساس شدن سایر مسیرهای درد است که به طور طبیعی ضعیفتر از آن هستند که مؤثر باشند (به عنوان مثال، مسیرهای پراکنده در قسمت پشتی جانبی نخاع). روش جراحی تجربی دیگر برای تسکین درد سوزاندن نواحی ویژه در هسته‌های داخل تیغه‌ای تالاموس است که غالباً نوع زجرآور درد را تسکین می‌دهد در حالی که درد حاد را که یک مکانیسم حفاظتی مهم است دست نخورده باقی می‌گذارد.

سیستم سرکوب درد (ضد درد) در مغز و نخاع

درجه واکنش هر شخص نسبت به درد فوق‌العاده متغیر است. این امر قسمتی ناشی از توانایی خود مغز برای سرکوب سیگنالهای ورودی به سیستم عصبی توسط فعال کردن یک سیستم کنترل درد موسوم به سیستم ضد درد یا آنالژزی analgesia است.

سیستم آنالژزی در شکل ۴-۴۸ نشان داده شده است. این سیستم از سه قسمت عمده تشکیل شده است: (۱) ناحیه خاکستری دور قناتی و ناحیه پاراوانتریکولر در مزانسفال و قسمت فوقانی پل مغزی که قنات سیلیوس و بخشهایی از بطن چهارم را احاطه می‌کنند. نورونهای این نواحی سیگنالهای خود را به قسمت‌های زیر می‌فرستند: (۲) هسته سجافی بزرگ که یک هسته نازک خط وسط است که در قسمت تحتانی پل مغزی و قسمت فوقانی بصل‌النخاع قرار گرفته، و هسته رتیکولولاریس پارازیگانتوسلولاریس که به طور جانبی در بصل‌النخاع قرار گرفته است. سیگنالهای درجه دوم از این هسته‌ها در جهت رو به پایین در ستونهای پشتی جانبی نخاع به قسمت زیر انتقال داده می‌شوند: (۳) یک کمپلکس مهار درد که در شاخهای خلفی نخاع قرار گرفته است. در این نقطه، سیگنالهای ضد درد می‌توانند درد را قبل از این که به مغز رله شود بلوکه کنند.

تحریک الکتریکی ناحیه خاکستری دور قناتی یا هسته سجافی بزرگ می‌تواند بسیاری از سیگنالهای قوی درد را که



شکل ۴ - ۴۸ - سیستم ضد درد مغز و نخاع که (۱) مهار سیگنالهای ورودی درد را در سطح نخاع و (۲) وجود نورونهای ترشح کننده انکفالین را که سیگنالهای درد را هم در نخاع و هم در تنه مغزی سرکوب می کنند نشان می دهد.

از راه ریشه های خلفی وارد نخاع می شوند سرکوب کند. همچنین، تحریک نواحی دیگری در سطوح باز هم بالاتر مغز بویژه (۱) هسته های دور بطنی در هیپوتالاموس که در مجاورت بطن سوم قرار گرفته اند و (۲) تا حدود کمتری دسته مغز قدامی میانی نیز در هیپوتالاموس که ناحیه خاکستری دور قناتی را تحریک می کنند می تواند درد را سرکوب کند.

چندین ماده میانجی بویژه انکفالین و سروتونین در سیستم ضد درد دخالت دارند. بسیاری از فیبرهای مشتق از هسته های دور بطنی و ناحیه خاکستری دور قناتی در انتهای خود انکفالین ترشح می کنند. به این ترتیب، همان طور که در شکل ۴۸-۴ نشان داده شده انتهای بسیاری از فیبرها در هسته سجافی بزرگ پس از تحریک انکفالین آزاد می کنند.

فیبرهایی که از این ناحیه شروع می شوند سیگنالها را به شاخهای خلفی نخاع ختم می فرستند که در انتهای خود سروتونین ترشح می کنند. سروتونین موجب می شود که نورونهای موضعی نخاعی انکفالین ترشح کنند. معتقدند که آن گاه انکفالین موجب هم مهار پیش سیناپسی و هم مهار پس سیناپسی فیبرهای ورودی درد هم نوع A- دلتا و هم نوع C در جایی

می شود که آنها در شاخ خلفی سیناپس می دهند.

به این ترتیب، سیستم ضد درد می تواند سیگنالهای درد را در ابتدای نقطه ورودشان به نخاع بلوکه کند. در واقع، این سیستم می تواند بسیاری از رفلکسهای موضعی نخاعی بویژه رفلکسهای عقب کشیدن که در فصل ۵۴ شرح داده خواهند شد را که از سیگنالهای درد ناشی می شوند نیز بلوکه کند.

سیستم افیونی opiate مغز - اندورفینها و انکفالینها

بیش از ۴۰ سال پیش کشف شد که تزریق مقادیر فوق العاده ناچیز مرفین به داخل هسته دور بطنی در اطراف بطن سوم یا به داخل ناحیه خاکستری دور قناتی تنه مغزی موجب یک آنالژزی فوق العاده قوی می شود. در بررسیهای بعدی معلوم شده که مواد شبه مرفینی بویژه مواد افیونی در نقاط متعدد دیگری از سیستم ضد درد شامل شاخهای خلفی نخاع عمل می کنند. چون بیشتر داروهایی که تحریک پذیری نورونها را تغییر می دهند این کار را با عمل کردن روی رسپتورهای سیناپسی به انجام می رسانند لذا چنین فرض شد که رسپتورهای مرفینی سیستم ضد درد باید در واقع رسپتورهایی برای نوعی میانجی عصبی شبه مرفینی باشند که به طور طبیعی در مغز ترشح می شود. بنابراین جستجوی گسترده ای برای یافتن یک ماده افیونی طبیعی در مغز شروع شد. اکنون حدود ۱۲ ماده شبه افیونی در نقاط مختلف سیستم عصبی یافت شده اند که همگی فرآورده های تجزیه سه مولکول پروتئینی بزرگ: پرواوپوملاوکوریتین، پروانکفالین و پرودینورفین هستند. در میان مهمترین مواد افیونی، بتا - اندورفین، مت - انکفالین، لو - انکفالین و دینورفین هستند.

دو نوع انکفالین در تنه مغزی و نخاع در قسمتهایی از سیستم ضد درد که در بالا شرح داده شد و بتا - اندورفین هم در هیپوتالاموس و هم در غده هیپوفیز یافت می شوند. دینورفین به مقادیر بسیار کمتر به طور عمده در همان نواحی یافت می شود که انکفالین وجود دارد.

به این ترتیب، اگرچه تمام جزئیات دقیق سیستم افیونی مغز شناخته نشده اند، فعال شدن سیستم ضد درد یا توسط سیگنالهای عصبی که وارد ناحیه خاکستری دور قناتی و نواحی دور بطنی می شوند یا غیر فعال شدن مسیرهای درد توسط داروهای شبه مرفینی می تواند به طور تقریباً کامل بسیاری از سیگنالهای درد را که از طریق اعصاب محیطی وارد می شوند سرکوب کند.

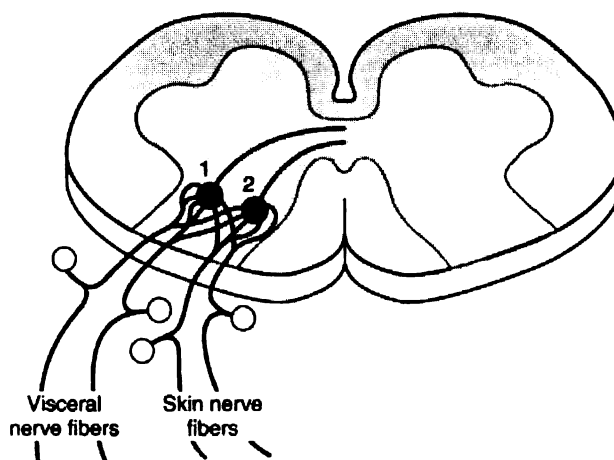
مهار انتقال درد بوسیله سیگنالهای همزمان حسی تماسی

واقعۀ مهم دیگری در تاریخچه کنترل درد این کشف است که تحریک فیبرهای فطور نوع A - بتا از گیرنده های تماسی محیطی می تواند انتقال سیگنالهای درد را از همان ناحیه بدن تضعیف کند. این اثر ظاهراً از مهار جانبی موضعی در نخاع ناشی می شود. این موضوع توجیه می کند که چرا مانورهای ساده از قبیل مالیدن پوست در نزدیکی ناحیه دردناک غالباً در تسکین درد مؤثر است و نیز احتمالاً توجیه می کند که چرا پمادها غالباً برای رفع درد مفید هستند. این مکانیسم و تحریک روانی همزمان سیستم ضد درد مرکزی نیز احتمالاً اساس تسکین درد بوسیله طب سوزنی را تشکیل می دهند.

درمان درد بوسیله تحریک الکتریکی

چندین روش کلینیکی برای سرکوب درد بوسیله تحریک الکتریکی ابداع شده اند. الکترودهای تحریک کننده روی نواحی انتخاب شده بدن قرار داده می شوند و یا در مواردی با فرض تحریک کردن ستونهای حسی خلفی روی نخاع کاشته شده اند.

شکل ۵ - ۴۸ - مکانیسم درد رجوعی و هیبر-آلژی رجوعی.



در بعضی از بیماران الکترودها به روش استرنوتاکسی در هسته‌های داخل تیغه‌ای تالاموس یا در ناحیه دوربطنی یا دور قناتی دیانسفال قرار داده شده‌اند. در این حال بیمار می‌تواند شخصاً میزان تحریک را کنترل کند. تسکین دراماتیکی در بعضی از موارد گزارش شده است. همچنین، بعد از فقط چند دقیقه تحریک، تسکین درد تا ۲۴ ساعت گزارش شده است.

درد رجوعی یا انتشاری

غالباً شخص درد را در قسمتی از بدنش احساس می‌کند که نسبتاً از محل بافتی که موجب درد شده‌اند دور است. این نوع درد موسوم به درد رجوعی *referred pain* است. به عنوان مثال، درد در یکی از احشاء غالباً به ناحیه‌ای از سطح بدن رجوع داده می‌شود. آگاهی از این انواع مختلف درد انتشاری برای تشخیص کلینیکی مهم است زیرا در بسیاری از بیماری‌های احشایی تنها علامت کلینیکی درد انتشاری است.

مکانیسم درد انتشاری - شکل ۵-۴۸ مکانیسم احتمالی که توسط آن بیشتر دردهای انتشار می‌یابند را نشان می‌دهد. در این شکل، نشان داده شده که شاخه‌های فیبرهای درد احشایی در نخاع روی همان نورونهای درجه دوم (۱ و ۲) که فیبرهای درد را از پوست دریافت می‌کنند سیناپس می‌دهند. هنگامی که فیبرهای درد احشایی تحریک می‌شوند سیگنالهای درد احشاء لااقل از طریق بعضی از همان نورونهایی که سیگنالهای درد از پوست را هدایت می‌کنند هدایت می‌یابد و شخص چنین احساس می‌کند که احساس درد از خود پوست منشأ گرفته است.

درد احشایی

در تشخیص کلینیکی، درد احشای مختلف شکم و قفسه‌سینه یکی از ضوابط محدود در پزشکی است که می‌تواند برای تشخیص التهاب، بیماری‌های عفونی احشایی و سایر اختلالات احشایی مورد استفاده قرار گیرد. غالباً، احشاء فاقد گیرنده برای سایر مودالیت‌های حسی به غیر از درد هستند. همچنین، درد احشایی از چندین جنبه مهم با درد پوستی تفاوت دارد. یکی از مهمترین اختلافات بین درد سطحی و درد احشایی آن است که انواع بسیار لوکالیزه آسیب احشاء به ندرت موجب درد شدید می‌شوند. به عنوان مثال، جراح می‌تواند در یک شخص بهوش، روده را بدون ایجاد درد قابل ملاحظه‌ای قطع کند. برعکس، هرگونه استیمولوسی که موجب تحریک منتشر انتهاهای عصبی درد در سراسر یکی از احشاء شود دردی

ایجاد می‌کند که می‌تواند شدید باشد. به عنوان مثال، ایسکمی ناشی از مسدود کردن جریان خون ناحیه وسیعی از روده، فیبرهای درد وسیع زیادی را در ناحیه منتشر می‌کند و می‌تواند منجر به درد فوق‌العاده شدید گردد.

علل درد احشایی حقیقی

هر استیمولوسی که انتباه‌های عصبی درد را در نواحی وسیعی از احشاء تحریک کند موجب بروز درد احشایی می‌شود. این قبیل محرکها عبارتند از: ایسکمی بافت احشایی، آسیب شیمیایی به سطح احشاء، اسپاسم عضله صاف در یکی از احشای توخالی، اتساع بیش از حد یکی از احشای توخالی، یا کشیده شدن بافت همبندی اطراف یا داخل یکی از احشاء. عملاً تمام دردهای احشایی حقیقی که از حفره‌های شکمی و سینه شروع می‌شوند از طریق فیبرهای عصبی درد کوچک نوع C انتقال می‌یابند و بنابراین فقط می‌توانند درد نوع مزمن - سوزشی - زجرآور را انتقال دهند.

ایسکمی - ایسکمی به همان روش سایر بافتها موجب درد احشایی می‌شود و علت آن احتمالاً تشکیل فرآورده‌های نهایی متابولیکی اسیدی یا فرآورده‌های انهدام بافتی از قبیل برادی‌کینین، آنزیمهای پروتئولیتیک و غیره است که انتباه‌های عصبی درد را تحریک می‌کنند.

استیمولوسهای شیمیایی - گاهی مواد آسیب رساننده از داخل لوله گوارش به داخل حفره صفاقی نشت می‌کنند. به عنوان مثال، شیرۀ پروتئولیتیک اسیدی معدی غالباً از طریق یک اولسر معدی یا دوازده‌ای پاره شده نشت می‌کند. این شیرۀ موجب هضم گسترده پرده صفاق احشایی شده و به این ترتیب مناطق فوق‌العاده وسیعی از فیبرهای درد را تحریک می‌کند. درد معمولاً فوق‌العاده شدید است.

اسپاسم یکی از احشای توخالی - اسپاسم قسمتی از روده، کیسه صفرا، مجاری صفراوی، حالب یا هر یک از احشای توخالی دیگر می‌تواند احتمالاً بر اثر تحریک مکانیکی انتباه‌های عصبی درد موجب بروز درد شود. یا اسپاسم ممکن است موجب کاهش جریان خون به عضله توأم با افزایش نیاز متابولیک عضله به مواد غذایی شود و به این ترتیب، موجب درد شدید گردد.

غالباً درد یکی از احشای توخالی که دچار اسپاسم شده به صورت قولنج cramp ایجاد می‌شود به این معنی که شدت درد تا حد زیادی افزایش می‌یابد و آن‌گاه از شدت درد کاسته می‌شود و این روند به طور متناوب هرچند دقیقه یک بار ادامه می‌یابد. این دوره‌های متناوب ناشی از انقباض ریتمیک عضله صاف هستند. به عنوان مثال، هر بار که یک موج دودی از یک ناحیه تحریک شده اسپاستیک روده عبور می‌کند یک قولنج به وجود می‌آید. درد نوع قولنجی بکرات در آپاندیسیت، گاستروآنتریت، بیبوست، قاعدگی، زایمان، بیماریهای کیسه صفرا یا انسداد حالب به وجود می‌آید.

اتساع بیش از حد یکی از احشای توخالی - پرشدن فوق‌العاده زیاد یکی از احشای توخالی نیز احتمالاً به علت کشیده شدن بیش از حد خود بافتها منجر به درد می‌گردد. اتساع بیش از حد می‌تواند همچنین موجب روی هم خوابیدن رگهای خونی شود که آن اندام را احاطه می‌کنند یا وارد دیواره آن می‌شوند و به این ترتیب شاید موجب پیشبرد درد ایسکمیک می‌گردد.

احشای غیرحساس

معدودی از نواحی احشایی تقریباً نسبت به هر نوع دردی غیر حساس هستند. این نواحی شامل پارانشیم کبد و حبابچه‌های ریه می‌شوند. اما باید دانست که کپسول کبد هم نسبت به آسیب مستقیم و هم نسبت به کشش فوق‌العاده حساس است و مجاورتی صفراوی نیز نسبت به درد حساس هستند. در ریه‌ها، با وجودی که حبابچه‌ها غیر حساس هستند هم برونشها و هم جنب دیواره‌ای نسبت به درد بسیار حساس هستند.

درد دیواره‌ای ناشی از آسیب احشایی

هنگامی که یک بیماری یکی از احشاء را مبتلا می‌سازد روند بیماری غالباً به صفاق، جنب یا پریکارد دیواره‌ای گسترش می‌یابد. این سطوح دیواره‌ای مانند پوست دارای عصب‌گیری درد وسیعی از اعصاب نخاعی محیطی هستند. بنابراین، درد پرده دیواره‌ای که روی یکی از احشاء قرار دارد بکرات از نوع سوزنی است. برای تأکید اختلاف بین این درد و درد احشایی حقیقی باید گفته شود که بردن صفاق دیواره‌ای با چاقو بسیار دردناک است اگرچه برش مشابهی در صفاق احشایی یا در دیواره روده درد بسیار کمی ایجاد می‌کند یا اصلاً دردناک نیست.

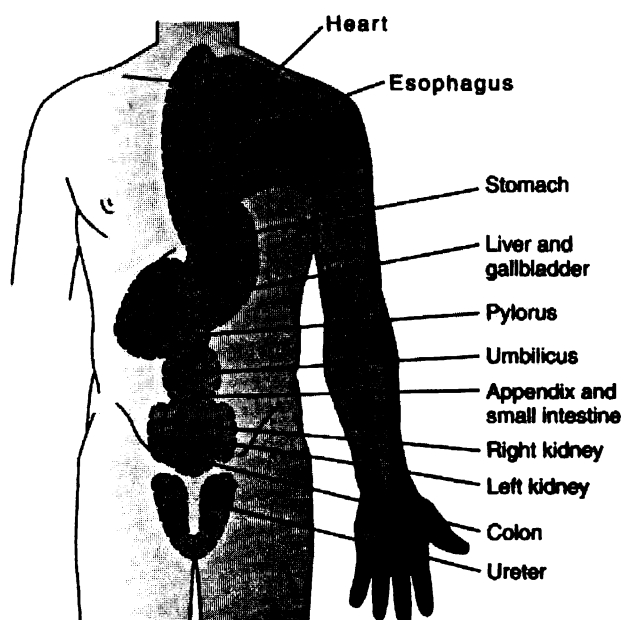
تعیین موضع درد احشایی - مسیرهای انتقال درد احشایی و دیواره‌ای

تعیین موضع درد احشای مختلف به چند دلیل غالباً مشکل است. اولاً، مغز از روی تجربیات دست اول آگاه نیست که اندامهای مختلف داخلی وجود دارند و بنابراین محل هرگونه درد داخلی فقط به طور منتشر قابل تشخیص است. ثانیاً حسهای مربوط به شکم و سینه بوسیله دو مسیر به سیستم عصبی مرکزی منتقل می‌شوند یکی مسیر احشایی حقیقی و دیگری مسیر دیواره‌ای. درد احشایی حقیقی از طریق فیبرهای حسی در دستجات عصبی خودمختار انتقال می‌یابد و احساس درد به مناطقی از سطح بدن که غالباً از اندام دردناک دور هستند رجوع داده می‌شود. دردهای دیواره‌ای، برعکس، مستقیماً از صفاق، جنب یا پریکارد دیواره‌ای به اعصاب نخاعی موضعی هدایت می‌شوند و این دردها معمولاً مستقیماً روی ناحیه دردناک احساس می‌گردند.

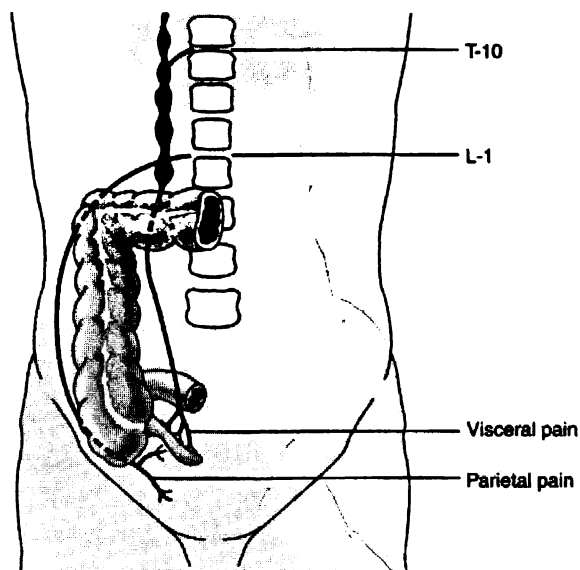
تعیین موضع درد رجوعی که در مسیرهای احشایی انتقال می‌یابد - هنگامی که درد احشایی به سطح بدن رجوع داده می‌شود شخص عموماً آن را در قطعه درماتومی متمرکز می‌کند که اندام احشایی در جنین از آن درماتوم به وجود آمده است نه الزاماً در جایی که آن اندام اکنون قرار دارد. به عنوان مثال، منشاء قلب در گردن و قسمت فوقانی قفسه سینه است به طوری که فیبرهای درد احشایی قلب در طول اعصاب سمپاتیک به طرف بالا سیر کرده و در بین قطعات سوم گردنی تا پنجم سینه‌ای وارد نخاع می‌شوند. بنابراین، همان طور که در شکل ۶-۴۸ نشان داده شده، درد قلب به کنار گردن، روی شانه، روی عضلات سینه‌ای، در طول دست، و به داخل ناحیه زیر جناغی قفسه سینه رجوع داده می‌شود. اینها همان نواحی مسطح بدن هستند که فیبرهای عصبی حسی پیکری خود را به داخل قطعات نخاعی سوم گردنی تا پنجم سینه‌ای می‌فرستند. درد در طرف چپ بسیار شایعتر از طرف راست احساس می‌شود زیرا طرف چپ قلب بسیار بیشتر از طرف راست مبتلا به بیماریهای رگهای کورونر می‌شود.

منشاء معده تقریباً در هفتمین تا نهمین قطعه سینه‌ای جنین است. بنابراین، درد معده به اپیگاستر قدامی در بالای ناف رجوع داده می‌شود که سطح ناحیه‌ای از بدن است که توسط قطعات هفتم تا نهم نخاع سینه‌ای عصبی می‌شود. شکل ۶-۴۸ چندین ناحیه سطحی دیگر را نشان می‌دهد که درد احشایی ناشی از سایر اندامها به آن نواحی رجوع داده می‌شود که به طور عموم نمودار مناطقی از جنین هستند که اندامهای مربوطه از آنها منشاء گرفته‌اند.

مسیر دیواره‌ای برای انتقال درد شکمی و سینه‌ای - درد احشاء بکرات در دو ناحیه سطحی بدن به طور همزمان متمرکز می‌شود و علت این امر انتقال دوگانه درد از مسیر احشایی رجوعی و از مسیر مستقیم دیواره‌ای است. به این ترتیب، شکل ۷-۴۸ انتقال دوگانه از یک آپاندیس ملتهب را نشان می‌دهد. ایمپالسهای درد صادره از آپاندیس ابتدا از طریق فیبرهای درد احشایی وارد اعصاب سمپاتیک شده و سپس به داخل دهمین یا یازدهمین قطعه نخاعی سینه‌ای می‌روند. این درد به ناحیه‌ای در اطراف ناف رجوع داده می‌شود و از نوع درد قولنجی مبهم است. از طرف دیگر، ایمپالسهای درد همچنین غالباً از صفاق دیواره‌ای در محلی که آپاندیس ملتهب با دیواره شکم تماس پیدا می‌کند یا به آن می‌چسبد شروع می‌شوند. این ایمپالسا موجب درد نوع سوزنی مستقیماً روی صفاق تحریک شده، در ربع تحتانی راست شکم می‌شوند.



شکل ۶ - ۴۸ - مناطق سطحی درد
رجوعی از اندامهای احشایی
مختلف.



شکل ۷ - ۴۸ - انتقال احشایی و
دیواره‌ای درد از آپاندیس.

پارهای از اختلالات بالینی درد و سایر حسهای پیکری هیپرالژزی

یک مسیر عصبی درد گاهی تحریک‌پذیری بیش از حد پیدا می‌کند. این حالت منجر به هیپرالژزی (hyperalgesia)

می‌شود که به معنی حساسیت شدید نسبت به درد است. علل اصلی هیپرالژزی عبارتند از: (۱) حساسیت بیش از حد خودگیرنده‌های درد که هیپرالژزی اولیه نامیده می‌شود یا (۲) تسهیل انتقال سیگنالهای حسی که هیپرالژزی ثانویه نامیده می‌شود. مثالی از هیپرالژزی اولیه حساسیت شدید پوست آفتاب‌زده است که معتقدند که از حساس شدن انتهای درد توسط فرآورده‌های موضعی بافتی ناشی از سوختگی، شاید هیستامین، شاید پروستاگلاندینها و شاید مواد دیگر ناشی می‌شود. هیپرالژزی ثانویه غالباً ناشی از ضایعات نخاع یا تالاموس است. تعدادی از این ضایعات در قسمتهای بعدی شرح داده خواهند شد.

بیماری زونا (هرپس زوستر)

گاهی ویروس تبخال یک عقدۀ ریشه خلفی نخاع را مبتلا می‌کند. این عفونت موجب درد شدید قطعۀ درماتوم که به طور طبیعی مربوط به آن عقدۀ است شده و به این ترتیب یک نوع درد قطعۀ تولید می‌کند که نصف بدن را دور می‌زند. این بیماری به علت بثوراتی که به وجود می‌آید زونا یا هرپس زوستر herpes zoster نامیده می‌شود. علت درد ظاهراً عفونت سلولهای نورونی مربوط به درد در عقدۀ شاخ خلفی بوسیله ویروس است. به غیر از تولید درد، ویروس توسط جریان سیتوپلاسمیک نورونی به طرف خارج از طریق آکسونهای محیطی به ترمینالهای پوستی آنها نیز حمل می‌شود. در این جا ویروس موجب تولید بثوراتی می‌شود که در ظرف چند روز به صورت وزیکول در می‌آیند و در ظرف چند روز دیگر پوششی روی آنها را می‌گیرد و تمام این ضایعات در داخل ناحیه درماتومی به وجود می‌آیند که مربوط به ریشه خلفی مبتلا شده است.

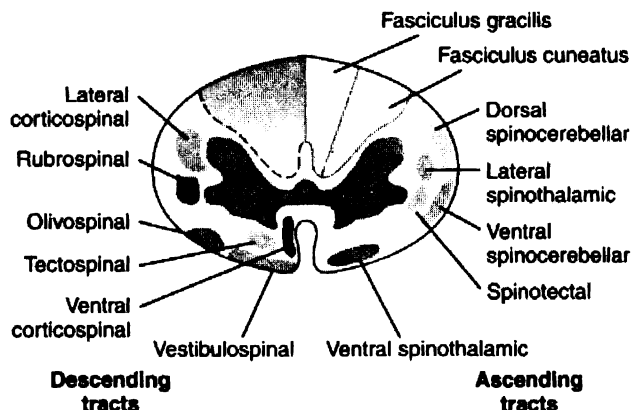
تیک دردناک

دردهای اشک‌آور در بعضی از افراد در یک طرف صورت در ناحیه مربوط به توزیع فیبرهای حسی اعصاب پنجم یا نهم جمجمه‌ای (یا در بخشی از این ناحیه) به وجود می‌آیند. این پدیده موسوم به تیک دردناک tic douloureux (نورالژی عصب سه قلو یا نورالژی عصب زبانی حلقی) است. درد به صورت شوکهای الکتریکی ناگهانی احساس می‌شود و ممکن است هر بار فقط برای چند ثانیه ظاهر شود یا این که تقریباً مداوم باشد. این درد غالباً از نواحی بسیار حساس روی پوست صورت، در دهان یا در گلو و تقریباً همیشه بوسیله یک استیمولوس مکانیکی به جای استیمولوس درد شروع می‌شود. به عنوان مثال، هنگامی که بیمار لقمه‌ای را می‌بلعد تماس غذا با لوزه ممکن است موجب شروع یک درد شدید اشک‌آور در ناحیه مربوط به شاخه فک تحتانی عصب پنجم گردد.

درد تیک دردناک را می‌توان معمولاً با قطع عصب محیطی ناحیه بسیار حساس تسکین داد. بخش حسی عصب پنجم غالباً بلافاصله در داخل جمجمه قطع می‌شود زیرا در این ناحیه ریشه‌های حسی و حرکتی عصب پنجم از یکدیگر جدا هستند به طوری که بخشهای حرکتی که برای بسیاری از حرکات فک مورد نیازند دست نخورده باقی می‌مانند در حالی که قسمتهای حسی منهدم می‌شوند. این عمل جراحی موجب بیحسی یک طرف صورت می‌شود که ممکن است به خودی خود ناراحت کننده باشد. علاوه بر آن، این عمل جراحی گاهی موفقیت‌آمیز نیست و نشان می‌دهد که ضایعه مولد درد در اعصاب محیطی قرار ندارد بلکه در هسته حسی در تنه مغزی واقع شده است.

سندروم براون - سکوار

هرگاه نخاع کاملاً به طور عرضی قطع شود تمام حسها و اعمال حرکتی مربوط به قطعات نخاعی پایینتر از محل قطع، از بین می‌روند اما هرگاه یک نیمه از نخاع به طور عرضی قطع شود سندروم براون - سکوار Brown - Sequard به



شکل ۸-۴۸ - مقطع نخاع که
راه‌های عمده صعودی را در طرف
راست و راه‌های عمده نزولی را در
طرف چپ نشان می‌دهد.

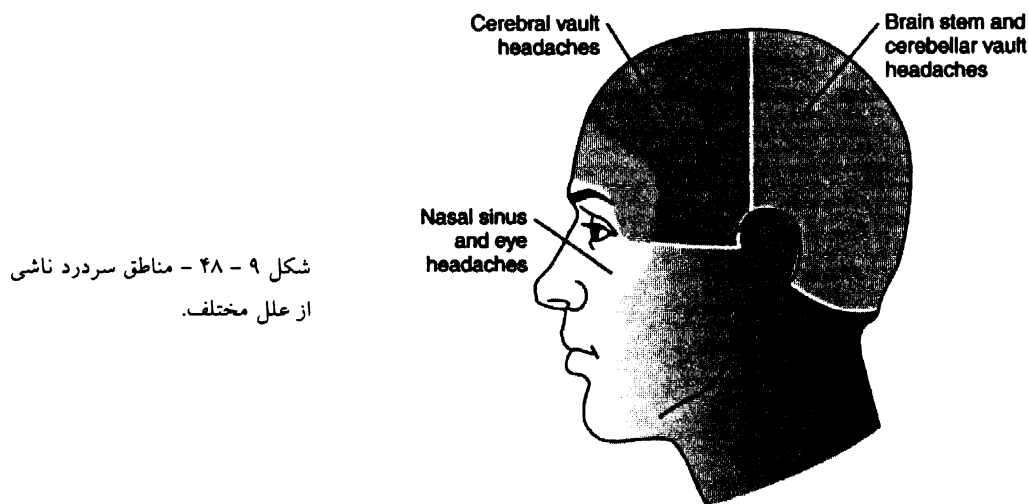
وجود می‌آید. اثرات به وجود آمده ناشی از چنین قطعی در زیر آورده شده‌اند و می‌توان آنها را با دانستن راه‌های عصبی نخاع که در شکل ۸-۴۸ تصویر شده‌اند پیش‌بینی کرد: تمام اعمال حرکتی در همان طرف قطع شده در تمام قطعات پایین محل قطع از بین می‌روند. با این وجود فقط بعضی از مودالیت‌های حسی در طرف قطع شده از بین می‌روند و بعضی دیگر در طرف مقابل از بین می‌روند. حس‌های درد، گرما و سرما یعنی حس‌هایی که مربوط به مسیر اسپینوتالامیک هستند در طرف مقابل بدن در تمام درماتومهایی که از دو تا شش قطعه در زیر محل قطع قرار گرفته‌اند از بین می‌روند. برعکس، حس‌هایی که فقط از طریق ستونهای خلفی انتقال می‌یابند - حس کینستتیک، حس‌های وضعی، حس ارتعاش، تعیین محل دقیق تحریک، و تمیز دو نقطه از یکدیگر - در همان طرف محل قطع در تمام درماتومها در زیر محل قطع از بین می‌روند. حس لمس سبک دقیق در همان طرف قطع مختل می‌شود زیرا مسیر اصلی انتقال لمس سبک یعنی ستونهای خلفی قطع شده است. با این وجود، حس «لمس خام» که تعیین موضع آن ضعیف است کماکان به علت انتقال نسبی در راه اسپینوتالامیک طرف مقابل، باقی می‌ماند.

سر درد

سر دردها نوعی درد رجوعی از تشکیلات عمقی به سطح سر هستند. تعدادی از سر دردها ناشی از استیمولوسهای درد هستند که در داخل جمجمه به وجود می‌آیند اما تعدادی دیگر نیز ناشی از دردهای مربوط به خارج جمجمه مثلاً از سینوسهای بینی هستند.

سر درد با منشاء داخل جمجمه‌ای

نواحی حساس به درد در حفره جمجمه - خود مغز تقریباً به طور کامل نسبت به درد غیر حساس است. حتی بریدن یا تحریک الکتریکی نواحی حسی قشر مغز فقط گاهی موجب درد می‌شود اما در عوض موجب پیدایش احساسهای غیر طبیعی سوزن - سوزن شدن در ناحیه‌ای از بدن می‌شود که ناحیه قشری حسی مربوط به آن تحریک شده است. بنابراین، احتمال دارد که قسمت اعظم دردی که در سر درد دیده می‌شود ناشی از وجود آسیب در داخل خود مغز نباشد. برعکس، تحت کشش قرار دادن سینوسهای وریدی در اطراف مغز، آسیب رساندن به چادرینه مغزی، یا تحت کشش قرار دادن سخت شامه در قاعده مغز همگی می‌توانند موجب درد شدیدی شوند که به صورت سر درد احساس می‌گردد. همچنین، تقریباً هر نوع استیمولوس آسیب رساننده، له کننده یا تحت کشش قرار دهنده رگهای خونی منته‌ها می‌تواند موجب



شکل ۹ - ۴۸ - مناطق سردرد ناشی
از علل مختلف.

سردرد شود. یک ساختار حساس شریان منژئی میانی است و جراحان مغز هنگام انجام اعمال جراحی روی مغز تحت بی حسی موضعی دقت به کار می‌برند که این شریان را به طور ویژه بیحس کنند.

قسمتهایی از سر که درد داخل جمجمه‌ای به آن قسمت‌ها رجوع داده می‌شود - تحریک گیرنده‌های درد در حفره داخل جمجمه‌ای در بالای چادرینه tentorium و منجمله سطح فوقانی خود چادرینه موجب شروع ایمپالسهایی در بخش مغزی عصب پنجم می‌شود و بنابراین موجب سردرد رجوعی به نیمه قدامی سر در نواحی مربوط به همین بخش حسی پیکری از عصب پنجم جمجمه‌ای می‌گردد که در شکل ۹-۴۸ نشان داده شده است.

برعکس، ایمپالسهای درد مربوط به زیر چادرینه به طور عمده از طریق عصب زبانی حلقی، عصب واگ و عصب دوم گردنی وارد سیستم عصبی مرکزی می‌شوند که پوست سر در بالا، عقب، و مختصری در زیر گوشها را نیز عصب می‌دهند. بنابراین، استیمولوسهای دردی زیر چادرینه‌ای موجب «سردرد پس سری» می‌شوند که مطابق شکل ۹-۴۸ به بخش خلفی سر رجوع داده می‌شود.

انواع سردردهای داخل جمجمه‌ای

سردرد منژئیت - یکی از شدیدترین سردردها سردرد ناشی از منژئیت است که موجب التهاب تمام منژنژها و منجمله نواحی حساس سخت‌شامه و نواحی حساس اطراف سینوسهای وریدی می‌گردد. آسیبی به این شدیدی می‌تواند موجب سردرد فوق‌العاده شدیدی شود که روی تمامی سر رجوع داده می‌شود.

سردرد ناشی از فشار پایین مایع مغزی نخاعی - خارج کردن حتی ۲۰ میلی‌لیتر مایع از مجرای مهره‌ای بویژه اگر شخص در وضع عمودی باقی بماند غالباً موجب سردرد شدید داخل جمجمه‌ای می‌شود. خارج کردن این مقدار مایع سبب می‌شود که حالت شناوری مغز که به طور طبیعی توسط مایع مغزی نخاعی تأمین می‌شود از بین برود. بنابراین، وزن مغز سطوح مختلف سخت‌شامه را تحت کشش قرار داده و یا باعث تغییر شکل آنها می‌شود و از این راه دردی ایجاد می‌کند که موجب سردرد می‌شود.

سردرد میگرن - سردرد میگرن نوع خاصی از سردرد است که تصور می‌شود ناشی از پدیده‌های رگی غیرطبیعی

باشد اگرچه مکانیسم دقیق آن معلوم نیست. سردردهای میگرنی غالباً با احساسهای پیش درآمد مختلف از قبیل تهوع، از بین رفتن دید در قسمتی از میدان بینایی، توهّمات بینایی، یا سایر انواع توهّمات حسی شروع می‌شوند. در حال عادی علائم پیش درآمد حدود نیم تا یک ساعت قبل از آغاز خود سردرد شروع می‌شوند. بنابراین، هر نوع فرضیه‌ای که بخواهد سردرد میگرنی را توجیه کند بایستی بتواند این علائم پیش‌درآمد را نیز توجیه کند.

یک فرضیه برای ایجاد سردرد میگرنی آن است که هیجان یا فشار روحی طولانی می‌تواند موجب اسپاسم رفلکسی پاره‌ای از شریانهای سر و منجمله شریانهای تغذیه کننده خود مغز شود. این اسپاسم رگی به طور تشویرک موجب ایسکمی قسمتهایی از مغز می‌شود و این امر مسؤول علائم پیش درآمد است. آن‌گاه، در نتیجه ایسکمی شدید تغییری در دیواره رگ، شاید از پا افتادن انقباض عضله صاف، به وجود می‌آید که موجب می‌شود تا رگهای خونی شل شده و نتوانند برای ۲۴ تا ۴۸ ساعت تنوس رگی را حفظ کنند. فشارخون در رگها موجب گشاد شدن و ضربان پیدا کردن شدید آنها می‌شود و تصور می‌شود که کشیده شدن بیش از حد دیواره شریانها و منجمله بعضی از شریانهای خارج جمجمه‌ای از قبیل شریان گیجگاهی است که موجب ایجاد درد در سردرد میگرنی می‌شود. سایر تئوریهای علت سردردهای میگرنی عبارتند از: دپرسیون قشری انتشار یابنده، اختلالات روانی و اسپاسم رگی ناشی از پتاسیم بیش از حد موضعی در مایع خارج سلولی مغز.

ممکن است یک استعداد ژنتیکی برای سردردهای میگرنی وجود داشته باشد زیرا یک سابقه فامیلی مثبت در ۶۵ تا ۹۰ درصد گزارش شده است. سردردهای میگرنی همچنین در زنان دوبرابر مردان به وجود می‌آیند.

سردرد الکلیک - همان طور که بسیاری از افراد تجربه کرده‌اند معمولاً بعد از نوشیدن مشروبات الکلی سردرد به وجود می‌آید. به احتمال زیاد، الکلی به علت آن که برای بافتها سمی است مستقیماً مننژها را تحریک کرده و موجب درد داخل جمجمه‌ای می‌شود.

سردرد ناشی از پیوست - پیوست در بسیاری از افرادی موجب سردرد می‌شود. چون نشان داده شده که سردرد ناشی از پیوست می‌تواند در افرادی که نخاع آنها قطع شده به وجود آید لذا ما می‌دانیم که این سردرد ناشی از ایمپالسهای عصبی صادره از کولون نیست. بنابراین، احتمالاً سردرد ناشی از فرآورده‌های سمی جذب شده و یا ناشی از تغییرات سیستم گردش خون به علت دفع مایع به داخل روده است.

انواع خارج جمجمه‌ای سردرد

سردرد ناشی از اسپاسم عضلانی - فشارهای هیجانی غالباً موجب اسپاسم بسیاری از عضلات سر و مخصوصاً عضلاتی که به پوست سر می‌چسبند و عضلات گردن که به اکسی‌پوت می‌چسبند می‌گردد و تصور می‌شود که این امر یکی از علل شایع سردرد است. ظاهراً درد عضلات اسپاستیک سر به قسمتهایی از سر که روی این عضلات قرار دارند رجوع داده می‌شود و سردردی نظیر سردرد ناشی از ضایعات داخل جمجمه‌ای در شخص ایجاد می‌کند.

سردرد ناشی از تحریک تشکیلات بینی و ضمایم بینی - مخاط بینی و سینوسهای بینی نسبت به درد حساس هستند اما این حساسیت شدید نیست. با این وجود، عفونت یا سایر روندهای تحریکی در نواحی گسترده‌ای از تشکیلات بینی غالباً با یکدیگر جمع شده و موجب سردردی می‌شوند که به پشت چشمها، یا در مورد عفونت سینوس پیشانی به سطوح قدامی پیشانی و پوست سر رجوع داده می‌شود که در شکل ۹-۴۸ نشان داده شده است. همچنین، درد ناشی از سینوسهای تحتانی از قبیل سینوسهای فک فوقانی می‌تواند در صورت احساس شود.

سردرد ناشی از اختلالات چشمی - اشکال در میزان کردن تصویر اشیاء به وضوح در چشم ممکن است موجب انقباض بیش از حد عضلات مزگانی برای به دست آوردن یک دید واضح گردد. با وجودی که این عضلات فوق‌العاده کوچک هستند معتقدند که انقباض تونیک آنها می‌تواند علت سردرد پشت کاسه چشمی باشد. همچنین کوشش بیش از

اندازه برای میزان کردن چشمها می تواند منجر به اسپاسم رفلکسی در عضلات مختلف صورتی و خارج کره چشمی گردد که یک علت احتمالی سردرد است.

نوع دومی از سردرد که منشأ چشمی دارد هنگامی به وجود می آید که چشمها در معرض تشعشع بیش از اندازه اشعه نورانی بویژه اشعه ماوراء بنفش قرار می گیرند. نگاه کردن به خورشید یا نور جوشکاری حتی برای چند ثانیه می تواند منجر به سردردی شود که از ۲۴ تا ۴۸ ساعت طول می کشد. سردرد گاهی ناشی از تحریک ملتحمه چشم بوسیله اشعه ماوراء بنفش است و درد به سطح سر و یا به پشت کره چشم رجوع داده می شود. باید دانست که متمرکز کردن نور شدید از یک قوس الکتریکی یا خورشید روی شبکه نیز می تواند شبکه را بسوزاند و این امر می تواند علت سردرد باشد.

حسهای حرارتی گیرنده های حرارتی و تحریک آنها

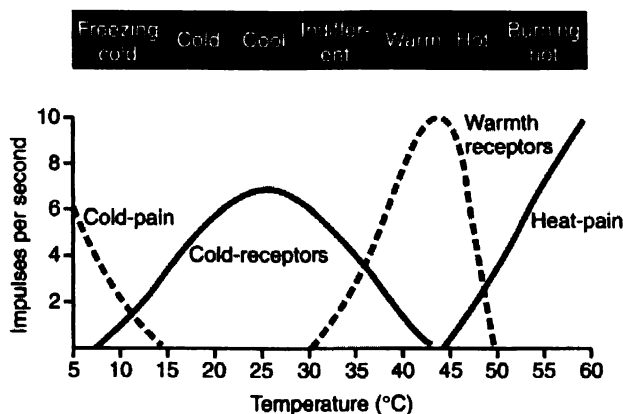
انسان می تواند درجات مختلف سرما و گرما از سرمای یخ زننده تا سردی تا خنکی تا بی تفاوتی تا گرما تا داغی تا گرمای سوزاننده را درک کند.

درجات مختلف حرارت لااقل بوسیله سه نوع رستپور حسی از یکدیگر تشخیص داده می شوند: گیرنده های سرما، گیرنده های گرما و گیرنده های درد. گیرنده های درد فقط بوسیله درجات فوق العاده شدید گرما یا سرما تحریک می گردند و بنابراین همراه با گیرنده های گرما و سرما مسؤول احساسهای سرمای یخ زننده و گرمای سوزاننده هستند.

گیرنده های سرما و گرما بلافاصله در زیر پوست در نقاط مشخص اما مجزا قرار گرفته اند. در قسمت اعظم نواحی بدن تعداد نقاط سرما سه تا ده برابر نقاط گرما است و تعداد آنها در نواحی مختلف بدن از ۱۵ تا ۲۵ نقطه سرما در هر سانتیمتر مربع در لبها تا ۳ تا ۵ نقطه سرما برای هر سانتیمتر مربع در انگشت تا کمتر از یک نقطه سرما در هر سانتیمتر مربع در بعضی نواحی وسیع تنه تغییر می کند.

اگرچه براساس آزمونهای روانشناسی کاملاً یقین است که انتهای عصبی مشخص برای گرما وجود دارند این گیرنده ها از نظر بافت شناسی مشخص نشده اند. چنین تصور می شود که این گیرنده ها انتهای عصبی آزاد هستند زیرا سیگنالهای گرما به طور عمده در فیبرهای عصبی نوع C با سرعت هدایت فقط ۰/۴ تا ۲ متر در ثانیه انتقال می یابند. برعکس، یک گیرنده مشخص برای سرما شناخته شده است که یک انتهای عصبی میلین دار و بویژه باریک از نوع A- دلتا است که چندین بار تقسیم می شود و نوک این تقسیمات به داخل سطح زیرین سلولهای بازال اپیدرم برآمدگی پیدا می کند. سیگنالها از این گیرنده ها از طریق فیبرهای عصبی A- دلتا با سرعتهایی حدود ۲۰ متر در ثانیه انتقال می یابند. معتقدند که بعضی از احساسهای سرما در فیبرهای عصبی نوع C نیز انتقال می یابند که پیشنهاد کننده آنست که پاره ای از انتهای عصبی آزاد ممکن است به عنوان گیرنده های سرما نیز عمل کنند.

تحریک گیرنده های حرارتی - احساسهای سرما، خنکی، بی تفاوتی، گرما و داغی - شکل ۱۰-۴۸ اثر
دماهای مختلف را بر پاسخهای چهار فیبر عصبی نشان می دهد: (۱) یک فیبر درد که توسط سرما تحریک می شود، (۲) یک فیبر سرما، (۳) یک فیبر گرما و (۴) یک فیبر درد که توسط گرما تحریک می شود. بویژه توجه کنید که این فیبرها به طور متفاوتی در درجات مختلف دما پاسخ می دهند. به عنوان مثال، در ناحیه بسیار سرد فقط فیبرهای سرما - درد تحریک می شوند (اگر پوست بازهم سردتر شود به طوری که نزدیک به یخ زدن باشد یا عملاً یخ بزند حتی این گیرنده ها نیز نمی توانند تحریک شوند). به تدریج که دما تا ۱۰ تا ۱۵ درجه سلزیوس بالا می رود ایمپالسهای درد قطع می شوند اما گیرنده های سرما شروع به تحریک شدن می کنند و در حدود ۲۴ درجه سلزیوس به حداکثر تحریک می رسند و اندکی بالاتر از ۴۰ درجه سلزیوس تحریک آنها از بین می رود. در بالای حدود ۳۰ درجه سلزیوس گیرنده های گرما تحریک می شوند اما تحریک این



شکل ۱۰ - ۴۸ - فرکانسهای تخلیه
یک فیبر سرما - درد، یک فیبر سرما،
یک فیبر گرما و یک فیبر گرما - درد
در دماهای مختلف پوست.

گیرنده‌ها نیز در حدود ۴۹ درجهٔ سلیزیوس از بین می‌رود. سرانجام در حدود ۴۵ درجهٔ سلیزیوس فیبرهای گرما - درد شروع به تحریک شدن بر اثر گرما می‌کنند و به طور متناقص، بعضی از فیبرهای سرما احتمالاً به علت آسیب انتهایی سرما بوسیلهٔ گرمای بیش از حد مجدداً شروع به تحریک شدن می‌کنند.

از شکل ۱۰-۴۸ می‌توان دریافت که شخص درجات مختلف احساسهای حرارتی را بوسیلهٔ درجهٔ نسبی تحریک انواع مختلف انتهاها تشخیص می‌دهد. از روی این شکل همچنین می‌توان دریافت که چرا درجات فوق‌العاده شدید سرما یا گرما هر دو می‌توانند دردناک باشند و نیز این که چرا هر دوی این احساسها در صورتی که به اندازهٔ کافی شدید باشند می‌توانند تقریباً احساسی با کیفیت یکسان ایجاد کنند - به این معنی که سرمای منجمد کننده و داغی سوزاننده به یکسان بوسیلهٔ شخص احساس می‌شوند.

اثرات تحریکی بالا رفتن و پایین آمدن دما - تطابق گیرنده‌های حرارتی - هنگامی که یک گیرندهٔ سرما به طور ناگهانی در معرض یک سقوط آبی در دما قرار می‌گیرد در ابتدا شدیداً تحریک می‌شود اما این تحریک در ظرف چند ثانیهٔ اول به سرعت و در طی حدود ۳۰ دقیقهٔ بعد به طور تدریجاً آهسته‌تری کاهش می‌یابد. به عبارت دیگر، گیرنده تا حدود زیادی تطابق پیدا می‌کند اما هیچ‌گاه ۱۰۰ درصد تطابق نمی‌کند.

به این ترتیب آشکار است که حسهای حرارتی علاوه بر این که قادرند به دماهای بدون تغییر و پایدار پاسخ دهند به طور بارزی به تغییرات دما نیز پاسخ می‌دهند. این بدان معنی است که هنگامی که دمای پوست به طور فعال در حال سقوط است شخص از هنگامی که دما در همان حد سرد باقی می‌ماند احساس سرمای بیشتری می‌کند. برعکس، هرگاه دما به طور فعال در حال صعود باشد شخص از هنگامی که دما در همان حد ثابت بماند احساس گرمای بیشتری می‌کند. این پاسخ به تغییرات دما درجهٔ فوق‌العاده شدید گرما را که شخص در ابتدا هنگام ورود به داخل یک وان آب گرم احساس می‌کند و همچنین درجهٔ فوق‌العاده شدید سرما را که شخص هنگام رفتن از یک اتاق گرم به محیط خارج در یک روز سرد احساس می‌کند توجیه می‌کند.

مکانیسم تحریک گیرنده‌های حرارتی

عقیده بر این است که گیرنده‌های گرما و سرما بوسیلهٔ تغییرات سرعت متابولیسمشان تحریک می‌شوند و این تغییرات ناشی از این حقیقت هستند که دما به ازای هر ۱۰ درجهٔ سلیزیوس تغییر، سرعت انجام واکنشهای شیمیایی داخل

سلولی را بیش از ۲ برابر تغییر می‌دهد. به عبارت دیگر، درک حرارت احتمالاً از اثرات فیزیکی مستقیم گرما و سرما روی انتباه‌های عصبی ناشی نمی‌شود بلکه ناشی از تحریک شیمیایی انتباه‌های عصبی است که بر اثر تغییر دما به وجود می‌آید.

جمع فضایی احساس‌های حرارتی - چون تعداد انتباه‌های عصبی سرما یا گرما در هر منطقه از سطح بدن بسیار اندک است لذا هنگامی که نواحی کوچک از سطح بدن تحریک می‌شوند قضاوت در مورد درجات دما مشکل است. اما هنگامی که ناحیه وسیعی از بدن به طور همزمان تحریک می‌شود سیگنال‌های حرارتی از تمامی این ناحیه با یکدیگر جمع می‌شوند. به عنوان مثال، تغییرات سریع دما تقریباً به اندکی ۰/۰۱ درجه سلزیوس می‌توانند درک شوند در صورتی که این تغییر سراسر سطح بدن را به طور همزمان تحت تأثیر قرار دهد. برعکس، هنگامی که ناحیه‌ای از سطح پوست به اندازه فقط حدود یک سانتیمتر مربع تحت تأثیر قرار می‌گیرد تغییری به میزان ۱۰۰ برابر این مقدار نیز قابل تشخیص نخواهد بود.

انتقال سیگنال‌های حرارتی در سیستم عصبی

به طور کلی، سیگنال‌های حرارتی در مسیرهایی موازی با مسیرهای مربوط به سیگنال‌های درد انتقال می‌یابند. سیگنال‌ها پس از ورود به نخاع در دسته لیساور برای چند قطعه به طرف بالا یا پایین سیر می‌کنند و سپس نظیر سیگنال‌های درد به طور عمده در تیغه‌های I، II و III در شاخ‌های خلفی ختم می‌شوند. بعد از مقدار کمی پردازش توسط یک یا چند نورون نخاعی، سیگنال‌ها وارد فیبرهای حرارتی صعودی طویل می‌شوند که به راه حسی قدامی جانبی طرف مقابل رفته و هم در (۱) نواحی مشبک تنه مغزی و هم در (۲) مجموعه شکمی قاعده‌ای تالاموس ختم می‌شوند.

چند سیگنال حرارتی محدود نیز از مجموعه شکمی قاعده‌ای تالاموس به قشر حسی پیکری رله می‌شوند. ندرتاً در بررسی بوسیله میکروالکتروود نورونی در ناحیه حسی پیکری I یافت شده که مستقیماً به استیمولوس‌های سرما یا گرما در نواحی خاص بدن پاسخ می‌دهد. اما باید دانست که حذف شکنج خلف مرکزی در انسان توانایی او را برای تمیز درجات دما کاهش می‌دهد اما از بین نمی‌برد.

بخش دهم :

سیستم عصبی :

حسهای ویژه

- ۴۹ - چشم : ۱- اپتیک بینایی
- ۵۰ - چشم : ۲- عمل رسپتوری و عصبی شبکه
- ۵۱ - چشم : ۳- نوروفیزیولوژی مرکزی بینایی
- ۵۲ - حس شنوایی
- ۵۳ - حسهای شیمیایی - چشایی و بویایی

فصل ۴۹

چشم:

۱- اپتیک بینایی

اصول فیزیکی اپتیک

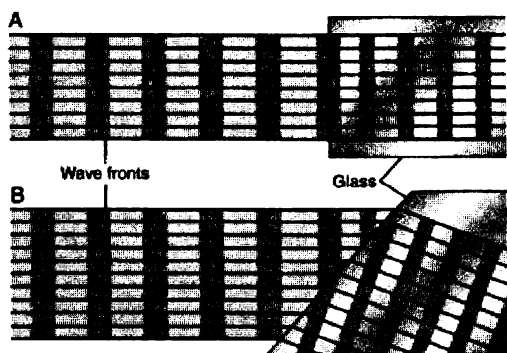
برای امکان درک سیستمهای اپتیک چشم، دانشجو باید کاملاً با اصول فیزیکی اساسی اپتیک و منجمله فیزیکی انکسار نور، میزان کردن تصویر، عمق وضوح و غیره آشنا باشد. بنابراین نخست مرور مختصری از این اصول فیزیکی عرضه شده و سپس اپتیک چشم مورد بحث قرار خواهد گرفت.

انکسار نور

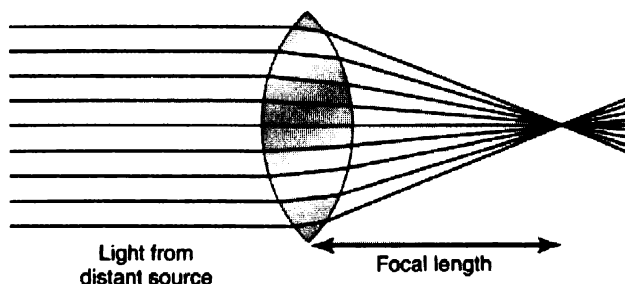
ضریب انکسار یک جسم شفاف - پرتوهای نور در هوا با سرعت تقریباً $300,000$ کیلومتر در ثانیه سیر می‌کنند و سرعت سیر آنها در جامدات و مایعات شفاف بسیار کمتر است. ضریب انکسار یک جسم شفاف عبارت از نسبت سرعت سیر نور در هوا به سرعت سیر نور در آن ماده است. ضریب انکسار خود هوا برابر با $1/00$ است. هرگاه نور با سرعت $200,000$ کیلومتر در ثانیه در نوع خاصی از شیشه سیر کند ضریب انکسار این شیشه $300,000$ تقسیم بر $200,000$ یا $1/50$ خواهد بود.

انکسار پرتوهای نور در سطح واسط دو محیط با ضریب انکسارهای متفاوت - هنگامی که امواج نور که مطابق قسمت A از شکل ۱-۴۹ به صورت یک دسته به جلو سیر می‌کنند به یک سطح واسط که عمود بر این دسته نور باشد برخورد کنند، امواج نور بدون انحراف از مسیرشان وارد محیط شفاف دوم می‌شوند. تنها اثری که در این حال به وجود می‌آید کاهش سرعت سیر نور و طول موج کوتاهتر است که در شکل توسط فواصل کوتاهتر بین جبهه‌های موج نشان داده شده است.

هرگاه مطابق قسمت B از شکل ۱-۴۹ امواج نور از یک سطح واسط زاویه‌دار یا مایل عبور کنند در صورتی که ضریب انکسار این دو محیط با یکدیگر متفاوت باشد امواج نور خم می‌شوند. در این شکل خاص امواج نور هوا را با ضریب انکسار $1/00$ ترک کرده و وارد قطعه‌ای شیشه با ضریب انکسار $1/50$ می‌شوند. هنگامی که دسته نور به سطح واسط مایل برخورد می‌کند لبه تحتانی نور زودتر از لبه بالایی وارد شیشه می‌شود. جبهه موج در قسمت بالایی دسته نور به سیر خود با سرعت $300,000$ کیلومتر در ثانیه ادامه می‌دهد در حالی که قسمتی که وارد شیشه شده با سرعت $200,000$ کیلومتر در ثانیه سیر می‌کند. این موضوع سبب می‌شود که قسمت بالایی جبهه موج جلوتر از قسمت پایینی آن سیر کند به طوری که جبهه موج دیگر قائم نخواهد بود بلکه به طرف راست خم خواهد شد. چون جهت سیر نور همیشه عمود بر سطح جبهه موج است لذا جهت سیر دسته نور در این جا به طرف پایین خم می‌شود.



شکل ۱ - ۴۹ - جبهه‌های موج که در قسمت A به طور عمود و در قسمت B به طور مایل وارد شیشه می‌شوند. این شکل نشان می‌دهد که فاصله بین امواج پس از ورود به شیشه کوتاه شده و به دو سوم مقدار آن در هوا می‌رسد. این شکل همچنین نشان می‌دهد که پرتوهای نوری که به طور مایل به سطح شیشه برخورد می‌کنند خم می‌گردند.



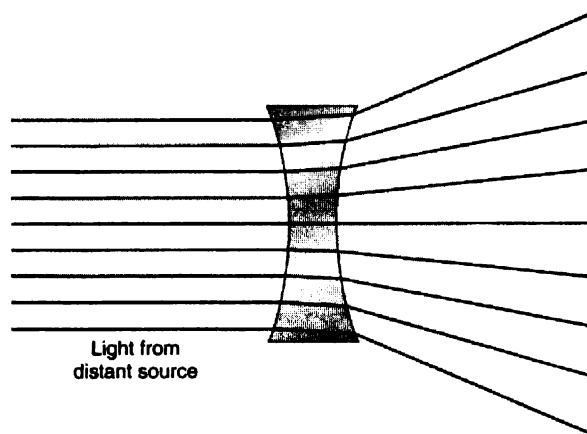
شکل ۲ - ۴۹ - خم شدن پرتوهای موازی نور در هر یک از دو سطح یک عدسی محدب کروی که نشان می‌دهد که پرتوهای موازی نور در یک نقطه کانونی متمرکز می‌شوند.

این خم شدن پرتوهای نور در یک سطح واسط زاویه دار انکسار refraction نامیده می‌شود. توجه کنید که درجه انکسار به صورت تابعی از (۱) نسبت ضریب انکسار دو محیط شفاف و (۲) درجه مایل بودن بین سطح واسط و جبهه موج ورودی، افزایش می‌یابد.

کاربرد اصول انکسار در عدسیها

عدسی محدب پرتوهای نور را همگرا می‌کند - شکل ۲-۴۹ پرتوهای موازی نور را که وارد یک عدسی محدب یا همگرا می‌شوند نشان می‌دهد. پرتوهای نوری که از مرکز عدسی می‌گذرند به طور دقیقاً عمود بر سطح عدسی به عدسی برخورد می‌کنند و بنابراین بدون این که منکسر شوند از عدسی عبور می‌کنند. اما در دو طرف مرکز عدسی پرتوهای نور به تدریج به سطح واسط مایلتری برخورد می‌کنند و لذا پرتوهای خارجی بیشتر و بیشتر به سوی مرکز عدسی خم می‌شوند که همگرایی پرتوهای نور نامیده می‌شود. نیمی از این خم شدن هنگام ورود پرتوها به عدسی و نیم دیگر هنگام خروج آنها از عدسی در طرف مقابل به وجود می‌آید. (در این جا دانشجویان باید اندکی تأمل کرده و تجزیه و تحلیل کنند که چرا پرتوهای نور هنگام ترک عدسی کماکان به سوی مرکز خم می‌شوند). سرانجام، در صورتی که عدسی با انحنای کاملاً دقیق و مناسب تراشیده شود پرتوهای موازی نور که از هر قسمت عدسی می‌گذرند دقیقاً آن قدر انکسار پیدا می‌کنند که کلیه پرتوها از یک نقطه واحد موسوم به نقطه کانونی عبور می‌کنند.

شکل ۳ - ۴۹ - خم شدن پرتوهای نور در هر یک از دو سطح یک عدسی مقعر کروی که نشان می‌دهد پرتوهای موازی نور بوسیله یک عدسی مقعر واگرا می‌شوند.



عدسی مقعر پرتوهای نور را واگرا می‌کند - شکل ۳-۴۹ اثر یک عدسی مقعر یا واگرا را روی پرتوهای موازی نور نشان می‌دهد. پرتوهایی که درست وارد مرکز عدسی می‌شوند به سطح واسطی برخورد می‌کنند که دقیقاً عمود بر دسته نور است و لذا منکسر نمی‌شوند. پرتوهای نور در لبه عدسی زودتر از پرتوهای مرکزی به عدسی برخورد می‌کنند. این موضوع معکوس اثر عدسی محدب بوده و موجب می‌شود که پرتوهای نور محیطی از پرتوهای نوری که از مرکز عدسی می‌گذرند دور شده و واگرایی پیدا کنند. به این ترتیب عدسی مقعر پرتوهای نور را متباعد می‌سازد در حالی که عدسی محدب پرتوهای نور را متقارب می‌کند.

عدسیهای استوانه‌ای پرتوهای نور را فقط در یک سطح خم می‌کنند - مقایسه با عدسیهای کروی -

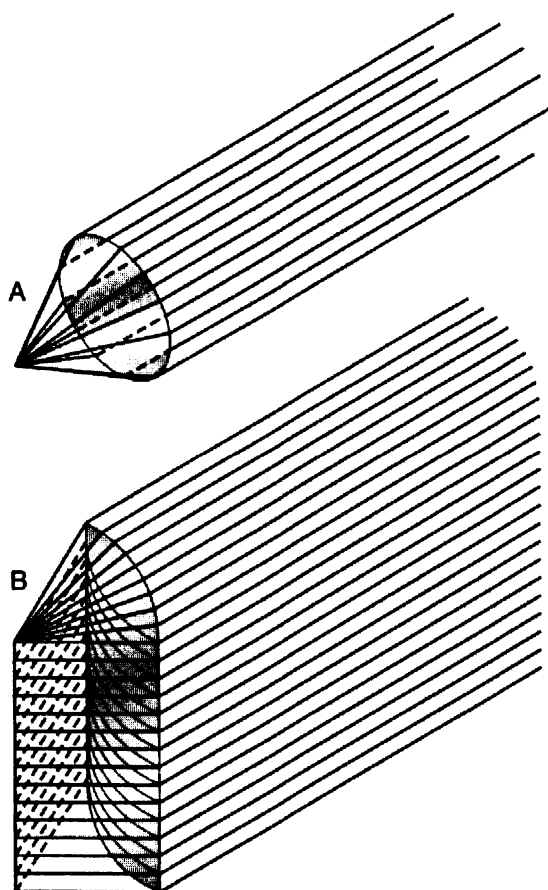
شکل ۴-۴۹ یک عدسی کروی محدب و یک عدسی استوانه‌ای محدب را نشان می‌دهد. توجه کنید که عدسی استوانه‌ای پرتوهای نور از دو طرف عدسی را خم می‌کند اما پرتوهای نور را از بالا یا پایین خم نمی‌کند. یعنی خم شدن فقط در یک سطح اما نه در دو سطح دیگر ایجاد می‌شود. به این ترتیب، پرتوهای موازی نور به سوی یک خط کانونی خم می‌شوند. برعکس، پرتوهای نور که از عدسی کروی عبور می‌کنند در تمام لبه‌های عدسی (در هر دو سطح) به سوی پرتو مرکزی منکسر شده و تمام پرتوها در یک نقطه کانونی متمرکز می‌شوند.

بهترین مثال برای عدسی استوانه‌ای یک لوله آزمایش پر از آب است. هرگاه لوله آزمایش جلوی نور آفتاب قرار داده شده و یک صفحه کاغذ در طرف مقابل لوله آزمایش به تدریج به آن نزدیک شود یک فاصله خاص به دست می‌آید که در آن پرتوهای نور در یک خط کانونی متمرکز می‌شوند. مثالی از عدسی کروی ذره‌بین معمولی است. هرگاه این ذره‌بین در جلوی نور آفتاب قرار داده شود و یک صفحه کاغذ به تدریج به آن نزدیک گردد پرتوهای نور در یک فاصله مناسب در یک نقطه کانونی مشترک متقارب می‌شوند.

عدسیهای استوانه‌ای مقعر پرتوهای نور را فقط در یک سطح متباعد می‌کنند درست همان‌طور که عدسیهای استوانه‌ای محدب پرتوهای نور را فقط در یک سطح متقارب می‌کنند.

مجموعه دو عدسی استوانه‌ای عمود بر یکدیگر برابر با یک عدسی کروی است - شکل B ۵-۴۹ دو

عدسی استوانه‌ای محدب را که به طور عمود بر یکدیگر قرار گرفته‌اند نشان می‌دهد. عدسی استوانه‌ای عمودی موجب تقارب پرتوهای نوری می‌شود که از دو طرف عدسی عبور می‌کنند و عدسی افقی پرتوهای بالا و پایین را متقارب می‌کند. به این ترتیب کلیه پرتوهای نور در یک نقطه کانونی واحد متقارب می‌شوند. به عبارت دیگر، دو عدسی استوانه‌ای عمود بر

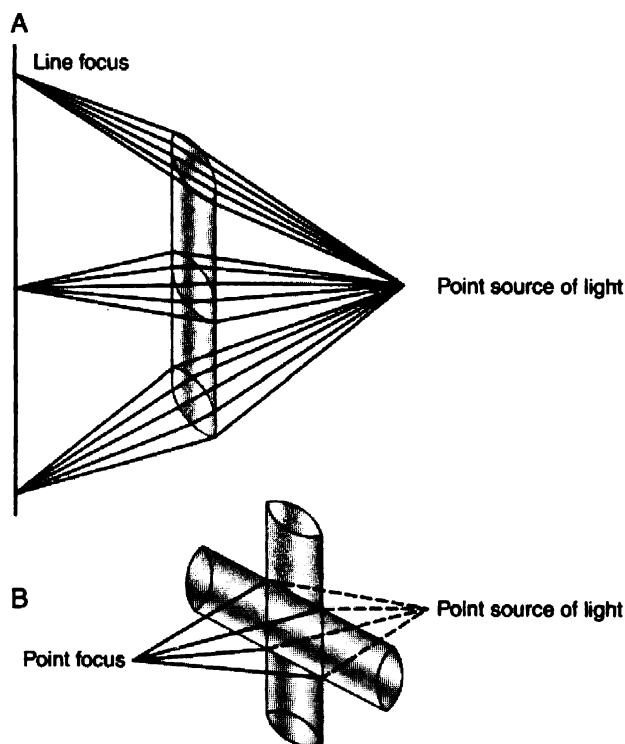


شکل ۴ - ۴۹ - A: تشکیل نقطه
 کانونی بوسیله پرتوهای موازی نور
 در یک عدسی محدب کروی. B:
 تشکیل خط کانونی بوسیله پرتوهای
 موازی نور در یک عدسی استوانه‌ای
 محدب.

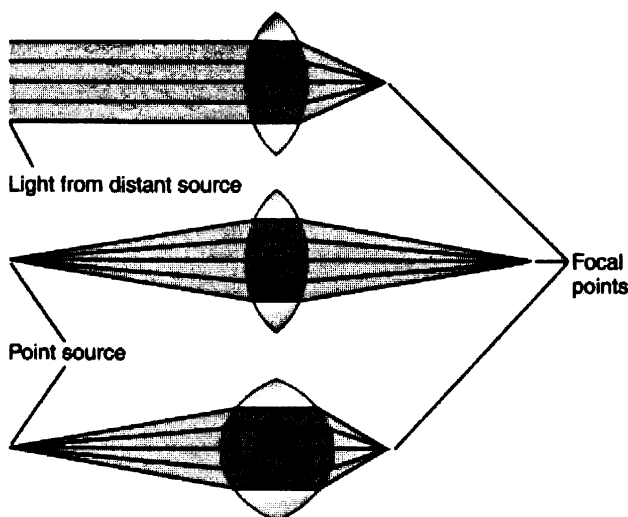
یکدیگر همان عمل یک عدسی کروی با همان قدرت انکساری را انجام می‌دهند.

فاصله کانونی یک عدسی

فاصله‌ای از یک عدسی محدب که در آن پرتوهای موازی نور روی یک نقطه کانونی مشترک متقارب می‌شوند فاصله کانونی آن عدسی نامیده می‌شود. دیاگرام بالای شکل ۴۹-۶ این تمرکز پرتوهای موازی نور را نشان می‌دهد. در دیاگرام میانی شکل ۴۹-۶ پرتوهای نور که وارد عدسی محدب می‌شوند موازی نبوده بلکه متباعد هستند زیرا منشأ نور یک منبع نقطه‌ای است که زیاد از خود عدسی دور نیست. چون این پرتوها از منبع نقطه‌ای نور در حال دور شدن از یکدیگر هستند می‌توان در این دیاگرام دید که در همان فاصله‌ای که پرتوهای موازی در طرف دیگر عدسی در یک نقطه متمرکز می‌شوند این کار را انجام نمی‌دهند. به عبارت دیگر، هنگامی که پرتوهای نوری که در حال واگرایی هستند وارد عدسی محدب می‌شوند فاصله متمرکز شدن آنها در طرف دیگر عدسی از فاصله کانونی عدسی پرتوهای موازی بیشتر است. در دیاگرام پایینی شکل ۴۹-۶ پرتوهای متباعد نور وارد عدسی محدبی می‌شوند که انحنای آن بسیار بیشتر از دو



شکل ۵ - ۴۹ - A: متمرکز کردن نور یک منبع نوری نقطه‌ای به صورت یک خط کانونی توسط یک عدسی استوانه‌ای. B: دو عدسی استوانه‌ای محدب عمود بر یکدیگر که یک عدسی پرتوهای نور را در یک سطح و عدسی دیگر پرتوهای نور را در سطحی عمود بر سطح اول متقارب می‌کند. مجموع این دو عدسی مانند یک عدسی محدب کروی یک نقطه کانونی ایجاد می‌کند.



شکل ۶ - ۴۹ - دو عدسی بالایی این شکل قدرت برابر دارند اما پرتوهای نور که وارد عدسی بالایی می‌شوند موازی هستند در حالی که پرتوهای نور که وارد عدسی دوم می‌شوند متباعد هستند. در این دو دیاگرام اثر پرتوهای موازی و متباعد روی فاصله نقطه تمرکز از عدسی دیده می‌شود. عدسی پایینی دارای قدرت انکسار بسیار بیشتری از هر یک از دو عدسی دیگر است (یعنی فاصله کانونی بسیار کمتری دارد) و نشان می‌دهد که هرچه عدسی قویتر باشد نقطه تمرکز به عدسی نزدیکتر خواهد بود.

عدسی بالای شکل است. در این دیاگرام فاصله نقطه تمرکز پرتوهای نور با عدسی دقیقاً با دیاگرام اول که در آن عدسی محدب قدرت کمتری داشت اما پرتوهای نور موازی بودند برابر است. این موضوع نشان می‌دهد که هم پرتوهای موازی و هم پرتوهای متباعد را می‌توان در یک فاصله برابر در پشت عدسی متمرکز کرد به شرطی که عدسی تحدب خود را تغییر دهد.

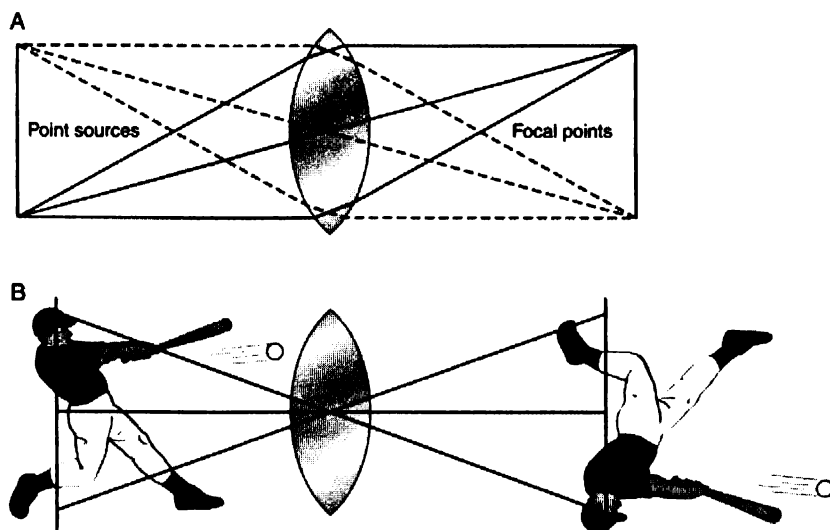
رابطه بین طول کانونی عدسی، فاصله منبع نقطه‌ای نور، و فاصله تمرکز توسط فرمول زیر بیان می‌شود:

$$\frac{1}{f} = \frac{1}{a} + \frac{1}{b}$$

که در آن f فاصله کانونی عدسی برای پرتوهای موازی، a فاصله منبع نقطه‌ای نور از عدسی و b فاصله تمرکز پرتوها در طرف دیگر عدسی است.

تشکیل یک تصویر بوسیله یک عدسی محدب

شکل ۷A-۴۹ یک عدسی محدب با دو منبع نور نقطه‌ای در طرف چپ را نشان می‌دهد. چون پرتوهای نور بدون انکسار در هر دو جهت از مرکز یک عدسی محدب عبور می‌کنند لذا دیده می‌شود که پرتوهای نور از هر منبع نقطه‌ای نور در نقطه‌ای در طرف دیگر عدسی متمرکز می‌شوند که روی خط مستقیمی قرار دارد که از منبع نور و مرکز عدسی می‌گذرد. هر شیئی در جلوی عدسی در واقع از هزاران منبع نور نقطه‌ای تشکیل شده است که برخی بسیار درخشان و برخی



شکل ۷-۴۹ - A - دو منبع نقطه‌ای نور که روی دو نقطه جداگانه در طرف دیگر عدسی متمرکز شده‌اند. B - تشکیل تصویر بوسیله یک عدسی محدب کروی.

بسیار کم نور هستند و به علاوه از نظر رنگ نیز با یکدیگر تفاوت دارند. هر منبع نقطه‌ای نور روی شیئی در طرف مقابل عدسی روی خطی که از مراکز عدسی می‌گذرد در یک نقطه جداگانه متمرکز می‌شود. اگر یک صفحه کاغذ سفید در فاصله کانونی از عدسی قرار داده شود، می‌توان مطابق شکل B-۷۹، تصویر شیئی را ملاحظه کرد. باید توجه داشت که این تصویر نسبت به شیئی اصلی معکوس است و دو طرف تصویر نیز نسبت به شیئی اصلی به طور معکوس قرار می‌گیرند. این روشی است که بوسیله آن عدسی دوربین عکاسی پرتوهای نور را روی فیلم عکاسی متمرکز می‌سازد.

اندازه‌گیری قدرت انکساری یک عدسی - دیوپتری

هرچه عدسی پرتوهای نور را بیشتر منکسر کند قدرت انکساری آن بیشتر است. این قدرت انکساری برحسب دیوپتری اندازه‌گیری می‌شود. نیروی انکساری یک عدسی محدب برحسب دیوپتری برابر با ۱ متر تقسیم بر طول کانونی آن است. به این ترتیب یک عدسی کروی که پرتوهای موازی نور را در یک نقطه کانونی به فاصله یک متر از عدسی متقارب می‌کند نیروی انکساری برابر با ۱+ دیوپتری دارد (شکل ۸-۴۹). در صورتی که عدسی قادر باشد پرتوهای موازی نور را دو برابر عدسی با نیروی ۱+ دیوپتری منکسر کند گفته می‌شود که نیروی انکساری ۲+ دیوپتری است و پرتوهای نور در یک نقطه کانونی به فاصله ۰/۵ متر در پشت عدسی متقارب می‌شوند. یک عدسی که بتواند پرتوهای موازی نور را در یک نقطه کانونی فقط به فاصله ۱۰ سانتیمتری (۰/۱ متری) پشت عدسی متقارب کند دارای نیروی انکساری ۱۰+ دیوپتری است. نیروی انکساری عدسیهای مقعر را نمی‌توان برحسب فاصله کانونی در طرف دیگر عدسی بیان کرد زیرا پرتوهای نور به جای تمرکز در یک نقطه، از یکدیگر دور می‌شوند. اما باید دانست که اگر یک عدسی مقعر به همان اندازه‌ای که یک عدسی محدب با نیروی ۱+ دیوپتری پرتوهای نور را متقارب می‌سازد پرتوهای نور را از یکدیگر دور کند گفته می‌شود که نیروی انکساری برابر با ۱- دیوپتری دارد. به همین ترتیب، در صورتی که عدسی مقعر به همان اندازه‌ای که یک عدسی محدب با نیروی ۱۰+ دیوپتری پرتوهای نور را متقارب می‌کند پرتوهای نور را از هم دور کند گفته می‌شود که نیروی انکساری ۱۰- دیوپتری دارد.

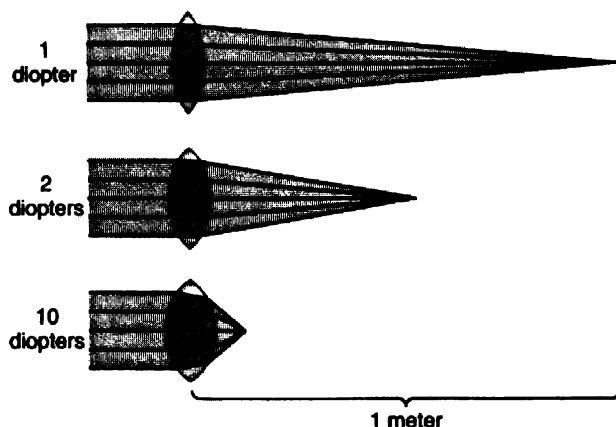
عدسیهای مقعر می‌توانند نیروی انکساری عدسیهای محدب را خنثی کنند. مثلاً قرار دادن یک عدسی مقعر با قدرت ۱- دیوپتری بلافاصله در جلوی یک عدسی محدب با قدرت ۱+ دیوپتری منجر به تشکیل یک سیستم عدسی با قدرت انکساری صفر می‌شود.

قدرت عدسیهای استوانه‌ای به همان روش عدسیهای کروی محاسبه می‌شود. به استثنای این که محور عدسی استوانه‌ای نیز باید علاوه بر قدرت آن بیان شود. اگر یک عدسی استوانه‌ای پرتوهای موازی نور را روی یک خط کانونی به فاصله یک متری در پشت عدسی متمرکز کند دارای قدرت انکساری ۱+ دیوپتری است. در صورتی که یک عدسی استوانه‌ای مقعر به همان میزانی که عدسی استوانه‌ای محدب با قدرت ۱+ پرتوهای نور را متقارب می‌کند پرتوهای نور را از یکدیگر دور کند دارای نیروی انکساری ۱- دیوپتری است. اگر خط کانونی افقی باشد گفته می‌شود که محور آن صفر درجه است. اگر خط کانونی عمودی باشد محور آن ۹۰ درجه است.

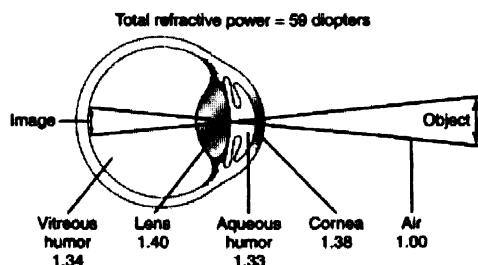
اپتیک چشم

چشم به عنوان یک دوربین عکاسی

چشم همان‌طور که در شکل ۹-۴۹ نشان داده شد، از نظر اپتیک معادل با دوربین عکاسی معمولی است زیرا دارای یک سیستم عدسی، یک دیافراگم قابل تغییر (مردمک) و شبکیه است که با فیلم عکاسی مطابقت دارد. سیستم عدسی چشم از چهار سطح واسط منعکس کننده، (۱) سطح واسط بین هوا و سطح قدامی قرنیه، (۲) سطح واسط بین سطح خلفی قرنیه و



شکل ۸ - ۴۹ - اثر قدرت عدسی بر فاصله کانونی.



شکل ۹ - ۴۹ - چشم به عنوان یک دوربین. ارقام این شکل نمودار ضریب انکسار هستند.

مایع زلالیه، (۳) سطح واسط بین مایع زلالیه و سطح قدامی عدسی و (۴) سطح واسط بین سطح خلفی عدسی و مایع زجاجیه تشکیل شده است. ضریب انکسار هوا برابر با ۱، ضریب انکسار قرینه ۱/۳۸، ضریب انکسار مایع زلالیه ۱/۳۳، ضریب انکسار عدسی (به طور متوسط) ۱/۴۰ و ضریب انکسار مایع زجاجیه ۱/۳۴ است.

در نظر گرفتن تمام سطوح انکساری چشم به عنوان یک عدسی واحد - چشم ساده - هرگاه کلیه سطوح انکساری چشم با یکدیگر جمع جبری شده و سپس به صورت یک عدسی واحد در نظر گرفته شوند اپتیک چشم طبیعی ساده می شود و می توان آن را به طور شماتیک به صورت یک چشم ساده reduced eye نشان داد. این موضوع برای محاسبات ساده مفید است. در چشم ساده، یک سطح انکساری واحد که نقطه مرکزی آن در فاصله ۱۷ میلیمتری جلوی شبکیه قرار دارد با نیروی انکساری کل حدود ۵۹ دیوپتری هنگامی که عدسی برای دید دور تطابق پیدا کرده باشد در نظر گرفته می شود.

حدود دوسوم از ۵۹ دیوپتری نیروی انکساری چشم نه توسط عدسی چشم بلکه توسط سطح قدامی قرینه تأمین می شود. دلیل اصلی برای این امر آن است که ضریب انکسار قرینه تفاوت باری با ضریب انکسار هوا دارد، در حالی که ضریب انکساری عدسی چشم تفاوت زیادی با ضرایب انکسار مایع زلالیه و مایع زجاجیه ندارد. نیروی انکساری کل عدسی خود چشم هنگامی که مانند حال طبیعی در داخل چشم قرار داشته باشد و در هر دو

طرف توسط مایع احاطه شده باشد فقط ۲۰ دیوپتری یا حدود یک سوم قدرت انکساری کل چشم است. اما اهمیت عدسی چشم در آن است که انحنای آن می‌تواند به طور قابل ملاحظه‌ای برای ایجاد تطابق افزایش داده شود که بعداً در این فصل شرح داده خواهد شد.

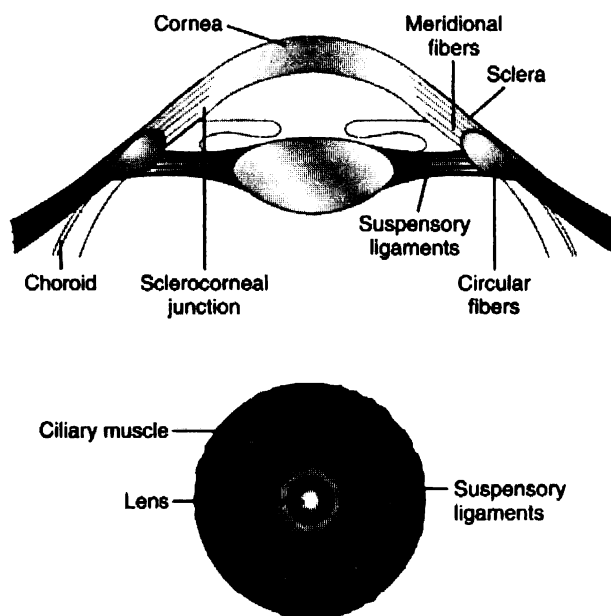
تشکیل تصویر روی شبکه - دقیقاً به همان روشی که یک عدسی شیشه‌ای می‌تواند یک تصویر را روی صفحه‌ای از کاغذ متمرکز کند، سیستم عدسی چشم نیز می‌تواند یک تصویر را روی شبکه متمرکز کند. تصویر نسبت به شین هم از بالا به پایین و هم از چپ به راست، معکوس است. باید دانست که ذهن ما با وجود معکوس بودن جهت تصاویر در شبکه، اشیاء را به وضع مستقیم درک می‌کند زیرا مغز چنان تعلیم یافته که یک تصویر معکوس را به صورت طبیعی در نظر بگیرد.

مکانیسم تطابق ACCOMMODATION

نیروی انکساری عدسی چشم می‌تواند به طور ارادی از ۲۰ دیوپتری تا حدود ۳۴ دیوپتری در کودکان تغییر داده شود و این مقدار نمودار تطابق کلی به میزان ۱۴ دیوپتری است. برای انجام این کار، شکل عدسی از یک عدسی محدب متوسط به یک عدسی بسیار محدب تغییر داده می‌شود. مکانیسم این عمل به قرار زیر است:

در جوانان، عدسی از یک کپسول ارتجاعی قوی تشکیل شده که از رشته‌های پروتئینی با ویسکوزیته زیاد اما شفاف پر شده است. هنگامی که عدسی در حال شلی باشد و هیچ‌گونه کششی بر کپسول آن وارد نشود به طور عمده به علت کشش ارتجاعی کپسول عدسی، یک شکل کروی به خود می‌گیرد. اما همان طور که در شکل ۱۰-۴۹ نشان داده شده، تقریباً ۷۰ رباط آویزان کننده به طور شعاعی به دور عدسی می‌چسبند و لبه‌های عدسی را به سوی دایره خارجی کره چشم می‌کشانند. این رباطها بوسیله اتصالاتشان به جسم مژگانی در لبه قدامی کورئید و شبکه به طور دایم تحت کشش قرار دارند. این کشش روی رباطها موجب می‌شود که عدسی در تحت شرایط طبیعی چشم در یک حالت نسبتاً مسطح باقی بماند.

شکل ۱۰ - ۴۹ - مکانیسم تطابق
(میزان کردن تصاویر).



در محل الصاق رباطهای عدسی به کره چشم، عضله مژگانی قرار گرفته است که خود دو دسته فیبرهای عضلانی صاف یکی فیبرهای شعاعی و دیگری فیبرهای حلقوی دارد. فیبرهای شعاعی به طرف جلو از انتهای محیطی رباطهای آویزان کننده تا محل اتصال قرنیه و صلبیه کشیده شده‌اند. هنگامی که این فیبرهای عضلانی منقبض می‌شوند محل الصاق محیطی رباطهای عدسی به طرف جلو و داخل به سوی قرنیه کشیده می‌شود و از این راه کشش وارد شده به عدسی برداشته می‌شود. فیبرهای حلقوی به طور دایره‌ای به دور اتصالات رباطها در تمامی مسیر کشیده شده‌اند به طوری که هنگامی که منقبض می‌شوند یک عمل اسفنکتری به وجود می‌آید که قطر دایره الصاق رباطها را کاهش می‌دهد. این عمل به رباطها اجازه می‌دهد تا کشش کمتری روی کپسول عدسی وارد سازند.

به این ترتیب انقباض هر یک از دو دسته از فیبرهای عضلانی صاف موجود در عضله مژگانی، رباطهای چسبیده به کپسول عدسی را شل می‌کند و عدسی به علت خاصیت ارتجاعی طبیعی کپسول خود مانند یک بادکنک، شکل کروی تری به خود می‌گیرد.

تطابق بوسیله اعصاب پاراسمپاتیک کنترل می‌شود - عضله مژگانی به طور تقریباً کامل توسط سگنالهای عصبی پاراسمپاتیکی در عصب سوم جمجمه‌ای که همان‌طور که در فصل ۵۱ شرح داده شده، از هسته عصب سوم جمجمه‌ای در تنه مغزی به چشم انتقال می‌یابد کنترل می‌شود. تحریک اعصاب پاراسمپاتیک چشم عضله مژگانی را منقبض می‌کند که رباطهای عدسی را شل کرده و نیروی انکساری را افزایش می‌دهد. با زیاد شدن نیروی انکساری، چشم قادر می‌شود که تصویر اشیایی را که در نزدیکی آن قرار دارند نسبت به هنگامی که قدرت انکساری کمتری دارد به وضوح روی شبکیه بیاندازد. در نتیجه، به تدریج که شین دوری به طرف چشم حرکت می‌کند تعداد ایمپالسهای پاراسمپاتیکی که به عضله مژگانی می‌رسند بایستی به تدریج افزایش داده شود تا چشم بتواند دائماً تصویر شین را به طور واضح روی شبکیه بیاندازد. (تحریک سمپاتیک اثر ضعیفی از نظر شل کردن عضله مژگانی دارد اما این عمل آن قدر اندک است که تقریباً هیچ نقشی در مکانیسم تطابق طبیعی ندارد که نوروفیزیولوژی آن در فصل ۵۱ شرح داده خواهد شد.)

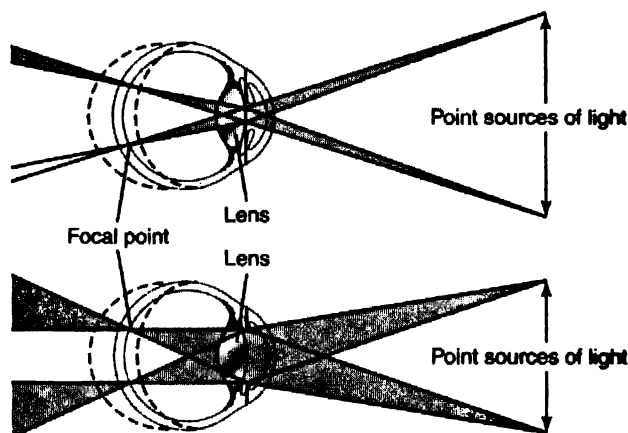
از بین رفتن تطابق توسط عدسی - پیرچشمی - به تدریج که شخص پیر می‌شود عدسی قسمتی به علت دناتوراسیون پیشرونده پروتئینها بزرگتر و ضخیمتر شده و الاستیسته آن بسیار کمتر می‌گردد. بنابراین، توانایی عدسی برای تغییر شکل دادن به طور پیشرونده با زیاد شدن سن کاهش می‌یابد. نیروی تطابق از حدود ۱۴ دیوپتری در کودک به کمتر از ۲ دیوپتری در سن ۴۵ تا ۵۰ سالگی و به حدود صفر در ۷۰ سالگی کاهش می‌یابد. از این زمان به بعد، عدسی به طور تقریباً کامل در حالت غیر قابل تطابق باقی می‌ماند که حالتی موسوم به پیرچشمی presbyopia است.

همین که شخص به مرحله پیرچشمی رسید هر چشم به طور دایم روی یک فاصله تقریباً ثابت میزان می‌شود. این فاصله بستگی به مشخصات فیزیکی چشم هر شخص دارد. چشم نمی‌تواند دیگر هم برای دید دور و هم برای دید نزدیک تطابق پیدا کند. بنابراین، شخص مسنی که بخواهد هم دور و هم نزدیک را به وضوح ببیند باید عینکهای دوکانونی به چشم بزند که قسمت فوقانی آن به طور طبیعی برای دید دور و قسمت تحتانی آن برای دید نزدیک (مثلاً خواندن) تنظیم شده باشد.

قطر مردمک

عمل اصلی عنبیه iris زیاد کردن مقدار نوری که در تاریکی وارد چشم می‌شود و کم کردن مقدار نوری که در روشنایی شدید وارد چشم می‌شود است. رفلکسهای کنترل کننده این مکانیسم در بحث نورولوژی چشم در فصل ۵۱ شرح داده خواهند شد.

مقدار نوری که از طریق مردمک pupil وارد چشم می‌شود متناسب با مساحت سطح مردمک یا متناسب با مجذور قطر مردمک است. مردمک چشم انسان از نظر قطر می‌تواند به کوچکی ۱/۵ میلیمتر تا بزرگی ۸ میلیمتر شود. بنابراین مقدار نوری که وارد چشم می‌شود می‌تواند در نتیجه تغییر قطر مردمک، حدود سی برابر تغییر کند.



شکل ۱۱ - ۴۹ - اثر منفذ کوچک
(بالا) و بزرگ (پایین) مردمک روی
عمق وضوح تصویر.

عمق وضوح تصویر سیستم عدسی چشم با کاهش قطر مردمک افزایش می‌یابد - شکل ۱۱-۴۹ دو
چشم را نشان می‌دهد که به استثنای قطر مردمک دقیقاً نظیر یکدیگر هستند. در چشم بالایی قطر مردمک کوچک و در چشم پایینی قطر مردمک بزرگ است. در جلوی هر یک از این دو چشم دو منبع کوچک نقطه‌ای نور قرار داده شده و نور هر یک از آنها از مردمک عبور کرده و روی شبکیه می‌شود. در نتیجه، در هر دو چشم شبکیه دو نقطه نورانی را با وضوح کامل می‌بیند. اما از روی این دیگرامها آشکار است که هرگاه شبکیه به جلو یا عقب حرکت داده شود به طوری که تصویر نقاط نورانی به وضوح روی شبکیه نیفتد، قطر هر نقطه نورانی در چشم بالایی تغییر زیادی پیدا نخواهد کرد اما در چشم پایینی قطر هر نقطه نورانی به مقدار زیادی افزایش یافته و به صورت یک دایره محو در خواهد آمد. به عبارت دیگر، سیستم عدسی چشم بالایی دارای عمق وضوح یا عمق کانونی depth of focus بسیار بیشتری از سیستم عدسی چشم پایینی است. هنگامی که یک سیستم عدسی عمق وضوح زیادی دارد شبکیه را می‌توان به طور قابل ملاحظه‌ای نسبت به سطح کانونی آن تغییر محل داد یا قدرت عدسی می‌تواند به طور قابل ملاحظه‌ای تغییر کند و با این وجود تصویر کماکان کاملاً واضح باقی می‌ماند در حالی که هرگاه سیستم عدسی دارای عمق وضوح اندکی باشد حرکت دادن شبکیه فقط به مقدار مختصر به دور از سطح کانونی، موجب تار شدن فوق‌العاده شدید تصویر می‌گردد.

بزرگترین عمق وضوح ممکن هنگامی به وجود می‌آید که مردمک فوق‌العاده کوچک باشد. دلیل این امر آن است که با یک منفذ بسیار کوچک، تمام پرتوهای نور باید از مراکز عدسی بگذرند و همان‌طور که قبلاً شرح داده شد مرکزترین پرتوها همیشه به وضوح دیده می‌شوند.

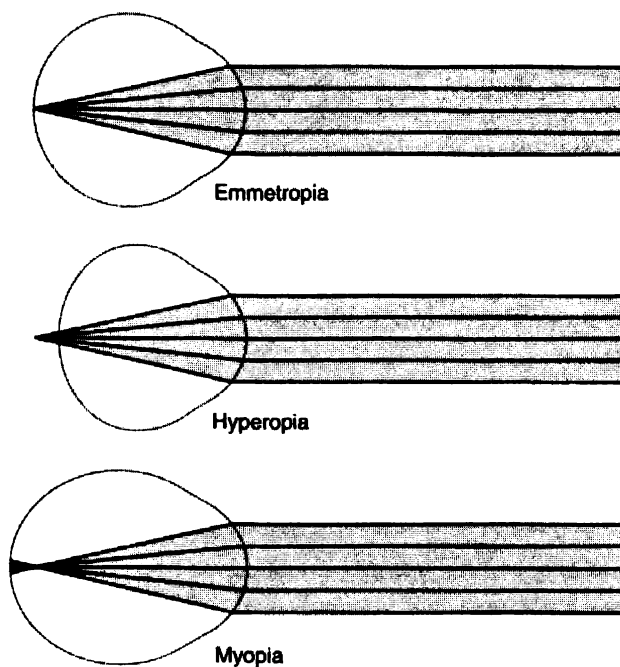
خطاهای انکساری

امتریوپای Emmetropia - همان‌طور که در شکل ۱۲-۴۹ نشان داده شده، چشم موقعی طبیعی یا امتریوپ در نظر گرفته می‌شود که در هنگام شل بودن کامل عضله مژگانی، پرتوهای موازی نور از اشیاء دور دقیقاً روی شبکیه متقارب شوند. این بدان معنی است که چشم امتریوپ می‌تواند در حالت شل بودن کامل عضله مژگانی، کلیه اشیاء دور را به وضوح ببیند ما برای میزان کردن تصویر اشیاء نزدیک روی شبکیه، چشم بایستی عضله مژگانی خود را منقبض کرده و از این راه درجه مناسب تطابق را تأمین کند.

دوربینی - دوربینی hyperopia معمولاً ناشی از یک کره چشم بیش از حد کوچک یا گاهی ناشی از یک سیستم

عدسی بیش از حد ضعیف است. در این حالت، همان طور که در قسمت میانی شکل ۱۲-۴۹ دیده می‌شود پرتوهای موازی نور به اندازه کافی بوسیله سیستم عدسی منکسر نمی‌شوند تا در هنگام رسیدن به شبکیه، دقیقاً روی آن میزان گردند. برای غلبه بر این ناهنجاری، عضله مژگانی باید منقبض شود تا قدرت عدسی را افزایش دهد. بنابراین، شخص دوربین قادر است با استفاده از مکانیسم تطابق، تصویر اشیای دور را روی شبکیه‌اش میزان کند. اگر شخص فقط مقدار کمی از قدرت در عضله مژگانی را برای تطابق کردن اشیای دور مصرف کرده باشد کماکان مقدار زیادی از نیروی تطابقی برای او باقی می‌ماند و لذا اشیای نزدیکتر به چشم نیز می‌توانند به طور واضح روی شبکیه میزان شوند تا این که عضله مژگانی تا سر حد قدرت خود منقبض گردد. در سنین پیری هنگامی که عدسی دچار پیرچشمی می‌شود شخص دوربین غالباً قادر نیست عدسی خود را به اندازه کافی تطابق دهد تا حتی اشیای دور را به وضوح ببیند و اشیای نزدیک را با وضوح بسیار کمتری خواهد دید.

نزدیک بینی یا میوپی - در نزدیک بینی یا میوپی myopia هنگامی که عضله مژگانی کاملاً شل باشد همان طور که در قسمت پایین شکل ۱۲-۴۹ دیده می‌شود، پرتوهای نور از اشیای دور در جلوی شبکیه متقارب می‌شوند. این حالت معمولاً ناشی از دراز بودن بیش از حد کره چشم است اما می‌تواند از قدرت انکساری بیش از حد در سیستم عدسی چشم ناشی شود. هیچ‌گونه مکانیسمی وجود ندارد که بوسیله آن چشم بتواند قدرت عدسی خود را از حدی که در هنگام شل بودن کامل عضله مژگانی وجود دارد کمتر کند. شخص نزدیک بین دارای هیچ‌گونه مکانیسمی نیست که توسط آن بتواند تصویر اشیای دور را به طور واضح روی شبکیه میزان کند. اما به تدریج که شیئی به چشم شخص نزدیک می‌شود سرانجام به اندازه کافی نزدیک می‌شود که تصویر آن به طور واضح روی شبکیه می‌افتد. سپس هنگامی که شیئی باز هم به چشم نزدیکتر می‌شود شخص می‌تواند از مکانیسم تطابق خود برای واضح نگاه داشتن تصویر شیئی روی شبکیه استفاده کند. بنابراین، شخص نزدیک بین دارای یک نقطه دور far point محدود کننده مشخص برای دید واضح است.



شکل ۱۲ - ۴۹ - پرتوهای موازی نور در امتریوپی روی شبکیه، در هیپروپی در پشت شبکیه و در میوپی در جلوی شبکیه متقارب می‌شوند.

تصحیح میوپی و هیپروپی با استفاده از عدسیها - به خاطر بیاورید که پرتوهای نوری که از عدسی مقعر می‌گذرند متباعد می‌گردند. بنابراین، در صورتی که سطوح انکساری چشم مثلاً مانند میوپی دارای نیروی انکساری بیش از حدی باشند قسمتی از این نیروی انکساری بیش از حد را می‌توان با قرار دادن یک عدسی مقعر کروی در جلوی چشم که پرتوهای نور را متباعد می‌سازد خنثی کرد. این تصحیح در دیاگرام بالایی شکل ۱۳-۴۹ نشان داده شده است.

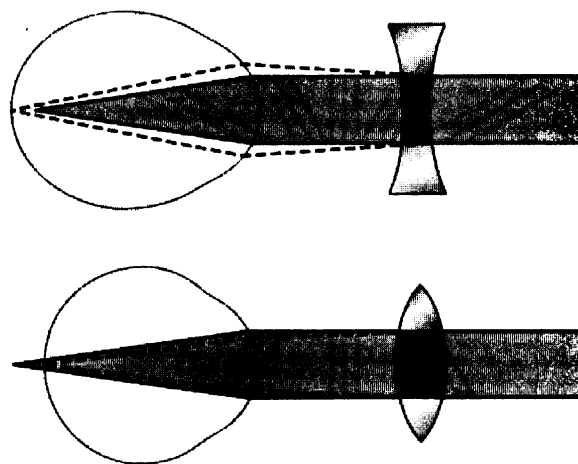
برعکس، در شخص دوربین یعنی شخصی که یک سیستم عدسی بیش از حد ضعیف دارد دید معیوب را می‌توان با زیاد کردن نیروی انکساری بوسیله قرار دادن یک عدسی محدب در جلوی چشم تصحیح کرد. این تصحیح در دیاگرام پایین شکل ۱۳-۴۹ نشان داده شده است.

قدرت عدسی محدب با مقعر مورد نیاز برای دید واضح معمولاً به روش آزمون یا خطا تعیین می‌شود به این معنی که نخست یک عدسی قوی و سپس یک عدسی قویتر یا ضعیفتر در جلوی چشم قرار داده می‌شود و این عمل آن قدر تکرار می‌شود تا سرانجام یک عدسی که بهترین تیزبینی را ایجاد کند به دست آید.

آستیگماتیسم

آستیگماتیسم یک خطای انکساری چشم است که موجب می‌شود که تصویر بینایی در یک سطح در فاصله‌ای متفاوت از تصویر بینایی در سطح عمود بر آن میزان شود. این حالت بیش از همه ناشی از یک انحنای بیش از حد زیاد قرنیه در یکی از سطوح آن است. یک سطح عدسی مانند یک طرف یک تخم مرغ که از پهلوی در معرض نور ورودی قرا گرفته باشد مثالی از یک عدسی آستیگمات است. درجه انحنای در سطحی که از محور دراز تخم مرغ می‌گذرد به همان اندازه درجه انحنای در سطحی که از محور کوتاه می‌گذرد بزرگ نیست.

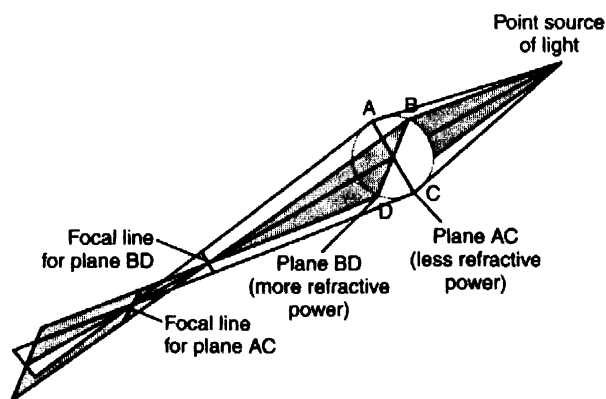
چون انحنای عدسی آستیگمات در یک سطح کمتر از انحنای عدسی در سطح دیگر است لذا پرتوهای نوری که به قسمتهای محیطی عدسی در یک سطح برخورد می‌کنند به همان اندازه پرتوهای نوری که به قسمتهای محیطی سطح دیگر برخورد می‌کنند منکسر نمی‌شوند. این موضوع در شکل ۱۴-۴۹ تصویر شده که پرتوهای نور را که از یک منبع نقطه‌ای خارج شده و از یک عدسی آستیگمات بیضی شکل عبور می‌کنند نشان می‌دهد. پرتوهای نور در سطح عمودی که بوسیله سطح BD مشخص شده به علت انحنای بیشتر در جهت عمودی نسبت به جهت افقی، انکسار زیادی پیدا می‌کنند. اما پرتوهای نور



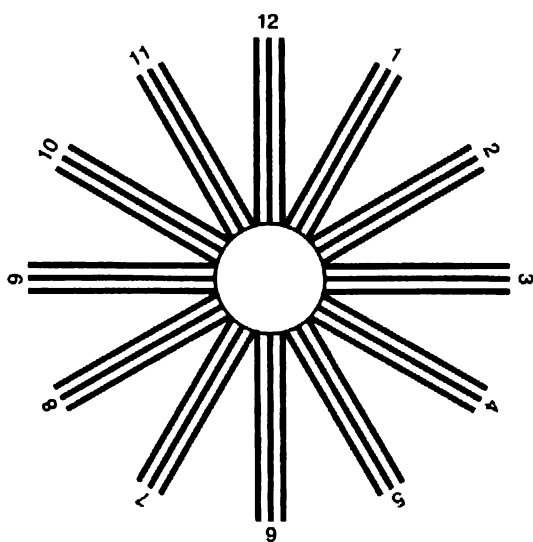
شکل ۱۳ - ۴۹ - تصحیح میوپی
بوسیله عدسی مقعر و تصحیح
هیپروپی بوسیله عدسی محدب.

در سطح افقی که بوسیله سطح AC مشخص شده به همان اندازه پرتوهای نور در سطح عمودی منکسر نمی‌شوند. بنابراین مسلم است که پرتوهای نوری که از یک عدسی آستیگمات عبور می‌کنند همگی در یک نقطه کانونی مشترک متقارب نمی‌شوند زیرا پرتوهای نوری که از یک سطح عدسی عبور می‌کنند بسیار جلوتر از پرتوهای نوری که از سطح دیگر عدسی می‌گذرند متقارب می‌گردند.

نیروی تطابقی چشم هیچ‌گاه نمی‌تواند آستیگماتیسم را جبران کند زیرا در جریان تطابق، انحنای عدسی چشم در هر دو سطح به مقدار مساوی تغییر می‌کند. به عبارت دیگر، هر یک از دو سطح برای تصحیح شدن نیاز به درجه متفاوتی از تطابق دارند به طوری که دو سطح هیچ‌گاه در آن واحد بدون کمک عینک تصحیح نمی‌شوند. به این ترتیب، شخص مبتلا به آستیگماتیسم بدون کمک عینک هیچ‌گاه دید واضح نخواهد داشت.



شکل ۱۴ - ۴۹ - آستیگماتیسم، که نشان می‌دهد که پرتوهای نور در یک فاصله کانونی در یک سطح کانونی و در فاصله کانونی (سطح AC) دیگری در سطح کانونی عمود بر آن (سطح BD) میزان می‌شوند.



شکل ۱۵ - ۴۹ - تابلویی مرکب از خطوط سیاه موازی در زوایای مختلف برای تعیین محور آستیگماتیسم.

تصحیح آستیگماتیسم توسط یک عدسی استوانه‌ای - چشم آستیگمات را می‌توان به صورت یک سیستم عدسی متشکل از دو عدسی استوانه‌ای با قدرتهای مختلف در نظر گرفت که به طور عمود بر یکدیگر قرار گرفته باشند. بنابراین، برای تصحیح آستیگماتیسم، روش معمول پیدا کردن یک عدسی کروی است که کانون را در یکی از دو سطح عدسی آستیگمات تصحیح کند. سپس یک عدسی استوانه‌ای اضافی به کار برده می‌شود تا خطای موجود در سطح باقیمانده را تصحیح کند. برای انجام این کار هم محور و هم قدرت عدسی استوانه‌ای مورد نیاز باید تعیین شود.

چندین روش برای تعیین محور قسمت استوانه‌ای غیرطبیعی سیستم عدسی چشم وجود دارد. یکی از این روشها بر اساس استفاده از خطوط سیاه موازی از نوعی که در شکل ۱۵-۴۹ نشان داده شده ابداع شده است. برخی از این خطوط موازی به طور عمودی، برخی به طور افقی و برخی با زوایای مختلف نسبت به محوره‌های افقی و عمودی قرار گرفته‌اند. بعد از قرار دادن عدسیهای کروی مختلف در جلوی چشم آستیگمات معمولاً می‌توان یک عدسی پیدا کرد که تصویر یک دسته از این خطوط موازی را به طور واضح روی شبکیه چشم آستیگمات بیاندازد اما موجب تار شدن دسته دیگری از خطوط موازی گردد که به طور عمود بر خطوط واضح قرار دارند. براساس اصول فیزیکی اپتیک که قبلاً در این فصل شرح داده شد می‌توان نشان داد که محور جزء استوانه‌ای ناواضح سیستم اپتیک موازی با خطوط سیاهی است که محو به نظر می‌رسند. همین که این محور تعیین شد، امتحان کننده به تدریج عدسیهای استوانه‌ای مثبت یا منفی قویتر یا ضعیفتری را که محور آنها موازی با خطوط محو باشد در جلوی چشم قرار می‌دهد تا این که بیمار تمام خطوط را با وضوح برابر ببیند. پس از انجام این کار معاینه کننده به عینک‌ساز دستور می‌دهد تا عدسی مخصوصی را که هم دارای تصحیح کروی و هم دارای تصحیح استوانه‌ای در محور مناسب باشد بپردازد.

تصحیح ناهنجاریهای اپتیک چشم با استفاده از عدسیهای تماسی

در سالهای اخیر عدسیهای تماسی contact lens از جنس شیشه یا پلاستیک مورد استفاده قرار گرفته‌اند که به طور چسبان روی سطح قدامی قرنیه قرار داده می‌شوند. این عدسیها بوسیله لایه نازکی از اشک که فضای بین عدسی تماسی و سطح قدامی قرنیه را پر می‌کند در جای خود نگهداری می‌شوند.

یک صفت ویژه عدسی تماسی آن است که انکساری که به طور طبیعی در سطح قدامی قرنیه به وجود می‌آید را به طور تقریباً کاملاً خنثی می‌کند. دلیل این امر آن است که لایه اشک موجود بین عدسی تماسی و قرنیه دارای ضریب انکساری تقریباً برابر با ضریب انکسار قرنیه است و لذا سطح قدامی قرنیه دیگر نقش مهمی در سیستم اپتیک چشم بازی نمی‌کند بلکه در این حال سطح قدامی عدسی تماسی نقش اصلی را بازی می‌کند. به این ترتیب انکسار این عدسی تماسی جایگزین انکسار عادی قرنیه می‌شود. این موضوع بویژه در افرادی اهمیت دارد که خطاهای انکساری چشم آنها ناشی از شکل غیر طبیعی قرنیه باشد مثلاً افراد مبتلا به قرنیه برآمده با شکل غیرعادی در حالتی موسوم به کراتوکونوس. بدون عدسی تماسی، برآمدگی قرنیه در کراتوکونوس موجب ناهنجاری آن چنان شدیدی در دید می‌شود که تقریباً هیچ نوع عینکی نمی‌تواند دید بیمار را به طور رضایت‌بخش تصحیح کند. اما هنگامی که عدسی تماسی به کار می‌رود انکسار قرنیه خنثی می‌شود و انکسار طبیعی بوسیله سطح قدامی عدسی تماسی جایگزین آن می‌گردد.

عدسی تماسی چندین مزیت دیگر نیز دارد منجمله (۱) عدسی با چشم حرکت می‌کند و میدان دید واضح وسیعتری از عینک معمولی به دست می‌دهد و (۲) عدسی تماسی اثر اندکی روی اندازه اشیا بی دارد که شخص از طریق عدسی می‌بیند. برعکس، عدسیهایی که به فاصله حدود یک سانتیمتری در جلوی چشم قرار داده می‌شوند علاوه بر تصحیح کانون، واقعاً روی اندازه اشیا اثر می‌گذارند.

آب مروارید CATARACTS

آب مروارید یک اختلال بویژه شایع چشم است که بطور عمده در افراد مسن به وجود می‌آید. کاتاراکت عبارت از یک یا چند ناحیه ابری شکل یا کدر در عدسی است. در مرحله ابتدایی تشکیل کاراتاکت پروتئینهای موجود در بعضی از رشته‌های عدسی دنا توره می‌شوند. بعداً، همین پروتئینها منعقد شده و به جای رشته‌های پروتئینی شفاف طبیعی نواحی کدري تشکیل می‌دهند.

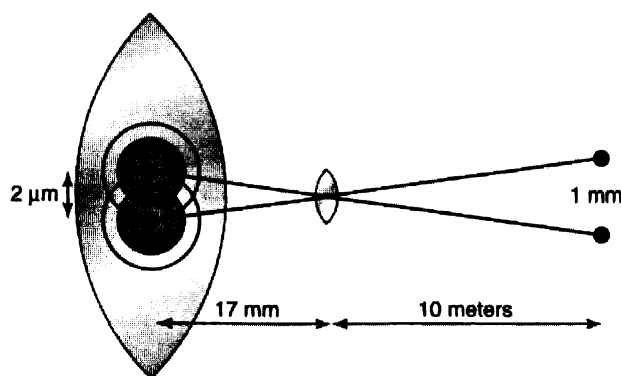
هرگاه کاتاراکت انتقال نور را آن قدر کاهش می‌دهد که دید را شدیداً مختل سازد می‌توان این حالت را با خارج کردن عدسی توسط عمل جراحی تصحیح کرد. پس از عمل جراحی، چشم قسمت زیادی از نیروی انکساری خود را از دست می‌دهد که باید توسط یک عدسی محدب قوی در جلوی چشم جبران گردد اما معمولاً یک عدسی مصنوعی پلاستیکی به جای عدسی خارج شده در داخل چشم پیوند زده می‌شود.

تیزبینی

به طور تئوریک، تصویر یک نقطه نورانی از یک منبع نور نقطه‌ای شکل دور هنگام میزان شدن روی شبکیه، می‌بایستی بی‌نهایت کوچک باشد. اما چون سیستم عدسی چشم در حد کمال نیست حتی با حداکثر قدرت تمرکز سیستم اپتیک چشم، تصویر این لکه نورانی روی شبکیه معمولاً قطر کلی حدود ۱۱ میکرومتر دارد که در مرکز بسیار درخشان بوده و به تدریج که به طرف لبه‌ها می‌رویم از شدت آن کاسته می‌شود که توسط تصاویر دو نقطه‌ای در شکل ۱۶-۴۹ نشان داده شده است.

قطر متوسط سلولهای مخروطی در فوآی شبکیه یعنی قسمت مرکزی شبکیه که دید در آن جا بیشترین تکامل را پیدا کرده است، تقریباً $1/5$ میکرومتر یعنی یک هفتم قطر لکه نور است. با این وجود، چون لکه نور دارای یک نقطه مرکزی درخشان و لبه‌های تاریکتر است لذا شخص می‌تواند به طور طبیعی دو نقطه جداگانه را در صورتی که مرکز آنها حدود دو میکرومتر یعنی اندکی بیشتر از پهنای یک مخروط فوآی روی شبکیه با هم فاصله داشته باشند از یکدیگر تشخیص دهد. این تمیز بین دو نقطه نیز در شکل ۱۶-۴۹ نشان داده شده است.

تیزبینی طبیعی چشم انسان برای تمیز دادن بین دو منبع نقطه‌ای نور از یکدیگر حدود ۲۵ ثانیه قوس است یعنی هرگاه پرتوهای نور از دو نقطه جداگانه با زوایای حداقل ۲۵ ثانیه بینشان به چشم برخورد کنند این نقاط می‌توانند به جای یک نقطه به صورت دو نقطه تشخیص داده شوند. این بدان معنی است که هرگاه شخصی با تیزبینی طبیعی از فاصله ده متری



شکل ۱۶ - ۴۹ - حداکثر تیزبینی برای دو منبع نقطه‌ای نور.

به دو نقطه نورانی درخشان نگاه کند هنگامی می تواند آنها را به صورت دو نقطه جداگانه تشخیص دهد که فاصله نقاط نورانی از یکدیگر $1/5$ تا 2 میلیمتر باشد.

قطر فوآ کمتر از $0/5$ میلیمتر (کمتر از 500 میکرومتر) است و این بدان معنی است که حداکثر تیزی فقط در 2 درجه از میدان بینایی به وجود می آید. تیزی در خارج از این ناحیه فوآ به طور پیشرونده ضعیفتر می شود و به تدریج که به محیط نزدیک می شویم بیش از 10 برابر کاهش می یابد. این امر ناشی از ارتباط تعداد زیادی استوانه و مخروط با یک فیبر عصبی واحد در قسمتهای غیر فوآیی محیطیتر شبکه است که در فصل 51 شرح داده خواهد شد.

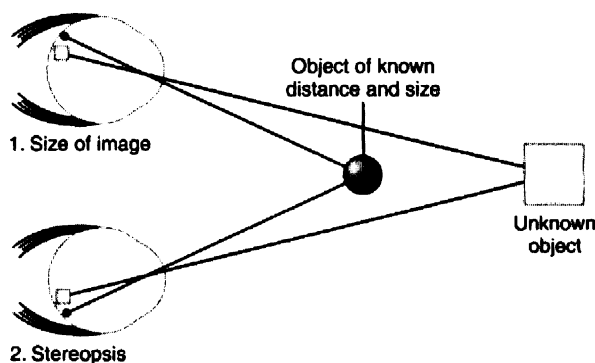
روش بالینی برای بیان تیزی - معمولاً تابلویی که برای آزمایش چشمها به کار می رود در فاصله 6 متری (20 فوتی) از شخص مورد آزمایش قرار داده می شود. در صورتی که شخص حروفی را با اندازه ای که باید از فاصله شش متری (20 فوتی) قادر به دیدن آنها باشد ببیند گفته می شود که دارای دید $20/20$ یعنی دید طبیعی است. هرگاه شخص بتواند فقط حروفی را تشخیص دهد که باید از فاصله 60 متری (200 فوتی) قادر به دیدن آنها باشد گفته می شود که دارای دید $20/200$ است. به عبارت دیگر، روش بالینی برای بیان تیزی استفاده از کسری است که نسبت دو فاصله را به دست می دهد که در عین حال نسبت تیزی شخص به تیزی شخص طبیعی نیز هست.

تعیین فاصله شیئی تا چشم - درک عمق

دستگاه بینایی به سه روش عمده می تواند فاصله را تشخیص دهد. این پدیده موسوم به درک عمق depth perception است. این روشها عبارتند از: (۱) اندازه تصویر اشیای معلوم روی شبکه، (۲) پدیده حرکت چشم نسبت به اشیاء و (۳) پدیده دید برجسته.

تعیین فاصله بوسیله اندازه تصویر شبکه ای اشیای معلوم - هرگاه انسان بداند که قد مردی که به او نگاه می کند $1/8$ متر است فقط بوسیله اندازه تصویر آن مرد روی شبکه خود می تواند تعیین کند که آن مرد در چه فاصله ای قرار گرفته است. انسان به طور خودآگاهانه درباره اندازه این تصویر فکر نمی کند بلکه مغز او یاد گرفته است که هنگامی که ابعاد اشیاء معلوم باشند فاصله اشیاء را به طور اتوماتیک از روی اندازه تصاویر آنها تعیین کند.

تعیین فاصله بوسیله حرکت چشم نسبت به اشیاء - روش مهم دیگری که بوسیله آن چشمها فاصله را تعیین می کنند حرکت چشم نسبت به اشیاء moving parallax است. هرگاه انسان به دور نگاه کند و چشمانش کاملاً بی حرکت باشند هیچ گونه حرکت نسبی را مشاهده نخواهد کرد اما هرگاه سر خود را به یک طرف یا طرف دیگر بچرخاند تصویر اشیای



شکل ۱۷ - ۴۹ - درک فاصله بوسیله

(۱) اندازه تصویر روی شبکه و (۲)

در نتیجه دید برجسته.

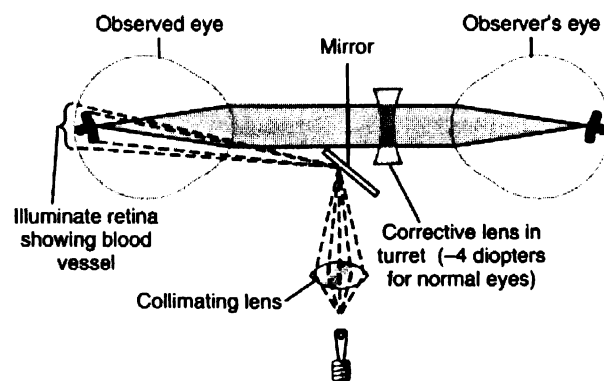
نزدیک به او به سرعت در عرض شبکیه اش حرکت خواهند کرد در حالی که تصویر اشیاء دور تقریباً به طور کامل ساکن باقی خواهند ماند. به عنوان مثال، اگر انسان سر خود را تا $2/5$ سانتیمتر حرکت دهد و شینی فقط در $2/5$ سانتیمتری جلوی چشم او قرار داشته باشد تصویر این شیئ تقریباً سراسر عرض شبکیه را خواهد پیمود در حالی که تصویر شینی به فاصله ۶۰ متری از چشمها حرکت محسوسی نخواهد کرد. به این ترتیب انسان می تواند با این مکانیسم حرکت چشم نسبت به اشیاء، فواصل نسبی اشیاء مختلف را بگوید حتی اگر یک چشم مورد استفاده قرار گیرد.

تعیین فاصله بوسیله دید برجسته - دید دوچشمی - روش دیگری که بوسیله آن انسان حرکت نسبی یا پارالاکس را درک می کند روش دید دوچشمی است. چون هر چشم اندکی بیش از ۵ سانتیمتر در یک طرف چشم دیگر قرار گرفته است لذا تصویر اشیاء روی دو شبکیه با یکدیگر متفاوت هستند. یعنی شینی که $2/5$ سانتیمتر در جلوی ریشه بینی است تصویری روی طرف چپ شبکیه چشم چپ اما در طرف راست شبکیه چشم راست تشکیل می دهد در حالی که تصویر شیئ کوچکی به فاصله شش متری در جلوی بینی روی نقاط معادل نزدیک به هم در مرکز هر شبکیه می افتد. این نوع حرکت نسبی تصاویر در شکل ۱۷-۴۹ دیده می شود که نشان می دهد که تصاویر یک لکه سیاه و یک مربع روی دو شبکیه به علت این که در فواصل مختلفی در جلوی چشمها قرار گرفته اند عملاً معکوس شده است. این موضوع نوعی حرکت نسبی ایجاد می کند که در تمامی اوقات هنگامی که هر دو چشم مورد استفاده قرار می گیرند وجود دارد. این حرکت نسبی دوچشمی (دید برجسته stereopsis) به شخصی که دارای دو چشم است در مقایسه با شخصی که فقط یک چشم دارد توانایی بسیار بیشتری برای قضاوت فواصل نسبی هنگامی که اشیاء در نزدیکی چشمها قرار دارند می بخشد. با این وجود، دید برجسته برای درک عمق در فواصل بیش از ۱۵ تا ۶۰ متر عملاً بی فایده است.

افتالموسکوپ

افتالموسکوپ ophthalmoscope دستگاهی است که شخص آزمایش کننده می تواند بوسیله آن به داخل چشم شخص دیگری نگاه کرده و شبکیه را به وضوح ببیند. اگرچه افتالموسکوپ یک دستگاه نسبتاً پیچیده به نظر می رسد اصول ساختاری آن ساده است. قسمتهای اصلی افتالموسکوپ در شکل ۱۸-۴۹ نشان داده شده و می توان آنها را به ترتیب زیر تعریف کرد.

هرگاه یک لکه نورانی درخشان روی شبکیه یک چشم امتروپ قرار داشته باشد پرتوهای نور از این لکه به سوی سیستم عدسی چشم متباعد می شوند اما پس از عبور از سیستم عدسی به صورت پرتوهای موازی با یکدیگر درمی آیند زیرا



شکل ۱۸ - ۴۹ - سیستم اپتیک
افتالموسکوپ.

شبکیه در فاصله کانونی در عقب عدسی قرار گرفته است. هنگامی که این پرتوهای موازی وارد چشم امتروپ شخص دیگری می شوند مجدداً روی نقطه‌ای از شبکیه شخص دوم متقارب می گردند زیرا شبکیه این شخص تیز به میزان یک فاصله کانونی در عقب عدسی واقع شده است. بنابراین، هر لکه نورانی روی شبکیه چشم مورد معاینه به صورت لکه‌ای روی شبکیه چشم معاینه کننده متقارب می شود. به این ترتیب، هرگاه بتوان کاری کرد که شبکیه یک شخص از خود نور صادر کند تصویر شبکیه این شخص روی شبکیه شخص معاینه کننده خواهد افتاد به این شرط که این دو چشم صرفاً به یکدیگر نگاه کنند. این اصول فقط در مورد چشمهای کاملاً امتروپ صدق می کنند.

برای ساختن یک اوفتالموسکوپ فقط کافی است وسیله‌ای برای روشن کردن شبکیه مورد معاینه طرح شود. سپس با قرار دادن دو چشم در جلوی یکدیگر، نور بازتابی از شبکیه می تواند بوسیله شخص معاینه کننده دیده شود. برای روشن کردن شبکیه چشم مورد معاینه یک آینه مایل یا قطعه‌ای از منشور چنان در جلوی چشم مورد معاینه قرار داده می شود که مطابق شکل ۱۸-۴۹ نور یک لامپ به داخل چشم مورد معاینه منعکس گردد. به این ترتیب شبکیه از طریق مردمک روشن می شود و شخص معاینه کننده با نگاه کردن از بالای لبه آینه یا منشور یا از طریق یک منشور که به طور مناسب طراحی شده به طوری که نور مجبور نباشد به طور مایل وارد مردمک شود به داخل مردمک شخص مورد معاینه می نگرد.

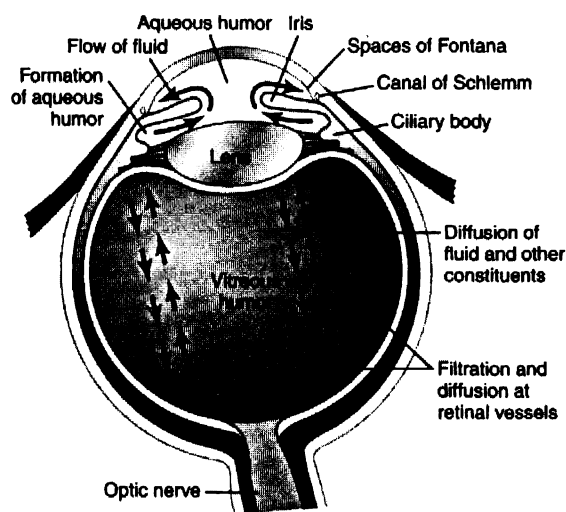
روشن است که این اصول فقط در مورد افراد با چشمهای کاملاً امتروپ صدق می کنند. در صورتی که نیروی انکساری هر یک از دو چشم غیرطبیعی باشد لازم است که خطای انکساری تصحیح شود تا شخص معاینه کننده بتواند تصویر دقیق و واضحی از شبکیه معاینه شونده را ببیند. بنابراین، اوفتالموسکوپ معمولی دارای یک سری عدسی است که روی یک صفحه گردان سوار شده‌اند به طوری که صفحه گردان را می توان از یک عدسی به عدسی دیگر چرخش داد و تصحیح برای نیروی انکساری غیرطبیعی هر یک یا هر دو چشم را می توان توسط انتخاب یک عدسی با قدرت مناسب انجام داد. در افراد جوان طبیعی هنگامی که دو چشم در نزدیکی یکدیگر قرار می گیرند یک رفلکس تطابقی طبیعی به وجود می آید که موجب افزایشی حدود ۲+ دیوپتری در قدرت عدسی هر چشم می شود. برای تصحیح این وضع لازم است که صفحه گردان چرخانده شده و روی عدسی تقریباً ۴- دیوپتری قرار داده شود.

سیستم مایع چشم مایع داخل کره چشمی

چشم از مایع داخل کره چشمی پر شده که فشار کافی در داخل کره چشم برای متسع نگاه داشتن آن ایجاد می کند. شکل ۱۹-۴۹ نشان می دهد که این مایع را می توان به دو بخش تقسیم کرد، مایع زلالیه aqueous humor که در جلو و طرفین عدسی قرار دارد و مایع زجاجیه vitreous humor که در بین عدسی و شبکیه قرار دارد. مایع زلالیه یک مایع شفاف با جریان آزاد است در حالی که مایع زجاجیه که گاهی جسم زجاجیه نیز نامیده می شود یک توده ژلاتینی است که بوسیله توره‌ای از رشته‌های بسیار ظریف که به طور عمده از مولکولهای پروتئولیکان بسیار دراز تشکیل شده‌اند نگهداری می شود. مواد می توانند به آهستگی در مایع زجاجیه دیفوزیون پیدا کنند اما جریان مایع بسیار کمی وجود دارد. مایع زلالیه به طور مداوم تشکیل شده و بازجذب می گردد. تعادل بین تشکیل و بازجذب مایع زلالیه، حجم کل و فشار مایع داخل کره چشمی را تنظیم می کند.

تشکیل مایع زلالیه بوسیله جسم مژگانی

مایع زلالیه در چشم انسان به میزان متوسط ۲ تا ۳ میکرولیتر در هر دقیقه تشکیل می شود. تمام این مقدار عملاً بوسیله زواید مژگانی ترشح می شود. زواید مژگانی چینهای خطی هستند که از جسم مژگانی به داخل فضای پشت عنبیه که



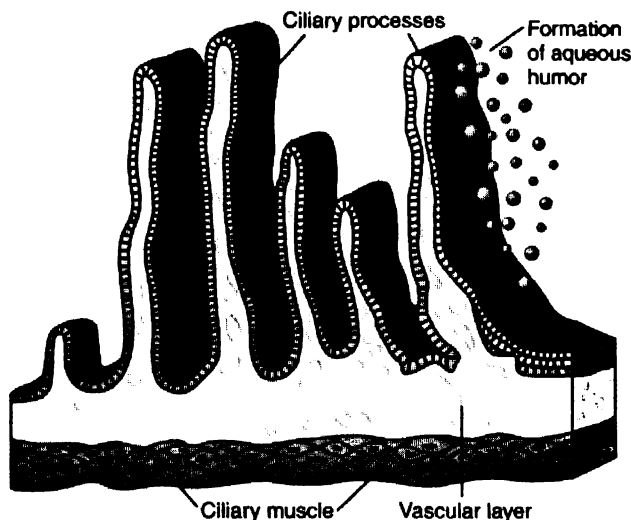
شکل ۱۹ - ۴۹ - تشکیل و جریان مایع در چشم.

در آن جاربابطهای عدسی و عضلهٔ مژگانی نیز به کرهٔ چشم می‌چسبند برآمدگی پیدا می‌کنند. مقطع این زوایید مژگانی در شکل ۴۹-۲۰ نشان داده شده است و رابطهٔ آنها با محفظه‌های مایع چشم را می‌توان در شکل ۱۹-۴۹ مشاهده کرد. مساحت کل سطح زوایید مژگانی به علت ساختار چین‌دار آنها حدود ۶ سانتیمتر مربع در هر چشم است که با در نظر گرفتن اندازهٔ کوچک جسم مژگانی، سطح بزرگی است. سطوح این زوایید بوسیلهٔ سلولهای اپیتلیال بسیار ترشحي پوشیده شده‌اند و بلافاصله در زیر این سلولها یک ناحیهٔ بسیار پر رگ قرار گرفته است.

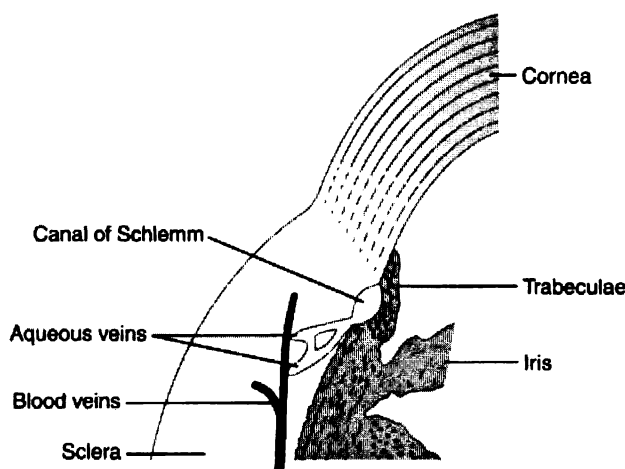
مایع زلالیه تقریباً به طور کامل به صورت یک ترشح فعال اپیتلیوم مفروش کنندهٔ زوایید مژگانی تشکیل می‌شود. ترشح با انتقال فعال یونهای سدیم به داخل فضاهای بین سلولهای اپیتلیال شروع می‌شود. یونهای سدیم به نوبهٔ خود یونهای کلر و بیکربنات را به همراه خود می‌کشانند تا خنثی بودن الکتریکی را حفظ کنند. سپس تمام این یونها روی هم موجب اسمز آب از مویرگهای خونی زیر به داخل همان فضاهای بین سلولهای اپیتلیال می‌شوند و مایع حاصله از این فضاهای زوایید مژگانی به داخل اطاق قدامی چشم جریان پیدا می‌کند. علاوه بر آن، چندین مادهٔ غذایی بوسیلهٔ انتقال فعال یا دیفوزیون تسهیل شده از اپیتلیوم انتقال داده می‌شوند. این مواد شامل اسیدهای آمینه، اسیداسکوریک و گلوکز هستند.

خروج مایع زلالیه از چشم

مایع زلالیه پس از تشکیل شدن بوسیلهٔ زوایید مژگانی، همان طور که در شکل ۱۹-۴۹ نشان داده شده، ابتدا از راه مردمک به داخل اطاق قدامی چشم وارد می‌شود. از این جا، مایع در جلوی عدسی و به داخل زاویهٔ بین قرنیه و عنبیه و سپس از تورینه‌ای از ترابکولها جریان یافته و سرانجام وارد کانال شلم Schlemm می‌شود که به داخل وریدهای خارج کرهٔ چشمی تخلیه می‌شود. شکل ۲۱-۴۹ تشکیلات تشریحی در زاویهٔ بین عنبیه و قرنیه را تصویر کرده و نشان می‌دهد که فضاهای بین ترابکولها از اطاق قدامی تا کانال شلم امتداد دارند. کانال شلم به نوبهٔ خود یک ورید با دیوارهٔ نازک است که دایره‌وار در تمامی محیط چشم کشیده شده است. غشای آندوتلیال کانال شلم چنان متخلخل است که حتی مولکولهای درشت پروتئینی و ذرات کوچک تا اندازهٔ گویچه‌های سرخ خون می‌توانند از اطاق قدامی وارد کانال شلم شوند.



۲۰ - ۴۹ - ساختار تشریحی زاویه
مزگانی.

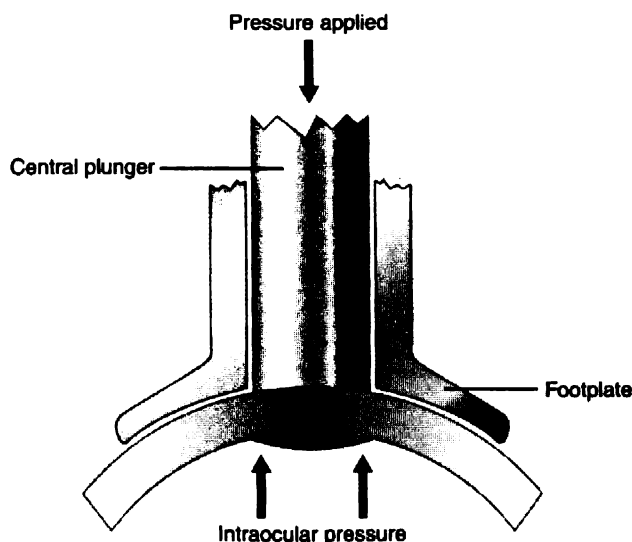


۲۱ - ۴۹ - ساختار تشریحی زاویه
بین عنبیه و قرنیه که سیستم مسؤل
خروج مایع زلالیه به داخل وریدهای
ملتحمه را نشان می‌دهد.

با وجودی که کانال شلم در واقع یک رگ خونی وریدی است آن قدر مایع زلالیه در حال طبیعی به داخل آن جریان می‌یابد که به جای خون از مایع زلالیه پر می‌شود. وریدهای کوچکی که از کانال شلم به وریدهای بزرگتر چشم منتهی می‌شوند نیز معمولاً فقط محتوی مایع زلالیه هستند و وریدهای زلالیه نامیده می‌شوند.

فشار داخل کره چشم

فشار طبیعی داخل کره چشم به طور متوسط حدود ۱۵ میلیمتر جیوه با محدوده ۱۲ تا ۲۰ میلیمتر جیوه است.
تونومتری - چون وارد کردن یک سوزن به داخل چشم شخص برای تعیین فشار داخل کره چشم عملی نیست این فشار در کلینیک بوسیله یک تونومتر tonometer اندازه‌گیری می‌شود که ساختار آن در شکل ۲۲-۴۹ نشان داده شده است.
قرنیه چشم بوسیله یک ماده بیحس کننده موضعی بیحس می‌شود و پایه تونومتر روی قرنیه قرار داده می‌شود. آن گاه فشار



شکل ۲۲ - ۴۹ - ساختار تونومتر.

کمی روی میله متحرک وسط پایه وارد می شود و این فشار موجب می گردد که قسمت مرکزی قرنیه در زیر میله به طرف داخل چشم فرو برود. مقدار تغییر محل قرنیه روی اشل تونومتر ثبت می شود و این اشل نیز به نوبه خود برحسب فشار داخل کره چشم مدرج شده است.

تنظیم فشار داخل کره چشم - فشار داخل کره چشم در چشم طبیعی در حد ثابتی به طور طبیعی در محدوده ± 2 میلیمتر جیوه مقدار طبیعی ۱۵ میلیمتر جیوه آن باقی می ماند. مقدار این فشار به طور عمده توسط مقاومت در برابر خروج مایع زلالیه از اطاق قدامی به داخل کانال شلم تعیین می شود. این مقاومت خروجی ناشی از تورینه ای از ترابکولها است که مایع در مسیر خود از زوایای جانبی اطاق قدامی به دیواره کانال شلم باید از آن عبور کند. این ترابکولها دارای منفذهای ریزی فقط به قطر ۲ تا ۳ میکرومتر هستند. به تدریج که فشار بالا می رود میزان جریان مایع به داخل کانال شلم به طور بارزی افزایش می یابد. در فشار حدود ۱۵ میلیمتر جیوه در چشم طبیعی مقدار مایعی که چشم را از طریق کانال شلم ترک می کند به طور متوسط ۲/۵ میکرولیتر در دقیقه بوده و با میزان ورود مایع از جسم مژگانی برابر است. بنابراین، در حال طبیعی فشار چشم تقریباً در این حد ۱۵ میلیمتر جیوه باقی می ماند.

مکانیسم پاک کردن فضاهای ترابکولی و مایع داخل چشمی - هنگامی که مقدار زیادی قطعات خراب شده مثلاً به دنبال خونریزی به داخل چشم یا در جریان عفونت داخل چشمی، در مایع زلالیه به وجود می آید احتمال این هست که قطعات خراب شده در فضاهای ترابکولی که منتهی به کانال شلم می شوند تجمع یابند، این قطعات می توانند از بازجذب کافی مایع از اطاق قدامی جلوگیری کنند و گاهی همان طور که در زیر شرح داده خواهد شد موجب بروز گلوکوم شوند. اما باید دانست که روی سطوح تیغه های ترابکولی تعداد زیادی سلولهای بیگانه خوار قرار گرفته اند. بلافاصله در خارج کانال شلم لایه ای از ژل میان بافتی محتوی تعداد زیادی سلولهای رتیکولوآندوتلیال وجود دارد که ظرفیت فوق العاده زیادی هم برای احاطه کردن قطعات خراب شده و هم برای تجزیه آنها به مواد با وزن مولکولی کوچک دارند که در این حال می توانند جذب شوند. به این ترتیب، این سیستم بیگانه خوار فضاهای ترابکولی را تمیز نگاه می دارد. سطح عنبیه و سایر سطوح چشم در پشت عنبیه از یک اپیتلیوم پوشیده شده اند که قادر به فاگوسیتیز کردن پروتئینها و ذرات کوچک مایع زلالیه بوده و بدینوسیله به حفظ یک مایع صاف و روشن کمک می کند.

گلوکوم glaucoma ، یک علت اصلی کوری - گلوکوم یکی از شایعترین علل کوری است. گلوکوم یک بیماری چشمی است که در آن فشار داخل چشمی به طور پاتولوژیک بالا می‌رود و گاهی به طور حاد تا ۶۰ تا ۷۰ میلیمتر جیوه بالا می‌رود. فشارهای بالاتر از ۲۰ تا ۳۰ میلیمتر جیوه در صورتی که برای مدتهای طولانی ادامه یابند می‌توانند موجب کوری شوند و فشارهای فوق‌العاده بالا می‌توانند در ظرف چند روز یا حتی چند ساعت موجب کوری شوند. به تدریج که فشار بالا می‌رود آکسونهای عصب بینایی در جایی که کره چشم را در دیسک اپتیک ترک می‌کنند فشرده می‌شوند. معتقدند که این فشرده شدن، جریان آکسونی سیتوپلاسم از جسم سلولی نوروها در شبکه به فیبرهای بلند عصب بینایی که وارد مغز می‌شوند را بلوکه می‌کند. حاصل این امر فقدان تغذیه مناسب فیبرها است که سرانجام موجب مرگ فیبرهای مبتلا می‌شود. این احتمال وجود دارد که فشرده شدن شریان شبکه نیز که در دیسک اپتیک وارد کره چشم می‌شود با کاهش دادن تغذیه شبکه به آسیب نوروها می‌افزاید.

در بیشتر موارد گلوکوم، فشار بالای غیرطبیعی از افزایش مقاومت در برابر خروج مایع از فضاهای ترابکولی به داخل کانال شلم در محل اتصال قرنیه به صلبیه ناشی از می‌شود. به عنوان مثال، در التهاب حاد چشم گویچه‌های سفید و بقایای تخریب بافتی می‌توانند این فضاهای ترابکولی را مسدود کرده و موجب یک افزایش حاد در فشار داخل کره چشمی شوند. در حالات مزمن، بویژه در افراد مسن، به نظر می‌رسد که انسداد فیبری فضاهای ترابکولی مقصر احتمالی باشد.

گلوکوم را گاهی می‌توان با ریختن قطره‌هایی در چشم درمان کرد که محتوی دارویی هستند که به داخل چشم انتشار یافته و موجب کاهش ترشح یا افزایش بازجذب مایع زلالیه می‌شود. هنگامی که درمان دارویی موفقیت‌آمیز نباشد تکنیکهای جراحی برای باز کردن فضاهای ترابکولی یا ایجاد کانالی مستقیماً بین فضای مایع کره چشم و فضای زیر ملتحمه در خارج کره چشم می‌توانند غالباً به طور مؤثری فشار را کاهش دهند.

فصل ۵۰

چشم:

۲- اعمال گیرنده‌ای و عصبی شبکه

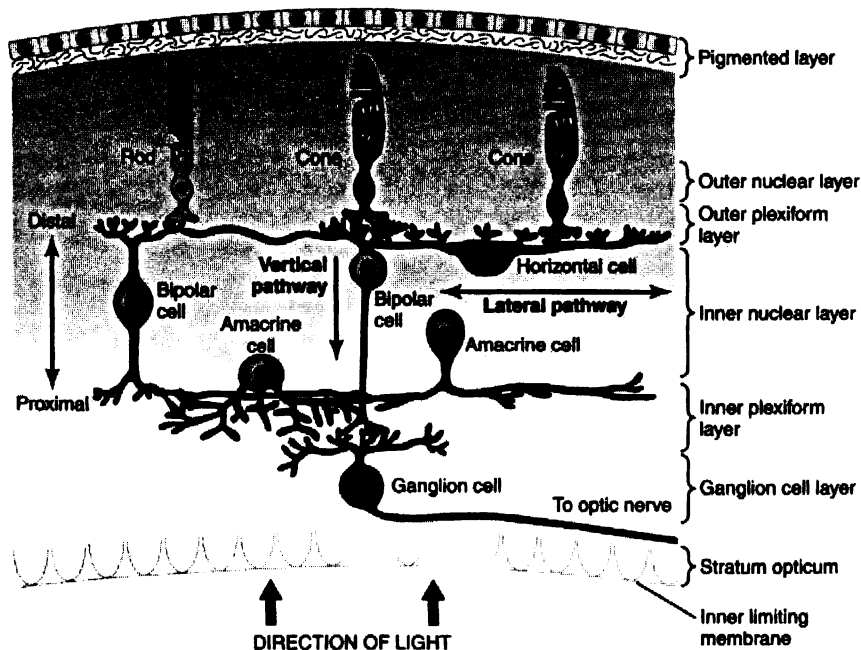
شبکه بخش حساس به نور چشم است که محتوی مخروطها cones است که مسؤول دید رنگی هستند و استوانه‌ها rods که به طور عمده مسؤول دید سیاه و سفید و دید در تاریکی هستند. هنگامی که استوانه‌ها و مخروطها تحریک می‌شوند سیگنالها از طریق نورونهای متوالی در خود شبکه سرانجام به داخل فیبرهای عصب بینایی و قشر مغز انتقال می‌یابند. هدف این فصل توجیه مکانیسمهایی است که بوسیله آن استوانه‌ها و مخروطها پی به وجود نور و رنگ می‌برند و تصویر بینایی را به ایماالسهای عصبی تبدیل می‌کنند.

تشریح و عمل عناصر ساختاری شبکه

لایه‌های شبکه - شکل ۱-۵۰ اجزای عملی شبکه را نشان می‌دهد که به صورت لایه‌هایی از خارج به داخل قرار گرفته‌اند: (۱) لایه رنگدانه‌ای یا پیگمان‌دار pigment (۲) لایه استوانه‌ها و مخروطها که به داخل لایه پیگمان‌دار پیش می‌روند (۳) لایه هسته‌دار خارجی محتوی جسم سلولی استوانه‌ها و مخروطها (۴) لایه شبکه‌ای خارجی (۵) لایه هسته‌دار داخلی (۶) لایه شبکه‌ای داخلی (۷) لایه سلولهای عقده‌ای (۸) لایه فیبرهای عصب بینایی و (۹) غشای محدود کننده داخلی. نور پس از عبور از سیستم عدسی چشم و سپس از مایع زجاجیه، از داخل وارد شبکه می‌شود (شکل ۱-۵۰) یعنی ابتدا از سلولهای عقده‌ای و سپس از لایه‌های شبکه‌ای و هسته‌دار عبور می‌کند تا سرانجام به لایه استوانه‌ها و مخروطها که در لبه خارجی شبکه قرار گرفته‌اند برسد. ضخامت این لایه‌ها چند صد میکرومتر است و تیزی به علت عبور نور از این بافت ناهمگن کاهش می‌یابد. با این وجود همان طور که در زیر شرح داده خواهد شد در ناحیه فوآی مرکزی شبکه لایه‌های داخلی به کناری رانده شده‌اند تا این اتلاف تیزی را کاهش دهند.

ناحیه فوآی شبکه و اهمیت آن در تیزی - فوآ ناحیه بسیار کوچکی در مرکز شبکه (شکل ۲-۵۰) با مساحتی اندکی بیشتر از یک میلیمتر مربع است و توانایی ویژه‌ای برای دید دقیق و تشخیص جزئیات دارد. قسمت مرکزی فوآ با قطر فقط ۰/۳ میلیمتر منحصرأ از مخروطها تشکیل شده و مخروطهای آن نیز ساختار ویژه‌ای دارند که در کشف جزئیات در تصویر بینایی به آنها کمک می‌کند. به این معنی که مخروطهای فوآ جسم سلولی بویژه دراز و لاغری دارند که برخلاف مخروطهای بسیار چاقتری است که در قسمتهای محیطیتر شبکه واقع شده‌اند. همچنین در این ناحیه رگهای خونی، سلولهای عقده‌ای، سلولهای لایه هسته‌دار داخلی و لایه‌های شبکه‌ای همگی به کناری رانده شده‌اند و مستقیماً روی مخروط قرار ندارند. این امر به نور اجازه می‌دهد تا بدون برخورد با مانع به مخروطها برسد.

استوانه‌ها و مخروطها - شکل ۳-۵۰ یک نمودار دیاگرامی از اجزای اصلی یک گیرنده نوری photoreceptor



شکل ۱ - ۵۰ - لایه‌های شبکیه.

(یک استوانه با یک مخروط) است. همان طور که در شکل ۴-۵۰ نشان داده شده قطعه خارجی مخروطها از نظر شکل مخروطی است. به طور عموم، استوانه‌ها باریکتر و بلندتر از مخروطها هستند اما این موضوع همیشه صدق نمی‌کند. در قسمتهای محیطی شبکیه استوانه‌ها ۲ تا ۵ میکرومتر قطر دارند در حالی که قطر مخروطها ۵ تا ۸ میکرومتر است. در قسمت مرکزی شبکیه یعنی در فوآ استوانه‌ها وجود ندارند و مخروطها باریک بوده و فقط $1/5$ میکرومتر قطر دارند.

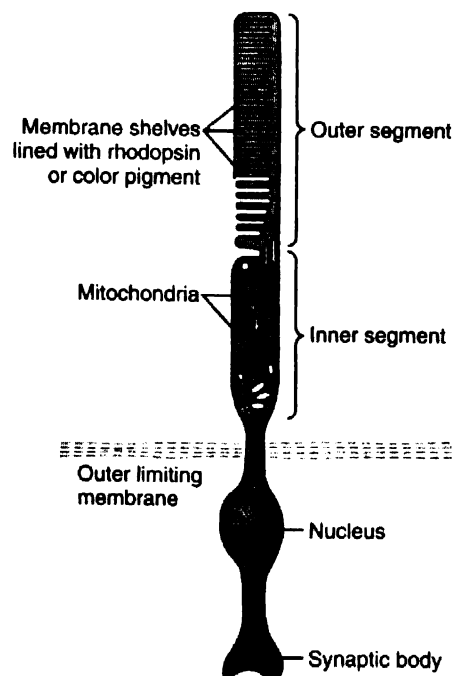
در طرف راست شکل ۳-۵۰ قطعات عملی اصلی یک سلول استوانه‌ای یا مخروطی نامگذاری شده‌اند: (۱) قطعه خارجی (۲) قطعه داخلی (۳) هسته و (۴) جسم سیناپسی. ماده شیمیایی حساس به نور در قطعه خارجی یافت می‌شود. این ماده در مورد استوانه‌ها رودوپسین rhodopsin و در مخروطها یکی از سه ماده فوتوشیمیایی رنگی است که معمولاً به طور ساده پیگمانهای رنگی نامیده می‌شوند و به استثنای اختلاف در حساسیت طیفی تقریباً به طور دقیق به همان روش رودوپسین عمل می‌کنند.

در شکلهای ۳-۵۰ و ۴-۵۰ به تعداد زیاد دیسکها در قطعات خارجی استوانه‌ها و مخروطها توجه کنید. هر یک از دیسکها در واقع محفظه‌ای از غشای سلول است که به طرف داخل فرورفتگی پیدا کرده است. تا هزار دیسک در هر استوانه یا مخروط وجود دارد.

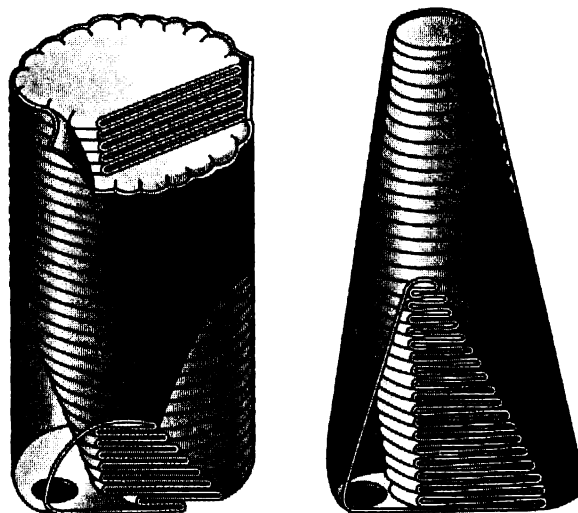
هم رودوپسین و هم پیگمانهای رنگی پروتئینهای مزدوج یا کتزوگه به شمار می‌روند. این موارد به صورت



شکل ۲- ۵۰ - عکس میکروسکوپی ماکولا و فوآ در مرکز آن. توجه کنید که لایه‌های داخلی شبکیه به کناری رانده شده‌اند تا تداخل در انتقال نور را کاهش دهند.



شکل ۳- ۵۰ - طرح ساده قسمت‌های عملی استوانه‌ها و مخروط‌ها.



شکل ۴ - ۵۰ - تشکیلات غشایی
قطعه خارجی یک استوانه (طرف
چپ) و یک مخروط (طرف راست).

پروتئینهایی که بین دو سوی غشاء کشیده شده‌اند به داخل غشای دیسکها گنجانده شده‌اند. غلظت این پیگمانهای حساس به نور در دیسکها به قدری زیاد است که خود پیگمانها حدود ۴۰ درصد تمامی توده قطعه خارجی را تشکیل می‌دهند.

قطعه داخلی استوانه یا مخروط محتوی سیتوپلاسم معمولی سلول به اضافه اندامکهای سیتوپلاسمی معمولی است. در میان این اندامکها میتوکندریها اهمیت ویژه‌ای دارند. بعداً خواهیم دید که میتوکندریها نقش مهمی از نظر تأمین انرژی برای عمل گیرنده‌های نوری بازی می‌کنند.

جسم سیناپسی قسمتی از استوانه یا مخروط است که با سلولهای نورونی بعدی یعنی سلولهای افقی و سلولهای دوقطبی که نمودار مراحل بعدی در زنجیر بینایی هستند تماس برقرار می‌کند.

لایه پیگمان‌دار شبکیه - وجود رنگدانه یا پیگمان سیاه ملاتین در لایه پیگمان‌دار شبکیه از بازتاب نور در سراسر کره چشم جلوگیری می‌کند و این موضوع از نظر دید واضح فوق‌العاده اهمیت دارد. این پیگمان همان عملی را در چشم انجام می‌دهد که رنگ سیاه در داخل جعبه دوربین انجام می‌دهد. بدون وجود این پیگمان، پرتوهای نور در تمام جهات در داخل کره چشم بازتاب پیدا کرده و به جای ایجاد کنتراست طبیعی بین نقاط تیره و روشن که برای تشکیل تصاویر دقیق مورد نیاز است موجب روشن کردن منتشر شبکیه خواهند شد.

اهمیت ملاتین در لایه پیگمان‌دار شبکیه و مشیمیه یا کوروئید بوسیله فقدان آن در افراد مبتلا به آلبینیسم یعنی افرادی که به طور ارثی فاقد پیگمان ملاتین در تمام قسمتهای بدن خود هستند به خوبی قابل نشان دادن است. هنگامی که فرد مبتلا به آلبینیسم (زال یا آلبینو albino) وارد یک محل روشن شود نوری که روی شبکیه می‌تابد بوسیله سطح سفید بدون پیگمان شبکیه و کوروئید زیر آن در تمام جهات بازتاب می‌یابد به طوری که یک لکه نورانی واحد که در حال عادی فقط چند مخروط یا استوانه را تحریک می‌کند در همه جا بازتاب یافته و تعداد زیادی از گیرنده‌ها را تحریک خواهد کرد. بنابراین، تیزی در آلبینوها حتی با بهترین تصحیح اپتیکی به ندرت بهتر از بیست صدم تا بیست دویستم به جای بیست بیستم طبیعی است.

لایه پیگمان‌دار همچنین مقدار زیادی ویتامین A ذخیره می‌کند. این ویتامین A از طریق غشای قطعات خارجی مخروطها و استوانه‌ها که خود روی لایه پیگمان‌دار قرار گرفته‌اند بین این دو قسمت مبادله می‌شود. بعداً خواهیم دید که

ویتامین A یک ماده پیش ساز مهم برای تشکیل پیگمانهای حساس به نور است.

جریان خون شبکیه - شریان مرکزی شبکیه و کوروئید - جریان خون تغذیه ای برای لایه های داخلی شبکیه از شریان مرکزی شبکیه مشتق می شود که از طریق مرکز عصب بینایی وارد چشم شده و سپس تقسیم می گردد تا به سراسر سطح داخلی شبکیه خون برساند. به این ترتیب لایه های داخلی شبکیه دارای جریان خون مخصوص به خود و مستقل از سایر تشکیلات چشم هستند.

باید دانست که خارجیتترین لایه شبکیه به کوروئید چسبیده است که یک بافت بسیار پر رگ بین شبکیه و صلبیه sclera است. لایه های خارجی شبکیه بویژه قطعات خارجی استوانه ها و مخروطها برای تغذیه خود و بویژه برای اکسیژن مورد نیاز خود به طور عمده متکی به دیفوزیون از رگهای خونی کوروئید هستند.

جداشدن شبکیه Retinal detachment - بخش عصبی شبکیه گاهی از اپیتلیوم پیگمان دار جدا می شود. در بعضی موارد علت این جدا شدن آسیب کره چشم است که به خون یا مایع اجازه می دهد تا بین شبکیه عصبی و اپیتلیوم پیگمان دار تجمع یابد. جدا شدن گاهی ناشی از کوتاه شدن فیبریلای ظریف کلاژنی موجود در داخل مایع زجاجیه است که قسمتهایی از شبکیه را به داخل کره چشم می کشند.

قسمتی به علت دیفوزیون از شکاف ایجاد شده و قسمتی به علت جریان خون مستقل شبکیه عصبی از طریق شریان مرکزی شبکیه، قسمت جدا شده شبکیه می تواند برای چندین روز در برابر دژنراسیون مقاومت کند و در صورتی که با عمل جراحی مجدداً در وضعیت طبیعی خود نسبت به اپیتلیوم پیگمان دار قرار داده شود می تواند مجدداً عمل خود را باز یابد. اما در صورتی که شبکیه به زودی مجدداً در محل طبیعی خود قرار داده نشود منهدم می گردد و حتی بعد از ترمیم جراحی نیز قادر به انجام عمل خود نخواهد بود.

فوتوشیمی دید

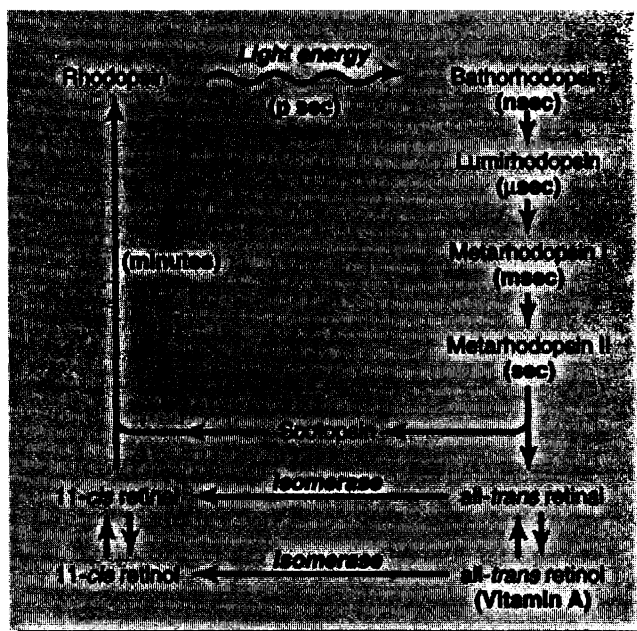
هم مخروطها و هم استوانه ها محتوی مواد شیمیایی هستند که هنگام قرار گرفتن در معرض نور تجزیه می شوند و در جریان این عمل، فیبرهای عصبی را که از چشم خارج می شوند تحریک می کنند. ماده شیمیایی حساس به نور در استوانه ها رودوپسین نامیده می شود و مواد شیمیایی حساس به نور در مخروطها موسوم به پیگمانهای مخروطی یا پیگمانهای رنگی، از نظر ترکیب شیمیایی فقط اختلاف مختصری با رودوپسین دارند.

در این قسمت ما به طور عمده فوتوشیمی Photochemistry رودوپسین را شرح خواهیم داد اما می توان همین اصول را در مورد پیگمانهای مخروطها نیز به کار برد.

سیکل بینایی رودوپسین - رتینال، و تحریک استوانه ها

رودوپسین و تجزیه آن بوسیله انرژی نورانی - قطعه خارجی استوانه که به داخل لایه پیگمان دار شبکیه برآمدگی پیدا می کند غلظتی حدود ۴۰ درصد از پیگمان حساس به نور موسوم به رودوپسین یا ارغوانی بینایی visual purple دارد. این ماده ترکیبی از پروتئین اسکوتوپسین scotopsin و پیگمان کاروتنوئید رتینال retinal است (که رتینن retinene نیز نامیده می شود). علاوه بر آن، این رتینال از نوع خاصی موسوم به cis retinal - 11 است. این نوع cis رتینال اهمیت دارد زیرا تنها این نوع است که می تواند با اسکوتوپسین ترکیب شده و رودوپسین بسازد.

هنگامی که انرژی نورانی بوسیله رودوپسین جذب می شود رودوپسین همان طور که در بالای شکل ۵-۵۰ نشان داده شده، در ظرف چند ترلیونیم ثانیه شروع به تجزیه می کند. علت این تجزیه، فعال شدن الکترونهاى بخش رتینال رودوپسین بوسیله اشعه نور است که منجر به یک تغییر آتی نوع cis رتینال به نوع all - trans می شود که کماکان همان ترکیب



شکل ۵-۵۰ - سیکل بینایی رودوپسین - رتینال در استوانه که تجزیه رودوپسین هنگام قرار گرفتن در معرض نور و تشکیل مجدد آهسته رودوپسین توسط یک روند شیمیایی را نشان می دهد.

شیمیایی نوع cis را دارد اما ساختار فیزیکی آن متفاوت است به این معنی که به جای یک مولکول خمیده یک مولکول مستقیم است. چون وضع قرار گرفتن سه بعدی محلهای واکنشی all - trans رتینال دیگر با وضع فضایی محلهای واکنشی روی پروتئین اسکوتوپسین مطابقت ندارد لذا شروع به جدا شدن از اسکوتوپسین می کند. محصول فوری این واکنش باتورودوپسین یعنی یک مجموعه نیمه جدا شده از اسکوتوپسین و all - trans رتینال است. باتورودوپسین یک ترکیب فوق العاده ناپایدار است و در ظرف چند نانوسکند به لومی رودوپسین تجزیه می شود. لومی رودوپسین در ظرف چند میکروسکند به متارودوپسین I و سپس در ظرف حدود یک میلی سکند به متارودوپسین II و سرانجام به طور بسیار آهسته تر (چند ثانیه) به فرآورده های کاملاً جدا شده یعنی اسکوتوپسین و all - trans رتینال تجزیه می شود.

متارودوپسین II که رودوپسین فعال شده نیز نامیده می شود ماده ای است که تغییرات الکتریکی در استوانه ها را تحریک می کند و سپس استوانه ها همان طور که بعداً شرح خواهیم داد تصویر بینایی را به شکل پتانسیل های عمل عصب بینایی به داخل سیستم عصبی مرکزی ارسال می کنند.

تشکیل مجدد رودوپسین - نخستین مرحله در تشکیل مجدد رودوپسین همان طور که در شکل ۵-۵۰ نشان داده شده، تبدیل مجدد all - trans رتینال به 11-cis رتینال است. این روند نیاز به انرژی متابولیک دارد و توسط آنزیم رتینال ایزومراز کاتالیز می شود. همین که 11-cis رتینال تشکیل شد به طور اوتوماتیک مجدداً با اسکوتوپسین ترکیب می شود و رودوپسین را مجدداً تشکیل می دهد که تا زمانی که تجزیه آن مجدداً بوسیله جذب انرژی نورانی ایجاد نشود به صورت یک ترکیب پایدار باقی می ماند.

نقش ویتامین A برای تشکیل رودوپسین - در شکل ۵-۵۰ توجه کنید که یک راه شیمیایی دومی وجود دارد که توسط آن all - trans رتینال می تواند به 11 - cis رتینال تبدیل شود. در این راه ابتدا all - trans رتینال به all - trans رتینول تبدیل می شود که یک نوع ویتامین A است. سپس all - trans رتینول تحت تأثیر آنزیم ایزومراز به 11 - cis رتینول تبدیل می شود و سرانجام 11 - cis رتینول به 11 - cis رتینال تبدیل می شود که با اسکوتوپسین ترکیب شده و رودوپسین

جدید را تشکیل می‌دهد.

ویتامین A هم در سیتوپلاسم استوانه‌ها و هم در لایه پیگمان دار شبکه وجود دارد. بنابراین، ویتامین A به طور طبیعی همیشه برای تشکیل رتینال جدید در صورت نیاز در دسترس قرار دارد. برعکس، هنگامی که رتینال اضافی در شبکه وجود دارد مقدار اضافی آن مجدداً به ویتامین A تبدیل می‌شود و به این ترتیب مقدار پیگمان حساس به نور را در شبکه کاهش می‌دهد. بعداً خواهیم دید که این تبدیل دوطرفه بین رتینال و ویتامین A اهمیت ویژه‌ای در سازش دراز مدت شبکه به شدت‌های مختلف نور دارد.

شب‌کوری - شب‌کوری در هر فرد مبتلا به کمبود شدید ویتامین A به وجود می‌آید. دلیل ساده این امر آن است که بدون ویتامین A مقادیر رتینال و رودوپسینی که می‌توانند تشکیل شوند شدیداً کاهش می‌یابند. این حالت موسوم به شب‌کوری است زیرا مقدار نور موجود در شب کمتر از مقداری است که دید کافی را در افراد مبتلا به کمبود ویتامین A امکانپذیر سازد.

برای این که شب‌کوری به وجود آید شخص معمولاً باید ماه‌ها رژیم فاقد ویتامین A داشته باشد زیرا مقدار زیادی ویتامین A به طور طبیعی در کبد ذخیره می‌گردد و در هنگام نیاز در دسترس چشمها قرار داده می‌شود. همین که شب‌کوری به وجود آمد می‌توان آن را گاهی در کمتر از یک ساعت بوسیله تزریق داخل وریدی ویتامین A درمان کرد.

تحریک استوانه هنگامی که رودوپسین توسط نور فعال می‌شود

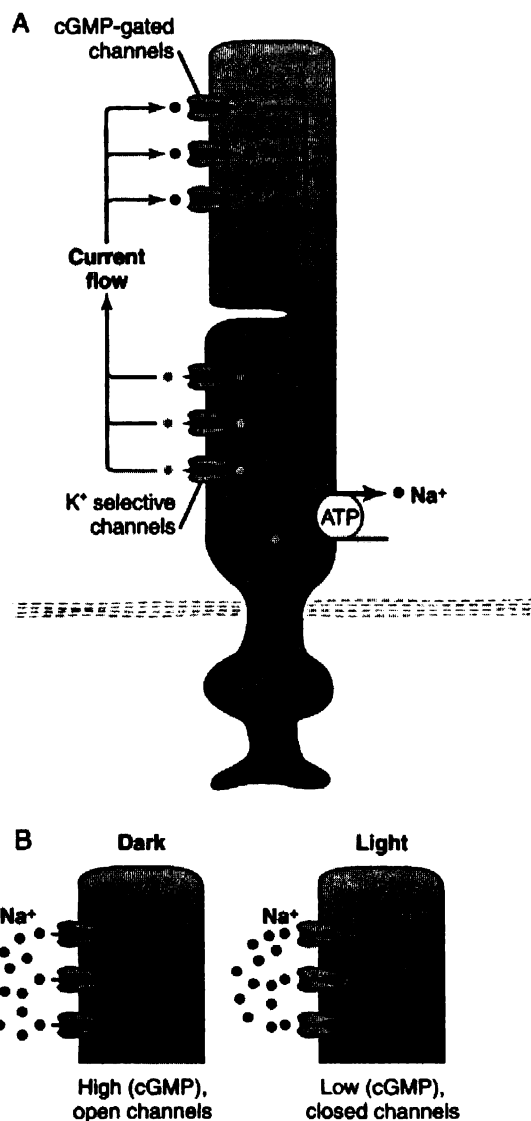
پتانسیل گیرنده استوانه از نوع هیپرولاریزه کننده است نه دپولاریزه کننده - هنگامی که استوانه در معرض نور قرار می‌گیرد پتانسیل گیرنده حاصله از پتانسیل‌های گیرنده در تقریباً تمام رسته‌های حسی دیگر متفاوت است به این معنی که تحریک استوانه موجب افزایش نگاتیویته پتانسیل غشای داخل استوانه می‌شود که یک حالت هیپرولاریزاسیون است یعنی نگاتیویته بیشتر از طبیعی در داخل غشای استوانه وجود دارد. این موضوع دقیقاً مخالف کاهش نگاتیویته (روند دپولاریزاسیون) است که در تقریباً تمام گیرنده‌های حسی دیگر به وجود می‌آید.

اما چگونه فعال شدن رودوپسین موجب هیپرولاریزاسیون می‌شود؟ پاسخ این است که هنگامی که رودوپسین تجزیه می‌شود کنداکنانس غشاء برای یون سدیم را در قطعه خارجی کاهش می‌دهد و این امر به روش زیر موجب هیپرولاریزاسیون تمامی غشای استوانه می‌شود.

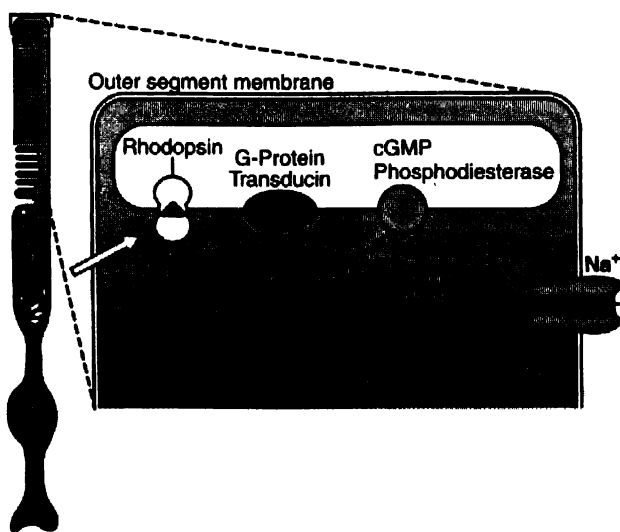
شکل ۵۰-۶ حرکت یونهای سدیم و پتاسیم را در یک مدار کامل الکتریکی از قطعات داخلی و خارجی استوانه را نشان می‌دهد. قطعه داخلی به طور مداوم سدیم را از داخل استوانه به خارج تلمبه می‌زند و یونهای پتاسیم به داخل سلول تلمبه می‌شوند. یونهای پتاسیم از طریق کانالهای سدیمی بدون دریچه که محدود به قطعه داخلی استوانه هستند به خارج از سلول نشت می‌کنند. مانند سایر سلولها، این پمپ سدیم - پتاسیم یک پتانسیل منفی در داخل سلول ایجاد می‌کند. اما قطعه خارجی استوانه که در آنجا دیسکهای گیرنده نور قرار گرفته‌اند کاملاً متفاوت است و در اینجا غشای استوانه در حالت تاریکی نسبت به یونهای سدیم نشت‌پذیر است و این یونها از طریق کانالهای دریچه‌دار وابسته به cGMP جریان می‌یابند. در حالت تاریکی، غلظت cGMP زیاد است و به یونهای با بار مثبت سدیم اجازه می‌دهد تا به طور مداوم مجدداً به داخل استوانه نشت کرده و بدین وسیله قسمت زیادی از نگاتیویته در داخل سلول را خنثی کنند. به این ترتیب، در شرایط تاریکی طبیعی که استوانه‌ها تحریک نشده‌اند یک الکترونگاتیویته کاهش یافته در داخل استوانه وجود دارد که به جای ۷۰- تا ۸۰- میلی‌ولت یافت شده در قسمت اعظم رسته‌های حسی حدود ۴۰- میلی‌ولت است.

سپس، هنگامی که رودوپسین در قطعه خارجی استوانه در معرض نور قرار می‌گیرد تحریک شده و شروع به تجزیه

شکل ۶ - ۵۰ - سدیم از طریق کانالهای دریچه‌دار وابسته به cGMP به داخل یک رسپتور نوری (مانند استوانه) جریان می‌یابد. پتاسیم از طریق کانالهای پتاسیمی بدون دریچه به خارج از غشاء جریان می‌یابد. یک پمپ سدیم - پتاسیم غلظتهای پایدار سدیم و پتاسیم را در داخل سلول حفظ می‌کند. در تاریکی غلظت cGMP بالا بوده و کانالهای سدیمی باز هستند. در روشنائی، غلظت cGMP کاهش می‌یابد و کانالهای سدیمی بسته می‌شوند و موجب هیپرپولاریزه شدن سلول می‌گردند.



می‌کند کانالهای سدیمی وابسته به cGMP بسته می‌شوند و کنداکتانس غشای خارجی به یون سدیم برای ورود به داخل سلول توسط یک روند سه مرحله‌ای کاهش می‌یابد (شکل ۷-۵۰): (۱) نور توسط رودوپسین جذب شده و موجب فعال شدن نوری الکترونها در شبکه می‌گردد که قبلاً شرح داده شد. (۲) رودوپسین فعال شده یک G-پروتئین موسوم به ترانسداکترین را فعال می‌کند که سپس GMP فسفودی‌استراز را فعال می‌کند و این آنزیم تجزیه cGMP به 5'-cGMP را کاتالیز می‌کند و (۳) کاهش غلظت cGMP کانالهای سدیمی دریچه‌دار وابسته به cGMP را می‌بندد و جریان ورودی سدیم را کاهش می‌دهد. یونهای سدیم کماکان به تلمبه‌شدن به خارج از طریق قطعه داخلی ادامه می‌دهند. به این ترتیب، یونهای سدیم به مقداری بیشتر از آن چه به داخل سلول نشت می‌کنند سلول را ترک می‌کنند. چون یونهای سدیم یونهای



شکل ۷ - ۵۰ - تحریک توسط نور در غشای قطعه خارجی گیرنده نوری (استوانه یا مخروط)، هنگامی که نور به گیرنده نوری (سلول استوانه‌ای) برخورد می‌کند بخش جذب کننده نور شبکیه یعنی رودوپسین فعال می‌شود. این امر ترانسداکتین که یک G-پروتئین است را تحریک می‌کند که به نوبه خود آنزیم cGMP فسفودی استراز را فعال می‌کند. این آنزیم به نوبه خود تجزیه cGMP به 5'-cGMP را کاتالیز می‌کند. آنگاه کاهش cGMP موجب بسته شدن کانالهای سدیمی می‌گردد که به نوبه خود موجب هیپرپولاریزاسیون گیرنده نوری می‌شود.

مثبت هستند دفع آنها از داخل استوانه موجب افزایش نگرانیوتیه در داخل غشاء می‌شود و هر چه مقدار انرژی نورانی که به استوانه برخورد می‌کند بیشتر باشد الکترون‌نگاریوتیه بیشتر است یعنی درجه هیپرپولاریزاسیون بیشتر خواهد بود. در حداکثر شدت نور، پتانسیل غشاء به ۷۰- تا ۸۰- میلی‌ولت نزدیک می‌شود که نزدیک به پتانسیل تعادل برای یونهای پتاسیم در غشاء است.

مدت پتانسیل گیرنده و رابطه لگاریتمی پتانسیل گیرنده با شدت نور - هنگامی که یک پالس ناگهانی نور به شبکیه برخورد می‌کند هیپرپولاریزاسیون زودگذری که در استوانه‌ها به وجود می‌آید یعنی پتانسیل گیرنده‌ای که ایجاد می‌شود در زمانی حدود ۰/۳ ثانیه به حداکثر رسیده و برای بیش از یک ثانیه طول می‌کشد. در مخروطها این تغییرات چهار بار سریعتر از استوانه‌ها به وجود می‌آیند. یک تصویر بینایی که فقط برای یک میلیونیم ثانیه روی استوانه‌های شبکیه بیافتد می‌تواند موجب احساس دیدن آن تصویر گاهی برای بیش از یک ثانیه شود.

مشخصه دیگر پتانسیل گیرنده آن است که تقریباً متناسب با لگاریتم شدت نور است. این موضوع اهمیت فوق‌العاده‌ای دارد زیرا به چشمها اجازه می‌دهد تا شدتهای نور را در محدوده‌ای که هزاران بار بزرگتر از حالتی است که در غیر این صورت امکانپذیر بود از یکدیگر تمیز دهند.

مکانیسمی که توسط آن تجزیه رودوپسین کنداکتانس غشایی سدیم را کاهش می‌دهد - واکنشهای

پشت سرهم اکسیتاسیون - در تحت شرایط مناسب، یک فوتون واحد نور یعنی کوچکترین واحد کوانتوم انرژی نورانی می‌تواند یک پتانسیل گیرنده قابل اندازه‌گیری در یک استوانه به میزان حدود یک میلی‌ولت ایجاد کند. فقط ۳۰ فوتون نور موجب نیمه اشباع شدن استوانه می‌شوند. چگونه یک چنین مقدار کم نور می‌تواند موجب یک چنین تحریک بزرگ شود؟ پاسخ این است که رسپتورهای نوری دارای یک سری واکنشهای پشت سرهم فوق‌العاده حساس شیمیایی هستند که اثرات تحریکی را حدود یک میلیون بار به شرح زیر تقویت می‌کنند:

۱- فوتون یک الکترون را در بخش 11 - cis رتینال رودوپسین فعال می‌کند. این امر منجر به تشکیل متارودوپسین

II می‌شود که یک نوع فعال رودوپسین است که در بالا شرح داده شده و در شکل ۵-۵۰ نشان داده شده است.

۲- رودوپسین فعال شده به عنوان یک آنزیم عمل کرده و مولکولهای متعددی از ترانسداکتین *transductin* را فعال می‌کند، که پروتئینی است که به صورت غیرفعال در غشای دیسکها و غشای سلولی استوانه وجود دارد.

۳- ترانسداکتین فعال شده به نوبه خود مولکولهای بسیار بیشتری از آنزیم فسفو دی استراز را فعال می‌کند.

۴- فسفو دی استراز فعال شده آنزیم دیگری است که بلافاصله تعداد بسیار زیادتری از مولکولهای گوانوزین مونوفسفات حقایق (cGMP) را هیدرولیز کرده و به این ترتیب آن را منهدم می‌سازد. گوانوزین مونوفسفات حلقوی قبل از این که منهدم شود طوری به کانالهای پروتئینی سدیم در غشای قطعه خارجی استوانه چسبیده است که آن را در حالت باز نگاه می‌دارد. اما در روشنائی، هنگامی که فسفو دی استراز گوانوزین مونوفسفات حلقوی را هیدرولیز می‌کند، این امر، عمل باز نگاه دارنده را از میان برداشته و موجب می‌شود که کانالهای سدیمی بسته شوند. صدها کانال سدیمی به ازای هر مولکول رودوپسین که در ابتدا فعال شده بود بسته می‌شوند. چون عبور سدیم از هر یک از این کانالها فوق‌العاده سریع است لذا قبل از این که کانال مجدداً باز شود عبور بیش از یک میلیون یون سدیم بلوکه می‌شود. این کاهش جریان سدیم همان چیزی است که همان‌طور که قبلاً شرح داده شد استوانه را تحریک می‌کند.

۵- در ظرف حدود یک ثانیه، آنزیم دیگری موسوم به رودوپسین کیناز که همیشه در استوانه وجود دارد رودوپسین فعال شده (متارودوپسین II) را غیر فعال می‌سازد و تمامی این سری واکنشهای پشت سرهم با باز شدن کانالهای سدیمی دوباره به حالت طبیعی باز می‌گردد.

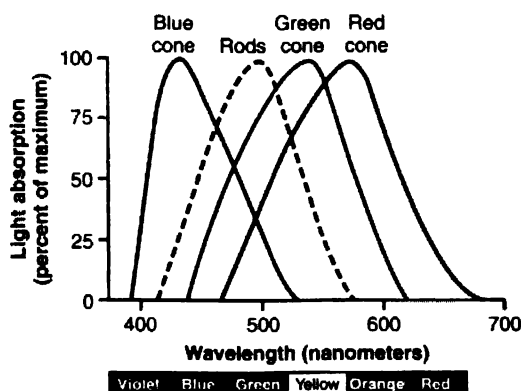
به این ترتیب، استوانه‌ها یک سری واکنشهای شیمیایی پشت سرهم مهم ابداع کرده‌اند که اثر یک فوتون واحد نور را تقویت کرده و موجب حرکت میلیونها یون سدیم می‌شود. این موضوع حساسیت فوق‌العاده شدید استوانه‌ها را در حالت تاریکی توجیه می‌کند.

مخروطها ۳۰ تا ۳۰۰ بار حساسیت کمتری از استوانه‌ها دارند اما حتی این موضوع نیز دید رنگی را در هر نوع روشنائی که بیشتر از نور بسیار ضعیف غروب باشد امکانپذیر می‌سازد.

فوتوشیمی دید رنگی بوسیله مخروطها

در ابتدای این بحث خاطرنشان شد که مواد فوتوشیمیایی موجود در مخروطها تقریباً به طور دقیق دارای همان ترکیب شیمیایی رودوپسین موجود در استوانه‌ها هستند. تنها اختلاف بین آنها این است که بخش پروتئینی یعنی اوپسینها *opsins* که در مخروطها فوتوپسین *Photopsin* نامیده می‌شوند با اسکوتوپسین موجود در استوانه‌ها تفاوت دارد. بخش رتینال تمام پیگمانهای بینایی در استوانه‌ها و مخروطها دقیقاً یکسان است. بنابراین، پیگمانهای حساس به رنگ مخروطها ترکیبی از رتینال و فوتوپسینها هستند.

در بحث دید رنگی که بعداً در این فصل خواهد آمد آشکار خواهد شد که یکی از سه نوع پیگمان رنگی در هر یک از مخروطهای مختلف وجود دارد و به این ترتیب این مخروطها را به طور انتخابی نسبت به رنگهای مختلف آبی، سبز و قرمز حساس می‌سازد. این پیگمانهای رنگی به ترتیب پیگمان حساس به آبی، پیگمان حساس به سبز و پیگمان حساس به قرمز نامیده می‌شوند. مشخصات جذبی پیگمانهای موجود در این سه نوع مخروط حداکثر جذبی به ترتیب در طول موجهای ۴۴۵، ۵۳۵ و ۵۷۰ نانومتر نشان می‌دهند. اینها همچنین طول موجهای حداکثر حساسیت نوری هر یک از سه نوع مخروط هستند که توجیه می‌کند که چگونه شبکه رنگهای مختلف را از هم تشخیص می‌دهد. منحنیهای جذبی تقریبی برای این سه نوع پیگمان در شکل ۸-۵۰ نشان داده شده است. منحنی جذبی برای رودوپسین استوانه‌ها با حداکثر جذب در طول موج ۵۰۵ نانومتر نیز نشان داده شده است.



شکل ۸ - ۵۰ - جذب نور بوسیله
پیگمانهای مربوطه در استوانه‌ها و
سه نوع مخروط گیرنده رنگ شبکیه
انسان.

تنظیم اوئوماتیک حساسیت شبکیه تطابق به نور و تاریکی

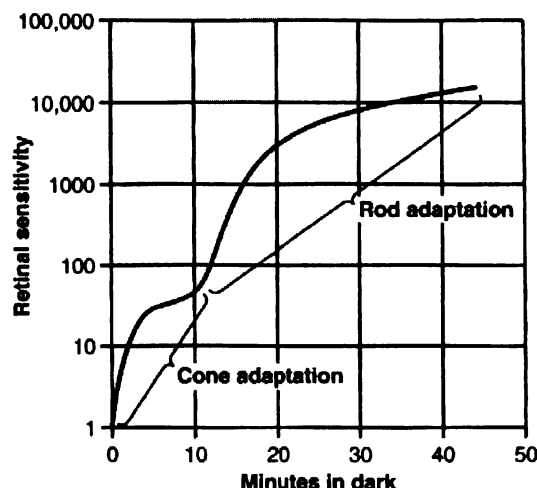
تطابق به نور و تاریکی - اگر شخصی برای مدتی طولانی در نور شدید قرار گیرد نسبت زیادی از مواد فوتوشیمیایی هم در استوانه‌ها و هم در مخروطها به رتینال و اوپسینها تجزیه می‌شود. علاوه بر آن، قسمت زیادی از رتینال نیز هم در استوانه‌ها و هم در مخروطها به ویتامین A تبدیل می‌گردد. به علت این دو اثر، غلظت مواد شیمیایی حساس به نور باقیمانده در استوانه‌ها و مخروطها به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد و حساسیت چشم به نور نیز به همان نسبت کاهش می‌یابد. این حالت، تطابق یا آدپتاسیون به نور light adaptation نامیده می‌شود.

برعکس، اگر شخص برای مدت طولانی در تاریکی بماند رتینال و اوپسینهای موجود در استوانه‌ها و مخروطها دوباره به پیگمانهای حساس به نور تبدیل می‌گردند. علاوه بر آن، ویتامین A دوباره به رتینال تبدیل می‌شود تا پیگمانهای حساس به نور باز هم بیشتری به دست دهد و حد نهایی غلظت این مواد بوسیله مقدار اوپسینهای موجود در استوانه‌ها و مخروطها تعیین می‌گردد. این حالت تطابق یا آدپتاسیون به تاریکی dark adaptation نامیده می‌شود.

شکل ۹-۵۰ دوره آدپتاسیون به تاریکی را در هنگامی نشان می‌دهد که شخص پس از قرار گرفتن به مدت چندین ساعت در معرض نور شدید، در تاریکی مطلق قرار داده شود. توجه کنید که وقتی شخص در ابتدا وارد تاریکی می‌شود حساسیت شبکیه بسیار کم است اما در ظرف یک دقیقه حساسیت به میزان ۱۰ برابر افزایش یافته است یعنی شبکیه می‌تواند به نوری با شدت یک دهم که قبلاً مورد نیاز بود پاسخ دهد. در پایان ۲۰ دقیقه حساسیت حدود ۶۰۰۰ بار و در پایان ۴۰ دقیقه حدود ۲۵۰۰۰ بار افزایش یافته است.

منحنی حاصله شکل ۹-۵۰ منحنی آدپتاسیون به تاریکی نامیده می‌شود. در این شکل به انعطافی که در منحنی وجود دارد توجه کنید. قسمت نخست منحنی ناشی از آدپتاسیون مخروطها است زیرا تمام وقایع شیمیایی دید و منجمله آدپتاسیون در مخروطها حدود چهار بار سریعتر از استوانه‌ها به وجود می‌آیند. اما مخروطها تقریباً هیچ‌گاه به همان درجه تغییر حساسیت استوانه‌ها در تاریکی دست نمی‌یابند. بنابراین، با وجود آدپتاسیون سریع مخروطها، آدپتاسیون آنها بعد از فقط چند دقیقه قطع می‌شود در حالی که استوانه‌ها که آدپتاسیون آهسته‌تری دارند برای چندین دقیقه یا حتی چندین ساعت به آدپتاسیون خود ادامه می‌دهند و حساسیت آنها به طور فوق‌العاده عظیمی افزایش می‌یابد. علاوه بر آن، حساسیت باز هم

شکل ۹ - ۵۰ - آدپتاسیون به تاریکی
که رابطه آدپتاسیون مخروطها را با
آدپتاسیون استوانه‌ها نشان می‌دهد.



بیشتر استوانه‌ها ناشی از متقارب شدن تا ۱۰۰ استوانه روی یک سلول عقده‌ای در شبکه است. این استوانه‌ها با یکدیگر جمع شده و حساسیت خود را همان طور که در این فصل شرح داده خواهد شد افزایش می‌دهند.

سایر مکانیسمهای آدپتاسیون به نور و تاریکی - چشم علاوه بر آدپتاسیون ناشی از تغییرات غلظت رودوپسین یا سایر مواد فوتوشیمیایی حساس به رنگ، دارای دو مکانیسم دیگر برای آدپتاسیون به نور و تاریکی است. مکانیسم اول تغییر قطر مردمک است که در فصل ۴۹ شرح داده شد. تغییر قطر مردمک به علت تغییر دادن مقدار نوری که از سوراخ مردمک عبور می‌کند می‌تواند در جزیی از یک ثانیه موجب آدپتاسیونی به میزان حدود ۳۰ برابر شود.

مکانیسم دیگر، آدپتاسیون عصبی است که مربوط به نورونهای موجود در مراحل متوالی در زنجیر بینایی در خود شبکه و در مغز است. هنگامی که شدت نور در ابتدا افزایش می‌یابد شدت سیگنالهای انتقالی بوسیله سلولهای دوقطبی، سلولهای افقی، سلولهای آماکرین و سلولهای عقده‌ای همگی زیاد هستند اما بیشتر این سیگنالها در مراحل مختلف انتقال در مدار عصبی به سرعت کاهش می‌یابند. اگرچه میزان این آدپتاسیون فقط چند برابر در مقایسه با چندین هزار برابری است که در جریان آدپتاسیون سیستم مواد فوتوشیمیایی به وجود می‌آید، این آدپتاسیون عصبی در جزیی از ثانیه برقرار می‌شود، برخلاف چندین دقیقه تا چندین ساعت که برای آدپتاسیون کامل توسط مواد فوتوشیمیایی مورد نیاز است.

ارزش آدپتاسیون به نور و تاریکی در دید - چشم می‌تواند در محدوده حداکثر آدپتاسیون به تاریکی و حداکثر آدپتاسیون به نور، حساسیت خود را نسبت به نور به میزان ۵۰۰,۰۰۰ تا ۱,۰۰۰,۰۰۰ برابر تغییر دهد و این حساسیت به طور اوتوماتیک بسته به تغییر روشنایی تنظیم می‌شود.

چون ثبت تصاویر بوسیله شبکه نیاز به تشخیص هم نقاط روشن و هم نقاط تاریک تصویر دارد لذا ضروری است که حساسیت شبکه همیشه تنظیم شود به طوری که گیرنده‌ها به نواحی روشنتر پاسخ دهند نه به نواحی تاریکتر. نمونه‌ای از اختلال تنظیم حساسیت شبکه در هنگامی به وجود می‌آید که شخص از سینما خارج شده و وارد آفتاب درخشان می‌شود. در این حال حتی نقاط تاریک تصاویر فوق‌العاده درخشان به نظر می‌رسند و در نتیجه، تمامی تصویر بینایی سفید می‌شود و

دارای کتراست اندکی بین قسمتهای مختلف آن است. این دید بسیار ضعیف است و تا زمانی که شبکه به اندازه کافی آدپتاسیون پیدا نکرده باشد که نقاط تاریکتر تصویر دیگر قادر به تحریک بیش از حد گیرنده‌ها نباشند این دید ضعیف باقی خواهد ماند.

برعکس، هنگامی که شخص وارد تاریکی می‌شود حساسیت شبکه معمولاً آن قدر خفیف است که حتی نقاط روشن تصویر نیز نمی‌توانند شبکه را تحریک کنند. بعد از ایجاد آدپتاسیون به تاریکی، نقاط روشن شروع به ثبت شدن می‌کنند. به عنوان مثالی از محدوده‌های وسیع آدپتاسیون به نور و تاریکی، شدت نور خورشید تقریباً ده‌بیلیون برابر شدت نور ستارگان است و با این وجود انسان می‌تواند هم در نور درخشان آفتاب بعد از تطابق به روشنایی و هم در نور ستارگان بعد از تطابق به تاریکی عمل کند.

دید رنگها

از قسمتهای قبلی می‌دانیم که چگونه مخروطهای مختلف نسبت به رنگهای متفاوت نور حساسیت دارند. در این قسمت مکانیسمهایی را که شبکه توسط آنها درجات مختلف رنگ در طیف بینایی را تشخیص می‌دهد مورد بحث قرار می‌دهیم.

مکانیسم سه رنگی برای درک رنگها

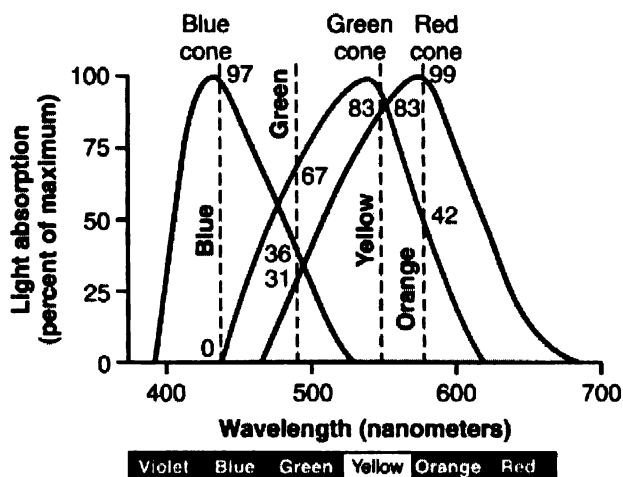
اساس کلیه تئوریهای دید رنگها این مشاهده معروف است که چشم انسان می‌تواند تقریباً کلیه درجات رنگ را هنگامی که فقط نورهای خالص monochromatic قرمز، سبز و آبی به نسبتهای مختلف به طور مناسب مخلوط می‌شوند درک کند.

حساسیت طیفی سه نوع مخروط - حساسیت طیفی سه نوع مخروط در انسان که براساس آزمایشهای دید رنگی به دست آمده عملاً نظیر منحنیهای جذب نور برای سه نوع پیگمانی است که در مخروطهای مربوط یافت می‌شوند. این منحنیها در شکل ۸-۵۰ و نیز با اندکی تفاوت در شکل ۱۰-۵۰ نشان داده شده‌اند. این منحنیها می‌توانند قسمت اعظم پدیده‌های مربوط به دید رنگها را توجیه کنند.

تفسیر رنگ در سیستم عصبی - با مراجعه به شکل ۱۰-۵۰ می‌توان دید که یک نور تک رنگ نارنجی با طول موج ۵۸۰ نانومتر، مخروطهای قرمز را با ارزش تحریکی ۹۹ (یعنی ۹۹ درصد حداکثر تحریک در طول موج مناسب) و مخروطهای سبز را با ارزش تحریکی حدود ۴۲ تحریک می‌کند اما مخروطهای آبی را به هیچ وجه تحریک نمی‌کند. به این ترتیب، نسبت تحریک این سه نوع مخروط مختلف در این مثال ۹۹:۴۲:۰ است. سیستم عصبی، این مجموعه از نسبتها را به عنوان احساس رنگ نارنجی تفسیر می‌کند. برعکس، یک نور آبی تک رنگ با طول موج ۴۵۰ نانومتر، مخروطهای قرمز را با ارزش تحریکی صفر، مخروطهای سبز را با ارزش تحریکی صفر و مخروطهای آبی را با ارزش تحریکی ۹۷ تحریک می‌کند. این مجموعه از نسبتها یعنی ۹۷:۰:۰ توسط سیستم عصبی به عنوان آبی تفسیر می‌شود. به همین ترتیب، نسبتهای ۰:۸۳:۸۳ به عنوان زرد و ۳۶:۶۷:۳۱ به عنوان سبز تفسیر می‌گردند.

درک نور سفید - تحریک تقریباً برابر کلیه مخروطهای قرمز، سبز و آبی احساس دیدن رنگ سفید را در شخص ایجاد می‌کند. با این وجود هیچ‌گونه طول موجی از نور که با رنگ سفید مطابقت داشته باشد وجود ندارد بلکه رنگ سفید ترکیبی از کلیه طول موجهای طیف است. به علاوه، احساس رنگ سفید را می‌توان با تحریک شبکه بوسیله ترکیب مناسبی از فقط سه رنگ انتخابی که مخروطهای مربوطه را به طور تقریباً مساوی تحریک می‌کنند به وجود آورد.

شکل ۱۰ - ۵۰ - نمایش درجه
تحریک مخروطهای مختلف حساس
به رنگ بوسیله چهار نوع نور تک
رنگ متفاوت: آبی، سبز، زرد و
نارنجی.



کوری رنگ

کوری رنگ قرمز - سبز - هنگامی که یک گروه از مخروطهای گیرنده رنگ در چشم وجود نداشته باشند انسان نمی تواند پاره ای از رنگها را از رنگهای دیگر تمیز دهد. به عنوان مثال، در شکل ۱۰-۵۰ می توان دید که رنگهای سبز، زرد، نارنجی و قرمز که رنگهای بین طول موجهای ۵۲۵ و ۶۷۵ نانومتر هستند به طور طبیعی توسط مخروطهای قرمز و سبز از یکدیگر تمیز داده می شوند. اگر هر یک از دو مخروط وجود نداشته باشد شخص دیگر نمی تواند از این مکانیسم برای تمیز این چهار رنگ استفاده کند. شخص بویژه قادر نیست قرمز را از سبز تمیز دهد و بنابراین گفته می شود که کوری رنگ قرمز - سبز دارد.

شخصی که فاقد مخروطهای قرمز باشد پروتانوپ (protanope) نامیده می شود و طیف بینایی کلی او به علت فقدان مخروطهای قرمز به طور قابل ملاحظه ای در انتهای طیف در قسمت طول موجهای بلند کوتاه می شود. شخص کوررنگ فاقد مخروطهای سبز، دیوترانوپ (deutanope) نامیده می شود. این شخص یک عرض طیف بینایی کاملاً طبیعی دارد زیرا اکنون مخروطهای قرمز در دسترس هستند تا طول موج بلند رنگ قرمز را تشخیص دهند.

کوری رنگ قرمز - سبز یک بیماری ژنتیکی است که تقریباً به طور انحصاری در مردان به وجود می آید. به این معنی که ژنهای موجود در کروموزومهای X زنها دارای رمز مخروطهای مربوطه هستند. کوری رنگ تقریباً هیچگاه در زنها به وجود نمی آید زیرا لااقل یکی از دو کروموزوم زن تقریباً همیشه دارای یک ژن طبیعی برای هر نوع مخروط است. اما مرد فقط یک کروموزوم X دارد به طوری که فقدان یک ژن منجر به کوری رنگ در او خواهد شد.

چون کروموزوم X در مرد همیشه از مادر به ارث می رسد و هیچگاه از پدر به ارث نمی رسد لذا کوری رنگ از مادر به فرزند پسر منتقل می شود و گفته می شود که مادر یک حامل کوری رنگ است و این موضوع در مورد ۸ درصد تمام زنان صدق می کند.

ضعف دید رنگ آبی - به ندرت مخروطهای آبی وجود ندارند اگرچه گاهی تعداد آنها بسیار کم است و پدیده ای موسوم به ضعف دید آبی ایجاد می کند که آن نیز به طور ژنتیکی به ارث می رسد.

تابلوهای آزمایش دید رنگی - یک روش سریع برای تعیین وجود کوری رنگ براساس استفاده از تابلوهای نقطه ای از قبیل تابلوهای نشان داده شده در شکل ۱۱-۵۰ است. این تابلوها از مخلوط کردن درهم لکه هایی با چندین رنگ

مختلف درست شده‌اند. در تابلوی بالای شکل شخص طبیعی «74» می‌خواند در حالی که شخص مبتلا به کوری قرمز - سبز «21» می‌خواند. در تابلوی پایینی شخص طبیعی «42»، شخص مبتلا به کوری رنگ قرمز با پروتائوب «2» و شخص مبتلا به کوری رنگ سبز یا دیوترائوب «4» می‌خواند.

با بررسی همزمان این تابلوها با منحنیهای حساسیت طیفی مخروطهای مختلف در شکل ۹-۵۰ به سهولت می‌توان درک کرد که چگونه تأکید بیش از حد روی لکه‌های بعضی از رنگهای معین توسط افراد کوررنگ انجام می‌شود.

عمل عصبی شبکه

مدار بندی نورونی شبکه

شکل ۱۲-۵۰ پیچیدگی عظیم سازمان بندی عصبی در شبکه را نشان می‌دهد. برای ساده کردن آن، شکل ۱۱-۵۰ عناصر ضروری پایه ارتباطات عصبی شبکه را عرضه می‌کند و در طرف چپ مدار در شبکه محیطی و در طرف راست مدار در فوآی شبکه را نشان می‌دهد. انواع مختلف سلولهای نورونی به شرح زیر هستند:

۱- خود رستورهای نوری یعنی استوانه‌ها و مخروطها که سیگنالها را به لایه شبکه‌ای خارجی می‌فرستند که در آنجا با سلولهای دوقطبی و سلولهای افقی سیناپس می‌دهند.

۲- سلولهای افقی که سیگنالها را به طور افقی در لایه شبکه‌ای خارجی از استوانه‌ها و مخروطها به سلولهای دوقطبی انتقال می‌دهند.

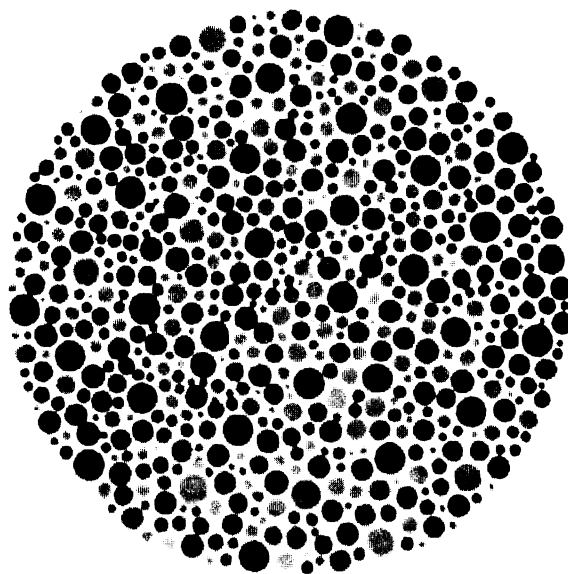
۳- سلولهای دوقطبی که سیگنالها را به طور عمودی از استوانه‌ها، مخروطها و سلولهای افقی به لایه شبکه‌ای داخلی انتقال داده و در آن جا با سلولهای آماکراین و سلولهای عقده‌ای سیناپس می‌دهند.

۴- سلولهای آماکراین که سیگنالها را در دو جهت یا مستقیماً از سلولهای دوقطبی به سلولهای عقده‌ای یا به طور افقی در داخل لایه شبکه‌ای داخلی از آکسونهای سلولهای دوقطبی به دندریتهای سلولهای عقده‌ای و یا سایر سلولهای آماکراین انتقال می‌دهند.

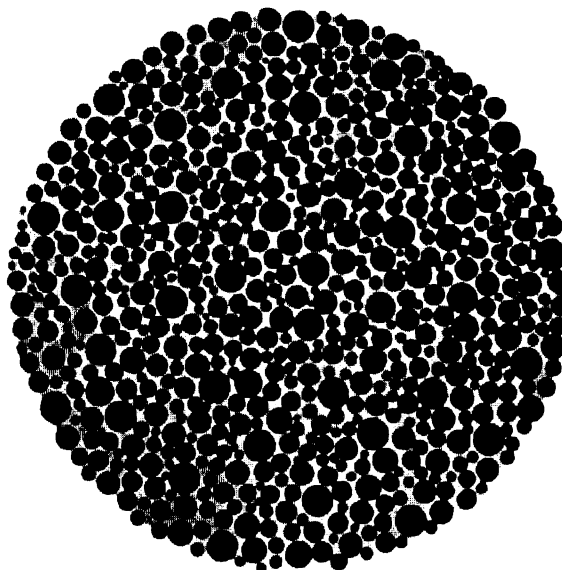
۵- سلولهای عقده‌ای که سیگنالهای خروجی از شبکه را از طریق عصب بینایی به داخل مغز انتقال می‌دهند. نوع ششمی از سلولهای نورونی در شبکه نیز به نام سلولهای بین شبکه‌ای وجود دارد که زیاد مشخص نبوده و در این شکل نشان داده نشده است. این سلول سیگنالها را در جهت رو به عقب از لایه شبکه‌ای داخلی به لایه شبکه‌ای خارجی انتقال می‌دهد. این سیگنالها مهاری بوده و معتقدند که گسترش جانبی سیگنالهای بینایی توسط سلولهای افقی در لایه شبکه‌ای خارجی را کنترل می‌کنند. نقش آنها احتمالاً کمک به کنترل درجه کنتراست در تصویر بینایی است.

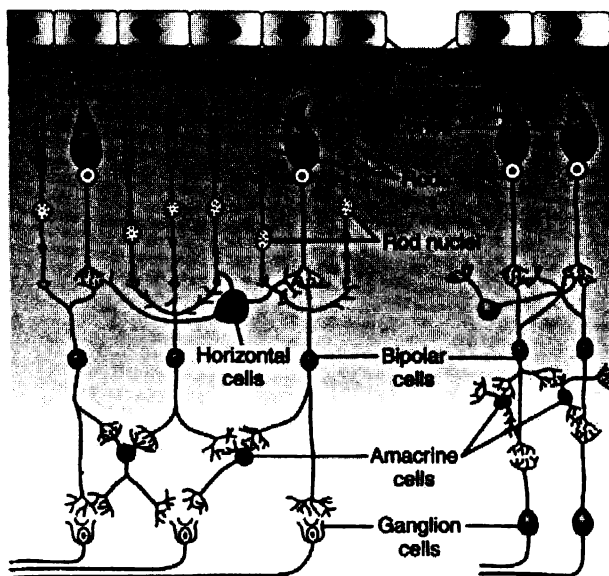
مسیر بینایی از مخروطها به سلولهای عقده‌ای دارای عمل متفاوتی از مسیر استوانه‌ها است - همان طوری که در مورد بسیاری از سیستمهای حسی دیگر صدق می‌کند شبکه دارای یک نوع قدیمی از دید برپایه دید استوانه‌ای و یک نوع جدید دید برپایه دید مخروطی است. نورونها و فیبرهای عصبی که سیگنالهای بینایی برای دید مخروطی را هدایت می‌کنند به طور قابل ملاحظه‌ای از نورونها و فیبرهای عصبی که سیگنالهای بینایی برای دید استوانه‌ای را هدایت می‌کنند درشت‌ترند و سیگنالها دو تا پنج برابر سریعتر به مغز هدایت می‌شوند. همچنین، مدار بندی برای این دو سیستم اندکی به شرح زیر با یکدیگر تفاوت دارند.

در طرف راست شکل ۱۲-۵۰ مسیر بینایی از بخش فوآی شبکه نشان داده شده که نمودار سیستم سریع جدید مخروط است. این شکل سه نورون در مسیر مستقیم را نشان می‌دهد: (۱) مخروطها، (۲) سلولهای دوقطبی و (۳) سلولهای عقده‌ای. علاوه بر آن، سلولهای افقی سیگنالهای مهاری را به طور جانبی در لایه شبکه‌ای خارجی و سلولهای آماکراین سیگنالها را به طور جانبی در لایه شبکه‌ای داخلی انتقال می‌دهند.



شکل ۱۱ - ۵۰ - دو طرح ایشی هارا:
قسمت بالا: در این طرح شخص
طبیعی رقم 74 را می‌خواند در حالی
که شخص مبتلا به کوری رنگ قرمز -
سبز 21 می‌خواند. قسمت پایین: در
این طرح شخص مبتلا به کوری رنگ
قرمز (پروتانوپ) رقم 2 و شخص
مبتلا به کوری رنگ سبز (دیوترانوپ)
رقم 4 را می‌خواند. شخص طبیعی
رقم 42 را می‌خواند.





شکل ۱۲ - ۵۰ - سازمان عصبی
شبکه. سازمان ناحیه محیطی در
طرف چپ و سازمان ناحیه فوآ در
طرف راست.

در طرف چپ شکل ۱۲-۵۰ ارتباطات عصبی برای شبکه محیطی نشان داده شده که در آن جا مخروطها و استوانهها هر دو وجود دارند. سه سلول دوقطبی نشان داده شدهاند. سلول دوقطبی میانی فقط با استوانهها ارتباط دارد و نمودار سیستم بینایی قدیمی موجود در بسیاری از حیوانات پست است. فیبر خروجی از سلول دوقطبی فقط به سلولهای آماکرین می‌رود که سیگنالها را به سلولهای عقده‌ای رله می‌کنند. به این ترتیب برای دید استوانه‌ای خالص چهار نورون در مسیر مستقیم بینایی وجود دارند: (۱) استوانه‌ها، (۲) سلولهای دوقطبی، (۳) سلولهای آماکرین و (۴) سلولهای عقده‌ای. همچنین، سلولهای افقی و آماکرین تأمین کننده ارتباطات جانبی هستند.

دو سلول دوقطبی دیگر که در مدار شبکه محیطی در شکل ۱۲-۵۰ نشان داده شده‌اند هم با استوانه‌ها و هم با مخروطها متصل می‌شوند. سیگنالهای خروجی از این سلولهای دوقطبی هم مستقیماً و هم از راه سلولهای آماکرین به سلولهای عقده‌ای می‌روند.

میانجیهای عصبی آزاد شده توسط نورونهای شبکه - میانجیهای عصبی مورد استفاده برای انتقال سیناپسی
در شبکه همگی به طور کامل مشخص نشده‌اند. اما باید دانست که هم استوانه‌ها و هم مخروطها در سیناپسهای خود با سلولهای دوقطبی گلوتامات آزاد می‌کنند.

بررسیهای بافت‌شناسی و فارماکولوژیک ثابت کرده‌اند که انواع زیادی از سلولهای آماکرین وجود دارند که لااقل هشت نوع مختلف ماده میانجی آزاد می‌کنند، شامل: گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA)، گلیسین، دوپامین، استیل‌کولین و ایندول آمین که همگی آنها به طور طبیعی به عنوان میانجیهای مهار عمل می‌کنند. میانجیهای سلولهای دوقطبی، افقی و بین شبکه‌ای هنوز معلوم نشده‌اند اما لااقل بعضی از سیناپسهای سلولهای افقی میانجیهای مهار آزاد می‌کنند.

انتقال بیشتر سیگنالها در نورونهای شبکه توسط هدایت الکتروتونیک انجام می‌شود نه توسط پتانسیل‌های عمل - تنها نورونهای شبکه که همیشه سیگنالهای بینایی را بوسیله پتانسیل عمل انتقال می‌دهند سلولهای عقده‌ای هستند که سیگنالهای خود را از طریق عصب بینایی در تمامی مسیر تا مغز می‌فرستند. گاهی پتانسیل‌های عمل در

سلولهای آماکین نیز ثبت شده‌اند اگرچه اهمیت این پتانسیل‌های عمل مورد تردید است. سایر نورون‌های شبکه سیگنال‌های بینایی را به روش هدایت الکتروتونیک انتقال می‌دهند که می‌توان آن را به شرح زیر توجیه کرد.

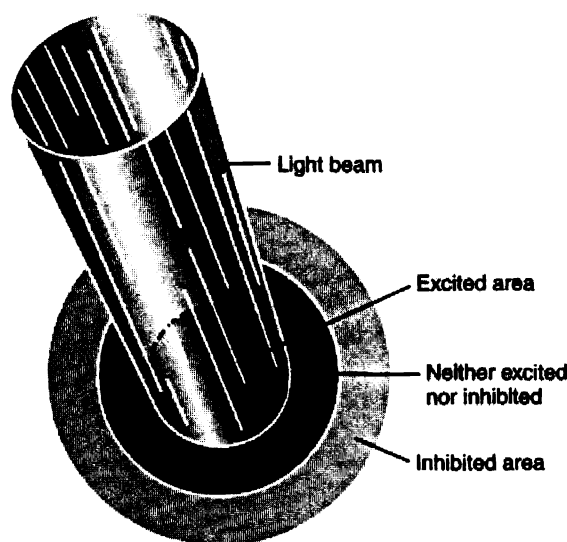
هدایت الکتروتونیکی به معنی جریان مستقیم الکتریسته، نه پتانسیل عمل، در سیتوپلاسم نورون از نقطه تحریک در تمامی مسیر تا سیناپسهای خروجی است. حتی در استوانه‌ها و مخروطها، هدایت از قطعات خارجی آنها که سیگنال‌های بینایی در آن جا تولید می‌شوند تا اجسام سیناپسی به روش الکتروتونیک است به این معنی که هنگامی که هیپریولاریزاسیون در پاسخ به نور در قطعه خارجی یک استوانه یا یک مخروط به وجود می‌آید هیپریولاریزاسیونی تقریباً به همان میزان توسط جریان الکتریکی مستقیم به جسم سیناپسی هدایت می‌شود و هیچ‌گونه پتانسیل عملی مورد نیاز نیست. سپس هنگامی که میانجی از یک استوانه یا مخروط یک سلول دوقطبی یا سلول افقی را تحریک می‌کند سیگنال مجدداً بوسیله جریان الکتریکی مستقیم و نه توسط پتانسیل‌های عمل، در این سلولها از محل ورود تا محل خروج هدایت می‌شود.

اهمیت هدایت الکتروتونیک آن است که هدایت درجه‌بندی شده شدت سیگنال را امکانپذیر می‌سازد. به این ترتیب، در مورد استوانه‌ها و مخروطها، قدرت سیگنال خروجی هیپریولاریزه نسبت مستقیم با شدت نور دارد و برخلاف آن چه در مورد هدایت هر پتانسیل عمل وجود دارد، این سیگنال از نوع همه یا هیچ نیست.

مهار جانبی برای تشدید کنتراست بینایی عمل سلولهای افقی

سلولهای افقی که در شکل ۱۲-۵۰ نشان داده شده‌اند به طور عرضی بین اجسام سیناپسی استوانه‌ها و مخروطها و نیز با دندریتهای سلولهای دوقطبی ارتباط برقرار می‌کنند. خروجی سلولهای افقی همیشه مهاری است. بنابراین، این ارتباط جانبی همان پدیده مهار جانبی را ایجاد می‌کند که در تمام سیستمهای حسی اهمیت دارد. به این معنی که به تضمین انتقال طرحهای بینایی با کنتراست بینایی مناسب کمک می‌کند. این پدیده در شکل ۱۳-۵۰ تصویر شده که یک نقطه بسیار کوچک نور را نشان می‌دهد که روی شبکه متمرکز شده است. مسیر بینایی در مرکزترین ناحیه که نور به آن برخورد می‌کند تحریک

شکل ۱۳ - ۵۰ - تحریک و مهار یک ناحیه از شبکه توسط یک پرتو کوچک نور که اصل مهار جانبی را نشان می‌دهد.



می‌شود در حالی که ناحیه کناری مهار می‌شود. به عبارت دیگر، به جای این که سیگنال تحریکی به علت گسترش درختهای دندرتی و آکسونی در لایه‌های شبکه‌ای به طور وسیع در شبکه پخش شود انتقال از طریق سلولهای افقی با ایجاد مهار جانبی در ناحیه اطراف این کار را متوقف می‌کند. این یک مکانیسم ضروری است که دقت بینایی زیادی را در هنگام انتقال دادن مرزهای بین سایه و روشن در تصویر بینایی امکانپذیر می‌سازد.

بعضی از سلولهای آماکرین احتمالاً مهار جانبی اضافی ایجاد کرده و باعث تشدید هرچه بیشتر کنتراست بینایی در لایه شبکه‌ای داخلی شبکه نیز می‌شوند.

تحریک بعضی از سلولهای دوقطبی و مهار بعضی دیگر سلولهای دوقطبی دپولاریزه شونده و هیپرپولاریزه شونده

دو نوع مختلف سلولهای دوقطبی یعنی (۱) سلولهای دوقطبی دپولاریزه شونده و (۲) سلولهای دوقطبی هیپرپولاریزه شونده موجب تولید سیگنالهای مخالف تحریکی و مهار در مسیر بینایی می‌شوند به این معنی که هنگامی که استوانه‌ها و مخروطها تحریک می‌شوند بعضی از سلولهای دوقطبی دپولاریزه و بعضی دیگر هیپرپولاریزه می‌شوند. دو توجیه ممکن برای این اختلاف وجود دارد. یک توجیه آن است که این دو سلول دوقطبی از انواع کاملاً متفاوت هستند که یکی به میانجی عصبی گلو تامات آزاد شده توسط استوانه‌ها و مخروطها با دپولاریزه شدن و دیگری با هیپرپولاریزه شدن پاسخ می‌دهد. احتمال دیگر آن است که یکی از سلولهای دوقطبی تحریک مستقیم را از استوانه‌ها و مخروطها دریافت می‌کند در حالی که دیگری سیگنال خود را به طور غیر مستقیم از طریق یک سلول افقی دریافت می‌کند. چون سلول افقی یک سلول مهاري است لذا این امر پولاریته پاسخ الکتریکی را معکوس خواهد کرد.

صرف نظر از مکانیسم بروز دو نوع پاسخ از سلولهای دوقطبی، اهمیت این پدیده آن است که به نیمی از سلولهای دوقطبی اجازه می‌دهد تا سیگنالهای مثبت را انتقال دهند و به نیمی دیگر اجازه می‌دهد تا سیگنالهای منفی را انتقال دهند. بعداً خواهیم دید که سیگنالهای منفی و مثبت هر دو در انتقال دادن اطلاعات بینایی به مغز مورد استفاده قرار می‌گیرند.

جنبه مهم دیگر این رابطه متقابل بین سلولهای دوقطبی دپولاریزه شونده و هیپرپولاریزه شونده آن است که مکانیسم دومی برای مهار جانبی علاوه بر مکانیسم سلولهای افقی ایجاد می‌کند. چون سلولهای دوقطبی دپولاریزه شونده و هیپرپولاریزه شونده بلافاصله در برابر یکدیگر قرار گرفته‌اند این موضوع یک مکانیسم برای جدا کردن مرزهای بین تاریکی و روشنائی (کنتراست) در تصویر بینایی حتی هنگامی که این مرز دقیقاً بین دو رستور نوری مجاور قرار می‌گیرد به وجود می‌آورد. برعکس، مکانیسم سلول افقی برای مهار جانبی در فاصله بسیار بزرگتری عمل می‌کند.

سلولهای آماکرین و عمل آنها

حدود ۳۰ نوع مختلف از سلولهای آماکرین توسط روشهای مرفولوژیک یا شیمی‌یافتی شناسایی شده‌اند. اعمال حدود شش عدد از انواع مختلف سلولهای آماکرین مشخص شده‌اند و تمام اینها با یکدیگر تفاوت دارند. یک نوع از سلولهای آماکرین بخشی از مسیر مستقیم برای دید استوانه‌ای یعنی از استوانه به سلولهای دوقطبی به سلولهای آماکرین به سلولهای عقده‌ای است.

نوع دیگری از سلول آماکرین در شروع سیگنال بینایی به طور قوی پاسخ می‌دهد اما پاسخ آن به سرعت از بین می‌رود.

سایر سلولهای آماکرین در خاتمه سیگنالهای بینایی به طور قوی پاسخ می‌دهند اما در این جا نیز پاسخ به سرعت از بین می‌رود.

سلولهای آماکین باز هم دیگری وجود دارند که هنگامی که نور روشن یا خاموش می شود در هر دو مورد پاسخ می دهند و فقط تغییر روشنایی را بدون در نظر گرفتن جهت آن علامت می دهند.

نوع بازمی آماکین از سلول آماکین به حرکت یک لکه نورانی در عرض شبکه در یک جهت خاص پاسخ می دهد. به این ترتیب گفته می شود که این سلولهای آماکین حساس به جهت نور هستند.

به عبارتی، سلولهای آماکین انواعی از نورونهای واسطه ای هستند که به تجزیه و تحلیل سیگنالهای بینایی قبل از این که شبکه را ترک کنند کمک می کنند.

سلولهای عقده ای و فیبرهای عصب بینایی

هر شبکه محتوی حدود صد میلیون استوانه و سه میلیون مخروط است. با این وجود تعداد سلولهای عقده ای فقط حدود یک میلیون و ششصد هزار عدد است. به این ترتیب به طور متوسط ۶۰ استوانه و ۲ مخروط روی هر سلول عقده ای و فیبر عصبی بینایی که از سلول عقده ای به مغز می رود متقارب می شوند.

اختلافات عمده ای بین شبکه محیطی و شبکه مرکزی وجود دارد. به تدریج که به فوآ نزدیک می شویم استوانه ها و مخروطهای کمتری روی هر فیبر عصب بینایی متقارب می شوند و استوانه ها و مخروطها هر دو باریکتر می شوند. این اثرات به طور پیشرونده ای تیزبینی را در شبکه مرکزی افزایش می دهند. در مرکز شبکه یعنی در فوآی مرکزی فقط مخروطهای باریک به تعداد حدود ۳۵۰۰۰ وجود دارند و هیچ گونه استوانه ای دیده نمی شود. همچنین، تعداد فیبرهای عصب بینایی که از این ناحیه از شبکه خارج می شوند به طور تقریباً دقیق برابر با تعداد مخروطها است که در طرف راست شکل ۱۲-۵۰ نشان داده شده است. این امر درجه بالای تیزبینی در شبکه مرکزی در مقایسه با تیزبینی بسیار ضعیفتر در محیط را توجیه می کند.

اختلاف دیگر بین قسمتهای محیطی و مرکزی شبکه حساسیت بسیار زیادتر شبکه محیطی نسبت به نور ضعیف است. این امر قسمتی از این حقیقت ناشی می شود که استوانه ها نسبت به نور حدود ۳۰ تا ۳۰۰ بار حساستر از مخروطها هستند که بازمی توسط این حقیقت بزرگتر می شود که در قسمتهای محیطیتر شبکه تا ۲۰۰ استوانه روی یک فیبر عصب بینایی متقارب می شوند به طوری که سیگنالهای استوانه ها با یکدیگر جمع شده و باعث تحریک حتی شدیدتر سلولهای عقده ای محیطی و فیبرهای عصب بینایی آنها می شوند.

سه نوع سلولهای عقده ای شبکه و میدانهای مربوط به آنها

سه گروه مشخص و مجزا از سلولهای عقده ای به اسامی سلولهای W، X و Y وجود دارند و هر کدام از آنها عمل متفاوتی انجام می دهند.

انتقال دید استوانه ای توسط سلولهای W - سلولهای W که حدود ۴۰ درصد تمام سلولهای عقده ای را تشکیل می دهند کوچک بوده و قطری کمتر از ۱۰ میکرومتر دارند و سیگنالها را در فیبرهای عصب بینایی مربوط به خود با سرعت آهسته فقط ۸ متر در ثانیه انتقال می دهند. این سلولهای عقده ای قسمت اعظم تحریک خود را از استوانه ها از طریق سلولهای دو قطبی کوچک و سلولهای آماکین دریافت می کنند. این سلولها میدانهای بسیار وسیعی در شبکه دارند زیرا دندریتهای آنها به طور وسیعی در لایه شبکه ای داخلی پخش می شوند و سیگنالها را از نواحی وسیعی دریافت می کنند.

بر اساس بافت شناسی و نیز تجربیات فیزیولوژیک به نظر می رسد که سلولهای W بویژه برای کشف حرکات جهت دار در میدان دید حساس هستند و احتمالاً برای قسمت زیادی از دید استوانه ای خام ما در حالت تاریکی نیز اهمیت دارند.

انتقال تصویر بینایی و رنگ توسط سلولهای X - متعددترین سلولهای عقده‌ای سلولهای X هستند که نمودار ۵۵ درصد تعداد کل آنها هستند. این سلولها قطر متوسطی بین ۱۰ تا ۱۵ میکرومتر داشته و سیگنالها را در فیبرهای عصب بینایی مربوط به خود با سرعت حدود ۱۴ متر در ثانیه انتقال می‌دهند.

سلولهای X میدانهای کوچکی دارند زیرا دندریتهای آنها به طور وسیعی در شبکیه پخش نمی‌شوند. به علت این امر، سیگنالهای آنها نمودار محلهای نسبتاً کوچکی از شبکیه هستند. بنابراین، از طریق سلولهای X است که جزئیات دقیق تصویر بینایی به طور عمده انتقال داده می‌شود. همچنین، چون هر سلول X سیگنال ورودی خود را لااقل از یک مخروط دریافت می‌کند لذا انتقال از طریق سلولهای X احتمالاً مسؤول تمام دید رنگی است.

عمل سلولهای Y در انتقال تغییرات آبی در تصویر بینایی - سلولهای Y بزرگترین تمام سلولهای عقده‌ای بوده و قطری تا ۳۵ میکرومتر دارند و سیگنالهای خود را با سرعت ۵۰ متر در ثانیه یا سریعتر از آن به مغز ارسال می‌کنند. تعداد آنها کمتر از تمام سلولهای عقده‌ای بوده و فقط نمودار ۵ درصد تعداد کل سلولهای عقده‌ای هستند. آنها همچنین دارای میدانهای دندریتی بسیار وسیع هستند به طوری که سیگنالها توسط این سلولها از نواحی گسترده‌ای از شبکیه گرفته می‌شوند. سلولهای عقده‌ای Y مانند بسیاری از سلولهای آماکرین به تغییرات سریع در تصویر بینایی - یا به حرکت سریع یا به تغییر سریع در شدت نور - پاسخ می‌دهند و یک دسته سیگنال را فقط برای جزئی از یک ثانیه تولید می‌کنند. این سلولهای عقده‌ای هرگاه یک واقعه بینایی جدید در هر نقطه‌ای از میدان بینایی به وجود آید سیستم عصبی را تقریباً به طور آبی آگاه می‌سازند ولی موقعیت واقعه را با دقت زیاد مشخص نمی‌کنند به غیر از این که علائم مناسب برای حرکت دادن چشمها به سوی محل تحریک دید را به دست می‌دهند.

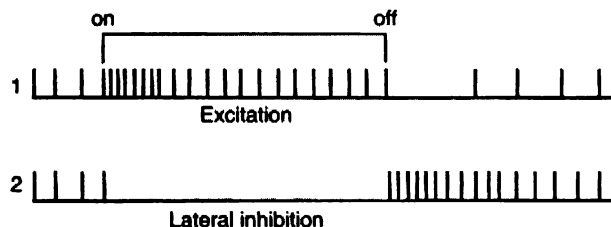
تحریک سلولهای عقده‌ای

پتانسیل‌های عمل مداوم خودبه‌خودی در سلولهای عقده‌ای - از سلولهای عقده‌ای است که فیبرهای بلند عصب بینایی به داخل مغز می‌روند. به علت فاصله زیادی که در این جا وجود دارد روش هدایت الکتروتونیک که در مورد استوانه‌ها، مخروطها، و سلولهای دوقطبی در داخل شبکیه به کار می‌رود دیگر مناسب نیست. بنابراین، سلولهای عقده‌ای به جای آن سیگنالهای خود را بوسیله پتانسیل‌های عمل تکرار شونده ارسال می‌کنند. علاوه بر آن، حتی هنگامی که این سلولها در حال تحریک نیستند کماکان به طور مداوم ایمپالسها را با فرکانسهای متغیر بین ۵ و ۴۰ در ثانیه تولید می‌کنند. سیگنالهای بینایی به نوبه خود روی این پتانسیل‌های عمل زمینه سلولهای عقده‌ای اضافه می‌شوند.

انتقال تغییرات شدت نور - پاسخ خاموش - روشن - همان طور که قبلاً اشاره شد، بسیاری از سلولهای عقده‌ای به طور اختصاصی توسط تغییرات شدت نور تحریک می‌شوند. این موضوع توسط ثبت ایمپالسهای عصبی در شکل ۱۴-۵۰ تصویر شده که در قسمت بالا نشان می‌دهد که هنگامی که در ابتدا نور روشن شده است ایمپالسهای سریع برای جزئی از یک ثانیه به وجود آمده اما در جزئی از یک ثانیه بعد فرکانس ایمپالسها کاهش یافته است. قسمت پایینی شکل از یک سلول عقده‌ای به دست آمده که در ناحیه کنار لکه نورانی قرار گرفته است. این سلول هنگامی که نور روشن شده، به علت مهار جانبی به طور بارزی مهار شده است. سپس هنگامی که نور خاموش شده، اثرات مخالفی به وجود آمده است. به این ترتیب، این منحنیها موسوم به پاسخهای «روشن - خاموش on - off» و «خاموش - روشن off - on» هستند. جهت‌های مخالف این پاسخها به نور به ترتیب بوسیله سلولهای دوقطبی دپولاریزه شونده و هیپرپولاریزه شونده ایجاد شده‌اند و ماهیت زودگذر این پاسخها احتمالاً قسمتی بوسیله سلولهای آماکرین تولید می‌شود که بسیاری از آنها نیز خودشان دارای پاسخهای زودگذر مشابهی هستند.

این توانایی چشمها برای تشخیص تغییرات شدت نور به طور قوی هم در شبکیه محیطی و هم در شبکیه مرکزی

شکل ۱۴ - ۵۰ - پاسخهای سلولهای
عقده‌ای به نور (۱) در ناحیه تحریک
شده بوسیله یک لکه نور و (۲) در
ناحیه بلافاصله مجاور قسمت
تحریک شده. سلولهای عقده‌ای در
این ناحیه بوسیله مکانیسم مهار
جانبی مهار می‌شوند.



تکامل پیدا کرده است. به عنوان مثال یک پشه کوچک که در عرض میدان دید محیطی پرواز می‌کند به طور آنی تشخیص داده می‌شود. برعکس، همان پشه اگر به حالت سکون نشسته باشد کاملاً در زیر آستانه تشخیص بینایی باقی می‌ماند.

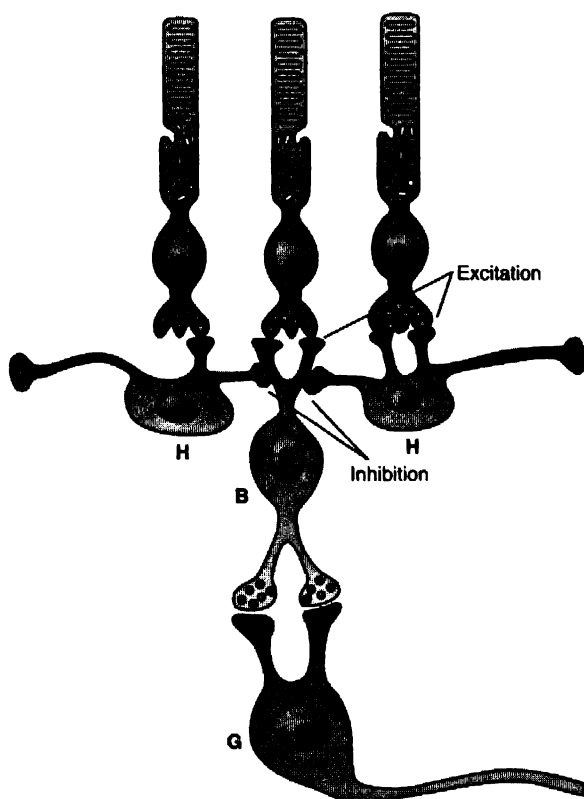
انتقال سیگنالهای نمودار کنتراستها در منظره بینایی - نقش مهار جانبی

بسیاری از سلولهای عقده‌ای به طور عمده به مرز بین نواحی تیره و روشن منظره پاسخ می‌دهند. چون به نظر می‌رسد که این موضوع روش اصلی برای انتقال طرح منظره به مغز باشد چگونگی به وجود آمدن این روند در این جا شرح داده می‌شود.

هنگامی که نور یکنواختی به تمامی شبکه تابانده شود یعنی هنگامی که تمام گیرنده‌های نوری به طور مساوی بوسیله نور تابشی تحریک گردند، سلول عقده‌ای که مربوط به تشخیص سایه روشن است نه تحریک و نه مهار می‌شود. دلیل این امر آن است که سیگنالهایی که مستقیماً از گیرنده‌های نوری از طریق سلولهای دوقطبی دپولاریزه شونده به سلولهای عقده‌ای انتقال می‌یابند تحریکی هستند در حالی که سیگنالهایی که به طور جانبی از طریق سلولهای دوقطبی هیپرپولاریزه شونده و نیز از طریق سلولهای افقی انتقال می‌یابند مهار می‌شوند. به این ترتیب، این احتمال وجود دارد که سیگنال تحریکی مستقیم از طریق یک مسیر توسط سیگنالهای مهار از طریق مسیرهای جانبی خنثی شود. یک مدار از این نوع در شکل ۵۰-۱۴ نشان داده شده که سه گیرنده نوری را در بالا نشان می‌دهد. گیرنده نوری مرکزی از این سه گیرنده یک سلول دوقطبی دپولاریزه شونده را تحریک می‌کند. دو رسپتوری که در دو طرف قرار گرفته‌اند از طریق سلولهای افقی مهار با همان سلول دوقطبی ارتباط برقرار می‌کنند که در صورتی که این سه رسپتور به طور همزمان توسط نور تحریک شوند سیگنال تحریکی مستقیم را خنثی می‌سازند.

حال ببینیم اگر یک ناحیه روشن که توسط مرزی از یک ناحیه تاریک جدا شده در میدان بینایی به وجود آید چه اتفاقی پیش خواهد آمد. با مراجعه به شکل ۵۰-۱۵ فرض کنیم که گیرنده نوری مرکزی توسط یک لکه نور شدید تحریک شود در حالی که یکی از دو رسپتور جانبی در تاریکی قرار داشته باشد. لکه نور شدید، مسیر مستقیم از طریق سلول دوقطبی را تحریک می‌کند. این حقیقت که یکی از گیرنده‌های نوری جانبی در تاریکی قرار دارد موجب می‌شود که یکی از دو سلول افقی تحریک نشده بماند و لذا سلول دوقطبی را تحریک نمی‌کند و این امر باعث تحریک شدن بازم بیشتر سلول دوقطبی می‌گردد. به این ترتیب، در جایی که کنتراستهای بینایی یا سایه روشن به وجود می‌آیند سیگنالهایی که از طریق مسیرهای مستقیم و جانبی انتقال می‌یابند یکدیگر را تقویت می‌کنند.

به طور خلاصه، مکانیسم مهار جانبی در چشم به همان روش بیشتر سیستمهای حسی دیگر عمل می‌کند به این معنی که عمل آن کشف و تشدید سایه روشن یا کنتراست contrast است.



شکل ۱۵ - ۵۰ - نمونه‌ای از طرز قرارگرفتن استوانه‌ها، سلولهای افقی (H)، یک سلول دوقطبی (B) و یک سلول عقده‌ای (G) در شبکه‌که تحریک شدن را در سیناپسهای بین استوانه‌ها و سلولهای افقی اما مهار شدن بین سلولهای افقی و سلولهای دوقطبی را نشان می‌دهد.

انتقال سیگنالهای مربوط به رنگها توسط سلولهای عقده‌ای

یک سلول عقده‌ای ممکن است بوسیله تعداد زیادی مخروط و یا فقط توسط تعداد معدودی مخروط تحریک شود. هرگاه هر سه نوع مخروط (یعنی مخروطهای نوع قرمز، آبی و سبز) یک سلول عقده‌ای واحد را تحریک کنند، سیگنال انتقالی از طریق این سلول عقده‌ای برای هر نوع رنگ طیف یکسان است. لذا این سیگنال هیچ‌گونه نقشی در تشخیص رنگهای مختلف بازی نمی‌کند، بلکه یک سیگنال «نور سفید» است.

برعکس، بعضی از سلولهای عقده‌ای فقط توسط یک نوع مخروط رنگی تحریک اما توسط نوع دومی از مخروط رنگی مهار می‌شوند. به عنوان مثال، این موضوع بکرات در مورد مخروطهای قرمز و سبز به وجود می‌آید. به این معنی که قرمز موجب تحریک و سبز موجب مهار می‌شود و یا برعکس، سبز موجب تحریک و قرمز موجب مهار می‌گردد.

همین اثر متقابل یا معکوس بین مخروطهای آبی از یک طرف و مجموعه‌ای از مخروطهای قرمز و سبز (که هر دوی آنها توسط رنگ زرد تحریک می‌شوند) از طرف دیگر به وجود می‌آید و یک رابطه تحریک - مهار متقابل بین رنگهای آبی و زرد به دست می‌دهد.

مکانیسم این اثر متضاد رنگها به قرار زیر است: یک نوع مخروط رنگی سلول عقده‌ای را توسط راه مستقیم تحریکی از طریق یک سلول دوقطبی دپولاریزه شونده تحریک می‌کند در حالی که مخروط رنگی نوع دیگر، سلول عقده‌ای را توسط

راه مهاری غیر مستقیم از طریق یک سلول دوقطبی هیپرولاریزه شونده مهار می‌کند. اهمیت این مکانیسمهای تضاد رنگی آن است که نمودار مکانیسمی هستند که خود شبکه توسط آن رنگها را از یکدیگر تفکیک می‌کند. به این ترتیب هر سلول عقده‌ای از نوع مربوط به تضاد رنگها توسط یک رنگ تحریک اما توسط رنگ مخالف مهار می‌گردد. بنابراین، عمل تجزیه و تحلیل رنگها در شبکه شروع می‌شود و کلاً یک عمل مغز نیست.

فصل ۵۱

چشم:

۳ - نوروفیزیولوژی مرکزی بینایی

مسیرهای عصبی بینایی

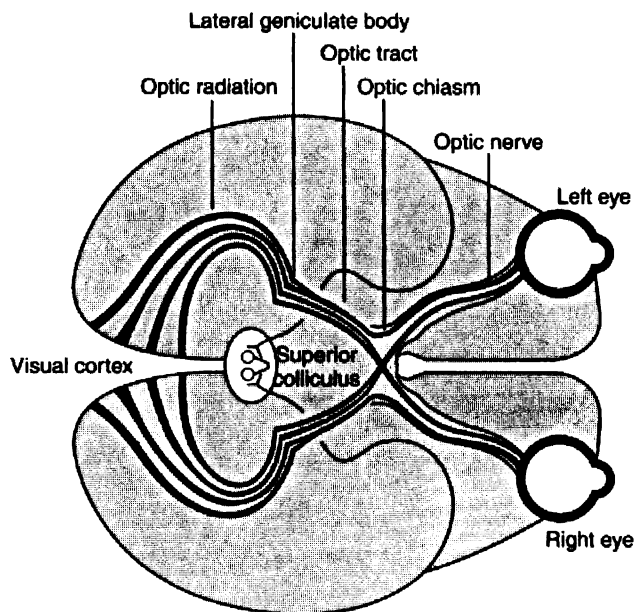
شکل ۵۱-۱ مسیرهای اصلی عصبی بینایی را از دو شبکه تاقشر بینایی نشان می‌دهد. سیگنالهای عصبی بینایی شبکه‌ها را از طریق اعصاب بینایی ترک می‌کنند. در کیاسمای اپتیک کلیه فیبرهای نیمه‌های بینی دو شبکه به طرف مقابل رفته و در آن جا به فیبرهای نیمه گیجگاهی شبکه مقابل ملحق می‌گردند و راه‌های بینایی را تشکیل می‌دهند. فیبرهای هر راه بینایی در جسم زانویی خارجی تالاموس سیناپس می‌دهند و از آن جا فیبرهای زانویی کالکارینی geniculocalcarine از طریق تشعشع بینایی (راه زانویی کالکارینی) به قشر بینایی اولیه در ناحیه کالکارین لوب پس سری می‌روند.

فیبرهای بینایی همچنین به نواحی قدیمتر مغز سیر می‌کنند: (۱) از راه‌های بینایی به هسته فوق کیاسمایی هیپوتالاموس ظاهراً جهت کنترل کردن ریتمهای شبانه روزی برای همزمان کردن تغییرات فیزیولوژیک مختلف بدن با شب و روز، (۲) به داخل هسته‌های پیش‌بامی جهت ایجاد حرکات رفلکسی چشمها برای تثبیت چشمها روی اشیای مهم و جهت فعال کردن رفلکس نوری مردمک، (۳) به داخل تکه‌های چهارقلوی فوقانی جهت کنترل حرکات سریع جهت‌دار دو چشم و (۴) به داخل هسته زانویی شکمی جانبی تالاموس و نواحی قاعده‌ای اطراف از مغز ظاهراً برای کمک به کنترل بعضی از اعمال رفتاری بدن.

به این ترتیب، مسیرهای بینایی را می‌توان به طور کلی به یک سیستم قدیمی به مغز میانی و قاعده مغز قدامی و یک سیستم جدید برای انتقال مستقیم سیگنالهای بینایی به داخل قشر بینایی واقع در لوبهای پس سری تقسیم کرد. سیستم جدید در انسان مسؤول درک عملاً تمام جنبه‌های دید شکل، رنگها و سایر اعمال خودآگاه بینایی است. برعکس، در بسیاری از حیوانات ابتدایی، حتی شکل نیز توسط سیستم قدیمی با استفاده از تکه‌های چهارقلوی فوقانی تشخیص داده می‌شود، به همان روشی که قشر بینایی در پستانداران مورد استفاده قرار می‌گیرد.

عمل هسته زانویی پشتی جانبی تالاموس

فیبرهای عصب بینایی مربوط به سیستم بینایی جدید همگی در هسته زانویی پشتی جانبی ختم می‌شوند که در انتهای پشتی تالاموس واقع شده و همان‌طور که در شکل ۵۱-۱ نشان داده شده، جسم زانویی جانبی نیز نامیده می‌شود. هسته زانویی پشتی جانبی دو عمل عمده را انجام می‌دهد: اولاً، اطلاعات بینایی را از راه بینایی به قشر بینایی از طریق تشعشع بینایی (راه زانویی - کالکارینی) رله می‌کند. این عمل رله کننده بسیار دقیق است به طوری که انتقال دقیق نقطه به نقطه با درجه بالایی از فیدلیته فضایی در تمامی مسیر از شبکه به قشر بینایی وجود دارد.

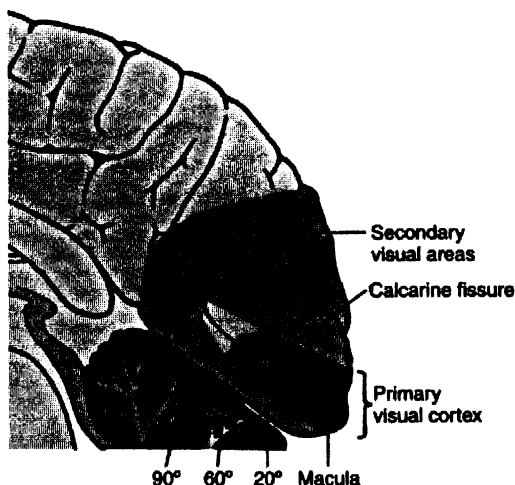


شکل ۱ - ۵۱ - مسیرهای اصلی
بینایی از چشمها تا قشر بینایی.

نیمی از فیبرهای موجود در هر راه بینایی بعد از گذشتن از کیاسمای اپتیک از یک چشم و نیم دیگر از چشم دیگر مشتق می‌شوند و نمودار نقاط معادل روی دو شبکه هستند. اما باید دانست که سیگنالهای صادره از دو چشم در هسته زانویی پشتی جانبی به طور مجزا از یکدیگر نگاه داشته می‌شوند. این هسته از شش لایه هسته‌ای تشکیل شده است. لایه‌های I، II، III و V (از طرف شکمی به طرف پشتی) سیگنالها را از نیمه گیجگاهی یا جانبی شبکه همان طرف دریافت می‌کنند در حالی که لایه‌های I، IV و VI سیگنالها را از نیمه بینی یا داخلی شبکه چشم مقابل دریافت می‌کنند. نواحی شبکه‌ای مربوطه در دو چشم با نورونهای ارتباطی برقرار می‌کنند که در لایه‌های زوج تقریباً روی یکدیگر قرار می‌گیرند و انتقال موازی مشابهی در تمامی مسیر تا قشر بینایی حفظ می‌شود.

عمل عمده دوم هسته زانویی پشتی جانبی عمل دروازه‌بانی برای انتقال سیگنالها به قشر بینایی یعنی کنترل کردن این که به چه مقدار از سیگنال اجازه داده شود تا به قشر برود است. این هسته سیگنالهای مربوط به کنترل دروازه‌بانی را از دو منبع عمده دریافت می‌کند: (۱) از فیبرهای قشر گریز که در جهت معکوس از قشر اولیه بینایی به هسته زانویی خارجی باز می‌گردند و (۲) از نواحی مشبکی مزانسفال. هر دوی این ورودیها مهاری بوده و در صورت تحریک شدن، می‌توانند انتقال را از بخشهای انتخاب شده هسته زانویی پشتی جانبی قطع کنند. چنین فرض می‌شود که هر دوی این مدارهای مربوط به دروازه‌بانی به مشخصتر کردن اطلاعات بینایی که به آنها اجازه عبور داده می‌شود کمک می‌کنند.

سرانجام، هسته زانویی پشتی جانبی به روش دیگری نیز تقسیم می‌شود: (۱) لایه‌های I و II لایه‌های با سلولهای درشت نامیده می‌شوند زیرا محتوی نورونهای بسیار درشت هستند. این نورونها سیگنالهای ورودی خود را تقریباً به طور کامل از سلولهای عقده‌ای درشت نوع Y شبکه دریافت می‌کنند. این سیستم با سلولهای درشت یک مسیر با سرعت هدایت زیاد به قشر بینایی به وجود می‌آورد. باید دانست که این سیستم از نظر دید رنگها کور است و فقط اطلاعات سیاه و سفید را انتقال می‌دهد. همچنین، انتقال نقطه به نقطه آن ضعیف است زیرا تعداد سلولهای عقده‌ای Y زیاد نبوده و دندریتهای آنها به طور وسیعی در شبکه پخش می‌شوند. (۲) لایه‌های III تا VI لایه‌های با سلولهای کوچک نامیده می‌شوند زیرا محتوی



شکل ۲- ۵۱ - قشر بینایی در ناحیه
شیار کالکارین قشر پس سری میانی.

تعداد زیادی نورونهای با اندازه کوچک تا متوسط هستند. این نورونها سیگنالهای ورودی خود را تقریباً به طور کامل از سلولهای عقده‌ای نوع X شبکه دریافت می‌کنند که رنگ را انتقال داده و اطلاعات فضایی دقیق نقطه به نقطه را اما فقط با یک سرعت متوسط به جای سرعت زیاد منتقل می‌کنند.

سازمان‌بندی و عمل قشر بینایی

شکلهای ۲-۵۱ و ۳-۵۱ نشان می‌دهند که قشر بینایی به طور عمده در سطح میانی لوبهای پس سری واقع شده است. مانند مناطق تصویر شونده قشری مربوط به سایر سیستمهای حسی، قشر بینایی به یک قشر بینایی اولیه و نواحی بینایی ثانویه تقسیم شده است.

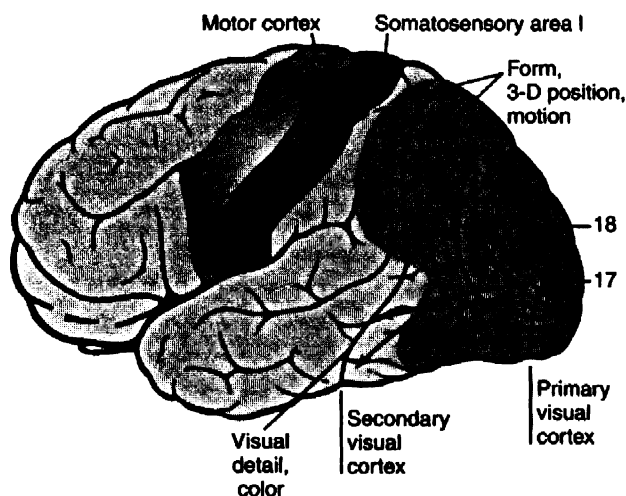
قشر بینایی اولیه - قشر بینایی اولیه (شکل ۲-۵۱) در ناحیه شیار کالکارین قرار گرفته و از قطب لوب پس سری در سطح میانی هر قشر پس سری به طرف جلو گسترش می‌یابد. این ناحیه محل ختم سیگنالهای مستقیم بینایی از چشمها است. سیگنالها از ناحیه ماکولای شبکه همان‌طور که در شکل ۲-۵۱ نشان داده شده در نزدیکی قطب لوب پس سری ختم می‌شوند در حالی که سیگنالهای نواحی محیطیتر شبکه به صورت نیم‌دایره‌های متحد‌المرکز در جلوی قطب پس سری اما کماکان در طول شیار کالکارین روی سطح میانی لوب پس سری ختم می‌شوند. بخش فوقانی شبکه در بالا و بخش تحتانی شبکه در پایین تصویر می‌شوند.

در این شکل به ناحیه بویژه بزرگی که نمودار ماکولا است توجه کنید. به این ناحیه است که فوآی شبکه سیگنالهای خود را ارسال می‌کند. فوآ مسؤول بالاترین درجه تیزبینی است. براساس مساحت شبکه، وسعت تصویر شدن فوآ در قشر بینایی اولیه چندین صد برابر نواحی محیطی شبکه است.

قشر بینایی اولیه ناحیه بینایی I نیز نامیده می‌شود. نام باز هم دیگری برای قشر بینایی اولیه، قشر مخطط است زیرا این ناحیه دارای یک ظاهر مخطط درشت است.

نواحی بینایی ثانویه قشر مغز - نواحی بینایی ثانویه که نواحی ارتباطی بینایی نیز نامیده می‌شوند در کنار، جلو، بالا و پایین قشر بینایی اولیه قرار گرفته‌اند. بیشتر این نواحی همان‌طور که در شکل ۳-۵۱ نشان داده شده روی سطوح جانبی قشر پس سری و گیجگاهی به طرف خارج نیز تاخوردگی پیدا می‌کنند. سیگنالهای ثانویه برای تجزیه و تحلیل مفاهیم بینایی به این نواحی ارسال می‌شوند. به عنوان مثال، در تمام اطراف قشر بینایی اولیه، ناحیه برودمن ۱۸ (شکل ۳-۵۱) قرار گرفته

شکل ۳ - ۵۱ - انتقال سیگنالهای بینایی از قشر بینایی اولیه به داخل نواحی بینایی ثانویه. توجه کنید که سیگنالهای نمودار شکل، موقعیت سه بعدی و حرکت به طور عمده در بالا به داخل بخشهای فوقانی لوب پس سری و قسمت‌های خلفی لوب آهیانه‌ای انتقال می‌یابند. برعکس، سیگنالهای مربوط به جزئیات بینایی و رنگ به طور عمده به داخل بخش قدامی شکمی لوب پس سری و قسمت شکمی لوب گیجگاهی خلفی می‌روند.



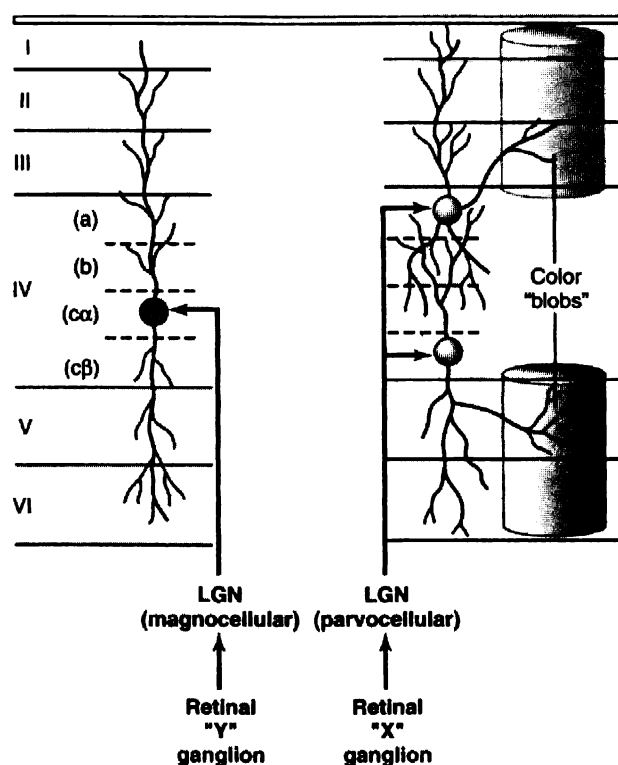
که محلی است که عملاً تمام سیگنالهای صادره از قشر بینایی اولیه در مرحله بعد وارد آن می‌شوند. بنابراین، ناحیه برودمن ۱۸ موسوم به ناحیه بینایی II یا فقط V-2 است. سایر نواحی بینایی ثانویه دورتر دارای اسامی خاص V-3 و V-4 و غیره تا بیش از ۱۲ ناحیه هستند. اهمیت تمام این نواحی آن است که جنبه‌های مختلف تصویر بینایی به طور پیش‌رونده‌ای قطعه‌قطعه شده و مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرند.

ساختمان لایه‌ای قشر بینایی اولیه

مانند تقریباً تمام بخشهای دیگر قشر مغز، قشر بینایی اولیه همان طور که در شکل ۴-۵۱ تصویر شده، شش لایه مجزا دارد. همچنین همان طور که در مورد سایر سیستمهای حسی نیز صدق می‌کند فیبرهای زانویی - کالکارینی به طور عمده در لایه IV ختم می‌شوند. اما این لایه نیز به صورت تقسیمات کوچکتری سازمان یافته است. سیگنالهای با هدایت سریع از سلولهای عقده‌ای نوع Y شبکه در لایه IV cα ختم شده و از این جا به طور عمودی هم به طرف خارج به سوی سطح قشر و هم به طرف داخل به سوی لایه‌های عمیقتر رله می‌شوند.

سیگنالهای بینایی از فیبرهای عصبی بینایی با قطر متوسط مشتق از سلولهای عقده‌ای نوع X در شبکه نیز در لایه IV اما در نقاط متفاوتی از سیگنالهای Y یعنی در لایه‌های IV a و IV cβ ختم می‌شوند که به ترتیب سطحیترین و عمیقترین بخشهای لایه IV هستند که در طرف راست در شکل ۴-۵۱ نشان داده شده‌اند. از این جا سیگنالها مجدداً به طور عمودی هم به سوی سطح قشر و هم به سوی لایه‌های عمیقتر انتقال می‌یابند. این مسیرهای مربوط به سلولهای عقده‌ای X هستند که نوع دقیق نقطه به نقطه دید و نیز دید رنگها را انتقال می‌دهند.

ستونهای نوروئی عمودی در قشر بینایی - قشر بینایی از نظر ساختار به صورت چندین میلیون ستون عمودی از سلولهای نوروئی سازمان یافته و هر ستون ۳۰ تا ۵۰ میکرومتر قطر دارد. همین نوع سازمانبندی به صورت ستونهای عمودی در سراسر قشر مغز برای سایر حسها (و همچنین در نواحی حرکتی و تجزیه و تحلیل قشری) یافت می‌شود. هر ستون نمودار یک واحد عملی است. می‌توان محاسبه کرد که تعداد نورونها در هر یک از ستونهای عمودی بینایی شاید



شکل ۴ - ۵۱ - شش لایه قشر بینایی اولیه. ارتباطات نشان داده شده در طرف چپ در لایه‌های با سلولهای درشت هسته زانویی خارجی (L G N شروع شده و سیگنالهای بینایی سیاه و سفید با تغییر بسیار سریع را انتقال می‌دهند. مسیرهای طرف راست در لایه‌های با سلولهای کوچک (III تا VI) هسته زانویی خارجی شروع شده و سیگنالهای نمودار جزئیات بسیار دقیق و نیز رنگها را انتقال می‌دهند. بویژه به نواحی کوچکی از قشر بینایی موسوم به «بلاهای رنگی» توجه کنید که برای تشخیص رنگ ضروری هستند.

حدود هزار عدد یا بیشتر است.

بعد از آن که سیگنالهای بینایی در لایه IV ختم شدند به تدریج که در طول هر واحد ستونی عمودی هم به طرف خارج و هم به طرف داخل گسترش می‌یابند پردازش بیشتری پیدا می‌کنند. معتقدند که این پردازش برای جدا کردن قسمتهای جداگانه اطلاعات بینایی در ایستگاه‌های متوالی در طول این مسیر است. سیگنالهایی که به سوی خارج به لایه‌های I، II و III می‌روند سرانجام سیگنالها را برای فواصل کوتاهی به طور جانبی در قشر مغز انتقال می‌دهند. برعکس، سیگنالهایی که به طرف داخل به لایه‌های V و VI می‌روند نورونهای را تحریک می‌کنند که سیگنالها را به مسافتات بسیار بیشتری انتقال می‌دهند.

بلاهای رنگی در قشر بینایی - در میان ستونهای ناحیه بینایی اولیه و نیز در میان ستونهای بعضی از نواحی بینایی ثانویه، نواحی ستونی شکل ویژه‌ای موسوم به «بلاهای رنگی color blobs» قرار گرفته‌اند. این بلاها سیگنالهای جانبی را از ستونهای بینایی مجاور دریافت کرده و به طور اختصاصی توسط سیگنالهای رنگی فعال می‌شوند. بنابراین، چنین فرض می‌شود که این بلاها نواحی اولیه برای تشخیص رنگ هستند.

واکنش متقابل سیگنالهای بینایی از چشمهای جداگانه - به یاد بیاورید که سیگنالهای بینایی از دو چشم جداگانه از طریق لایه‌های نورونی جداگانه در هسته زانویی جانبی رله می‌شوند و این سیگنالها هنگامی که به ناحیه IV قشر بینایی اولیه می‌رسند کماکان به طور جدا از یکدیگر باقی می‌مانند. در واقع، لایه IV دارای باریکه‌هایی از ستونهای نورونی در

میان خود است، که هر باریکه که حدود ۵/۰ میلیمتر پهنا دارد. سیگنالهای صادره از یک چشم به صورت یک در میان وارد این ستونها می‌شوند و به طور متناوب با سیگنالهای صادره از چشم دیگر قرار می‌گیرند. این قشر تشخیص می‌دهد که آیا نواحی مربوطه از دو چشم با یکدیگر می‌خوانند یا نه یعنی نقاط نظیر روی دو شبکیه با یکدیگر مطابقت دارند یا نه. این اطلاعات خوانده شده به نوبه خود برای کنترل جهت نگاه چشمهای جداگانه مورد استفاده قرار می‌گیرد به طوری که تصویر چشمها با یکدیگر جوش بخورند (با یکدیگر بخوانند). اطلاعات مشاهده شده در مورد درجه مطابقت تصاویر از دو چشم همچنین به شخص اجازه می‌دهد تا فاصله اشیاء را با مکانیسم دید برجسته تشخیص دهد.

دو مسیر اصلی برای تجزیه و تحلیل اطلاعات بینایی

(۱) مسیر سریع برای موقعیت و حرکت

(۲) مسیر تشخیص دقیق رنگ

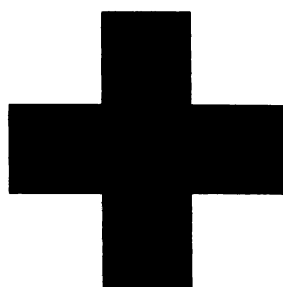
شکل ۳-۵۱ نشان می‌دهد که اطلاعات بینایی بعد از ترک قشر بینایی اولیه در دو مسیر اصلی در نواحی بینایی ثانویه مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرد.

۱- تجزیه و تحلیل موقعیت سه بعدی، شکل کلی و حرکت اشیاء - یکی از مسیرهای تجزیه و تحلیل که در شکل ۳-۵۱ توسط پیکانهای سیاه پهن نشان داده شده موقعیت سه بعدی اشیاء بینایی را در فضای اطراف بدن تجزیه و تحلیل می‌کند. از روی این اطلاعات این مسیر همچنین شکل کلی منظره بینایی و همچنین حرکت اشیاء در منظره را تجزیه و تحلیل می‌کند. به عبارت دیگر، این مسیر به ما می‌گوید که هر شیئی در هر لحظه در کجا قرار دارد و حرکت می‌کند یا نه. سیگنالهای این مسیر بعد از ترک قشر بینایی اولیه به طور عموم به داخل ناحیه میان گیجگاهی خلفی می‌روند و در جهت رو به بالا به داخل قشر وسیع پس سری - آهیانه‌ای می‌روند. در لبه قدامی قشر آهیانه‌ای سیگنالها با سیگنالهای صادره از نواحی ارتباطی پیکری خلفی که جنبه‌های سه بعدی سیگنالهای حسی پیکری را تجزیه و تحلیل می‌کنند تداخل می‌کنند. سیگنالهای انتقال یافته در این مسیر مربوط به موقعیت - شکل - حرکت به طور عمده از فیبرهای عصب بینایی قطور نوع Y صادره از سلولهای عقده‌ای Y شبکیه می‌آیند که سیگنالهای سریع را انتقال می‌دهند اما فقط نمودار سیگنالهای سیاه و سفید بدون هیچ‌گونه رنگ هستند.

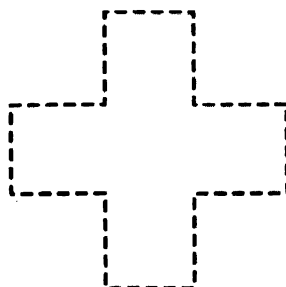
۲- آنالیز جزئیات بینایی و رنگ - پیکانهای قسمت پایین شکل ۳-۵۱ که از قشر بینایی اولیه وارد نواحی بینایی ثانویه شامل مناطق تحتانی، شکمی و میانی قشر پس سری و گیجگاهی می‌شوند مسیر اصلی برای تجزیه و تحلیل جزئیات بینایی را نشان می‌دهند. بخشهای جداگانه این مسیر به طور اختصاصی رنگها را نیز از یکدیگر مجزا می‌کنند. لذا این مسیر با اعمال ماهرانه بینایی از قبیل تشخیص حروف، خواندن، تعیین نوع و بافت سطوحهای مختلف و تعیین جزئیات رنگهای اشیاء سروکار دارد و از روی تمام این اطلاعات تشخیص می‌دهد که شیئی «چیست» و معنی آن چیست.

طرحهای نورونی تحریک در جریان تجزیه و تحلیل تصویر بینایی

تجزیه و تحلیل کنتراستها در تصویر بینایی - هرگاه شخص به یک دیوار سفید نگاه کند صرف‌نظر از این که میزان روشنایی دیوار شدید یا ضعیف باشد فقط معدودی از نورونها در قشر بینایی اولیه تحریک می‌شوند. بنابراین پرسشی که در این جا مطرح می‌شود این است که قشر مغز چه چیزی را تشخیص می‌دهد. برای پاسخ دادن به این پرسش، ابتدا یک صلیب سیاه بزرگ نظیر آن چه در طرف چپ شکل ۵-۵۱ نشان داده شده روی دیوار قرار می‌دهیم. در طرف راست این شکل طرح فضایی اکثریت نورونهای تحریک شده در قشر بینایی دیده می‌شود. توجه کنید که مناطق حداکثر تحریک در طول لبه‌های تیز طرح بینایی به وجود می‌آیند. به این ترتیب سیگنال بینایی در قشر بینایی اولیه به طور عمده با کنتراستهای موجود



Retinal image



Cortical stimulation

شکل ۵ - ۵۱ - طرح تحریک ایجاد شده در قشر بینایی در پاسخ به تصویر یک صلیب سیاه در شبکه.

در صفحه بینایی سروکار دارد نه با نواحی یک رنگ و یکنواخت. در فصل ۵۰ دیدیم که این موضوع در مورد قسمت اعظم سلولهای عقده‌ای شبکه نیز صدق می‌کند زیرا رستپورهای شبکه‌ای مجاور که به طور برابر تحریک شده باشند یکدیگر را مهار می‌کنند. اما در هر مرز در منظره بینایی که تغییری از تاریکی به روشنایی یا از روشنایی به تاریکی وجود داشته باشد این مهار دوجانبه به وجود نمی‌آید و شدت تحریک قسمت اعظم نورونها متناسب با گرادیان کنتراست است به این معنی که هرچه کنتراست شدیدتر باشد و هر چه اختلاف شدت بین نواحی روشن و تیره بیشتر باشد درجه تحریک بیشتر خواهد بود.

قشر بینایی همچنین جهت خطها و مرزها را تشخیص می‌دهد - سلولهای ساده - قشر بینایی نه فقط وجود خطها و مرزها را در نواحی مختلف تصویر شبکه کشف می‌کند بلکه همچنین جهت هر خط یا مرز یعنی عمودی بودن یا افقی بودن و یا درجه مایل بودن آن را تشخیص می‌دهد. معتقدند که این امر ناشی از سازمانبندی خطی سلولهایی است که یکدیگر را به طور دوجانبه مهار می‌کنند و هنگامی که مهار در طول یک خط از سلولها ایجاد می‌شود که در آن جا یک مرز کنتراست وجود دارد این سلولها نورونهای درجه دوم را تحریک می‌کنند. به این ترتیب، برای هر جهت قرار گرفتن خط سلولهای نورونی خاصی تحریک می‌گردند. خطی که در جهت متفاوتی قرار گرفته باشد دسته سلولهای متفاوتی را تحریک می‌کند. این سلولهای نورونی موسوم به سلولهای ساده هستند و به طور عمده در لایه IV قشر بینایی اولیه یافت می‌شوند.

کشف جهت قرار گرفتن خط هنگامی که آن خط به طور جانبی یا عمودی در میدان بینایی تغییر محل دهد - سلولهای کمپلکس - به تدریج که سیگنال از لایه IV هر ستون دورتر می‌شود بعضی از نورونها به خطوطی پاسخ می‌دهند که کماکان در همان جهت قرار گرفته‌اند اما این نورونها از نظر موقعیت خطوط جنبه اختصاصی ندارند به این معنی که خط می‌تواند به طور جانبی یا عمودی برای مسافت متوسطی تغییر محل دهد و این نورونها اگر خط دارای همان جهت باشد کماکان تحریک می‌شوند. این سلولها موسوم به سلولهای کمپلکس هستند.

کشف خطوط با طولها، زوایا یا سایر اشکال - بعضی از نورونها در لایه‌های خارجی ستونهای قشر بینایی اولیه و نیز نورونهای موجود در بعضی از نواحی بینایی ثانویه فقط توسط خطوط یا مرزهایی با طولهای خاص یا توسط شکلهای زاویه‌دار خاص یا توسط تصاویری که مشخصات دیگری دارند تحریک می‌شوند. به این ترتیب، این نورونها درجات بازم بالاتری از اطلاعات را از منظره بینایی کشف می‌کنند. به این ترتیب، به تدریج که انسان در مسیر تجزیه و تحلیل قشر بینایی جلوتر می‌رود، به طور پیشرونده‌ای مشخصات بیشتری از هر منظره بینایی شناسایی می‌شوند.

تشخیص رنگ

رنگ به همان روشی تشخیص داده می‌شود که خطوط تشخیص داده می‌شوند یعنی توسط کنتراست رنگها. به عنوان مثال، یک ناحیه قرمز با یک ناحیه سبز، یا یک ناحیه آبی با یک ناحیه قرمز یا یک ناحیه سبز با یک ناحیه زرد کنتراست

دارد. تمام این رنگها نیز می‌توانند با یک ناحیه سفید در داخل منظره بینایی به حالت کنتراست قرار گیرند. در واقع، این کنتراست با نور سفید است که معتقدند به طور عمده مسؤول پدیده موسوم به ثابت ماندن رنگ است به این معنی که هنگامی که نور روشن کننده منظره بینایی تغییر می‌کند رنگ «سفید» نیز با نور تغییر می‌کند و محاسبات مناسب در مغز باعث می‌شوند که قرمز به صورت قرمز تفسیر شود با وجود این که نور روشن کننده منظره رنگ قرمزی را که وارد چشم می‌شود تغییر داده است.

مکانیسم تجزیه و تحلیل کنتراستی رنگها بستگی به این حقیقت دارد که رنگهای کنتراست دار موسوم به رنگهای متضاد به طور دوجانبه بعضی از سلولهای نورونی را تحریک می‌کنند. چنین فرض می‌شود که جزئیات اولیه کنتراست رنگها توسط سلولهای ساده تشخیص داده می‌شود در حالی که کنتراستهای پیچیده تر توسط سلولهای کمپلکس و هیپرکمپلکس تشخیص داده می‌شوند.

اثر برداشتن قشر بینایی اولیه

برداشتن قشر بینایی اولیه در انسان موجب از بین رفتن دید خودآگاه یعنی کوری می‌شود. اما باید دانست که مطالعات روانشناسی نشان می‌دهند که این قبیل افراد کماکان می‌توانند نسبت به تغییرات شدت نور، حرکت در منظره بینایی و حتی بعضی از طرحهای کلی دید به طور ناخودآگاه واکنش نشان دهند. این واکنشها شامل چرخاندن چشمها، چرخاندن سر و اجتناب هستند. معتقدند که این نوع دید توسط مسیرهای نورونی به انجام می‌رسد که از راههای بینایی به طور عمده به داخل تکه‌های چهارقلوی فوقانی و سایر بخشهای سیستم بینایی قدیمی می‌روند.

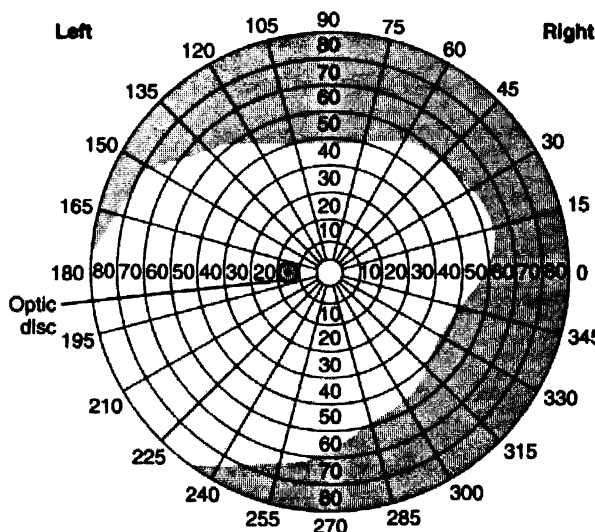
میدانهای بینایی - پریمتری

میدان بینایی visual field ناحیه‌ای است که بوسیله یک چشم در یک لحظه معین دیده می‌شود. ناحیه‌ای که در طرف بینی دیده می‌شود موسوم به میدان بینی دید و ناحیه‌ای که در طرف خارج دیده می‌شود موسوم به میدان گیجگاهی دید است.

برای تشخیص کوری در قسمتهای ویژه دو شبکه، نقشه‌ای از میدان بینایی برای هر چشم توسط آزمایشی موسوم به پریمتری perimetry تهیه می‌شود. برای انجام این عمل از شخص خواسته می‌شود که با یک چشم به نقطه مرکزی که مستقیماً در جلوی چشمش قرار دارد نگاه کند. سپس یک نقطه کوچک نورانی یا شیئی کوچکی در تمام نواحی میدان بینایی به طرف جلو و عقب حرکت داده می‌شود و شخص می‌گوید که چه موقعی نقطه نورانی یا شیئی را می‌بیند و چه موقعی آن را نمی‌بیند. به این ترتیب، نقشه میدان بینایی ترسیم می‌گردد که در شکل ۶-۵۱ نشان داده شده است. در کلیه نقشه‌های پریمتری، یک لکه کور ناشی از فقدان استوانه‌ها و مخروطها در شبکه در ناحیه دیسک اپتیک تقریباً به فاصله ۱۵ درجه در خارج نقطه مرکزی دید ملاحظه می‌گردد که در شکل ۶-۵۱ نشان داده شده است.

اختلالات میدان بینایی - گاهی لکه‌های کوری علاوه بر لکه کور مربوط به دیسک اپتیک در قسمتهایی از میدان بینایی یافت می‌شوند. این لکه‌های کور اسکوتوم scotoma نامیده می‌شوند و بکرات ناشی از آسیب عصب بینایی در نتیجه گلوکوم (فشار بیش از حد مایع در کره چشم)، از واکنشهای آلرژیک در شبکه یا مسمومیتها از قبیل مسمومیت با سرب و مصرف زیاده از حد دخانیات هستند.

حالت دیگری که با پریمتری قابل تشخیص است رتینیت پیگمانتر است. در این بیماری، قسمتهایی از شبکه دژنره شده و پیگمان ملانین فوق‌العاده زیادی در نواحی دژنره رسوب می‌کند. رتینیت پیگمانتر معمولاً در ابتدا موجب کوری در قسمت محیطی میدان بینایی می‌شود و سپس به تدریج نواحی مرکزی میدان دید را نیز در برمی‌گیرد.



شکل ۶-۵۱ - یک نقشه پریمتری که میدان بینایی چشم چپ را نشان می‌دهد.

اثر ضایعات مسیر عصبی بینایی روی میدانهای بینایی - انهدام یک عصب بینایی به طور کامل، موجب کوری در همان چشم می‌شود.

انهدام کیاسمای اپتیک از عبور ایمپالساها از نیمه‌های بینی دو شبکه به راه‌های بینایی طرف مقابل جلوگیری می‌کند. بنابراین، نیمه‌های بینی هر دو چشم کور می‌شوند و این بدان معنی است که شخص در هر دو میدان گیجگاهی بینایی کور می‌گردد زیرا تصویر میدان بینایی روی شبکه معکوس است. این حالت موسوم به نیمه بینی دوطرفه گیجگاهی یا همی‌آنوپسی بی‌تامپورال bitemporal hemianopsia است. این قبیل ضایعات بکرات ناشی از تومورهای غده هیپوفیز هستند که روی کیاسمای اپتیک فشار وارد می‌کنند.

قطع یک راه بینایی که نیمه مربوطه از هر دو شبکه را در همان طرف ضایعه بدون عصب می‌کند و در نتیجه، هیچ یک از دو چشم نمی‌توانند اشیاء را در طرف مقابل سر ببینند. این حالت موسوم به همی‌آنوپسی همنام یا هومونیم homonymous hemianopsia است.

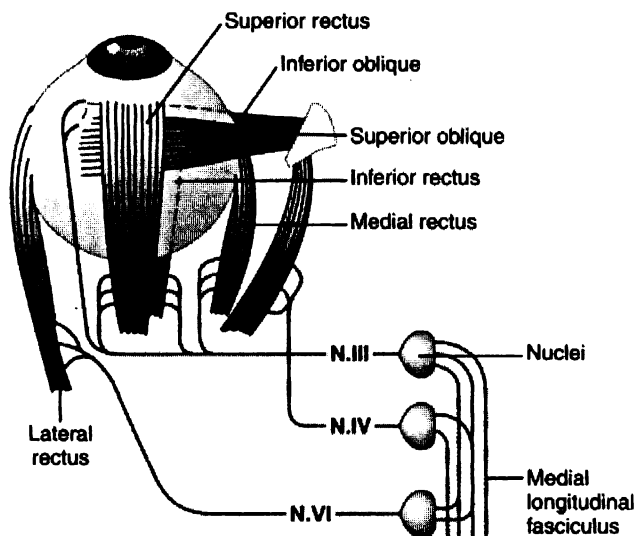
حرکات چشم و کنترل آنها

برای استفاده کامل از تواناییهای چشم، سیستم کنترل مغزی برای متوجه کردن چشمها به سوی شیئی مورد دید به همان اندازه سیستم تفسیر کننده سیگنالهای بینایی صادره از چشم اهمیت دارد.

کنترل عضلانی حرکات چشم - حرکات چشم بوسیله سه زوج عضله که در شکل ۷-۵۱ نشان داده شده کنترل می‌گردند: (۱) عضلات راست خارجی و داخلی، (۲) عضلات راست فوقانی و تحتانی و (۳) عضلات مایل فوقانی و تحتانی. عضلات راست داخلی و خارجی با انقباض متقابل خود چشمها را به طور عمده به طرفین حرکت می‌دهند. عضلات راست فوقانی و تحتانی با انقباض متقابل خود چشمها را به طور عمده به طرف بالا و پایین حرکت می‌دهند. عضلات مایل به طور عمده برای چرخاندن کره چشم جهت ثابت نگاه داشتن میدانهای بینایی در وضع قائم عمل می‌کنند.

مسیرهای عصبی برای کنترل حرکات چشم - شکل ۷-۵۱ همچنین هسته‌های اعصاب جمجمه‌ای زوج

شکل ۷ - ۵۱ - عضلات خارج کره
چشمی و اعصاب آنها.



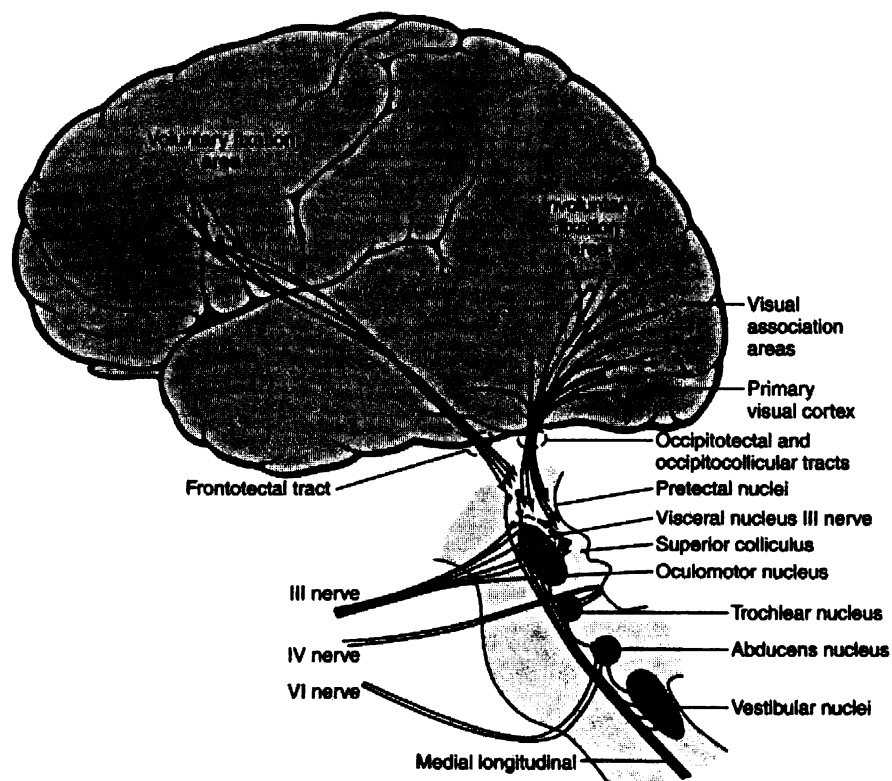
سوم، زوج چهارم و زوج ششم را که به عضلات چشم عصب می‌دهند نشان می‌دهد. علاوه بر آن، ارتباطات متقابل میان این سه هسته از طریق فاسیکولوس طول میانی نیز نشان داده شده است. هر یک از این سه دسته عضله از طریق این فاسیکولوس یا مسیرهای عصبی وابسته دیگر به طور متقابل عصبی می‌شوند به طوری که هنگام انقباض یک عضله از یک زوج، عضله دیگر به حال استراحت درمی‌آید.

شکل ۸-۵۱ کنترل قشری دستگاه حرکتی عضلانی چشم را تصویر کرده و انتشار سیگنالها از نواحی بینایی پس سری را از طریق راه‌های پس سری - بامی و پس سری - تکه‌ای به نواحی پیش‌بامی و تکه‌های چهارقلوی فوقانی تنه مغزی نشان می‌دهد. سیگنالهای کنترل کننده حرکت عضلات چشم هم از ناحیه پیش‌بامی و هم از تکه‌های چهارقلوی فوقانی به هسته‌های اعصاب حرکتی چشم می‌روند. سیگنالهای قوی نیز از مراکز کنترل تعادل بدن در تنه مغزی یعنی از هسته‌های دهلیزی از راه فاسیکولوس طول میانی به سیستم کنترل حرکات چشم انتقال می‌یابند.

حرکات تثبیتی چشمها

شاید مهمترین حرکات چشمها حرکاتی باشند که موجب تثبیت چشمها روی بخش کوچکی از میدان بینایی می‌گردند. حرکات تثبیتی fixation movement بوسیله دو مکانیسم نورونی کنترل می‌شوند. نخستین مکانیسم به شخص اجازه می‌دهد تا چشمان خود را به طور ارادی حرکت داده و شینی را که می‌خواهد چشمان خود را روی آن تثبیت کند پیدا کند. این مکانیسم موسوم به مکانیسم تثبیتی ارادی است. مکانیسم دوم یک مکانیسم غیرارادی است که پس از پیدا کردن شیئی مورد نظر، چشمها را روی آن متمرکز می‌سازد. این مکانیسم موسوم به مکانیسم تثبیتی غیرارادی است.

حرکات تثبیتی ارادی بوسیله قسمت کوچکی از قشر مغز که به طور دوطرفه در نواحی قشری پیش‌حرکتی لوبهای پیشانی قرار گرفته‌اند کنترل می‌شوند که در شکل ۸-۵۱ نشان داده شده‌اند. اختلال عمل یا انهدام دوطرفه این نواحی این امر را برای شخص مشکل یا تقریباً غیرممکن می‌سازد که نگاه خود را از روی یک نقطه تثبیت بردارد و چشمان خود را سپس به نقطه دیگری حرکت دهد. برای انجام این عمل معمولاً لازم است که شخص چشمک بزند یا چشمانش را برای مدت کوتاهی با دستهایش بپوشاند تا بتواند چشمانش را حرکت دهد.



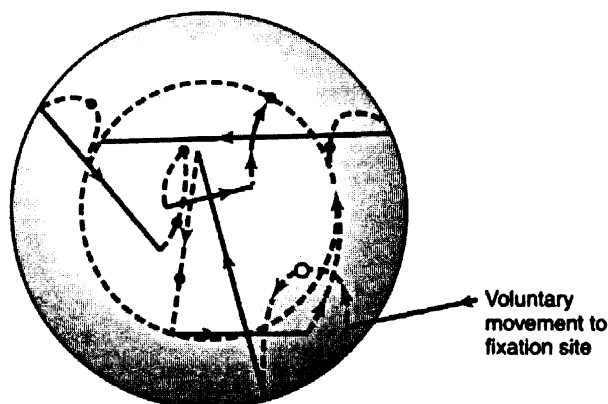
شکل ۸ - ۵۱ - مسیرهای عصبی برای کنترل حرکت مشترک چشمها.

برعکس، مکانیسم تثبیتی که موجب ثابت شدن چشمها روی شیء مورد نظر پس از یافتن آن می شود بوسیله نواحی بینایی ثانویه قشر پس سری و به طور عمده واقع در جلوی قشر بینایی اولیه کنترل می شود. هنگامی که این ناحیه تثبیتی به طور دو طرفه در حیوانی منهدم می شود، حیوان در معطوف نگاه داشتن چشمانش به سوی یک نقطه تثبیت معین با اشکال روبرو می شود یا کاملاً قادر نیست این کار را انجام دهد.

به طور خلاصه، میدانهای چشمی خلفی غیرارادی قشر پس سری به طور اتوماتیک چشمها را روی یک نقطه معین از میدان بینایی تثبیت کرده و از این راه از حرکت تصویر روی شبکه جلگیری می کنند. برای برداشتن چشمها از روی این نقطه بایستی ایمپالسهای ارادی از میدانهای ارادی چشمی که در نواحی پیشانی واقع شده اند به چشمها فرستاده شوند.

مکانیسم تثبیت غیرارادی - نقش تکه های چهارقلوی فوقانی - نوع غیرارادی تثبیت که در قسمت قبل شرح داده شد در نتیجه یک مکانیسم فیدبکی منفی به وجود می آید که از خارج شدن تصویر شیئی مورد توجه از قسمت

شکل ۹ - ۵۱ - حرکات یک نقطه نورانی روی فوآ که حرکات جهشی ناگهانی برای بازگرداندن لکه نورانی به مرکز فوآ پس از تغییر محل آن به لبه فوآ را نشان می‌دهد. (خطوط منقطع نمودار حرکات آهسته لغزشی و خطوط ممتد نمودار حرکات جهشی ناگهانی هستند).



فوآی شبکه جلودگیری می‌کند. چشمها حتی به طور طبیعی نیز دارای سه نوع حرکت مداوم اما تقریباً نامحسوس هستند: (۱) یک لرزش مداوم با فرکانس ۳۰ تا ۸۰ بار در ثانیه ناشی از انقباضات متوالی واحدهای حرکتی در عضلات چشمی، (۲) یک حرکت آهسته لغزشی کره‌های چشم در یک جهت یا جهت دیگر و (۳) حرکات جهشی ناگهانی که بوسیله مکانیسم تثبیتی غیرارادی کنترل می‌شوند.

هنگامی که یک نقطه نورانی روی ناحیه فوآی شبکه تثبیت گردید حرکات لرزشی موجب می‌شوند که این نقطه با فرکانس زیادی در عرض مخروطها نوسان کند و حرکات آهسته لغزشی چشم موجب می‌شوند که این نقطه به آهستگی در عرض مخروطها به حرکت درآید. اما هر بار که نقطه نورانی تا لبه فوآ حرکت کرده باشد یک واکنش رفلکسی ناگهانی به وجود می‌آید که یک حرکت جهشی تولید می‌کند که آن را از این لبه دور کرده و مجدداً به مرکز فوآ باز می‌گرداند. به این ترتیب یک پاسخ اوتوماتیک، تصویر را مجدداً به سوی بخش مرکزی فوآ حرکت می‌دهد.

این حرکات لغزشی و جهشی در شکل ۹-۵۱ نشان داده شده‌اند. در این شکل حرکت آهسته لغزشی در عرض شبکه با خطوط منقطع و حرکت جهشی که مانع از این می‌شود که تصویر ناحیه فوآ را ترک کند بوسیله خطوط ممتد نشان داده شده است. این توانایی تثبیت غیرارادی بیش از همه هنگامی از بین می‌رود که تکمه‌های چهارقلوی فوقانی منهدم شده باشند.

حرکت منقطع چشمها - مکانیسمی برای نقاط تثبیت متوالی - هنگامی که منظره بینایی به طور مداوم در برابر چشمها حرکت می‌کند از قبیل هنگامی که شخص سوار ماشین است چشمها روی یک نکته مهم میدان بینایی و سپس روی یک نکته مهم دیگر تثبیت می‌شوند و با فرکانس دو تا سه پرش در ثانیه از یک نکته به نکته دیگر پرش می‌کنند. پرشها موسوم به حرکات منقطع یا ساکاد saccade و حرکات موسوم به حرکات اپتیکوکینتیک opticokinetic movements هستند. این ساکادها چنان به سرعت انجام می‌شوند که بیش از ۱۰ درصد زمان کل صرف حرکت دادن چشمها نمی‌شود و ۹۰ درصد زمان صرف مجلهای تثبیت می‌گردد. همچنین مغز تصویر بینایی را در ضمن انجام ساکاد حذف می‌کند به طوری که شخص از حرکات چشم از یک نقطه به نقطه دیگر آگاه نمی‌شود.

حرکات ساکادی در ضمن خواندن - در ضمن روند خواندن، شخص معمولاً چندین حرکت ساکادی در چشمان خود برای هر سطر انجام می‌دهد. در این مورد، منظره بینایی از جلوی چشمها حرکت نمی‌کند بلکه چشمها تعلیم یافته‌اند که توسط چندین ساکاد پشت سرهم در عرض منظره بینایی حرکت کرده و اطلاعات مهم را از آن استخراج کنند.

ساکادهای مشابهی نیز هنگام مشاهده یک تابلوی نقاشی به وجود می‌آیند به استثنای این که ساکادها در جهت رو به بالا، رو به دو طرف، رو به پایین و در جهات مایل یکی پس از دیگری از یک نکته مهم تابلو به نکته مهم دیگر الی آخر ایجاد می‌شوند.

تثبیت روی اشیای متحرک - حرکات تعقیبی - چشمها همچنین می‌توانند روی یک شیئی متحرک ثابت شوند و این عمل، حرکت تعقیبی pursuit movement نامیده می‌شود. یک مکانیسم بسیار تکامل یافته قشری به طور اوتوماتیک مسیر حرکت یک شیئی را تعیین می‌کند و سپس به تدریج مسیر حرکتی مشابهی را در چشمها برقرار می‌سازد. به عنوان مثال، در صورتی که شیئی به طور موجی با فرکانس چندین بار در ثانیه بالا و پایین حرکت کند چشمها در ابتدا ممکن است نتوانند روی آن تثبیت گردند. اما بعد از حدود یک ثانیه چشمها به طور خشن تقریباً با همان طرح موجی شکل حرکت شیئی شروع به پرش می‌کنند. آن گاه پس از چند ثانیه دیگر، حرکات چشمها به تدریج ظریفتر و دقیقتر می‌شوند و سرانجام چشمها حرکت موجی را به طور تقریباً دقیق تعقیب می‌کنند. این امر نمودار درجه بالایی از توانایی محاسبه‌ای ناخودآگاه اوتوماتیک توسط سیستم تعقیبی برای حرکات چشم است.

تکمه‌های چهارقلوی فوقانی به طور عمده مسؤول چرخاندن چشمها و سر به سوی یک تغییر در منظره بینایی هستند

حتی بعد از انهدام قشر بینایی، یک اغتشاش ناگهانی در یک ناحیه جانبی از میدان بینایی غالباً باعث چرخیدن فوری چشمها در همان جهت می‌شود. در صورتی که تکمه‌های چهارقلوی فوقانی نیز منهدم شده باشند این عمل انجام نخواهد شد. برای انجام این عمل، نقاط مختلف شبکه به همان روشی که در قشر بینایی اولیه تصویر می‌شوند در تکمه‌های چهارقلوی فوقانی اما با دقت کمتر نیز تصویر شده‌اند. با این وجود، جهت اصلی یک جرقه نور در یک میدان محیطی شبکه توسط تکمه‌های چهارقلوی فوقانی نقشه‌برداری می‌شود و آن گاه سیگنالهای ثانویه به هسته‌های حرکتی چشم ارسال می‌گردند تا چشمها را بچرخانند. برای کمک به این حرکت جهت‌دار چشمها، تکمه‌های چهارقلوی فوقانی همچنین دارای نقشه‌های موضعی از حسهای پیکری از بدن و سیگنالهای صوتی از گوشها هستند.

فیبرهای عصب بینایی از چشم به تکمه‌های چهارقلوی فوقانی که مسؤول این حرکات چرخشی سریع چشمها هستند شاخه‌های فیبرهای Y با هدایت سریع هستند به این معنی که یک شاخه به قشر بینایی و شاخه دیگر به تکمه‌های چهارقلوی فوقانی می‌رود. (تکمه‌های چهارقلوی فوقانی و سایر نواحی تنه مغزی نیز سیگنالهای بینایی انتقال یافته در فیبرهای عصبی بینایی نوع W را به مقدار زیاد دریافت می‌کنند. این فیبرها نمودار قدیمیترین مسیر بینایی هستند اما عمل آنها مشخص نیست).

علاوه بر وادار کردن چشمها به چرخیدن به سوی اغتشاش بینایی، این سیگنالها همچنین از تکمه‌های چهارقلوی فوقانی از طریق فاسیکولوس طولی میانی به سایر سطوح تنه مغزی ارسال می‌شوند تا موجب چرخاندن تمام سر و یا حتی تمام بدن به سوی جهت اغتشاش شوند. انواع دیگر اغتشاش به غیر از اغتشاش بینایی از قبیل صداهای شدید یا حتی وارد کردن ضربه به یک طرف بدن نیز فقط در صورتی که تکمه‌های چهارقلوی فوقانی سالم باشند موجب چرخش مشابهی در چشمها، سر و بدن می‌شود. بنابراین، تکمه‌های چهارقلوی فوقانی یک نقش کلی در متوجه کردن چشمها، سر و بدن به سوی اغتشاشات خارجی بازی می‌کنند چه این اغتشاشات بینایی باشند چه شنوایی یا پیکری.

جوش خوردن تصاویر بینایی از دو چشم

برای این که درک تصاویر بینایی مفهوم بیشتری پیدا کند، تصاویر بینایی در دو چشم به طور طبیعی در نقاط نظیر دو

شبکیه با یکدیگر جوش می‌خورند. قشر بینایی نقش بسیار مهمی در جوش خوردن تصاویر یا فوزیون fusion بازی می‌کند. قبلاً در این فصل خاطر نشان شد که نقاط نظیر دو شبکیه سیگنالهای بینایی را به لایه‌های نورونی مختلف جسم زانویی خارجی انتقال می‌دهند و این سیگنالها به نوبه خود به نورونهای موازی در قشر بینایی رله می‌شوند. واکنشهای دوجانبه بین نورونهای قشری به وجود می‌آیند و این واکنشها موجب پیدایش طرحهای تداخلی تحریکی در بعضی از سلولهای نورونی موضعی در هنگامی می‌شوند که دو تصویر بینایی صادره از چشم دقیقاً با یکدیگر مطابقت نداشته باشند یعنی دقیقاً با یکدیگر فوزیون پیدا نکنند. این تحریک احتمالاً سیگنالی تولید می‌کند که به دستگاه حرکتی چشم انتقال یافته و موجب تقارب یا تباعد یا چرخش چشمها می‌شود تا در نتیجه، فوزیون تصاویر بتواند مجدداً برقرار شود. به مجرد این که نقاط معادل از دو شبکیه دقیقاً با یکدیگر مطابقت پیدا کردند تحریک سلولهای ویژه تداخلی در قشر بینایی از بین می‌رود.

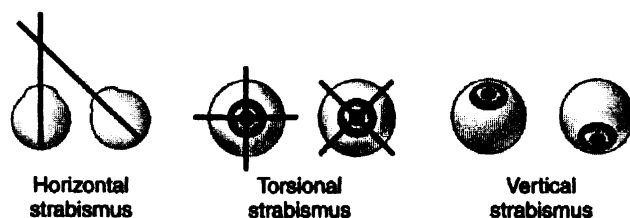
مکانیسم عصبی دید برجسته برای قضاوت فواصل اشیای بینایی

در فصل ۴۹ خاطرنشان شد که به علت این که چشمها بیش از ۵ سانتیمتر از یکدیگر فاصله دارند تصاویر در دو شبکیه دقیقاً یکسان نیستند به این معنی که چشم راست مقدار اندکی بیشتر از طرف راست شیئ و چشم چپ مقدار اندکی بیشتر از طرف چپ شیئ را می‌بیند و هرچه جسم نزدیکتر باشد اختلاف بیشتر است. بنابراین، حتی هنگامی که تصاویر دو چشم با یکدیگر جوش می‌خورند برای نقاط نظیر دو تصویر غیرممکن است که در عین حال با یکدیگر مطابقت داشته باشند. علاوه بر آن، هرچه شیئ به چشمها نزدیکتر باشد میزان مطابقت کمتر خواهد بود. این میزان عدم مطابقت مکانیسمی برای دید برجسته به دست می‌دهد که یک مکانیسم بسیار مهم برای قضاوت فواصل اشیای بینایی تا فواصل حدود ۶۰ متر است. مکانیسم سلولی نورونی برای دید برجسته براساس این حقیقت استوار شده که بعضی از مسیرهای عصبی از دو شبکیه به قشر بینایی به میزان ۱ تا ۲ درجه در هر یک از دو طرف مسیر مرکزی انحراف پیدا می‌کنند. بنابراین، بعضی از مسیرهای بینایی از دو چشم برای اشیایی به فاصله دومتري از چشم کاملاً با هم مطابقت خواهند داشت و دسته دیگری از مسیرها برای اشیایی به فاصله ۲۵ متری با هم مطابقت خواهند داشت. به این ترتیب، فاصله به این روش تعیین می‌شود که کدام دسته از مسیرها با یکدیگر وارد واکنش می‌شوند. این پدیده موسوم به درک عمق است که نام دیگری برای دید برجسته است.

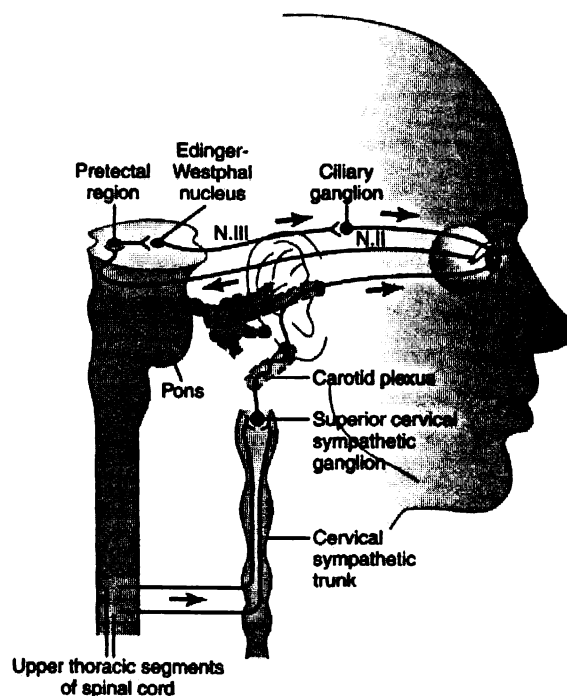
لوچی - لوچی - strabismus که چپی چشم cross-eyedness نیز نامیده می‌شود به معنی فقدان فوزیون چشمها در یک یا چند محور بینایی یعنی افقی، عمودی یا چرخشی است. سه نوع اصلی لوچی در شکل ۱۰-۵۱ تصویر شده‌اند: (۱) لوچی افقی، (۲) لوچی پیچشی، و (۳) لوچی عمودی. ترکیبی از دو یا حتی هر سه نوع مختلف لوچی نیز غالباً به وجود می‌آید.

لوچی غالباً بر اثر تنظیم غیرطبیعی مکانیسم فوزیون سیستم بینایی به وجود می‌آید به این معنی که در نخستین کوششهای کودک برای تثبیت دو چشم روی یک شیئ، یکی از چشمها به طور رضایت‌بخش تثبیت می‌شود در حالی که چشم دیگر نمی‌تواند روی آن شیئ تثبیت گردد یا این که هر دو چشم به طور رضایت‌بخش تثبیت می‌شوند اما این کار را هیچگاه به طور همزمان انجام نمی‌دهند. در نتیجه این عمل به زودی طرح حرکات مشترک چشمها در خود مسیرهای کنترل نورونی در یک وضع غیرطبیعی تنظیم می‌گردد به طوری که چشمها هیچگاه فوزیون پیدا نمی‌کنند.

حذف تصویر بینایی چشم ضعیف شده - در معدودی از بیماران مبتلا به لوچی، چشمها به تناوب روی شیئ مورد توجه تثبیت می‌شوند. اما در سایر بیماران یک چشم به تنهایی در تمامی اوقات مورد استفاده قرار می‌گیرد در حالی که چشم دیگر تضعیف شده و هیچگاه برای دید دقیق به کار نمی‌رود. تیزبینی چشم ضعیف شده تکامل ناچیزی پیدا می‌کند و معمولاً در حد بیست چهار صدم یا کمتر باقی می‌ماند. در این حال اگر چشم قوی کور شود دید چشم ضعیف در افراد بالغ



شکل ۱۰ - ۵۱ - انواع اصلی لوچی چشم.



شکل ۱۱ - ۵۱ - اعصاب خودمختار چشم. در این شکل قوس رفلکس نور نیز دیده می شود.

فقط می تواند تکامل ناچیزی پیدا کند اما این عمل در کودکان به مقدار بسیار بیشتری صورت می گیرد. این موضوع نشان می دهد که تیزی بی بستگی زیادی به تکامل صحیح ارتباطات سیناپسی مرکزی از چشمها دارد. در واقع، حتی از نظر تشریحی تعداد ارتباطات نورونی در باریکه های راه راه قشری که در حال طبیعی سیگنالها را از چشم ضعیف شده دریافت می کنند کاهش می یابد.

کنترل خودمختار تطابق و قطر مردمک

اعصاب خودمختار چشم - چشم هم بوسیله فیبرهای پاراسمپاتیک و هم بوسیله فیبرهای سمپاتیک عصبی می شود که در شکل ۱۱-۵۱ نشان داده شده است. فیبرهای پیش عقده ای پاراسمپاتیک از هسته ادینجر - وستفال Edinger Westphal - (هسته احشایی عصب سوم جمجمه ای) شروع شده و سپس وارد عصب سوم جمجمه ای می شوند و از طریق

آن به عقدۀ مژگانی می‌رسند که بلافاصله در عقب چشم واقع شده است. فیبرهای پیش عقدۀ ای در این عقدۀ با نورونهای پس عقدۀ ای پاراسمپاتیک سیناپس می‌دهند که به نوبۀ خود فیبرهایی را از طریق اعصاب مژگانی به داخل کرۀ چشم می‌فرستند. این اعصاب، (۱) عضلۀ مژگانی که میزان کردن عدسی چشم را کنترل می‌کند و (۲) اسفنکتر عنبیه که مردمک را تنگ می‌کند تحریک می‌کنند.

اعصاب سمپاتیک چشم از سلولهای عصبی شاخ واسطه‌ای - جانبی قطعۀ اول نخاع سینه‌ای شروع می‌شوند. فیبرهای سمپاتیک از این جا وارد زنجیر سمپاتیک شده و به طرف بالا یعنی به عقدۀ گردنی فوقانی سیر کرده و در آن جا با نورونهای پس عقدۀ ای سیناپس می‌دهند. فیبرهای پس عقدۀ ای از عقدۀ های گردنی فوقانی در طول سطوح شریان کاروتید و شریانهای به ترتیب کوچکتر شونده انتشار می‌یابند تا این که به کرۀ چشم می‌رسند و در آن جا فیبرهای سمپاتیک به فیبرهای عضلانی شعاعی عنبیه (که مردمک را گشاد می‌کنند) و همچنین به چندین عضلۀ خارج کره چشمی در اطراف چشم عصب می‌دهند که بعداً در مورد سندروم هورنر شرح داده خواهند شد.

کنترل تطابق (میزان کردن چشمها)

مکانیسم تطابق accommodation یعنی مکانیسمی که قدرت سیستم عدسی چشم را تنظیم می‌کند برای درجۀ بالای تیزی ضروری است. تطابق ناشی از انقباض یا شل شدن عضلۀ مژگانی است به این معنی که انقباض عضلۀ مژگانی موجب افزایش قدرت سیستم عدسی چشم می‌شود که در فصل ۴۹ شرح داده شد و شل شدن عضلۀ مژگانی موجب کاهش قدرت عدسی چشم می‌شود. پرسشی که باید به آن پاسخ داده شود که این است که چگونه انسان تطابق خود را در تمامی اوقات برای میزان کردن چشمهای تنظیم می‌کند.

تطابق عدسی بوسیله یک مکانیسم فیدبکی منفی کنترل می‌شود که به طور اوتوماتیک نیروی عدسی را برای ایجاد حداکثر تیزی تنظیم می‌کند. هنگامی که چشمها روی یک شیئی دور متمرکز شده باشند و باید سپس به طور ناگهانی روی یک شیئی نزدیک متمرکز شوند عدسی معمولاً در ظرف کمتر از یک ثانیه تطابق پیدا کرده و حداکثر تیزی را به وجود می‌آورد. اگرچه مکانیسم کنترلی دقیقی که موجب این تنظیم سریع و دقیق چشم می‌شود هنوز روشن نشده است برخی از صفات شناخته شده این مکانیسم به قرار زیر است:

اولاً، هنگامی که چشمها به طور ناگهانی فاصله نقطۀ تثبیت خود را تغییر می‌دهند عدسی قدرت خود را در جهت مناسب برای ایجاد یک حالت میزان بودن جدید در ظرف جزئی از ثانیه تغییر می‌دهند. ثانیاً انواع مختلف نشانه‌ها به عدسی کمک می‌کنند تا قدرت خود را در جهت مناسب تغییر دهد:

(۱) به نظر می‌رسد که خطای رنگی مهم باشد. به این معنی که پرتوهای نور قرمز اندکی عقب‌تر از پرتوهای نور آبی متقارب می‌شوند زیرا عدسی پرتو آبی را بیشتر از پرتوهای قرمز خم می‌کند. به نظر می‌رسد که چشمها قادرند تشخیص دهند که کدام یک از این دو نوع پرتو با وضوح بیشتری روی شبکه افتاده است و این نشانه، اطلاعات لازم را برای ضعیفتر یا قویتر کردن قدرت عدسی به مرکز تطابق ارسال می‌کند.

(۲) هنگامی که چشمها روی یک شیئی نزدیک تثبیت می‌شوند باید به سوی یکدیگر نیز متقارب گردند. مکانیسمهای عصبی برای تقارب یک سیگنال همزمان برای افزایش دادن قدرت عدسی چشم تولید می‌کنند.

(۳) چون فوؤاً در یک فرو رفتگی تو خالی قرار گرفته که عمیقتر از باقیمانده شبکه است لذا میزان وضوح تصویر در عمق فوؤاً نسبت به وضوح تصویر در لبه‌های آن متفاوت است. پیشنهاد شده که این امر نیز نشانه‌ای در مورد جهتی که قدرت عدسی نیاز به تغییر دارد به دست می‌دهد.

(۴) معلوم شده که درجۀ تطابق عدسی در تمام اوقات با فرکانسی تا دوبار در ثانیه نوسان مختصری می‌کند. تصویر

بینایی هنگامی که نوسان قدرت عدسی در جهت صحیح است واضعتر شده و هنگامی که نوسان قدرت عدسی در جهت غلط است محوتر می شود. این موضوع می تواند یک نشانه سریع در مورد جهت مورد نیاز برای تغییر قدرت عدسی از نظر تأمین وضوح مناسب تصویر به دست دهد.

تصور می شود که نواحی قشری مغز که تطابق را کنترل می کنند به طور تنگاتنگی موازی با نواحی کنترل کننده حرکات تثبیتی چشمها عمل می کنند و جمع بندی نهایی سیگنالهای بینایی در نواحی قشری ۱۸ و ۱۹ برودمن و انتقال سیگنالهای حرکتی از طریق ناحیه پیش بامی در تنه مغزی و سپس از طریق هسته ادینجر - وستفال و سرانجام از راه فیبرهای عصبی پاراسمپاتیک به چشمها به انجام می رسد.

کنترل قطر مردمک

تحریک اعصاب پاراسمپاتیک عضله اسفنکتر مردمک را تحریک کرده بدینوسیله قطر مردمک را کاهش می دهد. تنگ شدن مردمک میوزیس miosis نامیده می شود. برعکس، تحریک اعصاب سمپاتیک فیبرهای عضلانی شعاعی عنبیه را تحریک کرده و موجب گشادی مردمک می شود که میدریاز mydriasis نامیده می شود.

رفلکس نوری مردمک - هنگامی که نور به داخل چشمها تابانده می شود مردمکها تنگ می شوند و این واکنش موسوم به رفلکس نوری مردمک است. مسیر عصبی برای این رفلکس در قسمت بالای شکل ۱۱-۵۱ نشان داده شده است. هنگامی که نور روی شبکیه می تابد معدودی از ایمپالسهای حاصله از طریق اعصاب بینایی به داخل هسته های پیش بامی سیر می کنند. از این جا ایمپالسهها به هسته ادینجر - وستفال می روند و سرانجام از طریق اعصاب پاراسمپاتیک به چشمها بازگشته و اسفنکتر عنبیه را تنگ می کنند. این رفلکس در تاریکی مهار می شود و این امر منجر به اتساع مردمک می گردد. عمل رفلکس نوری مردمک کمک به چشمها برای تطابق دادن فوق العاده سریع خود به تغییرات شرایط نوری محیط است که در فصل ۵۰ شرح داده شد. دو حد قطر مردمک حدود ۱/۵ میلیمتر در تنگی و ۸ میلیمتر در گشادی است. بنابراین، چون شدت نور تابشی روی شبکیه با مجذور قطر مردمک افزایش می یابد، محدوده آدپتاسیون به نور و تاریکی که می تواند بر اثر رفلکس نوری ایجاد شود حدود ۳۰ به یک است، به این معنی که می توان تغییری تا سی برابر در مقدار نور ورودی به چشم ایجاد کرد.

رفلکسها و واکنشهای مردمک در بیماریهای سیستم عصبی مرکزی - بعضی از بیماریهای سیستم عصبی مرکزی به سیگنالهای بینایی از دو شبکیه را به هسته ادینجر - وستفال آسیب می رسانند و به این ترتیب گاهی رفلکسهای مردمک را مسدود می کنند. این انسدادها غالباً در نتیجه سیفیلیس سیستم عصبی مرکزی، الکلیسم، آنسفالیت و غیره به وجود می آیند. انسداد معمولاً در ناحیه پیش بامی تنه مغزی به وجود می آید اگرچه می تواند از انهدام بعضی از فیبرهای نازک در اعصاب بینایی نیز ناشی شود.

فیبرهای عصبی نهایی در مسیری که از ناحیه پیش بامی به هسته ادینجر - وستفال می رود بیشتر از نوع مهارتی هستند. بنابراین هنگامی که اثر مهارتی آنها از بین می رود هسته ادینجر - وستفال به طور مزمن فعال می گردد و موجب می شود که مردمکها از آن به بعد علاوه بر پاسخ ندادن به نور، بیشتر در حال تنگ باقی بمانند.

در صورتی که هسته ادینجر - وستفال از طریق مسیر دیگری تحریک شود مردمکها می توانند کماکان مقدار بیشتری تنگ شوند. به عنوان مثال، هنگامی که چشمها روی یک شیئی نزدیک تثبیت می شوند، سیگنالهایی که موجب تطابق عدسی می شوند و نیز سیگنالهایی که موجب تقارب دو چشم می شوند موجب درجه خفیفی از تنگی مردمک در همان زمان می گردند. این حالت موسوم به واکنش مردمک به تطابق است. یک چنین مردمکی که به نور پاسخ نمی دهد اما به تطابق واقعاً پاسخ می دهد و نیز بسیار کوچک است (مردمک آرگایل - رابرتسون Argyll - Robertson) یک علامت تشخیصی مهم

برای بیماریهای سیستم عصبی مرکزی و غالباً سیفلیس است.

سندروم هورنر - اعصاب سمپاتیک چشم گاهی قطع می‌شوند و این قطع بکرات در زنجیر سمپاتیک گردنی به وجود می‌آید. این امر منجر به حالت کلینیکی موسوم به سندروم هورنر Horner's syndrome می‌شود که از اثرات زیر تشکیل شده است: اولاً، به علت قطع فیبرهای سمپاتیک عضله گشاد کننده مردمک، مردمک به طور مداوم کوچکتر از مردمک چشم مقابل باقی می‌ماند. ثانیاً، پلک فوقانی پایین می‌افتد زیرا پلک فوقانی در ساعات بیداری بوسیله انقباض یک عضله صاف که در پلک فوقانی قرار دارد و از فیبرهای سمپاتیک عصب می‌گیرد به طور طبیعی در یک وضعیت باز حفظ می‌شود. بنابراین، انهدام اعصاب سمپاتیک باز کردن پلک فوقانی تقریباً به همان گشادی حال طبیعی را غیر ممکن می‌سازد. ثالثاً، رگهای خونی در همان طرف صورت و سر به طور مداوم گشاد می‌شوند. رابعاً، تعریق که نیاز به سیگنالهای عصبی سمپاتیکی دارد نمی‌تواند در طرفی از صورت و سر که دچار سندروم هورنر شده به وجود آید.

فصل ۵۲

حس شنوایی

این فصل مکانیسمهایی را شرح می‌دهد که گوش توسط آنها امواج صوتی را دریافت می‌کند، فرکانسهای آنها را تمیز می‌دهد و اطلاعات شنوایی را به داخل سیستم عصبی مرکزی انتقال می‌دهد که در آن جا معانی آنها تشخیص داده می‌شوند.

پرده صماخ و سیستم استخوانی

هدایت صوت از پرده صماخ به حلزون

شکل ۱-۵۲ پرده صماخ (که معمولاً پرده گوش نامیده می‌شود) و استخوانهای کوچک که صوت را از پرده صماخ از طریق گوش میانی به حلزون (گوش داخلی) هدایت می‌کنند را نشان می‌دهد. دسته استخوان چکشی به مرکز پرده صماخ می‌چسبد. استخوان چکشی بوسیله رباطهای کوچکی به استخوان سندان متصل می‌شود به طوری که هرگاه استخوان چکشی حرکت کند استخوان سندان نیز با آن حرکت می‌کند. انتهای مخالف استخوان سندان به نوبه خود با تنه استخوان رکابی مفصل می‌شود و کف استخوان رکابی روی لایبرنت غشایی حلزون در منفذ پنجره بیضی قرار می‌گیرد.

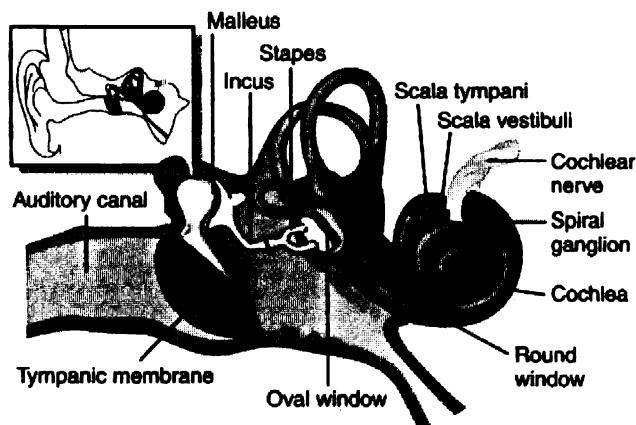
نوک دسته استخوان چکشی به مرکز پرده صماخ چسبیده است و این نقطه اتصال به طور دائم بوسیله عضله کشنده پرده صماخ به طرف داخل کشیده می‌شود و این عمل پرده صماخ را در حال سختی نگاه می‌دارد. این موضوع به ارتعاشات صوتی که به هر قسمتی از پرده صماخ وارد شوند اجازه می‌دهد تا به استخوان چکشی منتقل گردند در حالی که اگر پرده صماخ شل بود چنین امری صدق نمی‌کرد.

استخوانهای کوچک گوش میانی چنان بوسیله رباطها آویزان شده‌اند که مجموعه استخوان چکشی و استخوان سندان به صورت یک اهرم واحد عمل می‌کند و نقطه اتکای آن تقریباً در لبه پرده صماخ قرار گرفته است.

مفصل شدن استخوان سندان با استخوان رکابی موجب می‌گردد که هر بار که پرده صماخ به طرف داخل حرکت کند استخوان رکابی رو به جلو روی پنجره بیضی و روی مایع حلزون در طرف دیگر پنجره بیضی فشار وارد کند و هر بار که دسته استخوان چکشی به طرف خارج حرکت کند مایع را به طرف عقب بکشد. این حرکات موجب حرکت رو به داخل و رو به خارج کف استخوان رکابی در پیجره بیضی می‌شوند.

تطبیق دادن امپدانس بوسیله سیستم استخوانی - دامنه حرکت کف استخوان رکابی با هر ارتعاش صوتی فقط برابر با سه چهارم دامنه حرکت استخوان چکشی است. بنابراین، برخلاف آن چه معمولاً تصور می‌شود سیستم اهرمی استخوانهای گوش فاصله حرکت استخوان رکابی را افزایش نمی‌دهد بلکه این سیستم نیروی حرکت را حدود $1/3$ برابر افزایش می‌دهد. علاوه بر آن، مساحت سطح پرده صماخ تقریباً ۵۵ میلیمتر مربع و مساحت کف استخوان رکابی $3/2$ میلیمتر مربع است یعنی سطح پرده صماخ ۱۷ برابر سطح کف استخوان رکابی است. این اختلاف ۱۷ برابر ضرب در نسبت $1/3$ برابر سیستم اهرمی موجب می‌شود که امواج صوتی با فشاری حدود ۲۲ برابر فشاری که امواج صوتی بر پرده صماخ وارد می‌کنند

شکل ۱ - ۵۲ - پرده صماخ، سیستم استخوانی گوش میانی، و گوش داخلی.

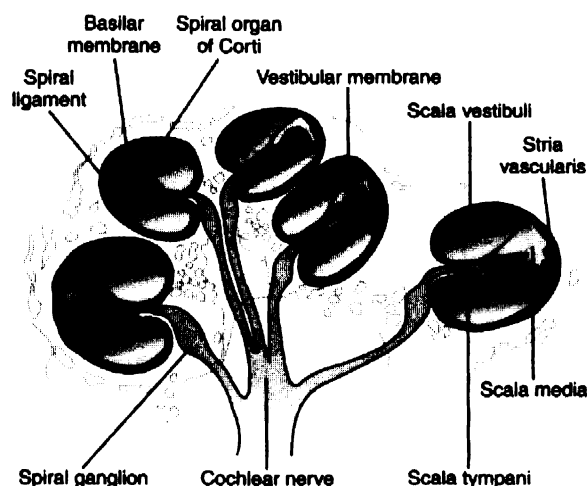


بر مایع حلزون اعمال شوند. چون مایع، اینرسی بسیار زیادتری از هوا دارد لذا به آسانی قابل درک است که مقدار زیادتری فشار برای ایجاد ارتعاش در مایع مورد نیاز است. بنابراین، عمل پرده صماخ و سیستم استخوانی تطبیق دادن امپدانس بین امواج صوتی در هوا و ارتعاشات صوتی در مایع حلزون است. در واقع، عمل تطبیق دادن امپدانس برای فرکانسهای صوتی بین ۳۰۰ تا ۳۰۰۰ سیکل در ثانیه حدود ۵۰ تا ۷۵ درصد مقدار کامل است که استفاده از قسمت اعظم انرژی امواج صوتی ورودی را امکانپذیر می‌سازد.

در غیاب سیستم استخوانی و پرده صماخ، امواج صوتی می‌توانند مستقیماً از طریق هوای گوش میانی سیر کرده و در پنجره بیضی وارد حلزون شوند. اما حساسیت شنوایی در این حال ۱۵ تا ۲۰ دسی‌بل کمتر از انتقال استخوانی است که معادل کاهش شدت صوت از یک صدای متوسط به صدایی است که به سختی قابل درک است.

تضعیف صوت بوسیله انقباض عضله رکابی و عضله کشنده پرده صماخ - هنگامی که اصوات بلند از طریق سیستم استخوانی به سیستم عصبی مرکزی انتقال می‌یابند، رفلکسی بعد از یک مرحله نهفته ۴۰ تا ۸۰ میلی‌секند به وجود می‌آید که موجب انقباض بویژه عضله رکابی و تا حدود کمتری عضله کشنده پرده صماخ می‌گردد. عضله کشنده پرده صماخ دسته استخوان چکشی را به طرف داخل می‌کشد در حالی که عضله رکابی استخوان رکابی را به طرف خارج می‌کشد. این دو نیرو با یکدیگر مخالفت کرده و از این راه موجب می‌شوند که تمامی سیستم استخوانی درجه بالایی از سختی پیدا کند و به این ترتیب انتقال اصوات با فرکانس پایین، به طور عمده اصوات با فرکانس زیر ۱۰۰۰ سیکل در ثانیه را به حلزون کاهش می‌دهند. این رفلکس تضعیف کننده می‌تواند شدت انتقال صوت با فرکانس پایین را ۳۰ تا ۴۰ دسی‌بل کاهش دهد که تقریباً نظیر اختلاف بین یک نجوا و یک صدای بلند است. عمل این مکانیسم احتمالاً دوگانه است:

- ۱- حفاظت حلزون در برابر ارتعاشات آسیب رساننده ناشی از اصوات بیش از اندازه بلند.
 - ۲- پوشاندن اصوات با فرکانس پایین در محیطهای بسیار پرسروصدا. این موضوع معمولاً قسمت عمده‌ای از پارازیت زمینه را حذف کرده و به شخص اجازه می‌دهد تا توجه خود را روی اصوات با فرکانس بالاتر از ۱۰۰۰ سیکل در ثانیه متمرکز کند که در آن فرکانسها قسمت اعظم اطلاعات مفید در ارتباطات تکلمی انتقال می‌یابند.
- عمل دیگر عضلات کشنده پرده صماخ و رکابی تقلیل دادن حساسیت شنوایی شخص نسبت به صحبت خودش است. این اثر توسط سیگنالهای جانبی فعال می‌شود که در همان زمانی که مغز مکانیسم تکلم را فعال می‌کند به این عضلات انتقال می‌یابند.



شکل ۲- ۵۲ - حلزون.

انتقال صوت از طریق استخوان

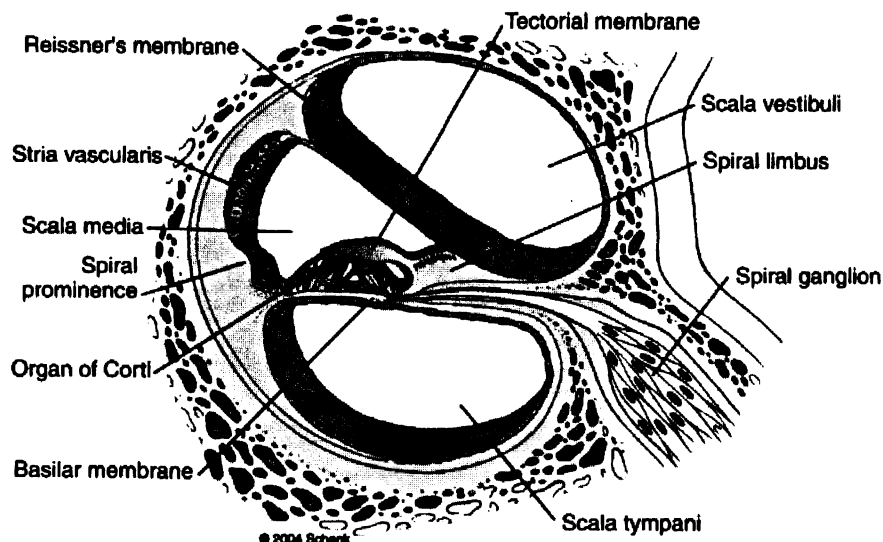
چون گوش داخلی یا حلزون در یک حفره استخوانی در استخوان گیجگاهی موسوم به لایبرنت استخوانی قرار گرفته لذا ارتعاشات تمامی جمجمه می‌تواند موجب ارتعاش مایع در خود حلزون شود. بنابراین، در شرایط مناسب در صورتی که یک دیافازون یا یک دستگاه مولد ارتعاش الکترونیکی روی هربرآمدگی استخوانی جمجمه بویژه روی زائده ماستوئید که نزدیک گوش است قرار داده شود موجب می‌شود که شخص صوت را بشنود. اما انرژی موجود حتی در صوت بلند در هوا برای شنیده شدن از طریق استخوان کافی نیست مگر هنگامی که یک دستگاه مخصوص انتقال صوت الکترومغناطیسی مستقیماً روی استخوان قرار داده شود.

حلزون

تشریح عملی حلزون

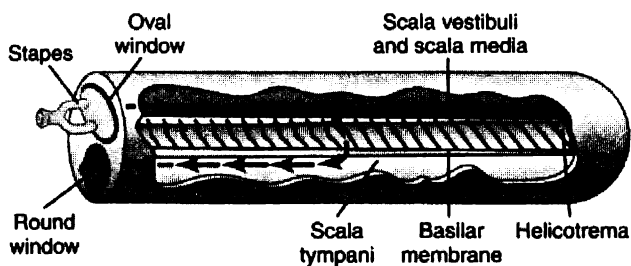
حلزون که در شکل ۱-۵۲ نشان داده شده سیستمی از لوله‌های پیچ خورده است که مقطع آنها در شکل‌های ۲-۵۲ و ۳-۵۲ دیده می‌شود. حلزون از سه لوله پیچ خورده که کنار هم قرار گرفته‌اند تشکیل شده است: (۱) نردبان دهلیزی scala vestibuli، (۲) نردبان میانی scala media و (۳) نردبان صماخی scala tympani. نردبان دهلیزی و نردبان میانی بوسیله غشای رایسنر Reissner membrane (یا غشای دهلیزی) که در شکل ۳-۵۲ نشان داده شده، و نردبان صماخی و نردبان میانی بوسیله غشای قاعده‌ای basilar membrane از یکدیگر جدا شده‌اند. روی سطح غشای قاعده‌ای ساختاری موسوم به اندام کورتی organ of Corti قرار گرفته که محتوی یک سری سلولهای حساس الکترومکانیکی موسوم به سلولهای مژکدار hair cells است. این سلولهای مژکدار اندامهای انتهایی گیرنده هستند که در پاسخ به ارتعاشات صوتی ایمپالسهای عصبی تولید می‌کنند.

شکل ۴-۵۲ به طور دیاگرامی قسمتهای عملی حلزون باز شده را برای هدایت ارتعاشات صوتی نشان می‌دهد. نخست توجه کنید که غشای دهلیزی یا رایسنر در این شکل نشان داده نشده است. این غشاء آن قدر نازک است و آن قدر به آسانی حرکت می‌کند که مانعی در برابر عبور ارتعاشات صوتی از نردبان دهلیزی به نردبان میانی به وجود نمی‌آورد. بنابراین،



شکل ۳- ۵۲ - مقطع یکی از پیچهای حلزون.

شکل ۴- ۵۲ - حرکت مایع در حلزون به دنبال ضربه رو به جلوی استخوان رکابی.



تا آن جایی که به هدایت صوت مربوط می شود نردبان دهلیزی و نردبان میانی به عنوان یک محفظه وحد در نظر گرفته می شوند. (اهمیت غشای رایسنر حفظ یک مایع ویژه در نردبان میانی است که برای عمل طبیعی سلولهای مژکدار گیرنده صوت ضروری است و بعداً در این فصل شرح داده خواهد شد.)

ارتعاشات صوتی از کف استخوان رکابی در پنجره بیضی وارد نردبان دهلیزی می شوند. کف استخوان رکابی این پنجره را می پوشاند و بوسیله یک رباط حلقوی سست به لبه های این پنجره متصل می شود به طوری که می تواند با ارتعاشات صوت به داخل و خارج حرکت کند. حرکت رو به داخل کف استخوان رکابی موجب می شود که مایع به طرف جلو در نردبان دهلیزی و نردبان میانی به حرکت درآید و حرکت رو به خارج آن موجب می شود که مایع به عقب برگردد.

غشای قاعده ای و تشدید در حلزون - غشای قاعده ای یک غشای فیبری است که نردبان میانی را از نردبان

صماخی جدا می‌کند. غشای قاعده‌ای محتوی حدود ۲۰ تا ۳۰ هزار فیبر قاعده‌ای است که از مرکز استخوانی حلزون یعنی مودیولوس *modiolus* به طرف دیواره خارجی کشیده می‌شوند. این فیبرها ساختارهای ارتجاعی سخت زیانه ماندی هستند که انتهای قاعده‌ای آنها در ساختار استخوانی مرکزی حلزون (مودیولوس) ثابت شده اما انتهای دیگر آنها ثابت نشده به استثنای این که این انتها در غشای قاعده‌ای سست فرو رفته است. چون این فیبرها سخت بوده و یک انتهای آنها آزاد است لذا می‌توانند مانند زیانه‌های سازدهنی به ارتعاش درآیند.

طول فیبرهای قاعده‌ای به تدریج با شروع در پنجره بیضی و رفتن از قاعده حلزون به رأس آن افزایش می‌یابد و از طول حدود ۰/۰۴ میلیمتر در نزدیکی پنجره‌های بیضی و گرد به ۰/۵ میلیمتر در نوک حلزون (هلیکوترما) می‌رسد که نمودار افزایشی به میزان ۱۲ برابر در طول فیبرها است.

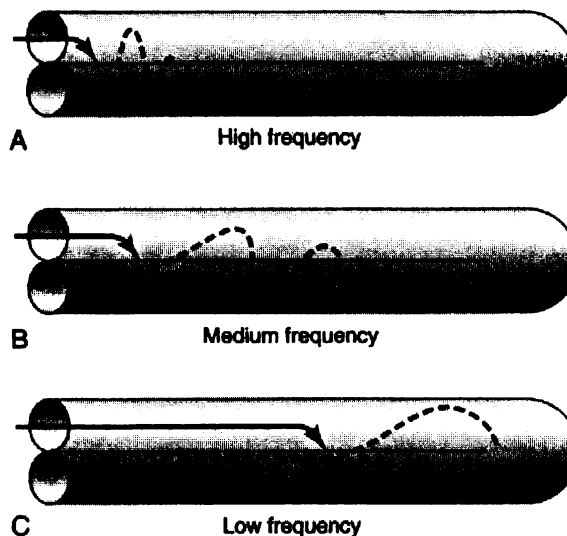
اما قطر فیبرها از پنجره بیضی به هلیکوترما کاهش می‌یابد به طوری که سختی آنها به طور کلی بیش از ۱۰۰ برابر کاهش پیدا می‌کند. در نتیجه، فیبرهای کوتاه و سخت موجود در نزدیکی پنجره بیضی حلزون به بهترین صورت در فرکانسهای بسیار بالا به ارتعاش در می‌آیند در حالی که فیبرهای دراز و شلتر موجود در نزدیکی نوک حلزون به بهترین صورت در فرکانسهای پایین به ارتعاش در می‌آیند.

به این ترتیب، تشدید فرکانسهای بالا در غشای قاعده‌ای در نزدیکی قاعده به وجود می‌آید که در آن جا امواج صوتی از طریق دریچه بیضی وارد حلزون می‌شوند و تشدید فرکانسهای پایین در نزدیکی هلیکوترما به وجود می‌آید به طور عمده به علت سختی کمتر فیبرها اما همچنین به علت افزایش بار ناشی از توده‌های اضافی مایع که باید در طول توبولهای حلزون ارتعاش کنند.

انتقال امواج صوت در حلزون - موج انتقالی

هنگامی که کف استخوان رکابی در برابر پنجره بیضی به داخل حرکت می‌کند پنجره گرد نیز بایستی به طرف خارج برآمده شود زیرا حلزون در تمام جهات بوسیله دیواره‌های استخوانی احاطه شده است. اثر ابتدایی یک موج صوتی که در پنجره بیضی وارد می‌شود وادار کردن غشای قاعده‌ای در قاعده حلزون به برآمده شدن در جهت پنجره گرد است. اما باید دانست که تانسین ارتجاعی که در فیبرهای قاعده‌ای هنگام خم شدن آنها به سوی پنجره گرد به وجود می‌آید موجی از مایع تولید می‌کند که همانطور که در شکل ۵-۵۲ نشان داده شده، در طول غشای قاعده‌ای به سوی هلیکوترما سیر می‌کند. شکل A ۵-۵۲ حرکت یک موج با فرکانس بالا، شکل B ۵-۵۲ حرکت یک موج با فرکانس متوسط و شکل C ۵-۵۲ حرکت یک موج با فرکانس بسیار پایین را در طول غشای قاعده‌ای نشان می‌دهد. حرکت موج در طول غشای قاعده‌ای قابل مقایسه با حرکت یک موجب فشاری در طول دیواره شریانهاست که در فصل ۱۵ شرح داده شده و یا همچنین قابل مقایسه با موجی است که در طول سطح آب یک استخر سیر می‌کند.

طرح ارتعاش غشای قاعده‌ای برای فرکانسهای مختلف صوت - در شکل ۵-۵۲ به طرحهای مختلف برای انتقال امواج صوتی با فرکانسهای مختلف توجه کنید. هر موج در هنگام شروع نسبتاً ضعیف است اما هنگامی که به قسمتی از غشای قاعده‌ای که فرکانس تشدید طبیعی آن با فرکانس صوت مربوطه برابر است می‌رسد قوی می‌گردد. غشای قاعده‌ای در این نقطه می‌تواند با چنان سهولتی به جلو و عقب مرتعش شود که انرژی موج به طور کامل به مصرف می‌رسد. در نتیجه، موج در این نقطه خاتمه می‌یابد و نمی‌تواند باقیمانده مسافت در طول غشای قاعده‌ای را بپیماید. به این ترتیب، یک موج صوتی با فرکانس زیاد قبل از رسیدن به نقطه تشدید کننده، فقط مسافت کوتاهی در طول غشای قاعده‌ای سیر می‌کند و سپس از بین می‌رود. یک موج با فرکانس متوسط تا نیمه در طول غشای قاعده‌ای پیش می‌رود و سپس خاتمه می‌یابد. سرانجام، یک موج صوتی با فرکانس بسیار پایین سراسر طول غشای قاعده‌ای را می‌پیماید.



شکل ۵-۵۲- امواج انتقالی در طول
غشای قاعده‌ای برای اصوات با
فرکانسهای بالا، متوسط و پایین.

صفت دیگر موج انتقالی آن است که در قسمت اول غشای قاعده‌ای با سرعت زیاد سیر می‌کند اما به تدریج که در طول حلزون پیش می‌رود از سرعت سیر آن به طور پیشرونده کاسته می‌شود. علت این امر آن است که ضریب الاستیسیته فیبرهای قاعده‌ای در نزدیکی پنجره بیضی زیاد است اما به تدریج که در طول غشای قاعده‌ای پیش می‌رویم این ضریب به طور پیشرونده کوچکتر می‌شود. این انتقال سریع ابتدایی موج به اصوات با فرکانس زیاد اجازه می‌دهد تا مسافت کافی در داخل حلزون انتشار یافته و روی غشای قاعده‌ای پخش شده و از یکدیگر مجزا شوند. بدون وجود این انتشار، کلیه امواج با فرکانس زیاد در حدود یک میلیمتر اول غشای قاعده‌ای روی یکدیگر می‌افتند و فرکانس آنها را نمی‌توان از یکدیگر تمیز داد.

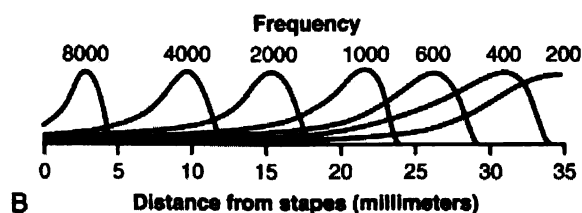
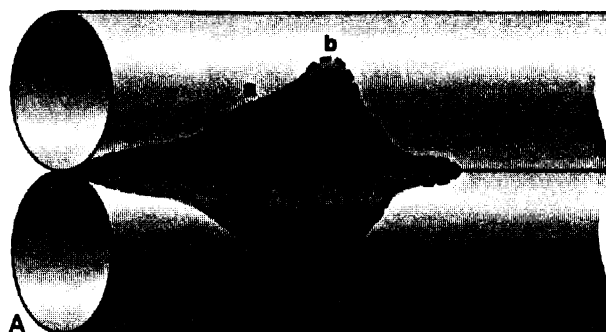
طرح دامنه ارتعاش غشای قاعده‌ای - منحنیهای نقطه‌چین شکل A ۶-۵۲ موقعیت یک موج صوتی را روی غشای قاعده‌ای هنگامی که استخوان رکابی (الف) کاملاً به طرف داخل رفته است، (ب) مجدداً به نقطه خنثی بازگشته است، (ج) کاملاً به طرف خارج رفته است و (د) مجدداً به نقطه خنثی بازگشته اما در حال حرکت به طرف داخل است نشان می‌دهد. ناحیه هاشور خورده در اطراف این امواج مختلف دامنه ارتعاش غشای قاعده‌ای را در جریان یک دوره ارتعاشی کامل نشان می‌دهد. این ناحیه نمودار طرح دامنه ارتعاش غشای قاعده‌ای برای این فرکانس صوتی ویژه است.

شکل B ۶-۵۲ طرح دامنه ارتعاش برای فرکانسهای مختلف را تصویر کرده و نشان می‌دهد که حداکثر دامنه برای ۸۰۰۰ سیکل در ثانیه در نزدیکی قاعده حلزون به وجود می‌آید در حالی که حداکثر دامنه برای فرکانس کمتر از ۲۰۰ سیکل در ثانیه در نوک غشای قاعده‌ای در نزدیکی هلیکوترما به وجود می‌آید که در آن جا نردبان دهلیزی به داخل نردبان صماخی باز می‌شود.

روش اصلی که فرکانسهای صوتی بویژه فرکانسهای بالاتر از ۲۰۰ سیکل در ثانیه توسط آن از یکدیگر تمیز داده می‌شوند براساس محل حداکثر تحریک فیبرهای عصبی صادره از اندامهای کورتی موجود روی غشای قاعده‌ای است که در قسمت بعدی شرح داده می‌شود.

عمل اندام کورتی

اندام کورتی که در شکلهای ۳-۵۲ و ۷-۵۲ نشان داده شده اندام گیرنده‌ای است که در پاسخ به ارتعاش غشای



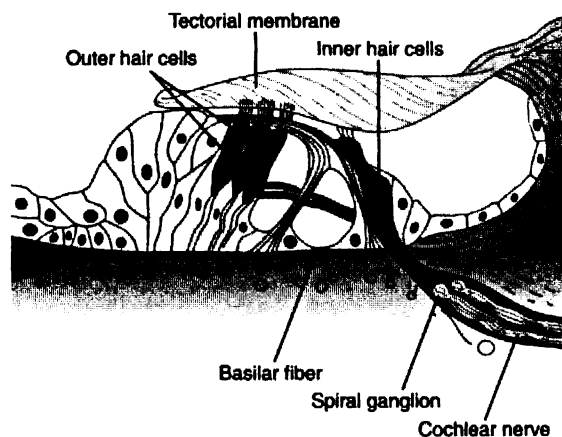
شکل ۶-۵۲ - (A) طرح دامنه ارتعاش غشای قاعده‌ای برای یک صوت با فرکانس متوسط. (B) طرح دامنه‌های ارتعاش اصوات با تمام فرکانسهای بین ۲۰۰ و ۸۰۰۰ سیکل در ثانیه که نقاط با دامنه حداکثر را روی غشای قاعده‌ای برای فرکانسهای مختلف نشان می‌دهد.

قاعده‌ای ایمپالسهای عصبی تولید می‌کند. توجه داشته باشید که اندام کورتی روی سطح فیبرهای قاعده‌ای و غشای قاعده‌ای قرار گرفته است. گیرنده‌های حسی حقیقی در اندام کورتی دو نوع سلولهای مژکدار هستند: یک ردیف واحد از سلولهای مژکدار داخلی به تعداد حدود ۳۵۰۰ عدد و به قطر حدود ۱۲ میکرومتر و سه تا چهار ردیف سلولهای مژکدار خارجی به تعداد حدود ۱۲۰۰۰۰ و به قطر فقط حدود ۸ میکرومتر. قاعده‌ها و پهلوه‌های سلولهای مژکدار با تورینه‌ای از انتهای عصب حلزونی سیناپس می‌دهند. بین ۹۰ تا ۹۵ درصد این انتهای روی سلولهای مژکدار داخلی ختم می‌شوند، و این موضوع بر اهمیت ویژه این سلولهای مژکدار داخلی در کشف صوت تأکید می‌گذارد.

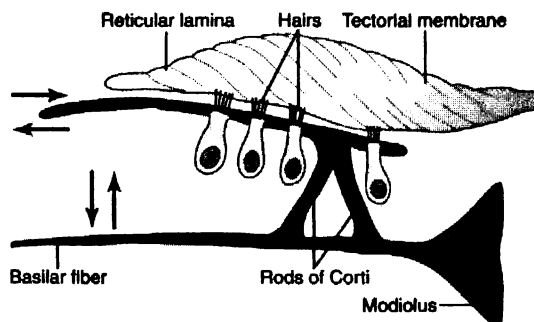
فیبرهای عصبی تحریک شده توسط سلولهای مژکدار به عقده ماریچی کورتی می‌روند که روی مودیولوس (مرکز حلزون) واقع شده است. سلولهای نورونی عقده ماریچی به نوبه خود آکسونها را که تعداد کل آنها حدود ۳۰۰،۰۰۰ است به داخل عصب حلزونی و سپس از طریق آن به سیستم عصبی مرکزی در سطح قسمت فوقانی بصل النخاع می‌فرستند. رابطه اندام کورتی با عقده ماریچی و با عصب حلزونی در شکل ۲-۵۲ نشان داده شده است.

تحریک سلولهای مژکدار - در شکل ۷-۵۲ توجه کنید که مژکهای ریز یا مژکهای ثابت stereocilia از سلولهای مژکدار به طرف بالا برآمدگی پیدا می‌کنند و یا با پوشش ژل سطحی غشای نکتوریال tectorial تماس دارند و یا در این پوشش سطحی غشای نکتوریال که در بالای مژکهای ثابت در نردبان میانی قرار گرفته است فرو می‌روند. این سلولهای مژکدار نظیر سلولهای مژکداری هستند که در ماکولا و تاجهای آمپولی دستگاه دهلیزی یافت می‌شوند و در فصل ۵۵ شرح داده شده‌اند. خم کردن مژکها در یک جهت، سلولهای مژکدار را دپولاریزه و خم کردن مژکها در جهت مخالف آنها را هیپرپولاریزه می‌کند. این امر به نوبه خود فیبرهای عصبی را که در قاعده سلولهای مژکدار با آنها سیناپس می‌دهند تحریک می‌کند.

شکل ۸-۵۲ مکانیسمی را که توسط آن ارتعاش غشای قاعده‌ای انتهای مژکی را تحریک می‌کند نشان می‌دهد. انتهای خارجی سلولهای مژکدار به طور محکم در ساختار غیرقابل انعطافی متشکل از یک صفحه مسطح موسوم به تیغه مشبک ثابت شده‌اند که توسط میله‌های کورتی مثلثی شکل نگهداری می‌شود که به طور محکم به فیبرهای قاعده‌ای متصل



شکل ۷ - ۵۲ - اندام کورتی که بویژه سلولهای مژکدار و غشای نکتوریال را که روی مژکهای برآمده قرار دارد نشان می‌دهد.



شکل ۸ - ۵۲ - تحریک سلولهای مژکدار بوسیله حرکت نوسانی مژکهایی که به داخل پوشش ژل غشای نکتوریال برآمدگی دارند.

شده‌اند. فیبرهای قاعده‌ای، میله‌های کورتی و تیغه مشبک همگی با هم به صورت یک ساختار واحد غیرقابل انعطاف حرکت می‌کنند.

حرکت فیبر قاعده‌ای در جهت رو به بالا، تیغه مشبک را به طرف بالا و داخل به سوی مودیولوس تکان می‌دهد. سپس هنگامی که غشای قاعده‌ای به طرف پایین حرکت می‌کند تیغه مشبک به طرف پایین و خارج تکان می‌خورد. حرکت رو به داخل و رو به خارج تیغه مشبک موجب می‌شود که مژکهای روی سلولهای مژکدار در برابر غشای نکتوریال به جلو و عقب حرکت کنند. به این ترتیب، هرگاه غشای قاعده ارتعاش پیدا کند سلولهای مژکدار تحریک می‌شوند.

سیگنالهای شنوایی به طور عمده توسط سلولهای مژکدار داخلی انتقال می‌یابند - با وجود این که تعداد سلولهای مژکدار خارجی سه تا چهار برابر سلولهای مژکدار داخلی است حدود ۹۰ درصد فیبرهای عصب شنوایی به جای سلولهای خارجی توسط سلولهای داخلی تحریک می‌شوند. با این وجود، اگر سلولهای خارجی آسیب ببینند در حالی که سلولهای داخلی کاملاً فعال باقی بمانند مقدار زیادی از دست رفتن شنوایی به وجود می‌آید. بنابراین، پیشنهاد شده که سلولهای مژکدار خارجی به ترتیبی حساسیت سلولهای مژکدار داخلی را برای فرکانسهای مختلف صوتی کنترل می‌کنند و

این پدیده‌ای است که "کوک کردن" tuning سیستم رسیپتوری نامیده می‌شود. در تأیید این نظریه، تعداد زیادی فیبرهای عصبی به طور معکوس یا رتروگرااد از تنه مغزی به مجاورت سلولهای مؤکدار خارجی می‌روند. تحریک این فیبرهای عصبی می‌تواند در واقع موجب کوتاه شدن سلولهای مؤکدار خارجی شود و همچنین درجه سختی آنها را تغییر دهد. این اثرات پیشنهاد کننده یک مکانیسم عصبی رتروگرااد برای کنترل حساسیت گوش نسبت به فرکانسهای مختلف صوتی هستند که از طریق سلولهای مؤکدار خارجی فعال می‌شود.

پتانسیل‌های گیرنده سلولهای مؤکدار و تحریک فیبرهای عصب شنوایی - مؤکهای ثابت (مؤکهای که از انتهای سلولهای مؤکدار به طرف خارج برآمدگی دارند) ساختارهای غیرقابل انعطاف هستند زیرا هر یک از آنها یک داربست پروتئینی غیرقابل انعطاف دارند. هر سلول مؤکدار دارای حدود ۱۰۰ مؤک ثابت روی لبه رأسی خود است. این مؤکها در طرفی از سلول که از مودیولوس دور است به طور پیشرونده‌ای درازتر می‌شوند و رأس مؤکهای ثابت کوتاهتر هر کدام توسط یک فیلامان نازک به پشت مؤک ثابت درازتر مجاور آن متصل می‌شود. بنابراین، هرگاه مؤکها در جهت مؤکهای درازتر خم شوند، رأس مؤکهای ثابت کوتاهتر از سطح سلول مؤکدار به همراه آنها به طرف خارج کشیده می‌شوند. این امر یک تبدیل مکانیکی ایجاد می‌کند که تا ۲۰۰ تا ۳۰۰ کانال هدایت کننده کاتیونی را باز می‌کند که موجب حرکت سریع یونهای پتاسیم مثبت از مایع نردبان میالی اطراف به داخل نوک مؤکهای ثابت می‌شود که به نوبه خود باعث دپولاریزاسیون غشای سلول مؤکدار می‌گردد.

به این ترتیب، هنگامی که فیبرهای قاعده‌ای به سوی نردبان دهلیزی خم می‌شوند سلولهای مؤکدار دپولاریزه می‌شوند و در جهت مخالف هیپوپولاریزه می‌گردند و از این راه یک پتانسیل رسیپتوری متناوب در سلول مؤکدار تولید می‌کنند. این پتانسیل گیرنده به نوبه خود انتهای عصب حلزونی را که با قاعده سلولهای مؤکدار سیناپس می‌دهند تحریک می‌کند. معتقدند که یک میانجی عصبی با عمل سریع توسط سلولهای مؤکدار در این سیناپسها در جریان دپولاریزاسیون آزاد می‌شود. احتمال دارد که این ماده میانجی گلوتامات باشد اما این موضوع یقین نیست.

پتانسیل داخل حلزونی - برای توجیه کاملتر پتانسیل‌های الکتریکی تولید شده بوسیله سلولهای مؤکدار بایستی پدیده الکتریکی دیگری موسوم به پتانسیل داخل حلزونی شرح داده شود. نردبان میانی از مایعی موسوم به آندولنف endolymph و نردبان دهلیزی و نردبان صماخی برخلاف آن از مایعی موسوم به به پری لنف Perilymph پر شده‌اند. نردبان دهلیزی و نردبان صماخی مستقیماً با فضای زیر عنکبوتیه‌ای اطراف مغز ارتباط دارند به طوری که پری لنف نیز تقریباً نظیر مایع نخاعی است. برعکس، آندولنف که نردبان میانی را پر می‌کند مایع کاملاً متفاوتی است که بوسیله ناحیه عروقی موجود روی دیواره خارجی نردبان میانی یعنی stria vascularis ترشح می‌شود. آندولنف محتوی غلظت زیاد پتاسیم و غلظت اندک سدیم است که کاملاً برعکس محتویات مایع پری لنف است.

یک پتانسیل الکتریکی به میزان حدود +۸۰ میلی‌ولت همیشه بین آندولنف و پری لنف وجود دارد و داخل نردبان میانی مثبت و خارج آن منفی است. این پتانسیل موسوم به پتانسیل داخل حلزونی است و بوسیله ترشح مداوم یونهای مثبت پتاسیم به داخل نردبان میانی توسط ناحیه عروقی تولید می‌شود.

اهمیت پتانسیل داخل حلزونی آن است که رأس مؤکهای سلولهای مؤکدار از تیغه مشبک عبور کرده و در مایع آندولنف نردبان میانی غوطه‌ور است در حالی که مایع پری لنف قسمت پایین جسم سلولهای مؤکدار را احاطه می‌کند. علاوه بر آن، سلولهای مؤکدار دارای یک پتانسیل منفی داخلی سلولی به میزان -۷۰ میلی‌ولت نسبت به پری لنف اما -۱۵۰ میلی‌ولت نسبت به آندولنف در سطح فوقانی خود هستند که در آن جا مؤکها به داخل آندولنف برآمدگی پیدا می‌کنند. تصور می‌شود که این پتانسیل الکتریکی زیاد در رأس مؤکهای ثابت سلول را فوق‌العاده حساس می‌سازد و از این راه قدرت سلول برای پاسخ دادن به خفیفترین صداها را افزایش می‌دهد.

تعیین فرکانس صوت - اصل مکانی

از بحثهای قبلی در این فصل آشکار است که اصوات با فرکانس پایین موجب حداکثر فعالیت غشای قاعده‌ای در نزدیکی رأس حلزون می‌شوند، اصوات با فرکانس بالا غشای قاعده‌ای را در نزدیکی قاعده حلزون فعال می‌کنند و فرکانسهای متوسط غشای قاعده‌ای را در فاصله بین این دو حد فعال می‌سازند. علاوه بر آن، یک تنظیم فضایی فیبرهای عصبی در مسیر عصب حلزونی در تمامی مسیر آن از حلزون تا قشر مغز وجود دارد. ثبت سیگنالها از راه‌های شنوایی تنه مغزی و از میدانهای گیرنده شنوایی قشر مغز نشان می‌دهد که نورونهای خاص توسط فرکانسهای صوتی خاص فعال می‌شوند. بنابراین، روش اصلی مورد استفاده سیستم عصبی برای تشخیص اصوات با فرکانسهای مختلف تعیین محلهایی در طول غشای قاعده‌ای است که بیشتر از همه تحریک می‌شوند. این موضوع موسوم به اصل مکانی place principle برای تعیین فرکانس صوت است.

با این وجود، با مراجعه مجدد به شکل ۶-۵۲ می‌توان دید که انتهای دور غشای قاعده‌ای در هلیکوترما بوسیله کلیه فرکانسهای صوتی در زیر ۲۰۰ سیکل در ثانیه تحریک می‌شود. بنابراین درک این موضوع که چگونه انسان می‌تواند براساس اصل مکانی اصوات با فرکانسهای بسیار پایین از ۲۰۰ تا ۲۰ سیکل در ثانیه را از یکدیگر تمیز دهد مشکل بوده است. چنین فرض می‌شود که این فرکانسهای پایین به طور عمده بوسیله اصل فرکانس frequency principle از یکدیگر تمیز داده می‌شوند به این معنی که اصوات با فرکانس پایین از ۲۰ تا ۱۵۰۰ تا ۲۰۰۰ سیکل در ثانیه می‌توانند باعث بروز یک دسته ایمپالس سنکرونیزه با همان فرکانس شوند و این ایمپالسها بوسیله عصب حلزونی به داخل هسته‌های حلزونی مغز انتقال می‌یابند. معتقدند که آن گاه هسته‌های حلزونی می‌توانند فرکانسهای مختلف دسته‌های ایمپالس را از هم تمیز دهند. در واقع انهدام تمام نیمه رأسی حلزون که غشای قاعده‌ای را در جایی که تمام اصوات با فرکانس پایین به طور طبیعی درک می‌شوند منهدم می‌کند تمیز اصوات با فرکانس پایین را به طور کامل از بین نمی‌برد.

تعیین شدت صوت

شدت صوت لااقل به سه روش توسط سیستم شنوایی تعیین می‌شود:
اولاً، به تدریج که صوت شدیدتر و بلندتر می‌شود دامنه ارتعاش غشای قاعده‌ای و سلولهای مؤکدار نیز افزایش می‌یابد به طوری که سلولهای مؤکدار انتهاهای عصبی را با فرکانس سریعتری تحریک می‌کنند.
ثانیاً به تدریج که دامنه ارتعاش افزایش می‌یابد موجب می‌شود که سلولهای مؤکدار بیشتر و بیشتری در حاشیه قسمت ارتعاش کننده غشای قاعده‌ای تحریک شوند و به این ترتیب سبب جمع فضایی ایمپالسها می‌گردند به این معنی که به جای ارسال ایمپالسها از طریق معدودی فیبر، آنها را از طریق تعداد زیادی فیبر عصبی انتقال می‌دهند.
ثالثاً، سلولهای مؤکدار خارجی تا زمانی که ارتعاش غشای قاعده‌ای به یک شدت زیاد نرسد تحریک نمی‌شوند و تحریک این سلولها ممکن است سیستم عصبی را آگاه سازد که صوت بسیار شدید و بلند است.

کشف تغییرات در شدت صوت - قانون توانی - در فصل ۴۶ خاطرنشان شد که انسان تغییرات شدت استیمولوسهای حسی را تقریباً به طور متناسب با یک تابع توانی شدت واقعی تفسیر می‌کند. در مورد صوت، احساس تفسیر شده تقریباً به طور متناسب با ریشه سوم یا کعب شدت واقعی صوت تغییر می‌کند. برای بیان این موضوع به عبارت دیگر می‌توان گفت که گوش می‌تواند تغییرات شدت صوت از ملایمترین نجوا تا قویترین صداهای ممکنه که نمودار افزایش انرژی صوتی به میزان حدود یک تریلیون برابر یا نمودار افزایش دامنه حرکت غشای قاعده‌ای به میزان یک میلیون برابر است را تمیز دهد. با این وجود، گوش این اختلاف زیاد در شدت صوت را به صورت تغییری به میزان تقریباً ده هزار برابر تفسیر می‌کند. به این ترتیب مقیاس یا اشل شدت صوت تا حدود زیادی بوسیله مکانیسمهای درک کننده صوتی سیستم شنوایی

مارپیچی کورتی وارد هسته‌های حلزونی پشتی و شکمی می‌شوند که در قسمت فوقانی بصل النخاع قرار گرفته‌اند. کلیه فیبرها در این محل سیناپس داده و نورونهای درجه دوم به طور عمده به طرف مقابل تنه مغزی رفته و در هسته زیتونی فوقانی ختم می‌شوند. معدودی از فیبرهای درجه دوم نیز به هسته زیتونی فوقانی در همان طرف می‌روند.

مسیر عصبی شنوایی از هسته زیتونی فوقانی از طریق لمنیسکوس جانبی به طرف بالا سیر می‌کند. تعدادی از فیبرها در هسته لمنیسکوس جانبی ختم می‌شوند اما بسیاری از آنها از کنار این هسته عبور کرده و به تکه‌های چهارقلوی تحتانی می‌رسند که در آن جا تمام یا تقریباً تمام فیبرهای شنوایی سیناپس می‌دهند. راه عصبی شنوایی از تکه‌های چهارقلوی تحتانی به هسته زانویی میانی می‌رود که در آن کلیه فیبرها سیناپس می‌دهند. سرانجام، راه شنوایی از طریق تشعشع شنوایی به قشر شنوایی که به طور عمده در شکنج فوقانی لوب گیجگاهی واقع شده پیش می‌رود.

چندین نکته مهم در مورد راه عصبی شنوایی بایستی مورد ملاحظه قرار گیرد. اول، سیگنالهای هر دو گوش از طریق راه‌های شنوایی هر دو طرف تنه مغزی انتقال می‌یابند و میزان انتقال در راه شنوایی طرف مقابل بیشتر است. لاقل در سه محل در تنه مغزی تقاطع بین دو راه شنوایی به وجود می‌آید: (۱) در جسم دوزنقه‌ای شکل، (۲) در رابط بین دو هسته لمنیسکوسهای جانبی، و (۳) در رابطی که دو تکه چهارقلوی تحتانی را به هم مربوط می‌سازد.

دوم، تعداد زیادی از فیبرهای جانبی از راه‌های شنوایی مستقیماً به داخل سیستم فعال کننده مشبک تنه مغزی می‌روند. این سیستم به طور بسیار منتشر به طرف بالا در تنه مغزی و به طرف پایین به داخل نخاع گسترش می‌یابد و تمامی سیستم عصبی را در پاسخ به یک صدای بلند فعال می‌کند. سایر فیبرهای جانبی به وریمس مخچه می‌روند که در صورت ایجاد یک صدای ناگهانی آن نیز به طور آنی فعال می‌گردد.

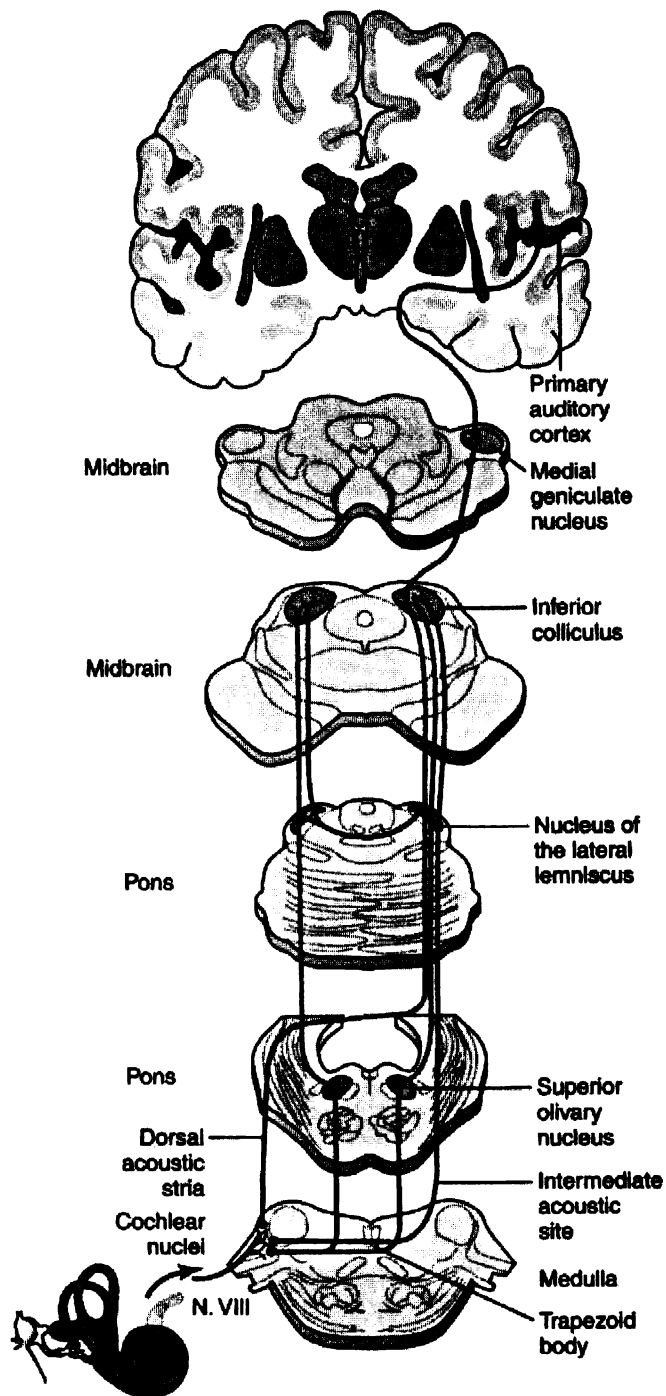
سوم، درجه بالایی از جهت قرار گرفتن فیبرهای شنوایی در تمامی مسیر از حلزون تا قشر مغز حفظ می‌شود. در واقع، سه تصویر شدن فضایی فرکانسهای صوتی در هسته‌های حلزونی، دو تصویر شدن فضایی در تکه‌های چهارقلوی تحتانی و یک تصویر شدن بسیار دقیق فرکانسهای مختلف صوت به طور جداگانه در قشر شنوایی و لاقل پنج تصویر شدن دیگر با دقت کمتر در قشر شنوایی و نواحی ارتباطی شنوایی وجود دارد.

فرکانس صدور ایمپالس در سطوح مختلف مسیرهای شنوایی - فیبرهای عصبی انفرادی که از عصب شنوایی وارد هسته‌های حلزونی می‌شوند می‌توانند با فرکانسی لاقل تا هزار ایمپالس در ثانیه تخلیه شوند و فرکانس ایمپالسها به طور عمده بوسیله شدت صوت تعیین می‌شود. در اصوات با فرکانسهای ۲۰۰۰ تا ۴۰۰۰ سیکل در ثانیه، ایمپالسهای عصب شنوایی غالباً با امواج صوت همزمان (سنکرونیزه) هستند اما الزاماً در مقابل هر موج صوتی یک ایمپالس عصبی به وجود نمی‌آید.

در راه‌های شنوایی تنه مغزی، فرکانس ایمپالسها به استثنای فرکانسهای صوتی پایتتر از ۲۰۰ سیکل در ثانیه، دیگر با فرکانس صوت همزمان نیست. در بالای سطح تکه‌های چهارقلوی تحتانی حتی این همزمانی نیز به طور عمده از بین می‌رود. این یافته‌ها نشان می‌دهند که سیگنالهای صوتی مستقیماً بدون تغییر از گوش به سطوح بالاتر مغز انتقال نمی‌یابند بلکه تفکیک اطلاعات مربوط به سیگنالهای صوتی از روی فرکانس ایمپالسها، از سطوحی به پایینی هسته‌های حلزونی شروع می‌شود. در این مورد و بویژه در رابطه با درک جهتی که صورت از آن جهت می‌آید بعداً توضیح بیشتری داده خواهد شد.

عمل قشر مغز در شنوایی

نوا-ی تصویر شدن راه شنوایی در قشر مغز در شکل ۱۱-۵۳ نشان داده شده است. در این شکل دیده می‌شود که قشر شنوایی به طور عمده روی سطح فوق گیجگاهی شکنج گیجگاهی فوقانی قرار دارد اما همچنین روی سطح جانبی لوب



شکل ۱۰-۵۲ - مسیر عصبی
شنوایی.

مارپیچی کورتی وارد هسته‌های حلزونی پشتی و شکمی می‌شوند که در قسمت فوقانی بصل النخاع قرار گرفته‌اند. کلیه فیبرها در این محل سیناپس داده و نورونهای درجه دوم به طور عمده به طرف مقابل تنه مغزی رفته و در هسته زیتونی فوقانی ختم می‌شوند. معدودی از فیبرهای درجه دوم نیز به هسته زیتونی فوقانی در همان طرف می‌روند.

مسیر عصبی شنوایی از هسته زیتونی فوقانی از طریق لمینسکوس جانبی به طرف بالا سیر می‌کند. تعدادی از فیبرها در هسته لمینسکوس جانبی ختم می‌شوند اما بسیاری از آنها از کنار این هسته عبور کرده و به تکه‌های چهارقلوی تحتانی می‌رسند که در آن جا تمام یا تقریباً تمام فیبرهای شنوایی سیناپس می‌دهند. راه عصبی شنوایی از تکه‌های چهارقلوی تحتانی به هسته زانویی میانی می‌رود که در آن کلیه فیبرها سیناپس می‌دهند. سرانجام، راه شنوایی از طریق تشعشع شنوایی به قشر شنوایی که به طور عمده در شکنج فوقانی لوب گیجگاهی واقع شده پیش می‌رود.

چندین نکته مهم در مورد راه عصبی شنوایی بایستی مورد ملاحظه قرار گیرد. اول، سیگنالهای هر دو گوش از طریق راه‌های شنوایی هر دو طرف تنه مغزی انتقال می‌یابند و میزان انتقال در راه شنوایی طرف مقابل بیشتر است. لاقل در سه محل در تنه مغزی تقاطع بین دو راه شنوایی به وجود می‌آید: (۱) در جسم دوزنقه‌ای شکل، (۲) در رابط بین دو هسته لمینسکوسهای جانبی، و (۳) در رابطی که دو تکه چهارقلوی تحتانی را به هم مربوط می‌سازد.

دوم، تعداد زیادی از فیبرهای جانبی از راه‌های شنوایی مستقیماً به داخل سیستم فعال کننده مشبک تنه مغزی می‌روند. این سیستم به طور بسیار منتشر به طرف بالا در تنه مغزی و به طرف پایین به داخل نخاع گسترش می‌یابد و تمامی سیستم عصبی را در پاسخ به یک صدای بلند فعال می‌کند. سایر فیبرهای جانبی به ورمیس مخچه می‌روند که در صورت ایجاد یک صدای ناگهانی آن نیز به طور آنی فعال می‌گردد.

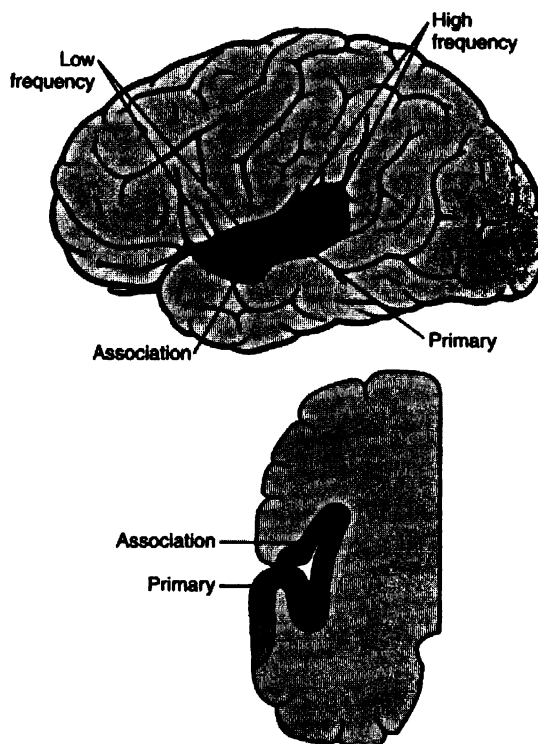
سوم، درجه بالایی از جهت قرار گرفتن فیبرهای شنوایی در تمامی مسیر از حلزون تا قشر مغز حفظ می‌شود. در واقع، سه تصویر شدن فضایی فرکانسهای صوتی در هسته‌های حلزونی، دو تصویر شدن فضایی در تکه‌های چهارقلوی تحتانی و یک تصویر شدن بسیار دقیق فرکانسهای مختلف صوت به طور جداگانه در قشر شنوایی و لاقل پنج تصویر شدن دیگر با دقت کمتر در قشر شنوایی و نواحی ارتباطی شنوایی وجود دارد.

فرکانس صدور ایمپالس در سطوح مختلف مسیرهای شنوایی - فیبرهای عصبی انفرادی که از عصب شنوایی وارد هسته‌های حلزونی می‌شوند می‌توانند با فرکانسی لاقل تا هزار ایمپالس در ثانیه تخلیه شوند و فرکانس ایمپالسها به طور عمده بوسیله شدت صوت تعیین می‌شود. در اصوات با فرکانسهای ۲۰۰۰ تا ۴۰۰۰ سیکل در ثانیه، ایمپالسهای عصب شنوایی غالباً با امواج صوت همزمان (سنکرونیزه) هستند اما الزاماً در مقابل هر موج صوتی یک ایمپالس عصبی به وجود نمی‌آید.

در راه‌های شنوایی تنه مغزی، فرکانس ایمپالسها به استثنای فرکانسهای صوتی پایینتر از ۲۰۰ سیکل در ثانیه، دیگر با فرکانس صوت همزمان نیست. در بالای سطح تکه‌های چهارقلوی تحتانی حتی این همزمانی نیز به طور عمده از بین می‌رود. این یافته‌ها نشان می‌دهند که سیگنالهای صوتی مستقیماً بدون تغییر از گوش به سطوح بالاتر مغز انتقال نمی‌یابند بلکه تکنیک اطلاعات مربوط به سیگنالهای صوتی از روی فرکانس ایمپالسها، از سطوحی به پایینی هسته‌های حلزونی شروع می‌شود. در این مورد و بویژه در رابطه با درک جهتی که صورت از آن جهت می‌آید بعداً توضیح بیشتری داده خواهد شد.

عمل قشر مغز در شنوایی

نواحی تصویر شدن راه شنوایی در قشر مغز در شکل ۱۱-۵۲ نشان داده شده است. در این شکل دیده می‌شود که قشر شنوایی به طور عمده روی سطح فوق گیجگاهی شکنج گیجگاهی فوقانی قرار دارد اما همچنین روی سطح جانبی لوب



شکل ۱۱ - ۵۲ - قشر شنوایی.

گیجگاهی، قسمت اعظم قشر جزیره‌ای و حتی روی قسمت جانبی اوپرکول آهیانه‌ای parietal operculum گسترش می‌یابد.

دو ناحیه جداگانه در شکل ۱۱-۵۲ نشان داده شده‌اند: قشر شنوایی اولیه و قشر ارتباطی شنوایی (که قشر شنوایی ثانویه نیز نامیده می‌شود). قشر شنوایی اولیه مستقیماً توسط فیبرهایی که از جسم زانویی میانی به آن می‌رسند تحریک می‌شود در حالی که نواحی ارتباطی شنوایی به طور ثانویه بوسیله ایمپالسهای قشر شنوایی اولیه و نیز نواحی ارتباطی تالاموسی در مجاورت جسم زانویی میانی تحریک می‌گردند.

درک فرکانس اصوات در قشر شنوایی اولیه - لااقل شش نقشه برای محل قرار گرفتن اصوات tonotopic در قشر شنوایی اولیه و نواحی ارتباطی شنوایی یافت شده است. در هر یک از این نقشه‌ها اصوات با فرکانس بالا نوروتهای موجود در یک انتهای نقشه و اصوات با فرکانس پایین نوروتهای موجود در انتهای مخالف آن را تحریک می‌کنند. در بیشتر نقشه‌ها، همان طور که در شکل ۱۱-۵۲ نشان داده شده، اصوات با فرکانس پایین در جلو و اصوات با فرکانس بالا در عقب قرار گرفته‌اند. این موضوع در مورد تمام نقشه‌ها صدق نمی‌کند.

پرسشی که در این جا باید پرسیده شود این است که چرا قشر شنوایی دارای این تعداد زیاد از نقشه‌های مختلف برای محل قرار گرفتن اصوات است؟ پاسخ ظاهراً این است که هر یک از این نواحی جداگانه یکی از صفات ویژه اصوات را تمیز می‌دهد. به عنوان مثال، یکی از نقشه‌های بزرگ در قشر شنوایی اولیه به طور تقریباً یقین خود فرکانس اصوات را تمیز می‌دهد و احساس روانی ارتفاع اصوات را به شخص می‌بخشد. یکی دیگر از نقشه‌ها احتمالاً برای کشف جهتی که صوت از آن

جهت می‌آید مورد استفاده قرار می‌گیرد. سایر نواحی قشر شنوایی کیفیتهای خاص از قبیل شروع ناگهانی اصوات یا شاید تغییرات خاص اصوات از قبیل سر و صدا نسبت به اصوات با فرکانس خالص و غیره را تشخیص می‌دهند.

محدوده‌ای از فرکانسها که هر نورون انفرادی در قشر شنوایی به آن پاسخ می‌دهد بسیار باریکتر از محدوده فرکانسها در هسته‌های رله کننده حلزونی و تنه مغزی است. با مراجعه مجدد به شکل B ۵۲-۶ می‌توان دید که غشای قاعده‌ای در نزدیکی قاعده حلزون بوسیله کلیه فرکانسهای صوتی تحریک می‌شود و همین وسعت تصویر شدن اصوات در هسته‌های حلزونی یافت می‌شود. با این وجود هنگامی که تحریک به قشر مغز می‌رسد بیشتر نورونهای حساس به صوت فقط به محدوده باریکی از فرکانسها پاسخ می‌دهند نه به یک محدوده وسیع. بنابراین، در جایی از طول مسیر شنوایی مکانیسمهای پردازش، محدوده پاسخ به فرکانسها را باریکتر می‌کنند. معتقدند که این اثر باریک کننده به طور عمده ناشی از پدیده مهار جانبی است که در فصل ۴۶ در رابطه با مکانیسمهای انتقال اطلاعات شرح داده شد. به این معنی که تحریک حلزون با یک فرکانس معین موجب مهار سیگنالهای مربوط به فرکانسهای صوتی موجود در دو طرف آن فرکانس اولیه می‌گردد که ناشی از فیبرهای جانبی است که از مسیر سیگنال اولیه منشعب شده و اثرات مهاري روی فیبرهای مجاور اعمال می‌کنند. نشان داده شده که همین اثر در باریک کردن طرح تصاویر حسی پیکری، تصاویر بینایی و سایر انواع احساسها اهمیت دارد.

بسیاری از نورونها در قشر شنوایی و بویژه قشر ارتباطی شنوایی به صداهای با فرکانس خاص که وارد گوش می‌شوند پاسخ نمی‌دهند. معتقدند که این نورونها اصوات با فرکانسهای مختلف را به یکدیگر ارتباط داده و یا اطلاعات صوتی را با اطلاعات از سایر نواحی قشر مغز ارتباط می‌دهند. در واقع، قسمتی از بخش آمیانه‌ای قشر ارتباطی شنوایی با ناحیه حسی پیکری II تداخل می‌کند و به این ترتیب می‌تواند فرصت مناسبی برای ربط دادن اطلاعات شنوایی با اطلاعات حسی پیکری به دست دهد.

تمیز طرحهای صوتی بوسیله قشر شنوایی - برداشتن کامل دو طرفه قشر شنوایی مانع از این نمی‌شود که گربه یا میمون نتوانند صداها را تشخیص داده و یا به یک روش ابتدایی نسبت به اصوات واکنش نشان ندهند. اما باید دانست که این عمل توانایی حیوان برای تمیز ارتفاع اصوات مختلف و بویژه تمیز طرحهای صوتی را شدیداً کاهش داده یا حتی گاهی از بین می‌برد. به عنوان مثال، حیوانی که چنان تربیت شده که مجموعه‌ای از اصوات و یا یک توالی اصوات یکی بعد از دیگری با طرح خاصی را تشخیص دهد پس از انهدام قشر شنوایی این توانایی خود را از دست می‌دهد و علاوه بر آن نمی‌تواند این نوع پاسخ را مجدداً یاد بگیرد. بنابراین قشر شنوایی بویژه در تمیز طرحهای فرکانسی و متوالی صوتی اهمیت دارد. انهدام هر دو قشر شنوایی اولیه در انسان حساسیت شخص را برای شنیدن شدیداً کاهش می‌دهد. اما انهدام قشر شنوایی اولیه فقط در یک طرف در انسان به علت ارتباطات متقاطع متعدد از یک طرف با طرف دیگر در مسیر عصبی شنوایی، شنوایی در گوش مقابل را مختصری کاهش می‌دهد اما موجب کوری در گوش نمی‌شود. اما این موضوع روی توانایی شخص برای تعیین محل منبع صوت تأثیر دارد زیرا سیگنالهای مقایسه‌ای در هر دو قشر شنوایی برای این عمل تعیین محل منبع صوت ضروری هستند.

ضایعاتی که در انسان نواحی ارتباطی شنوایی را مبتلا می‌سازند اما اثری روی قشر شنوایی اولیه ندارند توانایی شخص برای شنیدن و تمیز فرکانسهای مختلف صوتی و حتی تفسیر لافل طرحهای ساده صوتی را کاهش نمی‌دهند. اما باید دانست که شخص غالباً قادر نیست معنی صداهای شنیده شده را تفسیر کند. به عنوان مثال، ضایعات بخش خلفی شکنج گیجگاهی فوقانی که ناحیه ورنیکه نامیده می‌شود و بخشی از قشر شنوایی ارتباطی است غالباً تفسیر معانی کلمات را برای شخص غیر ممکن می‌سازد با وجود این که شخص می‌تواند آنها را به طور کاملاً خوب بشنود و می‌تواند حتی آنها را تکرار کند. این اعمال نواحی ارتباطی شنوایی و رابطه آنها با اعمال فکری کلی مغز به تفصیل در فصل ۵۷ شرح داده خواهد شد.

تعیین جهتی که از آن جهت صوت صادر می‌شود

انسان جهت افقی را که از آن جهت صوت صادر می‌شود بوسیله دو مکانیسم اصلی تعیین می‌کند: (۱) بوسیله تأخیر زمانی بین ورود صوت به یک گوش و ورود صوت به گوش مقابل و (۲) بوسیله اختلاف بین شدت صوت در دو گوش. مکانیسم اول بهتر از همه برای فرکانسهای پایتتر از ۳۰۰۰ سیکل در ثانیه عمل می‌کند و مکانیسم شدت بهتر از همه در فرکانسهای بالاتر عمل می‌کند زیرا سر، در این فرکانسها به عنوان یک مانع صوتی عمل می‌کند. مکانیسم تأخیر زمانی، جهت صوت را دقیقتر از مکانیسم اختلاف شدت تمیز می‌دهد زیرا مکانیسم تأخیر زمانی بستگی به عوامل خارجی نداشته بلکه فقط بستگی به فاصله دقیق زمانی بین دو سیگنال شنوایی دارد. هرگاه شخص مستقیماً در حال نگاه کردن به سوی منبع صوت باشد صوت دقیقاً در یک لحظه به هر دو گوش می‌رسد در حالی که اگر گوش راست به منبع صوت نزدیکتر از گوش چپ باشد سیگنالهای صوتی صادره از گوش راست جلوتر از سیگنالهای صادره از گوش چپ وارد مغز می‌شوند. دو مکانیسم بالا نمی‌توانند بگویند که صوت از جلو یا از عقب یا از بالا یا از پایین شخص می‌آید. این تمیز به طور عمده توسط لاله‌های دو گوش به انجام می‌رسد. شکل لاله گوش بسته به هرجهتی که صوت از آن جهت می‌آید کیفیت صدای وارد شده به گوش را تغییر می‌دهد. لاله گوش این کار را با تأکید کردن بر فرکانسهای ویژه صوتی که از جهات مختلف می‌آیند انجام می‌دهد.

مکانیسمهای عصبی برای تشخیص جهت صوت - انهدام قشر شنوایی در دو طرف مغز هم در انسان و هم در حیوانات پست تر موجب فقدان تقریباً کامل توانایی برای تشخیص جهتی که صوت از آن جهت می‌آید می‌شود. مکانیسم برای روند تشخیص جهت صوت در هسته‌های زیتونی فوقانی در تنه مغزی شروع می‌شود با وجود این که برای تفسیر سیگنالها به راه‌های عصبی در تمامی مسیر از این هسته‌ها تا قشر مغز نیاز دارد. معتقدند که این مکانیسم به قرار زیر است: هسته زیتونی فوقانی به دو بخش تقسیم می‌شود: (۱) هسته زیتونی فوقانی میانی و (۲) هسته زیتونی فوقانی جانبی. هسته جانبی با کشف جهتی که صوت از آن جهت می‌آید از روی اختلاف در شدت صوتی که به دو گوش می‌رسد سروکار دارد و ظاهراً این کار را به سادگی با مقایسه دو شدت و ارسال یک سیگنال مناسب به قشر شنوایی برای تخمین جهت به انجام می‌رساند.

هسته زیتونی فوقانی میانی، یک مکانیسم اختصاصی برای کشف تأخیر زمانی بین سیگنالهای صوتی که وارد گوش می‌شوند دارد. این هسته محتوی تعداد زیادی از نورونهایی است که دو دندرت اصلی دارند که یکی به طرف چپ و دیگری به طرف راست گسترش می‌یابد. سیگنال صوتی وارده از گوش راست به دندرت راست و سیگنال صوتی وارده از گوش چپ به دندرت چپ می‌رسد. شدت تحریک هر یک از این نورونها حساسیت بسیار زیادی نسبت به یک تأخیر زمانی خاص بین دو سیگنال ورودی از دو گوش دارد. نورونهای نزدیک به یک لبه هسته به طور حداکثر به یک تأخیر زمانی کوتاه پاسخ می‌دهند در حالی که نورونهای نزدیک به لبه مخالف به یک تأخیر زمانی طولانی پاسخ می‌دهند و نورونهای بین آنها به تأخیرهای زمانی بینابینی پاسخ می‌دهند. به این ترتیب، یک طرح فضایی از تحریک نورونی در هسته زیتونی فوقانی میانی به وجود می‌آید به این صورت که صوتی که مستقیماً از جلوی سر شنیده شود یک دسته از نورونهای زیتونی را به حداکثر تحریک می‌کند و اصواتی که از زوایای مختلف از پهلوها شنیده می‌شوند سایر دسته‌های نورونی را در طرفهای مخالف تحریک می‌کنند. آن گاه این طرح فضایی سیگنالها در تمامی مسیر تا قشر شنوایی انتقال می‌یابد و در آن جا جهت صوت بوسیله محلی از قشر شنوایی که نورونها به میزان حداکثر تحریک می‌شوند تعیین می‌گردد. معتقدند که سیگنالهای تعیین کننده جهت صوت از طریق مسیری انتقال می‌یابند و محلی را در قشر مغز تحریک می‌کنند که از مسیر سیگنالهای مربوط به طرحهای فرکانسی صوت و محل ختم آنها در قشر مغز متفاوت هستند.

این مکانیسم تشخیص جهت صوت یک بار دیگر نشان می‌دهد که چگونه اطلاعات اختصاصی موجود در

سیگنالهای حسی هنگام عبور این سیگنالها از سطوح مختلف فعالیت نورونی تفکیک می‌شود. در مورد شنوایی، کیفیت مربوط به جهت صوت و کیفیت مربوط به فرکانس اصوات در سطح هسته‌های زیتونی فوقانی از یکدیگر مجزا می‌شوند.

سیگنالهای گریز از مرکزی از سیستم عصبی مرکزی به مراکز شنوایی تحتانی

مسیرهای عصبی رتروگراد در تمام سطوح سیستم عصبی مرکزی از قشر شنوایی تا حلزون نشان داده شده‌اند. مسیر نهایی به طور عمده از هسته زیتونی فوقانی به خود سلولهای مؤکدار در اندام کورتی است. این فیبرهای رتروگراد مهار می‌شوند. در واقع، نشان داده شده که تحریک مستقیم نقاط مجزایی از هسته زیتونی فوقانی نواحی ویژه‌ای از اندام کورتی را مهار کرده و حساسیت آنها را نسبت به صوت به میزان ۱۵ تا ۲۰ دسی‌بل کاهش می‌دهد. به آسانی می‌توان دریافت که این موضوع چگونه می‌تواند به شخص اجازه دهد تا توجه خود را روی اصواتی با صفاتی ویژه معطوف سازد در حالی که اصوات با کیفیتهای دیگر را نادیده بگیرد. این موضوع هنگام گوش کردن به صدای یک ساز در یک ارکستر سمفونیک به آسانی نشان داده می‌شود.

اختلالات شنوایی

انواع کری

کری معمولاً به دو نوع تقسیم می‌شود: اول کری ناشی از اختلال حلزون یا عصب شنوایی که معمولاً کری عصبی نامیده می‌شود و دوم کری ناشی از اختلال مکانیسمهای انتقال صوت به داخل حلزون که معمولاً کری هدایتی نامیده می‌شود.

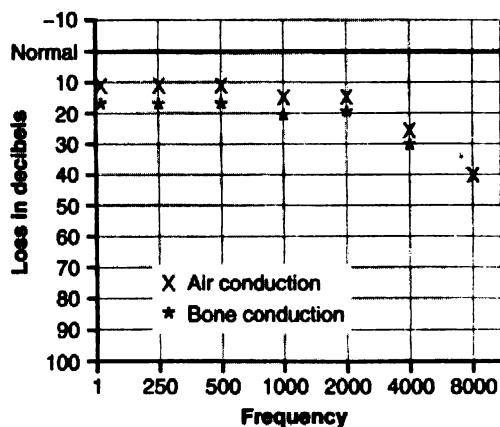
اگر حلزون یا عصب شنوایی به طور کامل منهدم شوند شخص دچار کری دائمی می‌شود. اما در صورتی که حلزون و عصب شنوایی سالم باشند ولی سیستم پرده صماخی - استخوانی منهدم و یا دچار آنکیلوز (ثابت شدن در جای خود بر اثر فیروز یا کلسیفیکاسیون) شده باشد، امواج صوتی کماکان می‌توانند توسط هدایت استخوانی یا یک دستگاه مولد صوت که روی جمجمه قرار داده شود به داخل حلزون هدایت شوند.

اودیومتر - برای تعیین نوع اختلال شنوایی از اودیومتری audiometer استفاده می‌شود. اودیومتر از یک گوشی تشکیل شده که به یک دستگاه الکترونیک مولد ارتعاش متصل می‌گردد که قادر است اصوات خالص را از فرکانسهای کم تا فرکانسهای زیاد تولید کند. دستگاه چنان تنظیم شده که شدت صوت در هر فرکانس برابر با شدتی است که به سختی می‌تواند توسط شخص طبیعی شنیده شود. یک پیچ مدرج برای کنترل شدت وجود دارد که می‌تواند شدت را برای هر صوت به بالا یا پایین شدت صفر افزایش یا کاهش دهد. اگر شدت صوت باید تا ۳۰ دسی‌بل در بالای مقدار طبیعی افزایش داده شود تا قابل شنیدن باشد در این حال گفته می‌شود که شخص به میزان ۳۰ دسی‌بل برای آن صوت خلص کری دارد.

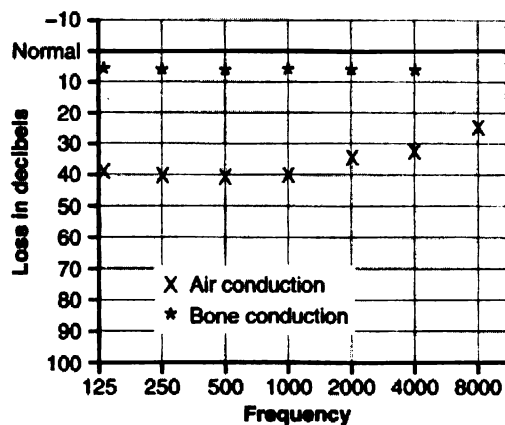
برای آزمایش قدرت شنوایی توسط اودیومتر، حدود ۸ تا ۱۰ صوت در سراسر طیف شنوایی انتخاب شده و فقدان شنوایی برای هر یک از این اصوات به طور جداگانه تعیین می‌گردد. سپس نتایج به دست آمده همان طور که در شکل‌های ۱۲-۵۲ و ۱۳-۵۲ نشان داده شده روی منحنی موسوم به اودیوگرام ثبت می‌گردد که کاهش قدرت شنوایی را برای هر یک از اصوات طیف شنوایی نشان می‌دهد. اودیومتر علاوه بر مجهز بودن به گوشی برای آزمایش هدایت از طریق هوا توسط گوش، مجهز به یک دیافازون الکترونیکی برای آزمایش هدایت استخوانی از طریق زائده ماستوئید به داخل حلزون است.

اودیوگرام درکری عصبی - در کری عصبی (شامل آسیب حلزون، عصب شنوایی یا مدارهای شنوایی سیستم عصبی مرکزی از گوش) شخص دارای کاهش یا فقدان کامل قدرت شنیدن اصوات هم در آزمایش هدایت از راه هوا و هم در آزمایش هدایت استخوانی است. یک اودیوگرام نمودار کری نسبی عصبی در شکل ۱۲-۵۲ نشان داده شده است. در این

شکل ۱۲ - ۵۲ - اودیوگرام نمودار
نوع پیری کری عصبی.



شکل ۱۳ - ۵۲ - اودیوگرام کری
ناشی از اسکروز گوش میانی.



شکل کری به طور عمده برای اصوات با فرکانس زیاد است. این نوع کری می تواند ناشی از آسیب قاعده حلزون باشد. این نوع کری تا حدودی در تقریباً کلیه افراد مسن به وجود می آید.

سایر طرحهای کری عصبی بکرات به شرح زیر به وجود می آیند: (۱) کری برای اصوات با فرکانس پایین ناشی از قرار گرفتن بیش از حد و طولانی مدت در معرض اصوات بسیار بلند (یک گروه راک یا موتور یک هواپیمای جت) زیرا اصوات با فرکانسهای پایین معمولاً بلندتر بوده و برای اندام کورتی بیشتر آسیب رسان هستند، و (۲) کری برای تمام فرکانسها ناشی از حساسیت اندام کورتی به داروها بویژه حساسیت به بعضی از آنتی بیوتیکها از قبیل استرپتومایسین، کانامایسین و کلرآمفنیکل.

اودیوگرام در کری هدایتی گوش میانی - یک نوع شایع کری نوعی است که در نتیجه فیبروز گوش میانی متعاقب عفونت مکرر گوش میانی و یا فیبروز ایجاد شده در بیماری ارثی موسوم به اسکروز گوش otosclerosis به وجود می‌آید. در هر یک از این دو مورد امواج صوتی نمی‌توانند به آسانی از طریق استخوانهای کوچک گوش میانی از پرده صماخ به پنجره بیضی هدایت شوند. شکل ۱۳-۵۲ نمونه اودیوگرام شخص مبتلا به کری گوش میانی از این نوع را نشان می‌دهد. در این مورد هدایت استخوانی عملاً طبیعی است اما هدایت از راه سیستم استخوانهای کوچک گوش میانی در تمام فرکانسها و بویژه در فرکانسهای پایین شدیداً کاهش یافته است. در بعضی موارد کری هدایتی، کف استخوان رکابی به علت رشد استخوان به لبه‌های پنجره بیضی ثابت می‌شود. در این مورد، شخص دچار کری کامل برای هدایت از راه سیستم استخوانهای کوچک گوش میانی می‌شود اما با برداشتن استخوان رکابی و تعویض آن با قطعه کوچکی از تفلون یا فلز که اصوات را از استخوان سندان به پنجره بیضی هدایت می‌کند می‌توان قدرت شنوایی شخص را به حد تقریباً طبیعی بازگرداند.

فصل ۵۳

حسهای شیمیایی چشایی و بویایی

حسهای چشایی و بویایی به ما اجازه می‌دهند که غذاهای نامطلوب یا حتی کشنده را از غذاهای مطبوع و مغذی جدا کنیم. حس بویایی به حیوانات اجازه می‌دهد که نزدیک بودن سایر حیوانات یا حتی یک حیوان انفرادی را در میان حیوانات تشخیص دهند. سرانجام، هر دو حس به طور قوی با اعمال هیجانی و رفتاری ابتدایی سیستم عصبی ما ارتباط دارند. در این فصل ما شرح می‌دهیم که چگونه محرکهای چشایی و بویایی کشف می‌شوند و چگونه به صورت سیگنالهای عصبی که به مغز ارسال می‌شوند در می‌آیند.

حس چشایی

چشایی به طور عمده یک عمل جوانه‌های چشایی در دهان است اما همه تجربه داریم که حس بویایی نیز در درک چشایی سهم به سزایی دارد. علاوه بر آن، بافت غذا که بوسیله حسهای تماسی دهان کشف می‌شود و وجود موادی از قبیل فلفل در غذا که انتهای حسی درد را تحریک می‌کنند تجربه چشایی را به مقدار زیادی تحت تأثیر قرار می‌دهند. اهمیت چشایی در این حقیقت نهفته است که به شخص اجازه می‌دهد تا غذایش را برطبق میل خود و غالباً همچنین برطبق نیازهای متابولیک بافتها برای مواد مغذی ویژه انتخاب کند.

احساسهای اصلی چشایی

هویت تمام مواد شیمیایی اختصاصی که رستورهای چشایی مختلف را تحریک می‌کنند معلوم نیست. با این وجود، مطالعات فیزیولوژی روانی و نوروفیزیولوژی لااقل ۱۳ رستور شیمیایی ممکن یا محتمل را در سلولهای چشایی به شرح زیر شناسایی کرده‌اند: ۲ رستور سدیمی، ۲ رستور پتاسیمی، یک رستور کلری، یک رستور آدنوزینی، یک رستور اینوزینی، ۲ رستور شیرینی، ۲ رستور تلخی، یک رستور گلوتاماتی و یک رستور یون هیدروژن. اما به منظور تجزیه و تحلیل عملی چشایی، تواناییهای رستوری بالا در پنج گروه عمومی موسوم به احساسهای اصلی یا اولیه چشایی جمع شده‌اند که عبارتند از: ترشی، شوری، شیرینی و تلخی و اوامی umami. شخص می‌تواند عملاً صدها مزه مختلف را درک کند. تصور می‌شود که اینها مجموعه‌ای از احساسهای اولیه هستند به همان روشی که تمام رنگهایی که ما می‌توانیم ببینیم مجموعه‌هایی از سه رنگ اصلی هستند که در فصل ۵۰ شرح داده شد. **مزه ترشی** - مزه ترشی بوسیله اسیدها یعنی توسط غلظت یون هیدروژن به وجود می‌آید و شدت احساس چشایی تقریباً متناسب با لگاریتم غلظت یون هیدروژن است یعنی هرچه اسید قویتر باشد احساس ترشی ناشی از آن

شدیدتر می شود.

مزه شورى - مزه شورى بر اثر نمكهاى يونيزه و به طور عمده توسط غلظت يون سدیم بروز می کند. کیفیت مزه شورى تا حدودى از يك نمك به نمك ديگر تغيير می کند زیرا نمكها علاوه بر مزه شورى موجب بروز احساسهاى چشايى ديگرى نیز می شوند. کاتیونهای نمکها بویژه کاتیونهای سدیمی به طور عمده مسؤول ایجاد مزه شورى هستند اما آنیونها نیز تا حدود کمتری در این عمل سهمی دارند.

مزه شیرینی - مزه شیرینی بوسیله یک دسته واحد از مواد شیمیایی به وجود نمی آید. فهرستی از پاره ای از مواد شیمیایی که موجب بروز مزه شیرینی می شوند شامل قندها، گلیکولها، الکلهای، آلدهیدها، استونها، آمیدها، استرها، بعضی از اسیدهای آمینه، بعضی از پروتئینهای کوچک، اسیدهای سولفونیک، اسیدهای هالوژنه و نمکهای معدنی سرب و برلیوم است. بویژه توجه کنید که قسمت اعظم موادی که موجب احساس مزه شیرینی می شوند مواد شیمیایی آلی هستند. موضوع بویژه جالب آن است که تغییرات مختصر در ساختار شیمیایی از قبیل اضافه کردن یک رادیکال ساده غالباً می تواند یک ماده را از شیرین به تلخ تغییر دهد.

مزه تلخی - مزه تلخی مانند مزه شیرینی در نتیجه یک نوع واحد از مواد شیمیایی به وجود نمی آید بلکه در این جا نیز موادی که موجب بروز مزه تلخی می شوند تقریباً همگی از مواد آلی هستند. دو دسته خاص از مواد هستند که بویژه موجب بروز احساس تلخی می شوند: (۱) مواد آلی با زنجیر دراز که محتوی نیتروژن هستند و (۲) آلکالوئیدها. آلکالوئیدها شامل داروهای زیادى از قبیل کینین، کافئین، استرکینین و نیکوتین هستند که در پزشکی مصرف می شوند. برخی از مواد در ابتدا مزه شیرین دارند اما بعداً یک مزه تلخی ایجاد می کنند. این موضوع در مورد ساخارین صدق می کند که آن را برای عده ای از مردم نامطلوب می سازد.

مزه تلخی بویژه با شدتهای زیاد معمولاً موجب می شود که انسان یا حیوان از خوردن غذا خودداری کند. بدون شک این موضوع یک عمل مهم احساس مزه تلخی است زیرا بسیاری از سموم کشنده که در گیاهان سمی یافت می شوند از دسته آلکالوئیدها هستند و این مواد عملاً همگی موجب احساس تلخی شدید و به دنبال آن رد کردن غذا می شوند.

مزه اومامی - اومامی یک واژه ژاپنی (به معنی لذیذ) است که نمودار یک مزه خوش آیند است که از نظر کیفی با ترشی، شورى، شیرینی یا تلخی تفاوت دارد. اومامی مزه غالب در غذاهای محتوی L-گلوتامات از قبیل عصاره های گوشت و پنیرهای تخمیری کهنه است و تعدادی از فیزیولوژیستها آن را به عنوان یک گروه پنجم جداگانه محرکهای چشایی اولیه در نظر می گیرند.

یک رسپتور چشایی برای L-گلوتامات ممکن است با یکی از رسپتورهای گلوتامات که در سیناپسهای عصبی مغز نیز وجود دارند ارتباط داشته باشد. اما مکانیسمهای مولکولی دقیق مسؤول مزه اومامی هنوز روشن نشده اند.

آستانه چشایی

آستانه تحریک حس ترشی توسط اسیدکلریدریک به طور متوسط 0.0009 نرمال، آستانه تحریک حس شورى توسط کلرورسدیم 0.01 M، آستانه تحریک برای حس شیرینی توسط سوکروز 0.01 M و آستانه تحریک برای حس تلخی توسط کینین 0.00008 M است. بویژه توجه کنید که حس تلخی چقدر حساستر از بقیه مزه ها است و این موضوع قابل پیش بینی است زیرا این احساس یک عمل حفاظتی مهم بر ضد سموم خطرناک در غذا دارد. جدول ۱-۵۳ اندیسهای چشایی نسبی (معکوس آستانه های چشایی) مواد مختلف را نشان می دهد. در این جدول شدت چهار احساس چشایی اصلی به ترتیب نسبت به شدت احساس چشایی اسیدکلریدریک، کینین، سوکروز و کلرورسدیم که هر کدام با اندیس چشایی یک در نظر گرفته شده اند آورده شده است.

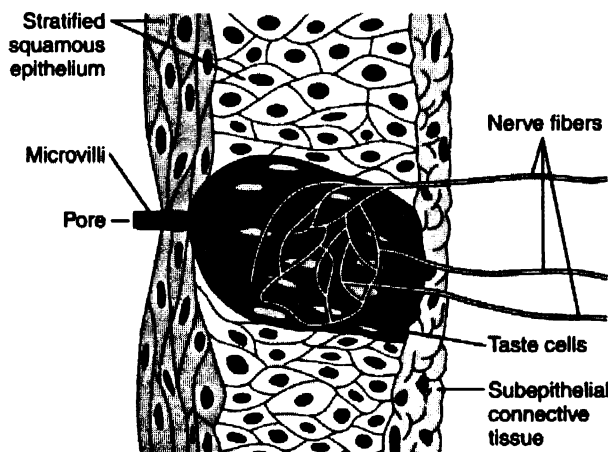
جدول ۱ - ۵۳ - اندیسه‌های نسبی چشایی نسبی مواد مختلف

مواد ترش	اندیس	مواد شیرین	اندیس
اسیدکلریدریک	۱	سوکروز	۱
اسیدفرمیک	۱/۱	۱- پروپوکسی ۲- آمینو -	
اسیدکلراستیک	۰/۹۰	۴- نیتروبنزن	۵۰۰۰
اسیداستیل لاکتیک	۰/۸۵	ساخارین	۶۷۵
اسیدلاکتیک	۰/۸۵	کلروفرم	۴۰
اسیدتارتاریک	۰/۷	فروکتوز	۱/۷
اسیدمالیک	۰/۶	آلانین	۱/۳
تارترات اسیدپتاسیم	۰/۵۸	گلوکز	۰/۸
اسیداستیک	۰/۵۵	مالتوز	۰/۴۵
اسیدسیتریک	۰/۴۶	گالاکتوز	۰/۳۲
اسیدکربنیک	۰/۰۶	لاکتوز	۰/۳
مواد تلخ	اندیس	مواد شور	اندیس
کینین	۱	کلور سدیم	۱
بروسین	۱۱	فلوئورورسدیم	۲
استریکین	۳/۱	کلورکلسیم	۱
نیکوتین	۱/۳	برومورسدیم	۰/۴
فنیل تیوره	۰/۹	یدورسدیم	۰/۳۵
کافئین	۰/۴	کلورلیتیوم	۰/۴
وراترین	۰/۲	کلورآمونیم	۲/۵
پیلوکارپین	۰/۱۶	کلورپتاسیم	۰/۶
آتروپین	۰/۱۳		
کوکائین	۰/۰۲		
مرفین	۰/۰۲		

کوری چشایی - بعضی از مردم برای بعضی از مواد و بویژه برای انواع مختلف ترکیبات تیوره کوری چشایی دارند. ماده‌ای که روانشناسان به طور معمول برای نشان دادن کوری چشایی به کار می‌برند فنیل تیوکاربامید است که تقریباً ۱۵ تا ۳۰ درصد مردم نسبت به آن کوری چشایی دارند. رقم دقیق این نسبت درصد بستگی به روش آزمایش و غلظت ماده دارد.

جوانه‌های چشایی و عمل آنها

شکل ۱-۵۳ یک جوانه چشایی taste bud را نشان می‌دهد که قطر آن حدود یک سی‌ام میلیمتر و طول آن حدود یک شانزدهم میلیمتر است. جوانه چشایی از حدود ۵۰ سلول اپتلیال تغییر شکل یافته درست شده که برخی از آنها سلولهای نگاهدارنده sustentacular و بقیه سلولهای چشایی هستند. سلولهای چشایی به طور مداوم بوسیله تقسیم میتوزی سلولهای



شکل ۱ - ۵۳ - جوانه چشایی.

اپیتلیال اطراف تعویض می‌شوند به طوری که برخی از آنها سلولهای جوان و برخی دیگر سلولهای بالغ هستند که به سوی مرکز جوانه چشایی قرار دارند و بزودی درهم شکسته و از بین می‌روند. دوران زندگی هر سلول چشایی حدود ده روز در حیوانات پست است اما در مورد انسان معلوم نیست.

نوکهای خارجی سلولهای چشایی در اطراف یک منفذ چشایی taste pore بسیار کوچک قرار گرفته‌اند که در شکل ۱-۵۳ نشان داده شده است. از نوک هر سلول چشایی چندین پرز فوق‌العاده کوچک یا مژکهای چشایی به سوی خارج به داخل منفذ چشایی برآمدگی پیدا کرده و به حفره دهان نزدیک می‌شوند. این پرزهای کوچک سطح گیرنده برای چشایی را به وجود می‌آورند.

در لایه‌ای جسم سلولهای چشایی توریته انتهایی منشعبی از فیبرهای عصبی چشایی قرار گرفته که توسط سلولهای گیرنده چشایی تحریک می‌شوند. بعضی از این فیبرها به داخل چینهای غشای سلولهای چشایی فرو می‌روند. وزیکولهای متعددی در زیر غشاء در نزدیکی فیبرهای عصبی تشکیل می‌شوند. معتقدند که این وزیکولها محتوی یک ماده میانی عصبی هستند که از طریق غشای سلولی آزاد می‌شود تا انتهای فیبرهای عصبی را در پاسخ به تحریک چشایی تحریک کند.

محل جوانه‌های چشایی - جوانه‌های چشایی روی سه نوع از پرزهای زبان به شرح زیر یافت می‌شوند: (۱) تعداد زیادی از جوانه‌های چشایی روی دیواره فرورفتگیهای اطراف پرزهای پیاله‌ای شکل که خط V را در سطح خلفی زبان تشکیل می‌دهند قرار گرفته‌اند. (۲) تعداد متوسطی از جوانه‌های چشایی روی پرزهای قارچی شکل که در سطح قدامی مسطح زبان وجود دارند یافت می‌شوند. (۳) تعداد متوسطی از جوانه‌های چشایی نیز روی پرزهای برگری شکل قرار گرفته‌اند که در چینهای موجود در طول سطوح جانبی زبان واقع شده‌اند. تعداد دیگری از جوانه‌های چشایی روی سقف دهان و معدودی نیز روی ستونهای لوزه، اپیگلوت و حتی ابتدای مری قرار گرفته‌اند. اشخاص بالغ در حدود سه هزار تا ده هزار جوانه چشایی دارند و تعداد آنها در کودکان اندکی بیشتر است. بعد از سن ۴۵ سالگی تعداد زیادی از جوانه‌های چشایی از بین می‌روند و موجب می‌شوند که احساس چشایی به تدریج در سنین پیری ضعیفتر شود.

اختصاصی بودن جوانه‌های چشایی برای محرکهای چشایی اصلی - بررسی جوانه‌های چشایی انفرادی توسط میکروالکتروود نشان داده‌اند که هر جوانه چشایی معمولاً به فقط یکی از پنج استیمولوسهای چشایی اولیه در هنگامی که غلظت ماده مورد آزمایش چشایی کم است پاسخ می‌دهد. اما در غلظت زیاد بیشتر جوانه‌ها می‌توانند توسط دو یا

بیشتر استیمولوس چشایی اولیه و نیز توسط چند استیمولوس چشایی دیگر که در گروه‌های چشایی اولیه نمی‌گنجند تحریک شوند.

مکانیسم تحریک جوانه‌های چشایی

پتانسیل گیرنده - غشای سلول چشایی مانند غشای سایر سلولهای گیرنده حسی دارای بار منفی در داخل غشاء نسبت به خارج غشاء است. مالیدن یک ماده مولد مزه به مژکهای چشایی موجب از دست رفتن نسبی این پتانسیل منفی می‌شود یعنی سلول چشایی دپولاریزه می‌شود. این کاهش پتانسیل در یک محدوده وسیع تقریباً متناسب با لگاریتم غلظت ماده محرک است. این تغییر در پتانسیل الکتریکی سلول چشایی موسوم به پتانسیل گیرنده چشایی است. مکانیسمی که توسط آن بیشتر مواد محرک با پرزهای چشایی وارد واکنش می‌شوند تا موجب تولید پتانسیل گیرنده شوند توسط چسبیدن مواد شیمیایی مولد مزه به مولکولهای پروتئینی گیرنده است که روی سطح خارجی سلول گیرنده چشایی در نزدیکی پرز چشایی قرار گرفته‌اند یا از طریق غشای پرز به طرف خارج برآمدگی پیدا می‌کنند. این امر به نوبه خود کانالهای یونی را باز می‌کند و به یونهای دارای بار مثبت سدیم اجازه می‌دهد تا وارد سلول شده و نگرانیته طبیعی سلول را دپولاریزه کنند. آن گاه خود ماده شیمیایی به تدریج توسط بزاق از روی مژکهای چشایی شسته شده و به این ترتیب عامل محرک حذف می‌گردد.

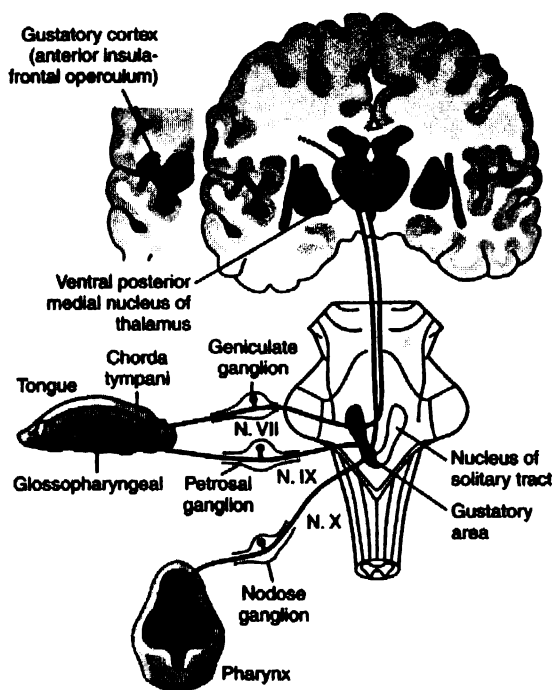
نوع پروتئین گیرنده در هر سلول چشایی نوع مزه‌ای را که درک خواهد شد تعیین می‌کند. در مورد یونهای سدیم و یونهای هیدروژن که به ترتیب موجب بروز احساسهای شوری و ترشی می‌شوند پروتئینهای گیرنده کانالهای یونی ویژه‌ای را در غشای رأسی سلولهای چشایی باز می‌کنند و از این راه رستپورها را فعال می‌سازند. اما در مورد احساسهای شیرینی و تلخی، بخشهایی از مولکولهای پروتئین گیرنده که از طریق غشاءهای رأسی به طرف خارج برآمدگی دارند مواد میانجی پیک دوم را در داخل سلول فعال می‌کنند و این پیکهای دوم موجب تغییرات شیمیایی داخل سلولی می‌شوند که باعث بروز سیگنالهای چشایی می‌گردند.

تولید ایمپالسهای عصبی توسط جوانه چشایی - هنگامی که استیمولوس چشایی روی جوانه چشایی مالیده می‌شود در ابتدا فرکانس تخلیه فیبرهای عصبی از جوانه‌های چشایی در جزء کوچکی از یک ثانیه تا یک قله بالا می‌رود اما سپس در ظرف چند ثانیه بعد به سطح پایدار پایبتری تا زمانی که استیمولوس چشایی ادامه دارد تطابق می‌کند. به این ترتیب، یک سیگنال فوری قوی بوسیله عصب چشایی انتقال می‌یابد و سپس یک سیگنال مداوم ضعیفتر تا زمانی که جوانه چشایی در معرض استیمولوس چشایی قرار داشته باشد انتقال می‌یابد.

انتقال سیگنالهای چشایی به داخل سیستم عصبی مرکزی

شکل ۲-۵ مسیرهای نورونی برای انتقال سیگنالهای چشایی از زبان و ناحیه حلق به داخل سیستم عصبی مرکزی را نشان می‌دهد. ایمپالسهای چشایی مربوط به دو سوم قدامی زبان ابتدا وارد عصب زبانی و سپس از طریق طناب صماخی وارد عصب صورتی و سرانجام وارد دسته منزوی در تنه مغزی می‌شوند. احساسهای چشایی از پرزهای پپاله‌ای شکل موجود روی عقب زبان و سایر نواحی خلفی دهان و گلو نیز از طریق عصب زبانی حلقی در سطح اندکی خلفیتر وارد دسته منزوی می‌شوند. سرانجام، معدودی از سیگنالهای چشایی از قاعده زبان و بخشهای دیگر ناحیه حلق از طریق عصب واگ به داخل دسته منزوی انتقال می‌یابند.

کلیه فیبرهای چشایی در بخش خلفی تنه مغزی در هسته‌های دسته منزوی سیناپس می‌دهند. این هسته‌ها نورونهای درجه دوم را به ناحیه کوچکی از هسته‌های میانی خلفی شکمی تالاموس می‌فرستند که اندکی در داخل محل ختم نواحی



شکل ۲ - ۵۳ - انتقال ایمپالسه‌های
چشایی به سیستم عصبی مرکزی.

صورتی سیستم ستون خلفی - لمنیسکوس میانی واقع شده است. نورونهای درجه سوم از تالاموس به نوک تحتانی شکنج خلف مرکزی در قشر آهیانه در محلی که به داخل عمق شیار سیلویوس پیچ می‌خورد و نیز به داخل ناحیه اوپیکولی - جزیره‌ای مجاور انتقال می‌یابند. این ناحیه اندکی به طور جانبی، شکمی و فوقانی نسبت به ناحیه مربوط به سیگنالهای تماسی زبان در ناحیه پیکری قرار دارد. از این توصیف مسیرهای عصبی چشایی بلافاصله آشکار می‌شود که این مسیرها به طور تنگاتنگی موازی با مسیرهای حسی پیکری از زبان سیر می‌کنند.

رفلکسهای چشایی در تنه مغزی جمع‌بندی می‌شوند - تعداد زیادی از سیگنالهای چشایی از دسته منزوی در داخل خود تنه مغزی مستقیماً به داخل هسته‌های بزاقي فوقانی و تحتانی انتقال می‌یابند و این هسته‌ها سیگنالها را به غدد بزاقي زیرفکی، زیرزبانی و بناگوشی ارسال کرده و به کنترل ترشح بزاق در ضمن خوردن و هضم غذا کمک می‌کنند.

آدآپتاسیون سریع به مزه‌ها - همه با این حقیقت آشنا هستند که احساسهای چشایی به سرعت آدآپتاسیون پیدا می‌کنند و غالباً در ظرف حدود یک دقیقه تحریک مداوم به آدآپتاسیون تقریباً کامل می‌رسند. با این وجود براساس مطالعات الکتروفیزیولوژیک فیبرهای عصبی چشایی روشن شده که خود جوانه‌های چشایی معمولاً مسؤول حدود نصف آدآپتاسیون، بیشتر نیستند. بنابراین، درجه شدید آدآپتاسیون که در احساس چشایی به وجود می‌آید تقریباً به طور یقین در خود سیستم عصبی به وجود می‌آید اگرچه مکانیسم و محل تولید این آدآپتاسیون شناخته نشده است. به هر حال، این مکانیسمی است که با مکانیسم بیشتر سیستمهای حسی دیگر که به طور تقریباً کامل در رسپتورها آدآپتاسیون می‌کنند تفاوت دارد.

ترجیح طعمها و کنترل رژیم

ترجیح طعم صرفاً به این معنی است که حیوان بعضی از غذاها را به غذاهای دیگر ترجیح می‌دهد و به طور اوتوماتیک از این امر برای کمک به کنترل نوع رژیمی که می‌خورد استفاده می‌کند. علاوه بر آن، ترجیح طعمها غالباً برطبق نیاز بدن حیوان به بعضی از مواد ویژه تغییر می‌کند.

تجربیات زیر این توانایی حیوانات برای انتخاب غذا بر طبق نیازهای بدنشان را نشان می‌دهند. اولاً، حیواناتی که غدد فوق کلیوی آنها از بدن خارج شده و دچار کمبود نمک شده‌اند به طور اوتوماتیک آب آشامیدنی محتوی غلظت زیادی از کلرور سدیم را به آب خالص ترجیح می‌دهند و این امر در بسیاری از موارد برای رفع نیازهای بدن به نمک و جلوگیری از مرگ براثر از بین رفتن نمک بدن کفایت می‌کند. ثانیاً حیوانی که مقدار زیادی انسولین به آن تزریق شده باشد دچار کاهش قندخون می‌گردد و به طور اوتوماتیک از میان نمونه‌های متعدد شیرینترین غذا را انتخاب می‌کند. ثالثاً، حیواناتی که غدد پاراتیروئید آنها از بدن خارج شده و دچار کمبود کلسیم شده‌اند به طور اوتوماتیک آب آشامیدنی با غلظت زیاد کلرورکلسیم را انتخاب می‌کنند.

همین پدیده‌ها نیز در موارد زیادی از زندگی روزمره مشاهده می‌شوند. به عنوان مثال، صخره‌های نمکی بیابان، حیوانات را از اطراف و اکناف دور به خود جلب می‌کنند. همچنین انسان نیز غذاهایی را که دارای طعم ناخوشایند باشند قبول نمی‌کند و این امر به طور یقین در بسیاری از موارد بدن ما را در برابر مواد نامطلوب حفاظت می‌کند.

پدیده ترجیح طعم تقریباً به طور یقین ناشی از مکانیسمی است که در سیستم عصبی مرکزی قرار گرفته و مربوط به مکانیسمی در خود رسپتورهای چشایی نیست اگرچه این موضوع نیز صحت دارد که رسپتورها غالباً نسبت به ماده غذایی مورد نیاز واقعاً حساس می‌شوند. یک دلیل مهم برای این اعتقاد که ترجیح طعم به طور عمده یک پدیده سیستم عصبی مرکزی است آن است که تجربیات قبلی در مورد طعمهای خوشایند یا ناخوشایند، نقش عمده‌ای در تعیین ترجیح طعمهای مختلف شخص بازی می‌کنند. به عنوان مثال، اگر شخصی بلافاصله پس از خوردن یک نوع غذای خاص بیمار شود معمولاً بعد از آن یک ترجیح طعم منفی یا تنفر طعم برای آن نوع غذا پیدا می‌کند. همین اثر را می‌توان در حیوانات نشان داد.

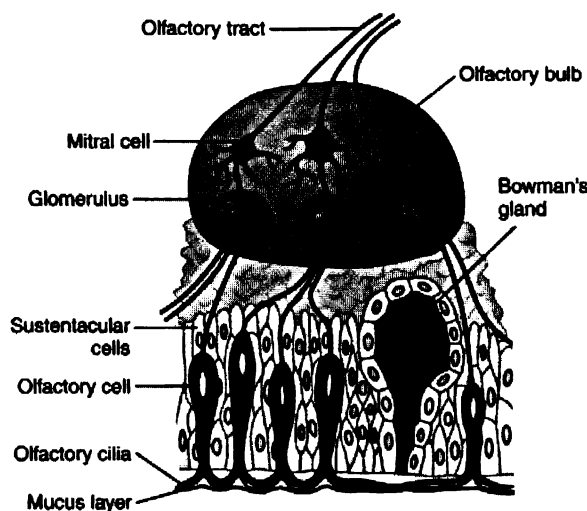
حس بویایی

بویایی ناشناخته‌ترین حسها است. این امر قسمتی ناشی از این حقیقت است که حس بویایی یک پدیده ذهنی است که به آسانی در حیوانات پست قابل بررسی نیست. یک مسئله بازم پیچیده‌تر کننده آن است که حس بویایی در انسان در مقایسه با حس بویایی در بعضی از حیوانات پست تکامل ناچیزی پیدا کرده است.

غشای بویایی

غشای بویایی که بافت‌شناسی آن در شکل ۳-۵۳ نشان داده شده در قسمت فوقانی هر حفره بینی قرار گرفته است. غشای بویایی در طرف داخل اندکی روی سطح تیغه بینی و در طرف خارج روی زائده صدفی فوقانی و حتی روی قسمت کوچکی از سطح فوقانی زائده صدفی میانی گسترش می‌یابد. غشای بویایی در هر حفره بینی دارای سطحی به مساحت تقریبی ۲/۴ سانتیمتر مربع است.

سلولهای بویایی - سلولهای گیرنده برای احساس بویایی سلولهای بویایی Olfactory cells هستند که در واقع سلولهای عصبی دوقطبی هستند که در اصل از خود سیستم عصبی مرکزی مشتق شده‌اند. حدود صد میلیون از این سلولها در اپیتلیوم بویایی مطابق شکل ۳-۵۳ در لایه سلولهای محافظ قرار گرفته‌اند. انتهای مخاطی سلول بویایی تکه‌ای



شکل ۳- ۵۳ - سازمان غشای
بویایی و پیاز بویایی و اتصالات آن به
راه عصبی بویایی.

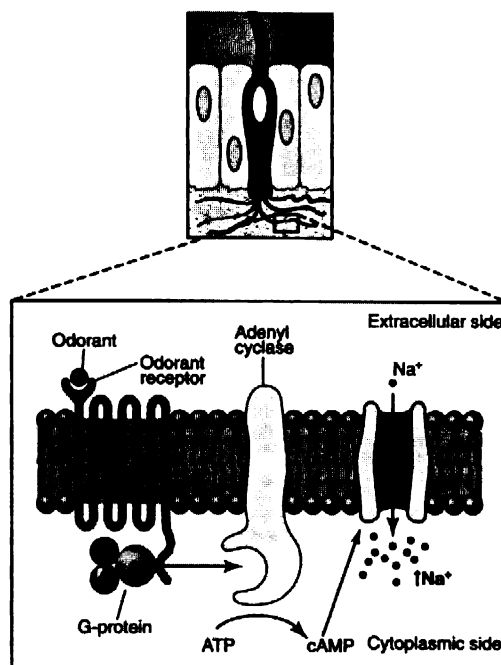
تشکیل می‌دهد که تعداد ۴ تا ۲۵ مژک بویایی به قطر $0/3$ میکرومتر و به طول تا 200 میکرومتر از آن به داخل موکوس مفروش کننده سطح داخلی حفره بینی برجستگی پیدا می‌کنند. این مژکهای بویایی برآمده، تورینت متراکمی را در موکوس تشکیل می‌دهند و این مژکها هستند که به بوهای موجود در هوا واکنش نشان داده و سپس به ترتیبی که بعداً شرح داده خواهد شد سلولهای بویایی را تحریک می‌کنند. در میان سلولهای بویایی در غشای بویایی تعداد زیادی غدد کوچک بومن Bowman قرار گرفته‌اند که موکوس را روی سطح غشای بویایی ترشح می‌کنند.

تحریک سلولهای بویایی

مکانیسم تحریک سلولهای بویایی - بخشی از هر سلول بویایی که به استیمولوسهای شیمیایی بویایی پاسخ می‌دهد مژکها است. ماده بودار هنگام تماس با سطح غشای بویایی، ابتدا به داخل موکوس که روی مژکها را پوشانده است انتشار می‌یابد و سپس به پروتئینهای گیرنده در غشای هر مژک متصل می‌شود. (شکل ۴-۵۳) هر پروتئین رسپتور یک مولکول دراز است که هفت بار از غشاء عبور می‌کند و به طرف داخل و خارج تا می‌خورد. ماده بودار به بخشی از گیرنده که به طرف خارج تا می‌خورد متصل می‌شود. داخل رسپتور تا خورده با یک پروتئین موسوم به G- پروتئین مزدوج می‌شود که خود مجموعه‌ای از سه زیر واحد است. پس از تحریک شدن پروتئین رسپتور، یک زیر واحد آلفا از G- پروتئین جدا می‌شود و بلافاصله آنزیم آدنیلیل سیکلازی را که به سطح داخلی غشای مژکی در نزدیکی جسم سلول گیرنده چسبیده فعال می‌کند. آدنیلیل سیکلاز فعال شده به نوبه خود تعداد زیادی از مولکولهای آدنوزین تری فسفات داخل سلولی را به آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) تبدیل می‌کند. سرانجام، این cAMP یک پروتئین غشایی نزدیک دیگر را که یک کانال یونی دریچه‌دار سدیمی است فعال می‌کند که به تعداد زیادی از یونهای سدیم اجازه می‌دهد تا از طریق غشاء به داخل سیتوپلاسم سلول گیرنده بریزند. یونهای سدیم پتانسیل الکتریکی در داخل غشای سلول را در جهت مثبت افزایش می‌دهند و به این ترتیب نوریون بویایی را فعال کرده و پتانسیلهای عمل را از طریق یک عصب بویایی به داخل سیستم عصبی مرکزی انتقال می‌دهند.

اهمیت این مکانیسم برای فعال کردن اعصاب بویایی این است که اثر تحریکی حتی ضعیفترین ماده بودار را به مقدار

شکل ۴ - ۵۳ - خلاصه تولید سیگنال بویایی. چسبیدن ماده بودار به پروتئین رسیپتور مزدوج شده با پروتئین G موجب فعال شدن آدنیلات سیکلاز می‌گردد که آدنوزین تری فسفات (ATP) را به آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) تبدیل می‌کند. آدنوزین مونوفسفات حلقوی یک کانال سدیمی دریچه‌دار را فعال می‌کند که جریان ورودی سدیم را افزایش می‌دهد و سلول را دپولاریزه می‌کند و نورون بویایی را تحریک می‌کند و پتانسیل‌های عمل را به سیستم عصبی مرکزی انتقال می‌دهد.



زیادی تقویت می‌کند. به طور خلاصه: (۱) فعال شدن رسیپتور توسط ماده بودار کمپلکس G-پروتئین را فعال می‌کند. (۲) این عمل به نوبه خود مولکول‌های متعددی از آدنیلیل سیکلاز را در داخل غشای سلول بویایی فعال می‌کند که به نوبه خود (۳) موجب تشکیل مولکول‌های چندین برابر بیشتری از cAMP می‌شود. سرانجام (۴) cAMP کانال‌های یونی سدیمی باز هم بیشتری را باز می‌کند. بنابراین، حتی ناچیزترین غلظت یک ماده بودار ویژه موجب شروع یک اثر افزایش یابنده متوالی می‌شود که تعداد فوق‌العاده زیادی از کانال‌های سدیم را باز می‌کند. این موضوع حساسیت عالی نورون‌های بویایی نسبت به حتی مختصرترین مقدار ماده بودار را توجیه می‌کند.

علاوه بر مکانیسم شیمیایی پایه که توسط آن سلول‌های بویایی تحریک می‌شوند، چندین عامل فیزیولوژیک روی درجه تحریک تأثیر دارند. اولاً، فقط مواد فرّاری که می‌توانند به داخل حفره‌های بینی بالا کشیده شوند می‌توانند بو شوند. ثانیاً، ماده تحریک کننده باید لااقل مختصری محلول در آب باشد به طوری که بتواند از موکوس عبور کرده به سلول‌های بویایی برسد. ثالثاً، محلول بودن لااقل مختصری در چربی نیز کمک می‌کند شاید به این علت که اجزای لیپیدی غشای مژک سد ضعیفی در برابر مواد بودار نامحلول در چربی ایجاد می‌کنند.

پتانسیل‌های غشاء و پتانسیل‌های عمل در سلول‌های بویایی - پتانسیل غشای داخل سلول‌های بویایی تحریک نشده آن طوری که توسط میکروالکترودها تعیین شده به طور متوسط حدود ۵۵- میلی‌ولت است. در این پتانسیل، قسمت اعظم سلول‌ها پتانسیل‌های عمل مداوم با فرکانس بسیار پایین تولید می‌کنند که فرکانس آنها از یکی در هر ۲۰ ثانیه تا ۲ تا ۳ عدد در ثانیه متغیر است.

قسمت اعظم مواد بودار موجب دپولاریزاسیون غشای سلول بویایی شده و پتانسیل منفی در سلول بویایی را از ۵۵- میلی‌ولت به پایینی ۳۰- میلی‌ولت یا حتی کمتر کاهش می‌دهند یعنی ولتاژ را در جهت مثبت تغییر می‌دهند. همراه با این عمل، تعداد پتانسیل‌های عمل تا ۲۰ تا ۳۰ در ثانیه افزایش می‌یابد که فرکانس زیادی برای فیبرهای عصبی بویایی بسیار نازک به شمار می‌رود.

فرکانس ایمپالسه‌های عصب بویایی در یک محدوده وسیع تقریباً متناسب با لگاریتم شدت محرک تغییر می‌کند و این موضوع نشان می‌دهد که گیرنده‌های بویایی از همان اصول تبدیل مشابه سایر گیرنده‌های حسی پیروی می‌کنند.

آدپتاسیون - گیرنده‌های بویایی در ظرف حدود یک ثانیه بعد از تحریک، به میزان تقریباً ۵۰ درصد آدپتاسیون پیدا می‌کنند و از آن به بعد بسیار کم و بسیار آهسته آدپتاسیون پیدا می‌کنند. با این وجود همگی ما از روی تجربیات شخصی خود می‌دانیم که احساس‌های بویایی در ظرف حدود یک دقیقه بعد از ورود به یک محیط بسیار پربو، تقریباً تا حد خاموشی آدپتاسیون پیدا می‌کنند. چون این آدپتاسیون روانی بسیار بیشتر از درجه آدپتاسیون خود گیرنده‌ها است لذا تقریباً به طور یقین قسمت اعظم این آدپتاسیون در سیستم عصبی مرکزی به انجام می‌رسد که به نظر می‌رسد در مورد آدپتاسیون احساس‌های چشایی نیز صادق باشد.

مکانیسم نورونی فرضی این آدپتاسیون به شرح زیر است: تعداد زیادی از فیبرهای عصبی مرکز گریز از نواحی بویایی مغز در جهت معکوس در طول عصب بویایی سیر کرده و روی سلول‌های مهاری ویژه‌ای موسوم به سلول‌های گرانولی در پیاز بویایی ختم می‌شوند. چنین فرض می‌شود که بعد از شروع یک استیمولوس بویایی، سیستم عصبی مرکزی به تدریج یک مهار فیدبکی قوی برای جلوگیری از رله شدن سیگنال‌های بویایی از پیاز بویایی تولید می‌کند.

جستجو برای احساس‌های اصلی بویایی

در سال‌های گذشته بیشتر فیزیولوژیست‌ها معتقد شده بودند که احساس‌های بویایی متعددی توسط معدودی احساس‌های اصلی مجزا ایجاد می‌شوند به همان روشی که بینایی و چشایی توسط معدودی احساس‌های منتخب ایجاد می‌شوند. برپایه مطالعات الکتروفیزیولوژیک، یک کوشش برای تقسیم‌بندی این احساس‌ها به قرار زیر بود:

۱- بوی کافوری camphoraceous

۲- بوی مشک musky

۳- بوی گل floral

۴- بوی نعنا pepperminty

۵- بوی اتر ethereal

۶- بوی تند pungent

۷- بوی متعفن putrid

یقین است که این لیست نمودار احساس‌های اصلی واقعی نیست. نشانه‌های متعددی در سال‌های اخیر منجمله بررسی‌های اختصاصی ژن‌هایی که دارای رمز ژنتیک پروتئین‌های گیرنده هستند پیشنهاد می‌کنند که لااقل ۱۰۰ احساس اصلی بویایی وجود داشته باشند - که در تضاد بارز با فقط سه احساس اصلی رنگ که توسط چشم تشخیص داده می‌شود یا فقط ۴ یا ۵ احساس اصلی چشایی که توسط زبان تشخیص داده می‌شود است. تأیید بیشتر برای وجود تعداد زیاد احساس‌های اصلی بویایی این است که افرادی یافت شده‌اند که کوری بویایی برای مواد انفرادی دارند: این قبیل کوری‌های انفرادی بو برای بیش از ۵۰ ماده شناسایی شده‌اند. تصور می‌شود که کوری بویایی برای هر ماده نمودار فقدان پروتئین گیرنده مناسب در سلول‌های

بویایی برای آن ماده ویژه است.

ماهیت عاطفی بویایی - بویایی حتی بیشتر از چشایی دارای صفات عاطفی خوشایندی و ناخوشایندی است. به این علت، بویایی احتمالاً در انتخاب غذا حتی مهمتر از چشایی است. در واقع، شخصی که قبلاً غذایی خورده که با مزاجش سازگار نبوده است، غالباً حتی بر اثر بوی همان نوع غذا برای بار دوم دچار تهوع می‌شود. از طرف دیگر، عطر با کیفیت دلخواه می‌تواند موجب برانگیختن هیجانات در انسان شود. علاوه بر آن، در برخی از حیوانات پست، بوها عامل تحریک کننده اصلی میل جنسی هستند.

آستانه بویایی - یکی از ویژگیهای اصلی بویایی، مقدار بسیار اندک عامل محرک در هواست که برای ایجاد احساس بویایی مورد نیاز است. به عنوان مثال، بوی ماده متیل مرکپتان هنگامی که فقط به میزان یک بیست و پنج میلیاردیم میلی گرم در هر میلی لیتر هوا وجود داشته باشد قابل تشخیص است. به علت این آستانه پایین، این ماده با گاز معمولی مخلوط می‌شود تا به گاز بویی بدهد که تا هرگاه گاز از لوله‌ها نشت کند بتوان خروج آن را تشخیص داد.

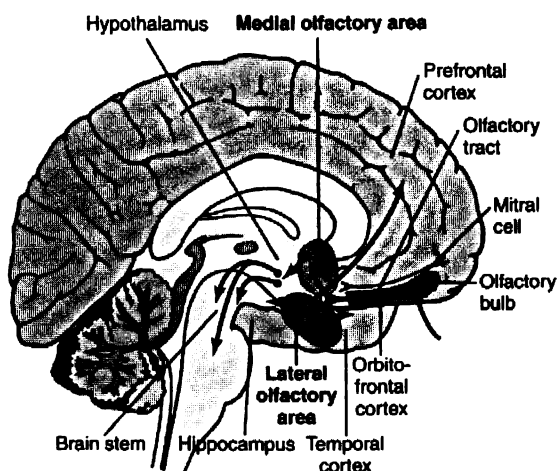
درجات شدت بویایی - اگرچه غلظتهای آستانی موادی که موجب بروز احساس بویایی می‌شوند فوق‌العاده اندک هستند غلظتهایی به میزان ۱۰ تا ۵۰ برابر در بالای آستانه موجب بروز حداکثر شدت بویایی می‌شوند. این موضوع برخلاف بیشتر سیستمهای حسی دیگر بدن است که در آنها محدوده تشخیص شدت فوق‌العاده وسیع است - به عنوان مثال، در مورد چشم ۵۰۰,۰۰۰ به یک و در مورد گوش یک تریلیون به یک. این موضوع را شاید بتوان بوسیله این حقیقت توجیه کرد که بویایی بیشتر با کشف وجود یا فقدان بوها در هوا سروکار دارد تا با کشف مقدار شدت آنها.

انتقال سیگنالهای بویایی به سیستم عصبی مرکزی

قسمتهای بویایی مغز در میان اولین تشکیلات آن به شمار می‌روند که در حیوانات اولیه به وجود آمده‌اند و قسمت زیادی از باقیمانده مغز در اطراف این قسمتهای بویایی ابتدایی رشد و تکامل پیدا کرده است. در واقع، بخشی از مغز که در ابتدا در خدمت بویایی بود بعداً تکامل یافته و به صورت تشکیلات قاعده مغز درآمد که در انسان هیجانات و سایر جنبه‌های رفتار را کنترل می‌کند و این همان سیستمی است که ما سیستم لمبیک می‌نامیم که در فصل ۵۸ شرح داده شده است.

انتقال سیگنالهای بویایی به داخل پیاز بویایی - پیاز بویایی در شکل ۵-۵۳ نشان داده شده است. فیبرهای عصبی بویایی که از پیاز بویایی به طرف عقب سیر می‌کنند عصب جمجمه‌ای I یا راه بویایی نامیده می‌شوند. اما در واقع هم راه بویایی و هم پیاز بویایی یک رشد قدامی بافت مغز از قاعده مغز هستند که یک برآمدگی پیازی شکل موسوم به پیاز بویایی در انتهای خود دارد که روی تیغه غربالی قرار گرفته که حفره مغز را از انتهای فوقانی حفره بینی جدا می‌کند. تیغه غربالی سوراخهای کوچک متعددی دارد که به همان تعداد اعصاب کوچک از غشای بویایی از طریق این سوراخها به طرف بالا سیر کرده و وارد پیاز بویایی که حفره جمجمه می‌شوند. شکل ۳-۵۳ ارتباط نزدیک بین سلولهای بویایی در غشای بویایی و پیاز بویایی را تصویر کرده و آکسونهای کوتاهی را نشان می‌دهد که در ساختارهای کروی شکل متعدد در داخل پیاز بویایی موسوم به گلومرولها ختم می‌شوند. هر پیاز بویایی چندین هزار عدد از این قبیل گلومرولها داشته و هر یک از این گلومرولها محل ختم حدود ۲۵۰۰۰ آکسون از سلولهای بویایی است. هر گلومرول همچنین محل ختم دندریتهای حدود ۲۵ سلول میترا درشت و حدود ۶۰ سلول کلافه‌ای کوچک است که جسم سلولی آنها نیز در پیاز بویایی بالاتر از گلومرولها قرار گرفته‌اند. این سلولها سیناپسهای از سلولهای نورونی بویایی دریافت می‌کنند و سلولهای میترا و کلافه‌ای آکسونها را از طریق راه بویایی ارسال می‌کنند تا سیگنالهای بویایی را به مراکز بالاتر در سیستم عصبی مرکزی انتقال دهند.

تحقیقات پیشنهاد می‌کنند که گلومرولهای مختلف به بوهای مختلف پاسخ می‌دهند. امکان دارد که گلومرولهای ویژه‌ای که تحریک می‌شوند کلید واقعی تجزیه و تحلیل سیگنالهای مختلف بو هستند که به داخل سیستم عصبی مرکزی



شکل ۵-۵۳ - ارتباطات عصبی
سیستم بویایی.

انتقال داده می‌شوند.

مسیرهای بویایی بسیار قدیمی، کمتر قدیمی و جدیدتر به داخل سیستم عصبی مرکزی

راه بویایی در محل اتصال بین مزانسفال و مخ وارد مغز می‌شود و در آن جا همان طور که در شکل ۴-۵۳ نشان داده شده، به دو مسیر تقسیم می‌شود که یکی به طرف داخل به ناحیه بویایی میانی تنه مغزی و دیگری به طرف خارج به ناحیه بویایی جانبی می‌رود. ناحیه بویایی میانی نمودار یک سیستم بویایی بسیار قدیمی است در حالی که ناحیه بویایی جانبی محل ورود (۱) یک سیستم بویایی کمتر قدیمی، و (۲) یک سیستم جدیدتر است.

سیستم بویایی بسیار قدیمی - ناحیه بویایی میانی - ناحیه بویایی میانی متشکل از یک گروه از هسته‌ها است که در بخشهای میان قاعده‌ای مغز در جلوی هیپوتالاموس واقع شده‌اند. نمایانترین این هسته‌ها، هسته‌های تیغه‌ای یا سپتال هستند که هسته‌های خط وسط بوده و سیگنالهای خود را به داخل هیپوتالاموس و سایر قسمتهای ابتدایی سیستم لمبیک مغز تغذیه می‌کنند که ناحیه‌ای از مغز است که بیش از همه با رفتار پایه‌ای (که در فصل ۵۸ شرح داده شده است) سروکار دارد. اهمیت این ناحیه بویایی میانی به بهترین صورت هنگامی درک می‌شود که ببینیم هنگامی که نواحی بویایی جانبی در هر دو طرف مغز برداشته می‌شوند و فقط سیستم بویایی میانی باقی می‌ماند در حیوان چه اتفاقی بروز می‌کند. پاسخ این است که این عمل تأثیری در پاسخهای ابتدایی‌تر به تحریک بویایی از قبیل لیسیدن لبها، ترشح بزاق و سایر پاسخهای تغذیه‌ای ناشی از بوی غذا یا تحریکات هیجانی ابتدایی همراه با بو ندارد. برعکس، برداشتن نواحی بویایی جانبی رفلکسهای شرطی بویایی پیچیده‌تر را از بین می‌برد.

سیستم بویایی کمتر قدیمی - ناحیه بویایی جانبی - ناحیه بویایی جانبی به طور عمده از قشر جلوی پیرفرم و قشر پیرفرم به اضافه بخش قشری هسته‌های آمیگدالوئید تشکیل شده است. از این نواحی، مسیرهای سیگنالی به داخل تقریباً تمام قسمتهای سیستم لمبیک بویژه به داخل قسمتهای تکامل یافته‌تر از قبیل هیپوکامپ می‌روند که به نظر می‌رسد برای یادگیری خوش آمدن یا خوش نیامدن از بعضی از غذاها بسته به تجربیات قبلی با این غذاها بیشترین اهمیت را داشته باشد. به عنوان مثال، معتقدند که این ناحیه بویایی جانبی و ارتباطات متعدد آن با سیستم رفتاری لمبیک است که موجب

می‌شود تا شخص نسبت به غذاهایی که قبلاً موجب تهوع و استفراغ در او شده بودند تنفر مطلق پیدا کند. یک صفت مهم ناحیه بویایی جانبی آن است که مسیرهای سیگنالی متعددی از این ناحیه مستقیماً به داخل یک بخش قدیمتر قشر مغز موسوم به قشر باستانی یا پالئوکورتکس در قسمت قدامی میانی لوب گیجگاهی تغذیه می‌شوند. این تنها ناحیه‌ای از تمامی قشر مغز است که در آن سیگنالهای حسی مستقیماً و بدون این که ابتدا از تالاموس عبور کنند به قشر مغز می‌روند.

مسیر بویایی جدیدتر - یک سیستم بویایی جدیدتر یافت شده که از تالاموس عبور می‌کند و به هسته تالاموسی پشتی میانی می‌رود و از آن جا به ربع جانبی خلفی قشر کاسه چشمی پیشانی می‌رسد. براساس مطالعات در میمون‌ها، این سیستم جدیدتر احتمالاً بویژه به تجزیه و تحلیل خودآگاهانه بو کمک می‌کند.

خلاصه - به این ترتیب به نظر می‌رسد که یک سیستم بویایی بسیار قدیمی وجود دارد که در خدمت رفلکسهای بویایی پایه‌ای است و یک سیستم بویایی کمتر قدیمی وجود دارد که کنترل اوتوماتیک اما تا حدودی قابل یادگیری برای خوردن غذا و تنفر از غذاهای سمی و ناسالم ایجاد می‌کند و سرانجام، یک سیستم جدیدتر وجود دارد که قابل مقایسه با بیشتر سیستمهای حسی قشری دیگر بوده و برای درک خودآگاهانه بویایی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

کنترل گریز از مرکزی فعالیت در پیاز بویایی توسط سیستم عصبی مرکزی - تعداد زیادی از فیبرهای عصبی که از قسمت‌های بویایی خود مغز سرچشمه می‌گیرند در جهت رو به محیط در داخل راه بویایی به سوی پیاز بویایی یعنی به طور گریز از مرکز از مغز به محیط سیر می‌کنند. این فیبرها روی تعداد زیاد سلولهای گرانولی که در میان سلولهای میترا و کلافه‌ای در پیاز بویایی قرار گرفته‌اند ختم می‌شوند. سلولهای گرانولی سیگنالهای مهاریه به سلولهای میترا و کلافه‌ای می‌فرستند. معتقدند که این فیدبک مهاریه به پیاز بویایی ممکن است وسیله‌ای جهت تیز کردن توانایی ویژه شخص برای تمیز یک بو از بوی دیگر باشد.

بخش یازدهم :

سیستم عصبی مرکزی : نوروفیزی اعمال حرکتی و جمع بندی کننده

- ۵۴- اعمال حرکتی نخاع و رفلکسهای نخاعی
- ۵۵- کنترل قشری و تنه مغزی اعمال حرکتی
- ۵۶- سهم مخچه و عقده‌های قاعده‌ای در کنترل کلی حرکت
- ۵۷- قشر مغز، اعمال فکری مغز، و یادگیری و حافظه
- ۵۸- مکانیسمهای رفتاری و هدفدار مغز - سیستم لمبیک و هیپوتالاموس
- ۵۹- حالات فعالیت مغز - خواب، امواج مغزی، صرع، پسیکوزها
- ۶۰- سیستم عصبی خودمختار و مغز فوق کلیوی
- ۶۱- جریان خون مغز، مایع مغزی نخاعی و متابولیسم مغز

فصل ۵۴

اعمال حرکتی نخاع رفلکسهای نخاعی

همان طور که قبلاً مشاهده کردیم اطلاعات حسی در تمام سطوح سیستم عصبی جمع‌بندی می‌شوند یا انتگراسیون پیدا می‌کنند و موجب پاسخهای حرکتی مناسب می‌شوند و این امر با رفلکسهای نسبتاً ساده در نخاع شروع شده و تا پاسخهای باز هم پیچیده‌تر در تنه مغزی گسترش می‌یابد و سرانجام به مغز می‌رسد که در آن جا پیچیده‌ترین پاسخها کنترل می‌شوند.

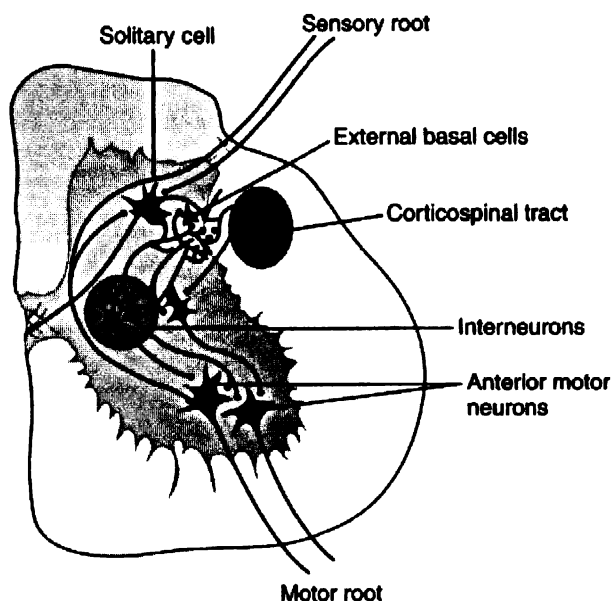
در فصل حاضر ما کنترل عمل عضله توسط نخاع را شرح می‌دهیم. بدون مدارهای نورونی ویژه نخاع، حتی پیچیده‌ترین سیستمهای کنترل حرکتی در مغز نمی‌توانند موجب هرگونه حرکت عضلانی با هدفی شوند. به عنوان مثال، هیچ‌گونه مدار نورونی در هیچ جایی از مغز وجود ندارد که موجب حرکت خاص جلو و عقب پاها شود که برای راه رفتن مورد نیاز است. بلکه مدارهای نورونی برای این حرکات در نخاع قرار دارند و مغز فقط سیگنالهای دستور دهنده را به نخاع می‌فرستد تا روند راه رفتن را به کار اندازد.

با این وجود نقش مغز را نیز نباید کم اهمیت دانست زیرا مغز دستورات برای کنترل فعالیتهای متوالی نخاعی - برای پیشبرد اعمال چرخشی در صورتی که مورد نیاز باشند، برای خم کردن بدن به جلو در جریان شتاب، برای تغییر حرکت از راه رفتن به پریدن در صورت نیاز، و برای نظارت مداوم و کنترل تعادل - را صادر می‌کند. تمام این اعمال از طریق سیگنالهای «تجزیه و تحلیل کننده» و «دستوری» تولید شده در مغز انجام می‌شود. اما همچنین نیاز به مدارهای نورونی متعدد نخاع دارد که خود اجرا کننده این دستورات هستند. این مدارها به نوبه خود به جز قسمت کوچکی، تأمین کننده تمام کنترل مستقیم عضلات هستند.

سازمانبندی نخاع شوکی برای اعمال حرکتی

ماده خاکستری نخاع ناحیه جمع‌بندی کننده برای رفلکسهای نخاعی است. شکل ۱-۵۴ نمونه‌ای از سازمانبندی ماده خاکستری نخاع را در یک قطعه نخاعی نشان می‌دهد. سیگنالهای حسی تقریباً به طور کامل از طریق ریشه‌های حسی (خلفی) وارد نخاع می‌شوند. هر سیگنال حسی پس از ورود به نخاع به سوی دو مقصد جداگانه سیر می‌کند. (۱) یک شاخه عصب حسی تقریباً بلافاصله در ماده خاکستری نخاع ختم می‌شود و موجب پیدایش رفلکسهای موضعی قطعه‌ای و سایر اثرات موضعی می‌گردد. (۲) شاخه دیگر سیگنالها را به سطوح بالاتر سیستم عصبی یعنی به سطوح بالاتر در خود نخاع، تنه مغزی یا حتی قشر مغز ارسال می‌کند که در چند فصل گذشته شرح داده شدند.

هر قطعه نخاع (در سطح هر عصب نخاعی) دارای چندین میلیون نورون در ماده خاکستری خود است. به غیر از



شکل ۱ - ۵۴ - ارتباطات فیبرهای حسی و فیبرهای قشری نخاعی با نورونهای واسطه‌ای و نورونهای حرکتی قدامی نخاع شوکی.

نورونهای رله کننده حسی که در فصلهای ۴۷ و ۴۸ شرح داده شدند سایر نورونها به دو نوع تقسیم می‌گردند که عبارتند از: (۱) نورونهای حرکتی قدامی و (۲) نورونهای واسطه‌ای.

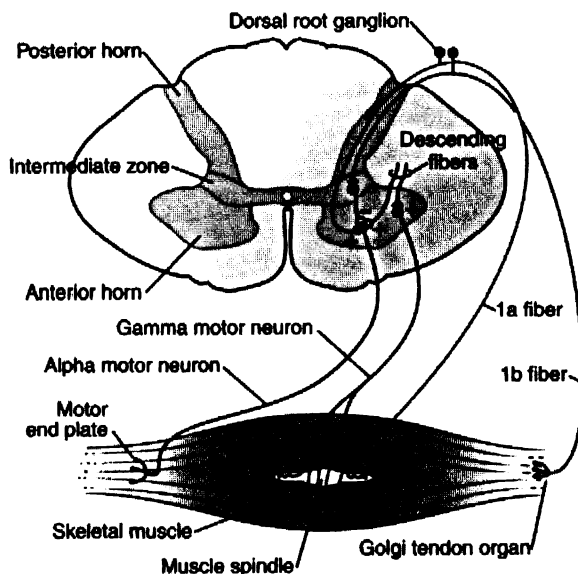
نورونهای حرکتی قدامی - در هر قطعه از شاخ قدامی ماده خاکستری نخاع چندین هزار نورون وجود دارد که ۵۰ تا ۱۰۰ درصد بزرگتر از قسمت اعظم نورونهای دیگر بوده و نورونهای حرکتی قدامی anterior motor neurons نامیده می‌شوند. این نورونها فیبرهای عصبی از خود خارج می‌کنند که نخاع را از راه ریشه‌های قدامی ترک کرده و به فیبرهای عضلات اسکلتی عصب می‌دهند. این نورونها دو نوع هستند، نورونهای حرکتی آلفا و نورونهای حرکتی گاما.

نورونهای حرکتی آلفا - نورونهای حرکتی آلفا منشأ فیبرهای عصبی قطور نوع A - آلفا با قطر متوسط ۱۴ میکرومتر هستند این فیبرها بعد از ورود به عضله به دفعات زیادی تقسیم می‌شوند و به فیبرهای قطور عضلات اسکلتی عصب می‌دهند. تحریک یک فیبر عصبی واحد سه تا صدها فیبر عضله اسکلتی را تحریک می‌کند که روی هم واحد حرکتی motor unit نامیده می‌شوند. انتقال ایمپالسهای عصبی به داخل عضلات اسکلتی و تحریک واحدهای حرکتی عضلات بوسیله آنها در فصول ۶ و ۷ شرح داده شده است.

نورونهای حرکتی گاما - علاوه بر نورونهای حرکتی آلفا که انقباض فیبرهای عضلات اسکلتی را تحریک می‌کنند، نورونهای حرکتی بسیار کوچکتر گاما به تعداد نصف نورونهای حرکتی آلفا در شاخ قدامی نخاع قرار گرفته‌اند. این نورونهای حرکتی گاما ایمپالسهای خود را از طریق فیبرهای عصبی بسیار کوچکتر نوع A - گاما با قطر متوسط ۵ میکرومتر به فیبرهای کوچک خاصی از عضلات اسکلتی موسوم به فیبرهای عضلاتی داخل دوکی intrafusal انتقال می‌دهند که در شکل ۲-۵۴ و شکل ۳-۵۴ نشان داده شده‌اند. این فیبرها بخشی میانی دوک عضلاتی را تشکیل می‌دهند که که تنوس پایه عضله را کنترل می‌کنند که بعداً در این فصل شرح داده خواهد شد.

نورونهای واسطه‌ای - نورونهای واسطه‌ای یا بینابینی در تمام مناطق ماده خاکستری نخاع - در شاخهای خلفی، در شاخهای قدامی و همچنین در نواحی بینابینی بین این دو ناحیه - همان طور که در شکل ۱-۵۴ نشان داده شده، وجود

شکل ۲ - ۵۴ - فیبرهای حسی
محیطی و نورونهای حرکتی قدامی
که به عضلات اسکلتی عصب
می دهند.



دارند. این نورونها فراوان - حدود ۳۰ برابر تعداد نورونهای حرکتی قدامی - هستند. این نورونها، کوچک و بسیار تحریک پذیر بوده و غالباً فعالیت خود به خودی نشان می دهند و قادرند تا ۱۵۰۰ ایمپالس در ثانیه از خود صادر کنند. این نورونها دارای ارتباطات متعددی با یکدیگر بوده و بسیاری از آنها همان طور که در شکل ۱-۵۴ نشان داده شده مستقیماً با نورونهای حرکتی شاخ قدامی سیناپس می دهند. ارتباطهای میان نورونهای واسطه‌ای و نورونهای حرکتی قدامی مسؤول قسمت اعظم اعمال انتگراسیونی نخاع هستند که در باقیمانده این فصل شرح داده خواهد شد.

عملاً تمام انواع مدارهای نورونی که در فصل ۴۶ توصیف شده‌اند در مجتمع نورونهای واسطه‌ای نخاع و منجمله مدارهای واگرا، مدارهای همگرا و مدارهای با تخلیه مکرر یافت و مدارهای دیگر می شوند. در این فصل ما چندین کاربرد این مدارهای مختلف را برای انجام اعمال رفلکسی اختصاصی نخاع ملاحظه خواهیم کرد.

فقط معدودی از سیگنالهای ورودی به نخاع از اعصاب نخاعی یا سیگنالهای صادره از مغز به طور مستقیم روی نورونهای حرکتی قدامی ختم می شوند بلکه تقریباً تمام این سیگنالها ابتدا وارد نورونهای واسطه‌ای می شوند و در آن جا به طور مناسب پردازش می شوند. به این ترتیب، در شکل ۱-۵۴ نشان داده شده که راه عصبی قشری - نخاعی از مغز تقریباً به طور کامل روی نورونهای واسطه‌ای ختم می شود و فقط بعد از این که سیگنالهای این راه عصبی با سیگنالهای سایر راه‌های نخاعی یا اعصاب نخاعی جمع‌بندی شدند این سیگنالها سرانجام روی نورونهای حرکتی قدامی متقارب می شوند تا اعمال عضلانی را کنترل کنند.

سیستم سلولهای مهاری رنشاو - در شاخهای قدامی نخاع در ارتباط نزدیک با نورونهای حرکتی تعداد زیادی نورونهای واسطه‌ای کوچک موسوم به سلولهای رنشاو Renshaw Cells نیز وجود دارند. تقریباً بلافاصله بعد از آن که آکسون حرکتی از جسم نورون حرکتی قدامی خارج می شود شاخه‌های جانبی از آکسون به سلولهای رنشاو می روند. این سلولها سلولهای مهاری هستند که سیگنالهای مهاری به نورونهای حرکتی اطراف صادر می کنند. به این ترتیب، تحریک هر نورون حرکتی تمایل دارد که نورونهای حرکتی اطراف را مهار کند که اثری موسوم به مهار جانبی است. این اثر احتمالاً به دلیل

عمده زیر اهمیت دارد: این اثر نشان می‌دهد که سیستم حرکتی از اصل مهار جانبی برای متمرکز کردن سیگنال خود به همان روشی استفاده می‌کند که سیستم حسی از این اصل استفاده می‌کند - یعنی انتقال بدون تضعیف سیگنال اصلی در جهت مطلوب را امکانپذیر می‌سازد در حالی که تمایل سیگنالها برای انتشار به نورونهای مجاور را سرکوب می‌کند.

ارتباطات چند قطعه‌ای از یک سطح تا سطح دیگر در نخاع - فیبرهای مختص به نخاع

بیش از نیمی از تمام فیبرهای عصبی که در نخاع بالا و پایین می‌روند فیبرهای مختص به نخاع Propriospinal هستند. اینها فیبرهایی هستند که از یک قطعه به قطعه دیگری از نخاع می‌روند. علاوه بر آن، فیبرهای حسی هنگام ورود به نخاع از ریشه‌های خلفی نخاع دو شاخه شده هم در بالا و هم در پایین نخاع شاخه شاخه می‌شوند، پاره‌ای از شاخه‌ها سیگنالها را فقط برای یک یا دو قطعه انتقال می‌دهند در حالی که پاره‌ای دیگر سیگنالها را برای چندین قطعه انتقال می‌دهند. این فیبرهای صعودی و نزولی مختص نخاع تأمین کننده مسیریایی برای رفلکسهای چند قطعه‌ای و از آن جمله رفلکسهای هستند که حرکات همزمان را در پاهای قدامی و پاهای خلفی همگام می‌کنند که بعداً در این فصل شرح داده خواهند شد.

رسمپورهای حسی عضله - دوکهای عضلانی و اندامهای وتری گلژی و نقش آنها در کنترل عضله

کنترل مناسب عمل عضله نه فقط به تحریک عضله توسط نورونهای حرکتی شاخ قدامی نخاع بلکه همچنین به اطلاعات فیدبکی مداوم حسی از هر عضله به نخاع که حالت عضله را در هر لحظه به دست می‌دهد نیاز دارد. به این معنی که طول عضله چقدر است، تانسین لحظه‌ای آن چقدر است، و طول یا تانسین عضله با چه سرعتی در حال تغییر هستند؟ برای تأمین این اطلاعات، عضلات و وترهای آنها دارای دو نوع گیرنده خاص به تعداد فراوان هستند: (۱) دوکهای عضلانی muscle spindles که در سراسر بطن عضله توزیع شده و اطلاعاتی درباره طول عضله یا سرعت تغییر طول آن را به سیستم عصبی ارسال می‌کنند (شکل ۲-۵۴) و (۲) اندامهای وتری گلژی (شکل ۲-۵۴ و شکل ۷-۵۴) که در وترهای عضلات قرار داشته و اطلاعاتی درباره تانسین یا سرعت تغییر تانسین را به سیستم عصبی ارسال می‌کنند.

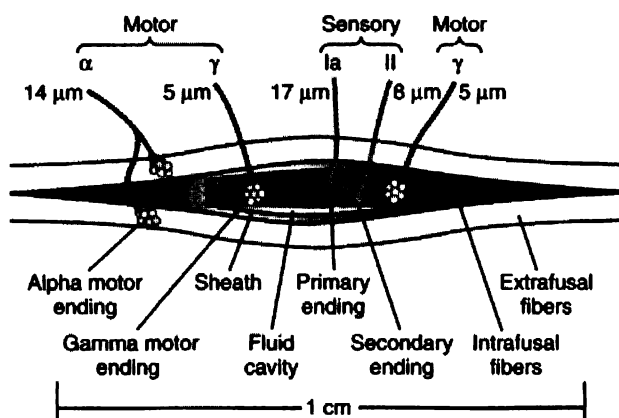
سیگنالهای صادره از این دو گیرنده به طور کامل یا تقریباً کامل فقط به منظور کنترل خود عضله هستند زیرا تقریباً به طور کامل در یک سطح ناخودآگاه عمل می‌کنند. با این وجود، این سیگنالها مقادیر عظیمی از اطلاعات را نه فقط به داخل نخاع بلکه همچنین به داخل منحنی و حتی قشر مغز انتقال می‌دهند و به هر یک از این قسمتهای سیستم عصبی در عملش برای کنترل انقباض عضلانی کمک می‌کنند.

عمل گیرنده دوک عضلانی

ساختار و عصب‌گیری حرکتی دوک عضلانی - سازمان‌بندی دوک عضلانی در شکل ۲-۵۴ نشان داده شده است. هر دوک ۳ تا ۱۰ میلیمتر طول دارد. هر دوک در اطراف سه تا دوازده فیبر عضلانی داخل دوکی بسیار کوچک تشکیل شده که در دو انتهای خود نوک تیز بوده و به گلیکوکالیکس فیبرهای درشت عضلانی اسکلتی خارج دوکی اطراف می‌چسبند.

هر فیبر داخل دوکی یک فیبر عضلانی اسکلتی بسیار کوچک است اما بخش مرکزی هر یک از این فیبرها (یعنی ناحیه وسط بین دو انتهای آن) فاقد فیلامانهای اک틴 و میوزین و یا محتوی مقدار ناچیزی از این فیلامانها است. لذا هنگامی که دو انتهای فیبر داخل دوکی منقبض می‌شوند این قسمت مرکزی به انقباض در نمی‌آید بلکه به عنوان یک رسمپور حسی عمل می‌کند که بعداً شرح داده خواهد شد. بخشهای انتهایی فیبر عضلانی داخل دوکی که منقبض می‌شوند توسط فیبرهای

شکل ۳- ۵۴ - دوک عضلانی و رابطه آن با فیبرهای عضلانی اسکلتی درشت خارج دوکی. به عصبگیری حسی و حرکتی دوک عضلانی توجه کنید.



عصبی حرکتی کوچک A- گاما تحریک می شوند که منشاء آنها نورونهای حرکتی کوچک گاما در شاخهای قدامی نخاع است که قبلاً شرح داده شده اند. این فیبرهای عصبی حرکتی گاما همچنین فیبرهای محیط بر گاما gamma efferent نیز نامیده می شوند تا از فیبرهای قطور محیط بر آلفا (فیبرهای عصبی نوع A- آلفا) که فیبرهای عضلانی اسکلتی خارج دوکی را تحریک می کنند متمایز گردند.

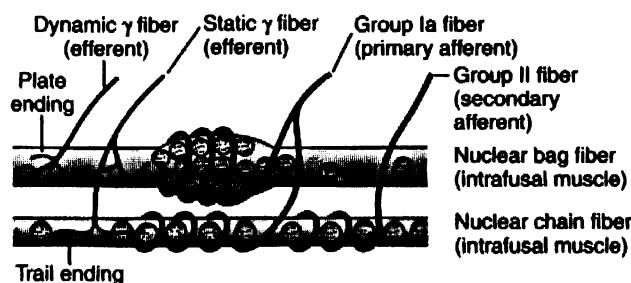
عصبگیری حسی دوک عضلانی - بخش گیرنده دوک عضلانی بخش مرکزی آن است که در آن جا فیبرهای عضلانی داخل دوکی فاقد عناصر انقباضی میوزین و اکتین هستند. همان طور که در شکل ۳- ۵۴ و با جزئیات بیشتر در شکل ۴- ۵۴ نشان داده شده، فیبرهای حسی از این ناحیه منشاء می گیرند. این فیبرها بوسیله کشیده شدن این قسمت وسط دوک تحریک می شوند. به آسانی می توان دید که گیرنده دوک عضلانی می تواند به دو روش تحریک شود:

- ۱- دراز شدن تمام عضله قسمت وسط دوک را تحت کشش قرار خواهد داد و بنابراین گیرنده را تحریک خواهد کرد.
- ۲- حتی اگر طول تمامی عضله تغییر نیابد، انقباض بخشهای انتهایی فیبرهای داخل دوکی نیز قسمت وسط این فیبرها را تحت کشش قرار داده و بنابراین گیرنده را تحریک خواهد کرد.

دو نوع انتهای حسی در این ناحیه گیرنده مرکزی دوک عضلانی یافت می شوند که عبارتند از: پایانه اولیه و پایانه ثانویه. **پایانه اولیه** - در مرکز ناحیه گیرنده یک فیبر قطور عصبی دور قسمت مرکزی هر فیبر داخل دوکی را احاطه می کند و پایانه اولیه یا پایانه حلقوی مارپیچی را تشکیل می دهد. این فیبر عصبی از نوع Ia به طور متوسط ۱۷ میکرومتر قطر داشته و سیگنالهای حسی را با سرعت ۷۰ تا ۱۲۰ متر در ثانیه یعنی به همان سرعت هر نوع فیبر عصبی در سراسر بدن، به نخاع انتقال می دهد.

پایانه ثانویه - معمولاً یکی اما گاهی دو فیبر حسی عصبی باریکتر از نوع II با قطر متوسط ۸ میکرومتر، ناحیه گیرنده در یک یا هر دو طرف پایانه اولیه را مطابق شکلهای ۲- ۵۴ و ۳- ۵۴ عصبی می کند. این انتهای حسی موسوم به پایانه ثانویه است. این پایانه گاهی به همان روش فیبر Ia دور فیبرهای داخل دوکی را احاطه می کند، اما غالباً مانند شاخه های یک بوته گسترش می یابد.

تقسیم فیبرهای داخل دوکی به فیبرهای با کیسه هسته ای و فیبرهای با زنجیر هسته ای - پاسخهای دینامیک و استاتیک دوک عضلانی - دو نوع فیبر عضلانی داخل دوکی نیز وجود دارد: (۱) فیبرهای با کیسه هسته ای



شکل ۴ - ۵۴ - جزییات ارتباطات عصبی از فیبرهای دوکی با کیسه هسته‌ای و با زنجیر هسته‌ای.

nuclear bag fibers (به تعداد یک تا سه عدد در هر دوک) که در آنها تعداد زیادی هسته در داخل کیسه متسع در بخش مرکزی ناحیه گیرنده تجمع یافته است که توسط فیبر بالای شکل ۴-۵۴ نشان داده شده و (۲) فیبرهای با زنجیر هسته‌ای nuclear chain fibers (به تعداد ۳ تا ۹ عدد) که قطر و طول آنها حدود نصف فیبرهای با کیسه هسته‌ای بوده و دارای هسته‌هایی هستند که به صورت یک زنجیر در سراسر ناحیه گیرنده قرار گرفته‌اند که توسط فیبر پایین شکل ۳-۵۴ نشان داده شده است. پایانه عصبی حسی اولیه (فیبر حسی ۱۷ میکرومتری) توسط هم فیبرهای داخل دوکی با کیسه هسته‌ای و هم فیبرهای داخل دوکی با زنجیر هسته‌ای تحریک می‌شود. برعکس، پایانه ثانویه (فیبر حسی ۸ میکرومتری) معمولاً فقط توسط فیبرهای داخل دوکی با زنجیر هسته‌ای تحریک می‌شود. این روابط در شکل ۳-۵۴ نشان داده شده‌اند.

پاسخ پایانه‌های اولیه و ثانویه هر دو به طول رسپتور - پاسخ استاتیک - هنگامی که بخش گیرنده دوک عضلانی به طور آهسته تحت کشش قرار می‌گیرد تعداد ایمپالس‌هایی که از پایانه‌های اولیه و ثانویه هر دو صادر می‌شود تقریباً به نسبت مستقیم با میزان کشش افزایش می‌یابد و این پایانه‌ها برای چندین دقیقه به صدور این ایمپالس‌ها ادامه می‌دهند. این اثر موسوم به پاسخ استاتیک گیرنده دوک عضلانی است و به طور ساده به این معنی است که هم پایانه اولیه و هم پایانه ثانویه تا زمانی که دوک عضلانی تحت کشش باقی بماند لااقل برای چندین دقیقه به صدور سیگنالهای خود ادامه می‌دهند.

پاسخ پایانه اولیه (اما نه پایانه ثانویه) به سرعت تغییر طول رسپتور - پاسخ دینامیک - هرگاه طول رسپتور دوکی ناگهان افزایش یابد پایانه اولیه (اما نه پایانه ثانویه) به طور بویژه قوی تحریک می‌شود. این تحریک اضافی پایانه اولیه موسوم به پاسخ دینامیک است که به این معنی است که پایانه اولیه به طور فوق‌العاده فعال به تغییر سریع طول دوک پاسخ می‌دهد. حتی اگر طول یک گیرنده دوک فقط به میزان جزئی از یک میکرومتر افزایش یابد و اگر این افزایش طول در جزئی از یک ثانیه به وجود آمده باشد گیرنده اولیه تعداد فوق‌العاده زیادی ایمپالس اضافی را از طریق فیبر عصبی حسی قطور Ia انتقال می‌دهد اما فقط موقعی که طول در واقع در حال افزایش باشد.

برعکس، هنگامی که گیرنده دوک کوتاه می‌شود، سیگنالهای حسی دقیقاً مخالفی به وجود می‌آیند. به این ترتیب، پایانه اولیه سیگنالهای فوق‌العاده قوی چه مثبت و چه منفی را به نخاع می‌فرستد تا آن را از هر گونه تغییری در طول گیرنده دوک آگاه سازد.

کنترل شدت پاسخهای استاتیک و دینامیک بوسیله اعصاب حرکتی گاما - اعصاب حرکتی گاما را که به دوک عضلانی می‌روند می‌توان به دو نوع مختلف تقسیم کرد: فیبرهای گامای دینامیک و فیبرهای گامای استاتیک. فیبرهای نوع اول به طور عمده فیبرهای داخل دوکی با کیسه هسته‌ای و فیبرهای نوع دوم به طور عمده فیبرهای داخل دوکی با زنجیر

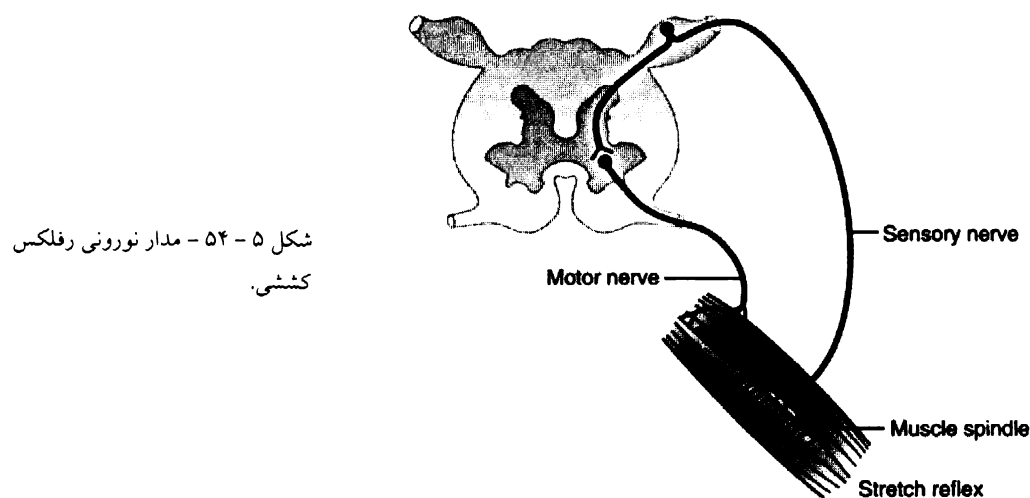
هسته‌ای را تحریک می‌کنند. هنگامی که فیبرهای گامای دینامیک فیبرهای داخل دوکی با کیسه هسته‌ای را تحریک می‌کنند پاسخ دینامیک دوک عضلانی فوق‌العاده تشدید می‌شود در حالی که پاسخ استاتیک به سختی تحت تأثیر قرار می‌گیرد. برعکس، تحریک فیبرهای گامای استاتیک که فیبرهای با زنجیر هسته‌ای را تحریک می‌کند پاسخ استاتیک را تشدید می‌کند در حالی که تأثیر ناچیزی روی پاسخ دینامیک دارد. در پاراگرافهای بعد خواهیم دید که این دو نوع پاسخ دوک عضلانی، در انواع مختلف کنترل عضله اهمیت بسیار زیادی دارند.

تخلیه مداوم دوک عضلانی در شرایط عادی - در حال عادی، بویژه هنگامی که مقداری تحریک گاما وجود دارد، دوکهای عضلانی ایмпالسهای عصبی حسی را به طور مداوم از خود صادر می‌کنند. کشیدن دوکهای عضلانی فرکانس صدور ایمپالس را افزایش می‌دهد در حالی که کوتاه کردن دوک این فرکانس صدور ایمپالس را کاهش می‌دهد. به این ترتیب، دوکها می‌توانند سیگنالهای مثبت خود یعنی افزایش تعداد ایمپالسها به منظور مشخص کردن افزایش کشش عضله را به نخاع بفرستند یا می‌توانند سیگنالهای منفی یعنی کاهش تعداد سیگنالها به زیر حد طبیعی برای مشخص کردن این که عضله در حال بیرون آمدن از حال کشش است را به نخاع بفرستند.

رفلکس کششی عضله

ساده‌ترین تظاهر عمل دوک عضلانی رفلکس کششی عضله است. هرگاه عضله‌ای کشیده شود تحریک دوکها موجب انقباض رفلکسی فیبرهای درشت عضلانی اسکلتی کشیده شده و عضلات سینرژست که با آن اتحاد نزدیکی دارند می‌شود.

مدار نورونی رفلکس دوک عضلانی - شکل ۵-۵۴ مدار پایه رفلکس کششی دوک عضلانی را تصویر کرده و یک فیبر عصبی پروپریوسپیتو نوع Ia را نشان می‌دهد که از یک دوک عضلانی شروع شده و وارد یک ریشه خلفی نخاع می‌شود. سپس یک شاخه این فیبر مستقیماً به شاخ قدامی ماده خاکستری نخاع رفته و با نورونهای حرکتی قدامی سیناپس می‌دهد و این نورونها فیبرهای عصبی را به طور عمده مجدداً به همان عضله‌ای می‌فرستند که فیبر مربوط به دوک عضلانی از آنجا سرچشمه گرفته بود. به این ترتیب، این یک مسیر تک سیناپسی است که اجازه می‌دهد که یک سیگنال رفلکسی با کوتاهترین تأخیر ممکن بعد از تحریک دوک مجدداً به همان عضله برگردد. قسمت اعظم فیبرهای نوع II از دوک عضلانی



روی نورونهای واسطه‌های متعددی در مادهٔ خاکستری نخاع ختم می‌شوند و این نورونها سیگنالهای با تأخیر را به نورونهای حرکتی قدامی می‌فرستند یا برای اعمال دیگر مورد استفاده قرار می‌گیرند.

رفلکس کششی دینامیک و رفلکس کششی استاتیک - رفلکس کششی را می‌توان به دو جزء رفلکس کششی دینامیک و رفلکس کششی استاتیک تقسیم کرد. رفلکس کششی دینامیک توسط سیگنال دینامیک پر قدرتی به وجود می‌آید که از طریق پایانه‌های اولیهٔ دوکهای عضلانی بر اثر کشش یا رفع کشش سریع عضله انتقال می‌یابد. به این معنی که هنگامی که عضله به طور ناگهانی تحت کشش یا رفع کشش قرار می‌گیرد یک سیگنال قوی به نخاع فرستاده می‌شود و این امر موجب انقباض یا کاهش انقباض رفلکسی آنی قوی همان عضله‌ای می‌شود که سیگنال از آن شروع شده بود. به این ترتیب، عمل این رفلکس مقابله با تغییرات ناگهانی در طول عضله است.

رفلکس کششی دینامیک در ظرف جزئی از یک ثانیه بعد از آن که عضله تا یک طول جدیدش کشیده شد یا شل شد به پایان می‌رسد اما سپس یک رفلکس کششی استاتیک ضعیف‌تر برای مدت زمان طولانی بعد از آن ادامه می‌یابد. این رفلکس توسط سیگنالهای مداوم گیرنده‌های استاتیک که از پایانه‌های هم اولیه و هم ثانویه انتقال می‌یابند به وجود می‌آید. اهمیت رفلکس کششی استاتیک آن است که موجب می‌شود که درجهٔ انقباض عضله در حد قابل قبولی ثابت بماند به استثنای هنگامی که سیستم عصبی شخص به طور اختصاصی ارادهٔ دیگری داشته باشد.

عمل تخفیف دهندهٔ رفلکسهای کششی دینامیک و استاتیک

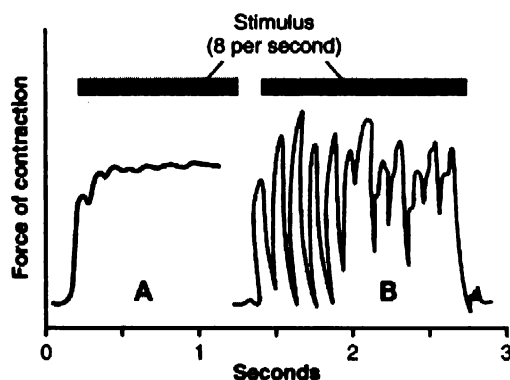
یک عمل بویژه مهم رفلکس کششی توانایی آن در جلوگیری از نوسان یا پرشی بودن حرکات بدن است. این امر یک عمل تخفیف دهنده damping یا نرم کننده smothering است. که در پاراگرافهای زیر شرح داده می‌شود.

مکانیسم تخفیف دهنده در نرم کردن انقباض عضلانی - سیگنالها از نخاع غالباً به شکل غیریکنواخت به عضله فرستاده می‌شوند به این معنی که ابتدا شدت سیگنالها برای چند میلی‌سکند افزایش می‌یابد و سپس از شدت آن کاسته می‌شود و آن گاه به یک شدت دیگر تغییر می‌کند الی آخر. هنگامی که دستگاه دوک عضلانی به طور رضایت بخشی عمل نمی‌کند، انقباض عضله در جریان چنین سیگنالی پرشی است. این اثر در شکل ۶-۵۴ تصویر شده است. در منحنی A رفلکس دوک عضلانی عضله تحریک شده سالم و دست نخورده است. توجه کنید که انقباض عضله با وجودی که عصب حسی با فرکانس آهسته هشت در ثانیه تحریک می‌شود نسبتاً نرم و بدون انقطاع است. منحنی B همان تجربه را در حیوانی نشان می‌دهد که اعصاب حسی دوکهای عضلانی عضله آن سه ماه قبل از انجام این تجربه قطع شده‌اند. در این منحنی به انقباض عضلانی ناهموار توجه کنید. به این ترتیب منحنی A به طور گرافیک قدرت مکانیسم تخفیف دهندهٔ دوک عضلانی برای نرم و هموار کردن انقباضات عضلانی را با وجودی که سیگنالهای ورودی به سیستم حرکتی عضله ممکن است خودشان پرشی باشند نشان می‌دهد. این اثر را می‌توان عمل متوسط‌گیری رفلکس دوک عضلانی از سیگنال signal averaging نیز نامید.

نقش دوک عضلانی در فعالیت حرکتی ارادی

برای تأکید اهمیت سیستم محیط بر گاما کافی است انسان بداند که ۳۱ درصد تمام فیبرهای عصبی حرکتی که به عضله می‌روند به جای فیبرهای قطور حرکتی نوع A-آلفا از نوع فیبرهای محیط بر A-گاما هستند. هر بار که سیگنالها از قشر حرکتی یا از هر ناحیهٔ دیگری از مغز به نورونهای حرکتی آلفا ارسال می‌شوند در بیشتر موارد نورونهای حرکتی گاما نیز به طور همزمان تحریک می‌گردند و این اثر موسوم به فعال شدن همزمان نورونهای حرکتی آلفا و گاما است. این امر موجب می‌شود که هم فیبرهای عضلانی اسکلتی خارج دوکی و هم فیبرهای عضلانی داخل دوکی عضله در یک زمان متقبض گردند.

شکل ۶ - ۵۴ - انقباض عضلانی
ایجاد شده بوسیله یک سیگنال
نخاعی در تحت دو حالت: (A) در
یک عضله طبیعی و (B) در عضله‌ای
که دوکهای عضلانی آن بوسیله قطع
ریشه‌های خلفی نخاع ۸۲ روز قبل
بدون عصب شده‌اند. به اثر نرم و
یکنواخت کنندهٔ رفلکس دوک
عضلانی در قسمت A توجه کنید.



هدف متقبض کردن فیبرهای داخل دوکی عضله در همان زمانی که فیبرهای بزرگ خارج دوکی عضله متقبض می‌شوند دوجانبه است: اولاً، مانع از تغییر طول قسمت گیرندهٔ دوک عضلانی در جریان انقباض کل عضله می‌شود. بنابراین، عمل فعال شدن همزمان مانع از این می‌شود که رفلکس دوکهای عضلانی با انقباض عضله مخالفت کند. ثانیاً عمل مناسب تخفیف دهندهٔ دوک عضلانی را صرف‌نظر از تغییر طول عضله حفظ می‌کند. به عنوان مثال، در صورتی که دوک عضلانی متقبض نشود و همراه با فیبرهای عضلانی درشت خارج دوکی شل گردد قسمت گیرندهٔ دوک در پاره‌ای از موارد شل بوده و در موارد دیگر تحت کشش بیش از اندازه قرار خواهد گرفت و در هیچ یک از این دو مورد نخواهد توانست در تحت شرایط بهینه برای عمل دوک عمل کند.

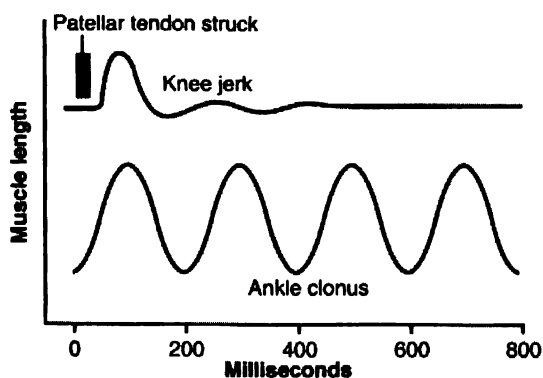
نواحی مغزی برای کنترل سیستم حرکتی گاما

سیستم محیط بر گاما بوسیلهٔ سیگنالهای ناحیهٔ تسهیلی بصل النخاعی - مشبکی تنهٔ مغزی و به طور ثانویه بوسیلهٔ ایمپالسهای که از (۱) مخچه، (۲) عقده‌های قاعدهٔ مغز و (۳) قشر مغز وارد ناحیهٔ بصل النخاعی - مشبکی می‌شوند تحریک می‌گردد.

اطلاعات اندکی در مورد مکانیسمهای دقیق کنترل سیستم محیط بر گاما در دست است. اما چون ناحیهٔ تسهیلی بصل النخاعی - مشبکی بویژه با انقباضهای ضد نیروی ثقل سروکار دارد و چون عضلات ضد ثقل دارای تراکم بویژه زیادی از دوکهای عضلانی هستند لذا بر اهمیت مکانیسم محیط بر گاما در تخفیف دادن حرکات قسمتهای مختلف بدن در جریان راه رفتن و دویدن تأکید می‌شود.

سیستم دوک عضلانی وضع بدن را در جریان حرکتی که نیاز به تثبیت زیاد دارد تثبیت می‌کند

یکی از مهمترین اعمال سیستم دوک عضلانی تثبیت کردن وضع بدن در جریان عمل حرکتی است که نیاز به تثبیت زیاد دارد. برای انجام این کار ناحیهٔ تسهیلی بصل النخاعی - مشبکی و نواحی وابسته به آن در تنهٔ مغزی سیگنالهای تحریکی را از طریق فیبرهای محیط بر گاما به فیبرهای عضلانی داخل دوکی دوکهای عضلانی ارسال می‌کند. این امر انتهای دوکهای عضلانی را کوتاه کرده و بخشهای گیرندهٔ مرکزی را تحت کشش قرار می‌دهد و به این ترتیب سیگنال خروجی از آنها را



شکل ۷-۵۴ - میوگرام ثبت شده از عضله چهارسر رانی در جریان ایجاد یک رفلکس زانو (در بالا) و میوگرام ثبت شده از عضله گاستروکنیمیوس در جریان ایجاد کلونوس قوزکی (در پایین).

افزایش می‌دهد. اما هرگاه دوکها در دو طرف هر مفصل به طور همزمان فعال شوند. تحریک رفلکسی عضلات اسکلتی در دو طرف مفصل نیز افزایش می‌یابد و عضلات سخت و محکم را که در مفصل با یکدیگر مخالفت می‌کنند ایجاد می‌کند. اثر خالص آن است که موقعیت مفصل به طور قوی تثبیت می‌شود و هرگونه نیرویی که تمایل داشته باشد مفصل را از موقعیت کنونی آن حرکت دهد توسط رفلکسهای کششی بسیار حساس شده که در هر دو طرف مفصل عمل می‌کنند با مخالفت روبرو می‌شود.

هر زمانی که شخص باید یک عمل عضلانی انجام دهد که نیاز به درجه زیادی از وضع قرار گرفتن ظریف و دقیق دارد، تحریک دوکهای عضلانی مناسب توسط سیگنالهای ناحیه تسهیلی بصل النخاعی - مشبکی تنه مغزی موقعیت مفصلهای اصلی را تثبیت می‌کند. این عمل به مقدار عظیمی به انجام حرکات ارادی ظریف اضافی (انگشتان یا سایر قسمت‌های بدن) که برای اعمال حرکتی پیچیده مورد نیازند کمک می‌کند.

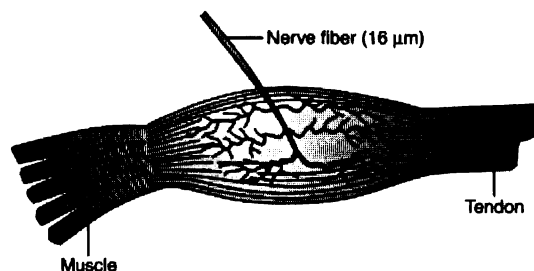
موارد استعمال بالینی رفلکس کششی

تقریباً هر بار که پزشک بیماری را معاینه می‌کند رفلکسهای کششی متعددی را نیز مورد آزمایش قرار می‌دهد. هدف پزشک این است که تعیین کند مغز تا چه حد تحریک زمینه یا تنوس را به نخاع ارسال می‌کند. این رفلکس به ترتیب زیر ایجاد می‌شود.

رفلکس زانو و سایر رفلکسهای عضلانی - در کلینیک روش مورد استفاده برای تعیین حساسیت رفلکسهای کششی ایجاد رفلکس زانو و سایر رفلکسهای عضلانی است. رفلکس کشکی یا رفلکس زانو knee jerk را می‌توان با زدن ضربه‌ای روی وتر کشکی توسط چکش رفلکس ایجاد کرد. این ضربه به طور آنی عضله چهار سر رانی را تحت کشش قرار داده و یک رفلکس کششی دینامیک ایجاد می‌کند که به نوبه خود موجب پرتاب ساق پا به طرف جلو می‌شود. بخش فوقانی شکل ۷-۵۴ میوگرام عضله چهار سر را که در جریان یک رفلکس زانو ثبت شده نشان می‌دهد.

رفلکسهای مشابهی را می‌توان با زدن ضربه روی وتر عضله یا زدن ضربه روی بطن خود عضله تقریباً از هرگونه عضله‌ای در بدن به دست آورد. به عبارت دیگر، کشش ناگهانی دوک عضله تمام چیزی است که برای ایجاد یک رفلکس کششی مورد نیاز است.

نورولوژیستها از رفلکسهای کششی عضلانی برای ارزیابی درجه تسهیل مراکز عصبی نخاع استفاده می‌کنند. هنگامی



شکل ۸ - ۵۴ - اندام وتری گلزی.

که تعداد زیادی ایمپالسه‌های تسهیلی از نواحی بالاتر سیستم عصبی مرکزی به داخل نخاع فرستاده می‌شوند رفلکسهای کششی عضلانی تا حد زیادی تشدید می‌گردند. برعکس، در صورتی که ایمپالسه‌های تسهیلی تضعیف شده و یا قطع گردند رفلکسهای عضلانی به طور قابل ملاحظه‌ای ضعیف شده و یا به طور کامل از بین می‌روند. این رفلکسها بیش از همه برای تعیین وجود یا فقدان سختی عضلانی متعاقب ضایعات نواحی حرکتی مغز یا سختی عضلانی در بیماریهایی که ناحیه تسهیلی بصل النخاعی - مشبکی تنه مغزی را تحریک می‌کنند مورد استفاده قرار می‌گیرند. به طور معمول ضایعات بزرگ در نواحی حرکتی قشر مغز اما نه در نواحی کنترل حرکتی پایینتر (بویژه ضایعات ناشی از سکته‌های مغزی یا تومورهای مغزی) موجب تشدید بسیار زیاد رفلکسهای عضلانی در عضلات طرف مقابل بدن می‌شوند.

کلونوس - در شرایط مناسب، رفلکسهای عضلانی می‌توانند نوسان پیدا کنند. این پدیده موسوم به کلونوس clonus است (میوگرام تحتانی در شکل ۷-۵۴ را ببینید). این نوسان را می‌توان بویژه در مورد کلونوس قوزکی به شرح زیر به خوبی توجیه کرد:

هرگاه شخصی روی پنجه پاهایش ایستاده باشد و ناگهان بدن خود را به طرف پایین یعنی روی پاشنه پاهایش بیاندازد و عضلات گاستروکنیمیوس خود را تحت کشش قرار دهد، ایمپالسه‌های حاصل از رفلکس کششی از دوکهای عضلانی به داخل نخاع فرستاده می‌شوند. این ایمپالسه‌ها به طور رفلکسی عضله کشیده شده را منقبض می‌کنند و عضله منقبض شده مجدداً بدن را بالا می‌کشد. بعد از جزیی از یک ثانیه، انقباض رفلکسی عضله از بین می‌رود و بدن مجدداً سقوط می‌کند و به این ترتیب دوکهای عضلانی را برای بار دوم تحت کشش قرار می‌دهد. مجدداً یک رفلکس کششی دینامیک بدن را بالا می‌کشد اما این رفلکس نیز بعد از جزیی از یک ثانیه از بین می‌رود و بدن یکبار دیگر سقوط می‌کند تا یک دوره جدید را به وجود آورد. رفلکس کششی عضله گاستروکنیمیوس به این روش غالباً برای مدت طولانی به نوسان ادامه می‌دهد. این پدیده همان کلونوس است.

کلونوس به طور عادی فقط در صورتی به وجود می‌آید که رفلکس کششی بوسیله ایمپالسه‌های تسهیلی از مغز فوق‌العاده حساس شده باشد. به عنوان مثال، در حیوان بدون مخ که در آن رفلکسهای کششی فوق‌العاده تسهیل شده‌اند کلونوس به آسانی به وجود می‌آید. بنابراین، نورولوژیستها برای تعیین میزان تسهیل نخاع بیماران را از نظر پیدایش کلونوس مورد امتحان قرار می‌دهند به این ترتیب که به طور ناگهانی یک عضله را تحت کشش قرار می‌دهند و با یک نیروی ثابت به کشش عضله ادامه می‌دهند. هرگاه کلونوس به وجود آید به طور یقین میزان تسهیل نخاع زیاد است.

رفلکس وتری گلزی

اندام وتری گلزی به کنترل تانسیون عضله کمک می‌کند - اندام وتری گلزی که در شکل ۸-۵۴ نشان داده شده یک رسپتور حسی کپسول‌دار است که فیبرهای وتر عضله از آن عبور می‌کنند. به طور متوسط ۱۰ تا ۱۵ فیبر عضلانی

معمولاً به طور سری به هر اندام وتری گلژی متصل شده‌اند و اندام وتری گلژی هنگامی که این دسته کوچک از فیبرهای عضلانی بر اثر انقباض یا کشیده شدن عضله سخت می‌شوند تحریک می‌شود. به این ترتیب، اختلاف عمده بین تحریک اندام وتری گلژی و دوک عضلانی آن است که دوک عضلانی طول عضله و تغییرات طول عضله را تعیین می‌کند در حالی که اندام وتری گلژی تانسین عضله را با تحت تانسین قرار گرفتن خود تعیین می‌کند.

اندام وتری مانند گیرنده اولیه دوک عضلانی دارای پاسخ دینامیک و پاسخ استاتیک هر دو است و هنگامی که تانسین عضله به طور ناگهانی افزایش می‌یابد به طور شدیدی پاسخ می‌دهد (پاسخ دینامیک) اما در ظرف جزء کوچکی از یک ثانیه فعالیت آن کاهش یافته و با فرکانس پایدار پایبندی که تقریباً نسبت مستقیم با تانسین عضله دارد به صدور ایمپالس ادامه می‌دهد (پاسخ استاتیک). به این ترتیب، اندامهای وتری گلژی اطلاعات آنی از درجه تانسین هر قطعه کوچک از هر عضله را در اختیار سیستم عصبی قرار می‌دهند.

انتقال ایمپالسها از اندام وتری به داخل سیستم عصبی مرکزی - سیگنالهای صادره از اندام وتری از طریق فیبرهای عصبی قطور نوع Ib با هدایت سریع با قطر متوسط ۱۶ میکرومتر که فقط اندکی کوچکتر از فیبرهای عصبی مربوط به گیرنده‌های اولیه دوک عضلانی هستند انتقال می‌یابند. این فیبرها مانند فیبرهای عصبی گیرنده‌های اولیه دوک عضلانی سیگنالها را هم به داخل نواحی موضعی نخاع و هم پس از سیناپس دادن در یک شاخ خلفی نخاع از طریق مسیرهای عصبی با فیبرهای بلند از قبیل راه‌های نخاعی - مخچه‌ای به داخل مخچه و از طریق راه‌های دیگر به قشر مغز انتقال می‌دهند. سیگنال موضعی نخاعی، یک نورون واسطه‌ای مهاری را تحریک می‌کند که نورون حرکتی شاخ قدامی را مهاری می‌سازد. این مدار موضعی مستقیماً همان عضله را بدون تأثیر بر عضلات مجاور مهاری می‌کند. سیگنالهای صادره به مغز در فصل ۵۶ در رابطه با عمل مخچه و سایر قسمت‌های مغز برای کنترل عضله شرح داده خواهند شد.

ماهیت مهاری رفلکس وتری و اهمیت آن

هنگامی که اندامهای وتری گلژی یک عضله بر اثر افزایش تانسین آن عضله تحریک می‌شوند سیگنالهایی به داخل نخاع ارسال می‌شوند که موجب بروز اثرات رفلکسی در عضله مربوطه می‌شوند. این رفلکس کاملاً مهاری است. به این ترتیب، این رفلکس یک مکانیسم فیدبکی منفی به دست می‌دهد که از پیدایش تانسین بیش از حد در عضله جلوگیری می‌کند.

هنگامی که تانسین در عضله و بنابراین روی وتر فوق‌العاده شدید می‌شود، اثر مهاری ناشی از اندام وتری می‌تواند آن قدر شدید شود که منجر به یک واکنش ناگهانی در نخاع می‌شود که موجب شل شدن ناگهانی تمامی عضله می‌گردد. این اثر موسوم به واکنش در برابر دراز شدن lengthening reaction بوده و احتمالاً یک مکانیسم حفاظتی برای جلوگیری کردن از پاره شدن عضله یا جدا شدن وتر از محل الصاقش به استخوان است. به عنوان مثال، ما می‌دانیم که تحریک مستقیم الکتریکی عضلات در آزمایشگاه که نمی‌تواند با مخالفت این رفلکس منفی روبرو شود می‌تواند گاهی موجب این قبیل اثرات انهدامی گردد.

نقش احتمالی رفلکس وتری برای یکسان کردن نیروی انقباضی در میان فیبرهای عضلانی - یک عمل احتمالی دیگر رفلکس وتری گلژی یکسان کردن نیروهای انقباضی فیبرهای عضلانی جداگانه است. به این معنی که آن دسته از فیبرهایی که تانسین بیش از حدی اعمال می‌کنند توسط این رفلکس مهاری می‌شوند در حالی که آن دسته از فیبرهایی که تانسین بسیار کمی اعمال می‌کنند به علت فقدان این رفلکس مهاری به میزان بیشتری تحریک می‌شوند. این امر بار وارده به عضله را بین تمام فیبرها پخش می‌کند و از آسیب عضلانی موضعی در جایی که تعداد اندکی از فیبرها ممکن است قسمت بیشتری از بار را تحمل کنند جلوگیری می‌کند.

عمل دوکهای عضلانی و اندامهای وتري گلژی به طور همگام با کنترل حرکتی از سطوح بالاتر مغز

اگرچه بر عمل دوکهای عضلانی و اندامهای وتري گلژی در کنترل نخاعی اعمال حرکتی تأکید کرده‌ایم این دو اندام حسی همچنین مراکز کنترل حرکتی بالاتر را از تغییرات لحظه‌ای که در عضلات به وجود می‌آید آگاه می‌سازند. به عنوان مثال، راه‌های نخاعی - مخچه‌ای پشتی اطلاعات لحظه‌ای را با سرعت هدایتی نزدیک به ۱۲۰ متر در ثانیه که سریعترین سرعت هدایت در مغز یا نخاع است از دوکهای عضلانی و اندامهای وتري گلژی مستقیماً به مخچه حمل می‌کنند. مسیرهای اضافی دیگر اطلاعات مشابهی را به داخل نواحی مشبکی تنه مغزی و تا حدود کمتری به نواحی حرکتی قشر مغز ارسال می‌کنند. در دو فصل ۵۵ و ۵۶ یاد خواهیم گرفت که اطلاعات صادره از این رسته‌ها برای کنترل فیدبکی سیگنالهای حرکتی منشاء گرفته از تمام این نواحی اهمیت حیاتی دارند.

رفلکس خم کننده و رفلکسهای عقب کشیدن

در حیوان نخاعی یا در حیوان بدون مخ، تقریباً هر نوع استیمولوس حسی که به یک دست یا پا وارد شود موجب انقباض عضلات خم کننده آن اندام می‌گردد و به این ترتیب آن اندام را از جسم تحریک کننده دور می‌کند. این عمل موسوم به رفلکس خم کننده flexor reflex است.

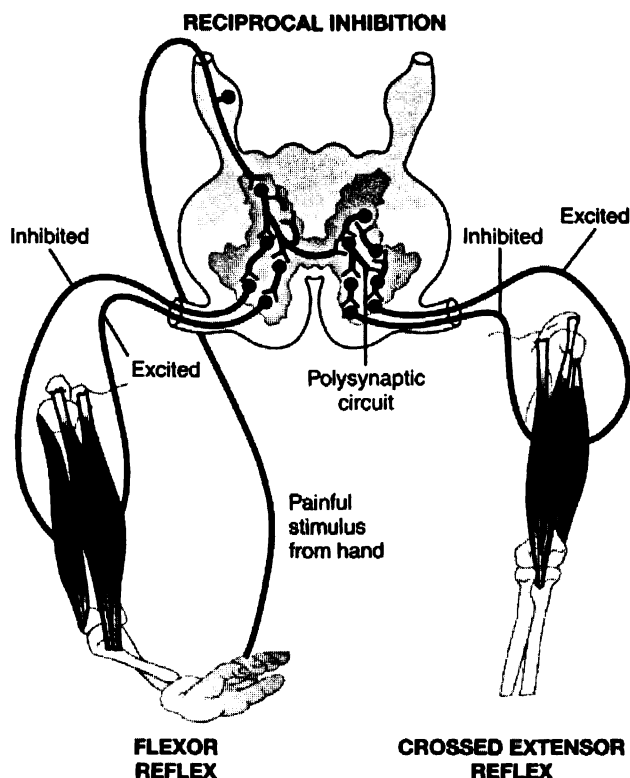
رفلکس خم کننده در شکل کلاسیک آن قویتر از همه بوسیله تحریک انتهای عصبی درد از قبیل سوزن زدن، گرما یا زخم به وجود می‌آید و به این دلیل آن را رفلکس نوسی‌سپتو nociceptive یا فقط رفلکس درد نیز می‌نامند. تحریک گیرنده‌های لمسی نیز می‌تواند یک رفلکس خم کننده ضعیفتر و کوتاه مدت‌تر ایجاد کند.

هرگاه قسمتی از بدن به غیر از دستها و پاها به طور دردناک تحریک شود، این قسمت نیز به روش مشابهی از استیمولوس دور خواهد شد اما این رفلکس با وجودی که در اساس از همان نوع رفلکس خم کننده است ممکن است به طور کامل محدود به عضلات خم کننده نباشد. لذا طرحهای متعدد رفلکسی از این نوع در قسمتهای مختلف بدن را رفلکس عقب کشیدن Withdrawal reflex می‌نامند.

مکانیسم نورنی رفلکس خم کننده - قسمت چپ شکل ۹-۵۴ مسیرهای نورونی برای رفلکس خم کننده را نشان می‌دهد. در این مثال، یک استیمولوس دردناک به دست وارد می‌شود. در نتیجه، عضلات خم کننده بازو تحریک می‌شوند و به این ترتیب دست را از استیمولوس دردناک دور می‌سازند.

مسیرهای عصبی برای ایجاد رفلکس خم کننده مستقیماً به نورونهای حرکتی شاخ قدامی نمی‌روند بلکه ابتدا وارد مجتمع نورونهای واسطه‌ای نخاع شده و فقط به طور ثانویه به نورونهای حرکتی می‌رسند. کوتاهترین مدار ممکن یک قوس سه یا چهار نورونی است اما قسمت اعظم سیگنالهای رفلکس از تعداد بسیار بیشتری نورون عبور می‌کنند و شامل انواع مدارهای پایه‌ای زیر هستند: (۱) مدارهای واگرا برای گسترش دادن رفلکس به عضلات مورد نیاز برای عقب کشیدن، (۲) مدارها برای مهار عضلات مخالف موسوم به مدارهای مهار متقابل و (۳) مدارها برای ایجاد تخلیه متعاقب به مدت چندین دهم ثانیه بعد از خاتمه استیمولوس.

شکل ۱۰-۵۴ نمونه مشخص میوگرام یک عضله خم کننده را در جریان یک رفلکس خم کننده نشان می‌دهد. در ظرف چند میلی‌سکند بعد از آن که تحریک یک عصب درد شروع شد پاسخ خم کننده ظاهر می‌شود. آن گاه در طی چند ثانیه بعد رفلکس شروع به خسته شدن می‌کند که مشخص عملاً تمام رفلکسهای جامع پیچیده‌تر نخاع است. سرانجام، بعد از خاتمه استیمولوس، انقباض عضله شروع به بازگشت به سوی خط صفر می‌کند اما به علت تخلیه متعاقب، چندین میلی‌سکند طول می‌کشد تا به خط صفر برسد. مدت تخلیه متعاقب بستگی به شدت استیمولوس حسی دارد که رفلکس را به وجود آورده است. یک استیمولوس لمسی ضعیف تقریباً هیچ گونه تخلیه متعاقبی ایجاد نمی‌کند اما تخلیه متعاقب بعد از



شکل ۹ - ۵۴ - رفلکس خم کننده،
رفلکس بازکننده متقاطع و مهار
متقابل.

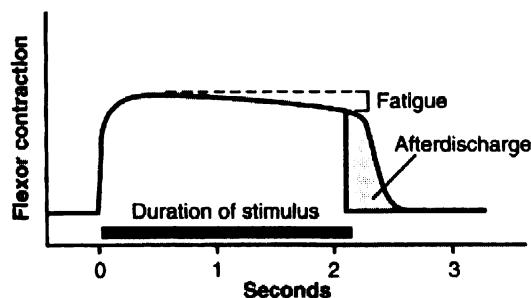
یک استیمولوس دردزای قوی ممکن است که یک ثانیه یا بیشتر طول بکشد.

تخلیه متعاقبی که در رفلکس خم کننده به وجود می آید به طور تقریباً یقین ناشی از هر دو مدار تخلیه تکراری است که در فصل ۴۶ شرح داده شدند. مطالعات الکتروفیزیولوژیک نشان داده اند که تخلیه متعاقب فوری که حدود ۶ تا ۸ میلی سکند طول می کشد ناشی از تخلیه تکراری خود نورونهای واسطه ای تحریک شده است. تخلیه متعاقب طولانی نیز به دنبال محرکهای دردزای قوی به وجود می آید که به طور تقریباً یقین ناشی از مسیرهای راجعه است که موجب نوسان در مدارهای نورونی نوسان کننده می شوند و این مدارها به نوبه خود ایмпالسها را گاهی برای چندین ثانیه بعد از آن که سیگنال ورودی حسی از بین رفته است به نورونهای حرکتی قدامی ارسال می کنند.

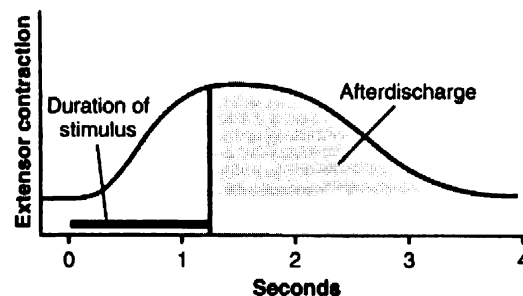
به این ترتیب رفلکس خم کننده به طور مناسبی سازمان یافته است تا قسمت دردناک یا تحریک شده بدن به روش دیگر را از استیمولوس دور کند. علاوه بر آن، این رفلکس به علت تخلیه متعاقب خود، می تواند قسمت تحریک شده را برای ۰/۱ تا ۳ ثانیه بعد از خاتمه تحریک، از استیمولوس دور نگاه دارد. در طی این مدت سایر رفلکسها و اعمال سیستم عصبی مرکزی می توانند تمامی بدن را از استیمولوس مولد درد دور کنند.

طرح عقب کشیدن - طرح عقب کشیدن که بر اثر یک رفلکس خم کننده به وجود می آید بستگی به عصب حسی دارد که تحریک شده است. به این ترتیب، یک استیمولوس دردآور که به سطح داخلی بازو وارد می شود نه فقط یک رفلکس خم کننده در بازو ایجاد می کند بلکه عضلات دور کننده دست را نیز منقبض می کند تا بازو را از بدن دور سازد. به عبارت دیگر، مراکز انتگراسیون نخاع موجب انقباض آن عده از عضلاتی می شوند که می توانند به مؤثرترین وجه قسمت دردناک

شکل ۱۰ - ۵۴ - میوگرام یک
رفلکس خم کننده که شروع سریع
رفلکس، مرحله خسته شدن و
سرانجام تخلیه متعاقب را بعد از
خاتمه استیمولوس نشان می دهد.



شکل ۱۱ - ۵۴ - میوگرام یک
رفلکس راست کننده متقاطع که
شروع آهسته و تخلیه متعاقب
طولانی را نشان می دهد.



بدن را از شییی که موجب درد شده دور کنند. اگرچه این اصل که اصل «علامت موضعی» نامیده می شود در مورد تمامی
قسمتهای بدن صدق می کند اما در مورد دست و پا به علت رفلکسهای خم کننده بسیار تکامل یافته شان صادق است.

رفلکس راست کننده متقاطع

تقریباً ۰/۲ تا ۰/۵ ثانیه بعد از آن که یک استیمولوس موجب بروز رفلکس خم کننده در اندام می شود اندام مقابل
شروع به راست شدن می کند. این حالت موسوم به رفلکس راست کننده متقاطع *crossed extensor reflex* است. راست
شدن اندام مقابل می تواند تمامی بدن را از جسمی که در اندام عقب کشیده شده موجب استیمولوس دردزا شده است دور
کند.

مکانیسم نورونی رفلکس راست کننده متقاطع - قسمت دست راست شکل ۹-۵۴ مدار نورونی مسؤول
رفلکس راست کننده متقاطع را تصویر کرده و نشان می دهد که سیگنالهای اعصاب حسی به طرف مقابل نخاع می روند تا
عضلات راست کننده را تحریک کنند. چون رفلکس راست کننده متقاطع معمولاً ۲۰۰ تا ۵۰۰ میلی سکند بعد از وارد شدن
استیمولوس دردزای اولیه شروع می گردد لذا یقین است که تعداد زیادی نورون واسطه ای در مدار بین نورون حسی ورودی و
نورونهای حرکتی طرف مقابل نخاع که مسؤول راست شدن متقاطع هستند وجود دارد. بعد از حذف استیمولوس دردزا،

رفلکس راست کننده متقاطع برای مدت زمان تخلیه متعاقب حتی طولانیتری از رفلکس خم کننده ادامه می‌یابد. در این جا نیز تصور می‌شود که این تخلیه متعاقب طولانی ناشی از مدارهای نوسانی در میان نورونهای واسطه‌ای است. شکل ۱۱ - ۵۴ میوگرام ثبت شده از عضله‌ای که در یک رفلکس راست کننده متقاطع شرکت دارد را نشان می‌دهد. این میوگرام زمان نهفته نسبتاً طولانی قبل از شروع رفلکس و همچنین تخلیه متعاقب طولانی بعد از خاتمه استیمولوس را نشان می‌دهد. این تخلیه متعاقب طولانی از نظر دور نگاه داشتن بدن از شیئی دردزا تا این که سایر واکنشهای عصبی، تمامی بدن را به حرکت در آورده و دور کنند مفید خواهد بود.

مهار متقابل و عصبی شدن متقابل

در پاراگرافهای بالا چندین بار خاطر نشان شد که تحریک یک گروه از عضلات معمولاً با مهار گروه دیگری از عضلات توأم است. به عنوان مثال، هنگامی که یک رفلکس کششی عضله‌ای را تحریک می‌کند غالباً به طور همزمان با آن عضلات مخالف را مهار می‌سازد. این پدیده موسوم به مهار متقابل بوده و مکانیسم نورونی که موجب این رابطه متقابل می‌شود عصبی شدن متقابل reciprocal innervation نامیده می‌شود. به همین ترتیب، روابط متقابل غالباً بین دو نیمه نخاع نیز وجود دارند که نمونه آن رفلکسهای خم کننده و راست کننده است که در بالا شرح داده شد.

شکل ۱۲-۵۴ نمونه‌ای از مهار متقابل را نشان می‌دهد. در این مورد، یک رفلکس خم کننده طولانی با شدت متوسط در یک اندام ایجاد می‌گردد و در حالی که این رفلکس کماکان ادامه دارد یک رفلکس خم کننده قویتر در اندام مخالف به وجود آورده می‌شود. سپس این رفلکس سیگنالهای مهاری متقابل به اندام اول فرستاده و درجه خم شدن آن را تضعیف می‌کند. سرانجام حذف رفلکس خم کننده قویتر دوم به رفلکس اولیه اجازه می‌دهد تا شدت قبلی خود را باز یابد.

رفلکسهای وضعی و حرکتی

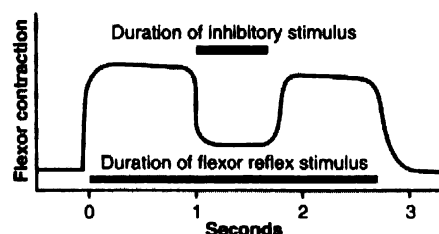
رفلکسهای وضعی و حرکتی نخاع

واکنش نگاهدارنده مثبت - وارد کردن فشار به کف پای یک حیوان بدون مخ موجب می‌شود که آن پا بر ضد فشاری که بر کف پا وارد می‌گردد راست شود. در واقع، این رفلکس آن قدر قوی است که حیوانی را که نخاع آن برای چندین ماه قطع شده است - یعنی بعد از این که رفلکسها تشدید شده‌اند - می‌توان روی پاهایش قرار داد و این رفلکس پاها را به اندازه کافی سخت خواهد کرد که وزن بدن را تحمل کند. این رفلکس موسوم به واکنش نگاهدارنده مثبت positive supportive reaction است.

یک مدار پیچیده از نورونهای واسطه‌ای نظیر مدارهای مسؤول رفلکسهای خم کننده و راست کننده متقاطع در ایجاد واکنش نگاهدارنده مثبت دخالت دارد. نقطه ورود فشار بر کف پا جهتی که پا در آن جهت راست خواهد شد را تعیین می‌کند. هرگاه فشار به یک طرف پا وارد شود پا در همان جهت راست می‌شود. این اثر موسوم به واکنش مغناطیسی magnet reaction است. این واکنش به جلوگیری از سقوط حیوان به همان طرف کمک می‌کند.

رفلکسهای به پاخاستن نخاعی - هنگامی که یک حیوان نخاعی روی یک پهلوی قرار داده شود حرکات ناهماهنگی انجام می‌دهد که نشان می‌دهد حیوان کوشش می‌کند تا خود را به وضع ایستاده بلند کند. این پدیده موسوم به رفلکس به پاخاستن نخاعی righting reflex است. یک چنین رفلکسی نشان می‌دهد که رفلکسهای نسبتاً پیچیده مربوط به وضع بدن در نخاع انتگرالسیون پیدا می‌کنند. در واقع حیوانی که نخاع سینه‌ای آن در بین ناحیه مربوط به پاهای جلویی و پاهای عقبی به طور عرضی قطع شده و به خوبی بهبودی یافته باشد می‌تواند خود را از وضع خوابیده به وضع ایستاده درآورد و می‌تواند حتی با استفاده از پاهای عقبی خود علاوه بر پاهای جلویی راه برود. در مورد حیوان کیسه‌داری موسوم به

شکل ۱۲ - ۵۴ - میوگرام یک
رفلکس خم‌کننده که مهار متقابل
ناشی از یک استیمولوس مهاری از
یک رفلکس خم‌کننده قویتر در اندام
مخالف را نشان می‌دهد.



سارینگ opossum با قطع مشابهی در نخاع سینه‌ای، حرکات راه رفتن پاهای عقبی تفاوت چندانی با حرکات پاهای عقبی حیوان طبیعی ندارد به جز آن که حرکات پاهای عقبی با حرکات پاهای جلویی هماهنگ است در این حیوان هماهنگ نیست.

حرکات گام برداشتن و راه رفتن

حرکات گام برداشتن ریتمیک یک اندام واحد - حرکات گام برداشتن ریتمیک بکرات در پاهای حیوانات نخاعی مشاهده می‌شود. در واقع حتی هنگامی که بخش کمری نخاع از باقیمانده نخاع مجزا شده و یک برش طولی نیز در مرکز نخاع چنان داده شود که ارتباطات نورونی بین دو طرف نخاع و بین دو اندام را قطع کند، هر پای عقبی کماکان می‌تواند عمل گام برداشتن را به طور انفرادی انجام دهد. ابتدا پا به طرف جلو خم می‌شود و حدود یک ثانیه بعد پا به طرف عقب راست می‌گردد. آن گاه عمل خم شدن مجدداً به وجود آمده و این دوره مرتباً تکرار می‌گردد.

این نوسان رو به جلو و رو به عقب بین انقباض عضلات خم‌کننده و راست‌کننده حتی بعد از قطع اعصاب حسی به وجود می‌آید و به نظر می‌رسد که به طور عمده ناشی از مدارهای مهار متقابل دو جانبه باشد که در داخل ماتریس خود نخاع بین نورونهای کنترل‌کننده عضلات آگونیست و آنتاگونیست نوسان می‌کنند.

سیگنالهای حسی از کف پاها و از گیرنده‌های وضعی در اطراف مفاصل یک نقش قوی در کنترل فشار وارده به کف پا و سرعت قدم زدن در هنگامی دارند که به پا اجازه داده می‌شود تا روی یک سطح قدم بزند. در واقع، مکانیسم نخاعی برای کنترل قدم زدن می‌تواند از این هم پیچیده‌تر باشد. به عنوان مثال، هرگاه در جریان پرتاب پا به طرف جلو، روی پا به مانعی برخورد کند حرکت رو به جلو برای لحظه‌ای متوقف خواهد شد و سپس با توالی سریع پا بالاتر برده خواهد شد و سپس به طرف جلو به حرکت ادامه خواهد داد به طوری که پا روی مانع قرار گیرد. این اثر موسوم به رفلکس برخورد به مانع *stumble* است. به این ترتیب، نخاع یک کنترل‌کننده هوشمند قدم زدن است.

گام برداشتن متقابل در اندامهای مخالف - در صورتی که نخاع کمری در خط وسط قطع نشود، هر بار که حرکت گام برداشتن در یک پا در جهت رو به جلو ایجاد می‌شود، پای مقابل به طرف عقب حرکت می‌کند. این اثر ناشی از عصبی شدن متقابل بین دو اندام است.

گام برداشتن ضربدري در هر چهار اندام - رفلکس در جا زدن - هرگاه یک حیوان نخاعی با قطع عرضی نخاع در بالای ناحیه نخاعی مربوط به پاهای جلویی که به خوبی بهبود یافته، در بالای کف اطاق نگاه داشته شود و به پاهایش اجازه آویزان شدن داده شود کششی که بر پاها وارد می‌شود گاهی موجب بروز رفلکس گام برداشتن در هر چهار اندام

می‌گردد. به طور کلی، عمل گام برداشتن به طور ضربدری diagonal بین پاهای جلویی و عقبی به وجود می‌آید. این پاسخ ضربدری تظاهر دیگری از عصبی شدن متقابل است که این بار در تمامی طول نخاع در فاصله بین نواحی مربوط به پاهای جلویی و عقبی در جهت بالا و پایین به وجود می‌آید. چنین طرحی در گام برداشتن، رفلکس درجا زدن mark time refelx نامیده می‌شود.

رفلکس چهارنعل - نوع دیگری از رفلکس که گاهی در حیوان نخاعی پیدا می‌شود رفلکس چهارنعل galloping است که در آن هر دو پای جلویی متفقاً به طرف عقب حرکت می‌کنند در حالی که هر دو پای عقبی به طرف جلو حرکت می‌کنند و به دنبال آن حدود یک ثانیه بعد حرکات مخالف پاهای جلویی و عقبی انجام می‌شوند. این رفلکس غالباً هنگامی به وجود می‌آید که استیمولوسهای کششی یا فشاری که به طور تقریباً دقیقی با یکدیگر برابر باشند به طور همزمان به اندامهای دو طرف بدن وارد شوند در حالی که تحریک نامساوی یک طرف نسبت به طرف دیگر موجب پیدایش رفلکس گام برداشتن ضربدری می‌شود. این موضوع با طرحهای طبیعی راه رفتن و چهارنعل دویدن مطابقت دارد زیرا در راه رفتن فقط یک پای جلویی و یک پای عقبی در هر بار تحریک می‌شوند و این امر ادامه گام برداشتن را مساعد می‌سازد. برعکس، هنگامی که در جریان چهارنعل دویدن، حیوان به زمین برخورد می‌کند پاهای جلویی و عقبی هر دو طرف تقریباً به طور مساوی تحریک می‌شوند. این امر موجب حرکت چهارنعل بیشتری شده و لذا حیوان این طرح حرکت را ادامه خواهد داد.

رفلکس خاراندن

یک رفلکس مخصوصاً مهم نخاعی در بعضی حیوانات رفلکس خاراندن scratch reflex است که بوسیله احساس خارش و قلقلک بروز می‌کند. رفلکس خاراندن از دو عمل تشکیل شده است: (۱) یک حس تشخیص موضع که به پنجه پا اجازه می‌دهد تا نقطه دقیق تحریک را روی سطح بدن پیدا کند و (۲) یک حرکت نوسانی رفت و برگشت خاراندن.

حس تشخیص موضع در رفلکس خاراندن نیز یک عمل بسیار تکامل یافته است. با وجود این که یک کک ممکن است حتی تا شانه حیوان نخاعی نیز جلو خزیده باشد پنجه پای عقبی حیوان می‌تواند کماکان محل آنرا پیدا کند با وجود این که ۱۹ عضله پا بایستی به طور همزمان و با یک طرح دقیق متقبض شوند تا پنجه پا را به محل دقیق کک خزنده هدایت کنند. برای پیچیده کردن حتی بیشتر از این رفلکس، هنگامی که کک از خط وسط می‌گذرد پای اول عمل خاراندن را متوقف می‌سازد اما پای مقابل حرکت نوسانی جلو به عقب را شروع کرده و سرانجام کک را پیدا می‌کند.

حرکت رفت و برگشت مانند حرکات گام برداشتن در عمل راه رفتن، با دخالت مدارهای عصبی شدن متقابل که موجب نوسان می‌شوند به وجود می‌آید و این حرکات می‌توانند حتی هنگامی که تمام ریشه‌های حسی از اندام نوسان کننده قطع شده‌اند کماکان بروز کنند.

رفلکسهای نخاعی که موجب اسپاسم عضلانی می‌شوند

اسپاسم موضعی عضلانی غالباً در انسان مشاهده می‌شود. در بسیاری اگرچه نه در قسمت اعظم موارد درد لوکالیزه علت این اسپاسم موضعی است.

اسپاسم عضلانی ناشی از یک استخوان شکسته - یک نوع بالینی مهم اسپاسم در عضلاتی که اطراف یک استخوان شکسته را احاطه می‌کنند به وجود می‌آید. به نظر می‌رسد که این اسپاسم ناشی از ایمپالسهای درد باشد که از لبه‌های شکسته استخوان شروع می‌شوند و باعث می‌گردند که عضلاتی که اطراف آن ناحیه را احاطه می‌کند با شدت و به

طور تونیک به انقباض درآیند. تسکین درد بوسیله تزریق یک ماده بیحس کننده موضعی اسپاسم را برطرف می سازد. بیهوشی عمومی عمیق مانند بیهوشی با اتر نیز اسپاسم را مرتفع می کند. برای این که بتوان دو انتهای استخوان شکسته را مجدداً در وضعیت مناسب در کنار هم قرار داد غالباً استفاده از یکی از این روشها برای غلبه کافی بر اسپاسم عضلات آن ناحیه ضروری است.

اسپاسم عضلات شکم در التهاب صفاق - نوع دیگری از اسپاسم موضعی ناشی از رفلکسهای نخاعی، اسپاسم شکم بر اثر تحریک پرده صفاق دیواره ای بوسیله التهاب صفاق یا پریتونیت است. در این مورد نیز تسکین درد ناشی از پریتونیت به عضلات اسپاستیک اجازه می دهد تا شل شوند. همین نوع اسپاسم غالباً در جریان اعمال جراحی به وجود می آید. ایمپالسهای درد صادره از صفاق دیواره ای باعث انقباض گسترده عضلات شکمی شده و گاهی روده را از محل برش جراحی به بیرون می رانند. به این دلیل در اعمال جراحی داخل شکمی، معمولاً بیهوشی عمیق مورد نیاز است.

قولنجهای عضلانی - نوع باز هم دیگری از اسپاسم موضعی، قولنج عضلانی muscle cramp است. مطالعات الکترومیوگرافیک نشان می دهند که علت لااقل پاره ای از قولنجهای عضلانی به قرار زیر است: هرگونه عامل تحریک کننده موضعی یا اختلال متابولیک یک عضله از قبیل سرمای شدید، فقدان جریان خون به عضله، یا فعالیت بیش از حد عضله می تواند سبب بروز ایمپالسهای درد یا سایر انواع ایمپالسهای حسی گردد که از عضله به نخاع انتقال می یابند و به این ترتیب موجب انقباض رفلکسی عضله می شوند. معتقدند که این انقباض به نوبه خود همان گیرنده های حسی را باز هم بیشتر تحریک می کند و موجب می شود که نخاع، شدت انقباض را بازهم بیشتر کند. به این ترتیب یک فیدبک مثبت به وجود می آید به طوری که یک مقدار کم تحریک ابتدایی سبب بروز انقباض بیشتر و بیشتری می شود تا این که سرانجام یک قولنج عضلانی کامل برقرار می گردد.

رفلکسهای خودمختار در نخاع

انواع زیادی از رفلکسهای خودمختار قطعه ای در نخاع به وجود می آیند که بیشتر آنها در فصلهای دیگر شرح داده خواهند شد. این رفلکسها به طور خلاصه عبارتند از: (۱) تغییرات تنوس رگی ناشی از تغییرات گرمای موضعی پوست (فصل ۷۳ را ببینید)، (۲) تعریق ناشی از گرمای موضعی روی سطح بدن (فصل ۷۳ را ببینید)، (۳) رفلکسهای روده ای - روده ای که بعضی از اعمال حرکتی روده را کنترل می کنند (فصل ۶۲ را ببینید)، (۴) رفلکسهای صفاقی - روده ای که حرکات گوارشی را در پاسخ به تحریک صفاق مهار می کنند (فصل ۶۶ را ببینید) و (۵) رفلکسهای تخلیه کننده برای خالی کردن مثانه پر (فصل ۳۱ را ببینید) و کولون (فصل ۶۳ را ببینید). علاوه بر آن، تمام رفلکسهای قطعه ای می توانند گاهی به طور همزمان به شکل رفلکس دسته جمعی به شرح زیر بروز کنند.

رفلکس دسته جمعی - در یک حیوان یا انسان نخاعی گاهی نخاع به طور ناگهانی فوق العاده فعال شده و موجب تخلیه شدید قسمتهای بزرگی از نخاع می گردد. استیمولوسی که معمولاً باعث پیدایش این حالت می شود یک استیمولوس قوی آسیب رساننده به پوست یا پر شدن بیش از حد یکی از احشاء از قبیل اتساع بیش از حد مثانه یا روده است. صرف نظر از نوع از استیمولوس، رفلکس حاصله که رفلکس دسته جمعی mass reflex نامیده می شود قسمتهای زیادی از نخاع و یا حتی تمامی نخاع را در بر می گیرد. اثرات این رفلکس عبارتند از: (۱) قسمت بزرگی از بدن به حالت اسپاسم خم کننده شدید درمی آید، (۲) مثانه و کولون ممکن است تخلیه شوند، (۳) فشار شریانی غالباً تا مقادیر حداکثر - گاهی تا یک فشار سیستولی بسیار بالاتر از ۲۰۰ میلیمتر جیوه - بالا می رود و (۴) قسمتهای وسیعی از بدن دچار تعریق شدید می شوند. چون این رفلکس برای دقایق متمادی ادامه می یابد لذا تصور می شود که ناشی از فعال شدن توده های زیادی از مدارهای نوسانی باشد که نواحی وسیعی از نخاع را به طور همزمان تحریک می کنند. این مکانیسم مشابه مکانیسم حملات

صرعی است که در آنها نیز مدارهای نوسانی دخالت دارند اما به جای نخاع در مغز به وجود می آیند.

قطع عرضی نخاع و شوک نخاعی

هنگامی که نخاع ناگهان به طور عرضی در بالای گردن قطع می شود عملاً تمام اعمال نخاع و منجمله تمام رفلکسهای نخاعی بلافاصله تا سرحد سکوت کامل تضعیف می شوند. این واکنش موسوم به شوک نخاعی Spinal shock است. دلیل این امر آن است که فعالیت طبیعی نورونهای نخاع تا حد زیادی بستگی به تحریک تونیک مداوم توسط تخلیه های فیبرهای عصبی دارد که از مراکز بالاتر وارد نخاع می شوند، بویژه تخلیه هایی که از طریق راه های مشبکی - نخاعی، راه های دهلیزی - نخاعی و راه های قشری - نخاعی انتقال می یابند.

بعد از گذشت چند ساعت تا چند هفته از شوک نخاعی، نورونهای نخاعی به تدریج تحرک پذیری خود را باز می یابند. به نظر می رسد که این موضوع یکی از خواص طبیعی نورونها در تمام قسمتهای سیستم عصبی باشد به این معنی که این نورونها بعد از آن که منشاء ایمپالسهای تسهیلی خود را از دست می دهند درجه طبیعی تحریک پذیری خود را افزایش می دهند تا این فقدان را جبران کنند. در بیشتر حیوانات پست تر از انسان و میمون nonprimates تحریک پذیری مراکز نخاعی در ظرف عملاً چند ساعت تا حدود یک روز به حد طبیعی باز می گردد اما در انسان این بازگشت عمل غالباً برای چندین هفته به تأخیر می افتد و گاهی نیز کامل نیست یا برعکس، گاهی این بازگشت بیش از حد است که نتیجه آن تحریک پذیری بیش از حد بعضی یا تمام اعمال نخاع است.

پاره ای از اعمال نخاع که بویژه در جریان یا بعد از شوک نخاعی تحت تأثیر قرار می گیرند عبارتند از:

(۱) در شروع شوک نخاعی فشار شریانی به طور آنی و شدید سقوط می کند - گاهی به پایینی ۴۰ میلیمتر جیوه - و به این ترتیب نشان می دهد که فعالیت سمپاتیک تا سرحد خاموشی بلوکه می شود. فشار معمولاً در ظرف چند روز حتی در انسان به رقم طبیعی باز می گردد.

(۲) تمام رفلکسهای عضلات اسکلتی که در نخاع انتگراسیون پیدا می کنند در جریان مراحل ابتدایی شوک بلوکه می شوند. در حیوانات پست، چند ساعت تا چند روز لازم است تا این رفلکسها به حال طبیعی بازگردند و در انسان دو هفته تا چندین ماه گاهی مورد نیاز است. هم در حیوانات و هم در انسان، پاره ای از رفلکسها سرانجام تحریک پذیری شدید پیدا می کنند بویژه اگر معدودی از راه های عصبی تسهیلی بین مغز و نخاع سالم و دست نخورده باقی بمانند در حالی که باقیمانده نخاع به طور عرضی قطع شده باشد. نخستین رفلکسهایی که باز می گردند رفلکسهای کششی هستند و به دنبال آنها به ترتیب رفلکسهای پیچیده تر یعنی رفلکسهای خم کننده، رفلکسهای وضعی ضد نیروی ثقل، و بقایای رفلکسهای گام برداشتن ظاهر می گردند.

(۳) رفلکسهای نخاع خارجی برای کنترل تخلیه مثانه و کولون در انسان برای چند هفته اول پس از قطع عرضی نخاع، از بین می روند اما سرانجام باز می گردند. این اثرات در فصلهای ۳۱ و ۶۶ شرح داده شده اند.

فصل ۵۵

کنترل قشری و تنه مغزی اعمال حرکتی

قسمت اعظم حرکات ارادی که توسط قشر مغز شروع می‌شوند توسط فعال شدن قشری طرحهای عمل ذخیره شده در نواحی پایینتر مغز - در نخاع، تنه مغزی، عقده‌های قاعده‌ای و مخچه - به انجام می‌رسند و این نواحی پایینتر به نوبه خود سیگنالهای فعال کننده ویژه را به عضلات می‌فرستند.

اما برای چند نوع محدود حرکت، قشر مغز تقریباً یک مسیر مستقیم به نورونهای شاخ قدامی نخاع بویژه برای کنترل حرکات ماهرانه ظریف انگشتان و دستها دارد بدون این که این مسیر در سر راه خود از سایر مراکز حرکتی عبور کند. هدف این فصل و فصل ۵۶ توجه و اکنشهای متقابل در میان نواحی حرکتی مختلف مغز و نخاع برای تأمین سنتز کلی اعمال حرکتی ارادی است.

قشر حرکتی و راه قشری - نخاعی

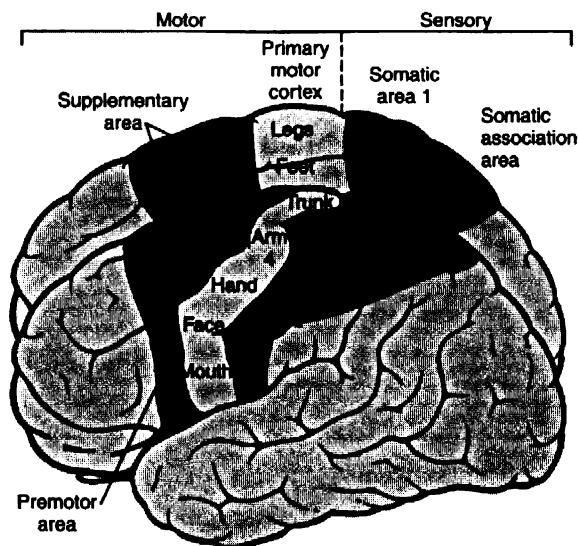
شکل ۱-۵۵ نواحی عملی قشر مغز را نشان می‌دهد. در جلوی شیار قشری مرکزی، قشر حرکتی قرار دارد که تقریباً ثلث خلفی لوبهای پیشانی را اشغال می‌کند. در عقب شیار مرکزی، قشر حسی پیکری قرار دارد (که ناحیه‌ای است که در فصلهای قبل به تفصیل شرح داده شد) و سیگنالهای متعددی را برای کنترل فعالیتهای حرکتی به قشر حرکتی تغذیه می‌کند.

خود قشر حرکتی به سه ناحیه جداگانه تقسیم می‌شود که هر یک از آنها دارای تصویر توپوگرافیک گروه‌های عضلانی و اعمال حرکتی اختصاصی بدن متعلق به خود است: (۱) قشر حرکتی اولیه، (۲) قشر پیش حرکتی و (۳) ناحیه حرکتی ضمیمه.

قشر حرکتی اولیه

قشر حرکتی اولیه که در شکل ۱-۵۵ نشان داده شده در اولین چین خوردگی لوبهای پیشانی در جلوی شیار مرکزی واقع شده است. این ناحیه در خارج از شیار سیلویوس شروع شده و در جهت روبه بالا به طرف بالاترین بخش مغز گسترش می‌یابد و سپس به داخل عمق شیار طولی فرو می‌رود. (این ناحیه همان ناحیه ۴ در تقسیم‌بندی برودمن از نواحی قشری مغز است که در شکل ۵-۴۷ نشان داده شده است).

شکل ۱-۵۵ تصاویر توپوگرافیک نواحی عضلانی مختلف بدن در قشر حرکتی اولیه را عرضه می‌کند که با ناحیه صورت و دهان در نزدیکی شیار سیلویوس شروع می‌شود. ناحیه بازو و دست در قسمت وسط قشر حرکتی اولیه، تنه در نزدیکی رأس مغز و نواحی رانها و پاها در آن قسمتی از قشر حرکتی اولیه که به عمق شیار طولی فرو می‌رود قرار گرفته‌اند. این سازمانبندی توپوگرافیک به طور حتی مشخصتری در شکل ۲-۵۵ عرضه شده که درجات تصویر شدن نواحی عضلانی



شکل ۱- ۵۵- نواحی حرکتی و حسی پیکری قشر مغز. اعداد ۴، ۵، ۶ و ۷ نواحی قشری برودمن هستند که در فصل ۴۷ شرح داده شده است.

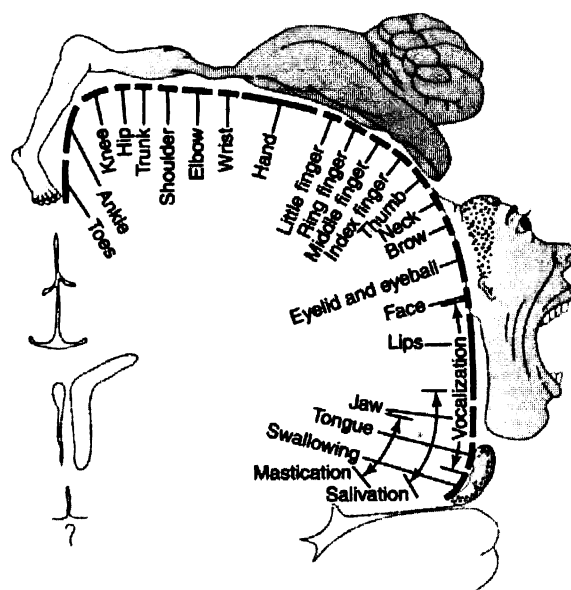
مختلف را که توسط پنگلید و راسموسن نقشه‌برداری شده‌اند نشان می‌دهد. این نقشه‌برداری با تحریک کردن الکتریکی نواحی مختلف قشر حرکتی افرادی که تحت عمل جراحی مغز قرار گرفته‌اند به دست آمده است. توجه کنید که بیش از نیمی از تمامی قشر حرکتی اولیه با کنترل دستها و عضلات تکلم سروکار دارد. تحریکات نقطه‌ای در این نواحی حرکتی مربوط به دست و تکلم در موارد نادر موجب انقباض یک عضله واحد می‌گردد. اما بیشتر از همه، تحریک یک گروه از عضلات را منقبض می‌کند. برای بیان این موضوع به روش دیگر، تحریک یک نورون واحد در قشر حرکتی معمولاً به جای یک عضله خاص یک حرکت ویژه را تحریک می‌کند. برای انجام این کار، نورون قشر حرکتی یک طرح از عضلات جداگانه را تحریک می‌کند که هر کدام از این عضلات سهم خود را از نظر جهت حرکت و قدرت حرکت عضلانی را ایفا می‌کند.

ناحیه پیش حرکتی

ناحیه پیش حرکتی که آن نیز در شکل ۱-۵۵ نشان داده شده ۱ تا ۳ سانتیمتر در جلوی قشر حرکتی اولیه قرار دارد و در طرف پایین به داخل شیار سیلویوس و در طرف بالا به داخل شیار طولی گسترش می‌یابد و در آن جا در مجاورت ناحیه حرکتی ضمیمه قرار می‌گیرد که اعمالی مشابه اعمال ناحیه پیش حرکتی دارد. سازمان‌بندی توپوگرافیک قشر پیش حرکتی تقریباً نظیر قشر حرکتی اولیه است به این ترتیب که ناحیه دهان و صورت در جانب‌ترین قسمت واقع شده و سپس در جهت رو به بالا نواحی دست، بازو، تنه و پا قرار گرفته‌اند.

سیگنالهای عصبی تولید شده در ناحیه پیش حرکتی موجب طرحهای حرکتی بسیار پیچیده‌تری از طرحهای مجزای تولید شده در قشر حرکتی اولیه می‌شوند. به عنوان مثال، این کار ممکن است قرار دادن شانه‌ها و بازوها در وضعی باشد که دستها در جهت مناسب برای انجام کارهای ویژه قرار گیرند. برای حصول این نتایج، ابتدا قدامت‌ترین بخش ناحیه پیش حرکتی یک "تصویر حرکتی" از کل حرکت عضلانی که باید انجام شود تولید می‌کند: سپس این تصویر هر "طرح" متوالی فعالیت عضلانی مورد نیاز برای انجام آن "تصویر" را در قشر پیش حرکتی خلفی تحریک می‌کند. قشر پیش حرکتی خلفی سیگنالهای خود را یا مستقیماً به داخل قشر حرکتی اولیه برای تحریک گروه‌های متعدد عضلانی ارسال می‌کند یا در اغلب موارد

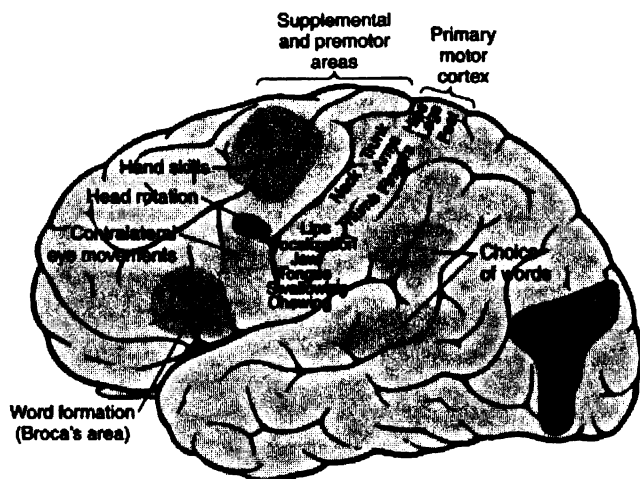
شکل ۲ - ۵۵ - درجه تصویر
عضلات مختلف بدن در قشر
حرکتی.



سیگنالهای خود را از راه عقده‌های قاعده‌ای و تالاموس مجدداً به قشر حرکتی اولیه ارسال می‌کند. یک دسته ویژه از نورونها موسوم به نورونهای آئینه‌ای mirror هنگامی فعال می‌شوند که شخصی یک کار حرکتی خاصی را انجام می‌دهد یا همان کار را که توسط دیگران انجام می‌شود مشاهده می‌کند. به این ترتیب، فعالیت این نورونها مانند تصویر آئینه‌ای است که رفتار شخص دیگری را چنان که گویی خود مشاهده کننده آن کار حرکتی خاص را انجام می‌دهد. نورونهای آئینه‌ای در قشر پیش حرکتی (و شاید در سایر نواحی مغز) قرار گرفته‌اند و برای نخستین بار در میمونها کشف شدند. اما باید دانست که تجربیات تصویربرداری از مغز نشان می‌دهند که این نورونها نیز در انسان وجود دارند و ممکن است همان اعمالی را که در میمونها مشاهده می‌شوند انجام دهند: یعنی تبدیل کردن نمودارهای اعمالی که شنیده شده‌اند یا دیده شده‌اند به نمودارهای حرکتی این اعمال. بسیاری از نوروفیزیولوژیستها معتقدند که این نورونهای آئینه‌ای ممکن است برای درک اعمال سایر افراد و برای یادگیری مهارت‌های جدید از راه تقلید اهمیت داشته باشند. به این ترتیب، قشر پیش حرکتی، عقده‌های قاعده‌ای، تالاموس و قشر حرکتی اولیه یک سیستم کلی پیچیده برای کنترل طرح‌های پیچیده فعالیت عضلانی همگام را تشکیل می‌دهند.

ناحیه حرکتی ضمیمه

ناحیه حرکتی ضمیمه سازمان‌بندی توپوگرافیک باز هم دیگری برای کنترل اعمال حرکتی دارد. این ناحیه به طور عمده در شیار طولی قرار گرفته است اما حدود چند سانتیمتر روی قشر پیشانی فوقانی گسترش می‌یابد. انقباضات ایجاد شده توسط تحریک این ناحیه غالباً به جای یک طرفه بودن دوطرفه هستند. به عنوان مثال، تحریک بکرات منجر به حرکات چنگ زدن دوطرفه هر دو دست به طور همزمان می‌شود. این حرکات شاید بقایای ابتدایی اعمال دست باشند که برای بالا رفتن از جایی مورد نیازند. به طور عموم، این ناحیه به طور همگام با ناحیه پیش حرکتی عمل می‌کند تا حرکات مربوط به قرار دادن



شکل ۳- ۵۵ - نمودار عضلات
مختلف بدن در قشر مغز و محل
سایر نواحی قشری مسؤول انواع
اختصاصی اعمال حرکتی.

اندامها در یک ارتفاع خاص، حرکات تثبیتی قسمتهای مختلف بدن، حرکات مخصوص قرار دادن سر و چشمها در وضعهای مختلف و غیره را به عنوان زمینه برای کنترل حرکتی ظرفیت بازوها و دستها توسط قشر پیش حرکتی و قشر حرکتی اولیه تأمین کند.

بعضی از نواحی تخصصی کنترل حرکتی یافت شده در قشر حرکتی انسان

جراحان مغز و اعصاب چند ناحیه حرکتی بسیار تخصص عمل یافته قشر مغز انسان را پیدا کرده‌اند که همان طوری که در شکل ۳-۵۵ نشان داده شده، اعمال حرکتی ویژه‌ای را کنترل می‌کنند. محل این نواحی یا بوسیله تحریک الکتریکی یا بوسیله مشاهده از بین رفتن عمل حرکتی در هنگامی که ضایعات انهدامی در نواحی قشری ویژه‌ای به وجود آمده‌اند تعیین شده‌اند. بعضی از این نواحی مهمتر به شرح زیرند.

ناحیه بروکا و تکلم - شکل ۳-۵۵ یک ناحیه پیش حرکتی را نشان می‌دهد که بلافاصله در جلوی قشر حرکتی اولیه و بلافاصله در بالای شیار سیلویوس قرار دارد و با علامت «تشکیل کلمات» مشخص شده است. این قسمت ناحیه بروکا Broca نامیده می‌شود. آسیب این ناحیه مانع از تولید صوت بوسیله شخص نمی‌شود اما تولید کلمات کامل به غیر از اصوات نامفهوم یا گاهی یک واژه ساده از قبیل «نه» یا «بله» را برای شخص غیرممکن می‌سازد. یک ناحیه قشری وابسته نیز موجب عمل تنفسی مناسب می‌شود به طوری که طنابهای صوتی بتوانند در جریان تکلم، به طور همزمان با حرکات دهان و زبان فعال شوند. به این ترتیب، فعالیتهای نورونی پیش حرکتی مربوط به تکلم بسیار پیچیده و بغرنج هستند.

میدان حرکت ارادی چشمها - بلافاصله در بالای ناحیه بروکا محلی برای کنترل حرکات چشم وجود دارد. آسیب این ناحیه مانع از این می‌شود که شخص بتواند چشمهای خود را به طور ارادی به سوی اشیای مختلف حرکت دهد بلکه چشمها تمایل دارند که به طور غیر ارادی روی اشیای ویژه‌ای ثابت شوند. این اثر بوسیله سیگنالهای صادره از قشر بینایی پس سری کنترل می‌شود که در فصل ۵۱ شرح داده شده است. این ناحیه از لوب پیشانی حرکات پلکها از قبیل پلک زدن blinking را نیز کنترل می‌کند.

ناحیه چرخش سر - تحریک الکتریکی در ناحیه‌ای که اندکی بالاتر در ناحیه حرکتی ارتباطی قرار دارد موجب بروز چرخش سر می‌شود. این ناحیه ارتباط نزدیکی با میدان حرکت چشمها داشته و سر را به سوی اشیای مختلف متوجه می‌کند.

ناحیه حرکات ماهرانه دست - در ناحیه پیش حرکتی بلافاصله در جلوی قسمتی از قشر حرکتی اولیه که مربوط به حرکات دست و انگشتان است ناحیه‌ای قرار دارد که جراحان مغز یک ناحیه برای حرکات ماهرانه دست نامیده‌اند. به این معنی که هرگاه تومورها یا ضایعات دیگری موجب انهدام این ناحیه شوند حرکات دستها غیر همگام و بی‌هدف می‌شوند. این حالت موسوم به آپراکسی حرکتی motor apraxia است.

انتقال سیگنالها از قشر حرکتی به عضلات

سیگنالهای حرکتی به طور مستقیم از طریق راه قشری - نخاعی و به طور غیرمستقیم از طریق مسیرهای فرعی متعدد که عقده‌های قاعده‌ای، مخچه و هسته‌های مختلف تنه مغزی را دربرمی‌گیرند به نخاع انتقال داده می‌شوند. به طور کلی، مسیرهای مستقیم بیشتر با حرکات کوچک و دقیق بویژه در قسمت انتهایی اندامها و مخصوصاً دستها و انگشتان دست سروکار دارند.

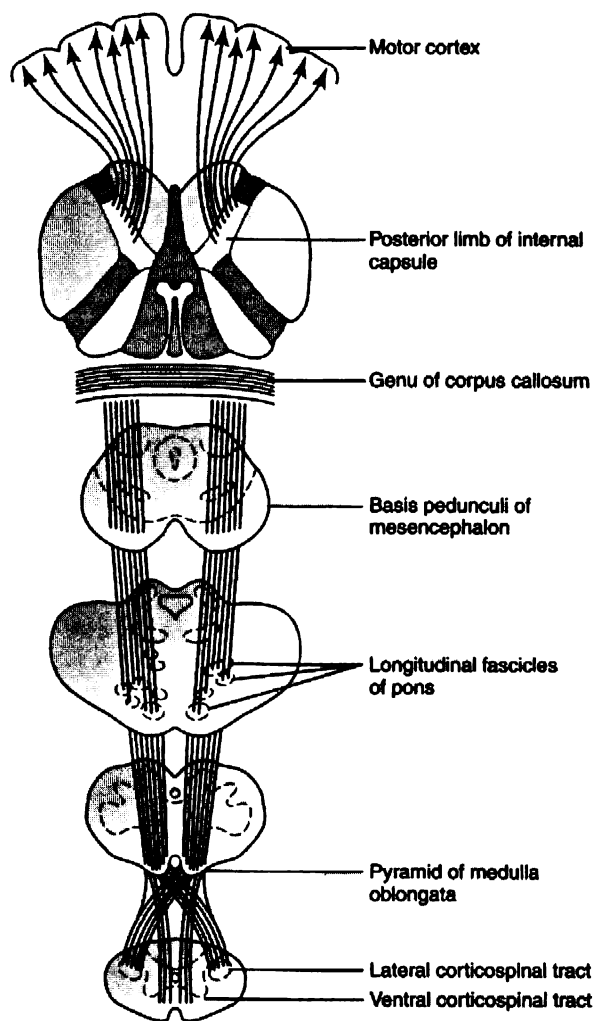
راه قشری - نخاعی (راه هرمی)

مهمترین مسیر خروجی از قشر حرکتی راه قشری - نخاعی است که راه هرمی نیز نامیده می‌شود و در شکل ۴-۵۵ نشان داده شده است. راه قشری نخاعی حدود ۳۰ درصد از قشر حرکتی اولیه، ۳۰ درصد از نواحی پیش حرکتی و حرکتی ضمیمه و ۴۰ درصد از نواحی حسی پیکری در عقب شیار مرکزی شروع می‌گردد.

راه هرمی بعد از ترک قشر مغز از بازوی خلفی کپسول داخلی (بین هسته دم‌دار و پوتامن که جزء عقده‌های قاعده‌ای هستند) و سپس در جهت رو به پایین از تنه مغزی می‌گذرد و هرمهای بصل‌النخاع را تشکیل می‌دهد. آنگاه قسمت عمده فیبرهای هرمی به طرف مقابل رفته و در راه‌های قشری - نخاعی جانبی واقع در نخاع پایین می‌روند و سرانجام به طور عمده روی نورونهای واسطه‌ای در نواحی بینابینی ماده خاکستری نخاع ختم می‌شوند اما معدودی از فیبرهای هرمی نیز روی نورونهای رله کننده حسی در شاخ خلفی نخاع و تعداد بسیار معدودی مستقیماً روی نورونهای حرکتی شاخ قدامی نخاع که موجب انقباض عضلات می‌گردند ختم می‌شوند.

معدودی از فیبرها در بصل‌النخاع به طرف مقابل نمی‌روند بلکه در همان طرف از طریق راه‌های قشری - نخاعی شکمی در نخاع پایین می‌روند اما بسیاری از این فیبرها نیز یا در گردن یا در ناحیه سینه‌ای فوقانی به طرف مقابل نخاع می‌روند. این فیبرها شاید با کنترل حرکات وضعی دوطرفه توسط ناحیه حرکتی ضمیمه سروکار دارند.

جالب توجه‌ترین فیبرها در راه هرمی جمعیتی از فیبرهای میلین‌دار قطور با قطر متوسطی حدود ۱۶ میکرومتر هستند. این فیبرها از سلولهای هرمی غول‌پیکر موسوم به سلولهای بتز Betz شروع می‌شوند که فقط در قشر حرکتی اولیه یافت می‌گردند. این سلولها حدود ۶۰ میکرومتر قطر داشته و فیبرهای آنها ایمپالسهای عصبی را با سرعتی حدود ۷۰ متر در ثانیه به نخاع می‌رسانند که سریعترین سرعت انتقال سیگنالها از مغز به نخاع است. در هر راه هرمی تقریباً ۳۴۰۰۰ عدد از فیبرهای قطور سلولهای بتز وجود دارد. تعداد کل فیبرها در هر راه قشری - نخاعی بیش از یک میلیون است و لذا این فیبرهای قطور فقط حدود سه درصد کل فیبرها را تشکیل می‌دهند. نود و هفت درصد باقیمانده به طور عمده فیبرهایی با قطر کمتر از ۴ میکرومتر هستند که سیگنالهای تونیک زمینه را به نواحی حرکتی نخاع هدایت می‌کنند.



شکل ۴ - ۵۵ - راه هرمی.

سایر مسیرهای خروجی از قشر حرکتی

قشر حرکتی تعداد بسیار زیادی فیبر اضافی اما به طور عمده کوچکتر تشکیل می‌دهد که به نواحی عمیقتر مخ و نیز به داخل تنه مغزی می‌روند و عبارتند از:

۱- آکسونهای سلولهای درشت بتر مجدداً شاخه‌های جانبی کوتاهی به خود قشر مغز می‌فرستند. تصور می‌شود که این شاخه‌های جانبی. به طور عمده نواحی مجاور قشر مغز را هنگام تخلیه سلولهای بتر مهار می‌کنند و بدینوسیله حدود سیگنالهای تحریکی را مشخصتر می‌سازند.

۲- تعداد زیادی از فیبرها وارد هسته دم‌دار و پوتامن می‌شوند. از این قسمت‌ها راه‌های اضافی به داخل تنه مغزی و نخاع گسترش می‌یابند که در فصل ۵۶ شرح داده شده‌اند، و به طور عمده انقباضات عضلات وضعی بدن را کنترل می‌کنند.

- ۳- تعداد متوسطی از فیبرها وارد هسته‌های قرمز می‌شوند. از این هسته‌ها نیز فیبرهای عصبی اضافی از طریق راه قرمزی - نخاعی به طرف نخاع می‌روند.
- ۴- تعداد متوسطی از فیبرها به داخل هسته‌های مادهٔ مشبکی و دهلیزی تنهٔ مغزی منحرف می‌شوند و از این جا سیگنالها از طریق راه‌های مشبکی - نخاعی و دهلیزی - نخاعی به نخاع و سیگنالهای دیگر از طریق راه‌های مشبکی - مخچه‌ای و دهلیزی - مخچه‌ای به مخچه می‌روند.
- ۵- تعداد عظیمی از فیبرها در هسته‌های پل مغزی سیناپس می‌دهند و فیبرهای پلی - مخچه‌ای را به وجود می‌آورند که سیگنالها را به داخل نیمکره‌های مخچه حمل می‌کنند.
- ۶- تعدادی از شاخه‌های جانبی نیز در هسته‌های زیتونی تحتانی ختم می‌شوند و از این جا فیبرهای زیتونی - مخچه‌ای ثانویه سیگنالها را به نواحی متعددی از مخچه انتقال می‌دهند.
- به این ترتیب، هر بار که سیگنالی برای ایجاد یک فعالیت حرکتی به طرف نخاع ارسال می‌شود عقده‌های قاعده‌ای، تنهٔ مغزی و مخچه نیز همگی سیگنالهای قوی از راه قشری نخاعی دریافت می‌کنند.

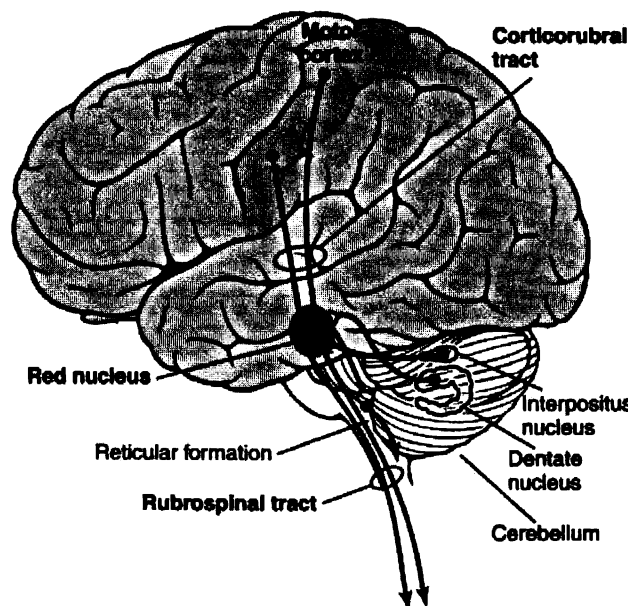
مسیرهای فیبری ورودی به قشر حرکتی

اعمال قشر حرکتی به طور عمده توسط سیستم حسی پیکری اما همچنین تا حدود کمتری توسط سایر سیستمهای حسی از قبیل شنوایی و بینایی کنترل می‌شوند. پس از این که اطلاعات حسی از این منابع دریافت شد، قشر حرکتی با همکاری عقده‌های قاعده‌ای و مخچه عمل می‌کند تا مسیر مناسب عمل حرکتی را تحریک کند. مسیرهای فیبری ورودی مهمتر به قشر مغز به قرار زیرند:

- ۱- فیبرهای زیرقشری از مناطق مجاور قشر مغز و بویژه از (الف) نواحی حسی پیکری قشر آهیانه‌ای، (ب) نواحی مجاور از قشر پیشانی در جلوی قشر حرکتی و (ج) فیبرهای زیرقشری از قشر نواحی بینایی و شنوایی.
- ۲- فیبرهای زیرقشری از نیمکرهٔ مغزی مخالف که در جسم ثقی یا کورکالو corpus callosum عبور می‌کنند. این فیبرها نواحی مربوطه از قشرهای حرکتی در دو نیمکرهٔ مغز را به یکدیگر متصل می‌کنند.
- ۳- فیبرهای حسی پیکری که مستقیماً از مجموعهٔ هسته‌های شکمی - قاعده‌ای تالاموس می‌رسند. این فیبرها به طور عمده سیگنالهای تماسی پوستی و سیگنالهای مفاصل و عضلات را رله می‌کنند.
- ۴- راه‌های عصبی از هسته‌های شکمی - جانبی و شکمی - قدامی تالاموس، که به نوبهٔ خود راه‌های عصبی را از عقده‌های قاعده‌ای و مخچه دریافت می‌کنند. این راه‌های عصبی سیگنالهایی که برای همگامی بین اعمال قشر مغز، عقده‌های قاعده‌ای و مخچه ضروری هستند را تأمین می‌کنند.
- ۵- فیبرهایی از هسته‌های داخل تیغه‌ای تالاموس. این فیبرها سطح عمومی تحریک‌پذیری قشر حرکتی را کنترل می‌کنند به همان روشی که همچنین سطح عمومی تحریک‌پذیری قسمت اعظم سایر مناطق قشر مغز را کنترل می‌کنند.

هستهٔ قرمز به عنوان یک مسیر دیگر برای انتقال سیگنالهای قشری به نخاع عمل می‌کند

هستهٔ قرمز که در مزانسفال واقع شده در ارتباط نزدیک با راه قشری - نخاعی عمل می‌کند. همان طور که در شکل ۵-۵۵ نشان داده شده، هستهٔ قرمز تعداد زیادی از فیبرهای مستقیم از قشر حرکتی ابتدایی را از طریق راه قشری - قرمزی و نیز فیبرهای انشعابی از راه قشری - نخاعی هنگام عبور آن از مزانسفال دریافت می‌کند. این فیبرها در بخش تحتانی هستهٔ قرمز یا بخش با سلولهای بزرگ که محتوی نورونهای درشتی نظیر سلولهای بتز در قشر حرکتی هستند سیناپس می‌دهند. این نورونهای بزرگ، راه قرمزی - نخاعی را تشکیل می‌دهند که در قسمت تحتانی تنهٔ مغزی به طرف مقابل می‌رود و مسیری



شکل ۵ - ۵۵ - راه قشری - قرمزی
- نخاعی برای کنترل حرکتی که رابطه
این مسیر با مخچه را نیز نشان
می دهد.

بلافاصله در کنار و جلوی راه قشری - نخاعی را به داخل ستونهای جانبی نخاع می پیماید.

فیبرهای قرمزی - نخاعی به طور عمده روی نورونهای واسطه ای نواحی بینابینی ماده خاکستری نخاع همراه با فیبرهای قشری - نخاعی ختم می شوند اما بعضی از فیبرهای قرمزی - نخاعی نیز همراه با بعضی از فیبرهای قشری - نخاعی مستقیماً روی نورونهای حرکتی شاخ قدامی نخاع ختم می شوند. هسته قرمز همچنین ارتباطات نزدیکی با مخچه دارد که مشابه ارتباطات بین قشر حرکتی و مخچه است.

عمل سیستم قشری - قرمزی - نخاعی - قسمت محتوی سلولهای درشت هسته قرمز دارای یک تصویر پیکری از تمام عضلات بدن است که در مورد قشر حرکتی نیز صدق می کند. بنابراین، تحریک هر نقطه از این قسمت هسته قرمز موجب انقباض یک عضله واحد یا گروه کوچکی از عضلات خواهد شد. اما باید دانست که ظرفیت تصویر شدن عضلات مختلف بسیار کمتر از قشر حرکتی تکامل پیدا کرده است. این موضوع بویژه در انسان صدق می کند که دارای هسته قرمز نسبتاً کوچکی است.

مسیر قشری - قرمزی - نخاعی به عنوان یک راه فرعی برای انتقال سیگنالهای نسبتاً مجزا و محدود از قشر حرکتی به نخاع عمل می کند. هنگامی که فیبرهای قشری - نخاعی منهدم می شوند بدون این که این مسیر قشری - قرمزی - نخاعی منهدم شود حرکات جدا از هم کماکان می توانند انجام شوند به استثنای این که حرکات مربوط به کنترل ظریف انگشتان و دستها به طور قابل ملاحظه ای مختل می شوند. حرکات مچ کماکان به خوبی انجام می شوند ولی اگر مسیر قشری - قرمزی - نخاعی نیز بلوکه شود این موضوع صدق نخواهد کرد.

بنابراین، مسیر حرکتی از طریق هسته قرمز به نخاع با سیستم قشری نخاعی ارتباط دارد. علاوه بر آن، راه قرمزی - نخاعی همراه با راههای قشری - نخاعی در ستونهای جانبی نخاع قرا گرفته و روی نورونهای واسطه ای و نورونهای حرکتی که عضلات انتهاییتر اندامها را کنترل می کنند ختم می شود. بنابراین، راه قشری - نخاعی و راه قرمزی - نخاعی روی هم سیستم حرکتی جانبی نخاع نامیده می شوند درست برخلاف سیستم دهلیزی - مشبکی - نخاعی که به طور عمده در طرف

داخل نخاع قرار گرفته و سیستم حرکتی داخلی یا میانی نخاع نامیده می شود و بعداً در این فصل شرح داده خواهد شد.

سیستم خارج هرمی

واژه سیستم حرکتی خارج هرمی به طور وسیعی در کلینیک برای مشخص کردن کلیه آن قسمتهایی از مغز و تنه مغزی به کار می رود که به کنترل حرکتی کمک می کنند اما بخشی از سیستم قشری - نخاعی - هرمی مستقیم به شمار نمی روند. این سیستم شامل مسیرهایی است که از عقده های قاعده ای، تشکیلات مشبک تنه مغزی، هسته های دهلیری و غالباً هسته های قرمز می گذرند. این سیستم شامل گروه چنان فراگیر و متنوعی از نواحی مربوط به کنترل حرکتی است که انتساب اعمال نوروفیزیولوژیکی خاصی به سیستم خارج هرمی به صورت یک کل مشکل است. به این دلیل، کاربرد واژه «خارج هرمی» به تدریج هم در کلینیک و هم در فیزیولوژی شروع به کمتر شدن کرده است.

تحریک نواحی کنترل حرکتی نخاع توسط قشر حرکتی اولیه و هسته قرمز

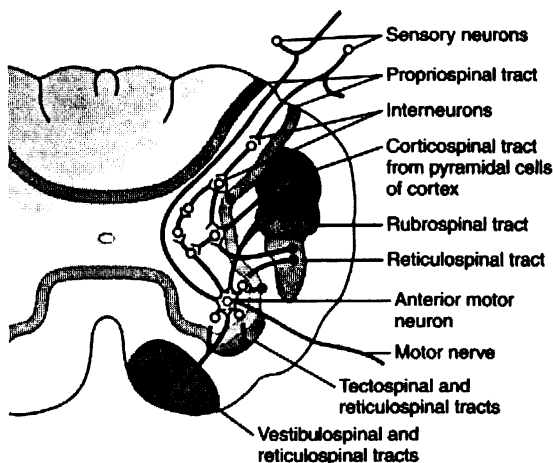
تنظیم نورونها به صورت ستونهای عمودی در قشر حرکتی - در فصلهای ۴۷ و ۵۱ خاطرنشان شده که سلولها در قشر حسی پیکری و قشر بینایی و عملاً در تمام قسمتهای دیگر به صورت ستونهای عمودی از سلولها تنظیم شده اند. سلولهای قشر حرکتی نیز به روش مشابهی به صورت ستونهای عمودی سازمان یافته اند و هر ستون جزیی از یک میلیمتر قطر داشته و دارای هزاران نورون در هر ستون است.

هر ستون سلولی به صورت یک واحد عمل می کند و معمولاً یک گروه از عضلات همکار اما گاهی یک عضله واحد را تحریک می کند. همچنین هر ستون سلولی همانند تنظیم سلولها در تقریباً تمام قشر مغز در شش لایه مجزا تنظیم شده است. سلولهای هرمی که فیبرهای قشری - نخاعی را تشکیل می دهند همگی در لایه پنجم سلولها از سطح قشر قرار دارند. بر عکس، سیگنالهای ورودی به ستونهای سلولی همگی وارد لایه های دوم تا چهارم می شوند. لایه ششم به طور عمده فیبرهایی تشکیل می دهد که با سایر نواحی خود قشر مغز ارتباط برقرار می کنند.

عمل هر ستون سلولی از نورونها - نورونهای هر ستون به صورت یک سیستم پردازش کننده جمع بندی کننده عمل می کنند و از اطلاعات از منابع ورودی متعدد، برای تعیین پاسخ خروجی از ستون استفاده می کنند. علاوه بر آن، هر ستون می تواند به عنوان یک سیستم تقویت کننده برای تحریک تعداد زیاد فیبرهای هرمی که به یک عضله واحد یا به طور همزمان به عضلات همکار می روند عمل کند. این موضوع اهمیت دارد زیرا تحریک یک سلول هرمی واحد به ندرت می تواند یک عضله را تحریک کند بلکه معمولاً ۵۰ تا ۱۰۰ سلول هرمی باید به طور همزمان یا با توالی سریع تحریک شوند تا انقباض قاطع عضله را ایجاد کنند.

سیگنالهای دینامیک و استاتیک نورونهای هرمی - هرگاه در ابتدا یک سیگنال قوی برای ایجاد انقباض سریع بتدایی به عضله داده شود در این حال یک سیگنال بسیار ضعیفتر می تواند انقباض را برای مدتهای طولانی بعد از آن حفظ کند. این همان روشی است که در آن تحریک مورد نیاز برای ایجاد انقباضات عضلانی معمولاً تأمین می شود. برای انجام این کار، هر ستون سلولی دو جمعیت جداگانه از نورونهای هرمی را تحریک می کند که یکی از آنها نورونهای دینامیک و دیگری نورونهای استاتیک نامیده می شوند. نورونهای دینامیک برای مدت کوتاهی در شروع انقباض شدیداً تحریک می شوند تا باعث تولید نیرو در ابتدای انقباض شوند. سپس نورونهای استاتیک با فرکانس بسیار آهسته تری تخلیه می شوند اما تا زمانی که انقباض مورد نیاز باشد باهمین فرکانس آهسته برای حفظ نیروی انقباض به صدور ایمپالس ادامه می دهند.

نورونهای هسته قرمز دارای مشخصات دینامیکی و استاتیکی مشابهی هستند به استثنای این که در هسته قرمز نورونهای دینامیک بیشتری وجود دارند و در قشر حرکتی اولیه نورونهای استاتیک بیشتری یافت می شوند. این موضوع شاید



شکل ۶ - ۵۵ - همگرایی راه‌های
کنترل حرکتی مختلف روی نورونهای
حرکتی شاخ قدامی نخاع.

با این حقیقت ارتباط داشته باشد که هسته قرمز اتحاد نزدیکی با مخچه دارد و مخچه نقش مهمی در بروز سریع انقباض عضلانی بازی می‌کند که در فصل ۵۶ شرح داده خواهد شد.

فیدبک حسی پیکری به قشر حرکتی به کنترل دقت انقباض عضلانی کمک می‌کند

هنگامی که سیگنالهای عصبی از قشر حرکتی موجب انقباض یک عضله می‌شوند سیگنالهای حسی پیکری از ناحیه فعال شده بدن به نورونهای موجود در قشر حرکتی که موجب بروز این عمل شده‌اند باز می‌گردند. قسمت اعظم این سیگنالهای حسی پیکری در (۱) دوکهای عضلانی، (۲) اندامهای وتری و ترهای عضلات، یا (۳) در گیرنده‌های تماسی در پوست موجود روی عضله تولید می‌شوند. سیگنالهای پیکری غالباً با ایجاد یک فیدبک مثبت موجب تشدید انقباض عضله به روش زیر می‌شوند: در مورد دوکهای عضلانی، اگر فیبرهای عضلانی حرکتی موجود در داخل دوکها بیش از خود فیبرهای بزرگ عضله اسکلتی منقبض شوند در این حال بخشهای مرکزی دوکها تحت کشش قرار گرفته و بنابراین تحریک می‌شوند و سیگنالهای صادره از این دوکها سلولهای هرمی موجود در قشر حرکتی را تحریک می‌کنند تا به آنها خبر دهند که فیبرهای درشت عضلانی به اندازه کافی منقبض نشده‌اند. سلولهای هرمی موجب تحریک شدیدتر عضله می‌شوند و به انقباض آن کمک می‌کند تا به انقباض دوکها برسد. در مورد گیرنده‌های تماسی، اگر انقباض عضله موجب فشردن شدن پوست روی یک شیئی شود، از قبیل فشردن انگشتان دست به دور شینی که در میان انگشتان گرفته شده است، در این حال سیگنالهای صادره از این رستپورها می‌توانند موجب تحریک شدیدتر عضلات و لذا افزایش بیشتر در محکم گرفته شدن شینی بوسیله دست گردند.

تحریک نورونهای حرکتی نخاع

شکل ۶-۵۵ مقطع قطعه‌ای از نخاع از تصویر کرده و (۱) راه‌های حرکتی متعددی را که از مغز وارد نخاع می‌شوند و نیز (۲) نمونه‌ای از یک نورون حرکتی شاخ قدامی را نشان می‌دهد. راه قشری - نخاعی و راه قرمزی - نخاعی در قسمتهای خلفی ستونهای جانبی قرار دارند. در بیشتر سطوح نخاع فیبرهای آنها به طور عمده روی نورونهای واسطه‌ای در ناحیه

بینابینی ماده خاکستری نخاع ختم می شوند.

در قسمت بزرگ شده نخاع گردنی که مربوط به دستها و انگشتان دست هستند تعداد زیادی از فیبرهای قشری - نخاعی و قرمزی - نخاعی مستقیماً روی این نورونهای حرکتی شاخ قدامی ختم می شوند و به این ترتیب یک راه مستقیم از مغز را برای فعال کردن انقباض عضلانی ایجاد می کنند. این موضوع با این حقیقت مطابقت دارد که قشر حرکتی اولیه دارای تصویر بسیار وسیعی برای کنترل ظریف و دقیق اعمال دست، انگشتان دست و شست دست است.

طرحهای حرکت که بوسیله مراکز نخاعی ایجاد می شوند - از فصل ۵۴ به خاطر بیاورید که نخاع می تواند طرحهای ویژه رفلکسی از حرکت را در پاسخ به تحریک اعصاب حسی ایجاد کند. بسیاری از طرحها همچنین هنگامی که نورونهای حرکتی شاخ قدامی بوسیله سیگنالهای صادره از مغز تحریک می شوند اهمیت دارند. به عنوان مثال، رفلکس کششی در تمامی اوقات فعال است و به تخفیف نوسان اعمال حرکتی ایجاد شده بوسیله مغز کمک می کند و احتمالاً لااقل قسمتی از نیروی محرکه لازم برای ایجاد انقباضات عضلانی در هنگامی که فیبرهای داخل دوکی دوکهای عضلانی بیش از فیبرهای درشت عضله اسکلتی متقبض می شوند را تأمین می کند و به این ترتیب، باعث تحریک رفلکسی سرووی کمکی - servo assist عضله علاوه بر تحریک مستقیم توسط فیبرهای قشری - نخاعی می شود.

همچنین، هنگامی که یک سیگنال مغزی یک عضله آگونیزست را تحریک می کند لازم نیست که سیگنال معکوسی به طور همزمان با آن برای شل کردن عضله مخالف یا آنتاگونیزست انتقال یابد، زیرا این عمل بوسیله مدار عصبی شدن متقابل که همیشه برای همگام کردن زوجهای مخالف عضلات در نخاع وجود دارد به انجام می رسد.

سرانجام، سایر مکانیسمهای رفلکسی نخاع از قبیل مکانیسمهای عقب کشیدن، درجا زدن و راه رفتن، خارااندن و مکانیسمهای وضعی می توانند بوسیله سیگنالهای "دستوری" از مغز فعال شوند. به این ترتیب، سیگنالهای ساده مغز می توانند بسیاری از فعالیتهای حرکتی طبیعی ما و بویژه اعمالی از قبیل راه رفتن و برقراری وضعهای مختلف بدن را ایجاد کنند.

اثر ضایعات قشر حرکتی یا مسیر قشری - نخاعی - سکنه مغزی

سیستم کنترل حرکتی می تواند بویژه توسط اختلال شایعی موسوم به سکنه مغزی stroke دچار آسیب شود. سکنه بر اثر پاره شدن یک رگ خونی که باعث خونریزی به داخل مغز می شود یا بر اثر ترومبوز یکی از شریانهای بزرگ که به مغز خون می رسانند به وجود می آید که در هر دو مورد موجب قطع جریان خون به قشر مغز یا به راه قشری - نخاعی درجایی که از کپسول داخلی بین هسته دم دار و پوتامن عبور می کند می شود. همچنین تجربیاتی برای از بین بردن انتخابی قسمتهای مختلف قشر حرکتی در حیوانات انجام شده است.

قطع قشر حرکتی اولیه (ناحیه هرمی) - قطع بخشی از قشر حرکتی اولیه یعنی ناحیه ای که محتوی سلولهای هرمی غول پیکر بتز است موجب درجات متغیری از فلج در عضلات مربوطه می شود. هرگاه هسته دم دار زیر آن و نواحی پیش حرکتی و حرکتی ضمیمه مجاور آسیب ندیده باشند حرکات خشن وضعی و تثبیتی اندامها کماکان می توانند انجام شوند اما حیوان کنترل ارادی حرکات کوچک و ظریف قسمتهای انتهایی اندامها بویژه دستها و انگشتان دست را از دست می دهد. این بدان معنی نیست که عضلات دست و انگشتان خودشان نمی توانند متقبض شوند بلکه توانایی حیوان برای کنترل حرکات ظریف از بین می رود. از روی این نتایج می توان چنین نتیجه گیری که ناحیه هرمی برای ایجاد ارادی حرکات کنترل شده ظریف بویژه برای دستها و انگشتان دست ضروری است.

سختی عضلانی ناشی از ضایعاتی که به نواحی وسیع مجاور قشر حرکتی آسیب می رسانند - قشر حرکتی اولیه به طور طبیعی یک اثر تحریکی تونیک مداوم روی نورونهای حرکتی نخاع اعمال می کند و هنگامی که این اثر

تحریکی حذف می‌شود هیپوتونی به وجود می‌آید. بیشتر ضایعات قشر حرکتی بویژه ضایعات ناشی از سکتة نه فقط قشر حرکتی اولیه بلکه همچنین نواحی قشر مجاور و تشکیلات عمقی مخ بویژه عقده‌های قاعده‌ای را در بر می‌گیرند. در این موارد، اسپاسم عضلانی به طور تقریباً لایتغیر در نواحی عضلانی مبتلا شده در طرف مخالف بدن به وجود می‌آید (زیرا مسیرهای حرکتی به طرف مقابل می‌روند). این اسپاسم به طور عمده از آسیب مسیرهای فرعی از بخشهای غیرهرمی قشر مغز ناشی می‌شود. این مسیرها به طور طبیعی هسته‌های دهلیزی و مشبکی تنه مغزی را مهار می‌کنند. هنگامی که این هسته‌ها این مهار را از دست می‌دهند (یعنی هنگامی که گفته می‌شود که «بی‌مهار» می‌شوند) به طور خود به خودی فعال شده و موجب تنوس اسپاستیک بیش از حد در نواحی مبتلا شده بدن می‌گردند که بعداً به طور کاملتر در این فصل شرح خواهیم داد. این همان سختی عضلانی است که به طور عادی به دنبال یک سکتة مغزی در انسان به وجود می‌آید.

نقش تنه مغزی در کنترل عمل حرکتی

تنه مغزی از بصل النخاع، پل مغزی و مزانسفال تشکیل شده است. تنه مغزی از یک نظر گسترش نخاع به طرف بالا به داخل حفره جمجمه است زیرا محتوی هسته‌های حرکتی و حسی است که اعمال حرکتی و حسی را برای نواحی سر و صورت انجام می‌دهند درست به همان روشی که نخاع همین اعمال را برای از گردن به پایین انجام می‌دهند. اما از یک نظر دیگر، تنه مغزی ارباب خود است زیرا اعمال کنترلی متعدد ویژه‌ای از قبیل موارد زیر را انجام می‌دهد:

- ۱- کنترل تنفس
- ۲- کنترل سیستم قلبی - عروقی
- ۳- کنترل نسبی عمل دستگاه گوارش
- ۴- کنترل بسیاری از حرکات کلیشه‌ای بدن
- ۵- کنترل تعادل
- ۶- کنترل حرکت چشم

سرانجام، تنه مغزی به عنوان یک ایستگاه بین راه برای سیگنالهای "دستوری" از مراکز عصبی بالاتر عمل می‌کند. در قسمتهای بعدی ما نقش تنه مغزی در کنترل حرکت و تعادل کل بدن را شرح خواهیم داد. هسته‌های مشبکی و هسته‌های دهلیزی تنه مغز بویژه برای این مقاصد اهمیت دارند.

نگاهداری بدن در برابر نیروی ثقل - نقش هسته‌های مشبکی و دهلیزی

شکل ۷-۵۵ محل قرار گرفتن هسته‌های مشبکی و دهلیزی را در تنه مغز نشان می‌دهد.

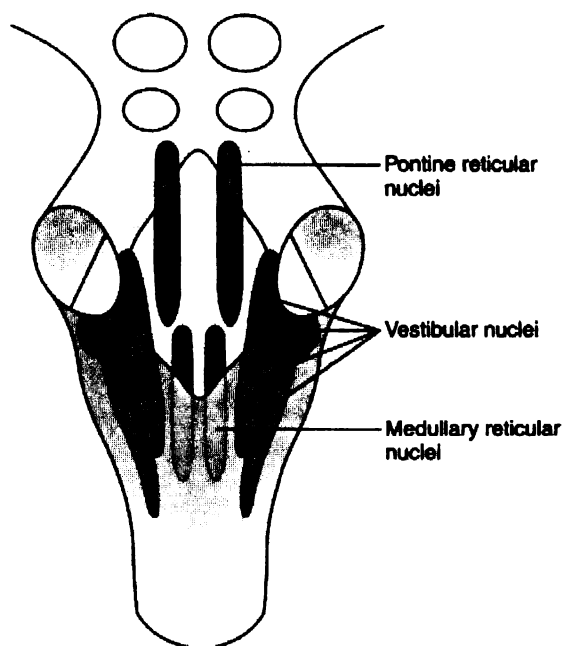
تضاد تحریکی - مهار بین هسته‌های مشبکی پل مغز و بصل النخاع - هسته‌های مشبکی به دو گروه تقسیم می‌شوند: (۱) هسته‌های مشبکی پل مغز که مختصری به طور خلفی و جانبی در پل مغزی قرار گرفته‌اند و به داخل مزانسفال گسترش می‌یابند و (۲) هسته‌های مشبکی بصل النخاع که در سراسر طول بصل النخاع گسترش می‌یابند و در قسمت شکمی و میانی در نزدیکی خط وسط قرار گرفته‌اند. این دو دسته از هسته‌ها به طور عمده مخالف یکدیگر عمل می‌کنند به این ترتیب که هسته‌های مشبکی پل مغز عضلات ضد نیروی ثقل را تحریک می‌کنند و هسته‌های مشبکی بصل النخاع همین عضلات را شل می‌کنند.

سیستم مشبکی پل مغز - هسته‌های مشبکی پل مغز سیگنالهای تحریکی را در جهت رو به پایین از طریق راه مشبکی - نخاعی پل در ستونهای قدامی نخاع به داخل نخاع می‌فرستند که در شکل ۸-۵۵ تصویر شده است. فیبرهای این مسیر روی نورونهای حرکتی قدامی میانی ختم می‌شوند که عضلات محوری بدن که بدن را در برابر نیروی ثقل نگاه می‌دارند یعنی عضلات ستون فقرات و عضلات راست کننده دست و پا را تحریک می‌کنند.

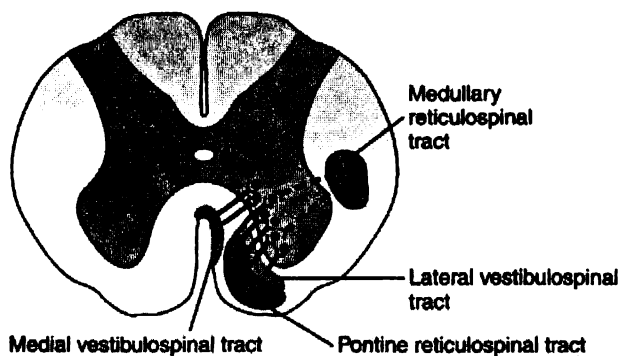
هسته‌های مشبکی پل مغز درجه بالایی از تحریک‌پذیری طبیعی دارند. علاوه بر آن، سیگنالهای تحریکی بویژه قوی را از هسته‌های دهلیزی و نیز از هسته‌های عمقی منحنه دریافت می‌کنند. بنابراین، هنگامی که سیستم تحریکی مشبکی پل مغزی با مخالفت سیستم مشبکی بصل النخاع مواجه نمی‌شود موجب تحریک پر قدرت عضلات ضد نیروی ثقل در سراسر بدن می‌شود تا حدی که در این حال حیوانات چهار پا را می‌توان در وضع ایستاده قرار داد و این حیوانات می‌توانند بدون هر گونه سیگنالی از سطوح بالاتر مغز بدن را در برابر نیروی ثقل نگاه دارند.

سیستم مشبکی بصل النخاع - هسته‌های مشبکی بصل النخاع، از طرف دیگر، سیگنالهای مهاری را به همان نوروهای حرکتی قدامی ضد نیروی ثقل از طریق یک راه متفاوت موسوم به راه مشبکی - نخاعی بصل النخاعی واقع در ستون جانبی نخاع ارسال می‌کنند که آن نیز در شکل ۸-۵۵ نشان داده شده است. هسته‌های مشبکی بصل النخاع فیبرهای

شکل ۷-۵۵ - محل قرار گرفتن هسته‌های مشبکی و دهلیزی در تنه مغزی.



شکل ۸-۵۵ - راه‌های دهلیزی - نخاعی و مشبکی - نخاعی که در نخاع پایین می‌آیند تا نوروهای حرکتی قدامی را که عضلات محوری بدن را کنترل می‌کنند تحریک کنند (خطوط مممتد) یا مهار سازند (خطوط منقطع).



جانبی ورودی پر قدرت از (۱) راه قشری - نخاعی، (۲) راه قرمزی - نخاعی و (۳) سایر مسیرهای حرکتی دریافت می‌کنند. این فیبرهای ورودی در حال طبیعی سیستم مهاری مشبکی بصل النخاع را فعال می‌کنند تا سیگنالهای تحریکی از سیستم مشبکی پل مغزی را خنثی کنند به طوری که در شرایط طبیعی عضلات بدن به طور غیرطبیعی سخت نیستند. با این وجود، هرگاه مغز بخواهد با تحریک سیستم پل موجب ایستادن شود سیگنالهای نواحی بالاتر مغز می‌توانند اثر مهاری سیستم بصل النخاعی را از میان بردارند یا سیستم بصل النخاعی را "بی‌مهار" کنند. یا در موارد دیگر، تحریک سیستم مشبکی بصل النخاع می‌تواند عضلات ضد نیروی ثقل را در بعضی از قسمت‌های بدن مهار کند و به این قسمت‌ها اجازه دهد تا فعالیت‌های حرکتی خاصی را انجام دهند. هسته‌های مشبکی تحریکی و مهاری یک سیستم قابل کنترل را تشکیل می‌دهند که فعالیت آن توسط سیگنالهای حرکتی از قشر مغز و نقاط دیگر قابل تغییر و دستکاری است تا انقباضات عضلانی زمینه مورد نیاز برای ایستادن در برابر نیروی ثقل تأمین کند و در صورت لزوم گروه‌های عضلانی مناسب را مهار کنند به طوری که سایر اعمال بتوانند انجام شوند.

نقش هسته‌های دهلیزی در تحریک کردن عضلات ضد نیروی ثقل

هسته‌های دهلیزی که در شکل ۷-۵۵ نشان داده شده‌اند، با همکاری هسته‌های مشبکی پل مغزی عمل می‌کنند تا عضلات ضد نیروی ثقل را کنترل کنند. هسته‌های دهلیزی سیگنالهای تحریکی قوی را از طریق هر دو راه دهلیزی - نخاعی جانبی و میانی در ستون قدامی نخاع ارسال می‌کنند که در شکل ۸-۵۵ نشان داده شده‌اند. در واقع، بدون حمایت این هسته‌های دهلیزی، سیستم مشبکی پل مغزی قسمت زیادی از اثر تحریکی خود روی عضلات محوری ضد نیروی ثقل را از دست می‌دهد.

اما باید دانست که نقش اختصاصی هسته‌های دهلیزی کنترل کردن انتخابی سیگنالهای تحریکی به عضلات مختلف ضد نیروی ثقل جهت حفظ تعادل در پاسخ به سیگنالهای ورودی از دستگاه دهلیزی است. ما این موضوع را به طور کاملتر در این فصل شرح خواهیم داد.

حیوان بدون مخ دچار سختی عضلانی اسپاستیک می‌شود

هنگامی که تنه مغزی در زیر سطح میانی مزانسفال به طور عرضی قطع می‌شود اما سیستم مشبکی پل و بصل النخاعی و نیز سیستم دهلیزی دست نخورده باقی می‌ماند حیوان دچار حالتی موسوم به سختی ناشی از بی‌مخی *deccbrate rigidity* می‌شود. این سختی در تمام عضلات بدن به وجود نمی‌آید بلکه در عضلات ضد نیروی ثقل یعنی عضلات گردن و تنه و راست کننده‌های پاها به وجود می‌آید.

علت سختی ناشی از بی‌مخی قطع سیگنالهای تحریکی ورودی قوی است که به طور طبیعی از قشر مغز، هسته قرمز و عقده‌های قاعده‌ای به هسته‌های مشبکی بصل النخاع می‌روند. در نتیجه، سیستم مهاری مشبکی بصل النخاع عمل خود را از دست می‌دهد و به این ترتیب فعالیت کامل بیش از حد سیستم تحریکی پل مغزی و پیدایش سختی عضلانی را امکانپذیر می‌سازد. بعداً خواهیم دید که سایر انواع سختی عضلانی در سایر بیماریهای نورونهای حرکتی بویژه در ضایعات عقده‌های قاعده‌ای نیز به وجود می‌آیند.

حسهای دهلیزی و حفظ تعادل

دستگاه دهلیزی

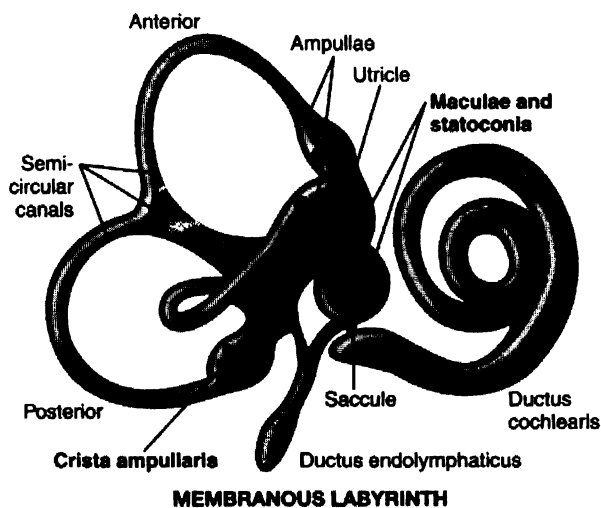
دستگاه دهلیزی که در شکل ۹-۵۵ نشان داده شده اندام حسی است که پی به وجود احساسهای مربوط به تعادل

می‌برد. این دستگاه از سیستمی از لوله‌ها و محفظه‌های استخوانی در داخل بخش خارهای استخوان گیجگاهی موسوم به لایرنت استخوانی تشکیل شده و در داخل آن سیستمی از لوله‌ها و محفظه‌های غشایی موسوم به لایرنت غشایی قرار گرفته است. لایرنت غشایی قسمت عملی دستگاه دهلیزی را تشکیل می‌دهد.

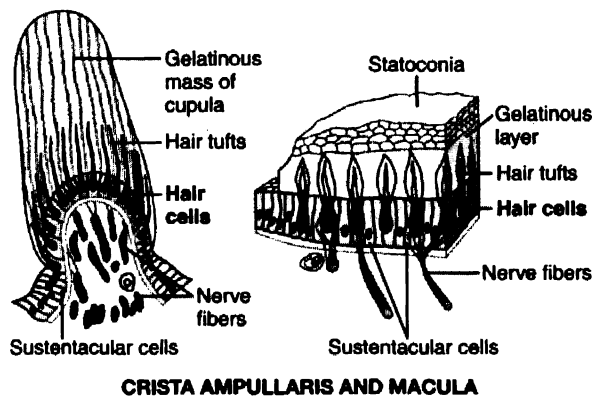
قسمت بالای شکل ۹-۵۵ لایرنت غشایی را نشان می‌دهد. لایرنت غشایی به طور عمده از حلزون، سه مجرای نیم‌دایره‌ای و دو محفظه بزرگ موسوم به اوتریکول و ساکول تشکیل شده است. حلزون ناحیه حسی اصلی برای شنوایی بوده که در فصل ۵۲ شرح داده شده و ارتباطی با تعادل ندارد. اما مجاری نیم‌دایره‌ای، اوتریکول و ساکول همگی اجزای اصلی مکانیسم تعادل به شمار می‌روند.

ماکولاه - اندامهای حسی اوتریکول و ساکول برای کشف جهت قرار گرفتن سر نسبت به نیروی

ثقل - در سطح داخلی هر اوتریکول و ساکول همان طور که در بالای شکل ۹-۵۵ نشان داده شده، یک ناحیه حسی کوچک با قطری اندکی بیش از دو میلیمتر موسوم به ماکولا قرار دارد. ماکولای اوتریکول به طور عمده در یک صفحه افقی در سطح



شکل ۹ - ۵۵ - لایرنت غشایی و
سازمانبندی تاجهای آمپولی و
ماکولا.



تحتانی اوتریکول قرار گرفته و نقش مهمی در تعیین جهت قرار گرفتن طبیعی سر نسبت به جهت نیروی ثقل هنگامی که شخص به طور قائم ایستاده است بازی می‌کند. برعکس، ماکولای ساکول به طور عمده در یک صفحه عمودی روی دیواره داخلی ساکول قرار گرفته است و لذا در هنگامی که شخصی در وضع درازکش خوابیده است از نظر حفظ تعادل اهمیت پیدا می‌کند.

هر ماکولا توسط یک لایه ژلاتینی پوشیده شده که در داخل آن تعدادی بلورهای کوچک کریستال کلسیم موسوم به استاتوکونیا statoconia قرار گرفته‌اند. هزاران سلول مزکدار نیز در ماکولا قرار دارند که یکی از آنها در شکل ۱۰-۵۵ نشان داده شده است. مزکهای این سلولها به داخل لایه ژلاتینی برآمدگی دارند. قاعده و پهلوهایی سلولهای مزکدار با انتهای حسی عصب دهلیزی سیناپس می‌دهند.



شکل ۱۰ - ۵۵ - سلول مزکدار
دستگاه تعادل و سیناپسهای آن با
عصب دهلیزی.

استاتوکونیای کلسیفیه وزن مخصوصی دو تا سه برابر وزن مخصوص مایعات و بافت‌های اطراف دارند. وزن استاتوکونیا مژک‌ها را در جهت کشش نیروی ثقل خم می‌کند.

حساسیت سلولهای مژکدار نسبت به جهت حرکت - کینوسیلیوم - هر سلول مژکدار ۵۰ تا ۷۰ مژک موسوم به مژکهای ثابت stereocilia به اضافه یک مژک بزرگ موسوم به مژک حرکتی یا کینوسیلیوم kinocilium دارد که در شکل ۱۰-۵۵ نشان داده شده است. کینوسیلیوم همیشه در یک طرف سلول قرار دارد و مژکهای ثابت به تدریج که به سوی طرف دیگر سلول پیش می‌روند کوتاه‌تر می‌شوند. اتصالات رشته‌ای شکل فوق‌العاده ریز که حتی با میکروسکوپ الکترونی نیز تقریباً غیرقابل رؤیت هستند نوک هر مژک ثابت را به مژک بلندتر بعدی و سرانجام به کینوسیلیوم متصل می‌کنند.

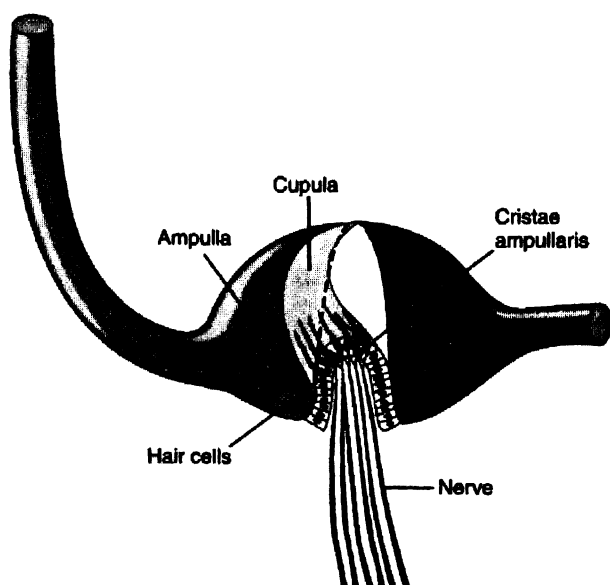
به علت وجود این اتصالات، هنگامی که مژکهای ثابت و کینوسیلیوم در جهت کینوسیلیوم خم می‌شوند این اتصالات رشته‌ای مژکهای ثابت را یکی بعد از دیگری تحت کشش قرار می‌دهند و آنها را در جهت رو به خارج از جسم سلول می‌کشانند. این امر صدها کانال پر شده از مایع را در غشای سلولی نوروں در اطراف قاعده مژکهای ثابت باز می‌کند که بویژه توانایی هدایت تعداد زیادی از یونهای مثبت را دارند. بنابراین، یونهای مثبت از مایع آندولف اطراف به داخل سلول می‌ریزند و موجب دپولاریزاسیون غشای رستپور می‌شوند. برعکس، خم کردن توده مژک‌ها در جهت مخالف (به دور از کینوسیلیوم) فشار وارده بر اتصالات رشته‌ای را کاهش می‌دهد و این امر کانالهای یونی را می‌بندد و به این ترتیب موجب هیپرپولاریزاسیون رستپور می‌شود.

در شرایط استراحت طبیعی، فیبرهای عصبی که از سلولهای مژکدار خارج می‌شوند به طور مداوم ایمپالسهای عصبی را با فرکانس حدود ۱۰۰ در ثانیه انتقال می‌دهند. هنگامی که مژک‌ها به سوی کینوسیلیوم خم می‌شوند فرکانس ایمپالسها می‌تواند تا چندین صد در ثانیه افزایش یابد. برعکس، خم شدن مژک‌ها در جهت مخالف، تعداد ایمپالسها را کاهش می‌دهد و غالباً صدور ایمپالسها را به طور کامل متوقف می‌سازد. بنابراین، به تدریج که جهت سر در فضا تغییر می‌کند و وزن استاتوکونیا مژک‌ها را خم می‌کند، سیگنالهای مناسب به مغز انتقال می‌یابند تا تعادل را کنترل کنند.

در هر ماکولا سلولهای مژکدار مختلف در جهتهای متفاوتی قرار گرفته‌اند به طوری که هنگامی که سر به طرف جلو خم می‌شود پاره‌ای از آنها و هنگامی که سر به طرف عقب خم می‌شود پاره‌ای دیگر، و هنگامی که سر به یک طرف خم می‌شود دسته دیگری از سلولهای مژکدار تحریک می‌گردند الی آخر. بنابراین، برای هر وضع سر طرح متفاوتی از تحریک فیبرهای عصبی خروجی از ماکولا به وجود می‌آید و این طرح است که مغز را از جهت سر در فضا در رابطه با نیروی ثقل آگاه می‌سازد.

مجاری نیم‌دایره‌ای - سه مجرای نیم‌دایره‌ای در هر دستگاه دهلیزی که به ترتیب مجرای نیم‌دایره‌ای قدامی، خلفی و جانبی (افقی) نامیده می‌شوند به طور عمود بر یکدیگر قرار گرفته‌اند به طوری که نمودار هر سه سطح در فضا هستند. هنگامی که سر تقریباً ۳۰ درجه به جلو خم می‌شود دو مجرای نیم‌دایره‌ای جانبی تقریباً به طور افقی نسبت به سطح زمین قرار می‌گیرند. مجرای نیم‌دایره‌ای قدامی در سطوح قائم از عقب به جلو و ۴۵ درجه رو به خارج قرار می‌گیرند و مجرای نیم‌دایره‌ای خلفی نیز در سطوح قائم اما در جهت رو به عقب و ۴۵ درجه رو به خارج قرار می‌گیرند.

هر مجرای نیم‌دایره‌ای در یک انتهای خود یک اتساع موسوم به آمپول دارد و مجاری و آمپول توسط یک مایع موسوم به آندولف پر شده‌اند. جریان این مایع در یکی از این مجاری و سپس به داخل آمپول، اندام حسی آمپول را به روش زیر تحریک می‌کند: شکل ۱۱-۵۵ در هر آمپول یک برآمدگی کوچک موسوم به تاج آمپولی را نشان می‌دهد. روی این تاج یک توده ژلاتینی سست موسوم به کوپولا cupula وجود دارد. هنگامی که سر در هر جهتی شروع به چرخیدن می‌کند، اینرسی مایع در یک یا چند مجرای نیم‌دایره‌ای موجب می‌شود که مایع در حال سکون باقی بماند در حالی که مجرای نیم‌دایره‌ای همراه با سر می‌چرخد. این امر موجب می‌شود که مایع از مجرا به داخل آمپول جریان یابد و همان‌طور که توسط موقعیت کوپولا در شکل ۱۱-۵۵ نشان داده شده، باعث خم شدن کوپولا به یک طرف گردد. چرخش سر در جهت مخالف



شکل ۱۱ - ۵۵ - حرکت کوپولا و
مژکهای واقع در آن در شروع
چرخش.

موجب می شود که کوپولا در جهت مخالف خم گردد.

صدها مژک از سلولهای مژکدار واقع در روی تاج آمپولی به داخل کوپولا برآمدگی پیدا می کنند. کینوسیلیومهای تمام این سلولهای مژکدار متوجه یک طرف کوپولا بوده و خم کردن کوپولا در آن جهت موجب دپولاریزاسیون سلولهای مژکدار می شود در حالی که خم کردن آن در جهت مخالف سلولها را هیپرپولاریزه می کند. سپس سیگنالهای مناسب از سلولهای مژکدار از طریق عصب دهلیزی ارسال می شوند تا سیستم عصبی مرکزی را از تغییر در سرعت و جهت چرخش سر در هر یک از سه سطح فضا آگاه سازند.

عمل اوتریکول و ساکول در حفظ تعادل سکونی

موضوع بویژه مهم این است که سلولهای مژکدار مختلف در کلیه جهات مختلف در ماکولاهای اوتریکولها و ساکولها قرار گرفته اند به طوری که در وضعهای مختلف سر، سلولهای مژکدار متفاوتی تحریک می شوند. طرحهای تحریک سلولهای مژکدار مختلف، سیستم عصبی را از وضع قرار گرفتن سر نسبت به کشش نیروی ثقل آگاه می سازند. آن گاه سیستمهای عصبی حرکتی دهلیزی، منجه ای و مشبکی به نوبه خود عضلات مناسب را برای حفظ تعادل مناسب تحریک می کنند. این سیستم اوتریکول و ساکول هنگامی که سر در وضع نزدیک به قائم قرار دارد به طور فوق العاده مؤثری برای حفظ تعادل عمل می کند. در واقع شخص می تواند مقداری به اندکی نیم درجه عدم تعادل هنگام خم شدن بدن از وضع دقیقاً قائم را تشخیص دهد.

تشخیص شتاب خطی بوسیله ماکولاهای اوتریکول و ساکول - هنگامی که بدن به طور ناگهانی به طرف جلو پرتاب می شود یعنی هنگامی که بدن شتاب برمی دارد استاتوکونیا که اینرسی بیشتری از مایع اطراف دارند در جهت رو به عقب روی مژکهای سلولهای مژکدار می افتند و اطلاعات مربوط به عدم تعادل به داخل مراکز عصبی ارسال می شود و موجب می گردد که شخص احساس کند که گویی دارد به طرف عقب سقوط می کند. این امر به طور اتوماتیک موجب

می شود که شخص بدن خود را به جلو خم کند تا این که تغییر محل استاتوکونیا به طرف جلو ناشی از خم شدن دقیقاً با تمایل آنها برای سقوط به طرف عقب به علت شتاب برابر گردد. در این هنگام، سیستم عصبی یک حالت تعادل صحیح را تشخیص می دهد و بنابراین دیگر بدن را به طرف جلو خم نمی کند. به این ترتیب، ماکولاها برای حفظ تعادل در جریان شتاب خطی دقیقاً به همان روشی عمل می کنند که برای حفظ تعادل سکونی عمل می کنند.

ماکولاها برای تشخیص سرعت خطی عمل نمی کنند. هنگامی که دوندگان ابتدا شروع به دویدن می کنند باید به طرف جلو خم شوند تا از سقوط خود به طرف عقب به علت شتاب جلوگیری کنند اما همین که به سرعت ثابت دویدن رسیدند اگر در خلاء بدون مجبور نخواهند بود که به طرف جلو خم شوند اما در هنگام دویدن در هوا فقط به علت مقاومت هوا که بر بدنشان وارد می شود جهت حفظ تعادل به طرف جلو خم می گردند. در این مورد ماکولاها نیستند که آنها را مجبور به خم شدن به طرف جلو می کنند بلکه فشار وارد شده از طرف هوا روی اندامهای انتهایی فشاری در پوست است که موجب پیدایش تنظیمهای تعادلی مناسب برای جلوگیری از سقوط می شود.

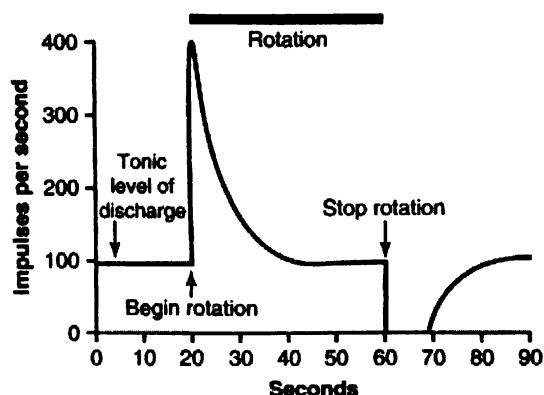
کشف چرخش سر توسط مجاری نیمدایره ای

هنگامی که سر به طور ناگهانی شروع به چرخش در هر جهتی می کند (که شتاب زوایای نامیده می شود) آندولنف موجود در مجاری نیمدایره ای به علت اینرسی خود تمایل دارد که ساکن باقی بماند در حالی که خود مجاری نیمدایره ای چرخش پیدا می کنند. این امر موجب حرکت نسبی مایع در مجاری نیمدایره ای در جهتی مخالف جهت چرخش سر می شود. شکل ۱۲-۵۵ سیگنال تخلیه ای صادره از یک سلول مژکدار موجود در تاج آمبولی را هنگامی که حیوان برای ۴۰ ثانیه چرخانده می شود تصویر کرده و نشان می دهد که (۱) حتی هنگامی که کوپولا در وضعیت استراحت قرار دارد سلول مژکدار دارای یک تخلیه تونیک با فرکانس حدود ۱۰۰ ایمپالس در ثانیه است، (۲) هنگامی که حیوان شروع به چرخیدن می کند مژکها به یک طرف خم می شوند و فرکانس صدور ایمپالسها به مقدار زیادی افزایش می یابد، و (۳) با ادامه چرخش، تخلیه اضافی سلول مژکدار به تدریج در چند ثانیه دیگر مجدداً به سطح استراحت کاهش می یابد. دلیل این تطابق گیرنده آن است که بعد از حدود یک ثانیه چرخش، مقاومت معکوسی که مجرای نیمدایره ای و کوپولای خم شده ایجاد می کنند موجب می شود که آندولنف با همان سرعت خود مجرای نیمدایره ای به چرخش درآید. آن گاه در طی ۵ تا ۲۰ ثانیه دیگر کوپولا به علت نیروی بازگشت ارتجاعی خود به آهستگی به وضعیت استراحت خود در وسط آمبول باز می گردد.

هنگامی که چرخش به طور ناگهانی متوقف می شود اثرات دقیقاً مخالفی به وجود می آیند به این معنی که آندولنف به چرخش ادامه می دهد در حالی که مجرای نیمدایره ای از حرکت باز می ایستد. این بار کوپولا در جهت مخالف خم می شود و موجب می گردد که سلول مژکدار صدور ایمپالس را به طور کامل قطع کند. بعد از چند ثانیه دیگر، آندولنف از حرکت می ایستد و کوپولا به تدریج به وضع استراحت خود باز می گردد و به این ترتیب اجازه می دهد که تخلیه سلول مژکدار مطابق قسمت راست شکل ۱۲-۵۵ به سطح تونیک طبیعی آن بازگشت کند. به این ترتیب، مجرای نیمدایره ای هنگامی که سر شروع به چرخش می کند یک سیگنال بایک پولاریده و هنگامی که سر از حرکت باز می ایستد یک سیگنال با پولاریده مخالف صادر می کند.

عمل پیش بینی کننده مجاری نیمدایره ای در حفظ تعادل - چون مجاری نیمدایره ای نمی توانند تشخیص

دهند که بدن در جهت جلو، در جهت پهلو، یا در جهت عقب از حال تعادل خارج است بنابراین ممکن است انسان از همان ابتدا بپرسد که عمل مجاری نیمدایره ای در حفظ تعادل چیست؟ تمام آن چیزی که مجاری نیمدایره ای تشخیص می دهند این است که سر شخص شروع به چرخیدن در یک جهت یا در جهت دیگر کرده است و یا چرخش سر در یک جهت یا در جهت



شکل ۱۲ - ۵۵ - پاسخ یک سلول
مژکدار هنگامی که یک مجرای
نیمدایره‌ای در ابتدا بوسیله چرخش
و سپس بوسیله توقف چرخش
تحریک می‌شود.

دیگر متوقف شده است. لذا عمل مجاری نیمدایره‌ای حفظ تعادل سکونی، یا حفظ تعادل در جریان حرکت یک جهته با سرعت ثابت نیست. با این وجود، از بین رفتن عمل مجاری نیمدایره‌ای موجب می‌شود که شخص هنگام کوشش برای انجام حرکات بدنی سریع پیچیده تعادل ضعیفی داشته باشد.

عمل مجاری نیمدایره‌ای را می‌توان با مثال زیر توجیه کرد. هرگاه شخصی به سرعت در حالت دویدن به طرف جلو باشد و ناگهان شروع به چرخش به یک طرف کند در جزیی از یک ثانیه بعد از حال تعادل خارج خواهد شد مگر این که تصحیحات لازم قبل از موعد انجام شود. اما ماکولای اوتریکول تا زمانی که شخص از حال تعادل خارج نشده باشد قادر به تشخیص این عدم تعادل نیست. برعکس، مجاری نیمدایره‌ای در همان زمان تشخیص داده‌اند که شخص در حال چرخش است و این اطلاع می‌تواند به آسانی سیستم عصبی مرکزی را از این حقیقت آگاه سازد که شخص در ظرف جزیی از یک ثانیه بعد از حال تعادل خارج خواهد شد مگر این که نوعی تصحیح پیشگیری کننده به انجام برسد.

به عبارت دیگر، مکانیسم مجاری نیمدایره‌ای حتی قبل از آن که عدم تعادل واقعاً به وجود بیاید قبل از وقت پیش‌بینی می‌کند که عدم تعادل می‌خواهد ایجاد شود و بدینوسیله موجب می‌شود که مراکز تعادلی تنظیمهای جلوگیری کننده مناسب را انجام دهند. به این ترتیب، لازم نیست که شخص به هیچ وجه از حال تعادل خارج شود تا شروع به تصحیح این وضعیت کند.

انهدام لوبهای فلوکولوندولر منجر از عمل طبیعی مجاری نیمدایره‌ای جلوگیری می‌کند اما تأثیر کمتری بر عمل گیرنده‌های ماکولا دارد. موضوع مخصوصاً جالب در این ارتباط آن است که منجر به عنوان یک اندام پیش‌بینی کننده برای قسمت اعظم سایر حرکات سریع بدن و همچنین حرکات مربوط به تعادل عمل می‌کند. این اعمال دیگر منجر در فصل ۵۶ شرح داده خواهند شد.

مکانیسم دهلیزی برای ثابت نگاه داشتن چشمها

هنگامی که شخصی جهت حرکت خود را به سرعت تغییر دهد یا حتی سر خود را به پهلو، به جلو یا به عقب خم کند برایش غیر ممکن خواهد بود که تصویر ثابتی را روی شبکه چشمهایش حفظ کند مگر این که دارای نوعی مکانیسم کنترل کننده اتوماتیک برای ثابت نگاه داشتن جهت نگاه چشمهایش باشد. علاوه بر آن، چشمها ارزش ناچیزی در تشخیص

یک تصویر خواهند داشت مگر این که به مدت کافی روی شیئی مربوطه تثبیت شوند تا تصویر واضحی ایجاد کنند. خوشبختانه، هر بار که سر به طور ناگهانی چرخش پیدا می‌کند سیگنالهای صادره از مجاری نیمدایره‌ای موجب می‌شوند که چشمها به همان میزان اما در جهت مخالف چرخش سر چرخش کنند. این امر ناشی از رفلکسهایی است که از طریق هسته‌های دهلیزی و فاسیکولوس طولی میانی به هسته‌های چشمی انتقال می‌یابند که در فصل ۵۱ شرح داده شده‌اند.

سایر عوامل مربوط به تعادل

گیرنده‌های پروپریوسپتو گردن - دستگاه دهلیزی جهت قرار گرفتن و حرکات فقط سر را تشخیص می‌دهد. بنابراین لازم است که سیستم عصبی اطلاعات مناسب نمودار وضع قرار گرفتن سر نسبت به بدن را نیز دریافت کند. این اطلاعات از گیرنده‌های پروپریوسپتو گردن و بدن به طور مستقیم به هسته‌های دهلیزی و هسته‌های مشبکی تنه مغزی و به طور غیرمستقیم از راه مخچه انتقال می‌یابند.

در میان مهمترین اطلاعات پروپریوسپتو مورد نیاز برای حفظ تعادل اطلاعاتی است که توسط گیرنده‌های مفصلی گردن انتقال می‌یابد. هنگامی که سر توسط خم کردن گردن در یک جهت خم می‌شود، ایمپالسهای صادره از گیرنده‌های پروپریوسپتو گردن مانع از این می‌شوند که دستگاه‌های دهلیزی در شخص یک احساس عدم تعادل ایجاد کند و این کار را با انتقال سیگنالهایی به انجام می‌رسانند که دقیقاً با سیگنالهای صادره از دستگاه‌های دهلیزی مخالفت می‌کنند. اما هنگامی که تمامی بدن در یک جهت خم می‌شود ایمپالسهای صادره از دستگاه‌های دهلیزی بوسیله سیگنالهای گیرنده‌های پروپریوسپتو گردن خنثی نمی‌شوند و بنابراین در این مورد شخص واقعاً یک تغییر در حالت تعادل تمام بدن خود را درک می‌کند.

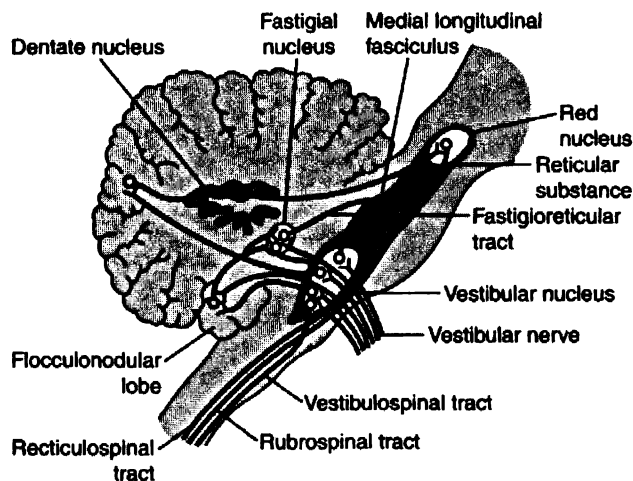
اطلاعات پروپریوسپتو و اکستروسپتو از سایر قسمتهای بدن - اطلاعات پروپریوسپتو از سایر قسمتهای بدن به غیر از گردن نیز برای حفظ تعادل لازم است. مثلاً احساسهای فشاری از کف پاها می‌توانند شخص را آگاه سازند که (۱) وزن بدنش به طور مساوی بین دو پایش تقسیم شده است یا نه و (۲) وزن بدنش بیشتر روی قسمت جلو یا عقب پاهایش وارد می‌شود.

موردی که در آن اطلاعات اکستروسپتو بویژه برای حفظ تعادل ضروری است هنگامی به وجود می‌آید که شخص در حال دویدن است. فشار هوا که به جلوی بدن وارد می‌شود شخص را آگاه می‌سازد که نیرویی در جهتی متفاوت از کشش نیروی ثقل با بدنش مقابله می‌کند. در نتیجه، شخص به طرف جلو خم می‌شود تا با این نیرو مقابله کند.

اهمیت اطلاعات بینایی در حفظ تعادل - بعد از انهدام دستگاه‌های دهلیزی و حتی بعد از فقدان قسمت اعظم اطلاعات پروپریوسپتو از بدن، شخص می‌تواند کماکان از مکانیسمهای بینایی خود به طور مؤثر قابل قبولی برای حفظ تعادل استفاده کند. حتی حرکت خفیف خطی یا دورانی بدن به طور آنی تصاویر بینایی روی شبکیه را تغییر محل می‌دهد و این اطلاعات به مراکز تعادل رله می‌گردد. بعضی از افراد مبتلا به تخریب کامل دستگاه‌های دهلیزی تا زمانی که چشمهایشان باز باشد و تا زمانی که تمام حرکات را به آهستگی انجام دهند دارای تعادل تقریباً طبیعی هستند. اما هنگامی که به طور سریع حرکت کنند یا چشمهایشان بسته شود، تعادل بلافاصله از بین می‌رود.

ارتباطات نورونی دستگاه دهلیزی با سیستم عصبی مرکزی

شکل ۱۳-۵۵ ارتباطات مرکزی عصب دهلیزی را نشان می‌دهد. قسمت اعظم فیبرهای عصب دهلیزی در تنه مغزی در هسته‌های دهلیزی ختم می‌شوند که تقریباً در حد فاصل بصل النخاع و پل مغزی قرار گرفته‌اند اما پاره‌ای از فیبرها نیز بدون سپناپس دادن مستقیماً به هسته‌های مشبک تنه مغزی و نیز به هسته‌های فاستیژیال fastigial، اوولا uvula و لوبهای فلوکولوندرلر مخچه می‌روند. فیبرهایی که در هسته‌های دهلیزی تنه مغزی ختم می‌شوند با نورونهای درجه دوم سیناپس



شکل ۱۳ - ۵۵ - ارتباطات اعصاب دهلیزی از طریق هسته‌های دهلیزی (ناحیه سفید بیضی شکل) با سایر نواحی سیستم عصبی مرکزی.

می‌دهند که فیبرهایی نیز به مخچه و به راه دهلیزی - نخاعی، به فاسیکولوس طول میانی، و سایر نواحی تنه مغزی و بویژه به هسته‌های مشبکی می‌فرستند.

مسیر اصلی برای رفلکسهای تعادلی از اعصاب دهلیزی شروع می‌شود که در آن جا اعصاب توسط دستگاه دهلیزی تحریک می‌گردند. این مسیر آن گاه به هسته‌های دهلیزی و مخچه می‌رود. سپس سیگنالها به داخل هسته‌های مشبک تنه مغزی و همچنین از طریق راه‌های دهلیزی - نخاعی و مشبکی - نخاعی به نخاع ارسال می‌شوند. آن گاه سیگنالهایی که به نخاع ارسال می‌شوند واکنش متقابل بین تسهیل و مهار عضلات متعدد ضد نیروی ثقل را کنترل کرده و به این ترتیب به طور اوتوماتیک تعادل را کنترل می‌کنند.

لوبهای فلوکلونولر مخچه بویژه با سیگنالهای تعادلی دینامیک از مجاری نیمدایره‌ای سروکار دارند. در واقع، انهدام این لوبها تقریباً به طور دقیق همان علائم کلینیکی انهدام خود مجاری نیمدایره‌ای را تولید می‌کند. به این معنی که آسیب شدید لوبها یا مجاری موجب از بین رفتن تعادل در جریان تغییرات سریع در جهت حرکت می‌شود اما اختلال شدیدی در تعادل در شرایط سکونی به وجود نمی‌آورد. همچنین عقیده بر این است که اوولای مخچه نقش مشابه مهمی در تعادل سکونی بازی می‌کند.

سیگنالهایی که از طریق فاسیکولوس طولی میانی هم از هسته‌های دهلیزی و هم از مخچه در تنه مغزی به طرف بالا سیر می‌کنند هر بار که سر چرخش می‌کند موجب حرکات تصحیحی چشم می‌شوند به طوری که چشمها روی یک شیئ بینایی خلص ثابت می‌مانند. سیگنالها همچنین (یا از طریق همان فاسیکولوس طولی میانی یا از طریق راه‌های مشبکی) به طرف قشر مغز بالا می‌روند و در یک مرکز اولیه تعادل که در لوب آهیانه‌ای در عمق شیار سیلویوس در طرف مقابل این شیار نسبت به ناحیه شنوایی شکنج گیجگاهی فوقانی واقع شده است ختم می‌شوند. این سیگنالها مغز را از حالت تعادلی بدن آگاه می‌سازند.

اعمال هسته‌های ویژه تنه مغزی در کنترل حرکات ناخودآگاه کلیشه‌ای

ندرتاً نوزادی بدون تشکیلات مغزی در بالای ناحیه مزانسفال به دنیا می‌آید که حالتی موسوم به بی‌مغزی anencephaly است. پاره‌ای از این کودکان برای چندین ماه زنده نگاه داشته شده‌اند. این نوزادان قادرند عملاً تمام اعمال

تغذیه‌ای از قبیل مکیدن، بیرون ریختن غذای نامطبوع از دهان، و حرکت دادن دستها به دهان برای مکیدن انگشتها را انجام دهند. علاوه بر آن، نوزادان می‌توانند خمیازه بکشند و بدن خود را به حالت کشیده درآورند. آنها می‌توانند گریه کنند و اشیاء را با حرکات چشمها و سر تعقیب کنند. همچنین وارد کردن فشار بر بالای قسمت قدامی ساقها موجب می‌شود که آنها سعی کنند به وضع نشسته درآیند. بنابراین، روشن است که بسیاری از اعمال حرکتی کلیشه‌ای در انسان در تنه مغزی جامعیت یا انتگراسیون پیدا می‌کنند.

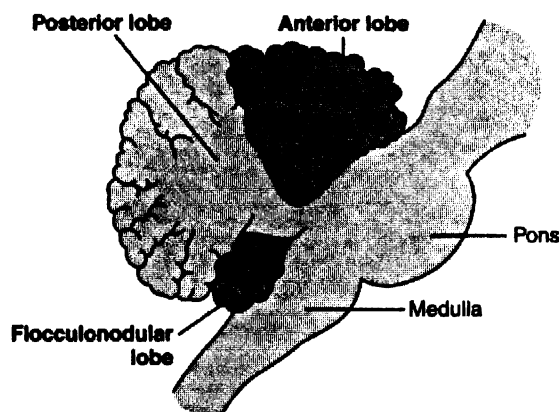
فصل ۵۶

سهم مخچه و عقده‌های قاعده‌ای در کنترل کلی حرکت

به غیر از نواحی قشر مغز که انقباض عضلانی را تحریک می‌کنند، دو ساختار دیگر مغز نیز برای اعمال حرکتی طبیعی ضروری هستند که عبارتند از: مخچه و عقده‌های قاعده‌ای. با این وجود، هیچ یک از این دو قسمت نمی‌توانند خودشان اعمال عضلانی را کنترل کنند بلکه همیشه با همکاری با سایر سیستم‌های کنترل حرکت عمل می‌کنند. مخچه نقش‌های عمده‌ای در زمانبندی فعالیت‌های حرکتی و در رفتن سریع و نرم از یک حرکت به حرکت بعدی بازی می‌کند. مخچه همچنین به کنترل شدت انقباض عضلانی هنگامی که بار عضله تغییر می‌کند و نیز به کنترل واکنش‌های متقابل لحظه‌ای بین گروه‌های عضلات آگونیست و آنتاگونیست کمک می‌کند. عقده‌های قاعده‌ای، به برنامه‌ریزی و کنترل طرح‌های پیچیده حرکات عضلانی کمک کرده و شدت‌های نسبی حرکات متوالی، جهت‌های حرکت و توالی حرکات چندگانه پشت سرهم و موازی برای انجام هدف‌های پیچیده حرکتی ویژه را کنترل می‌کنند. این فصل اعمال پایه عمل مخچه و عقده‌های قاعده‌ای را توجیه کرده و مکانیسم‌های کلی مغز برای به دست آوردن همگامی پیچیده فعالیت کلی حرکتی را مورد بحث قرار می‌دهد.

مخچه و اعمال حرکتی آن

مخچه که در شکل‌های ۱-۵۶ و ۲-۵۶ نشان داده شده، از قدیم یک ناحیه ساکت مغز خوانده شده است به طور عمده به این علت که تحریک الکتریکی این ساختار هیچ‌گونه احساسی تولید نمی‌کند و به ندرت موجب حرکت می‌شود. با این وجود، حذف مخچه واقعاً موجب غیرطبیعی شدن شدید حرکت می‌گردد. مخچه بویژه برای کنترل فعالیت‌های عضلانی بسیار سریع از قبیل دویدن، ماشین‌نویسی، نواختن پیانو و حتی صحبت کردن اهمیت حیاتی دارد. فقدان این ناحیه از مغز موجب ناهمگام شدن تقریباً کامل این فعالیت‌ها می‌گردد با وجودی که فقدان آن موجب فلج هیچ عضله‌ای نمی‌شود. اما چگونه است که مخچه می‌تواند تا این حد مهم باشد در حالی که هیچ‌گونه توانایی مستقیمی برای ایجاد انقباض عضلانی ندارد؟ پاسخ این است که مخچه به برنامه‌ریزی توالی فعالیت‌های حرکتی کمک کرده و همچنین فعالیت‌های حرکتی بدن را مرتباً کنترل می‌کند و تنظیم‌های تصحیحی در آنها انجام می‌دهد به طوری که این حرکات با سیگنال‌های حرکتی که از طرف قشر حرکتی و سایر قسمت‌های مغز دیکته می‌شوند مطابقت پیدا کنند. مخچه به طور مداوم اطلاعات جدید در مورد برنامه مورد نظر انقباضات عضلانی را از این نواحی کنترل حرکتی دریافت می‌کند. مخچه همچنین اطلاعات حسی مداوم را از قسمت‌های محیطی بدن که تغییرات متوالی در حالت هر قسمت بدن - موقعیت آن، سرعت حرکت آن، نیروهایی که روی آن عمل می‌کنند الی آخر - را به دست می‌دهند دریافت می‌کند.



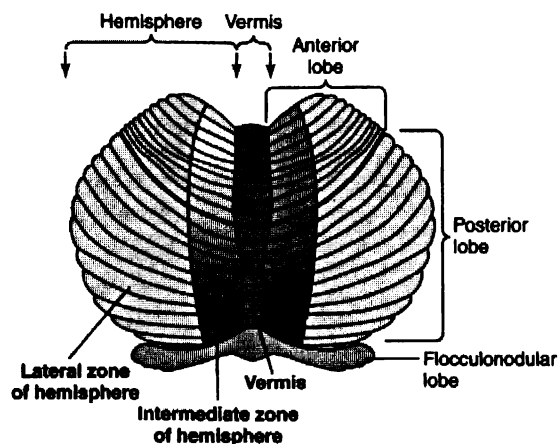
شکل ۱- ۵۶ - نمای جانبی لوبهای
تشریحی مخچه.

سیس مخچه حرکاتی را که واقعاً انجام شده‌اند و نمودار آنها اطلاعات فیدبکی حسی محیطی است با حرکاتی که مورد نظر سیستم حرکتی بوده مقایسه می‌کند. اگر این دو حرکت به طور رضایت‌بخشی با یکدیگر نخوانند آن‌گاه سیگنالهای تصحیحی مناسب لحظه‌ای مجدداً به داخل سیستم حرکتی ارسال می‌شوند تا سطوح فعالیت عضلات ویژه را افزایش یا کاهش دهند. مخچه همچنین در برنامه‌ریزی حرکت متوالی بعدی در جزیی از یک ثانیه جلوتر در حالی که حرکت کنونی هنوز در حال انجام است به قشر مغز کمک می‌کند و به این ترتیب به شخص کمک می‌کند تا به نرمی از یک حرکت به حرکت بعدی پیش برود. مخچه همچنین از اشتباهات خود درس می‌گیرد به این معنی که اگر حرکتی آن طوری که دقیقاً مورد نظر بوده انجام نشود مدار نورونی مخچه یاد می‌گیرد که دفعه بعد یک حرکت قویتر یا ضعیفتر انجام دهد. برای انجام این کار، تغییراتی در تحریک‌پذیری نورونهای مناسب مخچه‌ای به وجود می‌آید و به این ترتیب انقباضات بعدی را با حرکات مورد نظر بهتر مطابقت می‌دهد.

تشریح مناطق عملی مخچه

مخچه از نظر تشریحی توسط دو شیار عمیق به سه لوب جداگانه تقسیم می‌شود که در شکلهای ۱-۵۶ و ۲-۵۶ نشان داده شده‌اند: (۱) لوب قدامی، (۲) لوب خلفی و (۳) لوب فلوکولوندولر. لوب فلوکولوندولر قدیمیترین قسمت مخچه است و همراه با سیستم دهلیزی تکامل پیدا کرده (و همراه با آن) تعادل بدن را کنترل می‌کند که در فصل ۵۵ شرح داده شد. **تقسیمات طولی لوبهای قدامی و خلفی از نظر عملی** - از نقطه نظر عملی، لوبهای قدامی و خلفی بر اساس لوبها سازمان‌بندی نشده‌اند بلکه همان طور که در شکل ۲-۵۶ نشان داده شده بر اساس محور طولی سازمان‌بندی شده‌اند. این شکل یک منظره خلفی مخچه انسان را بعد از آن که انتهای تحتانی مخچه خلفی که به طور طبیعی در وضعیت نهفته قرار دارد به طرف پایین کشیده شده است نشان می‌دهد. در مرکز مخچه به یک نوار باریک توجه کنید که توسط شیارهای کم عمقی از باقیمانده مخچه مجزا شده است. این قسمت ورمیس vermis یا کرمنه نامیده می‌شود. در این ناحیه قسمت اعظم اعمال کنترلی مخچه برای حرکات عضلاتی محور بدن، گردن، شانه‌ها و مفاصل خاصه قرار گرفته است.

در هر طرف ورمیس یک نیمکره مخچه‌ای بزرگ وجود دارد که به طور جانبی برآمدگی پیدا کرده است و هر یک از این نیمکره‌های مخچه به یک ناحیه بینابینی و یک ناحیه جانبی تقسیم می‌شود. ناحیه بینابینی نیمکره با کنترل انقباضات عضلاتی در بخشهای انتهایی اندامهای فوقانی و تحتانی بویژه دستها و انگشتان دست و پاها و انگشتان پا سروکار دارد. ناحیه جانبی نیمکره در سطح بسیار دورتری عمل می‌کند زیرا این ناحیه در برنامه‌ریزی جامع حرکات عضلاتی



شکل ۲ - ۵۶ - بخشهای عملی
مخچه در نمای خلفی - تحتانی در
حالی که تحتانیترین قسمت مخچه به
طرف خارج رانده شده تا سطح را
صاف کند.

متوالی به قشر مغز ملحق می‌شود. بدون وجود این ناحیه جانبی، قسمت اعظم فعالیتهای حرکتی ظریف بدن زمانبندی و توالی مناسب خود را از دست می‌دهند و بنابراین، غیرهمگام می‌شوند. این موضوع بعداً به تفصیل شرح داده خواهد شد.

نقشه بدن در ورمیس و نواحی بینابینی - به همان ترتیبی که قشر حسی، قشر حرکتی، عقده‌های قاعده‌ای، هسته قرمز و تشکیلات مشبک همگی دارای نمودار توپوگرافیک یا نقشه‌هایی از قسمت‌های مختلف بدن هستند این موضوع در مورد ورمیس و نواحی بینابینی مخچه نیز صدق می‌کند. شکل ۳-۵۶ دو نقشه از این نوع را نشان می‌دهد. توجه کنید که بخشهای محوری بدن در قسمت ورمیس مخچه قرار دارند در حالی که اندامها و نواحی صورتی در نواحی بینابینی دو نیمکره قرار گرفته‌اند. این نقشه‌ها سیگنالهای عصبی ورودی یا آوران را از نواحی مربوطه بدن و نیز از نواحی حرکتی نظیر در نقشه‌های قشر و تنه مغزی دریافت می‌کنند و به نوبه خود سیگنالهای حرکتی را به همان نواحی مربوطه در نقشه قشر مغز، هسته قرمز و تشکیلات مشبک ارسال می‌کنند.

توجه کنید که قسمت‌های جانبی بزرگ نیمکره‌های مخچه فاقد نقشه‌های بدن هستند. این نواحی مخچه سیگنالهای ورودی خود را تقریباً به طور کامل و انحصاری از قشر مغز بویژه نواحی حرکتی و پیش حرکتی قشر لوب پیشانی و ناحیه حسی پیکری و نواحی ارتباطی حسی در قشر لوب آهیانه‌ای دریافت می‌کنند. معتقدند که این ارتباط با نواحی ارتباطی قشر مغز به بخشهای جانبی نیمکره‌های مخچه اجازه می‌دهد تا در برنامه‌ریزی و همگام کردن فعالیتهای عضلانی متوالی سریع که در ظرف جزئی از یک ثانیه انجام می‌شوند نقشهای مهمی بازی کنند.

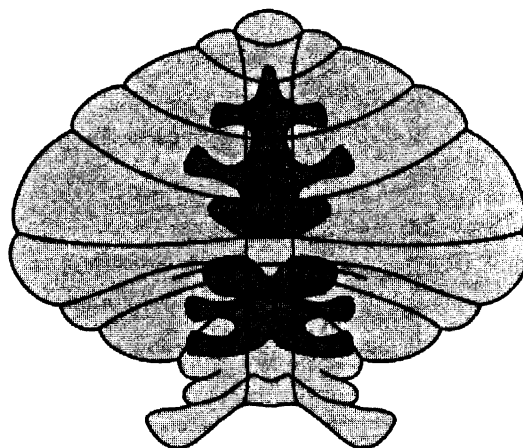
مدار نوروئی مخچه

قشر مخچه انسان در واقع یک صفحه چین‌خورده بزرگ به عرض تقریبی ۱۷ سانتیمتر و طول ۱۲۰ سانتیمتر است و چینهای آن همان طور که در شکل‌های ۲-۵۶ و ۳-۵۶ نشان داده شده به طور عرضی قرار گرفته‌اند. هر چین یک فولیوم folium نامیده می‌شود. در عمق این توده چین خورده قشر مخچه، هسته‌های عمقی مخچه قرار گرفته‌اند.

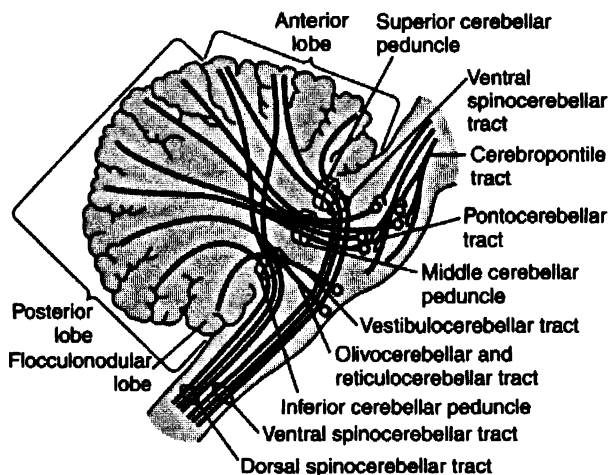
مسیرهای ورودی به مخچه

مسیرهای آوران از سایر قسمت‌های مغز - مسیرهای ورودی اصلی مخچه در شکل ۴-۵۶ نشان داده شده‌اند.

شکل ۳ - ۵۶ - مناطق تصویر شدن
حسی پیکری در قشر مخچه.

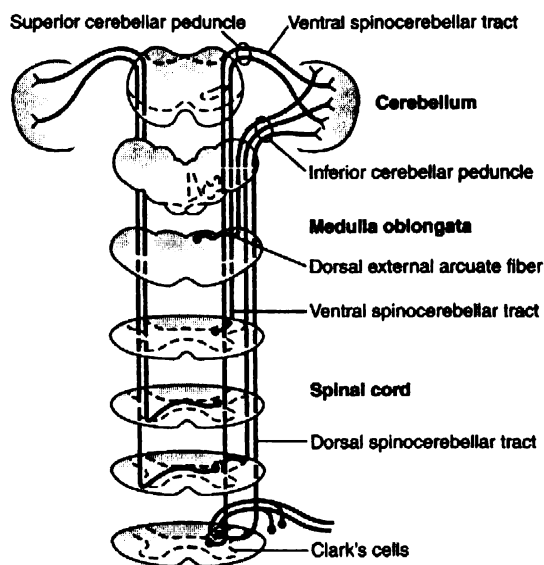


شکل ۴ - ۵۶ - راه‌های آوران اصلی
به مخچه.



یک مسیر آوران گسترده و مهم مسیر قشری - پل - مخچه‌ای است که از قشر حرکتی و پیش حرکتی مغز و نیز از قشر حسی پیکری مغز شروع می‌شود و سپس از طریق هسته‌های پل و راه‌های پل - مخچه‌ای به طور عمده به تقسیمات جانبی نیمکره مخچه در طرف مقابل مغز نسبت به نواحی قشر مغز می‌رود.

علاوه بر آن، راه‌های آوران مهمی در تنه مغزی شروع می‌شوند. این راه‌های آوران عبارتند از: (۱) یک راه گسترده زیتونی - مخچه‌ای که از زیتون تحتانی به تمام قسمت‌های مخچه می‌رود که در زیتون بوسیله فیبرهای قشر حرکتی مغز، عقده‌های قاعده‌ای، مناطق منتشر از تشکیلات مشبک و نخاع تحریک می‌شود، (۲) فیبرهای دهلیزی - مخچه‌ای که پاره‌ای از آنها از خود دستگاه دهلیزی و پاره‌ای دیگر از هسته‌های دهلیزی شروع می‌شوند و تقریباً تمام این فیبرها در لوب فلوکلونودولر و هسته فاستیژیال مخچه ختم می‌شوند و (۳) فیبرهای مشبکی - مخچه‌ای که از قسمت‌های مختلف تشکیلات مشبک تنه مغزی شروع شده و در نواحی خط وسط مخچه (به طور عمده ورمیس) ختم می‌شوند.



شکل ۵ - ۵۶ - راه‌های نخاعی -
مخچه‌ای.

مسیرهای آوران از محیط - مخچه همچنین سیگنالهای حسی مهمی را مستقیماً از قسمتهای محیطی بدن به طور عمده از طریق چهارراه در هر طرف دریافت می‌کند که دو تا در قسمت پشتی و دو تا در قسمت شکمی نخاع قرار گرفته‌اند. دو تا این راه‌ها یعنی راه نخاعی - مخچه‌ای پشتی و راه نخاعی - مخچه‌ای شکمی که از همه مهمتر هستند (به اضافه راه‌های مشابه از نواحی گردنی و صورتی) در شکل ۵-۵۶ نشان داده شده‌اند. راه پشتی از طریق پایک مخچه‌ای تحتانی وارد مخچه شده و در ورمیس و نواحی بینابینی مخچه در همان طرف محل شروع خود ختم می‌شود. راه نخاعی - مخچه‌ای شکمی از طریق پایک مخچه‌ای فوقانی وارد مخچه می‌شود اما در هر دو طرف مخچه ختم می‌گردد. سیگنالهایی که در راه‌های نخاعی - مخچه‌ای پشتی انتقال می‌یابند به طور عمده از دوکهای عضلانی و تا حدود کمتری از سایر رسپتورهای پیکری در سراسر بدن از قبیل اندامهای وتری گلیزی، رسپتورهای تماسی درشت پوست و رسپتورهای مفصلی می‌آیند. تمام این سیگنالها مخچه را از حالت لحظه‌ای (۱) انقباض عضلانی، (۲) درجه وارد شدن تانسیون روی وتر عضلات، (۳) وضعیت و سرعت حرکت قسمتهای مختلف بدن و (۴) نیروهایی که روی سطح بدن عمل می‌کنند آگاه می‌سازند.

راه‌های نخاعی - مخچه‌ای شکمی اطلاعات کمتری از رسپتورهای محیطی دریافت می‌کنند. بلکه به طور عمده توسط سیگنالهای حرکتی که (۱) از مغز از طریق راه‌های قشری - نخاعی و قشری - نخاعی و (۲) از ژنراتورهای داخلی تولیدکننده طرحهای حرکتی در خود نخاع به شاخهای قدامی نخاع می‌رسند تحریک می‌شوند. به این ترتیب، این مسیر فیبرهای شکمی به مخچه اطلاع می‌دهد که سیگنالهای حرکتی به شاخهای قدامی رسیده‌اند. این فیدبک موسوم به کپی وبران تحریک حرکتی شاخ قدامی است.

راه‌های نخاعی - مخچه‌ای می‌توانند ایمپالسها را با سرعتهایی تا ۱۲۰ متر در ثانیه انتقال دهند که سریعترین هدایت در کلیه مسیرها در تمامی سیستم عصبی مرکزی است. این هدایت فوق‌العاده سریع برای آگاه شدن آنی مخچه از تغییراتی که

در این اعمال عضلانی محیطی رخ می‌دهد اهمیت دارد.

علاوه بر سیگنالهایی که از راه‌های نخاعی - مخچه‌ای می‌آیند سایر سیگنالها از طریق ستونهای خلفی نخاع به هسته‌های ستون خلفی در بصل‌النخاع انتقال یافته و سپس از آن جا به مخچه رله می‌شوند. به همین ترتیب، سیگنالها از طریق مسیر نخاعی - مشبکی به تشکیلات مشبک تنه مغزی و از طریق مسیر نخاعی - زیتونی به هسته زیتونی تحتانی می‌روند. سپس این سیگنالها از هر دوی این نواحی به مخچه رله می‌شوند. به این ترتیب، مخچه با وجودی که در یک سطح ناخودآگاه عمل می‌کند به طور مداوم اطلاعات را درباره حرکات و وضعیتهای تمام قسمتهای بدن جمع‌آوری می‌کند.

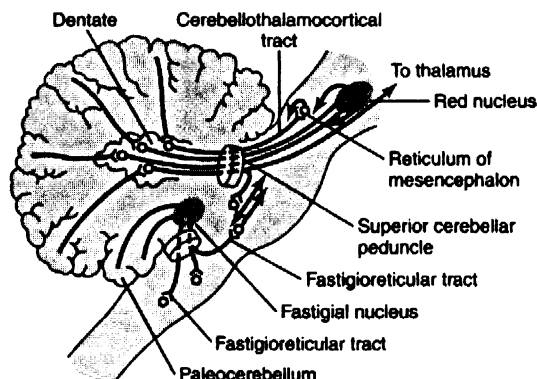
سیگنالهای خروجی از مخچه

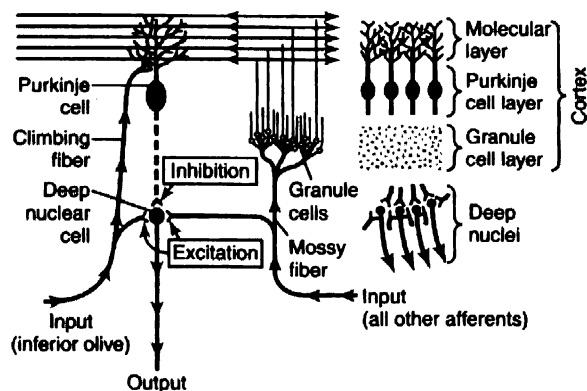
هسته‌های عمقی مخچه و مسیرهای وایران - در عمق توده مخچه سه هسته عمقی مخچه موسوم به هسته‌های دنداندار dentate، واسطه‌ای interpositus و فاستیژیال fastigial قرار گرفته‌اند. هسته‌های دهلیزی در بصل‌النخاع به علت ارتباطات مستقیمشان با قشر لوب فلوکولوندولر نیز از بعضی جنبه‌ها چنان عمل می‌کنند که گویی هسته‌های عمقی مخچه هستند. تمام این هسته‌های عمقی مخچه سیگنالها را از دو منبع مختلف دریافت می‌کنند: (۱) قشر مخچه و (۲) راه‌های آوران حسی عمقی به مخچه.

هر بار که یک سیگنال ورودی به مخچه می‌رسد تقسیم شده و در دو جهت سیر می‌کند: (۱) مستقیماً به یکی از هسته‌های عمقی و (۲) به ناحیه مربوطه از قشر مخچه که روی آن هسته عمقی قرار دارد. آن‌گاه بعد از جزیی از یک ثانیه قشر مخچه یک سیگنال مهاری را به همان هسته عمقی رله می‌کند. به این ترتیب، تمام سیگنالهای ورودی که وارد مخچه می‌شوند سرانجام به صورت سیگنالهای تحریکی اولیه و به دنبال آنها در ظرف جزیی از یک ثانیه بعد توسط سیگنالهای مهاری در هسته‌های عمقی ختم می‌شوند. از این هسته‌ها سیگنالهای خروجی مخچه را ترک کرده و به سایر قسمتهای مغز توزیع می‌شوند.

طرح کلی مسیرهای وایران عمده که از مخچه خارج می‌شوند در شکل ۶-۵۶ نشان داده شده‌اند و عبارتند از:
۱- مسیری که از تشکیلات خط وسط در مخچه (ورمیس) شروع شده و سپس از طریق هسته فاستیژیال به داخل نواحی بصل‌النخاعی و پلی تنه مغزی می‌روند. این مدار در ارتباط نزدیک با دستگاه تعادل و هسته‌های دهلیزی تنه مغزی

شکل ۶-۵۶ - راه‌های وایران عمده مخچه.





شکل ۷-۵۶ - در طرف چپ مدار نورونی پایه مخچه با نورونهای تحریکی و سلولهای پورکنز (یک نورون مهارتی) نشان داده شده است. در طرف راست، رابطه فیزیکی هسته‌های عمقی مخچه با قشر مخچه و سه لایه آن نشان داده شده است.

عمل کرده تعادل را کنترل می‌کند و نیز با همکاری تشکیلات مشبک تنه مغزی جنبه‌های وضعیتی بدن را کنترل می‌کند. این مسیر در فصل ۵۵ به تفصیل در ارتباط با تعادل شرح داده شده است.

۲- مسیری که از (۱) ناحیه بینابینی نیمکره مخچه شروع می‌شود و سپس از طریق (۲) هسته واسطه‌ای به (۳) هسته‌های شکمی جانبی و شکمی قدامی تالاموس و سپس به (۴) قشر مغز، به (۵) چندین ساختار خط وسط تالاموس و سپس به (۶) عقده‌های قاعده‌ای و (۷) به هسته قرمز و تشکیلات مشبک بخش فوقانی تنه مغزی می‌رود. این مدار پیچیده به طور عمده به همگام کردن انقباضات متقابل عضلات آگونیست و آنتاگونیست در قسمت‌های محیطی اندامها و به ویژه در دستها، انگشتان دست و شست کمک می‌کند.

۳- مسیری که از قشر ناحیه جانبی نیمکره مخچه شروع شده و سپس به هسته دنداندار، آن گاه به هسته‌های شکمی جانبی و شکمی قدامی تالاموس و سرانجام به قشر مغز می‌رود. این مسیر نقش مهمی در کمک به همگام کردن فعالیتهای حرکتی متوالی که در قشر حرکتی شروع می‌شوند بازی می‌کند.

واحد عملی قشر مخچه - سلول پورکنز و سلول هسته‌ای عمقی

مخچه دارای تقریباً ۳۰ میلیون واحد عملی تقریباً یکسان است که یکی از آنها در طرف چپ شکل ۷-۵۶ نشان داده شده است. در مرکز این واحد عملی یک سلول پورکنز که حدود ۳۰ میلیون عدد از آن در قشر مخچه وجود دارد و یک سلول هسته‌ای عمقی مربوط به آن قرار گرفته‌اند.

در طرف بالا و راست شکل ۷-۵۶ سه لایه قشر مخچه نشان داده شده‌اند: لایه مولکولی، لایه سلولهای پورکنز، و لایه سلولهای دانه‌دار granular. در زیر این لایه‌های قشری، در مرکز توده مخچه هسته‌های عمقی قرار گرفته‌اند که سیگنالهای خروجی را به سایر قسمت‌های قشر مغز می‌فرستند.

مدار نورونی واحد عملی - در نیمه چپ شکل ۷-۵۶ مدار نورونی واحد عملی نشان داده شده که با تغییر مختصری ۳۰ میلیون بار در مخچه تکرار شده است سیگنالهای خروجی از واحد عملی از یک سلول هسته‌ای عمقی صادر می‌شوند. این سلول به طور مداوم تحت تأثیر اثرات تحریکی و مهارتی قرار دارد. اثرات تحریکی از ارتباطات مستقیم با فیبرهای آوران که از مغز یا محیط وارد مخچه می‌شوند ناشی می‌شوند. اثرات مهارتی به طور کامل ناشی از سلول پورکنز در قشر مخچه هستند.

فیبرهای آوران ورودی مخچه به طور عمده دو نوع هستند یکی موسوم به فیبرهای بالارونده climbing fibers و دیگری موسوم به فیبرهای خزهای شکل mossy fibers.

فیبرهای بالارونده همگی از زیتون تحتانی بصل النخاع شروع می شوند. یک فیبر بالا رونده در مقابل هر پنج تا ده سلول پورکنز وجود دارد. فیبر بالارونده پس از فرستادن شاخه های جانبی به چندین سلول هسته های عمقی، تا لایه های خارجی قشر مخچه پیش می رود و در آن جا حدود ۳۰۰ سیناپس با جسم سلولی و دندریتهای هر سلول پورکنز ایجاد می کند. این فیبر بالارونده بوسیله این حقیقت از سایر فیبرها تمیز داده می شود که یک ایمپالس واحد در آن همیشه موجب بروز یک نوع پتانسیل عمل واحد طولانی (تا یک ثانیه) غیرعادی در سلول پورکنزی می شود که با آن ارتباط دارد. این پتانسیل عمل با یک اسپایک قوی شروع می شود و به دنبال آن یک سری اسپایکهای ثانویه ضعیف شونده می آیند. این پتانسیل عمل موسوم به اسپایک مرکب است.

فیبرهای خزهای شامل کلیه فیبرهای دیگری می شوند که از منابع متعدد وارد مخچه می گردند: قسمتهای بالای مغز، تنه مغزی و نخاع. این فیبرهای خزهای شکل نیز شاخه های جانبی به سلولهای هسته های عمقی فرستاده و آنها را تحریک می کنند. سپس این فیبرها تا لایه دانه دار قشر مخچه پیش رفته و در آن جا با صدها تا هزارها سلول دانه دار سیناپس می دهند. این سلولهای دانه دار به نوبه خود آکسونهای بسیار کوچک خود را که کمتر از یک میکرومتر قطر دارند به طرف سطح خارجی قشر مخچه به لایه مولکولی می فرستند. آکسونها در این جا به دو شاخه تقسیم می شوند که تا حدود یک تا دو میلیمتر در هر جهت به طور موازی با فولیومها پیش می روند. عملاً بیلیونها از این فیبرهای عصبی موازی وجود دارند زیرا در مقابل هر سلول پورکنز حدود پانصد تا هزار سلول دانه دار وجود دارد. دندریتهای سلولهای پورکنز وارد این لایه مولکولی می شوند و ۸۰،۰۰۰ تا ۲۰۰،۰۰۰ عدد از این فیبرهای موازی با هر سلول پورکنز سیناپس می دهند.

سیگنالهای ورودی از فیبرهای خزهای به سلول پورکنز کاملاً با سیگنالهای ورودی از فیبرهای بالارونده متفاوت است زیرا ارتباطات سیناپسی آنها بسیار ضعیف هستند به طوری که تعداد زیادی از فیبرهای خزهای باید به طور همزمان تحریک شوند تا سلول پورکنز را تحریک کنند. علاوه بر آن، این فعال شدن، به جای پتانسیل عمل مرکب طولانی ایجاد شده توسط ورودی فیبرهای بالارونده، شکل یک پتانسیل عمل کوتاه مدت بسیار ضعیفتر موسوم به یک اسپایک ساده را به خود می گیرد.

صدور مداوم پتانسیل عمل از سلولهای پورکنز و سلولهای هسته های عمقی مخچه در شرایط استراحت طبیعی - یکی از مشخصات سلولهای پورکنز و سلولهای هسته های عمقی هر دو آن است که این سلولها در حال طبیعی به طور مداوم پتانسیل عمل تولید می کنند و سلول پورکنز حدود ۵۰ تا ۱۰۰ پتانسیل عمل در ثانیه و سلولهای هسته های عمقی پتانسیل عمل را با فرکانس بسیار بالاتری تولید می کنند. علاوه بر آن، فعالیت خروجی از هر دوی این سلولها را می توان هم در جهت افزایش و هم در جهت کاهش تغییر داد.

تعادل بین تحریک و مهار در هسته های عمقی مخچه - با مراجعه مجدد به مدار شکل ۷-۵۶ می توان دید که تحریک مستقیم سلولهای هسته های عمقی بوسیله فیبرهای بالارونده و فیبرهای خزهای شکل هر دو موجب تحریک این سلولها می شود. برعکس، سیگنالهای ورودی از سلولهای پورکنز آنها را مهار می کند. به طور طبیعی تعادل بین این دو اثر مختصری به نفع تحریک است به طوری که در شرایط آرامش، سیگنالهای خروجی از سلول هسته های عمقی در یک سطح متوسط از تحریک مداوم ثابت باقی می ماند.

در هنگام انجام حرکت سریع سیگنال ورودی از قشر مغز یا تنه مغزی در ابتدا تحریک سلول هسته ای عمقی را به مقدار زیادی افزایش می دهد. سپس چند میلی سکند بعد سیگنالهای مهار فیدبکی از مدار سلولهای پورکنز به وجود می آیند. از این راه، ابتدا یک سیگنال سریع تحریکی توسط سلولهای هسته های عمقی به داخل مسیر حرکتی فرستاده می شود تا

حرکت را تشدید کند. اما به دنبال آن در ظرف چند میلی سکند یک سیگنال مهاری به وجود می‌آید. این سیگنالهای مهاری شبیه یک سیگنال فیدبکی منفی تأخیردار $\text{delay} - \text{line}$ از نوعی است که در ایجاد تخفیف نوسانات damping مؤثر است. به این معنی که، هنگامی که سیستم حرکتی تحریک می‌شود، یک سیگنال فیدبکی منفی بعد از یک تأخیر کوتاه به وجود می‌آید تا حرکت عضلانی را متوقف کرده و از حرکت بیش از حد آن و تجاوز آن از مقدار مورد نظر جلوگیری کند. در غیر این صورت، نوسان حرکت به وجود خواهد آمد.

سایر سلولهای مهاری در قشر مخچه - علاوه بر سلولهای هسته‌ای عمقی، یعنی سلولهای دانه‌دار و سلولهای پورکنز، دو نوع نورون دیگر در قشر مخچه قرار دارند: سلولهای سبدی basket ، سلولهای ستاره‌ای stellate این نورونها سلولهای مهاری با آکسونهای کوتاه هستند. هم سلولهای سبدی و هم سلولهای ستاره‌ای در لایه مولکولی قشر مخچه قرار گرفته‌اند و در میان فیبرهای کوچک موازی واقع شده و توسط آنها تحریک می‌شوند. این سلولها به نوبه خود آکسونهایشان را با زاویه قائمه به طور عرضی از فیبرهای موازی عبور داده و موجب مهار جانبی سلولهای پورکنز مجاور می‌شوند و به این ترتیب حدود سیگنال را واضعتر می‌کنند درست به همان روشی که مهار جانبی، کنتراست سیگنالها را در بسیاری از مدارهای نورونی دیگر سیستم عصبی واضعتر می‌کند.

سیگنالهای خروجی روشن - خاموش و خاموش - روشن از مخچه

عمل مشخص مخچه کمک به تأمین سیگنالهای سریع روشن کننده برای عضلات آگونیست و سیگنالهای معکوس همزمان خاموش کننده برای عضلات آنتاگونیست در شروع یک حرکت است. سپس هنگام نزدیک شدن به پایان آن حرکت، مخچه به طور عمده مسؤول زمانبندی و اجرای سیگنالهای خاموش کننده به عضلات آگونیست و سیگنالهای روشن کننده به عضلات آنتاگونیست است. اگرچه جزئیات دقیق هنوز به طور کامل معلوم نیست اما می‌توان از روی مدار مخچه‌ای پایه شکل ۷-۵۶ حدس زد که چگونه این عمل می‌تواند به شرح زیر انجام شود.

فرض کنیم که طرح خاموش - روشن انقباض عضلات آگونیست - آنتاگونیست در شروع حرکت با سیگنالهایی از قشر مغز شروع شود. این سیگنالها از طریق مسیرهای غیرمخچه‌ای تنه مغزی و نخاع مستقیماً به عضله آگونیست می‌روند تا انقباض اولیه را شروع کنند.

همزمان با آن، سیگنالهای موازی نیز از راه فیبرهای خزه‌ای پل مغزی به داخل مخچه فرستاده می‌شوند. یک شاخه از هر فیبر خزه‌ای مستقیماً به سلولهای هسته‌ای عمقی در هسته دنداندار یا هسته عمقی دیگر می‌رود و این شاخه بلافاصله یک سیگنال تحریکی را مجدداً یا از طریق سیگنالهای بازگشتی از راه تالاموس به قشر مغز یا از طریق مدارهای نورونی در تنه مغزی، به سیستم حرکتی قشری - نخاعی می‌فرستد تا سیگنال انقباض عضلانی را که قبلاً توسط قشر مغز شروع شده بود تقویت کند. در نتیجه، سیگنال روشن کننده، بعد از چند میلی سکند از حدی که در ابتدا داشت باز هم قویتر می‌شود زیرا اکنون برآیند هر دو سیگنال قشری و مخچه‌ای است. این اثری است که به طور طبیعی در هنگامی که مخچه سالم است دیده می‌شود اما در غیاب مخچه سیگنال تقویت کننده اضافی ثانویه وجود ندارد. این سیگنال تقویت کننده مخچه‌ای، شروع انقباض عضلانی را از آن چه در غیر این صورت به وجود می‌آمد بسیار قویتر می‌کند.

حال چه عاملی موجب تولید سیگنال خاموش کننده برای عضلات آگونیست در خاتمه حرکت می‌شود؟ به یاد بیاورید که تمام فیبرهای خزه‌ای یک شاخه دوم دارند که سیگنالها را از طریق سلولهای گرانولی به قشر مخچه و سرانجام به سلول پورکنز می‌فرستد و سلولهای پورکنز به نوبه خود سلولهای هسته‌ای عمقی را مهار می‌کنند. این مسیر از بعضی از نازکترین فیبرهای عصبی شناخته شده در تمام سیستم عصبی یعنی فیبرهای موازی لایه مولکولی قشر مخچه عبور می‌کند که قطر آنها فقط جزیی از یک میکرومتر است. همچنین، سیگنالهای این فیبرها ضعیف هستند به طوری که نیاز به مدت زمان

معینی دارند تا تحریک کافی در دندریتهای سلولهای پورکنز جهت تحریک آن تولید کنند. اما همین که سلول پورکنز تحریک شد به نوبه خود سیگنال مهاری به همان سلول هسته‌ای عمقی که در ابتدا حرکت را روشن کرده بود می‌فرستد. بنابراین، این امر به قطع حرکت پس از یک زمان کوتاه کمک می‌کند.

به این ترتیب می‌توان دید که چگونه این مدار مخچه‌ای کامل می‌تواند یک شروع سریع انقباض عضله آگونیزست در شروع یک حرکت تولید کند و با این وجود یک عمل قطع با زمانبندی دقیق برای همان انقباض آگونیزست بعد از یک مرحله زمانی معین نیز به وجود آورد.

حال به حدس زدن درباره مدار عضلات آنتاگونیزست بپردازیم. مهمتر از همه به یاد بیاورید که در سراسر نخاع مدارهای متقابل آگونیزست - آنتاگونیزست برای عملاً هر حرکتی وجود دارد که نخاع می‌تواند باعث شود. لذا، این مدارها بخشی از پایه اصلی برای قطع انقباض عضلات آنتاگونیزست در شروع حرکت و روشن کردن آن در خاتمه عمل بوده و همیشه معکوس آن عملی را انجام می‌دهند که در عضلات آگونیزست به وجود می‌آید. اما همچنین باید به یاد داشته باشیم که مخچه محتوی چندین نوع دیگر از سلولهای مهاری به غیر از سلولهای پورکنز است. اعمال بعضی از این سلولهای مهاری باید در آینده معلوم شوند اما اینها نیز می‌توانند نقشهایی در مهار ابتدایی عضلات آنتاگونیزست در شروع یک حرکت و سپس تحریک بعدی آنها در پایان یک حرکت داشته باشند.

این مکانیسمها هنوز تا حدودی جنبه حدسی دارند و در این جا بویژه به این علت عرضه شدند تا روشهایی که توسط آنها مخچه می‌تواند واقعاً موجب تولید سیگنالهای بارز روشن و خاموش شده و عضلات آگونیزست و آنتاگونیزست و نیز زمانبندی حرکات آنها را کنترل کند.

سلولهای پورکنز یاد می‌گیرند که خطاهای حرکتی را تصحیح کنند نقش فیبرهای بالارونده

میزان تقویت شروع و خاتمه انقباضات عضلانی توسط مخچه و نیز زمانبندی انقباضات باید بوسیله خود مخچه یاد گرفته شود. به طور نمونه، هنگامی که شخص برای بار اول یک عمل حرکتی جدید را انجام می‌دهد میزان تشدید عمل حرکتی توسط مخچه برای شروع انقباض آگونیزست، میزان مهار آگونیزست در خاتمه انقباض و زمانبندی این اعمال همگی تقریباً برای انجام دقیق آن حرکت نادرست هستند. اما بعد از آن که آن عمل چندین بار انجام شد این وقایع انفرادی به طور پیشرونده‌ای دقیقتر می‌شوند و گاهی قبل از آن که نتیجه مورد نظر به دست آید فقط چند بار تکرار آن حرکت لازم است اما در موارد دیگر نیاز به صدها بار تکرار حرکت وجود دارد.

چگونه این تنظیمها به انجام می‌رسند؟ پاسخ دقیق معلوم نیست اگرچه معلوم شده که سطح حساسیت خود مدارهای مخچه به طور پیشرونده‌ای در جریان روند تمرین و یادگیری سازش پیدا می‌کند. بویژه، حساسیت درازمدت سلولهای پورکنز از نظر پاسخ دادن به تحریک سلولهای گرانولی تغییر می‌یابد. علاوه بر آن، این تغییر حساسیت بوسیله سیگنالهای فیبرهای بالارونده که از مجموعه زیتونی تحتانی وارد مخچه می‌شوند به انجام می‌رسد.

در شرایط استراحت، فیبرهای بالارونده حدود یک بار در ثانیه پتانسیل عمل تولید می‌کنند. اما هر بار که یک پتانسیل عمل تولید می‌کنند موجب دپولاریزاسیون فوق‌العاده شدید تمامی درخت دندریتی سلول پورکنز می‌شوند که تا یک ثانیه طول می‌کشد. در طی این مدت، سلول پورکنز یک اسپایک خروجی ابتدایی قوی صادر می‌کند که به دنبال آن یک سری اسپایکهای کاهش یابنده به وجود می‌آید. هنگامی که شخصی یک حرکت جدید را برای اولین بار انجام می‌دهد سیگنالهای فیدبکی از گیرنده‌های پروپریوسپتیو عضله و مفصل معمولاً به مخچه نشان می‌دهند که حرکت انجام شده تا چه حد با حرکت مورد نظر مطابقت پیدا نمی‌کند. و سیگنالهای فیبرهای بالارونده به ترتیبی حساسیت درازمدت سلولهای پورکنز را

تغییر می‌دهد. معتقدند که بعد از گذشت مدتی، این تغییر در حساسیت همراه با سایر اعمال یادگیری قابل امکان منحنی موجب می‌شود که زمانبندی و سایر جنبه‌های کنترل منحنی‌ای حرکات به حد کمال نزدیک گردند. هنگامی که این نتیجه حاصل شد، فیبرهای بالارونده سیگنالهای «خطا»ی خود را دیگر به منحنی نمی‌فرستند تا موجب تغییرات بیشتری شوند.

عمل منحنی در کنترل جامع حرکتی

سیستم عصبی از منحنی برای همگام کردن اعمال کنترل کننده حرکتی در سه سطح به شرح زیر استفاده می‌کند:

۱- **منحنی دهلیزی** - این بخش به طور عمده از لوبهای منحنی‌ای فلوکولوندولر کوچک (که در زیر منحنی خلفی واقع شده‌اند) و قسمتهای مجاور از ورمیس تشکیل شده است. این بخش مدارهای عصبی برای قسمت اعظم حرکات تعادلی بدن را تأمین می‌کند.

۲- **منحنی نخاعی** - این بخش از قسمت اعظم ورمیس منحنی خلفی و قدامی به اضافه نواحی بینابینی مجاور در دو طرف ورمیس تشکیل شده است. این بخش مدار مورد نیاز به طور عمده برای همگام کردن حرکات قسمتهای انتهایی اندامها بویژه دستها و انگشتان دست را تأمین می‌کند.

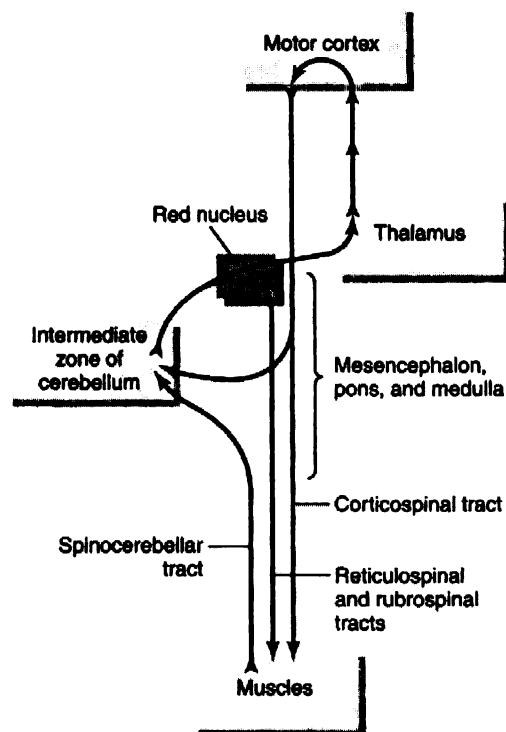
۳- **منحنی مغزی** - این بخش از نواحی وسیع نیمکره‌های منحنی تشکیل شده که به طور جانبی نسبت به لوبهای بینابینی واقع شده‌اند. این بخش عملاً تمام ورودی خود را از قشر حرکتی و قشرهای پیش حرکتی و حسی پیکری مجاور مغز دریافت می‌کند. این بخش اطلاعات خروجی خود را در جهت رو به بالا مجدداً به مغز انتقال می‌دهد. این بخش به یک روش فیدبکی با سیستم حسی حرکتی قشری برای برنامه‌ریزی حرکات متوالی ارادی بدن و اندامها یعنی برنامه‌ریزی این حرکات تا یک دهم ثانیه جلوتر از حرکات واقعی عمل می‌کند. این موضوع پیدایش "تصویر حرکتی" حرکاتی که قرار است انجام شوند نامیده می‌شود.

منحنی دهلیزی - عمل آن در ارتباط با تنه مغزی و نخاع برای کنترل تعادل و حرکات وضعی

منحنی دهلیزی در سیر تکامل تقریباً همزمان با دستگاه دهلیزی پیدا شده است. علاوه بر آن، همان طور که در فصل ۵۵ شرح داده شد فقدان لوبهای فلوکولوندولر و بخشهای مجاور از ورمیس منحنی که منحنی دهلیزی را تشکیل می‌دهند موجب اختلال شدید تعادل و حرکات وضعی می‌شود.

با این وجود هنوز این پرسش را می‌توان مطرح کرد که منحنی دهلیزی چه نقشهایی در کنترل تعادل بازی می‌کند که قابل تأمین توسط سایر دستگاه‌های نورونی تنه مغزی نیست؟ در شخص مبتلا به اختلال عمل منحنی دهلیزی، تعادل در جریان انجام حرکات سریع بویژه هنگامی که حرکات شامل تغییرات در جهت حرکت باشند که مجاری نیمدایره‌ای را تحریک می‌کنند بسیار بیشتر از هنگام سکون مختل می‌شود. این موضوع پیشنهاد می‌کند که منحنی دهلیزی در کنترل تعادل بین انقباضات عضلات آگونیست و آنتاگونیست ستون فقرات، مفاصل خاصه و شانه‌ها در جریان تغییرات سریع در وضع بدن بر طبق دستور دستگاه دهلیزی اهمیت ویژه‌ای دارد.

یکی از مشکلات عمده در کنترل تعادل زمان مورد نیاز برای انتقال سیگنالهای وضعی و سیگنالهای سرعت حرکت از قسمتهای مختلف بدن به مغز است. حتی هنگامی که سریعترین مسیرهای حسی تا سرعت ۱۲۰ متر در ثانیه در راههای آوران نخاعی - منحنی‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرند، تأخیر انتقال از پاها به مغز کماکان ۱۵ تا ۲۰ میلی‌سکند است. پاهای شخصی که به سرعت در حال دویدن است در طی این مدت می‌تواند تا ۲۵ سانتیمتر حرکت کرده باشد. بنابراین، هیچگاه برای سیگنالهای بازگشتی از قسمتهای محیطی بدن ممکن نیست که در همان زمانی که حرکات عملاً انجام می‌شوند به مغز برسند. در این حال چگونه مغز امکانپذیر است که بداند کی یک حرکت را متوقف کند تا عمل متوالی بعدی را انجام



شکل ۸ - ۵۶ - کنترل مغزی و
مخچه‌ای حرکات ارادی شامل بویژه
ناحیه بینابینی قشر مخچه.

دهد بویژه هنگامی که حرکات با سرعت زیاد انجام می‌شوند؟ پاسخ این است که سیگنالهای محیط نه فقط وضع قسمتهای مختلف بدن بلکه همچنین این که این قسمتها با چه سرعتی و در کدام جهتی در حال حرکت هستند را به اطلاع مغز می‌رسانند. در این حال معتقدند که این عمل مخچه دهلیزی است که از روی این سرعتها و جهتها جلوتر محاسبه کند که قسمتهای مختلف بدن در طی چند میلی‌سکند بعد در کجا خواهند بود. نتایج این محاسبات، کلید اصلی برای پیش رفتن مغز به حرکت متوالی بعدی است.

به این ترتیب، چنین فرض می‌شود که در جریان کنترل تعادل، اطلاعات صادره هم از محیط بدن و هم از دستگاه دهلیزی در یک مدار کنترل فیدبکی برای تأمین پیش‌بینی تصحیح سیگنالهای حرکتی وضعی مورد نیاز برای حفظ تعادل حتی در جریان حرکت فوق‌العاده سریع و منجمله حرکت با تغییر جهت سریع مورد استفاده قرار می‌گیرند.

مخچه نخاعی - کنترل فیدبکی حرکات قسمتهای انتهایی اندامها از طریق قشر بینابینی مخچه و هسته واسطه‌ای

همان طور که در شکل ۸-۵۶ نشان داده شده، ناحیه بینابینی هر نیمکره مخچه در هنگام انجام یک حرکت دو نوع اطلاعات را دریافت می‌کند: (۱) اطلاعات مستقیم از قشر حرکتی و هسته قرمز که برنامه حرکت متوالی مورد نظر برای چند جزء ثانیه بعد را به اطلاع مخچه می‌رساند و (۲) اطلاعات فیدبکی از قسمتهای محیطی بدن بویژه از قسمتهای انتهایی اندامها که به مخچه اطلاع می‌دهد که چه حرکاتی واقعاً انجام می‌شوند.

بعد از آن که ناحیه بینابینی مخچه حرکات مورد نظر را با حرکت واقعی مقایسه کرد سلولهای هسته‌ای هسته واسطه‌ای سیگنالهای خروجی تصحیحی را (۱) مجدداً به قشر حرکتی از طریق هسته‌های رله کننده در تالاموس و (۲) به بخش محتوی سلولهای درشت (بخش تحتانی) هسته قرمز می‌فرستد که منشاء راه قرمزی - نخاعی است. راه قرمزی - نخاعی به نوبه خود به راه قشری - نخاعی ملحق می‌شود و جانب‌ترین نورونهای حرکتی در شاخهای قدامی ماده خاکستری نخاع را عصبی می‌کند که همان نورونهایی هستند که قسمتهای انتهایی اندامها بویژه دستها و انگشتان دست را کنترل می‌کنند. این بخش از سیستم مخچه‌ای کنترل حرکت، موجب حرکات نرم و همگام عضلات آگونیست و آنتاگونیست بخشهایی انتهایی اندامها جهت انجام حرکات طرح‌دار با هدف سریع می‌شود. به نظر می‌رسد که مخچه تصمیمات سطوح بالاتر سیستم کنترل حرکت را که از طریق راه قشری - پلی - مخچه‌ای به ناحیه بینابینی مخچه می‌رسند با اعمال انجام شده توسط قسمتهای مربوطه از بدن که مجدداً از محیط به مخچه می‌رسند مقایسه می‌کند. در واقع، راه نخاعی - مخچه‌ای شکمی حتی یک کپی و ابران از اصل سیگنالهای کنترل حرکتی را که به نورونهای حرکتی شاخ قدامی نخاع می‌رسند مجدداً به مخچه انتقال می‌دهد و این کپی نیز با سیگنالهای وارده از دوکهای عضلانی و سایر اندامهای حسی پروپریوسپتو که به طور عمده در راه نخاعی - مخچه‌ای پشتی انتقال می‌یابند جمع‌بندی می‌شود. قبلاً یاد گرفتیم که سیگنالهای مقایسه کننده مشابهی نیز به مجموعه زیتونی تحتانی می‌روند و اگر این سیگنالها به خوبی با یکدیگر نخوانند سیستم زیتونی - سلول پورکنز همراه با سایر مکانیسمهای یادگیری احتمالی مخچه‌ای سرانجام حرکات را تصحیح خواهند کرد تا این که عمل مورد نظر را انجام دهند.

عمل مخچه در جلوگیری از اورشوت حرکات و محدود کردن حرکات - تقریباً تمام حرکات بدن نوسانی یا پاندولی هستند. به عنوان مثال، هنگامی که یک دست به حرکت در می‌آید دارای مومنتوم می‌شود و برای متوقف کردن حرکت باید بر این مومنتوم غلبه شود. به علت پیدایش این مومنتوم، تمام حرکات پاندولی تمایل دارند که از نقطه مورد نظر تجاوز کنند و یا به عبارت دیگر اورشوت overshoot پیدا کنند. هرگاه اورشوت در شخصی که مخچه‌اش خراب شده به وجود آید مراکز خودآگاه مغز سرانجام این امر را تشخیص داده و حرکتی در جهت مخالف تولید می‌کنند تا دست را به وضعیت مورد نظر بازگردانند. اما دست مجدداً به علت مومنتوم اورشوت پیدا می‌کند و سیگنالهای تصحیحی مناسب بایستی مجدداً تولید شوند. به این ترتیب، دست برای چندین دوره بین جلو و عقب نقطه مورد نظر خود نوسان می‌کند تا این که سرانجام در نقطه مورد نظر ثابت می‌شود. این اثر موسوم به لرزشی حرکتی action tremor یا لرزشی ارادی intention tremor است.

اما باید دانست که در صورت سالم بودن مخچه، سیگنالهای ناخودآگاهانه یاد گرفته شده مناسب، حرکت دست را دقیقاً در نقطه مورد نظر متوقف می‌سازند و از این راه از ایجاد اورشوت و همچنین تولید لرزش جلوگیری می‌کنند. این عمل ویژگی اصلی و پایه یک سیستم تخفیف دهنده نوسان یا دمپینگ است. تمام سیستمهای کنترل که عناصر پاندولی را که دارای اینرسی هستند تنظیم می‌کنند بایستی دارای مدارهای دمپینگ داخلی در مکانیسمهای خود باشند. در سیستم کنترل حرکتی سیستم عصبی مرکزی، مخچه قسمت اعظم این عمل دمپینگ را تأمین می‌کند.

کنترل مخچه‌ای حرکات پرتابی - بسیاری از حرکات سریع بدن از قبیل حرکات انگشتان دست در ماشین‌نویسی آن قدر سریع ایجاد می‌شوند که دریافت اطلاعات فیدبکی از محیط به مخچه یا از مخچه مجدداً به قشر حرکتی قبل از خاتمه حرکات غیرممکن است. این حرکات موسوم به حرکات پرتابی ballistic هستند. به این معنی که تمامی حرکت از قبل برنامه‌ریزی شده و سپس به مرحله عمل درآورده می‌شود به طوری که کلی تا یک فاصله معین پیش رفته و سپس متوقف می‌گردد. مثال مهم دیگر، حرکات جهشی چشم است که در آن چشمها هنگام مطالعه یا هنگام نگاه کردن به نقاط متوالی در طول جاده در حال ماشین‌سواری از یک وضع به وضعی دیگر جهش پیدا می‌کنند.

با مطالعه تغییراتی که بعد از خارج کردن مخچه در حرکات پرتابی به وجود می‌آیند می‌توان اطلاعات زیادی را در مورد عمل مخچه درک کرد. پس از حذف مخچه سه تغییر عمده در حرکات پرتابی به وجود می‌آیند: (۱) حرکت آهسته به وجود می‌آید و دارای نیروی اضافی در شروع نیست که مخچه معمولاً به حرکت آگونیست می‌دهد، (۲) تولید نیرو ضعیف است و (۳) خاتمه حرکت نیز به آهستگی انجام می‌شود و معمولاً به حرکت اجازه می‌دهد تا از نقطه مورد نظر بسیار فراتر رود. بنابراین، در غیاب مدار مخچه‌ای، قشر مغز مجبور است برای شروع کردن حرکات پرتابی به سختی فکر کند و برای خاتمه دادن به حرکت نیز مجدداً باید به سختی فکر کند و وقت اضافی صرف کند. به این ترتیب، اوتوماتیک بودن حرکات پرتابی از دست می‌رود.

اگر مجدداً مداربندی مخچه را که قبلاً در این فصل شرح داده شده مورد بررسی قرار دهید خواهید دید که به طور زیبایی برای انجام این عمل دو مرحله‌ای یعنی نخست تحریک و سپس مهار تأخیری، که برای حرکات پرتابی سریع از پیش برنامه‌ریزی شده مورد نیاز است سازمان‌بندی شده است. همچنین خواهید دید که مدارهای با تأخیر زمانی قشر مخچه برای این توانایی ویژه مخچه اهمیت اساسی دارند.

مخچه مغزی - عمل ناحیه جانبی وسیع نیمکره مخچه برای برنامه‌ریزی، توالی بخشیدن و زمانبندی حرکات مرکب

در انسان نواحی جانبی دو نیمکره مخچه تکامل بسیار زیادی پیدا کرده و بسیار بزرگ شده‌اند و این تکامل به طور همزمان با توانایی انسان برای برنامه‌ریزی و انجام طرحهای متوالی پیچیده حرکت با دستها و انگشتان و نیز توانایی تکلم پیش آمده است. اما با این وجود این قسمتهای وسیع جانبی نیمکره‌های مخچه هیچ گونه اطلاعات مستقیم ورودی از قسمتهای محیطی بدن دریافت نمی‌کنند. همچنین تقریباً تمام ارتباط بین این نواحی جانبی قشر مخچه با قشر حرکتی اولیه نبوده بلکه با ناحیه پیش حرکتی و ناحیه حسی پیکری اولیه و نواحی ارتباطی حسی پیکری است.

با این وجود، انهدام بخشهای جانبی نیمکره‌های مخچه همراه با هسته‌های مخچه‌ای عمقی مربوط به آنها یعنی هسته‌های دندانه‌دار می‌تواند منجر به عدم همگامی فوق‌العاده شدید حرکات با هدف پیچیده دستها، انگشتان دست، پاها و دستگاه تکلم شود. به علت فقدان ارتباط مستقیم بین این بخش از مخچه و قشر حرکتی اولیه، درک این اختلالات مشکل بوده است. اما باید دانست که تجربیات پیشنهاد می‌کنند که این قسمتهای مخچه با دو جنبه مهم اما غیرمستقیم کنترل حرکتی سروکار دارند: (۱) برنامه‌ریزی حرکات متوالی و (۲) زمانبندی حرکات متوالی.

برنامه‌ریزی حرکات متوالی - برنامه‌ریزی حرکات متوالی مستلزم آن است که نواحی جانبی نیمکره‌های مخچه با قسمتهای پیش حرکتی و حسی قشر مغز در ارتباط باشند و مستلزم آن است که ارتباط دو طرفه بین همین نواحی قشری و نواحی مربوطه از عقده‌های قاعده‌ای وجود داشته باشد. به نظر می‌رسد که "برنامه" حرکات متوالی در واقع در نواحی حسی و پیش حرکتی قشر مغز شروع می‌شود و این برنامه از این نواحی به نواحی جانبی نیمکره‌های مخچه انتقال می‌یابد. آن‌گاه پس از رفت و برگشت زیاد سیگنالها بین مخچه و قشر مغز، سیگنالهای حرکتی مناسب عبور از یک حرکت به حرکت بعد را تأمین می‌کنند.

یک مشاهده فوق‌العاده جالب که این نظریه را تأیید می‌کند این است که بسیاری از نورونهای موجود در هسته‌های دندانه‌دار مخچه در همان زمانی که یک حرکت در حال انجام است طرح حرکت متوالی بعدی را که باید از دنبال بیاید نشان می‌دهند. به این ترتیب، به نظر می‌رسد که نواحی جانبی در آن چه در هر لحظه معین در حال انجام است دخالت ندارند بلکه با آن چه در جریان حرکت متعاقب بعدی جزیی از یک ثانیه یا حتی ثانیه‌ها بعد انجام خواهد شد سروکار دارند.

به طور خلاصه، یکی از مهمترین صفات عمل حرکتی طبیعی توانایی شخص برای پیش رفتن موزون و نرم از یک

حرکت به حرکت بعدی با یک توالی منظم است. در غیاب نواحی جانبی بزرگ نیمکره‌های مخچه‌ای این توانایی بویژه در مورد حرکات سریع که یکی بعد از دیگری در ظرف چند دهم ثانیه انجام می‌شوند شدیداً مختل می‌شود.

عمل زمانبندی - عمل مهم دیگر نواحی جانبی نیمکره‌های مخچه تأمین زمانبندی مناسب برای هر حرکت بعدی است. در غیاب این نواحی جانبی مخچه، شخص توانایی ناخودآگاه خود را برای پیش‌بینی قبل از موعد مسافتی که قسمتهای مختلف بدنش در یک زمان معین طی خواهند کرد از دست می‌دهد. بدون این توانایی زمانبندی شخص قادر نیست تعیین کند که حرکت بعدی چه موقعی باید شروع شود. در نتیجه، حرکت بعدی ممکن است بسیار زودتر یا با احتمال زیاده‌تر، بسیار دیرتر شروع شود. بنابراین، ضایعات مخچه‌ای موجب می‌شوند که اعمال پیچیده (از قبیل حرکات مورد نیاز برای نوشتن، دویدن یا حتی صحبت کردن) غیرهمگام شوند و توانایی خود را برای پیشرفت از یک حرکت به حرکت بعدی با یک توالی موزون از دست بدهند. گفته می‌شود که این قبیل ضایعات مخچه‌ای موجب ناتوانی در پیشرفت نرم و موزون حرکات متوالی می‌شوند.

اعمال پیش‌بینی کننده خارج حرکتی مخچه مغزی - مخچه مغزی (لوبهای بزرگ جانبی) به زمانبندی در پیش‌بینی سایر اعمال به غیر از حرکات بدن نیز نقشی به عهده دارد. به عنوان مثال، سرعت پیشرفت پدیده‌هایی شنوایی و بینایی قابل پیش‌بینی هستند و هر دوی آنها نیاز به مشارکت مخچه دارند. مثلاً شخص می‌تواند از روی تغییرات منظره بینایی پیش‌بینی کند که با چه سرعتی به یک جسم نزدیک می‌شود. یک تجربه جالب توجه که اهمیت مخچه را در این توانایی نشان می‌دهد اثرات برداشتن قسمتهایی از مخچه میمونها است. این نوع میمون گاهی چنان به سرعت با دیوار یک دالان برخورد می‌کند که عملاً مغز خود را متلاشی می‌سازد زیرا قادر نیست پیش‌بینی کند که در چه زمانی به دیوار خواهد رسید. ما تازه شروع به درک این اعمال پیش‌بینی کننده خارج حرکتی مخچه کرده‌ایم. این احتمال کاملاً وجود دارد که مخچه یک اشل زمانی شاید با استفاده از مدارهای تأخیردار، داشته باشد که سیگنالهای صادره از سایر نقاط سیستم عصبی مرکزی می‌توانند با آن مقایسه شوند. غالباً اظهار می‌شود که مخچه بویژه در تفسیر روابط فضایی - زمانی سریع‌التغییر در اطلاعات حسی کمک کننده است.

اختلالات بالینی مخچه

انهدام قسمتهای کوچکی از قشر مخچه به ندرت موجب بروز اختلالات قابل کشفی در اعمال حرکتی می‌شود. در واقع، چندین ماه بعد از آن که نیمی از قشر مخچه، برداشته شده است در صورتی که هسته‌های عمقی مخچه همراه با قشر آن برداشته نشده باشند، اعمال حرکتی تا زمانی که حیوان تمام حرکات خود را با آهستگی بسیار انجام دهد کاملاً طبیعی به نظر می‌رسند. به این ترتیب، نواحی باقیمانده سیستم کنترل حرکتی قادرند تا حد فوق‌العاده زیادی فقدان قسمتهایی از مخچه را جبران کنند.

بنابراین برای ایجاد اختلال شدید و مداوم عمل مخچه، یک یا بیشتر هسته عمقی مخچه یعنی هسته‌های دندانه‌دار، واسطه‌ای و فاستیژیال نیز باید معمولاً علاوه بر قشر مخچه دچار ضایعه شوند.

دیسمتری و آتاکسی - دو تا از مهمترین علائم بیماری مخچه دیسمتری dysmetria و آتاکسی ataxia هستند. همان طور که در بالا خاطر نشان شد در غیاب مخچه سیستم کنترل حرکتی ناخودآگاه نمی‌تواند پیش‌بینی کند که حرکات تا چه حد پیش خواهند رفت. بنابراین، حرکات معمولاً از حد مورد نظر تجاوز می‌کنند و سپس بخش خودآگاه مغز برای حرکات بعدی جبران بیش از حد در جهت معکوس انجام می‌دهد. این اثر موسوم به اختلال در تشخیص فاصله یا دیسمتری بوده و منجر به حرکات ناهماهنگی می‌گردد که آتاکسی نامیده می‌شوند. دیسمتری و آتاکسی می‌توانند در نتیجه ضایعات راه‌های نخاعی - مخچه‌ای نیز به وجود آیند زیرا اطلاعات فیدبکی صادره از قسمتهای متحرک بدن به مخچه برای کنترل مخچه‌ای

حرکات ضروری است.

هیپر متری - هیپر متری past pointig به این معنی است که در غیاب مخچه شخص معمولاً دست یا قسمت متحرک دیگری از بدن خود را به طور قابل ملاحظه‌ای از نقطه مورد نظر فراتر می‌برد. علت این امر احتمالاً ناشی از این حقیقت است که مخچه به طور طبیعی تأمین‌کننده قسمت اعظم سیگنال حرکتی است که حرکت را بعد از شروع آن متوقف می‌کند و هرگاه مخچه برای ایجاد این مهار در دسترس نباشد حرکت معمولاً از نقطه مورد نظر بسیار فراتر می‌رود. بنابراین، هیپر متری در واقع تظاهری از دیسمتری است.

ناتوانی برای انجام حرکات متوالی

دیس دیادوکوکینزی - هنگامی که سیستم کنترل حرکتی نمی‌تواند پیش‌بینی کند که قسمت‌های مختلف بدن در یک لحظه معین در چه وضعی خواهند بود، در جریان حرکات سریع این قسمت‌ها را گم می‌کند. در نتیجه، حرکت بعدی ممکن است بسیار زودتر یا بسیار دیرتر شروع شود به طوری که پیشرفت حرکات متوالی نمی‌تواند با یک روش منظم به وجود آید. این موضوع را می‌توان به آسانی در بیمار مبتلا به آسیب مخچه با وادار کردن شخص به چرخاندن سریع یک دست به طرف بالا و پایین نشان داد. شخص به سرعت تمامی درک موقعیت لحظه‌ای دست در جریان هر قسمتی از حرکت را از دست می‌دهد و در نتیجه، به جای حرکات هماهنگ طبیعی به طرف بالا و پایین، یک سری حرکات با تأخیر اما درهم و برهم به وجود می‌آید. این حالت موسوم به دیس دیادوکوکینزی dysdiadochokinesia است.

اختلال تکلم - مورد دیگری که در آن ناتوانی در انجام حرکات متوالی به وجود می‌آید صحبت کردن یا تکلم است زیرا تشکیل کلمات بستگی به توالی سریع و منظم حرکات عضلانی انفرادی حنجره، دهان و سیستم تنفسی دارد. فقدان هماهنگی و همگامی بین این حرکات و عدم توانایی برای پیش‌بینی شدت صوت یا مدت هر صوت بعدی موجب تولید اصوات ناهماهنگ می‌شود به این معنی که پاره‌ای از سیلابها قوی، پاره‌ای ضعیف، پاره‌ای طولانی، و پاره‌ای برای فواصل کوتاه ادا می‌گردند و کلمات حاصله کاملاً نامفهوم هستند. این حالت موسوم به اختلال تکلم یا دیزارتری dysarthria است.

لرزش در جریان انجام کار ارادی - هرگاه شخصی که مخچه خود را از دست داده یک عمل ارادی انجام دهد حرکات او تمایل دارند نوسانی باشند بویژه هنگامی که به نقطه موردنظر نزدیک می‌شوند به این معنی که ابتدا از نقطه موردنظر فراتر رفته و سپس چندین بار به عقب و جلو نوسان می‌کنند تا در نقطه موردنظر ثابت شوند. این واکنش موسوم به لرزش ارادی intention tremor یا لرزش حرکتی action tremor بوده و ناشی از اورشوت مخچه‌ای و ناتوانی سیستم مخچه‌ای برای تخفیف نوسان یا دمپینگ حرکات عضلانی است.

نیستایگموس مخچه‌ای - نیستایگموس مخچه‌ای لرزش کره چشم است که معمولاً هنگامی به وجود می‌آید که شخص سعی کند چشمان خود را روی صفحه‌ای که در پهلوی سرش قرار گرفته متمرکز سازد. این نوع تمرکز خارج از مرکزی به جای ثابت و بی‌حرکت ماندن چشمها موجب بروز حرکات لرزشی سریع در چشمها می‌شود و تظاهر دیگری از ناتوانی مخچه در تولید دمپینگ است. نیستایگموس بویژه در هنگامی به وجود می‌آید که لوبهای فلوکولوندر دچار آسیب شده باشند. نیستایگموس در این مورد با از بین رفتن تعادل همراه است و علت این امر اختلال عمل مسیرهای عصبی از مجاری نیمه‌ایره‌ای در جریان عبور از لوب فلوکولوندر است.

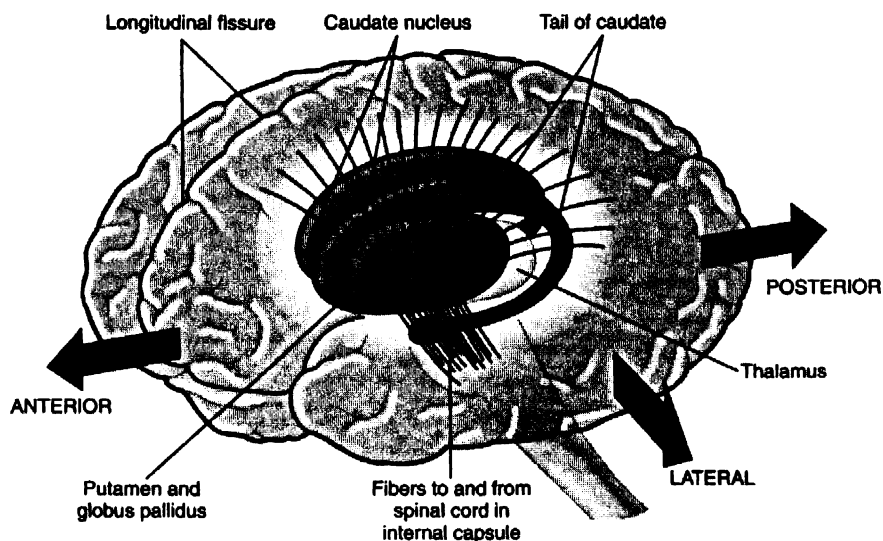
کاهش تنوس یا هیپوتونی - انهدام هسته‌های عمقی مخچه و بویژه هسته‌های دنداندار و واسطه‌ای موجب کاهش تنوس عضلات محیطی در همان طرف ضایعه می‌شود اگرچه بعد از چندین ماه قشر حرکتی مغز معمولاً با افزایشی در فعالیت ذاتی خود این کاهش تنوس را جبران می‌کند. هیپوتونی در نتیجه از بین رفتن تسهیل مخچه‌ای قشر حرکتی مغز و هسته‌های حرکتی تنه مغزی توسط تخلیه تونیک هسته‌های عمقی مخچه به وجود می‌آید.

عقده‌های قاعده‌ای BASAL GANGLIA

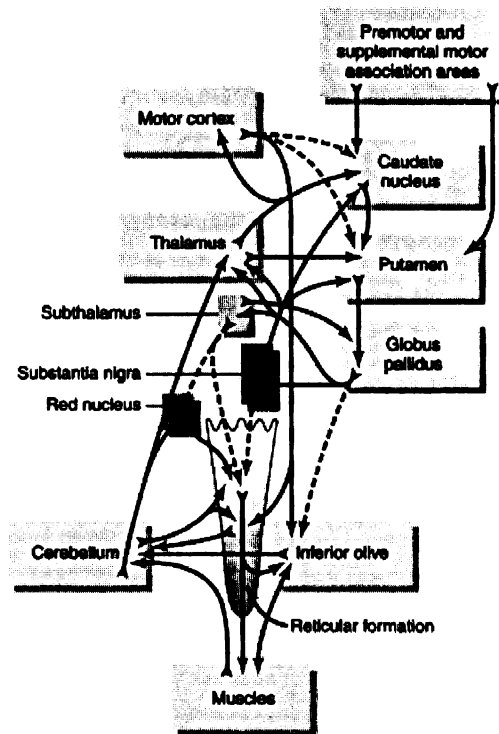
اعمال حرکتی آنها

عقده‌های قاعده‌ای مانند منیچه یک سیستم حرکتی فرعی دیگر هستند که خود عملی ندارد بلکه همیشه در ارتباط نزدیک با قشر مغز و سیستم قشری - نخاعی عمل می‌کند. در واقع عقده‌های قاعده‌ای عملاً تمام سیگنالهای ورودی خود را از قشر مغز دریافت می‌کنند و همچنین تقریباً تمام سیگنالهای خروجی خود را مجدداً به قشر مغز می‌فرستند. شکل ۹-۵۶ روابط تشریحی عقده‌های قاعده‌ای با سایر تشکیلات مغز را نشان می‌دهد. این عقده‌ها شامل هسته دمدار، پوتامن، گلوبوس پالیدوس، جسم سیاه و هسته ساب‌تالاموسی هستند. عقده‌ای قاعده‌ای به طور عمده به طور جانبی نسبت به تالاموس و در اطراف آن قرار گرفته‌اند و بخش بزرگی از نواحی عمقی هر دو نیمکره مغزی را اشغال می‌کنند. همچنین توجه کنید که تقریباً تمام فیبرهای عصبی حرکتی و حسی که قشر مغز و نخاع را به یکدیگر مربوط می‌کنند از فضای بین دو توده عمده عقده‌های قاعده‌ای یعنی هسته دمدار و پوتامن عبور می‌کنند. این فضا موسوم به کپسول داخلی مغز است و برای بحث حاضر به علت ارتباط بسیار نزدیک بین عقده‌های قاعده‌ای و سیستم قشری - نخاعی برای کنترل حرکات اهمیت دارد.

مدار نورونی عقده‌های قاعده‌ای - ارتباطات تشریحی بین عقده‌های قاعده‌ای و سایر عناصر سیستم کنترل حرکتی همان طور که در شکل ۱۰-۵۶ نشان داده شده بسیار پیچیده است. در طرف چپ شکل، قشر حرکتی، تالاموس، راه‌های قشری - نخاعی و مدارهای وابسته تنه مغزی و منیچه‌ای نشان داده شده‌اند. در طرف راست مدار اصلی سیستم عقده‌های قاعده‌ای قرار دارد که تعداد فوق‌العاده عظیم ارتباطات متقابل میان خود عقده‌های قاعده‌ای به اضافه مسیرهای بسیار گسترده ورودی و خروجی بین نواحی حرکتی قشر مغز و عقده‌های قاعده‌ای را نشان می‌دهد.



شکل ۹ - ۵۶ - نمای سه‌بعدی ارتباطات تشریحی عقده‌های قاعده‌ای با قشر مغز و تالاموس.



شکل ۱۰ - ۵۶ - رابطه مدار
عقده‌های قاعده‌ای با سیستم قشری
- نخاعی - منبج‌های برای کنترل
حرکت.

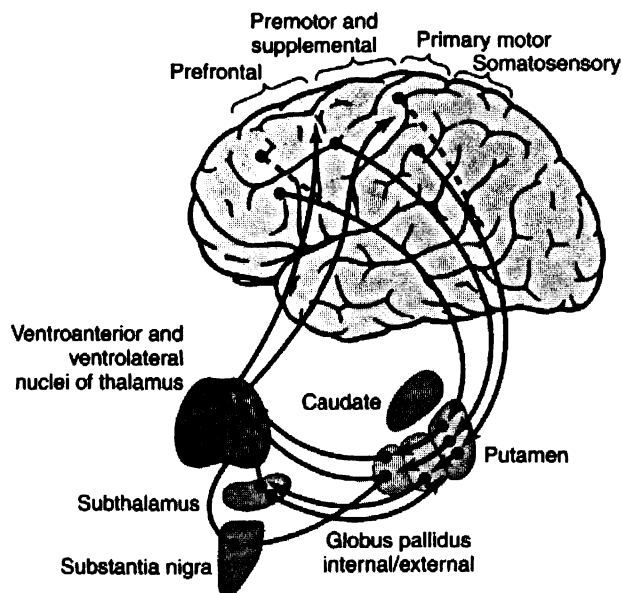
در چند قسمت بعد ما بویژه روی دو مدار عمده یعنی مدار پوتامن و مدار هسته دم‌دار تمرکز خواهیم کرد.

عمل عقده‌های قاعده‌ای در انجام طرح‌های فعالیت حرکتی

مدار پوتامن

یکی از نقش‌های اصلی عقده‌ای قاعده‌ای در کنترل حرکتی، عمل کردن با همکاری سیستم قشری - نخاعی برای کنترل طرح‌های پیچیده فعالیت حرکتی است. مثالی از این موضوع نوشتن حروف الفبا است. هنگامی که آسیب شدید عقده‌های قاعده‌ای وجود دارد سیستم قشری برای کنترل حرکتی دیگر نمی‌تواند این طرح‌ها را ایجاد کند بلکه روش نوشتن شخص بسیار خام می‌شود چنان که گویی شخص دارد برای نخستین بار نوشتن را یاد می‌گیرد. سایر طرح‌هایی که نیاز به عقده‌های قاعده‌ای دارند عبارتند از: بریدن کاغذ توسط قیچی، کوبیدن میخ، شوت کردن توپ بسکتبال در حلقه، پاس دادن توپ فوتبال، پرتاب توپ بیس‌بال، حرکات پارو کردن زیاله، قسمت اعظم جنبه‌های تولید صوت. حرکات کنترل شده چشم‌ها و عملاً هر نوع عمل ماهرانه دیگر، که قسمت اعظم آنها ناخودآگاه انجام می‌شوند.

مسیرهای عصبی مدار پوتامن - شکل ۱۱-۵۶ مسیرهای اصلی عبوری از عقده‌های قاعده‌ای برای انجام



شکل ۱۱ - ۵۶ - مدار پوتامن از
عقده‌های قاعده‌ای برای انجام
ناخودآگاه طرح‌های یادگیری شده
حرکات.

طرح‌های یادگیری شده حرکات را نشان می‌دهد. این مسیرها به طور عمده در نواحی پیش حرکتی و نواحی حرکتی ضمیمه قشر حرکتی و نیز از ناحیه حسی پیکری اولیه قشر حسی شروع می‌شوند و سپس به پوتامن (به طور عمده بدون عبور از هسته دم‌دار) می‌رسند و از آن جا به بخش داخلی گلوبوس پالیدوس، سپس به هسته‌های رله‌کننده شکمی - قدامی و شکمی - جانبی تالاموس می‌روند و سرانجام به قشر حرکتی اولیه و بخشهایی از ناحیه پیش حرکتی و نواحی ضمیمه حرکتی که ارتباط نزدیکی با قشر حرکتی اولیه دارند مراجعت می‌کنند. به این ترتیب، این مدار پوتامن دارای ورودیهایی است که به طور عمده از آن قسمتهایی از مغز می‌آیند که در مجاورت قشر حرکتی اولیه قرار دارند اما به مقدار زیادی از خود قشر حرکتی اولیه نمی‌آیند. سپس خروجیهای این مدار به طور عمده مجدداً به قشر حرکتی اولیه یا قشر پیش حرکتی و حرکتی ضمیمه که با آن ارتباط نزدیک دارند باز می‌گردند. با عمل کردن در ارتباط نزدیک با این مدار پوتامن اولیه، مدارهای فرعی وجود دارند که از پوتامن به قسمت خارجی گلوبوس پالیدوس، به ساب تالاموس و جسم سیاه می‌روند و سپس از راه تالاموس مجدداً به قشر حرکتی باز می‌گردند.

عمل غیرطبیعی در مدار پوتامن - آتوز - همی‌بالیسموس و کره - مدار پوتامن چگونه برای کمک در انجام طرح‌های حرکت عمل می‌کند؟ پاسخ این پرسش فقط به مقدار ناچیزی معلوم شده است. اما هرگاه هر بخشی از این مدار آسیب ببیند یا بلوکه شود بعضی از طرح‌های حرکتی شدیداً غیرطبیعی می‌شوند. به عنوان مثال، ضایعات گلوبوس پالیدوس بکرات منجر به حرکات پیچ و تاب خود به خودی و غالباً مداوم دست، بازو، گردن، یا صورت می‌شوند که آتوز athetosis نامیده می‌شوند.

ضایعه در ساب تالاموس غالباً منجر به حرکات پرتابی ناگهانی تمامی یک اندام می‌شود که حالتی موسوم به همی‌بالیسموس است.

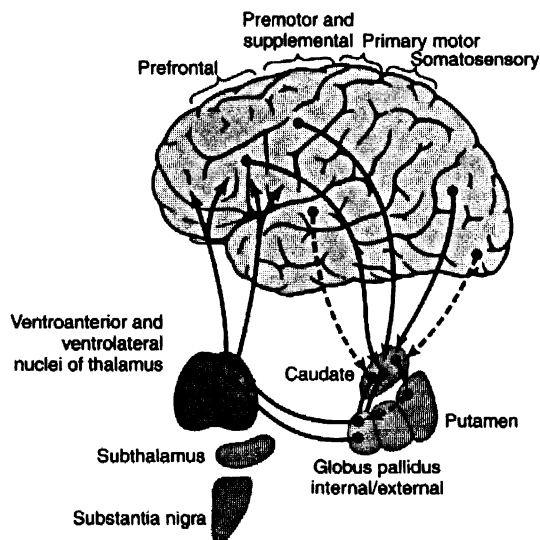
ضایعات کوچک متعدد در پوتامن منجر به حرکات پرشی در دستها، صورت و سایر قسمتهای بدن موسوم به کره chorea می‌شوند.

ضایعات جسم سیاه منجر به بیماری شایع و فوق‌العاده وخیم بی‌حرکتی، سختی و لرزش موسوم به بیماری پارکینسون می‌شوند که بعداً به تفصیل شرح خواهیم داد.

نقش عقده‌های قاعده‌ای برای کنترل متفکرانه توالیهای طرحهای حرکتی مدار هسته دمدار

واژه آگاهی cognition به معنی روندهای فکری مغز است که با استفاده از اطلاعات ورودی حسی به مغز و نیز اطلاعاتی که قبلاً در حافظه ذخیره شده است به انجام می‌رسد. قسمت اعظم اعمال حرکتی ما در نتیجه افکار تولید شده در روان به انجام می‌رسند و این روندی است که کنترل متفکرانه فعالیت حرکتی نامیده می‌شود. هسته دمدار یک نقش عمده در این کنترل متفکرانه فعالیت حرکتی بازی می‌کند.

ارتباطات عصبی بین سیستم کنترل حرکت قشری - نخاعی و هسته دمدار که در شکل ۱۲-۵۶ نشان داده شده، تا حدودی با ارتباطات مدار پوتامن متفاوت است. بخشی از دلیل این اختلاف آن است که هسته دمدار به داخل تمام لوبهای مغز گسترش می‌یابد و در جلو از لوبهای پیشانی شروع کرده و سپس از طریق لوبهای آهیانه‌ای و گیجگاهی به طرف عقب می‌رود و سرانجام مانند حرف C مجدداً به طرف جلو به داخل لوبهای گیجگاهی پیچ می‌خورد همان طور که در شکل ۹-۵۶ نشان داده شده است. علاوه بر آن، هسته دمدار مقادیر زیادی از فیبرهای ورودی خود را از نواحی ارتباطی قشر مغز دریافت می‌کند که انواع مختلف اطلاعات حسی و حرکتی را جمع‌بندی کرده و به صورت طرحهای فکری قابل استفاده درمی‌آورند. بعد از آن که سیگنالها از قشر مغز به هسته دمدار رسیدند به قسمت داخلی گلوبوس پالیدوس و سپس به هسته‌های رله‌کننده شکمی - قدامی و شکمی - جانبی تالاموس و سرانجام مجدداً به ناحیه جلوی پیشانی، ناحیه پیش حرکتی و ناحیه حرکتی ضمیمه قشر مغز می‌روند اما تقریباً هیچ‌یک از سیگنالهای برگشتی مستقیماً به قشر حرکتی اولیه نمی‌روند بلکه سیگنالهای بازگشتی به آن نواحی حرکتی فرعی می‌روند که به جای تحریک کردن حرکات عضلات به طور انفرادی با سرهم



شکل ۱۲ - ۵۶ - مدار هسته دمدار در عقده‌های قاعده‌ای برای برنامه‌ریزی متفکرانه مجموعه‌های طرحهای حرکتی متوالی و موازی برای انجام هدفهای خودآگاهانه خاص.

کردن طرحهای متوالی حرکت که بیش از ۵ ثانیه یا بیشتر طول می‌کشند سروکار دارند. مثال خوبی از این موضوع شخصی است که می‌بیند یک شیر به او نزدیک می‌شود و سپس به طور آنی و اوتوماتیک به روش زیر پاسخ می‌دهد: (۱) پشت کردن به شیر، (۲) شروع به دویدن کردن، (۳) حتی کوشش برای بالا رفتن از یک درخت. بدون این اعمال متفکرانه، شخص بدون فکر کردن برای مدت طولانی، اطلاعات غریزی برای پاسخ دادن سریع و مناسب نخواهد داشت. به این ترتیب، کنترل متفکرانه فعالیت حرکتی به طور ناخودآگاه و در ظرف چند ثانیه تعیین می‌کند که چه طرحهایی از حرکت با هم و با چه توالی باید مورد استفاده قرار گیرند تا یک هدف پیچیده را که خود ممکن است ثانیه‌ها طول بکشد به انجام برسانند.

عمل عقده‌های قاعده‌ای در تغییر زمانبندی و درجه‌بندی شدت حرکات

دو توانایی مهم مغز در کنترل حرکات عبارتند از: (۱) تعیین این که حرکت با چه سرعتی باید انجام شود و (۲) کنترل این که دامنه حرکت باید تا چه حد زیاد باشد. به عنوان مثال، شخص می‌تواند حرف الف را آهسته یا سریع بنویسد. همچنین شخص می‌تواند یک حرف الف کوچک روی تکه‌ای کاغذ یا یک حرف الف بزرگ با گچ روی تخته سیاه بنویسد. صرف‌نظر از انتخاب شخص، مشخصات تناسبی حرف الف یکسان باقی خواهند ماند. حتی اگر شخص در یک مورد برای نوشتن آن حرف از انگشتان دست و در مورد دیگر از تمام اندام فوقانی استفاده کند باز این موضوع صدق می‌کند.

در بیماران مبتلا به ضایعات شدید عقده‌های قاعده‌ای، این اعمال زمانبندی و درجه‌بندی حرکت ضعیف بوده و در واقع گاهی وجود ندارند. در این جا نیز عقده‌های قاعده‌ای به تنهایی عمل نکرده بلکه در ارتباط نزدیک با قشر مغز عمل می‌کنند. یک ناحیه بویژه مهم قشری برای این منظور قشر آهیانه‌ای خلفی است که محل قرار گرفتن محور مختصات فضایی برای تمام قسمتهای بدن و نیز برای روابط بدن و قسمتهای مختلف آن با تمام محیط اطراف است. شکل ۱۳-۵۶ روشی را که در آن شخص فاقد یک قشر آهیانه‌ای خلفی چپ می‌کوشد تا نقاشیها را کپی کند نشان می‌دهد. در این موارد، توانایی بیمار برای کپی کردن طرف چپ نقاشیها شدیداً مختل می‌شود. همچنین شخص همیشه سعی می‌کند تا از استفاده از بازوی چپ، دست چپ یا سایر بخشهای طرف چپ بدنش برای انجام کارها اجتناب کند یا حتی این طرف بدنش را بشوید (سندروم غفلت از خود personal neglect syndrome) و تقریباً نمی‌داند که این قسمتهای بدنش حتی وجود دارند.

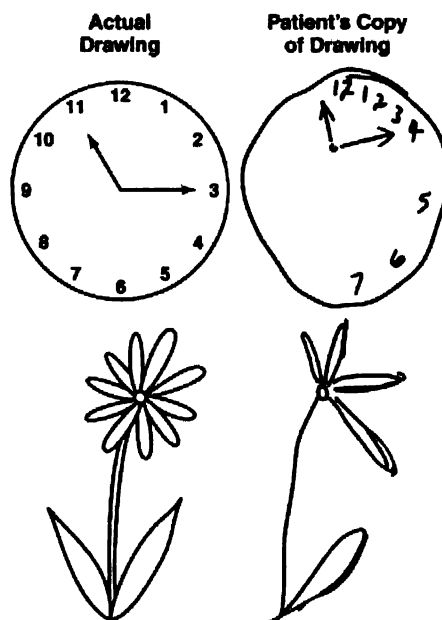
چون مدار هسته‌دم‌دار از سیستم عقده‌های قاعده‌ای است که به طور عمده با نواحی ارتباطی قشر مغز از قبیل قشر آهیانه‌ای خلفی همکاری دارد لذا تصور می‌شود که زمانبندی و درجه‌بندی حرکات، اعمال این مدار کنترل حرکتی متفکرانه هسته‌دم‌دار باشند. اما باید دانست که درک ما از عمل عقده‌های قاعده‌ای آن قدر غیر دقیق است که قسمت زیادی از آن چه در چند قسمت قبل عرضه شده است استنتاج تحلیلی است نه حقیقت کاملاً به اثبات رسیده.

اعمال میانجیهای عصبی اختصاصی در سیستم عقده‌های قاعده‌ای

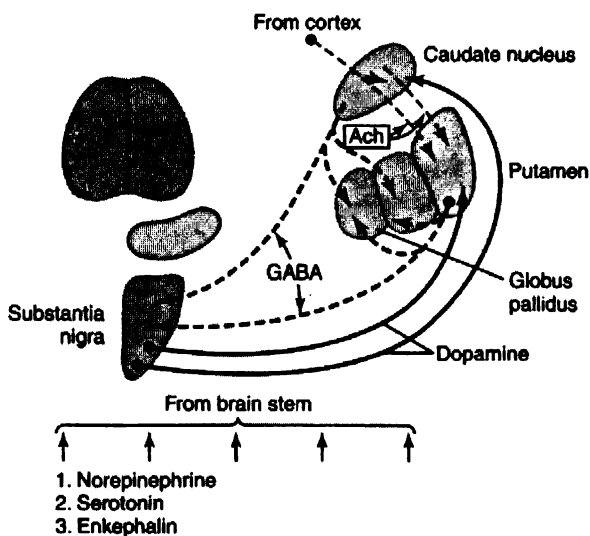
شکل ۱۴-۵۶ روابط متقابل بین بعضی از میانجیهای عصبی اختصاصی را که معلوم شده در داخل عقده‌های قاعده‌ای عمل می‌کنند تصویر کرده و موارد زیر را نشان می‌دهد: (۱) یک مسیر دوپامینی از جسم سیاه به هسته‌دم‌دار و پوتامن، (۲) یک مسیر اسید گاما آمینوبوتیریکی (GABA) از هسته‌دم‌دار و پوتامن به گلوبوس پالیدوس و جسم سیاه، (۳) مسیرهای استیل کولینی از قشر مغز به هسته‌دم‌دار و پوتامن و (۴) مسیرهای متعدد عمومی از تنه مغزی که نوراپینفرین، سروتونین، انکفالین و چندین میانجی عصبی دیگر در عقده‌های قاعده‌ای و نیز در سایر قسمتهای نیمکره‌های مغزی ترشح می‌کنند. علاوه بر تمام اینها، مسیرهای گلوتاماتی متعددی وجود دارند که قسمت اعظم سیگنالهای تحریکی را (که در شکل نشان داده نشده‌اند) که سیگنالهای مهارتی انتقال یافته بویژه توسط میانجیهای مهارتی دوپامین، GABA و سروتونین را متعادل

می‌کنند تأمین می‌کنند. ما در قسمتهای بعدی این فصل که بیماریهای عقده‌های قاعده‌ای را شرح می‌دهیم و نیز در فصلهای بعدی که رفتار، خواب، بیداری و اعمال سیستم عصبی خودمختار را شرح می‌دهیم درباره‌ی بعضی از این سیستمهای هورمونی بیشتر توضیح خواهیم داد.

شکل ۱۳ - ۵۶ - نمودار نقاشیهایی که می‌تواند توسط شخصی کشیده شود که مبتلا به سندروم غفلت ناشی از آسیب شدید قشر آهیانه‌ای خلفی راست است در مقایسه با نقاشیهای اصلی که از شخص خواسته شده بود تا آنها را کپی کند. توجه کنید که توانایی شخص برای کپی کردن طرف چپ نقاشیها شدیداً مختل شده است.



شکل ۱۴ - ۵۶ - مسیرهای نورونی که انواع مختلف مواد میانجی عصبی را در عقده‌های قاعده‌ای ترشح می‌کنند. Ach نمودار استیل‌کولین و GABA نمودار گاما آمینوبوتیریک اسید است.



در حال حاضر باید به یاد داشت که میانجی عصبی GABA همیشه به عنوان یک میانجی مهار عمل می‌کند. بنابراین، نورونهای GABA در حلقه‌های فیدبکی از قشر مغز به عقده‌های قاعده‌ای و سپس مجدداً به قشر مغز عملاً تمام این حلقه‌ها را به جای حلقه‌های فیدبکی مثبت به صورت حلقه‌های فیدبکی منفی درمی‌آورند و به این ترتیب موجب پایداری سیستمهای کنترل حرکتی می‌شوند. دوپامین نیز در قسمت اعظم قسمت‌های مغز به عنوان میانجی عصبی مهار عمل می‌کند و لذا آن نیز ممکن است به عنوان یک پایدارکننده یا تثبیت‌کننده در سایر شرایط عمل کند.

سندرمهای بالینی ناشی از آسیب عقده‌های قاعده‌ای

به غیر از آتوز و همی‌بالیسموس که قبلاً در رابطه با ضایعات گلوبوس پالیدوس و ساب تالاموس شرح داده شده‌اند دو بیماری عمده دیگر از آسیب عقده‌های قاعده‌ای ناشی می‌شوند که عبارتند از: بیماری پارکینسون و بیماری هانتینگتون.

بیماری پارکینسون

بیماری پارکینسون که فلج تحریکی نیز نامیده می‌شود ناشی از انهدام منتشر قسمتی از جسم سیاه یعنی بخش متراکم pars compacta است که فیبرهای عصبی ترشح‌کننده دوپامین به هسته دم‌دار و پوتامن می‌فرستد. این بیماری بوسیله (۱) سختی قسمت زیادی اگرچه نه قسمت اعظم عضلات بدن، (۲) لرزش غیرارادی نواحی مبتلا حتی هنگامی که شخص در حال استراحت است و همیشه با فرکانس ثابت ۳ تا ۶ سیکل در ثانیه و (۳) اشکال شدید برای شروع کردن حرکات، موسوم به بی‌حرکتی یا آکینزی، (۴) بی‌ثباتی در وضع بدن ناشی از مختل شدن رفلکسهای وضعی که منجر به تعادل ضعیف و سقوط می‌شود، و (۵) سایر نشانه‌های حرکتی شامل دیس‌فاژی (اختلال در عمل بلع)، اختلالات تکلم، اختلالات راه رفتن، و خستگی مشخص می‌شود.

علل این اثرات حرکتی غیرطبیعی ناشناخته مانده‌اند. اما باید دانست که دوپامین ترشح شده در هسته دم‌دار و پوتامن یک میانجی مهار است و لذا انهدام نورونهای دوپامینرژیک ماده سیاه بیمار پارکینسونی به طور متوریک به این تشکیلات اجازه خواهد داد تا بیش از حد فعال شوند و شاید موجب پرونده مداوم سیگنالهای تحریکی به سیستم کنترل حرکتی قشری - نخاعی گردند. این سیگنالها می‌توانند تعداد زیادی یا همه عضلات بدن را به میزان بیش از حدی تحریک کرده و به این ترتیب منجر به سختی عضلانی شوند.

بعضی از مدارهای فیدبکی ممکن است بعد از آن که مهار آنها از بین رفت به علت گین فیدبکی زیادی که پیدا می‌کنند به آسانی نوسان کرده و منجر به لرزش بیماری پارکینسون شوند. این لرزش با لرزش ناشی از بیماری منجبه کاملاً متفاوت است زیرا در تمام ساعات بیداری به وجود می‌آید و لذا لرزش غیرارادی نامیده می‌شود که برخلاف لرزش منجبه‌ای است که فقط هنگامی که شخص یک عمل ارادی را انجام می‌دهد به وجود می‌آید و لذا لرزش ارادی نامیده می‌شود.

بی‌حرکتی که در بیماری پارکینسون به وجود می‌آید غالباً برای بیمار زجرآورتر از علایم سختی عضلانی و لرزش است زیرا برای انجام حتی ساده‌ترین حرکت در بیماری پارکینسون شدید شخص باید حداکثر درجه تمرکز را اعمال کند. کوشش روانی و حتی زجر روانی که لازم است تا موجب انجام حرکت شود غالباً در آخرین حد نیروی اراده شخص قرار دارد. سپس هنگامی که حرکت واقعاً به وجود می‌آید سخت بوده و به جای آن که نرم و یکنواخت باشد حالت منقطع و پرشی دارد. علت این آکینزی هنوز جنبه حدسی دارد. اما ترشح دوپامین در سیستم لمبیک بویژه در هسته آکومبنس غالباً همراه با کاهش آن در عقده‌های قاعده‌ای کاهش می‌یابد. پیشنهاد شده که این امر ممکن است تحریک روانی برای انجام فعالیت حرکتی را آن قدر به طور شدید کاهش دهد که آکینزی به وجود می‌آید.

درمان با DOPA - L - تجویز داروی L-DOPA در بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون معمولاً بسیاری از علایم

و بویژه سختی عضلانی و بی حرکتی را بهبود می بخشد. معتقدند که دلیل این امر تبدیل L-DOPA به دوپامین در مغز است و سپس دوپامین تعادل طبیعی بین مهار و تحریک را در هسته دم دار و پوتامن مجدداً برقرار می سازد. تجویز خود دوپامین دارای همان اثر نیست زیرا ساختار شیمیایی دوپامین چنان است که به آن اجازه نمی دهد تا از سد بین خون و مغز عبور کند با وجود این که ساختار اندکی متفاوت L-DOPA به آن اجازه می دهد تا از این سد عبور کند.

درمان با L- دپرنیل - درمان دیگر برای بیماری پارکینسون داروی L- دپرنیل است. این دارو آنزیم مونوآمین اکسیداز را مهار می کند که مسؤول انهدام قسمت اعظم دوپامین بعد از ترشح آن است. بنابراین، هر مقدار دوپامین که آزاد شود برای مدت طولانیتری در عقده های قاعده ای باقی می ماند. به علاوه، به دلایلی که درک نشده، این درمان به آهسته کردن انهدام نورونهای ترشح کننده دوپامین در ماده سیاه کمک می کند. بنابراین، ترکیب مناسب L-DOPA همراه با L- دپرنیل معمولاً درمان بسیار بهتری از هر یک از این دو دارو به تنهایی ایجاد می کند.

درمان با پیوند سلولهای دوپامینی جنینی - پیوند سلولهای ترشح کننده دوپامین به داخل هسته های دم دار و پوتامن (این سلولها از مغز جنینهای سقط شده به دست می آیند) برای درمان بیماری پارکینسون با موفقیت کوتاه مدت انجام شده است. اما این سلولها برای بیش از چند ماه باقی نمی ماندند. اگر بتوان باقی ماندن سلولها را ایجاد کرد شاید این نوع درمان به صورت درمان آینده درخواهد آمد.

درمان با انهدام بخشی از مدار فیدبکی در عقده های قاعده ای - چون سیگنالهای غیرطبیعی از عقده های قاعده ای به قشر حرکتی موجب قسمت اعظم اختلالات در بیماری پارکینسون می شوند، کوششهای متعددی برای درمان بیماران توسط بلوکه کردن این سیگنالها به عمل آمده است. برای سالها، ضایعاتی در هسته های شکمی جانبی و شکمی قدامی تالاموس ایجاد می شدند که مدار فیدبکی از عقده های قاعده ای به قشر را بلوکه می کردند. درجات متغیر موفقیت و نیز گاهی آسیب های نورولوژیک شدید به دست می آمدند. در میمونهای مبتلا به بیماری پارکینسون، ایجاد ضایعات در ساب تالاموس گاهی با نتایج خوب حیرت انگیزی مورد استفاده قرار گرفته اند.

بیماری هانتینگتون (کره هانتینگتون)

بیماری هانتینگتون یک اختلال ارثی است که معمولاً در سن ۳۰ تا ۴۰ سالگی زندگی شروع به ایجاد علائم می کند. این بیماری در ابتدا به وسیله حرکات جهشی مفاصل به طور انفرادی مشخص می شود و سپس به طور پیشرونده حرکات پیچ و تاب شدید تمام بدن به وجود می آیند. علاوه بر آن، جنون نیز همراه با اختلالات حرکتی ایجاد می شود.

معتقدند که حرکات غیرطبیعی بیماری هانتینگتون به علت از بین رفتن جسم سلولی نورونهای ترشح کننده GABA در هسته دم دار و پوتامن و نورونهای ترشح کننده استیل کولین در قسمت های زیادی از مغز به وجود می آیند. ترمینال آکسونی نورونهای GABA به طور طبیعی موجب مهار در گلوبوس پالیدوس و جسم سیاه می شوند. معتقدند که از بین رفتن این مهار موجب دوره های خود به خودی شدید و ناگهانی فعالیت گلوبوس پالیدوس و جسم سیاه می شود که باعث حرکات پیچ و تاب می شود.

جنون در بیماری هانتینگتون احتمالاً بر اثر از بین رفتن نورونهای GABA ایجاد نمی شود بلکه به علت از بین رفتن نورونهای ترشح کننده استیل کولین شاید بویژه در نواحی تفکری قشر مغز به وجود می آید.

ژن غیرطبیعی که موجب بیماری هانتینگتون می شود پیدا شده است. این ژن یک کودون CAG با تکرار بسیار زیاد دارد که دارای رمز آمینواسیدهای گلوتامین در ساختار مولکولی یک پروتئین غیرطبیعی جسم نورونی موسوم به هانتینگتین است که موجب علائم بیماری هانتینگتون می شود. حال چگونه این پروتئین موجب این اثرات بیماری را می شود پرسشی است که نیاز به یک کوشش پژوهشی عمده دارد.

جمع‌بندی تمام بخش‌های سیستم کل کنترل حرکتی

سرانجام، ضروری است که به بهترین صورتی که می‌توانیم آن چه را در مورد کنترل کلی حرکت می‌دانیم خلاصه کنیم. برای انجام این کار ابتدا رتوس مطالب در مورد سطوح مختلف کنترل را بیان می‌کنیم.

سطح نخاعی

در نخاع طرح‌های موضعی از حرکت برای تمام نواحی عضلانی بدن برنامه‌ریزی شده‌اند مانند رفلکس‌های عقب کشیدن برنامه‌ریزی شده که هر بخشی از بدن را از منبع درد دور می‌کنند. نخاع همچنین مرکز طرح‌های پیچیده حرکات ریتمیک از قبیل حرکت رفت و برگشت اندامها در جریان راه رفتن به اضافه فعالیت معکوس طرف‌های مخالف بدن یا پاهای عقب در برابر پاهای جلو در حیوانات چهارپا است.

تمام این برنامه‌های نخاع می‌توانند با صدور دستور از مراکز بالاتر کنترل حرکتی وارد عمل شوند یا می‌توانند در حالی که سطوح بالا کنترل را به عهده می‌گیرند مهار شوند.

سطح مغز خلفی

مغز خلفی دو عمل عمده برای کنترل عمومی حرکتی بدن را انجام می‌دهد: (۱) حفظ تنوس محوری بدن به منظور ایستادن و (۲) تغییر دادن مداوم درجات مختلف تنوس در عضلات مختلف در پاسخ به اطلاعات مداوم از دستگاه‌های دهلیزی به منظور حفظ تعادل.

سطح قشری - نخاعی

سیستم قشری - نخاعی قسمت اعظم سیگنال‌های حرکتی به نخاع را تأمین می‌کند. این سیستم قسمتی توسط صدور فرامین برای وارد عمل کردن طرح‌های نخاعی مختلف کنترل حرکتی عمل می‌کند. این سیستم همچنین می‌تواند شدت طرح‌های مختلف را تغییر داده یا زمان‌بندی یا سایر مشخصات آنها را تغییر دهد. در صورت لزوم سیستم قشری - نخاعی می‌تواند طرح‌های نخاعی را کنار بگذارد و طرح‌های سطوح بالاتر، از تنه مغزی یا از قشر مغز را جایگزین آنها سازد. معمولاً طرح‌های قشری پیچیده‌تر هستند و همچنین می‌توانند با تمرین یاد گرفته شوند در حالی که طرح‌های نخاعی به طور عمده ارثی بوده و گفته می‌شود که از قبل سیم‌پیچی شده‌اند.

عمل همکاری کننده مخچه - مخچه با کلیه سطوح کنترل عضلانی همکاری می‌کند. مخچه با نخاع بویژه برای تشدید رفلکس کششی همکاری می‌کند به طوری که هنگامی یک عضله در حال انقباض با یک بار سنگین غیرمنتظره مواجه می‌شود یک سیگنال رفلکس کششی طولی که در تمامی مسیر تا مخچه انتقال یافته و سپس مجدداً به نخاع باز می‌گردد به طور قوی اثر مقاومت کننده در برابر بار ناشی از رفلکس کششی پایه را تسهیل می‌کند.

در سطح تنه مغزی، مخچه برای یکنواخت و مداوم کردن حرکات وضعی بدن بویژه حرکات سریع مورد نیاز سیستم تعادل بدون نوسانهای غیرطبیعی عمل می‌کند.

در سطح قشر مغز، عمل مخچه تأمین تعداد زیادی فرامین حرکتی فرعی بویژه تأمین نیروی حرکتی اضافی برای شروع انقباض عضلانی به طور سریع در شروع حرکت است. در نزدیکی پایان هر حرکت، مخچه عضلات آنتاگونیست را دقیقاً در زمان صحیح و با نیروی مناسب برای متوقف کردن حرکت در نقطه مورد نظر فعال می‌کند. علاوه بر آن، شواهد فیزیولوژیکی خوبی وجود دارند که تمام جنبه‌های این طرح‌بندی فعال کردن - غیرفعال کردن توسط مخچه می‌تواند با تمرین و تجربه یادگیری شوند.

مخچه در سطح باز هم دیگری از کنترل حرکتی با قشر مغز همکاری می‌کند: مخچه به برنامه‌ریزی جلوتر از موعد انقباضات عضلانی که برای پیشرفت نرم از حرکت کنونی در یک جهت به حرکت بعدی در جهت دیگر ضروری هستند و تمامی آن در جزئی از یک ثانیه به وجود می‌آید کمک می‌کند. مدار عصبی برای این عمل از قشر مغز به نیمکره‌های جانبی بزرگ مخچه رفته و سپس مجدداً به قشر مغز باز می‌گردد.

به طور عمده مخچه در حرکات بسیار سریع دخالت دارد. بدون مخچه، حرکات آهسته و حساب شده کماکان می‌توانند به وجود آیند اما برای سیستم قشری - نخاعی مشکل است که حرکات ارادی سریع و خوب کنترل شده برای رسیدن به یک هدف خاص یا بویژه پیش رفتن به طور نرم از یک حرکت به حرکت بعدی را انجام دهد.

اعمال همکاری کننده عقده‌های قاعده‌ای - عقده‌های قاعده‌ای به روشی کاملاً متفاوت از مخچه برای کنترل حرکتی ضروری هستند. دو عمل مهم آنها عبارتند از: (۱) کمک به قشر مغز برای انجام طرحهای حرکت ناخودآگاهانه اما یاد گرفته شده و (۲) کمک به برنامه‌ریزی طرحهای حرکت موازی و متوالی که مغز باید سرهم کند تا یک عمل با هدف را انجام دهد.

انواع طرحهای حرکتی که نیاز به عقده‌های قاعده‌ای دارند عبارتند از: نوشتن تمام حروف مختلف الفبا، پرتاب کردن توپ و ماشین‌نویسی. همچنین عقده‌های قاعده‌ای برای تغییر دادن این طرحها جهت نوشتن حروف کوچک یا بسیار بزرگ ضروری هستند و به این ترتیب ابعاد طرحها را کنترل می‌کنند.

در یک سطح باز هم بالاتر کنترل، یک مدار قشر مغزی - عقده‌های قاعده‌ای دیگری است که با روندهای تفکر مغز شروع می‌شود و توالی کلی حرکت برای پاسخ دادن به هر وضعیت جدید از قبیل برنامه‌ریزی برای پاسخ حرکتی فوری شخص به یک فرد مهاجم که محکم به صورت شخص سیلی می‌نوازد یا پاسخهای متوالی شخص به یک در آغوش گرفتن غیرمنتظره را تأمین می‌کند.

چه عاملی ما را وادار به عمل می‌کند

چه عاملی است که ما را از حالت عدم فعالیت بیرون آورده و باعث انجام حرکات ما می‌شود. ما شروع به درک سیستمهای رفتار هدف‌دار مغز کرده‌ایم. مغز یک قسمت مرکزی قدیمی در زیر، جلو و کنار تالاموس شامل هیپوتالاموس، آمیگدال، هیپوکامپ، ناحیه سیتال در جلوی هیپوتالاموس و تالاموس و حتی نواحی قدیمی‌تر تالاموس و خود قشر مغز دارد که تمام آنها با یکدیگر عمل می‌کنند تا قسمت اعظم فعالیتهای حرکتی و سایر فعالیتهای مغز را ایجاد کنند. این نواحی روی هم سیستم لیمبیک مغز نامیده می‌شوند که در فصل ۵۸ به تفصیل شرح داده خواهند شد.

فصل ۵۷

قشر مغز و اعمال فکری مغز

یادگیری و حافظه

با وجود این که قشر مغز بزرگترین قسمت سیستم عصبی را تشکیل می‌دهد برخلاف آن چه انتظار می‌رود اطلاعات ما در مورد مکانیسمهای عمل قشر مغز از تقریباً تمام قسمت‌های مختلف مغز ناچیزتر است. با این وجود ما اثرات تخریب یا تحریک اختصاصی قسمت‌های مختلف قشر مغز را می‌دانیم. در ابتدای این فصل حقایق شناخته شده در مورد عمل قشر مغز و سپس تئوریهای پایه مکانیسمهای نورونی که در روندهای تفکر، حافظه، تجزیه و تحلیل اطلاعات حسی و غیره دخالت دارند به اختصار مورد بحث قرار خواهند گرفت.

تشریح فیزیولوژیک قشر مغز

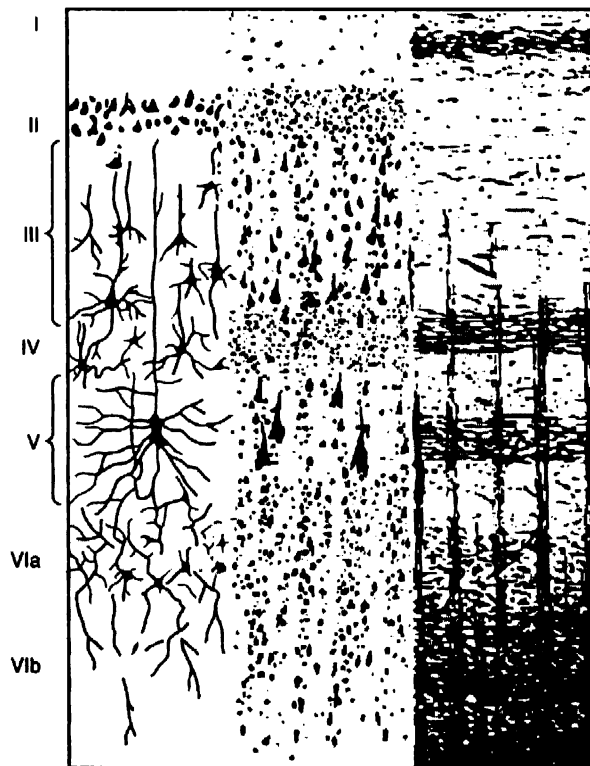
قسمت عملی قشر مغز به طور عمده از لایه نازکی از نورونها به ضخامت ۲ تا ۵ میلیمتر تشکیل شده که سطح تمام شکنجهای مخ را می‌پوشاند و مساحت کل سطح آن حدود ۰/۲۵ مترمربع است. قشر مغز محتوی احتمالاً ۱۰۰ بیلیون یا بیشتر نورون است.

شکل ۱-۵۷ نمونه ساختار بافت‌شناسی قشر مغز با لایه‌های متوالی محتوی انواع مختلف سلول را نشان می‌دهد. قسمت اعظم سلولها سه‌نوع هستند: (۱) دانه‌دار (ستاره‌ای)، (۲) دوکی شکل و (۳) هرمی، که علت نامگذاری نوع آخر شکل هرمی مشخص آنها است.

سلولهای گرانولی به طور عموم آکسونهای کوتاه داشته و لذا به طور عمده به عنوان نورونهای واسطه‌ای داخل قشری عمل می‌کنند. که سیگنالهای عصبی را فقط به فواصل کوتاه در داخل خود قشر انتقال می‌دهند. بعضی از آنها تحریکی بوده و به طور عمده میانجی عصبی تحریکی گلو تامات آزاد می‌کنند. عده‌ای دیگر مهارتی بوده و به طور عمده میانجی عصبی مهارتی گاما - آمینوبوتیریک اسید GABA آزاد می‌کنند. نواحی حسی قشر مغز و نیز نواحی ارتباطی بین نواحی حسی و حرکتی دارای تعداد زیادی از این سلولهای گرانولی هستند که پیشنهاد کننده آن است که درجه زیادی از پردازش داخل قشری سیگنالهای ورودی حسی در داخل نواحی حسی و در نواحی ارتباطی انجام می‌شود.

سلولهای هرمی و دوکی شکل تقریباً تمام فیبرهای خروجی از قشر مغز را ایجاد می‌کنند. سلولهای هرمی بزرگتر و تعدادشان بیشتر از سلولهای دوکی است. سلولهای هرمی منشاء فیبرهای عصبی قطور بلند هستند که تمامی مسیر تا نخاع را طی می‌کنند. سلولهای هرمی همچنین قسمت اعظم دستجات فیبرهای قطور ارتباطی زیر قشری را به وجود می‌آورند که از یک قسمت عمده مغز به قسمت دیگر می‌روند.

در طرف راست شکل ۱-۵۷ سازمانبندی فیبرهای عصبی در داخل لایه‌های مختلف قشر مغز نشان داده شده است. بویژه به تعداد زیاد فیبرهای عرضی که بین لایه‌های مجاور قشر مغز کشیده شده‌اند اما همچنین به فیبرهای عمودی که بین

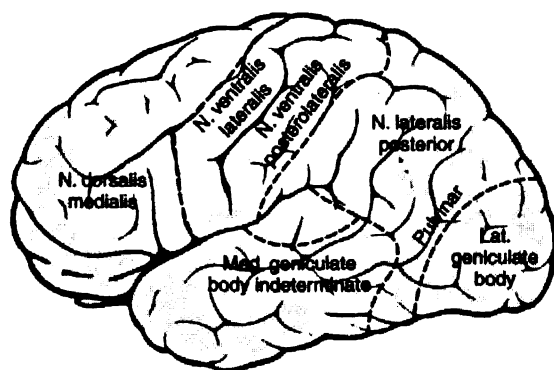


شکل ۱ - ۵۷ - ساختار قشر مغز: I -
 لایه مولکولی، II - لایه دانه‌دار
 خارجی، III - لایه سلولهای هرمی،
 IV - لایه دانه‌دار داخلی، V - لایه
 سلولهای هرمی درشت، VI - لایه
 سلولهای دوکی شکل یا چندشکلی.

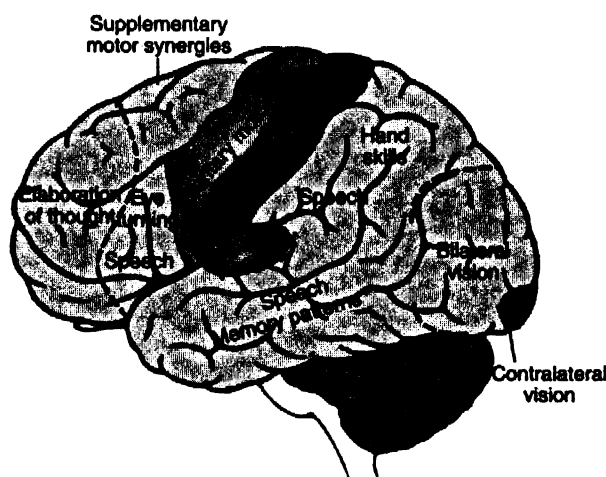
قشر مغز و نواحی تحتانی مغز و نخاع یا نواحی دور قشر مغز از طریق دستجات فیبرهای بلند ارتباطی و بالعکس کشیده شده‌اند توجه کنید.

اعمال لایه‌های اختصاصی قشر مغز به طور خلاصه در فصلهای ۴۷ و ۵۱ شرح داده شده‌اند. برای مرور مطلب به یاد بیاورید که قسمت اعظم سیگنالهای حسی اختصاصی ورودی در لایه IV قشر مغز ختم می‌شوند. قسمت اعظم سیگنالهای خروجی، قشر مغز را از نورونهای واقع در لایه‌های V و VI ترک می‌کنند و فیبرهای بسیار قطور که به تنه مغزی و نخاع می‌روند به طور عموم از لایه V منشأ می‌گیرند و تعداد فوق‌العاده عظیم فیبرهایی که به تالاموس می‌روند از لایه VI شروع می‌شوند. لایه‌های I، II و III قسمت اعظم اعمال ارتباطی داخل قشری را انجام می‌دهند و تعداد بویژه زیادی از نورونها در لایه‌های II و III ارتباطات افقی کوتاه با نواحی قشری مجاور ایجاد می‌کنند.

روابط تشریحی و عملی قشر مغز با تالاموس و سایر مراکز پایستتر - تمام نواحی قشر مغز دارای ارتباطات وسیع رفت و برگشتی و ابران و آوران با تشکیلات عمقی مغز هستند. موضوع بویژه مهم تأکید بر رابطه بین قشر مغز و تالاموس است. هنگامی که تالاموس همراه با قشر مغز آسیب می‌بیند از دست رفتن عمل مغز بسیار شدیدتر از هنگامی است که قشر مغز به تنهایی آسیب دیده باشد زیرا تحریک قشر مغز توسط تالاموس برای تقریباً تمام فعالیتهای قشری ضروری است. شکل ۲-۵۷ نواحی قشر مغز را که با قسمتهای اختصاصی تالاموس ارتباط دارند نشان می‌دهد. این ارتباطات در دو جهت یعنی هم از تالاموس به قشر مغز و هم از قشر مغز اصولاً به همان ناحیه تالاموس وجود دارند. علاوه بر آن، هنگامی که ارتباطات تالاموسی قطع می‌شود اعمال ناحیه قشری مربوطه به طور کامل از بین می‌رود. بنابراین، قشر مغز در ارتباط



شکل ۲ - ۵۷ - نواحی قشر مغز که با قسمت‌های اختصاصی تالاموس ارتباط دارند.

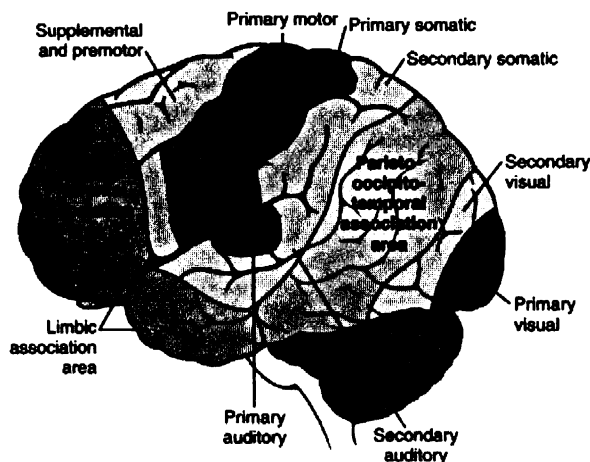


شکل ۳ - ۵۷ - نواحی عملی قشر مغز انسان که بوسیله تحریک الکتریکی قشر مغز در جریان اعمال جراحی روی مغز و معاینه نورولوژیک بیماران مبتلا به تخریب نواحی قشری تعیین شده است.

نزدیک با تالاموس عمل می‌کند و می‌توان آن را هم از نظر تشریحی و هم از نظر عملی با تالاموس به عنوان یک واحد در نظر گرفت. به این دلیل، تالاموس و قشر مغز گاهی روی هم سیستم تالاموسی - قشری نامیده می‌شوند. همچنین، تقریباً تمام مسیرهای عصبی حسی از اندامهای حسی به قشر مغز به استثنای بعضی از مسیرهای حسی سیستم بویایی از تالاموس می‌گذرند.

اعمال نواحی قشری اختصاصی

مطالعات در انسان بوسیله جراحان اعصاب، نورولوژیستها و نوروپاتولوژیستها نشان داده‌اند که نواحی قشری مختلف دارای اعمال جداگانه هستند. شکل ۳-۵۷ نقشه‌ای از بعضی از این اعمال را نشان می‌دهد که توسط پنفیلد و راسموسن از روی تحریک الکتریکی قشر مغز در بیماران بیدار یا در جریان معاینه عصبی بیماران بعد از آن که بخشهایی از قشر مغزشان برداشته شده بود تعیین شده‌اند. بیمارانی که بوسیله الکتریسیته تحریک می‌شدند افکاری را که بر اثر تحریک در



شکل ۴ - ۵۷ - محل قرار گرفتن
نواحی ارتباطی عمده قشر مغز و نیز
نواحی حرکتی و حسی اولیه و ثانویه.

مغزشان به وجود می‌آمد بیان می‌کردند یا گاهی یک حرکت احساس می‌کردند. ندرتاً بیماران یک صوت خود به خودی یا حتی یک کلمه از دهانشان خارج می‌شد یا شواهد دیگری از تحریک به دست می‌دادند.

روی هم قرار دادن مقادیر زیاد اطلاعات از منابع مختلف متعدد یک نقشهٔ عمومیتر به دست می‌دهد که در شکل ۴-۵۷ نشان داده شده است. این شکل نواحی حرکتی عمدهٔ اولیه و ثانویهٔ پیش حرکتی و حرکتی ضمیمهٔ قشر مغز و نیز نواحی حسی اولیه و ثانویه برای حسهای پیکری، بینایی و شنوایی را نشان می‌دهد که همگی آنها در فصلهای قبل شرح داده شده‌اند. نواحی حرکتی اولیه دارای ارتباطات مستقیم با عضلات خلص برای ایجاد حرکات عضلانی انفرادی هستند. نواحی حسی اولیه احساسهای ویژه - بینایی، شنوایی یا پیکری - را تشخیص می‌دهند که به طور مستقیم از اندامهای حسی محیطی به مغز انتقال می‌یابند.

نواحی ثانویه نیز اعمال نواحی اولیه را به صورت مفهوم در می‌آورند. به عنوان مثال نواحی پیش حرکتی و ضمیمه همراه با قشر حرکتی اولیه و عقده‌های قاعده‌ای عمل کرده و طرحهای فعالیت حرکتی را ایجاد می‌کنند. در مورد قسمت حسی، نواحی حسی ثانویه که در فاصلهٔ چند سانتیمتری از نواحی حسی اولیه واقع شده‌اند شروع به تجزیه و تحلیل سیگنالهای حسی اختصاصی می‌کنند از قبیل (۱) تفسیر شکل یا بافت جسمی که در دست شخص است، (۲) تفسیر رنگ، شدت نور، جهت خطوط و زوایا و سایر جنبه‌های بینایی، و (۳) تفسیر معانی اصوات و توالی اصوات، در سیگنال شنوایی.

نواحی ارتباطی

شکل ۴-۵۷ همچنین چندین ناحیهٔ وسیع از قشر مغز را نشان می‌دهد که در داخل دسته‌های نواحی اولیه یا ثانویه حرکتی و حسی نمی‌گنجند. این نواحی موسوم به نواحی ارتباطی association هستند زیرا سیگنالها را از نواحی متعدد قشر حرکتی و حسی نیز تشکیلات زیر قشری دریافت و تجزیه و تحلیل می‌کنند. با این وجود، نواحی ارتباطی نیز دارای تخصص عمل مخصوص به خود هستند. مهمترین نواحی ارتباطی عبارتند از: (۱) ناحیهٔ ارتباطی آهیانه‌ای - پس سری - گیجگاهی، (۲) ناحیهٔ ارتباطی جلوی پیشانی، و (۳) ناحیهٔ ارتباطی لمبیک. توجیه اعمال این نواحی به قرار زیرند:

ناحیهٔ ارتباطی آهیانه‌ای - پس سری - گیجگاهی - این ناحیهٔ ارتباطی در فضای وسیع قشری بین قشر حسی پیکری در جلو، قشر بینایی در عقب و قشر شنوایی در خارج قرار گرفته است. همان طور که انتظار می‌رود این ناحیه تأمین

کننده سطح بالایی از معنی تفسیر شده برای سیگنالهای صادره از تمام نواحی حسی اطراف است. اما باید دانست که حتی ناحیه ارتباطی آهیانه‌ای - پس سری - گیجگاهی نیز دارای نواحی عملی کوچکتر مخصوص به خود است که در شکل ۵-۵۷ تصویر شده‌اند.

۱- تجزیه و تحلیل محورهای مختصات فضایی بدن - ناحیه‌ای که در قشر آهیانه‌ای خلفی شروع شده و به داخل قشر پس سری فوقانی گسترش می‌یابد تأمین کننده تجزیه و تحلیل مداوم محورهای مختصات فضایی تمام قسمتهای بدن و نیز محیط اطراف بدن است. این ناحیه، اطلاعات بینایی را از قشر پس سری خلفی و اطلاعات همزمان پیکری را از قشر آهیانه‌ای قدامی دریافت می‌کند و از روی این اطلاعات محورهای مختصات بینایی، شنوایی، و محیط اطراف بدن را محاسبه می‌کند.

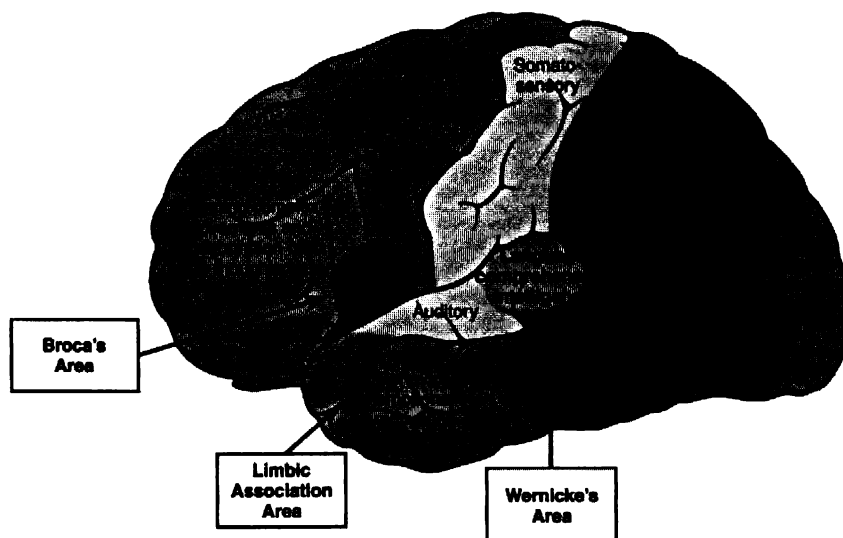
۲- ناحیه ورنیکه برای فهم زبان اهمیت دارد - ناحیه اصلی برای فهم زبان موسوم به ناحیه ورنیکه Wernicke در عقب قشر شنوایی اولیه در بخش خلفی شکنج فوقانی لوب گیجگاهی قرار دارد. این ناحیه بعداً با تفصیل بیشتر شرح داده خواهد شد. این قسمت مهمترین منطقه تمامی مغز برای تقریباً تمام اعمال فکری عالی به شمار می‌رود زیرا تمام اعمال فکری بر پایه زبان استوار هستند.

۳- ناحیه شکنج زاویه‌ای برای پردازش مقدماتی زبان بینایی (خواندن) اهمیت دارد - در عقب ناحیه فهم زبان و به طور عمده در ناحیه قدامی جانبی لوب پس سری یک ناحیه ارتباطی بینایی قرار دارد که اطلاعات بینایی در کلمات خوانده شده در یک کتاب را به داخل ناحیه ورنیکه یعنی ناحیه فهم زبان تغذیه می‌کند. این ناحیه موسوم به شکنج زاویه‌ای برای به دست آوردن معنی از کلمات درک شده از راه بینایی مورد نیاز است. در غیاب این ناحیه، شخص کماکان دارای فهم عالی زبان از طریق شنوایی است اما از طریق بینایی قادر به فهم کلمات خوانده شده نیست.

ناحیه‌ای برای نام بردن اشیاء - در جانبیترین بخشهای هر لوب پس سری قدامی و لوب گیجگاهی خلفی ناحیه‌ای برای نام بردن اشیاء وجود دارد. اسامی به طور عمده از طریق ورودی شنوایی یاد گرفته می‌شوند در حالی که ماهیت فیزیکی اشیاء به طور عمده از طریق ورودی بینایی یاد گرفته می‌شوند. اسامی به نوبه خود برای فهم زبان شنوایی و بینایی ضروری هستند (اینها اعمالی هستند که در ناحیه ورنیکه انجام می‌شوند که بلافاصله در بالای ناحیه شنوایی برای اسامی و در جلوی ناحیه پردازش بینایی کلمات قرار گرفته است).

ناحیه ارتباطی جلوی پیشانی - در فصل ۵۶ شرح داده شد که ناحیه ارتباطی جلوی پیشانی در ارتباط نزدیک با قشر حرکتی جهت برنامه‌ریزی طرحها و توالیهای پیچیده اعمال حرکتی عمل می‌کند. ناحیه ارتباطی جلوی پیشانی برای کمک کردن به این اعمال سیگنالهای ورودی قوی از طریق یک دسته حجیم از فیبرهای زیر قشری دریافت می‌کند که ناحیه ارتباطی آهیانه‌ای - پس سری - گیجگاهی را با ناحیه ارتباطی جلوی پیشانی مربوط می‌سازد. قشر جلوی پیشانی از طریق این دسته، اطلاعات حسی که از قبل مورد تجزیه و تحلیل زیادی قرار گرفته‌اند، بویژه اطلاعات مربوط به محورهای مختصات فضایی بدن را که برای برنامه‌ریزی حرکات مؤثر ضروری هستند دریافت می‌کند. قسمت زیادی از سیگنالهای خروجی از ناحیه جلوی پیشانی به داخل سیستم کنترل حرکتی از بخش هسته دم‌دار مدار فیدبکی تالاموسی - عقده‌های قاعده‌ای برای برنامه‌ریزی حرکتی عبور می‌کند که بسیاری از اجزای متوالی و موازی تحریک حرکات را تأمین می‌کند.

ناحیه ارتباطی جلوی پیشانی همچنین برای انجام روندهای فکری در روان ضروری است. این عمل ظاهراً از بعضی از همان تواناییهای قشر جلوی پیشانی ناشی می‌شود که آن را قادر می‌سازند تا فعالیتهای حرکتی را برنامه‌ریزی کند. به نظر می‌رسد این ناحیه قادر است اطلاعات غیرحرکتی و نیز اطلاعات حرکتی از نواحی گسترده‌ای از مغز را پردازش کرده و لذا انواع تفکر غیرحرکتی را علاوه بر انواع حرکتی انجام دهد. در واقع، ناحیه ارتباطی جلوی پیشانی بکرات فقط چنین شرح داده می‌شود که برای پروراندن افکار اهمیت دارد، و گفته می‌شود که این ناحیه "حافظه‌های کاری" را که برای جمع کردن



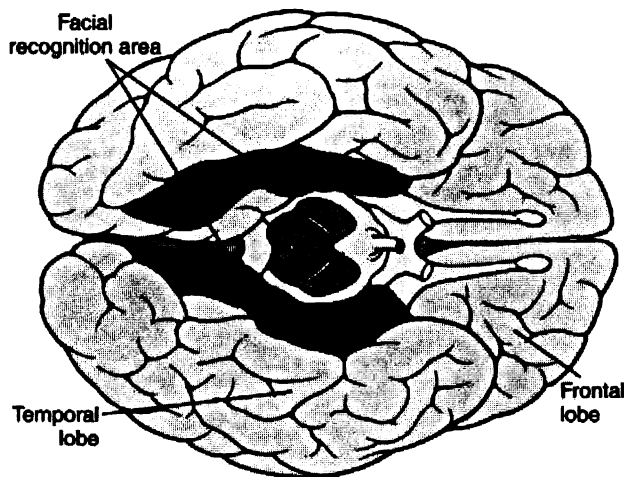
شکل ۵-۵۷ - نقشه نواحی عملی اختصاصی در قشر مغز که بویژه نواحی ورنیکه و بروکا برای فهم زبان و تولید صحبت را نشان می‌دهد که در ۹۵ درصد مردم در نیمکره چپ واقع شده‌اند.

افکار جدید به تدریج که وارد مغز می‌شوند مورد استفاده قرار می‌گیرند به طور کوتاه مدت ذخیره می‌کند.

ناحیه بروکا - ناحیه بروکا که در شکل ۵-۵۷ نشان داده شده، قسمتی در جلوی قشر پیشانی جانبی خلفی و قسمتی در ناحیه پیش حرکتی قرار گرفته است. در این جا است که برنامه‌ها و طرحهای حرکتی برای بیان کلمات انفرادی یا حتی عبارات کوتاه ایجاد شده و انجام می‌گردند. این ناحیه همچنین در ارتباط نزدیک با مرکز فهم زبان ورنیکه در قشر ارتباطی گیجگاهی عمل می‌کند که با تفصیل بیشتر بعداً در این فصل شرح داده خواهد شد.

یک کشف جدید بویژه جالب این است: هنگامی که شخصی قبلاً یک زبان را یاد گرفته است و سپس یک زبان جدید را یاد می‌گیرد، ناحیه‌ای از مغز که زبان جدید در آن ذخیره می‌شود مختصری دورتر از ناحیه ذخیره برای زبان اول است. اگر هر دو زبان به طور همزمان یاد گرفته شوند همراه با یکدیگر در یک ناحیه واحد از مغز ذخیره می‌گردند.

ناحیه ارتباطی لمبیک - شکل ۵۷-۴ و شکل ۵۷-۵ ناحیه ارتباطی دیگری موسوم به ناحیه ارتباطی لمبیک را نشان می‌دهند. این ناحیه در قطب قدامی لوب گیجگاهی، در بخشهای شکمی لوبهای پیشانی و در شکنجهای سنگولا در عمق شیار طولی در سطح میانی هر نیمکره مغزی یافت می‌شود. این ناحیه به طور عمده با رفتار، هیجانات و هدف سروکار دارد. در فصل ۵۸ شرح خواهیم داد که قشر لمبیک بخشی از یک سیستم بسیار وسیعتر موسوم به سیستم لمبیک است که شامل مجموعه پیچیده‌ای از تشکیلات نورونی در نواحی میانی قاعده مغز است. این سیستم لمبیک است که تأمین کننده قسمت اعظم تحریکات هیجانی برای وادار کردن سایر نواحی مغز به انجام عمل بوده و حتی تأمین کننده هدف برای خود روند یادگیری است.



شکل ۶ - ۵۷ - نواحی تشخیص
قیافه واقع در سطح زیرین مغز در
قسمت میانی لوب پس سری و لوب
گیجگاهی.

یک ناحیه برای تشخیص قیافه‌ها یا صورتها

یک نوع جالب اختلال مغزی موسوم به prosopagnosia ناتوانی در شناختن و تشخیص قیافه‌ها است. این حالت در افرادی به وجود می‌آید که دچار آسیب وسیع در قسمت میانی سطح زیرین هر دو لوب پس سری و در طول سطوح میانی شکمی لوبهای گیجگاهی مطابق شکل ۶-۵۷ هستند. فقدان این نواحی تشخیص قیافه، در کمال تعجب، منجر به اختلال بسیار اندکی در سایر اعمال مغز می‌شود.

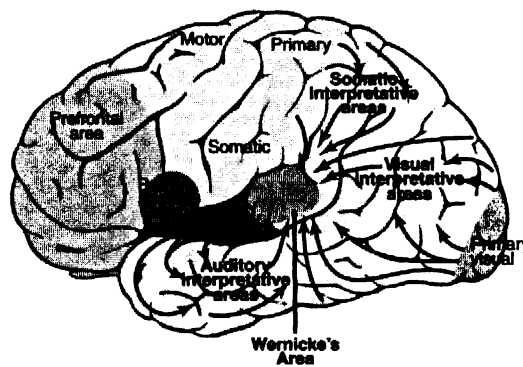
انسان ممکن است بپرسد که چرا این مقدار زیاد از قشر مغز بایستی برای عمل ساده تشخیص قیافه کنار گذاشته شود. قسمت اعظم کارهای روزمره ما شامل ارتباط با سایر مردم است و لذا می‌توان متوجه اهمیت این عمل فکری شد. بخش پس سری این ناحیه در دنبال قشر بینایی اولیه قرار دارد و بخش گیجگاهی آن ارتباط نزدیکی با سیستم لمبیک دارد که خود با احساسات، فعال کردن مغز و کنترل پاسخهای رفتاری شخص نسبت به محیط سر و کار دارد که در فصل ۵۸ خواهیم دید.

عمل تفسیری جامع لوب گیجگاهی خلفی فوقانی - ناحیه ورنیکه (یک ناحیه تفسیری عمومی)

نواحی ارتباطی حسی پیکری، بینایی و شنوایی همان طور که در شکل ۷-۵۷ نشان داده شده در قسمت خلفی لوب گیجگاهی فوقانی با یکدیگر برخورد می‌کنند که در آن جا لوبهای گیجگاهی، آهیانه‌ای و پس سری به یکدیگر می‌رسند. این ناحیه اتصال نواحی تفسیری حسی مختلف بویژه در نیمکره غالب مغز (در طرف چپ تقریباً تمام اشخاص راست دست) قرار گرفته و بزرگترین نقش را در تمامی قشر مغز برای سطوح بالای عمل مغز که هوش Intelligence نامیده می‌شود دارد. لذا این ناحیه غالباً به اسامی مختلفی که نمودار اهمیت تقریباً همه جانبه آن هستند نامیده شده است از قبیل ناحیه تفسیری عمومی، ناحیه شناسایی، ناحیه آگاهی، ناحیه ارتباطی سوم و غیره. معروفترین نام آن به افتخار نورولوژیستی که برای نخستین بار اهمیت ویژه آن را در روندهای فکری شرح داد ناحیه ورنیکه Wernicke است.

به دنبال آسیب شدید در ناحیه ورنیکه، شخص ممکن است به خوبی بشنود و حتی کلمات مختلف را تشخیص دهد اما قادر نخواهد بود که این کلمات را به صورت یک فکر قابل درک درآورد. به همین ترتیب شخص ممکن است قادر

شکل ۷ - ۵۷ - سازمان‌بندی نواحی
ارتباطی پیکری، شنوایی و بینایی
جهت ایجاد یک مکانیسم عمومی
برای تفسیر تجربیات حسی. تمام این
نواحی به داخل ناحیه ورنیکه در
قسمت خلفی فوقانی لوب گیجگاهی
تغذیه می‌شوند. به ناحیه جلوی
پیشانی و ناحیه تکلم بروکا در لوب
پیشانی نیز توجه کنید.



باشد که کلمات یک صفحه چاپی را بخواند اما قادر نخواهد بود که مفهوم آنها را دریابد.
تحریک الکتریکی در ناحیه ورنیکه در یک شخص بیدار گاهی موجب بروز یک فکر بسیار پیچیده می‌شود. این
موضوع مخصوصاً موقعی صادق است که الکتروود تحریک کننده تا عمق کافی در عمق مغز فرو برده شود که به نزدیکی
نواحی متصل کننده مربوطه در تالاموس برسد. انواع افکاری که ممکن است بروز کنند عبارتند از: خاطرات مناظر بینایی
پیچیده که ممکن است شخص از زمان کودکی خود به یاد بیاورد و توهمات شنوایی از قبیل یک قطعه مخصوص موسیقی یا
حتی اظهار مطلبی توسط یک شخص بخصوص. به این دلیل معتقدند که فعال شدن ناحیه ورنیکه می‌تواند طرحهای
خاطره‌ای مرکب که بیش از یک حس را در برمی‌گیرند به یاد بیاورد حتی اگر قسمت اعظم این خاطرات در جای دیگری
ذخیره شده باشند. این عقیده با اهمیت ناحیه تفسیری عمومی در تفسیر معانی بغرنج طرحهای مختلف تجربیات حسی
مطابقت دارد.

شکنج زاویه‌ای - تفسیر اطلاعات بینایی - شکنج زاویه‌ای، تحتانیترین قسمت لوب آهیانه‌ای خلفی است که
بلافاصله در عقب ناحیه ورنیکه قرار دارد و در قسمت عقب نیز با نواحی بینایی لوبهای پس سری یکی می‌شود. اگر این ناحیه
منهدم شود اما ناحیه ورنیکه در لوب گیجگاهی کماکان دست نخورده باشد شخص کماکان می‌تواند تجربیات شنوایی را
مطابق معمول تفسیر کند اما جریان تجربیات بینایی که از قشر بینایی به داخل ناحیه ورنیکه وارد می‌شوند به طور عمده بلوکه
می‌گردد. بنابراین، شخص ممکن است قادر باشد کلمات را ببیند و حتی بداند که آنها کلمات هستند اما قادر نباشد معانی آنها
را تفسیر کند. این حالت موسوم به کوری کلمات یا دیسلکسی است.

در این جا مجدداً اهمیت همه‌جانبه ناحیه ورنیکه را برای پردازش بیشتر اعمال فکری مغز مورد تأکید قرار می‌دهیم.
فقدان این ناحیه در شخص بالغ معمولاً از آن به بعد منجر به یک زندگانی تقریباً بی‌معنی و بدون هدف می‌گردد.

نیمکره غالب

اعمال تفسیری عمومی ناحیه ورنیکه و شکنج زاویه‌ای و نیز اعمال تکلم و نواحی کنترل حرکتی معمولاً در یک
نیمکره مغزی تکامل بسیار بیشتری از نیمکره دیگر پیدا می‌کنند. بنابراین، این نیمکره مغزی، نیمکره غالب dominant
hemisphere نامیده می‌شود. در حدود ۹۵ درصد مردم نیمکره چپ غالب است.
حتی در هنگام تولد، ناحیه‌ای از قشر مغز که سرانجام به صورت ناحیه ورنیکه درخواهد آمد در بیش از نیمی از

نوزادان در نیمکره چپ تا ۵۰ درصد بزرگتر از نیمکره راست است. لذا به آسانی می توان درک کرد که چرا طرف چپ مغز می تواند بر طرف راست آن غالب شود. اما باید دانست که اگر به دلیلی این ناحیه طرف چپ در اوان کودکی دچار آسیب شود یا برداشته شود طرف مقابل مغز معمولاً مشخصات غالب را به دست می آورد.

یک تئوری که می تواند توانایی یک نیمکره برای غلبه بر نیمکره دیگر را توجیه کند به شرح زیر است:
توجه «روان» به نظر می رسد که در هر زمان معطوف به یک فکر عمده است. ظاهراً چون لوب گیجگاهی خلفی چپ در زمان تولد معمولاً بزرگتر از راست است لذا طرف چپ به طور طبیعی به میزان بیشتری از طرف راست مورد استفاده قرار می گیرد و از آن زمان به بعد، به علت تمایل شخص به معطوف کردن توجه خود به ناحیه بهتر تکامل یافته، سرعت یادگیری در نیمکره ای که اول مورد استفاده قرار گرفته به سرعت افزایش می یابد در حالی که سرعت یادگیری در طرف مقابل ناچیز باقی می ماند. بنابراین، طرف چپ به طور طبیعی بر طرف راست غالب می شود.

در حدود ۹۵ درصد مردم لوب گیجگاهی و شکنج زاویه ای چپ به صورت غالب درمی آیند و در ۵ درصد باقیمانده مردم یا در هر دو طرف به طور همزمان تکامل می یابند و یک حالت غالب دو طرفه به وجود می آید یا این که در موارد نادرتر، طرف راست به تنهایی تکامل زیاد پیدا می کند و به طور کامل غالب می شود.

همان طور که بعداً در این فصل شرح داده خواهد شد، ناحیه پیش حرکتی تکلم (ناحیه بروکا) که در خارجترین قسمت ناحیه بینایی لوب پیشانی قرار گرفته نیز تقریباً همیشه در نیمکره چپ مغز، غالب است. این ناحیه تکلم بوسیله تحریک همزمان عضلات حنجره، عضلات تنفسی و عضلات دهان موجب تشکیل کلمات می گردد.

نواحی حرکتی برای کنترل دستها نیز در حدود ۹ نفر از هر ۱۰ نفر مردم در طرف چپ مغز، غالب است و به این ترتیب موجب «راست دستی» در بیشتر مردم می شود.

اگرچه نواحی تفسیری لوب گیجگاهی و شکنج زاویه ای و همچنین بسیاری از نواحی حرکتی فقط در نیمکره چپ تکامل زیادی پیدا کرده اند، این نواحی اطلاعات حسی را از هر دو نیمکره دریافت کرده و همچنین قادرند فعالیتهای حرکتی را در هر دو نیمکره کنترل کنند و برای این منظور به طور عمده از راههای عصبی در جسم ثقی یا کورکالو برای ارتباط بین دو نیمکره استفاده می کنند. این سازمان واحد با روابط دوجانبه، از تداخل بین اعمال دو نیمه مغز جلوگیری می کند. این قبیل تداخل می توانست موجب تشنگ هم افکار و هم پاسخهای حرکتی گردد.

نقش زبان در عمل ناحیه ورنیکه و در اعمال فکری

سهم عمده ای از تجربیات حسی ما قبل از ذخیره شدن در نواحی حافظه ای مغز و قبل از پردازش یافتن برای سایر مقاصد فکری، به معادلهای زبانی خود تبدیل می شوند. به عنوان مثال، هنگام خواندن یک کتاب ما تصاویر بینایی کلمات چاپی را ذخیره نمی کنیم بلکه خود این کلمات یا افکاری که انتقال می دهند را غالباً به صورت زبانی ذخیره می کنیم.
ناحیه حسی نیمکره غالب برای تفسیر زبان ناحیه ورنیکه بوده و این ناحیه ارتباط بسیار نزدیکی هم با ناحیه شنوایی اولیه و هم با نواحی شنوایی ثانویه لوب گیجگاهی دارد. این ارتباط نزدیک احتمالاً ناشی از این حقیقت است که نخستین برخورد ما با زبان از راه شنوایی به انجام می رسد. در سنین بعد، هنگامی که درک بینایی زبان از طریق خواندن تکامل پیدا می کند اطلاعات بینایی احتمالاً از طریق شکنج زاویه ای که یک ناحیه ارتباطی بینایی است به داخل ناحیه تفسیر زبان ورنیکه لوب گیجگاهی غالب که قبلاً تکامل پیدا کرده است انتقال می یابند.

اعمال قشر آهیانه ای - پس سری - گیجگاهی در نیمکره غیر غالب

هنگامی که ناحیه ورنیکه در نیمکره غالب در یک شخص کاملاً رشد کرده منهدم می شود شخص به طور طبیعی

تقریباً کلیه اعمال فکری مربوط به زبان یا علایم از قبیل توانایی خواندن، توانایی انجام اعمال ریاضی و حتی توانایی تفکر در مورد مسایل منطقی را از دست می‌دهد. اما باید دانست که بسیاری از انواع دیگر تواناییهای تفسیری، که بعضی از آنها از نواحی لوب گیجگاهی و شکنج زاویه‌ای نیمکره مخالف استفاده می‌کنند باقی می‌مانند.

مطالعات روانشناسی در بیماران مبتلا به آسیب نیمکره غیرغالب پیشنهاد می‌کنند که این نیمکره می‌تواند بویژه برای درک و تفسیر موسیقی، تجربیات بینایی غیرتکلمی (بویژه طرحهای بینایی)، روابط فضایی بین شخص و محیط، اهمیت «زبان علامتی بدنی» و لحن صدای افراد، و نیز احتمالاً بسیاری از تجربیات پیکری مربوط به استفاده از اندامها و دستها اهمیت داشته باشد. به این ترتیب، با وجودی که ما از نیمکره غالب صحبت می‌کنیم این «غلبه» به طور عمده مربوط به اعمال فکری وابسته به علایم زبانی یا شفاهی است و نیمکره به اصطلاح غیرغالب ممکن است در واقع برای بعضی از انواع دیگر هوش غالب باشد.

اعمال فکری عالیتز ناحیه ارتباطی جلوی پیشانی

سالها تدریس می‌شد که قشر جلوی پیشانی محل قوای عالی فکری در انسان است به این علت اصلی که اختلاف عمده بین مغز میمون و انسان توسعه بیشتر نواحی جلوی پیشانی انسان است. با این وجود کوشش برای نشان دادن این موضوع که قشر جلوی پیشانی در اعمال فکری عالیتز مهمتر از سایر قسمتهای مغز است موفقیت‌آمیز نبوده است. در واقع، انهدام ناحیه فهم و درک زبان در لوب گیجگاهی فوقانی خلفی (ناحیه ورنیکه) و ناحیه شکنج زاویه‌ای مجاور در نیمکره غالب موجب آسیب بسیار بیشتری در قوای عقلی و فکری انسان در مقایسه با انهدام ناحیه جلوی پیشانی می‌شود. اما باید دانست که نواحی جلوی پیشانی واقعاً دارای اعمال عقلانی و فکری مبهمتر اما با این وجود مهم خاص خود هستند. این اعمال را می‌توان به بهترین صورت توسط توصیف آن چه در بیمارانی که در آنها لوبهای جلوی پیشانی آسیب دیده‌اند اتفاق می‌افتد به شرح زیر توجیه کرد:

چندین دهه پیش، قبل از عرضه داروهای جدید برای درمان حالات روانی معلوم شده بود که در بعضی از بیماران با قطع ارتباطات نوروئی بین نواحی جلوی پیشانی مغز و باقیمانده مغز یعنی با عمل جراحی موسوم به لوبوتومی جلوی پیشانی، دپرسیون روانی شدید به طور قابل ملاحظه‌ای تسکین می‌یافت. این عمل با وارد کردن یک چاقوی نازک با لبه پخ از طریق منافذ کوچک در قسمت جانبی جلوی جمجمه در هر دو طرف و بریدن مغز از بالا به پایین انجام می‌شد. مطالعات بعدی در این بیماران تغییرات روانی زیر را نشان می‌داد:

- ۱- بیماران توانایی خود را برای حل مسایل بغرنج از دست می‌دادند.
- ۲- بیماران قادر نبودند تا اعمال متوالی را به یکدیگر ربط داده و به هدفهای مرکب برسند.
- ۳- بیماران قادر نبودند یاد بگیرند که چندین کار را به طور موازی با یکدیگر در یک زمان انجام دهند.
- ۴- حالت تهاجمی آنها کاهش می‌یافت و این کاهش گاهی بسیار بارز بود و به طور کلی میل خود را به پیشرفت از دست می‌دادند.
- ۵- پاسخهای اجتماعی آنها برای موقعیتی که در آن بودند غالباً نامناسب بود که از آن جمله از دست دادن اخلاقیات و احتیاط اندک در رابطه با اعمال جنسی و اعمال دفعی بود.
- ۶- بیماران کماکان می‌توانستند صحبت کنند و زبان دیگران را بفهمند اما قادر نبودند هرگونه افکار پشت سرهم طولانی را انجام دهند و حالت روحی آنها به سرعت از ملاطفت به غضب و از خوشحالی به عصبانیت تغییر می‌کرد.
- ۷- بیماران هنوز می‌توانستند قسمت اعظم طرحهای معمولی اعمال حرکتی را که قبلاً در سراسر زندگیشان انجام داده بودند انجام دهند اما این اعمال غالباً بدون هدف انجام می‌شد.

حال از روی این اطلاعات سعی می‌کنیم یک درک منطقی از عمل نواحی ارتباطی جلوی پیشانی عرضه کنیم.

کاهش تهاجم و پاسخهای اجتماعی نامناسب - این دو مشخصه احتمالاً از انهدام بخشهای شکمی لوبهای پیشانی در سطح زیرین مغز ناشی می‌شوند. همان طور که قبلاً شرح داده شده و در شکل ۴-۵۷ - شکل ۵-۵۷ نشان داده شده این ناحیه به عنوان بخشی از قشر ارتباطی لمبیک در نظر گرفته می‌شود نه قشر ارتباطی جلوی پیشانی. این ناحیه لمبیک به کنترل رفتار کمک می‌کند که به تفصیل در فصل ۵۸ شرح داده می‌شود.

ناتوانی در پیشرفت به سوی هدف یا به انجام رساندن افکار پشت سرهم - قبلاً در این فصل یاد گرفتیم که نواحی ارتباطی جلوی پیشانی دارای توانایی فراخواندن اطلاعات از نواحی گسترده مغز و سپس استفاده از آن در طرحهای فکری عمیقتر برای رسیدن به هدف هستند.

اگرچه افراد فاقد قشرهای جلوی پیشانی کماکان می‌توانند فکر کنند اما تکرر هماهنگ با توالی منطقی برای بیش از چند ثانیه یا حداکثر حدود یک دقیقه را نشان نمی‌دهند. یکی از نتایج این امر آن است که افراد فاقد قشرهای جلوی پیشانی به آسانی حواسشان از موضوع اصلی تفکر پرت می‌شود در حالی که افراد دارای قشرهای پیشانی عمل کننده بدون توجه به اعمالی که ممکن است حواس آنها را پرت کند می‌توانند خود را وادار سازند تا فکر خود را به مرحله تکمیل برسانند.

پروراندن افکار، پیش‌بینی و انجام اعمال فکری عالیتر بوسیله نواحی جلوی پیشانی - مفهوم یک حافظه فعال - عمل دیگری که توسط روانشناسان و متخصصین اعصاب به نواحی جلوی پیشانی نسبت داده شده پروراندن افکار است. این امر صرفاً به معنی افزایش عمق و انتزاع افکار مختلف است که از منابع متعدد اطلاعاتی روی هم گذاشته می‌شوند. تستهای روانشناسی نشان داده‌اند که حیوانات پست که نواحی جلوی پیشانی آنها برداشته شده است در صورتی که یک سری اطلاعات حسی به طور پشت سرهم به آنها عرضه شود نمی‌توانند این اطلاعات را حتی در حافظه موقتی خود نگاه دارند - احتمالاً به این علت که این حیوانات آن قدر به آسانی توجه‌شان منحرف می‌شود که نمی‌توانند افکار را برای مدت زمان کافی جهت انجام عمل ذخیره در مغز خود نگاه دارند.

این توانایی نواحی جلوی پیشانی برای نگاهداری تعداد زیادی از اطلاعات به طور همزمان و سپس فراخواندن این اطلاعات به طور آنی در صورت نیاز جهت افکار بعدی «حافظه فعال Working memory» نامیده می‌شود و به خوبی می‌تواند بسیاری از اعمال مغز را که مربوط به تکامل زیاد هوش هستند توجیه کند. در حقیقت، بررسیها نشان داده‌اند که نواحی جلوی پیشانی به قطعات جداگانه برای ذخیره انواع مختلف حافظه موقتی از قبیل یک ناحیه برای ذخیره شکل و فرم یک شیء یا یک قسمت بدن و ناحیه دیگر برای ذخیره حرکت تقسیم شده‌اند.

با ترکیب کردن تمام این قطعات موقتی حافظه فعال ما دارای تواناییهای زیر هستیم: (۱) پیش‌بینی، (۲) برنامه‌ریزی برای آینده، (۳) تأخیر در عمل در پاسخ به سیگنالهای حسی ورودی به طوری که اطلاعات حسی بتوانند مورد ارزیابی قرار گرفته و بهترین پاسخ ممکن را به دست دهند، (۴) در نظر گرفتن عواقب اعمال حرکتی حتی پیش از این که انجام شوند، (۵) حل کردن مسایل بفرنج ریاضی، قانونی یا فلسفی، (۶) ارتباط دادن تمام منابع اطلاعاتی به هم برای تشخیص بیماریهای نادر و (۷) کنترل کردن فعالیتهایمان بر طبق قوانین اخلاقی.

عمل مغز در برقراری ارتباط با سایر افراد - ورودی زبانی و خروجی زبانی

یکی از مهمترین اختلافات بین انسان و حیوانات پست سهولتی است که توسط آن انسانها می‌توانند با یکدیگر ارتباط Communication برقرار کنند. علاوه بر آن، چون تستهای نورولوژیک می‌توانند به آسانی توانایی شخص برای برقرار کردن ارتباط با دیگران را ارزیابی کنند ما اطلاع بیشتری در مورد سیستمهای حسی و حرکتی مربوط به برقراری ارتباط با دیگران در مقایسه با هر قسمت دیگری از اعمال قشری داریم. بنابراین، با کمک نقشه‌های تشریحی مسیرهای عصبی در

شکل ۸-۵۷ عمل قشر مغز در ایجاد ارتباط را مرور خواهیم کرد. از این موضوع انسان بلافاصله می‌تواند ببیند که چگونه اصول تجزیه و تحلیل حسی و کنترل حرکتی در مورد این هنر کاربرد دارند.

برقراری ارتباط با دیگران دارای دو جنبه است: اولاً، جنبه حسی (ورودی زبانی) با دخالت گوشها و چشمها و ثانیاً جنبه حرکتی (خروجی زبانی) با دخالت تولید اصوات و کنترل آن.

جنبه‌های حسی ارتباط

قبلاً در این فصل مشاهده شد که انهدام بخشهایی از نواحی ارتباطی شنوایی و بینایی قشر مغز می‌تواند موجب ناتوانی در درک کلمات گفته شده یا کلمات نوشته شده گردد. این اثرات به ترتیب آفازی گیرنده‌ای شنوایی و آفازی گیرنده‌ای بینایی یا به طور شایعتر کری کلمات و کوری کلمات (که دیس‌لکسی نیز نامیده می‌شود) نامیده می‌شوند.

آفازی ورنیکه و آفازی عمومی - عده‌ای از افراد توانایی درک کلمات گفته شده یا کلمات نوشته شده را دارند اما نمی‌توانند افکاری را که این کلمات بیان می‌کنند تفسیر و درک کنند. این حالت غالباً ناشی از آسیب یا انهدام ناحیه ورنیکه در بخش خلفی شکنج گیجگاهی فوقانی در نیمکره غالب است. بنابراین، این نوع آفازی، آفازی ورنیکه نامیده می‌شود.

هنگامی که ضایعه در ناحیه ورنیکه وسیع بوده و (۱) به طرف عقب در ناحیه شکنج زاویه‌ای، (۲) به طرف پایین به داخل نواحی تحتانی لوب گیجگاهی، و (۳) به طرف بالا به داخل لبه فوقانی شیار سیلیوس گسترش می‌یابد شخص ممکن است تقریباً تمام اعمال روانی و مغزی خود را برای درک زبان یا ارتباط از دست بدهد و بنابراین گفته می‌شود که دارای آفازی عمومی است.

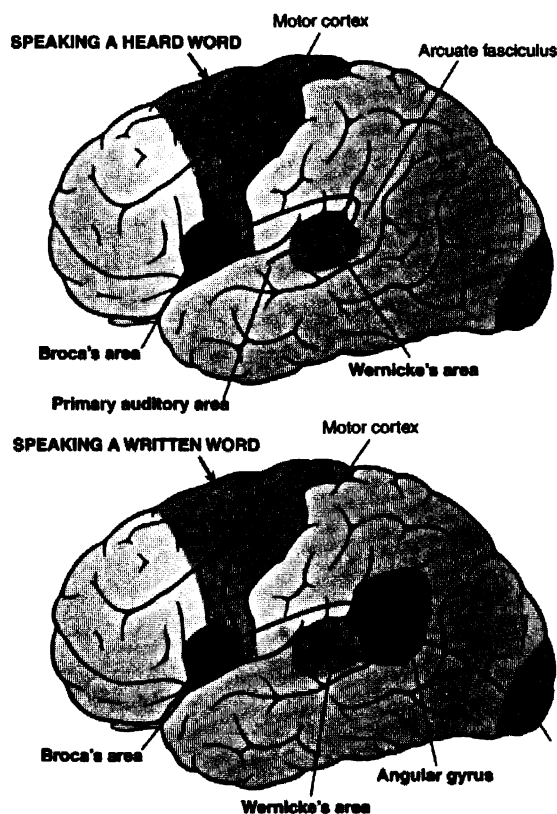
جنبه‌های حرکتی ارتباط

روند صحبت کردن با دخالت دو مرحله عمده اعمال مغز انجام می‌شود: (۱) تشکیل افکاری که باید بیان شوند و نیز انتخاب کلماتی که باید به کار روند در ذهن و (۲) کنترل حرکتی تولید اصوات و خود عمل تولید اصوات.

تشکیل افکار و حتی قسمت اعظم انتخاب کلمات یکی از اعمال نواحی ارتباطی حسی مغز است. در این جا نیز ناحیه ورنیکه در بخش خلفی شکنج گیجگاهی فوقانی است که بیشترین اهمیت را برای این توانایی دارد. لذا شخص مبتلا به آفازی ورنیکه یا آفازی عمومی از نظر افکاری که باید انتقال داده شوند ناتوان است. یا اگر ضایعه خفیفتر باشد شخص ممکن است قادر به تشکیل افکار باشد اما قادر نیست توالی مناسب کلمات را برای بیان افکار خود در کنار هم قرار دهد. شخص گاهی حتی از نظر بیان کلمات بسیار روان است اما این کلمات بسیار پراکنده و نامفهوم هستند.

فقدان ناحیه بروکا، آفازی حرکتی ایجاد می‌کند - گاهی شخص قادر است در مورد آن چه میل دارد بگوید تصمیم بگیرد اما نمی‌تواند سیستم صوتی خود را وادار کند که به جای اصوات نامفهوم کلماتی را بیان کند. این حالت موسوم به آفازی حرکتی بوده و بر اثر آسیب ناحیه تکلم بروکا به وجود می‌آید که در قسمت صورتی ناحیه پیش حرکتی و جلوی پیشانی قشر مغز واقع شده است. ناحیه بروکا همان طور که در شکل‌های ۵-۵۷ و ۸-۵۷ تصویر شده در حدود ۹۵ درصد مردم در نیمکره چپ قرار دارد. بنابراین، طرحهای حرکات ماهرانه برای کنترل حنجره، لبها، دهان، سیستم تنفسی و سایر عضلات فرعی تکلم همگی از این ناحیه شروع می‌شوند.

صحبت کردن - سرانجام به خود عمل صحبت کردن یا تکلم articulation می‌رسیم که به معنی حرکات عضلانی دهان، زبان، حنجره، تارهای صوتی و غیره است که مسؤول ایجاد صوت، زمانبندی، و تغییرات سریع در شدت‌های اصوات متوالی هستند. نواحی صورتی و حنجره‌ای قشر حرکتی، این عضلات را فعال می‌کنند و مخچه، عقده‌های قاعده‌ای و قشر حسی با استفاده فراوان از مکانیسمهای فیدبکی عقده‌های قاعده‌ای و مخچه‌ای که در فصل‌های ۵۵ و ۵۶ شرح داده شده‌اند به



شکل ۸ - ۵۷ - بالا - مسیرهای مغزی برای درک یک کلمه شنیده شده و سپس تکلم همان کلمه. پایین - مسیرهای مغزی برای درک یک کلمه نوشته شده و سپس تکلم همان کلمه.

کنترل توالیها و شدتهای انقباضات عضلانی کمک می‌کنند. انهدام هر یک از این نواحی می‌تواند موجب ناتوانی کامل یا نسبی در صحبت کردن به طور مفهوم گردد.

خلاصه - شکل ۸-۵۷ دو مسیر اصلی برای ارتباط را نشان می‌دهد. نیمه بالای شکل مسیری را نشان می‌دهد که در شنوایی و تکلم دخالت دارد. این توالی به قرار زیر است: (۱) دریافت سیگنالهای صوتی به رمز درآوردن کلمات در ناحیه شنوایی اولیه، (۲) تفسیر و درک کلمه در ناحیه ورنیکه، (۳) تصمیم‌گیری در همان ناحیه ورنیکه در مورد افکار و کلماتی که باید تکلم شوند، (۴) انتقال سیگنالها از ناحیه ورنیکه به ناحیه بروکا از طریق فاسیکولوس قوسی شکل، (۵) فعال شدن برنامه‌های حرکتی ماهرانه در ناحیه بروکا به منظور کنترل تشکیل کلمه و (۶) انتقال سیگنالهای مناسب به داخل قشر حرکتی جهت کنترل عضلات مسؤول تکلم.

نیمه پایین شکل ۸-۵۷ مراحل مشابه در هنگام خواندن و سپس تکلم در پاسخ به آن را نشان می‌دهد. ناحیه دریافتی اولیه برای کلمات، به جای ناحیه شنوایی اولیه در ناحیه بینایی اولیه قرار دارد. سپس اطلاعات مربوط به کلمه از مراحل اولیه تفسیر و درک در ناحیه شکنج زاویه‌ای گذشته و سرانجام در ناحیه ورنیکه به حداکثر درجه شناخت می‌رسد. از این جا به بعد، توالی اعمال نظیر تکلم در پاسخ به یک کلمه شنیده شده است.

عمل کورکالو و رابط قدامی در انتقال افکار، حافظه، یادگیری و سایر اطلاعات بین دو نیمکره مغزی

فیبرهای عصبی کورکالو یا جسم ثننی corpus callosum ارتباطات عصبی دوجانبه فراوان بین قسمت اعظم نواحی قشری دو نیمکره مغزی به استثنای بخشهای قدامی لوبهای گیجگاهی را تأمین می‌کنند. این نواحی گیجگاهی و بویژه آمیگدالها بوسیله فیبرهایی که از رابط قدامی عبور می‌کنند به یکدیگر متصل می‌شوند.

به علت تعداد فوق‌العاده زیاد فیبرهای عصبی در کورکالو ابتدا تصور می‌شد که این تشکیلات عظیم می‌بایستی عمل مهمی در ارتباط دادن فعالیت‌های دو نیمکره مغزی یکدیگر داشته باشند. اما با این وجود، هنگامی که کورکالو در حیوانات آزمایشگاهی منهدم می‌شد در ابتدا تشخیص نقایص عمل مغز مشکل بود. بنابراین، عمل کورکالو برای مدتهای مدیدی ناشناخته باقی مانده بود.

تجربیات روانشناسی با طرح مناسب، اعمال بسیار مهم کورکالو و رابط قدامی را نشان داده‌اند. این اعمال را می‌توان با شرح یکی از تجربیات به خوبی توجیه کرد. نخست در یک میمون کورکالو قطع شده و کیاسمای اپتیک به طور طولی به دو نیمه تقسیم می‌گردد به طوری که سیگنالهای هر چشم فقط بتوانند به نیمکره مغزی در طرف همان چشم بروند. سپس در حالی که چشم چپ میمون پوشانده شده به میمون تعلیم داده می‌شود که انواع مختلف اشیاء را با چشم راست خود تشخیص دهد. آن‌گاه چشم راست پوشانده شده و میمون از نظر این که چشم چپ آن می‌تواند همان اشیاء را تشخیص دهد یا نه مورد آزمایش قرار می‌گیرد. پاسخ این آزمایش این است که چشم چپ نمی‌تواند اشیاء را تشخیص دهد. حال با تکرار همین تجربه در میمون دیگری در حالی که کیاسمای اپتیک به دو نیمه شده اما کورکالو سالم است همیشه دیده می‌شود که شناخت بوسیله یک نیمکره مغزی موجب شناخت بوسیله نیمکره مقابل می‌گردد.

به این ترتیب یکی از اعمال کورکالو و رابط قدامی قرار دادن اطلاعات انبار شده در قشر یک نیمکره مغزی، در دسترس نواحی قشری نیمکره مقابل است. نمونه‌های مهم این قبیل همکاری بین دو نیمکره عبارتند از:

۱- قطع کورکالو انتقال اطلاعات از ناحیه ورنیکه نیمکره غالب به قشر حرکتی نیمکره مخالف مغز را بلوکه می‌کند. بنابراین، اعمال فکری ناحیه ورنیکه که در نیمکره چپ قرار گرفته است کنترل خود روی قشر حرکتی طرف راست و لذا روی اعمال حرکتی ارادی بازو و دست چپ را از دست می‌دهند با وجودی که حرکات عادی ناخودآگاه دست و بازوی چپ طبیعی هستند.

۲- قطع کورکالو از انتقال اطلاعات پیکری و بینایی از نیمکره راست به ناحیه ورنیکه نیمکره چپ غالب جلوگیری می‌کند. بنابراین، اطلاعات پیکری و بینایی از نیمه چپ بدن غالباً نمی‌توانند به ناحیه تفسیری عمومی مغز برسند و بنابراین نمی‌توانند برای تصمیم‌گیری مورد استفاده قرار گیرند.

۳- سرانجام، افرادی که کورکالوی آنها کاملاً قطع شده دو بخش کاملاً جداگانه خودآگاه مغز دارند. به عنوان مثال، در یک پسر نوجوان که کورکالوی او قطع شده بود، فقط نیمه چپ مغز او می‌توانست هم کلمات نوشته شده و هم کلمات گفته شده را درک کند زیرا نیمه چپ، نیمکره غالب بود. برعکس، طرف راست مغز می‌توانست کلمه نوشته شده اما نه کلمات گفته شده را درک کند. علاوه بر آن، قشر راست می‌توانست یک پاسخ حرکتی نسبت به کلمه نوشته شده بروز دهد بدون این که طرف چپ مغز هرگز بداند که چرا چنین پاسخی انجام شده است.

هنگامی که یک پاسخ هیجانی در طرف راست مغز بروز می‌کند این اثر کاملاً متفاوت بود: در این مورد یک پاسخ هیجانی زیر خودآگاه در طرف چپ مغز نیز انجام می‌شد. علت بروز این پاسخ بدون شک آن بود که نواحی مربوط به هیجانات دوطرف مغز واقع در قشر گیجگاهی قدامی و نواحی مجاور آن که کماکان از طریق فیبرهای رابط قدامی قطع نشده بود با یکدیگر در ارتباط بودند. به عنوان مثال، هنگامی که دستور «مرا بز» برای او نوشته می‌شد به طوری که فقط نیمه راست مغز او این کلمه را می‌دید نوجوان بلافاصله و با هیجان زیاد پاسخ می‌داد «به هیچ وجه». این پاسخ نیاز به عمل طبیعی

ناحیه ورنیکه و نواحی حرکتی تکلم در نیمکره چپ داشت زیرا این نواحی سمت چپ برای تکلم کلمات «به هیچ وجه» ضروری بودند. اما هنگامی که از او پرسیده می شد که چرا این پاسخ را داده است نمی توانست عمل خود را توجیه کند. به این ترتیب، دو نیمه مغز دارای تواناییهای مستقلی از نظر خودآگاهی، انبار کردن خاطره ها، ارتباط و کنترل فعالیتهای حرکتی هستند. کورکالو برای این که دوطرف با یکدیگر در سطح زیر خودآگاهی همکاری کنند مورد نیاز است و رابط قدامی نقش اضافی مهمی در یکدست کردن پاسخهای هیجانی دوطرف مغز بازی می کند.

افکار، خودآگاهی و حافظه

مشکلاتی مسئله در هنگام بحث در مورد خودآگاهی، افکار، حافظه و یادگیری آن است که ما اطلاعی از مکانیسمهای عصبی فکر نداریم و اطلاع کمی درباره مکانیسمهای حافظه داریم. ما می دانیم که انهدام قسمتهای بزرگی از قشر مغز مانع از این نمی شود که شخص فاقد فکر باشد اما مسلماً عمق افکار و نیز میزان آگاهی او از محیط را کاهش می دهد. هر فکر به طور تقریباً یقین سیگنالهای همزمانی در قسمتهای زیادی از قشر مغز، تالاموس، سیستم لمبیک و تشکیلات مشبک تنه مغزی را شامل می شود. بعضی افکار خام احتمالاً بستگی تقریباً کامل به مراکز پایین دارند. فکر درد نمونه خوبی است زیرا تحریک الکتریکی قشر مغز انسان به ندرت موجب احساسی بیش از خفیفترین درجه درد می شود در حالی که تحریک بعضی از نواحی هیپوتالاموس، آمیگدال و مزانسفال می تواند موجب درد شدید و زجرآور گردد. برعکس، یک نوع طرح تفکر که به طور عمده نیاز به قشر مغز دارد تفکر بینایی است زیرا فقدان قشر بینایی موجب ناتوانی کامل برای درک اشکال بینایی یا رنگ می شود.

بنابراین می توان یک تعریف موقتی از یک فکر را برحسب فعالیت عصبی به شرح زیر به دست داد: یک فکر ناشی از یک طرح تحریک قسمتهای متعددی از سیستم عصبی به طور همزمان و با یک توالی مشخص است که مهمتر از همه قشر مغز، تالاموس، سیستم لمبیک و تشکیلات مشبک فوقانی تنه مغزی را شامل می شود. معتقدند که نواحی تحریک شده سیستم لمبیک، تالاموس و تشکیلات مشبک ماهیت عمومی فکر را تعیین کرده و به آن کیفیاتی از قبیل خوشایندی، ناخوشایندی، درد، آرامش، احساسهای خام، لوکالیزاسیون در قسمتهای بزرگی از بدن و سایر مشخصات عمومی می بخشد. اما باید دانست که، نواحی اختصاصی تحریک شده قشر مغز مشخصات دقیق فکر از قبیل (۱) لوکالیزه کردن اختصاصی احساسها در نقاط معین بدن و یا تعیین محل دقیق اشیاء در میدان بینایی، (۲) احساس بافت ابریشم، (۳) شناختن بینایی طرح شکل مربع مستطیلی یک دیوار بتونی و (۴) سایر مشخصات انفرادی دیگر را که در آگاهی کلی در یک لحظه خاص دخالت دارند تعیین می کنند. خودآگاهی را شاید بتوان به صورت با اطلاع بودن مداوم ما از محیط اطرافمان یا افکار متوالیمان تعریف کرد.

حافظه - نقش تسهیل سیناپسی و مهار سیناپسی

حافظه ها توسط تغییر دادن حساسیت پایه انتقال سیناپسی بین نورونها نتیجه فعالیت عصبی قبلی ایجاد می شوند. مسیرهای تسهیل شده جدید موسوم به رگه های حافظه memory traces هستند و به این علت اهمیت دارند که همین که برقرار شدند می توانند توسط روان فکر کننده فعال شده و خاطره ها را مجدداً تولید کنند.

تجربیات در حیوانات پست نشان داده اند که رگه های حافظه می توانند در تمامی سطوح سیستم عصبی به وجود آیند. حتی رفلکسهای نخاعی می توانند لاقل به طور مختصر در پاسخ به فعال شدن تکراری نخاع تغییر کنند و این تغییرات رفلکسها بخشی از روند حافظه به شمار می روند. همچنین بعضی از حافظه های درازمدت از تغییر هدایت سیناپسی در مراکز پایینتر مغز ناشی می شوند. اما قسمت اعظم حافظه ها که ما به روندهای عقلانی و هوشی ارتباط می دهیم بر اساس رگه های حافظه در قشر مغز به وجود می آیند.

حافظه مثبت و منفی - حساس شدن یا عادت کردن انتقال سیناپسی - اگرچه ما غالباً فکر می‌کنیم که حافظه‌ها خاطرات مثبت افکار یا تجربیات گذشته است اما احتمالاً سهم بیشتر حافظه‌های ما حافظه‌های منفی هستند نه حافظه‌های مثبت به این معنی که مغز ما در معرض سیلی از اطلاعات حسی از تمام حواس ما قرار دارد. اگر مغز ما کوشش می‌کرد که تمام این اطلاعات را به خاطر بسپارد از ظرفیت حافظه‌ای مغز در ظرف چند دقیقه تجاوز می‌کرد. خوشبختانه، مغز دارای توانایی ویژه‌ای برای یادگیری این موضوع است که اطلاعاتی را که بی‌اهمیت هستند و نتیجه‌ای ندارند نادیده بگیرد. این امر از مهار مسیرهای سیناپسی برای این نوع اطلاعات ناشی می‌شود و اثر حاصله موسوم به عادت habituation است. عادت نوعی حافظه منفی است.

برعکس، برای آن انواع اطلاعات ورودی که نتایج مهمی به بار می‌آورند از قبیل درد یا احساس خوشایندی، مغز دارای توانایی اوتوماتیک متفاوتی برای تشدید و ذخیره رگه‌های حافظه است. این یک نوع حافظه مثبت است و از تسهیل مسیرهای سیناپسی ناشی می‌شود و این روند موسوم به حساس شدن حافظه است. بعداً شرح خواهیم داد که نواحی ویژه‌ای در نواحی قاعده‌ای سیستم لمبیک مغز قرار دارند که تعیین می‌کنند که اطلاعات مهم هستند یا مهم نیستند و به طور ناخودآگاه تصمیم می‌گیرند که اطلاعات را به صورت یک رگه حساس شده حافظه ذخیره کنند یا آن را حذف کنند.

تقسیم‌بندی حافظه‌ها - ما همگی می‌دانیم که بعضی از حافظه‌ها فقط چند ثانیه و حافظه‌های دیگر برای ساعتها، روزها، ماه‌ها یا سالها باقی می‌مانند. برای بحث در مورد این حافظه‌های تقسیم‌بندی متداول از حافظه‌ها را مورد استفاده قرار می‌دهیم که حافظه را به انواع زیر تقسیم می‌کند: (۱) حافظه کوتاه مدت که شامل حافظه‌هایی است که برای چند ثانیه یا حداکثر چند دقیقه باقی می‌مانند مگر این که به حافظه‌های درازمدت‌تر تبدیل شوند، (۲) حافظه‌های درازمدت بینابینی که برای چند روز تا چند هفته باقی می‌مانند اما سپس از بین می‌روند و (۳) حافظه درازمدت که همین که ذخیره شد می‌تواند برای سالهای بعد یا حتی تا آخر عمر به یاد آورده شود.

علاوه بر این تقسیم‌بندی عمومی از حافظه‌ها، ما قبلاً نوع دیگری از حافظه (در ارتباط با لوبهای جلوی پیشانی) را موسوم به حافظه کاری شرح دادیم که به طور عمده شامل حافظه کوتاه مدت است که در جریان سیر استدلال فکری مورد استفاده قرار می‌گیرد اما به تدریج که هر مرحله از مسئله حل می‌شود خاتمه می‌یابد.

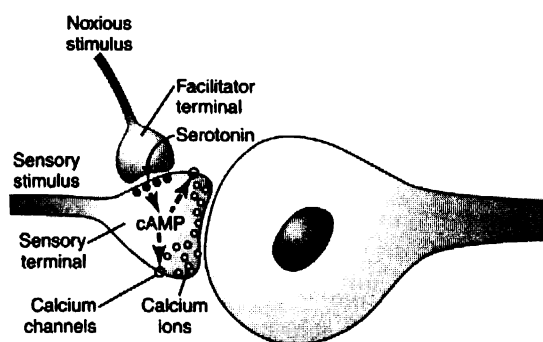
حافظه‌ها بکرات بر طبق نوع اطلاعاتی که ذخیره می‌شود تقسیم‌بندی می‌گردند. یکی از این تقسیم‌بندیها حافظه را به انواع حافظه اخباری declarative و حافظه مهارتها skill به شرح زیر تقسیم می‌کند:

۱- حافظه اخباری در اصل به معنی حافظه جزئیات مختلف یک فکر جامع از قبیل حافظه یک تجربه مهم است که (۱) حافظه محیط اطراف، (۲) حافظه روابط زمانی، (۳) حافظه علل تجربه، (۴) حافظه معنای تجربه، و (۵) حافظه نتیجه‌گیریهای شخصی که در ذهن شخص باقی مانده بودند را شامل می‌شود.

۲- حافظه مهارتها بکرات با فعالیتهای حرکتی بدن شخص همراه است از قبیل تمام مهارتهایی که برای زدن یک توپ تنیس ایجاد شده است شامل حافظه‌های اوتوماتیک برای (۱) دیدن توپ، (۲) محاسبه رابطه و سرعت توپ نسبت به راکت، و (۳) نتیجه‌گیری سریع جهت حرکات بدن، بازوها، و راکت مورد نیاز برای زدن ضربه به توپ به نحو مطلوب - تمام این اعمال به طور آنی برپایه یادگیری قبلی بازی تنیس فعال می‌شوند - و سپس رفتن به ضربه بعدی بازی در حالی که جزئیات ضربه قبلی فراموش می‌گردند.

حافظه کوتاه مدت

نمونه حافظه کوتاه مدت، به یادداشتن ۷ تا ۱۰ رقم در یک شماره تلفن (یا ۷ تا ۱۰ حقیقت انفرادی دیگر) در یک زمان هر بار برای چند ثانیه تا چند دقیقه است اما فقط تا زمانی باقی می‌ماند که شخص به فکرکردن درباره آن اعداد یا حقایق



شکل ۹ - ۵۷ - سیستم حافظه که در حلزون آپلیزیا کشف شده است.

ادامه می دهد.

فیزیولوژیستهای زیادی پیشنهاد کرده اند که این حافظه کوتاه مدت بر اثر فعالیت عصبی مداوم ناشی از سیگنالهای عصبی به وجود می آید که در یک رگه حافظه ای موقتی به دفعات در یک مدار از نورونهای انعکاسی سیر می کنند. اثبات این تئوری تاکنون ممکن نبوده است. توجیه ممکن دیگر برای حافظه کوتاه مدت تسهیل یا مهار پیش سیناپسی است. این حالت در سیناپسهایی به وجود می آید که روی ترمینالهای پیش سیناپسی بلافاصله قبل از این که این ترمینالها با نورون بعدی سیناپس ایجاد کنند قرار می گیرند. میانجیهای عصبی که در این قبیل سیناپسها ترشح می شوند بکرات موجب تسهیل یا مهار طولانی برای چند ثانیه تا حتی چندین دقیقه می شوند. مدارهایی از این نوع می توانند منجر به حافظه کوتاه مدت شوند.

حافظه درازمدت بینابینی

حافظه های درازمدت بینابینی می توانند برای چندین دقیقه یا حتی هفته ها باقی بمانند. این حافظه ها نیز در نهایت امر از بین می روند مگر این که رگه های حافظه به اندازه کافی فعال گردند تا دایمتر شوند که در این حال به عنوان حافظه های درازمدت تقسیم بندی می شوند. تجربیات در حیوانات ابتدایی نشان داده اند که حافظه های نوع درازمدت بینابینی می توانند از تغییرات شیمیایی یا فیزیکی موقتی یا هر دو یا در ترمینالهای پیش سیناپسی سیناپس یا در غشای پس سیناپسی سیناپس ناشی شوند و این تغییرات می توانند برای چند دقیقه تا چندین هفته باقی بمانند. این مکانیسمها آن قدر اهمیت دارند که نیاز به توصیف ویژه دارند.

حافظه بر پایه تغییرات شیمیایی در غشای ترمینال پیش سیناپسی یا در غشای نورون پس سیناپسی

شکل ۹-۵۷ مکانیسمی برای حافظه را نشان می دهد که بویژه توسط کاندل Kandel و همکارانش مورد بررسی قرار گرفته و می تواند موجب حافظه هایی شود که از چند دقیقه تا سه هفته در حلزون درشت آپلیزیا Aplysia باقی می ماند. در این شکل دو ترمینال پیش سیناپسی مجزا وجود دارند. یک ترمینال از یک نورون حسی ورودی اولیه بوده و روی سطح یک نورون که باید تحریک شود ختم می گردد. این ترمینال موسوم به ترمینال حسی است. ترمینال پیش سیناپسی دیگر روی سطح ترمینال حسی قرار می گیرد و ترمینال تسهیل کننده نامیده می شود. هنگامی که ترمینال حسی به طور مکرر اما بدون تحریک ترمینال تسهیل کننده تحریک می شود انتقال سیگنالها در ابتدا بسیار زیاد است اما شدت آن با تکرار تحریک کمتر و کمتر می شود تا این که انتقال تقریباً متوقف می گردد. این پدیده موسوم به عادت habituation است که قبلاً شرح داده شد.

این پدیده نوعی حافظه منفی است که موجب می شود مدار نورونی پاسخ خود را به وقایع تکراری که بی اهمیت هستند از دست بدهد.

برعکس، هرگاه یک استیمولوس آسیب رسان ترمینال تسهیل کننده را به طور همزمان با تحریک ترمینال حسی تحریک کند در این حال به جای این که سیگنال انتقال یافته به داخل نورون پس سیناپسی متدرجاً ضعیفتر شود سهولت انتقال بسیار قویتر شده و برای دقیقه ها، ساعتها، روزها یا با تمرین شدیدتر تا حدود ۳ هفته، حتی بدون تحریک بیشتر ترمینال تسهیل کننده، قوی باقی می ماند. به این ترتیب، استیمولوس آسیب رسان موجب می شود که مسیر حافظه برای روزها یا هفته ها بعد از آن تسهیل گردد. موضوع بویژه جالب آن که همین که عادت به وجود آمد این مسیر می تواند فقط با چند سیگنال آسیب رسان معدود به یک مسیر تسهیلی تبدیل شود.

مکانیسم مولکولی حافظه بینابینی

مکانیسم برای عادت - در سطح مولکولی، عادت در ترمینال حسی ناشی از بسته شدن پیشرونده کانالهای کلسیمی در غشای ترمینال پیش سیناپسی است اگرچه علت این بسته شدن کانالهای کلسیمی به طور کامل معلوم نیست. با این وجود، هنگامی که پتانسیلهای عمل به وجود می آیند مقادیر بسیار کمتری از حد طبیعی یونهای کلسیم به داخل ترمینال عادت کرده انتشار می یابند و لذا ماده میانجی بسیار کمتری از ترمینال حسی آزاد می شود زیرا ورود یون کلسیم محرک اصلی برای آزاد شدن میانجی است (فصل ۴۵).

مکانیسم برای تسهیل - در مورد تسهیل معتقدند که لاقط بخشی از مکانیسم مولکولی به قرار زیر باشد:

۱- تحریک ترمینال تسهیل کننده در همان زمانی که نورون حسی تحریک می شود موجب آزاد شدن سروتونین در سیناپس تسهیل کننده روی سطح ترمینال پیش سیناپسی حسی می شود.

۲- سروتونین روی رسپتورهای سروتونینی در غشای ترمینال حسی عمل می کند و این رسپتورها آنزیم آدنیلات سیکلاز در داخل غشاء را فعال می کنند. فعال شدن این آنزیم موجب تشکیل آدنوزین مونوفسفات حلقوی در داخل ترمینال پیش سیناپسی حسی می گردد.

۳- آدنوزین مونوفسفات حلقوی یک پروتئین کیناز را فعال می کند که موجب فسفریلاسیون پروتئینی که بخشی از کانالهای پتاسیمی در غشای ترمینال حسی است می شود. این امر به نوبه خود کانالهای پتاسیمی را برای عبور یونهای پتاسیم مسدود می کند. انسداد کانالهای پتاسیمی می تواند برای چند دقیقه تا چندین هفته ادامه یابد.

۴- فقدان کنداکناس پتاسیم باعث بروز پتانسیل عمل بسیار طولانی در ترمینال پیش سیناپس می شود زیرا جریان یونهای پتاسیم به خارج از ترمینال برای بازگشت سریع پتانسیل عمل به حد استراحت ضروری است.

۵- پتانسیل عمل طولانی موجب فعال شدن طولانی منافذ کلسیمی می شود و به مقادیر عظیمی از یونهای کلسیم اجازه می دهد تا وارد ترمینال سیناپس حسی شوند. این یونهای کلسیم موجب افزایش شدید آزاد شدن ماده میانجی توسط سیناپس می شوند و بدینوسیله انتقال سیناپسی را به طور بارزی به نورون بعدی تسهیل می کنند.

به این ترتیب، اثر توأم تحریک کردن نورون تسهیل کننده در همان زمانی که نورون حسی تحریک می شود از یک راه بسیار غیرمستقیم موجب بروز یک افزایش طولانی در حساسیت تحریکی ترمینال پیش سیناپسی می شود و این امر رگه حافظه را برقرار می سازد. بررسیها در حلزون آپلیزیا توسط بیرن Byrne و همکاران نیز مکانیسم بازهم دیگری برای حافظه سلولی پیشنهاد کرده اند. بررسیهای آنها نشان داده اند که استیمولوسهای صادره از منابع جداگانه که روی یک نورون حسی واحد عمل می کنند می توانند در شرایط مناسب به جای غشای نورون پیش سیناپسی موجب تغییرات درازمدت در خواص غشای نورون پس سیناپسی شوند اما عملاً منجر به همان اثرات حافظه ای می شوند.

حافظه درازمدت

هیچ‌گونه مرز مشخص واقعی بین انواع طولانیتر حافظه درازمدت بینابینی و حافظه درازمدت حقیقی وجود ندارد. فرق آنها فقط از نظر درجه است. اما عموماً معتقدند که حافظه درازمدت از تغییرات ساختاری واقعی، به جای تغییرات شیمیایی در سیناپسها ناشی می‌شود که هدایت سیگنال را تشدید یا تضعیف می‌کنند. در این جا نیز تجربیاتی را که در حیوانات ابتدایی (که در آنها سیستم عصبی بسیار آسانتر قابل بررسی است) انجام شده و کمک عظیمی به درک مکانیسمهای ممکن حافظه درازمدت کرده‌اند به یاد می‌آوریم.

تغییرات ساختاری در جریان ایجاد حافظه درازمدت در سیناپسها به وجود می‌آیند

عکسهای میکروسکوپ الکترونی که از حیوانات بی‌مهره گرفته شده‌اند تغییرات ساختاری فیزیکی متعددی را در سیناپسهای متعدد در جریان ایجاد رگه‌های حافظه درازمدت نشان داده‌اند. اگر دارویی داده شود که سیستم DNA برای تکثیر پروتئینها در نورون پیش‌سیناپسی را بلوکه می‌کند این تغییرات ساختاری به وجود نخواهند آمد و رگه حافظه‌ای دائمی ایجاد نخواهد شد. بنابراین، به نظر می‌رسد که ایجاد حافظه درازمدت حقیقی بستگی به تجدید ساختار فیزیکی خود سیناپسها به روشی دارد که حساسیت آنها را برای انتقال دادن سیگنالهای عصبی تغییر می‌دهد.

مهمترین تغییرات فیزیکی که به وجود می‌آیند به قرار زیرند:

- ۱- افزایش در تعداد محلهای آزاد شدن وزیکولها برای ترشح ماده میانجی.
 - ۲- افزایش در تعداد وزیکولهای میانجی آزاد شده.
 - ۳- افزایش در تعداد ترمینالهای پیش‌سیناپسی.
 - ۴- تغییرات در ساختار خارهای دندردی که انتقال سیگنالهای قویتر را ممکن می‌سازند.
- به این ترتیب، توانایی ساختاری سیناپسها برای انتقال دادن سیگنالها در جریان برقراری رگه‌های حافظه درازمدت حقیقی از چندین راه افزایش می‌یابد.

تعداد نورونها و ارتباطات آنها در جریان مرحله یادگیری به طور قابل ملاحظه‌ای تغییر می‌کنند

در جریان چند هفته اول، چند ماه اول و شاید حتی حدود یک سال اول زندگی، قسمتهای متعددی از مغز تعداد بیش از حد زیادی نورون تولید می‌کنند و این نورونها شاخه‌های آکسونی منشعب شونده فراوانی از خود خارج می‌کنند تا با سایر نورونها ارتباط برقرار کنند. اگر آکسونهای جدید نتوانند با نورونها، سلولهای عضلانی یا سلولهای غده‌ای مناسب بعدی ارتباط پیدا کنند خود نورونهای جدید در ظرف چند هفته تحلیل می‌روند. به این ترتیب، تعداد ارتباطات توسط فاکتورهای رشد عصبی ویژه که به طور رتروگراد از نورونهای تحریک شده آزاد می‌شوند تعیین می‌گردند. علاوه بر آن، هنگامی که ارتباط ناکافی به وجود می‌آید، تمامی نورونی که شاخه‌های آکسونی را از خود خارج کرده است از بین خواهد رفت.

بنابراین، به زودی بعد از تولد، اصل «از آن استفاده کن یا آن را از دست بده» وجود دارد که حاکم بر تعداد نهایی نورونها و ارتباطات آنها در بخشهای مربوطه از سیستم عصبی انسان است. این یک نوع یادگیری است. به عنوان مثال، اگر دید یک چشم یک حیوان نوزاد برای چندین هفته بعد از تولد مسدود شود بسیاری از نورونها در راه‌های بینایی یک در میان قشر بینایی - یعنی آن عده از نورونهایی که به طور طبیعی با چشم بسته شده در ارتباط هستند - تحلیل رفته و آن چشم برای باقیمانده زندگی به طور نسبی یا کامل کور باقی خواهد ماند. تا سالهای اخیر عقیده بر این بود که یادگیری بسیار اندکی در انسانها یا حیوانات بالغ توسط تغییر تعداد نورونها در مدارهای حافظه به وجود می‌آید اما پژوهشهای اخیر پیشنهاد می‌کنند که حتی افراد بالغ از این مکانیسم لاقط تا حدودی استفاده می‌کنند.

تثبیت حافظه

برای این که حافظه کوتاه مدت به حافظه درازمدت تبدیل شود به طوری که بتوان آن را هفته‌ها یا سالها بعد به یاد آورد این حافظه باید تثبیت شود. یعنی اگر حافظه کوتاه مدت به طور مکرر فعال شود به ترتیبی موجب برقراری تغییرات شیمیایی، فیزیکی و تشریحی در سیناپسها خواهد شد که مسؤول نوع درازمدت حافظه هستند. این روند برای حداقل تثبیت ۵ تا ۱۰ دقیقه و برای تثبیت قوی، یک ساعت یا بیشتر زمان لازم دارد. به عنوان مثال، هرگاه یک تأثیر حسی قوی به مغز وارد شود اما به دنبال آن در ظرف حدود یک دقیقه با تحریک الکتریکی در مغز تشنج ایجاد شود آن تجربه حسی به یاد نخواهد ماند. به همین ترتیب، ضربات مغزی، ایجاد ناگهانی بیهوشی عمومی عمیق یا هر نوع اثر دیگری که به طور موقتی عمل دینامیک مغز را بلوکه می‌کند می‌تواند از تثبیت حافظه جلوگیری کند.

تثبیت *consolidation* و زمان لازم برای برقراری آن را می‌توان احتمالاً بوسیله پدیده تمرین و تکرار *rehearsal* حافظه اولیه به شرح زیر توجیه کرد:

تمرین و تکرار تبدیل حافظه کوتاه مدت به حافظه درازمدت را تشدید می‌کند - مطالعات روانشناسی نشان داده‌اند که تمرین و تکرار یک موضوع بارها و بارها در ذهن، میزان تبدیل حافظه کوتاه مدت به حافظه درازمدت را تسریع و تقویت می‌کند و بنابراین روند تثبیت را نیز تسریع و تقویت می‌کند. مغز دارای یک تمایل طبیعی برای تکرار اطلاعات تازه یافته و بویژه تکرار کردن اطلاعات تازه یافته‌ای است که توجه ذهن شخص را به خود جلب می‌کند. بنابراین، با گذشت زمان صفات مهم تجربیات حسی به طور پیشرونده‌ای بیشتر و بیشتر در انبارهای حافظه تثبیت می‌شوند. این موضوع توجیه می‌کند که چرا شخص می‌تواند مقادیر کوچک اطلاعات را که به طور عمقی مطالعه کرده بسیار بهتر از اطلاعات وسیعی که به طور سطحی مورد مطالعه قرار داده، به یاد بیاورد. این موضوع همچنین توجیه می‌کند که چرا یک شخص کاملاً بیدار بسیار بهتر از شخصی که در حال خستگی روانی است حافظه‌ها را تثبیت می‌کند.

حافظه‌های جدید در جریان تثبیت طبقه‌بندی می‌شوند - یکی از مهمترین صفات تثبیت آن است که حافظه‌ها به صورت دستجات مختلف اطلاعات طبقه‌بندی و مرتب می‌شوند. در جریان این روند، اطلاعات مشابه از حجره‌های انبار حافظه فرا خوانده شده و برای کمک به پردازش اطلاعات جدید مورد استفاده قرار می‌گیرند. اطلاعات جدید و قدیم از نظر تشابهات و اختلافات مقایسه می‌شوند و بخشی از روند ذخیره، انبار کردن اطلاعات درباره این تشابهات و اختلافات است نه انبار کردن اطلاعات پردازش نشده. به این ترتیب، در جریان تثبیت، حافظه‌های جدید بدون نظم و ترتیب در مغز انبار نمی‌شوند بلکه در ارتباط مستقیم با سایر حافظه‌هایی که از همان نوع هستند انبار می‌گردند. این امر برای قادر کردن شخص جهت جستجوی انبار حافظه در زمانهای بعد و پیدا کردن اطلاعات مورد نیاز، ضروری است.

نقش قسمت‌های ویژه مغز در روند حافظه

نقش هیپوکامپ برای انبار کردن حافظه‌ها - فراموشی بعدی متعاقب ضایعات هیپوکامپ - هیپوکامپ داخلیترین بخش لوب گیجگاهی در جایی است که این لوب ابتدا در طرف داخل به سطح زیرین مغز و سپس به طرف بالا به سطح زیرین داخلی بطن جانبی تا می‌خورد. دو هیپوکامپ برای درمان صرع در معدودی از بیماران برداشتن شده‌اند. این عمل اثر شدیدی روی حافظه شخص برای اطلاعات انبار شده در مغز قبل از خارج کردن هیپوکامپها ندارد. اما بعد از خارج کردن آنها، این افراد از آن به بعد عملاً فاقد توانایی برای ذخیره انواع زبانی و علامتی حافظه‌ها (انواع اخباری حافظه) در حافظه درازمدت یا حتی در حافظه بینابینی که بیش از چند دقیقه طول بکشد هستند. لذا این افراد قادر به برقراری حافظه‌های درازمدت جدید برای آن دسته از انواع اطلاعاتی که پایه هوش را تشکیل می‌دهند نیستند. این حالت موسوم به فراموشی بعدی *anterograde amnesia* است.

اما چرا هیپوکامپها تا این حد در کمک کردن به مغز برای ذخیره حافظه‌های جدید اهمیت دارند؟ پاسخ احتمالی آن است که هیپوکامپها در میان مهمترین مسیرهای خروجی برای نواحی «پاداش» و «تنبیه» سیستم لمبیک قرار دارند که در فصل ۵۸ شرح داده خواهند شد. استیمولوسهای حسی یا فکری که موجب درد یا تنفر می‌شوند مراکز تنبیه را تحریک می‌کنند در حالی که استیمولوسهایی که موجب خوشایندی، شادی یا یک احساس پاداش می‌شوند مراکز پاداش را تحریک می‌کنند. تمام اینها روی هم تأمین کننده زمینه روحیه و تمایلات شخص هستند. در میان این تمایلات، تمایل مغز برای به یاد آوردن آن دسته از تجربیات و افکاری که خوشایند یا ناخوشایند هستند قرار دارد. هیپوکامپها بویژه و هسته‌های پشتی میانی تالاموس که یکی دیگر از تشکیلات لمبیک است تا حدود کمتری، اهمیت ثابت شده بویژه مهمی در تصمیم‌گیری در این مورد دارند که کدام یک از افکار ما بر اساس پاداش یا تنبیه اهمیت کافی دارند که لایق سپرده شدن به حافظه باشند.

فراموشی قبلی - ناتوانی در به یاد آوردن خاطره‌های گذشته - هنگامی که فراموشی قبلی ایجاد می‌شود درجه فراموشی برای وقایع اخیر بسیار بیشتر از وقایع مربوط به گذشته دور است. دلیل این اختلاف احتمالاً این است که حافظه‌های دور آن قدر به دفعات زیاد تمرین و تکرار شده‌اند که رگه‌های حافظه به طور عمقی نقش بسته‌اند و عناصر تشکیل دهنده این حافظه‌ها در نواحی وسیعی از مغز انبار شده‌اند.

در بعضی از افرادی که دچار ضایعات هیپوکامپ هستند درجه‌ای از فراموشی قبلی همراه با فراموشی بعدی که در بالا شرح داده شد وجود دارد که پیشنهاد کننده آن است که این دو نوع فراموشی لاقبل به طور نسبی با یکدیگر وابسته هستند و نیز این که ضایعات هیپوکامپ می‌توانند هر دو را ایجاد کنند. اما باید دانست آسیب بعضی نواحی تالاموسی می‌تواند بویژه منجر به فراموشی قبلی بدون فراموشی بعدی قابل ملاحظه گردد. یک توجیه احتمالی برای این موضوع این است که تالاموس ممکن است نقشی در کمک به شخص جهت «جستجوی» انبارهای محل ذخیره حافظه و به این ترتیب «خواندن» حافظه‌ها داشته باشد. یعنی روند حافظه نه فقط نیاز به انبار کردن خاطرات بلکه همچنین نیاز به توانایی برای جستجو و یافتن خاطرات در زمانهای بعدی دارد. عمل احتمالی تالاموس در این روند در فصل ۵۸ شرح داده خواهد شد.

هیپوکامپها در یادگیری رفلکسیو اهمیت ندارند - افراد دچار ضایعات هیپوکامپ معمولاً اشکالی در فراگیری مهارتهای جسمی که نیاز به ذکاوت از نوع گفتاری یا شناخت علائم ندارند پیدا نمی‌کنند. به عنوان مثال این افراد کماکان می‌توانند مهارتهای دستی و بدنی مورد نیاز برای بسیاری از انواع ورزشها را یاد بگیرند. این نوع یادگیری موسوم به یادگیری مهارتی یا رفلکسیو reflexive بوده و بستگی به تکرار فیزیکی اعمال مورد نیاز به دفعات زیاد دارد نه تمرین و تکرار سمبولیک در ذهن.

فصل ۵۸

مکانیسمهای رفتاری و هدفدار مغز سیستم لمبیک و هیپوتالاموس

کنترل رفتار یکی از اعمال تمامی سیستم عصبی است. حتی دوره بیداری و خواب که در فصل ۵۹ شرح داده خواهد شد یکی از مهمترین طرحهای رفتاری ما است.

در این فصل ما ابتدا با آن دسته از مکانیسمهایی سروکار خواهیم داشت که سطوح فعالیت در بخشهای مختلف مغز را کنترل می‌کنند. سپس پایه‌های اعمالی که ما را وادار به انجام رفتارهای هدفدار می‌کنند و بویژه کنترل هدفدار روند یادگیری و احساسهای خوشایندی و ناخوشایندی را مورد بحث قرار می‌دهیم. این اعمال سیستم عصبی به طور عمده توسط نواحی قاعده‌ای مغز انجام می‌شوند که روی هم به طور سستی سیستم لمبیک به معنی سیستم «مرزی» نامیده می‌شوند.

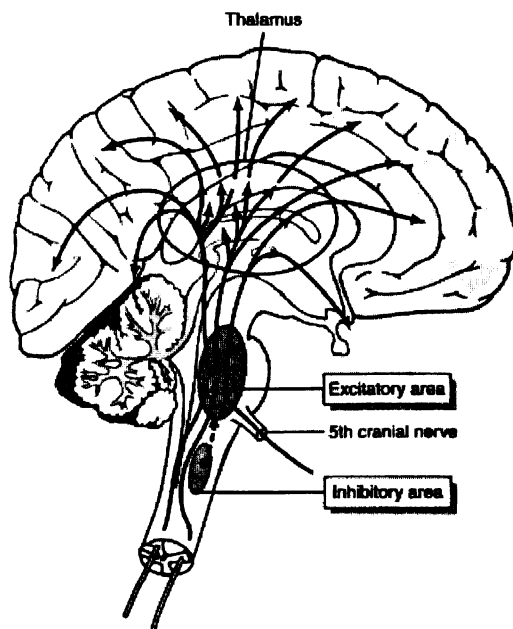
سیستمهای فعال‌کننده - وادارکننده مغز

در غیاب انتقال مداوم سیگنالهای عصبی از قسمتهای پایین مغز به داخل نیمکره‌های مغزی، نیمکره‌های مغزی به صورت بی‌فایده در می‌آیند. در واقع، فشرده شدن شدید تنه مغزی در محل اتصال مزانسفال به نیمکره‌های مغزی که غالباً از یک تومور پینتال ناشی می‌شود معمولاً موجب می‌شود که شخص به حال اغماء مداوم فرو رود که برای باقیمانده عمر شخص طول می‌کشد.

سیگنالهای عصبی در تنه مغزی بخش نیمکره‌های مغز را به دو روش تحریک می‌کنند: (۱) با تحریک مستقیم یک سطح زمینه فعالیت در نواحی وسیعی از مغز و (۲) با فعال کردن سیستمهای عصبی - هورمونی که مواد میانجی عصبی شبه هورمونی تسهیلی یا مهارتی اختصاصی را به داخل نواحی انتخابی مغز آزاد می‌کنند.

کنترل فعالیت نیمکره‌های مغزی توسط سیگنالهای تحریکی مداوم از تنه مغزی ناحیه تحریکی مشبکی تنه مغزی

شکل ۵۸-۱ یک سیستم عمومی برای کنترل کردن سطح فعالیت مغز را نشان می‌دهد. قسمت محرک مرکزی این سیستم یک ناحیه تحریکی است که در ماده مشبک پل مغزی و مزانسفال قرار دارد. این ناحیه همچنین به نام ناحیه تسهیلی بصل النخاعی - مشبکی خوانده می‌شود. این ناحیه در فصل ۵۵ نیز شرح داده شده زیرا این همان ناحیه مشبکی تنه مغزی است که سیگنالهای تسهیلی را در جهت رو به پایین به نخاع می‌فرستد تا تنوس را در عضلات ضد نیروی ثقل حفظ کرده و سطح فعالیت رفلکسهای نخاعی را نیز کنترل کند. علاوه بر این سیگنالهای رو به پایین، این ناحیه سیگنالهای بسیار فراوانی را نیز در جهت رو به بالا می‌فرستد. قسمت اعظم آنها ابتدا از تالاموس عبور می‌کنند و در آن جا یک دسته متفاوت از نورونها را تحریک می‌کنند که سیگنالهای عصبی را به تمام نواحی قشر مغز و نیز به نواحی متعدد زیر قشری می‌فرستند.



شکل ۱ - ۵۸ - سیستم تحریری -
فعال کننده مغز. یک ناحیه مهاري در
بصل النخاع نیز نشان داده شده که
می تواند سیستم فعال کننده را مهار یا
تضعیف کند.

سیگنالهایی که از تالاموس عبور می کنند بر دو نوعند. یک نوع از آنها پتانسیلهای عملی هستند که به طور سریع انتقال می یابند و نیمکره های مغزی را فقط برای چند میلی سکند تحریک می کنند. منشاء این پتانسیلهای عمل جسم سلولی نورونهای درشتی است که در سراسر ناحیه مشبکی تنه مغزی قرار گرفته اند. انتهای عصبی این نورونها ماده میانی عصبی استیل کولین را آزاد می کنند که به صورت یک عامل تحریری عمل کرده و قبل از این که منهدم شود فقط برای چند میلی سکند باقی می ماند.

نوع دوم سیگنال تحریری از تعداد زیاد نورونهای کوچک سرچشمه می گیرد که در سراسر ناحیه تحریکی مشبکی تنه مغزی پخش شده اند. قسمت اعظم آنها نیز به تالاموس می روند اما این بار از طریق فیبرهای کوچک با هدایت آهسته سیر می کنند و به طور عمده در هسته های داخل تیغه ای تالاموس و در هسته های مشبکی روی سطح تالاموس سیناپس می دهند. از این جا، فیبرهای کوچک دیگر در تمام نقاط قشر مغز توزیع می شوند. اثر تحریری ناشی از این سیستم از فیبرها می تواند به طور پیشرونده برای چندین ثانیه تا یک دقیقه یا بیشتر افزایش یابد که پیشنهاد کننده آن است که سیگنالهای آن بویژه برای کنترل سطح تحریک پذیری زمینه ای درازمدت مغز اهمیت دارند.

تحریک ناحیه تحریکی تنه مغزی بوسیله سیگنالهای حسی محیطی - سطح فعالیت ناحیه تحریکی تنه مغزی و لذا سطح فعالیت تمامی مغز تا حدود زیادی بوسیله تعداد و نوع سیگنالهای حسی تعیین می شود که از محیط وارد مغز می شوند. سیگنالهای درد، بویژه، فعالیت در این ناحیه تحریکی را افزایش می دهند و لذا مغز را به طور قوی تحریک کرده و در حالت توجه نگاه می دارند.

اهمیت سیگنالهای حسی در فعال کردن ناحیه تحریکی توسط اثر قطع تنه مغزی در بالای نقطه‌ای که در آن اعصاب زوج پنجم به طور دوطرفه وارد مغز می‌شوند نشان داده می‌شود. اینها بالاترین اعصابی هستند که تعداد قابل ملاحظه‌ای از سیگنالهای حسی پیکری را به داخل مغز انتقال می‌دهند. هنگامی که تمام این سیگنالهای حسی ورودی از بین می‌روند سطح فعالیت ناحیه تحریکی به طور ناگهانی کاهش می‌یابد و مغز به طور آنی به سوی حالت فعالیت شدیداً کاهش یافته پیش می‌رود و به یک حالت اغمای دائمی نزدیک می‌شود. هنگامی که تنه مغزی به طور عرضی در زیر محل ورود اعصاب پنجم قطع می‌شود قسمت زیادی از سیگنالهای حسی ورودی از نواحی صورتی و دهانی را باقی می‌گذارد و اغماء ایجاد نمی‌شود.

افزایش فعالیت ناحیه تحریکی تنه مغزی ناشی از سیگنالهای فیدبکی بازگشتی از نیمکره‌های مغزی -

نه فقط سیگنالهای تحریکی از ناحیه بصل النخاعی - مشبکی تنه مغزی به نیمکره‌های مغزی می‌روند بلکه سیگنالهای فیدبکی نیز از نیمکره‌های مغزی مجدداً به نواحی بصل النخاعی باز می‌گردند. بنابراین، هر بار که قشر مغز بوسیله روندهای فکر کردن یا روندهای حرکتی فعال می‌شود سیگنالها از قشر مغز مجدداً به نواحی تحریکی تنه مغزی فرستاده می‌شوند که به نوبه خود سیگنالهای تحریکی باز هم بیشتری به قشر مغز می‌فرستند. این امر به حفظ سطح تحریک قشر مغز یا حتی تشدید آن کمک می‌کند. این امر یک مکانیسم عمومی فیدبک مثبت است که به هر فعالیت آغاز شده در نیمکره مغزی اجازه می‌دهد تا فعالیت باز هم بیشتری ایجاد کند و به این ترتیب منجر به یک ذهن بیدار و آگاه گردد.

تالاموس یک مرکز توزیع است که فعالیت در نقاط اختصاصی قشر مغز را کنترل می‌کند - در فصل ۵۷

خاطر نشان شد و در شکل ۵۷-۲ نشان داده شد که تقریباً هر ناحیه‌ای از قشر مغز با ناحیه بسیار اختصاصی مربوط به خود در تالاموس ارتباط دارد. بنابراین، تحریک الکتریکی هر نقطه اختصاصی در تالاموس یک ناحیه کوچک اختصاصی از قشر مغز را فعال خواهد کرد. علاوه بر آن، سیگنالها به طور منظم بین تالاموس و قشر مغز رفت و آمد می‌کنند به این ترتیب که تالاموس قشر مغز را تحریک می‌کند و سپس قشر مغز از طریق فیبرهای بازگشتی مجدداً تالاموس را تحریک می‌کند. پیشنهاد شده که روند فکر کردن حافظه‌های درازمدت را توسط یک چنین حرکت نوسانی رفت و برگشتی سیگنالها برقرار می‌کند.

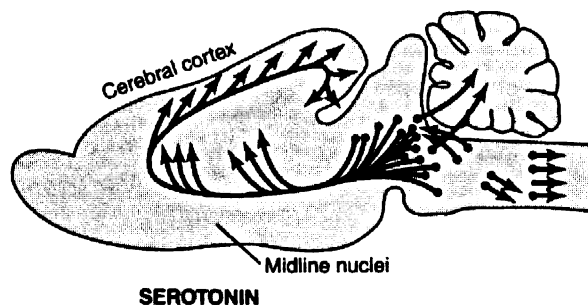
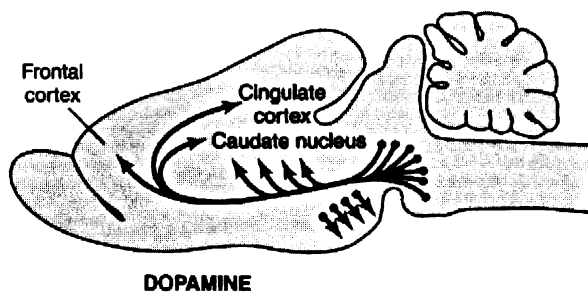
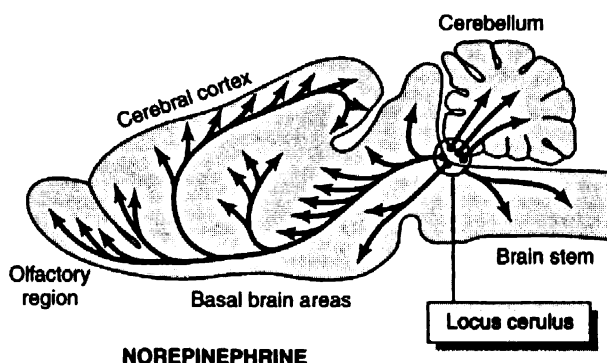
آیا تالاموس می‌تواند همچنین برای فراخواندن حافظه‌های اختصاصی از قشر مغز یا فعال کردن روندهای فکری اختصاصی عمل کند؟ تالاموس دارای مدار نوروئی مناسب برای انجام این کار هست، اما این مطلب هنوز به اثبات نرسیده است.

یک ناحیه مهاري مشبكي واقع در بخش تحتانی تنه مغزی

شکل ۵۸-۱ ناحیه باز هم دیگری را نیز نشان می‌دهد که در کنترل کردن فعالیت مغز اهمیت دارد. این ناحیه موسوم به ناحیه مهاري مشبكي بوده و در قسمت میانی و شکمی در بصل النخاع قرار گرفته است. در فصل ۵۵ دیدیم که این ناحیه می‌تواند ناحیه تسهیلی مشبكي قسمت فوقانی تنه مغزی را مهار کرده و به این وسیله فعالیت در بخشهای فوقانی مغز را نیز کاهش دهد. یکی از مکانیسمها برای این کار تحریک نورونهای سروتونرژیک است و این نورونها به نوبه خود هورمون عصبی مهاري سروتونین را در نقاط مهم اصلی در مغز آزاد می‌کنند. ما این موضوع را با تفصیل بیشتر بعداً شرح خواهیم داد.

کنترل نوروهورمونی فعالیت مغز

به غیر از کنترل مستقیم مغز توسط انتقال اختصاصی سیگنالهای عصبی از نواحی تحتانی مغز به نواحی قشری مغز، غالباً روش فیزیولوژیک باز هم دیگری برای کنترل فعالیت مغز مورد استفاده قرار می‌گیرد. این روش آزاد کردن عوامل میانجی عصبی هورمونی تحریکی یا مهاري به داخل توده مغز است. این هورمونهای عصبی غالباً برای دقیقه‌ها یا ساعتها باقی

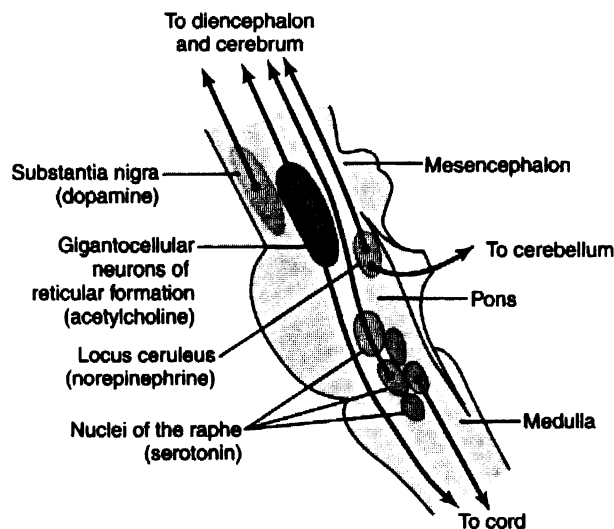


شکل ۲- ۵۸ - سه سیستم
نوروهورمونی که در مغز موش
صحرائی نقشه‌برداری شده‌اند: یک
سیستم نوراپینفرینی، یک سیستم
دوپامینی و یک سیستم سروتونینی.

می‌مانند و به این وسیله به جای فعال کردن یا مهار کردن آنی، دوره‌های طولانی از کنترل را به دست می‌دهند.

شکل ۲- ۵۸ سه تا از سیستم‌های نورهورمونی را که به تفصیل در مغز موش صحرائی نقشه‌برداری شده‌اند نشان می‌دهد: (۱) یک سیستم نوراپینفرینی، (۲) یک سیستم دوپامینی و (۳) یک سیستم سروتونینی. نوراپینفرین معمولاً به عنوان یک هورمون تحریکی عمل می‌کند در حالی که سروتونین معمولاً مهاری است و دوپامین در بعضی نواحی تحریکی و در نواحی دیگری مهاری است. همان طور که انتظار می‌رود، این سه سیستم مختلف اثرات متفاوتی روی سطح تحریک‌پذیری در نقاط مختلف مغز دارند. سیستم نوراپینفرینی تقریباً در تمام نواحی مغز گسترش می‌یابد. در حالی که سیستم‌های سروتونینی و دوپامینی بسیار بیشتر متوجه نواحی اختصاصیتر مغز هستند به این ترتیب که سیستم دوپامینی به طور عمده در داخل نواحی عقده‌های قاعده‌ای و سیستم سروتونینی بیشتر در داخل تشکیلات خط وسط عمل می‌کنند.

شکل ۳ - ۵۸ - مراکز متعدد در تنه مغزی که نورونهای آنها مواد میانجی مختلف را ترشح می‌کنند (که در پرانتز مشخص شده‌اند). این نورونها سیگنالهای کنترل کننده خود را در جهت رو به بالا به داخل دیانسفال و نیمکره‌های مغزی و در جهت رو به پایین به داخل نخاع می‌فرستند.



سیستمهای نوروهورمونی در مغز انسان - شکل ۳-۵۸ نواحی تنه مغزی انسان برای فعال کردن چهار سیستم نوروهورمونی مختلف را نشان می‌دهد که سه تا همانهایی هستند که قبلاً در مورد موش صحرایی شرح داده شدند و دیگری سیستم استیل کولینی است. بعضی از اعمال اختصاصی این سیستمها به قرار زیرند:

۱- لوکوس سرولتوس و سیستم نوراپینفرینی - لوکوس سرولتوس ناحیه کوچکی است که به طور دوطرفه و خلفی در محل اتصال پل مغزی و مزانسفال قرار گرفته است. فیبرهای عصبی از این ناحیه مشابه آن چه در بالای شکل ۲-۵۸ برای مغز موش صحرایی نشان داده شده، در سراسر مغز پخش می‌شوند و نوراپینفرین ترشح می‌کنند. نوراپینفرین به طور عمومی مغز را تحریک کرده و یک افزایش فعالیت ایجاد می‌کند. اما باید دانست که در چند ناحیه محدود مغز به علت وجود رستپورهای مهاری در بعضی از سیناپسهای نورونی اثرات مهاری دارد. در فصل ۵۹ خواهیم دید که این سیستم احتمالاً نقش مهمی در رؤیا دیدن بازی می‌کند و به این ترتیب منجر به نوعی خواب موسوم به خواب با حرکات سریع چشم می‌شود.

ماده سیاه و سیستم دوپامینی - ماده سیاه در فصل ۵۶ در رابطه با عقده‌های قاعده‌ای شرح داده شده است. ماده سیاه در طرف جلو در قسمت فوقانی مزانسفال قرار دارد و نورونهای آن انتهای عصبی را به طور عمده به هسته دم‌دار و پوتامن می‌فرستند و در آن جا دوپامین ترشح می‌کنند. نورونهای دیگری که در نواحی مجاور قرار گرفته‌اند نیز دوپامین ترشح می‌کنند اما این نورونها انتهای خود را به نواحی شکمیه مغز و بویژه به هیپوتالاموس و سیستم لمبیک می‌فرستند. معتقدند که دوپامین در عقده‌های قاعده‌ای به عنوان یک میانجی مهاری عمل می‌کند اما در بعضی از نواحی دیگر مغز احتمالاً تحریکی است. همچنین از فصل ۵۶ به یاد بیاورید که انهدام نورونهای دوپامینرژیک در ماده سیاه علت اصلی بیماری پارکینسون است.

۳- هسته‌های سجافی و سیستم سروتونینی - در خط وسط پل مغزی و بصل‌النخاع چندین هسته نازک موسوم به هسته‌های سجافی raphe قرار دارند. بسیاری از نورونهای موجود در این هسته‌ها سروتونین ترشح می‌کنند. این نورونها فیبرهایی را به دیانسفال و فیبرهای معدودی را به قشر مغز می‌فرستند و فیبرهایی نیز به طرف نخاع پایین می‌روند. سروتونین ترشح شده در انتهای فیبرهایی که به نخاع می‌روند قادر است درد را سرکوب کند که در فصل ۴۸ شرح داده شده است. سروتونین آزاد شده در دیانسفال و نیمکره‌های مغزی تقریباً به طور یقین یک نقش مهاری ضروری برای کمک به ایجاد

خواب طبیعی بازی می‌کند که در فصل ۵۹ شرح داده خواهد شد.

۴- نورونهای غول‌پیکر ناحیه تحریکی مشبکی و سیستم استیل کولینی - قبلاً نورونهای غول‌پیکر (سلولهای غول‌پیکر) را در ناحیه تحریکی مشبکی پل مغزی و مزانسفال شرح دادیم. فیبرهای این سلولهای درشت بلافاصله به دو شاخه تقسیم می‌شوند و یک شاخه در جهت رو به بالا به سطوح بالاتر مغز و شاخه دیگر در جهت رو به پایین از طریق راه‌های مشبکی - نخاعی به داخل نخاع سیر می‌کند. نوروهورمون ترشح شده در ترمینالهای این فیبرها استیل کولین است. استیل کولین در بیشتر جاها به عنوان یک میانجی عصبی تحریکی عمل می‌کند. فعال شدن این دسته از نورونهای استیل کولینی منجر به یک سیستم عصبی شدیداً بیدار و تحریک شده می‌گردد.

سایر میانجیهای عصبی و مواد نوروهورمونی ترشح شده در مغز - بدون این که عمل آنها را شرح دهیم در زیر فهرستی از مواد نوروهورمونی دیگر را که یا در سیناپسهای اختصاصی عمل می‌کنند یا با آزاد شدن به داخل مایعات مغز عمل می‌کنند می‌آوریم: انکفالینها، گاما-آمینوبوتیریک اسید، گلوتامات، وازوپرسین، هورمون محرک قشر فوق‌کلوی، هورمون محرک ملانوسیتی آلفا، نوروپیتید Y، اپینفرین، هیستامین، اندورفینها، آنژیوتانسین II و نوروتانسین. به این ترتیب سیستمهای نوروهورمونی متعددی در مغز وجود دارند که فعال شدن هر یک از آنها نقش خود را در کنترل یک کیفیت متفاوت از عمل مغز انجام می‌دهد.

سیستم لمبیک

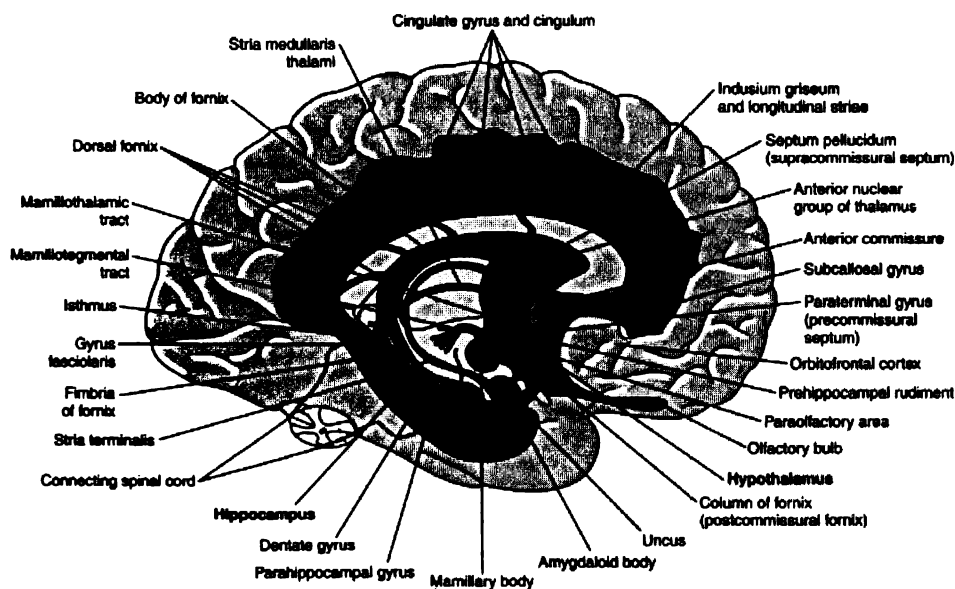
واژه لمبیک limbic به معنی مرز یا حاشیه است. در ابتدا واژه لمبیک برای توصیف تشکیلات حاشیه‌ای در اطراف نواحی قاعده‌ای نیمکره‌های مغزی به کار می‌رفت اما به تدریج که ما اطلاعات بیشتری در مورد اعمال سیستم لمبیک فرا گرفته‌ایم واژه سیستم لمبیک گسترش یافته و به معنی تمام مدارهای نورونی است که رفتار هیجانی و احساسی و اعمال هدف‌دار را کنترل می‌کنند.

بخش عمده‌ای از سیستم لمبیک هیپوتالاموس با ساختارهای وابسته به آن است. این نواحی علاوه بر نقشی که در کنترل رفتار دارند بسیاری از شرایط داخلی بدن از قبیل دمای بدن، اسمولالیت مایعات بدن، میل به خوردن و آشامیدن و وزن بدن را کنترل می‌کنند. این اعمال درونی روی هم موسوم به اعمال نباتی مغز بوده و کنترل آنها ارتباط نزدیکی با رفتار دارد.

تشریح عملی سیستم لمبیک - نقش کلیدی هیپوتالاموس

شکل ۴-۵۸ تشکیلات تشریحی سیستم لمبیک را تصویر کرده و نشان می‌دهد که آنها مجموعه‌ای از عناصر قاعده مغز هستند که با یکدیگر مربوط هستند. در وسط تمام این تشکیلات هیپوتالاموس فوق‌العاده کوچک قرار گرفته که از نقطه نظر فیزیولوژیک یکی از عناصر مرکزی و اصلی سیستم لمبیک به شمار می‌رود. شکل ۵-۵۸ به طور شماتیک این وضعیت کلیدی هیپوتالاموس را در سیستم لمبیک تصویر کرده و نشان می‌دهد که در اطراف آن سایر تشکیلات زیر قشری سیستم لمبیک شامل سبتوم، ناحیه ورای بویایی paraolfactory، هسته قدامی تالاموس، قسمتهایی از عقده‌های قاعده‌ای، هیپوکامپ و آمیگدالها قرار گرفته‌اند.

در اطراف نواحی لمبیک زیرقشری، قشر لمبیک قرار گرفته که از حلقه‌ای از قشر مغز در هر طرف مغز تشکیل شده که (۱) از ناحیه کاسه چشمی - پیشانی روی سطح شکمی لوبهای پیشانی شروع می‌شود، (۲) در جهت رو به بالا به داخل شکنج زیر ثقی می‌رسد، (۳) سپس از بالای کورکالو روی سطح میانی نیمکره مغزی به شکنج سنگولا گسترش می‌یابد و (۴) سرانجام از پشت کورکالو و در جهت رو به پایین روی سطح شکمی میانی لوب گیجگاهی به شکنج پاراهیپوکامپال و اونکوس uncus سیر می‌کند.



شکل ۴ - ۵۸ - تشریح سیستم لمبیک که بوسیله نواحی تیره در شکل نشان داده شده است.

به این ترتیب، روی سطوح میانی و شکمی هر نیمکره مغزی حلقه‌ای به طور عمده از قشر باستانی یا پالئوکورتکس *paleocortex* قرار گرفته که گروهی از تشکیلات عمقی را که ارتباط نزدیکی با رفتار کلی و با هیجانات دارند احاطه می‌کند. این حلقه قشر لمبیک به نوبه خود به عنوان یک اتصال ارتباطی و همکاری دوطرفه بین نئوکورتکس و تشکیلات لمبیک تحتانی عمل می‌کند.

بسیاری از اعمال رفتاری ناشی از هیپوتالاموس و سایر تشکیلات لمبیک از طریق هسته‌های مشبکی در تنه مغز و هسته‌های مربوط به آنها به انجام می‌رسند. در فصل ۵۵ و قبلاً در این فصل خاطرنشان شد که تحریک بخش تحریکی این تشکیلات مشبک می‌تواند موجب درجات بالایی از تحریک‌پذیری قشر مغز شده و نیز تحریک‌پذیری قسمت زیادی از سیناپسهای نخاعی را افزایش دهد. در فصل ۶۰ خواهیم دید که قسمت اعظم سیگنالهای هیپوتالاموس برای کنترل سیستم عصبی خودمختار نیز از طریق هسته‌های واقع در تنه مغزی انتقال می‌یابند.

یک راه مهم ارتباطی بین سیستم لمبیک و تنه مغزی دسته مغز قدامی میانی *medial forebrain bundle* است که از نواحی قشر تیغه‌ای *septal* و کاسه چشمی - پیشانی در جهت رو به پایین از طریق وسط هیپوتالاموس به تشکیلات مشبک تنه مغزی کشیده می‌شود. این دسته حامل فیبرهایی است که در هر دو جهت سیر می‌کنند و یک سیستم کابل ارتباطی را

تشکیل می‌دهند. راه دوم ارتباط از طریق مسیرهای کوتاه در میان تشکیلات مشبک تنه مغزی، تالاموس، هیپوتالاموس و قسمت اعظم مناطق مجزای دیگر در ناحیه قاعده مغز است.

هیپوتالاموس: یک قرارگاه عمده کنترل برای سیستم لمبیک

هیپوتالاموس با وجود جثه بسیار کوچکش که فقط چند سانتیمتر مکعب است دارای راه‌های ارتباطی دوطرفه با کلیه سطوح سیستم لمبیک است. هیپوتالاموس و تشکیلاتی که اتحاد نزدیکی با آن دارند به نوبه خود سیگنالهای خروجی را در سه جهت صادر می‌کنند: (۱) در جهت رو به پایین به تنه مغزی به طور عمده به داخل نواحی مشبک مزانسفال، پل مغزی و بصل النخاع و سپس از این نواحی به داخل اعصاب محیطی سیستم عصبی خودمختار، (۲) در جهت رو به بالا به سوی مناطق بالاتر متعددی از دیانسفال و نیمکره‌های مغزی بویژه تالاموس قدامی و قشر لمبیک و (۳) به انفاندیبولوم هیپوتالاموس برای کنترل کلی یا نسبی قسمت اعظم اعمال ترشحی غده هیپوفیز خلفی و غده هیپوفیز قدامی.

به این ترتیب، هیپوتالاموس که نمودار کمتر از یک درصد توده مغز است یکی از مهمترین مسیرهای کنترلی سیستم لمبیک به شمار می‌رود. هیپوتالاموس قسمت اعظم اعمال نباتی و آندوکرینی بدن و نیز جنبه‌های متعددی از رفتار هیجانی را کنترل می‌کند. ما ابتدا اعمال کنترل کننده نباتی و آندوکرینی هیپوتالاموس را شرح داده و سپس به اعمال رفتاری هیپوتالاموس باز می‌گردیم تا ببینیم کلیه این اعمال چگونه با هم عمل می‌کنند.

اعمال کنترل کننده نباتی و آندوکرینی هیپوتالاموس

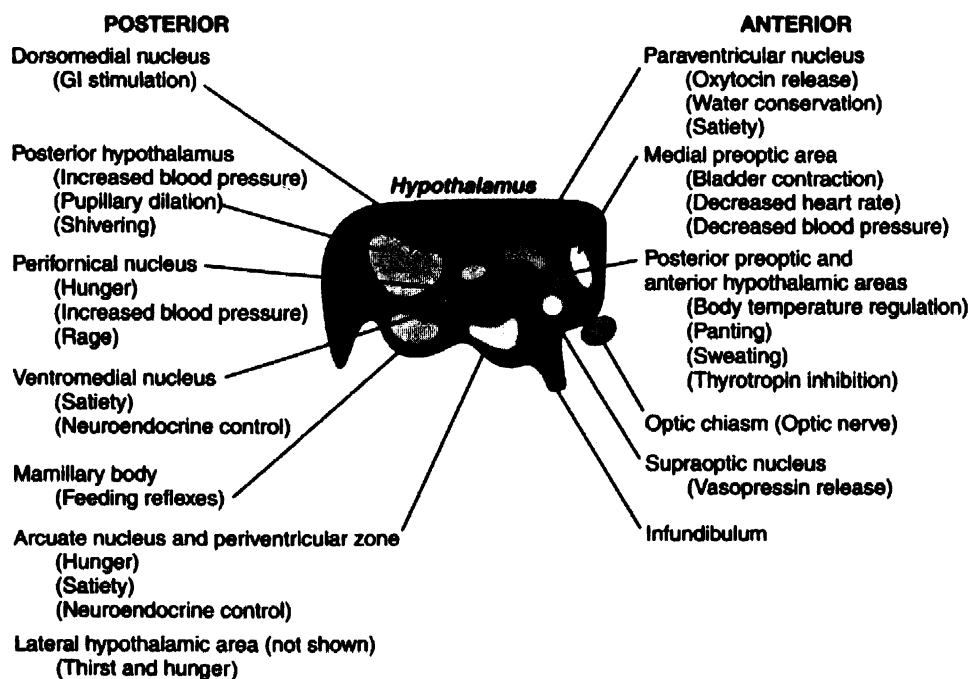
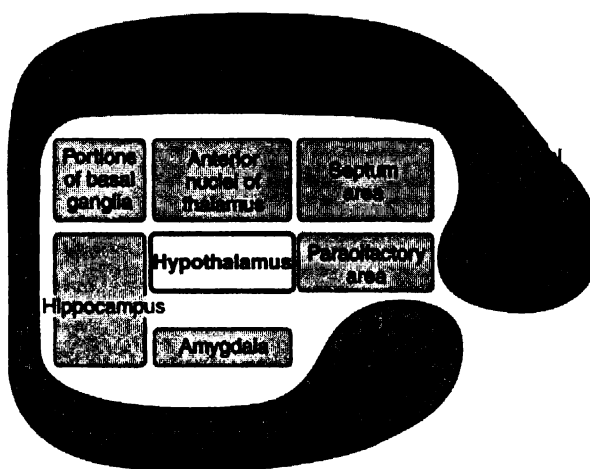
مکانیسمهای مختلف هیپوتالاموس برای کنترل کردن اعمال متعدد بدن آن قدر اهمیت دارند که در فصول متعددی از این کتاب شرح داده شده‌اند. به عنوان مثال، نقش هیپوتالاموس در کمک به تنظیم فشار شریانی در فصل ۱۸، تشنگی و حفظ آب در بدن در فصل ۲۹، تنظیم دما در فصل ۷۳ و کنترل آندوکرینی در فصل ۷۵ شرح داده شده است. اما برای نشان دادن سازمانبندی هیپوتالاموس به عنوان یک واحد عملی، در این جا اعمال نباتی و آندوکرینی مهم آن به اختصار شرح داده می‌شوند.

شکلهای ۵۸-۶ و ۵۸-۷ تصویر بزرگ شده‌ای از هیپوتالاموس را در مقاطع کورونال و سائیتال نشان می‌دهند که فقط نمودار ناحیه کوچکی در شکل ۵۸-۴ است. چند دقیقه صرف مطالعه این دیاگرامها و بویژه در شکل ۵۸-۶ صرف دیدن فعالیتهای متعددی کنید که با تحریک هسته‌های هیپوتالاموسی مربوطه، تحریک یا مهار می‌شوند. علاوه بر آن دسته از مراکزی که در شکل ۵۸-۶ تصویر شده‌اند یک ناحیه هیپوتالاموسی جانبی وسیع (که در شکل ۵۸-۷ نشان داده شده است) در هر طرف هیپوتالاموس وجود دارد. نواحی جانبی بویژه در کنترل تشنگی، گرسنگی و بسیاری از اعمال هیجانی اهمیت دارند.

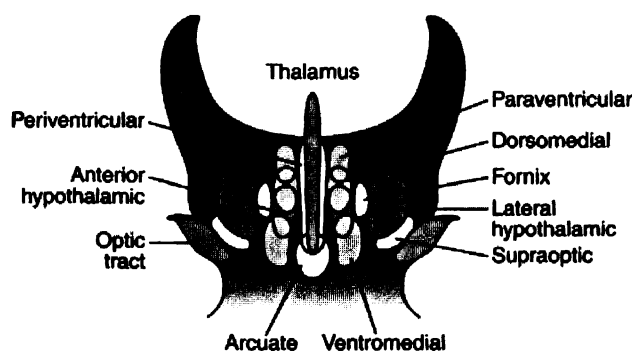
هنگام بررسی و مطالعه این دیاگرام باید جانب احتیاط را در مدنظر داشت زیرا محل مناطقی که موجب بروز فعالیتهای اختصاصی می‌شوند به همان دقتی که در شکلها نشان داده شده مشخص نیستند. همچنین معلوم نیست که اثراتی که در شکل مشاهده می‌شوند ناشی از فعال شدن هسته‌های کنترل کننده ویژه و یا ناشی از فعال شدن راه‌های عصبی هستند که به هسته‌های کنترل کننده واقع در محل دیگری می‌روند یا از این هسته‌ها منشأ می‌گیرند. با در نظر گرفتن این احتیاط، می‌توان توصیف عمومی زیر را از اعمال نباتی و کنترلی هیپوتالاموس به دست داد.

تنظیم قلبی عروقی - تحریک نواحی مختلفی در سراسر هیپوتالاموس می‌تواند موجب بروز هر نوع اثر عصبی شناخته شده در سیستم قلبی عروقی و از آن جمله افزایش فشار خون، کاهش فشار خون، افزایش تعداد ضربان قلب و کاهش تعداد ضربان قلب شود. به طور عموم، تحریک در هیپوتالاموس خلفی و جانبی، فشار شریانی و تعداد ضربان قلب را

شکل ۵ - ۵۸ - سیستم لمبیک، که
موقعیت کلیدی هیپوتالاموس را
نشان می‌دهد.



شکل ۶ - ۵۸ - مراکز کنترلی هیپوتالاموس (منظره ساژیتال).



شکل ۷ - ۵۸ - منظره کورونال
هیپوتالاموس که موقعیتهای میانی -
جانبی هسته‌های هیپوتالاموسی
مربوطه را نشان می‌دهد.

افزایش می‌دهد در حالی که تحریک در ناحیه جلوی بصری غالباً اثر مخالف داشته و موجب کاهش فشار خون و تعداد ضربان قلب می‌شود. این اثرات به طور عمده از طریق مراکز کنترل‌کننده قلبی - عروقی اختصاصی در ناحیه مشبک بصل النخاع و پل مغزی به انجام می‌رسند.

تنظیم دمای بدن - بخش قدامی هیپوتالاموس و بویژه ناحیه جلوی بصری با تنظیم دمای بدن سروکار دارد. افزایش دمای خونی که از این نواحی عبور می‌کند فعالیت نورونهای حساس به دما را افزایش می‌دهد در حالی که کاهش دمای خون موجب کاهش فعالیت این نورونها می‌شود. این نواحی نیز به نوبه خود مکانیسمهای افزایش یا کاهش دادن دمای بدن را که در فصل ۷۳ شرح داده شده کنترل می‌کنند.

تنظیم آب بدن - هیپوتالاموس آب بدن را از دو راه تنظیم می‌کند: (۱) بوسیله ایجاد احساس تشنگی که حیوان را وادار به نوشیدن آب می‌کند و (۲) بوسیله کنترل دفع آب از راه ادرار. ناحیه‌ای موسوم به مرکز تشنگی *thirst center* در هیپوتالاموس جانبی قرار گرفته است. هنگامی که الکترولیت‌های موجود در داخل نورونهای این مرکز یا سایر نواحی وابسته از هیپوتالاموس بیش از حد تغلیظ می‌شوند حیوان تمایل شدیدی به نوشیدن آب پیدا می‌کند و نزدیکترین منبع را جستجو کرده و به مقدار کافی آب می‌نوشد تا غلظت الکترولیتی مرکز تشنگی را به حد طبیعی بازگرداند.

کنترل دفع کلیوی آب به طور عمده به عهده هسته‌های فوق بصری *supraoptic* است. هنگامی که مایعات بدن بیش از حد تغلیظ می‌شوند نورونهای این ناحیه تحریک می‌شوند. فیبرهای عصبی این نورونها در جهت رو به پایین از طریق انفاندیبولوم هیپوتالاموس به داخل غده هیپوفیز خلفی سیر کرده و در آن جا انتهای عصبی هورمونی به نام هورمون ضدادراری (واژوپرسین) ترشح می‌کنند. آن گاه این هورمون جذب خون شده و روی لوله‌های جمع‌کننده کلیه‌ها عمل می‌کند و موجب بازجذب شدید آب می‌گردد و بدینوسیله دفع آب به داخل ادرار را کاهش می‌دهد اما اجازه می‌دهد که دفع الکترولیت‌ها ادامه یابد و بدینوسیله غلظت مایعات بدن را مجدداً به حد طبیعی باز می‌گرداند. این اعمال به تفصیل در فصل ۲۸ عرضه شده‌اند.

تنظیم قابلیت انقباض رحم و خروج شیر از پستان - تحریک هسته‌های پاراوانترکولر موجب ترشح هورمون اکسی‌توسین *oxytocin* از نورونهای این ناحیه می‌شود. اکسی‌توسین به نوبه خود موجب افزایش قابلیت انقباض رحم و همچنین انقباض سلولهای میواینتیلیالی می‌شود که اطراف آلوئولهای پستانها را احاطه می‌کنند. سپس انقباض سلولهای میواینتیلیال سبب می‌شود که آلوئولها شیر را از طریق نوک پستان به خارج تخلیه کنند.

اکسی‌توسین بویژه در پایان آبستنی به مقدار زیاد ترشح می‌شود و این ترشح به پیشبرد انقباضات زایمانی که نوزاد را

به بیرون می‌رانند کمک می‌کند. همچنین هنگامی که بچه پستان مادر را می‌مکد، یک سیگنال رفلکسی که از نوک پستان به هیپوتالاموس می‌رسد موجب آزاد شدن اکسی‌توسین می‌شود و آن‌گاه اکسی‌توسین عمل ضروری منقبض کردن مجاری پستان و بدینوسیله خروج شیر از طریق نوک پستان را انجام می‌دهد تا بچه بتواند خود را تغذیه کند. این اعمال در فصل ۸۲ شرح داده خواهند شد.

تنظیم لوله گوارش و تغذیه - تحریک چندین ناحیه از هیپوتالاموس موجب می‌شود که حیوان احساس گرسنگی شدید، اشتهای زیاد و تمایل شدید برای جستجوی غذا پیدا کند. ناحیه‌ای که بیش از همه با گرسنگی ارتباط دارد ناحیه هیپوتالاموس جانبی است. برعکس، آسیب این ناحیه در هر دو طرف هیپوتالاموس موجب می‌شود که حیوان میل خود را به غذا از دست بدهد و گاهی موجب بروز بی‌غذایی کشنده می‌شود، که در فصل ۷۱ شرح داده خواهد شد. مرکزی موسوم به مرکز سیری satiety center که با میل به غذا مخالفت می‌کند در هسته شکمی - میانی قرار گرفته است. هنگامی که این مرکز به طور الکتریکی تحریک می‌شود حیوانی که مشغول غذا خوردن است ناگهان از خوردن غذا باز می‌ایستد و بی‌تفاوتی کاملی نسبت به غذا نشان می‌دهد. در صورت انهدام دوطرفه این ناحیه، حیوان از غذا خوردن سیر نمی‌شود و مراکز هیپوتالاموسی گرسنگی حیوان فعالیت بیش از حد پیدا می‌کنند به طوری که حیوان اشتهای مفرطی پیدا می‌کند و این امر سرانجام منجر به چاقی مفرط می‌گردد. ناحیه دیگری از هیپوتالاموس که در کنترل کلی فعالیت لوله گوارش دخالت دارد اجسام پستانی هستند که لاقط به طور نسبی طرحهای بسیاری از رفلکسهای تغذیه‌ای از قبیل لیس زدن لبها و بلع را کنترل می‌کنند.

کنترل هیپوتالاموسی ترشح هورمونی آندوکرینی توسط غده هیپوفیز قدامی

تحریک بعضی از مناطق هیپوتالاموس موجب ترشح هورمونهای هیپوفیز قدامی می‌شود. این موضوع به تفصیل در فصل ۷۴ در مورد کنترل کلی غدد درون‌ریز شرح داده خواهد شد اما مکانیسمهای پایه به اختصار به قرار زیرند:

غده هیپوفیز قدامی جریان خون خود را به طور عمده از خونی دریافت می‌کند که ابتدا در قسمت تحتانی هیپوتالاموس و سپس به داخل سینوسهای هیپوفیز قدامی جریان می‌یابد. به تدریج که خون قبل از رسیدن به هیپوفیز قدامی از هیپوتالاموس عبور می‌کند هورمونهای آزاد کننده و هورمونهای مهار کننده توسط هسته‌های مختلف هیپوتالاموس به داخل خون ترشح می‌شوند. آن‌گاه این هورمونها از طریق خون به غده هیپوفیز قدامی حمل شده و در آن جا روی سلولهای غده‌ای عمل می‌کنند و آزاد شدن هورمونهای هیپوفیز قدامی را کنترل می‌کنند.

خلاصه - تعدادی از نواحی هیپوتالاموس اعمال نباتی و آندوکرینی ویژه‌ای را کنترل می‌کنند. حدود این نواحی هنوز به طور کامل مشخص نشده به طوری که اختصاص دادن نواحی مختلف برای اعمال هیپوتالاموسی مختلف که در بالا عرضه شد هنوز تا حدودی جنبه فرضی دارد.

اعمال رفتاری هیپوتالاموس و تشکیلات لمبیک وابسته

اثرات ناشی از تحریک - علاوه بر اعمال نباتی و آندوکرینی هیپوتالاموس، تحریک یا ضایعات هیپوتالاموس غالباً اثرات عمیقی روی رفتار هیجانی حیوانات و انسان دارند.

بعضی از اثرات رفتاری تحریک به قرار زیرند:

۱- تحریک هیپوتالاموس جانبی نه فقط همان طور که در بالا شرح داده شد موجب تشنگی و خوردن می‌شود بلکه همچنین سطح فعالیت عمومی حیوان را افزایش می‌دهد و گاهی همان طور که بعداً شرح داده خواهد شد منجر به خشم یا غیظ آشکار و ستیز می‌شود.

۲- تحریک هسته‌های شکمی - میانی و نواحی اطراف آنها به طور عمده موجب بروز اثراتی می‌شوند که مخالف اثرات ناشی از تحریک هیپوتالاموس جانبی هستند یعنی یک احساس سیری، کاهش غذا خوردن و آرامش ایجاد می‌کنند.

۳- تحریک منطقه نازکی از هسته‌های دور بطنی که بلافاصله در مجاورت بطن سوم قرار گرفته‌اند (یا تحریک ناحیه خاکستری مرکزی مزانسفال که در دنباله این بخش از هیپوتالاموس قرار دارد) معمولاً منجر به واکنشهای ترس و تنبیه می‌شود.

۴- میل جنسی را می‌توان از چندین ناحیه از هیپوتالاموس بویژه قدامیترین و خلفیترین بخشهای هیپوتالاموس تحریک کرد.

اثرات ناشی از ضایعات هیپوتالاموس - ضایعات هیپوتالاموس به طور عموم موجب بروز اثرات مخالف اثرات ناشی از تحریک می‌شوند. به عنوان مثال:

۱- ضایعات دوطرفه در هیپوتالاموس جانبی آشامیدن و خوردن را تقریباً به صفر کاهش می‌دهند و غالباً منجر به بی‌غذایی کشنده می‌گردند. این ضایعات همچنین موجب بی‌حرکتی و بی‌توجهی فوق‌العاده شدید حیوان همراه با از بین رفتن قسمت اعظم تمایلات آشکار معمولی آن می‌شوند.

۲- ضایعات دوطرفه نواحی شکمی - میانی هیپوتالاموس موجب بروز اثراتی می‌شوند که به طور عمده متضاد اثرات ناشی از ضایعات هیپوتالاموس جانبی هستند: آشامیدن و خوردن بیش از حد و همچنین فعالیت بیش از حد حیوان و غالباً وحشی‌گری مداوم همراه با حملات مکرر غیظ فوق‌العاده شدید بر اثر خفیفترین تحریک.

ضایعات یا تحریک سایر مناطق سیستم لمبیک بویژه آمیگدال، ناحیه سیتوم و نواحی مزانسفال غالباً موجب بروز اثراتی مشابه اثرات ایجاد شده توسط هیپوتالاموس می‌شوند. ما بعضی از این مناطق را بعداً با تفصیل بیشتر شرح خواهیم داد.

عمل «پاداش» و «تنبیه» سیستم لمبیک

از بحثهای بالا آشکار است که چندین ناحیه از تشکیلات سیستم لمبیک بویژه با ماهیت عاطفی احساسهای حسی یعنی با این موضوع که احساسها خوشایند یا ناراحت‌کننده هستند سروکار دارند. این جنبه‌های هیجانی یا عاطفی، همچنین پاداش و تنبیه یا رضایت و تفر نامیده می‌شوند. تحریک الکتریکی بعضی مناطق لمبیک حیوان را راضی می‌کند در حالی که تحریک الکتریکی مناطق دیگر موجب بروز وحشت، درد، ترس، دفاع، واکنشهای فرار و تمام عناصر دیگر تنبیه می‌شود. میزان تحریک این دو سیستم با پاسخهای متضاد تأثیر زیادی روی رفتار حیوان دارد.

مراکز پاداش

مطالعات تجربی در میمونها با استفاده از استیمولاتورهای الکتریکی جهت نقشه‌برداری از مراکز پاداش و تنبیه مغز انجام شده است. تکنیک مورد استفاده کاشتن الکترودها در نواحی مختلف مغز بوده است به طوری که حیوان بتواند این نواحی را با فشار دادن اهرم تحریک کند. هرگاه تحریک یک ناحیه مخصوص در حیوان احساس شادی و پاداش ایجاد کند در این حال حیوان مجدداً و مجدداً و گاهی صدها تا هزاران بار در ساعت اهرم را فشار خواهد داد. علاوه بر آن، هنگامی که غذای مطبوعی در اختیار حیوان قرار داده می‌شود تا بین خوردن این غذای مطبوع و فرصت تحریک مرکز پاداش یکی را انتخاب کند حیوان غالباً تحریک الکتریکی را انتخاب می‌کند.

با استفاده از این روش معلوم شده که مراکز عمده پاداش در طول مسیر دسته مغز میانی قدامی medial forebrain بویژه در هسته‌های جانبی و شکمی - میانی هیپوتالاموس واقع شده است. عجیب به نظر می‌رسد که هسته‌های جانبی

هیپوتالاموس در میان نواحی پاداشی باشند (در واقع این قسمت یکی از برقدرت‌ترین کلیه نواحی پاداشی است) زیرا تحریکات حتی شدیدتر در این ناحیه می‌توانند موجب بروز غیظ شوند. اما این موضوع در مورد نواحی زیادی صدق می‌کند به این معنی که تحریکات ضعیفتر یک احساس پاداش و تحریکات قویتر یک احساس تنبیه ایجاد می‌کنند. مراکز پاداشی ضعیفتر که شاید نسبت به مراکز اصلی در هیپوتالاموس جنبه ثانویه داشته باشند در سیتوم، آمیگدال، بعضی نواحی تالاموس و عقده‌های قاعده‌ای یافت می‌شوند که در جهت رو به پایین به داخل تگمنتوم قاعده‌ای مزانسفال گسترش می‌یابند.

مراکز تنبیه

دستگاه استیمولاتور که در بالا شرح داده شد را نیز می‌توان چنان تنظیم کرد که به استثنای هنگامی که اهرم فشار داده می‌شود تحریک مغز در تمامی اوقات ادامه یابد. در این مورد، هنگامی که الکتروود در یکی از نواحی پاداشی قرار داشته باشد حیوان اهرم را فشار نخواهد داد تا تحریک الکتریکی را قطع کند اما در صورتی که الکتروود در بعضی مناطق دیگر قرار گرفته باشد حیوان بلافاصله یاد می‌گیرد که تحریک را قطع کند. تحریک این نواحی موجب می‌شود که حیوان تمام علایم ناراحتی، ترس، وحشت، درد و تنبیه را نشان دهد.

با استفاده از این تکنیک برقدرت‌ترین نواحی برای تنبیه و تمایل به فرار در ناحیه خاکستری مرکزی اطراف قنات سیلویوس در مزانسفال یافت شده‌اند که به طرف بالا به داخل مناطق دور بطنی هیپوتالاموس و تالاموس گسترش می‌یابد. مراکز تنبیهی ضعیفتر در بعضی محله‌ها در آمیگدال و هیپوکامپ یافت می‌شوند. موضوع مخصوصاً جالب آن است که تحریک مراکز تنبیه می‌تواند بکرات مراکز پاداش و خوشی را به طور کامل مهار کند و این موضوع نشان می‌دهد که تنبیه و ترس می‌تواند برخوشی و پاداش غلبه کند.

طرح غیظ یا خشم - ارتباط آن با مراکز تنبیه

یک طرح هیجانی که مراکز تنبیه هیپوتالاموس و تشکیلات دیگر لمبیک در آن دخالت دارند و به خوبی نیز مشخص شده است طرح غیظ یا خشم rage به شرح زیر است.

تحریک شدید مراکز تنبیه مغز بویژه نواحی دور بطنی هیپوتالاموس و هیپوتالاموس جانبی سبب می‌شود که حیوان (۱) وضع دفاعی به خود بگیرد، (۲) جنگاله‌ایش را باز کند، (۳) دمش را بلند کند، (۴) صدای خشم‌آلودی از خود خارج کند، (۵) آب دهانش جاری شود، (۶) غرش کند، و (۷) موهایش سیخ، چشمانش کاملاً باز و مردمک چشمهایش گشاد گردد. علاوه بر آن، حتی خفیفترین تحریک نیز بلافاصله سبب بروز یک حمله وحشیانه می‌شود. این حالت تقریباً همان رفتاری است که از حیوانی که شدیداً تنبیه شده می‌توان انتظار داشت. این طرح رفتاری موسوم به خشم یا غیظ rage است. خوشبختانه، در حیوان طبیعی پدیده غیظ به طور عمده توسط فعالیت خنثی کننده هسته‌های شکمی - میانی هیپوتالاموس تحت کنترل درآورده می‌شود. علاوه بر آن، قسمتهایی از هیپوکامپ و بخشهای قدامی قشر لمبیک بویژه شکنج سنگولای قدامی و شکنج زیر ثننی به سرکوب پدیده غیظ کمک می‌کنند.

مطیع و رام بودن - هنگامی که مراکز پاداش تحریک می‌شوند طرحهای رفتاری هیجانی دقیقاً مخالفی به وجود می‌آیند: آرام شدن و رام بودن.

اهمیت پاداش و تنبیه در رفتار

تقریباً هر عملی که ما انجام می‌دهیم به ترتیبی با پاداش و تنبیه ارتباط دارد. هرگاه عملی که انجام می‌دهیم متضمن پاداشی باشد به انجام آن ادامه می‌دهیم و اگر متضمن تنبیه باشد از انجام آن خودداری می‌کنیم. بنابراین، مراکز پاداش و تنبیه

بدون شک یکی از مهمترین کنترل‌کننده‌های فعالیتهای بدنی ما، امیال ما، تفرهای ما و هدفهای ما را تشکیل می‌دهند. اثر داروهای آرام‌بخش بر مراکز پاداش و تنبیه - تجویز یک آرام‌بخش از قبیل کلرپرومازین معمولاً مراکز پاداش و تنبیه هر دو را مهار می‌کند و بدینوسیله واکنش‌پذیری عاطفی حیوان را شدیداً کاهش می‌دهد. بنابراین، تصور می‌شود که آرام‌بخشها در اختلالات روانی یا پس‌یکوزها با سرکوب بسیاری از نواحی رفتاری مهم هیپوتالاموس و مناطق وابسته آن از سیستم لمبیک عمل می‌کنند.

اهمیت پاداش و تنبیه در یادگیری و حافظه - عادت در مقابل تقویت

تجربیات حیوانی نشان داده‌اند که یک تجربه حسی که موجب پاداش یا تنبیه نشود به خاطر سپرده نمی‌شود. ثبت تغییرات الکتریکی نشان داده که انواع تازه و بدیع استیمولوسهای حسی همیشه نواحی وسیعی در قشر مغز را تحریک می‌کنند. اما تکرار استیمولوس به دفعات زیاد در صورتی که تجربه حسی موجب بروز احساس پاداش یا تنبیه نشود منجر به خاموشی تقریباً کامل پاسخ قشر مغز می‌گردد. به این معنی که حیوان نسبت به استیمولوس حسی عادت می‌کند و از آن به بعد این استیمولوس را نادیده می‌گیرد.

هرگاه استیمولوس به جای بی‌تفاوتی موجب پاداش یا تنبیه شود پاسخ قشر مغز در جریان تکرار استیمولوس به جای این که به تدریج خاموش شود به طور پیشرونده‌ای شدیدتر و شدیدتر می‌گردد و در این حال گفته می‌شود که پاسخ تقویت reinforced شده است. حیوان برای احساسهایی که پاداش‌آور یا تنبیه‌کننده هستند رگه‌های حافظه‌ای قوی تولید می‌کند اما برعکس، نسبت به استیمولوسهای حسی بی‌تفاوت عادت کامل پیدا می‌کند.

آشکار است که مراکز پاداش و تنبیه سیستم لمبیک نقش زیادی در انتخاب اطلاعاتی دارند که ما یاد می‌گیریم به این معنی که معمولاً بیش از ۹۹ درصد اطلاعات را به دور انداخته و کمتر از یک درصد آن را برای نگاهداری انتخاب می‌کنند.

اعمال اختصاصی سایر قسمتهای سیستم لمبیک

اعمال هیپوکامپ

هیپوکامپ hippocampus قسمت دراز شده قشر مغز است که به طرف داخل تا می‌خورد و سطح شکمی قسمت زیادی از داخل بطن جانبی را تشکیل می‌دهد. یک انتهای هیپوکامپ روی هسته‌های آمیگدالوئید قرار می‌گیرد و در طول لبه جانبی آن با شکنج پاراهیپوکامپ که قشر مغز روی سطح خارجی شکمی - میانی لوب گیجگاهی است جوش می‌خورد. هیپوکامپ (و تشکیلات مجاور آن از لوب گیجگاهی و لوب آهیانه‌ای که روی هم تشکیلات هیپوکامپی نامیده می‌شوند) ارتباطات متعدد اما به طور عمده غیرمستقیم با بخشهای زیادی از قشر مغز و نیز با تشکیلات پایه سیستم لمبیک یعنی آمیگدال، هیپوتالاموس، سبتوم و اجسام پستانی دارد. تقریباً هرگونه تجربه حسی سبب فعال شدن لااقل قسمتی از هیپوکامپ می‌گردد و هیپوکامپ نیز به نوبه خود سیگنالهای خروجی متعددی را بویژه از طریق فورنیکس که یک مسیر عمده ارتباطی است به تالاموس قدامی، هیپوتالاموس و سایر قسمتهای سیستم لمبیک توزیع می‌کند. به این ترتیب، هیپوکامپ یک مسیر اضافی است که از طریق آن سیگنالهای حسی ورودی می‌توانند منجر به واکنشهای رفتاری برای مقاصد متفاوت شوند. تحریک نواحی مختلف هیپوکامپ همانند سایر تشکیلات لمبیک می‌تواند منجر به تقریباً کلیه طرحهای رفتاری مختلف از قبیل لذت، غیظ، بی‌حرکتی و میل جنسی بیش از حد شود.

یک صفت دیگر هیپوکامپ آن است که می‌تواند هیپراکسیتهابل شود. به عنوان مثال، استیمولوسهای الکتریکی بسیار ضعیف می‌توانند موجب بروز حملات صرعی موضعی در خود نواحی هیپوکامپی شوند که برای چندین ثانیه بعد از ختم

تحریک ادامه می‌یابد که پیشنهاد می‌کند که هیپوکامپ شاید می‌تواند حتی در شرایط عمل طبیعی، سیگنالهای خروجی طولانی از خود صادر کند. در جریان حملات صرعی هیپوکامپی در انسان، شخص انواع اثرات پسیکوموتور شامل توهومات بویایی، بینایی، شنوایی، لمسی و سایر انواع توهومات را احساس می‌کند که با وجودی که شخص هوشیاری خود را از دست نداده و می‌داند که این توهومات غیرواقعی هستند نمی‌تواند این توهومات را سرکوب کند. احتمالاً یکی از دلایل این تحریک‌پذیری بیش از حد هیپوکامپ آن است که نوع قشر آن با سایر قسمت‌های نیمکره‌های مغز فرق دارد به این معنی که به جای شش لایه که در سایر نقاط یافت می‌شود دارای سه لایه سلولهای عصبی در پاره‌ای از نواحی خود است.

نقش هیپوکامپ در یادگیری

اثر حذف دو طرفه هیپوکامپها - ناتوانی در یادگیری - بخشهایی از هیپوکامپها برای درمان صرع در چند انسان با عمل جراحی به طور دو طرفه خارج شده‌اند. این افراد می‌توانند قسمت اعظم حافظه‌هایی را که قبلاً یاد گرفته بوده‌اند به طور رضایت‌بخشی به یاد بیاورند. اما عملاً نمی‌توانند اطلاعات تازه‌ای را که بر اساس علائم زبانی باشد یاد بگیرند. در واقع آنها نمی‌توانند حتی نام اشخاصی را که هر روز با آنها تماس دارند یاد بگیرند. با این وجود آنها می‌توانند برای حدود یک لحظه چیزهایی را که در جریان فعالیت آنها به وقوع می‌پیوندد به یاد بیاورند. به این ترتیب، این افراد قادر به داشتن حافظه کوتاه مدت برای چند ثانیه تا یک تا دو دقیقه هستند اگرچه توانایی آنها برای برقراری خاطرات درازمدت جدید که بیش از چند دقیقه ادامه یابد به طور کامل یا تقریباً کامل از بین می‌رود و این همان پدیده موسوم به فراموشی بعدی است که در فصل ۵۷ شرح داده شد.

عمل تثویک هیپوکامپ در یادگیری - هیپوکامپ به عنوان قسمتی از قشر بویایی به وجود آمده است. هیپوکامپ در پست‌ترین حیوانات در تعیین این که حیوان یک غذای مخصوص را بخورد، بوی یک شیء مخصوص پیشنهاد کننده احساس خطر باشد و یک بو از نظر جنسی تحریک کننده باشد، و به این ترتیب در اتخاذ تصمیماتی که اهمیت مرگ و زندگی دارند نقشهای اساسی بازی می‌کند. ظاهراً هیپوکامپ از همان ابتدای تکامل مغز به صورت مکانیسم نورونی حیاتی تصمیم‌گیری برای تعیین اهمیت و نوع اهمیت سیگنالهای حسی ورودی درآمد. همین که این توانایی تصمیم‌گیری برقرار شد ظاهراً باقیمانده مغز شروع به استفاده از آن برای همان عمل تصمیم‌گیری کرد. اگر هیپوکامپ بگوید که یک سیگنال نورونی اهمیت دارد آن سیگنال احتمال دارد که به خاطر سپرده شود.

به این ترتیب، شخص به سرعت به استیمولوسهای بی‌تفاوت عادت پیدا می‌کند اما هرگونه تجربه حسی را که موجب خوشی یا تنبیه می‌شود با دقت زیاد یاد می‌گیرد. این عمل با چه مکانیسمی ایجاد می‌شود؟ پیشنهاد شده که هیپوکامپ تأمین کننده محرکی است که موجب تبدیل حافظه کوتاه‌مدت به حافظه درازمدت می‌شود به این معنی که هیپوکامپ نوعی سیگنال یا سیگنالهایی صادر می‌کند که به نظر می‌رسد مغز را وادار می‌کند تا اطلاعات جدید را آن قدر به دفعات تمرین کند تا این که انبار شدن دائمی آنها انجام شود. مکانیسم هر چه باشد، بدون هیپوکامپ تثبیت شدن حافظه‌های درازمدت از نوع تفکر زبانی یا علامتی ضعیف بوده یا انجام نمی‌شود.

اعمال آمیگدالها

آمیگدال مجموعه‌ای از هسته‌های متعدد کوچک است که بلافاصله در زیر قشر قطب میانی داخلی هر لوب گیجگاهی قرار گرفته و ارتباطات دو جهته فراوانی با هیپوتالاموس و نیز سایر نواحی سیستم لمبیک دارد. آمیگدال در حیوانات پست تا حدود زیادی با استیمولوسهای بویایی و روابط متقابل آنها با مغز لمبیک سروکار دارد. در واقع در فصل ۵۳ خاطر نشان شد که یکی از شاخه‌های عمده راه بویایی به قسمتی از آمیگدال به نام هسته‌های قشری -

میانی منتهی می شود که بلافاصله در زیر قشر مغز در ناحیه پیریفرم بویایی لوب گیجگاهی قرار گرفته اند. در انسان، بخش دیگری از آمیگدال به نام هسته های قاعده ای - جانبی تکامل بسیار بیشتری از این قسمت بویایی پیدا کرده و نقش بسیار مهمی در بسیاری از فعالیتهای رفتاری که عموماً ارتباطی با استیمولوسهای بویایی ندارند بازی می کند.

آمیگدال سیگنالهای نورونی را از کلیه قسمت های قشر لمبیک و نیز از نئوکورتکس لوبهای گیجگاهی، پس سری و آهیانه ای اما بویژه از نواحی ارتباطی شنوایی و بینایی دریافت می کند. به علت این ارتباطات متعدد، آمیگدال «پنجره ای» خوانده شده که از میان آن سیستم لمبیک موقعیت شخص را در جهان نظاره می کند. آمیگدال به نوبه خود سیگنالها را (۱) مجدداً به همان نواحی قشری (۲) به داخل هیپوکامپ (۳) به داخل سیتوم (۴) به داخل تالاموس و (۵) بویژه به داخل هیپوتالاموس ارسال می کند.

اثرات تحریک آمیگدال - به طور عموم، تحریک در آمیگدال می تواند موجب بروز تقریباً کلیه همان اثرات ناشی از تحریک هیپوتالاموس به اضافه چند اثر دیگر شود. اثراتی که از آمیگدالها شروع می شوند و سپس از طریق هیپوتالاموس به انجام می رسند عبارتند از: (۱) افزایش یا کاهش در فشار شریانی، (۲) افزایش یا کاهش در تعداد ضربان قلب، (۳) افزایش یا کاهش در حرکات و ترشح لوله گوارش، (۴) اجابت مزاج و ادرار کردن، (۵) گشاد شدن مردمک یا به ندرت تنگ شدن آن، (۶) سیخ شدن موها و (۷) ترشح هورمونهای مختلف هیپوفیز قدامی و بویژه گونادوتروپینها و هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک.

به غیر از این اثرات که از طریق هیپوتالاموس به انجام می رسند تحریک آمیگدال می تواند موجب بروز انواع مختلفی از حرکات غیرارادی شود که عبارتند از: (۱) حرکات تونیک از قبیل بلند کردن سر یا خم کردن بدن، (۲) حرکات دایره ای، (۳) ندرتاً حرکات ریتمیک کلونیک و (۴) انواع مختلف حرکات مربوط به بویایی و خوردن از قبیل لیس زدن، جویدن و بلع.

علاوه بر آن، تحریک بعضی از هسته های آمیگدال می تواند موجب بروز یک طرح غیظ، فرار، تنبیه، و ترس مشابه با طرح غیظ به دست آمده از هیپوتالاموس شود که قبلاً شرح داده شد. تحریک سایر هسته ها می تواند موجب بروز واکنشهای پاداش و شادی شود.

سرانجام، تحریک قسمت های دیگری از آمیگدال می تواند موجب بروز فعالیتهای جنسی شامل راست شدن آلت تناسلی، حرکات جفت گیری، انزال، تخمک گذاری، فعالیت رحمی، و زایمان زودرس گردد.

اثرات انهدام دو طرفه آمیگدال - سندروم کلور - بیوسی - هنگامی که بخشهای قدامی هر دو لوب گیجگاهی در میمون منهدم می شوند این عمل نه فقط قشر گیجگاهی بلکه همچنین آمیگدالها را که در عمق این قسمت های لوب گیجگاهی قرار گرفته اند نیز حذف می کند. این امر موجب بروز مجموعه ای از تغییرات رفتاری موسوم به سندروم کلور - بیوسی Kluver - Bucy می شود که توسط حیوانی نشان داده می شود. که (۱) از هیچ چیز نمی ترسد، (۲) کنجکاوی فوق العاده ای در مورد همه چیز دارد، (۳) به سرعت فراموش می کند، (۴) تمایل دارد که هر چیزی را در دهانش بگذارد و گاهی حتی سعی می کند اشیای جامد را بخورد و (۵) غالباً دارای میل جنسی آن قدر پرقدرتی است که کوشش می کند با حیوانات نابالغ، حیوانات هم جنس، یا حیواناتی از گونه های دیگر جفت گیری کند.

اگرچه ضایعات مشابه در انسان نادر هستند اما افراد مبتلا به روشی که با میمون تفاوت زیاد ندارد پاسخ می دهند.

عمل کلی آمیگدال - به نظر می رسد که آمیگدال یک ناحیه آگاهی رفتاری است که در یک سطح نیمه خودآگاه عمل می کند. همچنین به نظر می رسد که آمیگدال وضع و مقام کنونی شخص را هم در رابطه با محیط اطراف و هم در رابطه با افکارش به داخل سیستم لمبیک تصویر می کند. بر اساس این اطلاعات، معتقدند که آمیگدال پاسخ رفتاری شخص را برای هر موقعیتی مناسب می سازد.

عمل قشر لمبیک

ناشناخته‌ترین بخش تمامی سیستم لمبیک حلقه‌ای از قشر موسوم به قشر لمبیک است که تشکیلات لمبیک زیر قشری را احاطه می‌کند. این قشر به عنوان یک ناحیه بینابینی عمل می‌کند که از طریق آن سیگنالها از بقیه قشر مغز به داخل سیستم لمبیک و همچنین در جهت مخالف ارسال می‌شوند. بنابراین، قشر لمبیک در واقع به عنوان یک ناحیه ارتباطی مغزی برای کنترل رفتار عمل می‌کند.

تحریک مناطق مختلف قشر لمبیک نتوانسته است یک تصویر واقعی در مورد اعمال آنها به دست دهد. اما همان طور که در مورد بسیاری از قسمت‌های دیگر سیستم لمبیک نیز صدق می‌کند، عملاً کلیه طرح‌های رفتاری که قبلاً شرح داده شده‌اند می‌توانند بوسیله تحریک بخش‌های مختلف قشر لمبیک نیز بروز کنند. به همین ترتیب، انهدام چند ناحیه قشر لمبیک می‌تواند موجب تغییرات پابرجا در رفتار حیوان به شرح زیر شود.

برداشتن قشر گیجگاهی قدامی - هنگامی که قشر گیجگاهی قدامی به طور دو طرفه برداشته می‌شود آمیگدال نیز تقریباً همیشه آسیب می‌بیند. این موضوع قبلاً مورد بحث قرار گرفت و خاطر نشان شد که بر اثر این عمل سندروم کلورور - بیوسی به وجود می‌آید. حیوان بویژه دچار رفتار مصرفی می‌شود، کلیه اشیاء را بررسی می‌کند، میل جنسی شدید نسبت به حیوانات نامناسب یا حتی اشیاء بیجان پیدا می‌کند، و تمام ترس خود را از دست می‌دهد و به این ترتیب رام نیز می‌شود.

برداشتن قشر کاسه چشمی پیشانی خلفی - خارج کردن دو طرفه بخش خلفی قشر کاسه چشمی پیشانی غالباً موجب می‌شود که حیوان دچار بی‌خوابی و یک درجه شدید بی‌قراری حرکتی گردد. به طوری که حیوان نمی‌تواند بی‌حرکت بنشیند بلکه به طور مداوم در حال حرکت است.

برداشتن شکنجه‌های سنگولای قدامی و شکنجه‌های زیر ثفنی - شکنجه‌های سنگولای قدامی و شکنجه‌های زیر ثفنی قسمتهایی از قشر لمبیک هستند که بین قشر مغز جلوی پیشانی و تشکیلات لمبیک زیرقشری ارتباط ایجاد می‌کنند. انهدام این شکنجه‌ها به طور دو طرفه مراکز غیظ سبتوم و هیپوتالاموس را از قید تأثیر مهاری قشر جلوی پیشانی آزاد می‌کند. بنابراین، حیوان می‌تواند وحشی شده و بسیار بیشتر از حد طبیعی مستعد حملات غیظ گردد.

خلاصه - تا زمانی که اطلاعات بیشتری به دست نیامده است شاید بهترین کار آن باشد که بگوییم مناطق قشری سیستم لمبیک موقعیتهای ارتباطی بینابینی بین اعمال بقیه قشر مغز و اعمال تشکیلات لمبیک زیرقشری برای کنترل طرح‌های رفتاری، اشغال می‌کنند. به این ترتیب، در قشر گیجگاهی قدامی، بویژه ارتباط‌های چشایی و بویایی یافت می‌شود. در شکنجه‌های پاراهیبوکامپی تمایلی برای ایجاد ارتباط‌های پیچیده شنوایی و نیز ارتباط‌های پیچیده فکری مشتق از ناحیه ورنیکه لوب گیجگاهی خلفی وجود دارد. دلایلی برای این اعتقاد وجود دارد که در قشر سنگولای میانی و خلفی، ارتباط‌های حسی - حرکتی به وجود می‌آید.

فصل ۵۹

حالات فعالیت مغز

خواب، امواج مغزی، صرع، پسیکوزها

همه ما از حالات متعدد متفاوت فعالیت مغز شامل خواب، بیداری، تهییج فوق العاده، و حتی درجات مختلف روحیه از قبیل نشاط، افسردگی و ترس آگاه هستیم. تمام این حالات از نیروهای فعال کننده یا مهار کننده مختلف ناشی می شوند که معمولاً در داخل خود مغز تولید می شوند. در فصل ۵۸ ما توصیف این مبحث را با شرح سیستمهای مختلفی شروع کردیم که قادر به فعال کردن قسمت های وسیع مغز هستند. در این فصل، بررسیهای مختصری از حالات اختصاصی فعالیت مغز عرضه کرده و با خواب شروع می کنیم.

خواب

خواب به عنوان یک حالت ناخودآگاه تعریف می شود که با تحریکات حسی یا تحریکات دیگر بتوان شخص را از آن بیدار کرد. خواب را باید از اغما تمیز داد که یک حالت ناخودآگاهی است که شخص را نمی توان از آن بیدار کرد. درجات متعدد خواب از خواب بسیار سبک تا خواب بسیار عمیق وجود دارند و محققینی که درباره خواب تحقیق می کنند نیز خواب را به دو نوع کاملاً متفاوت تقسیم می کنند که کیفیتهای متفاوتی به شرح زیر دارند.

دو نوع متفاوت خواب - خواب با امواج آهسته و خواب با حرکت سریع چشمها - در طی هر شب انسان از مراحل دو نوع خواب می گذرد که به طوری یک در میان نسبت به یکدیگر به وجود می آیند. این دو نوع خواب (۱) خواب با امواج آهسته زیرا در این نوع خواب همان طور که بعداً خواهیم دید، امواج مغزی بسیار بزرگ اما بسیار آهسته هستند و (۲) خواب با حرکات سریع چشمها (REM) زیرا در این نوع خواب با وجود این حقیقت که شخص هنوز خواب است چشمها حرکت سریعی پیدا می کنند نامیده می شوند.

قسمت اعظم خواب شبانه از انواع خواب با امواج آهسته است که نوع خواب عمیق آرامش بخشی است که شخص در طی ساعت اول خواب بعد از بیدار ماندن به مدت چندین ساعت به آن فرو می رود. خواب REM از طرف دیگر در جریان خواب به طور دوره ای ایجاد می شود و در افراد بالغ جوان ۲۵ درصد مدت خواب را اشغال می کند و هر دوره به طور طبیعی هر ۹۰ دقیقه یک بار تکرار می شود. این نوع خواب به همان اندازه استراحت بخش نیست و همان طور که بعداً شرح خواهیم داد معمولاً با رؤیا دیدن زنده همراه است.

خواب با امواج آهسته

بیشتر ما می توانیم ویژگیهای خواب عمیق با امواج آهسته را با به یاد آوردن آخرین باری که برای بیش از ۲۴ ساعت بیدار بودیم و سپس با به یاد آوردن خواب عمیقی که در ظرف یک ساعت اول بعد از رفتن به رختخواب ایجاد شد درک کنیم.

این خواب فوق العاده استراحت بخش بوده و با کاهش تنوس رگهای خونی محیطی و کاهش بسیاری از اعمال نباتی دیگر بدن همراه است. علاوه بر آن، کاهشی به میزان ۱۰ تا ۳۰ درصد در فشارخون، تعداد تنفس و متابولیسم پایه به وجود می آید. اگرچه خواب با امواج آهسته بکرات خواب بدون رؤیا نامیده می شود رؤیایها و گاهی حتی کابوسها واقعاً در جریان خواب با امواج آهسته به وجود می آیند. اختلاف بین رؤیایهایی که در خواب با امواج آهسته به وجود می آیند با رؤیایهایی که در خواب با حرکات سریع چشم به وجود می آیند این است که رؤیایهای خواب با حرکات سریع چشم با حرکات عضلانی بدنی بیشتری همراه هستند و رؤیایهای خواب با امواج آهسته معمولاً به یاد آورده نمی شوند. یعنی، در جریان خواب با امواج آهسته روند تثبیت رؤیایها در حافظه به وجود نمی آید.

خواب REM (خواب متناقض، خواب ناهمزمان شده)

در یک خواب شبانه طبیعی، دوره های خواب REM به مدت ۵ تا ۳۰ دقیقه معمولاً به طور متوسط هر ۹۰ دقیقه یک بار ظاهر می شوند. هنگامی که شخص فوق العاده خواب آلوده است مدت هر دوره خواب REM کوتاه بوده و حتی ممکن است وجود نداشته باشد. برعکس، به تدریج که شخص در طول شب استراحت بیشتری می کند مدت دوره های خواب REM افزایش می یابد.

چندین ویژگی مهم خواب REM وجود دارند:

- ۱- معمولاً با خواب دیدن فعال و حرکات عضلانی بدنی فعال همراه است.
- ۲- بیدار کردن شخص توسط استیمولوسهای حسی مشکلتر از خواب با امواج آهسته است و با این وجود، انسان معمولاً به طور خودبه خودی در هنگام صبح در جریان یک مرحله خواب REM از خواب بیدار می شود.
- ۳- تنوس عضلانی در سراسر بدن فوق العاده کاهش می یابد و نشان دهنده مهار پر قدرت نواحی کنترل عضلانی نخاع است.

۴- ضربان قلب و تنفس معمولاً نامنظم می شوند که مشخص حالت رؤیا است.

۵- با وجود مهار فوق العاده شدید عضلات محیطی، حرکات عضلانی نامنظم به وجود می آیند. این حرکات علاوه بر حرکات سریع چشمها هستند.

۶- مغز در جریان خواب REM بسیار فعال است و متابولیسم کلی مغز ممکن است تا ۲۰ درصد افزایش یابد. همچنین، الکتروآنسفالوگرام طرحی از امواج مغزی مشابه طرحی که در جریان بیداری به وجود می آید را نشان می دهد. این نوع خواب همچنین خواب متناقض نامیده می شود زیرا این مسئله متناقض است که شخص می تواند با وجود فعالیت بارز در مغزش کماکان در حال خواب باشد.

به طور خلاصه، خواب REM نوعی خواب است که در آن مغز کاملاً فعال است. با این وجود فعالیت مغزی در جهت مناسب هدایت نمی شود تا شخص از محیط اطراف خود کاملاً آگاه باشد و بنابراین شخص واقعاً خواب است.

تئوریهای اساسی خواب

معتقدند که خواب بر اثر یک روند مهاري فعال به وجود می آید - یک تئوری قبلی برای خواب این بود که نواحی تحریکی بخش فوقانی تنه مغزی یعنی سیستم فعال کننده مشبک صرفاً در جریان یک روز بیداری خسته می شوند و در نتیجه، غیرفعال می گردند. این تئوری موسوم به تئوری پاسیو برای خواب بود. یک تجربه مهم این نظریه را به اعتقاد متداول تغییر داد که خواب بر اثر یک روند مهاري فعال به وجود می آید. تجربه این بود که قطع عرضی تنه مغزی در ناحیه میان پلی منجر به مغزی می شود که هیچگاه به خواب نمی رود. به عبارت دیگر به نظر می رسد که مرکزی واقع در زیر ناحیه

میان پلی تنه مغزی مورد نیاز است تا با مهار کردن سایر قسمتهای مغز موجب خواب شود.

مراکز نورونی، مواد نوروهومورال و مکانیسمهایی که می توانند موجب خواب شوند - یک نقش ویژه احتمالی برای سروتونین

تحریک چندین ناحیه ویژه تنه مغز می تواند خوابی با مشخصاتی بسیار شبیه خواب طبیعی تولید کند. پاره ای از این نواحی به قرار زیرند.

۱- واضحترین ناحیه تحریکی برای ایجاد خواب تقریباً طبیعی هسته های سجافی در نیمه تحتانی پل مغزی و در بصل النخاع است. این هسته ها ورقه نازکی از نورونهای ویژه هستند که در خط وسط قرار گرفته اند. فیبرهای عصبی خروجی از این هسته ها به طور موضعی در تشکیلات مشبک تنه مغزی و نیز در جهت رو به بالا به داخل تالاموس، نئوکورتکس، هیپوتالاموس و بیشتر نواحی قشر لمبیک و حتی نئوکورتکس نیمکره های مغزی گسترش پیدا می کنند. علاوه بر آن، این فیبرها در جهت رو به پایین به داخل نخاع گسترش یافته و روی شاخهای خلفی ختم می شوند و در آن جا می توانند همان طور که در فصل ۴۸ شرح داده شد سیگنالهای ورودی درد را مهار کنند. همچنین معلوم شده که بسیاری از انتهای فیبرهای این نورونهای سجافی سروتونین ترشح می کنند. هنگامی که دارویی که تشکیل سروتونین را بلوکه می کند به حیوانی داده می شود حیوان غالباً نمی تواند برای چند روز بعد به خواب رود. بنابراین، تصور می شود که سروتونین یک ماده میانجی است که با تولید خواب ارتباط دارد.

۲- تحریک بعضی نواحی در هسته دسته منزوی نیز می تواند موجب خواب شود. این ناحیه در بصل النخاع و پل مغزی محل ختم سیگنالهای حسی احشایی است که از طریق اعصاب واگ و زبانی حلقی وارد مغز می شوند.

۳- تحریک چندین ناحیه دیگر در دیانسفال نیز می تواند موجب پیشبرد خواب شود شامل (۱) قسمت منقاری rostral هیپوتالاموس به طور عمده در ناحیه فوق کیاسمایی و (۲) گاهی ناحیه ای در هسته های منتشر تالاموس.

ضایعات مراکز مولد خواب می توانند موجب بیداری شدید شوند - ضایعات مشخص و محدود در هسته های سجافی منجر به یک حالت بیداری شدید می شوند. این موضوع در مورد ضایعات دوطرفه بخش فوق کیاسمایی قسمت منقاری - میانی هیپوتالاموس قدیمی نیز صدق می کند. در هر دوی این موارد، به نظر می رسد که هسته های تحریکی مشبکی مزانسفال و قسمت فوقانی پل مغزی از مهار آزاد می شوند و به این ترتیب موجب بیداری شدید می گردند. در واقع ضایعات هیپوتالاموس قدیمی گاهی می توانند موجب آن چنان بیداری شدیدی شوند که حیوان عملاً بر اثر از پا درافتادن می میرد.

سایر مواد میانجی احتمالی مربوط به خواب - تجربیات نشان داده اند که مایع مغزی نخاعی و نیز خون و ادرار حیواناتی که چندین روز بیدار نگاه داشته شده اند محتوی ماده یا موادی است که در صورت تزریق به داخل سیستم بطنی یک حیوان دیگر موجب خواب می شود. یکی از این مواد احتمالی به صورت مورامیل پپتید شناسایی شده که یک ماده با وزن مولکولی کوچک است که در مایع مغزی نخاعی و ادرار حیواناتی که برای چندین روز بیدار نگاه داشته شده اند تجمع می یابد. هنگامی که فقط چند میکروگرم از این ماده مولد خواب به داخل بطن سوم تزریق می شود یک خواب تقریباً طبیعی در ظرف چند دقیقه به وجود می آید و حیوان ممکن است برای چندین ساعت در حال خواب باقی بماند. ماده دیگری که اثرات مشابهی در ایجاد خواب دارد یک نوناپپتید است که از خون حیوانات خوابیده مجزا شده است. فاکتور سوم دیگری که هنوز از نظر مولکولی شناسایی نشده، از بافتهای نورونی تنه مغزی حیواناتی که چندین روز بیدار نگاه داشته شده بودند جدا شده است. این امکان وجود دارد که بیداری طولانی موجب تجمع پیشرونده عامل یا عوامل خواب در تنه مغزی یا در مایع مغزی نخاعی شود که منجر به خواب می گردد.

علل احتمالی خواب با حرکات سریع چشمها

علت این که چرا خواب با امواج آهسته به طور دوره‌ای توسط خواب با حرکات سریع چشمها قطع می‌گردد معلوم نیست. اما داروهایی که عمل استیل‌کولین را تقلید می‌کنند پیدایش خواب REM را افزایش می‌دهند. بنابراین، چنین فرض شده که نورونهای درشت ترشح‌کننده استیل‌کولین در تشکیلات مشبک قسمت فوقانی تنه مغزی ممکن است از طریق فیبرهای خروجی گسترده‌شان قسمتهای متعددی از مغز را تحریک کنند. این امر به طور تئوریک موجب بروز فعالیت بیش از حدی می‌شود که در بعضی از نواحی مغز در جریان خواب با REM به وجود می‌آید با وجود این که سیگنالها در مسیرهای مناسبی در مغز به جریان نمی‌افتند تا باعث خودآگاهی طبیعی شوند که مشخص حالت بیداری است.

دوره خواب و بیداری

بجتهای بالا صرفاً نواحی نورونی، میانجیها و مکانیسمهایی که با خواب ارتباط دارند را مشخص ساختند. اما طرز عمل دوره‌ای و متقابل خواب - بیداری را توجیه نکردند. حقیقت این است که تاکنون توجیهی وجود ندارد. بنابراین، ما می‌توانیم مکانیسم احتمالی زیر برای ایجاد دوره خواب - بیداری را پیشنهاد کنیم.

هنگامی که مراکز خواب فعال نیستند آزاد شدن هسته‌های مشبکی مزانسفال و قسمت فوقانی پل مغزی از مهار به این منطقه اجازه می‌دهد تا فعالیت خودبه‌خودی پیدا کند. این عمل به نوبه خود هم قشر مغز و هم سیستم عصبی محیطی را تحریک می‌کند که هر دوی آنها سپس سیگنالهای متعدد فیدبکی مثبت را مجدداً به همان هسته‌های مشبک فرستاده و آنها را باز هم بیشتر فعال می‌کنند. به این ترتیب، همین که حالت بیداری شروع شد به علت تمام این فعالیتهای فیدبکی مثبت یک تمایل طبیعی برای ادامه خود دارد.

سپس بعد از آن که مغز برای چندین ساعت به حالت فعال باقی می‌ماند حتی نورونهای موجود در داخل سیستم فعال‌کننده ظاهراً خسته خواهند شد. در نتیجه، دوره فیدبکی مثبت بین هسته‌های مشبکی مزانسفالی و قشر مغز شروع به از بین رفتن می‌کند و اثرات مهاري مراکز خواب رشته کار را به دست می‌گیرند و منجر به عبور سریع از حالت بیداری به حالت خواب می‌شوند.

این تئوری کلی می‌تواند تغییر سریع از خواب به بیداری و از بیداری به خواب را توجیه کند. این تئوری همچنین می‌تواند حالت برانگیختگی، بی‌خوابی که هنگام مشغول بودن ذهن یک شخص به یک فکر به وجود می‌آید، بیداری که بر اثر فعالیت بدنی ایجاد می‌شود را توجیه کند.

اثرات فیزیولوژیک خواب هنوز معلوم نیستند

تردیدی نیست که خواب اعمال مهمی دارد. خواب در تمام پستانداران وجود دارد. و بعد از محرومیت کامل از خواب معمولاً یک دوره جبران یا برگشت وجود دارد و بعد از محرومیت انتخابی از خواب REM یا خواب با امواج آهسته نیز یک جبران انتخابی این مراحل ویژه خواب وجود دارد. حتی یک محرومیت خفیف خواب در طی چند روز می‌تواند اعمال شناختی و عضلانی، بهره‌وری کلی و سلامت یک شخص را کاهش دهد. نقش اصلی خواب در هومئوستاز را شاید بتوان به نحو بسیار زنده‌ای توسط این حقیقت نشان داد که موشهایی که برای دو تا سه هفته از خواب محروم می‌شوند ممکن است بمیرند. با وجود اهمیت آشکار خواب، درک ما از این که چرا خواب یک بخش اصلی زندگی است هنوز محدود است.

خواب دو نوع اثر عمده فیزیولوژیک ایجاد می‌کند: اولاً اثرات روی خود سیستم عصبی و ثانیاً روی سایر سیستمهای عملی بدن. به نظر می‌رسد که اثرات روی سیستم عصبی بسیار مهمتر باشند زیرا شخصی که نخاعش در گردن به طور عرضی قطع شده (و لذا هیچ‌گونه دوره خواب - بیداری در زیر محل قطع ندارد) هیچ‌گونه اثرات زیان‌باری که قابل

انتساب به یک دوره بیداری و خواب باشد در قسمتی از بدن که در زیر سطح قطع قرار گرفته نشان نمی دهد. اما باید دانست که فقدان خواب واقعاً روی اعمال سیستم عصبی مرکزی تأثیر می کند. بیداری طولانی غالباً همراه با اختلال پیشرونده روندهای فکری بوده و گاهی حتی موجب فعالیتهای رفتاری غیرطبیعی می شود. همه ما با افزایش کندی جریان فکر پس از یک بیداری طولانی آشنا هستیم. علاوه بر آن، شخص می تواند پس از بیداری اجباری تحریک پذیر شده و یا حتی دچار اختلالات روانی یا پسیکوز Psychosis شود. بنابراین می توان فرض کرد که خواب به روشهای متعدد هم سطوح فعالیتهای طبیعی مغز و هم تعادل طبیعی میان قسمتهای مختلف سیستم عصبی را مجدداً برقرار می سازد. این موضوع را می توان به صفر کردن مجدد rezeroing کامپیوترهای الکترونیکی قیاسی یا آنالوگ analog بعد از استفاده طولانی تشبیه کرد زیرا تمام این نوع کامپیوترها به تدریج خط پایه base line عمل خود را از دست می دهند. می توان به طور موجه فرض کرد که همین اثر در سیستم عصبی به وجود می آید زیرا استفاده بیش از حد از بعضی از نواحی مغز در جریان بیداری می تواند به آسانی آنها را از حالت تعادل با بقیه سیستم عصبی خارج سازد.

چنین فرض شده که خواب در خدمت اعمال متعددی شامل موارد زیر است: (۱) بلوغ عصبی، (۲) تسهیل یادگیری و حافظه، (۳) ادراک و (۴) حفظ انرژی متابولیک. شواهد چندی برای هر یک از این اعمال و نیز برای اهداف فیزیولوژیک خواب وجود دارند اما شواهد تأیید کننده هر یک از این موارد به چالش کشیده شده است. می توان چنین فرض کرد که ارزش اصلی خواب برقرار کردن مجدد تعادل طبیعی در میان مراکز عصبی است. اما باید دانست که اعمال اختصاصی خواب هنوز به صورت معما باقی مانده و سوژه پژوهشهای زیادی هستند.

امواج مغزی

ثبت تغییرات الکتریکی از سطح مغز یا از سطح خارجی سر نشان می دهد که فعالیت الکتریکی مداومی در مغز وجود دارد. هم شدت و هم طرح این فعالیت الکتریکی تا حدود زیادی بوسیله سطح تحریک مغز ناشی از خواب، بیداری یا بیماریهای مغزی از قبیل صرع و حتی بعضی از پسیکوزها تعیین می شود. نوسانات پتانسیلهای الکتریکی ثبت شده که در شکل ۱-۵۹ نشان داده شده اند امواج مغزی brain waves نامیده می شوند و تمامی منحنی موسوم به الکتروانسفالوگرام (EEG) electroencephalogram است.

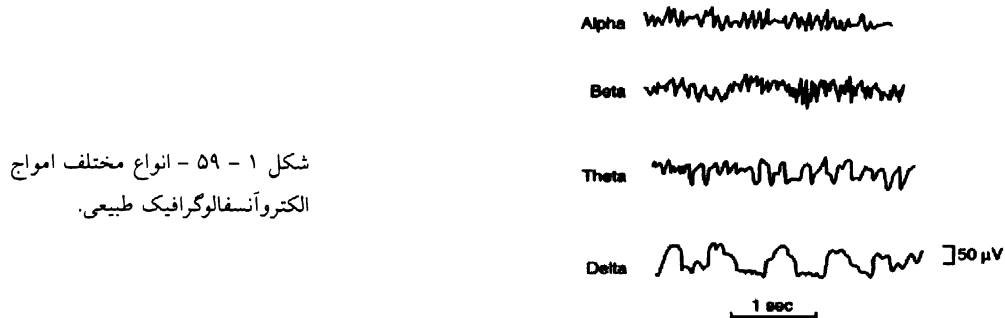
شدت امواج مغزی روی سطح پوست سر از صفر تا ۲۰۰ میکروولت و فرکانس آنها از یک موج در هر چند ثانیه تا ۵۰ موج یا بیشتر در ثانیه است. مشخصات امواج بستگی زیادی به درجه فعالیت قشر مغز دارد و امواج به طور بارزی بین حالات خواب و بیداری و اغما تغییر می کنند.

بیشتر اوقات امواج مغزی نامنظم بوده و هیچ گونه طرح کلی را نمی توان در الکتروانسفالوگرام تشخیص داد. در سایر اوقات طرحهای مشخصی ظاهر می شوند. پاره ای از این طرحها مشخص اختلالات اختصاصی مغز از قبیل صرع است که بعداً شرح داده خواهد شد.

در افراد سالم طبیعی بیشتر امواج در EEG را می توان به امواج آلفا، بتا، تتا و دلتا تقسیم کرد که در شکل ۱-۵۹ نشان داده شده اند.

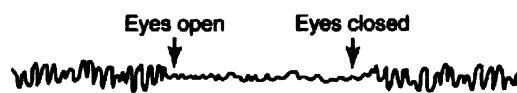
امواج آلفا امواجی ریتمیک هستند که با فرکانسی بین ۸ تا ۱۳ در ثانیه به وجود می آیند و در الکتروانسفالوگرام تقریباً تمام افراد طبیعی در حالت بیداری هنگامی که در آرامش و استراحت مغزی باشند یافت می شوند. این امواج شدیدتر از همه در ناحیه پس سری به وجود می آیند اما می توان آنها را از نواحی آهیانه ای و پیشانی پوست سر نیز ثبت کرد. ولتاژ این امواج معمولاً حدود ۵۰ میکروولت است. در هنگام خواب عمیق امواج آلفا ناپدید می شوند.

هنگامی توجه شخص بیدار معطوف به فعالیت ذهنی خاصی می شود امواج آلفا جای خود را به امواج ناهمزمان با



شکل ۱ - ۵۹ - انواع مختلف امواج
الکتروآنسفالوگرافیک طبیعی.

شکل ۲ - ۵۹ - تمویض ریتم آلفا
توسط یک ریتم ناهمزمان با ولتاژ کم
بتا هنگام باز کردن چشمها.



فرکانس زیادتر اما ولتاژ کمتر بتا می دهند. شکل ۲-۵۹ اثر باز کردن چشمها در نور شدید و سپس بستن آنها را روی امواج آلفا نشان می دهد. توجه کنید که احساسهای بینایی موجب قطع فوری امواج آلفا شده و جای آنها را امواج ناهمزمان با ولتاژ کم بتا می گیرد.

امواج بتا با فرکانسی بیشتر از ۱۴ در ثانیه تا حداکثر ۸۰ سیکل در ثانیه به وجود می آیند. این امواج به طور عمده از نواحی آهیانه ای و پیشانی پوست سر در جریان فعال شدن اختصاصی این قسمت های مغز ثبت می شوند.

امواج تتا فرکانسی بین ۴ تا ۷ در ثانیه داشته و به طور عمده در نواحی آهیانه ای و گیجگاهی در کودکان اما همچنین در جریان استرس های هیجانی و بویژه در هنگام یأس و سرخوردگی در بعضی افراد بالغ به وجود می آیند. امواج تتا در تعداد زیادی از اختلالات مغزی و غالباً در حالات دژنراتیو مغز نیز به وجود می آیند.

امواج دلتا شامل تمام امواج الکتروآنسفالوگرام با فرکانس زیر ۳/۵ سیکل در ثانیه می شوند و غالباً ولتاژهایی تا دو تا چهار برابر قسمت اعظم سایر انواع امواج مغزی دارند. این امواج در خواب بسیار عمیق، در شیرخواران، و در بیماری های عضوی شدید مغز به وجود می آیند. این امواج همچنین در قشر مغز حیواناتی به وجود می آیند که قشر مغز آنها بوسیله قطعه های زیر قشری از تالاموس جدا شده باشد. بنابراین، امواج دلتا می توانند منحصراً در قشر مغز به طور مستقل از فعالیت نواحی پایینتر مغز به وجود آیند.

منشاء امواج مغزی در مغز

تخلیه یک نورون واحد یا یک فیبر عصبی واحد هیچگاه قابل ثبت از سطح پوست سر نیست. به جای آن، هزاران یا حتی میلیونها نورون یا فیبر باید به طور همزمان تخلیه شوند و فقط در این حال است که پتانسیلهای نورونها یا فیبرهای انفرادی به اندازه کافی با یکدیگر جمع می‌شوند که از فاصله تمامی ضخامت جمجمه قابل ثبت باشند. به این ترتیب، شدت امواج مغزی ثبت شده از پوست سر به طور عمده توسط تعداد نورونها یا فیبرهایی که به طور همزمان با یکدیگر تخلیه می‌شوند تعیین می‌گردد نه توسط سطح کل فعالیت الکتریکی در مغز. در واقع سیگنالهای عصبی ناهمزمان قوی غالباً یکدیگر را در امواج مغزی ثبت شده به علت دارا بودن پولاریته مخالف خنثی می‌کنند. این موضوع در شکل ۲-۵۹ نشان داده شده که در هنگام بسته بودن چشمها تخلیه‌های همزمان نورونهای زیادی در قشر مغز با فرکانس حدود ۱۲ در ثانیه که امواج آلفا را ایجاد می‌کنند، نشان می‌دهد. سپس هنگامی که چشمها باز شده‌اند فعالیت مغز شدیداً افزایش یافته اما همزمانی سیگنالها آن قدر کم شده که امواج مغزی به طور عمده یکدیگر را خنثی کرده‌اند و اثر حاصله امواج با ولتاژ بسیار کم با فرکانس عموماً بالاتر اما نامنظمتر موسوم به امواج بتا است.

منشاء امواج آلفا - امواج آلفا در قشر مغز بدون داشتن ارتباط با تالاموس به وجود نمی‌آیند. برعکس، تحریک لایه غیر اختصاصی هسته‌های مشبکی که تالاموس را احاطه می‌کنند و هسته‌های منتشر در عمق تالاموس غالباً موجب بروز امواجی در سیستم تالاموسی - قشری با فرکانس بین ۸ تا ۱۳ در ثانیه که همان فرکانس طبیعی امواج آلفا است می‌شود. بنابراین، معتقدند که امواج آلفا از نوسان فیدبکی خودبه‌خودی در این سیستم تالاموسی - قشری منتشر که احتمالاً سیستم فعال کننده تنه مغزی را نیز دربر می‌گیرد ناشی می‌شود. تصور می‌شود که این نوسان هم موجب دوره‌ای بودن امواج آلفا و هم فعال شدن همزمان عملاً میلیونها نورون قشری در جریان هر موج می‌شود.

منشاء امواج دلتا - قطع راه‌های عصبی از تالاموس به قشر مغز که فعال شدن قشر مغز توسط تالاموس را بلوکه کرده و امواج آلفا را از بین می‌برد با این وجود امواج دلتا را در قشر مغز بلوکه نمی‌کند. این موضوع نشان می‌دهد که نوعی مکانیسم همزمان کننده می‌تواند در خود نورونهای قشری به طور عمده مستقل از تشکیلات زیرین در مغز به وجود آمده و موجب بروز امواج دلتا گردد.

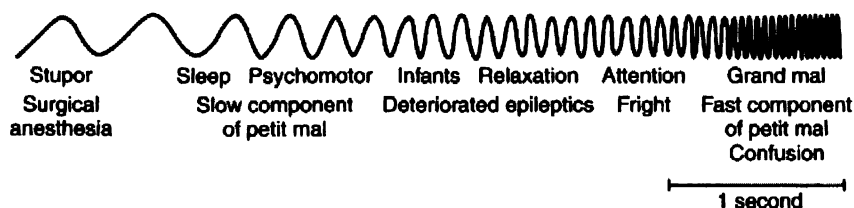
امواج دلتا در خواب عمیق با امواج آهسته نیز به وجود می‌آیند و این موضوع پیشنهاد می‌کند که در این حال قشر مغز به طور عمده از تحت اثرات فعال کننده تالاموس و سایر مراکز پایینتر آزاد می‌شود.

اثر درجات متغیر فعالیت مغزی بر ریتم پایه الکتروانسفالوگرام

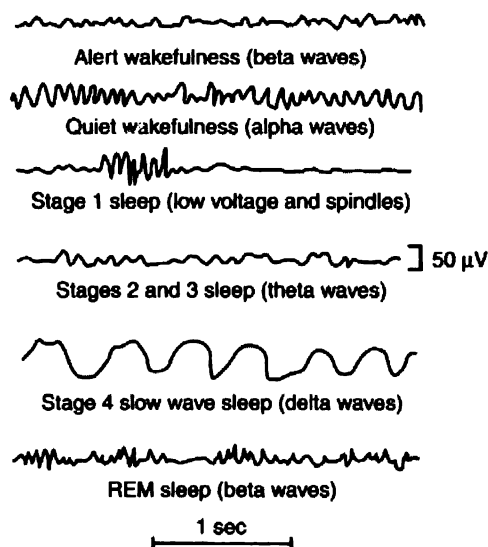
یک رابطه عمومی بین درجه فعالیت مغزی و فرکانس متوسط ریتم الکتروانسفالوگرام وجود دارد به این معنی که فرکانس متوسط امواج به طور پیشرونده با زیاد شدن درجه فعالیت مغز افزایش می‌یابد. این موضوع در شکل ۳-۵۹ دیده می‌شود که وجود امواج دلتا را در حالت بهت، بیهوشی جراحی، و خواب عمیق، وجود امواج بتا را در شیرخواران و در حالات پسیکوموتور، وجود امواج آلفا را در حالت استراحت و وجود امواج بتا را در جریان دوره‌های فعالیت شدید ذهنی نشان می‌دهد. در جریان دوره‌های فعالیت ذهنی امواج مغزی به جای همزمان شدن معمولاً ناهمزمان می‌شوند به طوری که همان طور که در شکل ۲-۵۹ نشان داده شده، ولتاژ امواج با وجود افزایش بارز فعالیت قشری به طور قابل ملاحظه‌ای سقوط می‌کند.

تغییرات الکتروانسفالوگرافیک در مراحل مختلف بیداری و خواب

شکل ۴-۵۹ الکتروانسفالوگرام به دست آمده از یک شخص معمولی را در مراحل مختلف بیداری و خواب نشان



شکل ۳ - ۵۹ - اثرات درجات متغیر فعالیت مغزی بر ریتم پایه الکتروانسفالوگرام.



شکل ۴ - ۵۹ - تغییر پیشرونده در مشخصات امواج مغزی در جریان مراحل مختلف بیداری و خواب.

می دهد. بیداری همراه با هوشیاری توسط امواج بتا با فرکانس زیاد مشخص می شود در حالی که بیداری توأم با آرامش معمولاً با امواج آلفا همراه است که توسط دو الکتروانسفالوگرام اول شکل ۴-۵۹ نشان داده شده اند. خواب با امواج آهسته به چهار مرحله تقسیم می شود. در مرحله اول که مرحله خواب بسیار سبک است ولتاژ امواج الکتروانسفالوگرافیک بسیار کم می شود اما این امواج توسط دوکهای خواب یعنی دوره های کوتاه مدت دوکی شکل امواج آلفا که به طور دوره ای ایجاد می شوند قطع می گردند. در مراحل ۲، ۳ و ۴ خواب با امواج آهسته فرکانس الکتروانسفالوگرام به طور پیشرونده آهسته تر می شود تا این که به فرکانس فقط یک تا سه موج در ثانیه در مرحله ۴ می رسد که امواج مشخص دلتا

هستند.

منحنی پایینی شکل ۴-۵۹ الکتروآنسفالوگرام را در جریان خواب REM نشان می دهد. غالباً تشخیص بین این طرح امواج مغزی و طرح یک شخص بیدار فعال مشکل است. این امواج نامنظم با فرکانس زیاد هستند که به طور طبیعی پیشنهاد کننده فعالیت عصبی ناهمزمان است که در حالت بیداری دیده می شود. بنابراین، خواب REM بکرات خواب ناهمزمان نامیده می شود زیرا فقدان همزمانی در تخلیه نورونها با وجود فعالیت قابل ملاحظه مغز وجود دارد.

صرع EPILEPSY

صرع (که حمله غش seizures نیز نامیده می شود) بوسیله فعالیت بیش از حد کنترل نشده قسمتی از سیستم عصبی مرکزی یا تمام آن مشخص می شود. در شخصی که مستعد صرع است هنگامی که سطح پایه تحریک پذیری سیستم عصبی (یا قسمتی که مستعد حالت صرعی است) از آستانه بحرانی معینی بالاتر می رود حملات صرعی به وجود می آیند. تا زمانی که درجه تحریک پذیری در پایین این آستانه نگاه داشته شود هیچ گونه حمله ای بروز نمی کند. صرع را می توان به سه نوع عمده تقسیم کرد: صرع بزرگ، صرع کوچک و صرع کانونی.

صرع بزرگ GRAND MAL EPILEPSY

صرع بزرگ بوسیله تخلیه های نورونی فوق العاده شدید در تمام نواحی مغز (در قشر مغز، در قسمتهای عمقی نیمکره های مغزی، و حتی در تنه مغزی) مشخص می گردد. همچنین تخلیه هایی در تمامی مسیر به داخل نخاع انتقال یافته و موجب تشنجات تونیک عمومی در سراسر بدن می شود و به دنبال آن در نزدیکی پایان حمله، انقباضات عضلانی تونیک و سپس اسپاسمودیک متناوب موسوم به تشنجات تونیک - کلونیک tonic - clonic پیش می آید. شخص غالباً زبانش را گاز گرفته یا آن را می بلعد و ممکن است نفس کشیدن برایش مشکل باشد تا حدی که گاهی سیانوز ایجاد می شود. همچنین سیگنالهای انتقال یافته به احشاء بکرات موجب ادرار کردن و دفع مدفوع می شوند.

حمله معمولی صرع بزرگ از چند ثانیه تا سه تا چهار دقیقه طول می کشد. حمله صرع همچنین توسط تضعیف شدید عمل تمامی سیستم عصبی بعد از حمله مشخص می شود: شخص برای یک تا چندین دقیقه بعد از پایان حمله به حال خواب آلودگی باقی می ماند و سپس بعد از آن غالباً برای ساعتهای متعددی در حالت خستگی شدید و خواب باقی می ماند. منحنی بالایی شکل ۵-۵۹ نمونه یک الکتروآنسفالوگرام را که در جریان مرحله تونیک حمله صرع بزرگ که تقریباً از هر ناحیه ای از قشر مغز قابل ثبت است نشان می دهد. چنان که دیده می شود تخلیه های با ولتاژ زیاد و فرکانس بالا در تمامی قشر مغز به وجود می آیند. علاوه بر آن، همان نوع تخلیه در دو طرف مغز به طور همزمان به وجود می آید و نشان می دهد که مدار نورونی غیرطبیعی مسؤول حمله صرعی، قویاً نواحی قاعده ای مغز که هر دو نیمه نیمکره های مغز را در آن واحد تحریک می کنند در برمی گیرد.

در حیوانات آزمایشگاهی یا حتی در انسان، حملات صرع بزرگ را می توان با تجویز مواد تحریک کننده نورونی از قبیل داروی پنتیلن تترازول یا بوسیله هیپوگلیسمی انسولینی یا بوسیله عبور دادن جریان الکتریکی متناوب از مغز ایجاد کرد. ثبت تغییرات الکتریکی از تالاموس و نیز از تشکیلات مشبک تنه مغزی در جریان حمله صرع بزرگ، فعالیت الکتریکی با ولتاژ زیاد در هر دوی این نواحی نظیر منحنیهای ثبت شده از قشر مغز را نشان می دهد. بنابراین، احتمالاً یک حمله صرع بزرگ نه فقط شامل فعال شدن غیرطبیعی تالاموس و قشر مغز بلکه همچنین شامل فعال شدن غیرطبیعی در قسمتهای زیر تالاموسی تنه مغزی خود سیستم فعال کننده مغز است.

چه عاملی موجب شروع یک حمله صرع بزرگ می شود؟ - بیشتر افرادی که دچار حمله صرع بزرگ هستند



Grand mal

شکل ۵ - ۵۹ - الکتروآنسفالوگرام در انواع مختلف صرع.



Petit mal



Psychomotor

یک استعداد ارثی برای ابتلای به صرع دارند و این استعداد در یک نفر از هر ۵۰ نفر تا ۱۰۰ نفر وجود دارد. در این قبیل افراد، پاره‌ای از عوامل که می‌توانند تحریک‌پذیری مدار غیرطبیعی مولد صرع را به اندازه کافی برای بروز حملات صرعی افزایش دهند عبارتند از: (۱) محرک‌های هیجان‌زای شدید، (۲) آلكالوز ناشی از افزایش تهویه، (۳) داروها، (۴) تب و (۵) صداهای بلند یا نورهای متناوب.

حتی در افرادی که از نظر ژنتیکی استعداد ابتلاء به صرع را ندارند ضایعات ناشی از ضربه تقریباً در هر قسمتی از مغز می‌توانند موجب تحریک‌پذیری بیش از حد نواحی موضعی مغز شوند که به زودی شرح خواهیم داد و این نواحی نیز گاهی سیگنالهایی به سیستمهای فعال کننده مغز ارسال کرده و موجب بروز حملات صرع بزرگ می‌شوند.

چه عاملی حمله صرع بزرگ را متوقف می‌سازد؟ - تصور می‌شود علت فعالیت بیش از حد فوق‌العاده شدید نورونی در جریان یک حمله صرع بزرگ فعال شدن دسته‌جمعی تعداد زیادی مسیرهای نوسانی در سراسر مغز باشد. تصور می‌شود که عامل اصلی که حمله را پس از چند دقیقه متوقف می‌سازد خستگی نورونی است. یک عامل دوم احتمالاً مهار فعال توسط نورونهای مهاري است که آنها نیز توسط حمله فعال شده‌اند.

صرع کوچک PETIT MAL EPILEPSY

صرع کوچک به طور تقریباً یقین سیستم فعال کننده مغزی تالاموسی - قشری را در بر می‌گیرد. صرع کوچک معمولاً توسط ۳ تا ۳۰ ثانیه ناخودآگاهی یا کاهش خودآگاهی مشخص می‌شود که در جریان آن شخص چند انقباض تویج مانند عضلات معمولاً در ناحیه سر و بویژه پلک زدن انجام می‌دهد و به دنبال آن بازگشت خودآگاهی و از سرگیری فعالیت‌های قبلی به وجود می‌آید. این توالی کلی موسوم به سندروم یا صرع غیاب absence است. بیمار ممکن است یک چنین حمله‌ای در چندین ماه یا در موارد نادر یک سری سریع از حملات یکی پس از دیگری داشته باشد. سیر معمولی برای حملات صرع کوچک این است که در اواخر دوران کودکی ظاهر شده و سپس تا سن ۳۰ سالگی ناپدید می‌شوند. ندرتاً یک حمله صرع کوچک منجر به بروز یک حمله صرع بزرگ می‌شود.

طرح امواج مغزی در صرع کوچک توسط منحنی میانی شکل ۵-۵۹ نشان داده شده که بوسیله یک طرح نیزه و گنبد

spike and dome مشخص می‌شود. طرح نیزه و گنبد را می‌توان از روی قسمت اعظم یا تمام قشر مغز ثبت کرد که نشان می‌دهد که حمله صرع کوچک قسمت زیاد یا قسمت اعظم سیستم فعال کننده تالاموسی - قشری مغز را در برمی‌گیرد. در واقع، مطالعات حیوانی پیشنهاد می‌کنند که صرع کوچک از نوسان (۱) نوروهای مشبکی تالاموسی مهاری (که نوروهای مهاری تولید کننده گاما آمینوبوتیریک اسید GABA هستند) و (۲) نوروهای تحریکی تالاموسی - قشری و قشری - تالاموسی ناشی می‌شود.

صرع کانونی FOCAL EPILEPSY

صرع کانونی می‌تواند تقریباً هر قسمتی از مغز از نواحی محدود قشر مغز تا تشکیلات عمقی نیمکره‌های مغزی و تنه مغزی را مبتلا سازد. تقریباً همیشه، صرع کانونی بر اثر نوعی ضایعه عضوی محدود یا اختلال عمل از قبیل (۱) بافت الیامی در مغز که بافت نورونی مجاور را تحت کشش قرار می‌دهد، (۲) توموری که ناحیه‌ای از مغز را تحت فشار قرار می‌دهد، (۳) ناحیه خراب شده‌ای از بافت مغزی یا (۴) مدارهای موضعی که به طور مادرزادی از حالت طبیعی خارج هستند به وجود می‌آید.

ضایعاتی از این قبیل می‌توانند موجب تولید تخلیه‌های فوق‌العاده سریع در نوروهای موضعی شوند و هنگامی که فرکانس تخلیه آنها از حدود صدها در ثانیه بالاتر می‌رود موجهای همزمان شروع به انتشار در نواحی قشری مجاور می‌کنند. این امواج احتمالاً از مدارهای نوسانی موضعی ناشی می‌شوند که به تدریج نواحی مجاور قشر مغز را به داخل منطقه تخلیه بسیج می‌کنند. این روند با سرعتی به آهستگی چند میلیمتر در دقیقه تا سریعی چندین سانتیمتر در ثانیه در نواحی مجاور گسترش می‌یابد. هنگامی که یک چنین موج تحریکی در قشر حرکتی انتشار پیدا می‌کند موجب یک رژه پیشرونده انقباضات عضلانی در سراسر طرف مقابل بدن می‌شود و در مشخصترین شکل آن از ناحیه دهان شروع شده و به تدریج به طرف پایین یعنی به طرف پاها پیش می‌رود اما در موارد دیگر ممکن است در جهت معکوس پیشرفت کند. این نوع صرع موسوم به صرع جاکسونی jacksonian است.

یک حمله صرع کانونی ممکن است در یک ناحیه واحد از مغز محدود بماند اما در موارد متعدد سیگنالهای قوی صادره از کانون صرع در قشر مغز، قسمت مزانسفالی سیستم فعال کننده مغز را با چنان شدتی تحریک می‌کند که منجر به بروز یک حمله صرع بزرگ نیز می‌شود.

نوع دیگر صرع کانونی موسوم به حمله روانی - حرکتی یا پسیکوموتور Psychomotor است و ممکن است موجب بروز (۱) یک مرحله کوتاه فراموشی، (۲) یک حمله خشم غیرطبیعی، (۳) اضطراب، ناراحتی یا ترس ناگهانی، یا (۴) یک لحظه تکلم نامفهوم یا زمزمه یک عبارت بی‌معنی. گاهی شخص نمی‌تواند فعالیتهای خود را به خاطر بیاورد اما در سایر موارد از آن چه انجام می‌دهد آگاه است اما نمی‌تواند آن را کنترل کند. حملاتی از این نوع بکرات بخشی از سیستم لمبیک مغز از قبیل هیپوکامپ، آمیگدال، سیتوم و یا قسمتهایی از قشر گیجگاهی را دربر می‌گیرند.

منحنی پایینی شکل ۵-۵۹ نمونه‌ای از الکتروآنسفالوگرام را در جریان یک حمله پسیکوموتور تصویر کرده و امواجی با فرکانس پایین و مستطیلی شکل با فرکانس بین ۲ تا ۴ در ثانیه که امواجی با فرکانس ۱۴ در ثانیه با آن تداخل کرده است را نشان می‌دهد.

قطع جراحی کانونهای صرعی می‌تواند غالباً از حملات جلوگیری کند - الکتروآنسفالوگرام را غالباً می‌توان برای تعیین محل امواج نیزه‌ای غیرطبیعی که منشاء آنها نواحی بیماریهای عضوی مغزی است و شخص را نسبت به حملات صرع کانونی مستعد می‌سازند مورد استفاده قرار داد. همین که یک چنین کانونی پیدا شد قطع آن کانون با عمل جراحی بکرات از حملات آتی جلوگیری می‌کند.

رفتار پساکوزی و جنون - نقش سیستمهای میانجی عصبی اختصاصی

بررسیهای بالینی بیماران مبتلا به اختلالات روانی یا پساکوزها و نیز بعضی از انواع جنون dementia پیشنهاد کرده‌اند که بسیاری از این حالات از کاهش عمل نورونهای ناشی می‌شوند که میانجیهای عصبی اختصاصی ترشح می‌کنند. استفاده از داروهای مناسب برای خنثی کردن فقدان میانجیهای مربوطه در درمان بعضی از بیماران موفقیت‌آمیز بوده است. در فصل ۵۶ علت بیماری پارکینسون شرح داده شد. این بیماری ناشی از فقدان نورونهای در ماده سیاه است که انتهای عصبی آنها دوپامین به داخل هسته دم‌دار و پوتامن ترشح می‌کنند. همچنین در فصل ۵۶ خاطرنشان شد که در بیماری هانتینگتون، فقدان نورونهای ترشح‌کننده GABA و نورونهای ترشح‌کننده استیل‌کولین با طرحهای حرکتی غیرطبیعی اختصاصی به اضافه جنون همراه است که در یک بیمار واحد به وجود می‌آیند.

دپرسیون و پساکوزمانیک - دپرسیو

کاهش فعالیت سیستمهای میانجی عصبی نوراپینفرین و سروتونین

شواهد زیادی جمع‌آوری شده که پیشنهاد می‌کند که اختلال روانی افسردگی یا دپرسیون روانی که حدود ۸ میلیون نفر را در آمریکا مبتلا می‌سازد ممکن است ناشی از کاهش تشکیل نوراپینفرین یا سروتونین یا هر دو در مغز باشد. (شواهد جدید میانجیهای عصبی باز هم دیگری را دخالت داده است.) این بیماران دچار علائم غصه، ناشادمانی، یأس و بدبختی هستند. علاوه بر آن، اشتها و میل جنسی خود را از دست می‌دهند و نیز بی‌خوابی شدید دارند. همراه با تمام این علائم غالباً یک حالت تحریک پساکوموتور با وجود افسردگی وجود دارد.

تعداد متوسطی از نورونهای ترشح‌کننده نوراپینفرین در تنه مغزی و بویژه در لوکوس سرولئوس قرار گرفته‌اند. این نورونها فیبرهای خود را در جهت رو به بالا به بیشتر قسمتهای سیستم لمبیک، تالاموس و قشر مغز می‌فرستند. همچنین تعداد زیادی از نورونهای ترشح‌کننده سروتونین در هسته‌های سجافی خط وسط قسمت تحتانی پل مغزی و بصل‌النخاع قرار دارند و فیبرهای خود را به نواحی متعددی از سیستم لمبیک و بعضی از نواحی دیگر مغز می‌فرستند.

یک دلیل اصلی برای این اعتقاد که افسردگی ناشی از کاهش فعالیت سیستمهای نوراپینفرینی و سروتونینی است آن است که داروهایی از قبیل رزپین که ترشح نوراپینفرین و سروتونین را بلوکه می‌کند بکرات موجب دپرسیون می‌شوند. برعکس، حدود ۷۰ درصد بیماران مبتلا به دپرسیون را می‌توان به طور مؤثر با داروهایی که اثرات تحریکی نوراپینفرین و سروتونین در انتهای عصبی را افزایش می‌دهند درمان کرد، به عنوان مثال (۱) مهارکننده‌های آنزیم مونوآمین‌اکسیداز که انهدام نوراپینفرین و سروتونین را پس از تشکیل بلوکه می‌کنند و (۲) داروهای ضد دپرسیونی سه حلقه‌ای یا تری‌سیکلیک که بازجذب نوراپینفرین و سروتونین را توسط انتهای عصبی بلوکه می‌کنند به طوری که این میانجیها بعد از ترشح برای مدتهای طولانی فعال باقی می‌مانند.

افسردگی روانی را همچنین می‌توان به طور مؤثر با ایجاد تشنج توسط شوک الکتریکی که معمولاً «شوگ درمانی» نامیده می‌شود درمان کرد. در این روش درمانی، یک شوک الکتریکی از مغز عبور داده می‌شود تا باعث یک حمله تشنجی عمومی نظیر یک حمله صرع شود. نشان داده شده که این روش فعالیت نوراپینفرین را تشدید می‌کند.

بعضی از بیماران مبتلا به افسردگی روانی به طور متناوب دچار دپرسیون و مانیا می‌شوند که اختلال دوقطبی یا پساکوزمانیک - دپرسیو نامیده می‌شود و معدودی از بیماران نیز فقط مانیا را بدون دوره‌های دپرسیون نشان می‌دهند. داروهایی از قبیل ترکیبات لیتیوم که تشکیل یا عمل نوراپینفرین و سروتونین را کاهش می‌دهند می‌توانند برای درمان مرحله مانیای بیماری مؤثر باشند.

تصور می‌شود که بویژه سیستم نوراپینفرینی و سیستم سروتونینی به طور طبیعی عملشان تأمین تحریک سیستم

لمبیک برای افزایش دادن احساس سلامتی در شخص، ایجاد نشاط، رضایت، اشتها، خوب، میل جنسی مناسب و تعادل پسکوموتور است اگرچه مقدار بیش از حد زیادی از این چیزهای خوب می‌تواند موجب مانیا شود. برای تأیید این نظریه این حقیقت وجود دارد که مراکز خوشی و پاداش هیپوتالاموس و نواحی اطراف تعداد زیادی از انتهای عصبی را از سیستم نوراپینفینی و سیستم سروتونینی دریافت می‌کنند.

اسکیزوفرنی - عمل اغراقی احتمالی بخشی از سیستم دوپامینی

اسکیزوفرنی schizophrania به انواع متفاوت متعددی وجود دارد. یکی از شایعترین انواع آن در شخصی دیده می‌شود که صداهایی می‌شنود و توهم بزرگی، یا ترس شدید یا انواع احساسهای دیگر را دارد که واقعی نیستند. بسیاری از افراد مبتلا به اسکیزوفرنی (۱) بسیار پارانوئید paranoid بوده و احساس اذیت و آزار از طرف منابع خارجی می‌کنند، (۲) ممکن است دچار تکلم نامفهوم، تفکیک ایده‌ها و توالیهای غیرطبیعی افکار می‌شوند، و (۳) غالباً در خود فرو رفته‌اند که این حالت گاهی با وضعهای غیرطبیعی بدن و حتی سختی عضلاتی همراه است.

دلایلی برای این اعتقاد وجود دارد که اسکیزوفرنی در نتیجه یکی یا چند تا از سه امکان زیر به وجود می‌آید: (۱) نواحی متعددی در لوبهای جلوی پیشانی که در آن جا سیگنالهای عصبی بلوکه می‌شوند یا در آن جا پردازش سیگنالها معیوب می‌شود زیرا سیناپسهای متعددی که به طور طبیعی توسط میانجی عصبی گلوتامات تحریک می‌شوند پاسخدهی خود را به این ماده از دست می‌دهند، (۲) تحریک بیش از حد گروهی از نورونها که دوپامین را در مراکز رفتاری مغز شامل مراکز در لوبهای پیشانی ترشح می‌کنند و یا (۳) عمل غیرطبیعی یک بخش حیاتی مهم سیستم کنترل رفتاری لمبیک مغز که اطراف هیپوکامپ را احاطه کرده است.

دلایلی برای این اعتقاد که لوبهای جلوی پیشانی در اسکیزوفرنی مبتلا می‌شوند این است که یک طرح شبه اسکیزوفرنی از فعالیت روانی را می‌توان در میمونها با ایجاد ضایعات ریز متعدد در نواحی گسترده‌ای از لوبهای پیشانی تولید کرد.

دوپامین به عنوان یک علت ممکن اسکیزوفرنی دخالت داده شده زیرا بسیاری از بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون هنگامی که با داروی موسوم به L-DOPA درمان می‌شوند علائم شبه اسکیزوفرنی پیدا می‌کنند. این دارو دوپامین را در مغز آزاد می‌کند که برای درمان بیماری پارکینسون مفید است اما همزمان با آن قسمتهای مختلف لوبهای جلوی پیشانی و نواحی مربوط دیگر را تضعیف می‌کند.

پیشنهاد شده که در اسکیزوفرنی دوپامین به مقدار بیش از حد توسط گروهی از نورونهای ترشح کننده دوپامین ترشح می‌شود که جسم سلولی آنها در تگمنتوم جانبی مزانسفال در داخل و بالای ماده سیاه قرار دارد. این نورونها منشاء سیستم دوپامینرژیک مزولمبیک هستند که فیبرهای عصبی و ترشح دوپامین را به قسمتهای میانی و فوقانی سیستم لمبیک بویژه به هیپوکامپ، آمیگدال، هسته دم‌دار قدامی و قسمتهایی از لوبهای جلوی پیشانی می‌فرستند. تمام این قسمتها مراکز پر قدرت کنترل رفتار به شمار می‌روند.

یک دلیل حتی قانع کننده‌تر برای این اعتقاد که اسکیزوفرنی ممکن است ناشی از تولید بیش از حد دوپامین باشد این است که بسیاری از داروهایی که در درمان اسکیزوفرنی مؤثر هستند - از قبیل کلرپرومازین، هالوپریدول و تیوتیکسن - همگی ترشح دوپامین را در انتهای عصبی دوپامینرژیک کاهش می‌دهند یا اثر دوپامین روی نورونهای بعدی را کاهش می‌دهند.

سرانجام، دخالت احتمالی هیپوکامپ در اسکیزوفرنی اخیراً کشف شد هنگامی که معلوم شد که هیپوکامپ در اسکیزوفرنی غالباً از نظر اندازه بویژه در نیمکره غالب کوچک می‌شود.

بیماری آلزایمر - پلاکهای آمیلوئیدی و تضعیف حافظه

بیماری آلزایمر به صورت پیری زودرس مغز تعریف می‌شود که معمولاً در میانسالی شروع شده و به سرعت به سوی از بین رفتن فوق‌العاده شدید نیروهای روانی مشابه آن چه در پیری بسیار پیشرفته دیده می‌شود پیشرفت می‌کند. علائم بیماری آلزایمر عبارتند از (۱) اختلال حافظه از نوع فراموشی، (۲) معیوب شدن تکلم، و (۳) اختلالات دید فضایی. اختلالات حرکتی و حسی، اختلالات راه رفتن، و حملات صرعی قبل از مراحل دیررس بیماری نادر هستند. یک یافته ثابت در بیماری آلزایمر از بین رفتن نورونها در بخشی از سیستم لمبیک است که مسئول روند حافظه است. از بین رفتن این عمل حافظه بدبخت کننده است.

بیماری آلزایمر یک اختلال منهدم کننده عصبی پیشرونده و کشنده است که منجر به معیوب شدن توانایی شخص در انجام فعالیتهای روزانه و نیز انواع زیادی از علائم روانی و اختلالات رفتاری در مراحل آخر بیماری می‌گردد. بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر معمولاً در ظرف چندسال بعد از شروع بیماری نیاز به مراقبت دائمی دارند.

بیماری آلزایمر شایعترین نوع جنون در افراد مسن بوده و تخمین زده می‌شود که حدود ۵ میلیون نفر در ایالات متحده آمریکا مبتلا به این بیماری هستند. نسبت درصد افراد مبتلا به این اختلال با هر پنج سال افزایش سن دوبرابر می‌شود به طوری که در ۶۰ سالگی حدود یک درصد و در ۸۵ سالگی حدود ۳۰٪ دچار این بیماری هستند.

بیماری آلزایمر با تجمع پپتید بتا - آمیلوئید در مغز همراه است - از نظر پاتولوژی، مقادیر افزایش یافته پپتید بتا - آمیلوئید در مغز بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر یافت می‌شود. این پپتید در پلاکهای آمیلوئیدی تجمع می‌یابد که از ۱۰ میکرومتر تا صدها میکرومتر قطر دارند و در مناطق گسترده‌ای از مغز شامل قشر مغز، هیپوکامپ، عقده‌های قاعده‌ای، تالاموس و حتی مخچه یافت می‌شوند. به این ترتیب به نظر می‌رسد که بیماری آلزایمر یک بیماری متابولیک دژنراتیو باشد. نقش کلیدی تجمع بیش از حد پپتید بتا - آمیلوئید در بیماری‌زایی بیماری آلزایمر توسط مشاهدات زیر پیشنهاد می‌شود: (۱) کلیه موتاسیونهای شناخته شده همراه با بیماری آلزایمر تولید پپتید بتا - آمیلوئید را افزایش می‌دهند، (۲) بیماران مبتلا به تریزومی کروموزوم شماره ۲۱ (سندروم داون) سه کپی از ژن مسئول تولید پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید دارند و در میانسالی دچار مشخصات نورولوژیک بیماری آلزایمر می‌شوند، (۳) بیمارانی که دچار ناهنجاری ژن کنترل کننده آپولیپوپروتئین E یعنی یک پروتئین خونی که کلسترول را به بافتها انتقال می‌دهد هستند دچار تسریع رسوب آمیلوئید و افزایش بسیار زیاد خطر ابتلا به بیماری آلزایمر می‌شوند، (۴) موشهای دارای ژنهای پیوندی که پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید انسانی را به مقدار زیاد تولید می‌کنند دچار اختلالات یادگیری و حافظه همراه با تجمع پلاکهای آمیلوئید هستند، و (۵) تولید آنتی‌بادیهای ضد آمیلوئید در افراد مبتلا به بیماری آلزایمر به نظر می‌رسد که بیماری را تخفیف می‌دهد.

اختلالات عروقی ممکن است در بیماری‌زایی بیماری آلزایمر سهم داشته باشد - همچنین شواهدی در حال جمع‌آوری است که بیماریهای قلبی عروقی ناشی از هیپرتانسیون و آتروسکلروز ممکن است نقشی در بیماری آلزایمر داشته باشند. بیماریهای قلبی عروقی دومین علت شایع اختلالات شناختی اکتسابی و جنون بوده و احتمالاً به سقوط هوشیاری در بیماری آلزایمر کمک می‌کنند. در واقع، بسیاری از عوامل خطرزای شایع برای بیماریهای قلبی عروقی از قبیل هیپرتانسیون، دیابت و هیپرلیپیدمی نیز معلوم شده که خطر ایجاد بیماری آلزایمر را شدیداً افزایش می‌دهند.

فصل ۶۰

سیستم عصبی خودمختار

و مغز فوق کلیوی

بخشی از سیستم عصبی که قسمت اعظم اعمال احشایی بدن را کنترل می‌کند سیستم عصبی خودمختار autonomic nervous system نامیده می‌شود. این سیستم به کنترل فشار شریانی، حرکات و ترشحات لوله گوارش، تخلیه مثانه، تعریق، دمای بدن و بسیاری از اعمال دیگر کمک می‌کند که برخی از آنها تقریباً به طور کامل و برخی دیگر فقط به طور نسبی بوسیله سیستم عصبی خودمختار کنترل می‌شوند.

یکی از بارزترین مشخصات سیستم عصبی خودمختار سرعت و شدت عمل آن در تغییر دادن اعمال احشایی است. به عنوان مثال، سیستم خودمختار می‌تواند در ظرف ۳ تا ۵ ثانیه سرعت ضربان قلب را به دو برابر طبیعی افزایش دهد و فشار شریانی می‌تواند در ظرف ۱۰ تا ۱۵ ثانیه دو برابر شود و از طرف دیگر، فشار شریانی می‌تواند در ظرف ۱۰ تا ۱۵ ثانیه آن قدر کاهش یابد که موجب غش شود. تعریق می‌تواند در ظرف چند ثانیه شروع شود و مثانه نیز می‌تواند به طور غیرارادی در ظرف چند ثانیه تخلیه شود.

سازمان عمومی سیستم عصبی خودمختار

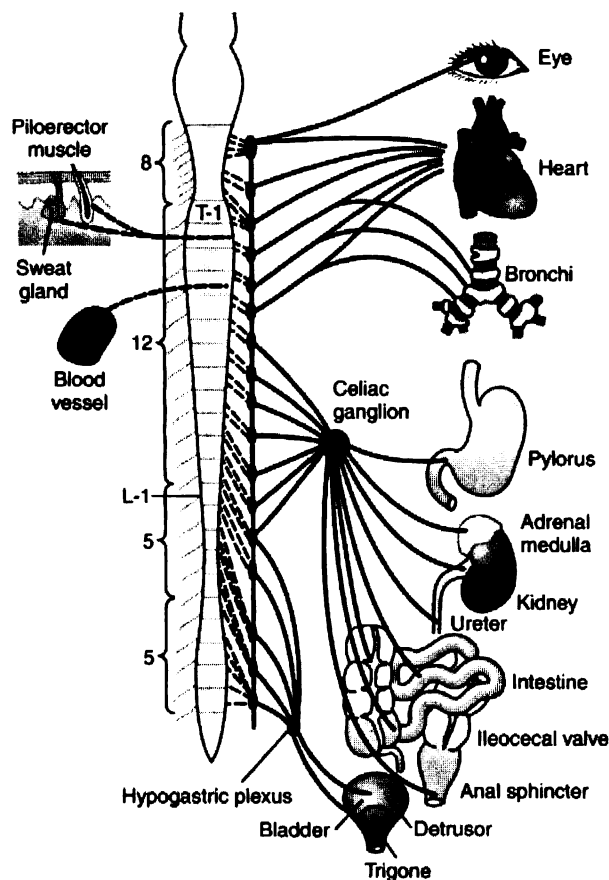
سیستم عصبی خودمختار به طور عمده بوسیله مراکز واقع در نخاع، تنه مغزی و هیپوتالاموس فعال می‌شود. همچنین قسمتهایی از قشر مغز و بویژه قشر لمبیک می‌توانند ایмпالسهایی به مراکز پایینتر ارسال و بدینوسیله روی کنترل خودمختار تأثیر کنند.

سیستم عصبی خودمختار همچنین غالباً بوسیله رفلکسهای احشایی عمل می‌کند. به این معنی که سیگنالهای حسی از یکی از اندامهای احشایی می‌توانند وارد عقده‌های خودمختار، نخاع، تنه مغزی یا هیپوتالاموس شوند و سپس پاسخهای رفلکسی ناخودآگاه را به طور مستقیم مجدداً به آن اندام احشایی انتقال دهند و فعالیتهای آن را کنترل کنند.

سیگنالهای محیطی خودمختار از طریق دوشاخه عمده موسوم به سیستم عصبی سمپاتیک و سیستم عصبی پاراسمپاتیک به اندامهای مختلف بدن انتقال داده می‌شوند که ویژگیها و اعمال آنها در زیر شرح داده خواهند شد.

تشریح فیزیولوژیک سیستم عصبی سمپاتیک

شکل ۱-۶۰ سازمان عمومی قسمتهای محیطی سیستم عصبی سمپاتیک را نشان می‌دهند. این شکل بویژه (۱) یکی از دو زنجیر عقده‌های سمپاتیک کنار مهره‌ای که با اعصاب نخاعی در کنار ستون فقرات اتصال دارند، (۲) دو عقده جلوی ستون فقرات (سلیاک و هیپوگاستریک) و (۳) اعصابی که از عقده‌ها به اندامهای درونی مختلف می‌روند را نشان می‌دهد.



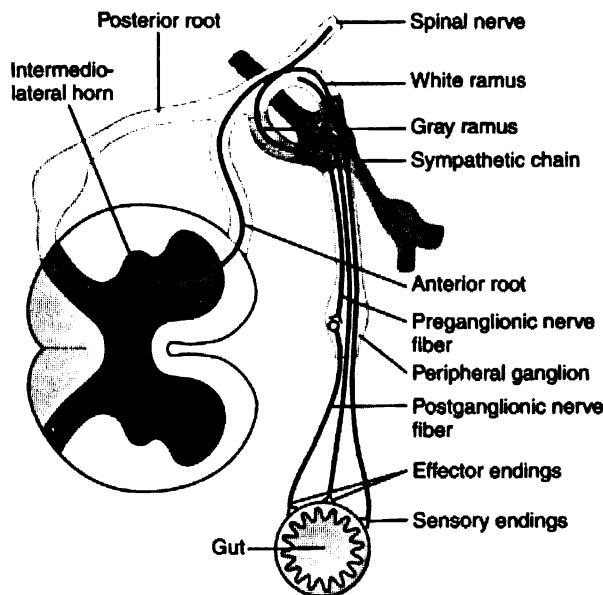
شکل ۱-۶۰ - سیستم عصبی سمپاتیک. خطوط منقطع نمودار فیبرهای پس عقده‌ای در رابطهای خاکستری هستند که مجدداً وارد اعصاب نخاعی شده و در رگهای خونی، غدد عرق و عضلات راست کننده مو توزیع می‌گردند.

اعصاب سمپاتیک در نخاع همراه با اعصاب نخاعی از بین قطعه اول سینه‌ای T-1 و قطعه دوم کمری L-2 منشأ گرفته و از آن جا ابتدا به زنجیر سمپاتیک و سپس به بافتها و اندامهایی که توسط اعصاب سمپاتیک تحریک می‌شوند می‌روند.

نورونهای پیش عقده‌ای و پس عقده‌ای سمپاتیک

اعصاب سمپاتیک از نظر زیر با اعصاب حرکتی اسکلتی تفاوت دارند: هر مسیر سمپاتیک از نخاع به بافت مورد تحریک از دو نورون، یک نورون پیش عقده‌ای و یک نورون پس عقده‌ای تشکیل شده، برخلاف مسیر حرکتی عضلات اسکلتی که فقط از یک نورون واحد تشکیل شده است. جسم سلولی هر نورون پیش عقده‌ای در شاخ واسطه‌ای - جانبی نخاع قرار دارد و فیبر آن همان طور که در شکل ۲-۶۰ نشان داده شده از طریق ریشه قدامی نخاع وارد عصب نخاعی مربوطه می‌شود.

بلافاصله پس از آن که عصب نخاعی نخاع را ترک می‌کند فیبرهای پیش عقده‌ای سمپاتیک از عصب جدا شده و از طریق رابط سفید به داخل یکی از عقده‌های زنجیر سمپاتیک سیر می‌کنند. آن گاه مسیر فیبرها می‌تواند یکی از سه مسیر زیر



شکل ۲ - ۶۰ - ارتباطات عصبی بین نخاع، زنجیر سمپاتیک، اعصاب نخاعی، و اعصاب سمپاتیک محیطی.

باشد: (۱) فیبر می‌تواند با نورونهای پس عقده‌ای در همان عقده‌ای که وارد آن می‌شود سیناپس دهد. (۲) فیبر می‌تواند در زنجیر سمپاتیک به طرف بالا یا پایین سیر کرده و در یکی از عقده‌های دیگر زنجیر سیناپس دهد. یا (۳) فیبر می‌تواند برای فواصل متغیری در داخل زنجیر و سپس در داخل یکی از اعصاب سمپاتیک که از زنجیر خارج می‌شوند سیر کرده و سرانجام در یک عقده سمپاتیک محیطی سیناپس دهد.

به این ترتیب، نورون پس عقده‌ای یا در یکی از عقده‌های زنجیر سمپاتیک و یا در یکی از عقده‌های محیطی سمپاتیک شروع می‌شود. فیبرهای پس عقده‌ای از هر یک از این دو منشاء به سوی مقصدشان در اندامهای مختلف سیر می‌کنند.

فیبرهای عصبی سمپاتیک در اعصاب اسکلتی - بعضی از فیبرهای پس عقده‌ای مجدداً در تمام سطوح نخاع از طریق رابطهای خاکستری وارد اعصاب نخاعی می‌شوند (شکل ۲-۶۰). این فیبرهای عصبی سمپاتیکی همگی فیبرهای بسیار نازک نوع C هستند که در اعصاب اسکلتی به تمام قسمتهای بدن گسترش می‌یابند. این فیبرها رگهای خونی، غدد عرق و عضلات راست کننده مو را کنترل می‌کنند. تقریباً ۸ درصد از فیبرهای موجود در یک عصب اسکلتی متوسط فیبرهای سمپاتیک هستند و این حقیقت اهمیت زیاد آنها را نشان می‌دهد.

توزیع قطعه‌ای اعصاب سمپاتیک - مسیرهای سمپاتیکی که از قطعات segments مختلف نخاع شروع می‌شوند الزاماً نظیر فیبرهای عصبی نخاعی پیکری همان قطعات، در همان قسمت از بدن توزیع نمی‌شوند بلکه فیبرهای سمپاتیک از قطعه اول نخاع سینه‌ای عموماً در زنجیر سمپاتیک به طرف بالا سیر کرده و به داخل سر می‌روند و فیبرهای قطعه دوم سینه‌ای وارد گردن، فیبرهای قطعات سوم و چهارم و پنجم و ششم سینه‌ای وارد سینه، فیبرهای قطعات هفتم و هشتم و نهم و دهم و یازدهم سینه‌ای وارد شکم، و فیبرهای قطعات دوازدهم سینه‌ای و اولین و دومین کمری وارد پاها می‌شوند. این توزیع تقریبی بوده و همپوشانی زیادی بین آنها وجود دارد.

توزیع اعصاب سمپاتیک در هر اندام قسمتی بستگی به محلی از جنین دارد که اندام از آن به وجود می‌آید. به عنوان مثال، قلب فیبرهای عصبی سمپاتیک زیادی از بخش گردنی زنجیر سمپاتیک دریافت می‌کند زیرا منشاء قلب در گردن جنین

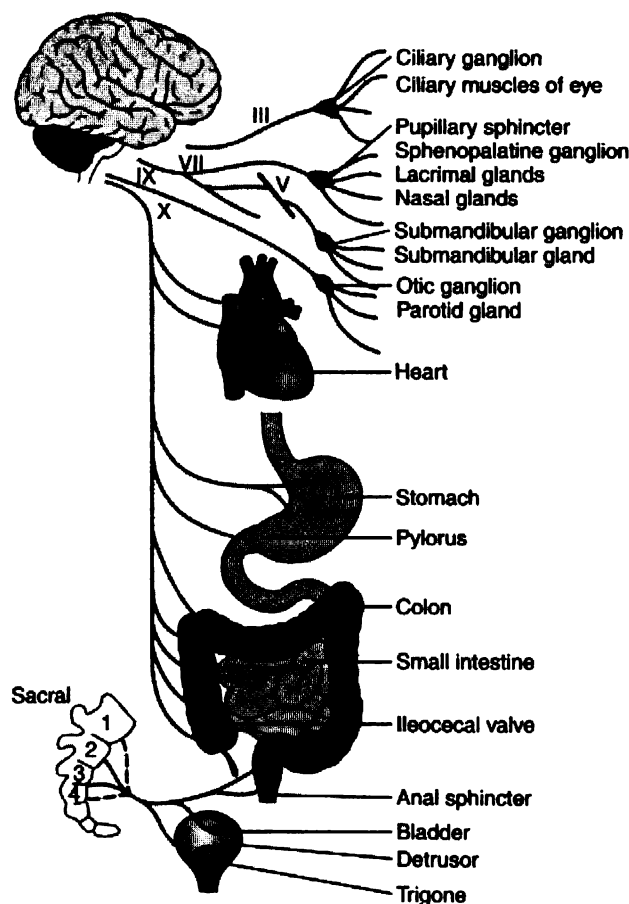
است. به همین ترتیب، اندامهای شکمی قسمت اعظم اعصاب سمپاتیک خود را از قطعات سینه‌ای تحتانی نخاع دریافت می‌کنند زیرا منشأ قسمت اعظم لوله گوارش ابتدایی در این ناحیه است.

ماهیت ویژه انتهای عصبی سمپاتیک در مغز فوق کلیوی - فیبرهای پیش عقده‌ای سمپاتیک از نورونهای شاخهای واسطه‌ای - جانبی نخاع در تمامی مسیر خود بدون دادن سیناپس از زنجیر سمپاتیک و سپس از اعصاب اسپینال تکنیک عبور کرده و سرانجام به قسمت مغزی غدد فوق کلیوی می‌رسند و در آن جا مستقیماً روی سلولهای نورونی تغییر یافته که اپینفرین و نوراپینفرین به داخل جریان خون ترشح می‌کنند ختم می‌شوند. این سلولهای ترشحی از نظر جنینی از بافت عصبی مشتق شده‌اند و در حقیقت خودشان نورونهای پس عقده‌ای بوده و در واقع حتی دارای فیبرهای عصبی تکامل نیافته و ابتدایی هستند و این فیبرها هستند که هورمونهای مغز فوق کلیوی اپینفرین و نور اپینفرین را ترشح می‌کنند.

تشریح فیزیولوژیک سیستم عصبی پاراسمپاتیک

سیستم عصبی پاراسمپاتیک در شکل ۳-۶۰ نشان داده شده است. در این شکل دیده می‌شود که فیبرهای پاراسمپاتیک از طریق اعصاب مجموعه‌ای III، VII، IX و X، سیستم عصبی مرکزی را ترک می‌کنند، و فیبرهای

شکل ۳ - ۶۰ - سیستم عصبی پاراسمپاتیک.



پاراسمپاتیک اضافی از طریق دومین و سومین اعصاب نخاعی خاجی و گاهی اولین و چهارمین اعصاب خاجی از پایینترین بخش نخاع خارج می‌شوند. حدود ۷۵ درصد کلیه فیبرهای عصبی پاراسمپاتیک در اعصاب واگ (عصب جمجمه‌ای X) قرار دارند و به تمامی قسمتهای سینه‌ای و شکمی بدن می‌روند. بنابراین، هنگامی که فیزیولوژیست از سیستم پاراسمپاتیک نام می‌برد منظورش بیشتر دو عصب واگ است. اعصاب واگ فیبرهای پاراسمپاتیک را به قلب، ریه‌ها، مری، معده، سراسر روده باریک، نیمه ابتدایی کولون، کبد، کیسه صفرا، لوزالمعده، کلیه‌ها و قسمتهای فوقانی حالبها می‌رسانند.

فیبرهای پاراسمپاتیک موجود در عصب سوم جمجمه‌ای به اسفنکترها یا عضلات تنگ کننده مردمک و عضلات مژگانی چشم می‌روند. فیبرهای پاراسمپاتیک عصب هفتم جمجمه‌ای به غدد اشکی، بینی و زیرفکی، و فیبرهای پاراسمپاتیک عصب نهم جمجمه‌ای به غده پاراتید یا بناگوشی می‌روند.

فیبرهای پاراسمپاتیک خاجی در اعصاب لگنی قرار دارند که از شبکه خاجی در هر طرف نخاع در سطح دومین و سومین قطعه نخاع خاجی عبور می‌کنند. سپس این فیبرها در کولون نزولی، رکتوم، مثانه و قسمتهای تحتانی حالبها توزیع می‌شوند. این فیبرهای پاراسمپاتیک گروه خاجی سیگنالهای عصبی را نیز به اندامهای تناسلی خارجی فرستاده و موجب راست شدن آلت تناسلی می‌گردند.

نورونهای پیش‌عده‌ای و پس‌عده‌ای پاراسمپاتیک - سیستم پاراسمپاتیک مانند سیستم سمپاتیک دارای نورونهای پیش‌عده‌ای و پس‌عده‌ای است اما فیبرهای پیش‌عده‌ای به استثنای چند عصب پاراسمپاتیک جمجمه‌ای، بدون انقطاع در تمامی مسیر به اندامی که باید کنترل شود سیر می‌کنند. نورونهای پس‌عده‌ای سیستم پاراسمپاتیک در دیواره اندام قرار گرفته‌اند. فیبرهای پیش‌عده‌ای با این نورونها سیناپس می‌دهند و سپس فیبرهای پس‌عده‌ای بسیار کوتاه به طول جزئی از یک میلیمتر تا چندین سانتیمتر از این نورونها خارج شده و به بافتهای آن اندام عصب می‌دهند. این محل قرار گرفتن نورونهای پس‌عده‌ای پاراسمپاتیک در خود اندام احشایی با طرز قرار گرفتن عده‌های سمپاتیک کاملاً تفاوت دارد زیرا جسم سلولی نورونهای پس‌عده‌ای سمپاتیک تقریباً همیشه در عده‌های زنجیر سمپاتیک یا در سایر عده‌های مختلف مجزا در شکم قرار گرفته‌اند نه در خود اندام تحریک شده.

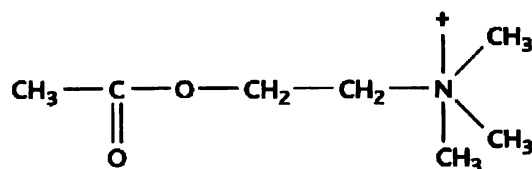
ویژگیهای پایه‌ای عمل سمپاتیک و پاراسمپاتیک فیبرهای کولینرژیک و آدرنرژیک - ترشح استیل‌کولین یا نوراپینفرین

فیبرهای عصبی سمپاتیک و پاراسمپاتیک به طور عمده یکی از دو ماده میانجی سیناپسی یعنی استیل‌کولین یا نوراپینفرین را ترشح می‌کنند. آن دسته از فیبرهایی که استیل‌کولین ترشح می‌کنند گفته می‌شود که کولینرژیک Cholinergic هستند. آن دسته از فیبرهایی که نوراپینفرین ترشح می‌کنند گفته می‌شود که آدرنرژیک adrenergic هستند که از واژه آدرنالین که نام دیگر اپینفرین است مشتق شده است.

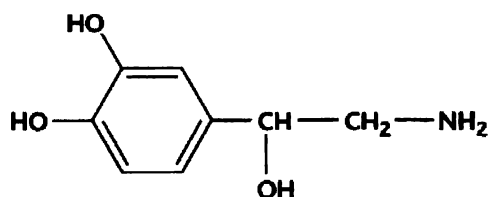
کلیه نورونهای پیش‌عده‌ای هم در سیستم عصبی سمپاتیک و هم در سیستم عصبی پاراسمپاتیک کولینرژیک هستند. استیل‌کولین یا مواد شبیه استیل‌کولین در صورت استعمال در عده‌ها، نورونهای پس‌عده‌ای سمپاتیک و پاراسمپاتیک هر دو را تحریک می‌کنند. تمام یا تقریباً تمام نورونهای پس‌عده‌ای سیستم پاراسمپاتیک نیز کولینرژیک هستند. برعکس، قسمت اعظم نورونهای پس‌عده‌ای سمپاتیک آدرنرژیک هستند. اما باید دانست که رشته‌های عصبی سمپاتیکی پس‌عده‌ای که به غدد عرق، عضلات راست کننده مو و معدودی از رگهای خونی می‌روند کولینرژیک هستند.

به این ترتیب، انتهای عصبی سیستم پاراسمپاتیک همگی یا عملاً همگی استیل‌کولین و قسمت اعظم انتهای عصبی سیستم سمپاتیک نوراپینفرین اما معدودی استیل‌کولین ترشح می‌کنند. این هورمونها به نوبه خود روی اندامهای مختلف عمل کرده و موجب اثرات پاراسمپاتیکی یا سمپاتیکی مربوطه می‌شوند. بنابراین، استیل‌کولین میانجی

پاراسمپاتیکی و نوراپینفرین میانجی سمپاتیکی نامیده می‌شود.
ساختارهای مولکولی استیل‌کولین و نوراپینفرین به قرار زیر هستند.



Acetylcholine



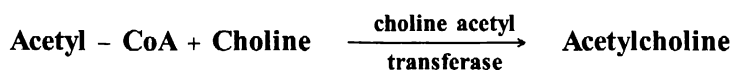
Norepinephrine

مکانیسمهای ترشح میانجی و سپس حذف میانجی در انتهای پس‌عقدی

ترشح استیل‌کولین و نوراپینفرین بوسیله انتهای عصبی پس‌عقدی - معدودی از انتهای عصبی خودمختار پس‌عقدی بویژه انتهای اعصاب پاراسمپاتیک مشابه انتهای عصبی عضلات اسکلتی در سیناپس عصبی - عضلانی اما بسیار کوچکتر هستند. اما بعضی از فیبرهای عصبی پاراسمپاتیک و تقریباً تمام فیبرهای سمپاتیک هنگام عبور فقط با سلولهای عمل‌کننده اندامی که به آن عصب می‌دهند تماس حاصل می‌کنند و در پاره‌ای از موارد در بافت همبندی واقع در مجاورت سلولهای مورد تحریک ختم می‌شوند. در محلی که این فیلامانها از رو یا از نزدیکی سلولهای عمل‌کننده می‌گذارند معمولاً دارای برآمدگیهای پیازی شکلی موسوم به واریکوزیته هستند و در این واریکوزیته‌هاست که وزیکولهای استیل‌کولین و نوراپینفرین یافت می‌شوند. در این واریکوزیته‌ها همچنین تعداد زیادی میتوکندری برای تأمین آدنوزین تری‌فسفات مورد نیاز جهت تأمین انرژی برای سنتز استیل‌کولین و نوراپینفرین وجود دارد.

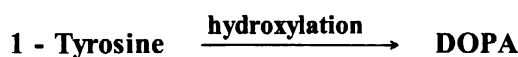
هنگامی که یک پتانسیل عمل در فیبرهای انتهایی انتشار می‌یابد روند دیپولاریزاسیون نفوذپذیری غشای فیبر را به یونهای کلسیم زیاد می‌کند و به این ترتیب موجب می‌شود که این یونها به داخل انتهای عصبی یا واریکوزیته‌های عصبی انتشار یابند. یونهای کلسیم به نوبه خود باعث می‌گردند که ترمینالها یا واریکوزیته‌ها محتویات خود را به خارج تخلیه کنند. به این ترتیب، ماده میانجی ترشح می‌شود.

سنتز استیل‌کولین، انهدام آن بعد از ترشح و مدت عمل آن - استیل‌کولین در انتهای و واریکوزیته‌های فیبرهای عصبی کولینرژیک ساخته می‌شود و در آنجا در وزیکولها به صورت بسیار تغلیظ شده انبار می‌گردد تا این که آزاد شود. واکنش شیمیایی پایه این سنتز به قرار زیر است:

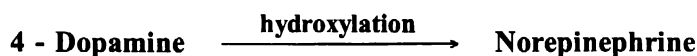


به مجرد این که استیل کولین توسط یک انتهای عصبی کولینرژیک به داخل یک بافت ترشح شد برای چند ثانیه در بافت باقی می ماند و در طی این مدت عمل میانجی سیگنال دهنده عصبی خود را انجام می دهد و بوسیله آنزیم استیل کولین استراز که به حالت چسبیده به کلاژن و گلیکوزآمینوگلیکانها در بافت همبندی موضعی قرار دارد به یون استات و کولین تجزیه می گردد. این همان مکانیسم انتقال سیگنال استیل کولین و انهدام بعدی استیل کولین است که در محلهای اتصال عصبی عضلانی فیبرهای عصبی عضلات اسکلتی انجام می شود. کولین تشکیل شده به نوبه خود مجدداً به داخل انتهای عصبی حمل شده و در آن جا بارها برای سنتز استیل کولین جدید مورد استفاده قرار می گیرد.

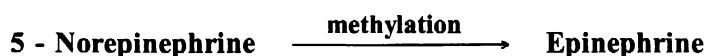
سنتز نوراپینفرین، حذف آن و مدت عمل آن - سنتز نوراپینفرین در آکسوپلاسم انتهای عصبی فیبرهای عصبی آدرنرژیک شروع می شود اما در داخل وزیکولهای ترشحی تکمیل می گردد. مراحل پایه این سنتز به قرار زیرند:



۳- حمل دوپامین به داخل وزیکولها



در مغز فوق کلیوی این واکنش یک مرحله فراتر رفته و حدود ۸۰ درصد نوراپینفرین را به ترتیب زیر به اپینفرین تبدیل می کند:



نوراپینفرین پس از ترشح از انتهای عصبی به سه راه از محل ترشح حذف می شود: (۱) جذب مجدد به داخل خود انتهای عصبی آدرنرژیک بوسیله یک روند انتقال فعال که مسؤول خارج کردن ۵۰ تا ۸۰ درصد نوراپینفرین است، (۲) دیفوزیون به خارج از انتهای عصبی و به داخل مایعات بدنی اطراف و سپس به داخل خون، که مسؤول خارج کردن قسمت اعظم باقیمانده نوراپینفرین است و (۳) انهدام بوسیله آنزیمها به میزان ناچیز (یکی از این آنزیمها مونوآمین اکسیداز است که در انتهای عصبی یافت می شود و دیگری کاتکول - O - متیل ترانسفراز است که به طور منتشر در تمام بافتها وجود دارد). در حال عادی نوراپینفرینی که مستقیماً به داخل یک بافت ترشح می شود فقط برای چند ثانیه به حال فعال باقی می ماند و این موضوع نشان می دهد که جذب مجدد و دیفوزیون به خارج از بافت سریع هستند. با این وجود، نوراپینفرین و اپینفرین مترشحه از قسمت مغزی غدد فوق کلیوی به داخل خون، به حال فعال باقی می ماند تا این که به داخل یکی از بافتها انتشار یافته و در آن جا بوسیله کاتکول - O - متیل ترانسفراز منهدم گردند. این عمل به طور عمده در کبد به انجام می رسد. بنابراین، هم نوراپینفرین و هم اپینفرین پس از ترشح به داخل خون برای ۱۰ تا ۳۰ ثانیه به طور بسیار فعال باقی می ماند و سپس فعالیت آنها در طی یک تا چندین دقیقه از بین می رود.

رسمپتورهای اندامهای افکتور

قبل از این که استیل کولین، نوراپینفرین یا اپینفرین ترشح شده در انتهای عصبی خودمختار بتواند اندام عمل کننده یا افکتور effector را تحریک کند باید نخست به رسمپتورهای بسیار اختصاصی روی سلولهای افکتور متصل شود. رسمپتور روی سطح خارجی غشای سلول قرار داشته و به صورت یک گروه پروستیتیک به یک مولکول پروتئینی متصل می شود که در سراسر عرض غشای سلول نفوذ می کند. هنگامی که میانجی به رسمپتور می چسبد این امر یک تغییر شکل فضایی در ساختار مولکول پروتئین به وجود می آورد. مولکول پروتئین تغییر یافته به نوبه خود سلول را غالباً به یکی از دو روش زیر تحریک یا مهار می کند: (۱) با ایجاد تغییری در نفوذپذیری غشای سلول به یک یا چند یون، یا (۲) با فعال کردن یا غیرفعال کردن یک آنزیم چسبیده به انتهای دیگر پروتئین گیرنده در محلی که به طرف داخل سلول برآمدگی دارد.

تحریک یا مهار سلول افکتور توسط تغییر دادن نفوذپذیری غشای آن - چون پروتئین گیرنده جزء ثابتی از غشای سلول است یک تغییر شکل فضایی در ساختار پروتئین گیرنده غالباً کانالهای یونی را که در داخل خود مولکولهای پروتئین قرار دارند باز می کند یا می بندد و به این ترتیب نفوذپذیری غشای سلول به یونهای مختلف را تغییر می دهد. به عنوان مثال، کانالهای یون سدیم یا یون کلسیم بکرات باز می شوند و موجب ورود سریع یونهای مربوطه به داخل سلول می شوند که معمولاً غشای سلول را دپولاریزه کرده و سلول را تحریک می کنند. در موارد دیگر، کانالهای پتاسیمی باز می شوند و به یونهای پتاسیم اجازه می دهند تا به خارج از سلول انتشار یابند و این امر معمولاً سلول را مهار می کند زیرا از دست رفتن یونهای پتاسیم الکتروپوزیتیو موجب پیدایش هیپرنگاتیویته در داخل سلول می شود. در بعضی از سلولها، محیط یونی تغییر یافته داخل سلولی موجب یک عمل داخل سلولی می شود از قبیل اثر مستقیم یونهای کلسیم در پیشبرد انقباض عضله صاف.

عمل رسمپتور با تغییر دادن عمل آنزیمهای پیک دوم داخل سلولی - روش دیگر عمل رسمپتورها فعال کردن یا غیرفعال کردن یک آنزیم (یا سایر مواد شیمیایی داخل سلولی) در داخل سلول است. آنزیم غالباً به پروتئین گیرنده در محلی که به داخل سلول برآمدگی دارد می چسبد. به عنوان مثال، چسبیدن نوراپینفرین به رسمپتور آن روی سطح خارجی بسیاری از سلولها فعالیت آنزیم آدنیل سیکلاز در داخل سلول را افزایش داده و این امر موجب تشکیل آدنوزین مونوفسفات حلقوی می شود. آدنوزین مونوفسفات حلقوی به نوبه خود می تواند یکی از اعمال مختلف داخل سلولی را شروع کند که نوع دقیق این اثر بستگی به ماشین شیمیایی سلول افکتور دارد.

درک این مطلب آسان است که چگونه یک ماده میانجی خودمختار می تواند موجب مهار در بعضی از اندامها و تحریک در سایر اندامها شود. این موضوع معمولاً توسط ماهیت گیرنده پروتئینی در غشای سلول و اثر چسبیدن میانجی به رسمپتور روی شکل فضایی آن تعیین می شود. اثرات حاصله در هر اندام ممکن است کاملاً با اثرات حاصله در اندامهای دیگر متفاوت باشند.

دو نوع اصلی رسمپتورهای استیل کولینی - رسمپتورهای موسکارینی و نیکوتینی

استیل کولین دو نوع رسمپتور مختلف را فعال می کند که رسمپتورهای موسکارینی muscarinic و نیکوتینی نامیده می شوند. دلیل این اسامی آن است که موسکارین (سم قارچهای سمی) فقط رسمپتورهای موسکارینی را فعال می کند ولی رسمپتورهای نیکوتینی را فعال نمی کند در حالی که نیکوتین فقط رسمپتورهای نیکوتینی را فعال می کند. استیل کولین هر دو نوع رسمپتور را فعال می کند.

رسمپتورهای موسکارینی در تمام سلولهای افکتوری که بوسیله نورونهای پس عقده ای کولینرژیک سیستم عصبی پاراسمپاتیک یا سیستم سمپاتیک تحریک می شوند یافت می گردد.

رسمپتورهای نیکوتینی عقده های خودمختار در سیناپسهای بین نورونهای پیش عقده ای و نورونهای پس عقده ای هر

دو سیستم سمپاتیک و پاراسمپاتیک یافت می‌شوند. (این رستپورها همچنین در بسیاری از انتهای عصبی غیر خودمختار مثلاً در عضلات اسکلتی در محل‌های اتصال عصبی عضلاتی وجود دارند [که در فصل ۷ شرح داده شده‌اند].) درک این دو نوع رستپور بویژه از این نظر اهمیت دارد که داروهای اختصاصی بکرات در پزشکی برای تحریک کردن یا مسدود کردن یکی از این دو نوع رستپور مورد استفاده قرار می‌گیرند.

رستپورهای آدرنژیک - رستپورهای آلفا و بتا

دو نوع عمده رستپور آدرنژیک موسوم به رستپور آلفا و رستپور بتا وجود دارد. رستپورهای بتا به نوبه خود به رستپورهای بتا - یک، بتا - دو و بتا - سه تقسیم می‌شوند زیرا بعضی داروها فقط روی بعضی از رستپورهای بتا اثر می‌کنند. تقسیم‌بندی رستپورهای آلفا به رستپورهای آلفا - یک و آلفا - دو نیز وجود دارد.

نوراپینفرین و اپینفرین که هر دو بوسیله مغز فوق کلیوی به داخل خون ترشح می‌شوند اثرات نسبتاً متفاوتی از نظر تحریک رستپورهای آلفا و بتا دارند. نوراپینفرین به طور عمده گیرنده‌های آلفا را تحریک می‌کند اما گیرنده‌های بتا را نیز تا حدود کمتری تحریک می‌کند. از طرف دیگر، اپینفرین هر دو نوع گیرنده را به طور تقریباً برابر تحریک می‌کند. بنابراین، اثرات نسبی نوراپینفرین و اپینفرین روی اندامهای افکتور مختلف توسط نوع رستپورهای موجود در اندامها تعیین می‌شود. اگر تمام رستپورها از نوع بتا باشند اپینفرین تحریک کننده مؤثرتر خواهد بود.

جدول ۱-۶۰ توزیع رستپورهای آلفا و بتا را در برخی از اندامها و سیستمهایی که بوسیله اعصاب سمپاتیک کنترل می‌شوند نشان می‌دهد. توجه کنید که برخی از اعمال رستپورهای آلفا از نوع تحریکی و برخی دیگر از نوع مهار می‌باشند. به همین ترتیب عده‌ای از اعمال رستپورهای بتا تحریکی و برخی دیگر از نوع مهار می‌باشند. بنابراین، رستپورهای آلفا و بتا الزاماً با تحریک یا مهار ارتباط ندارند بلکه صرفاً با تمایل هورمون برای ترکیب با رستپورها در یک اندام افکتور معین ارتباط دارند.

جدول ۱ - ۶۰ - رستپورهای آدرنژیک و عمل آنها

رستپور آلفا	رستپور بتا
تنگ شدن رگها	گشاد شدن رگها (بتا - دو)
گشاد شدن مردمک	تند شدن ضربان قلب (بتا - یک)
شل شدن روده	افزایش قدرت میوکارد (بتا - یک)
انقباض اسفنکترهای روده‌ای	شل شدن روده (بتا - دو)
انقباض عضلات راست کننده مو	شل شدن عضله رحم (بتا - دو)
انقباض اسفنکتر مثانه	گشاد شدن نایژه‌ها (بتا - دو)
مهار آزاد شدن میانجی	تولید کالری (بتا - دو)
عصبی (آلفا - دو)	گلیکوزنولیز (بتا - دو)
	تجزیه چربیها (بتا - یک)
	شل شدن دیواره مثانه (بتا - دو)
	ترموژن (بتا - سه)

یک هورمون سنتتیک که از نظر شیمیایی شبیه اپینفرین و نوراپینفرین است ایزوپروپیل نوراپینفرین است که یک عمل فوق العاده قوی روی رسپتورهای بتا دارد اما عملاً هیچگونه تأثیری روی رسپتورهای آلفا ندارد.

اعمال تحریکی و مهارتی تحریک سمپاتیک و پاراسمپاتیک

جدول ۲-۶۰ اثرات تحریک اعصاب سمپاتیک یا پاراسمپاتیک را روی اعمال مختلف احشایی بدن نشان می دهد. از روی این جدول مجدداً می توان دید که تحریک سمپاتیک موجب بروز اثرات تحریکی در برخی از اندامها اما اثرات مهارتی در برخی دیگر می شود. به همین ترتیب تحریک پاراسمپاتیک موجب بروز تحریک در برخی از اندامها اما مهارت در برخی دیگر می شود. همچنین، هنگامی که تحریک سمپاتیک موجب بروز اثرات تحریکی در یک اندام معین می شود تحریک پاراسمپاتیک گاهی آن اندام را مهار می کند و این موضوع نشان می دهد که این دو سیستم گاهی به طور معکوس یکدیگر عمل می کنند. اما قسمت اعظم اندامها بیشتر بوسیله یکی از این دو سیستم کنترل می شوند.

هیچگونه قاعده عمومی وجود ندارد که بوسیله آن بتوان توجیه کرد که تحریک سمپاتیک یا پاراسمپاتیک موجب تحریک یا مهار یک اندام معین خواهد شد. بنابراین، برای درک اعمال سمپاتیک و پاراسمپاتیک باید اعمال جداگانه این دو سیستم عصبی روی هر اندام را همان طور که در جدول ۲-۶۰ آورده شده یاد گرفت. پاره ای از این اعمال نیاز به روشن شدن با تفصیل بیشتر دارند که در زیر شرح داده می شوند.

اثرات تحریک سمپاتیک و پاراسمپاتیک در اندامهای ویژه

چشم - دو عمل چشم بوسیله سیستم عصبی خودمختار کنترل می شود. این اعمال عبارتند از: (۱) باز کردن مردمک و (۲) میزان کردن عدسی.

تحریک سمپاتیک فیبرهای عضلاتی شعاعی عنبیه را منقبض می کند که مردمک را گشاد می کنند در حالی که تحریک پاراسمپاتیک عضله حلقوی عنبیه را منقبض کرده و مردمک را تنگ می کند.

اعصاب پاراسمپاتیکی که مردمک را کنترل می کنند هنگامی که نور شدید وارد چشم می شود به طور رفلکسی تحریک می شوند که در فصل ۵۱ شرح داده شد. این رفلکس قطر منفذ مردمک را کوچک کرده و مقدار نوری را که به شبکیه می رسد کاهش می دهد. برعکس، اعصاب سمپاتیک در جریان دوره های هیجان تحریک می شوند و منفذ مردمک را در این اوقات افزایش می دهند.

میزان کردن عدسی تقریباً به طور کامل بوسیله سیستم عصبی پاراسمپاتیک کنترل می شود. عدسی در حال طبیعی بوسیله تانسینون ارتجاعی ذاتی رباطهای شعاعی در یک وضع مسطح نگاهداری می شود. تحریک پاراسمپاتیک عضله مزگانی را منقبض می کند که این تانسینون را رها کرده و به عدسی اجازه می دهد تا محدبتر گردد و موجب شود که چشم روی اشیای نزدیک میزان گردد. مکانیسم میزان شدن عدسی در فصل های ۴۹ و ۵۱ در مورد عمل چشم شرح داده شده است.

غدد بدن - غدد بینی، اشکی، بزاقی و بسیاری از غدد لوله گوارش به طور قوی بوسیله سیستم عصبی پاراسمپاتیک تحریک می شوند که معمولاً منجر به مقادیر فوق العاده فراوان ترشح آبکی می گردد. غدد لوله گوارش که شدیدتر از همه بوسیله اعصاب پاراسمپاتیک تحریک می شوند عبارتند از: غدد بخش فوقانی لوله گوارش و بویژه غدد دهان و معده. غدد روده کوچک و روده بزرگ به طور عمده بوسیله عوامل موضعی در خود روده و بوسیله سیستم عصبی آنتریک روده و تا حدود بسیار کمتری بوسیله اعصاب خودمختار کنترل می شوند.

تحریک سمپاتیک یک اثر مستقیم روی قسمت اعظم سلولهای غده ای لوله گوارش دارد و موجب تشکیل یک ترشح غلیظ می گردد که محتوی آنزیمها و موکوس زیاد است. تحریک سمپاتیک موجب تنگی رگهای خونی غدد نیز شده و

جدول ۲ - ۶۰ - اثرات سیستم خودمختار روی اندامهای مختلف بدن

اندام	اثر تحریک سمپاتیک	اثر تحریک پاراسمپاتیک
چشم: مردمک عضله مزگانی غدد: بینی اشکی بناگوشی زیرفکی معدی لوزالمعدی	گشاد شدن شل شدن خفیف (دید دور) تنگ شدن رگهای خونی و ترشح اندک	تنگ شدن تنگ شدن (دید نزدیک) تحریک ترشح فراوان (محتوی آنزیمهای متعدد در مورد غدد ترشح کننده آنزیم)
غدد عرق غدد آپوکرین رگهای خونی قلب: عضله رگهای کورونر ریه‌ها: برونشها رگهای خونی روده: دیواره اسفنکتر کبد کیسه صفرا و مجاری صفراوی کلیه مثانه: عضله دتروسور تریگون آلت تناسلی آرتریولهای گردش سیستمیک: احشای شکمی عضله	تعریق فراوان (کولینرژیک) ترشح غلیظ بودار در قسمت اعظم موارد تنگ شدن افزایش تعداد ضربان افزایش قدرت انقباضی گشاد شدن (بتا - دو) تنگ شدن (آلفا) گشاد شدن تنگ شدن خفیف کاهش حرکات دودی و تنوس افزایش تنوس (بیشتر مواقع) آزاد شدن گلوکز شل شدن کاهش تشکیل ادرار و ترشح رنین شل شدن منقبض شدن انزال تنگ شدن تنگ شدن (آدرنرژیک آلفا) گشاد شدن (آدرنرژیک - بتا - دو) گشاد شدن (کولینرژیک)	تعریق در کف دستها بدون اثر در قسمت اعظم موارد اثر کم یا بی اثر کاهش تعداد ضربان کاهش قدرت انقباضی (بویژه عضله دهلیزها) گشاد شدن تنگ شدن گشاد شدن؟ افزایش حرکات دودی و تنوس (بیشتر مواقع) شل شدن (بیشتر مواقع) سنتز مختصر گلیکوژن منقبض شدن بدون اثر منقبض شدن شل شدن راست شدن آلت بدون اثر بدون اثر

بدون اثر	تنگ شدن	پوست
بدون اثر	سریع شدن	خون: انعقاد
بدون اثر	بالا رفتن	گلوکز
بدون اثر	بالا رفتن	لیپیدها
بدون اثر	افزایش تا ۱۰۰ درصد	متابولیسم بازال
بدون اثر	افزایش	ترشح مغزی فوق کلیوی
بدون اثر	افزایش	فعالیت روانی
بدون اثر	انقباض	عضلات راست کننده مو
بدون اثر	افزایش گلیکوژنولیز	عضلات اسکلتی
	افزایش قدرت	
بدون اثر	لیپولیز	سلولهای چربی

از این راه گاهی میزان ترشح آنها را کاهش می دهد.

غدد عرق بر اثر تحریک اعصاب سمپاتیک مقدار زیادی عرق ترشح می کنند اما تحریک اعصاب پاراسمپاتیک اثری روی آنها ندارد. باید دانست که فیبرهای سمپاتیک اکثر غدد عرق، برخلاف بیشتر فیبرهای سمپاتیک که آدرنژیک هستند از نوع کولینرژیک هستند (به استثنای چند فیبر آدرنژیک که به کف دست و کف پا می روند). علاوه بر آن غدد عرق به طور عمده بوسیله مراکز در هیپوتالاموس تحریک می شوند که معمولاً جزء مراکز پاراسمپاتیک به شمار می روند. بنابراین، تعریق را می توان یک عمل پاراسمپاتیک نامید با وجود این که توسط فیبرهای عصبی کنترل می شود که از نظر تشریحی از طریق سیستم عصبی سمپاتیک توزیع می شوند.

غدد آپوکرین apocrine در حفره های زیر بغل در نتیجه تحریک سمپاتیک یک ترشح غلیظ بودار تولید می کنند اما نسبت به تحریک پاراسمپاتیک واکنشی نشان نمی دهند. این ترشح در واقع به عنوان یک ماده لیز کننده عمل می کند و موجب آسان شدن حرکت لغزشی سطوح داخلی مفصل شانه می گردد. علاوه بر آن، غدد آپوکرین با وجود رابطه جنینی نزدیکشان با غدد عرق، بوسیله فیبرهای آدرنژیک کنترل می شوند و نه بوسیله فیبرهای کولینرژیک و همچنین بوسیله مراکز سمپاتیکی سیستم عصبی مرکزی کنترل می گردند نه بوسیله مراکز پاراسمپاتیکی.

شبکه عصبی داخل دیواره ای لوله گوارش - لوله گوارش دارای مجموعه اعصاب داخلی مربوط به خود موسوم به شبکه داخل دیواره ای یا سیستم عصبی انتریک روده ای است. با این وجود، هم تحریک سمپاتیک و هم تحریک پاراسمپاتیک به طور عمده با افزایش یا کاهش دادن اعمال ویژه در شبکه داخل دیواره ای می تواند فعالیت لوله گوارش را تحت تأثیر قرار دهد. تحریک پاراسمپاتیک به طور عموم فعالیت کلی لوله گوارش را با زیاد کردن حرکات دودی و شل کردن اسفنکترها افزایش می دهد و به این ترتیب موجب رانده شدن سریع محتویات آن در طول روده به طرف جلو می شود. این اثر پیش راننده با افزایش همزمانی در میزان ترشح بسیاری از غدد گوارشی همراه است که در بالا شرح داده شد.

عمل طبیعی لوله گوارش بستگی زیادی به سیستم سمپاتیک ندارد. با این وجود، تحریک شدید سمپاتیک حرکات دودی را مهار می کند و تنوس اسفنکترها را افزایش می دهد. نتیجه خالص، آهسته شدن شدید رانده شدن غذا در لوله گوارش به طرف جلو و گاهی ترشح نیز است، به درجه ای که حتی گاهی موجب یبوست می گردد.

قلب - تحریک سمپاتیک به طور عموم فعالیت کلی قلب را افزایش می دهد. این عمل با زیاد کردن تعداد و قدرت انقباضی ضریان قلب به انجام می رسد.

تحریک پاراسمپاتیک به طور عمده موجب اثرات مخالف می شود. برای بیان این اثرات به روش دیگر می توان گفت که تحریک سمپاتیک مؤثر بودن قلب به عنوان یک پمپ را افزایش می دهد که در جریان فعالیت سنگین مورد نیاز است در حالی که تحریک پاراسمپاتیک قدرت تلمبه ای آن را کاهش می دهد اما به قلب اجازه می دهد در فواصل بین دوره های فعالیت طاقت فرسا استراحت کند.

رگهای خونی گردش سیستمیک - اکثر رگهای خونی و بویژه رگهای احشای شکمی و پوست دستها و پاها بوسیله تحریک سمپاتیک تنگ می شوند. تحریک پاراسمپاتیک تقریباً اثری روی اکثر رگهای خونی ندارد اما رگها را در بعضی از مناطق محدود از قبیل ناحیه سرخ شدن صورت گشاد می کند. در بعضی شرایط، عمل بتای اعصاب سمپاتیک موجب گشادی رگی به جای تنگی رگی معمولی سمپاتیکی می شود اما این عمل به ندرت ایجاد می شود مگر بعد از این که داروها اثرات تنگ کننده رگی آلفا را که معمولاً غلبه بیشتری بر اثرات بتا دارند فلج کرده باشند.

اثر تحریک سمپاتیک و پاراسمپاتیک روی فشار شریانی - فشار شریانی توسط دو عامل یعنی جلو رانده شدن خون بوسیله قلب و مقاومت در برابر جریان این خون از رگهای خونی تعیین می شود. تحریک سیستم سمپاتیک به طور عموم هم رانده شدن خون به جلو توسط قلب و هم مقاومت در برابر جریان خون را افزایش می دهد که معمولاً موجب یک افزایش حاد بارز در فشار شریانی می شود، اما غالباً تغییر بسیار اندکی در فشار درازمدت ایجاد می کند مگر این که اعصاب سمپاتیک به طور همزمان کلیه ها را تحریک و وادار به احتباس نمک و آب کنند.

برعکس، تحریک پاراسمپاتیک قدرت تلمبه زدن قلب را کاهش می دهد اما عملاً هیچ گونه اثری روی مقاومت کل محیطی ندارد. اثر معمولی آن یک سقوط خفیف در فشار است. اما تحریک شدید اعصاب پاراسمپاتیک واگ می تواند قلب را برای چند ثانیه به طور تقریباً کامل متوقف کرده یا ندرتاً قلب را کاملاً متوقف کند به طور موقتی موجب از بین رفتن تمام یا قسمت اعظم فشار شریانی شود.

اثرات تحریک سمپاتیک و پاراسمپاتیک روی سایر اعمال بدن - به علت اهمیت زیاد سیستمهای کنترلی سمپاتیکی و پاراسمپاتیکی، این سیستمها به دفعات زیاد در این کتاب در رابطه با اعمال متعدد بدن شرح داده شده اند که در این جا به تفصیل مورد توجه قرار نگرفته اند. به طور عموم، اکثر تشکیلات آنتودرمی از قبیل مجاری کبدی، کیسه صفرا، حالب، مثانه و برونشها بوسیله تحریک سمپاتیک مهار و بوسیله تحریک پاراسمپاتیک تحریک می شوند. تحریک سمپاتیک همچنین دارای اثرات متابولیک است و موجب آزاد شدن گلوکز از کبد، افزایش غلظت گلوکز خون، افزایش تجزیه گلیکوژن در عضله و کبد، افزایش قدرت عضله، افزایش متابولیسم بازال، و افزایش فعالیت روانی می شود. سرانجام، اعصاب سمپاتیک و پاراسمپاتیک در انجام اعمال جنسی زن و مرد دخالت دارند که در فصلهای ۸۰ و ۸۱ شرح داده خواهد شد.

عمل مغز فوق کلیوی

تحریک اعصاب سمپاتیک قسمت مغزی غدد فوق کلیوی موجب آزاد شدن مقادیر زیاد اپینفرین و نوراپینفرین به داخل گردش خون می گردد و این دو هورمون به نوبه خود توسط خون به تمام بافتهای بدن حمل می شوند. به طور متوسط حدود ۸۰ درصد ترشح مغز فوق کلیوی اپینفرین و ۲۰ درصد آن نوراپینفرین است اگرچه این نسبت می تواند در شرایط مختلف فیزیولوژیک به طور قابل ملاحظه ای تغییر کند.

نوراپینفرین و اپینفرین موجود در گردش خون تقریباً دارای همان اثرات ایجاد شده توسط تحریک مستقیم سمپاتیک در اندامهای مختلف هستند به استثنای این که اثرات آنها حدود پنج تا ده بار طولانیتر است زیرا این هورمونها به آهستگی در طی ۲ تا ۴ دقیقه از خون حذف می شوند.

نوراپینفرین موجود در گردش خون موجب تنگی عملاً کلیه رگهای خونی بدن شده و موجب افزایش فعالیت قلب،

مهار لوله گوارش، اتساع مردمک چشم و غیره می شود.

اپینفرین نیز تقریباً همان اثرات نوراپینفرین را تولید می کند اما اثرات آنها از جنبه های زیر با هم تفاوت دارند. اولاً، اپینفرین به علت اثر قوی ترش در تحریک رستورهای بتا اثر شدیدتری از نوراپینفرین روی تحریک قلبی دارد. ثانیاً، اپینفرین در مقایسه با تنگی بسیار شدیدتر رگهای خونی عضلات ناشی از نوراپینفرین، فقط موجب تنگی خفیف این رگها می شود. چون رگهای عضلات نمودار قسمت عمده ای از کلیه رگهای بدن هستند این اختلاف دارای اهمیت ویژه ای است زیرا نوراپینفرین مقاومت کل محیطی را به مقدار زیادی افزایش داده و فشار شریانی را بالا می برد در حالی که اپینفرین فشار شریانی را تا حدود کمتری بالا می برد اما برون ده قلبی را بیشتر افزایش می دهد.

اختلاف سوم بین اعمال اپینفرین و نوراپینفرین در رابطه با اثر آنها روی متابولیسم بافتی است. اثر متابولیک اپینفرین ۵ تا ۱۰ برابر نوراپینفرین است. در واقع، اپینفرین مترشحه از مغز فوق کلیوی می تواند میزان متابولیسم کل بدن را غالباً تا صد درصد بیشتر از مقدار طبیعی بالا برده و بدینوسیله فعالیت و تحریک پذیری بدن را افزایش دهد. اپینفرین همچنین سرعت سایر فعالیتهای متابولیک از قبیل گلیکوزنولیز در کبد و عضله و آزاد شدن گلوکز به داخل خون را افزایش می دهد. به طور خلاصه، تحریک مغز فوق کلیوی موجب آزاد شدن هورمونهای اپینفرین و نوراپینفرین می گردد که تقریباً دارای همان اثرات تحریک مستقیم سمپاتیک در سراسر بدن هستند به استثنای این که اثرات آنها بسیار بیشتر یعنی ۲ تا ۴ دقیقه بعد از ختم تحریک طول می کشد.

ارزش مغز فوق کلیوی برای عمل سیستم سمپاتیک - اپینفرین و نوراپینفرین تقریباً همیشه در همان زمانی که اندامهای مختلف به طور مستقیم توسط فعال شدن عمومی سمپاتیک تحریک می شوند توسط قسمت مغزی غدد فوق کلیوی آزاد می شوند. بنابراین، اندامها در واقع به طور همزمان از دو راه تحریک می شوند: مستقیماً توسط اعصاب سمپاتیک و به طور غیرمستقیم توسط هورمونهای مغز فوق کلیوی. این دو راه تحریک یکدیگر را تقویت می کنند و هر یک از آنها در اکثر موارد می تواند جایگزین دیگری شود. به عنوان مثال، انهدام مسیرهای مستقیم سمپاتیک به اندامهای مختلف بدن مانع از تحریک شدن این اندامها نمی گردد زیرا اپینفرین و نوراپینفرین کماکان به داخل خون آزاد شده و به طور غیرمستقیم این اندامها را تحریک می کنند. به همین ترتیب، از بین رفتن کامل قسمت مغزی دو غده فوق کلیوی معمولاً اثر ناچیزی روی عمل سیستم عصبی سمپاتیک دارد زیرا مسیرهای مستقیم سمپاتیک می توانند کماکان تقریباً تمام وظایف لازم را انجام دهند. به این ترتیب، مکانیسم دوگانه تحریک سمپاتیک یک عامل اطمینان به وجود می آورد به این معنی که در صورت فقدان هر مکانیسم، دیگری جایگزین آن می شود.

ارزش مهم دیگر مغز فوق کلیوی توانایی اپینفرین و نوراپینفرین برای تحریک ساختارهایی از بدن است که مستقیماً بوسیله فیبرهای سمپاتیک عصبی نمی شوند. به عنوان مثال، میزان متابولیسم تمام سلولهای بدن توسط این هورمونها و بویژه توسط اپینفرین افزایش می یابد با وجودی که فقط نسبت کوچکی از کلیه سلولهای بدن مستقیماً بوسیله فیبرهای سمپاتیک عصبی می شوند.

رابطه فرکانس استیمولوس با شدت اثر سمپاتیک و پاراسمپاتیک

یک اختلاف ویژه بین سیستم عصبی خودمختار و سیستم عصبی اسکلتی آن است که فقط یک تحریک با فرکانس پایین برای فعال شدن کامل اندامهای افکتور خودمختار مورد نیاز است. به طور عموم، فقط حدود یک ایمپالس عصبی در ثانیه برای حفظ اثرات طبیعی سمپاتیک یا پاراسمپاتیک کفایت می کند و فعال شدن کامل هنگامی به وجود می آید که فیبر ۱۰ تا ۲۰ بار در ثانیه تخلیه می شود. این رقم را با فعال شدن کامل سیستم عصبی اسکلتی در فرکانس ۵۰ تا ۵۰۰ یا بیشتر ایمپالس در ثانیه مقایسه کنید.

تنوس سمپاتیک و پاراسمپاتیک

در حال طبیعی سیستمهای سمپاتیک و پاراسمپاتیک به طور مداوم فعال بوده و فرکانس پایه فعالیت آنها به ترتیب تنوس سمپاتیک و تنوس پاراسمپاتیک نامیده می شود.

ارزش تنوس آن است که به یک سیستم عصبی واحد اجازه می دهد تا فعالیت یک اندام تحریک شده را افزایش یا کاهش دهد. به عنوان مثال، تنوس سمپاتیک به طور طبیعی تقریباً تمام رگهای خونی بدن را تا حدود نصف قطر حداکثرشان در حال تنگی نگاه می دارد. با زیاد کردن میزان تحریک سمپاتیک، می توان رگها را باز هم تنگتر کرد اما برعکس، با مهار تنوس طبیعی می توان رگها را گشاد کرد. هرگاه به خاطر تنوس زمینه مداوم سمپاتیک نبود سیستم سمپاتیک فقط می توانست موجب تنگی رگها شود و هیچگاه نمی توانست رگها را گشاد کند.

مثال جالب توجه دیگر، تنوس زمینه اعصاب پاراسمپاتیک در لوله گوارش است. حذف اعصاب پاراسمپاتیک قسمت اعظم لوله گوارش بوسیله قطع اعصاب واگ با عمل جراحی می تواند موجب شل شدن atony شدید و طولانی معده و روده شود که نتیجه آن بلوکاز عمل پیشبرنده معدی - روده ای و لذا یبوست شدید است و به این ترتیب نشان می دهد که در حال طبیعی تنوس پاراسمپاتیک لوله گوارش بسیار مورد نیاز است. این تنوس را می توان بوسیله مغز کاهش داده و از این راه حرکات لوله گوارش را مهار کرد یا می توان این تنوس را افزایش داده و بدینوسیله موجب افزایش فعالیت لوله گوارش شد.

تنوس معلول ترشح پایه اپینفرین و نوراپینفرین توسط مغز فوق کلیوی - میزان طبیعی ترشح مغز فوق کلیوی در حال استراحت حدود ۰/۲ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در دقیقه اپینفرین و حدود ۰/۰۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در دقیقه نوراپینفرین است. این مقادیر قابل ملاحظه بوده و در واقع برای حفظ فشارخون در حد تقریباً طبیعی، حتی اگر تمام مسیرهای مستقیم سمپاتیک به سیستم قلبی عروقی قطع می شوند، کافی هستند. بنابراین آشکار است که قسمت زیادی از تنوس کلی سیستم عصبی سمپاتیک عصبی ناشی از ترشح پایه اپینفرین و نوراپینفرین علاوه بر تنوس ناشی از تحریک مستقیم سمپاتیک است.

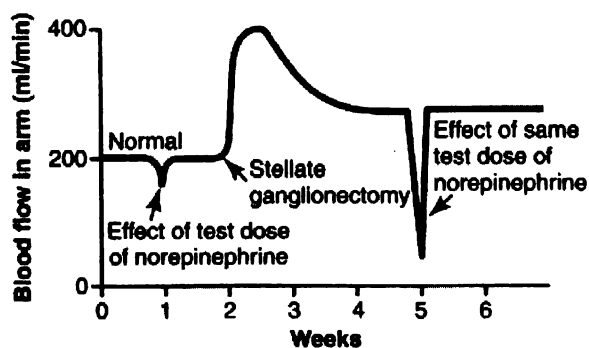
اثر از بین رفتن تنوس سمپاتیک یا پاراسمپاتیک به دنبال قطع اعصاب - بلافاصله پس از قطع یک عصب سمپاتیک یا پاراسمپاتیک، اندام مربوطه تنوس سمپاتیک یا پاراسمپاتیک خود را از دست می دهد. مثلاً در مورد رگهای خونی، قطع اعصاب سمپاتیک در ظرف ۵ تا ۳۰ ثانیه منجر به گشاد شدن رگها تقریباً تا حداکثر می شود. با این وجود، پس از چندین دقیقه، چندین ساعت، چندین روز یا چندین هفته تنوس ذاتی عضله صاف رگها - یعنی افزایش تنوس ناشی از افزایش نیروی انقباضی عضله که ناشی از تحریک سمپاتیک نبوده بلکه ناشی از سازشهای شیمیایی در خود فیبرهای عضله است - افزایش می یابد. این تنوس ذاتی سرانجام تنگی رگی تقریباً طبیعی را مجدداً برقرار می سازد.

عملاً همین وقایع در بیشتر اندامهای افکتور در صورت از بین رفتن تنوس سمپاتیک یا پاراسمپاتیک به وجود می آید به این معنی که جریان ذاتی به زودی ایجاد شده و عمل اندام را تقریباً به حد طبیعی باز می گرداند. باید دانست که جبران در سیستم پاراسمپاتیک گاهی چندین ماه وقت لازم دارد. به عنوان مثال، از بین رفتن تنوس پاراسمپاتیک قلب بعد از قطع اعصاب واگ قلبی تعداد ضربان قلب را به ۱۶۰ بار در دقیقه در سگ افزایش می دهد و این تعداد پس از شش ماه کماکان به طور نسبی بالا خواهد بود.

حساسیت شدید اندامهای سمپاتیک و پاراسمپاتیک متعاقب قطع اعصاب

در جریان حدود هفته اول بعد از انهدام یک عصب سمپاتیک یا پاراسمپاتیک، اندام مربوطه نسبت به تزریق نوراپینفرین یا استیلکولین حساسیت بیشتری پیدا می کند. این اثر در شکل ۴-۶۰ عرضه شده که نشان می دهد که جریان خون در ساعد قبل از قطع اعصاب سمپاتیک ۲۰۰ میلی لیتر در دقیقه بود و تزریق یک مقدار آزمایشی نوراپینفرین فقط کاهش

شکل ۴ - ۶۰ - اثر قطع اعصاب سمپاتیک روی جریان خون در ساعد و اثر یک مقدار آزمایشی نوراپینفرین قبل و بعد از قطع اعصاب سمپاتیک که حساس شدن رگها به نوراپینفرین را نشان می‌دهد.



اندکی در میزان جریان خون ایجاد می‌کرد. آن گاه عقده ستاره‌ای برداشته شده و تنوس طبیعی سمپاتیک از بین رفت. در ابتدا جریان خون به علت از بین رفتن تنوس رگها افزایش بارزی پیدا کرد اما در طی چندین روز تا چندین هفته، جریان خون به علت افزایش پیشرونده در تنوس ذاتی خود عضله رگها که فقدان تنوس سمپاتیک را جبران می‌کرد تقریباً به حد طبیعی بازگشت. در این حال یک مقدار آزمایشی دیگر نوراپینفرین تزریق شد و مشاهده گردید که جریان خون بسیار بیشتر از دفعه قبل کاهش یافت. این موضوع نشان می‌دهد که رگهای خونی نسبت به نوراپینفرین حدود دو تا چهار برابر حساستر از قبل شده بودند. این پدیده موسوم به حساسیت شدید متعاقب قطع عصب *denervation supersensitivity* است و هم در اندامهای سمپاتیک و هم در اندامهای پاراسمپاتیک به وجود می‌آید اما در پاره‌ای از اندامها بسیار شدیدتر از اندامهای دیگر است و گاهی پاسخ اندام را بیشتر از ۱۰ برابر افزایش می‌دهد.

مکانیسم حساسیت شدید متعاقب قطع عصب - علت حساسیت شدید متعاقب قطع عصب فقط تا حدودی معلوم شده است. قسمتی از این عمل احتمالاً ناشی از آن است که تعداد رسپتورها در غشاءهای پس‌سیناپسی سلولهای افکتور در هنگامی که نوراپینفرین یا استیل‌کولین دیگر در سیناپسها آزاد نمی‌شوند افزایش می‌یابد (گاهی تا چندین برابر). این روند موسوم به تنظیم افزایشی *up regulation* رسپتورها است. بنابراین، هنگامی که در این حال یک مقدار از هورمون به داخل گردش خون تزریق می‌شود واکنش افکتورها به مقدار عظیمی تشدید می‌شود.

رفلکسهای خودمختار

بسیاری از اعمال احشایی بدن بوسیله رفلکسهای خودمختار تنظیم می‌شوند. در سراسر این کتاب اعمال این رفلکسها به تفصیل در رابطه با اندامها به طور انفرادی شرح داده شده‌اند اما برای نشان دادن اهمیت این رفلکسها معدودی از آنها به اختصار در این جا عرضه می‌شوند.

رفلکسهای خودمختار قلبی عروقی - چندین رفلکس در سیستم قلبی عروقی به کنترل بویژه فشارخون شریانی و تعداد ضربان قلب کمک می‌کنند. یکی از این رفلکسها رفلکس گیرنده‌های فشاری است که در فصل ۱۸ همراه با سایر رفلکسهای قلبی عروقی شرح داده شد. به طور خلاصه، گیرنده‌های کششی موسوم به گیرنده‌های فشاری یا بارورسپتورها در دیواره شریانهای بزرگ شامل بویژه شریانهای کاروتید و آئورت قرار گرفته‌اند. هنگامی که این گیرنده‌ها بر اثر فشار زیاد کشیده می‌شوند سیگنالها به تنه مغزی ارسال شده و در آن جا ایمپالسهای سمپاتیک به قلب و رگهای خونی را مهار و اعصاب پاراسمپاتیک را تحریک می‌کنند. این امر به فشار شریانی اجازه می‌دهد تا به سوی مقدار طبیعی سقوط کند.

رفلکسهای خودمختار لوله گوارش - بالاترین بخش لوله گوارش و رکتوم به طور عمده توسط رفلکسهای خودمختار کنترل می شوند. مثلاً بوی اشتها آور غذا یا وجود غذا در دهان موجب ارسال سیگنالهای عصبی از بینی و دهان به هسته های واگی، زبانی حلقی و بزاقي تنه مغزی می شود. این هسته ها به نوبه خود سیگنالها را از طریق اعصاب پاراسمپاتیک به غدد ترشحي دهان و معده فرستاده و موجب ترشح شیره های گوارشی حتی قبل از ورود غذا به دهان می گردند.

هنگامی که مدفوع رکتوم را در انتهای دیگر لوله گوارش پر می کند ایمپالسهای حسی ناشی از کشیده شدن رکتوم به قسمت خاجی نخاع رفته و یک سیگنال رفلکسی مجدداً از طریق اعصاب پاراسمپاتیک به قسمتهای انتهایی کولون ارسال می گردد و منجر به بروز انقباضات دودی قوی می شود که موجب اجابت مزاج می شوند.

سایر رفلکسهای خودمختار - تخلیه مثانه نیز به همان روش تخلیه رکتوم کنترل می شود به این ترتیب که کشیده شدن دیواره مثانه ایمپالسها را به نخاع خاجی می فرستد و این عمل به نوبه خود به طور رفلکسی موجب انقباض مثانه و شل شدن اسفنکترهای اداری می گردد و بدینوسیله موجب پیشبرد ادرار کردن می شود.

رفلکسهای جنسی نیز مهم هستند که هم بوسیله استیمولوسهای روحی از مغز و هم بوسیله استیمولوسهای اندامهای جنسی بروز می کنند. ایمپالسهای این منابع در نخاع خاجی متقارب می شوند و در مرد ابتدا منجر به راست شدن آلت تناسلی که به طور عمده یک عمل پاراسمپاتیکی است و سپس منجر به انزال که قسمتی یک عمل سمپاتیکی است می گردند.

سایر اعمال کنترلی خودمختار عبارتند از: کمک به تنظیم رفلکسی ترشح شیره لوزالمعده، تخلیه کیسه صفرا، دفع کلیوی ادرار، تعریق، غلظت گلوکز خون و بسیاری دیگر از اعمال احشایی که کلیه آنها در سایر قسمتهای این کتاب به تفصیل شرح داده شده اند.

تحریک اندامهای جداگانه در بعضی از موارد و تحریک عمومی در سایر موارد توسط سیستمهای سمپاتیک و پاراسمپاتیک

سیستم سمپاتیک غالباً با تخلیه عمومی پاسخ می دهد - در موارد زیادی سیستم عصبی سمپاتیک به صورت یک واحد تقریباً کامل تخلیه می شود و این پدیده موسوم به تخلیه عمومی mass discharge است. این حالت بکرات هنگامی به وجود می آید که هیپوتالاموس توسط وحشت، ترس یا درد شدید تحریک می گردد. حاصل این امر یک واکنش گسترده در سراسر بدن موسوم به پاسخ هشدار دهنده یا استرسی است که بعداً شرح داده می شود.

در موارد دیگر، فعالیت در قسمتهای مجزایی از سیستم عصبی سمپاتیک به وجود می آید. مهمترین این مواد عبارتند از: (۱) در روند تنظیم گرما، اعصاب سمپاتیک تعریق و جریان خون را در پوست کنترل می کنند بدون این که تأثیری روی سایر اندامهایی که بوسیله اعصاب سمپاتیک عصبی می شوند داشته باشند. (۲) بسیاری از رفلکسهای موضعی از طریق فیبرهای مرکز بر حسی که در اعصاب سمپاتیک در جهت رو به مرکز به عقده های سمپاتیک و نخاع می روند موجب پاسخهای رفلکسی بسیار محدودی می شوند. مثلاً، گرم کردن ناحیه کوچکی از پوست موجب گشاد شدن موضعی رگها و تشدید تعریق موضعی می گردد در حالی که سرد کردن موجب بروز اثرات مخالف می شود. (۳) بسیاری از رفلکسهای سمپاتیکی که اعمال لوله گوارش را کنترل می کنند بسیار محدود و موضعی هستند به طوری که گاهی از طریق مسیرهای عصبی عمل می کنند که حتی وارد نخاع نیز نمی شوند و فقط از لوله گوارش به عقده های سمپاتیک و به طور عمده به عقده های جلوی مهره ای رفته و سپس از طریق اعصاب سمپاتیک به لوله گوارش برمی گردند تا فعالیت حرکتی یا ترشحي آن را کنترل کنند.

سیستم پاراسمپاتیک معمولاً موجب پاسخهای موضعی اختصاصی می شود - برخلاف پاسخ تخلیه

عمومی شایع سیستم سمپاتیک، اعمال کنترل کننده سیستم پاراسمپاتیک بسیار بیشتر احتمال دارد که بسیار اختصاصی باشند. مثلاً رفلکسهای قلبی عروقی پاراسمپاتیک معمولاً فقط روی قلب عمل کرده و موجب کاهش یا افزایش تعداد ضربان آن می‌شوند. به همین ترتیب، سایر رفلکسهای پاراسمپاتیک بکرات موجب ترشح در غدد دهان می‌شوند در حالی که در سایر موارد ترشح به طور عمده در غدد معدی است. سرانجام، رفلکس تخلیه کننده رکتوم تأثیر زیادی روی قسمت‌های دیگر روده ندارد.

با این وجود غالباً ارتباطی بین اعمال پاراسمپاتیک نزدیک وجود دارد. به عنوان مثال، اگرچه ترشح بزاق می‌تواند به طور مستقل از ترشح معده به وجود آید این دو غالباً به طور توأم با یکدیگر به وجود می‌آیند و ترشح لوزالمعده نیز غالباً همزمان با آنها انجام می‌شود. همچنین رفلکس تخلیه کننده رکتوم غالباً موجب بروز رفلکس تخلیه کننده مثانه شده و منجر به تخلیه همزمان رکتوم و مثانه می‌گردد. برعکس، رفلکس تخلیه کننده مثانه می‌تواند به بروز تخلیه رکتوم کمک کند.

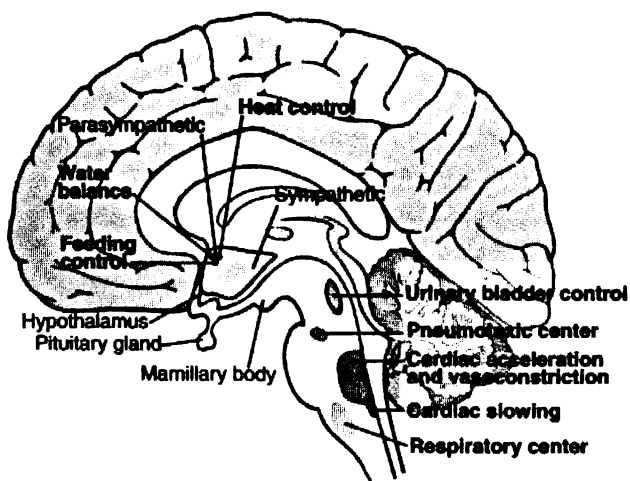
پاسخ هشدار دهنده یا استرسی سیستم عصبی سمپاتیک

هنگامی که بخش‌های وسیعی از سیستم عصبی سمپاتیک به طور همزمان - تخلیه عمومی - تخلیه می‌شوند این تخلیه عمومی از چندین راه توانایی بدن برای انجام فعالیت شدید عضلانی را افزایش می‌دهد. این راه‌ها به اختصار عبارتند از:

- ۱- افزایش فشار شریانی
- ۲- افزایش جریان خون به عضلات فعال به طور همزمان با کاهش جریان خون به اندامهایی از قبیل لوله گوارش و کلیه‌ها که برای فعالیت حرکتی سریع مورد نیاز نیستند.
- ۳- افزایش سرعت متابولیسم سلولی در سراسر بدن
- ۴- افزایش غلظت گلوکز خون
- ۵- افزایش گلیکولیز در کبد و در عضله
- ۶- افزایش قدرت عضله
- ۷- افزایش فعالیت روانی
- ۸- افزایش سرعت انعقاد خون

مجموعه این اثرات به شخص امکان می‌دهد تا فعالیت بدنی بسیار شدیدتری از آن چه در غیر این صورت امکانپذیر بود را انجام دهد. چون معمولاً استرس روانی یا بدنی است که سیستم سمپاتیک را تحریک می‌کند غالباً گفته می‌شود که هدف سیستم سمپاتیک تأمین فعالیت اضافی برای بدن در حالات استرس است. این پدیده غالباً پاسخ استرسی سمپاتیک نامیده می‌شود.

سیستم سمپاتیک بویژه در بسیاری از حالات هیجانی شدیداً فعال می‌شود. به عنوان مثال، در حالت غیظ rage که به طور عمده بر اثر تحریک هیپوتالاموس بروز می‌کند، سیگنالها در جهت رو به پایین از طریق تشکیلات مشبک به داخل نخاع سیر کرده و موجب تخلیه عمومی سمپاتیک می‌شوند و تمام اثرات سمپاتیکی بالا بلافاصله به وجود می‌آیند. این پدیده موسوم به واکنش هشدار دهنده سمپاتیک alarm reaction است. این پدیده همچنین واکنش ستیز یا گریز fight or Flight reaction نامیده می‌شود زیرا حیوان در این حالت تقریباً به طور آنی تصمیم می‌گیرد که بایستد و بجنگد یا این که فرار کند. در هر دو مورد، واکنش هشدار دهنده سمپاتیک فعالیتهای بعدی حیوان را فوق‌العاده شدید می‌کند.



شکل ۵-۶۰ - مراکز کنترلی
خودمختار تنه مغزی و
هیپوتالاموس.

کنترل بصل النخاعی، پل مغزی و مزانسفالی سیستم عصبی خودمختار

نواحی بسیاری در ماده مشبک و دسته منزوی بصل النخاع، پل مغزی، و مزانسفال و همچنین بسیاری از هسته‌های اختصاصی (شکل ۵-۶۰) اعمال مختلف خودمختار از قبیل فشار شریانی، تعداد ضربان قلب، ترشح غدد در لوله گوارش، حرکات دودی لوله گوارش و درجه انقباض مثانه را کنترل می‌کنند. کنترل هر یک از این اعمال در نقاط مناسب در این کتاب شرح داده شده‌اند. در این جا کافی است خاطرنشان شود که مهمترین عواملی که در تنه مغزی کنترل می‌شوند عبارتند از: فشار شریانی، تعداد ضربان قلب و تعداد تنفس. در واقع قطع عرضی تنه مغزی در بالای سطح وسط پل مغزی اجازه می‌دهد که کنترل فشار شریانی مانند گذشته ادامه یابد اما از تغییرات آن توسط مراکز عصبی بالاتر و بویژه هیپوتالاموس جلوگیری می‌کند. برعکس، قطع عرضی بلافاصله در زیر بصل النخاع موجب سقوط فشار شریانی به کمتر از نصف مقدار طبیعی برای چندین ساعت تا چندین روز بعد از قطع می‌شود.

مراکز بصل النخاعی و پل مغزی برای تنظیم تنفس ارتباط نزدیکی با مراکز تنظیم کننده قلبی عروقی در بصل النخاع دارند و در فصل ۴۱ شرح داده شده‌اند. اگرچه تنفس یکی از اعمال خودمختار به شمار نمی‌رود با این وجود یکی از اعمال غیرارادی بدن است.

کنترل مراکز خودمختار تنه مغزی بوسیله نواحی بالاتر - سیگنالهای صادره از هیپوتالاموس و حتی نیمکره‌های مغزی می‌توانند تقریباً کلیه مراکز کنترلی خودمختار تنه مغزی را تحت تأثیر قرار دهند. به عنوان مثال، تحریک نواحی مناسب هیپوتالاموس می‌تواند مراکز کنترلی قلبی عروقی بصل النخاع را آن قدر با قدرت فعال کند که فشار شریانی را به بیش از دو برابر طبیعی افزایش دهد. به همین ترتیب، سایر مراکز هیپوتالاموس می‌توانند دمای بدن را کنترل کرده، ترشح بزاق و فعالیت لوله گوارش را کاهش یا افزایش داده، یا موجب تخلیه مثانه شوند. بنابراین، مراکز خودمختار موجود در تنه مغزی تا حدودی به عنوان ایستگاه‌های رله کننده برای اعمال کنترل کننده‌ای عمل می‌کنند که از سطوح بالاتر مغز شروع می‌شوند.

در فصلهای ۵۸ و ۵۹ خاطرنشان شد که بسیاری از پاسخهای رفتاری ما از طریق (۱) هیپوتالاموس، (۲) ناحیه مشبک تنه مغزی و (۳) سیستم عصبی خودمختار به انجام می‌رسد. در واقع، مراکز بالاتر مغز می‌توانند عمل تمامی سیستم عصبی خودمختار یا قسمتهایی از آن را آن قدر شدید تغییر دهند که موجب بیماریهای شدید ناشی از اختلال عمل سیستم

خودمختار از قبیل زخم پپتیک معده یا دوازدهه، یبوست، طپش قلب یا حتی حمله‌های قلبی شوند.

فارماکولوژی سیستم عصبی خودمختار

داروهایی که روی افکتورهای آدرنژیک عمل می‌کنند - داروهای سمپاتومیمتیک

از بحث بالا آشکار است که تزریق داخل وریدی نوراپینفرین عملاً موجب بروز همان اثرات تحریک سمپاتیک در سراسر بدن می‌شود. بنابراین، نوراپینفرین یک داروی مقلد سمپاتیک یا سمپاتومیمتیک *sympathomimetic* یا یک داروی آدرنژیک نامیده می‌شود. اپینفرین، متوکسامین و بسیاری دیگر نیز داروهای سمپاتومیمتیک هستند. این مواد از نظر درجه تحریک اندامهای افکتور سمپاتیکی مختلف و مدت عمل با یکدیگر تفاوت دارند. اعمال نوراپینفرین یا اپینفرین به کوتاهی حدود یک تا دو دقیقه طول می‌کشند در حالی که اعمال سایر داروهای سمپاتومیمتیک عادی ۳۰ دقیقه تا دو ساعت ادامه می‌یابند.

داروهای مهمی که ریسپتورهای آدرنژیک اختصاصی را تحریک کرده اما انرژی روی سایر ریسپتورها ندارند عبارتند از: فنیلفرین (ریسپتورهای آلفا)، ایزوپروترنول (ریسپتورهای بتا) و آلبوترول (فقط ریسپتورهای بتا - دو).

داروهایی که موجب آزاد شدن نوراپینفرین از انتهای عصبی می‌شوند - بعضی از داروها به جای تحریک مستقیم اندامهای افکتور آدرنژیک دارای یک عمل سمپاتومیمتیک غیرمستقیم هستند. این داروها شامل افدرین، تیرامین، و آمفتامین هستند. اثر این داروها آزاد کردن نوراپینفرین از وزیکولهای ذخیره‌ای آنها در انتهای عصبی سمپاتیکی است. نوراپینفرین آزاد شده به نوبه خود موجب بروز اثرات سمپاتیکی می‌گردد.

داروهایی که فعالیت آدرنژیک را مسدود می‌کنند - فعالیت آدرنژیک را می‌توان در چندین نقطه در روند تحریک به شرح زیر مسدود کرد:

۱- از سنتز و ذخیره نوراپینفرین در انتهای عصبی سمپاتیک می‌توان جلوگیری کرد. معروفترین دارویی که موجب بروز این اثر می‌شود رزپین *reserpine* است.

۲- آزاد شدن نوراپینفرین از انتهای سمپاتیک را می‌توان مسدود کرد. این اثر توسط گوانتیدین *guanethidine* به وجود می‌آید.

۳- ریسپتورهای آلفا را می‌توان مسدود کرد. دو دارویی که موجب بروز این اثر می‌شوند عبارتند از: فنوکسی بنزآمین و فتول آمین.

۴- ریسپتورهای بتا را می‌توان مسدود کرد. دارویی که ریسپتورهای بتا - یک و بتا - دو را مسدود می‌کند پروپرانولول است. دارویی که فقط ریسپتورهای بتا - یک را مسدود می‌کند متوپرولول *metoprolol* است.

۵- فعالیت سمپاتیک را می‌توان بوسیله داروهایی که مانع از انتقال ایمپالسهای عصبی از عقده‌های خودمختار می‌شوند مسدود کرد. این داروها در قسمت بعد شرح داده می‌شوند اما مهمترین دارو برای مسدود کردن انتقال ایمپالسهای سمپاتیک و پاراسمپاتیک از عقده‌ها هگزامتونیوم است.

داروهایی که روی اندامهای افکتور کولینرژیک عمل می‌کنند

داروهای پاراسمپاتومیمتیک (داروهای کولینرژیک) - تزریق استیل‌کولین به طور داخل وریدی دقیقاً همان اثرات تحریک پاراسمپاتیک را در سراسر بدن ایجاد نمی‌کند زیرا استیل‌کولین قبل از آن که بتواند به تمام اندامهای افکتور برسد بوسیله کولینستراز در خون و مایعات بدن منهدم می‌شود. با این وجود تعدادی از داروهای دیگر که به این سرعت منهدم نمی‌شوند می‌توانند اثرات پاراسمپاتیکی مشخص گسترده‌ای تولید کنند. این قبیل مواد داروهای مقلد پاراسمپاتیک یا

پاراسمپاتومیمتیک نامیده می‌شوند.

دو داروی پاراسمپاتومیمتیک که معمولاً مصرف می‌شوند عبارتند از: پیلوکارپین و متاکولین. این مواد مستقیماً روی رستپورهای کولینرژیک نوع موسکارینی عمل می‌کنند.

داروهایی که دارای اثر تقویت کننده پاراسمپاتیک هستند - داروهای ضدکولین استراز - بعضی داروها اثر مستقیمی روی اندامهای افکتور پاراسمپاتیک ندارند بلکه اثرات استیل کولین را که به طور طبیعی در بدن ترشح می‌شود در انتهای پاراسمپاتیک تقویت می‌کنند. این داروها همانهایی هستند که در فصل ۷ ذکر شده‌اند که اثر استیل کولین در سیناپس عصبی - عضلانی را تقویت می‌کنند و شامل نئوستیگمین، پیریدوستیگمین و آمبنونیوم هستند. این داروها استیل کولینستراز را مهار کرده و به این ترتیب از انهدام سریع استیل کولین آزاد شده از انتهای اعصاب پاراسمپاتیک جلوگیری می‌کنند. در نتیجه مقدار استیل کولینی که روی اندامهای افکتور عمل می‌کند با تحریکات متوالی به تدریج افزایش می‌یابد و شدت عمل آن نیز افزایش می‌یابد.

داروهایی که فعالیت کولینرژیک را در اندامهای افکتور مسدود می‌کنند - داروهای ضد موسکارینی - آتروپین و داروهای مشابه از قبیل هوماتروپین و اسکوپولامین عمل استیل کولین را در اندامهای افکتور کولینرژیک نوع موسکارینی مسدود می‌کنند. این داروها تأثیری در عمل نیکوتینی استیل کولین روی نورونهای پس‌عقدی یا عضلات اسکلتی ندارند.

داروهایی که نورونهای پس‌عقدی سمپاتیک و پاراسمپاتیک را تحریک یا مسدود می‌کنند

داروهای که نورونهای پس‌عقدی خودمختار را تحریک می‌کنند - نورونهای پیش‌عقدی هر دو سیستم عصبی سمپاتیک و پاراسمپاتیک در انتهای خود استیل کولین ترشح می‌کنند و استیل کولین به نوبه خود نورونهای پس‌عقدی را تحریک می‌کند. علاوه بر آن، استیل کولین تزریق شده می‌تواند همچنین نورونهای پس‌عقدی هر دو سیستم را نیز تحریک کرده و بدینوسیله به طور همزمان موجب بروز اثرات سمپاتیکی و پاراسمپاتیکی در بدن شود. نیکوتین دارویی است که می‌تواند نورونهای پس‌عقدی را مانند استیل کولین تحریک کند زیرا غشای این نورونها همگی محتوی گیرنده‌های استیل کولینی نوع نیکوتینی است. بنابراین، داروهایی که با تحریک نورونهای پس‌عقدی موجب بروز اثرات خودمختار می‌شوند داروهای نیکوتینی نامیده می‌شوند. برخی از داروها از قبیل خود استیل کولین و متاکولین دارای هر دو عمل نیکوتینی و موسکارینی هستند در حالی که پیلوکارپین فقط دارای اعمال موسکارینی است.

نیکوتین نورونهای پس‌عقدی هر دو سیستم سمپاتیک و پاراسمپاتیک را به طور همزمان تحریک کرده و منجر به تنگ شدن شدید سمپاتیکی رگها در اندامهای شکمی و دست و پا می‌شود اما همزمان با آن اثرات پاراسمپاتیکی از قبیل افزایش فعالیت لوله گوارش و گاهی آهسته شدن ضربان قلب نیز ایجاد می‌کند.

داروهای مسدود کننده عقدی - چندین داروی مهم انتقال ایمپالساها از نورون پیش‌عقدی به نورون پس‌عقدی را مسدود می‌کنند، شامل یون تترائیل آمونیم، یون هگزامونیوم و پنتولونیوم. این داروها تحریک نورون پس‌عقدی توسط استیل کولین را به طور همزمان در هر دو سیستم سمپاتیک و پاراسمپاتیک مهار می‌کنند. این داروها غالباً برای مسدود کردن فعالیت سمپاتیک اما به ندرت برای مسدود کردن فعالیت پاراسمپاتیک مصرف می‌شوند زیرا مسدود کردن سمپاتیک تا حدود زیادی اثرات مسدود کردن پاراسمپاتیک را تحت الشعاع قرار می‌دهد. داروهای مسدود کننده عقدی می‌توانند بویژه فشارخون را در بسیاری از بیماران مبتلا به هیپرتانسیون پایین آورند اما این داروها در کلینیک زیاد مفید نیستند زیرا کنترل اثرات آنها مشکل است.

فصل ۶۱

جریان خون مغز، مایع مغزی نخاعی و متابولیسم مغز

تا این جا عمل مغز را چنان شرح دادیم که گویی مستقل از جریان خون آن، متابولیسم آن و مایعات آن است. اما این موضوع از حقیقت بسیار به دور است زیرا اختلالات هر یک از آنها می تواند عمیقاً روی عمل مغز تأثیر بگذارد. به عنوان مثال قطع کامل جریان خون مغز در ظرف ۵ تا ۱۰ ثانیه موجب از هوش رفتن می شود. این موضوع از این نظر حقیقت دارد که فقدان رساندن اکسیژن به سلولهای مغزی قسمت اعظم متابولیسم آنها را از کار می اندازد. همچنین، در یک مقیاس طولانیتر، اختلالات مایع مغزی - نخاعی چه از نظر ترکیب آن یا در فشار آن می تواند اثرات به همان اندازه وخیمی روی عمل مغز داشته باشد.

جریان خون مغز

جریان خون مغز توسط چهار شریان بزرگ یعنی دو شریان کاروتید و دو شریان مهره ای تأمین می شود که به یکدیگر ملحق شده و دایره ویلیس را در قاعده مغز تشکیل می دهند. شریانهایی که از دایره ویلیس منشعب می شوند. در سطح مغز سیر کرده و شریانهای پیال pial را از خود خارج می کنند که رگهای کوچکتری موسوم به شریانها و آرتریولهای نفوذی penetrating را از خود خارج می کنند (شکل ۱-۶۱). شریانهای نفوذی به طور مختصر از بافت مغز توسط گسترشی از فضای زیر عنکبوتیه موسوم به فضای ویرشو - رابین Virchow - Robin جدا می شوند. شریانهای نفوذی به داخل بافت مغزی فرورفته و آرتریولهای داخل مغزی را تشکیل می دهند که سرانجام به صورت مویرگها در می آیند که در آنجا تبادل اکسیژن، مواد غذایی، کربن دی اکسید و متابولیتها انجام می شود.

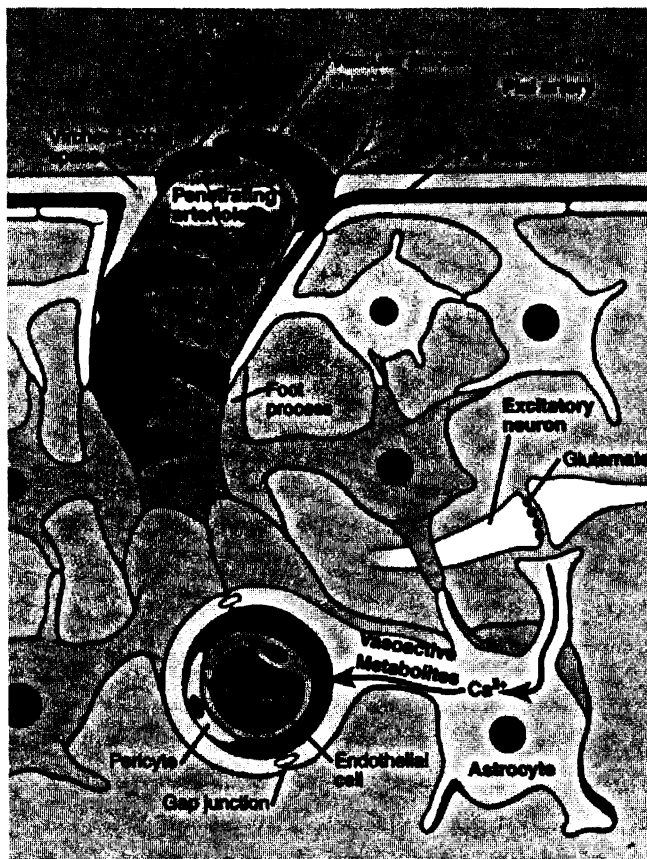
گردش خون مغزی

میزان طبیعی جریان خون مغز

میزان طبیعی جریان خون در بافت مغزی در فرد بالغ به طور متوسط ۵۰ تا ۶۵ میلی لیتر برای هر ۱۰۰ گرم مغز در دقیقه است. میزان جریان خون برای تمام مغز حدود ۷۵۰ تا ۹۰۰ میلی لیتر در دقیقه یا ۱۵ درصد برون ده قلبی کل در حال استراحت است.

تنظیم گردش خون مغزی

میزان جریان خون مغز مانند بیشتر بافتهای دیگر بدن ارتباط زیادی با متابولیسم بافت مغزی دارد. معتقدند که چندین



شکل ۱- ۶۱ - ساختار رگهای خونی مغز و مکانیسم احتمالی برای تنظیم جریان خون توسط آستروسیتها. شریانهای پیل روی سلولهای گلیا قرار می‌گیرند و شریانهای نفوذی توسط زوایید پایکی آستروسیتها احاطه می‌شوند. توجه کنید که آستروسیتها دارای زوایید ظریفی نیز هستند که ارتباط نزدیکی با سیناپسها دارند.

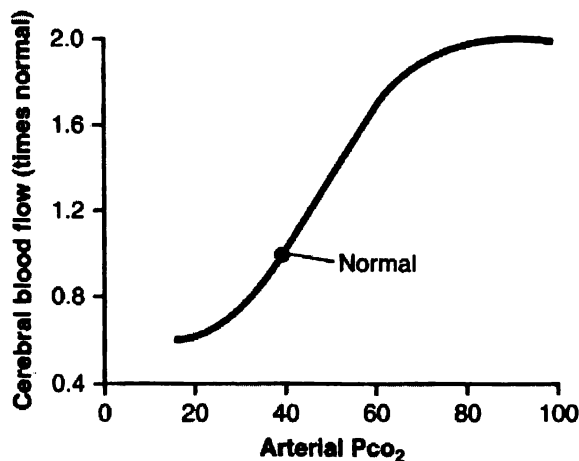
عامل به تنظیم میزان جریان خون مغزی کمک می‌کند: (۱) غلظت کربن دی‌اکسید، (۲) غلظت یون هیدروژن، (۳) غلظت اکسیژن، و (۴) مواد آزاد شده از آستروسیتها که سلولهای غیر عصبی ویژه‌ای هستند که به نظر می‌رسد فعالیت نورونی را با تنظیم جریان خون موضعی مزدوج می‌سازند.

افزایش میزان جریان خون مغزی در پاسخ به زیادی غلظت کربن دی‌اکسید یا یون هیدروژن - افزایش غلظت کربن دی‌اکسید در خون شریانی که مغز را مشروب می‌کند میزان جریان خون مغزی را به مقدار زیادی افزایش می‌دهد. این موضوع در شکل ۲-۶۱ تصویر شده است که یک افزایش ۷۰ درصدی در فشار کربن دی‌اکسید خون شریانی، میزان جریان خون مغزی را نیز تقریباً دو برابر می‌کند.

معتقدند که کربن دی‌اکسید میزان جریان خون مغزی را به طور تقریباً کامل ابتدا بوسیله ترکیب شدن با آب در مایعات بدن و تشکیل اسید کربنیک و سپس تجزیه آن و تشکیل یونهای هیدروژن، افزایش می‌دهد. آن گاه یونهای هیدروژن موجب وازودیلاتاسیون رگهای مغزی می‌شوند. گشاد شدن رگها تا جریان خون حدود دو برابر طبیعی نسبت تقریباً مستقیم با افزایش غلظت یون هیدروژن دارد.

هر ماده دیگری که اسیدبته بافت مغزی و بنابراین غلظت یون هیدروژن را زیاد کند میزان جریان خون مغزی را نیز افزایش می‌دهد. این قبیل مواد عبارتند از: اسید لاکتیک، اسید پیروویک و هر ماده اسیدی دیگری که در جریان متابولیسم

شکل ۲ - ۶۱ - رابطه بین فشار کربن دی اکسید شریانی و میزان جریان خون مغزی.



تشکیل می شود.

اهمیت کنترل جریان خون مغزی بوسیله کربن دی اکسید و یونهای هیدروژن - افزایش غلظت یون هیدروژن فعالیت نورونها را به مقدار زیادی تضعیف می کند. بنابراین، جای خوشوقتی است که افزایش غلظت یون هیدروژن موجب افزایش میزان جریان خون مغزی می شود که به نوبه خود یونهای هیدروژن، کربن دی اکسید و سایر مواد اسیدی را از بافتهای مغزی خارج می کند. دفع کربن دی اکسید موجب کاهش اسید کربنیک در بافتهای مغزی شده و همراه با خروج سایر اسیدها، غلظت یون هیدروژن را به سوی مقدار طبیعی کاهش می دهد. به این ترتیب، این مکانیسم به حفظ یک غلظت ثابت یون هیدروژن در مایعات مغزی کمک کرده و بدینوسیله به حفظ یک میزان طبیعی ثابت فعالیت نورونها کمک می کند.

کمبود اکسیژن به عنوان یک عامل تنظیم کننده میزان جریان خون مغزی - مصرف اکسیژن بوسیله بافت مغزی به استثنای مراحل کوتاه فعالیت شدید مغزی، در محدوده کوچکی یعنی به طور تقریباً دقیق $(\pm 0/2)$ ۳/۵ میلی لیتر اکسیژن برای هر ۱۰۰ گرم بافت مغزی در دقیقه ثابت باقی می ماند. هرگاه جریان خون مغز نا کافی شود و نتواند این مقدار اکسیژن مورد نیاز را تأمین کند، کمبود اکسیژن بلافاصله موجب وازودیلاتاسیون می شود و میزان جریان خون و حمل اکسیژن به بافتهای مغزی را به نزدیک طبیعی باز می گرداند. به این ترتیب، این مکانیسم تنظیم کننده جریان خون موضعی در مغز همان است که در گردش خون کورونر، گردش خون عضلات اسکلتی و بسیاری دیگر از نواحی گردش خون بدن وجود دارد.

تجربیات نشان داده اند که کاهش فشار اکسیژن در بافت مغز به پایتتر از حدود ۳۰ میلیمتر جیوه (مقدار طبیعی حدود ۳۵ تا ۴۰ میلیمتر جیوه است) بلافاصله شروع به زیاد کردن میزان جریان خون مغزی می کند. این موضوع جای خوشوقتی است زیرا عمل مغز در مقادیر فشار اکسیژن کمی پایتتر، بویژه در مقادیر فشار اکسیژن زیر ۲۰ میلیمتر جیوه شروع به مختل شدن می کند. حتی اغماء می تواند در این فشارهای پایین به وجود آید. به این ترتیب، مکانیسم اکسیژن برای تنظیم موضعی میزان جریان خون مغزی یک پاسخ حفاظتی بسیار مهم بر ضد کاهش فعالیت نورونهای مغزی و بنابراین بر ضد اختلال تواناییهای مغزی است.

اندازه گیری جریان خون مغزی و اثر فعالیت مغزی روی جریان خون مغزی - روشی برای ثبت میزان جریان خون در ۲۵۶ قطعه مجزا از قشر مغز انسان به طور همزمان ابداع شده است. یک ماده رادیواکتیو که معمولاً گزنون

رادیواکتیو است به داخل شریان کاروتید تزریق می‌شود و سپس به تدریج که این ماده رادیواکتیو از بافت مغز عبور می‌کند رادیواکتیویته هر قطعه از قشر مغز ثبت می‌گردد. برای این منظور دویست و پنجاه و شش دستگاه کوچک چشمک شمار رادیواکتیوی روی سطح قشر مغز فشار داده می‌شود. سرعت از بین رفتن رادیواکتیویته بعد از رسیدن به یک حداکثر در هر قطعه بافتی نمودار مستقیمی از سرعت جریان خون در آن قطعه است.

با استفاده از این تکنیک آشکار شده که میزان جریان خون در هر قطعه جداگانه از مغز ظرف چند ثانیه در پاسخ به تغییرات فعالیت نورونی موضعی تا ۱۰۰ تا ۱۵۰ درصد تغییر می‌کند. به عنوان مثال، صرفاً مشت کردن دست موجب یک افزایش بلافاصله در میزان جریان خون قشر حرکتی طرف مقابل مغز می‌گردد. خواندن یک کتاب میزان جریان خون را در نواحی متعددی از مغز و بویژه در قشر پس سری و نواحی مربوط به درک زبان language در قشر گیجگاهی افزایش می‌دهد. این روش اندازه‌گیری را می‌توان همچنین برای تعیین موضع منشأ حملات صرعی به کار برد زیرا میزان جریان خون به طور حاد و بارز در نقطه کانونی حمله صرعی در شروع آن افزایش می‌یابد.

شکل ۳-۶۱ با تصویر کردن اثر فعالیت نورونی موضعی روی جریان خون مغزی، افزایش جریان خون ثبت شده در یک گربه را در هنگامی نشان می‌دهد که نور شدیدی به داخل چشمهای گربه به مدت نیم دقیقه تابانده شده است.

خودتنظیمی میزان جریان خون مغزی از مغز در برابر نوسانات فشار شریانی محافظت می‌کند - در جریان فعالیتهای طبیعی روزانه، فشار شریانی می‌تواند به طور وسیعی نوسان کند و در جریان حالات تهییج یا فعالیت طاقت‌فرسا تا مقادیر زیادی بالا رفته و در جریان خواب به مقادیر پایینی سقوط کند. اما جریان خون مغزی بین دو حد فشار شریانی ۶۰ و ۱۴۰ میلیمتر جیوه دارای خودتنظیمی فوق‌العاده خوب است یعنی فشار شریانی می‌تواند به پایینی ۶۰ میلیمتر جیوه کاهش داده شود یا به زیادی ۱۴۰ میلیمتر جیوه افزایش داده شود بدون این که تغییر قابل ملاحظه‌ای در جریان خون مغز به وجود آید. در افرادی که دچار هیپرتانسیون هستند خودتنظیمی جریان خون مغز حتی هنگامی که فشار متوسط شریانی تا ۱۶۰ تا ۱۸۰ میلیمتر جیوه بالا می‌رود به وجود می‌آید. این اثر در شکل ۴-۶۱ تصویر شده که جریان خون مغزی اندازه‌گیری شده هم در انسانهای طبیعی و هم در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون را نشان می‌دهد. به ثابت بودن فوق‌العاده جریان خون مغزی در بین دو محدوده ۶۰ و ۱۸۰ میلیمتر جیوه فشار متوسط شریانی توجه کنید. اما اگر فشار شریانی به زیر ۶۰ میلیمتر جیوه سقوط کند در این حال جریان خون مغزی شدیداً کاهش می‌یابد.

نقش سیستم عصبی سمپاتیک در تنظیم جریان خون مغز

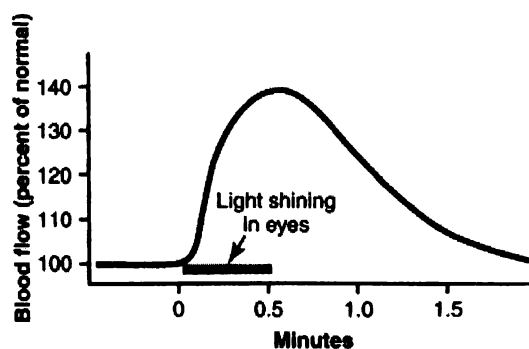
سیستم گردش خون مغز دارای یک عصب‌گیری سمپاتیکی قوی است که از عقده‌های سمپاتیک گردنی فوقانی همراه با شریانهای مغزی به طرف بالا سیر می‌کند. این اعصاب هم به شریانهای بزرگ مغز و هم به شریانهای کوچکی که به داخل ماده مغز نفوذ می‌کنند عصب می‌دهند. قطع این اعصاب سمپاتیک یا تحریک خفیف تا متوسط آنها در حال طبیعی هیچ‌کدام موجب بروز تغییرات قابل ملاحظه‌ای در گردش خون مغز نمی‌شود زیرا مکانیسم خودتنظیمی جریان خون مغز اثرات عصبی را تحت‌الشعاع قرار می‌دهد.

هنگامی که فشار خون متوسط شریانی در جریان فعالیت عضلانی طاقت‌فرسا و در جریان سایر حالات فعالیت بیش از حد سیستم گردش خون تا حد زیادی بالا می‌رود، سیستم عصبی سمپاتیک به طور طبیعی شریانهای بزرگ و متوسط را به اندازه کافی تنگ می‌کند تا از رسیدن این فشار بالا به رگهای خونی کوچکتر مغز جلوگیری کند. این موضوع در جلوگیری از بروز خونریزی رگی به داخل مغز یعنی برای جلوگیری از بروز سکنه مغزی اهمیت دارد.

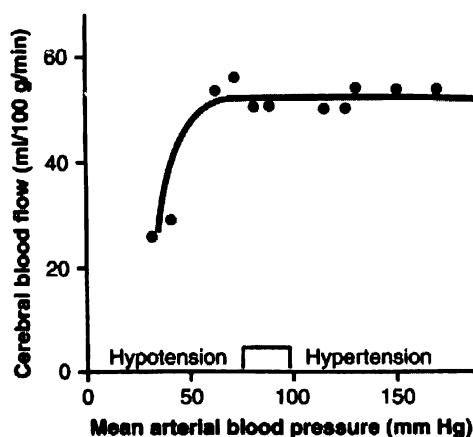
گردش خون مویرگی مغز

همان طور که تقریباً در مورد تمام بافتهای دیگر بدن صدق می‌کند، تراکم مویرگهای خونی در مغز در جایی از همه

شکل ۳ - ۶۱ - افزایش جریان خون
در نواحی پس سری مغز هنگامی که
نور به چشم حیوان تابانده می شود.



شکل ۴ - ۶۱ - رابطه فشار متوسط
شریانی از مقدار هیپوتانسیو تا
هیپرتانسیو روی جریان خون مغز در
انسان.



بیشتر است که نیازهای متابولیک شدیدتر است. میزان متابولیسم کلی ماده خاکستری مغز که جسم سلولی نورونها در آن قرار دارد چهار برابر میزان متابولیسم کلی ماده سفید است و به همین نسبت، تعداد مویرگها و میزان جریان خون نیز در ماده خاکستری حدود چهار برابر بیشتر است.

مشخصه ساختاری مهم مویرگهای مغزی آن است که نفوذپذیری آنها بسیار کمتر از تقریباً هر بافت دیگری در بدن است. یک دلیل برای این موضوع آن است که مویرگها از همه طرف توسط پایکهای سلولهای گلیال نگهداری می شوند که برآمدگیهای کوچکی از سلول گلیال اطراف (مانند سلولهای آستروگلیال) هستند که روی تمام سطوح مویرگها می نشینند و یک حمایت فیزیکی از نظر جلوگیری از کشیده شدن بیش از حد مویرگها در موارد فشار مویرگی بالا ایجاد می کنند. دیواره آرتریولهای کوچکی که به مویرگهای مغزی منتهی می شوند در افرادی که دچار فشار خون بالا می شوند شدیداً

ضخیم می‌گردند و این آرتریولها در تمامی اوقات به طور قابل ملاحظه‌ای تنگ باقی می‌مانند تا از انتقال فشار بالا به مویرگها جلوگیری کنند. بعداً در این فصل خواهیم دید که هرگاه این سیستمها برای حفاظت در برابر تراوش مایع به داخل مغز درهم شکسته شوند خیز و خیم مغزی به وجود می‌آید که می‌تواند سریعاً منجر به اغماء و مرگ گردد.

هنگامی که رگهای خونی مغز مسدود می‌شوند یک سکته مغزی به وجود می‌آید

تقریباً تمام افراد مسن لااقل مقداری انسداد جریان خون شریانی به مغز دارند و تا ۱۰ درصد سرانجام مقدار کافی انسداد پیدا می‌کنند که موجب اختلال در عمل مغز شود که حالتی موسوم به «سکته» stroke است.

بیشتر سکته‌ها بر اثر پلاکهای آتروسکلروزی ایجاد می‌شوند که در یک یا چند شریان تغذیه کننده مغز به وجود می‌آیند. این پلاکها می‌توانند مکانیسم لخته شدن خون را فعال کرده و موجب شوند که یک لخته خون تشکیل شود که شریان را مسدود می‌کند و بدینوسیله منجر به از بین رفتن حاد عمل مغز در یک ناحیه محدود می‌شود.

در حدود یک چهارم افرادی که دچار سکته می‌شوند فشارخون بالا یکی از رگهای خونی را پاره می‌کند. آن گاه خونریزی به وجود می‌آید و بافت موضعی مغز را تحت فشار قرار می‌دهد و اعمال آن را به مقدار بیشتری مختل می‌کند. اثرات نورولوژیک سکته توسط ناحیه مغزی مبتلا تعیین می‌شوند. یکی از شایعترین انواع سکته انسداد یکی از شریانهای مغزی میانی است که به قسمت میانی یک نیمکره مغزی خون می‌رسانند. به عنوان مثال، اگر شریان مغزی میانی در طرف چپ مغز مسدود شود شخص احتمال دارد که به علت از دست رفتن عمل در ناحیه درک گفتار ورنیکه در نیمکره چپ به طور تقریباً کامل دچار زوال عقل شود. شخص همچنین به علت از بین رفتن ناحیه حرکتی بروکا برای تشکیل کلمات قادر نخواهد بود که کلمات را تکلم کند. علاوه بر آن، از بین رفتن عمل در نواحی عصبی کنترل حرکتی نیمکره چپ می‌تواند فلج اسپاستیک در قسمت اعظم عضلات در طرف مخالف بدن ایجاد کند.

انسداد یک شریان مغزی خلفی به روش مشابهی موجب انفارکتوس قطب پس سری نیمکره همان طرف و از بین رفتن دید در هر دو چشم در نیمه شبکیه در همان طرف ضایعه سکته می‌شود. سکته‌های بویژه ویرانگر سکته‌هایی هستند که جریان خون به مزانسفال را مبتلا می‌سازند زیرا این موضوع می‌تواند مسیرهای عصبی عمده بین مغز و نخاع را بلوکه کرده و موجب اختلالات حسی و حرکتی گردد.

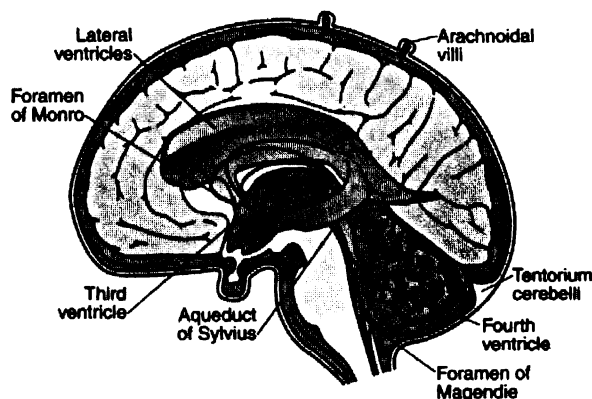
سیستم مایع مغزی نخاعی

سراسر حفره‌ای که مغز و نخاع شوکی را احاطه می‌کند دارای حجم تقریباً ۱۶۰۰ تا ۱۷۰۰ میلی‌لیتر است که حدود ۱۵۰ میلی‌لیتر این حجم بوسیله مایع مغزی نخاعی و باقیمانده توسط مغز و نخاع اشغال می‌شود. این مایع همان طور که در شکل ۵-۶۱ نشان داده شده در بطنهای مغز، انبارهای موجود در اطراف خارج مغز، و فضای عنکبوتیه در اطراف مغز و نخاع یافت می‌شود. تمام این محفظه‌ها با یکدیگر مربوط بوده و فشار این مایع به طور تعجب‌آوری در یک حد ثابت حفظ می‌شود.

عمل ضربه‌گیری مایع مغزی نخاعی

یک عمل عمده مایع مغزی نخاعی جلوگیری از وارد شدن ضربه به مغز در داخل محفظه جامد آن است. مغز و مایع مغزی نخاعی دارای وزن مخصوص تقریباً یکسانی هستند (فقط حدود ۴ درصد اختلاف) به طوری که مغز صرفاً در مایع مغزی نخاعی شناور است. بنابراین ضربه وارد شده به سر، در صورتی که بیش از حد شدید نباشد، تمام مغز را به طور همزمان با مجموعه به حرکت در می‌آورد و موجب می‌شود که هیچ‌یک از قسمتهای مغز به طور لحظه‌ای بر اثر ضربه دچار

شکل ۵ - ۶۱ - پیکانها مسیر جریان مایع مغزی نخاعی از شبکه‌های کورونید در بطنهای جانبی به پرزهای عنکبوتیه که به داخل سینوسهای سخت شامه برآمدگی دارند را نشان می‌دهند.



تغییرات شکل نشوند.

ضربه مخالف Contrecoup - هنگامی که ضربه وارده به سر فوق‌العاده شدید است معمولاً مغز را در همان طرفی که ضربه وارد شده دچار آسیب نمی‌سازد بلکه به طرف مخالف آسیب می‌رساند. این پدیده موسوم به ضربه مخالف بوده و دلیل این اثر به قرار زیر است: هنگامی که ضربه وارد می‌شود مایع در محل ورود ضربه آن قدر غیرقابل فشرده شدن است که به تدریج که حجم حرکت می‌کند، مایع نیز مغز را در همان زمان همراه با حجم به حرکت در می‌آورد. در طرف مقابل، حرکت ناگهانی حجم موجب می‌شود که حجم به علت اینرسی مغز برای یک لحظه از مغز دور شود و برای لحظه کوتاهی یک خلاء در حفره حجم در نقطه مخالف ایجاد کند. سپس هنگامی که دیگر ضربه باعث شتاب حجم نمی‌شود، این خلاء به طور ناگهانی از بین می‌رود و مغز به سطح داخلی حجم برخورد می‌کند.

قطبها و سطوح تحتانی لوبهای پیشانی و گیجگاهی که در آنجا مغز با برآمدگیهای استخوانی در قاعده حجم تماس پیدا می‌کند که غالباً محل آسیب یا جراحت بعد از وارد شدن یک ضربه شدید بر سر از قبیل ضربه‌ای که به یک مشت زن زده می‌شود هستند. اگر آسیب در همان طرف محل ضربه ایجاد شود یک آسیب ناشی از ضربه نامیده می‌شود و اگر در طرف مقابل ایجاد شود یک آسیب ضربه مخالف نامیده می‌شود.

تشکیل، جریان و جذب مایع مغزی نخاعی

مایع مغزی نخاعی با سرعت حدود ۵۰۰ میلی‌لیتر در هر روز تشکیل می‌شود که سه تا چهار برابر حجم کل مایع موجود در تمام سیستم مایع مغزی نخاعی است. حدود دو سوم یا بیشتر این مایع به صورت ترشح از شبکه کورونید موجود در هر یک از چهار بطن مغزی و به طور عمده از دو بطن طرفی منشاء می‌گیرد. مقادیر اندک دیگری از این مایع توسط تمام سطوح اپاندیمی بطنها و غشاءهای عنکبوتیه ترشح می‌شود و مقدار اندکی نیز از خود مغز از طریق فضاها دور عروقی که رگهای خونی وارد شده به مغز را احاطه می‌کنند ناشی می‌شود.

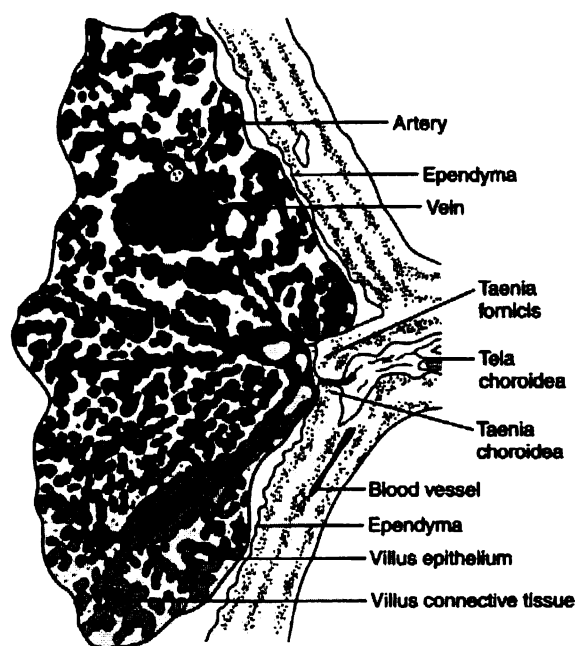
پیکانها در شکل ۵-۶۱ کانالهای اصلی جریان مایع از شبکه‌های کورونید و سپس از طریق سیستم مایع مغزی نخاعی را نشان می‌دهند. مایع ترشح شده در بطنهای جانبی نخست وارد بطن سوم می‌شود و سپس بعد از اضافه شدن مقادیر اندکی از مایع اضافی ترشح شده از بطن سوم در جهت رو به پایین در طول قنات سیلوپوس به داخل بطن چهارم می‌ریزد که در آن جا نیز مقدار اندک باز هم دیگری از مایع به آن اضافه می‌شود. این مایع سرانجام از طریق سه منفذ کوچک،

دو سوراخ جانبی لوشکا و یک سوراخ ماژندی در خط وسط، از بطن چهارم خارج شده و وارد انبار بزرگ *cisterna magna* می‌گردد که یک فضای مایع بزرگ است که در عقب بصل النخاع و در زیر مخچه قرار گرفته است. انبار بزرگ در دنباله فضای زیر عنکبوتیه قرار دارد که تمامی مغز و نخاع را احاطه می‌کند، سپس تقریباً تمام مایع مغزی نخاعی از انبار بزرگ از طریق فضای زیر عنکبوتیه که نیمکره‌های مغزی را احاطه می‌کند در جهت رو به بالا جریان می‌یابد. از این جا، مایع به داخل پرزهای متعدد عنکبوتیه جریان می‌یابد که به داخل سینوس بزرگ وریدی ساژیتال و سایر سینوسهای وریدی مغز برآمدگی دارند. به این ترتیب، هرگونه مایع اضافی از طریق منافذ این پرزها به داخل خون وریدی تخلیه می‌گردد.

ترشح بوسیله شبکه کورونید - شبکه کورونید که مقطعی از آن در شکل ۶-۶۱ تصویر شده جوانه‌ای از رگهای خونی به شکل گل‌کلم است که توسط لایه نازکی از سلولهای اپیتلیال پوشیده شده است. این شبکه به داخل شاخ گیجگاهی هر بطن جانبی، بخش خلفی بطن سوم و سقف بطن چهارم برآمدگی پیدا می‌کند.

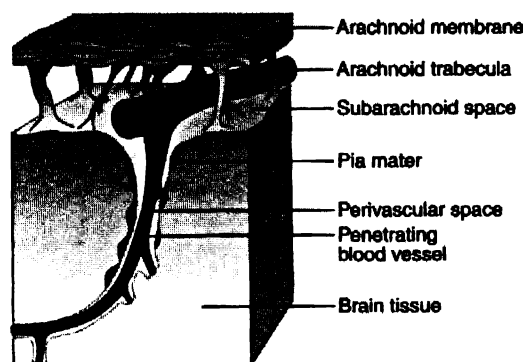
ترشح مایع توسط شبکه کورونید به طور عمده بستگی به انتقال فعال یونهای سدیم از طریق سلولهای اپیتلیالی دارد که سطوح خارجی این شبکه را مفروش می‌کنند. یونهای سدیم به نوبه خود مقادیر زیادی از یونهای کلر را نیز به دنبال خود می‌کشند زیرا بار مثبت یون سدیم بار منفی یونهای کلر را به خود جذب می‌کند. این دو یون روی هم مقدار مواد فعال اسمزی را در مایع مغزی نخاعی افزایش می‌دهند و این امر موجب اسمز تقریباً فوری آب از طریق غشاء می‌شود و به این ترتیب مایع ترشح را تأمین می‌کند.

روندهای انتقالی کم‌اهمیت‌تر مقادیر کمتری از گلوکز را به داخل مایع مغزی نخاعی و یونهای پتاسیم و بیکربنات را به خارج از مایع مغزی نخاعی و به داخل مویرگها می‌رانند. بنابراین، مشخصات به وجود آمده در مایع مغزی نخاعی تقریباً به صورت زیر درمی‌آید: فشار اسمزی تقریباً برابر با فشار اسمزی پلاسما، غلظت یون سدیم نیز تقریباً برابر با غلظت آن در



شکل ۶-۶۱ - شبکه کورونید در یک بطن جانبی.

شکل ۷ - ۶۱ - تخلیه فضاهای دور
رگی به داخل فضای زیر عنکبوتیه.



پلاسما، غلظت یون کلر حدود ۱۵ درصد بیشتر از پلاسما، غلظت پتاسیم تقریباً ۴۰ درصد کمتر از پلاسما و غلظت گلوکز حدود ۳۰ درصد کمتر از پلاسما.

جذب مایع مغزی نخاعی از طریق پرزهای عنکبوتیه - پرزهای عنکبوتیه برآمدگیهای انگشتی شکل میکروسکوپی که رو به داخل غشای عنکبوتیه در دیواره‌های سینوسهای وریدی هستند. مجموعه‌های بزرگی از این پرزها تشکیلات ماکروسکوپی موسوم به دانه‌ها یا گرانولاسیونهای عنکبوتیه‌ای را می‌سازند که می‌توان آنها را به صورت برآمده به داخل سینوسها مشاهده کرد. در زیر میکروسکوپ الکترونی نشان داده شده که سلولهای آندوتلیالی که این پرزها را مفروش می‌کنند دارای مسیرهای وزیکولی بزرگی هستند که مستقیماً بین دو سوی جسم سلولها کشیده شده‌اند که به اندازه کافی بزرگ هستند که جریان نسبتاً آزاد (۱) مایع مغزی نخاعی، (۲) مولکولهای پروتئینی محلول و (۳) حتی ذراتی به درستی گویچه‌های سرخ و سفید خون را به داخل خون وریدی امکانپذیر می‌سازند.

فضاهای دور رگی و مایع مغزی نخاعی - شریانها و وریدهای بزرگ مغز روی سطح مغز قرار دارند اما انتهای آنها به داخل مغز نفوذ می‌کنند و همان طور که در شکل ۷-۶۱ دیده می‌شود لایه‌ای از نرم‌شامه یعنی غشایی که مغز را می‌پوشاند، را با خود می‌برند. نرم‌شامه فقط به طور سست به رگها می‌چسبد به طوری که فضایی موسوم به فضای دور رگی بین نرم‌شامه و هر رگ وجود دارد. بنابراین، فضاهای دور رگی شریانها و وریدها را تا حد آرتریولها و ونولها در داخل مغز همراهی می‌کنند.

عمل لنفاتیکی فضاهای دور رگی - همانند سایر نقاط بدن، مقدار اندکی پروتئین به خارج از مویرگهای مغز و به داخل فضاهای میان‌بافتی مغز نشت می‌کند و چون هیچ‌گونه رگهای لنفاتیکی حقیقی در بافت مغز وجود ندارد لذا این پروتئین بافت را به طور عمده همراه با جریان مایع از طریق فضاهای دور رگی به داخل فضاهای زیر عنکبوتیه ترک می‌کند. سپس پروتئین پس از رسیدن به فضاهای زیر عنکبوتیه، همراه با مایع مغزی نخاعی جریان می‌یابد تا از راه پرزهای عنکبوتیه به داخل وریدهای بزرگ مغزی جذب گردد. بنابراین، فضاهای دور رگی در واقع یک سیستم لنفاتیکی تخصص عمل یافته برای مغز هستند.

فضاهای دور رگی علاوه بر انتقال مایع و پروتئینها، ذرات مواد خارجی را به خارج از آن منتقل می‌کنند. به عنوان مثال، هرگاه عفونی در مغز ایجاد شود، گویچه‌های سفید مرده و سایر قطعات تخریبی عفونی از طریق فضاهای دور رگی به خارج حمل می‌شوند.

فشار مایع مغزی نخاعی

فشار طبیعی در سیستم مایع مغزی نخاعی هنگامی که شخص در وضعیت افقی خوابیده است به طور متوسط ۱۳۰ میلیمتر آب (۱۰ میلیمتر جیوه) است اگرچه این فشار می تواند حتی در شخص طبیعی سالم به اندکی ۶۵ میلیمتر آب یا به زیادی ۱۹۵ میلیمتر آب باشد.

تنظیم فشار مایع مغزی نخاعی توسط پرزهای عنکبوتیه - سرعت طبیعی تشکیل مایع مغزی نخاعی بسیار نزدیک به ثابت است به طوری که تغییرات تشکیل مایع به ندرت عاملی در کنترل فشار به شمار می رود. برعکس، پرزهای عنکبوتیه به صورت سوپاپهایی عمل می کنند که به مایع مغزی نخاعی و محتویات آن اجازه می دهند تا به سهولت به داخل خون سینوسهای وریدی جریان یابند در حالی که به خون اجازه نمی دهند تا در جهت معکوس جریان پیدا کنند. در حال طبیعی، این عمل سوپاپی پرزها به مایع مغزی نخاعی اجازه می دهد تا هرگاه فشار آن حدود ۱/۵ میلیمتر جیوه بیشتر از فشارخون در سینوسهای وریدی باشد به داخل خون جریان یابد. سپس اگر فشار مایع مغزی نخاعی از این حد باز هم بالاتر برود سوپاپها به طور وسیعتری باز می شوند به طوری که در شرایط طبیعی، فشار مایع مغزی نخاعی تقریباً هیچگاه بیش از چند میلیمتر جیوه از فشار موجود در سینوسهای وریدی بالاتر نمی رود.

برعکس، در بیماریها پرزها گاهی توسط ذرات درشت مواد یا توسط فیبروز یا حتی توسط تعداد زیاد سلولهای خونی که در بیماریهای مغزی به داخل مایع مغزی نخاعی نشت کرده اند مسدود می شوند. این قبیل انسداد می تواند به شرح زیر فشار مایع مغزی نخاعی بالایی ایجاد کند.

فشار بالای مایع مغزی نخاعی در حالات مرضی مغز - غالباً یک تومور بزرگ مغزی فشار مایع مغزی نخاعی را بوسیله کاهش دادن میزان جذب مایع مغزی نخاعی به داخل خون بالا می برد. در نتیجه، فشار مایع مغزی نخاعی در زیر چادرینه می تواند تا ۵۰۰ میلیمتر آب (۳۷ میلیمتر جیوه) یا حدود چهار برابر طبیعی بالا رود.

در صورتی که خونریزی یا عفونت در حفره جمجمه ایجاد شود فشار مایع مغزی نخاعی نیز به طور قابل ملاحظه ای بالا می رود. در هر دو حالت، تعداد زیادی از گویچه های سرخ و یا سفید خون نیز به طور ناگهانی در مایع مغزی نخاعی ظاهر می شوند و این گویچه ها می توانند موجب انسداد شدید مجاری کوچک برای جذب از طریق پرزهای عنکبوتیه شوند. این امر گاهی فشار مایع مغزی نخاعی را تا ۴۰۰ تا ۶۰۰ میلیمتر آب (حدود ۴ برابر طبیعی) بالا می برد.

بعضی از نوزادان با فشار مایع مغزی نخاعی بالا به دنیا می آیند. این حالت غالباً توسط مقاومت بسیار زیاد غیرطبیعی در برابر باز جذب مایع از پرزهای عنکبوتیه به وجود می آید و علت آن یا وجود تعداد بیش از حد کم پرزهای عنکبوتیه و یا وجود پرزهای عنکبوتیه با خواص جذبی غیرطبیعی است. این موضوع بعداً در ارتباط با هیدروسفالی شرح داده خواهد شد. **اندازه گیری فشار مایع مغزی نخاعی** - روش عادی برای اندازه گیری فشار مایع مغزی نخاعی بسیار ساده و به قرار زیر است: اولاً شخص دقیقاً به طور افقی به پهلو می خوابد تا فشار مایع نخاعی با فشار در حفره جمجمه برابر شود. سپس یک سوزن نخاعی به داخل مجرای مهره ای کمری در زیر انتهای تحتانی نخاع فرو برده می شود و سوزن به یک لوله شیشه ای عمودی متصل می شود که بالای آن به هوای خارج باز است. به مایع نخاعی اجازه داده می شود که تا آن جایی که می تواند در لوله بالا رود. در صورتی که مایع تا ۱۳۶ میلیمتر آب در بالای سطح سوزن بالا رود گفته می شود که فشار برابر با ۱۳۶ میلیمتر آب یا از تقسیم این مقدار بر ۱۳/۶ (وزن مخصوص جیوه) حدود ۱۰ میلیمتر جیوه است.

فشار مایع مغزی نخاعی بالا موجب خیز دیسک اپتیک می شود - خیز پای - از نظر تشریحی، سخت شامه مغز به صورت غلافی به دور عصب بینایی امتداد می یابد و سپس به صلبیه چشم متصل می شود. هنگامی که فشار در سیستم مایع مغزی نخاعی بالا می رود فشار در داخل غلاف عصبی بینایی نیز زیاد می شود. شریان و ورید شبکه این غلاف را در چند میلیمتری عقب چشم سوراخ می کنند و آن گاه همراه با عصب بینایی به داخل خود کره چشم سیر می کنند.

بنابراین، (۱) فشار بالای مایع مغزی نخاعی مایع را ابتدا به داخل غلاف عصب بینایی و سپس در طول فضاهای بین فیبرهای عصب بینایی به داخل کره چشم می‌راند، (۲) فشار زیاد، جریان رو به خارج مایع در اعصاب بینایی را کاهش می‌دهد موجب تجمع مایع بیش از حد در دیسک اپتیک در مرکز شبکیه می‌شود، و (۳) فشار در غلاف همچنین مانع از جریان خون در ورید شبکیه می‌شود و بدینوسیله فشار مویرگی شبکیه را در سراسر چشم افزایش می‌دهد که منجر به خیز اضافی شبکیه می‌شود. بافت‌های دیسک اپتیک قابلیت اتساع بسیار بیشتری نسبت به بقیه شبکیه دارند به طوری که دیسک اپتیک دچار خیز بسیار شدیدتری از بقیه شبکیه شده و به داخل حفره چشم برآمدگی پیدا می‌کند. تورم دیسک را می‌توان بوسیله یک اوفتالموسکوپ مشاهده کرد و خیزپایی Papilledema نامیده می‌شود. نورولوژیستها می‌توانند با ارزیابی میزان برآمده شدن دیسک اپتیک متورم به داخل کره چشم، فشار مایع مغزی نخاعی را تخمین بزنند.

انسداد جریان مایع مغزی نخاعی می‌تواند موجب هیدروسفالی شود

هیدروسفالی به معنی آب اضافی در حفره جمجمه است. این حالت بکرات به هیدروسفالی با ارتباط و هیدروسفالی بدون ارتباط تقسیم می‌شود. در هیدروسفالی با ارتباط، مایع به آزادی از سیستم بطنی به داخل فضای زیر عنکبوتیه جریان می‌یابد در حالی که در هیدروسفالی بدون ارتباط، جریان مایع به خارج از یک یا چند بطن مسدود می‌شود. معمولاً نوع بدون ارتباط هیدروسفالی بوسیله انسدادی در قنات سیلویوس به وجود می‌آید که ناشی از بسته شدن قبل از تولد در بسیاری از نوزادان یا ناشی از انسداد توسط یک تومور مغزی در هر سنی است. به تدریج که مایع بوسیله شبکه‌های کورونید در دو بطن طرفی و بطن سوم تشکیل می‌شود، حجم این سه بطن به مقدار زیادی افزایش می‌یابد. این امر مغز را به صورت یک پوسته نازک در برابر جمجمه در می‌آورد. در نوزادان، افزایش فشار همچنین موجب بزرگ شدن تمام سر می‌شود زیرا استخوانهای جمجمه هنوز به یکدیگر جوش نخورده‌اند.

نوع با ارتباط هیدروسفالی معمولاً بوسیله انسداد جریان مایع در فضای زیر عنکبوتیه در اطراف نواحی قاعده‌ای مغز یا انسداد خود پرزهای عنکبوتیه که در آن جا مایع به طور طبیعی به داخل سینوسهای وریدی جذب می‌گردد ایجاد می‌شود. بنابراین مایع هم در داخل بطنها و هم در خارج بطنها جمع می‌شود. اگر این حالت در دوران شیرخوارگی که جمجمه هنوز نرم است و می‌تواند متسع شود به وجود آید نیز موجب خواهد شد که سر به طور عظیمی بزرگ شود و می‌تواند به مغز در هر سنی آسیب برساند. یک درمان برای بسیاری از انواع هیدروسفالی ایجاد یک شنت بین یکی از بطنها و حفره صفاقی یا روده یا جای دیگری از حفره شکمی بوسیله یک لوله لاستیکی سیلیکونی با عمل جراحی است که در آن جا مایع مغزی نخاعی بتواند به داخل خون جذب گردد.

سد بین خون و مایع مغزی نخاعی و سد بین خون و مغز

قبلاً خاطرنشان شد که مواد تشکیل دهنده مایع مغزی نخاعی دقیقاً با مواد مایع خارج سلولی در سایر نقاط بدن یکسان نیستند. علاوه بر آن، بسیاری از مواد با مولکولهای درشت از خون وارد مایع مغزی نخاعی یا مایعات میان بافتی مغز نمی‌شوند در حالی که همین مواد به آسانی از خون به داخل مایعات میان بافتی عادی بدن عبور می‌کنند. بنابراین گفته می‌شود که سدهایی موسوم به سد بین خون و مایع مغزی نخاعی و سد بین خون و مغز به ترتیب بین خون و مایع مغزی نخاعی و مایع مغزی وجود دارند.

این سدها در شبکه کورونید و غشاءهای مویرگهای بافتی عملاً در تمام مناطق پارانشیم مغز به استثنای بعضی مناطق هیپوتالاموس و غده پینال و ناحیه پست رما وجود دارند که در آن جا مواد به آسانی به داخل فضاهای بافتی دیفوزیون پیدا می‌کنند. این سهولت دیفوزیون بسیار مهم است زیرا این نواحی رسپتورهای حسی دارند که به تغییرات ویژه در مایعات

بدن از قبیل تغییرات اسمولالیت و غلظت گلوکز پاسخ می‌دهند و نیز دارای رسپتورهایی برای هورمونهای پتیدی از قبیل آنژیوتانسین II هستند که تشنگی را کنترل می‌کند. سد بین خون و مغز همچنین دارای مولکولهای حامل ویژه است که انتقال هورمونها از قبیل لپتین را از خون به هیپوتالاموس تسهیل می‌کنند و این هورمونها در هیپوتالاموس به رسپتورهای ویژه‌ای می‌چسبند که سایر اعمال از قبیل اشتها و فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک را کنترل می‌کنند.

به طور کلی سد بین خون و مایع مغزی نخاعی و سد بین خون و مغز نسبت به آب، کربن دی‌اکسید، اکسیژن و قسمت اعظم مواد محلول در چربی از قبیل الکترولیتها و مواد بیهوش کننده نفوذپذیری زیاد و نسبت به الکترولیتها از قبیل سدیم، کلر و پتاسیم نفوذپذیری اندک داشته و نسبت به پروتئینهای پلاسما و بسیاری از مولکولهای آلی درشت غیرمحلول در چربی غیرقابل نفوذ هستند. بنابراین، سد بین خون و مایع مغزی نخاعی و سد بین خون و مغز غالباً ایجاد غلظت مؤثر عوامل درمانی از قبیل آنتی‌کوره‌های پروتئینی و داروهای غیرمحلول در چربی را در مایع مغزی نخاعی و پارانشیم مغز غیرممکن می‌سازند.

علت نفوذپذیری اندک سد بین خون و مایع مغزی نخاعی و سد بین خون و مغز روش متصل شدن سلولهای آندوتلیال مویرگها به یکدیگر است. این سلولها بوسیلهٔ اتصالات محکم tight Junction به یکدیگر متصل می‌شوند به این معنی که غشای سلولهای آندوتلیال مجاور به جای این که مانند بیشتر مویرگهای بدن دارای منافذ شکافی گسترده در بین خود باشند به طور محکم به یکدیگر جوش می‌خورند.

خیز مغزی

یکی از وخیمترین عوارض دینامیک غیرطبیعی مایعات مغز پیدایش خیز مغزی است. چون مغز در یک محفظهٔ جامد قرار گرفته، لذا تجمع مایع خیز اضافی رگهای خونی را تحت فشار قرار می‌دهد که غالباً موجب کاهش شدید جریان خون و انهدام بافت مغزی می‌شود.

علت معمولی خیز مغزی یا افزایش شدید فشار مویرگی و یا آسیب دیواره مویرگی است که دیواره را نسبت به مایع نشت‌پذیر می‌کند. یک علت بسیار شایع، ضربهٔ مغزی است که منجر به آسیب مغز می‌شود و در آن بافتهای مغز و مویرگها صدمه می‌بینند و لذا مایع مویرگی به داخل بافتهای صدمه دیده نشت می‌کند.

همین که خیز شروع شد بکرات به علت فیدبکهای مثبت زیر دو حلقهٔ معیوب را آغاز می‌کند: (۱) خیز رگها را می‌فشارد. این عمل به نوبهٔ خود میزان جریان خون را کاهش می‌دهد و موجب ایسکمی مغز می‌شود. ایسکمی موجب گشادی آرتیوولها و لذا افزایش باز هم بیشتر فشار مویرگی می‌شود. سپس افزایش فشار مویرگی موجب مایع خیز بیشتر می‌شود به طوری که خیز به طور پیشرونده‌تر بدتر می‌گردد. (۲) کاهش جریان خون رساندن اکسیژن را نیز کاهش می‌دهد. این امر نفوذپذیری مویرگها را افزایش می‌دهد و باعث نشت بیشتر مایع می‌شود. کاهش اکسیژن همچنین پمپهای سدیم را در سلولهای بافتی از کار می‌اندازد و به این ترتیب به این سلولها اجازه می‌دهد تا متورم نیز شوند.

همین که این دو حلقهٔ معیوب شروع شدند اقدامات شدید درمانی برای جلوگیری کردن از انهدام کامل مغز لازم است. یکی از این اقدامات تزریق داخل وریدی محلول غلیظ یک ماده فعال از نظر ایجاد فشار اسمزی از قبیل محلول بسیار غلیظ مانیتول است که به روش اسمز مایع را از بافت مغزی می‌گیرد و حلقهٔ معیوب را درهم می‌شکند. روش دیگر خارج کردن مایع به طور سریع از بطنهای مغز توسط پونکسیون بطنی و بدینوسیله رفع فشار داخل مغزی است.

متابولیسم مغز

مغز مانند سایر بافتها اکسیژن و مواد غذایی لازم دارد تا نیازهای متابولیک خود را تأمین کند. اما متابولیسم مغز

ویژگیهای خاصی دارد که باید شرح داده شوند.

میزان کل متابولیسم و میزان متابولیسم نورونها - در حال استراحت متابولیسم مغز حدود ۱۵ درصد متابولیسم کل بدن را تشکیل می‌دهد با وجود این که جرم مغز فقط ۲ درصد جرم کل بدن است. بنابراین، در حال استراحت متابولیسم مغز حدود ۷/۵ برابر متابولیسم متوسط در بقیه بدن است.

قسمت اعظم این متابولیسم اضافی مغز در نورونها به وجود می‌آید نه در بافتهای نگهدارنده گلیال مغز. نیاز عمده برای متابولیسم در نورونها پمپ‌زدن یونها بین دو سوی غشای آنها و به طور عمده انتقال یونهای سدیم و کلسیم به خارج از غشای نورونی و یونهای پتاسیم به داخل است. هر باری که یک نورون یک پتانسیل عمل هدایت می‌کند این یونها بین دو سوی غشاء حرکت می‌کنند و نیاز برای انتقال غشایی جهت برقراری مجدد غلظتهای یونی مناسب را افزایش می‌دهند. بنابراین، در جریان فعالیت بیش از حد مغز، متابولیسم نورونی می‌تواند تا ۱۰۰ تا ۱۵۰ درصد افزایش یابد.

نیاز ویژه مغز برای اکسیژن - فقدان متابولیسم قابل ملاحظه بی‌هوازی - قسمت اعظم بافتهای بدن می‌توانند برای چندین دقیقه و بعضی تا نیم ساعت بدون اکسیژن به کار ادامه دهند. در جریان این مدت، سلولهای بافتی انرژی خود را از طریق روندهای متابولیسم بی‌هوازی به دست می‌آورند که به معنی آزاد شدن انرژی توسط تجزیه نسبی گلوکز و گلیکوزن اما بدون ترکیب با اکسیژن است. این عمل انرژی را فقط به قیمت مصرف مقادیر عظیم گلوکز و گلیکوزن تأمین می‌کند. اما باید دانست که این موضوع بافتهای را زنده نگاه می‌دارد.

مغز قادر به انجام متابولیسم بی‌هوازی زیادی نیست. یکی از دلایل برای این موضوع متابولیسم بسیار زیاد نورونها است به طوری که قسمت اعظم فعالیت نورونها بستگی به رساندن ثانیه به ثانیه گلوکز و اکسیژن از خون دارد. با کنار هم گذاشتن این عوامل می‌توان درک کرد که چرا قطع ناگهانی جریان خون به مغز یا کمبود ناگهانی اکسیژن در خون می‌تواند در ظرف ۵ تا ۱۰ ثانیه موجب از هوش رفتن شود.

در شرایط طبیعی قسمت اعظم انرژی مغز توسط گلوکز تأمین می‌شود - در شرایط طبیعی تقریباً تمام انرژی مصرف شده توسط سلولهای مغز بوسیله گلوکز تأمین می‌شود که از خون گرفته می‌شود. همان طور که در مورد اکسیژن نیز صدق می‌کند، قسمت اعظم این گلوکز دقیقه به دقیقه و ثانیه به ثانیه از خون مویرگی گرفته می‌شود و کلاً فقط حدود ۲ دقیقه ذخیره گلوکز به طور طبیعی به صورت گلیکوزن در نورونها در هر زمان معین انبار می‌شود.

یک صفت ویژه حمل گلوکز به نورونها این است که انتقال گلوکز به داخل نورونها از طریق غشای سلول بستگی به انسولین ندارد با وجود این که انسولین برای بیشتر سلولهای دیگر بدن مورد نیاز است. لذا حتی در بیمارانی که دیابت شدید همراه با تقریباً ترشح صفر انسولین دارند گلوکز کماکان به آسانی به داخل نورونها انتشار می‌یابد که جای خوشوقتی بسیار است زیرا مانع از این می‌شود که عمل مغز در بیماران دیابتی از بین برود. هنگامی که بیمار دیابتی با مقدار بیش از حد انسولین درمان می‌شود غلظت گلوکز خون می‌تواند گاهی به مقادیر فوق‌العاده پایینی سقوط کند زیرا زیادی انسولین موجب می‌شود که تقریباً تمام گلوکز خون به سرعت به داخل سلولهای غیرنورونی حساس به انسولین در سراسر بدن بویژه به داخل سلولهای عضلانی و کبدی انتقال یابد. در صورت بروز چنین حالتی، مقدار کافی گلوکز در خون باقی نمی‌ماند تا به نورونها برسد و در این حال عمل مغز شدیداً مختل می‌شود و گاهی منجر به اغماء اما بیشتر از آن منجر به عدم تعادل روانی و اختلالات پسیکوزی می‌گردد که همگی ناشی از درمان بیش از حد با انسولین هستند.

بخش دوازدهم:

فیزیولوژی لوله گوارش

۶۲- اصول عمومی عمل دستگاه گوارش - حرکت، کنترل عصبی و گردش خون

۶۳- پیش راندن و مخلوط کردن غذا در لوله گوارش

۶۴- اعمال ترشحی لوله گوارش

۶۵- هضم و جذب در لوله گوارش

۶۶- فیزیولوژی اختلالات گوارشی

فصل ۶۲

اصول عمومی عمل دستگاه گوارش حرکت، کنترل عصبی و گردش خون

عمل لوله گوارش تأمین مداوم آب، الکترولیتها و مواد غذایی برای بدن است. برای حصول این امر اعمال زیر مورد نیاز است: (۱) حرکت غذا در لوله گوارش، (۲) ترشح شیرهای گوارشی و هضم غذا، (۳) جذب فرآورده‌های گوارشی، آب و الکترولیت‌های مختلف، (۴) گردش خون از اندامهای دستگاه گوارش برای خارج کردن مواد جذب شده و (۵) کنترل تمام این اعمال توسط سیستم‌های عصبی و هورمونی.

شکل ۱-۶۲ تمامی دستگاه گوارش را نشان می‌دهد. هر قسمت برای اعمال خاص خود سازش پیدا است: بعضی برای عبور دادن ساده غذا از قبیل مری، عده‌ای دیگر برای انبار کردن غذا از قبیل معده، و عده‌ای دیگر برای هضم و جذب غذا از قبیل روده باریک. در فصل حاضر اصول پایه‌ای عمل در تمامی لوله گوارش و در فصول بعد اعمال اختصاصی قطعات مختلف لوله گوارش را مورد بحث قرار خواهیم داد.

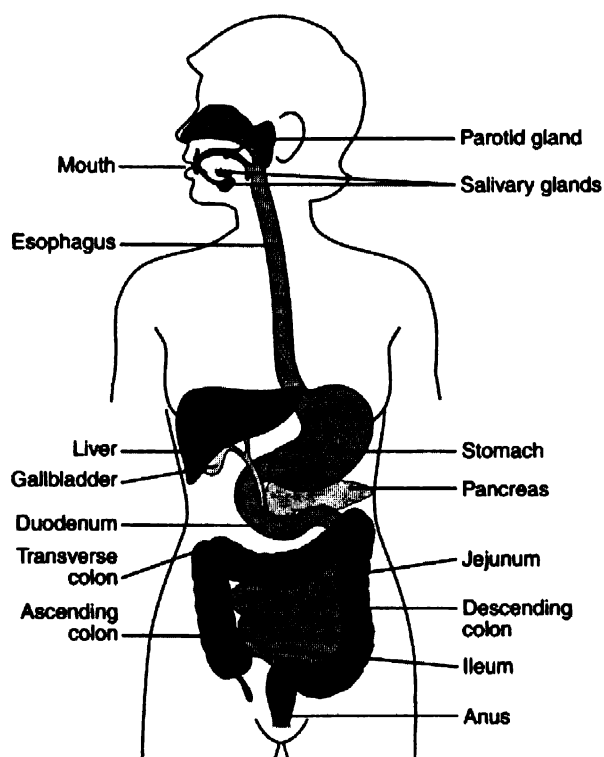
اصول عمومی حرکات لوله گوارش تشریح فیزیولوژیک دیواره لوله گوارش

در شکل ۲-۶۲ مقطع عرضی دیواره روده نشان داده شده که از خارج به داخل شامل لایه‌های زیر است: (۱) سروز، (۲) لایه عضلانی طولی، (۳) لایه عضلانی حلقوی، (۴) زیر مخاط submucosa و (۵) مخاط mucosa. علاوه بر آن لایه پراکنده‌ای از فیبرهای عضله صاف موسوم به عضله مخاطی در لایه‌های عمقی مخاط وجود دارد. اعمال حرکتی لوله گوارش بوسیله لایه‌های مختلف عضله صاف به انجام می‌رسند.

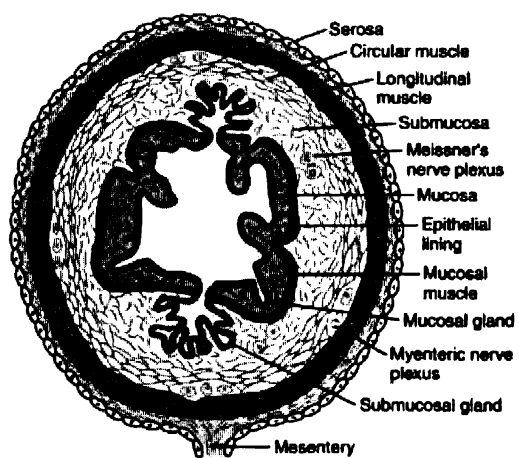
مشخصات عمومی عضله صاف و عمل آن در فصل ۸ شرح داده شده‌اند که باید به عنوان زمینه‌ای برای قسمت‌های زیر در این فصل مرور شوند. مشخصات ویژه عضله صاف در لوله گوارش به شرح زیر است:

عضله صاف معدی - روده‌ای به عنوان یک سن سی تیوم عمل می‌کند - فیبرهای عضله صاف لوله گوارش ۲۰۰ تا ۵۰۰ میکرومتر طول و ۲ تا ۱۰ میکرومتر قطر دارند و به صورت دستجاتی دارای تا هزار فیبر موازی تنظیم شده‌اند. در لایه عضلانی طولی، این دستجات در طول لوله گوارش کشیده شده‌اند و در لایه عضلانی حلقوی این دستجات به دور روده کشیده شده‌اند.

در داخل هر دسته، فیبرهای عضله از طریق تعداد زیادی محل‌های تماس شکافی gap که مقاومت ناچیزی در برابر عبور یونها از یک سلول به سلول دیگر ایجاد می‌کنند از نظر الکتریکی با یکدیگر ارتباط دارند. بنابراین، سیگنال‌های الکتریکی که موجب انقباضات عضلانی می‌شوند می‌توانند به سهولت از یک فیبر به فیبر بعدی در داخل هر دسته اما با سرعت بیشتری در طول عضله نسبت به جهت عرضی سیر کنند.

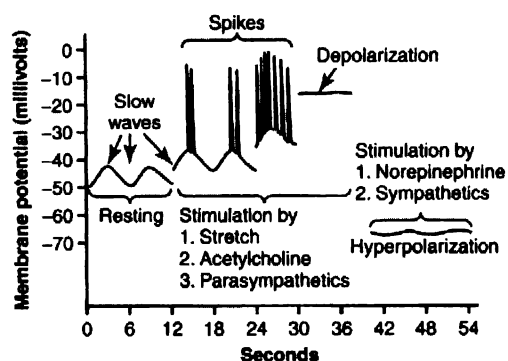


شکل ۱ - ۶۲ - لوله گوارش.



شکل ۲ - ۶۲ - مقطع عرضی روده.

شکل ۳ - ۶۲ - پتانسیل‌های غشاء در عضله صاف روده. به امواج آهسته، پتانسیل‌های نیزه، دپولاریزاسیون کامل، و هیپروپولاریزاسیون توجه کنید که همگی آنها در شرایط فیزیولوژیک مختلف روده به وجود می‌آیند.



هر دسته از فیبرهای عضله صاف از دسته مجاور توسط بافت همبندی سست جدا می‌شود اما این دسته‌ها در نقاط متعددی به یکدیگر جوش می‌خورند به طوری که در واقع هر لایه عضلانی نمودار تورینه منشعبی از دستجات عضله صاف است. بنابراین، هر لایه عضلانی به صورت یک سن سی تیوم عمل می‌کند یعنی این که هرگاه یک پتانسیل عمل در هر جایی از توده عضله ایجاد شود به طور عموم در کلیه جهات در عضله سیر می‌کند. مقدار مسافتی که این سیگنال طی می‌کند بستگی به تحریک‌پذیری عضله دارد به این معنی که گاهی بعد از فقط چند میلیمتر متوقف می‌شود و در موارد دیگر چندین سانتیمتر یا حتی سراسر طول روده را می‌پیماید.

همچنین، معدودی ارتباط بین لایه‌های عضلانی طولی و حلقوی وجود دارند به طوری که تحریک یکی از این لایه‌ها غالباً لایه دیگر را نیز تحریک می‌کند.

فعالیت الکتریکی عضله صاف لوله گوارش

عضله صاف لوله گوارش توسط فعالیت الکتریکی تقریباً مداوم آهسته درونی در طول غشاءهای فیبرهای عضلانی تحریک می‌شود. این فعالیت دو نوع موج الکتریکی پایه دارد: (۱) امواج آهسته و (۲) نیزه‌ها یا اسپایکها Spikes که هر دوی آنها در شکل ۳-۶۲ نشان داده شده‌اند. علاوه بر آن، ولتاژ پتانسیل استراحت غشای عضله صاف لوله گوارش می‌تواند به سطوح مختلف تغییر داده شود و این موضوع نیز می‌تواند اثرات مهمی در کنترل فعالیت حرکتی لوله گوارش داشته باشد.

امواج آهسته - بیشتر انقباضات لوله گوارش به صورت ریتمیک انجام می‌شوند و این ریتم به طور عمده توسط فرکانس امواج آهسته پتانسیل غشای عضله صاف تعیین می‌گردد. این امواج که در شکل ۳-۶۲ نشان داده شده‌اند پتانسیل‌های عمل نیستند بلکه تغییرات آهسته نوسان‌دار در پتانسیل استراحت غشاء به شمار می‌روند. شدت این امواج معمولاً بین ۵ و ۱۵ میلی‌ولت تغییر می‌کند و فرکانس آنها در قسمتهای مختلف لوله گوارش انسان در محدوده‌ای بین ۳ و ۱۲ بار در دقیقه قرار دارد، به این معنی که در جسم معده حدود ۳ بار در دقیقه و در دوازدهه تا ۱۲ بار در دقیقه بوده و در ایلئون انتهایی به حدود ۸ یا ۹ بار در دقیقه تغییر می‌یابد. بنابراین، ریتم انقباض جسم معده معمولاً حدود ۳ بار در دقیقه، دوازدهه حدود ۱۲ بار در دقیقه و ایلئون حدود ۸ تا ۹ بار در دقیقه است.

علت دقیق امواج آهسته به طور کامل درک نشده اگرچه آنها به نظر می‌رسد که توسط واکنشهای متقابل پیچیده در

میان سلولهای عضله صاف و سلولهای تخصصی عمل یافته‌ای موسوم به سلولهای میان بافتی کاخال ایجاد می‌شوند که معتقدند به عنوان پیس‌میکرهای الکتریکی برای سلولهای عضله صاف عمل می‌کنند. این سلولهای میان بافتی تورینه‌ای با یکدیگر تشکیل می‌دهند و در لایه‌های لایه‌های عضله صاف قرار می‌گیرند و تماسهای شبه سیناپسی با سلولهای عضله صاف ایجاد می‌کنند. سلولهای میان بافتی کاخال دارای تغییرات دوره‌ای در پتانسیل غشای خود هستند که علت آن وجود کانالهای یونی منحصر به فردی است که به طور دوره‌ای باز می‌شوند و جریان الکتریکی (پیس‌میکر) رو به داخل تولید می‌کنند که ممکن است فعالیت امواج آهسته را ایجاد کنند.

امواج آهسته خودشان معمولاً در بیشتر قسمتهای لوله گوارش به استثنای معده انقباض عضلانی ایجاد نمی‌کنند بلکه به طور عمده ظهور پتانسیلهای نیزه متناوب را تحریک می‌کنند و این پتانسیلهای نیزه به نوبه خود در واقع انقباض عضلانی را تحریک می‌کنند.

پتانسیلهای نیزه - پتانسیلهای نیزه یا اسپایک پتانسیلهای عمل واقعی به شمار می‌روند. هرگاه پتانسیل استراحت غشای عضله صاف لوله گوارش از حدود ۴۰- میلی‌ولت مثبت‌تر شود (پتانسیل استراحت طبیعی غشاء بین ۵۰- و ۶۵- میلی‌ولت است) پتانسیلهای نیزه به طور اوتوماتیک به وجود می‌آیند. به این ترتیب، در شکل ۳-۶۲ توجه کنید که هر بار که قله امواج آهسته به طور موقتی از ۴۰- میلی‌ولت مثبت‌تر می‌شود پتانسیلهای نیزه روی این قله‌ها ظاهر می‌شوند. هرچه پتانسیل امواج آهسته از این حد بالاتر برود فرکانس پتانسیلهای نیزه بیشتر خواهد بود و معمولاً این فرکانس در محدوده بین یک و ده اسپایک در ثانیه قرار دارد. زمان پتانسیلهای نیزه در عضله صاف معده و روده ۱۰ تا ۴۰ بار طولانیتر از زمان پتانسیل عمل در فیبرهای عصبی قطور است و هر اسپایک معدی - روده‌ای ۱۰ تا ۲۰ میلی‌سکند طول می‌کشد.

یک اختلاف مهم دیگر بین پتانسیلهای عمل عضله صاف لوله گوارش و پتانسیلهای عمل فیبرهای عصبی در روش تولید آنها است. در فیبرهای عصبی، پتانسیلهای عمل تقریباً به طور کامل توسط ورود سریع یونهای سدیم از طریق کانالهای سدیمی به داخل فیبرها به وجود می‌آیند. در عضله صاف دستگاه گوارش، کانالهای مسؤول ایجاد پتانسیلهای عمل نسبتاً متفاوت هستند به این معنی که بویژه به مقادیر زیاد یونهای کلسیم همراه با مقادیر کمتر یونهای سدیم اجازه عبور می‌دهند و بنابراین کانالهای کلسیمی - سدیمی نامیده می‌شوند. این کانالها بسیار آهسته‌تر از کانالهای سدیمی سریع فیبرهای عصبی قطور باز و بسته می‌شوند. آهسته بودن کانالهای کلسیمی - سدیمی مدت طولانی پتانسیلهای عمل را توجیه می‌کند. همچنین، حرکت مقادیر زیاد یونهای کلسیم به داخل فیبر عضله در جریان پتانسیل عمل همان طور که بعداً شرح خواهیم داد نقش ویژه‌ای در ایجاد انقباض در فیبرهای عضله روده بازی می‌کند.

تغییرات ولتاژ پتانسیل استراحت غشاء - علاوه بر امواج آهسته و پتانسیلهای اسپایک، ولتاژ پتانسیل استراحت غشاء نیز می‌تواند تغییر کند. در شرایط طبیعی، پتانسیل استراحت غشاء به طور متوسط حدود ۵۶- میلی‌ولت است اما عوامل متعددی می‌توانند این رقم را تغییر دهند. هنگامی که پتانسیل غشاء مثبت‌تر می‌شود، که دپولاریزاسیون غشاء نامیده می‌شود، فیبر عضلانی تحریک‌پذیرتر می‌گردد. هنگامی که پتانسیل غشاء منفی‌تر می‌شود، که هیپرپولاریزاسیون نامیده می‌شود، تحریک‌پذیری فیبر عضلانی کاهش می‌یابد.

عواملی که غشاء را دپولاریزه می‌کنند یعنی آن را تحریک‌پذیرتر می‌سازند عبارتند از: (۱) کشیده شدن عضله، (۲) تحریک توسط استیل‌کولین، (۳) تحریک توسط اعصاب پاراسمپاتیک که استیل‌کولین از انتهای خود ترشح می‌کند و (۴) تحریک توسط چندین هورمون گوارشی اختصاصی.

عوامل مهمی که پتانسیل غشاء را منفی‌تر می‌کنند یعنی غشاء را هیپرپولاریزه کرده و تحریک‌پذیری فیبر عضلانی را کاهش می‌دهند عبارتند از: (۱) اثر اپینفرین و نوراپینفرین روی غشای عضله و (۲) تحریک اعصاب سمپاتیک که در انتهای خود نوراپینفرین و یا سایر مواد میانجی را ترشح می‌کنند.

یونهای کلسیم و انقباض عضله - انقباض عضله صاف در پاسخ به ورود یونهای کلسیم به داخل فیبر عضلانی به وجود می‌آید. همان‌طور که در فصل ۸ شرح داده شد یونهای کلسیم که از طریق یک مکانیسم کنترل کالمدولینی فیلامانهای میوزین موجود در فیبر را فعال می‌کنند موجب پیدایش نیروهای جاذبه‌ای بین فیلامانهای میوزین و فیلامانهای آکتین می‌شوند و بدینوسیله عضله را منقبض می‌کنند.

امواج آهسته باعث ورود یونهای کلسیم به داخل فیبر عضله صاف نمی‌شوند بلکه فقط موجب ورود یونهای سدیم می‌گردند. بنابراین، امواج آهسته معمولاً خودشان هیچ‌گونه انقباض عضلانی ایجاد نمی‌کنند بلکه در طی پتانسیل‌های اسپایک تولید شده در قله‌های امواج آهسته است که مقادیر زیاد یونهای کلسیم واقعاً وارد فیبرها شده و باعث ایجاد قسمت اعظم انقباض می‌شوند.

انقباض تونیک بعضی از انواع عضله صاف لوله‌گوارش - بعضی از انواع عضله صاف لوله‌گوارش علاوه بر یا به جای انقباضات ریتمیک، انقباض تونیک نیز از خود نشان می‌دهند. انقباض تونیک مداوم بوده و با ریتم الکتریکی پایه امواج آهسته ارتباط ندارد بلکه غالباً برای چندین دقیقه یا حتی چندین ساعت طول می‌کشد. انقباض تونیک غالباً از نظر شدت افزایش یا کاهش پیدا می‌کند اما کماکان ادامه می‌یابد.

انقباض تونیک گاهی توسط پتانسیل‌های عمل اسپایک تکراری به وجود می‌آید و هرچه فرکانس بیشتر باشد شدت انقباض نیز بیشتر خواهد بود. اما در موارد دیگر، انقباض تونیک توسط هورمون‌ها یا عوامل دیگری به وجود می‌آید که موجب دیولاریزاسیون مداوم غشای عضله صاف می‌شوند بدون این که پتانسیل عمل تولید کنند. علت سوم انقباض تونیک ورود مداوم یونهای کلسیم به داخل سلول از راه‌هایی است که با تغییرات پتانسیل غشاء همراه نیستند. جزییات این مکانیسم‌ها هنوز مبهم هستند.

کنترل عصبی عمل لوله‌گوارش - سیستم عصبی آنتریک

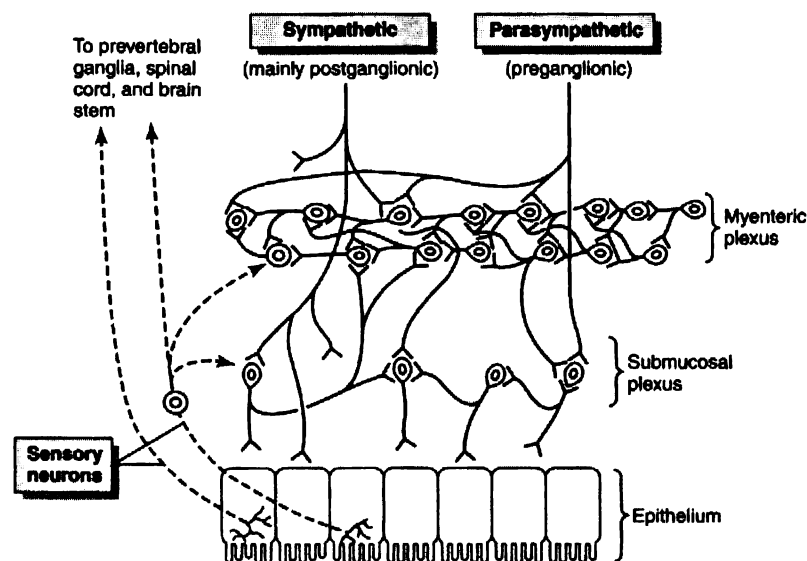
لوله‌گوارش یک سیستم عصبی کاملاً مخصوص به خود موسوم به سیستم عصبی آنتریک enteric دارد. این سیستم به طور کامل در دیواره لوله‌گوارش قرار دارد و از مری شروع شده و در تمامی مسیر لوله‌گوارش تا مقعد گسترش دارد. تعداد نورونها در این سیستم آنتریک حدود صد میلیون یعنی تقریباً به طور دقیق برابر با تعداد آنها در تمامی نخاع است. این سیستم عصبی آنتریک بسیار تکامل یافته بویژه در کنترل حرکات و ترشح لوله‌گوارش اهمیت دارد.

سیستم آنتریک همان‌طور که در شکل ۲-۶۲ نشان داده شده به طور عمده از دو شبکه درست شده است: (۱) یک شبکه خارجی موسوم به شبکه میانتریکی یا شبکه اورباخ Auerbach که بین لایه‌های عضلانی طولی و حلقوی قرار گرفته و (۲) یک شبکه داخلی موسوم به شبکه زیر مخاطی یا شبکه مایسنر Meissner که در زیر مخاط قرار گرفته است. ارتباطات عصبی در داخل این دو شبکه و نیز بین این دو شبکه در شکل ۴-۶۲ نشان داده شده‌اند.

شبکه میانتریکی به طور عمده حرکات لوله‌گوارش را کنترل می‌کند و شبکه زیر مخاطی به طور عمده ترشح لوله‌گوارش و جریان خون موضعی را کنترل می‌کند.

در شکل ۴-۶۲ بویژه به فیبرهای خارجی سمپاتیکی و پاراسمپاتیکی توجه کنید که هم با شبکه میانتریکی و هم با شبکه زیر مخاطی ارتباط برقرار می‌کنند. اگرچه سیستم عصبی آنتریک می‌تواند به خودی خود به طور مستقل از این اعصاب خارجی عمل می‌کند تحریک توسط سیستم‌های پاراسمپاتیکی و سمپاتیکی می‌تواند اعمال لوله‌گوارش را شدیداً فعال یا مهار کند که بعداً شرح داده خواهد شد.

همچنین در شکل ۴-۶۲ انتهاهای عصبی حسی نشان داده شده‌اند که از اپیتلیوم یا دیواره لوله‌گوارش شروع شده و سپس فیبرهای مرکزبر را به هر دو شبکه سیستم آنتریک و نیز (۱) به عقده‌های جلوی مهره‌ای سیستم عصبی سمپاتیکی،



شکل ۴ - ۶۲ - کنترل عصبی دیواره لوله گوارش که (۱) شبکه‌های میانتریک و زیر مخاطی، (۲) کنترل خارجی این شبکه‌ها توسط سیستم‌های عصبی سمپاتیک و پاراسمپاتیک و (۳) فیبرهای حسی را نشان می‌دهد که از اپیتلیوم داخل مجرای و دیواره لوله گوارش به شبکه‌های آنتریک و از آن جا عقده‌های جلوی مهره‌ای نخاع و مستقیماً به نخاع و تنه مغزی می‌روند (فیبرهای نقطه چین).

(۲) به نخاع و (۳) در اعصاب واگ در تمامی مسیر تا تنه مغزی ارسال می‌کنند. این اعصاب حسی می‌توانند موجب بروز رفلکسهای موضعی در داخل دیواره خود لوله گوارش و نیز موجب بروز رفلکسهای بازهم دیگری شوند که از سایر عقده‌های جلوی مهره‌ای یا نواحی قاعده‌ای مغز مجدداً به لوله گوارش رله می‌گردند.

اختلافات بین شبکه‌های میانتریک و زیر مخاطی

شبکه میانتریک به طور عمده از زنجیرهای خطی متشکل از تعداد زیادی نورونهای متصل به هم درست شده که در تمامی طول لوله گوارش گسترش یافته‌اند. قطعه‌ای از این زنجیر در شکل ۴-۶۲ نشان داده شده است. چون شبکه میانتریک در تمامی طول دیواره لوله از بالا به پایین ادامه دارد و چون بین توده‌های طولی و حلقوی عضله صاف روده قرار گرفته است لذا به طور عمده با کنترل کردن فعالیت حرکتی در طول روده سروکار دارد و هنگامی که تحریک می‌شود، اثرات اصلی آن عبارتند از: (۱) افزایش انقباض تونیک یا تنوس دیواره روده، (۲) افزایش شدت انقباضات ریتیمیک، (۳) افزایش مختصر فرکانس انقباضات ریتیمیک و (۴) افزایش سرعت هدایت امواج تحریکی در طول دیواره روده که موجب حرکت سریعتر امواج پرستالتیک روده می‌شوند.

شبکه میانتریک را نباید کاملاً تحریکی در نظر گرفت زیرا بعضی از نورونهای آن مهاریهستند و انتهای فیبرهای آنها یک میانجی مهاریه آزاد می‌کنند که احتمالاً پلی‌پپتید روده‌ای مؤثر بر عروق VIP یا پپتید دیگری است. سیگنالهای مهاریه حاصله بویژه برای مهار بعضی از عضلات اسفنکتری روده که از حرکت غذا بین قطعات متوالی لوله گوارش جلوگیری می‌کنند مفید هستند از قبیل اسفنکتر پیلور که تخلیه معده به داخل دوازدهه را کنترل می‌کند و اسفنکتر دریچه ایلئوسکال که تخلیه روده باریک به داخل سکوم را کنترل می‌کند.

شبکه زیر مخاطی برخلاف شبکه میانتریک به طور عمده با کنترل عمل در داخل دیواره داخلی هر قطعه کوچک از روده سروکار دارد. به عنوان مثال، بسیاری از سیگنالهای حسی از اپیتلیوم لوله گوارش شروع می‌شوند و سپس در شبکه مخاطی جمع‌بندی می‌شوند تا به کنترل ترشح موضعی روده، جذب موضعی و انقباض موضعی عضله زیرمخاطی که موجب درجات مختلف چین‌خوردگی مخاط لوله گوارش می‌شود کمک کنند.

انواع میانجیهای عصبی ترشح شده توسط نورونهای آنتریک

در کوشش برای درک بهتر اعمال متعدد شبکه عصبی آنتریک، پژوهشگران در سراسر دنیا تعدادی مواد میانجی عصبی مختلف را شناسایی کرده‌اند که توسط انتهای عصبی انواع مختلف نورونهای آنتریک ترشح می‌شوند. دو عدد از میانجیهایی که ما قبلاً با آن آشنا هستیم عبارتند از: (۱) استیل‌کولین و (۲) نوراپینفرین. سایر میانجیها عبارتند از: (۳) آدنوزین تری‌فسفات، (۴) سروتونین، (۵) دوپامین، (۶) کولیسیتوکینین، (۷) ماده P، (۸) پلی‌پپتید روده‌ای مؤثر بر عروق، (۹) سوماتواستاتین، (۱۰) لو - انکفالین، (۱۱) مت - انکفالین و (۱۲) بومبیزین. اعمال خاص بیشتر این مواد به اندازه کافی شناخته نشده‌اند که در این جا به تفصیل شرح داده شوند و فقط نکات زیر خاطرنشان می‌شوند:

استیل‌کولین در بیشتر موارد فعالیت لوله گوارش را تحریک می‌کند. نوراپینفرین تقریباً همیشه فعالیت لوله گوارش را مهار می‌کند. این موضوع در مورد اپینفرین نیز صدق می‌کند که پس از ترشح شدن توسط قسمت مغزی غدد فوق کلیوی به داخل گردش خون، از راه خون به لوله گوارش می‌رسد. سایر مواد میانجی که در بالا از آنها نام برده شد مخلوطی از عوامل تحریکی و مهاریه هستند و ما بعضی از آنها را در فصل بعد شرح خواهیم داد.

کنترل خودمختار لوله گوارش

اعصاب پاراسمپاتیک - اعصاب پاراسمپاتیک لوله گوارش به دو بخش جمجمه‌ای و خاجی تقسیم می‌شوند که در فصل ۶۰ شرح داده شده‌اند.

فیبرهای پاراسمپاتیک جمجمه‌ای به استثنای معدودی فیبرهای پاراسمپاتیک دهان و نواحی حلقی لوله گوارش، تقریباً به طور کامل از طریق اعصاب واگ انتقال می‌یابند. این فیبرها به تعداد زیاد به مری، معده و لوزالمعده و به تعداد نسبتاً کمتری به روده‌ها تا نیمه اول روده فراخ می‌روند.

فیبرهای پاراسمپاتیک خاجی از دومین، سومین و چهارمین قطعات خاجی نخاع شروع شده و از طریق اعصاب لگنی به نیمه انتهایی روده فراخ تا مقعد می‌روند. نواحی سیگموئید، رکتوم و مقعدی روده فراخ فیبرهای پاراسمپاتیکی بسیار بیشتری از سایر قسمتهای روده دریافت می‌کنند. این فیبرها بویژه برای انجام رفلکسهای اجابت مزاج عمل می‌کنند که در فصل ۶۳ شرح داده خواهد شد.

نورونهای پس عقده‌ای سیستم پاراسمپاتیک لوله گوارش به طور عمده در شبکه‌های میانتریک و زیر مخاطی قرار دارند و تحریک این اعصاب پاراسمپاتیک موجب یک افزایش عمومی در فعالیت تمامی سیستم عصبی آنتریک می‌شود. این امر به نوبه خود فعالیت قسمت اعظم اعمال لوله گوارش را تشدید می‌کند.

اعصاب سمپاتیک - فیبرهای سمپاتیک لوله گوارش از نخاع بین قطعه پنجم سینه‌ای و قطعه دوم کمری شروع می‌شوند. قسمت اعظم فیبرهای پیش عقده‌ای که به لوله گوارش عصب می‌دهند بعد از ترک نخاع وارد زنجیرهای سمپاتیک که در دو طرف ستون فقرات قرار گرفته‌اند شده و پس از عبور از این زنجیرها وارد عقده‌های دور از قبیل عقده‌های سلیاک یا عقده‌های مختلف مزاتریک می‌شوند. قسمت اعظم جسم نورونهای پس عقده‌ای سمپاتیک در این عقده‌ها قرار دارد و فیبرهای پس عقده‌ای از این عقده‌ها از طریق اعصاب سمپاتیک پس عقده‌ای به تمام قسمتهای لوله گوارش می‌روند. اعصاب سمپاتیک به جای آن که به طور وسیعتر به نزدیکترین قسمتها به حفره دهانی و مقعد عصب بدهند که در مورد اعصاب پاراسمپاتیک صدق می‌کند، عملاً به تمام قسمتهای لوله گوارش عصب می‌دهند. انتهای عصبی سمپاتیک به طور عمده نوراپینفرین اما همچنین مقادیر اندکی اپینفرین ترشح می‌کنند.

تحریک سیستم عصب سمپاتیک به طور عموم فعالیت لوله گوارش را مهار کرده و موجب بروز اثرات بسیاری مخالف اثرات سیستم پاراسمپاتیک می‌شود. سیستم سمپاتیک اثرات خود را از دو راه اعمال می‌کند: (۱) تا حدود مختصری با اثر مستقیم نوراپینفرین روی عضله صاف و مهار آن (به استثنای عضله مخاطی که نوراپینفرین آن را تحریک می‌کند) و (۲) تا حدود زیادی با یک اثر مهاری نوراپینفرین روی نورونهای سیستم عصبی آنتریک.

تحریک شدید سیستم سمپاتیک می‌تواند حرکات لوله گوارش را آن چنان به طور شدیدی مهار کند که این امر عملاً می‌تواند حرکت غذا در لوله گوارشی را بلوکه کند.

فیبرهای حسی مرکزبر از لوله گوارش

فیبرهای حسی مرکزبر متعددی به لوله گوارش عصب می‌دهند. جسم نورون برخی از این فیبرها در خود سیستم عصبی آنتریک و برخی دیگر در عقده‌های ریشه خلفی نخاع قرار دارد. این اعصاب می‌توانند بوسیله (۱) تحریک مخاط لوله گوارش، (۲) اتساع بیش از حد لوله گوارش یا (۳) وجود مواد شیمیایی ویژه در لوله گوارش تحریک شوند. سیگنالهایی که از طریق این فیبرها انتقال می‌یابند می‌توانند موجب تحریک یا در بعضی شرایط موجب مهار حرکت یا ترشح روده شوند. علاوه بر آن، سایر سیگنالهای حسی از لوله گوارش تا نواحی متعدد در نخاع و حتی بصل النخاع می‌روند. به عنوان مثال، ۸۰ درصد فیبرهای عصبی در اعصاب واگ به جای این که محیطبر باشند از نوع مرکزبر هستند. این فیبرهای مرکزبر سیگنالهای حسی را از لوله گوارش به بصل النخاع انتقال می‌دهند و بصل النخاع نیز به نوبه خود سیگنالهای رفلکسی واگی ایجاد می‌کند که به لوله گوارش بازگشته و بسیاری از اعمال آن را کنترل می‌کنند.

رفلکسهای لوله گوارش

طرز قرار گرفتن تشریحی سیستم عصبی آنتریک و ارتباطات آن با سیستمهای سمپاتیک و پاراسمپاتیک سه نوع رفلکس را در لوله گوارش ایجاد می‌کند که برای کنترل لوله گوارش ضروری هستند. این رفلکسها عبارتند از:

- ۱- **رفلکسهایی که تماماً در داخل سیستم عصبی آنتریک به انجام می‌رسند** - اینها شامل رفلکسهای هستند که قسمت زیادی از ترشح، امواج دودی، انقباضات مخلوط کننده، اثرات مهاری موضعی و غیره را کنترل می‌کنند.
- ۲- **رفلکسهایی که از لوله گوارش به عقده‌های سمپاتیک جلوی مهره‌ای رفته و مجدداً به لوله گوارش باز می‌گردند** - این نوع رفلکسها سیگنالها را برای مسافتهای طولانی در لوله گوارش انتقال می‌دهند از قبیل انتقال سیگنالها از معده به کولون جهت تخلیه کولون (رفلکس گاستروکولیک)، انتقال سیگنالها از کولون و روده باریک به معده جهت مهار حرکت و ترشح معده (رفلکس آنتروگاستریک) و رفلکسهایی از کولون به ایلئون جهت مهار تخلیه محتویات ایلئون به داخل کولون (رفلکس کولونی - ایلوئی).

۳- رفلکسهایی که از لوله گوارش به نخاع یا تنه مغزی رفته و مجدداً به لوله گوارش باز می گردند - اینها بویژه شامل رفلکسهایی هستند که (۱) از معده و دوازده به تنه مغزی رفته و مجدداً از راه اعصاب واگ به معده باز می گردند تا فعالیت حرکتی و ترشحات معده را کنترل کنند، (۲) رفلکسهایی درد که موجب مهار عمومی سراسر لوله گوارش می شوند و (۳) رفلکسهایی اجابت مزاج که از کولون و رکتوم به نخاع رفته و مجدداً باز می گردند تا انقباضات پر قدرت کولون، رکتوم و عضلات شکمی را که برای اجابت مزاج مورد نیازند (رفلکسهایی اجابت مزاج) تولید کنند.

کنترل هورمونی حرکات لوله گوارش

هورمونهای لوله گوارش به داخل گردش خون بابی آزاد می شوند و اعمال فیزیولوژیک خود را روی سلولهای هدفی که دارای رستورهای ویژه برای هورمون هستند انجام می دهند. اثرات هورمونها حتی بعد از آن که کلیه ارتباطات عصبی بین محل آزاد شدن و محل عمل هورمون قطع شده اند ادامه می یابند. در جدول ۱-۶۲ اعمال هر یک از هورمونهای لوله گوارش و نیز محرکهای ترشح و محلی که در آن ترشح انجام می شود آورده شده اند.

در فصل ۶۴ اهمیت فوق العاده زیاد چندین هورمون را برای کنترل ترشح لوله گوارش شرح خواهیم داد. بیشتر همین هورمونها روی حرکت بعضی از قسمتهای لوله گوارش نیز تأثیر می کنند. اگرچه این اثرات حرکتی بسیار کم اهمیت تر از اثرات ترشحاتی این هورمونها هستند، بعضی از مهمترین آنها برای کنترل حرکتی به قرار زیرند:

گاسترین توسط سلولهای G آنتر معده در پاسخ به محرکهای مربوط به خوردن یک وعده غذا، از قبیل اتساع معده، فرآورده های پروتئینها، و پپتید آزاد کننده گاسترین که توسط اعصاب مخاط معده در جریان تحریک واگ آزاد می شود ترشح می گردد. اثرات اصلی گاسترین عبارتند از: (۱) تحریک ترشح اسید معدی و (۲) تحریک رشد مخاط معده.

کولیسیتوکینین توسط سلولهای I در مخاط دوازده و ژژونوم به طور عمده در پاسخ به وجود فرآورده های تجزیه چربیها یعنی اسیدهای چربی و مونوگلیسریدها در محتویات روده ترشح می شود. کولیسیتوکینین به طور قوی کیسه صفرا را منقبض می کند و صفرا را به داخل روده می راند و صفرا به نوبه خود در روده نقشهای مهمی در امولسیون کردن مواد چربی بازی می کند و موجب می شود که این مواد هضم و جذب شوند. کولیسیتوکینین همچنین حرکات معده را به طور متوسط مهار می کند. بنابراین، در همان زمانی که این هورمون موجب تخلیه کیسه صفرا می شود تخلیه غذا از معده به داخل دوازده را نیز آهسته می کند تا زمان کافی برای هضم چربیها در قسمت فوقانی روده باریک به دست دهد.

سکرتین اولین هورمون گوارشی است که کشف شده و بوسیله سلولهای S در مخاط دوازده در پاسخ به شیرۀ اسیدی معده که از معده از طریق پیلور تخلیه می شود ترشح می گردد. سکرتین اثر مهار خفیفی روی حرکات قسمت اعظم لوله گوارش دارد و موجب پیشبرد ترشح لوزالمعدی بیکرینات می شود که به نوبه خود به خنثی کردن اسید در روده باریک کمک می کند. کولیسیتوکینین همچنین با تحریک فیبرهای عصبی مرکز بر در دوازده اشتها را مهار می کند تا از خوردن بیش از حد غذا در جریان هر وعده صرف غذا جلوگیری کند.

پپتید مهار معده Gastric Inhibitory Peptide بوسیله مخاط قسمت فوقانی روده کوچک به طور عمده در پاسخ به اسیدهای چربی و اسیدهای آمینه اما تا حدود کمتری در پاسخ به کربوهیدرات ترشح می شود. این پپتید اثر خفیفی از نظر کاهش فعالیت حرکتی معده دارد و بنابراین در هنگامی که قسمت فوقانی روده باریک از فرآورده های غذایی پر شده باشد تخلیه محتویات معدی به داخل دوازده را آهسته می سازد. پپتید مهار معده در غلظتهای گلوکز خون که حتی پایینتر از غلظتهای مورد نیاز برای مهار حرکات معده مورد نیازند نیز ترشح انسولین را تحریک می کند و به این دلیل پپتید انسولینوتروپیک وابسته به گلوکز نیز نامیده می شود.

موتیلین توسط قسمت فوقانی دوازده در جریان روزه داری ترشح می شود و تنها عمل شناخته شده این هورمون

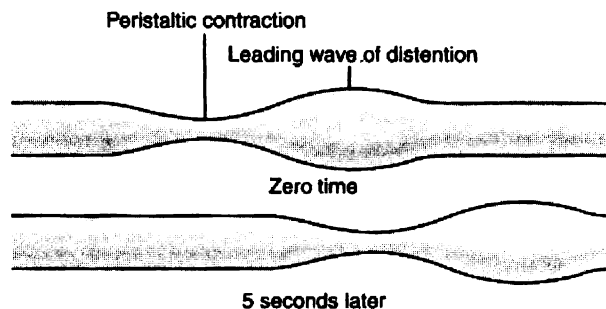
جدول ۱ - ۶۲ - ترشح روزانه شیرهای گوارشی

مورمون	محرکهای ترشح	محل ترشح	اعمال
گاسترین	پروتئین اتساع عصب (اسید آزاد شدن را مهار می کند)	سلولهای G آنتر، دوازدهه و ژژونوم	تحریک می کند: ترشح اسید معده رشد مخاط
کولسیستوکینین	پروتئین چربی اسید	سلولهای I دوازدهه، ژژونوم و ایلئون	تحریک می کند: ترشح آنزیمی لوزالمعده ترشح بیکربنات لوزالمعده انقباض کیسه صفرا رشد لوزالمعده آندوکرین مهار می کند: تخلیه معده
سکرتین	اسید چربی	سلولهای S دوازدهه، ژژونوم و ایلئون	تحریک می کند: ترشح پپسین ترشح بیکربنات لوزالمعده ترشح بیکربنات کیسه صفرا رشد لوزالمعده آندوکرین مهار می کند: ترشح اسید معده
پپتید مهاری معده	پروتئین چربی کربوهیدرات	سلولهای K دوازدهه و ژژونوم	تحریک می کند: آزاد شدن انسولین مهار می کند: ترشح اسید معده
موتیلین	چربی اسید عصب	سلولهای M دوازدهه و ژژونوم	تحریک می کند: حرکات معده حرکات روده

افزایش دادن حرکات لوله گوارش است. موتیلین به طور دوره ای ترشح می شود و امواج حرکتی لوله گوارش موسوم به کمپلکسهای میوالکتریک بین غذایی را تحریک می کند که هر ۹۰ دقیقه یک بار در فرد روزه دار از معده و روده عبور می کنند. ترشح موتیلین بعد از خوردن غذا توسط مکانیسمهایی که به طور کامل درک نشده اند مهار می گردد.

انواع حرکات در لوله گوارش

دو نوع حرکت در لوله گوارش به وجود می آید: (۱) حرکات پیش برنده که موجب می شوند غذا در طول لوله گوارش



شکل ۵- ۶۲ - حرکت دودی.

با سرعت مناسب برای هضم و جذب به طرف جلو حرکت کند و (۲) حرکات مخلوط کننده که محتویات روده را در همه اوقات به حالت کاملاً مخلوط نگاه می دارند.

حرکات پیش برنده - حرکت دودی

حرکت پیش برنده اصلی لوله گوارش حرکت دودی peristaltis است که در شکل ۵-۶۲ نشان داده شده است. یک حلقه انقباضی به دور روده ظاهر می شود و سپس به طرف جلو حرکت می کند. این حرکت مشابه حلقه کردن انگشتان دست به دور یک لوله نازک متسع شده و سپس تنگ کردن انگشتان و حرکت دادن آنها به طرف جلو در طول لوله است. هر ماده ای که در جلوی حلقه انقباضی قرار داشته باشد به طرف جلو حرکت داده خواهد شد.

حرکت دودی یک خاصیت ذاتی بسیاری از انواع لوله های عضلاتی صاف سنی تیال است و تحریک لوله در هر نقطه می تواند موجب پیدایش یک حلقه انقباضی در عضله حلقوی روده شود و این حلقه آن گاه در طول لوله گسترش می یابد. (حرکت دودی به این روش در لوله گوارش، مجاری صفراوی، سایر مجاری غدد در سراسر بدن، حالبها و بیشتر لوله های عضلاتی صاف دیگر بدن به وجود می آید.)

محرك عادی برای ایجاد حرکت دودی، اتساع لوله گوارش است به این معنی که اگر مقدار زیادی غذا در هر نقطه از روده جمع شود کشیده شدن دیواره روده سیستم عصبی آنتریک را تحریک می کند که دیواره روده را حدود ۲ تا ۳ سانتیمتر در عقب این نقطه منقبض می کند و یک حلقه انقباضی ظاهر می شود که منجر به بروز یک حرکت دودی می گردد. سایر استیمولوسهایی که می توانند موجب بروز حرکات دودی شوند عبارتند از: تحریک شیمیایی یا فیزیکی اپیتلیوم مفروش کننده لوله گوارش. همچنین سیگنالهای عصبی پاراسمپاتیکی قوی که به لوله گوارش می آیند حرکات دودی قوی ایجاد می کنند.

عمل شبکه میانتریک در حرکت دودی - حرکات دودی در قسمتهایی از لوله گوارش که دچار فقدان مادرزادی شبکه میانتریک هستند به وجود نمی آید و یا بسیار ضعیف است. همچنین هنگام درمان شخص با آتروپین برای فلج کردن انتهای عصبی کولینرژیک شبکه میانتریک، پرستالتیسم در تمامی روده شدیداً تضعیف شده یا کاملاً مهار می گردد. بنابراین، پرستالتیسم مؤثر نیاز به یک شبکه میانتریک فعال دارد.

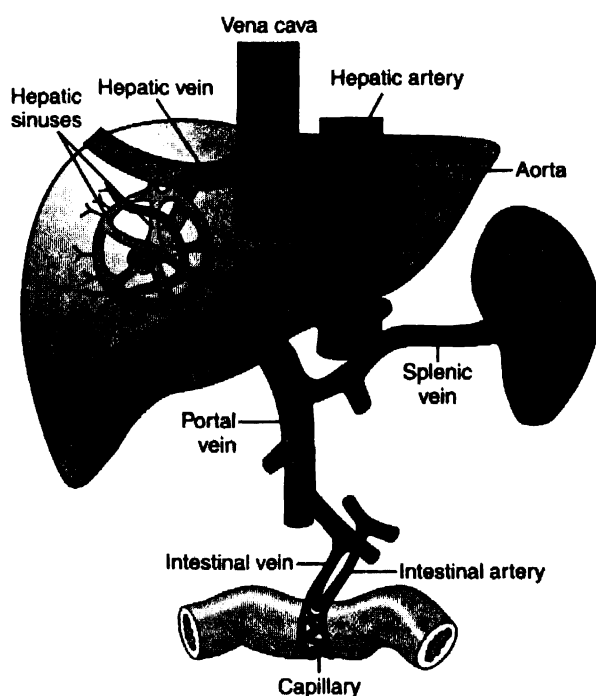
حرکت جهت دار امواج دودی به سوی مقعد - حرکت دودی به طور تئوریک می تواند پس از شروع از یک نقطه در هر دو جهت سیر کند اما در حال طبیعی به سرعت در جهت رو به دهان از بین می رود در حالی که برای فاصله قابل ملاحظه ای در جهت رو به مقعد ادامه می یابد. دلیل دقیق این انتقال یک جهتی پرستالتیسم تاکنون به طور یقین روشن نشده اگر چه احتمالاً به طور عمده ناشی از این حقیقت است که خود شبکه میانتریک در جهت رو به مقعد پولاریزه یا جهت دار است. این موضوع را می توان به شرح زیر توجیه کرد.

رفلکس پرستالتیک و قانون روده - هنگامی که قطعه‌ای از روده بر اثر اتساع تحریک شده و به این وسیله یک موج دودی ایجاد می‌کند حلقه انقباضی ایجاد کننده حرکت دودی به طور طبیعی در طرف دهانی قطعه متسع شده شروع می‌شود و به سوی قطعه متسع شده به حرکت درمی‌آید و محتویات روده را قبل از این که از بین برود برای ۵ تا ۱۰ سانتیمتر در جهت رو به مقعد به جلو می‌راند. همزمان با آن، روده گاهی برای چندین سانتیمتر در طرفی که رو به مقعد قرار گرفته شل می‌شود که موسوم به شلی پذیرنده receptive relaxation بوده و به این ترتیب به غذا امکان می‌دهد تا با سهولت بیشتری در جهت رو به مقعد در مقایسه با جهت رو به دهان به جلو رانده شود.

این طرح پیچیده در غیاب شبکه میانتریک به وجود نمی‌آید. بنابراین، این مجموعه، رفلکس میانتریک یا رفلکس پرستالتیک نامیده می‌شود. رفلکس پرستالتیک به اضافه حرکت موج دودی در جهت رو به مقعد، قانون روده نامیده می‌شود.

حرکات مخلوط کننده

حرکات مخلوط کننده در قسمت‌های مختلف لوله گوارش متفاوت هستند. در بعضی نواحی خود انقباضات دودی قسمت اعظم عمل مخلوط شدن را انجام می‌دهند. این موضوع بویژه هنگامی صدق می‌کند که پیشرفت روده جلوی محتویات روده توسط یک اسفنکتر بلوکه می‌شود به طوری که در این حال موج دودی به جای پیش بردن محتویات روده به طرف جلو فقط می‌تواند آنها را به هم بزند. در سایر موارد، انقباضات تنگ کننده متناوب موضعی هر چند سانتیمتر یک بار در دیواره روده به وجود می‌آیند. این انقباضات تنگ کننده معمولاً فقط ۵ تا ۳۰ ثانیه طول می‌کشند. سپس انقباضات تنگ کننده جدید در نقاط دیگری از روده به وجود می‌آیند و به این ترتیب محتویات روده را ابتدا در یک و سپس در جای دیگر



شکل ۶-۶۲- گردش خون احشایی.

قطعه قطعه و قیچی می‌کنند. این حرکات دودی و تنگ کننده در قسمتهای مختلف لوله گوارش به منظور جلو راندن و مخلوط کردن مناسب تغییر پیدا می‌کنند که در فصل ۶۳ برای هر قسمت از لوله گوارش شرح داده خواهد شد.

جریان خون لوله گوارش - گردش احشایی

رگهای خونی لوله گوارش بخشی از یک سیستم وسیعتر موسوم به گردش احشایی هستند که در شکل ۶-۶۲ نشان داده شده است و شامل جریان خون از خود لوله گوارش به اضافه جریان خون از طحال، لوزالمعده و کبد می‌شود. طرح این سیستم چنان است که تمامی خونی که از روده، طحال و لوزالمعده می‌گذارد بلافاصله از راه ورید باب به داخل کبد جریان می‌یابد. در کبد، خون از میلیونها سینوزوئید ریز کبدی عبور کرده و سرانجام کبد را از راه وریدهای کبدی ترک می‌کند که به داخل ورید اجوف گردش عمومی تخلیه می‌شوند. این جریان ثانویه خون از کبد به سلولهای رتیکولوآندوتلیالی که سینوزوئیدهای کبدی را مفروش می‌کنند اجازه می‌دهد تا باکتریها و سایر ذراتی را که ممکن است از لوله گوارش وارد جریان خون عمومی شوند از خون حذف کنند و به این ترتیب از انتقال مستقیم عوامل بالقوه مضر به داخل بقیه قسمتهای بدن جلوگیری می‌کنند.

مواد غذایی غیرچربی محلول در آب جذب شده از روده (از قبیل کربوهیدراتها و پروتئینها) نیز در خون وریدی باب به همان سینوزوئیدهای کبدی حمل می‌شوند. در این جا هم سلولهای رتیکولوآندوتلیال و هم سلولهای اصلی پارانشیم کبد یعنی سلولهای کبدی از یک دوم تا سه چهارم تمام مواد غذایی جذب شده را از خون جذب کرده و به طور موقتی انبار می‌کنند. قسمت زیادی از پردازش واسطه‌ای این مواد غذایی نیز در سلولهای کبدی انجام می‌شود. ما این اعمال تغذیه‌ای کبد را در فصلهای ۶۷ تا ۷۱ شرح خواهیم داد.

مواد غذایی با ساختار چربی تقریباً همگی در خون ورید باب حمل نمی‌شوند بلکه به داخل لنفاتیکهای روده جذب می‌شوند و سپس از راه قنات صدري بدون عبور از کبد به خون موجود در گردش خون هدایت می‌شوند.

تشریح جریان خون لوله گوارش

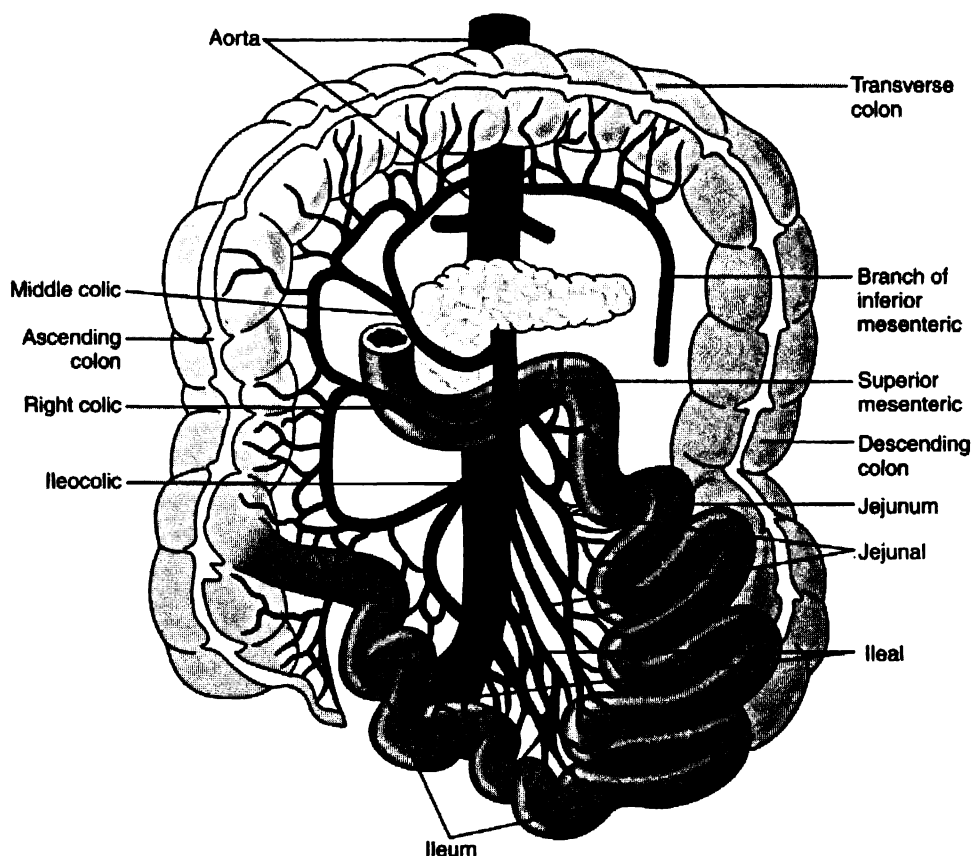
شکل ۷-۶۲ طرح عمومی جریان خون شریانی روده شامل شریانهای مزانتري فوقانی و تحتانی را نشان می‌دهد که از طریق یک سیستم شریانی قوس‌دار به دیواره روده باریک و روده فراخ خون می‌رسانند. در این شکل شریان سلیاک که جریان خون مشابهی را برای معده تأمین می‌کند نشان داده نشده است.

شریانها پس از ورود به دیواره روده تقسیم شده و شریانهای کوچکتري از خود خارج می‌کنند که دیواره روده را از دو طرف دور می‌زنند به طوری که نوک این شریانها در طرف مقابل اتصال مزانتري به یکدیگر می‌رسند. از این شریانهای دور زننده، شریانهای باز هم کوچکتري به داخل دیواره روده نفوذ کرده و (۱) در طول دستجات عضلانی، (۲) به داخل پرزهای روده و (۳) به داخل رگهای زیرمخاطی در زیر اپیتلیوم پخش می‌شوند تا در خدمت اعمال ترشحي و جذبی روده قرار گیرند.

شکل ۸-۶۲ سازمانبندی ویژه جریان خون در یک پرز روده‌ای شامل یک آرتريول و یک ونول کوچک را نشان می‌دهد که توسط سیستمی از مویرگهای متعدد قوسی شکل ارتباط برقرار می‌کنند. دیواره آرتريولها بسیار عضلانی بوده و در کنترل جریان خون پرزها بسیار فعال هستند.

اثر فعالیت روده و عوامل متابولیک روی جریان خون لوله گوارش

در شرایط طبیعی، میزان جریان خون در هر ناحیه از لوله گوارش و نیز در هر لایه از دیواره روده رابطه مستقیم با سطح فعالیت موضعی دارد. به عنوان مثال، در جریان جذب فعال مواد غذایی، میزان جریان خون در پرزها و نواحی مجاور از

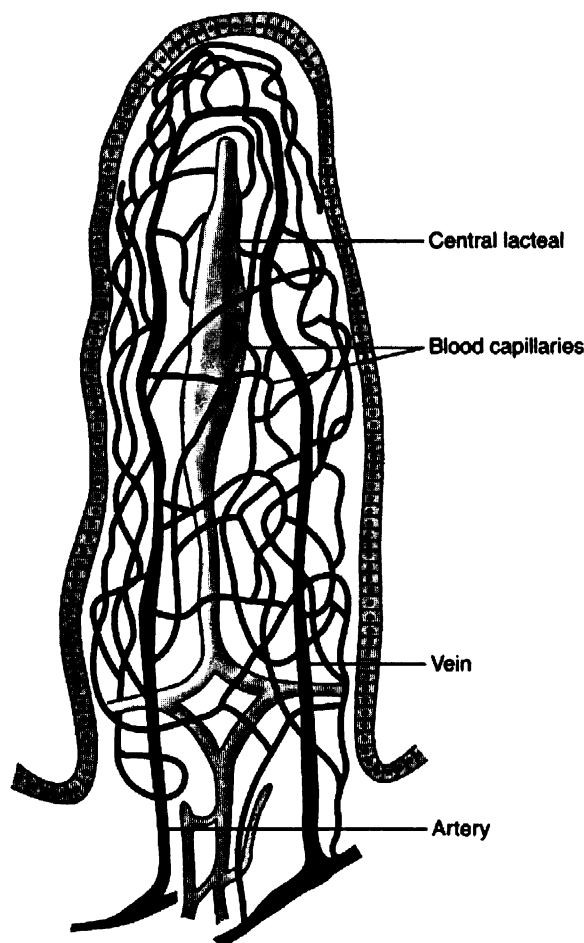


شکل ۷ - ۶۲ - جریان خون روده‌ها از طریق شبکه مزانتري.

زیر مخاط شدیداً تا هشت برابر یا گاهی حتی بیشتر افزایش می‌یابد. به همین ترتیب، میزان جریان خون در لایه‌های عضلانی دیواره روده با افزایش فعالیت حرکتی در روده افزایش می‌یابد. به عنوان مثال، بعد از صرف یک وعده غذا فعالیت حرکتی، فعالیت ترشحي و فعالیت جذبی همگی افزایش می‌یابند و به همین ترتیب میزان جریان خون شدیداً افزایش می‌یابد اما سپس در طی ۲ تا ۴ ساعت دیگر مجدداً به سطح استراحت کاهش می‌یابد.

علل احتمالی افزایش جریان خون در جریان فعالیت - اگرچه علت یا علل دقیق افزایش جریان خون در هنگام افزایش فعالیت لوله گوارش هنوز روشن نیستند حقایق چندی در این مورد معلوم شده‌اند.

اولاً، چندین ماده گشاد کننده رگی مختلف در جریان روند هضم از مخاط روده آزاد می‌شوند. قسمت اعظم این مواد هورمونهای پپتیدی شامل کولسیستوکینین، پپتید روده‌ای مؤثر بر عروق VIP، گاسترین و سکرترین هستند. همین هورمون‌ها همان‌طور که در دو فصل ۶۳ و ۶۴ خواهیم دید در کنترل بعضی از فعالیتهای ترشحي و حرکتی اختصاصی روده نیز اهمیت دارند.



شکل ۸ - ۶۲ - رگهای خونی کوچک
پرز که جریان خون در دو جهت
مخالف در آرتریولها و ونولها را نشان
می‌دهند.

ثانیاً، بعضی از غدد لوله‌گوارش در همان زمانی که ترشحات خود را به داخل لوله‌گوارش می‌ریزند دو کینین موسوم به کالیدین و برادی‌کینین را نیز به داخل دیواره روده آزاد می‌کنند. این کینین‌ها گشاد کننده‌های رگی پرفردنی هستند که معتقدند که موجب قسمت زیادی از افزایش گشادی رگی در مخاط می‌شوند که همراه با ترشح به وجود می‌آید. ثالثاً، کاهش غلظت اکسیژن در دیواره روده می‌تواند جریان خون روده را لااقل تا ۵۰ تا ۱۰۰ درصد افزایش دهد. بنابراین، افزایش متابولیسم مخاط و دیواره روده در جریان فعالیت روده احتمالاً غلظت اکسیژن را به اندازه کافی پایین می‌آورد که موجب قسمت زیادی از گشادی رگی شود. کاهش اکسیژن می‌تواند همچنین منجر به آزاد شدن آدنوزین به میزان تا چهار برابر شود که یک ماده‌گشادکنندگی رگی شناخته شده است که می‌تواند مسئول قسمت زیادی از افزایش جریان خون باشد.

به این ترتیب افزایش جریان خون در جریان افزایش فعالیت لوله‌گوارش احتمالاً مجموعه‌ای از بسیاری از عوامل بالا به اضافه عوامل هنوز شناخته نشده دیگر است.

مکانیسم جریان خون در دو جهت مخالف در پرزها - در شکل ۸-۶۲ توجه کنید که جریان خون شریانی به

داخل پرزها و جریان خون وریدی به خارج از پرزها در دو جهت مخالف یکدیگر هستند و این رگها نیز در نزدیکی یکدیگر قرار گرفته‌اند. به علت این طرز گرفتن رگها، قسمت زیادی از اکسیژن خون به خارج از آرتریولها و مستقیماً به داخل ونولهای مجاور انتشار می‌یابد بدون این که از طریق خون به نوک پرزها حمل شود. تا ۸۰ درصد اکسیژن ممکن است از این مسیر کوتاه عبور کند و لذا در دسترس اعمال متابولیک موضعی پرزها قرار نگیرد. خواننده متوجه خواهد شد که این نوع جریان خون در دو جهت مخالف در پرزها نظیر مکانیسم جریان خون در دو جهت مخالف در رگهای مستقیم قسمت مرکزی کلیه‌ها است که به تفصیل در فصل ۲۸ شرح داده شده است.

در شرایط طبیعی، این شنت شدن اکسیژن از آرتریولها به ونولها برای پرزها مضر نیست اما در بیماریهایی که در آنها جریان خون به روده ممکن است شدیداً کاهش یابد، از قبیل شوک گردش خونی، کمبود اکسیژن در نوک پرزها می‌تواند آن قدر شدید شود که نوک پرز یا حتی تمامی پرز دچار مرگ بر اثر ایسکمی شده و می‌تواند منهدم شود. بنابراین، به این دلیل و دلایل دیگر، در بسیاری از بیماریهای دستگاه گوارش پرزها شدیداً مسطح شده و منجر به کاهش شدید ظرفیت جذبی لوله گوارش می‌شوند.

کنترل عصبی جریان خون لوله گوارش

تحریک اعصاب پاراسمپاتیک معده و قسمت تحتانی کولون در همان زمانی که ترشح غدد را افزایش می‌دهد باعث افزایش جریان خون موضعی نیز می‌شود. این افزایش جریان خون احتمالاً به طور ثانویه از افزایش فعالیت غدد ناشی می‌شود نه از یک اثر مستقیم تحریک عصبی.

برعکس، تحریک سمپاتیک یک اثر مستقیم روی تمام لوله گوارش داشته و موجب تنگی رگی شدید آرتریولها همراه با کاهش شدید جریان خون می‌شود. بعد از چند دقیقه ادامه این تنگی رگی، جریان خون از طریق مکانیسمی موسوم به «فرار خودتنظیمی» تقریباً به حد طبیعی باز می‌گردد به این معنی که مکانیسمهای گشاد کننده رگی متابولیکی موضعی که بر اثر ایسکمی به وجود می‌آیند بر تنگی رگی ناشی از تحریک سمپاتیک غلبه کرده و آرتریولها را مجدداً گشاد می‌کنند و به این ترتیب، موجب بازگشت جریان خون مغذی ضروری برای فعالیت غدد و عضله لوله گوارش می‌شوند.

اهمیت کاهش عصبی جریان خون لوله گوارش هنگامی که سایر قسمتهای بدن نیاز به جریان خون اضافی دارند - یک ارزش عمده تنگی رگی سمپاتیک در روده‌ها این است که در جریان فعالیت عضلانی سنگین که جریان خون بیشتری مورد نیاز عضله اسکلتی و قلب است اجازه می‌دهد که جریان خون لوله گوارش و جریان خون قسمتهای دیگر گردش احشایی برای دوره‌های کوتاه مدت زمانی کاهش یابد. همچنین، در شوک گردش خونی که در آن تمام بافتهای حیاتی در معرض خطر مرگ سلولی به علت فقدان جریان خون قرار دارند - بویژه مغز و قلب - تحریک سمپاتیک می‌تواند جریان خون احشایی را برای چندین ساعت تا مقادیر بسیار اندک کاهش دهد.

تحریک سمپاتیک همچنین موجب تنگی رگی بویژه قوی وریدهای پر حجم روده و مزانتر می‌شود. این امر حجم این وریدها را کاهش داده و بدینوسیله مقادیر زیادی از خون را به داخل سایر قسمتهای گردش خون تغییر محل می‌دهد. در شوک ناشی از خونریزی یا سایر حالاتی که در آنها حجم خون کم است این مکانیسم می‌تواند ۲۰۰ تا ۴۰۰ میلی‌لیتر خون اضافی را برای ادامه فعالیت گردش خون عمومی تأمین کند.

فصل ۶۳

پیش راندن و مخلوط کردن غذا

در لوله گوارش

برای این که غذا به طور مناسب در لوله گوارش پردازش شود مدت زمانی که در هر قسمت لوله گوارش باقی می ماند اهمیت حیاتی دارد. همچنین، مخلوط شدن مناسب نیز باید انجام شود. چون نیاز به مخلوط شدن و پیش راندن غذا در هر مرحله از پردازش کاملاً متفاوت است لذا مکانیسمهای فیدبکی هورمونی و عصبی اوتوماتیک متعددی هر جنبه از این مراحل را کنترل می کنند به طوری که هر دوی آنها به طور مناسب، نه بیش از حد لازم سریع و نه بیش از حد لازم آهسته، به انجام می رسند.

هدف این فصل شرح این حرکات و بویژه مکانیسمهای اوتوماتیکی است که این حرکات را کنترل می کنند.

خوردن غذا INGESTION

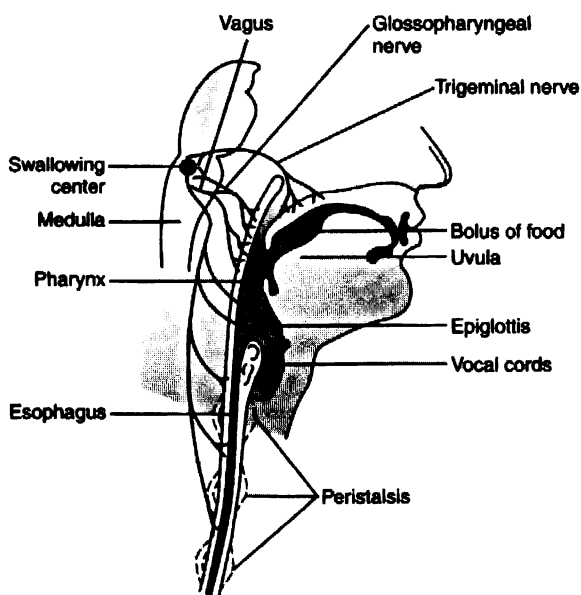
مقدار غذایی که شخص صرف می کند در اصل بوسیله میل ذاتی به غذا موسوم به گرسنگی hunger و نوع غذایی که شخص به طور ترجیحی جستجو می کند بوسیله اشتها appetite تعیین می گردد. این مکانیسمها خود سیستمهای تنظیم کننده اوتوماتیک فوق العاده مهمی برای حفظ تأمین تغذیه کافی برای بدن بوده و در فصل ۷۱ در رابطه با تغذیه بدن شرح داده خواهند شد. بحث حاضر در مورد صرف غذا محدود به جنبه های مکانیکی خوردن غذا و بویژه جویدن و بلع است.

جویدن MASTICATION

دندانها به طور قابل تحسینی برای عمل جویدن طرح شده اند. دندانهای قدامی (دندانهای نیش) تأمین کننده یک عمل قطع کننده قوی و دندانهای خلفی (دندانهای آسیا) تأمین کننده یک عمل خردکننده یا آسیا کننده هستند. در صورتی که کلیه عضلات فک با یکدیگر عمل کنند می توانند دندانهای نیش را با نیرویی برابر با ۲۵ کیلوگرم و دندانهای آسیا را با نیرویی برابر با ۹۰ کیلوگرم روی یکدیگر فشار دهند.

قسمت اعظم عضلات جویدن از شاخه حرکتی عصب پنجم جمجمه ای عصب می گیرند و روند جویدن بوسیله هسته های تنه مغزی کنترل می شود. تحریک نواحی مشبک در مراکز چشایی تنه مغزی می تواند منجر به بروز حرکات ریتیک جویدن شود. همچنین، تحریک مناطقی از هیپوتالاموس، آمیگدال، و حتی قشر مغز در نزدیکی مناطق حسی برای بویایی و چشایی می تواند غالباً موجب بروز جویدن شود.

قسمت بیشتر روند جویدن ناشی از رفلکس جویدن است که می توان آن را به ترتیب زیر توصیف کرد: وجود لقمه غذا در دهان در ابتدا موجب مهار رفلکسی عضلات جویدن می شود و اجازه می دهد تا فک تحتانی پایین بیافتد. پایین افتادن



شکل ۱ - ۶۳ - مکانیسم بلع.

فک تحتانی به نوبه خود موجب بروز یک رفلکس کششی در عضلات فک می‌شود که منجر به انقباض مجدد این عضلات می‌گردد که به طور اوتوماتیک فک را بالا می‌برد تا موجب بسته شدن دندانها گردد اما همچنین لقمه غذایی را روی پوشش دهان می‌فشارد و این عمل یک بار دیگر عضلات فک را مهار کرده و موجب پایین افتادن فک تحتانی و انقباض برگشتی آن می‌شود و این روند به دفعات تکرار می‌گردد.

جویدن غذا برای هضم کلیه غذاها اما بویژه برای بیشتر میوه‌جات و سبزیجات خام اهمیت دارد زیرا این مواد دارای غشاءهای سلولزی غیرقابل هضم در اطراف قسمتهای مغذی خود هستند که بایستی پاره شوند تا مواد غذایی بتوانند مورد استفاده قرار گیرند. جویدن همچنین به دلیل ساده دیگری به هضم غذا کمک می‌کند: چون آنزیمهای گوارشی فقط روی سطح ذرات غذایی عمل می‌کنند لذا سرعت هضم بستگی مطلق به مساحت کل سطحی دارد که در معرض ترشحات روده قرار می‌گیرد. علاوه بر آن، خردکردن غذا به ذرات بسیار ریز از خراشیدگی لوله گوارش جلوگیری کرده و سهولت تخلیه غذا از معده به داخل روده باریک و سپس به داخل قسمتهای بعدی روده را افزایش می‌دهد.

بلع DEGLUTITION

بلع یک مکانیسم پیچیده است زیرا حلق در بیشتر اوقات به غیر از بلع چندین عمل دیگر را انجام می‌دهد و هر بار فقط برای چند ثانیه به مجرای برای راندن غذا از دهان به مری تبدیل می‌شود. موضوع مخصوصاً مهم آن است که تنفس به علت بلع مختل نشود.

عمل بلع را به طور کلی می‌توان به سه مرحله تقسیم کرد: (۱) یک مرحله ارادی که روند بلع را شروع می‌کند، (۲) یک مرحله حلقی که غیرارادی بوده و عبارت از عبور غذا از طریق حلق به داخل مری است و (۳) یک مرحله مروی که آن نیز غیرارادی بوده و موجب پیشبرد عبور غذا از حلق به معده می‌شود.

مرحله ارادی بلع - هنگامی که غذا برای بلعیدن آماده شد، همان طور که در شکل ۱-۶۳ نشان داده شده، به طور ارادی بوسیله فشار دادن زبان به طرف بالا و عقب روی کام، به طرف عقب به داخل حلق فشرده یا رانده می شود. از این لحظه به بعد، روند بلع به طور کامل یا تقریباً کامل اوتوماتیک می شود و در حال عادی نمی توان آن را متوقف ساخت.

مرحله حلقی بلع - هنگامی که لقمه غذایی وارد عقب دهان و حلق می شود نواحی رستپوری اپیتلیال بلع را در اطراف تمام مدخل حلق و بویژه روی ستونهای لوزه تحریک می کند و ایمپالسهای صادره از این نواحی به تنه مغزی می روند تا موجب بروز یک سری انقباضات اوتوماتیک عضلات حلقی به ترتیب زیر شوند:

۱- شراع الحنک به طرف بالا کشیده می شود تا سوراخهای خلفی بینی را ببندد و به این روش از پس زدن غذا به داخل حفره های بینی جلوگیری کند.

۲- چینهای کامی حلقی در دو طرف حلق به طرف خط وسط کشیده شده و به یکدیگر نزدیک می گردند. این چینها به این ترتیب یک شکاف طولی تشکیل می دهند که غذا باید از طریق آن به داخل حلق خلفی عبور کند. این شکاف یک عمل انتخابی انجام می دهد به این معنی که به غذایی که به اندازه کافی جویده شده اجازه می دهد تا به آسانی عبور کند در حالی که عبور اجسام درشت را به تأخیر می اندازد. چون این مرحله از بلع برای کمتر از یک ثانیه طول می کشد لذا معمولاً عبور اجسام درشت بیش از آن به تأخیر می افتد که بتوانند از حلق وارد مری شوند.

۳- طنابهای صوتی حنجره به طور قوی به یکدیگر نزدیک می شوند و حنجره توسط عضلات گردن به طرف بالا و جلو کشیده می شود. این عمل همراه با وجود لیگامانهایی که از حرکت رو به بالای اپیگلوت جلوگیری می کنند موجب می شود که اپیگلوت به طرف عقب چرخیده و روی مدخل فوقانی حنجره قرار گیرد. تمام این اثرات روی هم از ورود غذا به داخل بینی و نای جلوگیری می کنند. عمل مخصوصاً ضروری در این مورد، نزدیک شدن طنابهای صوتی به یکدیگر است اما اپیگلوت به جلوگیری از رسیدن غذا تا طنابهای صوتی کمک می کند. انهدام طنابهای صوتی یا عضلاتی که آنها را به یکدیگر نزدیک می کنند می تواند منجر به خفه شدن گردد. برعکس، برداشتن اپیگلوت معمولاً موجب ناتوانی جدی در عمل بلع نمی شود.

۴- حرکت روبه بالای حنجره همچنین مدخل مری را به طرف بالا کشیده و آن را گشاد می کند. همزمان با آن، ۳ تا ۴ سانتیمتر دیواره عضلاتی مری که اسفنکتر مروی فوقانی یا اسفنکتر حلقی - مروی نامیده می شود شل می گردد و به این ترتیب به غذا اجازه می دهد تا به آسانی و به آزادی از حلق خلفی به داخل بخش فوقانی مری حرکت کند. این اسفنکتر در فاصله بین بلعها در حال انقباض شدید باقی می ماند و به این ترتیب در موقع تنفس از ورود هوا به داخل مری جلوگیری می کند. حرکت رو به بالای حنجره همچنین گلو را از مسیر اصلی عبور غذا خارج می کند به طوری که غذا به طور عمده به جای این که از روی گلو عبور کند از دو طرف آن می گذرد و این خود عمل حفاظتی دیگری برضد ورود غذا به داخل نای است.

۵- در همان زمانی که حنجره بالا می رود و اسفنکتر حلقی - مروی شل می شود تمامی دیواره عضلاتی حلق منقبض می گردد. این عمل از بخش فوقانی حلق شروع شده و به صورت یک موج پرستالتیک سریع در جهت رو به پایین در نواحی حلقی میانی و تحتانی انتشار می یابد که غذا را به داخل مری می راند.

مکانیک مرحله حلقی بلع به طور خلاصه عبارت است از: نای بسته می شود، مری باز می گردد، و یک موج پرستالتیک سریع که از حلق شروع می شود لقمه غذایی را به داخل بخش فوقانی مری می راند تمامی این روند در کمتر از دو ثانیه به انجام می رسد.

شروع عصبی مرحله حلقی بلع - حساسترین نواحی تماسی دهان خلفی و حلق برای شروع مرحله حلقی بلع در حلقهای در اطراف مدخل حلق قرار دارند و حداکثر حساسیت روی ستونهای لوزه است. ایمپالسهای عصبی صادره از این

نواحی از طریق شاخه‌های حسی اعصاب سه‌قلو و زبانی حلقی به ناحیه‌ای از بصل‌النخاع در دسته‌ منزوی یا در ارتباط نزدیک با آن انتقال می‌یابند که عملاً کلیه ایمپالسهای حسی صادره از دهان را دریافت می‌کند.

سپس مراحل متوالی روند بلع به طور اتوماتیک با توالی منظم بوسیله نواحی نورونی تنه مغزی که در سراسر ماده مشبک بصل‌النخاع و بخش تحتانی پل مغزی توزیع شده‌اند کنترل می‌گردد. توالی مراحل مختلف رفلکس بلع در هر عمل بلع تا عمل بلع بعدی مشابه بوده و زمانبندی هر دوره کامل بلع نیز از یک عمل تا عمل بلع بعدی ثابت باقی می‌ماند. مناطقی از بصل‌النخاع و قسمت تحتانی پل مغزی که عمل بلع را کنترل می‌کنند مجموعاً مرکز بلع نامیده می‌شوند.

ایمپالسهای حرکتی از مرکز بلع به حلق و قسمت فوقانی مری که موجب عمل بلع می‌شوند به ترتیب از طریق اعصاب پنجم، نهم، دهم و دوازدهم جمجمه‌ای و حتی چند عصب گردنی فوقانی انتقال می‌یابند. به طور خلاصه، مرحله حلقی بلع اصولاً یک عمل رفلکسی است و تقریباً همیشه بر اثر حرکت ارادی غذا به داخل قسمت عقب دهان ایجاد می‌شود که به نوبه خود ریسپتورهای حسی حلقی غیر ارادی را تحریک می‌کند تا موجب بروز رفلکس بلع شوند.

اثر مرحله حلقی بلع روی تنفس - سراسر مرحله حلقی بلع در کمتر از دو ثانیه به انجام می‌رسد و لذا تنفس را فقط برای قسمتی از یک دوره تنفسی قطع می‌کند. مرکز بلع به طور اختصاصی در جریان این مرحله مرکز تنفسی بصل‌النخاع را مهار می‌کند و تنفس را در هر نقطه‌ای از دوره تنفسی قطع می‌کند تا بلع بتواند انجام شود. با این وجود، هنگامی که شخص در حال صحبت کردن است بلع مدت زمان آن چنان کوتاهی تنفس را قطع می‌کند که به سختی محسوس است.

مرحله مروی بلع - عمل اصلی مری هدایت غذا از حلق به معده است و حرکات آن به طور اختصاصی برای انجام این عمل سازمان یافته‌اند.

مری در حال طبیعی دو نوع حرکت دودی نشان می‌دهد: پرستالتیسم اولیه و پرستالتیسم ثانویه. پرستالتیسم اولیه صرفاً ادامه‌ای از موج پرستالتیکی است که از حلق شروع می‌شود و در جریان مرحله حلقی بلع به داخل مری گسترش می‌یابد. این موج تمامی مسیر حلق تا معده را در حدود ۸ تا ۱۰ ثانیه طی می‌کند. غذای بلع شده در شخصی که در وضع ایستاده قرار دارد، به علت اثر اضافی نیروی ثقل که غذا را به طرف پایین می‌کشد، معمولاً سریعتر از خود موج دودی یعنی در حدود ۵ تا ۸ ثانیه به انتهای تحتانی مری می‌رسد.

در صورتی که موج دودی اولیه نتواند تمام غذایی را که وارد مری شده به داخل معده براند، امواج دودی ثانویه بر اثر اتساع مری بوسیله غذای باقیمانده به وجود می‌آیند و آن قدر ادامه می‌یابند تا این که غذا به داخل معده تخلیه شود. این امواج ثانویه قسمتی بوسیله مدارهای عصبی داخلی در سیستم عصبی میانتریک مری و قسمتی بوسیله رفلکسهایی ایجاد می‌شوند که از حلق شروع می‌شوند و سپس در جهت روبه بالا از طریق فیبرهای مرکزبر واگ به بصل‌النخاع رفته و سپس مجدداً از طریق فیبرهای محیط‌بر عصب زبانی حلقی و عصب واگ به مری باز می‌گردند.

عضلات حلق و ثلث فوقانی مری از نوع عضله منقبض بوده و لذا امواج دودی در این نواحی فقط بوسیله ایمپالسهای عصبی اسکلتی در اعصاب زبانی حلقی و واگ کنترل می‌شوند. در دو سوم تحتانی مری، عضله از نوع عضله صاف بوده اما این ناحیه از مری نیز قویاً بوسیله اعصاب واگ که از طریق ارتباطاتشان با سیستم عصبی میانتریک مری عمل می‌کنند کنترل می‌شود: هنگامی که اعصاب واگ مری قطع می‌شوند، شبکه عصبی میانتریک مری بعد از چندین روز به اندازه کافی تحریک‌پذیری پیدا می‌کند که حتی بدون حمایت رفلکسهای واگ، موجب امواج دودی ثانویه قوی شود. بنابراین، حتی بعد از فلج رفلکس بلع، غذایی که توسط لوله به روش دیگری به داخل قسمت تحتانی مری ریخته شود کماکان به آسانی وارد معده می‌شود.

شلی پذیرنده معده - به تدریج که موج دودی مری به سوی معده عبور می‌کند یک موج شل‌کننده که از طریق

نورونهای مهاری میانتریک انتقال می‌یابد در جلوی موج دودی حرکت می‌کند. علاوه بر آن، هنگامی که این موج شل‌کننده به انتهای تحتانی مری می‌رسد تمام معده و تا حدود کمتری حتی دوازدهه شل می‌شوند و به این ترتیب قبل از رسیدن غذایی که بر اثر عمل بلع به پایین مری رانده می‌شود برای پذیرفتن آن آمادگی پیدا می‌کنند.

عمل اسفنکتر تحتانی مری (اسفنکتر معدی - مروی) - در انتهای تحتانی مری تا حدود ۳ سانتیمتر در بالای محل اتصال آن به معده، عضله حلقوی مری به صورت یک اسفنکتر تحتانی مری یا اسفنکتر معدی - مروی عمل می‌کند. این اسفنکتر برخلاف قسمت میانی مری بین اسفنکترهای فوقانی و تحتانی مری که در حال طبیعی شل باقی می‌ماند در حال طبیعی بر اثر انقباض تونیک با فشار داخل مجرای حدود ۳۰ میلیمتر جیوه در این نقطه از مری در حالت تنگی باقی می‌ماند. هنگامی که یک موج دودی بلع به طرف پایین مری سیر می‌کند شلی پذیرنده، اسفنکتر تحتانی مری را در جلوی موج دودی شل می‌کند و اجازه می‌دهد تا غذای بلعیده شده به آسانی به داخل معده رانده شود. ندرتاً اسفنکتر معدی - مروی به طور رضایت‌بخشی شل نمی‌شود و منجر به حالتی موسوم به آشالازی achalasia می‌گردد که در فصل ۶۶ شرح داده خواهد شد. محتویات معده فوق‌العاده اسیدی بوده و محتوی آنزیمهای پروتئولیتیک متعددی هستند. مخاط مری به استثنای یک هشتم تحتانی مری نمی‌تواند برای مدت طولانی در برابر عمل گوارشی ترشحات معده مقاومت کند. خوشبختانه، تنگی تونیک اسفنکتر تحتانی مری به استثنای حالات بسیار غیرطبیعی به جلوگیری از پس زدن قابل ملاحظه محتویات معده به داخل مری کمک می‌کند.

جلوگیری اضافی از پس زدن محتویات معده بوسیله بسته شدن سوپاپ مانند انتهای تحتانی مری - عامل دیگری که از پس زدن محتویات معده به داخل مری جلوگیری می‌کند یک مکانیسم سوپاپ مانند قسمت کوتاهی از مری است که قبل از باز شدن به معده بلافاصله در زیر دیافراگم قرار گرفته است. افزایش فشار داخل شکمی در همان زمانی که این فشار، فشار داخل معده را افزایش می‌دهد، موجب فرو رفتن مری در این نقطه می‌شود. بسته شدن سوپاپ مانند انتهای تحتانی مری مانع از این می‌شود که فشار زیاد داخل شکمی محتویات معده را به داخل مری براند. در غیر این صورت، هر بار که ما راه می‌رفتیم، سرفه می‌کردیم یا نفس شدید می‌کشیدیم اسید معده را به داخل مری می‌راندیم.

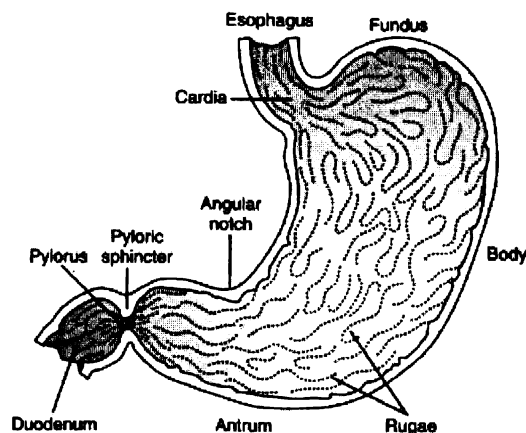
اعمال حرکتی معده

معده دارای سه نوع عمل حرکتی است: (۱) انبار کردن مقادیر زیاد غذا تا زمانی که غذا بتواند در دوازدهه و قسمت تحتانی روده پردازش شود، (۲) مخلوط کردن این غذا با ترشحات معدی تا این که غذا، مخلوط نیمه مایعی موسوم به کیموس chyme تشکیل می‌دهد و (۳) تخلیه آهسته کیموس از معده به داخل روده کوچک با سرعتی مناسب برای هضم و جذب صحیح آن بوسیله روده کوچک.

شکل ۲-۶۳ تشریح پایه معده را نشان می‌دهد. از نظر تشریحی، معده را می‌توان به دو قسمت اصلی تقسیم کرد: (۱) تنه یا جسم معده corpus و (۲) قسمت آنتر antrum از نظر فیزیولوژیک معده به طور مناسبتر به (۱) قسمت رو به دهان یا اوراد orad شامل حدود دو سوم اول جسم معده و (۲) قسمت رو به دُم یا کوداد caudad شامل بقیه جسم معده به اضافه آنتر تقسیم می‌شود.

عمل انباری معده

به تدریج که غذا وارد معده می‌شود دایره‌های متحدالمرکزی از غذا در قسمت «اوراد» معدی تشکیل می‌دهد به طوری که تازه‌ترین غذایی که وارد معده شده نزدیکتر به مدخل مری و قدیمترین غذایی که وارد معده شده نزدیکتر به دیواره خارجی معده قرار می‌گیرد. در حال طبیعی هنگامی که غذا وارد معده می‌شود یک «رفلکس واگی - واگی» از معده به تنه



شکل ۲ - ۶۳ - تشریح فیزیولوژیک معده.

مغزی و سپس مجدداً به معده تنوس را در دیواره عضلانی تنه معده کاهش می دهد به طوری که دیواره معده می تواند به تدریج به طرف خارج برآمده شود و از این راه مقدار بیشتر و بیشتری غذا را تا مرز $0/8$ تا $1/5$ لیتر در معده کاملاً شل شده در خود جای دهد. تا زمانی که محتویات معده این حد نزدیک نشده باشد فشار داخل معده پایین باقی می ماند.

مخلوط شدن و پیش راندن غذا در معده - ریتم الکتریکی پایه معده

شیره های گوارشی معده توسط غدد معدی ترشح می شوند که تقریباً تمامی دیواره تنه معده را به استثنای نوار باریکی روی انحنای کوچک معده می پوشانند. این ترشحات بلافاصله با آن بخش از غذای انبار شده ای که در مجاورت سطح مخاطی معده قرار گرفته تماس پیدا می کنند. تا هنگامی که معده محتوی غذا است، امواج پرستالیک تنگ کننده ضعیفی که امواج مخلوط کننده نامیده می شوند تقریباً هر ۱۵ تا ۲۰ ثانیه یک بار در قسمت میانی دیواره معده شروع شده و به سوی آنتر در طول دیواره معده به حرکت درمی آیند. این امواج توسط یک ریتم الکتریکی پایه دیواره لوله گوارش ایجاد می شوند که در فصل ۶۲ شرح داده شده و از امواج آهسته الکتریکی تشکیل می شوند که به طور خودبه خودی در دیواره معده به وجود می آیند. به تدریج که امواج تنگ کننده از جسم معده به داخل آنتر پیشرفت می کنند شدیدتر می شوند و پاره ای از آنها فوق العاده شدید شده و حلقه های تنگ کننده دودی ناشی از پتانسیل عمل پر قدرتی ایجاد می کنند که محتویات آنتر معده را تحت فشار زیادتر و زیادتری به سوی پیلور می رانند.

این حلقه های تنگ کننده همچنین نقش مهمی به روش زیر در مخلوط کردن محتویات معده بازی می کنند: هر بار که یک موج دودی رو به پایین در دیواره آنتر به سوی پیلور عبور می کند به طور عمیق به داخل محتویات غذایی در آنتر فرو می رود. اما مدخل پیلور آن قدر کوچک است که فقط چند میلی لیتر یا حتی کمتر از محتویات آنتر با هر موج دودی به داخل دوازده رانده می شود. همچنین، به تدریج که هر موج دودی به پیلور نزدیک می شود خود عضله پیلور منقبض می شود که باز هم بیشتر از تخلیه معده از طریق پیلور جلوگیری می کند. بنابراین، قسمت اعظم محتویات آنتر بوسیله حلقه پرستالیک رو به بالا به سوی تنه معده و نه از طریق پیلور رانده می شود. به این ترتیب، حلقه پرستالیک متحرک تنگ کننده، توأم با این عمل راندن به سوی بالا موسوم به پس زدن *retropulsion*، یک مکانیسم مخلوط کننده فوق العاده مهم در معده را تشکیل می دهد.

کیموس - پس از آن که غذا با ترشحات معده مخلوط شد مخلوط حاصله که به طرف پایین لوله گوارش سیر می کند کیموس نامیده می شود. میزان آبکی بودن کیموسی که معده را ترک می کند بستگی به مقادیر نسبی غذا و ترشحات معده و همچنین بستگی به میزان هضم غذای انجام شده دارد. کیموس دارای یک ظاهر خمیری یا نیمه مایع شیری رنگ تیره است. **انقباضات گرسنگی** - به غیر از انقباضات دودی که هنگامی که غذا در معده وجود دارد ایجاد می شوند نوع دیگری از انقباضات شدید موسوم به انقباضات گرسنگی غالباً هنگامی که معده برای چندین ساعت یا بیشتر خالی مانده باشد به وجود می آید. اینها انقباضات دودی ریتمیک در تنه معده هستند. هنگامی که انقباضات متوالی فوق العاده قوی می شوند غالباً با یکدیگر پیوند شده و موجب یک انقباض تتانیک مداوم می گردند که دو تا سه دقیقه طول می کشد. انقباضات گرسنگی در افراد جوان سالم که درجه بالایی از تنوس معدی - روده ای دارند شدیدتر از همه هستند و همچنین بر اثر یک غلظت پایین گلوکز خون شدیداً افزایش می یابند. هنگامی که انقباضات گرسنگی در معده به وجود می آیند شخص گاهی درد ملایمی در فرورفتگی بالای شکم خود موسوم به دردهای گرسنگی *hunger pangs* احساس می کند. دردهای گرسنگی معمولاً زودتر از ۱۲ تا ۲۴ ساعت بعد از صرف آخرین وعده غذا شروع نمی شوند و در بی غذایی در ظرف سه تا چهار روز به بیشترین شدت خود می رسند و سپس در طی روزهای بعد به تدریج ضعیف می شوند.

تخلیه معده

تخلیه معده توسط انقباضات پرستالتیک شدید در آنتر معده پیش برده می شود. همزمان با آن، درجات متغیر مقاومت در برابر عبور کیموس در پیلور با تخلیه مخالف می کند.

انقباضات دودی شدید آنتر در جریان تخلیه معده - پمپ پیلوری - در بیشتر اوقات انقباضات ریتمیک قسمت آنتر معده ضعیف بوده عملشان به طور عمده مخلوط کردن غذا و ترشحات معده است. اما در حدود ۲۰ درصد اوقات در هنگامی که غذا در داخل معده قرار دارد این انقباضات با شروع در قسمت میانی معده فوق العاده قوی شده و نه به صورت امواج مخلوط کننده ضعیف بلکه به صورت انقباضات حلقه ای شکل بسیار تنگ پرستالتیک قوی در قسمت «کوداد» معده گسترش می یابند که می توانند موجب تخلیه معده شوند. به تدریج که معده به طور پیشرونده خالیتر و خالیتر می شود این انقباضات در قسمتهای بالاتر و بالاتری از تنه معده شروع می شوند و به تدریج پایتترین قسمتهای غذای انبار شده در تنه معده را از بقیه معده جدا کرده و این قسمت از غذا را به کیموس موجود در آنتر اضافه می کنند. این انقباضات پرستالتیک شدید غالباً ۵۰ تا ۷۰ سانتیمتر آب فشار تولید می کنند که حدود ۶ برابر پرقدرت تر از نوع مخلوط کننده معمولی امواج پرستالتیک است.

هنگامی که تنوس پیلور طبیعی است هر موج دودی قوی آنتر معده تا چندین میلی لیتر کیموس را به داخل دوازدهه می راند. به این ترتیب، امواج دودی علاوه بر این که موجب مخلوط شدن می گردند، ایجاد کننده یک عمل پمپی نیز هستند که «پمپ پیلوری» نامیده می شود.

نقش پیلور در کنترل تخلیه معده - بخش انتهایی معده پیلور است. در این جا ضخامت عضله حلقوی دیواره ۵۰ تا ۱۰۰ درصد بیشتر از ضخامت قسمتهای قبلی آنتر معده است و تقریباً در تمامی اوقات در حال انقباض تونیک خفیف باقی می ماند. بنابراین، عضله حلقوی پیلور اسفنکتر پیلور نامیده می شود.

با وجود انقباض تونیک اسفنکتر پیلور، پیلور معمولاً به اندازه کافی باز می شود که آب و سایر محلولها از معده به آسانی تخلیه شوند. برعکس، این تنگی معمولاً از عبور قسمت اعظم ذرات غذا تا زمانی که در کیموس تا یک قوام تقریباً مایع مخلوط نشده اند جلوگیری می کند. درجه تنگی پیلور می تواند تحت تأثیر سیگنالهای عصبی و هومورال هم از معده و هم از دوازدهه افزایش یا کاهش یابد که به زودی شرح داده خواهد شد.

تنظیم تخلیه معده

سرعت تخلیه معده توسط سیگنالهای صادره از هم معده و هم دوازدهه هر دو کنترل می شود. اما دوازدهه روی هم سیگنالهای قویتری ایجاد کرده و همیشه تخلیه کیموس به داخل دوازدهه را با سرعتی نه بیشتر از آن چه کیموس می تواند در روده باریک هضم و جذب شود کنترل می کند.

عوامل معدی که موجب پیشبرد تخلیه می شوند

اثر حجم غذا در معده روی سرعت تخلیه - افزایش حجم غذا در معده موجب پیشبرد افزایش تخلیه از معده می شود. اما این افزایش تخلیه به دلایلی که انسان انتظار دارد به وجود نمی آید. افزایش فشار انبار شدن غذا در معده نیست که موجب افزایش تخلیه می شود زیرا در محدوده طبیعی معمولی حجم معده، افزایش حجم فشار را به طور قابل ملاحظه ای افزایش نمی دهد. اما، کشیده شدن دیواره معده موجب بروز رفلکسهای میانتریک موضعی می شود که شدیداً فعالیت پمپ پیلوری را تحریک کرده و همزمان با آن پیلور را مهار می کند.

اثر هورمون گاسترین بر تخلیه معده - در فصل ۶۴ خواهیم دید که کشیده شدن معده و نیز وجود انواع خاصی از غذاها در معده - بویژه فرآورده های هضمی گوشت - موجب آزاد شدن هورمونی موسوم به گاسترین از مخاط آنتر می شود. این هورمون اثرات پرقدرتی در ایجاد ترشح شیره معدی بسیار اسیدی توسط غدد معدی دارد. گاسترین همچنین اثرات تحرکی خفیف تا متوسط روی اعمال حرکتی جسم معده دارد. مهمتر از همه، به نظر می رسد که گاسترین فعالیت پمپ پیلوری را تشدید می کند. این عمل نیز احتمالاً به پیشبرد تخلیه معده کمک می کند.

عوامل پرقدرت دوازدهه ای که تخلیه معده را مهار می کنند

اثر مهارى رفلکس عصبى آنتروگاستریک از دوازدهه - هنگامی که غذا وارد دوازدهه می شود رفلکسهای عصبی متعددی از دیواره دوازدهه شروع می شوند که به معده بازگشته و به تدریج که حجم کیموس در دوازدهه بیش از حد می شود تخلیه معده را آهسته یا حتی متوقف می کنند. این رفلکسها از سه راه به انجام می رسند: (۱) مستقیماً از دوازدهه به معده از طریق سیستم عصبی آنتریک در دیواره لوله گوارش، (۲) از طریق اعصاب خارجی که به عقده های سمپاتیک جلوی مهره ای رفته و سپس از طریق فیبرهای عصبی سمپاتیک مهارى به معده باز می گردند و (۳) احتمالاً تا حدود مختصری از طریق اعصاب واگ در تمامی مسیر به تنه مغزی که در آن جا سیگنالهای تحرکی طبیعی را که از طریق اعصاب واگ به معده انتقال می یابند مهار می کنند. تمام این رفلکسهای موازی دو اثر روی تخلیه معده دارند: اولاً، انقباضات پیش برنده آنترمعده را قویاً مهار می کنند و ثانیاً، تنوس اسفنکتر پیلور را افزایش می دهند.

انواع فاکتورهایی که به طور مداوم در دوازدهه کنترل شده و می توانند رفلکسهای روده ای - معدی enterogastric را تحریک کنند عبارتند از:

- ۱- میزان اتساع دوازدهه.
- ۲- وجود هر درجه ای از تحریک مخاط دوازدهه.
- ۳- میزان اسیدیته کیموس دوازدهه.
- ۴- میزان اسمولالیت کیموس.
- ۵- وجود برخی از فرآورده های تجزیه در کیموس و بویژه فرآورده های تجزیه پروتئینها و شاید تا حدود کمتری چربیها.

رفلکسهای آنتروگاستریک بویژه نسبت به وجود مواد محرک و اسیدها در کیموس دوازدهه حساس هستند و غالباً

در ظرف مدت زمانی به کوتاهی ۳۰ ثانیه قویاً فعال می‌شوند. به عنوان مثال، هر زمان که pH کیموس در دوازده از تقریباً ۳/۵ تا ۴ کمتر شود این رفلکسها بکرات آزاد شدن بیشتر محتویات اسیدی معده داخل دوازده را متوقف می‌سازند تا این که کیموس دوازده بتواند بوسیله شیرۀ لوزالمعده و سایر ترشحات خنثی گردد.

فرآورده‌های تجزیه‌ای حاصل از هضم پروتئینها نیز موجب بروز رفلکسهای آنتروگاستریک می‌شوند. با آهسته کردن سرعت تخلیه معده، زمان کافی برای هضم مناسب پروتئینها در دوازده و سایر قسمتهای فوقانی روده کوچک تضمین می‌شود.

سرانجام، مایعات هیپوتونیک یا هیپرتونیک (و بویژه مایعات هیپرتونیک) موجب بروز رفلکسهای آنتروگاستریک می‌شوند. به این ترتیب، از جریان بسیار سریع مایعات غیر ایزوتونیک به داخل روده باریک جلوگیری شده و از این راه از پیدایش تغییرات سریع در غلظتهای الکترولیتی تمامی مایع خارج سلولی بدن در حین جذب محتویات روده نیز جلوگیری می‌گردد.

فیدبک هورمونی از دوازده تخلیه معده را مهار می‌کند - نقش چربیها و هورمون کولسیستوکینین - نه فقط رفلکسهای عصبی از دوازده به معده تخلیه معده را مهار می‌کنند بلکه هورمونهای آزاد شده از قسمت فوقانی روده‌ها نیز همین کار را انجام می‌دهند. استیمولوسی که منجر به تولید این هورمونها می‌شود به طور عمده چربیهای است که وارد دوازده می‌شوند اگرچه سایر انواع غذاها نیز می‌توانند این هورمونها را به درجه کمتری افزایش دهند.

چربیها هنگام ورود به دوازده با چسبیدن به رستپورهای سلولهای اپیتلیال یا به روش دیگری باعث استخراج چندین هورمون مختلف از اپتیلوم دوازده و ژژونوم می‌شوند و این هورمونها به نوبه خود از طریق خون به معده حمل شده و در آن جا فعالیت پمپ پیلوری را مهار و همزمان با آن قدرت انقباضی اسفنکتر پیلور را اندکی افزایش می‌دهند. این اثرات از این نظر اهمیت دارند که چربیها بسیار آهسته‌تر از قسمت اعظم غذاهای دیگر هضم می‌شوند.

دقیقاً، این که چه هورمونهایی موجب مهار فیدبکی هورمونی معده می‌شوند به طور کامل روشن نشده است. به نظر می‌رسد که پر قدرت‌ترین آنها کولسیستوکینین (CCK) باشد که از مخاط ژژونوم در پاسخ به وجود مواد چربی در کیموس آزاد می‌شود. این هورمون به عنوان یک مهار کننده برای بلوکه کردن افزایش حرکات معدی ناشی از گاسترین عمل می‌کند.

مهارکننده‌های احتمالی دیگر تخلیه معده هورمونهای سکرتین و پپتید مهاری معدی (GIP) که پپتید انسولینوتروپیک وابسته به گلوکز نیز نامیده می‌شود هستند. سکرتین به طور عمده از مخاط دوازده در پاسخ به اسید معدی وارد شده از معده از طریق پیلور آزاد می‌شود. این هورمون یک اثر عمومی اما فقط ضعیف در کاهش دادن حرکات لوله گوارش دارد.

پپتید مهاری معدی از قسمت فوقانی روده باریک به طور عمده در پاسخ به چربی موجود در کیموس بلکه همچنین تا حدود کمتری نیز کربوهیدراتها آزاد می‌شود. اگرچه واقعاً این هورمون در بعضی شرایط حرکات معده را مهار می‌کند اثر آن در غلظتهای فیزیولوژیک احتمالاً به طور عمده تحریک ترشح انسولین توسط لوزالمعده است.

این هورمونها در قسمتهای دیگر از این کتاب بویژه در فصل ۶۴ در رابطه با کنترل تخلیه کیسه صفرا و ترشح لوزالمعدی به طور مفصلتر شرح داده خواهند شد.

به طور خلاصه، هورمونها بویژه کولسیستوکینین می‌توانند به عنوان مکانیسمهای هورمونی برای مهار تخلیه معدی در هنگامی که مقادیر بیش از اندازه کیموس بویژه کیموس اسیدی یا پرچربی از معده وارد دوازده می‌شوند عمل کنند.

خلاصه کنترل تخلیه معده

تخلیه معده به میزان متوسطی بوسیله عوامل معدی از قبیل میزان پرشدن معده و اثرات تحریکی گاسترین بر

پرستالتیسم معده کنترل می‌شود. احتمالاً کنترل مهمتر تخلیه معده مربوط به سیگنالهای فیدبکی مهاری از دوازدهه شامل رفلکسهای فیدبکی عصبی آنتروگاستریک و فیدبک هورمونی توسط کولسیستوکینین است. این دو مکانیسم مهاری فیدبکی با همکاری یکدیگر در موارد زیر سرعت تخلیه معده را آهسته می‌کنند: (۱) هنگامی که کیموس زیادی از قبل دور روده باریک وجود دارد یا (۲) هنگامی که کیموس بیش از اندازه اسیدی است، محتوی مقادیر بیش از حدی پروتئین یا چربی پردازش نشده است، هیپرتونیک یا هیپوتونیک است، یا تحریک کننده است. به این ترتیب، سرعت تخلیه معده محدود به مقداری از کیموس می‌شود که روده باریک می‌تواند پردازش کند.

حرکات روده باریک

حرکات روده باریک را نظیر سایر نقاط لوله گوارش می‌توان به انقباضات مخلوط کننده و انقباضات جلوبرنده تقسیم کرد. این تقسیم‌بندی تا حدود زیادی مصنوعی است زیرا عملاً کلیه حرکات روده باریک لااقل تا حدودی موجب مخلوط شدن و به جلو رانده شدن غذا هر دو می‌گردند. تقسیم‌بندی معمولی این روندها به قرار زیر است.

انقباضات مخلوط کننده (انقباضات قطعه قطعه کننده)

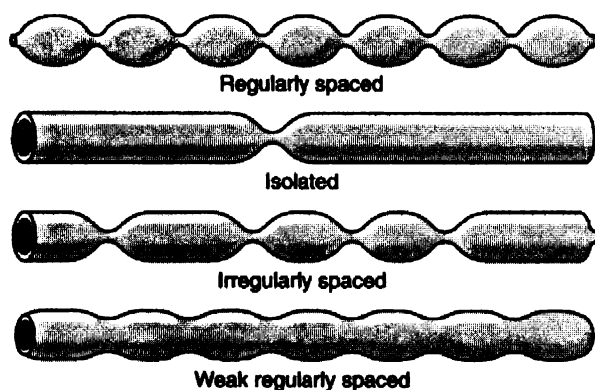
هنگامی که قسمتی از روده باریک بوسیله کیموس متسع می‌شود اتساع دیواره روده موجب بروز انقباضات هم مرکز موضعی می‌شود که به فواصل معین در طول روده به وجود می‌آیند و جزئی از یک دقیقه طول می‌کشند. این انقباضها همان طور که در شکل ۳-۶۳ نشان داده شده، موجب قطعه قطعه شدن segmentation روده باریک می‌شوند یعنی روده را به قطعاتی با فواصل منظم تقسیم می‌کنند که ظاهر یک زنجیر سوسیس را دارند. هنگامی که یک دسته از انقباضات قطعه قطعه کننده شل می‌شود دسته جدیدی شروع می‌شود اما این بار انقباضات در نقاط جدیدی بین انقباضات قبلی به وجود می‌آیند. بنابراین، این انقباضات قطعه قطعه کننده کیموس را ۲ تا ۳ بار در دقیقه قطعه قطعه می‌کنند و از این راه موجب پیشبرد مخلوط شدن پیشرونده غذا با ترشحات روده باریک می‌گردند.

حداکثر فرکانس انقباضات قطعه قطعه کننده در روده باریک توسط فرکانس امواج آهسته در دیواره روده تعیین می‌شود که همان ریتم الکتریکی پایه است که در فصل ۶۲ شرح داده شد. چون این فرکانس به طور طبیعی در دوازدهه و ابتدای زوونوم حدود ۱۲ بار در دقیقه است لذا حداکثر فرکانس انقباضات قطعه قطعه کننده در این نواحی نیز حدود ۱۲ بار در دقیقه است اما این امر فقط در شرایط فوق‌العاده شدید تحریک به وجود می‌آید. در ایلئون انتهایی حداکثر فرکانس معمولاً ۸ تا ۹ انقباض در دقیقه است.

انقباضات قطعه قطعه کننده در هنگامی که فعالیت تحریکی سیستم عصبی آنتریک توسط آتروپین بلوکه شده باشد فوق‌العاده ضعیف می‌شوند. بنابراین، اگرچه امواج آهسته در خود عضله صاف هستند که انقباضات قطعه قطعه کننده را کنترل می‌کنند این انقباضات بدون وجود یک تحریک زمینه به طور عمده توسط شبکه میانتریک مؤثر نیستند.

حرکات جلو برنده

حرکات دودی در روده باریک - کیموس در روده باریک بوسیله امواج دودی به جلو رانده می‌شود. امواج دودی می‌توانند در هر قسمتی از روده باریک شروع شوند و با سرعت ۰/۵ تا ۲ سانتیمتر در ثانیه به طرف مقعد سیر می‌کنند. این امواج در قسمتهای ابتدایی روده بسیار سریعتر و در قسمت انتهایی روده بسیار آهسته‌تر حرکت می‌کنند. این انقباضات به طور طبیعی بسیار ضعیف بوده و معمولاً پس از طی مسافتی فقط ۳ تا ۵ سانتیمتر و بسیار به ندرت دورتر از ۱۰ سانتیمتر از بین می‌روند به طوری که حرکت روبه جلوی کیموس نیز بسیار آهسته است. آن قدر آهسته که در واقع حرکت خالص کیموس



شکل ۳ - ۶۳ - حرکات قطعه قطعه کننده روده باریک.

در حال طبیعی در طول روده باریک به طور متوسط فقط یک سانتیمتر در دقیقه است. این بدان معنی است که ۳ تا ۵ ساعت برای عبور کیموس از پیلور به دریچه ایلئوسکال وقت لازم است.

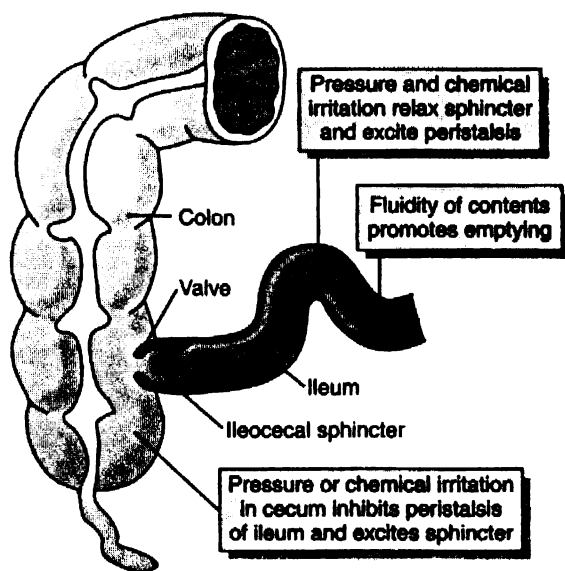
کنترل پرستالتیسم توسط سیگنالهای عصبی و هورمونی - فعالیت پرستالتیک روده باریک بعد از صرف یک وعده غذا شدیداً افزایش می‌یابد. این امر قسمتی ناشی از شروع ورود کیموس به داخل دوازدهه اما همچنین ناشی از رفلکس معدی - روده‌ای gastro - enteric است که بر اثر اتساع معده بروز می‌کند و به طور عمده از طریق شبکه میانتریک از معده در طول دیواره روده باریک به پایین سیر می‌کند.

علاوه بر سیگنالهای عصبی که روی حرکات دودی روده باریک تأثیر دارند چندین عامل هورمونی نیز روی حرکات دودی تأثیر می‌گذارند. این عوامل شامل گاسترین، کولسیستوکینین، موتیلین، انسولین و سروتونین هستند که همگی آنها حرکات روده را تشدید کرده و در جریان مراحل مختلف پردازش غذا ترشح می‌شوند. برعکس، سکریتین و گلوکاگون حرکات روده باریک را مهار می‌کنند. اهمیت هر یک از این عوامل هورمونی از نظر کمی برای کنترل حرکات روده هنوز جای پرسش دارد.

عمل امواج دودی در روده باریک نه فقط جلو بردن کیموس به سوی دریچه ایلئوسکال بلکه همچنین پخش کردن کیموس در طول مخاط روده است. به تدریج که کیموس از معده وارد روده شده و موجب اتساع اولیه قسمت ابتدایی روده می‌گردد، امواج دودی ایجاد شده بلافاصله شروع به پخش کیموس در طول مخاط روده می‌کنند و این روند با ورود کیموس اضافی تشدید می‌شود. گاهی کیموس پس از رسیدن به دریچه ایلئوسکال برای چندین ساعت متوقف می‌شود تا این که شخص غذای دیگری صرف کند که در این حال یک رفلکس معدی - ایلئونی امواج دودی در ایلئون را تشدید کرده و باقیمانده کیموس را از طریق دریچه ایلئوسکال به داخل سکوم روده فراخ می‌راند.

اثر پیش برنده حرکات قطعه قطعه کننده - حرکات قطعه قطعه کننده نیز اگرچه فقط برای چند ثانیه طول می‌کشند غالباً حدود یک سانتیمتر نیز در جهت رو به مقعد سیر کرده و به پیش‌راندن غذا در روده کمک می‌کنند. بنابراین، اختلاف بین حرکات قطعه قطعه کننده و دودی، برخلاف آن چه از تقسیمشان به این دو گروه برمی‌آید، زیاد نیست.

حملة پرستالتیک - اگرچه امواج دودی در روده باریک در حال طبیعی بسیار ضعیف هستند آزدردگی شدید مخاط روده که مثلاً در بعضی از موارد شدید اسهال عفونی به وجود می‌آید می‌تواند موجب پرستالتیسم هم پر قدرت و هم سریع موسوم به حملة پرستالتیک rush شود. این عمل قسمتی توسط رفلکسهای عصبی با دخالت سیستم عصبی خودمختار و تنه مغزی، و قسمتی توسط تشدید درونی رفلکسهای شبکه میانتریک در داخل خود دیواره روده ایجاد می‌شود.



شکل ۴ - ۶۳ - تخلیه در دریچه ایلئوسکال.

آن گاه انقباضات پر قدرت پرستالتیک در ظرف چند دقیقه مسافات طولانی را در روده باریک طی می کنند و محتویات روده را به داخل کولون می رانند و از این راه روده باریک را از وجود کیموس تحریک کننده یا اتساع بیش از حد رهایی می بخشند. **حرکات ناشی از عضله مخاطی و فیبرهای عضلانی پرزها** - عضله مخاطی می تواند موجب پیدایش چینهای کوتاه یا بلند در مخاط روده گردد و نیز می تواند چینها را به طور پیشرونده ای در نواحی تازه ای از مخاط ایجاد کند. علاوه بر آن، فیبرهای انفرادی از این عضله به داخل پرزهای روده امتداد یافته و موجب انقباض منقطع و متناوب آنها می گردند. همچنین چینهای مخاطی مساحت سطحی را که در معرض کیموس قرار می گیرد افزایش می دهند و بدینوسیله بر سرعت جذب می افزایند. انقباضات پرزها - کوتاه شدن، دراز شدن، و کوتاه شدن مجدد - پرزها را می دوشد به طوری که لنف به آزادی از مجاری شیری یا لاکتالهای مرکزی پرزها به داخل سیستم لنفاوی جریان می یابد. این انقباضات مخاط و پرزها توسط رفلکسهای عصبی موضعی در شبکه عصبی زیر مخاطی که در پاسخ به وجود کیموس در روده باریک به وجود می آیند ایجاد می شوند.

عمل دریچه ایلئوسکال

یک عمل اصلی دریچه ایلئوسکال جلوگیری از پس زدن محتویات مدفوع از کولون به داخل روده باریک است. همان طور که در شکل ۴-۶۳ نشان داده شده، لتهای دریچه ایلئوسکال به داخل دهانه سکوم برآمدگی دارند و بنابراین هنگامی که فشار بیش از حدی در سکوم به وجود می آید و کوشش می کند تا محتویات سکوم را در جهت رو به عقب روی لتهای براند این لتهای با قدرت تمام بسته می شوند. معمولاً این دریچه می تواند در برابر فشار معکوسی به میزان ۵۰ تا ۶۰ سانتیمتر آب مقاومت کند.

علاوه بر آن، دیواره ایلئون برای چندین سانتیمتر بلافاصله قبل از دریچه ایلئوسکال دارای یک پوشش عضلانی ضخیم موسوم به اسفنکتر ایلئوسکال است. این اسفنکتر به طور طبیعی در حال انقباض خفیفی باقی می ماند و تخلیه محتویات ایلئون به داخل سکوم را آهسته می کند. اما بلافاصله بعد از صرف یک وعده غذا یک رفلکس معدی - روده ای (که

قبلاً شرح داده شد) امواج دودی در ایلئون را تشدید می‌کند و تخلیه محتویات ایلئون به داخل سکوم به پیش می‌رود. مقاومت دریچه ایلئوسکال در برابر عمل تخلیه، مدت فعالیت کیموس در ایلئون را طولانی کرده و بدینوسیله جذب را تسهیل می‌کند. فقط حدود ۱۵۰۰ تا ۲۰۰۰ میلی‌لیتر کیموس به طور طبیعی در هر روز به داخل سکوم تخلیه می‌شود.

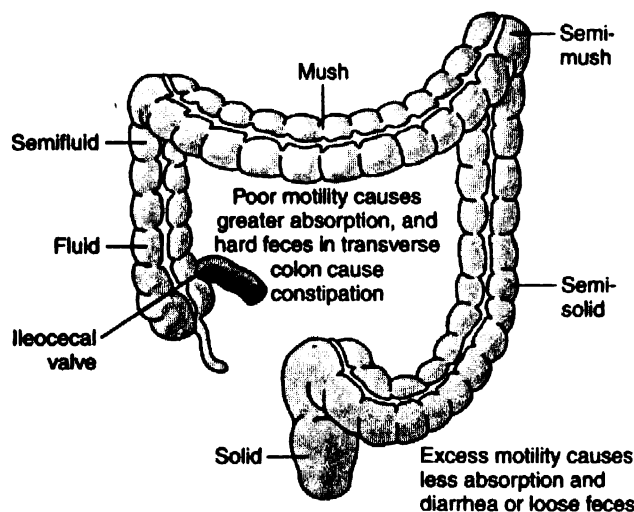
کنترل فیدبکی اسفنکتر ایلئوسکال - درجه انقباض اسفنکتر ایلئوسکال و شدت امواج دودی در ایلئون انتهایی توسط رفلکسهای صادره از سکوم به طور قابل ملاحظه‌ای کنترل می‌شود. هرگاه سکوم متسع شود انقباض اسفنکتر ایلئوسکال تشدید می‌شود و امواج دودی ایلئون مهار می‌شود که هر دوی آنها تخلیه کیموس بیشتر از ایلئون را شدیداً به تأخیر می‌اندازند. همچنین، وجود هرگونه ماده محرکی در سکوم تخلیه ایلئون را به تأخیر می‌اندازد. به عنوان مثال، هنگامی که شخص دچار التهاب آپاندیس می‌شود تحریک این زائده سکوم می‌تواند موجب چنان اسپاسم شدید اسفنکتر ایلئوسکال و برعکس آن فلج نسبی ایلئون شود که هر دوی این اثرات با هم تخلیه ایلئون به داخل سکوم را متوقف می‌سازند. رفلکسهای صادره از سکوم به اسفنکتر ایلئوسکال و ایلئون هم از طریق شبکه میانتریک در خود دیواره روده و هم از طریق اعصاب خودمختار خارجی بویژه از طریق عقده‌های سمپاتیک جلوی مهره‌ای به انجام می‌رسند.

حرکات کولون

اعمال اصلی کولون عبارتند از: (۱) جذب آب و الکترولیتها از کیموس برای تشکیل مدفوع جامد، و (۲) انبارکردن مدفوع تا زمانی که بتواند دفع شود. نیمه ابتدایی کولون که در شکل ۵-۶۳ تصویر شده، اصولاً با عمل جذب و نیمه انتهایی آن با عمل انبار کردن سروکار دارد. چون حرکات شدید دیواره کولون برای انجام این اعمال مورد نیاز نیست لذا حرکات کولون به طور طبیعی بسیار آهسته و کند است. این حرکات با وجود کندی کماکان دارای ویژگیهایی نظیر حرکات روده باریک بوده و می‌توان آنها را نیز به حرکات مخلوط کننده و حرکات جلوبرنده تقسیم کرد.

حرکات مخلوط کننده - کیسه‌ها - به همان روشی که حرکات قطعه‌قطعه کننده در روده باریک به وجود می‌آیند تنگیهای حلقوی بزرگی نیز در روده فراخ به وجود می‌آیند. در محل هریک از تنگیاها، حدود ۲/۵ سانتیمتر از عضله حلقوی منقبض می‌شود و گاهی دهانه کولون را تا حد انسداد تقریباً کامل تنگ می‌کند. همزمان با آن، عضله طولی کولون که در سه نوار طولی موسوم به *teneae coli* متمرکز شده منقبض می‌شود. این انقباضات توأم باریکه‌های عضلانی حلقوی و طولی

شکل ۵ - ۶۳ - اعمال جذبی و انباری روده فراخ.



موجب برآمده شدن رو به خارج قسمتهای تحریک نشده روده فراخ و تشکیل کیسه‌هایی به نام هوستراسیونها haustrations می‌گردد.

هر انقباض کیسه‌ای پس از شروع معمولاً در حدود ۳۰ ثانیه به حداکثر می‌رسد و سپس در طی ۶۰ ثانیه بعد از بین می‌رود. این انقباضات همچنین گاهی در جریان مرحله انقباضی خود به آهستگی به سوی مقعد حرکت می‌کنند. این موضوع بویژه در سکوم و کولون صعودی به وجود می‌آید و بدینوسیله به مقدار مختصری موجب به پیش رانده شدن محتویات کولون می‌گردد. بعد از چند دقیقه دیگر، انقباضات کیسه‌ای جدید در نواحی مجاور به وجود می‌آیند. بنابراین، مدفوع در روده فراخ به همان روش بیل زدن زمین، قطعه قطعه شده و برگردانده می‌شود. به این ترتیب، تمامی مدفوع به تدریج در معرض سطح روده فراخ قرار می‌گیرد و مایع و مواد محلول آن به طور پیشرونده جذب می‌شوند تا این که فقط ۸۰ تا ۲۰۰ میلی‌لیتر مدفوع در هر روز دفع می‌گردد.

حرکات جلو برنده - حرکات دسته‌جمعی - قسمت زیاد عمل جلو بردن در سکوم و کولون صعودی از انقباضات آهسته اما مداوم کیسه‌ای ناشی می‌شود که برای حرکت دادن کیموس فقط از دریچه ایلئوسکال تا کولون عرضی به ۸ تا ۱۵ ساعت وقت نیاز دارند در حالی که در طی این مدت خود کیموس از نظر کیفیت به حالت مدفوعی در می‌آید و به جای یک نیمه مایع به یک نیمه جامد تبدیل می‌شود.

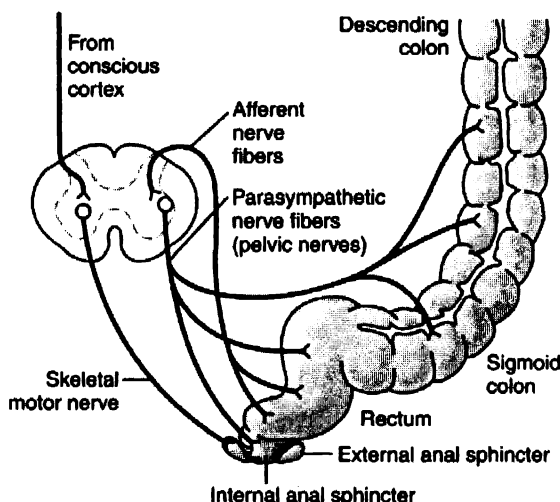
از سکوم تا سیگموئید، حرکات دسته‌جمعی نقش جلو برنده را به عهده می‌گیرند. این حرکات معمولاً فقط یک تا سه بار در هر روز و فراوانتر از همه در بسیاری از افراد برای حدود ۱۵ دقیقه در طی ساعت اول بعد از صرف صبحانه به وجود می‌آیند.

یک حرکت دسته‌جمعی نوع تغییر یافته‌ای از پرستالتیسم بوده و بوسیله توالی وقایع زیر مشخص می‌شود: ابتدا یک حلقه تنگ کننده در پاسخ به یک نقطه متسع شده و یا تحریک شده کولون و معمولاً در کولون عرضی به وجود می‌آید. سپس به سرعت بعد از آن ۲۰ سانتیمتر یا بیشتر از طول کولون بعد از محل تنگی کیسه‌های خود را از دست می‌دهند و به جای آن به صورت یک واحد به انقباض در می‌آیند و مدفوع موجود در این قطعه را به طور دسته جمعی در طول کولون به پایین می‌رانند. این انقباض برای مدتی حدود ۳۰ ثانیه به طور پیشرونده نیروی بیشتری تولید می‌کند و سپس شل شدن در طی ۲ تا ۳ دقیقه به وجود می‌آید. سپس حرکت دسته جمعی دیگری این بار شاید در قسمت بعدتر کولون ایجاد می‌شود. سری کامل حرکات دسته‌جمعی معمولاً برای ۱۰ تا ۳۰ دقیقه ادامه می‌یابند سپس شاید نصف روز یا حتی یک روز بعد باز می‌گردند. هنگامی که این حرکات توده‌ای مدفوع را به داخل رکتوم می‌رانند میل به اجابت مزاج احساس می‌گردد.

بروز حرکات دسته‌جمعی توسط رفلکسهای معدی - کولونی و دوازدهه‌ای - کولونی - پیدایش حرکات دسته جمعی بعد از صرف غذا توسط رفلکسهای معدی - کولونی و دوازدهه‌ای - کولونی تسهیل می‌شود. این رفلکسها بر اثر اتساع معده و دوازدهه به وجود می‌آیند. این رفلکسها بعد از حذف اعصاب خودمختار خارجی کولون به وجود نمی‌آیند یا به سختی به وجود می‌آیند. لذا این رفلکسها به طور تقریباً یقین از طریق سیستم عصبی خودمختار بروز می‌کنند. تحریک کولون نیز می‌تواند موجب بروز حرکات دسته‌جمعی شدید گردد. به عنوان مثال، شخص مبتلا به قرچه‌های مخاط کولون (کولیت اولسراتیو) غالباً دچار این حرکات دسته‌جمعی است که تقریباً در تمامی اوقات وجود دارند.

اجابت مزاج DEFECATION

رکتوم در بیشتر اوقات خالی از مدفوع است. این امر قسمتی ناشی از این حقیقت است که یک اسفنکتر عملی ضعیف به فاصله تقریباً ۲۰ سانتیمتری از مقعد در محل اتصال سیگموئید و رکتوم وجود دارد. همچنین، انحنایی با زاویه حاده در این جا وجود دارد که یک مقاومت اضافی در برابر پر شدن رکتوم ایجاد می‌کند.



شکل ۶ - ۶۳ - مسیرهای مرکزبر و محیط بر مکانیسم پاراسمپاتیک برای تشدید رفلکس اجابت مزاج.

هنگامی که یک حرکت دسته‌جمعی مدفوع را به داخل رکتوم می‌راند بلافاصله میل به اجابت مزاج به طور طبیعی بروز می‌کند که شامل انقباض رفلکسی رکتوم و شل شدن اسفنکترهای مقعدی است.

از خروج قطره قطره مدفوع از مقعد توسط (۱) اسفنکتر مقعدی داخلی که یک ضخم شدن چندین سانتیمتری از عضله صاف حلقوی روده است که بلافاصله در داخل مقعد قرار گرفته است و (۲) اسفنکتر مقعدی خارجی که از عضله مخطط ارادی تشکیل شده که هم اسفنکتر داخلی را احاطه می‌کند و هم تا پایین آن گسترش می‌یابد، جلوگیری می‌شود. اسفنکتر خارجی بوسیله فیبرهای عصبی در عصب شرمی که بخشی از سیستم عصبی پیکری است کنترل می‌شود و بنابراین تحت کنترل ارادی، خودآگاه، یا لاقلاً ناخودآگاه قرار دارد. این اسفنکتر به طور ناخودآگاه معمولاً به طور مداوم در حال تنگی نگاه داشته می‌شود مگر این که سیگنالهای خودآگاه این تنگی را مهار کنند.

رفلکسهای اجابت مزاج - در حال عادی، اجابت مزاج بوسیله رفلکسهای اجابت مزاج بروز می‌کند. یکی از این رفلکسها یک رفلکس درونی است که توسط سیستم عصبی آنتریک موضعی انجام می‌شود و می‌توان آن را به ترتیب زیر توصیف کرد: هنگامی که مدفوع وارد رکتوم می‌شود، اتساع دیواره رکتوم موجب بروز سیگنالهای مرکزبری می‌شود که از طریق شبکه میانتریکی گسترش یافته و موجب بروز امواج دودی در کولون نزولی، سیگموئید و رکتوم می‌شوند و مدفوع را به سوی مقعد می‌رانند. به تدریج که موج دودی به مقعد نزدیک می‌شود، اسفنکتر مقعدی داخلی توسط سیگنالهای مهاری از شبکه میانتریکی شل می‌گردد و در صورتی که اسفنکتر مقعدی خارجی نیز به طور خودآگاه و ارادی در همان زمان شل شده باشد اجابت مزاج به وجود می‌آید.

رفلکس اجابت مزاج درونی میانتریکی به خودی خود نسبتاً ضعیف است و برای این که در ایجاد اجابت مزاج موثر واقع شود بایستی بوسیله نوع دیگری از رفلکس اجابت مزاج یعنی یک رفلکس اجابت مزاج پاراسمپاتیکی با دخالت قطعات خاجی نخاع تقویت گردد که در شکل ۶-۶۳ نشان داده شده است. هنگامی که انتهاهای عصبی حسی در رکتوم تحریک می‌شوند سیگنالها ابتدا به نخاع و سپس به طور رفلکسی از طریق فیبرهای عصبی پاراسمپاتیکی موجود در اعصاب لگنی به کولون نزولی، سیگموئید، رکتوم و مقعد انتقال می‌یابند. این سیگنالهای پاراسمپاتیکی امواج دودی را به مقدار زیادی تشدید و نیز اسفنکتر مقعدی داخلی را شل می‌کنند و به این ترتیب رفلکس اجابت مزاج درونی را از یک کوشش ضعیف به یک روند پر قدرت اجابت مزاج تبدیل می‌کنند که گاهی می‌تواند روده فراخ را با یک حرکت در تمامی مسیر از زوایه طحالی

کولون تا مقعد تخلیه کند.

سیگنالهای مرکزبر اجابت مزاج که وارد نخاع می‌شوند موجب بروز اثرات دیگری از قبیل کشیدن یک نفس عمیق، بستن گلو و انقباض عضلات دیواره شکم برای راندن مدفوع در کولون به پایین، و همزمان با آنها شل کردن کف لگن به طرف پایین و کشیدن حلقه مقعدی به طرف خارج جهت خارج کردن مدفوع می‌گردند.

هنگامی که زمان برای اجابت مزاج مناسب می‌شود، رفلکسهای اجابت مزاج را گاهی می‌توان با کشیدن یک نفس عمیق برای حرکت دادن دیافراگم به طرف پایین و سپس منقبض کردن عضلات شکمی برای زیاد کردن فشار در شکم و به این ترتیب راندن مدفوع به داخل رکتوم، برای ایجاد رفلکسهای جدید تحریک کرد. رفلکسهایی که در این روش بروز می‌کنند تقریباً هیچ‌گاه به اندازه رفلکسهایی که به طور طبیعی ایجاد می‌شوند مؤثر نیستند و به این دلیل، افرادی که رفلکسهای اجابت مزاج طبیعی خود را بیش از حد مهار می‌کنند ممکن است دچار یبوست شدید گردند.

در نوزادان یا در برخی افراد مبتلا به قطع عرضی نخاع، رفلکسهای اجابت مزاج به علت فقدان کنترل خودآگاه که از طریق انقباض یا شل کردن ارادی اسفنکتر خارجی مقعد به انجام می‌رسند موجب تخلیه اوتوماتیک قسمت تحتانی روده فراخ در زمانهای نامناسب در طی روز می‌شوند.

سایر رفلکسهای خودمختار که بر فعالیت روده فراخ تأثیر می‌کنند

به غیر از رفلکسهای دوازدهه‌ای - کولونی، معدی - کولونی، معدی - ایلئونی، روده‌ای - معدی، و اجابت مزاج که در این فصل شرح داده شده‌اند، چندین رفلکس عصبی مهم دیگر نیز می‌توانند روی میزان فعالیت کلی روده تأثیر کنند. این رفلکسها عبارتند از: رفلکس صفاقی - روده‌ای، رفلکس کلیوی - روده‌ای و رفلکس مثانه‌ای - روده‌ای. رفلکس صفاقی - روده‌ای بر اثر تحریک صفاق بروز می‌کند. این رفلکس شدیداً اعصاب تحریکی آنتریک را مهار می‌کند و می‌تواند بدینوسیله موجب فلج روده بویژه در بیماران مبتلا به پریتونیت شود. رفلکس کلیوی - روده‌ای و رفلکس مثانه‌ای - روده‌ای فعالیت روده را در نتیجه تحریک کلیه یا مثانه مهار می‌کنند.

فصل ۶۴

اعمال ترش‌حی لوله گوارش

در سراسر لوله گوارش غدد ترش‌حی دو عمل اصلی را انجام می‌دهند: اولاً، آنزیم‌های گوارشی در بیشتر مناطق از دهان تا انتهای ایلئون ترشح می‌شوند. ثانیاً، غدد مخاطی از دهان تا مقعد موکوس برای لغزنده کردن و حفاظت کلیه قسمت‌های لوله گوارش را تأمین می‌کنند.

بیشتر ترشحات هضمی فقط در پاسخ به وجود غذا در لوله گوارش تشکیل می‌شوند و مقدار ترشح شده در هر قطعه از لوله گوارش تقریباً به طور دقیق برابر با مقدار مورد نیاز برای هضم مناسب است. علاوه بر آن، در بعضی از قسمت‌های لوله گوارش حتی نوع آنزیم‌ها و سایر مواد تشکیل دهنده ترشحات بر طبق نوع غذای موجود تغییر داده می‌شود. بنابراین، هدف فصل حاضر توصیف ترشحات مختلف لوله گوارش و اعمال آنها و تنظیم تولید آنها است.

اصول عمومی ترشح لوله گوارش انواع تشریحی غدد

چندین نوع غده از انواع مختلف، ترشحات را در لوله گوارش تولید می‌کنند. اولاً، روی سطح اپیتلیوم در قسمت اعظم لوله گوارش عملاً بیلیونها غدد تک سلولی موکوسی موسوم به سلول‌های موکوسی یا گاهی سلول‌های ساغری goblet cells چون مانند ساغر به نظر می‌آیند وجود دارند. این سلول‌ها به طور عمده در پاسخ به تحریک موضعی اپیتلیوم عمل کرده و موکوس خود را مستقیماً روی سطح اپیتلیوم می‌ریزند تا به عنوان یک ماده لغزنده کننده عمل کند و سطوح را در برابر خراشیدگی و هضم حفاظت کند.

ثانیاً، بسیاری از سطوح لوله گوارش بوسیله حفره‌هایی مفروش شده‌اند که نمودار فرورفتگی اپیتلیوم به داخل لایه زیرمخاطی هستند. در روده کوچک این حفره‌ها که غارهای لیبرکون crypts of Liberkühn نامیده می‌شوند عمیق بوده و محتوی سلول‌های ترش‌حی تخصص عمل یافته هستند. یکی از این سلول‌ها در شکل ۱-۶۴ تصویر شده است.

ثالثاً، در معده و قسمت فوقانی دوازدهه تعداد زیادی غدد لوله‌ای عمقی یافت می‌شوند. نمونه یک غده لوله‌ای در شکل ۴-۶۴ تصویر شده است که یک غده ترشح کننده اسید و پپسین معده (غده اوکسینتیک) را نشان می‌دهد.

رابعاً، چندین غده مرکب - غدد بزاقی، کبد و لوزالمعده - نیز با لوله گوارش ارتباط دارند و ترشحاتی برای هضم یا امولسیون کردن غذا تولید می‌کنند. کبد دارای یک ساختار فوق‌العاده تخصص عمل یافته است که در فصل ۷۰ شرح داده خواهد شد. غدد بزاقی و لوزالمعده غدد آسینی مرکب از نوعی هستند که در شکل ۲-۶۴ نشان داده شده است. این غدد در خارج از دیواره گوارش قرار داشته و از این نظر با کلیه غدد دیگر لوله گوارش تفاوت دارند. این غدد محتوی میلیونها آسینی هستند که بوسیله سلول‌های ترش‌حی مفروش شده‌اند. این آسینوسها ترشحات خود را به داخل سیستمی از مجاری می‌ریزند که سرانجام به داخل خود لوله گوارش تخلیه می‌شوند.

مکانیسمهای پایه تحریک غدد لوله گوارش

تماس غذا با اپیتلیوم ترشح را تحریک می‌کند - عمل محرکهای عصبی آنتریک - تحریک مکانیکی ناشی از وجود غذا در یک قسمت خاص از لوله گوارش معمولاً موجب می‌شود که غدد آن ناحیه و غالباً غدد نواحی مجاور مقادیر متوسط تا زیادی شیرهای گوارشی ترشح کنند. بخشی از این اثر موضعی، بویژه ترشح موکوس توسط سلولهای موکوسی، ناشی از تحریک تماسی مستقیم سطح خود سلولهای غده‌ای بوسیله غذا است. علاوه بر آن، تحریک موضعی اپیتلیوم نیز سیستم عصبی آنتریک دیواره لوله گوارش را تحریک می‌کند. انواع استیمولوسهایی که این کار را انجام می‌دهند عبارتند از: (۱) تحریک تماسی، (۲) تحریک شیمیایی و (۳) اتساع دیواره لوله گوارش. رفلکسهای عصبی حاصله هم سلولهای موکوسی روی سطح اپیتلیوم و هم غدد عمقی در دیواره لوله گوارش را تحریک می‌کنند تا ترشح خود را افزایش دهند.

تحریک ترشح بوسیله سیستم عصبی خودمختار

تحریک پاراسمپاتیک سرعت ترشح غدد لوله گوارش را افزایش می‌دهد - تحریک اعصاب پاراسمپاتیک لوله گوارش تقریباً همیشه میزان ترشح غدد لوله گوارش را افزایش می‌دهد. این موضوع بویژه در مورد غدد بخش فوقانی لوله گوارش که از اعصاب پاراسمپاتیک زبانی حلقی و واگ شامل غدد بزاقی، مری و معده، لوزالمعده و غدد برونر در دوازدهه و همچنین در مورد غدد بخش انتهایی روده فراخ که از اعصاب پاراسمپاتیک لگنی عصب می‌گیرند صدق می‌کند. ترشح در غدد باقیمانده روده باریک و دوسوم ابتدایی روده فراخ به طور عمده در پاسخ به محرکهای عصبی و هورمونی موضعی در هر قطعه از روده به وجود می‌آید.

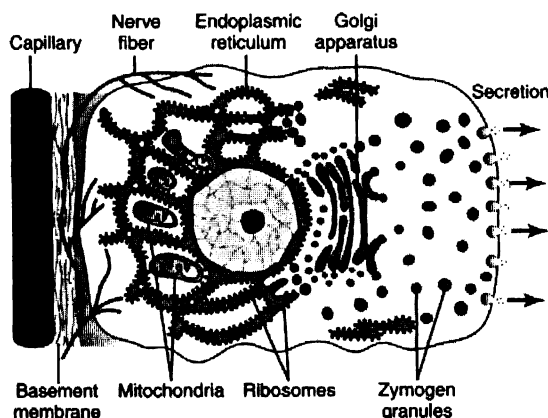
تحریک سمپاتیک یک اثر دوگانه روی سرعت ترشح غدد لوله گوارش دارد - تحریک اعصاب سمپاتیک در بعضی از قسمتهای لوله گوارش موجب افزایش مختصر تا متوسط در ترشح بعضی از غدد موضعی می‌شود. برعکس، تحریک سمپاتیک همچنین منجر به تنگی رگهای خونی غدد می‌شود. بنابراین، تحریک سمپاتیک می‌تواند یک اثر دوگانه داشته باشد: (۱) تحریک سمپاتیک به تنهایی معمولاً ترشح را اندکی افزایش می‌دهد. (۲) در صورتی که تحریک پاراسمپاتیکی یا هورمونی موجب ترشح فراوانی بوسیله غدد شده باشد، تحریک همزمان سمپاتیک معمولاً گاهی به طور قابل ملاحظه به طور عمده به علت کاهش جریان خون ناشی از تنگی رگی ترشح را کاهش می‌دهد.

تنظیم ترشح غدد بوسیله هورمونها - چندین هورمون معده - روده‌ای در معده و روده به تنظیم حجم و نوع ترشحات کمک می‌کنند. این هورمونها از مخاط معده - روده‌ای در پاسخ به وجود غذا در مجرای روده آزاد می‌شوند. آن گاه این هورمونها جذب خون شده و به غدد حمل می‌گردند و در آن جا ترشح را تحریک می‌کنند این نوع تحریک بویژه از نظر افزایش دادن میزان ترشح شیره معده و شیره لوزالمعده هنگام ورود غذا به معده یا دوازدهه ارزش دارد. هورمونهای معده - روده‌ای از نظر شیمیایی از نوع پلی‌پپتیدها و یا مشتقات پلی‌پپتیدها هستند.

مکانیسم پایه ترشح بوسیله سلولهای غده‌ای

ترشح مواد آلی - اگرچه کلیه مکانیسمهای پایه که سلولهای غده‌ای بوسیله آنها عمل می‌کنند شناخته نشده‌اند، شواهد تجربی بر اصول پایه زیر در مورد ترشح بوسیله سلولهای غده‌ای همان طور که در شکل ۱-۶۴ نشان داده شده، دلالت دارند. ۱- ماده غذایی مورد نیاز برای تشکیل ترشح بایستی از مویرگ به داخل قاعده سلول غده‌ای دیفوزیون یابد یا به طور فعال انتقال داده شود.

۲- میتوکندریهای متعدد که در داخل سلول در نزدیکی قاعده آن قرار گرفته‌اند از انرژی اکسیداتیو برای تشکیل



شکل ۱ - ۶۴ - عمل یک سلول
غده‌ای در تشکیل و ترشح آنزیمها و
سایر مواد ترش‌چی.

آدنوزین تری فسفات استفاده می‌کنند.

۳- آن‌گاه انرژی حاصل از آدنوزین تری فسفات همراه با سوبستراهای مناسب تأمین شده توسط مواد غذایی برای سنتز مواد ترش‌چی آلی به مصرف می‌رسد و این عمل سنتز تقریباً به طور کامل در رتی‌کولوم آندوپلاسمیک و دستگاه گلژی سلول غده‌ای به انجام می‌رسد. ری‌بوزومهایی که به این رتی‌کولوم چسبیده‌اند بویژه مسؤول تشکیل پروتئینهایی هستند که بایستی ترشح شوند.

۴- مواد ترش‌چی از طریق توپولهای رتی‌کولوم آندوپلاسمیک انتقال می‌یابند و در مدت حدود ۲۰ دقیقه تمامی مسیر تا وزیکولهای دستگاه گلژی را طی می‌کنند.

۵- مواد در دستگاه گلژی تغییر پیدا کرده، به آنها اضافه شده، تغلیظ شده و به شکل وزیکولهای ترش‌چی که در انتهای رآسی سلولهای ترش‌چی انبار می‌شوند به داخل سیتوپلاسم تخلیه می‌شوند.

۶- این وزیکولها به صورت انبار شده باقی می‌مانند تا این که سیگنالهای کنترل کننده عصبی یا هورمونی موجب شوند که سلولها محتویات وزیکولی را از طریق سطح سلول به خارج بریزند. این امر احتمالاً به روش زیر به انجام می‌رسد: سیگنال کنترل کننده ابتدا نفوذپذیری غشای سلول را به کلسیم افزایش می‌دهد و کلسیم وارد سلول می‌شود. کلسیم به نوبه خود موجب می‌شود که تعداد زیادی از وزیکولها با غشای سلول جوش بخورند. سپس غشای رآسی سلول پاره می‌شود و به این ترتیب محتویات خود را به خارج تخلیه می‌کند. این روند موسوم به اگزوسیتوز exocytosis است.

ترشح آب و الکترولیتها - عمل دومی که برای ترشح غده لازم است ترشح مقدار کافی آب و الکترولیتها برای همراهی با مواد آلی است. ترشح توسط غدد بزاقی که بعداً به تفصیل شرح داده می‌شود مثالی از این موضوع است که چگونه تحریک عصبی موجب می‌شود که آب و نمک به مقدار فراوان از سلول غده‌ای عبور کنند و مواد آلی از طریق لبه ترش‌چی سلولها را در همان زمان شستشو دهند. معتقدند که هورمونهایی که روی غشای سلولی بعضی از سلولهای غده‌ای عمل می‌کنند نیز موجب اثرات ترش‌چی نظیر اثرات ایجاد شده توسط تحریک عصبی می‌گردند.

خواص لغزنده کردن و حفاظتی موکوس و اهمیت موکوس در لوله گوارش

موکوس mucus ترشح غلیظی به طور عمده مرکب از آب، الکترولیتها، و مخلوطی از چندین گلیکوپروتئین است که خود از پلی ساکاریدهای بزرگ چسبیده به مقادیر بسیار کمتری پروتئین تشکیل شده‌اند. موکوس در قسمتهای مختلف لوله

گوارش اندکی متفاوت است اما در همه جا دارای چندین ویژگی مهم است که آن را به صورت یک مادهٔ لغزندهٔ عالی و همچنین یک مادهٔ حفاظت کنندهٔ دیوارهٔ لولهٔ گوارش درمی‌آورد. اولاً، موکوس دارای خواص چسبندگی است که موجب می‌شود به طور محکم به غذا یا سایر ذرات بچسبد و به صورت لایهٔ نازکی روی سطوح گسترش یابد. ثانیاً دارای قوام کافی است به طوری که دیوارهٔ لولهٔ گوارش را می‌پوشاند و از قسمت اعظم تماس واقعی ذرات غذا با مخاط جلوگیری می‌کند. ثالثاً، موکوس دارای مقاومت اندکی در برابر لغزش است به طوری که ذرات می‌توانند به آسانی زیاد در طول اپیتلیوم بلغزند. رابعاً، موکوس موجب می‌شود که ذرات تشکیل دهندهٔ مدفوع به یکدیگر چسبیده و توده‌های مدفوع را که در جریان هر اجابت مزاج دفع می‌شوند تشکیل دهند. خامساً، موکوس مقاومت زیادی در برابر هضم شدن بوسیلهٔ آنزیمهای لولهٔ گوارش دارد. و سادساً، گلیکوپروتئینهای موکوس دارای خواص آموتریکی هستند که به این معنی است که می‌توانند مقادیر اندکی از اسیدهای یا قلیایها را بافری کنند. همچنین، موکوس غالباً محتوی مقادیر متوسطی از یونهای بیکربنات است که به طور اختصاصی اسیدها را خنثی می‌کند.

به طور خلاصه، موکوس دارای توانایی لغزاندن آسان غذا در طول لولهٔ گوارش و جلوگیری از ایجاد جراحت یا آسیبهای شیمیایی در اپیتلیوم است. هنگامی که غدد بزاقی بزاق ترشح نمی‌کنند انسان به طور حاد از خواص لغزندهٔ موکوس آگاه می‌شود زیرا در این شرایط، بلعیدن غذای جامد حتی اگر مقادیر زیادی آب با آن نوشیده شود فوق‌العاده مشکل است.

ترشح بزاق

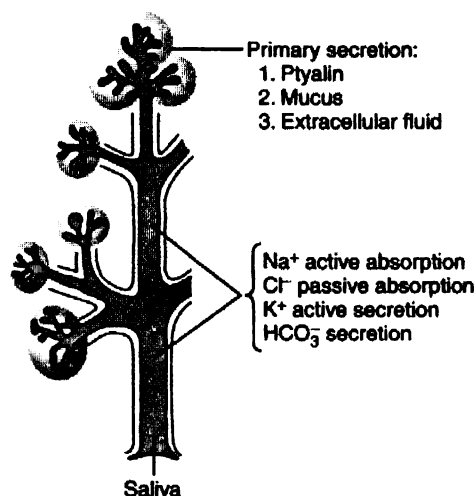
بزاق محتوی یک ترشح سروزی و یک ترشح موکوزی است - غدد اصلی بزاقی عبارتند از: غدد بناگوشی یا پاروتید، زیرفکی و زیربانی. علاوه براین غدد تعداد زیادی غدد کوچک دهانی نیز وجود دارند. ترشح روزانهٔ بزاق به طور طبیعی در محدودهٔ بین ۸۰۰ تا ۱۵۰۰ میلی‌لیتر در روز بوده و به طور متوسط ۱۰۰۰ میلی‌لیتر در جدول ۱-۶۴ نشان داده شده است.

بزاق محتوی دو نوع عمدهٔ ترشح پروتئینی است: (۱) یک ترشح سروزی محتوی پتیلین (یک آلفا - آمیلاز) که یک آنزیم برای هضم مواد نشاسته‌ای است و (۲) ترشح موکوسی محتوی موسین برای لغزنده کردن و مقاصد حفاظت از سطوح.

جدول ۱ - ۶۴ - ترشح روزانهٔ شیرهای گوارشی

pH	حجم روزانه (میلی لیتر)	
۶/۰-۷/۰	۱۰۰۰	بزاق
۱/۰-۳/۵	۱۵۰۰	ترشح معدی
۸/۰-۸/۳	۱۰۰۰	ترشح لوزالمعدی
۷/۸	۱۰۰۰	صفرا
۷/۵-۸/۰	۱۸۰۰	ترشح رودهٔ باریک
۸/۰-۸/۹	۲۰۰	ترشح غدد برونر
۷/۵-۸/۰	۲۰۰	ترشح رودهٔ فراخ
	۶۷۰۰	کل

شکل ۲ - ۶۴ - تشکیل و ترشح بزاق
بوسیله یک غده بزاقی زیرفکی.



غدد پاروتید به طور کامل بزاق نوع سروزی ترشح می‌کنند و غدد زیرفکی و زیرزبانی هم نوع سروزی و هم موکوسی ترشح می‌کنند. غدد دهانی فقط موکوس ترشح می‌کنند. بزاق دارای pH بین ۶/۰ و ۷/۰ یعنی در محدوده مساعد برای عمل هضمی پتیلین است.

ترشح یونها در بزاق - بزاق محتوی مقدار مخصوصاً زیادی یونهای پتاسیم و یونهای بیکربنات است. از طرف دیگر، غلظت یون سدیم و یون کلر در بزاق چندین بار از پلاسما کمتر است. با مطالعه مکانیسم ترشح بزاق که در زیر شرح داده می‌شود می‌توان علت پیدایش این غلظت‌های خاص یونها را در بزاق درک کرد.

شکل ۲-۶۴ ترشح بوسیله غده زیرفکی یعنی یک غده مرکب محتوی آسینوسها و مجاری بزاقی را نشان می‌دهد. ترشح بزاق یک عمل دو مرحله‌ای است: مرحله اول با دخالت آسینوسها و مرحله دوم با دخالت مجاری بزاقی به انجام می‌رسد. آسینوسها یک ترشح اولیه تولید می‌کنند که محتوی پتیلین و یا موسین در یک محلول یونی با غلظتهایی است که اختلاف زیادی با غلظت‌های مایع خارج سلولی ندارند. به تدریج که ترشح اولیه در مجاری بزاقی جریان می‌یابد دو روند انتقال فعال عمده به انجام می‌رسند که ترکیب یونی مایع در بزاق را به طور بارزی تغییر می‌دهند.

اولاً، یونهای سدیم به طور فعال از تمام مجاری بزاقی بازجذب شده و یونهای پتاسیم به طور فعال به صورت معاوضه با یونهای سدیم به داخل مجاری ترشح می‌شوند. بنابراین غلظت یونهای سدیم بزاق شدیداً کاهش می‌یابد در حالی که غلظت یونهای پتاسیم بالا می‌رود. اما بازجذب یونهای سدیم از ترشح یونهای پتاسیم بیشتر است و این امر یک نگانتیو به میزان حدود ۷۰- میلی‌ولت در مجاری بزاقی ایجاد می‌کند که به نوبه خود موجب بازجذب یونهای کلر به طور پاسیو می‌شود. بنابراین غلظت یونهای کلر در مایع بزاق به طور متجانس با کاهش مجرای غلظت یونهای سدیم به مقادیر بسیار پایینی سقوط می‌کند.

ثانیاً، یونهای بیکربنات توسط اپیتلیوم مجرا به داخل مجرا ترشح می‌شوند. این عمل لااقل قسمتی ناشی از مبادله یونهای بیکربنات با یونهای کلر است اما ممکن است قسمتی نیز ناشی از یک روند ترشیقی فعال باشد.

نتیجه خالص این روندهای انتقال آن است که در شرایط استراحت، غلظت یونهای سدیم و کلر در بزاق فقط حدود ۱۵ میلی‌اکی‌والان در لیتر یعنی فقط یک هفتم تا یک دهم غلظت آنها در پلاسما است. برعکس، غلظت یونهای پتاسیم حدود ۳۰ میلی‌اکی‌والان در لیتر یعنی هفت برابر غلظت آن در پلاسما و غلظت یونهای بیکربنات ۵۰ تا ۷۰ میلی‌اکی‌والان در لیتر

یعنی حدود دو تا سه برابر غلظت آن در پلاسما است.

در جریان حداکثر ترشح بزاق، ترکیب یونی بزاق به طور قابل ملاحظه‌ای تغییر می‌کند زیرا سرعت تشکیل ترشح اولیه بوسیلهٔ آسینوسها می‌تواند تا ۲۰ برابر افزایش یابد. سپس، این ترشح آسینی چنان به سرعت در مجاری جریان می‌یابد که قدرت مجاری برای ایجاد تغییر در ترشح به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد. بنابراین هنگامی که مقادیر فراوانی بزاق ترشح می‌شود، غلظت کلرور سدیم به حدود یک دوم تا دوسوم غلظت آن در پلاسما بالا می‌رود و غلظت پتاسیم فقط به چهار برابر غلظت آن در پلاسما سقوط می‌کند.

عمل بزاق برای بهداشت دهان - در شرایط پایه حدود ۰/۵ میلی‌لیتر بزاق که تقریباً به طور کامل از نوع موکوسی است در هر دقیقه در ساعات بیداری ترشح می‌شود و در جریان خواب ترشح بسیار کم می‌شود. این ترشح نقش فوق‌العاده مهمی در سالم نگاه داشتن بافت‌های دهان بازی می‌کند. دهان مملو از باکتریهای بیماری‌زایی است که می‌توانند به سهولت بافت‌ها را خراب کرده و موجب پوسیدگی دندانها شوند. بزاق به چندین روش به جلوگیری از این روندهای تخریبی کمک می‌کند.

اولاً، خود جریان بزاق به شستن باکتریهای بیمارزا و نیز ذرات غذایی که متابولیسم آنها را تأمین می‌کنند کمک می‌کند.

ثانیاً، بزاق محتوی چندین فاکتور است که باکتریها را می‌کشد. یکی از آنها یونهای تیوسیانات و دیگری چندین آنزیم پروتئولیتیک (مهمتر از همه لیزوزیم) است که (الف) به باکتریها حمله می‌کند، (ب) به یونهای تیوسیانات کمک می‌کند تا وارد باکتریها شده و در آن جا به نوبهٔ خود باکتری کش شوند و (ج) ذرات غذایی را هضم کرده و به این ترتیب بازهم به حذف بیشتر مواد مورد نیاز متابولیسم باکتریها کمک می‌کنند.

ثالثاً، بزاق محتوی مقادیر قابل ملاحظه‌ای آنتی‌کوره‌های پروتئینی است که می‌توانند باکتریهای دهان شامل بعضی از باکتریهایی که موجب پوسیدگی دندان می‌شوند را منهدم کنند. در غیاب سیلان بزاق، بافت‌های دهان زخم شده و دچار عفونت می‌گردند و پوسیدگی دندانها نیز غیر قابل جلوگیری می‌شود.

تنظیم عصبی ترشح بزاق

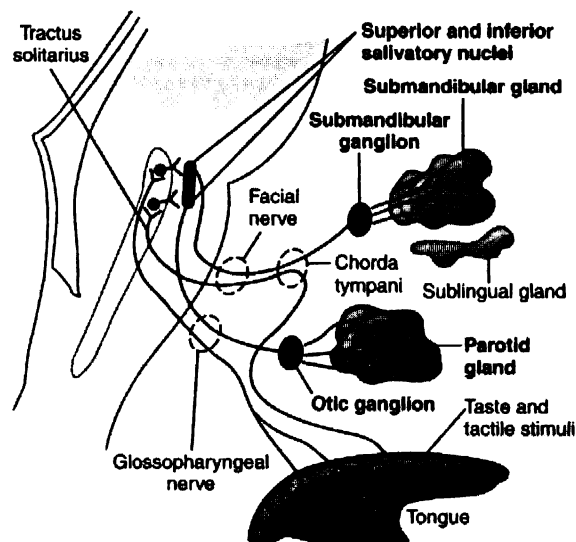
شکل ۳-۶۴ مسیرهای عصبی پاراسمپاتیکی برای تنظیم بزاق را تصویر کرده و نشان می‌دهد که غدد بزاقی به طور عمده به بوسیلهٔ سیگنالهای پاراسمپاتیکی صادره از هسته‌های بزاقی فوقانی و تحتانی در تنهٔ مغزی کنترل می‌شوند.

هسته‌های بزاقی تقریباً در محل اتصال بصل‌النخاع و پل مغزی قرار داشته و بوسیلهٔ محرکهای چشایی و تماسی از زبان و سایر نواحی دهان و حلق تحریک می‌شوند. بیشتر محرکهای چشایی و بویژه مزهٔ ترشی (ناشی از اسیدها) موجب ترشح فراوان بزاق غالباً تا ۸ تا ۲۰ برابر میزان ترشح پایه می‌شوند. همچنین بعضی از محرکهای تماسی از قبیل وجود اشیاء با سطح صاف (مثلاً یک دانه شن) موجب ترشح بارز بزاق می‌شوند در حالی که اشیاء ناهموار موجب ترشح بزاق کمتری شده و ندرتاً حتی ترشح بزاق را مهار می‌کنند.

تولید بزاق همچنین می‌تواند بوسیلهٔ سیگنالهای عصبی که از مراکز فوقانی سیستم عصبی مرکزی به هسته‌های بزاقی می‌رسند تحریک یا مهار شود. به عنوان مثال، هنگامی که شخص غذایی را که دوست دارد بو می‌کند یا می‌خورد ترشح بزاق بیشتر از هنگامی است که غذایی را که از آن بدش می‌آید بو می‌کند یا می‌خورد. ناحیهٔ اشتهای مغز که تا حدودی این اثرات را تنظیم می‌کند در مجاورت مراکز پاراسمپاتیک هیپوتالاموس قدامی قرار گرفته و تا حدود زیادی در پاسخ به سیگنالهای صادره از نواحی چشایی و بویایی قشر مغز یا آمیگدالها عمل می‌کند.

ترشح بزاق همچنین در پاسخ به رفلکسهایی که از معده و قسمت فوقانی روده شروع می‌شوند بویژه هنگامی که

شکل ۳ - ۶۴ - تنظیم عصبی
پاراسمپاتیکی ترشح بزاق.



غذاهای بسیار محرک و سوزاندن بلعیده می‌شوند یا هنگامی که شخص به علت نوعی اختلال گوارشی دچار تهوع است، به وجود می‌آید. بزاق بلعیده شده ظاهراً با رقیق کردن یا خنثی کردن مواد محرک به حذف عامل محرک در لوله گوارش کمک می‌کند.

تحریک سمپاتیک نیز می‌تواند ترشح بزاق را به مقدار مختصر اما بسیار کمتر از تحریک پاراسمپاتیک افزایش دهد. اعصاب سمپاتیک از عقده‌های گردنی فوقانی شروع شده و سپس در طول سطح رگهای خونی به غدد بزاقی سیر می‌کنند. عامل دومی که نیز بر ترشح اثر دارد جریان خون غدد بزاقی است زیرا ترشح همیشه نیاز به مواد غذایی کافی از خون دارد. سیگنالهای عصبی پاراسمپاتیکی که موجب ترشح فراوان می‌شوند رگهای خونی را نیز به طور متوسط گشاد می‌کنند. علاوه بر آن، خود ترشح بزاق مستقیماً رگهای خونی را گشاد می‌کند و به این ترتیب افزایش تغذیه مورد نیاز سلولهای ترشح کننده را تأمین می‌کند. بخشی از این اثر گشادکننده رگی اضافی بر اثر کالیکرئین ترشح شده توسط سلولهای بزاقی فعال شده به وجود می‌آید که به نوبه خود به عنوان یک آنزیم عمل کرده و یکی از پروتئینهای خون یعنی یک آلفا - دوگلوبولین را تجزیه کرده و برادی‌کینین تشکیل می‌دهد که یک گشادکننده رگی قوی است.

ترشحات مری

ترشحات مری کاملاً از نوع موکونید بوده و عمل اصلی آنها تأمین لغزندگی برای بلع است. قسمت اصلی مری از تعداد زیادی غدد موکوسی ساده مفروش شده اما در انتهای معدی مری و تا حدود کمتری در بخش ابتدایی مری تعداد زیادی غدد موکوسی مرکب وجود دارند. موکوس ترشح شده از غدد مرکب در قسمت فوقانی مری از زخم شدن مری بوسیله غذای تازه بلع شده جلوگیری می‌کند در حالی که غدد مرکب در نزدیکی محل اتصال مری به معده، دیواره مری را در برابر هضم شدن بوسیله شیرهای معدی که غالباً از معده به داخل قسمت تحتانی مری پس می‌زنند محافظت می‌کنند. با وجود این حفاظت، گاهی یک زخم پپتیک در انتهای معدی مری ممکن است به وجود آید.

ترشح معدی ویژگیهای ترشحات معدی

علاوه بر سلولهای ترشح کننده موکوس که تمامی سطح معده را مفروش می کنند مخاط معده دارای دو نوع مهم از غدد لوله ای است که عبارتند از: غدد اکسینتیک oxyntic (که غدد معدی نیز نامیده می شوند) و غدد پیلوری. غدد اکسینتیک (تشکیل دهنده اسید) اسید کلریدریک، پپسینوژن، فاکتور داخلی و موکوس ترشح می کنند. غدد پیلوری به طور عمده موکوس جهت حفاظت مخاط پیلور و نیز هورمون گاسترین ترشح می کنند.

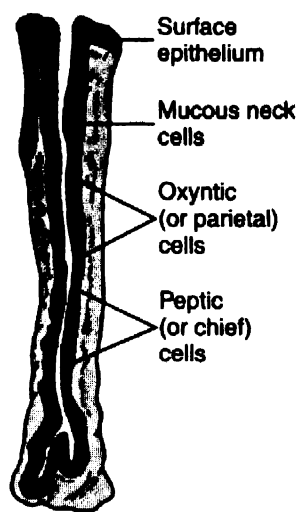
غدد اکسینتیک روی سطح داخلی جسم و قعر معده قرار گرفته اند که ۸۰ درصد قسمت ابتدایی معده را تشکیل می دهند. غدد پیلوری در بخش آنتر معده یعنی ۲۰ درصد انتهایی معده قرار گرفته اند.

ترشحات غدد اکسینتیک (غدد معدی)

نمونه یک غده اکسینتیک در شکل ۴-۶۴ نشان داده شده که از سه نوع سلول تشکیل شده است: (۱) سلولهای موکوسی گردنی که به طور عمده موکوس ترشح می کنند، (۲) سلولهای پپتیک peptic (یا سلولهای اصلی) که مقادیر زیادی پپسینوژن ترشح می کنند، و (۳) سلولهای دیواره ای (سلولهای اکسینتیک) که HCl و فاکتور داخلی ترشح می کنند. ترشح اسیدکلریدریک بوسیله سلولهای دیواره ای با دخالت مکانیسمهای ویژه ای به شرح زیر انجام می شود.

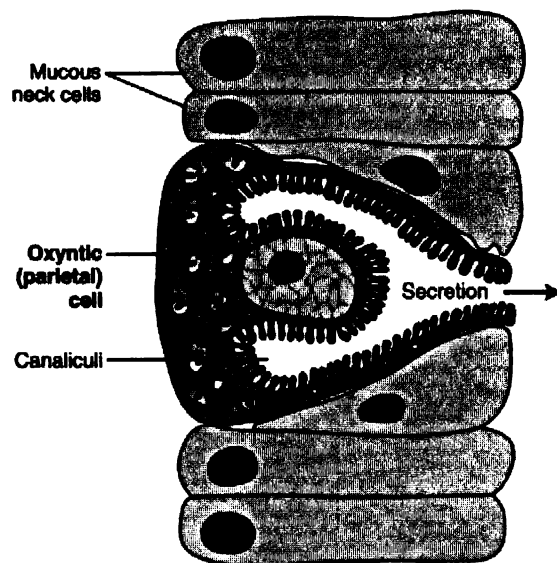
مکانیسم پایه ترشح اسیدکلریدریک - سلولهای دیواره ای در صورت تحریک شدن یک محلول اسیدی محتوی حدود ۱۶۰ میلی مول اسیدکلریدریک در لیتر ترشح می کنند که تقریباً به طور دقیق با مایعات بدن ایزوتونیک است. این محلول حدود ۰/۸ است که نمودار اسیدیته فوق العاده شدید آن است. در این pH، غلظت یون هیدروژن حدود سه میلیون برابر خون شریانی است. غلیظ کردن یونهای هیدروژن تا این مقدار فوق العاده زیاد نیاز به ۱۵۰۰ کالری انرژی برای هر لیتر شیره معدی دارد، در همان زمانی که یونهای هیدروژن ترشح می شوند یونهای بیکربنات به داخل خون انتشار می یابند به طوری که هنگامی که معده اسید ترشح می کند خون وریدی معده pH بالاتری از خون شریانی دارد.

شکل ۵ - ۶۴ ساختار عملی یک سلول دیواره ای (که سلول اکسینتیک نیز نامیده می شود) را به طور شماتیک تصویر کرده و نشان می دهد که محتوی تعداد زیادی کانالیکولهای قطور منشعب شونده داخل سلولی است. اسیدکلریدریک



شکل ۴ - ۶۴ - یک غده اکسینتیک از
تنه معده.

شکل ۵ - ۶۴ - تشریح شماتیک
کانالیکولها در یک سلول دیواره‌ای
(اکسینتیک).



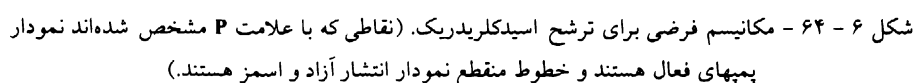
در برآمدگی‌های پرز مانند داخل این کانالیکولها تشکیل می‌شود و سپس از طریق کانالیکولها به انتهای ترشحی سلول هدایت می‌گردد.

نیروی پیشبرنده عمده برای ترشح اسید کلریدریک توسط سلولهای دیواره‌ای پمپ هیدروژن - پتاسیم ($H^+ - K^+$ ATPase) است. مکانیسم شیمیایی تشکیل اسید کلریدریک در شکل ۶-۶۴ نشان داده شده و شامل مراحل زیر است:

۱- آب در داخل سلول جداره‌ای به H^+ و OH^- در سیتوپلاسم سلول تجزیه می‌شود. سپس H^+ به طور فعال به داخل کانالیکول ترشح شده و با یون K^+ معاوضه می‌شود و این روند فعال توسط پمپ هیدروژن - پتاسیم آدنوزین تری فسفاتاز کاتالیز می‌گردد. یونهای پتاسیمی که توسط پمپ سدیم - پتاسیم آدنوزین تری فسفاتاز موجود در طرف قاعده‌ای جانبی (خارج سلولی) به داخل سلول تلمبه می‌شوند تمایل دارند که به داخل دهانه مجرا نشت کنند اما توسط پمپ هیدروژن - پتاسیم مجدداً به داخل سلول برگردانده می‌شوند. پمپ سدیم - پتاسیم آدنوزین تری فسفاتاز یک غلظت پایین سدیم داخل سلولی ایجاد می‌کند که به بازجذب یون سدیم از دهانه کانالیکول کمک می‌کند. به این ترتیب، قسمت اعظم یونهای سدیم و پتاسیم موجود در کانالیکول به داخل سیتوپلاسم سلول بازجذب می‌شود و یونهای هیدروژن جای آنها را در کانالیکول می‌گیرند.

۲- تلمبه شدن H^+ به خارج از سلول توسط پمپ هیدروژن - پتاسیم آدنوزین تری فسفاتاز به OH^- اجازه می‌دهد که در داخل سلول تجمع یافته و با کربن دی‌اکسید که در جریان متابولیسم در سلول تشکیل شده یا از خون وارد سلول شده ترکیب گردد و یون بیکربنات تشکیل دهد. این واکنش توسط آنزیم انیدراز کربنیک کاتالیز می‌شود. سپس بیکربنات در عرض غشای قاعده‌ای جانبی با یونهای کلر معاوضه شده و وارد مایع خارج سلولی می‌گردد. یونهای کلری که وارد سلول می‌شوند از طریق کانالهای کلری به داخل کانالیکول ترشح می‌شوند و یک محلول قوی اسید کلریدریک در کانالیکول به دست می‌دهند. سپس اسید کلریدریک از طریق انتهای باز کانالیکول به داخل مجرای غده ترشح می‌گردد.

۳- به علت یونهای اضافی ترشح شده به داخل کانالیکول آب به روش اسمز به داخل کانالیکول عبور می‌کند. به این ترتیب، ترشح نهایی از کانالیکول محتوی آب، اسید کلریدریک با غلظت حدود ۱۵۰ تا ۱۶۰ میلی‌اکی‌والان در لیتر، کلرور



فاکتورهای اصلی که ترشح معدی را تحریک می‌کنند استیل کولین، گاسترین و هیستامین هستند -
استیل کولین آزاد شده بر اثر تحریک پاراسمپاتیک ترشح پپسینوژن توسط سلولهای پپتیک، اسید کلریدریک توسط سلولهای دیواره‌ای، و موکوس توسط سلولهای موکوزی را تحریک می‌کند. در مقام مقایسه، هم گاسترین و هم هیستامین قویاً ترشح اسید توسط سلولهای جدارهای را تحریک می‌کنند اما اثر اندکی روی سایر سلولها دارند.

هنگامی که پیسنوژن ترشح می‌شود در ابتدا هیچ‌گونه فعالیت هضمی ندارد اما به مجرد این که با اسیدکلریدریک تماس پیدا می‌کند بوژه هنگامی که با پپسین از قبل تشکیل شده به اضافه اسیدکلریدریک تماس پیدا می‌کند فعال شده و پپسین فعال را تشکیل می‌دهد. در این روند، مولکول پیسنوژن با وزن مولکولی حدود ۴۲۵۰۰ به مولکول پپسین با وزن مولکولی حدود ۳۵۰۰۰ تبدیل می‌شود.

پسین در یک محیط بسیار اسیدی (pH مناسب ۱/۸ تا ۳/۵) یک آنزیم پروتئولیتیک فعال است اما در pH بالاتر از ۵ فعالیت پروتئولیتیک ناچیزی داشته و در زمان کوتاهی عملاً به طور کامل غیر فعال می‌شود. اسیدکلریدریک به همان میزان

ترشح پپسین برای هضم پروتئینها در معده ضروری است. این موضوع در فصل ۶۵ شرح داده خواهد شد.

ترشح فاکتور داخلی - ماده فاکتور داخلی که برای جذب ویتامین B_{۱۲} در ایلئون ضروری است همراه با ترشح اسیدکلریدریک بوسیله سلولهای دیواره‌ای ترشح می‌شود. هنگامی که سلولهای مولد اسید معده منهدم شده باشند، که بکرات در گاستریت مزمن به وجود می‌آید، شخص نه فقط دچار آکلریدری (فقدان ترشح اسید معدی) می‌شود بلکه غالباً به علت عدم بلوغ گویچه‌های سرخ در غیاب تحریک مغز استخوان بوسیله ویتامین B_{۱۲} دچار آنمی پرنیسیور نیز می‌شود. این موضوع به تفصیل در فصل ۳۲ شرح داده شده است.

غدد پیلوری - ترشح موکوس و گاسترین

غدد پیلوری از نظر ساختاری نظیر غدد اکسینتیک هستند اما محتوی معدودی سلولهای پپتیک و تقریباً فاقد سلولهای دیواره‌ای بوده بلکه بیشتر محتوی سلولهای موکوسی نظیر سلولهای موکوسی گردنی غدد اکسینتیک هستند. این سلولها مقدار اندکی پپسینوژن که قبلاً شرح داده شده و مقدار بویژه زیادی موکوس رقیق ترشح می‌کنند که به لغزنده ساختن حرکت غذا و نیز به حفاظت دیواره معده در برابر هضم شدن توسط آنزیمهای معدی کمک می‌کند. غدد پیلوری همچنین هورمون گاسترین ترشح می‌کنند که نقش کلیدی را در کنترل ترشح معدی بازی می‌کند که به زودی شرح داده خواهد شد.

سلولهای موکوسی سطحی

سراسر سطح مخاط معده در بین غدد دارای یک لایه پیوسته از یک نوع ویژه از سلولهای موکوسی با نام ساده «سلولهای موکوسی سطحی» است. این سلولها مقادیر زیادی از یک موکوس بسیار غلیظ و چسبنده ترشح می‌کنند که مخاط معده را با لایه‌ای ژله‌ای از موکوس غالباً به ضخامت بیش از یک میلیمتر می‌پوشاند و به این ترتیب یک پوسته محافظ عمده برای معده ایجاد کرده و همچنین به لغزنده ساختن انتقال غذا کمک می‌کند.

ویژگی دیگر این موکوس آن است که قلیایی است. بنابراین، دیواره طبیعی معده که در زیر لایه موکوس قرار می‌گیرد مستقیماً در معرض ترشح بسیار اسیدی و پروتئولیتیک معده قرار نمی‌گیرد. حتی خفیفترین تماس با غذا یا هرگونه تحریک مخاط معده مستقیماً سلولهای موکوسی سطحی را تحریک و وادار به ترشح مقدار اضافی فراوانی از این موکوس غلیظ قلیایی چسبنده می‌کند.

تحریک ترشح اسید معدی

سلولهای دیواره‌ای تنها سلولهایی هستند که اسیدکلریدریک ترشح می‌کنند - سلولهای دیواره‌ای که در عمق غدد معدی تنه اصلی معده واقع شده‌اند تنها سلولهایی هستند که اسیدکلریدریک ترشح می‌کنند. همان طور که قبلاً در این فصل ملاحظه شد، اسیدیته مایع ترشح شده توسط این سلولها می‌تواند بسیار بالا بوده و به یک pH به پایینی ۰/۸ برسد. اما باید دانست که ترشح این اسید تحت کنترل مداوم هم سیگنالهای آندوکرینی و هم سیگنالهای عصبی قرار دارد. علاوه بر آن، سلولهای دیواره‌ای در ارتباط بسیار نزدیک با نوع دیگری از سلول موسوم به سلول شبه آنتروکرومافین عمل می‌کنند که عمل اصلی آن ترشح هیستامین است.

سلولهای شبه آنتروکرومافین در مجاورت فرورفتگیهای عمیق غدد اکسینتیک قرار دارند و بنابراین، هیستامین خود را در تماس مستقیم با خود سلولهای دیواره‌ای غدد آزاد می‌کنند. سرعت تشکیل و ترشح اسیدکلریدریک توسط سلولهای دیواره‌ای به طور مستقیم با مقدار هیستامین ترشح شده توسط سلولهای شبه آنتروکرومافین ارتباط دارد. سلولهای شبه آنتروکرومافین به نوبه خود توسط ماده هورمونی گاسترین تحریک شده و هیستامین ترشح می‌کنند. گاسترین به طور تقریباً

کامل در بخش آنترال مخاط معده در پاسخ به وجود پروتئینها در غذاها تشکیل می‌گردد. سلولهای شبه آنتروکرومافین می‌توانند همچنین توسط مواد هورمونی که توسط سیستم عصبی آنتریک دیواره معده ترشح می‌شوند تحریک گردند. اجازه بدهید ابتدا مکانیسم گاسترین برای کنترل سلولهای شبه آنتروکرومافین و سپس کنترل بعدی آنها روی ترشح اسیدکلریدریک از سلولهای دیواره‌ای را شرح دهیم.

تحریک ترشح اسید توسط گاسترین - گاسترین خود یک هورمون ترشح شده توسط سلولهای گاسترینی است که سلولهای G نیز نامیده می‌شوند. این سلولها در غدد پیلوری در انتهای پایین معده واقع شده‌اند. گاسترین یک پلی‌پپتید درشت است که به دو نوع ترشح می‌شود، یک نوع بزرگ موسوم به G-34 که محتوی ۳۴ اسیدآمینو است و یک نوع کوچکتر موسوم به G-17 که محتوی ۱۷ اسیدآمینو است. اگرچه هر دو نوع مهم هستند اما نوع کوچکتر فراوانتر است. هنگامی که گوشتها یا سایر غذاهای محتوی پروتئین به انتهای آنترال معده می‌رسند بعضی از پروتئینهای این غذاها یک اثر تحریکی ویژه روی سلولهای گاسترینی غدد پیلوری دارند و موجب آزاد شدن گاسترین به داخل خون می‌شوند تا به سلولهای شبه آنتروکرومافین در معده حمل شوند. مخلوط شدن شدید شیرهای معده گاسترین را به سرعت به سلولهای شبه آنتروکرومافین در جسم معده انتقال می‌دهد و موجب آزاد شدن هیستامین مستقیماً به داخل غدد اکسینتیک عمقی می‌گردد. سپس هیستامین به سرعت وارد عمل می‌شود تا ترشح اسید کلریدریک معدی را تحریک کند.

تنظیم ترشح پپسینوژن

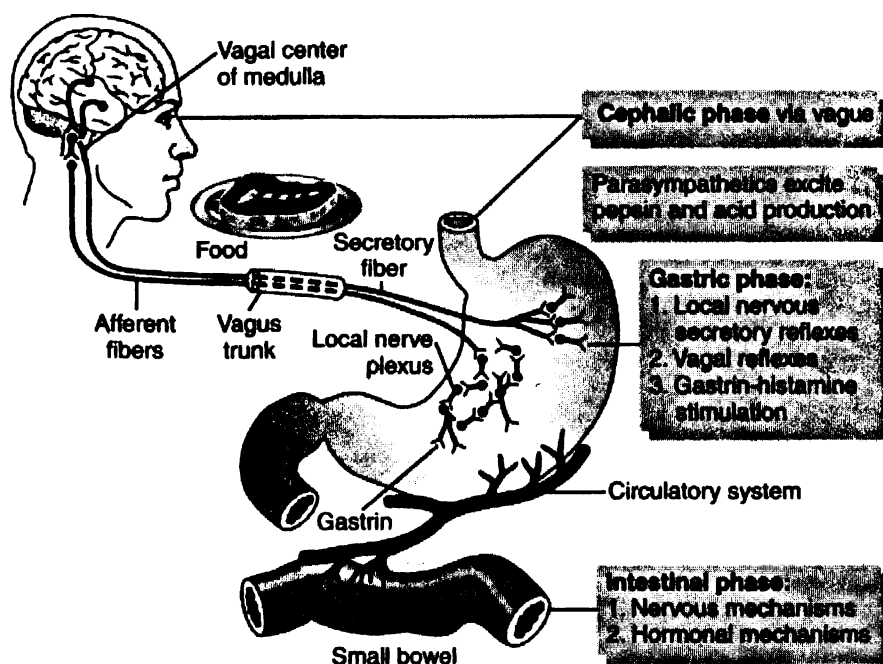
تنظیم ترشح پپسینوژن توسط سلولهای پپتیک واقع در غدد اکسینتیک در پاسخ به دو نوع سیگنال به وجود می‌آید: (۱) تحریک سلولهای پپتیک توسط استیل‌کولین آزاد شده از اعصاب واگ یا سایر اعصاب شبکه عصبی آنتریک معدی و (۲) تحریک ترشح سلولهای پپتیک در پاسخ به اسید معده. اسید احتمالاً سلولهای پپتیک را مستقیماً تحریک نمی‌کند بلکه موجب بروز رفلکسهای آنتریک می‌شود و به این ترتیب سیگنالهای عصبی اولیه را که به سلولهای پپتیک می‌روند تقویت می‌کند. بنابراین، میزان ترشح پپسینوژن یعنی پیشاهنگ آنزیم پپسین که موجب هضم پروتئینها می‌شود قویاً تحت تأثیر مقدار اسید در معده قرار دارد. در افرادی که قدرت ترشح مقادیر طبیعی اسید را از دست داده‌اند ترشح پپسینوژن بسیار اندک است با وجود این که سلولهای پپتیک ممکن است در غیر این صورت طبیعی باشند.

مراحل ترشح معدی

گفته می‌شود که ترشح معدی (همان طور که در شکل ۷-۶۴ نشان داده شده) در سه مرحله به وجود می‌آید: یک مرحله سری، یک مرحله معدی و یک مرحله روده‌ای.

مرحله سری - مرحله سری cephalic ترشح معدی حتی قبل از ورود غذا به معده بویژه در جریان خوردن آن به وجود می‌آید و ناشی از منظره، بو، فکر یا مزه غذا است و هرچه اشتها بیشتر باشد، تحریک نیز شدیدتر است. سیگنالهای نوروزنیک که موجب مرحله سری ترشح معدی می‌شوند از قشر مغز یا از مراکز اشتها می‌گذراند یا هیپوتالاموس شروع می‌شوند. این سیگنالها از طریق هسته‌های حرکتی پشتی اعصاب واگ و سپس از آنجا از طریق اعصاب واگ به معده هدایت می‌گردند. این مرحله از ترشح به طور طبیعی مسؤول حدود ۳۰ درصد مقدار ترشح معدی است که با خوردن یک وعده غذا همراه است.

مرحله معدی - همین که غذا وارد معده شد (۱) رفلکسهای بلند واگی - واگی، (۲) رفلکسهای آنتریک موضعی و (۳) مکانیسم گاسترین را تحریک می‌کند که تمام آنها به نوبه خود موجب ترشح شیره معدی در جریان چندین ساعتی که غذا در معده باقی می‌ماند می‌شوند. مرحله معدی ترشح شیره معدی مسؤول حدود ۶۰ درصد مقدار کل ترشح معدی است که با



شکل ۷ - ۶۴ - مراحل ترشح معدی و تنظیم آنها.

خوردن یک وعده غذا همراه است و بنابراین مسئول قسمت اعظم ترشح کل روزانه شیره معدی یعنی حدود ۱۵۰۰ میلی لیتر است.

مرحله روده‌ای - وجود غذا در بخش فوقانی روده باریک و بویژه در دوازدهه در وادار کردن معده به ترشح مقادیر کمی شیره معدی ادامه می‌دهد احتمالاً قسمتی به این علت که مقدار کمی گاسترین از مخاط دوازدهه آزاد می‌شود. این مرحله مسئول حدود ۱۰ درصد ترشح اسید در پاسخ به یک وعده غذا است.

مهار ترشح معدی بوسیله عوامل روده‌ای بعد از معده

اگرچه کیموس روده‌ای ترشح معدی را به طور مختصر در ابتدای مرحله روده‌ای ترشح معدی تحریک می‌کند اما غالباً برخلاف انتظار ترشح معدی را در جریان مرحله معدی مهار می‌کند. این امر لاقط ناشی از دو اثر است:

۱- وجود غذا در روده باریک موجب بروز یک رفلکس آنتروگاستریک معکوس می‌شود که از طریق شبکه عصبی آنتریک و نیز از طریق اعصاب سمپاتیک و واگ خارجی انتقال یافته و ترشح معدی را مهار می‌کند. این رفلکس می‌تواند در نتیجه اتساع روده باریک، وجود اسید در قسمت فوقانی روده باریک، وجود فرآورده‌های تجزیه پروتئینها یا تحریک مخاط به وجود آید. این رفلکس بخشی از مکانیسم مرکب شرح داده شده در فصل ۶۳ برای آهسته کردن تخلیه معده در هنگام پر بودن روده‌ها است.

۲- وجود اسید، چربی، فرآورده‌های تجزیه پروتئینها، مایعات هیپراسموتیک یا هیپواسموتیک، یا هر نوع عامل تحریک کننده در بخش فوقانی روده باریک موجب آزاد شدن چندین هورمون روده‌ای می‌شود. یکی از این هورمونها سکرتین است که بویژه برای کنترل ترشح لوزالمعده اهمیت دارد. اما باید دانست که سکرتین با ترشح معده مخالفت می‌کند. سه هورمون دیگر یعنی پپتید مهاری معده (پپتید انسولینوتروپیک وابسته به گلوکز)، پلی‌پپتید روده‌ای مؤثر بر عروق VIP و سوماتوستاتین اثرات خفیف تا متوسطی از نظر مهار ترشح معدی دارند.

هدف عملی عوامل روده‌ای که ترشح معدی را مهار می‌کنند ظاهراً آهسته کردن آزاد شدن کیموس از معده به روده در هنگامی است که روده باریک قبلاً از غذا پر شده است یا فعالیت بیش از حد دارد. در واقع، رفلکسهای مهاری آنتروگاستریک به اضافه این هورمونهای مهاری در همان زمانی که ترشح معدی را کاهش می‌دهند همان طور که در فصل ۶۳ شرح داده شده حرکات معده را نیز معمولاً کاهش می‌دهند.

ترشح معدی در جریان مرحله بین هضمی - معده چند میلی‌لیتر شیره معدی در هر ساعت در جریان مرحله بین هضمی یا مرحله بین صرف غذا یعنی در هنگامی که هیچ‌گونه عمل هضمی در هیچ جایی از لوله گوارش انجام نمی‌شود یا عمل هضمی اندکی انجام می‌شود ترشح می‌کند. ترشحاتی که واقعاً به وجود می‌آید معمولاً به طور تقریباً کامل از نوع غیر اکسینتیک است که به طور عمده از موکوس تشکیل شده و محتوی پپسین اندکی بوده و تقریباً فاقد اسید است.

متأسفانه، محرکهای هیجانی قوی بکرات در جریان مرحله بین هضمی ترشح شیره معدی بسیار پپتیک و بسیار اسیدی را به ۵۰ میلی‌لیتر در ساعت یا بیشتر افزایش می‌دهند درست به همان روشی که مرحله سری ترشح معدی ترشح را در شروع صرف یک وعده غذا تحریک می‌کند. معتقدند که این افزایش ترشح در پاسخ به محرکهای هیجانی همان‌طور که در فصل ۶۶ شرح داده خواهد شد یکی از عوامل ایجاد کننده در پیدایش اولسرها پپتیک باشد.

ترکیب شیمیایی گاسترین و سایر هورمونهای معدی - روده‌ای

گاسترین، کولسیستوکینین و سکرتین همگی پلی‌پپتیدهای درشت با وزن مولکولی به ترتیب تقریباً ۲۰۰۰، ۴۲۰۰ و ۳۴۰۰ هستند. پنج اسیدآمینۀ آخر زنجیر مولکولی کولسیستوکینین و گاسترین نظیر یکدیگر هستند. فعالیت گاسترین مربوط به چهار اسیدآمینۀ آخر آن و فعالیت کولسیستوکینین مربوط به هشت اسیدآمینۀ آخر آن است. کلیۀ اسیدهای آمینۀ در مولکول سکرتین ضروری هستند.

یک گاسترین صناعی متشکل از چهار اسیدآمینۀ انتهایی گاسترین طبیعی به اضافه اسیدآمینۀ آلانین دارای همان خواص فیزیولوژیک گاسترین طبیعی است. این فرآورده‌های صناعی پنتاگاسترین نامیده شده است.

ترشح لوزالمعدی

لوزالمعده یا پانکراس که به طور موازی با معده و در زیر آن قرار گرفته یک غده مرکب با ساختار داخلی مشابه با غدد بزاقی است که در شکل ۲-۶۴ نشان داده شده است. آنزیمهای گوارشی لوزالمعده توسط آسینوسهای لوزالمعده، و مقادیر زیادی محلول بیکربنات توسط مجاری کوچک و بزرگ منشعب از آسینوسها ترشح می‌شوند. آن‌گاه این فرآورده مرکب از آنزیمها و بیکربنات سدیم از طریق یک مجرای لوزالمعدی دراز جریان می‌یابد که معمولاً بلافاصله قبل از تخلیه شدن به داخل دوازدهه از طریق آمپول واتر که توسط اسفنکتر اودی احاطه شده، به مجرای کبدی ملحق می‌شود.

شیره لوزالمعده فراوانتر از همه در پاسخ به وجود کیموس در قسمتهای فوقانی روده باریک ترشح می‌شود و مشخصات شیره لوزالمعده تا حدودی توسط انواع غذای موجود در کیموس تعیین می‌گردد. (پانکراس همچنین انسولین ترشح می‌کند، اما انسولین توسط همان بافت لوزالمعدی که شیره لوزالمعده روده‌ای را ترشح می‌کند ترشح نمی‌شود بلکه

انسولین توسط جزایر لانگرهانس که به صورت قطعات جزیره‌ای در سراسر لوزالمعده وجود دارند به داخل خون - نه به داخل روده - ترشح می‌شود. این جزایر به تفصیل در فصل ۷۸ شرح داده خواهند شد.

آنزیمهای گوارشی لوزالمعده

شیره لوزالمعده محتوی آنزیمهای متعدد برای هضم سه نوع مواد غذایی اصلی یعنی پروتئینها، کربوهیدراتها و چربیها است. شیره لوزالمعده همچنین محتوی مقادیر زیادی یون بیکربنات است که نقش مهمی در خنثی کردن کیموس اسیدی که از معده به داخل دوازدهه تخلیه می‌شود بازی می‌کند.

مهمترین آنزیمهای لوزالمعدی برای هضم پروتئینها عبارتند از: تریپسین، کیموتریپسین و کربوکسی پلی‌پپتیداز. روی هم رفته فراوانترین آنزیم در میان این آنزیمها تریپسین است.

تریپسین و کیموتریپسین پروتئینهای کامل و نیز پروتئینهای نیمه هضم شده را به پپتیدهایی با اندازه‌های متفاوت تجزیه می‌کنند اما موجب آزاد شدن اسیدهای آمینه انفرادی نمی‌شوند. اما کربوکسی پلی‌پپتیداز بعضی از پپتیدها را به اسیدهای آمینه انفرادی تجزیه می‌کند و به این ترتیب هضم بعضی از پروتئینها را در تمامی مسیر تا مرحله اسیدهای آمینه تکمیل می‌کند.

آنزیم لوزالمعده برای هضم کربوهیدراتها آمیلاز لوزالمعدی است که نشاسته‌ها، گلیکوژن و بیشتر کربوهیدراتهای دیگر (به استثنای سلولز) را هیدرولیز کرده و دی‌ساکاریدها و معدودی تری‌ساکارید تشکیل می‌دهد.

آنزیمهای عمده برای هضم چربیها عبارتند از: (۱) لیپاز لوزالمعدی که قادر به هیدرولیز چربیهای خنثی به اسیدهای چربی و مونوگلیسریدها است، (۲) کلسترول استراز که موجب هیدرولیز استرهای کلسترول می‌شود و (۳) فسفولیپاز که اسیدهای چربی را از فسفولیپیدها جدا می‌کند.

هنگامی که آنزیمهای پروتئولیتیک نخست در سلولهای لوزالمعده ساخته می‌شوند به شکل غیرفعال تریپسینوژن، کیموتریپسینوژن و پروکربوکسی پلی‌پپتیداز هستند که همگی از نظر فعالیت آنزیمی غیرفعال هستند. این آنزیمها فقط بعد از این که به درون روده ترشح می‌گردند فعال می‌شوند. تریپسینوژن بوسیله آنزیمی موسوم به آنتروکیناز فعال می‌شود که هنگامی که کیموس با مخاط روده تماس پیدا می‌کند توسط مخاط روده ترشح می‌گردد. تریپسینوژن همچنین می‌تواند به روش اوتوکاتالیز بوسیله تریپسینی که قبلاً از تریپسینوژن تشکیل شده فعال شود. کیموتریپسینوژن توسط تریپسین فعال شده و کیموتریپسین تشکیل می‌دهد و پروکربوکسی پلی‌پپتیداز به روش مشابهی فعال می‌گردد.

ترشح مهارکننده تریپسین از هضم خود لوزالمعده جلوگیری می‌کند - موضوع مهم آن است که آنزیمهای پروتئولیتیک شیره لوزالمعده تا زمانی که به داخل روده ترشح نشده باشند فعال نگردند زیرا در غیر این صورت تریپسین و سایر آنزیمها خود لوزالمعده را هضم خواهند کرد. خوشبختانه، همان سلولهایی که آنزیمهای پروتئولیتیک را به داخل آسینوسهای لوزالمعده ترشح می‌کنند همزمان با آنها ماده دیگری موسوم به مهارکننده تریپسین *trypsin inhibitor* را ترشح می‌کنند. این ماده در سیتوپلاسم سلولهای غده‌ای تشکیل شده و از فعال شدن تریپسین هم در داخل سلولهای ترشحی و هم در آسینوسها و مجاری لوزالمعده جلوگیری می‌کند. چون تریپسین است که سایر آنزیمهای پروتئولیتیک لوزالمعده را فعال می‌کند لذا مهارکننده تریپسین از فعال شدن بعدی سایر آنزیمها نیز جلوگیری می‌کند.

هنگامی که لوزالمعده دچار آسیب شدید می‌شود یا هنگامی که یک مجرای آن مسدود می‌گردد، مقدار زیادی ترشح لوزالمعده گاهی در نواحی آسیب دیده لوزالمعده تجمع می‌یابد. در این شرایط اثر ماده مهارکننده تریپسین تحت الشعاع قرار می‌گیرد و لذا ترشحات لوزالمعده به سرعت فعال شده و می‌توانند عملاً تمامی لوزالمعده را در ظرف چند ساعت هضم کنند و حالتی موسوم به التهاب حاد لوزالمعده یا پانکراتیت حاد را به وجود می‌آورند. این حالت غالباً به علت شوک گردش خونی

همراه با آن کشنده است و حتی اگر کشنده هم نباشد معمولاً منجر به نارسایی لوزالمعده در سراسر عمر شخص می‌گردد.

ترشح یونهای بیکرنات

اگرچه آنزیمهای شیره لوزالمعده به طور کامل بوسیله آسینوسهای غدد لوزالمعده ترشح می‌شوند دو ماده مهم دیگر شیره لوزالمعده یعنی آب و بیکرنات به طور عمده توسط سلولهای اپیتلیال مجاری کوچک و بزرگ منشعب از آسینوسها ترشح می‌گردند. هنگامی که لوزالمعده چنان تحریک می‌شود که مقادیر فراوانی شیره لوزالمعده ترشح کند غلظت یونهای بیکرنات می‌تواند تا ۱۴۵ میلی‌اکی‌والان در لیتر یعنی تقریباً پنج برابر غلظت یون بیکرنات در پلاسما بالا رود. این عمل مقدار زیادی قلیایی در شیره لوزالمعده تولید می‌کند که عملش خنثی کردن اسید کلریدریک تخلیه شده از معده به دوازدهه است.

مراحل پایه در مکانیسم سلولی برای ترشح محلول بیکرنات سدیم به داخل مجاری کوچک و بزرگ لوزالمعده در شکل ۸-۶۴ تصویر شده است. این مراحل عبارتند از:

- ۱- کربن دی‌اکسید از خون به داخل سلول انتشار می‌یابد و تحت تأثیر آنزیم انیدرازکربنیک با آب ترکیب شده و اسیدکربنیک تشکیل می‌دهد. اسیدکربنیک به نوبه خود به یون بیکرنات و یون هیدروژن تجزیه می‌شود. سپس یونهای بیکرنات به طور فعال همراه با یونهای سدیم از طریق لبه داخل مجرای سلول به داخل مجرا انتقال داده می‌شوند.
- ۲- یون هیدروژن تشکیل شده از تجزیه اسیدکربنیک در داخل سلول از طریق لبه خونی سلول توسط یک روند انتقال فعال ثانویه با یون سدیم معاوضه می‌شود. این عمل تأمین کننده یونهای سدیم است که از طریق لبه داخل مجرای سلول به داخل مجرای لوزالمعده انتشار می‌یابند تا خنثی کردن الکتریکی بیکرنات ترشح شده را تأمین کنند.
- ۳- حرکت یونهای سدیم و بیکرنات از خون به داخل دهانه مجرای یک گرادیان اسمزی ایجاد می‌کند که موجب اسمز آب به داخل مجرای لوزالمعده نیز می‌شود و به این ترتیب یک محلول بیکرنات تقریباً به طور کامل ایزوسموتیک را تشکیل می‌دهد.

تنظیم ترشح لوزالمعده

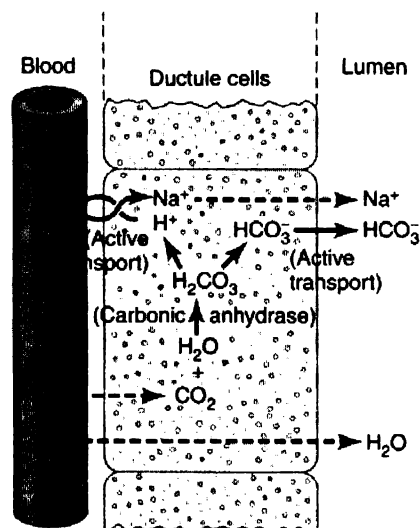
محركهای پایه که موجب ترشح لوزالمعده می‌شوند

سه محرک پایه در ایجاد ترشح لوزالمعده اهمیت دارند:

- ۱- استیل‌کولین، که از انتهای عصبی پاراسمپاتیکی واگ و نیز از سایر اعصاب کولینرژیک در سیستم عصبی آنتریک آزاد می‌شود.
- ۲- کولیسیتوکینین CCK، که توسط مخاط دوازدهه و قسمت بالای ژژونوم در هنگام ورود غذا به روده باریک ترشح می‌شود.
- ۳- سکرین، که توسط همان مخاط دوازدهه و ژژونوم در هنگامی ترشح می‌شود که غذای بسیار اسیدی وارد روده باریک می‌گردد.

نخستین دو محرک بالا یعنی استیل‌کولین و کولیسیتوکینین سلولهای آسینی لوزالمعده را بسیار بیشتر از سلولهای مجرای تحریک می‌کنند و لذا موجب تولید مقادیر زیاد آنزیمهای گوارشی لوزالمعده اما مقادیر نسبتاً کمی از مایع برای همراهی با آنزیمها می‌شوند. بدون وجود مایع، بیشتر آنزیمها به طور موقتی به حالت ذخیره در آسینی و مجاری باقی می‌مانند تا این که ترشح مایع بیشتری ایجاد شود تا آنها را همراه خود به داخل دوازدهه شستشو دهد. سکرین، برخلاف دو محرک پایه دیگر، به طور عمده ترشح مقادیر زیاد محلول بیکرنات سدیم توسط اپیتلیوم مجاری لوزالمعده را تحریک می‌کند.

شکل ۸ - ۶۴ - ترشح محلول
ایزواسموتیک بیکربنات سدیم
بوسیله مجاری کوچک و بزرگ
لوزالمعده.



اثرات ضرب شونده محرکهای مختلف - هنگامی که تمام محرکهای مختلف ترشح لوزالمعده در آن واحد عمل می کنند ترشح بسیار بیشتر از مجموع ترشح ایجاد شده توسط هر یک از آنها به طور جداگانه است. بنابراین، گفته می شود که محرکهای مختلف در یکدیگر ضرب می شوند یا یکدیگر را تقویت می کنند. به این ترتیب، ترشح لوزالمعده به طور طبیعی از مجموع اثرات محرکهای پایه متعدد ناشی می شود نه از یک محرک به تنهایی.

مراحل ترشح لوزالمعده

ترشح لوزالمعده همانند ترشح معدی در سه مرحله انجام می شود: مرحله سری، مرحله معدی و مرحله روده ای. مشخصات هر مرحله به قرار زیر است.

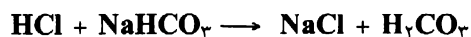
مراحل سری و معدی - در جریان مرحله سری ترشح لوزالمعده، همان سیگنالهای عصبی که موجب ترشح در معده می شوند موجب آزاد شدن استیل کولین توسط انتهایهای عصبی واگ در لوزالمعده نیز می شوند. این امر موجب ترشح مقادیر متوسط آنزیمها به داخل آسینوسها و مجاری لوزالمعده می شود و مسؤول حدود ۲۰ درصد ترشح کل آنزیمهای لوزالمعده بعد از صرف یک وعده غذا است. به علت این که فقط مقادیر اندکی از آب و الکترولیتها همراه با آنزیمها ترشح می شوند مقدار اندکی از ترشح به خارج از مجاری لوزالمعده و به داخل روده جریان می یابد.

در جریان مرحله معدی، تحریک عصبی ترشح آنزیمی ادامه می یابد و مسؤول ۵ تا ۱۰ درصد دیگر آنزیمهای ترشح شده بعد از صرف یک وعده غذا است. به علت ادامه فقدان مقادیر قابل ملاحظه ترشح مایع، کماکان فقط مقادیر اندکی به دوازده می رسند.

مرحله روده ای - بعد از آن که کیموس وارد روده باریک شد، ترشح لوزالمعده به طور عمده در پاسخ به سکرترین بسیار فراوان می شود.

سکرترین ترشح مقادیر فراوان بیکربنات را تحریک می کند که کیموس اسیدی معده را خنثی می کند - سکرترین یک پلی پپتید محتوی ۲۷ اسید آمینه (با وزن مولکولی حدود ۳۴۰۰) است که به شکل پروسکرترین غیرفعال در سلولهای موسوم به سلولهای S در مخاط دوازدهه و ژوژنوم وجود دارد. هنگامی که کیموس با pH کمتر از ۴/۵ تا ۵/۰ از

معده وارد دوازده می شود موجب آزاد شدن و فعال شدن سکرترین می گردد که به دنبال آن جذب خون می شود. تنها جزء واقعاً پرقدرت کیموس که موجب آزاد شدن سکرترین می شود اسیدکلریدریک موجود در ترشحات معده است. سکرترین سبب می شود که لوزالمعده مقادیر زیادی مایع محتوی غلظت زیاد یون بیکربنات (تا ۱۴۵ میلی اکی والان در لیتر) اما غلظت اندکی از یون کلر ترشح می کند. مکانیسم سکرترین به دو دلیل اهمیت ویژه ای دارد: اولاً، هرگاه pH محتویات دوازده از ۴/۵ تا ۵/۰ کمتر می شود سکرترین شروع به آزاد شدن از مخاط روده می کند و به تدریج که pH به ۳/۰ سقوط می کند ترشح آن به مقدار بسیار زیادی افزایش می یابد. این موضوع بلافاصله سبب ترشح مقادیر زیاد شیرۀ لوزالمعده محتوی مقادیر فراوان بیکربنات سدیم می شود. لذا نتیجه خالص واکنش زیر در محتویات دوازده است:



سپس اسیدکربنیک بلافاصله به کربن دی اکسید و آب تجزیه می شود. کربن دی اکسید جذب خون شده و از طریق ریه ها دفع می شود و به این ترتیب یک محلول کلرورسدیم خنثی در دوازده باقی می گذارد. محتویات اسیدی که از معده به داخل دوازده تخلیه می شوند به این روش خنثی می گردند و فعالیت پپتیک بیشتر شیرۀ معدی بلافاصله متوقف می شود. چون مخاط روده باریک نمی تواند در برابر عمل هضمی شیرۀ اسیدی معدی مقاومت کند لذا عمل بالا یک مکانیسم حفاظتی ضروری در برابر پیدایش اولسره های دوازده است که در فصل ۶۶ شرح داده خواهد شد.

ثانیاً، ترشح یون بیکربنات توسط لوزالمعده pH مناسب برای عمل آنزیمهای لوزالمعده را نیز تأمین می کند که به طور بهینه در محیط خنثی یا کمی قلیایی در یک pH برابر با ۷/۰ تا ۸/۰ عمل می کنند. خوشبختانه، pH ترشح بیکربنات سدیم به طور متوسط ۸/۰ است.

کولسیستوکینین - سهم آن در کنترل ترشح آنزیمهای هضمی توسط لوزالمعده - وجود غذا در قسمت فوقانی روده باریک همچنین موجب آزاد شدن هورمون دومی بنام کولسیستوکینین از گروه متفاوتی از سلولها موسوم به سلولهای I در مخاط دوازده و قسمت بالای ژژنوم می شود که پلی پپتیدی محتوی ۳۳ اسیدآمین است. این آزاد شدن کولسیستوکینین بویژه ناشی از وجود پروتئوزها و پپتونها (که فرآورده های هضم نسبی پروتئینها هستند) و اسیدهای چربی با زنجیر دراز در کیموسی است که از معده می آید.

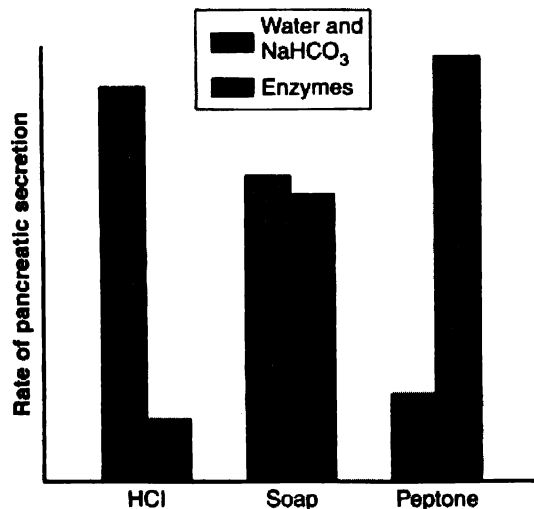
کولسیستوکینین مانند سکرترین از راه خون به لوزالمعده می رسد اما به جای ترشح بیکربنات سدیم به طور عمده موجب ترشح مقادیر زیادی از آنزیمهای هضمی توسط سلولهای آسینی می شود. این اثر نظیر اثر تحریک واگ بوده اما حتی از آن بارزتر است و مسؤول ۷۰ تا ۸۰ درصد ترشح کل آنزیمهای لوزالمعده بعد از صرف یک وعده غذا به شمار می رود.

اختلافات بین اثرات تحریکی سکرترین و کولسیستوکینین در شکل ۹-۶۴ تصویر شده که (۱) ترشح شدید بیکربنات سدیم در پاسخ به وجود اسید در دوازده، ناشی از تحریک توسط سکرترین، (۲) یک اثر دوگانه در پاسخ به وجود یک صابون (یک چربی) و (۳) ترشح شدید آنزیمهای گوارشی هنگام تحریک توسط کولسیستوکینین (هنگامی که پیتونها وارد دوازده می شوند) را نشان می دهد.

شکل ۱۰-۶۴ عوامل مهمتر در تنظیم ترشح لوزالمعده را خلاصه کرده است. مقدار کل ترشح شده در هر روز حدود یک لیتر است.

ترشح صفرا توسط کبد و اعمال درخت صفراوی

یکی از اعمال متعدد کبد ترشح صفرا به طور طبیعی به مقدار بین ۶۰۰ و ۱۲۰۰ میلی لیتر در روز است. صفرا دو



شکل ۹ - ۶۴ - ترشح بیکربنات سدیم، آب، و آنزیمها بوسیله لوزالمعده ناشی از وجود اسید (HCl)، چربی (صابون) یا محلولهای پپتون در دوازدهه.

عمل مهم انجام می دهد:

اولاً، صفرا نقش بسیار مهمی در هضم و جذب چربیها بازی می کند نه به این علت که هرگونه آنزیمی در صفرا وجود دارد که موجب هضم چربیها می شود بلکه به این علت که اسیدهای صفراوی موجود در صفرا دوکار انجام می دهند: (۱) به امولسیونه کردن ذرات بزرگ چربی غذا به ذرات متعدد بسیار ریز کمک می کنند که در این حال می توانند مورد حمله آنزیمهای لیپاز ترشح شده در شیرۀ لوزالمعده قرار گیرند و (۲) به جذب فرآورده های نهایی چربیهای هضم شده از غشای مخاطی روده کمک می کنند.

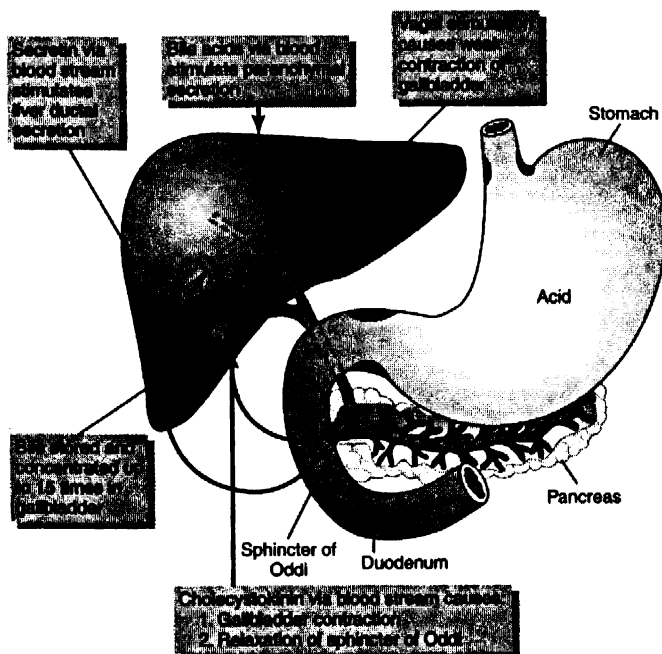
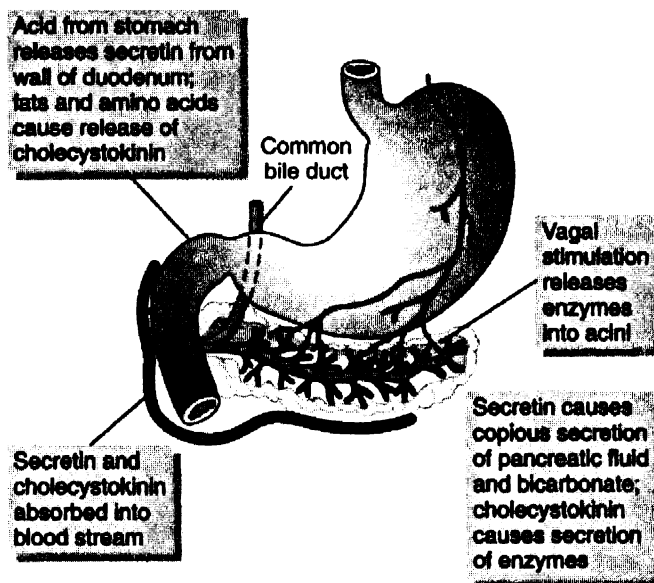
ثانیاً، صفرا به عنوان یک وسیله برای دفع چندین فرآورده زاید مهم از خون عمل می کند. این مواد بویژه شامل بیلروبین یعنی یکی فرآورده نهایی انهدام هموگلوبین و مقادیر مازاد کلسترول هستند.

تشریح فیزیولوژیک ترشح صفرا

صفرا در دو مرحله توسط کبد ترشح می شود: (۱) بخش اول صفرا توسط سلولهای فعال متابولیک اصلی یا هپاتوسیت های کبدی ترشح می شود. این بخش اول صفرا محتوی مقادیر زیادی اسیدهای صفراوی، کلسترول و سایر اجزای آلی است که به داخل کانالیکولهای صفراوی بسیار کوچک که در بین سلولهای کبدی در تیغه های کبدی قرار دارند ترشح می شود. (۲) سپس صفرا در کانالیکولها به سوی تیغه های بین لوبولی جریان می یابد که در آن جا کانالیکولها به داخل مجاری صفراوی انتهایی و سپس به داخل مجاری صفراوی به تدریج بزرگتر شونده تخلیه می شوند و سرانجام به مجاری کبدی و مجرای صفراوی مشترک می رسند. از این مجاری صفرا یا مستقیماً به داخل دوازدهه تخلیه می شود و یا از طریق مجرای سیستیک به داخل کیسه صفرا منحرف می شود که در شکل ۱۱-۶۴ نشان داده شده است.

در جریان عبور صفرا از این مجاری صفراوی، بخش دومی از ترشح به صفرای اولیه اضافه می شود. این ترشح اضافی یک محلول آبکی از یونهای سدیم و بیکربنات است که توسط سلولهای اپیتلیال ترشحي که مجاری کوچک و بزرگ را مفروش می کنند ترشح می شود. این ترشح دوم گاهی مقدار کل صفرا را تا ۱۰۰ درصد دیگر افزایش می دهد. ترشح دوم

شکل ۱۰ - ۶۴ - تنظیم ترشح
لوزالمعده.



شکل ۱۱ - ۶۴ ترشح کبدی و تخلیه کیسه صفرا.

جدول ۲-۶۴- ترکیب صفرا

صفرای کبدی	صفرای کیسه صفرا	
آب	۹۷/۵ گرم در دسی لیتر	۹۲ گرم در دسی لیتر
املاح صفراوی	۱/۱ گرم در دسی لیتر	۶ گرم در دسی لیتر
بیلیروبین	۰/۰۴ گرم در دسی لیتر	۰/۳ گرم در دسی لیتر
کلسترو	۰/۱ گرم در دسی لیتر	۰/۳ تا ۰/۹ گرم در دسی لیتر
اسیدهای چربی	۰/۱۲ گرم در دسی لیتر	۰/۳ تا ۱/۲ گرم در دسی لیتر
لسیتین	۰/۰۴ گرم در دسی لیتر	۰/۳ گرم در دسی لیتر
یون سدیم	۱۴۵ میلی اکی والان در لیتر	۱۳۰ میلی اکی والان در لیتر
یون پتاسیم	۵ میلی اکی والان در لیتر	۱۲ میلی اکی والان در لیتر
یون کلسیم	۵ میلی اکی والان در لیتر	۲۳ میلی اکی والان در لیتر
یون کلر	۱۰۰ میلی اکی والان در لیتر	۲۵ میلی اکی والان در لیتر
یون بیکربنات	۲۸ میلی اکی والان در لیتر	۱۰ میلی اکی والان در لیتر

توسط سکرترین تحریک می شود که موجب آزاد شدن مقادیر افزایش یافته یونهای بیکربنات می گردد تا مکمل یونهای بیکربنات در ترشح لوزالمعده برای خنثی کردن اسیدی باشد که از معده به داخل دوازده تخلیه می شود.

ذخیره و تغلیظ صفرا در کیسه صفرا - صفرا به طور مداوم بوسیله سلولهای کبدی ترشح می شود اما قسمت اعظم آن به طور طبیعی تا زمانی که در دوازده مورد نیاز باشد در کیسه صفرا ذخیره می گردد. حداکثر حجم کیسه صفرا فقط ۳۰ تا ۶۰ میلی لیتر است. با این وجود، صفرای ترشح شده به مدت ۱۲ ساعت (معمولاً حدود ۴۵۰ میلی لیتر) می تواند در کیسه صفرا ذخیره شود زیرا آب، سدیم، کلر و بیشتر الکترولیت های کوچک دیگر به طور مداوم توسط مخاط کیسه صفرا جذب می شوند و اجزای باقیمانده صفرا شامل املاح صفراوی، کلسترو، لسیتین و بیلیروبین را تغلیظ می کنند.

قسمت اعظم این جذب کیسه صفرا ناشی از انتقال فعال سدیم از طریق اپیتلیوم کیسه صفرا است و به دنبال آن جذب ثانویه یونهای کلر، آب و قسمت اعظم سایر اجزای بسیار انتشارپذیر پیش می آید. صفرا به طور طبیعی تا حدود ۵ برابر از این راه تغلیظ می شود اما می تواند حداکثر تا ۲۰ برابر تغلیظ گردد.

ترکیب صفرا - جدول ۲-۶۴ ترکیب صفرا را هنگامی که ابتدا توسط کبد ترشح می شود و سپس بعد از آن که در کیسه صفرا تغلیظ می گردد به دست می دهد. این جدول نشان می دهد که فراوانترین ماده مترشحه در صفرا، املاح صفراوی است که حدود نیمی از کل مواد محلول صفرا را تشکیل می دهند. اما بیلیروبین، کلسترو، لسیتین، و الکترولیت های معمولی پلاسما نیز با غلظت های زیاد ترشح یا دفع می شوند.

در جریان روند تغلیظ در کیسه صفرا، آب و قسمت زیادی از الکترولیت ها (به استثنای یونهای کلسیم) بوسیله مخاط کیسه صفرا بازجذب می شوند اما عملاً تمام اجزای دیگر صفرا بویژه املاح صفراوی و مواد لیپیدی چون کلسترو و لسیتین بازجذب نمی شوند و بنابراین در صفرای موجود در کیسه صفرا فوق العاده تغلیظ می شوند.

تخلیه کیسه صفرا - نقش تحریک کننده کولیسیتوکینین - هنگامی که غذا شروع به هضم شدن در قسمت بالای لوله گوارش می کند کیسه صفرا نیز بویژه هنگامی که غذاهای چرب حدود ۳۰ دقیقه بعد از صرف یک وعده غذا به دوازده می رسند شروع به تخلیه می کند. علت تخلیه کیسه صفرا انقباضات ریتمیک دیواره کیسه صفرا است اما تخلیه مؤثر

همچنین نیاز به شل شدن همزمان اسفنکتر اودی Oddi دارد که از محل خروج مجرای مشترک صفراوی به داخل دوازدهه حفاظت می‌کند.

پرفردت‌ترین محرک برای ایجاد انقباضات کیسه صفرا هورمون کولیسیتوکینین است. این ماده همان کولیسیتوکینینی است موجب افزایش ترشح آنزیمهای گوارشی توسط سلولهای آسینی لوزالمعده می‌شود. محرک برای آزاد شدن کولیسیتوکینین از مخاط دوازدهه به داخل خون به طور عمده خود غذاهای چربی‌داری است که وارد دوازدهه می‌شوند.

علاوه بر کولیسیتوکینین، کیسه صفرا با قدرت کمتری توسط فیبرهای عصبی ترشح‌کننده استیل‌کولین هم از اعصاب واگ و هم از سیستم عصبی آنتریک روده تحریک می‌شود. اینها همان اعصابی هستند که موجب پیشبرد حرکت و ترشح در سایر قسمتهای بخش فوقانی لوله گوارش می‌شوند.

به طور خلاصه، کیسه صفرا ذخیره صفراوی غلیظ خود را به طور عمده در پاسخ به محرک کولیسیتوکینین که خود توسط غذاهای چربی‌دار بروز می‌کند به داخل دوازدهه تخلیه می‌کند. هنگامی که چربی در غذا وجود نداشته باشد کیسه صفرا به مقدار ناچیزی تخلیه می‌شود اما هنگامی که مقدار قابل ملاحظه‌ای چربی در غذا وجود داشته باشد کیسه صفرا به طور طبیعی در ظرف حدود یک ساعت به طور کامل تخلیه می‌شود. شکل ۱۱-۶۴ ترشح صفرا، ذخیره آن در کیسه صفرا و آزاد شدن نهایی آن از کیسه صفرا به داخل روده را خلاصه کرده است.

عمل املاح صفراوی در هضم و جذب چربیها

سلولهای کبدی روزانه حدود ۶ گرم املاح صفراوی سنتز می‌کنند. ماده پیش‌ساز املاح صفراوی کلسترول است که یا توسط رژیم غذایی تأمین می‌شود و یا در سلولهای کبدی در جریان متابولیسم چربی سنتز می‌شود. کلسترول ابتدا به مقادیر تقریباً مساوی به اسیدکولیک یا اسیدکنودزکسی‌کولیک chenodeoxycholic تبدیل می‌گردد. این اسیدها به نوبه خود به طور عمده با گلیسین و تا حدود کمتری با تورین ترکیب می‌شوند و اسیدهای صفراوی مزدوج شده نوع گلیکو - و تورو - را تشکیل می‌دهند. سپس املاح این اسیدها، به طور عمده املاح سدیمی، در صفرا ترشح می‌شوند.

املاح صفراوی دو عمل مهم در روده دارند:

اولاً، دارای یک عمل کاهش دهنده کشش سطحی نظیر مواد پاک‌کننده روی ذرات چربی در غذا هستند که کشش سطحی این ذرات را کاهش داده و اجازه می‌دهد تا حرکات روده گلوله‌های چربی را به ذرات ریزی تبدیل کنند. این عمل موسوم به عمل امولسیون‌کننده یا عمل درجنتی املاح صفراوی است.

ثانیاً، و حتی مهمتر از عمل امولسیون‌کننده، املاح صفراوی به جذب (۱) اسیدهای چربی، (۲) مونوگلیسریدها، (۳) کلسترول و (۴) سایر لیپیدها از روده کمک می‌کنند. املاح صفراوی این عمل را با تشکیل کمپلکسهای فیزیکی کوچکی با این لیپیدها به انجام می‌رسانند. این کمپلکسها میسل micelle نامیده می‌شوند و به علت بارهای الکتریکی املاح صفراوی فوق‌العاده در کیموس محلول هستند. لیپیدها به این شکل به مخاط حمل شده و سپس در آن جا جذب می‌گردند. این مکانیسم به تفصیل در فصل ۶۵ شرح داده شده است. بدون وجود املاح صفراوی در روده، تا ۴۰ درصد لیپیدهای خورده شده از راه مدفوع دفع می‌شوند و شخص به علت دفع این مواد غذایی غالباً دچار یک کمبود متابولیکی می‌شود.

گردش روده‌ای - کبدی املاح صفراوی - حدود ۹۴ درصد املاح صفراوی بوسیله مخاط روده باریک، حدود نصف این مقدار توسط انتشار از مخاط در قسمتهای ابتدایی روده باریک و باقیمانده با یک روند انتقال فعال از مخاط در قسمت انتهایی ایلئون بازجذب می‌شود. این املاح سپس وارد خون ورید باب شده و به کبد می‌روند. املاح صفراوی پس از رسیدن به کبد تقریباً به طور کامل در بار اول عبور از کبد از سینوزوئیدهای وریدی، جذب سلولهای کبدی شده و سپس

مجدداً به داخل صفرا ترشح می‌گردند.

از این راه، حدود ۹۴ درصد کلیهٔ املاح صفراوی مجدداً در صفرا گردش می‌کنند. این املاح قبل از آن که از راه مدفوع دفع شوند به طور متوسط حدود ۱۷ بار تمام این مدار را دور می‌زنند. مقدار کمی از املاح صفراوی که از راه مدفوع دفع می‌شود توسط املاح صفراوی جدید که به طور مداوم بوسیلهٔ سلولهای کبدی ساخته می‌شوند جایگزین می‌گردد. این گردش مجدداً املاح صفراوی، گردش روده‌ای - کبدی enterohepatic نامیده می‌شود.

مقدار صفراوی که روزانه بوسیلهٔ کبد ترشح می‌شود بستگی زیادی به موجود بودن املاح صفراوی دارد. هرچه مقدار املاح صفراوی در گردش روده‌ای - کبدی بیشتر باشد (مقدار کل آن معمولاً حدود ۲/۵ گرم است) میزان ترشح صفرا نیز بیشتر خواهد بود. در واقع، خوردن مقادیر اضافی املاح صفراوی می‌تواند ترشح صفرا را به میزان چندین صد میلی‌لیتر در روز افزایش دهد.

در صورتی که یک فیستول صفراوی برای چندین روز تا چندین هفته املاح صفراوی را به خارج تخلیه کند به طوری که املاح صفراوی نتوانند از ایلئون بازجذب شوند، کبد میزان تولید املاح صفراوی خود را شش تا ده برابر افزایش می‌دهد که ترشح صفرا را به مقدار زیادی مجدداً به سوی حد طبیعی افزایش می‌دهد. این موضوع نیز نشان می‌دهد که میزان روزانه ترشح املاح صفراوی برحسب موجود بودن (یا موجود نبودن) املاح صفراوی در گردش روده‌ای - کبدی به طور فعال کنترل می‌شود.

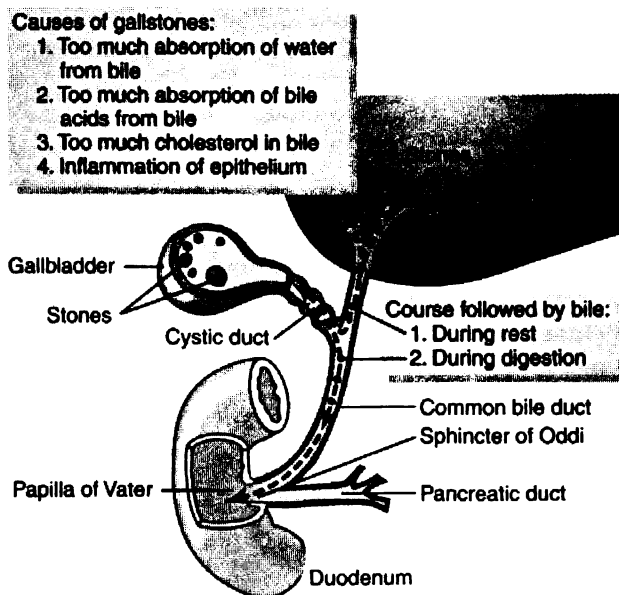
نقش سکرترین در کمک به کنترل ترشح صفرا - علاوه بر اثر تحریک کنندهٔ قوی اسیدهای صفراوی در ایجاد ترشح صفرا، هورمون سکرترین که ترشح لوزالمعده را تحریک می‌کند نیز ترشح صفرا را افزایش می‌دهد و گاهی میزان ترشح صفرا را برای چندین ساعت بعد از صرف یک وعده غذا به بیش از دو برابر می‌رساند. اما باید دانست که این افزایش ترشح به طور تقریباً کامل نمودار ترشح یک محلول آبکی غنی از بیکرینات سدیم توسط سلولهای اپیتلیال مجاری کوچک و بزرگ صفراوی است نه افزایش ترشح توسط خود سلولهای پارانشیم کبدی. بیکرینات به نوبهٔ خود وارد رودهٔ باریک می‌شود و به بیکرینات ترشح شده از لوزالمعده می‌پیوندد تا اسید وارد شده از معده را خنثی کند. به این ترتیب، مکانیسم فیدبکی سکرترین جهت خنثی کردن اسید در دوازدهه نه فقط از طریق اثرات آن روی ترشح لوزالمعده بلکه همچنین تا حدود کمتری از طریق اثر آن بر ترشح توسط مجاری کوچک و بزرگ کبدی عمل می‌کند.

ترشح کبدی کلسترول و تشکیل سنگ صفراوی

املاح صفراوی در سلولهای کبدی از کلسترول موجود در پلاسمای خون ساخته می‌شوند و در جریان ترشح املاح صفراوی، کلسترول به میزان حدود ۱ تا ۲ گرم در روز به داخل صفرا ترشح می‌گردد.

کلسترول در آب خالص تقریباً به طور کامل نامحلول است اما لسیترین و املاح صفراوی موجود در صفرا به طور فیزیکی به کلسترول می‌چسبند و میسلهای اولترامیکروسکوپیکی تشکیل می‌دهند که در آب به صورت یک محلول کولوئیدی حل می‌شوند همان طور که به تفصیل در فصل ۶۵ شرح داده خواهد شد. هنگامی که صفرا در کیسهٔ صفرا تغلیظ می‌شود املاح صفراوی و لسیترین نیز همراه با کلسترول تغلیظ می‌شوند و این عمل کلسترول را به حالت محلول نگاه می‌دارد.

در حالات غیرطبیعی، کلسترول ممکن است رسوب کرده و سنگ صفراوی کلسترولی Gallstone تشکیل دهد که در شکل ۱۲-۶۴ نشان داده شده است. مقدار کلسترول در صفرا قسمتی بوسیلهٔ مقدار چربی که شخص می‌خورد تعیین می‌شود زیرا سلولهای کبدی کلسترول را به عنوان یکی از فراآورده‌های متابولیسم چربی در بدن تولید می‌کنند. به این دلیل، شخصی که برای سالهای متمادی رژیم پرچربی داشته باشد مستعد ابتلاء به سنگ صفراوی است.



شکل ۱۲ - ۶۴ - تشکیل سنگهای
صفراوی.

التهاب اپیتلیوم کیسه صفرا غالباً ناشی از عفونت مزمن خفیف است که ویژگیهای جذبی مخاط کیسه صفرا را تغییر داده و گاهی موجب جذب بیش از حد آب و املاح صفراوی می شود اما کلسترول را به طور پیشرونده با غلظتهای بیشتر در کیسه صفرا باقی می گذارد. سپس کلسترول شروع به رسوب می کند و معمولاً بلورهای کلسترولی متعدد کوچکی روی سطح مخاط ملتهب تشکیل می دهد.

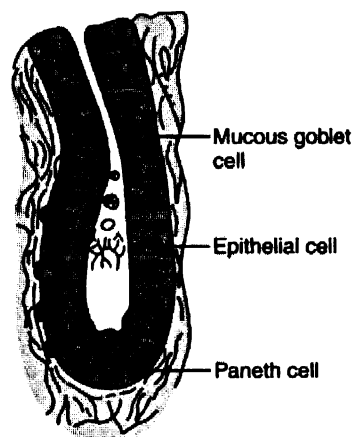
ترشحات روده باریک

ترشح موکوس توسط غدد برونر در دوازدهه

دسته وسیعی از غدد موکوسی مرکب موسوم به غدد برونر Brunner در چند سانتیمتر اول دوازدهه به طور عمده در بین پیلور و آمبول و اتر یعنی محلی که شیرهای لوزالمعده و صفرا به داخل دوازدهه تخلیه می شوند قرار گرفته است. این غدد در پاسخ به (۱) محرکهای تماسی و یا محرکهای تحریک کننده مخاط روی آنها، (۲) تحریک واگ که به طور همزمان با افزایش دادن ترشح معدی موجب افزایش ترشح این غدد می شود، و (۳) هورمونهای روده و بویژه سکرترین، مقادیر زیادی موکوس قلیایی ترشح می کنند.

عمل موکوس مترشحه از غدد برونر حفاظت دیواره دوازدهه در برابر هضم شدن توسط شیره بسیار اسیدی معده است. علاوه بر آن، موکوس محتوی مقایر بیش از حد زیادی یونهای بیکربنات است که به یونهای بیکربنات مترشحه از لوزالمعده و صفرای کبدی در خنثی کردن اسید کلریدریک که از معده وارد دوازدهه می شود اضافه می گردد.

غدد برونر بوسیله تحریک سمپاتیک مهار می شوند. بنابراین، تحریک سمپاتیک احتمال دارد بولب دوازدهه را بدون حفاظ باقی بگذارد و شاید یکی از عواملی است که موجب می شود این ناحیه از لوله گوارش محل پیدایش اولسره های پپتیک در حدود ۵۰ درصد بیماران مبتلا به اولسر باشد.



شکل ۱۳ - ۶۴ - یک کریپت لیبرکون
که در تمام قسمتهای روده باریک در
بین پرزها یافت می شود و تقریباً مایع
خارج سلولی خالص ترشح می کند.

ترشح شیرهای گوارشی روده توسط غارهای لیبرکون

در سراسر سطح روده باریک فرورفتگیهای کوچکی موسوم به غارها یا کریپتهای لیبرکون (crypts of Lieberkühn) وجود دارند که یکی از آنها در شکل ۱۳-۶۴ نشان داده شده است. این کریپتها در بین پرزهای روده قرار گرفته اند و سطوح روده ای هم کریپتها و هم پرزها توسط اپیتلیومی مرکب از دو نوع سلول پوشیده شده اند: (۱) تعداد متوسطی از سلولهای ساغری که موکوس ترشح می کنند که سطوح روده را لغزنده کرده و حفاظت می کند و (۲) تعداد زیادی آنتروسیتها که در کریپتها مقادیر زیادی آب و الکترولیتها ترشح کرده و روی سطوح پرزها این آب و الکترولیتها را همراه با فراورده های نهایی هضم بازجذب می کنند.

ترشحات روده ای توسط آنتروسیتهای موجود در این کریپتها به میزان حدود ۱۸۰۰ میلی لیتر در روز تولید می شوند. این ترشحات تقریباً مایع خارج سلولی خالص بوده و دارای یک pH اندکی قلیایی در محدوده ۷/۵ تا ۸/۰ هستند. این ترشحات به سرعت توسط پرزهای روده بازجذب می شوند. این گردش مایع از کریپتها به پرزها یک وسیله نقلیه آبی برای جذب مواد از کیموسی است که با پرزها تماس حاصل می کند. به این ترتیب، عمل اصلی روده باریک جذب مواد غذایی و فراورده های هضمی آنها به داخل خون است.

مکانیسم ترشح مایع آبکی - مکانیسم دقیقی که موجب ترشح بارز مایع آبکی توسط کریپتهای لیبرکون می شود معلوم نیست. اما معتقدند که این ترشح لاقط با دخالت دو روند ترشحي فعال به انجام می رسد: (۱) ترشح فعال یونهای کلر به داخل کریپتها و (۲) ترشح فعال یونهای بیکربنات. ترشح این یونها موجب کشیده شدن یونهای سدیم به روش الکتریکی از غشاء به داخل مایع ترشح شده نیز می شود. سرانجام، تمامی این یونهای موجب حرکت اسمزی آب می شوند.

آنزیمهای گوارشی در ترشحات روده باریک - هنگامی که ترشحات روده باریک بدون بقایای سلولی جمع آوری می شوند تقریباً فاقد آنزیم هستند اما باید دانست که آنتروسیتهای مخاط بویژه آنتروسیتهایی که پرزها را می پوشانند محتوی آنزیمهای گوارشی هستند که مواد غذایی ویژه ای را در حالی که دارند از طریق اپیتلیوم جذب می شوند هضم می کنند. این آنزیمها عبارتند از: (۱) چندین پپتیداز برای تجزیه پپتیدهای کوچک به اسیدهای آمینه، (۲) چهار آنزیم برای تجزیه دی ساکاریدها به مونوساکاریدها شامل سوکراز، مالتاز، ایزومالتاز و لاکتاز و (۳) مقادیر اندک لیپاز روده ای برای تجزیه چربیهای خنثی به گلیسرول و اسیدهای چربی.

سلولهای اپیتلیال موجود در عمق کریپتهای لیبرکون به طور مداوم دچار میتوز می شوند و سلولهای جدید در جهت

روبه بالا در طول غشای پایه به خارج از کریپتها و به سوی نوک پرزها مهاجرت می‌کنند و به این ترتیب به طور مداوم اپیتلیوم پرزها را تعویض می‌کنند. به تدریج که سلولهای پرز پرز می‌شوند سرانجام به داخل ترشحات روده می‌ریزند. دوران زندگی یک سلول اپیتلیال روده حدود ۵ روز است. این رشد سریع سلولهای جدید همچنین ترمیم سریع ساییدگیهایی را که در مخاط روده به وجود می‌آیند امکانپذیر می‌سازد.

تنظیم ترشح روده باریک

مهمترین روشها برای تنظیم ترشح روده باریک رفلکسهای عصبی آنتریک موضعی بویژه رفلکسهایی هستند که بر اثر محرکهای تماسی یا مواد محرک بروز می‌کنند.

ترشحات روده فراخ

ترشح موکوس - مخاط روده فراخ مانند مخاط روده باریک تعداد زیادی کریپتهای لیبرکون دارد اما در این مخاط برخلاف مخاط روده باریک هیچ‌گونه پرزی وجود ندارد همچنین سلولهای اپیتلیال تقریباً محتوی هیچ نوع آنزیمی نیستند بلکه به طور عمده از سلولهای موکوسی تشکیل شده‌اند که فقط موکوس ترشح می‌کنند. بیشترین قسمت ترشح در روده فراخ موکوس است. این موکوس محتوی مقادیر متوسط یونهای بیکربنات است که توسط معدودی سلول اپیتلیال غیرموکوس ترشح کننده ترشح می‌شود. میزان ترشح موکوس به طور عمده بوسیله تحریک مستقیم تماسی سلولهای موکوسی روی سطح داخلی روده فراخ و رفلکسهای عصبی موضعی به سلولهای موکوسی در کریپتهای لیبرکون تنظیم می‌شود.

تحریک اعصاب لگنی از نخاع که حامل اعصاب پاراسمپاتیک مربوط به یک دوم تا دوسوم انتهایی روده فراخ هستند نیز موجب افزایش بارزی در ترشح موکوس می‌شود. این افزایش ترشح همراه با افزایش حرکات دودی کولون به وجود می‌آید که در فصل ۶۳ شرح داده شد.

در هنگام تحریک فوق‌العاده شدید پاراسمپاتیک غالباً ناشی از اختلالات هیجانی، آن قدر موکوس می‌تواند به داخل روده فراخ ترشح شود که شخص ممکن است تا هر ۳۰ دقیقه یک بار اجابت مزاج کرده و موکوس طنابی شکل دفع کند. این موکوس فاقد مدفوع یا محتوی مقدار اندکی مدفوع است.

موکوس در روده فراخ دیواره روده را در برابر ساییدگی حفاظت می‌کند اما علاوه بر آن، یک ماده چسبنده برای به هم چسباندن مواد مدفوعی را نیز تأمین می‌کند. علاوه بر آن، موکوس دیواره روده را در برابر مقدار زیاد فعالیت باکتریال که در داخل مدفوع انجام می‌شود حفظ می‌کند و توأم با قلیایی بودن ترشح (pH حدود ۸/۰ ناشی از وجود مقادیر زیاد بیکربنات سدیم)، سدی برای جلوگیری از حمله اسیدهای تشکیل شده در مدفوع به دیواره روده به وجود می‌آورد.

اسهال ناشی از ترشح آب و الکترولیتها در پاسخ به تحریک - هرگاه قطعه‌ای از روده فراخ شدیداً تحریک شود که مثلاً هنگامی به وجود می‌آید که عفونت باکتریال در جریان آنتریت تشدید می‌شود، مخاط علاوه بر ترشح محلول چسبنده طبیعی محتوی موکوس قلیایی، مقادیر زیادی آب و الکترولیت ترشح می‌کند. این عمل، عوامل تحریک‌کننده را رقیق کرده و موجب حرکت سریع مدفوع به سوی مقعد می‌شود. نتیجه این امر، پیدایش اسهال diarrhea همراه با دفع مقادیر زیاد آب و الکترولیت است. اما اسهال همچنین عوامل تحریک کننده را به خارج می‌راند که موجب پیشبرد بهبودی زودتر بیماری از آن چه که در غیر این صورت به وجود می‌آمد می‌شود.

فصل ۶۵

هضم و جذب در لوله گوارش

به استثنای مقادیر اندک از موادی از قبیل ویتامینها و مواد معدنی، غذاهایی که بدن با آنها زنده می ماند را می توان به کربوهیدراتها، چربیها و پروتئینها تقسیم کرد. این مواد به طور عموم نمی توانند به شکل طبیعی شان از مخاط لوله گوارش جذب شوند و به این دلیل بدون انجام روندهای مقدماتی هضم، از نظر غذایی بی فایده خواهند بود. بنابراین، در فصل حاضر ابتدا روندهایی که بوسیله آنها کربوهیدراتها، چربیها و پروتئینها به ترکیبات به مقدار کافی کوچک قابل جذب تجزیه می شوند و سپس مکانیسمهایی که بوسیله آنها فرآورده های نهایی هضمی این مواد و همچنین آب، الکتrolیتها و سایر مواد جذب می شوند مورد بحث قرار خواهند گرفت.

هضم غذاهای مختلف توسط هیدرولیز

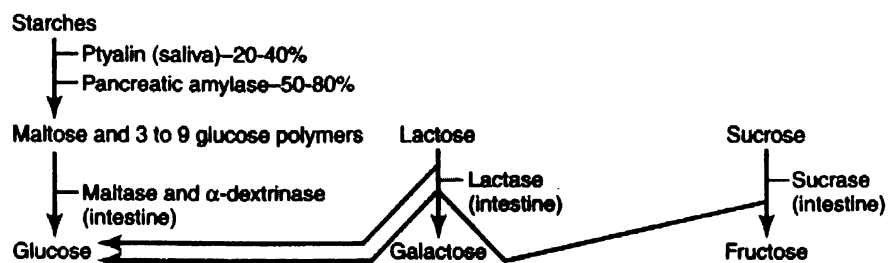
هیدرولیز کربوهیدراتها - تقریباً کلیه کربوهیدراتهای رژیم غذایی از پلی ساکاریدهای بزرگ یا دی ساکاریدها تشکیل شده اند که ترکیبی از مونوساکاریدها هستند که بوسیله روند تراکم condensation به یکدیگر متصل شده اند. این بدان معنی است که یک یون هیدروژن از یک مونوساکارید و یک یون هیدروکسیل از مونوساکارید دیگر گرفته می شود و آن گاه این دو مونوساکارید در این نقاط با یکدیگر ترکیب می شوند و یونهای هیدروژن و هیدروکسیل نیز با یکدیگر ترکیب شده و آب تشکیل می دهند.

هنگامی که کربوهیدراتها مجدداً به مونوساکاریدها تجزیه می شوند آنزیمهای ویژه ای یونهای هیدروژن و هیدروکسیل را به پلی ساکاریدها باز می گردانند و بدینوسیله مونوساکاریدها را از یکدیگر جدا می کنند. این روند که هیدرولیز hydrolysis نامیده می شود (که در آن $R'' - R'$ یک دی ساکارید است) به قرار زیر است:



هیدرولیز چربیها - تقریباً تمامی چربیهای رژیم غذایی از تری گلیسیریدها (چربیهای خنثی) تشکیل شده اند که ترکیبات حاصل از تراکم سه مولکول اسیدهای چربی با یک مولکول گلیسرول هستند. سه مولکول آب در جریان روند تراکم از این مواد گرفته می شوند.

هضم تری گلیسیریدها از روند معکوس تشکیل شده به این معنی که آنزیمهای هضم کننده چربیها مولکولهای آب را به مولکول تری گلیسیرید بازگردانده و به این وسیله مولکولهای اسیدهای چربی را از گلیسرول جدا می کنند. در این جا نیز روند هضمی از نوع هیدرولیز است.



شکل ۱ - ۶۵ - هضم کربوهیدراتها.

هیدرولیز پروتئینها - سرانجام، پروتئینها از اسیدهای آمینه تشکیل شده‌اند که توسط اتصالات پپتیدی به یکدیگر متصل شده‌اند. در اتصال پپتیدی یک یون هیدروکسیل از یک اسیدآمینه و یک یون هیدروژن از اسیدآمینه بعدی گرفته می‌شود و به این ترتیب اسیدهای آمینه در زنجیر پروتئین بوسیله روند تراکم به یکدیگر متصل می‌شوند. هضم بوسیله روند معکوس هیدرولیز به انجام می‌رسد به این معنی که آنزیمهای پروتئولیتیک یونهای هیدروژن و یونهای هیدروکسیل از مولکولهای آب را به مولکولهای پروتئین بازگردانده و آنها را به اسیدهای آمینه تشکیل دهنده‌شان تجزیه می‌کنند.

بنابراین، اعمال شیمیایی هضم ساده هستند زیرا در مورد هر سه دسته عمده مواد غذایی با دخالت روند پایه یکسان هیدرولیز به انجام می‌رسند. تنها اختلاف مربوط به آنزیمهای مورد نیاز برای پیشبرد واکنشها برای هر نوع از مواد غذایی است. کلیه آنزیمهای گوارشی پروتئین هستند و ترشح آنها بوسیله غدد مختلف لوله گوارش در فصل ۶۴ شرح داده شده است.

هضم کربوهیدراتها

غذاهای کربوهیدراتی رژیم - فقط سه منبع عمده کربوهیدرات در رژیم طبیعی انسان وجود دارد. این منابع عبارتند از: دی‌ساکارید سوکروز یا همان قند معمولی، لاکتوز یا دی‌ساکارید موجود در شیر، و نشاسته‌ها starches که پلی‌ساکاریدهای بزرگ موجود در تقریباً کلیه مواد غذایی غیرحیوانی و بویژه غلات هستند. سایر کربوهیدراتها که به مقدار کم مصرف می‌شوند عبارتند از: آمیلوز، گلیکوژن، الکلی، اسیدلاکتیک، اسیدپروویک، پکتینها، دکسترینها و مقادیر ناچیزی از سایر مشتقات کربوهیدراتی در گوشتها.

رژیم غذایی همچنین محتوی مقدار زیادی سلولز است که آن نیز یک کربوهیدرات به شمار می‌رود. با این وجود، هیچ نوع آنزیمی که قادر به هیدرولیز سلولز باشد در لوله گوارش انسان ترشح نمی‌شود. در نتیجه، سلولز نمی‌تواند یک ماده غذایی برای انسان در نظر گرفته شود.

هضم کربوهیدراتها در دهان و معده - هنگامی که غذا جویده می شود با بزاق مخلوط می گردد که محتوی آنزیم پتیلین (آلفا - آمیلاز) است که به طور عمده توسط غدد پاروتید ترشح می شود. این آنزیم همان طور که در شکل ۱-۶۵ نشان داده شده، نشاسته را به دی ساکارید مالتوز و پلیمرهای کوچک دیگر گلوکز محتوی ۳ تا ۹ مولکول گلوکز هیدرولیز می کند. اما غذا فقط برای مدت کوتاهی در دهان باقی می ماند و احتمالاً بیش از ۵ درصد تمام نشاسته هایی که خورده می شوند، هنگام بلع غذا هیدرولیز نمی گردند.

عمل هضم نشاسته ها تا یک ساعت بعد از ورود غذا به معده تا هنگام مخلوط شدن غذا با ترشحات معدی، در جسم و قعر معده ادامه می یابد. سپس فعالیت آمیلاز بزاقی بوسیله اسید شیره معدی متوقف می شود زیرا همین که pH محیط به زیر ۴/۰ سقوط کند آمیلاز بزاقی عملاً به عنوان یک آنزیم غیرفعال می شود. با این وجود، قبل از آن که غذا به طور کامل با ترشحات معدی مخلوط شود تا ۳۰ تا ۴۰ درصد نشاسته ها به طور عمده به مالتوز تبدیل می گردند.

هضم کربوهیدراتها در روده باریک

هضم توسط آمیلاز لوزالمعدی - شیره لوزالمعدی مانند بزاق محتوی مقدار زیادی آلفا - آمیلاز است که از حیث عمل تقریباً نظیر آلفا - آمیلاز بزاقی بوده اما چندین برابر قویتر است. بنابراین، در ظرف ۱۵ تا ۳۰ دقیقه بعد از تخلیه کیموس از معده به دوازده و مخلوط شدن آن با شیره لوزالمعدی، عملاً تمام نشاسته ها هضم می گردند. به طور کلی نشاسته ها قبل از فراتر رفتن از دوازده یا قسمت فوقانی ژژونوم به طور تقریباً کامل به مالتوز و سایر پلیمرهای بسیار کوچک گلوکز تبدیل می شوند.

هیدرولیز دی ساکاریدها و پلیمرهای کوچک گلوکز به مونوساکاریدها توسط آنزیمهای اپتیلیال روده -

آنزوسیتهاى مفروش کننده روده باریک محتوی چهار آنزیم لاکتاز، سوکراز، مالتاز و آلفا - دکستریناز هستند که قادرند دی ساکاریدهای لاکتوز، سوکروز، مالتوز و نیز سایر پلیمرهای کوچک گلوکز را به مونوساکاریدهای تشکیل دهنده آنها تجزیه کنند. این آنزیمها در آنزوسیتهاى مفروش کننده لبه بروسی پرزهای ریزینی روده قرار گرفته اند و به تدریج که دی ساکاریدها با این آنزوسیتها تماس پیدا می کنند هضم می گردند.

لاکتوز به یک مولکول گالاکتوز و یک مولکول گلوکز تجزیه می شود. سوکروز به یک مولکول فروکتوز و یک مولکول گلوکز تجزیه می شود. مالتوز و سایر پلیمرهای کوچک گلوکز همگی به مولکولهای گلوکز تجزیه می شوند. به این ترتیب فرآورده های نهایی هضم کربوهیدراتها همگی مونوساکاریدها هستند و همگی محلول در آبند و بلافاصله به داخل خون ورید باب جذب می گردند.

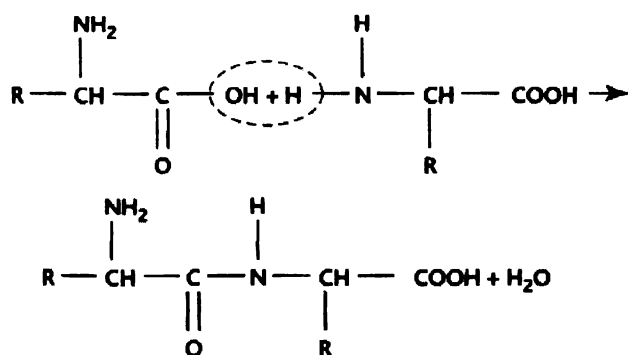
در رژیم غذایی عادی که محتوی نشاسته های بسیار بیشتری از تمام کربوهیدراتهای دیگر روی هم است، گلوکز نمودار حدود ۸۰ درصد فرآورده های نهایی هضم کربوهیدراتها، و گالاکتوز و فروکتوز هر یک به ندرت نمودار بیش از ۱۰ درصد فرآورده های هضم کربوهیدراتها هستند.

مراحل اصلی در هضم کربوهیدراتها در شکل ۱-۶۵ خلاصه شده اند.

هضم پروتئینها

پروتئینهای رژیم غذایی - پروتئینهای رژیم غذایی از زنجیرهای طولانی از اسیدهای آمینه تشکیل شده اند که

توسط اتصالات پپتیدی به یکدیگر متصل می‌گردند. نمونه یک اتصال پپتیدی به شکل زیر است:



ویژگیهای هر نوع پروتئین توسط نوع اسیدهای آمینه در مولکول پروتئین و ترتیب قرار گرفتن این اسیدهای آمینه تعیین می‌شوند. ویژگیهای فیزیکی و شیمیایی پروتئینهای مختلف در فصل ۶۹ شرح داده خواهند شد.

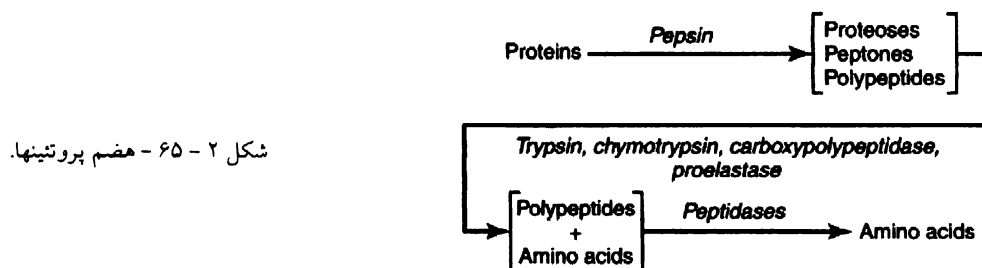
هضم پروتئینها در معده - پپسین یا آنزیم پپتیک مهم معده در pH حدود ۲ تا ۳ دارای حداکثر فعالیت بوده و در pH بالاتر از ۵ کاملاً غیرفعال است. در نتیجه، برای این که این آنزیم هرگونه عمل هضمی روی پروتئینها داشته باشد شیره معدی بایستی اسیدی باشد. همان طور که فصل ۶۴ شرح داد، غدد معدی مقدار زیادی اسیدکلریدریک ترشح می‌کنند. این اسیدکلریدریک توسط سلولهای دیواره‌ای (اکسینتیک) در غدد با pH حدود ۰/۸ ترشح می‌شود اما پس از اختلاط با محتویات معده و ترشحات سلولهای غده‌ای غیر اکسینتیک معده، pH به طور متوسط به حدود ۲ تا ۳ می‌رسد که محدوده بسیار مساعدی از اسیدیته برای فعالیت پپسین است.

یکی از خواص مهم پپسین توانایی آن برای هضم کلاژن یعنی آلبومینوئیدی است که سایر آنزیمهای گوارشی تأثیر اندکی بر آن دارند. کلاژن ماده تشکیل دهنده اصلی بافت همبندی بین سلولی گوشتها است و بنابراین برای این که آنزیمهای هضمی لوله گوارش بتوانند به داخل گوشتها نفوذ کرده و پروتئینهای سلولی را هضم کنند ابتدا لازم است که فیبرهای کلاژن هضم شوند. در نتیجه، در افرادی که فاقد فعالیت پپتیک در معده هستند آنزیمهای گوارشی نمی‌توانند به خوبی به داخل گوشتهای خورده شده نفوذ کنند و لذا هضم این مواد ممکن است بسیار مختصر باشد.

همان طور که در شکل ۲-۶۵ نشان داده شده، پپسین فقط روند هضم پروتئینها را شروع می‌کند و معمولاً ۱۰ تا ۲۰ درصد هضم کل پروتئینها را انجام می‌دهد و پروتئین را به پروتئوزها، پپتونها، و معدودی پلی‌پپتید تبدیل می‌کند. این تجزیه پروتئینها در نتیجه هیدرولیز در اتصالات پپتیدی بین اسیدهای آمینه به انجام می‌رسد.

قسمت اعظم هضم پروتئینها ناشی از اعمال آنزیمهای پروتئولیتیک لوزالمعده است - قسمت اعظم هضم پروتئینها در قسمت بالای روده باریک در دوازدهه و ژژنوم تحت تأثیر آنزیمهای پروتئولیتیک شیره لوزالمعده به انجام می‌رسد. فرآورده‌های تجزیه نسبی پروتئینها بلافاصله پس از ورود به روده باریک مورد حمله آنزیمهای عمده پروتئولیتیک لوزالمعدی یعنی تریپسین، کیموتریپسین، کربوکسی پلی‌پپتیداز و پروالاستاز قرار می‌گیرند که در شکل ۲-۶۵ نشان داده شده است.

هم تریپسین و هم کیموتریپسین می‌توانند مولکولهای پروتئینها را به پلی‌پپتیدهای کوچک تجزیه کنند. آن گاه کربوکسی پلی‌پپتیداز اسیدهای آمینه را به طور تک‌تک از انتهای کربوکسیلی پلی‌پپتیدها جدا می‌کند. پروالاستاز به الاستاز



شکل ۲ - ۶۵ - هضم پروتئینها.

تبدیل می شود که به نوبه خود فیبرهای الاستین را که گوشتها را به صورت یک پارچه نگاه می دارند هضم می کند. فقط نسبت درصد کمی از پروتئینها توسط شیرهای لوزالمعده در تمامی مسیر تا اسیدهای آمینه تشکیل دهنده شان تجزیه می شوند. قسمت اعظم آنها به صورت دی پپتیدها، تری پپتیدها باقی می مانند.

هضم پپتیدها توسط پپتیدازها در آنتروستیتها که پرزهای روده باریک را مفروش می کنند - آخرین هضم پروتئینها در مجرای روده باریک توسط آنتروستیتها به انجام می رسد که پرزهای روده باریک را به طور عمده در دوازده و ژژونوم مفروش می کنند. این سلولها یک لبه بروسی دارند که از صدها پرز ریزینی تشکیل شده که از سطح هر سلول به طرف خارج برآمدگی پیدا می کنند. در غشای سلولی هر یک از این پرزهای ریزینی پپتیدازهای متعددی قرار گرفته اند که از غشاء به طرف خارج برآمدگی پیدا می کنند و در آن جا با مایعات روده تماس پیدا می کنند.

دو نوع آنزیم پپتیدازی که اهمیت ویژه ای دارند عبارتند از: آمینوپلی پپتیداز و چندین دی پپتیداز. این آنزیمها موفق می شوند که پلی پپتیدهای بزرگ باقیمانده را به تری پپتیدها و دی پپتیدها تجزیه کرده و حتی معدودی از آنها را نیز در تمامی مسیر تا اسیدهای آمینه تجزیه کنند. هم اسیدهای آمینه و هم دی پپتیدها و تری پپتیدها به آسانی از طریق غشای پرز ریزینی به داخل آنتروستیتها انتقال می یابند.

سرانجام، در داخل سیتوسول آنتروستیت پپتیدازهای متعدد دیگری وجود دارند که برای انواع باقیمانده اتصالات پپتیدی بین اسیدهای آمینه جنبه اختصاصی دارند. در ظرف چند دقیقه عملاً تمام دی پپتیدها و تری پپتیدهای باقیمانده تا مرحله نهایی اسیدهای آمینه انفرادی هضم می شوند و این اسیدهای آمینه آن گاه از طریق سطح دیگر آنتروستیت به داخل خون می روند.

بیش از ۹۹ درصد فرآورده های نهایی هضم پروتئینها که جذب می شوند اسیدهای آمینه انفرادی هستند و فقط جذب نادر پپتیدها و جذب بسیار بسیار نادر مولکولهای پروتئینی کامل وجود دارد. حتی این تعداد بسیار محدود مولکولهای پروتئین می توانند گاهی موجب اختلالات آلرژیک یا ایمونولوژیک وخیم شوند که در فصل ۳۴ شرح داده شده است.

هضم چربیها

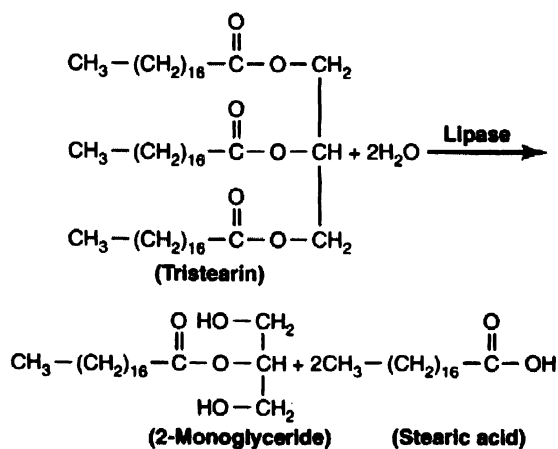
چربیهای رژیم غذایی - روی هم رفته فراوانترین چربیهای رژیم غذایی چربیهای خنثی هستند که تری گلیسیریدها نیز نامیده می شوند و هر مولکول آنها از یک هسته گلیسرولی و سه اسید چربی تشکیل شده که در شکل ۳-۶۵ نشان داده شده است. چربی خنثی یکی از اجزای اصلی در غذای با منشاء حیوانی بوده اما به مقدار بسیار کمتری در غذای با منشاء گیاهی وجود دارد.

در رژیم عادی مقادیر کمی از فسفولیپیدها، کلسترول و استرهای کلسترول نیز یافت می‌شوند. فسفولیپیدها و استرهای کلسترول محتوی اسید چربی هستند و بنابراین می‌توان آنها را به عنوان چربی در نظر گرفت. از طرف دیگر کلسترول یک ترکیب استرولی فاقد اسیدهای چربی است اما پاره‌ای از ویژگیهای فیزیکی و شیمیایی چربیها را نشان می‌دهد. کلسترول از چربیها مشتق شده و به روشی نظیر چربیها متابولیزه می‌گردد. بنابراین، کلسترول از نظر رژیم غذایی به عنوان یک چربی در نظر گرفته می‌شود.

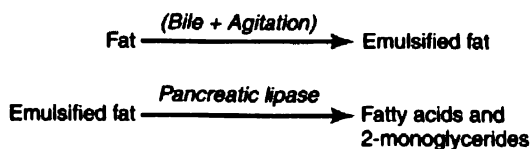
هضم چربیها در روده - مقدار اندکی از تری‌گلیسریدها در معده توسط لیپاز زبانی هضم می‌شود که توسط غدد زبانی ترشح شده و همراه با بزاق بلع می‌شود. مقدار هضم کمتر از ۱۰ درصد بوده و به طور کلی بی‌اهمیت است. به جای آن، عملاً تمامی هضم چربی به شرح زیر در روده باریک انجام می‌شود.

اولین قدم در هضم چربیها امولسیون شدن توسط اسیدهای صفراوی و لسیتین است - اولین قدم در هضم چربی در هم شکستن گلبولهای چربی به قطعات ریز است تا آنزیمهای گوارشی محلول در آب بتوانند روی سطح گلبولها عمل می‌کنند. این روند موسوم به امولسیون شدن چربیها emulsification بوده و توسط تکان خوردن در معده جهت مخلوط شدن چربی با فرآورده‌های هضم معدی شروع می‌شود.

سپس قسمت اعظم امولسیفیه شدن در دوازدهه تحت تأثیر صفرا یعنی مایع ترشح شده از کبد که فاقد هرگونه آنزیم گوارشی است به انجام می‌رسد. اما صفرا محتوی مقدار زیادی املاح صفراوی و فسفولیپید لسیتین است که هر دوی آنها اما



شکل ۳ - ۶۵ - هیدرولیز چربی
خنثی که توسط لیپاز کاتالیز می‌شود.



شکل ۴ - ۶۵ - هضم چربیها.

بویژه لستیتین برای امولسیونه کردن چربیها فوقالعاده اهمیت دارند. بخشهای قطبی (نقاطی که در آن جا یونیزاسیون در آب ایجاد می شود) ملح صفراوی و مولکولهای لستیتین در آب بسیار محلول هستند در حالی که قسمت اعظم بخش باقیمانده مولکول آنها قابلیت انحلال زیادی در چربیها دارند. بنابراین، بخشهای محلول در چربی در لایه سطحی گلبول چربی حل می شوند اما بخشهای قطبی به سوی خارج برآمدگی پیدا می کنند. بخشهای قطبی در محلولهای آبی اطراف قابل حل هستند و این اثر به مقدار زیادی کشش سطحی سطح واسط چربی را کاهش می دهد و آن را محلول نیز می سازد.

هنگامی که کشش سطحی گلبول موجود در یک محلول غیر قابل اختلاط کم باشد محلول غیر قابل اختلاط را می توان بوسیله تکان دادن، با سهولت بسیار زیادتری از هنگامی که کشش سطحی زیاد است، به ذرات بسیار ریز متعددی تبدیل کرد. در نتیجه، یک عمل اصلی املاح صفراوی و لستیتین و بویژه لستیتین در صفرا قابل قطعه قطعه شدن گلبولهای چربی به سهولت بر اثر تکان دادن آب در روده باریک است. این عمل نظیر عمل بسیاری از مواد پاک کننده detergent است که به طور وسیع در پاک کننده های خانگی برای پاک کردن چربی مصرف می شوند.

هر بار که قطر گلبولهای چربی بر اثر تکان خوردن در روده باریک به طور قابل ملاحظه ای تقلیل می یابد مساحت سطح چربیها چندین برابر افزایش می یابد. چون اندازه متوسط ذرات امولسیفیه چربی در روده کمتر از یک میکرومتر است لذا این امر نمودار افزایشی تا هزار برابر در مساحت کل سطح چربیها توسط روند امولسیفیکاسیون است.

آنزیمهای لیپاز ترکیبات محلول در آب بوده و فقط می توانند به سطح گلبولهای چربی حمله کنند. بنابراین، به آسانی می توان اهمیت این عمل در جنتی املاح صفراوی و لستیتین را برای هضم چربیها درک کرد.

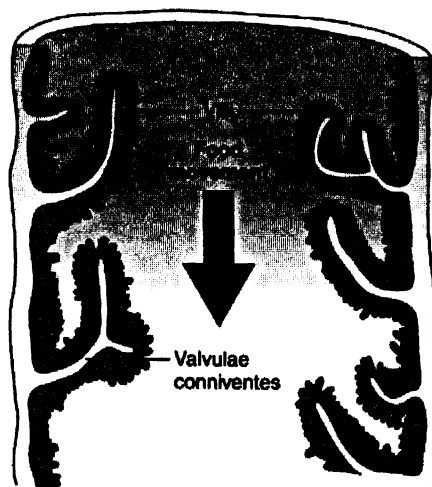
تری گلیسریدها توسط لیپاز لوزالمعدی هضم می شوند - مهمترین آنزیم برای هضم تری گلیسریدها لیپاز لوزالمعدی موجود در شیره لوزالمعدی است. این آنزیم به مقادیر عظیم در شیره لوزالمعدی وجود دارد به طوری که برای هضم تمام تری گلیسریدهایی که می تواند به آنها دسترسی پیدا کند در ظرف یک دقیقه کفایت می کند. علاوه بر آن، آنتروسیتهای روده باریک محتوی مقدار اضافی اندکی لیپاز معروف به لیپاز روده ای هستند اما این آنزیم معمولاً مورد نیاز نیست.

فراورده های نهایی هضم چربیها - قسمت اعظم تری گلیسریدهای رژیم غذایی توسط لیپاز لوزالمعدی به اسیدهای چربی آزاد و ۲- مونوگلیسریدها تجزیه می شوند که در شکل ۴-۶۵ نشان داده شده است.

نقش املاح صفراوی در تسریع هضم چربیها - تشکیل میسل - هیدرولیز تری گلیسریدها یک روند فوقالعاده قابل برگشت است. بنابراین، تجمع مونوگلیسریدها و اسیدهای چربی آزاد در کنار چربیهای در حال هضم، به سرعت، هضم بیشتر آنها را متوقف می سازد. املاح صفراوی نقش اضافی مهمی در خارج کردن مونوگلیسریدها و اسیدهای چربی آزاد از کنار گلبولهای چربی در حال هضم، تقریباً با همان سرعتی که این فراورده های نهایی هضم تشکیل می شوند، بازی می کنند. این عمل به روش زیر به انجام می رسد.

املاح صفراوی هنگامی که به غلظت زیاد کافی وجود داشته باشند یک تمایل طبیعی به تشکیل میسل micelle دارند که گلبولهای کروی، استوانه ای کوچک به قطر حدود ۳ تا ۶ نانومتر بوده و از ۲۰ تا ۴۰ مولکول ملح صفراوی تشکیل شده اند. علت تشکیل میسل آن است که هر مولکول ملح صفراوی از یک هسته استرولی که قسمت اعظم آن بسیار محلول در چربی است و یک گروه قطبی بسیار محلول در آب تشکیل شده است. هسته استرولی ۲۰ تا ۴۰ مولکول ملح صفراوی میسل دورهم جمع شده و فراورده های هضم چربیها را احاطه می کنند و یک گلبول کوچک چربی در مرکز میسل تشکیل می دهند و گروه های قطبی املاح صفراوی به طرف خارج برآمدگی پیدا می کنند تا سطح میسل را بپوشانند. چون این گروه های قطبی دارای بار منفی هستند لذا به تمامی گلبول میسل اجازه می دهند تا در آب شیره های گوارشی حل شده و تا هنگام جذب چربیها به حالت محلول پایدار باقی بماند.

میسلهای املاح صفراوی همچنین به عنوان یک وسیله انتقال برای حمل مونوگلیسریدها و اسیدهای چربی آزاد که



شکل ۵ - ۶۵ - مقطع طولی روده
باریک که چینهای مخاطی عرضی را
که از پرزها پوشیده شده‌اند نشان
می‌دهد.

هر دوی آنها در غیر این صورت نسبتاً غیرمحلول هستند به لبه بروسی سلولهای اپیتلیال عمل می‌کنند. در این جا مونوگلیسریدها و اسیدهای چربی آزاد همان طور که بعداً شرح داده خواهد شد جذب خون می‌شوند. همزمان با آن، املاح صفراوی مجدداً به داخل کیموس آزاد می‌گردند و به دفعات زیاد برای انجام این روند حمل مورد استفاده قرار می‌گیرند.

هضم استرهای کلسترو و فسفولیپیدها - قسمت اعظم کلسترو موجود در رژیم غذایی به صورت استرهای کلسترو است که ترکیباتی از کلسترو آزاد و یک مولکول اسیدچربی هستند. فسفولیپیدها نیز محتوی زنجیرهای اسید چربی در داخل مولکول خود هستند. هم استرهای کلسترو و هم فسفولیپیدها توسط دولیپاز دیگر موجود در ترشح لوزالمعده که اسیدهای چربی را آزاد می‌کنند هیدرولیز می‌شوند - آنزیم کلسترو استر هیدرولاز برای هیدرولیز استرهای کلسترو و آنزیم فسفولیپاز A₂ برای هیدرولیز فسفولیپیدها.

میسلهای املاح صفراوی همان نقشی را که در حمل مونوگلیسریدها و اسیدهای چربی آزاد بازی می‌کنند برای حمل کلسترو و قسمت‌های باقیمانده مولکولهای فسفولیپید هضم شده بازی می‌کنند. در واقع، عملاً هیچ‌گونه کلسترولی نمی‌تواند بدون عمل میسلها جذب شود.

اصول پایه جذب در لوله گوارش

پیشنهاد می‌شود که خواننده اصول پایه انتقال مواد از غشاءهای سلولی را که در فصل ۴ شرح داده شده مرور کند. قسمتهای زیر کاربردهای اختصاصی این روندهای انتقال در جریان جذب از لوله گوارش را مورد بحث قرار می‌دهند.

پایه تشریحی عمل جذب

مقدار کل مایعی که باید در هر روز جذب شود برابر با مایع خورده شده (حدود ۱/۵ لیتر) به اضافه مایع ترشح شده در ترشحات مختلف لوله گوارش (حدود ۷/۰ لیتر) یعنی روی هم حدود ۸ تا ۹ لیتر است. تمام این مقدار به استثنای حدود ۱/۵ لیتر آن در روده باریک جذب می‌شود و فقط ۱/۵ لیتر باقی می‌ماند که در هر روز از طریق دریچه ایلئوسکال وارد کولون می‌شود.

معده ناحیه جذبی بسیار ضعیفی از لوله گوارشی را تشکیل می‌دهد زیرا فاقد غشای جذبی پرزدار ویژه بوده و نیز به

این علت که محلهای تماس بین سلولهای اپیتلیال را اتصالات محکم تشکیل می‌دهند. فقط معدودی از مواد بسیار محلول در چربی از قبیل الکل و برخی از داروها مانند آسپیرین می‌توانند به مقدار اندک از مخاط معده جذب شوند.

چینه‌های کرکرینگ، پرزها، و پرزهای ریزینی سطح جذبی مخاط را تقریباً ۱۰۰۰ برابر افزایش می‌دهند - شکل ۵-۶۵ تصویری از سطح جذبی مخاط روده است که چینه‌های متعددی موسوم به چینه‌های مخاطی عرضی valvulae conniventes (چینه‌های Kerckring) را نشان می‌دهد که مساحت سطح مخاط جذبی را حدود سه برابر افزایش می‌دهند. این چینه‌ها به طور حلقوی در قسمت اعظم قطر روده گسترش می‌یابند و بویژه تکامل زیادی در دوازدهه و ژژونوم پیدا کرده‌اند و در این نقاط غالباً ۸ میلیمتر به داخل مجرا برآمدگی دارند.

همچنین روی سطح اپیتلیال روده باریک در تمام مسیر تا دریچه ایلئوسکال، عملاً میلیون‌ها پرز کوچک villus (جمع آن villi است) قرار گرفته‌اند که حدود یک میلیمتر از سطح مخاط برآمدگی دارند که در شکل ۵-۶۵ روی سطوح چینه‌های مخاطی عرضی و در شکل ۶-۶۵ با جزییات انفرادی نشان داده شده‌اند. این پرزها در قسمت فوقانی روده باریک چنان نزدیک یکدیگر قرار گرفته‌اند که در بیشتر نقاط با هم تماس دارند اما توزیع آنها در قسمت انتهایی روده باریک کمتر است. وجود پرزها روی سطح مخاط، مساحت سطح جذبی را ده بار دیگر افزایش می‌دهد.

سرانجام، هر سلول اپیتلیال روده روی هر پرز توسط یک لبه بروسی مشخص می‌شود که از تعدادی به زیادی ۱۰۰۰ پرز ریزینی microvilli به طول یک میکرومتر و به قطر ۰/۱ میکرومتر تشکیل شده است که به داخل کیموس روده برآمدگی دارند. این پرزهای ریزینی در عکس میکروسکوپ الکترونی شکل ۷-۶۵ نشان داده شده‌اند. این پرزهای ریزینی مساحت ناحیه‌ای را که در معرض محتویات روده قرار می‌گیرد لافل ۲۰ بار دیگر افزایش می‌دهند.

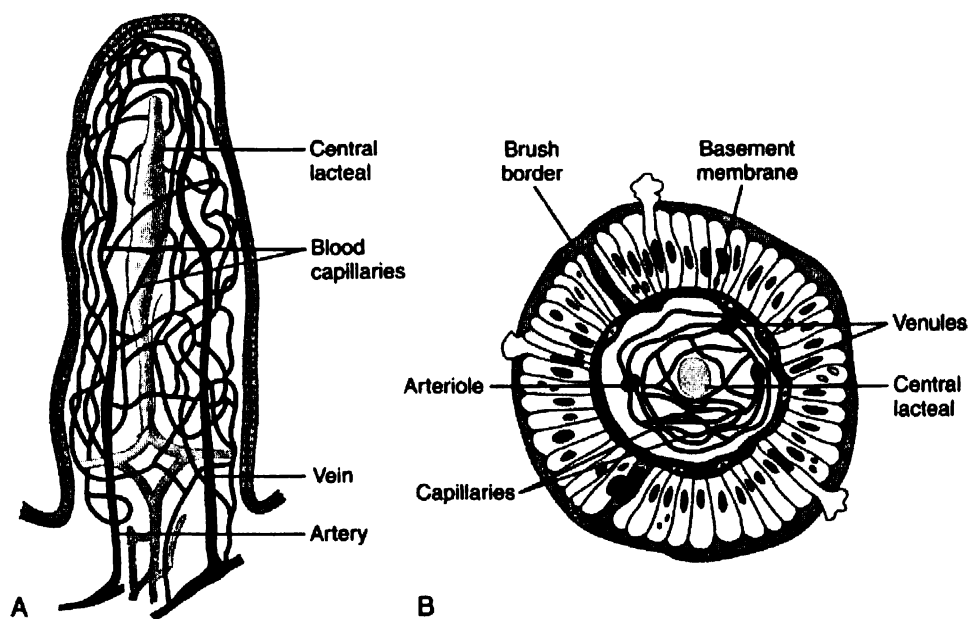
به این ترتیب، مجموع چینه‌های کرکرینگ، پرزها و پرزهای ریزینی ناحیه جذبی مخاط را شاید ۱۰۰۰ بار افزایش می‌دهند و مساحت کلی عظیمی حدود ۲۵۰ متر مربع یا بیشتر را در سراسر روده باریک به وجود می‌آورند که تقریباً برابر با مساحت یک زمین تنیس است.

شکل A ۶-۶۵ سازمان‌بندی عمومی یک پرز را نشان می‌دهد و بویژه، (۱) مزیت طرز قرار گرفتن سیستم رگی برای جذب مایع و مواد محلول به داخل خون ورید باب و (۲) طرز قرار گرفتن لاکتال مرکزی برای جذب به داخل لنف را مورد تأکید قرار می‌دهد. شکل B ۶-۶۵ مقطع عرضی یک پرز و شکل ۷-۶۵ تعداد زیادی وزیکولهای پینوسیتیک کوچک را نشان می‌دهد که قطعات کند شده غشای فرو رفته آنتروسیته‌ها هستند که وزیکولهای مایع جذب شده را که به دام افتاده‌اند تشکیل می‌دهند. مقادیر ناچیزی از مواد بوسیله این روش فیزیکی پینوسیتوز جذب می‌شوند.

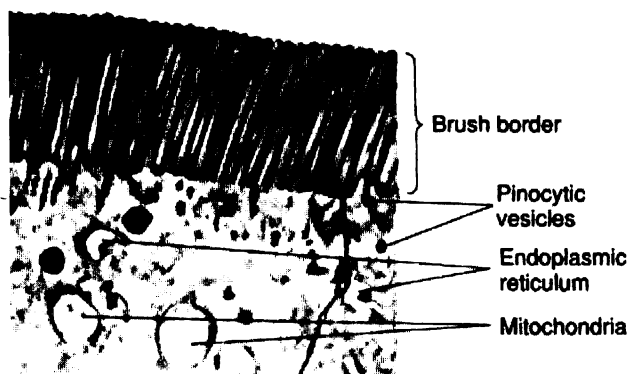
فیلامانهای اکتین متعددی از جسم سلول به داخل هر پرز ریزینی لبه بروسی کشیده می‌شوند که به طور متناوب منقبض شده و موجب حرکات مداوم پرزهای ریزینی می‌شوند و آنها را دائماً در معرض مقادیر جدیدی از مایع روده‌ای قرار می‌دهند.

جذب در روده باریک

جذب از روده باریک در هر روز شامل صدها گرم کربوهیدرات، ۱۰۰ گرم یا بیشتر چربی، ۵۰ تا ۱۰۰ گرم اسیدهای آمینه، ۵۰ تا ۱۰۰ گرم از یونها و ۷ تا ۸ لیتر آب است. ظرفیت جذبی روده باریک طبیعی بسیار بیشتر از این مقادیر بوده و تا چندین کیلوگرم کربوهیدرات در روز، ۵۰۰ گرم چربی در روز، ۵۰۰ تا ۷۰۰ گرم پروتئین در روز و ۲۰ لیتر آب یا بیشتر در روز است. روده فراخ می‌تواند کماکان مقدار اضافی آب و یونها را جذب کند اگرچه مواد غذایی بسیار معدودی را جذب می‌کند.



شکل ۶ - ۶۵ - سازمان عملی پرز: (A) مقطع طولی، (B) مقطع عرضی که یک غشای پایه در زیر سلولهای اپیتلیال و یک لبه بروسی در انتهای دیگر این سلولها را نشان می دهد.



شکل ۷ - ۶۵ - لبه بروسی سلول اپیتلیال لوله گوارش. در این شکل وزیکولهای پینوسیتیک جذب شده، میتوکندریها و رتیکولوم آندوپلاسمیک که بلافاصله در زیر لبه بروسی قرار گرفته اند نیز دیده می شوند.

جذب آب به روش اسمز

جذب ایزوسمتیک - آب به طور کامل به روش دیفوزیون از غشای روده انتقال می یابد. علاوه بر آن، این دیفوزیون آب از قوانین عادی اسمز پیروی می کند. بنابراین، هنگامی که کیموس رقیق است آب بوسیله اسمز از طریق مخاط روده به داخل خون پرزها جذب می شود. برعکس، آب می تواند در جهت مخالف از پلاسما به داخل کیموس نیز انتقال یابد. این امر بویژه هنگامی به وجود

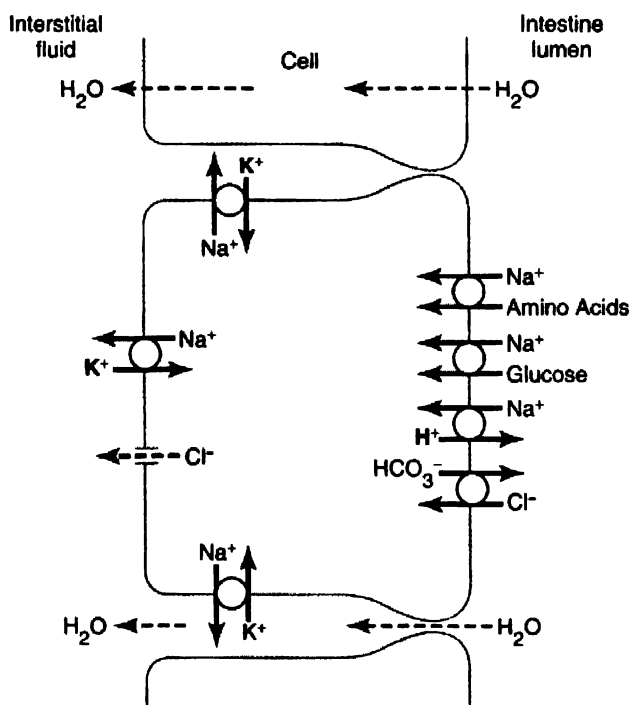
می‌آید که مایعات هیپراسمیتیک از معده به درون دوازدهه تخلیه می‌شوند. معمولاً در ظرف چند دقیقه مقدار کافی آب به روش اسمز منتقل می‌شود تا کیموس را با پلاسما ایزوسمیتیک سازد.

جذب یونها

سدیم به طور فعال از غشای روده انتقال می‌یابد - ۲۰ تا ۳۰ گرم سدیم در هر روز به داخل ترشحات روده ترشح می‌شود. علاوه بر آن، شخص متوسط ۵ تا ۸ گرم سدیم در هر روز مصرف می‌کند. بنابراین، برای جلوگیری از دفع خالص سدیم به داخل مدفوع، روده باریک باید مجموع این دو رقم یعنی ۲۵ تا ۳۵ گرم سدیم را در روز جذب کند که برابر با حدود یک هفتم تمام سدیم موجود در بدن است.

هرگاه ترشحات روده مثلاً در اسهال شدید، به خارج دفع شوند ذخایر سدیم بدن می‌تواند در ظرف چند ساعت تا حد کشنده‌ای تهی گردد. اما در حال طبیعی، به علت جذب سریع سدیم از مخاط روده کمتر از ۰/۵ گرم سدیم روده در هر روز از راه مدفوع دفع می‌شود. همان طور که بعداً خواهیم دید سدیم نقش مهمی در جذب قندها و اسیدهای آمینه نیز بازی می‌کند.

مکانیسم پایه جذب سدیم از روده در شکل ۸-۶۵ نشان داده شده است. اصول این مکانیسم که در فصل ۴ شرح داده شده عملاً همان اصول جذب سدیم از کیسه صفرا و توبولهای کلیوی است که در فصل ۲۷ مورد بحث قرار گرفته است. نیروی حرکتی برای جذب سدیم توسط انتقال فعال سدیم از داخل سلولهای اپیتلیال از طریق دیواره‌های قاعده‌ای و جانبی این سلولها به داخل فضاهای کنار سلولی تأمین می‌شود. این انتقال فعال از قوانین معمولی انتقال فعال پیروی می‌کند به این معنی که نیاز به انرژی دارد، و روند انرژی‌زا بوسیله آنزیمهای آدنوزین تری فسفاتازی مناسب در غشای سلول کاتالیز



شکل ۸ - ۶۵ - جذب سدیم، کلسیم، گلوکز و اسیدهای آمینه از طریق اپیتلیوم روده. به جذب اسمزی آب، نیز توجه کنید به این معنی که آب، سدیم را از طریق غشای اپیتلیوم تعقیب می‌کند.

می‌شود (فصل ۴). قسمتی از سدیم به طور همزمان با یونهای کلر جذب می‌شود. در واقع یونهای کلر دارای بار منفی به طور پاسیو به دنبال بارهای الکتریکی مثبت سدیم کشانده می‌شوند.

انتقال فعال سدیم از طریق غشاهای قاعده‌ای جانبی سلول، غلظت سدیم در داخل سلول را به یک مقدار پایین (حدود ۵۰ میلی‌اکی‌والان در لیتر) کاهش می‌دهد که در شکل ۸-۶۵ نشان داده شده است. چون غلظت سدیم در کیموس به طور طبیعی حدود ۱۴۲ میلی‌اکی‌والان در لیتر (یعنی تقریباً برابر با غلظت آن در پلاسما) است لذا سدیم در جهت این گرادیان الکتروشمیایی پرسیب از کیموس از طریق لبه بروسی سلول اپیتلیال به داخل سیتوپلاسم سلول اپیتلیال انتشار می‌یابد. سدیم همچنین به روش هم انتقالی از غشای لبه بروسی توسط چندین پروتئین حامل ویژه انتقال می‌یابد شامل (۱) کوترانسپورتر سدیم - گلوکز، (۲) کوترانسپورترهای سدیم - اسیدهای آمینه، و (۳) معاوضه کننده سدیم - هیدروژن. این ترانسپورترها به روشی مشابه توبولهای کلیوی که در فصل ۲۷ شرح داده شده عمل می‌کنند و موجب می‌شوند که یونهای سدیم باز هم بیشتری از سلولهای اپیتلیال به داخل فضاهای کنار سلولی انتقال یابند. همزمان با آن، این ترانسپورترها موجب جذب گلوکز و اسیدهای آمینه به روش انتقال فعال ثانویه می‌شوند که نیروی آن توسط پمپ فعال سدیم - پتاسیم آدنوزین تری فسفاتاز روی غشای قاعده‌ای جانبی تامین می‌گردد.

اسمز آب - مرحله بعدی در روند انتقال، اسمز آب به خارج از سلول اپیتلیال و به داخل فضاهای کنار سلولی است. این انتقال ناشی از گرادیان اسمزی ایجاد شده توسط غلظت بالای یونها در فضای کنار سلولی است. قسمت اعظم این اسمز از طریق اتصالات محکم بین لبه‌های رأسی سلولهای اپیتلیال (راه کنار سلولی) اما قسمت کمتری نیز از طریق خود سلولها (راه سلولی) به انجام می‌رسد. حرکت اسمزی آب یک جریان مایع به داخل فضای کنار سلولی و از فضای کنار سلولی سرانجام به داخل جریان خون پرزها ایجاد می‌کند.

آلدوسترون جذب سدیم را به مقدار زیادی تشدید می‌کند - هنگامی که شخصی دزیدراته می‌شود تقریباً همیشه مقادیر زیاد آلدوسترون توسط غدد فوق‌کلیوی ترشح می‌شوند. این آلدوسترون زیاد در ظرف ۱ تا ۳ ساعت موجب افزایش فعالیت مکانیسمهای آنزیمی و انتقالی برای تمام جنبه‌های جذب سدیم توسط سلولهای اپیتلیوم روده می‌شود. سپس افزایش جذب سدیم موجب افزایشهای ثانویه در جذب یونهای کلر، آب و بعضی از مواد دیگر می‌شود.

این اثر آلدوسترون اهمیت ویژه‌ای در کولون دارد زیرا مانع از عملاً دفع سدیم در مدفوع و نیز باعث دفع بسیار کم آب می‌شود. به این ترتیب عمل آلدوسترون در لوله گوارش نظیر همان عملی است که توسط آلدوسترون در توبولهای کلیوی انجام می‌شود که هدف آن نیز حفظ نمک و آب در بدن در هنگامی است که شخص دزیدراته شده است.

جذب یونهای کلر در دوازدهه و ژژونوم - در قسمت فوقانی روده باریک جذب کلر سریع بوده و به طور عمده توسط دیفوزیون به انجام می‌رسد. به این معنی که جذب یونهای سدیم از طریق اپیتلیوم الکترونکاتیوتیه در کیموس و الکتروویزیوتیه در فضاهای کنار سلولی در بین سلولهای اپیتلیال ایجاد می‌کند. سپس یونهای کلر در جهت این گرادیان الکتریکی به حرکت درآمده و یونهای سدیم را همراهی می‌کنند. کلر همچنین از غشای لبه بروسی بخشهایی از ایلئون و روده فراخ توسط معاوضه کننده سدیم - بیکربنات واقع در غشای لبه بروسی جذب می‌شود. کلر سلول را در غشای قاعده‌ای جانبی از طریق کانالهای کاری ترک می‌کند.

جذب یونهای بیکربنات در دوازدهه و ژژونوم - غالباً مقادیر زیاد یونهای بیکربنات باید از قسمت فوقانی روده بازجذب شوند و علت این امر وجود مقادیر زیاد یونهای بیکربنات هم در ترشح لوزالمعده و هم در صفرا است. یون بیکربنات به شرح زیر به یک روش غیرمستقیم جذب می‌شود: هنگامی که یونهای سدیم جذب می‌شوند مقادیر متوسطی از یونهای هیدروژن به صورت مبادله با مقداری از یونهای سدیم به داخل مجرای روده ترشح می‌شوند. این یونهای هیدروژن به نوبه خود با یون بیکربنات ترکیب شده و اسیدکربنیک تشکیل می‌دهند که سپس تجزیه شده و آب و کربن دی‌اکسید تشکیل

می‌دهد. آب به صورت بخشی از کیموس در روده باقی می‌ماند اما کربن دی‌اکسید به سهولت به داخل خون جذب شده و بعداً از طریق ریه‌ها به خارج دفع می‌گردد. به این ترتیب، این همان عملی است که به اصطلاح جذب فعال یونهای بیکربنات نامیده می‌شود. همین مکانیسم است که در توبولهای کلیوی نیز به انجام می‌رسد.

ترشح یونهای بیکربنات در ایلئون و روده فراخ - جذب همزمان یونهای کلر

سلولهای اپیتلیال روی سطوح پرزها در ایلئون و نیز روی تمام سطوح روده فراخ یک توانایی ویژه برای ترشح یونهای بیکربنات به صورت تعویض با جذب یونهای کلر دارند. این موضوع از این نظر اهمیت دارد که تأمین کننده یونهای بیکربنات قلیایی است که برای خنثی کردن فرآورده‌های اسیدی تشکیل شده توسط باکتریها بویژه در روده فراخ به مصرف می‌رسند.

ترشح فوق‌العاده شدید یونهای کلر، یونهای سدیم و آب از اپیتلیوم روده فراخ در بعضی انواع اسهال -

در عمق فضاها بین چینهای اپیتلیال روده سلولهای اپیتلیال نابالغی وجود دارند که به طور مداوم تقسیم شده و سلولهای اپیتلیال جدید تشکیل می‌دهند و آنگاه این سلولها به طرف خارج به سوی سطوح داخل روده گسترش می‌یابند. این سلولهای جدید در حالی که هنوز در عمق چینها وجود دارند کلرور سدیم و آب به داخل مجرای روده ترشح می‌کنند. این ترشح سپس توسط سلولهای اپیتلیال پیرتر در خارج چینها بازجذب می‌شود و به این ترتیب یک جریان آب برای جذب مواد هضم شده در روده تأمین می‌کند.

سموم وبا و بعضی از انواع دیگر باکتریهای مولد اسهال می‌توانند ترشح چینها را آن قدر شدید تحریک کنند که این ترشح غالباً بسیار بیشتر از مقداری است که می‌تواند جذب شود و به این ترتیب غالباً باعث دفع ۵ تا ۱۰ لیتر آب و نمک به صورت اسهال در هر روز می‌شود. بسیاری از بیمارانی که دچار بیماری شدید هستند به علت این دفع مایع به تنهایی در ظرف یک تا پنج روز می‌میرند.

این ترشح فوق‌العاده عظیم با ورود یک زیر واحد سم وبا به داخل سلول اپیتلیال شروع می‌شود. این عمل تشکیل مقادیر زیاد آدنوزین مونوفسفات حلقوی را تحریک می‌کند که سپس تعداد عظیمی از کانالهای کلری را باز می‌کند و به یونهای کلر اجازه می‌دهد تا از داخل سلول به سرعت به داخل غارها جریان یابند. معتقدند که این امر به نوبه خود یک پمپ سدیم را فعال می‌کند که یونهای سدیم را به داخل غارهای روده انتقال می‌دهد تا یونهای کلر را همراهی کنند. سرانجام، تمام این کلرور سدیم اضافی موجب اسمز فوق‌العاده شدید آب به داخل غارها نیز می‌شود و به این ترتیب جریان سریع مایع همراه با نمک را به وجود می‌آورد. تمام این مایع اضافی باکتریها را شسته و به خارج حمل می‌کند و در مبارزه با بیماری ارزش دارد اما به علت دزدیراتاسیون شدید بدن که ممکن است ایجاد شود می‌تواند کشنده باشد. در بیشتر موارد، جان بیمار مبتلا به وبا را می‌توان فقط با تجویز مقادیر عظیم محلول کلرورسدیم برای جبران دفع آن، نجات داد.

جذب فعال کلسیم، آهن، پتاسیم، منیزیم و فسفات - یونهای کلسیم به طور فعال به ویژه از دوازدهه جذب می‌شوند و جذب یون کلسیم به طور دقیق برای تأمین نیاز روزانه بدن به کلسیم کنترل می‌گردد. یک فاکتور کنترل کننده مهم جذب کلسیم هورمون پاراتیروئید است که از غدد پاراتیروئید ترشح می‌شود و عامل دیگر ویتامین D است. هورمون پاراتیروئید ویتامین D را فعال می‌کند و ویتامین D فعال شده به نوبه خود جذب کلسیم را به مقدار زیادی تشدید می‌کند. این اثرات در فصل ۷۹ شرح داده شده‌اند.

یونهای آهن نیز به طور فعال از روده باریک جذب می‌شوند. اصول جذب آهن و تنظیم جذب آن به نسبت نیاز بدن به آهن بویژه برای تشکیل هموگلوبین در فصل ۳۲ شرح داده شده است.

پتاسیم، منیزیم، فسفات و احتمالاً سایر یونها نیز می‌توانند به طور فعال از طریق مخاط جذب شوند. به طور عموم،

یونهای یک ظرفیتی به آسانی و به مقدار زیاد جذب می‌شوند. برعکس، یونهای دوظرفیتی به طور طبیعی فقط به مقدار کم جذب می‌شوند. به عنوان نمونه، حداکثر جذب یونهای کلسیم فقط یک پنجاهم جذب طبیعی یونهای سدیم است. خوشبختانه، فقط مقادیر کمی از این یونهای دوظرفیتی به طور طبیعی روزانه مورد نیاز بدن هستند.

جذب مواد غذایی

کربوهیدراتها به طور عمده به صورت مونوساکاریدها جذب می‌شوند

عملاً کلیه کربوهیدراتهای موجود در غذا به شکل مونوساکاریدها جذب می‌شوند و فقط جزء کوچکی از آنها به صورت دی‌ساکاریدها جذب می‌شوند و تقریباً هیچ‌یک از آنها به صورت ترکیبات کربوهیدراتی درشت‌تر جذب نمی‌شوند. روی هم رفته فراوانترین مونوساکاریدهای جذب شده گلوکز است که معمولاً بیش از ۸۰ درصد کالریهای کربوهیدراتی جذب شده را تشکیل می‌دهد. دلیل این امر آن است که گلوکز فرآورده نهایی هضم فراوانترین غذای کربوهیدراتی ما یعنی نشاسته‌ها است. بیست درصد باقیمانده مونوساکاریدهای جذب شده به طور تقریباً کامل از گالاکتوز و لاکتوز تشکیل شده‌اند که گالاکتوز از شیر مشتق می‌شود و فروکتوز یکی از مونوساکاریدهای موجود در شکر است.

عملاً تمام مونوساکاریدها توسط یک روند انتقال فعال جذب می‌شوند. اجازه بدهید نخست جذب گلوکز را شرح دهیم.

گلوکز توسط یک مکانیسم هم انتقالی با سدیم انتقال می‌یابد - در غیاب انتقال سدیم از غشای روده عملاً هیچ‌گونه گلوکزی نمی‌تواند جذب شود. دلیل این امر آن است که جذب گلوکز با یک روش هم‌انتقالی باجذب فعال سدیم انجام می‌شود.

دو مرحله در انتقال سدیم از غشای روده وجود دارد. مرحله اول انتقال فعال سدیم از غشاءهای قاعده‌ای جانبی به داخل فضاهای کنار سلولی و بدینوسیله تهی کردن سدیم در داخل سلولها است. ثانیاً، کاهش سدیم در داخل سلولها موجب می‌شود که سدیم از مجرای روده از طریق لبه بروسی سلولهای اپیتلیال به روش انتقال فعال ثانویه به داخل سلولها انتشار یابد. به این معنی که سدیم با یک پروتئین انتقال دهنده ترکیب می‌شود اما پروتئین انتقال دهنده این سدیم را به داخل سلول انتقال نخواهد داد تا این که با نوعی ماده مناسب دیگر از قبیل گلوکز نیز ترکیب شود. گلوکز روده‌ای نیز به طور همزمان با همان پروتئین انتقال دهنده ترکیب می‌شود و سپس سدیم و گلوکز همراه با یکدیگر به داخل سلول انتقال داده می‌شوند. به این ترتیب، غلظت پایین سدیم در داخل سلول است که عملاً سدیم و در همان زمان گلوکز را با خود به داخل سلول می‌کشاند. همین که گلوکز در داخل سلول اپیتلیال قرار گرفت سایر پروتئینهای انتقال دهنده و آنزیمها موجب انتشار تسهیل شده گلوکز از طریق غشای قاعده‌ای جانبی سلول به داخل فضای کنار سلولی و از آنجا به داخل خون می‌شوند.

به طور خلاصه، انتقال فعال ابتدایی سدیم از طریق غشاءهای قاعده‌ای جانبی سلولهای اپیتلیال روده‌ای است که نیروی محرکه نهایی برای حرکت دادن گلوکز از طریق غشاء را نیز تأمین می‌کند.

جذب سایر مونوساکاریدها - گالاکتوز به طور تقریباً دقیق بوسیله همان مکانیسم گلوکز انتقال می‌یابد. برعکس، انتقال فروکتوز بوسیله مکانیسم هم انتقالی با سدیم انجام نمی‌شود. در واقع فروکتوز بوسیله انتشار تسهیل شده اما نه به طور مزدوج با انتقال سدیم در تمامی مسیر از اپیتلیوم روده انتقال داده می‌شود.

قسمت زیادی از فروکتوز در هنگام ورود به سلول، فسفریله شده و سپس به گلوکز تبدیل می‌گردد و سرانجام به شکل گلوکز در باقی مسیر به داخل فضای کنار سلولی انتقال می‌یابد. چون فروکتوز با سدیم هم انتقالی پیدا نمی‌کند لذا میزان کل انتقال آن فقط حدود نصف میزان انتقال گلوکز یا گالاکتوز است.

جذب پروتئینها به صورت دی‌پپتیدها، تری‌پپتیدها و اسیدهای آمینه

همان طور که قبلاً در این فصل شرح داده شد قسمت اعظم پروتئینها از طریق غشاءهای مجرای سلولهای اپیتلیال روده به شکل دی‌پپتیدها، تری‌پپتیدها و معدودی اسیدهای آمینه آزاد جذب می‌شوند. انرژی مورد نیاز برای قسمت اعظم این انتقال توسط توسط یک مکانیسم هم انتقالی با سدیم به همان روش هم انتقالی با سدیم برای گلوکز تأمین می‌شود. به این معنی که قسمت اعظم مولکولهای پپتیدها یا اسیدهای آمینه در غشای پرز ریزینی سلول به یک پروتئین انتقال دهنده اختصاصی می‌چسبند که قبل از این که انتقال بتواند انجام شود نیاز به چسبیدن سدیم نیز دارد. آن گاه یونهای سدیم پس از چسبیدن در جهت گرادیان الکتروشیمیایی خود به داخل سلول حرکت می‌کنند و اسیدآمینه یا پپتید را به دنبال خود می‌کشاند. این مکانیسم موسوم به هم انتقالی یا انتقال فعال ثانویه اسیدهای آمینه یا پپتیدها است (شکل ۸-۶۵). چند اسیدآمینه نیاز به این مکانیسم هم انتقالی با سدیم ندارند بلکه توسط پروتئینهای انتقالی غشایی ویژه‌ای به همان روش انتقال فروکتوز، توسط دیفوزیون تسهیل شده انتقال می‌یابند.

لااقل پنج نوع پروتئین انتقال دهنده اسیدهای آمینه و پپتیدها در غشای مجرای سلولهای اپیتلیال روده مشخص شده‌اند. این تعدد پروتئینهای انتقال دهنده به علت خواص گیرندگی متنوع اسیدهای آمینه و پپتیدهای مختلف مورد نیاز است.

جذب چربیها

قبلاً در این فصل خاطرنشان شد که به تدریج که چربیها هضم شده و مونوگلیسریدها و اسیدهای چربی آزاد را تشکیل می‌دهند هر دوی این فرآورده‌های نهایی هضم در بخش لیپیدی مرکزی میسلهای اسیدهای صفراوی حل می‌شوند. این میسلها به علت ابعاد مولکولیشان، فقط به قطر ۳ تا ۶ نانومتر، و همچنین به علت سطح خارجی بسیار باردارشان در کیموس محلول هستند مونوگلیسریدها و اسیدهای چرب به این صورت به سطح پرزهای ریزینی لبه بروسی سلولهای روده حمل می‌شوند و سپس داخل فرورفتگیهای موجود در بین پرزهای ریزینی که دائماً در حال حرکت و تکان خوردن هستند نفوذ می‌کنند. در این جا، هم اسیدهای چربی و هم مونوگلیسریدها بلافاصله به خارج از میسل و به داخل سلول اپیتلیال انتشار می‌یابند. این امر امکانپذیر است زیرا این لیپیدها در غشای سلول اپیتلیال نیز محلول هستند. این امر کمکان میسلهای اسیدهای صفراوی را در کیموس باقی می‌گذارد که در آن جا بارها و بارها برای کمک به جذب مقادیر بازمهم بیشتر مونوگلیسریدها و اسیدهای چربی عمل می‌کنند.

به این ترتیب، اسیدهای صفراوی به عنوان یک وسیله نقلیه آبی عمل می‌کنند که برای هضم چربیها فوق‌العاده اهمیت دارد. در حضور مقادیر فراوان میسلهای اسیدهای صفراوی ۹۷ درصد چربی جذب می‌شود. در غیاب اسیدهای صفراوی فقط ۴۰ تا ۵۰ درصد چربی می‌تواند جذب شود.

اسیدهای چربی و مونوگلیسریدها بعد از ورود به سلول اپیتلیال توسط رتیکولوم آندوپلاسمیک صاف سلول گرفته می‌شوند و در این جا به طور عمده جهت تشکیل تری‌گلیسریدهای جدید به مصرف می‌رسند که بعداً به طور عمده به صورت کیلومیکرونها از طریق قاعده سلولهای اپیتلیال آزاد می‌شوند تا در جهت رو به بالا از طریق لف قنات صدری جریان یافته و به داخل خون گردش عمومی تخلیه شوند.

جذب مستقیم اسیدهای چربی به داخل خون ورید باب - مقادیر اندکی از اسیدهای چربی با زنجیر کوتاه از قبیل اسیدهای چربی حاصل از هضم کره، به جای تبدیل به تری‌گلیسریدها و جذب از راه لنفاتیکها، مستقیماً به داخل خون ورید باب جذب می‌شوند. علت این اختلاف بین جذب اسیدهای چربی با زنجیر کوتاه و زنجیر بلند آن است که اسیدهای چربی با زنجیر کوتاهتر، در آب محلولتر هستند و قسمت اعظم آنها توسط رتیکولوم آندوپلاسمیک مجدداً به تری‌گلیسریدها

تبدیل نمی‌شوند. این امر، انتشار مستقیم این اسیدهای چربی با زنجیر کوتاه از سلول اپیتلیال روده مستقیماً به داخل خون مویرگی پرزهای روده را امکانپذیر می‌سازد.

جذب در روده فراخ - تشکیل مدفوع

تقریباً ۱۵۰۰ میلی‌لیتر کیموس به طور طبیعی روزانه از طریق دریچه ایلئوسکال وارد روده فراخ می‌شود. قسمت اعظم آب و الکترولیت‌های این کیموس در کولون جذب می‌شود و فقط معمولاً کمتر از ۱۰۰ میلی‌لیتر مایع باقی می‌ماند که باید از راه مدفوع دفع گردد. همچنین، عملاً کلیه یونها نیز جذب می‌شوند و فقط ۱ تا ۵ میلی‌اکی‌والان از هر کدام از یونهای سدیم و کلر باقی می‌مانند که از راه مدفوع دفع می‌شوند.

قسمت اعظم جذب در روده فراخ در نیمه ابتدایی کولون به انجام می‌رسد و به همین دلیل این قسمت را کولون جذب کننده می‌نامند در حالی که عمل اصلی کولون انتهایی انبار کردن مدفوع تا زمان مناسب برای دفع مدفوع است و بنابراین کولون انبار کننده نامیده می‌شود.

جذب و ترشح الکترولیتها و آب - مخاط روده فراخ مانند مخاط روده باریک دارای توانایی زیادی برای جذب فعال سدیم است و گرادیان پتانسیل الکتریکی ناشی از جذب سدیم موجب جذب کلر نیز می‌گردد. محلهای اتصال محکم بین سلولهای اپیتلیال اپتلیوم روده فراخ بسیار فشرده‌تر از اتصالات محکم روده باریک هستند. این امر از دیفوزیون قابل ملاحظه این یونها در جهت معکوس از طریق این اتصالات محکم جلوگیری می‌کند و به این ترتیب به مخاط روده فراخ امکان می‌دهد تا یونهای سدیم را در مقایسه با آن چه در روده باریک می‌تواند انجام شود به طور بسیار کاملتر یعنی در برابر یک گرادیان غلظتی بسیار زیادتر جذب کند. این موضوع بویژه هنگامی که مقادیر زیاده‌تر آلدوسترون در دسترس است صدق می‌کند زیرا آلدوسترون به مقدار زیادی توانایی انتقال سدیم را تشدید می‌کند.

علاوه بر آن، مخاط روده فراخ نظیر مخاط قسمت انتهایی روده باریک به طور فعال یونهای بیکربنات را ترشح می‌کند در حالی که همزمان با آن مقدار معادلی از یونهای کلر را در یک روند انتقال مبادله‌ای جذب می‌کند که قبلاً شرح داده شد. این بیکربنات به خنثی کردن فرآورده‌های نهایی اسیدی حاصل از عمل باکتریها در روده فراخ کمک می‌کند.

جذب یونهای سدیم و کلر یک گرادیان اسمزی بین دو سوی مخاط روده فراخ تولید می‌کند که به نوبه خود موجب جذب آب می‌گردد.

حداکثر ظرفیت جذبی روده فراخ - روده فراخ می‌تواند حداکثری حدود ۵ تا ۸ لیتر مایع و الکترولیتها را در هر روز جذب کند. هنگامی که مقدار کل مواد ورودی به داخل روده فراخ از طریق دریچه ایلئوسکال یا از راه ترشح روده فراخ از این مقدار تجاوز کند مقدار مازاد در مدفوع به صورت اسهال ظاهر می‌شود. همان طور که قبلاً در این فصل مشاهده شد سم وبا یا بعضی از عفونتهای باکتریال دیگر غالباً موجب می‌شوند که غارها در بخش انتهایی ایلنون و در روده فراخ تا ۱۰ لیتر یا بیشتر مایع در هر روز ترشح کنند که منجر به اسهال شدید و گاهی کشنده می‌گردد.

عمل باکتریها در کولون - باکتریهای متعددی و بویژه باسیلهای کولونی حتی به طور طبیعی در کولون جذب کننده وجود دارند. این باکتریها قادر به هضم مقادیر کمی سلولز بوده و از این راه چند کالری تغذیه اضافی برای بدن در هر روز تأمین می‌کنند. این منبع انرژی در حیوانات علف‌خوار بسیار قابل ملاحظه است اگرچه اهمیت آن در انسان قابل چشمپوشی است. سایر موادی که در نتیجه فعالیت باکتریها تشکیل می‌شوند عبارتند از: ویتامین K، ویتامین B_{۱۲}، تیامین، ریبوفلاوین و انواع گازها بویژه کربن دی‌اکسید، گاز هیدروژن و متان که در تشکیل گازهای کولون شرکت می‌کنند. ویتامین K که توسط باکتریها تشکیل می‌شود اهمیت ویژه‌ای دارد زیرا مقدار این ویتامین در غذاهای مصرف شده روزانه به طور طبیعی برای حفظ انعقاد مناسب خون کافی نیست.

ترکیب مدفوع - مدفوع در حال عادی از حدود سه چهارم آب و یک چهارم مواد جامد خود شامل حدود ۳۰ درصد باکتریهای مرده، ۱۰ تا ۲۰ درصد چربی، ۱۰ تا ۲۰ درصد مواد معدنی، ۲ تا ۳ درصد پروتئین و ۳۰ درصد مواد غیرقابل جذب غذا و اجزای شیرهای گوارشی از قبیل پیگمانهای صفراوی و سلولهای اپیتلیال ریخته شده، تشکیل شده است. رنگ قهوه‌ای مدفوع بوسیله استرکوبیلین stercobilin و اوروبیلین urobilin یعنی مشتقات بیلروبین ایجاد می‌شود. بوی مدفوع به طور عمده بوسیله فرآورده‌های عمل باکتریها ایجاد می‌شود. این فرآورده‌ها بسته به انواع باکتریهای موجود در کولون و همچنین بسته به نوع غذای مصرف شده، از شخصی تا شخص دیگر تغییر می‌کنند. فرآورده‌های بودار عبارتند از: اندول indole ، اسکاتول skatole ، مرکاپتانه‌ها و هیدروژن سولفید.

فصل ۶۶

فیزیولوژی اختلالات گوارشی

درمان مؤثر بیشتر اختلالات گوارشی بستگی به داشتن اطلاعات پایه در مورد فیزیولوژی گوارش دارد. بنابراین، هدف این فصل شرح چند نمونه از اختلال عمل لوله گوارش است که پایه یا عواقب فیزیولوژیک ویژه‌ای دارند.

اختلالات بلع و مری

فلج مکانیسم بلع - آسیب عصب پنجم، نهم یا دهم مجموعه‌ای می‌تواند موجب فلج بخشهای قابل ملاحظه‌ای از مکانیسم بلع شود. همچنین، چند بیماری معدود از قبیل پولیومیلیت و آنسفالیت با آسیب رساندن به مرکز بلع در تنه مغزی می‌توانند از بلع طبیعی جلوگیری کنند. سرانجام، فلج عضلات بلع که مثلاً در دیستروفی عضله یا در عدم انتقال عصبی - عضلانی در میاستنی‌گراو یا بوتولیسم به وجود می‌آید نیز می‌تواند از بلع طبیعی جلوگیری کند.

هنگامی که مکانیسم بلع به طور نسبی یا کامل فلج می‌شود اختلالاتی که می‌توانند به وجود آیند عبارتند از: (۱) از بین رفتن کامل عمل بلع به طوری که عمل بلع نمی‌تواند انجام شود، (۲) بسته نشدن گлот به طوری که غذا به جای مری وارد ریه‌ها می‌شود و (۳) ناتوانی کام نرم و شراع‌الحنک برای بستن سوراخ خلفی منخرین به طوری که غذا در ضمن بلع به داخل بینی پس می‌زند.

یکی از خطرناکترین موارد فلج مکانیسم بلع هنگامی که وجود می‌آید که بیماران در تحت بیهوشی عمیق قرار دارند. این بیماران در حالی که روی تخت عمل هستند مقدار زیادی مواد را از معده به داخل حلق استفراغ می‌کنند و سپس به جای بلع مجدد این مواد، به علت این که ماده بیهوشی دهنده مکانیسم رفلکسی بلع را بلوکه کرده است، این مواد را به داخل نای خود می‌کشند. در نتیجه، این قبیل بیماران گاهی بر اثر خفگی ناشی از مواد استفراغی خود می‌میرند.

آشالازی و مگازوفاجوس - آشالازی achalasia حالتی است که در آن اسفنکتر تحتانی مری نمی‌تواند در جریان عمل بلع شل شود. در نتیجه، انتقال غذا از مری به معده به تأخیر می‌افتد و یا متوقف می‌شود. مطالعات آسیب‌شناسی وجود آسیب در تورینه عصبی شبکه میانتریک در دو سوم تحتانی مری را نشان داده‌اند. دستگاه عضلانی قسمت تحتانی به طور اسپاستیک در حال انقباض باقی می‌ماند و شبکه میانتریک توانایی خود را برای ارسال سیگنالی جهت ایجاد شلی پذیرنده اسفنکتر معدی - مروی هنگام نزدیک شدن غذا به این ناحیه در ضمن عمل بلع را از دست می‌دهد.

هنگامی که آشالازی شدید می‌شود، مری ممکن است به جای چند ثانیه که زمان طبیعی برای تخلیه غذای بلع شده به داخل معده است برای چندین ساعت غذای بلع شده را به داخل معده تخلیه نکند. باگذشت ماهها و سالها، مری فوق‌العاده بزرگ می‌شود تا جایی که بکرات می‌تواند تا یک لیتر غذا را در خود نگاه دارد و این غذا در جریان مراحل طولانی توقف در مری متعفن و عفونی می‌شود. عفونت همچنین ممکن است منجر به زخمهای مخاط مری شده و گاهی منجر به درد شدید زیرجناغی یا حتی پارگی و مرگ شود. با متسع کردن انتهای تحتانی مری بوسیله بادکردن یک بادکنک در انتهای یک لوله بلع

شده می‌توان بهبود قابل ملاحظه‌ای ایجاد کرد. همچنین، داروهای ضد اسهال (داروهایی که عضله صاف را شل می‌کنند) نیز می‌توانند مفید باشند.

اختلالات معده

گاستریت Gastritis - گاستریت به معنی التهاب مخاط معده است. گاستریت مزمن خفیف تا متوسط در کل جامعه بویژه در سالهای آخر زندگی فوق‌العاده شایع است.

التهاب در گاستریت می‌تواند فقط سطحی بوده و لذا زیاد زیان‌بار نباشد یا می‌تواند به طور عمقی به داخل مخاط معده نفوذ کند و در بسیاری از موارد طولانی موجب آتروفی تقریباً کامل مخاط معده شود. در موارد معدود، گاستریت می‌تواند حاد و شدید همراه با پیدایش خراشیدگی اولسراتیو مخاط معده بوسیله ترشحات پپتیک یا هضم کننده خود معده باشد.

پژوهشها پیشنهاد می‌کنند که موارد زیادی از گاستریت بر اثر عفونت باکتریال مزمن مخاط معده به وجود می‌آیند. این حالت را غالباً می‌توان به طور موفقیت‌آمیز توسط یک رژیم شدید درمان ضدباکتریال درمان کرد.

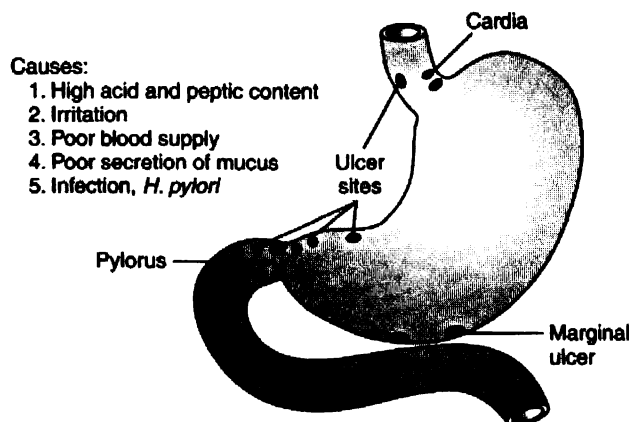
علاوه بر آن، بعضی از مواد محرک خورده شده می‌توانند بویژه به سد مخاطی حفاظت کننده معده یعنی به غدد موکوسی و به محلهای اتصال محکم اپیتلیال بین سلولهای مفروش کننده معده آسیب برسانند و غالباً منجر به گاستریت شدید حاد یا مزمن می‌شوند. دو تا از شایعترین این مواد عبارتند از: الکل و آسپیرین.

سد معدی و درهم شکستن آن در گاستریت - جذب غذا از معده مستقیماً به داخل خون در حال طبیعی بسیار مختصر است. این سطح پایین جذب به طور عمده ناشی از دو خاصیت ویژه مخاط معده است: (۱) مخاط معده از سلولهای موکوسی بسیار مقاوم مفروش شده که یک موکوس غلیظ و چسبنده ترشح می‌کنند و (۲) مخاط معده دارای اتصالات محکمی بین سلولهای اپیتلیال مجاور است. این دو عامل روی هم به اضافه سایر موانع در برابر جذب معدی سد معدی نامیده می‌شوند.

در حال طبیعی این سد آن قدر نسبت به دیفوزیون مقاوم است که حتی یونهای فوق‌العاده تغلیظ شده هیدروژن در شیرۀ معدی که غلظت آنها به طور متوسط حدود صدهزار برابر غلظت یونهای هیدروژن در پلاسما است به ندرت حتی به مختصرترین مقدار از موکوس مفروش کننده تا خود غشای اپیتلیال انتشار می‌یابند. در گاستریت، نفوذپذیری این سد به مقدار زیادی افزایش می‌یابد. در این حال یونهای هیدروژن به داخل اپیتلیوم معده دیفوزیون پیدا کرده، موجب آسیب بیشتری شده و منجر به یک حلقه معیوب آسیب پیشرونده مخاط معده و آتروفی آن می‌گردند. گاستریت همچنین مخاط را نسبت به هضم پپتیک مستعد می‌کند و به این ترتیب بکرات منجر به زخم معده می‌شود.

گاستریت مزمن می‌تواند منجر به آتروفی معده و از بین رفتن ترشحات معده شود - در بسیاری از افراد مبتلا به گاستریت مزمن، مخاط معده تدریجاً آتروفیه می‌شود تا این که هیچ‌گونه فعالیت ترشعی غدد معدی باقی نمی‌ماند یا مختصری باقی می‌ماند. همچنین تصور می‌شود که برخی از افراد نسبت به مخاط معده‌شان، خودایمنی پیدا می‌کنند و این امر سرانجام منجر به آتروفی معده می‌شود. از بین رفتن ترشحات معده در آتروفی معده منجر به آکلریدری و گاهی آنمی پرنیسیوز می‌گردد.

آکلریدری (وهیپوکلریدری) - آکلریدری صرفاً به معنی آن است که معده نمی‌تواند اسیدکلریدریک ترشح کند و هنگامی تشخیص داده می‌شود که pH ترشحات معدی متعاقب حداکثر تحریک نتواند از ۶/۵ کمتر شود و وهیپوکلریدری به معنی نقصان ترشح اسید است. هنگامی که اسید ترشح نمی‌شود پپسین نیز معمولاً ترشح نمی‌شود و حتی اگر هم ترشح شود فقدان اسید از عمل آن جلوگیری می‌کند زیرا پپسین برای فعالیت نیاز به یک محیط اسیدی دارد.



شکل ۱ - ۶۶ - اولسرپیتیک.

آتروفی معده می تواند موجب آنمی پرنیسیوز شود - آنمی پرنیسیوز یکی از عوارض شایع آکلریدری و آتروفی معده است. ترشحات طبیعی معده محتوی گلیکوپروتئینی موسوم به فاکتور داخلی *intrinsic factor* هستند که توسط همان سلولهای دیواره‌ای ترشح می‌شود که اسیدکلریدریک ترشح می‌کنند. فاکتور داخلی باید برای جذب کافی ویتامین B_{۱۲} از ایلئون وجود داشته باشد. فاکتور داخلی با ویتامین B_{۱۲} در معده ترکیب می‌شود و آن را در برابر هضم و انهدام هنگام عبور از روده باریک حفظ می‌کند. سپس هنگامی که مجموعه فاکتور داخلی - ویتامین B_{۱۲} به ایلئون انتهایی می‌رسد فاکتور داخلی به گیرنده‌های موجود روی سطح اپیتلیال ایلئون می‌چسبد. این عمل به نوبه خود جذب ویتامین B_{۱۲} را امکانپذیر می‌سازد. در غیاب فاکتور داخلی فقط حدود یک پنجاهم ویتامین B_{۱۲} جذب می‌شود. بنابراین، بدون فاکتور داخلی مقدار کافی ویتامین B_{۱۲} از طریق غذاها در دسترس قرار نمی‌گیرد. در نتیجه، گویچه‌های سرخ جوان تازه تشکیل شده در حالی که هنوز در مغز استخوان هستند بالغ نمی‌شوند و این امر منجر به آنمی پرنیسیوز یا بدخیم می‌شود. این موضوع به تفصیل در فصل ۳۲ شرح داده شده است.

اولسرپیتیک PEPTIC ULCER

اولسرپیتیک ناحیه زخم شده‌ای از مخاط معده یا روده به طور عمده ناشی از عمل هضمی شیره معدی یا ترشحات قسمت بالای روده باریک است. شکل ۱-۶۶ نقاطی از لوله گوارش را که اولسرپیتیک بیش از همه در آنها به وجود می‌آید تصویر کرده و نشان می‌دهد که شایعترین محل پیدایش اولسرپیتیک در چند سانتیمتر اول دوازدهه قرار دارد. علاوه بر آن، اولسرهای پیتیک بکرات در طول انحنا کوچک انتهای آنترمعده یا به طور نادرتر در انتهای تحتانی مری که شیره‌های معدی بکرات به آن جا پس می‌زنند به وجود می‌آید. یک نوع اولسرپیتیک موسوم به اولسر حاشیه‌ای *marginal ulcer* نیز غالباً هنگامی که یک منفذ با عمل جراحی از قبیل پیوند روده به معده *gastrojejunostomy* بین معده و قسمتی از روده باریک ایجاد می‌شود به وجود می‌آید.

علت پایه پیدایش اولسرپیتیک - علت عادی پیدایش اولسرپیتیک عدم تعادل بین میزان ترشح شیره معدی و درجه حفاظت ناشی از (۱) سد مخاطی معدی - دوازدهه‌ای و (۲) خنثی شدن اسید معده توسط شیره‌های دوازدهه است. به خاطر بیاورید که کلیه مناطقی که به طور طبیعی در معرض شیره معدی قرار دارند دارای غدد موکوسی فراوان هستند که از غدد موکوسی مرکب انتهای تحتانی مری شروع شده و شامل سلولهای موکوسی مفروش کننده مخاط معده، سلولهای موکوسی گردن غدد معدی، غدد پیلوری عمقی که به طور عمده موکوس ترشح می‌کنند و سرانجام، غدد برونر در قسمت

فوقانی دوازده که یک موكوس بسیار قلیایی ترشح می کنند، هستند.

دوازده علاوه بر این که بوسیله موكوس محافظت می شود توسط قلیایی بودن ترشحات روده باریک نیز حفاظت می گردد. ترشح لوزالمعده از این نظر اهمیت ویژه ای دارد زیرا محتوی مقدار زیادی بیکربنات سدیم است که اسیدکلریدریک شیرۀ معده را خنثی می کند و به این ترتیب پپسین را نیز غیرفعال می کند و از هضم مخاط جلوگیری می کند. علاوه بر آن، مقادیر زیادی از یونهای بیکربنات در (۱) ترشحات غدد بزرگ برونر در چند سانتیمتر ابتدای دیواره دوازده و (۲) در صفراوی که از کبد می آید تأمین می شوند.

سرانجام، دو مکانیسم کنترل فیدبکی به طور طبیعی تضمین می کنند که این خنثی کردن شیرۀ های معدی به شرح زیر کامل است.

- ۱- هنگامی که اسید بیش از اندازه ای وارد دوازده می شود به طور رفلکسی ترشح معده و امواج دودی معده را هم توسط رفلکسهای عصبی و هم فیدبک هورمونی از دوازده مهار کرده و به این وسیله سرعت تخلیه معده را کاهش می دهد.
 - ۲- وجود اسید در روده باریک موجب آزاد شدن سکرترین از مخاط روده می گردد که سپس از راه خون به لوزالمعده رفته و موجب پیشبرد ترشح شیرۀ لوزالمعده که محتوی مقدار زیادی بیکربنات سدیم است می شود و به این ترتیب مقدار بیشتری بیکربنات سدیم را برای خنثی کردن اسید در دسترس دوازده قرار می دهد.
- بنابراین، اولسرپپتیک می تواند به یکی از دو راه زیر ایجاد شود: (۱) ترشح بیش از حد اسید و پپسین توسط مخاط معده یا (۲) کاهش توانایی سد مخاطی معدی - دوازده ای برای حفاظت مخاط در برابر خواص هضم کننده مجموعه اسید - پپسین.

علل اختصاصی اولسرپپتیک در انسان

عفونت باکتریال توسط هلیکوباکتریلوری سد مخاطی معدی روده ای را درهم می شکند - لاقل ۷۵

درصد بیماران مبتلا به اولسرپپتیک دارای عفونت مزمن بخشهای انتهایی مخاط معده و بخشهای ابتدایی مخاط دوازدهه غالباً بوسیله باکتری هلیکوباکتریلوری هستند. همین که این عفونت شروع شد می تواند برای تمام عمر ادامه یابد مگر این که با درمان ضدباکتریال ریشه کن شود. علاوه بر آن، این باکتری هم به علت توانایی فیزیکی آن برای حفر کردن سوراخی در سد مخاطی و هم با آزاد کردن آمونیاک که سد مخاطی را حل می کند و ترشح اسید کلریدریک را تحریک می کند قادر به نفوذ در سد مخاطی است. در نتیجه، شیرۀ های گوارشی اسیدی قوی ترشحات معدی می توانند به داخل اپیتلیوم زیر آن نفوذ کرده و عملاً دیواره لوله گوارش را هضم کنند و به این ترتیب منجر به اولسرپپتیک شوند.

سایر علل اولسراسیون - در بیشتر افرادی که دارای اولسرپپتیک در بخش ابتدایی دوازدهه هستند میزان ترشح اسید معدی بیشتر از طبیعی و گاهی حتی تا دو برابر طبیعی است. اگرچه بخشی از این ترشح افزایش یافته ممکن است توسط عفونت باکتریال تحریک شده باشد تجربیات در حیوانات نشان داده اند که ترشح بیش از حد شیرۀ های معدی به هر دلیلی (مثلاً در اختلالات روانی) موجب اولسراسیون پپتیک می شود.

سایر عواملی که شخص را نسبت به پیدایش اولسرها مستعد می سازند شامل (۱) استعمال دخانیات شاید به علت افزایش تحریک عصبی غدد ترشحی معدی، (۲) الکل به علت آن که تمایل دارد سد مخاطی را درهم بشکند و (۳) آسپیرین که یک تمایل طبیعی قوی برای درهم شکستن این سد دارد هستند.

درمان اولسرها پپتیک - از زمان کشف پایه عفونت باکتریال قسمت زیاد اگرچه نه قسمت اعظم پیدایش اولسرپپتیک، درمان آن به طور عظیمی تغییر کرده است. گزارشهای اولیه حاکی از این است که تقریباً تمام بیماران مبتلا به اولسرپپتیک را می توان توسط دو روش به طور مؤثر درمان کرد: (۱) استفاده از آنتی بیوتیکها همراه با سایر داروها برای کشتن

باکتریهای عفونی و (۲) تجویز یک داروی سرکوب کننده ترشح اسید بویژه رانتیدین یعنی یک داروی ضد هیستامینی که اثر تحریکی هیستامین روی رستورهای هیستامینی H_2 در غدد معدی را بلوکه می کند و به این ترتیب ترشح اسید معدی را به میزان ۷۰ تا ۸۰ درصد کاهش می دهد.

در زمانهای گذشته، قبل از پیدایش این روشهای درمان اولسرپپتیک، غالباً لازم بود که تا چهار پنجم معده با عمل جراحی برداشته شده و به این ترتیب شیرهای اسیدی - پپتیکی معدی به اندازه کافی برای بهبود بیشتر بیماران کاهش داده شود. روش دیگر درمانی قطع دو عصب واگ بود که تحریک پاراسمپاتیکی غدد معدی را تأمین می کنند. این عمل به طور موقتی تقریباً تمام ترشح اسید و پپسین را بلوکه کرده و غالباً اولسر یا اولسرها را در ظرف یک هفته بعد از آن که عمل جراحی انجام شد بهبود می بخشد. اما قسمت زیادی از ترشح پایه معده بعد از چند ماه باز می گشت و در بسیاری از بیماران اولسر نیز باز می گشت.

روشهای فیزیولوژیک جدید درمانی می توانند معجزه آسا باشند. با این وجود، در معدودی مواد، وضعیت بیمار به قدری وخیم است - شامل خونریزی حجیم از اولسر - که اعمال جراحی قابل ملاحظه ای باید کماکان مورد استفاده قرار گیرند.

اختلالات روده باریک

هضم غیرطبیعی غذا در روده باریک - نارسایی لوزالمعده

یک علت وخیم هضم غیرطبیعی، نارسایی لوزالمعده برای ترشح شیره لوزالمعده به داخل روده باریک است. فقدان ترشح لوزالمعده غالباً در موارد زیر دیده می شود: (۱) در التهاب لوزالمعده که در زیر شرح داده خواهد شد، (۲) هنگامی که مجرای لوزالمعده توسط یک سنگ صفراوی در محل آمپول و اتر مسدود شده است، یا (۳) بعد از آن که سر لوزالمعده با عمل جراحی به علت سرطان خارج شده است.

فقدان شیره لوزالمعده به معنی فقدان تریپسین، کیموتریپسین، کربوکسی پلی پپتیداز، آمیلاز لوزالمعده، لیپاز لوزالمعده و چند آنزیم گوارشی دیگر است. بدون وجود این آنزیمها تا ۶۰ درصد مواد چربی و تا یک سوم تا یک دوم پروتئینها و کربوهیدراتهایی که وارد روده می شوند ممکن است جذب نگردند. در نتیجه، قسمتهای زیادی از غذاهای خورده شده به مصرف تغذیه نمی رسند و مقدار زیادی مدفوع چرب دفع می گردد.

التهاب لوزالمعده یا پانکراتیت Pancreatitis - پانکراتیت به معنی التهاب لوزالمعده بوده و می تواند به صورت پانکراتیت حاد یا مزمن به وجود آید.

شایعترین علت پانکراتیت حاد استعمال الکل و دومین علت شایع آن انسداد آمپول و اتر توسط یک سنگ صفراوی است. این دو عامل روی هم مسؤول حدود ۹۰ درصد موارد پانکراتیت هستند. هنگامی که یک سنگ صفراوی آمپول و اتر را مسدود می کند این عمل مجرای ترشحات اصلی لوزالمعده و مجرای صفراوی مشترک را مسدود می کند. در این حال آنزیمهای لوزالمعده در مجاری و آسینوسهای لوزالمعده تجمع می یابند. سرانجام، آن قدر تریپسینوزن تجمع می یابد که بر ماده مهارکننده تریپسین غلبه کرده و مقدار اندکی تریپسینوزن فعال و به تریپسین تبدیل می شود. به مجردی که مقداری تریپسین تشکیل شد تریپسین حاصله مقدار بیشتری تریپسینوزن، و نیز کیموتریپسینوزن و کربوکسی پلی پپتیداز را فعال می کند و منجر به یک حلقه معیوب می شود تا این که قسمت اعظم آنزیمهای پروتولیتیک در مجاری آسینوسهای لوزالمعده فعال شوند. این آنزیمهای فعال شده به سرعت قسمت بزرگی از خود لوزالمعده را هضم می کنند و گاهی قدرت لوزالمعده برای ترشح آنزیمهای گوارشی را به طور کامل و برای همیشه از بین می برند.

سوء جذب توسط مخاط روده باریک - اسپرو

گاهی با وجودی که غذا به خوبی هضم می شود مواد غذایی نمی توانند به مقدار کافی از روده باریک جذب شوند. چندین بیماری می توانند موجب کاهش جذب توسط مخاط شوند. این بیماریها غالباً روی هم تحت عنوان کلی اسپرو sprue تقسیم بندی می شوند. هرگاه قسمت بزرگی از روده باریک برداشته شود نیز اختلال جذب می تواند به وجود آید.

اسپروی غیراستوایی - یک نوع اسپرو که به عناوین مختلف از قبیل اسپروی ایدیوپاتیک، بیماری سلیاک (در کودکان) یا آنترویاتی گلو تنی نامیده می شود در نتیجه اثرات سمی گلو تن موجود در بعضی از غلات بویژه گندم و جو چاودار به وجود می آید. فقط بعضی از افراد نسبت به این اثر سمی حساس هستند اما در این افراد گلو تن یک اثر تخریبی مستقیم روی آنتروسیتهای روده دارد. در اشکال خفیفتر بیماری فقط پرزهای ریزینی موجود روی آنتروسیتهای جذب کننده واقع در روی پرزها منهدم می شوند و به این ترتیب مساحت سطح جذب را تا نصف کاهش می دهند. در اشکال شدیدتر، خود پرزها مسطح شده و یا کاملاً از بین می روند و به این ترتیب سطح جذبی روده را بازم بیشتر کاهش می دهند. حذف آرد گندم یا جو چاودار از رژیم غذایی، بویژه در کودکان مبتلا به این بیماری، بکرات منجر به بهبودی در ظرف چند هفته می شود.

اسپروی استوایی - نوع متفاوتی از اسپرو موسوم به اسپروی مناطق حاره یا اسپروی استوایی tropical sprue بکرات در مناطق استوایی به وجود می آید و می توان آن را غالباً با داروهای ضد باکتریال درمان کرد. با وجودی که هیچ نوع باکتری ویژه ای به عنوان علت این اسپروی استوایی کشف نشده، چنین معتقدند که این نوع اسپرو معمولاً ناشی از التهاب مخاط روده به علت عامل عفونی ناشناخته است.

سوء جذب در اسپرو - در مراحل اولیه اسپرو، جذب چربیها بیشتر از جذب سایر فرآورده های هضمی مختل می شود. مواد چربی که در مدفوع ظاهر می شوند به جای چربیهای هضم نشده خنثی، به شکل املاح اسیدهای چربی هستند و این موضوع نشان می دهد که مشکل اصلی مربوط به جذب است نه هضم. در این مرحله از اسپرو این حالت غالباً اسهال چربی یا استئاتوره ایدیوپاتیک idiopathic steatorrhea نامیده می شود که معنی آن وجود چربی بیش از اندازه در مدفوع بر اثر علل ناشناخته است.

در مراحل بسیار شدیدتر اسپرو جذب پروتئینها، کربوهیدراتها، کلسیم، ویتامین K، اسید فولیک، ویتامین B_{۱۲} و نیز تعدادی از سایر مواد مهم شدیداً مختل می شود. در نتیجه، شخص مبتلا به اختلالات زیر می شود: (۱) کمبود شدید تغذیه که غالباً منجر به از بین رفتن شدید بافتها می شود، (۲) اوستئومالاسی یا از بین رفتن مواد معدنی استخوان به علت فقدان کلسیم، (۳) انعقاد خون ناکافی به علت فقدان ویتامین K و (۴) آنمی ماکروسیتی از نوع آنمی پرنیسیوز ناشی از کاهش جذب ویتامین B_{۱۲} و اسید فولیک.

اختلالات روده فراخ

یبوست CONSTIPATION

یبوست به معنی حرکت آهسته مدفوع در روده فراخ بوده و غالباً با مقدار زیادی مدفوع خشک و سخت در کولون نزولی همراه است که به علت جذب بیش از حد مایع، در کولون تجمع می یابد. هرگونه بیماری روده از قبیل تومورها، چسبندگیها که روده را تنگ می کنند و اولسرها می تواند موجب یبوست شود. یک علت شایع یبوست، اجابت مزاج نامنظم است که بر اثر یک عمر مهار رفلکسهای اجابت مزاج طبیعی به وجود می آید.

شیرخواران به ندرت یبوست دارند اما بخشی از تعلیم و تربیت آنها در سالهای اول زندگی آن است که یاد بگیرند اجابت مزاج خود را کنترل کنند و این کنترل از راه مهار کردن رفلکسهای طبیعی اجابت مزاج به انجام می رسد. تجربیات بالینی نشان می دهند که هرگاه شخص هنگامی که رفلکسهای اجابت مزاج تحریک شده اند اجابت مزاج انجام ندهد یا شخص

بیش از حد از ملینها به جای عمل طبیعی روده استفاده کند، خود رفلکسهای اجابت مزاج با گذشت زمان به تدریج ضعیفتر می شوند و کولون دچار آتونی می گردد. به این دلیل، هرگاه شخص اجابت مزاج منظمی را در اوان زندگی برای خود ایجاد کند و معمولاً در هنگام صبح بعد از صرف صبحانه که رفلکسهای معدی - کولونی و دوازدهه ای - کولونی موجب حرکات توده ای در روده فراخ می شوند اجابت مزاج انجام دهد معمولاً می تواند از پیدایش یبوست در سالهای بعد جلوگیری کند. یبوست می تواند در نتیجه اسپاسم قطعه کوچکی از کولون سیگموئید نیز به وجود آید. به یاد داشته باشید که حرکات حتی در حالت طبیعی در روده فراخ ضعیف است و لذا حتی یک درجه خفیف اسپاسم غالباً قادر به ایجاد یبوست شدید است. بعد از آن که یبوست چندین روز ادامه یافت و مدفوع بیش از حدی در بالای کولون سیگموئید اسپاستیک جمع شد، ترشحات بیش از حد کولون غالباً برای حدود یک روز منجر به اسهال می شوند. متعاقب آن، این سیکل مجدداً با دوره های مکرر یبوست و اسهال متناوب شروع می شود.

مگا کولون Megacolon (بیماری هیرشپرونک) - گاهی یبوست چنان شدید می شود که اجابت مزاج حدود هر هفته یک بار به وجود می آید. این موضوع منجر به تجمع مقادیر فوق العاده عظیمی از مدفوع در کولون می شود و باعث می گردد که کولون گاهی تا قطر ۷/۵ تا ۱۰ سانتیمتر متسع شود. این حالت موسوم به مگا کولون یا بیماری هیرشپرونک Hirschsprung است.

شایعترین علت مگا کولون فقدان یا کمبود سلولهای عقده ای در شبکه میانتریک در قطعه ای از کولون سیگموئید است. در نتیجه، رفلکسهای اجابت مزاج یا حرکات دودی قوی هیچ یک نمی توانند در این ناحیه از روده فراخ به وجود آیند. خود سیگموئید کوچک تقریباً اسپاستیک می شود، در حالی که مدفوع در بالای این ناحیه تجمع پیدا می کند و منجر به بروز مگا کولون در کولونهای صعودی، عرضی و نزولی می شود.

اسهال DIARRHEA

اسهال در نتیجه حرکت سریع مدفوع در روده فراخ به وجود می آید. چندین علت اسهال با عواقب فیزیولوژیکی مهم به قرار زیرند:

آنتریت Enteritis - آنتریت به معنی عفونت ناشی از یک ویروس یا یک باکتری در روده است. در اسهال عفونی معمولی، عفونت در سراسر روده فراخ و انتهای تحتانی ایلئون گسترده تر است. در هر محلی که عفونت وجود داشته باشد مخاط به طور وسیعی تحریک می شود و میزان ترشح آن به مقدار زیادی تشدید می شود. علاوه بر آن، حرکات دیواره روده نیز معمولاً چندین برابر افزایش می یابند. در نتیجه، مقدار زیادی مایع برای شستن عامل عفونی و بردن آن به سوی مقعد در دسترس قرار می گیرد و همزمان با آن، حرکات جلو برنده قوی این مایع را به جلو می رانند. این یک مکانیسم مهم برای رهایی روده از عفونت ناتوان کننده است.

موضوعی که اهمیت ویژه دارد اسهال ناشی از وبا (و گاهی باکتریهای دیگر از قبیل بعضی از باسیلهای کولون بیماری زا) است. همان طور که در فصل ۶۵ شرح داده شد، سم وبا مستقیماً ترشح بیش از حد الکترولیتها و مایع از کریپتهای لیرکون در انتهای ایلئون و کولون را تحریک می کند. مقدار ترشح می تواند ۱۰ تا ۱۲ لیتر در روز باشد و کولون می تواند معمولاً حداکثر ۶ تا ۸ لیتر در روز را باز جذب کند. بنابراین، دفع مایع و الکترولیتها می تواند آن قدر ضعیف کننده باشد که در ظرف چندین روز به مرگ می انجامد.

مهمترین اساس فیزیولوژیک درمان جایگزین کردن مایع و الکترولیتها در بدن به همان سرعتی است که از بدن خارج می شوند. این عمل را می توان به طور عمده با دادن محلولهای داخل وریدی انجام داد. در صورت درمان مناسب از این نوع همراه با استفاده از آنتی بیوتیکها تقریباً هیچ بیمار وبایی تلف نخواهد شد اما بدون انجام این نوع درمان، تا ۵۰ درصد مبتلایان

می‌میرند.

اسهال پسیکوزنیک - همگی ما با اسهالهایی که با دوره‌های فشارهای روحی از قبیل در جریان امتحان و هنگامی که سرباز می‌خواهد وارد جنگ شود همراه هستند آشنا هستیم. این نوع اسهال که اسهال هیجانی پسیکوزنیک نامیده می‌شود، ناشی از تحریک بیش از حد سیستم عصبی پاراسمپاتیک است که (۱) هم حرکات و (۲) هم ترشح بیش از حد موکوس در کولون انتهایی را شدیداً تحریک می‌کند. این دو اثر با یکدیگر جمع شده و می‌توانند موجب بروز اسهال بارز گردند.

کولیت اولسراتیو Ulcerative Colitis - کولیت اولسراتیو یک بیماری است که در آن نواحی وسیعی از دیواره‌های روده فراخ ملتهب و زخم می‌شوند. حرکات کولون زخم شده غالباً آن قدر شدید هستند که حرکات دسته‌جمعی به جای ۱۰ تا ۳۰ دقیقه معمولی در روز در بیشتر اوقات به وجود می‌آیند. ترشحات کولون نیز به مقدار زیادی تشدید می‌شوند. در نتیجه، بیمار مبتلا به اجابت مزاجهای اسهالی مکرر می‌شود.

علت پیدایش کولیت اولسراتیو معلوم نیست. برخی از پزشکان معتقدند که این بیماری ناشی از یک اثر انهدامی آلرژیکی یا ایمنونولوژیکی است اما می‌تواند از یک عفونت باکتریال مزمن که هنوز شناخته نشده نیز ناشی شود. علت این بیماری هرچه باشد یک تمایل ارثی قوی برای استعداد ابتلاء به کولیت اولسراتیو وجود دارد. در صورتی که بیماری فوق‌العاده پیشرفت کرده باشد، اولسرها به علت عفونت باکتریال ثانویه به صورت دائمی درمی‌آیند و به ندرت التیام پیدا می‌کنند مگر این که ایلئوستومی انجام شود تا محتویات روده بدون عبور از کولون به خارج بریزد. حتی در این حال نیز اولسرها گاهی التیام پیدا نمی‌کنند و تنها راه درمان، خارج کردن کولون با عمل جراحی است.

فلج اجابت مزاج در آسیبهای نخاع

از فصل ۶۳ به یاد بیاورید که اجابت مزاج به طور طبیعی توسط تجمع مدفوع در رکتوم بروز می‌کند که یک رفلکس اجابت مزاج با واسطه نخاع تولید می‌کند که از رکتوم به مخروط انتهایی نخاع سیر کرده و مجدداً به کولون نزولی، سیگموئید، رکتوم و مقعد باز می‌گردد.

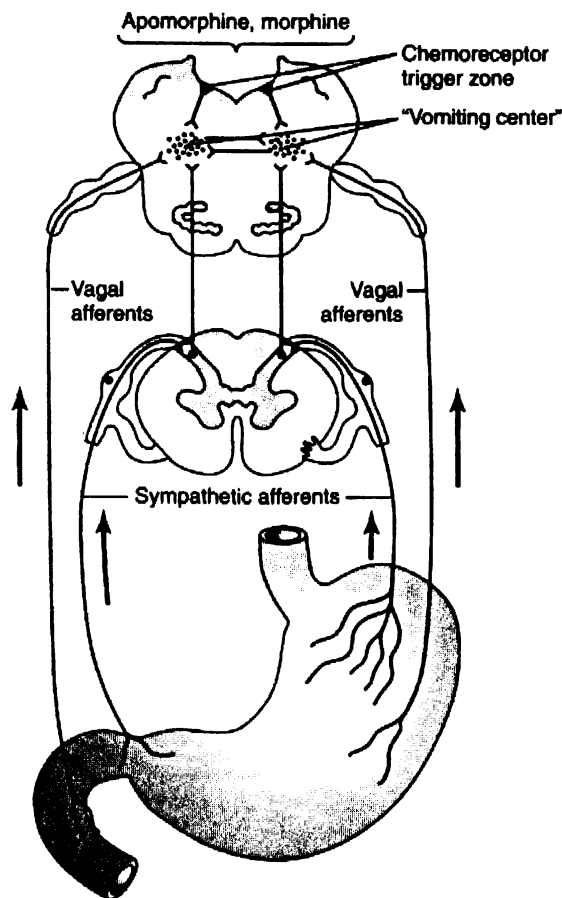
هنگامی که نخاع در جایی بالاتر در ناحیه‌ای بین مخروط انتهایی و مغز دچار آسیب می‌شود در این مورد قسمت ارادی عمل اجابت مزاج بلوکه می‌شود در حالی که رفلکس نخاعی اجابت مزاج کماکان سالم می‌ماند. با این وجود، از بین رفتن کمک ارادی به اجابت مزاج یعنی از بین رفتن افزایش فشار شکمی و شل شدن اسفنکتر ارادی مقعدی غالباً اجابت مزاج را در افراد مبتلا به این نوع آسیب نخاعی مشکل می‌سازد. چون رفلکس نخاعی اجابت مزاج می‌تواند کماکان به وجود آید تقیه کوچکی برای تحریک این رفلکس، معمولاً در صبح بلافاصله بعد از صرف صبحانه، غالباً می‌تواند موجب اجابت مزاج کافی شود. افراد مبتلا به آسیبهای نخاعی که مخروط انتهایی نخاع را منهدم نمی‌کنند از این راه معمولاً می‌توانند اجابت مزاج خود را در هر روز کنترل کنند.

اختلالات عمومی لوله‌گوارش

استفراغ VOMITING

استفراغ وسیله‌ای است که توسط آن قسمت فوقانی لوله‌گوارش هنگامی که تقریباً هر بخشی از قسمت فوقانی لوله‌گوارش بیش از حد تحریک، متسع یا حتی تحریک‌پذیر می‌شود خود را از محتویاتش رهایی می‌بخشد. اتساع یا تحریک بیش از حد دوازدهه یک محرک بویژه قوی برای استفراغ ایجاد می‌کند.

سیگنالهای حسی که موجب بروز استفراغ می‌شوند به طور عمده از حلق، مری، معده و بخشهای فوقانی روده



شکل ۲ - ۶۶ - ارتباطات عصبی
مرکز استفراغ. این مرکز استفراغ
شامل هسته‌های متعدد حسی،
حرکتی، و کنترل کننده به طور عمده
در تشکیلات مشبک بصل النخاعی و
پل مغزی است که به داخل نخاع نیز
گسترش می‌یابند.

باریک شروع می‌شوند، و ایمپالسها همان طور که در شکل ۲-۶۶ نشان داده شده، از طریق فیبرهای مرکزبر موجود در اعصاب هم واگ و هم سمپاتیک به هسته‌های متعدد منتشر در تنه مغزی که روی هم مرکز استفراغ نامیده می‌شوند هدایت می‌شوند. از اینجا ایمپالسهای حرکتی که موجب خود عمل استفراغ می‌شوند از مرکز استفراغ از طریق اعصاب پنجم، هفتم، نهم، دهم و دوازدهم مجموعه‌ای به بخش فوقانی لوله گوارش، از طریق اعصاب واگ و سمپاتیک به بخش تحتانی لوله گوارش و از طریق اعصاب نخاعی به دیافراگم و عضلات شکمی انتقال می‌یابند.

آنتی‌پرستالتیسم، پیش درآمد استفراغ - در مراحل اولیه تحریک بیش از حد یا اتساع بیش از حد لوله گوارش، حرکات دودی معکوس یا آنتی‌پرستالتیسم بکرات چندین دقیقه قبل از پیدایش استفراغ شروع به ایجاد می‌کنند. آنتی‌پرستالتیسم به معنی پرستالتیسم به طرف بالای دستگاه گوارش به جای پایین آن است. آنتی‌پرستالتیسم ممکن است در قسمتهایی از روده حتی به پائینی ایلئون شروع شود و موج ضد دودی با سرعت ۲ تا ۳ سانتیمتر در ثانیه در جهت رو به عقب به طرف بالای روده سیر می‌کند. این روند می‌تواند عملاً قسمت بزرگی از محتویات روده را در طرف ۳ تا ۵ دقیقه در جهت معکوس در تمامی مسیر تا دوازدهم و معده براند. سپس به تدریج که قسمتهای فوقانی روده و بویژه دوازدهم دچار اتساع بیش از حد می‌شوند این اتساع بیش از حد به صورت عامل تحریک کننده برای شروع عمل استفراغ درمی‌آید.

در شروع استفراغ، انقباضات داخلی قوی هم در دوازدهه و هم در معده همراه با شل شدن نسبی اسفنکتر مروی تحتانی به وجود می‌آیند و به این ترتیب اجازه می‌دهند که مواد استفراغی شروع به حرکت به داخل مری کنند. از این جا به بعد یک عمل استفراغ ویژه با دخالت عضلات شکمی همان طور که در پاراگراف زیر شرح داده خواهد شد رشته کار را به دست می‌گیرد و مواد استفراغی را به خارج دفع می‌کند.

عمل استفراغ - همین که مرکز استفراغ به اندازه کافی تحریک شد و عمل استفراغ برقرار گردید نخستین علائم آن عبارتند از: (۱) کشیدن یک نفس عمیق، (۲) بالا رفتن استخوان لامی و حنجره برای باز کردن اسفنکتر فوقانی مری، (۳) بستن گлот، و (۴) بالا رفتن شراع‌الحنک برای بستن سوراخهای خلفی منخرین. آن گاه یک انقباض قوی رو به پایین دیافراگم همراه با انقباض همزمان کلیه عضلات شکمی به وجود می‌آید. این امر معده را بین دیافراگم و عضلات شکمی تحت فشار قرار داده و فشار داخل معدی را تا حد زیادی بالا می‌برد. سرانجام، اسفنکتر تحتانی مری کاملاً شل شده و اجازه می‌دهد تا محتویات معده رو به بالا از طریق مری به خارج دفع شود.

به این ترتیب، عمل استفراغ ناشی از عمل فشاردهنده عضلات شکم توأم با باز شدن ناگهانی اسفنکترهای مروی است به طوری که محتویات معدی بتواند به خارج دفع شود.

ناحیه گیرنده شیمیایی بصل‌النخاع برای ایجاد استفراغ توسط داروها یا بیماری حرکت - به غیر از استفراغ ناشی از عوامل تحرک کننده در خود لوله گوارش، استفراغ می‌تواند توسط سیگنالهای عصبی شروع شده از نواحی مغز در خارج از مرکز استفراغ ایجاد گردد. این موضوع بویژه در مورد ناحیه کوچکی صدق می‌کند که به طور دوطرفه در کف بطن چهارم قرار گرفته و ناحیه گیرنده شیمیایی chemoreceptor trigger zone نامیده می‌شود. تحریک الکتریکی این ناحیه نیز موجب بروز استفراغ می‌شود اما از آن مهمتر، تجویز بعضی داروها شامل آپومرفین، مرفین و برخی از مشتقات دیژیتال می‌تواند مستقیماً ناحیه گیرنده شیمیایی را تحریک کرده و موجب بروز استفراغ شود. انهدام این ناحیه، این نوع استفراغ را بلوکه می‌کند اما استفراغ ناشی از عوامل تحریکی در خود لوله گوارش را بلوکه نمی‌کند.

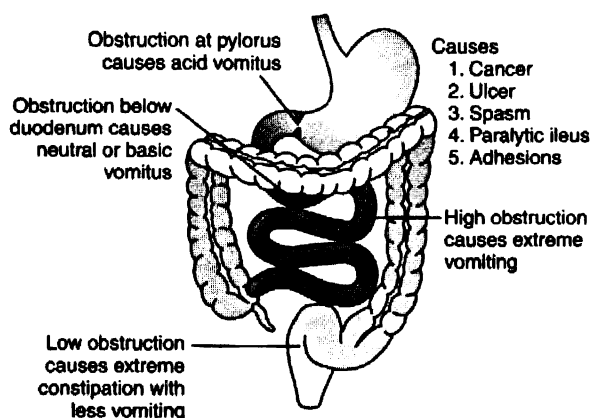
همچنین به خوبی معلوم شده است که تغییرات سریع جهت یا ریتم حرکت بدن در بعضی افراد موجب بروز استفراغ می‌شود. مکانیسم این عمل به قرار زیر است: حرکت، گیرنده‌های لایبرنت دهلیزی گوش داخلی را تحریک می‌کند و ایمپالسهای حاصله به طور عمده از طریق هسته‌های دهلیزی به مخچه و از آن جا به ناحیه گیرنده شیمیایی و سرانجام به مرکز استفراغ انتقال یافته و موجب بروز استفراغ می‌شوند.

تهوع NAUSEA

همه ما احساس تهوع را تجربه کرده و می‌دانیم که تهوع غالباً پیش‌درآمد استفراغ است. تهوع، شناخت خودآگاهانه تحریک ناخودآگاه در ناحیه‌ای از بصل‌النخاع است که ارتباط نزدیکی با مرکز استفراغ داشته و یا بخشی از آن است و می‌تواند بر اثر (۱) ایمپالسهای محرک که از لوله گوارش می‌آیند، (۲) ایمپالسهای که از قسمتهای تحتانی مغز در رابطه با بیماری حرکت شروع می‌شوند، یا (۳) ایمپالسهای صادره از قشر مغز برای ایجاد استفراغ به وجود آید. استفراغ گاهی بدون علائم پیش‌درآمد تهوع ایجاد می‌شود و نشان می‌دهد که فقط بعضی از قسمتهای مراکز استفراغ با احساس تهوع ارتباط دارند.

انسداد لوله گوارش

لوله گوارش می‌تواند همان‌طور که در شکل ۳-۶۶ نشان داده شده تقریباً در هر نقطه‌ای از مسیرش دچار انسداد شود. برخی از علل شایع انسداد عبارتند از: (۱) سرطان، (۲) تنگی فیبروتیک ناشی از زخم یا چسبندگیهای صفاق، (۳) اسپاسم قطعه‌ای از روده، یا (۴) فلج قطعه‌ای از روده.



شکل ۳ - ۶۶ - انسداد در قسمتهای مختلف لوله گوارش.

نتایج غیرطبیعی انسداد بستگی به محلی در لوله گوارش دارند که دچار انسداد می شود. هرگاه انسداد در پیلور به وجود آمده باشد که غالباً ناشی از تنگی فیبروتیک متعاقب زخمهای پتیک است استفراغ مداوم محتویات معده به وجود می آید. این امر تغذیه بدن را تضعیف کرده و همچنین موجب دفع بیش از حد یونهای هیدروژن از بدن می شود و می تواند منجر به درجات مختلف آکالوز تمام بدن گردد.

هرگاه محل انسداد بعد از معده قرار داشته باشد پس زدن آنتی پرستالتیک از روده باریک موجب می شود که شیرهای روده در جهت رو به عقب به داخل معده جریان یابند و این شیرها همراه با ترشحات معده استفراغ می شوند. در این مورد شخص مقدار زیادی آب و الکترولیت از دست می دهد به طوری که شدیداً دزیدراته می شود اما دفع اسیدها و بازها ممکن است تقریباً برابر باشد به طوری که تغییر اندکی در تعادل اسیدی - بازی به وجود می آید.

هرگاه محل انسداد در نزدیکی انتهای تحتانی روده فراخ قرار داشته باشد مدفوع می تواند برای چندین هفته در کولون تجمع یابد. بیمار دچار احساس شدید یبوست می شود اما در مراحل اولیه انسداد، استفراغ شدید نیست. بعد از آن که کولون کاملاً پر شد و ورود کیموس اضافی از روده باریک به روده فراخ غیرممکن گردید در این حال واقعاً استفراغ شدیداً شروع می شود. انسداد طولانی روده فراخ می تواند سرانجام منجر به پارگی خود روده یا دزیدراتاسیون و شوک گردش خونی در نتیجه استفراغ شدید گردد.

گازهای لوله گوارش

گازها می توانند از سه منبع وارد لوله گوارش شوند: (۱) هوای بلعیده شده، (۲) گازهای تشکیل شده در نتیجه عمل باکتریها، و (۳) گازهایی که از خون به داخل لوله گوارش انتشار می یابند. بیشتر گازها در معده مخلوطی از نیتروژن و اکسیژن مشتق از هوای بلعیده شده هستند و در شخص طبیعی قسمت اعظم این گازها بوسیله آروغ به خارج رانده می شوند. فقط مقدار کمی گاز معمولاً در روده باریک وجود دارد و قسمت زیادی از این گازها هوایی است که از معده وارد روده باریک می شود.

در روده فراخ، قسمت بیشتر گازها از عمل باکتریها مشتق می شوند. این گازها بویژه عبارتند از کربن دی اکسید، متان و هیدروژن. این گازها همراه با مقادیر متغیر اکسیژن و نیتروژن موجود در هوای بلعیده شده به وجود می آیند. هنگامی که متان و هیدروژن به طور کافی با اکسیژن بلعیده شده مخلوط می گردند گاهی یک مخلوط گازی منجر شونده تشکیل می گردد.

استفاده از کوتریزاسیون الکتریکی در جریان سیگمونیدوسکوپی در موارد نادر منجر به یک انفجار خفیف شده است. بعضی از غذاها نسبت به غذاهای دیگر موجب دفع گاز بیشتری از راه مقعد می‌شوند. این غذاها عبارتند از: حبوبات، کلم، پیاز، گل‌کلم، ذرت و برخی از غذاهای محرک از قبیل سرکه. برخی از این غذاها بویژه به علت دارا بودن انواع قابل تخمیر جذب نشده کربوهیدراتها، به عنوان محیط مناسبی برای باکتریهای تشکیل دهنده گاز عمل می‌کنند. مثلاً حبوبات محتوی یک قند غیرقابل هضم هستند که به کولون می‌رسد و یک غذای عالی برای باکتریهای کولون می‌شود. اما در سایر موارد، زیادی دفع گاز ناشی از تحریک روده فراخ است که باعث دفع پرستالتیک سریع گازها قبل از آن که بتوانند جذب شوند می‌گردد.

مقدارگازی که روزانه وارد روده فراخ می‌شود یا در آن تولید می‌شود به طور متوسط ۷ تا ۱۰ لیتر است در حالی که مقدار متوسط گاز دفع شده از راه مقعد معمولاً فقط حدود ۰/۶ لیتر است. باقیمانده گاز به طور طبیعی از طریق مخاط روده به داخل خون جذب و در ریه‌ها دفع می‌گردد.

بخش سیزدهم :

متابولیسم و تنظیم دما

۶۷- متابولیسم کربوهیدراتها و تشکیل آدنوزین تری فسفات

۶۸- متابولیسم لیپیدها

۶۹- متابولیسم پروتئینها

۷۰- کبد به عنوان یک اندام

۷۱- تعادل رژیم، تنظیم تغذیه، چاقی و بی غذایی، ویتامینها

و مواد معدنی

۷۲- متابولیسم انرژی و میزان متابولیسم

۷۳- تنظیم دمای بدن و تب

فصل ۶۷

متابولیسم کربوهیدراتها و تشکیل آدنوزین تری فسفات

در طی چند فصل بعدی متابولیسم در بدن یعنی روندهای شیمیایی که ادامه زندگی را برای سلولها امکانپذیر می سازند مورد بحث قرار خواهد گرفت. هدف این کتاب عرضه جزئیات کلیه واکنشهای شیمیایی مختلف سلولی نیست زیرا این موضوع مربوط به بیوشیمی است بلکه این فصول وقف موارد زیر خواهد شد: (۱) مروری بر روندهای شیمیایی اصلی سلول و (۲) تجزیه و تحلیل نتایج فیزیولوژیک آنها بویژه در رابطه با روشی که توسط آن این روندها در طرح کلی هومئوستاز می گنجند.

آزاد شدن انرژی از غذاها و مفهوم انرژی آزاد

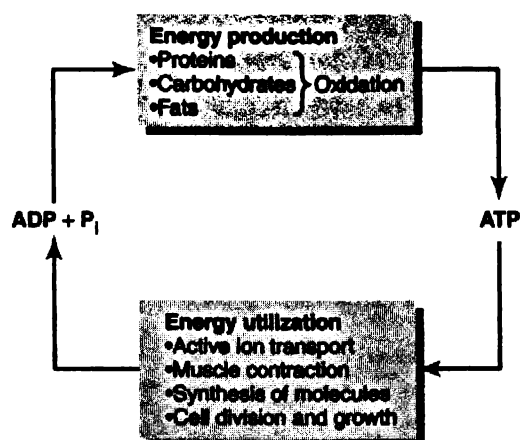
سهم زیادی از واکنشهای شیمیایی در سلولها با قرار دادن انرژی غذاها در دسترس سیستمهای فیزیولوژیک مختلف سلول ارتباط دارد. به عنوان مثال، انرژی برای فعالیت عضلانی، ترشح توسط غدد، حفظ پتانسیل غشاء توسط فیبرهای عصبی و عضلانی، سنتز مواد در سلولها، جذب غذا از لوله گوارش و بسیاری از اعمال دیگر مورد نیاز است.

واکنشهای مزدوج - کلیه غذاها انرژی را یعنی کربوهیدراتها، چربیها و پروتئینها می توانند در سلولها اکسید شده شوند و در این جریان مقادیر زیادی انرژی آزاد می شوند. همین غذاها نیز می توانند در خارج از بدن با اکسیژن خالص سوخته و مجدداً مقادیر زیاد انرژی آزاد کنند. این بار انرژی به طور ناگهانی و تماماً به شکل گرما آزاد می شود. انرژی مورد نیاز برای روندهای فیزیولوژیک سلولها گرما نیست بلکه عبارت است از انرژی برای ایجاد حرکت مکانیکی در مورد عمل عضله، انرژی برای تغلیظ مواد محلول در مورد ترشح غدهای، و انرژی برای انجام سایر اعمال. برای تأمین این انرژی، واکنشهای شیمیایی بایستی با سیستمهای مسئول این اعمال فیزیولوژیک مزدوج شوند. این مزدوج شدن توسط سیستمهای آنزیمی و سیستمهای انتقال انرژی سلولی ویژه به انجام می رسد که پاره ای از آنها در این فصل و فصول بعدی شرح داده خواهند شد.

انرژی آزاد - مقدار انرژی آزاد شده توسط اکسیداسیون کامل یک غذا انرژی آزاد ΔG اکسیداسیون آن غذا نامیده می شود و معمولاً با علامت ΔG نشان داده می شود. انرژی آزاد معمولاً برحسب کالری برای هر مول از ماده غذایی بیان می شود. به عنوان مثال، مقدار انرژی آزاد حاصل از اکسیداسیون یک مول گلوکز (۱۸۰ گرم گلوکز) برابر با ۶۸۶,۰۰۰ کالری کوچک است.

آدنوزین تری فسفات (ATP) اسکناس انرژی بدن است

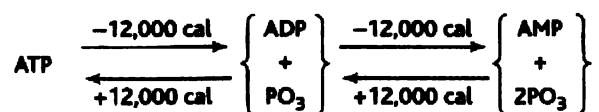
آدنوزین تری فسفات (ATP) یک حلقه ضروری بین اعمال مصرف کننده انرژی و تولید کننده انرژی بدن است

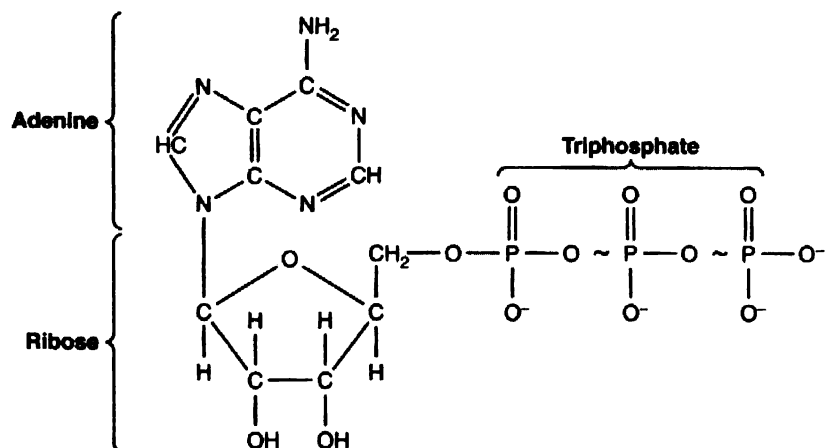


شکل ۱- ۶۷- آدنوزین تری فسفات (ATP) به عنوان حلقه مرکزی بین سیستمهای تولید کننده و مصرف کننده انرژی بدن. ADP آدنوزین دی فسفات و P_i فسفات معدنی است.

(شکل ۱-۶۷). به این دلیل، ATP اسکناس انرژی بدن نامیده شده و می توان آن را به طور مکرر به دست آورد و خرج کرد. انرژی مشتق شده از اکسیداسیون کربوهیدراتها، پروتئینها و چربیها برای تبدیل آدنوزین دی فسفات (ADP) به آدنوزین تری فسفات است که سپس توسط واکنشهای مختلف بدن که برای موارد زیر ضروری هستند به مصرف می رسد: (۱) انتقال فعال مولکولها از عرض غشای سلولی، (۲) انقباض عضلانی و انجام کار مکانیکی، (۳) واکنشهای مختلف سازنده که هورمونها، غشاءهای سلولی و بسیاری از سایر مولکولهای ضروری بدن را تولید می کنند، (۴) هدایت ایمپالسهای عصبی، (۵) تقسیم و رشد سلولی، و (۶) بسیاری از اعمال دیگر فیزیولوژیک که برای حفظ و ادامه زندگی ضروری هستند. آدنوزین تری فسفات یک ترکیب شیمیایی ناپایدار است که در کلیه سلولها وجود دارد و فرمول شیمیایی آن در شکل ۲-۶۷ نشان داده شده است. از روی این فرمول می توان دید که آدنوزین تری فسفات ترکیبی از آدنین، ریبوز، و سه رادیکال فسفات است. دو رادیکال فسفات آخر توسط پیوندی موسوم به پیوند پرانرژی high energy bond به بقیه مولکول متصل شده اند که با علامت ~ مشخص شده اند.

مقدار انرژی آزاد در هر یک از پیوندهای پرانرژی برای هر مول آدنوزین تری فسفات حدود ۷۳۰۰ کالری در شرایط استاندارد و حدود ۱۲۰۰۰ کالری در شرایط دما و غلظت مواد واکنش کننده در بدن است. بنابراین، جدا شدن هر یک از دو رادیکال فسفاتی آخر ۱۲۰۰۰ کالری انرژی آزاد می کند. بعد از جدا شدن یک رادیکال فسفاتی از آدنوزین تری فسفات، این ترکیب به آدنوزین دی فسفات ADP و بعد از جدا شدن رادیکال فسفاتی دوم به آدنوزین مونوفسفات AMP تبدیل می گردد. تبدیلهای دوجانبه بین آدنوزین تری فسفات، آدنوزین دی فسفات و آدنوزین مونوفسفات به قرار زیر است:





شکل ۲ - ۶۷ - ساختار شیمیایی آدنوزین تری فسفات.

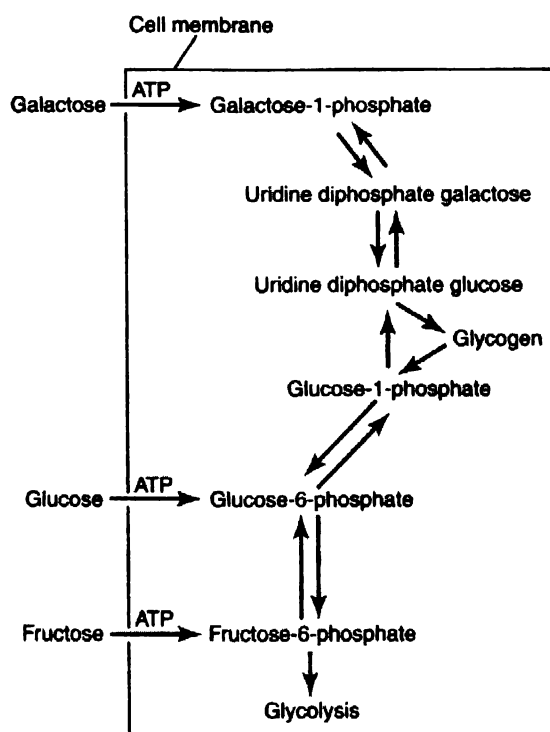
آدنوزین تری فسفات همه جا در سیتوپلاسم و نوکلئوپلاسم کلیه سلولها وجود دارد و عملاً کلیه مکانیسمهای فیزیولوژیک که برای عمل کردن نیاز به انرژی دارند این انرژی را مستقیماً از ATP (یا ترکیب پرانرژی مشابه دیگری مثلاً گرانوزین تری فسفات GTP) به دست می آورند. غذای موجود در سلولها به نوبه خود به تدریج اکسید شده و انرژی آزاد شده برای تشکیل مجدد آدنوزین تری فسفات به مصرف می رسد و به این ترتیب همیشه ذخیره ای از این ماده را حفظ می کند. کلیه این انتقالات انرژی بوسیله واکنشهای مزدوج شده به انجام می رسند.

هدف اصلی این فصل توجیه این مطلب است که چگونه انرژی از کربوهیدراتها می تواند برای تشکیل آدنوزین تری فسفات در سلولها مورد استفاده قرار گیرد. در حال طبیعی ۹۰ درصد یا بیشتر تمام کربوهیدراتهای مصرف شده توسط بدن برای این منظور به کار می رود.

نقش مرکزی گلوکز در متابولیسم کربوهیدراتها

در فصل ۶۵ توجیه شد که فرآورده های نهایی هضم کربوهیدراتها در لوله گوارش تقریباً به طور کامل گلوکز، فروکتوز و گالاکتوز هستند و گلوکز به طور متوسط نمودار ۸۰ درصد آنها است. قسمت اعظم فروکتوز و تقریباً تمام گالاکتوز بعد از جذب از روده نیز به سرعت در کبد به گلوکز تبدیل می شوند. بنابراین فروکتوز و گالاکتوز اندکی در گردش خون وجود دارد. به این ترتیب، گلوکز مسیر نهایی برای انتقال تقریباً کلیه کربوهیدراتها به سلولهای بافتی می شود.

در سلولهای کبدی آنزیمهای مناسب برای پیشبرد تبدیل مونوساکاریدها - گلوکز، فروکتوز، و گالاکتوز - به یکدیگر مطابق شکل ۳-۶۷ وجود دارند. علاوه بر آن، دینامیک واکنشها چنان است که هنگامی که کبد مونوساکاریدها را مجدداً به داخل خون آزاد می کند فرآورده نهایی تقریباً گلوکز است. دلیل این امر آن است که سلولهای کبدی محتوی مقادیر زیادی گلوکز فسفاتاز هستند. بنابراین، گلوکز - ۶ - فسفات می تواند به گلوکز و فسفات تجزیه شود و گلوکز می تواند از طریق غشای



شکل ۳ - ۶۷ - تبدیل سه مونساکارید عمده یعنی گلوکز، فروکتوز و گالاکتوز به یکدیگر در سلولهای کبدی.

سلول کبدی مجدداً به داخل خون انتقال داده شود.

یک بار دیگر بایستی تأکید شود که معمولاً بیش از ۹۵ درصد کلیه مونساکاریدهایی که در خون گردش می‌کنند فرآورده نهایی اعمال تبدیلی یعنی گلوکز است.

انتقال گلوکز از طریق غشای سلول

قبل از آن که گلوکز بتواند بوسیله سلولهای بافتی بدن به مصرف برسد باید از طریق غشای سلول به داخل سیتوپلاسم سلول انتقال یابد. اما باید دانست که گلوکز نمی‌تواند از طریق منافذ غشای سلول انتشار یابد زیرا حداکثر وزن مولکولی ذراتی که می‌توانند از این منافذ انتشار یابند ۱۰۰ است در حالی که وزن مولکولی گلوکز ۱۸۰ است. با این وجود، گلوکز واقعاً با درجه قابل قبولی از آزادی بوسیله مکانیسم دیفوزیون تسهیل شده از طریق غشای سلول وارد درون سلول می‌شود. اصول این نوع انتقال در فصل ۴ شرح داده شده‌اند و در اساس به شرح زیرند: در ماتریس لیپیدی غشای سلول تعداد زیادی مولکولهای پروتئینی حامل نفوذ می‌کنند که می‌توانند با گلوکز ترکیب شوند. گلوکز در این شکل ترکیبی می‌تواند توسط حامل از یک طرف غشاء به طرف دیگر حمل شده و آن‌گاه آزاد گردد. بنابراین، اگر غلظت گلوکز در یک طرف غشاء بیشتر از طرف دیگر باشد گلوکز بیشتری از ناحیه با غلظت بالا نسبت به جهت مخالف انتقال خواهد یافت.

انتقال گلوکز از طریق غشای بیشتر سلولهای بافتی کاملاً با انتقالی که از طریق غشای لوله گوارش یا از طریق اپیتلیوم

توبولهای کلیوی به انجام می‌رسد متفاوت است. در هر دوی این موارد آخر، گلوکز بوسیله مکانیسم هم‌انتقالی سدیمی - گلوکزی فعال انتقال می‌یابد که در آن انتقال فعال سدیم انرژی لازم برای جذب گلوکز در جهت خلاف یک گرادیان غلظت را تأمین می‌کند. این مکانیسم هم‌انتقالی سدیمی فقط در بعضی سلولهای اپیتلیال خاص عمل می‌کند که به طور اختصاصی جهت جذب فعال گلوکز سازش پیدا کرده‌اند. در کلیه غشاءهای سلولی دیگر، گلوکز فقط بوسیله روند دیفوزیون تسهیل شده که بر اثر خواص ترکیبی ویژه پروتئین حامل گلوکز در غشاء امکانپذیر شده است از ناحیه با غلظت بالاتر به سوی ناحیه با غلظت پایینتر انتقال می‌یابد. جزئیات دیفوزیون تسهیل شده برای انتقال از غشای سلولی در فصل ۴ عرضه شده‌اند.

انسولین دیفوزیون تسهیل شده گلوکز را افزایش می‌دهد

میزان انتقال گلوکز و همچنین برخی از مونوساکاریدهای دیگر توسط انسولین به مقدار زیادی افزایش می‌یابد. هنگامی که مقدار زیادی انسولین توسط لوزالمعده ترشح می‌شود میزان انتقال گلوکز به داخل بیشتر سلولها تا ۱۰ برابر یا بیشتر میزان انتقال در هنگامی که انسولین ترشح نمی‌شود افزایش می‌یابد. برعکس، مقدار گلوکزی که می‌تواند در غیاب انسولین به داخل بیشتر سلولهای بدن به استثنای سلولهای کبد و مغز، انتشار یابد بسیار کمتر از آن است که چیزی در نزدیکی مقدار گلوکزی که به طور طبیعی برای متابولیسم انرژی مورد نیاز است را تأمین کند. عملاً میزان مصرف کربوهیدراتها بوسیله سلولها توسط میزان ترشح انسولین از لوزالمعده کنترل می‌شود. اعمال انسولین و کنترل متابولیسم کربوهیدراتها توسط آن به تفصیل در فصل ۷۸ شرح داده شده است.

فسفوریلاسیون گلوکز

گلوکز بلافاصله پس از ورود به داخل سلول برطبق واکنش زیر با یک رادیکال فسفات ترکیب می‌شود:



این فسفوریلاسیون به طور عمده توسط آنزیم گلوکوکیناز در کبد و آنزیم هگزوکیناز در بیشتر سلولهای دیگر بدن پیش برده می‌شود. فسفوریلاسیون گلوکز به طور تقریباً کامل غیرقابل برگشت است به استثنای سلولهای کبد، اپیتلیوم توبولهای کلیوی و سلولهای اپیتلیال روده. در این سلولها آنزیم دیگری یعنی گلوکز فسفاتاز نیز در دسترس است و هنگامی که این آنزیم فعال می‌شود می‌تواند این واکنش را معکوس کند. بنابراین، در بیشتر بافتهای بدن، فسفوریلاسیون برای به دام انداختن گلوکز در داخل سلول به کار می‌رود به این معنی که به علت ترکیب تقریباً آبی با فسفات، گلوکز مجدداً به خارج از سلول انتشار نخواهد یافت مگر از آن دسته از سلولهای ویژه، و بویژه از سلولهای کبدی که فسفاتاز دارند.

گلیکوژن در کبد و عضلات ذخیره می‌شود

گلوکز پس از جذب به داخل سلولها می‌تواند بلافاصله برای آزاد کردن انرژی به مصرف برسد یا این که به شکل گلیکوژن که پلیمر بزرگی از گلوکز است ذخیره شود. کلیه سلولهای بدن قادر به ذخیره لااقل مقداری گلیکوژن هستند اما برخی از سلولها می‌توانند مقدار زیادی گلیکوژن ذخیره کنند بویژه سلولهای کبدی که می‌توانند ۵ تا ۸ درصد وزنشان گلیکوژن ذخیره کنند و سلولهای عضلانی که می‌توانند ۱ تا ۳ درصد وزنشان گلیکوژن ذخیره کنند. مولکولهای گلیکوژن می‌توانند تقریباً تا هر وزن مولکولی پلیمریزه شوند اما وزن

مولکولی متوسط آن ۵ میلیون یا بیشتر است. قسمت اعظم گلیکوژن به شکل گرانولهای جامد رسوب می‌کند. این تبدیل مونوساکاریدها به یک ترکیب رسوبی با وزن مولکولی زیاد، (گلیکوژن) ذخیرهٔ مقادیر زیاد کربوهیدراتها بدون تغییر دادن قابل ملاحظهٔ فشار اسمزی مایعات داخل سلولی را امکانپذیر می‌سازد. غلظت زیاد مونوساکاریدهای محلول با وزن مولکولی کم، اختلال زیادی در روابط اسمزی بین مایعات داخل سلولی و خارج سلولی به وجود خواهد آورد.

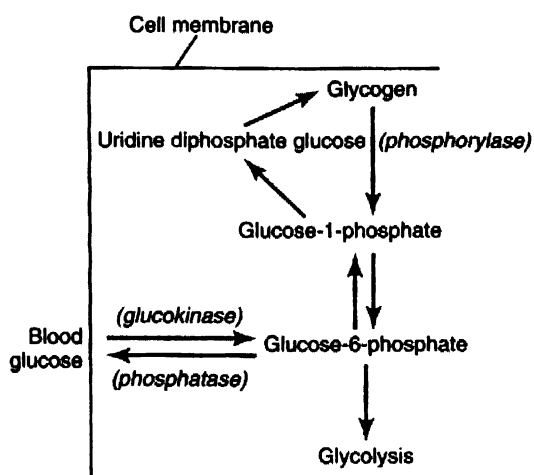
گلیکوژنز GLYCOGENESIS - روند تشکیل گلیکوژن

واکنشهای شیمیایی گلیکوژنز در شکل ۴-۶۷ نشان داده شده‌اند. از روی این شکل می‌توان دید که گلوکز -۶- فسفات ابتدا گلوکز -۱- فسفات می‌شود و سپس به اوریدین دی‌فسفات گلوکز و آن گاه به گلیکوژن تبدیل می‌شود. چندین آنزیم اختصاصی برای انجام این تبدیلهای مورد نیاز هستند و هر مونوساکاریدی که بتواند به گلوکز تبدیل شود می‌تواند وارد این واکنشها شود. بعضی ترکیبات کوچکتر شامل اسیدلاکتیک، گلیسرول، اسیدپروویک و برخی از اسیدهای آمینهٔ دزآمینه نیز می‌توانند به گلوکز یا ترکیبات مشابه و سپس به گلیکوژن تبدیل شوند.

تجزیهٔ گلیکوژن ذخیره شده - گلیکوژنولیز

گلیکوژنولیز به معنی تجزیهٔ گلیکوژن ذخیره شده در سلول برای تشکیل مجدد گلوکز در سلولها است. آن گاه گلوکز می‌تواند برای تأمین انرژی مورد استفاده قرار می‌گیرد. گلیکوژنولیز بوسیلهٔ معکوس شدن همان واکنشهای شیمیایی تشکیل دهندهٔ گلیکوژن به وجود نمی‌آید بلکه هر مولکول گلوکز موجود روی هر شاخهٔ پلیمرگلیکوژن بوسیلهٔ روند فسفوریلاسیون در تحت اثر کاتالیزوری آنزیم فسفوریلاز از گلیکوژن جدا می‌شود.

در شرایط استراحت، فسفوریلاز به شکل غیرفعال وجود دارد به طوری که گلیکوژن می‌تواند ذخیره شود اما نمی‌تواند مجدداً به گلوکز تبدیل گردد. بنابراین، هنگامی که تشکیل مجدد گلوکز از گلیکوژن لازم شود فسفوریلاز بایستی ابتدا فعال گردد. این عمل به چندین روش شامل دو روش زیر به انجام می‌رسد:



شکل ۴-۶۷ - واکنشهای شیمیایی گلیکوژنولیز و گلیکوژنز که تبدیل گلوکز خون و گلیکوژن کبدی به یکدیگر را نیز نشان می‌دهد. (فسفاتاز مورد نیاز برای آزاد کردن گلوکز از سلول در سلولهای عضلانی وجود ندارد).

فعال شدن فسفوریلاز توسط اپینفرین و گلوکاگون - دو هورمون اپینفرین و گلوکاگون می‌توانند به طور اختصاصی فسفوریلاز را فعال کرده و از این راه موجب گلیکوزنولیز سریع شوند. اثر اولیه هر یک از این هورمون‌ها تشکیل آدنوزین مونوفسفات حلقوی در سلول‌ها است. آن‌گاه این ماده یک سری پشت سرهم از واکنشهای شیمیایی را شروع می‌کند که فسفوریلاز را فعال می‌سازد. این موضوع به تفصیل در فصل ۷۸ شرح داده خواهد شد.

اپینفرین در هنگام تحریک سیستم عصبی سمپاتیک از قسمت مغزی غده فوق کلیوی آزاد می‌شود. بنابراین، یکی از اعمال سیستم عصبی سمپاتیک افزایش در دسترس قرار دادن گلوکز برای متابولیسم سریع است. این عمل اپینفرین به طور بارز هم در سلولهای کبد و هم در عضلات به انجام می‌رسد و به این ترتیب همراه با سایر اثرات تحریک سمپاتیک به آماده کردن بدن برای انجام فعالیت کمک می‌کند که به طور کاملتر در فصل ۶۰ شرح داده شده است.

گلوکاگون هورمونی است که هنگامی که غلظت گلوکز خون به مقادیر بیش از حد پایینی سقوط می‌کند از سلولهای آلفای لوزالمعده ترشح می‌شود. گلوکاگون تشکیل آدنوزین مونوفسفات حلقوی را به طور عمده در سلولهای کبد تحریک می‌کند که به نوبه خود موجب پیشبرد تبدیل گلیکوزن کبدی به گلوکز و آزاد کردن گلوکز از کبد به داخل خون و بدینوسیله بالا بردن غلظت گلوکز خون می‌شود. عمل گلوکاگون در تنظیم گلوکز خون در فصل ۷۸ به طور کاملتر شرح داده خواهد شد.

آزاد شدن انرژی از مولکول گلوکز بوسیله مسیر گلیکولیتیک

چون اکسیداسیون کامل یک مولکول گلوکز ۶۸۶,۰۰۰ کالری انرژی آزاد می‌کند و فقط ۱۲۰۰۰ کالری برای تشکیل یک مولکول گرم آدنوزین تری فسفات مورد نیاز است لذا در صورتی که گلوکز بلافاصله به طور کامل به آب و کربن دی اکسید تجزیه می‌شد و فقط یک مولکول آدنوزین تری فسفات تولید می‌کرد مقدار زیادی انرژی تلف می‌گردید. خوشبختانه سلولهای بدن محتوی سری وسیعی از آنزیمهای پروتئینی مختلف هستند که مولکول گلوکز را هر بار به مقدار اندک و در طی مراحل متوالی متعدد تجزیه کرده و انرژی آن را در بسته‌های کوچک آزاد می‌کنند و هر بار یک مولکول آدنوزین تری فسفات تشکیل می‌دهند و به این ترتیب جمعاً ۳۸ مول آدنوزین تری فسفات به ازای هر مول گلوکز مصرف شده بوسیله سلول‌ها تولید می‌کنند.

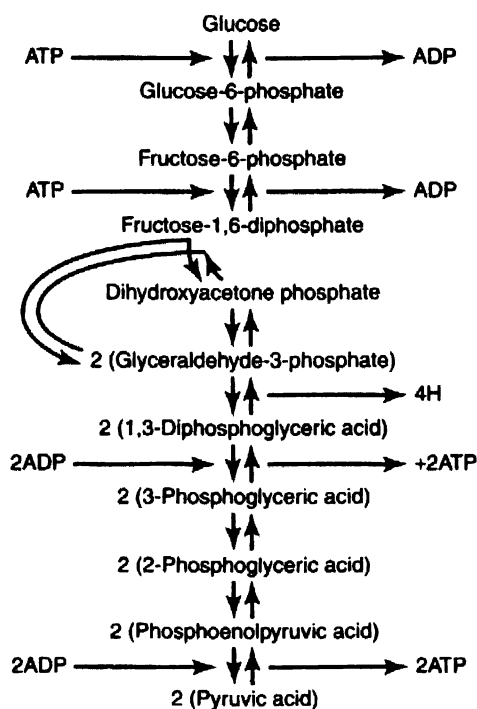
هدف از قسمتهای بعد توصیف پایه‌ای روندهایی است که مولکول گلوکز توسط آنها به تدریج تجزیه شده و انرژی خود را برای تشکیل آدنوزین تری فسفات آزاد می‌کند.

گلیکولیز و تشکیل اسیدپروویک

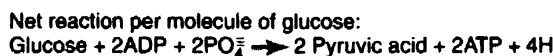
مهمترین روشی که توسط آن آزاد شدن انرژی از مولکول گلوکز شروع می‌شود روند گلیکولیز است. سپس فرآورده‌های نهایی گلیکولیز به طور عمده برای تأمین انرژی اکسیده می‌شوند. گلیکولیز به معنی تجزیه مولکول گلوکز و تشکیل دو مولکول اسیدپروویک است.

گلیکولیز در طی ده مرحله متوالی از واکنشهای شیمیایی به انجام می‌رسد که در شکل ۵-۶۷ نشان داده شده است. هر مرحله لاقط بوسیله یک آنزیم پروتئینی اختصاصی به انجام می‌رسد. توجه کنید که گلوکز نخست به فروکتوز - ۱، ۶- فسفات تبدیل شده و سپس به دو مولکول محتوی سه اتم کربن یعنی گلیسرآلدئید - ۳ - فسفات تجزیه می‌گردد که سپس هر یک از آنها از طریق پنج مرحله دیگر به اسیدپروویک تبدیل می‌شود.

تشکیل آدنوزین تری فسفات در جریان گلیکولیز - با وجود واکنشهای شیمیایی متعدد در سری گلیکولیتیک، فقط بخش اندکی از انرژی آزاد در مولکول گلوکز در هر مرحله آزاد می‌شود. اما در بین مرحله اسید ۱، ۳- دی فسفولیسیریک و مرحله اسید ۳- فسفولیسیریک و همچنین در بین مرحله اسید فسفوانوپیروویک و مرحله اسید



شکل ۵ - ۶۷ - توالی واکنشهای
شیمیایی مسؤول گلیکولیز.

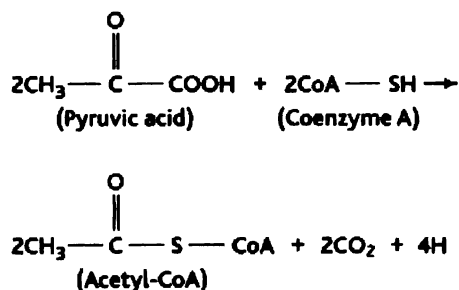


پیروویک، بسته‌های انرژی آزاد شده، از ۱۲۰۰۰ کالری به ازای هر مول یعنی مقدار لازم برای تشکیل آدنوزین تری فسفات بیشتر است و واکنشها چنان با یکدیگر مزدوج شده‌اند که آدنوزین تری فسفات تشکیل می‌شود. به این ترتیب، به ازای هر مول فروکتوز ۱، ۶- دی فسفات که به اسید پیروویک تجزیه می‌شود جمعاً چهار مول آدنوزین تری فسفات تشکیل می‌گردد.

با این وجود قبل از آن که گلیکولیز بتواند شروع شود دو مولکول آدنوزین تری فسفات برای فسفریله کردن گلوکز و تشکیل فروکتوز ۱، ۶- دی فسفات مورد نیاز است. بنابراین، میزان خالص تولید مولکولهای آدنوزین تری فسفات بوسیله تمامی روند گلیکولیتیک فقط دو مول به ازای هر مول گلوکز مصرف شده است. این مقدار نمودار ۲۴۰۰۰ کالری انرژی منتقل شده به آدنوزین تری فسفات است اما در جریان روند گلیکولیز جمعاً ۵۶۰۰۰ کالری انرژی از گلوکز اولیه تلف می‌شود یعنی راندمان کلی تشکیل آدنوزین تری فسفات ۴۳ درصد است و ۵۷ درصد انرژی باقیمانده به شکل گرما تلف می‌شود.

تبدیل اسید پیروویک به استیل کوآنزیم A

مرحله بعدی در تجزیه گلوکز یک تبدیل دو مرحله‌ای دو مولکول اسید پیروویک از شکل ۵-۶۷ به دو مولکول استیل کوآنزیم A (acetyl - CoA) بر طبق واکنش زیر است:



دو مولکول کربن دی اکسید و چهار اتم هیدروژن از این واکنش آزاد می شوند در حالی که بخشهای باقیمانده دو مولکول اسیدپیروویک با کوآنزیم A که یکی از مشتقات ویتامین اسیدپانتوتنیک است ترکیب شده و دو مولکول استیل کوآنزیم A تشکیل می دهند. در جریان این تبدیل هیچ گونه آدنوزین تری فسفات تولید نمی شود اما هنگامی که چهار اتم هیدروژن آزاد شده بعداً اکسیده می شوند شش مولکول آدنوزین تری فسفات تشکیل می گردد که بعداً مورد بحث قرار خواهد گرفت.

سیکل اسیدسیتریک

مرحله بعدی در تجزیه مولکول گلوکز، سیکل اسیدسیتریک (سیکل اسیدتری کربوکسیلیک یا سیکل کربس) نامیده می شود. سیکل اسیدسیتریک یک سری متوالی از واکنشهای شیمیایی است که در آن بخش استیل مولکول استیل کوآنزیم A به کربن دی اکسید و اتمهای هیدروژن تجزیه می شود. این واکنشها همگی در ماتریس میتوکندریها به انجام می رسند. اتمهای هیدروژن آزاد شده به تعداد این اتمها که بعداً اکسیده خواهند شد اضافه می گردند و همان طور که بعداً شرح داده خواهد شد مقادیر عظیمی انرژی برای تشکیل آدنوزین تری فسفات آزاد می کنند.

شکل ۶-۶۷ مراحل مختلف واکنشهای شیمیایی در سیکل اسیدسیتریک را نشان می دهد. مواد سمت چپ در جریان واکنشهای شیمیایی اضافه می شوند و فرآورده های واکنشهای شیمیایی در سمت راست نشان داده شده اند. در بالای ستون توجه کنید که سیکل اسیدسیتریک با اسید اگزال استیک شروع می شود و سپس در انتهای زنجیر واکنشها اسید اگزال استیک مجدداً تشکیل می گردد. به این ترتیب، سیکل اسیدسیتریک می تواند به طور مداوم تکرار شود.

در مرحله نخست سیکل اسیدسیتریک، استیل کوآنزیم A با اسید اگزال استیک ترکیب شده و اسیدسیتریک تشکیل می دهد. بخش کوآنزیم A از استیل کوآنزیم A آزاد شده و می تواند به دفعات برای تشکیل مقدار بیشتری استیل کوآنزیم A از اسیدپیروویک مورد استفاده قرار گیرد. اما بخش استیل به صورت جزء تفکیک ناپذیر مولکول اسیدسیتریک درمی آید. در جریان مراحل پشت سرهم سیکل اسیدسیتریک همان طور که در طرف چپ شکل نشان داده شده، چندین مولکول آب اضافه می شوند و کربن دی اکسید و اتمهای هیدروژن همان طور که در سمت راست شکل نشان داده شده، در مراحل مختلف آزاد می گردند.

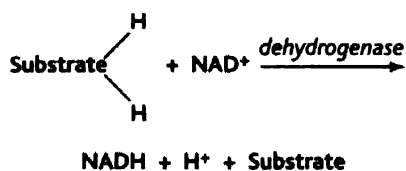
نتایج خالص تمامی سیکل اسیدسیتریک در پایین شکل ۶-۶۷ نشان داده شده اند. به ازای هر مولکول گلوکز که متابولیزه می شود دو مولکول استیل کوآنزیم A همراه با ۶ مولکول آب وارد سیکل اسیدسیتریک می شوند. آن گاه این مواد به ۴ مولکول کربن دی اکسید، ۱۶ اتم هیدروژن، و ۲ مولکول کوآنزیم A تجزیه می شوند. همچنین دو مولکول آدنوزین تری فسفات به شرح زیر تشکیل می شود.

تشکیل آدنوزین تری فسفات در سیکل اسیدسیتریک - مقدار زیادی انرژی در جریان خود سیکل اسیدسیتریک آزاد نمی شود. فقط در یکی از واکنشهای شیمیایی یعنی در هنگام تغییر اسیدآلفا - کتوگلو تاریک به اسید

سوکسینیک، یک مولکول آدنوزین تری فسفات تشکیل می شود. به این ترتیب، به ازای هر مولکول گلوکز متابولیزه شده، دو مولکول استیل کوآنزیم A از سیکل اسیدسیتریک عبور کرده و هر کدام یک مولکول آدنوزین تری فسفات تشکیل می دهند یا جمعاً دو مولکول آدنوزین تری فسفات تشکیل می شود.

عمل دزیدروژنازاها و نیکوتینامید آدنین دی نوکلئوتید (NAD^+) در آزاد کردن اتمهای هیدروژن در

سیکل اسیدسیتریک - همان طور که در چندین نقطه از این بحث ملاحظه شد ۴ اتم هیدروژن در جریان گلیکولیز، ۴ اتم هیدروژن در جریان تشکیل استیل کوآنزیم A از اسید پیروویک و ۱۶ اتم هیدروژن در سیکل اسیدسیتریک یعنی جمعاً ۲۴ اتم هیدروژن از هر مولکول گلوکز اولیه در جریان واکنشهای مختلف شیمیایی سیکل اسیدسیتریک آزاد می شود. اما باید دانست که اتمهای هیدروژن صرفاً به طور آزاد در مایع بین سلولی رها نمی شوند بلکه در بسته های دوتایی آزاد می گردند و این آزاد شدن در هر مورد بوسیله یک آنزیم پروتئینی اختصاصی موسوم به دزیدروژناز کاتالیز می شود. بیست عدد از بیست و چهار اتم هیدروژن بلافاصله با نیکوتینامید آدنین دی نوکلئوتید (NAD^+) که یکی از مشتقات ویتامین نیاسین است بر طبق واکنش زیر ترکیب می شوند:

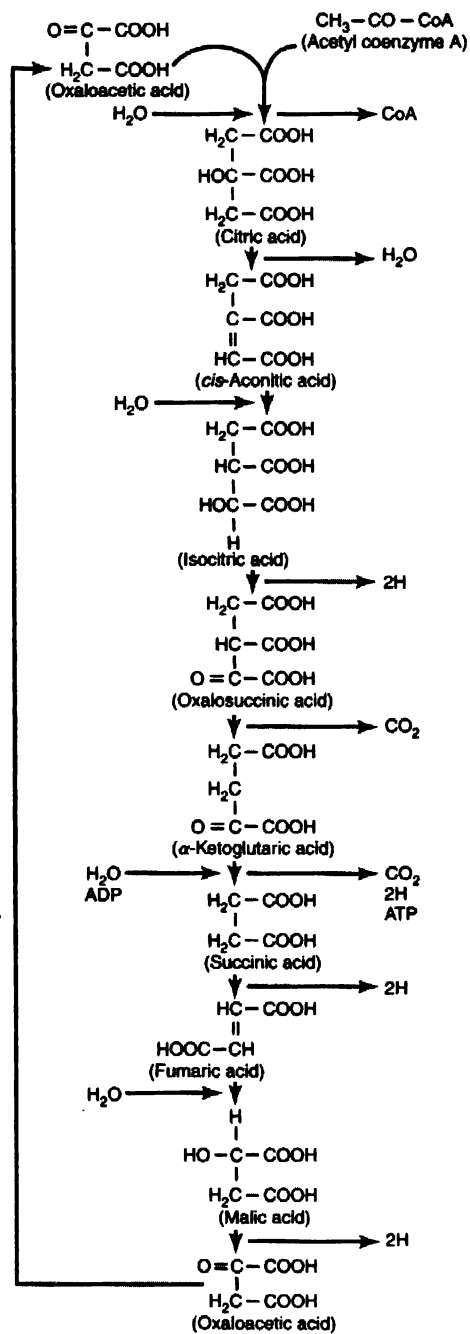


این واکنش بدون مداخله دزیدروژناز اختصاصی یا بدون وجود نیکوتینامید آدنین دی نوکلئوتید به عنوان یک ماده حامل هیدروژن انجام نخواهد شد. هم یون هیدروژن آزاد و هم یون هیدروژن چسبیده به نیکوتینامید آدنین دی نوکلئوتید وارد واکنشهای شیمیایی اکسیداتیو می شوند که همان طور که در زیر شرح داده خواهد شد مقدار عظیمی آدنوزین تری فسفات تشکیل می دهند. چهار اتم هیدروژن باقیمانده که در جریان تجزیه گلوکز آزاد می شوند، یعنی چهار اتم هیدروژنی که در جریان سیکل اسیدسیتریک در بین مراحل اسید سوکسینیک و اسید فوماریک آزاد می شوند، با یک دزیدروژناز اختصاصی ترکیب می گردند اما بعداً به NAD^+ داده نمی شوند بلکه مستقیماً از دزیدروژناز وارد روندهای اکسیداتیو می گردند.

عمل دکربوکسیلازاها در آزاد کردن کربن دی اکسید - با مراجعه مجدد به واکنشهای شیمیایی سیکل اسید سیتریک و همچنین واکنشهای مسئول تشکیل استیل کوآنزیم A از اسید پیروویک ملاحظه می شود که سه مرحله وجود دارد که در آنها کربن دی اکسید آزاد می شود. برای آزاد کردن کربن دی اکسید آنزیمهای پروتئینی اختصاصی دیگری موسوم به دکربوکسیلازاها کربن دی اکسید را از سوبسترا تجزیه می کنند. کربن دی اکسید به نوبه خود در مایعات بدن حل شده و سپس به ریه ها انتقال می یابد و در آن جا از طریق هوای بازدمی از بدن به خارج دفع می شود (فصل ۴۰).

تشکیل مقادیر زیاد آدنوزین تری فسفات بوسیله اکسیداسیون هیدروژن روند فسفوریلاسیون اکسیداتیو

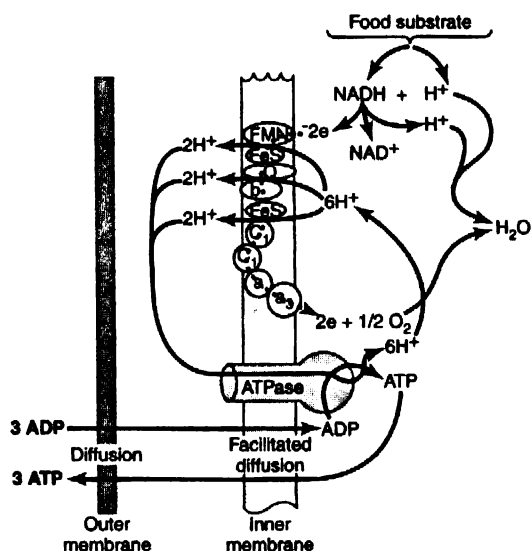
با وجود تمام پیچیدگیهای (۱) گلیکولیز، (۲) سیکل اسیدسیتریک، (۳) دزیدروژناسیون و (۴) دکربوکسیلاسیون، متأسفانه مقادیر اندکی آدنوزین تری فسفات در جریان کلیه این روندها یعنی فقط دو مولکول ATP در مسیر گلیکولیز و دو



Net reaction per molecule of glucose:
 $2 \text{ Acetyl-CoA} + 6\text{H}_2\text{O} + 2\text{ADP} \rightarrow 4\text{CO}_2 + 16\text{H} + 2\text{CoA} + 2\text{ATP}$

۱۳۳۳

شکل ۶ - ۶۷ - واکنشهای شیمیایی
 سیکل اسیدسیتریک که آزاد شدن
 کربن دی اکسید و تعدادی اتمهای
 هیدروژن را نشان می دهد.



شکل ۷ - ۶۷ - تئوری شیمیایی -
اسمزی فسفوریلاسیون اکسیداتیو
جهت تشکیل مقادیر زیاد آدنوزین
تری فسفات در میتوکندریها. این
شکل همچنین رابطه مراحل
اکسیداتیو و فسفوریلاسیون را در
غشاءهای خارجی و داخلی
میتوکندری نشان می دهد.

مولکول دیگر در سیکل اسیدسیتریک به ازای هر مولکول گلوکز متابولیزه شده تشکیل می شوند بلکه در حدود ۹۰ درصد آدنوزین تری فسفات کل تشکیل شده توسط متابولیسم گلوکز در ضمن اکسیداسیون بعدی اتمهای هیدروژنی که در جریان این مراحل اولیه تجزیه گلوکز آزاد شده اند تشکیل می گردد. در واقع عمل اصلی کلیه این مراحل اولیه، قابل دسترس کردن هیدروژن از مولکول گلوکز به صورتی است که بتواند برای اکسیداسیون مورد استفاده قرار گیرد.

اکسیداسیون هیدروژن همان طور که در شکل ۷-۶۷ نشان داده شده، توسط یک سری واکنشهای کاتالیز شده بوسیله آنزیمها در میتوکندریها به انجام می رسد که (۱) هر اتم هیدروژن را به یک یون هیدروژن و یک الکترون تجزیه کرده و (۲) سرانجام اکسیژن محلول در مایعات را با استفاده از این الکترونها با مولکولهای آب ترکیب کرده و یونهای هیدروکسیل تشکیل می دهند. آن گاه یونهای هیدروژن و هیدروکسیل با یکدیگر ترکیب شده و آب تشکیل می دهند. در ضمن این توالی واکنشهای اکسیداتیو مقادیر عظیمی انرژی برای تشکیل آدنوزین تری فسفات آزاد می شود. تشکیل آدنوزین تری فسفات به این روش موسوم به فسفوریلاسیون اکسیداتیو است. این عمل تماماً توسط یک روند بسیار تخصص عمل یافته موسوم به مکانیسم شیمیایی - اسمزی در میتوکندریها به انجام می رسد.

مکانیسم شیمیایی - اسمزی میتوکندریها برای تشکیل ATP

یونیزاسیون هیدروژن، زنجیر انتقال الکترونی و تشکیل آب - مرحله نخست در فسفوریلاسیون اکسیداتیو در میتوکندریها یونیزه کردن اتمهای هیدروژنی است که از سوسترهای غذایی گرفته می شوند. همان طور که در بالا شرح داده شد این اتمهای هیدروژن به صورت زوج گرفته می شوند: یک اتم بلافاصله به صورت یک یون هیدروژن درمی آید و دیگری با NAD^+ ترکیب شده و NADH تشکیل می دهد. بخش فوقانی شکل ۶-۶۷ سرنوشت بعدی NADH و H^+ حاصله را نشان می دهد. عمل اولیه، آزاد کردن اتم هیدروژن دیگر از NADH و تشکیل یک یون هیدروژن دیگر است. در این عمل

NAD^+ نیز مجدداً به وجود آمده و بارها و بارها مورد استفاده مجدد قرار خواهد گرفت.

الکترونیایی که به منظور ایجاد یونیزاسیون هیدروژن از اتمهای هیدروژن گرفته شده‌اند بلافاصله وارد یک زنجیر انتقال پذیرنده‌های الکترونی می‌شوند که یک جزء اصلی غشای داخلی (غشای محفظه‌ای) میتوکندری است. زنجیر پذیرنده‌های الکترونی می‌تواند به طور قابل برگشت با گرفتن یا دادن الکترون‌ها احیاء یا اکسیده شود. اعضای مهم این زنجیر انتقال الکترونی عبارتند از: فلاووپروتئین، چندین پروتئینهای محتوی سولفورآهن، اوبی‌کینون ubiquinone، و سیتوکرومهای A, C, C_1, B و A_3 . هر الکترون از یکی از پذیرنده‌ها به پذیرنده بعدی انتقال داده می‌شود تا این که سرانجام به سیتوکروم A_3 می‌رسد که سیتوکروم اکسیداز نامیده می‌شود زیرا قادر است با دادن دو الکترون موجب احیای اکسیژن عنصری و تشکیل اکسیژن یونی شود که آن گاه با یونهای هیدروژن ترکیب شده و آب تشکیل می‌دهد.

به این ترتیب، شکل $67-7$ انتقال الکترون‌ها از طریق زنجیر انتقال الکترونی و سپس استفاده نهایی از آنها بوسیله سیتوکروم اکسیداز جهت تشکیل مولکولهای آب را نشان می‌دهد. در جریان انتقال این الکترون‌ها از طریق زنجیر انتقال الکترونی مقداری انرژی آزاد می‌شود که به شرح زیر جهت سنتز آدنوزین تری فسفات به مصرف می‌رسد.

پمپ زدن یونهای هیدروژن به داخل محفظه خارجی میتوکندری ناشی از زنجیر انتقال الکترونی - به تدریج که الکترون‌ها از زنجیر انتقال الکترونی عبور می‌کنند مقدار زیادی انرژی آزاد می‌شود. این انرژی به مصرف پمپ زدن یونهای هیدروژن از ماتریس داخلی میتوکندری (در سمت راست شکل $67-7$) به داخل محفظه بین غشاءهای داخلی و خارجی میتوکندری می‌رسد. این امر یک غلظت زیاد از یونهای هیدروژن دارای بار مثبت در این محفظه ایجاد می‌کند و نیز یک پتانسیل الکتریکی منفی قوی در ماتریس داخلی به وجود می‌آورد.

تشکیل آدنوزین تری فسفات - مرحله بعدی در فسفوریلاسیون اکسیداتیو تبدیل ADP به ATP است که بوسیله یک مولکول درشت پروتئینی به انجام می‌رسد که در تمام ضخامت غشای داخلی میتوکندری پیش می‌رود و با یک سر تکه‌ای شکل به داخل ماتریس داخلی برآمدگی پیدا می‌کند. این مولکول یک آدنوزین تری فسفاتاز ATPase است که ماهیت فیزیکی آن در شکل $67-7$ نشان داده شده است. این ماده موسوم به آنزیم آدنوزین تری فسفات سنتتاز ATP synthetase است.

غلظت زیاد یونهای هیدروژن دارای بار مثبت در محفظه خارجی و اختلاف پتانسیل زیاد الکتریکی بین دو سوی غشای داخلی موجب می‌شود که یونهای هیدروژن از وسط مولکول آدنوزین تری فسفاتاز به داخل ماتریس میتوکندری جریان یابند. در جریان این عمل، انرژی مشتق از این جریان یون هیدروژن، بوسیله آدنوزین تری فسفاتاز برای تبدیل ADP به ATP به مصرف می‌رسد به این معنی که ADP را با یک رادیکال فسفات یونی آزاد ترکیب می‌کند و به این ترتیب یک پیوند فسفاتی پرانرژی به مولکول اضافه می‌کند.

مرحله نهایی در این روند، انتقال ATP از داخل میتوکندری مجدداً به سیتوپلاسم سلول است که بوسیله دیفوزیون تسهیل شده از طریق غشای داخلی به طرف خارج و سپس بوسیله دیفوزیون ساده از طریق غشای نفوذپذیر خارجی میتوکندری به انجام می‌رسد. آدنوزین دی فسفات به نوبه خود به طور مداوم در جهت مخالف برای تبدیل مداوم به آدنوزین تری فسفات انتقال داده می‌شود. به ازای هر دو الکترونی که از سراسر زنجیر الکترونی می‌گذرند (نمودار یونیزاسیون دو اتم هیدروژن) تا ۳ مولکول آدنوزین تری فسفات ساخته می‌شوند.

خلاصه تشکیل آدنوزین تری فسفات در جریان تجزیه گلوکز

اکنون می‌توانیم تعداد کل مولکولهای آدنوزین تری فسفات را که می‌توانند در شرایط بهینه توسط انرژی حاصله از تجزیه یک مولکول گلوکز تشکیل شوند تعیین کنیم.

۱- در جریان گلیکولیز، چهار مولکول آدنوزین تری فسفات تشکیل می‌شود و دو مولکول آدنوزین تری فسفات برای

فسفوریل‌اسیون ابتدایی گلوکز و شروع روند گلیکولیز به مصرف می‌رسد. این عمل یک تولید خالص دو مولکول آدنوزین تری‌فسفات به دست می‌دهد.

۲- در جریان هر چرخش سیکل‌اسیدسیتریک، یک مولکول آدنوزین تری‌فسفات تشکیل می‌شود اما چون هر مولکول گلوکز به دو مولکول اسیدپیروویک تجزیه می‌شود لذا به ازای هر مولکول گلوکزی که متابولیزه می‌شود دو چرخش سیکل‌اسیدسیتریک انجام می‌گردد و یک تولید خالص دو مولکول آدنوزین تری‌فسفات بیشتر به دست می‌دهد.

۳- در جریان کلیه مراحل تجزیه گلوکز یعنی در جریان گلیکولیز و سیکل‌اسیدسیتریک جمعاً ۲۴ هیدروژن آزاد می‌شود. بیست عدد از این اتمها بوسیله مکانیسم شیمیایی - اسمزی که در شکل ۶-۶۷ نشان داده شده‌اند اکسیده می‌گردند و سه مولکول آدنوزین تری‌فسفات به ازای هر دو اتم هیدروژن متابولیزه شده، آزاد می‌کنند این عمل ۳۰ مولکول آدنوزین تری‌فسفات دیگر به دست می‌دهد.

۴- چهار اتم هیدروژن باقیمانده توسط دزیدروژناز مربوطه‌شان به داخل مکانیسم اکسیداتیو شیمیایی - اسمزی در میتوکندری بعد از مرحله اول شکل ۶-۶۷ آزاد می‌شوند به طوری که برای این چهار اتم هیدروژن معمولاً دو مولکول ATP به ازای هر دو اتم هیدروژن اکسیده شده آزاد می‌شود و جمعاً چهار مولکول ATP دیگر به دست می‌دهد.

حال با اضافه کردن کلیه مولکولهای آدنوزین تری‌فسفات تشکیل شده در می‌یابیم که حداقل ۳۸ مولکول آدنوزین تری‌فسفات از هر مولکول گلوکزی که به کربن دی‌اکسید و آب تجزیه می‌شود تشکیل می‌گردد. به این ترتیب، ۴۵۶,۰۰۰ کالری انرژی به شکل آدنوزین تری‌فسفات ذخیره می‌شود در حالی که ۶۸۶,۰۰۰ کالری انرژی در جریان اکسیداسیون کامل هر مولکول گرم گلوکز آزاد می‌گردد. این موضوع نمودار یک راندمان کلی حداکثر انتقال انرژی به میزان ۶۶ درصد است. سی و چهار درصد انرژی باقیمانده به گرما تبدیل می‌شود و بنابراین نمی‌تواند توسط سلولها برای انجام اعمال اختصاصیشان به مصرف برسد.

کنترل آزاد شدن انرژی از گلیکوژن ذخیره هنگامی که بدن به انرژی اضافی نیاز دارد، اثر غلظتهای ATP و ADP در سلول در کنترل میزان گلیکولیز

آزاد شدن مداوم انرژی از گلوکز هنگامی که انرژی مورد نیاز سلولها نیست یک روند فوق‌العاده تلف کننده خواهد بود. گلیکولیز و اکسیداسیون بعدی اتمهای هیدروژن به طور مداوم بر طبق نیاز سلولها به آدنوزین تری‌فسفات کنترل می‌شود. این کنترل توسط چندین مکانیسم کنترل فیدبکی شیمیایی در داخل قالبهای شیمیایی به انجام می‌رسد. در میان مهمترین این مکانیسمها اثرات غلظتهای سلولی ADP و ATP هر دو در کنترل سرعت انجام واکنشهای شیمیایی در روندهای متوالی متابولیسم انرژی قرار دارند.

یک روش مهم که در آن آدنوزین تری‌فسفات به کنترل متابولیسم انرژی کمک می‌کند اثر آن در ایجاد مهار آنزیم فسفوفروکتوکیناز است. چون این آنزیم موجب پیشبرد تشکیل فروکتوز ۱، ۶- دی‌فسفات یعنی یکی از مراحل ابتدایی در سری واکنشهای گلیکولیتیک می‌شود اثر خالص مقدار بیش از حد آدنوزین تری‌فسفات سلولی متوقف کردن گلیکولیز خواهد بود که به نوبه خود قسمت اعظم متابولیسم کربوهیدراتی را متوقف می‌سازد. برعکس، آدنوزین دی‌فسفات (و نیز آدنوزین مونوفسفات) موجب تغییر معکوس در این آنزیم شده و فعالیت آن را شدیداً افزایش می‌دهد. بنابراین، هرگاه آدنوزین تری‌فسفات توسط بافتها برای دادن انرژی به بخش بزرگی از تقریباً تمام واکنشهای شیمیایی داخل سلولی به مصرف برسد این امر مهار آدنوزین تری‌فسفاتی این آنزیم را کاهش داده اما همزمان با آن فعالیت این آنزیم را در نتیجه آدنوزین دی‌فسفات تشکیل شده افزایش می‌دهد. در نتیجه، روند گلیکولیز به کار می‌افتد. به زودی منبع ذخیره کل سلولی آدنوزین تری‌فسفات پر می‌شود.

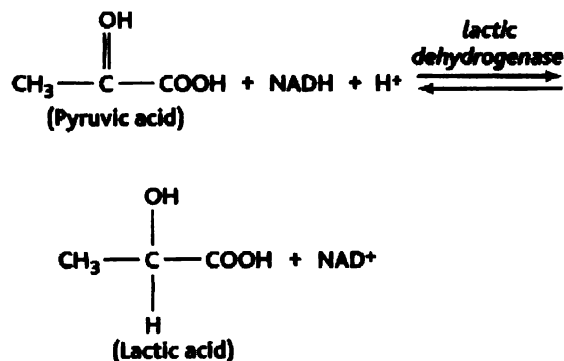
ارتباط کنترلی دیگر وجود یون سترات است که در سیکل اسیدسیتریک تشکیل می‌شود. مقدار بیش از حد این یون نیز به طور قوی آنزیم فسفوفروکتوکیناز را مهار می‌کند و به این ترتیب از جلو افتادن روند گلیکولیتیک از توانایی سیکل‌اسید

سیتریک برای استفاده از اسیدپروویک تشکیل شده در جریان گلیکولیز جلوگیری به عمل می‌آورد. روش سومی که توسط آن سیستم $ATP - ADP - AMP$ متابولیسم کربوهیدراتها و نیز آزاد شدن انرژی از چربیها و پروتئینها را کنترل می‌کند به قرار زیر است: با مراجعه مجدد به واکنشهای شیمیایی مختلف برای آزاد کردن انرژی ملاحظه می‌کنیم که اگر تمام ADP در سلول به ATP تبدیل شده باشد در این حال ATP اضافی صرفاً نمی‌تواند تولید شود. در نتیجه، تمامی توالی برای استفاده از مواد غذایی - گلوکز، چربیها و پروتئینها - جهت تشکیل ATP متوقف می‌شود. سپس هنگامی که آدنوزین تری‌فسفات برای انجام اعمال فیزیولوژیک مختلف در سلولها به مصرف می‌رسد آدنوزین دی‌فسفات و آدنوزین مونوفسفات حاصله، روندهای تولید انرژی را مجدداً به کار می‌اندازند و آدنوزین دی‌فسفات و آدنوزین مونوفسفات تقریباً بلافاصله به حالت آدنوزین تری‌فسفات بازگردانده می‌شوند. به این روش عملاً یک ذخیره کامل از آدنوزین تری‌فسفات به طور اوتوماتیک حفظ می‌شود به استثنای هنگام فعالیت فوق‌العاده شدید سلولی از قبیل فعالیت عضلانی بسیار سنگین.

آزاد شدن بی‌هوازی انرژی - گلیکولیز بی‌هوازی

گاهی اکسیژن در دسترس نبوده یا کافی نیست و فسفوریلاسیون اکسیداتیو نمی‌تواند انجام شود. حتی در این شرایط نیز مقدار کمی انرژی کماکان می‌تواند توسط مرحله گلیکولیز متابولیسم کربوهیدرات در سلولها آزاد شود زیرا واکنشهای شیمیایی مسؤول تجزیه گلیکولیتیک گلوکز به اسیدپروویک نیاز به اکسیژن ندارند. این روند انرژی گلوکز را به مقدار فوق‌العاده زیادی تلف می‌کند زیرا فقط ۲۴۰۰۰ کالری از انرژی هر مولکول گلوکز مصرف شده برای تشکیل آدنوزین تری‌فسفات به مصرف می‌رسد که نمودار فقط کمی بیش از ۳ درصد انرژی کل در مولکول گلوکز است. با این وجود، هنگامی که اکسیژن در دسترس نیست این آزاد شدن گلیکولیتیک انرژی در سلولها که انرژی بی‌هوازی نامیده می‌شود یک وسیله نجات‌بخش برای چند دقیقه باشد.

تشکیل اسیدلاکتیک در جریان گلیکولیز بی‌هوازی آزاد شدن انرژی بی‌هوازی بیشتری را امکانپذیر می‌سازد - قانون عمل توده‌ها چنین بیان می‌کند که به تدریج که فرآورده‌های نهایی یک واکنش شیمیایی در محیط واکنش تجمع پیدا می‌کنند و زیاد می‌شوند سرعت انجام واکنش به صفر نزدیک می‌گردد. دو فرآورده نهایی واکنشهای گلیکولیتیک (شکل ۵-۶۷) عبارتند از: اسیدپروویک و (۲) اتمهای هیدروژن که با NAD^+ ترکیب شده و $NADH$ و H^+ تشکیل می‌دهند. تجمع یک یا هر دوی این مواد، روند گلیکولیز را متوقف کرده و از تشکیل آدنوزین تری‌فسفات بیشتر جلوگیری خواهد کرد. هنگامی که مقدار آنها بیش از حد زیاد می‌شود این دو فرآورده نهایی با یکدیگر وارد واکنش شده و بر طبق فرمول زیر اسیدلاکتیک تشکیل می‌دهند:



به این ترتیب در شرایط بی‌هوازی، قسمت عمده اسیدپروویک به اسیدلاکتیک تبدیل می‌شود که به سرعت از سلولها به مایع خارج سلولی و حتی به داخل مایعات داخل سلولی سایر سلولهای کم فعالیت‌تر انتشار می‌یابد. بنابراین، اسیدلاکتیک نمودار نوعی سوراخ فاضلاب است که فرآورده‌های نهایی گلیکولیز می‌توانند در داخل آن ناپدید شوند و به این ترتیب به گلیکولیز اجازه می‌دهد تا به مدت بسیار طولانی‌تری از آن چه در غیر این صورت امکانپذیر بود ادامه یابد. در واقع، بدون این تبدیل، گلیکولیز می‌توانست فقط برای چند ثانیه پیش برود، اما با انجام این تبدیل، گلیکولیز می‌تواند برای چندین دقیقه ادامه یافته و مقدار قابل ملاحظه‌ای آدنوزین تری‌فسفات اضافی را حتی در غیاب اکسیژن تنفسی برای بدن تأمین کند.

تبدیل مجدد اسیدلاکتیک هنگامی که اکسیژن مجدداً در دسترس قرار می‌گیرد - هنگامی که شخص بعد از یک مرحله متابولیسم بی‌هوازی شروع به استنشاق اکسیژن می‌کند، اسیدلاکتیک به سرعت مجدداً به اسیدپروویک و NADH به اضافه H^+ تبدیل می‌شود. قسمتهای زیادی از این مواد بلافاصله اکسید شده و مقادیر زیاد ATP تشکیل می‌دهند. آن گاه این ATP اضافی موجب می‌شود که تا سه چهارم اسیدپروویک باقیمانده مجدداً به گلوکز تبدیل شود.

به این ترتیب، مقدار زیاد اسیدلاکتیکی که در جریان گلیکولیز بی‌هوازی تشکیل می‌شود از بدن دفع نمی‌گردد زیرا هنگامی که اکسیژن مجدداً در دسترس بدن قرار می‌گیرد اسیدلاکتیک یا می‌تواند مجدداً به گلوکز تبدیل شود یا می‌تواند مستقیماً برای تأمین انرژی به مصرف برسد. قسمت اعظم این تبدیل مجدد در کبد انجام می‌شود اما مقدار کمی نیز می‌تواند در برخی از بافتهای دیگر به انجام برسد.

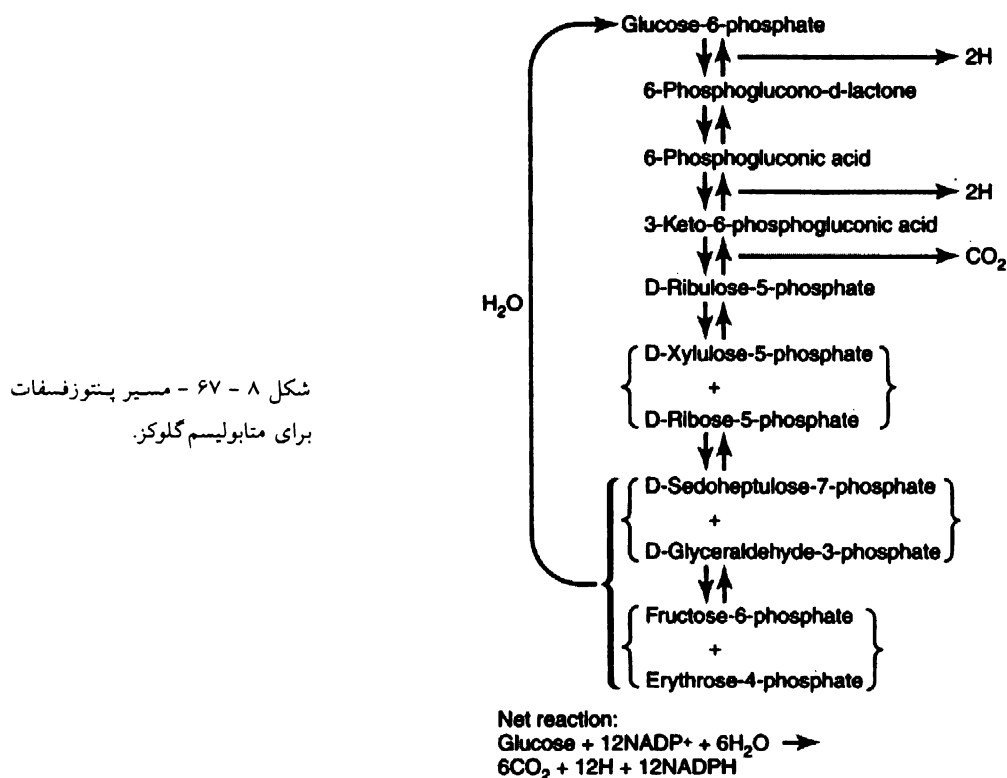
استفاده از اسیدلاکتیک توسط قلب برای تأمین انرژی - عضله قلب بویژه قادر است اسیدلاکتیک را به اسید پروویک تبدیل کرده و سپس آن را برای تأمین انرژی به مصرف برساند. این امر تا حدود زیادی در فعالیت عضلاتی سنگین که در جریان آن مقدار زیادی اسید لاکتیک از عضلات اسکلتی به داخل خون آزاد می‌شود به وجود می‌آید و سپس اسیدلاکتیک به عنوان یک منبع انرژی اضافی توسط قلب مصرف می‌شود.

آزادشدن انرژی از گلوکز بوسیله مسیر پنتوز فسفات

اگرچه تقریباً در تمام عضلات بدن، عملاً کلیه کربوهیدراتهایی که برای تأمین انرژی به مصرف می‌رسند ابتدا توسط گلیکولیز به اسید پروویک تبدیل شده و سپس اکسیده می‌گردند، مسیر گلیکولیتیک تنها روشی نیست که توسط آن گلوکز می‌تواند تجزیه شده و سپس برای تأمین انرژی به مصرف برسد. یک مکانیسم مهم دوم برای تجزیه و اکسیداسیون گلوکز، مسیر پنتوزفسفات (مسیر فسفوجلوکونات) نامیده می‌شود که مسئول تجزیه تا ۳۰ درصد گلوکز در کبد و حتی بیشتر از این مقدار در سلولهای چربی است.

این مسیر اهمیت ویژه‌ای دارد زیرا می‌تواند انرژی را به طور مستقل از کلیه آنزیمهای سیکل اسید سیتریک تأمین کند و بنابراین مسیر دیگری برای متابولیسم انرژی در هنگامی است که برخی از ناهنجاریهای آنزیمی در سلولها به وجود می‌آیند. این مسیر همچنین دارای یک ظرفیت ویژه برای تأمین انرژی جهت روندهای سنتزی متعدد سلولی است.

آزادشدن کربن دی‌اکسید و هیدروژن بوسیله مسیر پنتوزفسفات - شکل ۸-۶۷ بیشتر واکنشهای شیمیایی پایه در مسیر پنتوزفسفات را نشان می‌دهد. در این شکل دیده می‌شود که گلوکز می‌تواند در جریان چندین مرحله تبدیل، یک مولکول کربن دی‌اکسید و چهار اتم هیدروژن آزاد کند و یک قند پنج کربنی موسوم به ریبولوز راست بر Ribulose - D تشکیل دهد. این ماده به نوبه خود می‌تواند تدریجاً به چندین قند پنج کربنی، چهار کربنی، هفت کربنی و سه کربنی دیگر تبدیل شود. سرانجام، مجموعه‌های مختلف از این قندها می‌توانند مجدداً گلوکز تولید کنند. با این وجود، فقط پنج مولکول گلوکز به ازای هر شش مولکول گلوکزی که در ابتدا وارد این واکنشها می‌شود مجدداً تشکیل می‌گردد. به عبارت دیگر، مسیر پنتوزفسفات یک روند سیکلیک است که در آن یک مولکول گلوکز در هر چرخش این سیکل متابولیزه می‌شود. به این ترتیب



با چرخش این سیکل به دفعات زیاد تمامی گلوکز می تواند سرانجام به کربن دی اکسید و هیدروژن تبدیل شود و هیدروژن به نوبه خود می تواند وارد مسیر فسفوریلاسیون اکسیداتیو شده و ATP تشکیل دهد یا بیشتر از آن به ترتیب زیر برای سنتز چربی یا مواد دیگر به مصرف می رسد.

استفاده از هیدروژن برای سنتز چربی - عمل نیکوتینامید آدنین دی نوکلئوتید فسفات - هیدروژن آزاد
 شده در جریان سیکل پنتوزفسفات مانند مسیر گلیکولیتیک با NAD^+ ترکیب نمی شود بلکه با نیکوتینامید آدنین دی نوکلئوتید فسفات (NADP^+) ترکیب می شود که به استثنای یک مولکول فسفات اضافی (P) تقریباً با NAD^+ مشابه است. این اختلاف اهمیت فوق العاده ای دارد زیرا فقط هیدروژن ترکیب شده با NADP^+ به صورت NADPH می تواند برای سنتز چربیها از کربوهیدراتها، (که در فصل ۶۸ شرح داده شده)، و نیز برای سنتز بعضی مواد دیگر به مصرف برسد.
 هنگامی که مسیر گلیکولیز برای مصرف گلوکز به علت عدم فعالیت سلول آهسته می شود، مسیر پنتوزفسفات (به طور عمده در کبد) فعال باقی می ماند تا هرگونه گلوکز اضافی را که به انتقال به داخل سلول ادامه می دهد تجزیه کند و NADPH به مقدار فراوان تولید می شود تا به تبدیل استیل کوآنزیم A، که آن نیز از گلوکز مشتق می شود به اسیدهای چربی با زنجیر بلند کمک کند. این راه دیگری است که توسط آن انرژی ذخیره شده در مولکول گلوکز برای هدفی به غیر از تشکیل ATP و در این مورد برای تشکیل و ذخیره چربی در بدن به مصرف می رسد.

تبدیل گلوکز به گلیکوژن یا چربی

هنگامی که گلوکز به طور فوری جهت تأمین انرژی مورد نیاز نیست گلوکز اضافی که به طور مداوم وارد سلولها می شود یا به صورت گلیکوژن انبار می شود و یا به چربی تبدیل می گردد. گلوکز به طور ارجح به صورت گلیکوژن انبار می شود تا این که سلولها تا آن جایی که می توانند گلیکوژن انبار کنند، این مقدار برای تأمین نیازهای بدن به انرژی فقط به مدت ۱۲ تا ۲۴ ساعت کافی است.

هنگامی که سلولهای انبارکننده گلیکوژن (به طور عمده سلولهای کبدی و سلولهای عضلانی) به حد اشباع از گلیکوژن نزدیک می شوند گلوکز اضافی در کبد و در سلولهای بافت چربی به چربی تبدیل شده و سپس در سلولهای بافت چربی انبار می شود. سایر مراحل شیمیایی این تبدیل در فصل ۶۸ شرح داده شده اند.

تشکیل کربوهیدراتها از پروتئینها و چربیها - گلوکونئوژنز

هنگامی که ذخایر کربوهیدرات بدن به زیر حد طبیعی کاهش می یابند مقدار متوسطی گلوکز می تواند از اسیدهای آمینه و بخش گلیسرول چربیها تشکیل گردد. این روند موسوم به تولید گلوکز جدید یا گلوکونئوژنز gluconeogenesis است. گلوکونئوژنز بویژه در جلوگیری از کاهش بیش از حد در غلظت گلوکز خون در جریان روزه داری اهمیت دارد. گلوکز سوبسترای اصلی برای انرژی در بافتهایی از قبیل مغز و گویچه های سرخ خون است و مقدار کافی از گلوکز باید در طی چندین ساعت فاصله بین وعده های غذا در خون وجود داشته باشد. کبد با تبدیل گلیکوژن ذخیره شده خود به گلوکز (گلیکوژنولیز) و با سنتز گلوکز به طور عمده از لاکتات و اسیدهای آمینه (گلوکونئوژنز) یک نقش کلیدی در حفظ غلظت گلوکز خون در جریان روزه داری بازی می کند. تقریباً ۲۵ درصد تولید گلوکز کبد در جریان روزه داری از گلوکونئوژنز است که به تأمین یک منبع پایدار از گلوکز برای مغز کمک می کند. در جریان روزه داری طولانی، کلیه ها نیز مقادیر قابل ملاحظه ای گلوکز را از اسیدهای آمینه و سایر مواد پیش ساز تولید می کنند.

تقریباً ۶۰ درصد اسیدهای آمینه در پروتئینهای بدن می توانند به آسانی به کربوهیدراتها تبدیل شوند و ۴۰ درصد باقیمانده دارای شکل شیمیایی هستند که انجام این امر را مشکل یا غیرممکن می سازد. هر اسید آمینه توسط روند شیمیایی اندکی متفاوت به گلوکز تبدیل می شود. به عنوان مثال، آلانین می تواند صرفاً بوسیله دزآمیناسیون مستقیماً به اسید پیروویک تبدیل شود و آن گاه اسید پیروویک به گلوکز تبدیل می گردد یا به صورت گلیکوژن ذخیره می شود. چندین اسید آمینه پیچیده تر می توانند به قندهای مختلف محتوی سه، چهار، پنج یا هفت اتم کربن تبدیل شوند و سپس این مواد می توانند وارد مسیر فسفولوکونات شده و سرانجام گلوکز تشکیل دهند. به این ترتیب، بسیاری از اسیدهای آمینه بوسیله دزآمیناسیون و چند تبدیل ساده می توانند به گلوکز تبدیل شوند. روندهای تبدیل کننده مشابهی می توانند گلیسرول را به گلوکز یا گلیکوژن تغییر دهند.

تنظیم گلوکونئوژنز - کاهش ذخایر کربوهیدراتها در سلولها و کاهش قندخون محرکهای پایه هستند که سرعت گلوکونئوژنز را افزایش می دهند. کاهش کربوهیدراتها می تواند مستقیماً موجب معکوس شدن بسیاری از واکنشهای گلیکولیتیک و فسفولوکونات شده و به این ترتیب تبدیل اسیدهای آمینه دزآمین و گلیسرول به کربوهیدراتها را امکانپذیر سازد. علاوه بر آن هورمون کورتیزول در این تنظیم اهمیت ویژه ای به شرح زیر دارد.

اثر کورتیکوتروپین و گلوکوکورتیکوئیدها بر گلوکونئوژنز - هرگاه کربوهیدراتها به مقدار طبیعی در دسترس سلولها نباشند آدنوهیپوفیز به دلایلی که به طور کامل روشن نشده، شروع به ترشح مقادیر افزایش یافته ای از هورمون کورتیکوتروپین می کند که قسمت قشری غدد فوق کلیوی را تحریک و وادار به تولید مقدار زیادی هورمونهای گلوکوکورتیکوئید و بویژه کورتیزول می کند. کورتیزول به نوبه خود پروتئینها را از عملاً کلیه سلولهای بدن به حرکت درآورده

و به صورت اسیدهای آمینه در اختیار مایعات بدن قرار می‌دهد. قسمت زیادی از این اسیدهای آمینه بلافاصله در کبد دزآمینه شده و سوبستراهای ایده‌آلی را برای تبدیل به گلوکز تأمین می‌کنند. به این ترتیب یکی از مهمترین روشهایی که گلوکونئوزنز توسط آن پیش برده می‌شود آزاد شدن گلوکوکورتیکوئیدها از قشر فوق‌کلیوی است.

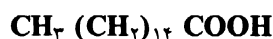
گلوکز خون

غلظت طبیعی گلوکز خون در شخصی که در ظرف سه تا چهار ساعت قبل غذایی نخورده باشد در حدود ۹۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر است. بعد از خوردن غذایی محتوی مقدار زیاد کربوهیدرات، به ندرت این رقم از ۱۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بالاتر می‌رود مگر این که شخص مبتلا به دیابت قندی باشد که در فصل ۷۸ شرح داده خواهد شد. تنظیم غلظت گلوکز خون ارتباط تنگاتنگی با هورمونهای انسولین و گلوکاگون دارد، این موضوع به تفصیل در فصل ۷۸ در رابطه با اعمال این هورمونها شرح داده خواهد شد.

فصل ۶۸

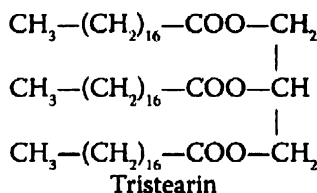
متابولیسم لیپیدها

چندین ترکیب شیمیایی در غذاها و در بدن تحت نام لیپیدها یا چربیها طبقه‌بندی می‌شوند. این مواد عبارتند از: (۱) چربیهای خنثی که تری‌گلیسریدها نیز نامیده می‌شوند، (۲) فسفولیپیدها، (۳) کلسترول و (۴) معدودی مواد دیگر با اهمیت کمتر. از نظر شیمیایی، قسمت لیپیدی پایه تری‌گلیسریدها و فسفولیپیدها را اسیدهای چربی تشکیل می‌دهند که اسیدهای آلی با زنجیر هیدروکربنی بلند هستند. فرمول نمونه یک اسید چربی یعنی اسید پالمیتیک به قرار زیر است:



اگرچه کلسترول محتوی اسید چربی نیست اما هسته استرولی آن از بخشهایی از مولکولهای اسیدهای چربی تشکیل می‌شود که به این ترتیب به آن تعدادی از خواص فیزیکی و شیمیایی سایر مواد لیپیدی می‌بخشند. تری‌گلیسریدها به طور عمده در بدن برای تأمین انرژی برای روندهای مختلف متابولیک به مصرف می‌رسند و از این نظر سهم تقریباً برابری با کربوهیدراتها دارند. اما باید دانست که برخی از لیپیدها و بویژه کلسترول، فسفولیپیدها و مقادیر اندک تری‌گلیسریدها در سراسر بدن برای تشکیل غشاءهای تمام سلولهای بدن و انجام سایر اعمال داخل سلولی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

ساختار شیمیایی پایه تری‌گلیسریدها (چربیهای خنثی) - چون قسمت اعظم این فصل با استفاده از تری گلیسریدها برای تأمین انرژی سروکار دارد ساختار پایه مولکول تری‌گلیسرید که در زیر نشان داده شده بایستی به خوبی درک شود:



توجه کنید که سه مولکول اسید چربی با زنجیر دراز با یک مولکول گلیسرول ترکیب شده‌اند. در بدن انسان، سه اسید چربی که فراوانتر از همه در تری‌گلیسریدها وجود دارند عبارتند از: (۱) اسیداستئاریک (که در مثال تری‌استئارین بالا نشان داده شده) که یک زنجیر ۱۸ کربنی داشته و کاملاً از اتمهای هیدروژن اشباع است، (۲) اسیداولئیک که آن نیز یک زنجیر ۱۸ کربنی داشته اما دارای یک پیوند مضاعف در وسط زنجیر است و (۳) اسید پالمیتیک که ۱۶ اتم کربن داشته و کاملاً اشباع است.

انتقال چربیها در مایعات بدن

انتقال تری گلیسریدها و سایر لیپیدها از لوله گوارش توسط لنف - کیلومیکرونها

همان طور که در فصل ۶۵ بیان شده تقریباً کلیه چربیهای رژیم غذایی به استثنای عمده اسیدهای چربی با زنجیر کوتاه از روده به داخل لنف روده جذب می شوند. در جریان هضم، بیشتر چربیها به مونوگلیسریدها و اسیدهای چربی تجزیه می شوند. سپس مونوگلیسریدها و اسیدهای چربی هنگام عبور از سلولهای اپیتلیال روده مجدداً مولکولهای جدید تری گلیسرید تشکیل می دهند که به صورت قطرات ریز پراکنده موسوم به کیلومیکرونها chylomicrons با قطر حدود ۰/۸ تا ۰/۶ میکرومتر وارد لنف می گردند (شکل ۱-۶۸). مقدار اندکی پروتئین از نوع آپوپروتئین B جذب سطح خارجی کیلومیکرونها می شود. این عمل باقیمانده مولکول پروتئین را به صورت برآمده به داخل آب اطراف باقی می گذارد و به این وسیله پایداری تعلیق کیلومیکرونها را در مایع لنف افزایش داده و از چسبیدن آنها به رگهای لنفاوی جلوگیری می کند. قسمت اعظم کلاسترول و فسفولیپیدهای جذب شده از لوله گوارش نیز وارد کیلومیکرونها می گردند. به این ترتیب اگرچه کیلومیکرونها به طور عمده از تری گلیسریدها تشکیل شده اند اما محتوی حدود ۹ درصد فسفولیپید، ۳ درصد کلاسترول و یک درصد آپوپروتئین B نیز هستند. آن گاه کیلومیکرونها از طریق قنات صدري صعود کرده و در محل اتصال وریدهای وداچ و زیرچنبری به داخل خون وریدی تخلیه می شوند.

گرفته شدن کیلومیکرونها از خون

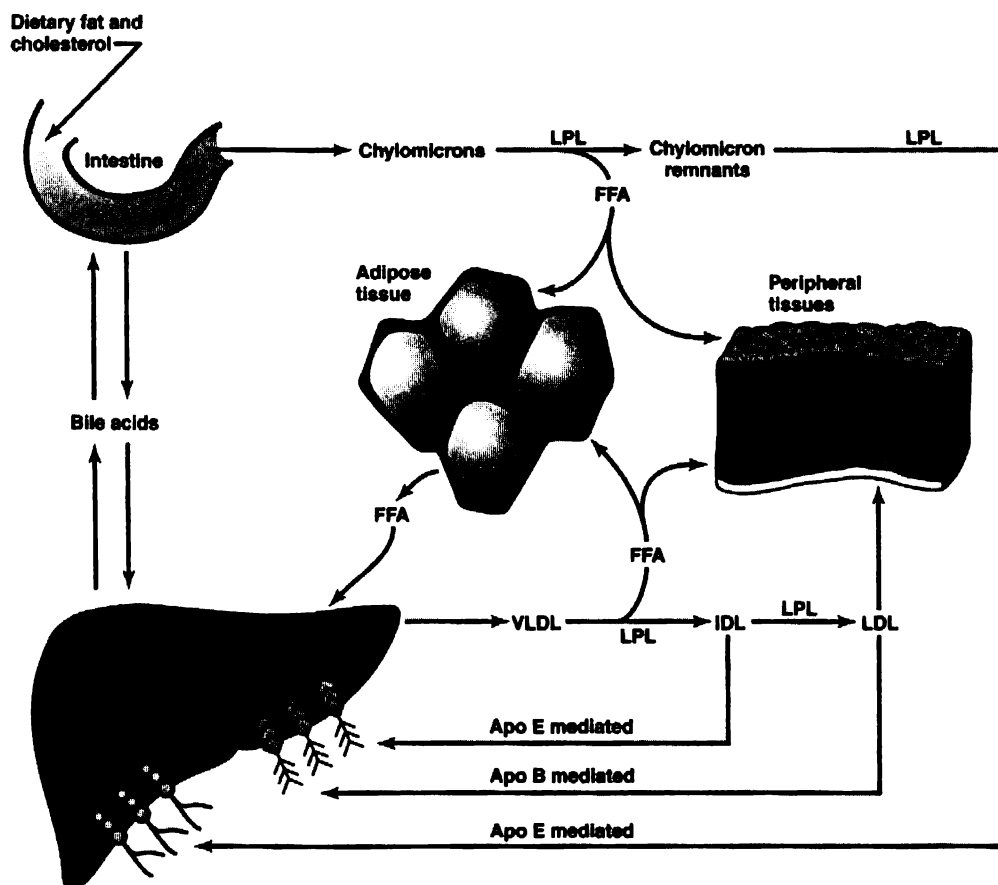
حدود یک ساعت بعد از صرف غذایی محتوی مقدار زیادی چربی، غلظت کیلومیکرونها در پلاسما ممکن است تا ۱ تا ۲ درصد کل پلاسما بالا رود و به علت قطر بزرگ کیلومیکرونها، پلاسما کدر و گاهی زرد رنگ به نظر می آید. اما کیلومیکرونها نیمه عمری کمتر از یک ساعت دارند به طوری که ظرف چند ساعت پلاسما مجدداً شفاف می گردد. چربی موجود در کیلومیکرونها به طور عمده به روش زیر گرفته می شود.

تری گلیسریدهای کیلومیکرون توسط لیپوپروتئین لیپاز هیدرولیز و چربی در بافت چربی ذخیره می شود - قسمت اعظم کیلومیکرونها به تدریج که از مویرگهای بافتهای مختلف بویژه بافت چربی، عضله اسکلتی و قلب عبور می کنند از خون موجود در گردش خون گرفته می شوند. این بافتها آنزیم لیپوپروتئین لیپاز را سنتز می کنند که به سطح سلولهای آندوتلیال مویرگ انتقال می یابد و در آنجا تری گلیسریدهای کیلومیکرونها را به تدریج که با دیواره مویرگ تماس پیدا می کند هیدرولیز می کند و به این ترتیب، اسیدهای چربی و گلیسرول را آزاد می کند (شکل ۱-۶۸).

اسیدهای چربی آزاد شده از کیلومیکرونها به علت این که فوق العاده با غشای سلولها قابل اختلاط هستند به داخل سلولهای چربی بافت چربی و سلولهای عضلانی انتشار می یابند.

همین که اسیدهای چربی وارد سلول شدند می توانند برای سوخت به مصرف برسند یا دوباره به صورت تری گلیسریدها سنتز شوند و گلیسرول جدیدی که برای این منظور مورد نیاز است توسط روندهای متابولیک سلولهای ذخیره کننده تأمین می شود که بعداً در این فصل شرح داده می شود. لیپاز همچنین موجب هیدرولیز فسفولیپیدها می شود و این امر نیز اسیدهای چربی را آزاد می سازد تا به همان روش بالا در ستونها ذخیره شوند.

بعد از آن که تری گلیسریدها از کیلومیکرونها گرفته شدند بقایای کیلومیکرونهای غنی از کلاسترول به سرعت از پلاسما پاک می شوند. بقایای کیلومیکرونها به رسپتورهای موجود روی سلولهای آندوتلیال در سینوزوئیدهای کبد می چسبند. آپوپروتئین E موجود روی سطح بقایای کیلومیکرونها که توسط سلولهای کبدی ترشح می شود نیز نقش مهمی در شروع پاک کردن این لیپوپروتئینهای پلاسما بازی می کند.



شکل ۱- ۶۸ - خلاصه مسیرهای عمده برای کیلومیکرونهاست سنتز شده در روده و لیپوپروتئین با دانسیته بسیار پایین (VLDL) سنتز شده در کبد. ApoB نمودار آپوپروتئین B، ApoE نمودار آپوپروتئین E، FFA نمودار اسیدهای چربی آزاد، HDL نمودار لیپوپروتئین با دانسیته بالا، IDL نمودار لیپوپروتئین با دانسیته بینابینی، LDL نمودار لیپوپروتئین با دانسیته پائین، LPL نمودار لیپوپروتئین لیپاز.

اسیدهای چربی آزاد در خون به صورت ترکیب با آلبومین انتقال می‌یابند

هنگامی که قرار باشد چربی ذخیره شده در سلولهای چربی برای تأمین انرژی در قسمت دیگری از بدن به مصرف برسد بایستی ابتدا از بافت چربی به بافت دیگر انتقال یابد. چربی به طور عمده به صورت اسیدهای چربی آزاد free fatty acids منتقل می‌شود. این امر بوسیله هیدرولیز مجدد تری‌گلیسریدها به اسیدهای چربی و گلیسرول به انجام می‌رسد. لاقط دو دسته از محرکها نقش مهمی در پیشبرد این هیدرولیز بازی می‌کنند. اولاً، هنگامی که گلوکوزی که در اختیار

سلولهای چربی قرار می‌گیرد کاهش می‌یابد یکی از فرآورده‌های تجزیه گلوکز یعنی آلفا - گلیسروفسفات نیز بسیار کم می‌شود. چون این ماده برای حفظ بخش گلیسرولی تری‌گلیسریدها ضروری است حاصل این امر هیدرولیز تری‌گلیسریدها است. ثانیاً، یک لیپازسلولی حساس به هورمون می‌تواند توسط چندین هورمون از غدد آندوکرین فعال شود و این لیپاز نیز موجب پیشبرد هیدرولیز سریع تری‌گلیسریدها می‌شود. این موضوع نیز بعداً در این فصل شرح داده خواهد شد.

اسیدهای چربی پس از ترک سلولهای چربی به طور قوی در پلاسما یونیزه شده و بخش یونیزه بلافاصله با مولکولهای آلبومین پروتئینهای پلاسما ترکیب می‌گردد. اسید چربی که به این روش به پروتئینها می‌چسبد اسیدچربی آزاد FFA یا اسید چربی غیراستریفیه NEFA نامیده می‌شود تا از سایر اسیدهای چربی در پلاسما که به صورت استرهای (۱) گلیسرول، (۲) کلسترول یا (۳) مواد دیگر وجود دارند متمایز گردد.

غلظت اسیدچربی آزاد در پلاسما در شرایط استراحت حدود ۱۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا جمعاً ۰/۴۵ گرم اسید چربی در تمامی سیستم گردش خون است. در کمال تعجب، حتی همین مقدار اندک مسؤول انتقال تقریباً کلیه لیپیدها از یک قسمت بدن به قسمت دیگر به دلایل زیر است:

۱- با وجود مقدار بسیار ناچیز اسیدچربی آزاد در خون، سرعت تعویض و تجدید آن فوق‌العاده سریع است به این معنی که نیمی از اسیدچربی آزاد پلاسما هر دو تا سه دقیقه یک بار توسط اسیدچربی آزاد تازه تعویض می‌شود. می‌توان محاسبه کرد که با این سرعت، تقریباً تمام نیازهای انرژی طبیعی بدن را می‌توان با اکسیداسیون اسیدچربی آزاد انتقال یافته بدون مصرف هرگونه کربوهیدراتها یا پروتئینها برای انرژی تأمین کرد.

۲- کلیه حالاتی که سرعت مصرف چربی برای تأمین انرژی سلولی را افزایش می‌دهند غلظت اسیدچربی آزاد در خون را نیز زیاد می‌کنند و در واقع این غلظت گاهی ۵ تا ۸ برابر افزایش می‌یابد. این قبیل افزایش بویژه در بی‌غذایی و در دیابت ایجاد می‌شود که در هر دوی آنها شخص هیچ‌گونه انرژی متابولیک از کربوهیدراتها به دست نمی‌آورد یا انرژی اندکی به دست می‌آورد.

در شرایط عادی فقط حدود سه مولکول اسیدچربی با هر مولکول آلبومین ترکیب می‌شود اما هنگامی که نیاز به انتقال اسیدچربی فوق‌العاده زیاد است تا ۳۰ مولکول اسیدچربی می‌تواند با یک مولکول آلبومین ترکیب شود. این موضوع نشان می‌دهد که میزان انتقال لیپیدها در شرایط نیازهای فیزیولوژیک مختلف تا چه حد می‌تواند متغیر باشد.

لیپوپروتئینها - عمل ویژه آنها در انتقال کلسترول و فسفولیپیدها

در مرحله بعد از جذب یعنی بعد از آن که تمام کیلومیکرونها از خون گرفته شده‌اند بیش از ۹۵ درصد کلیه لیپیدها در پلاسما به صورت لیپوپروتئینها است که ذراتی بسیار کوچکتر از کیلومیکرونها بوده اما از نظر کیفی ترکیب مشابهی دارند یعنی محتوی مخلوطی از تری‌گلیسریدها، فسفولیپیدها، کلسترول، و پروتئین هستند. غلظت کل لیپوپروتئینها در پلاسما به طور متوسط حدود ۷۰۰ میلی‌گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر پلاسما یعنی ۷۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر است. این مقدار می‌تواند به اجزای انفرادی لیپوپروتئینی زیر شکسته شود:

میلی‌گرم در دسی‌لیتر پلاسما	
۱۸۰	کلسترول
۱۶۰	فسفولیپیدها
۱۶۰	تری‌گلیسریدها
۲۰۰	پروتئین لیپوپروتئین

انواع لیپوپروتئینها - به غیر از کیلومیکرونها که خودشان لیپوپروتئینهای بسیار بزرگ هستند چهار دسته عمده از لیپوپروتئینها وجود دارند که برحسب دانسیته‌شان که در اولتراسانتریفوژ اندازه‌گیری می‌شود تقسیم‌بندی شده‌اند: (۱) لیپوپروتئینهای با دانسیته بسیار پایین که محتوی غلظتهای زیاد تری‌گلیسریدها و غلظتهای متوسطی از کلسترول و فسفولیپیدها هستند، (۲) لیپوپروتئینهای با دانسیته بینابینی که لیپوپروتئینهای با دانسیته بسیار پایینی هستند که قسمت زیادی از تری‌گلیسریدهای آنها گرفته شده‌اند به طوری که غلظت کلسترول و فسفولیپیدهای آنها افزایش یافته است، (۳) لیپوپروتئینهای با دانسیته پایین که لیپوپروتئینهای با دانسیته بینابینی هستند که تقریباً تمام تری‌گلیسریدهای آنها گرفته شده‌اند و یک غلظت بویژه بالای کلسترول و یک غلظت نسبتاً بالای فسفولیپیدها برجای مانده‌اند، و (۴) لیپوپروتئینهای با دانسیته بالا که محتوی غلظتهای بسیار بالای پروتئین، (حدود ۵۰ درصد)، اما غلظتهای کمتر کلسترول و فسفولیپیدها هستند.

تشکیل و عمل لیپوپروتئینها - تقریباً تمام لیپوپروتئینها در کبد تشکیل می‌گردند که همان جایی است که قسمت اعظم کلسترول، فسفولیپیدها و تری‌گلیسریدهای پلاسما ساخته می‌شوند. علاوه بر آن، مقادیر اندک لیپوپروتئینهای با دانسیته بالا در اپیتلیوم روده در جریان جذب اسیدهای چربی از روده سنتز می‌شوند.

عمل اصلی لیپوپروتئینها انتقال دادن اجزای لیپیدیشان در خون است. لیپوپروتئینهای با دانسیته بسیار پایین تری‌گلیسریدهای ساخته شده در کبد را به طور عمده به بافت چربی انتقال می‌دهند در حالی که سایر لیپوپروتئینها بویژه در مراحل مختلف انتقال فسفولیپیدها و کلسترول از کبد به بافتهای محیطی یا از محیط به کبد اهمیت دارند. بعداً در این فصل به تفصیل مشکلات ویژه انتقال کلسترول در رابطه با بیماری آتروسکلروز را شرح خواهیم داد که با پیدایش در ضایعات چربی روی سطوح داخلی دیواره‌های شریانی همراه است.

مخازن چربی

بافت چربی

مقدار زیادی چربی در دوبافت عمده بدن یعنی بافت چربی *adipose tissue* و کبد ذخیره می‌شود. بافت چربی معمولاً مخزن یا انبار چربی *fat depots* نامیده می‌شود.

عمل اصلی بافت چربی ذخیره کردن تری‌گلیسریدها تا هنگامی است که به وجود آنها برای تأمین انرژی در نقاط دیگر بدن نیاز پیدا شود. یک عمل فرعی آن تأمین یک عایق حرارتی برای بدن است که در فصل ۷۳ شرح داده خواهد شد. **سلولهای چربی (آدیپوسیتها)** - سلولهای بافت چربی فیبروبلاستهای تغییر شکل یافته‌ای هستند که تری‌گلیسریدهای خالص را به مقداری تا ۸۰ تا ۹۵ درصد حجم کل سلولهایشان ذخیره می‌کنند. تری‌گلیسریدها در داخل سلولهای چربی عموماً به صورت مایع هستند. هنگامی که بافتها در معرض سرمای طولانی قرار می‌گیرند زنجیر اسیدهای چربی در طی هفته‌ها یا کوتاه‌تر شده یا غیر اشباع‌تر می‌گردد تا نقطه ذوب آنها را کاهش دهد و از این راه همیشه به چربی اجازه می‌دهد تا در حالت مایع باقی بماند. این موضوع بویژه از این نظر اهمیت دارد که فقط چربی مایع می‌تواند هیدرولیز شده و به خارج از سلولها انتقال یابد.

سلولهای چربی می‌توانند مقادیر بسیار بسیار اندکی اسیدهای چربی و تری‌گلیسریدها را از کربوهیدراتها تولید کنند. این عمل، مکمل سنتز چربیها در کبد است که بعداً در این فصل شرح داده خواهد شد.

مبادله چربی بین بافت چربی و خون - لیپازهای بافتی - همان طور که قبلاً شرح داده شده، مقدار زیادی از لیپازها در بافت چربی وجود دارند. برخی از این آنزیمها گرفته شدن و ذخیره تری‌گلیسریدها از کیلومیکرونها و سایر لیپوپروتئینها را کاتالیز می‌کنند. لیپازهای دیگر پس از فعال شدن توسط هورمونها موجب تجزیه تری‌گلیسریدها در سلولهای چربی می‌گردند و اسیدهای چربی را آزاد می‌کنند. به علت مبادلات سریع اسیدهای چربی، تری‌گلیسریدهای بافت چربی

تقریباً هر دو تا سه هفته یک بار تجدید می‌شوند و این بدان معنی است که چربی‌هایی که امروزه در بافت‌های چربی وجود دارند همان چربی‌هایی نیستند که ماه گذشته ذخیره شده بودند و این موضوع حالت دینامیک ذخیره چربی را تأکید می‌کند.

لیپیدهای کبد

اعمال اصلی کبد در متابولیسم چربی عبارتند از: (۱) تجزیه اسیدهای چربی به ترکیبات کوچکتر که می‌توانند برای آزاد کردن انرژی مورد استفاده قرار گیرند، (۲) سنتز تری‌گلیسریدها به طور عمده از کربوهیدرات‌ها اما تا حدودی کمتر از پروتئین‌ها، و (۳) سنتز سایر لیپیدها و بویژه کلسترول و فسفولیپیدها از اسیدهای چربی.

مقدار زیادی تری‌گلیسرید در حالات زیر در کبد ظاهر می‌شود (۱) در جریان مراحل اولیه بی‌غذایی، (۲) در دیابت قندی، یا (۳) در هر حالت دیگری که در آن چربی به جای کربوهیدرات برای تأمین انرژی به مصرف می‌رسد. در این حالات، مقادیر زیادی از تری‌گلیسریدها از بافت چربی بسیج می‌شوند، به صورت اسیدهای چربی آزاد در خون انتقال می‌یابند و سپس مجدداً به صورت تری‌گلیسریدها در کبد تجمع پیدا می‌کنند که در آن جا مراحل ابتدایی قسمت زیادی از تجزیه چربی شروع می‌شود. به این ترتیب، در تحت شرایط فیزیولوژیک طبیعی مقدار کلی تری‌گلیسریدها در کبد تا حدود زیادی بوسیله سرعت کلی مصرف لیپیدها برای تأمین انرژی تعیین می‌شود.

کبد همچنین می‌تواند مقادیر زیادی از لیپیدها را در لیپو دیسترونی انبار کند که حالتی است که توسط آترونی یا نقص ژنتیکی آدیپوسیت‌ها مشخص می‌شود.

سلولهای کبدی علاوه بر تری‌گلیسریدها محتوی مقدار زیادی فسفولیپید و کلسترول هستند که به طور مداوم بوسیله کبد ساخته می‌شوند. همچنین، توانایی سلولهای کبدی برای غیر اشباع کردن اسیدهای چربی از سایر بافت‌ها بسیار بیشتر است به طوری که تری‌گلیسریدهای کبدی به طور طبیعی بسیار غیر اشباع‌تر از تری‌گلیسریدهای بافت چربی هستند. این توانایی کبد برای غیر اشباع کردن اسیدهای چربی از نظر عملی برای تمام بافت‌های بدن اهمیت دارد زیرا بسیاری از اجزای ساختاری کلیه سلولها محتوی مقادیر چربیهای غیر اشباع هستند و منبع عمده آنها کبد است. این روند غیر اشباع کردن توسط یک دزدروناز در سلولهای کبدی به انجام می‌رسد.

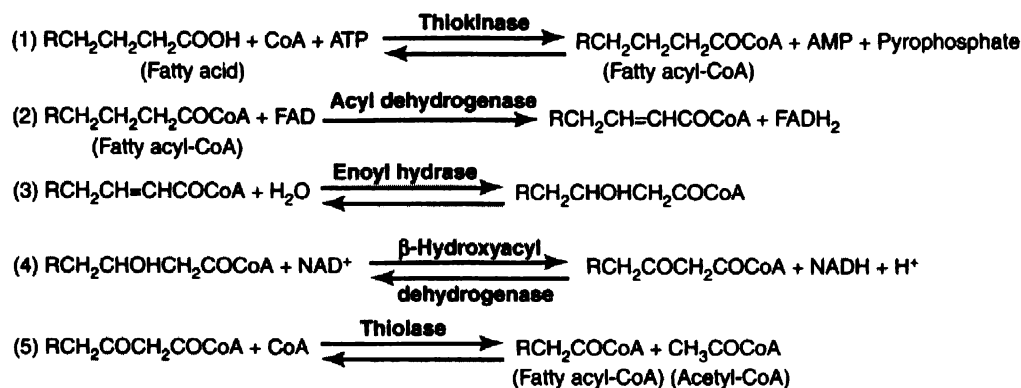
استفاده از تری‌گلیسریدها برای انرژی: تشکیل آدنوزین تری فسفات

حدود ۴۰ درصد کالری رژیم غذایی عادی در آمریکا از چربیها مشتق می‌شود که تقریباً برابر با کالری مشتق از کربوهیدراتهاست. بنابراین، استفاده از چربیها توسط بدن برای انرژی به همان اندازه استفاده از کربوهیدراتها اهمیت دارد. علاوه بر آن، قسمت زیادی از کربوهیدراتهای خورده شده با هر وعده غذا به تری‌گلیسریدها تبدیل و سپس ذخیره می‌شود و بعداً به صورت اسیدهای چربی آزاد شده از تری‌گلیسرید برای انرژی به مصرف می‌رسد.

هیدرولیز تری‌گلیسریدها - مرحله نخست در استفاده از تری‌گلیسریدها برای انرژی هیدرولیز تری‌گلیسریدها به اسیدهای چربی و گلیسرول است. سپس هم اسیدهای چربی و هم گلیسرول به بافت‌های فعال انتقال می‌یابند و در آن جا برای تأمین انرژی اکسیده می‌شوند. تقریباً کلیه سلولها به استثنای بافت مغز و گویچه‌های سرخ خون می‌توانند اسیدهای چربی را به جای گلوکز برای تولید انرژی مورد استفاده قرار دهند.

گلیسرول پس از ورود به بافت‌های فعال بلافاصله بوسیله آنزیمهای داخل سلولی به گلیسرول ۳- فسفات تبدیل می‌شود که وارد مسیر گلیکولیتیک برای تجزیه گلوکز شده و از این راه برای تولید انرژی به مصرف می‌رسد. اما قبل از آن که اسیدهای چربی بتوانند برای تأمین انرژی به مصرف برسند بایستی به صورت زیر پردازش بیشتری پیدا کنند.

ورود اسیدهای چربی به داخل میتوکندریها - تجزیه و اکسیداسیون اسیدهای چربی فقط در میتوکندریها انجام



شکل ۲ - ۶۸ - بتا اکسیداسیون اسیدهای چربی برای تولید استیل کوآنزیم A

می شود. بنابراین، نخستین قدم در استفاده از اسیدهای چربی انتقال آنها به داخل میتوکندریها است. این عمل روندی است که بوسیله حامل انجام می شود و از کارنیتین به عنوان یک ماده حامل استفاده می کند. اسیدچربی پس از ورود به میتوکندریها از کارنیتین جدا شده و سپس تجزیه و اکسیده می گردد.

تجزیه اسیدچربی توسط بتا اکسیداسیون به استیل کوآنزیم A - مولکول اسیدچربی در میتوکندریها بوسیله آزاد شدن متوالی قطعات دوکربنی به شکل استیل کوآنزیم A تجزیه می شود. این روند که در شکل ۲-۶۸ نشان داده شده، روند بتا اکسیداسیون برای تجزیه اسیدهای چربی نامیده می شود.

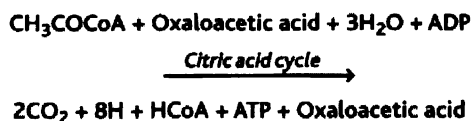
برای درک مراحل اصلی در روند بتا اکسیداسیون در تساوی ۱ توجه کنید که مرحله اول، ترکیب مولکول اسیدچربی با کوآنزیم A و تشکیل اسیل چربی - کوآنزیم A است. در تساوی ۲، ۳ و ۴ کربن بتای (کربن دوم از سمت راست) اسیل چربی - کوآنزیم A با یک مولکول اکسیژن ترکیب می شود یعنی کربن بتا اکسیده می شود.

سپس در تساوی ۵ بخش دوکربنی سمت راست مولکول جدا شده و استیل کوآنزیم A را به داخل مایع سلونی آزاد می کند. همزمان با آن، مولکول کوآنزیم A دیگری با انتهای قسمت باقیمانده مولکول اسیدچربی ترکیب می شود و یک مولکول اسیل چربی - کوآنزیم A جدید تشکیل می دهد اما این بار به علت از دست دادن استیل کوآنزیم A از انتهای آن دو مولکول کربن کوتاهتر است.

سپس این اسیل چربی - کوآنزیم A کوتاهتر وارد تساوی ۲ شده و از تساویهای ۳، ۴ و ۵ می گذرد دو مولکول استیل کوآنزیم A باز هم دیگری آزاد می کند و به این ترتیب مولکول اسیدچربی اصلی را باز هم دوکربن کوتاهتر می کند. علاوه بر مولکولهای استیل کوآنزیم A آزاد شده، چهار اتم هیدروژن در همان زمان به طور کاملاً جدا از استیل کوآنزیم A از مولکول اسیدچربی آزاد می شوند.

اکسیداسیون استیل کوآنزیم A - مولکولهای استیل کوآنزیم A که به وسیله بتا اکسیداسیون اسیدهای چربی در

میتوکندریها تشکیل می‌شوند همان طور که در فصل ۶۷ شرح داده شد بلافاصله وارد سیکل اسید سیتریک شده و ابتدا با اسید اگزال استیک ترکیب گشته و اسیدسیتریک تشکیل می‌دهند که به کرین دی‌اکسید و اتمهای هیدروژن تجزیه می‌شود. سپس اتمهای هیدروژن بوسیله سیستم اکسیداتیو شیمیایی - اسمزی میتوکندریها اکسیده می‌شوند که در فصل ۶۷ شرح داده شد. واکنش خالص در سیکل اسیدسیتریک برای هر مولکول استیل‌کوآنزیم A به قرار زیر است:



به این ترتیب، پس از تجزیه ابتدایی اسیدهای چربی به استیل‌کوآنزیم A، تجزیه نهایی آنها دقیقاً همان تجزیه استیل‌کوآنزیم A است که در ضمن متابولیسم گلوکز از اسیدپروویک تشکیل می‌شود. سپس هیدروژن بوسیله همان سیستم شیمیایی - اسمزی میتوکندریها که در اکسیداسیون کربوهیدراتها مورد استفاده قرار می‌گیرد اکسیده می‌شود و مقادیر زیادی ATP آزاد می‌کند.

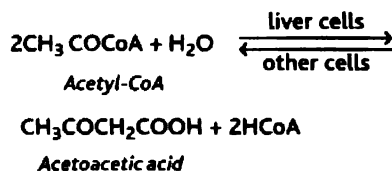
مقادیر عظیم آدنوزین تری فسفات توسط اکسیداسیون اسیدهای چربی تشکیل می‌شوند - در شکل ۲-۶۸ توجه کنید که چهار اتم هیدروژن جداگانه که هر بار که یک مولکول استیل‌کوآنزیم A از زنجیر اسیدچربی جدا می‌شود آزاد می‌شوند به صورت NADH , FADH_2 و H^+ آزاد می‌گردند. بنابراین، به ازای تجزیه هر مولکول اسیداستئاریک، جمعاً ۳۲ اتم هیدروژن به دست می‌آید. علاوه بر آن، به ازای هر یک از ۹ مولکول استیل‌کوآنزیم A که بوسیله سیکل اسیدسیتریک تجزیه می‌شود ۸ اتم هیدروژن تشکیل می‌گردد و به این ترتیب در مقابل هر مولکول اسیداستئاریک که متابولیزه می‌شود ۷۲ اتم هیدروژن به وجود می‌آید. از جمع کردن این دو رقم یعنی ۳۲ و ۷۲ اتم هیدروژن جمعاً ۱۰۴ اتم هیدروژن به دست می‌آید. از این میان، ۳۴ اتم هیدروژن توسط فلاووپروتئینها و ۷۰ اتم توسط NAD^+ به صورت NADH و H^+ گرفته می‌شوند.

این دو گروه از اتمهای هیدروژن به روشنی که در فصل ۶۷ شرح داده شد بوسیله میتوکندریها اکسیده می‌شوند اما در نقاط متفاوتی وارد سیستم اکسیداتیو می‌شوند به طوری که یک مولکول ATP به ازای هر یک از ۳۴ اتم هیدروژن چسبیده به فلاووپروتئینها و تا یک و نیم مولکول ATP به ازای هر یک از ۷۰ هیدروژن H^+ و NADH تولید می‌شود. به این ترتیب، ۳۴ به اضافه ۱۰۵ یا جمعاً ۱۳۹ مولکول آدنوزین تری فسفات بوسیله اکسیداسیون اتمهای هیدروژن مشتق از هر مولکول اسید استئاریک به وجود می‌آید. نه مولکول ATP دیگر در خود سیکل اسید سیتریک (به طور جدا از ATP آزاد شده توسط اکسیداسیون هیدروژن) یعنی یک مولکول ATP به ازای متابولیزه شدن هر یک از ۹ استیل‌کوآنزیم A تولید می‌شود. به این ترتیب، جمعاً ۱۴۸ مولکول ATP در جریان اکسیداسیون کامل یک مولکول اسیداستئاریک تشکیل می‌گردد. اما باید توجه داشت که دو پیوند پرانرژی در ترکیب شدن اولیه کوآنزیم A با مولکول اسیدچربی به مصرف می‌رسد و لذا مقدار خالص آدنوزین تری فسفات تشکیل شده برابر با ۱۴۶ مولکول است.

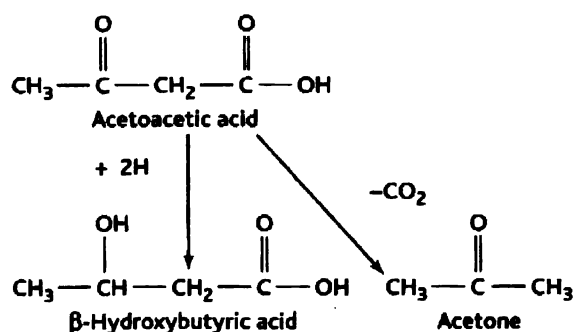
تشکیل اسیداستواستیک در کبد و انتقال آن در خون

قسمت زیادی از تجزیه اولیه اسیدهای چربی بویژه هنگامی که مقادیر بیش از حدی از لیپیدها برای تولید انرژی به مصرف می‌رسند در کبد انجام می‌شود. اما کبد فقط قسمت اندکی از اسیدهای چربی را برای روندهای متابولیک داخلی ویژه

خود به مصرف می‌رساند بلکه هنگامی که زنجیرهای اسیدهای چربی به استیل‌کوآنزیم A تجزیه می‌شوند دو مولکول استیل‌کوآنزیم A با یکدیگر متراکم شده و یک مولکول اسیداستواستیک تشکیل می‌دهند که سپس از طریق خون به سایر سلولها در سراسر بدن حمل شده و در آن جا برای تولید انرژی به مصرف می‌رسد. روندهای شیمیایی به قرار زیرند:



قسمتی از اسیداستواستیک همچنین به اسیدبنا - هیدروکسی‌بوتیریک و مقدار ناچیزی از آن به استون برطبق واکنشهای زیر تبدیل می‌شود:



اسید استواستیک، اسید بتا‌هیدروکسی‌بوتیریک و استون به آزادی از طریق غشای سلولهای کبدی انتشار یافته و توسط خون به بافتهای محیطی حمل می‌شوند. این اسیدها در بافتهای محیطی مجدداً به داخل سلول انتشار می‌یابند و در آن جا واکنشهای معکوس به وجود می‌آیند و مولکولهای استیل‌کوآنزیم A تشکیل می‌شوند. این مولکولها به نوبه خود وارد سیکل کرس شده و همان طور که در بالا شرح داده شد برای تولید انرژی اکسیده می‌گردند.

در حال طبیعی، اسیداستواستیک و اسید بتا‌هیدروکسی‌بوتیریکی که وارد خون می‌شوند چنان که به سرعت به بافتها انتقال می‌یابند که مجموع غلظت آنها در پلاسما به ندرت از ۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بالاتر می‌رود. با وجود غلظت ناچیز این مواد در خون، مقدار زیادی از آنها عملاً انتقال می‌یابد و این موضوع نظیر میزان زیاد انتقال اسیدچربی آزاد است. انتقال سریع این دو دسته از مواد ناشی از قابلیت انحلال زیاد آنها در غشای سلولهای هدف است که موجب انتشار تقریباً آبی آنها به داخل سلولها می‌شود.

ستوز در بی‌غذایی، دیابت و بیماریهای دیگر - گاهی غلظت اسیداستواستیک، اسیدبتا‌هیدروکسی‌بوتیریک و استون در خون و مایعات میان بافتی بالا می‌رود. این حالت، ستوز ketosis نامیده می‌شود زیرا اسیداستواستیک یک اسید ستونی است و سه ماده بالا روی هم اجسام ستونی ketone bodies نامیده می‌شوند. ستوز بویژه در بی‌غذایی، در دیابت

قندی، یا گاهی حتی هنگامی که رژیم غذایی تقریباً به طور کامل از چربیها تشکیل شده به وجود می‌آید. در کلیه این حالات، عملاً هیچ‌گونه کربوهیدراتی متابولیزه نمی‌شود زیرا در بی‌غذایی و در رژیم پرچربی، کربوهیدراتها در دسترس سلولها قرار ندارند و در دیابت قندی انسولین برای انتقال گلوکز به داخل سلولها در دسترس نیست.

هنگامی که کربوهیدراتها برای تأمین انرژی به مصرف نمی‌رسند تقریباً تمامی انرژی مورد نیاز بدن بایستی از متابولیسم چربیها تأمین شود. بعداً در این فصل خواهیم دید که فقدان در دسترس بودن کربوهیدراتها به طور اوتوماتیک سرعت گرفته شدن اسیدهای چربی از بافتهای چربی را افزایش می‌دهد و علاوه بر آن، چندین عامل هورمونی از قبیل افزایش ترشح گلوکوکورتیکوئیدها از قشر فوق‌کلیوی، افزایش ترشح گلوکاگون توسط لوزالمعده و کاهش ترشح انسولین از لوزالمعده گرفته شدن اسیدهای چربی از بافتهای چربی را باز هم تشدید می‌کنند. در نتیجه، مقادیر عظیم اسیدهای چربی در دسترس (۱) بافتهای محیطی برای مصرف شدن جهت تأمین انرژی و (۲) و در دسترس سلولهای کبدی قرار می‌گیرند که در آن جا مقدار زیادی از اسیدهای چربی به اجسام ستونی تبدیل می‌گردد.

اسیدهای ستونی از کبد به خارج می‌ریزند تا به سلولها حمل شوند. سلولها به چندین دلیل از نظر مقدار اجسام ستونی که می‌تواند اکسیده شود دچار محدودیت هستند که مهمترین آنها به قرار زیر است: یکی از فرآورده‌های متابولیسم کربوهیدراتها اگزالات است که باید با استیل‌کوآنزیم A ترکیب شود تا استیل‌کوآنزیم A بتواند در سیکل اسیدستیریک پردازش شود. بنابراین، کمبود اگزالات مشتق از کربوهیدراتها ورود استیل‌کوآنزیم A را به داخل سیکل اسیدستیریک محدود می‌کند و به علت خروج همزمان مقادیر عظیم اسیداستواستیک و سایر اجسام ستونی از کبد، غلظت اسیداستواستیک و بتا‌هیدروکسی بوتیریک در خون گاهی تا ۲۰ برابر طبیعی افزایش می‌یابد و به این ترتیب منجر به اسیدوز فوق‌العاده شدید می‌گردد که در فصل ۳۰ شرح داده شده است.

استونی که در جریان ستوز تشکیل می‌شود یک ماده فرار است که قسمتی از آن به مقادیر کم از طریق هوای بازدمی از ریه‌ها خارج می‌شود و غالباً یک بوی استونی به نفس شخص می‌بخشد. این بو غالباً به عنوان یک علامت تشخیصی ستوز مورد استفاده قرار می‌گیرد.

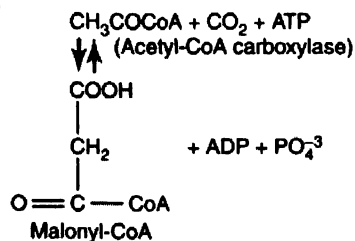
سازش با رژیم پرچربی - هرگاه شخص به آهستگی رژیم خود را از یک رژیم کربوهیدراتی به یک رژیم تقریباً خالص از چربیها تغییر دهد، بدنش با مصرف اسیداستواستیک بسیار بیشتری از حد معمول سازش پیدا می‌کند و ستوز به طور طبیعی در این مورد به وجود نمی‌آید. به عنوان مثال، اسکیموها که گاهی به طور تقریباً کامل با یک رژیم چربی زندگی می‌کنند دچار ستوز نمی‌شوند. بدون شک چندین عامل میزان متابولیسم اسیداستواستیک توسط سلولها را تشدید می‌کنند. حتی سلولهای مغزی که به طور طبیعی تقریباً تمام انرژی خود را از گلوکز به دست می‌آورند بعد از چند هفته می‌توانند ۵۰ تا ۷۵ درصد انرژی مورد نیاز خود را از چربیها تأمین کنند.

سنتز تری‌گلیسریدها از کربوهیدراتها

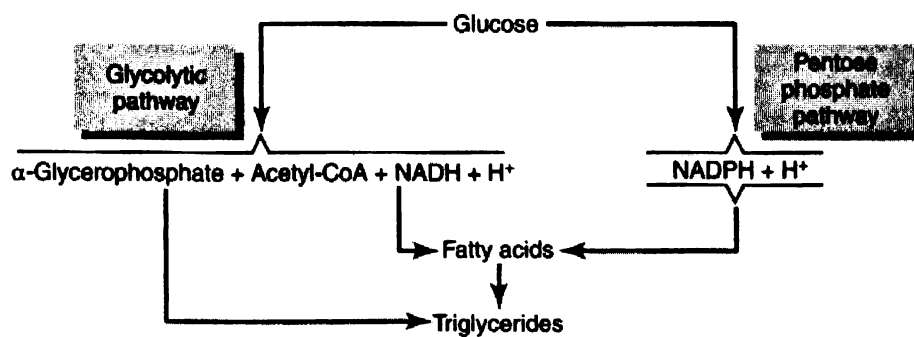
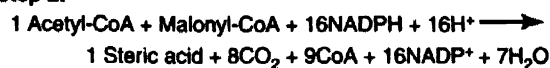
هرگاه کربوهیدرات بیشتر از آن چه می‌تواند بلافاصله برای تأمین انرژی به مصرف برسد یا به شکل گلیکوژن ذخیره شود وارد بدن گردد، زیادی آن به سرعت به تری‌گلیسریدها تبدیل شده و سپس به این صورت در بافت چربی ذخیره می‌شود.

در انسان قسمت اعظم سنتز تری‌گلیسریدها در کبد به انجام می‌رسد اما مقادیر ناچیزی نیز در بافت چربی سنتز می‌شوند. تری‌گلیسریدهایی که در کبد تشکیل می‌شوند به طور عمده بوسیله لیپوپروتئینهای با دانسیته بسیار پایین به بافت چربی حمل می‌شوند و در آنجا ذخیره می‌گردند.

تبدیل استیل‌کوآنزیم A به اسیدهای چربی - نخستین قدم در سنتز تری‌گلیسریدها تبدیل کربوهیدراتها به

Step 1:

شکل ۳-۶۸ - سنتز اسیدهای چربی.

Step 2:

شکل ۴-۶۸ - شمای کلی برای سنتز تری‌گلیسریدها از گلوکز.

استیل کوآنزیم A است. همان طور که در فصل ۶۷ توجیه شد، این موضوع در ضمن تجزیه طبیعی گلوکز توسط سیستم گلیکولیتیک به وجود می‌آید. چون اسیدهای چربی در واقع پلیمرهای بزرگ اسیداستیک هستند. بنابراین، به آسانی می‌توان درک کرد که چگونه استیل کوآنزیم A می‌تواند به اسیدهای چربی تبدیل شود. اما باید دانست که سنتز قسمت بیشتر اسیدهای چربی از استیل کوآنزیم صرفاً A با معکوس کردن تجزیه اکسیداتیو که در بالا شرح داده شد به انجام نمی‌رسد بلکه این عمل توسط یک روند دو مرحله‌ای به انجام می‌رسد که در شکل ۳-۶۸ نشان داده شده و از مالونیل کوآنزیم A و NADPH به عنوان مواد واسطه‌ای اصلی در روند پلیمریزاسیون استفاده می‌کند.

ترکیب اسیدهای چربی با آلفا گلیسروفسفات برای تشکیل تری‌گلیسریدها - هنگامی که سنتز زنجیر

اسیدهای چرب آن قدر پیشرفت کند که زنجیرها محتوی ۱۴ تا ۱۸ اتم کربن شوند آن گاه با گلیسرول ترکیب شده و تری گلیسریدها را تشکیل می دهند. آنزیمهایی که موجب این تبدیل می شوند برای اسیدهای چربی با زنجیرهای حاوی ۱۴ اتم کربن یا بیشتر، فوق العاده اختصاصی هستند و این عامل است که خواص فیزیکی تری گلیسریدهای ذخیره شده در بدن را کنترل می کند.

همان طور که در شکل ۴-۶۸ نشان داده شده، قسمت گلیسرول تری گلیسرید توسط آلفا گلیسر و فسفات تأمین می شود که یکی از فرآورده های مشتق از مسیر گلیکولیتیک تجزیه گلوکز است. مکانیسم این عمل در فصل ۶۷ شرح داده شده است.

راندمان تبدیل کربوهیدرات به چربی - در جریان سنتز تری گلیسریدها، فقط حدود ۱۵ درصد انرژی اولیه در گلوکز به صورت گرما تلف می شود، و ۸۵ درصد باقیمانده به تری گلیسریدهای انبار شده انتقال داده می شود.

اهمیت سنتز و ذخیره چربی - سنتز چربیها از کربوهیدراتها بویژه به دو دلیل اهمیت ویژه ای دارد:

(۱) توانایی سلولهای مختلف بدن برای ذخیره کردن کربوهیدراتها به شکل گلیکوژن عموماً ناچیز است و حداکثر فقط چند صد گرم گلیکوژن در کبد، عضلات اسکلتی و کلیه بافتهای دیگر روی هم ذخیره می شود. برخلاف آن، چندین کیلوگرم چربی می تواند ذخیره شود. بنابراین، سنتز چربی وسیله ای است که توسط آن مازاد کربوهیدراتهای خورده شده (و همچنین پروتئینها) می تواند برای استفاده بعدی ذخیره شود. در واقع، در یک شخص متوسط، مقدار انرژی ذخیره شده به صورت چربی حدود ۱۵۰ برابر انرژی ذخیره شده به صورت کربوهیدرات است.

(۲) هرگرم چربی محتوی تقریباً دو و نیم برابر کالری بیشتری از یک گرم کربوهیدرات است. بنابراین، به ازای یک اضافه وزن معین، شخص می تواند چندین برابر انرژی را به صورت چربی در مقایسه با کربوهیدرات ذخیره کند و این موضوع هنگامی که حیوان برای زنده ماندن نیاز به تحرک زیاد داشته باشد اهمیت فوق العاده پیدا می کند.

عدم سنتز چربیها از کربوهیدراتها در غیاب انسولین - هنگامی که انسولین مثلاً در دیابت قندی شدید وجود ندارد چربی ناچیزی به دلایل زیر بوسیله سلولها سنتز می شود یا اصلاً سنتز نمی شود. اولاً، هنگامی که انسولین وجود ندارد گلوکز به طور رضایت بخشی وارد سلولهای چربی و کبدی نمی شود و لذا استیل کوآنزیم A و NADPH مورد نیاز برای سنتز چربیها به مقدار ناچیزی از گلوکز ساخته می شود. ثانیاً فقدان گلوکز در سلولهای چربی مقدار در دسترس آلفا گلیسر و فسفات را شدیداً کاهش می دهد که تشکیل تری گلیسریدها بوسیله بافتها را نیز مشکل می سازد.

سنتز تری گلیسریدها از پروتئینها

همان طور که در فصل ۶۹ شرح داده خواهد شد بسیاری از اسیدهای آمینه می توانند به استیل کوآنزیم A تبدیل شوند. بنابراین، هنگامی که شخص پروتئین بیشتری از آن چه بافتش می تواند مصرف کنند در رژیم غذایی خود داشته باشد قسمت زیادی از پروتئین اضافی به صورت چربی ذخیره می شود.

تنظیم آزاد شدن انرژی از تری گلیسریدها

هنگامی که کربوهیدرات بیش از حد وجود دارد کربوهیدراتها به طور ارجح نسبت به چربیها به مصرف می رسند - هنگامی که مقدار بیش از حدی کربوهیدرات در دسترس بدن باشد کربوهیدراتها به طور ارجح به جای چربیها برای تأمین انرژی به مصرف می رسند. چندین دلیل برای این اثر «حفظ کننده چربی» کربوهیدراتها وجود دارد. یکی از مهمترین آنها به شرح زیر است: چربیها در سلولهای چربی به دو صورت مختلف یعنی تری گلیسریدهای ذخیره شده و مقدار اندکی اسیدهای چربی آزاد وجود دارند. این مواد در حال تعادل دایمی با یکدیگر هستند. هنگامی که مقدار اضافی آلفا

گلیسروفسفات وجود داشته باشد (که هنگامی به وجود می‌آید که کربوهیدرات بیش از حد وجود دارد) مازاد آلفا گلیسروفسفات با اسیدهای چربی آزاد ترکیب شده و به صورت تری‌گلیسریدها درمی‌آید. در نتیجه، تعادل بین اسیدهای چربی آزاد و تری‌گلیسریدها به سوی تری‌گلیسریدهای ذخیره تغییر می‌کند و لذا، فقط مقدار کمی اسیدهای چربی برای تولید انرژی در دسترس خواهد بود. چون آلفا گلیسروفسفات یکی از فرآورده‌های مهم متابولیسم گلوکز است لذا وجود مقدار زیاد گلوکز به طور اوتوماتیک مصرف اسیدهای چربی برای انرژی را مهار می‌کند.

ثانیاً، هنگامی که کربوهیدراتها به مقدار زیاد در دسترس هستند چربیها سریعتر از آن که تجزیه می‌شوند تشکیل می‌گردند. این اثر قسمتی از ناشی از تشکیل مقدار زیاد استیل‌کوآنزیم A از کربوهیدراتها و غلظت پایین اسیدهای چربی آزاد در بافت چربی است که شرایط مناسب برای تبدیل استیل‌کوآنزیم A به اسیدهای چربی را به وجود می‌آورند.

اثر حتی مهمتری که موجب پیشبرد تبدیل کربوهیدراتها به چربیها می‌شود به قرار زیر است: نخستین مرحله و مرحله محدود کننده سرعت واکنش در سنتز اسیدهای چربی کربوکسیلاسیون استیل‌کوآنزیم A و تشکیل مالونیل‌کوآنزیم A است. سرعت این واکنش به طور عمده بوسیله آنزیم استیل‌کوآنزیم A کربوکسیلاز کنترل می‌شود که فعالیت آن در حضور مواد واسطه‌ای سیکل اسیدسیتریک تسریع می‌شود. هنگامی که کربوهیدرات زیادی به مصرف می‌رسد این مواد واسطه‌ای افزایش می‌یابند و به این ترتیب به طور اوتوماتیک موجب افزایش سنتز اسیدهای چربی می‌شوند.

به این ترتیب، زیادی کربوهیدراتها در رژیم غذایی نه فقط به عنوان یک حفظ کننده چربی عمل می‌کند بلکه در واقع چربی را در ذخایر چربی افزایش می‌دهد. در واقع، تمام کربوهیدرات اضافی که برای انرژی به مصرف نمی‌رسد یا در انبارهای کوچک گلیکوژن بدن ذخیره نمی‌شود برای ذخیره شدن به چربی تبدیل می‌گردد.

تسریع مصرف چربی برای تولید انرژی در غیاب کربوهیدراتها - هنگامی که کربوهیدراتها در دسترس نباشند تمام اثرات حفظ کننده چربیهای آنها از بین رفته و در واقع معکوس می‌شوند. بنابراین، در این حال تعادل در جهت مخالف تغییر می‌کند و چربی از سلولهای چربی فراخوانی شده و به جای کربوهیدراتهایی که وجود ندارند برای تولید انرژی به مصرف می‌رسد.

اما موضوع مهم دیگر این است که چندین تغییر هورمونی به وجود می‌آید که موجب پیشبرد فراخوانی سریع اسیدهای چربی از بافت چربی می‌شوند. مهمترین این اثرات هورمونی، کاهش بارز در ترشح لوزالمعدی انسولین بر اثر فقدان کربوهیدراتها است. این امر نه فقط میزان مصرف گلوکز توسط بافتها بلکه همچنین ذخیره چربی را کاهش می‌دهد و این عمل، تعادل را باز هم بیشتر به نفع متابولیسم چربی به جای کربوهیدراتها تغییر می‌دهد.

تنظیم هورمونی مصرف چربی - لااقل هفت هورمون مترشح از غدد درون‌ریز اثرات بارزی روی مصرف چربی دارند. علاوه بر اثر مهم فقدان انسولین که در بالا شرح داده شد، پاره‌ای از اثرات هورمونی مهم دیگر روی متابولیسم چربی در این جا آورده می‌شوند.

احتمالاً شدیدترین افزایش مصرف چربی در جریان فعالیت عضلات سنگین به وجود می‌آید. این امر به طور تقریباً کامل از آزاد شدن اپینفرین و نوراپینفرین بوسیله قسمت مغزی غدد فوق‌کلیوی در جریان فعالیت در نتیجه تحریک سمپاتیک ناشی می‌شود. این دو هورمون مستقیماً آنزیم حساس به هورمون تری‌گلیسرید لیپاز را که به فراوانی در سلولهای چربی وجود دارد فعال می‌کنند و این امر موجب تجزیه سریع تری‌گلیسریدها و به حرکت درآمدن اسیدهای چربی می‌شود. گاهی غلظت اسید چربی آزاد در خون تا ۸ برابر بالا می‌رود و استفاده از این اسیدهای چربی توسط عضلات برای تولید انرژی به طور متناسبی افزایش می‌یابد. سایر انواع استرس که سیستم عصبی سمپاتیک را فعال می‌کنند فراخوانی و مصرف اسیدهای چربی را به روش مشابهی افزایش می‌دهند.

استرس همچنین موجب آزاد شدن مقادیر زیادی کورتیکوتروپین از غده هیپوفیز قدامی می‌گردد و این هورمون به

نوبه خود قسمت قشری غدد فوق کلیوی را وادار به ترشح مقادیر اضافی گلوکوکورتیکوئیدها می‌کند. هم کورتیکوتروپین و هم گلوکوکورتیکوئیدها همان آنزیم تری‌گلیسرید لیپاز حساس به هورمون را که بوسیله اپینفرین و نوراپینفرین فعال می‌شود یا لیپاز مشابهی را فعال می‌کنند. هنگامی که کورتیکوتروپین و گلوکوکورتیکوئیدها به مدت طولانی به مقادیر زیاد مثلاً در بیماری آندوکرینی موسوم به بیماری کوشینگ ترشح می‌شوند، چربیها بکرات آن قدر زیاد فراخوانی می‌شوند که ستوز به وجود می‌آید. در این حال گفته می‌شود که کورتیکوتروپین و گلوکوکورتیکوئیدها اثر ستوزینیک دارند. هورمون رشد اثری مشابه اما کمتر از کورتیکوتروپین و گلوکوکورتیکوئیدها در فعال کردن لیپاز حساس به هورمون دارد. لذا هورمون رشد نیز می‌تواند یک اثر ستوزینیک خفیف داشته باشد.

سرانجام، هورمون تیروئید موجب فراخوانی سریع چربی می‌شود که تصور می‌شود به طور غیر مستقیم ناشی از افزایش سرعت کلی متابولیسم انرژی در کلیه سلولهای بدن تحت تأثیر این هورمون است. در این حال، کاهش حاصله در استیل کوآنزیم A و سایر مواد واسطه‌ای چربی و کربوهیدرات در سلولها محرکی برای ایجاد فراخوانی چربی خواهد بود. اثرات هورمونهای مختلف روی متابولیسم در فصول مربوط به هر یک از آنها با تفصیل بیشتر شرح داده خواهند شد.

چاقی OBESITY

چاقی به معنی ذخیره شدن چربی بیش از حد در بدن است. این موضوع در فصل ۷۱ در رابطه با تعادل رژیم شرح داده خواهد شد اما در آن جا به اختصار می‌توان گفت که چاقی ناشی از خوردن غذای بیشتری از مقداری است که توسط بدن می‌تواند برای تولید انرژی مورد استفاده قرار گیرد. در این حال، مازاد غذا چه چربیها، چه کربوهیدراتها و چه پروتئینها باشند به صورت چربی در بافت چربی ذخیره می‌شود تا بعدها برای تأمین انرژی به مصرف برسد. گونه‌هایی از موش یافت شده‌اند که در آنها چاقی ارثی به وجود می‌آید. لاقل در یکی از این گونه‌ها، چاقی ناشی از عدم فراخوانی چربی از بافت چربی توسط لیپاز است در حالی که سنتز و ذخیره چربی به طور طبیعی ادامه می‌یابد. این روند یک جانبه موجب افزایش پیشرونده ذخایر چربی شده و منجر به چاقی شدید می‌گردد.

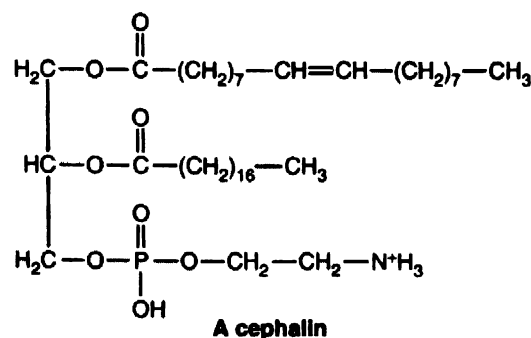
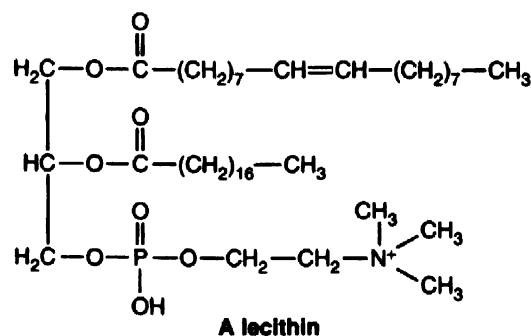
فسفولیپیدها و کلسترول

فسفولیپیدها

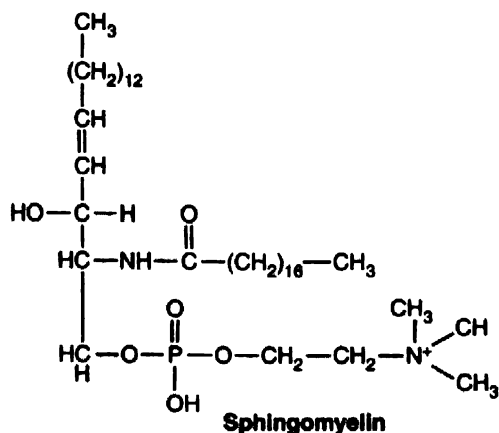
انواع عمده فسفولیپیدهای بدن عبارتند از: لسیتینها، سفالینها و اسفنگومیلینها که نمونه‌ای از فرمولهای شیمیایی آنها در شکل ۵-۶۸ نشان داده شده است. فسفولیپیدها همیشه محتوی یک یا بیشتر مولکول اسیدچربی و یک رادیکال اسیدفسفریک و معمولاً محتوی یک بازنیتروزنی هستند. اگرچه ساختار شیمیایی فسفولیپیدها تا حدودی متفاوت است خواص فیزیکی آنها با یکدیگر مشابه است زیرا کلیه آنها محلول در چربی بوده، در لیپوپروتئینهای خون انتقال می‌یابند و در سراسر بدن برای مقاصد ساختاری مختلف از قبیل ساختن غشای سلولی و غشاءهای داخل سلولی به مصرف می‌رسند.

تشکیل فسفولیپیدها - فسفولیپیدها عملاً در کلیه سلولهای بدن ساخته می‌شوند اگرچه بعضی از سلولها دارای قدرت ویژه‌ای برای ساختن آنها به مقادیر زیاد هستند. احتمالاً ۹۰ درصد فسفولیپیدها در سلولهای کبد تشکیل می‌گردند اما مقادیر قابل ملاحظه‌ای نیز بوسیله سلولهای اپیتلیال روده در جریان جذب چربی از روده تشکیل می‌شوند.

سرعت تشکیل فسفولیپیدها تا حدودی تحت کنترل عوامل معمولی قرار دارد که سرعت متابولیسم چربی را کنترل می‌کنند زیرا هنگامی که تری‌گلیسریدها در کبد ذخیره می‌شوند سرعت تشکیل فسفولیپیدها افزایش می‌یابد. همچنین، بعضی مواد شیمیایی ویژه برای تشکیل پاره‌ای از فسفولیپیدها مورد نیاز هستند. به عنوان مثال، کولین چه از راه رژیم غذایی وارد شود و چه در بدن سنتز شود برای تشکیل لسیتین مورد نیاز است زیرا کولین باز نیتروزنی مولکول لسیتین را تشکیل



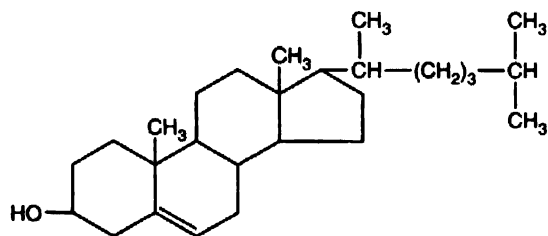
شکل ۵ - ۶۸ - نمونه‌ای از فسفولیپیدها.



می‌دهد. اینوزیتول نیز برای تشکیل برخی از سفالینها مورد نیاز است.

مورد استعمال ویژه فسفولیپیدها - چندین عمل فسفولیپیدها عبارتند از: (۱) فسفولیپیدها یکی از اجزای مهم تشکیل دهنده لیپوپروتئینها در خون بوده و برای تشکیل و عمل بیشتر آنها ضروری هستند. در غیاب آنها ناهنجاریهای شدید انتقال کلسترول و سایر چربیها می‌تواند به وجود آید. (۲) ترومبویلاستین که برای شروع روند لخته شدن خون لازم است به طور عمده از یکی از سفالینها تشکیل شده است. (۳) مقدار زیادی اسفنگومیلین در سیستم عصبی وجود دارد. این ماده به عنوان یک عایق الکتریکی در غلاف میلین در اطراف فیبرهای عصبی عمل می‌کند. (۴) هنگامی که رادیکالهای فسفات برای

شکل ۶-۶۸ - کلسترول.



واکنشهای مختلف شیمیایی در بافتها مورد نیاز باشند فسفولیپیدها دهنده این رادیکالهای فسفات هستند. (۵) شاید مهمترین عمل فسفولیپیدها شرکت در تشکیل عناصر ساختاری و به طور عمده غشاءها در داخل سلولها در سراسر بدن باشد که در قسمت زیر در رابطه با عمل مشابهی برای کلسترول شرح داده خواهد شد.

کلسترول

کلسترول که فرمول آن در شکل ۶-۶۸ نشان داده شده در رژیم غذایی تمام مردم وجود دارد و می تواند به آهستگی از لوله گوارش جذب لثف روده شود. کلسترول فوق العاده محلول در چربی بوده اما قابلیت انحلال آن در آب بسیار مختصر است. کلسترول توانایی ویژه ای برای تشکیل استر با اسیدهای چربی دارد. در واقع، حدود ۷۰ درصد کلسترول در لیوپروتئینهای پلاسما به شکل استرهای کلسترول است.

تشکیل کلسترول - به غیر از کلسترول جذب شده در هر روز از لوله گوارش که کلسترول خارجی نامیده می شود مقدار حتی زیادتری موسوم به کلسترول داخلی در سلولهای خود بدن تشکیل می گردد. عملاً تمامی کلسترول داخلی که همراه با لیوپروتئینهای پلاسما گردش می کند توسط کبد ساخته می شود اما کلیه سلولهای دیگر بدن نیز لااقل مقداری کلسترول تولید می کنند که با این حقیقت مطابقت دارد که بسیاری از ساختارهای غشایی کلیه سلولها قسمتی از این ماده تشکیل شده اند.

ساختار پایه کلسترول یک هسته استرول است. هسته استرول به طور کامل از مولکولهای متعدد استیل کوآنزیم A تولید می شود. هسته استرول به نوبه خود می تواند بوسیله زنجیرهای جانبی مختلف، مواد زیر را تشکیل دهد: (۱) کلسترول، (۲) اسید کولیک که پایه اسیدهای صفراوی تشکیل شده در کبد است و (۳) چندین هورمون استروئیدی مهم مترشح از قشر فوق کلیوی، تخمدانها و بیضه ها که در فصول آینده شرح داده خواهند شد.

عواملی که بر غلظت کلسترول پلاسما تأثیر دارند - کنترل فیدبکی کلسترول بدن - در میان عوامل مهمی که بر غلظت کلسترول پلاسما تأثیر دارند عوامل زیر هستند:

۱- افزایش خوردن روزانه کلسترول، غلظت پلاسمایی آن را مختصری بالا می برد. اما هنگامی که کلسترول خورده می شود بالا رفتن غلظت کلسترول ضروریتین آنزیم برای سنتز داخلی کلسترول یعنی ۳- هیدروکسی - ۳- متیل گلو تاریل کوآنزیم A ردوکتاز را مهار می کند و بدین وسیله یک سیستم کنترل فیدبکی داخلی برای جلوگیری از افزایش بیش از حد غلظت کلسترول پلاسما ایجاد می کند. در نتیجه، غلظت کلسترول پلاسما معمولاً بیش از ۱۵ درصد بر اثر تغییر دادن رژیم بالا یا پایین نمی رود اگرچه پاسخ افراد مختلف به طور بارزی متغیر است.

۲- یک رژیم محتوی مقدار زیاد چربیهای اشباع شده غلظت کلسترول خون را ۱۵ تا ۲۵ درصد افزایش می دهد. این امر ناشی از افزایش تجمع چربی در کبد است که مقدار افزایش یافته ای استیل کوآنزیم A در سلولهای کبدی برای تولید کلسترول ایجاد می کند. بنابراین، برای کاهش غلظت کلسترول خون، حفظ یک رژیم محتوی مقدار کم چربیهای اشباع شده اگر مهمتر نباشد به همان اندازه حفظ رژیم کم کلسترول اهمیت دارد.

۳- خوردن چربیهای محتوی اسیدهای چربی بسیار اشباع نشده معمولاً غلظت کلسترول خون را به مقدار مختصر تا متوسطی کاهش می دهد. با وجود این حقیقت که این مشاهده پایه بسیاری از برنامه ریزیهای رژیمی کنونی را تشکیل می دهد مکانیسم این اثر ناشناخته است.

۴- فقدان انسولین یا هورمون تیروئید غلظت کلسترول خون را افزایش می دهد در حالی که افزایش هورمون تیروئید غلظت آن را پایین می آورد. این اثرات احتمالاً به طور عمده توسط تغییرات فعالیت آنزیمهای اختصاصی مسؤول متابولیسم مواد لیپیدی ایجاد می شوند.

۵- اختلالات ژنتیکی متابولیسم کلسترول می توانند غلظت کلسترول پلاسما را به مقدار زیادی افزایش دهند. به عنوان مثال موتاسیونهای ژن رسپتور LDL مانع از این می شود که کبد به مقدار کافی LDL غنی از کلسترول را از پلاسما حذف کند. همان طور که بعداً شرح داده خواهد شد، این امر موجب می شود که کبد مقادیر بیش از حدی کلسترول تولید کند. موتاسیونهای ژنی که دارای رمز آپوپروتئین B یعنی بخشی از LDL را که به رسپتور می چسبد است نیز موجب تولید مقادیر بیش از حد کلسترول توسط کبد می شوند.

موارد استعمال ویژه کلسترول توسط بدن - فراوانترین مورد استعمال غیرغشایی کلسترول در بدن تشکیل اسید کولیک در کبد است. تا ۸۰ درصد کلسترول به اسید کولیک تبدیل می شود. همان طور که در فصل ۷۰ شرح داده شده اسید کولیک با مواد دیگر مزدوج شده و املاح صفراوی را تشکیل می دهد که موجب پیشبرد هضم و جذب چربیها می گردند.

مقدار کمی کلسترول (۱) توسط غدد فوق کلیوی برای تشکیل هورمونهای قشر فوق کلیوی، (۲) توسط تخمدانها برای تشکیل پروژسترون و استروژن و (۳) توسط بیضه ها برای تشکیل تستوسترون به مصرف می رسد. این غدد همچنین می توانند استروئولهای خود را سنتز کرده و هورمونهای خود را از این استروئولها بسازند که بعداً در فصول مربوط به غدد درون ریز شرح داده خواهد شد.

مقدار زیادی کلسترول در قسمت شاخی پوست رسوب می کند. این مقدار همراه با سایر لیپیدها پوست را نسبت به جذب مواد محلول در آب و همچنین نسبت به اثر بسیاری از عوامل شیمیایی مقاوم می سازد زیرا کلسترول و سایر لیپیدها نسبت به اسیدها و حلالهای مختلف که در غیر این صورت به آسانی به داخل بدن نفوذ می کنند مقاومت زیادی دارند. این مواد لیپیدی همچنین به جلوگیری از تبخیر آب از پوست کمک می کنند. بدون وجود این حفاظ (مثلاً در بیماران سوخته که پوست خود را از دست داده اند)، مقدار تبخیر روزانه آب از سطح پوست به جای ۳۰۰ تا ۴۰۰ میلی لیتر عادی می تواند به ۵ تا ۱۰ لیتر برسد.

اعمال ساختاری سلولی فسفولیپیدها و کلسترول بویژه برای غشاءها

موارد استعمال فسفولیپیدها و کلسترول که در بالا ذکر شد احتمالاً در مقایسه با اهمیت آنها برای تشکیل ساختارهای تخصص عمل یافته در تمام بدن و به طور عمده برای تشکیل غشاءها، اهمیت ناچیزی دارند. در فصل ۲ خاطر نشان شد که مقدار زیادی از فسفولیپیدها و کلسترول در غشای سلولها و غشاءهای اندامکهای داخلی کلیه سلولها وجود دارد. همچنین معلوم شده که نسبت کلسترول به فسفولیپیدهای غشاء اهمیت ویژه ای در تعیین سیالیت fluidity غشاءهای سلولی دارد.

برای این که غشاء بتواند تشکیل شود موادی که در آب محلول نیستند باید در دسترس باشند. به طور کلی، تنها موادی در بدن که محلول در آب نیستند (به غیر از مواد معدنی استخوان) عبارتند از: لیپیدها و پاره‌ای از پروتئینها. به این ترتیب، تمامیت فیزیکی سلولها در سراسر بدن به طور عمده بستگی به فسفولیپیدها، کلسترول و برخی از پروتئینهای نامحلول دارد. تغییرات بارهای قطبی روی فسفولیپیدها نیز کشش سطحی بین غشاءهای سلولی و مایعات اطراف را کاهش می‌دهد.

حقیقت دیگری که نشان دهنده اهمیت فسفولیپیدها و کلسترول برای تشکیل عناصر ساختاری سلولها است سرعت تعویض و تجدید آهسته این مواد در بیشتر بافتهای غیرکبدی است که بر حسب ماه‌ها یا سالها اندازه‌گیری می‌شود. به عنوان مثال، عمل آنها در سلولهای مغز به طور عمده با صفات فیزیکی غیرقابل انهدام آنها ارتباط دارد.

آتروسکلروز Atherosclerosis

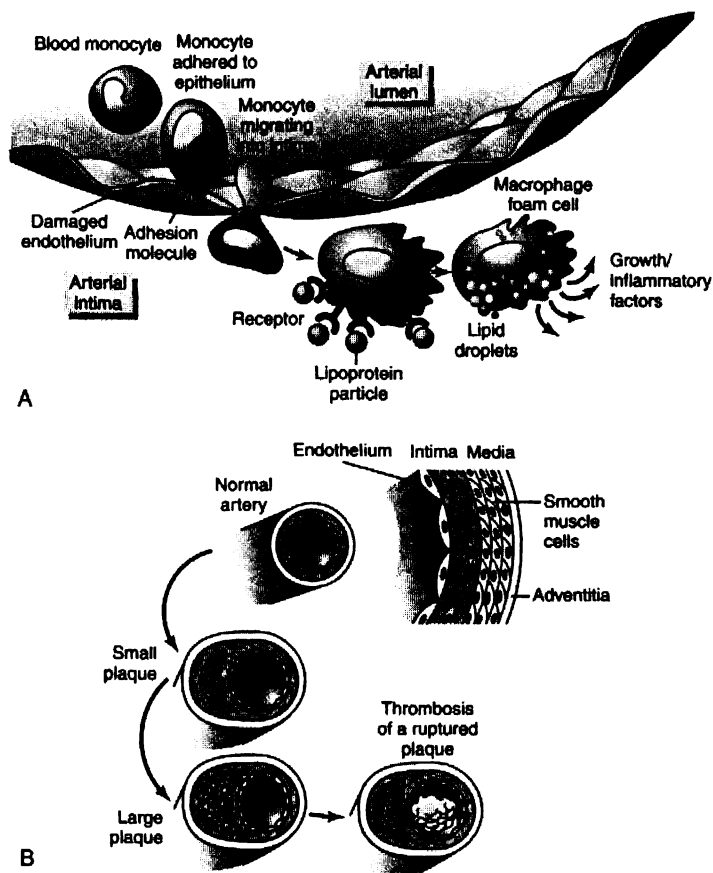
آتروسکلروز یک بیماری شریانهای بزرگ و متوسط است که در آن ضایعات چربی موسوم به پلاکهای آترومی در سطوح داخلی دیواره شریان به وجود می‌آیند. برخلاف آن، آرتروسکلروز یک واژه عمومی است که منظور از آن ضخیم شدن و سخت شدن رگهای خونی با تمام قطره‌های مختلف است.

یک ناهنجاری که می‌توان بسیار زود در رگهایی که بعداً دچار آتروسکلروز می‌شوند اندازه‌گیری کرد آسیب آندوتلیوم رگ است. این امر به نوبه خود ظاهر شدن مولکولهای چسباننده روی سلولهای آندوتلیال را افزایش و توانایی آنها برای آزاد کردن نیتریک اکساید و سایر موادی که به جلوگیری از چسبیدن ماکرومولکولها، پلاکتها، و مونوسیتها به آندوتلیوم کمک می‌کنند کاهش می‌دهد. بعد از آن که آسیب آندوتلیوم رگ به وجود آمد، مونوسیتها و لیپیدهای موجود در گردش خون (به طور عمده لیوپروتئینهای با دانسیته پایین) شروع به تجمع در محل آسیب می‌کنند (شکل A ۷-۶۸). مونوسیتها از آندوتلیوم عبور می‌کنند و وارد انتیمای دیواره رگ می‌شوند و پس از تکنیک به صورت ماکروفاژها در می‌آیند که سپس لیوپروتئینهای تجمع یافته را به داخل خود کشیده و اکسیده می‌کنند و این امر به ماکروفاژها یک ظاهر کف مانند می‌دهد. این سلولهای کف مانند ماکروفاژ روی دیواره رگ تجمع یافته و یک رگه چربی قابل مشاهده تشکیل می‌دهند.

با گذشت زمان رگه‌های چربی بزرگتر شده و به یکدیگر می‌پیوندند، و بافتهای فیبری و عضله صاف اطراف تکثیر می‌یابند تا پلاکهای بزرگتر و بزرگتری تشکیل دهند (شکل B ۷-۶۸). همچنین، ماکروفاژها موادی آزاد می‌کنند که موجب التهاب و تکثیر باز هم بیشتر عضله صاف و بافت فیبری روی سطوح داخلی دیواره شریان می‌شوند. رسوبهای لیپیدی به اضافه تکثیر سلولی می‌توان چنان بزرگ شوند که پلاک به داخل مجرای شریان برآمدگی پیدا می‌کند و جریان خون رگ را شدیداً کاهش می‌دهد و گاهی کاملاً رگ را مسدود می‌کند. حتی بدون انسداد، فیبروبلاستهای موجود در پلاک سرانجام مقادیر بیش از حدی از بافت همبندی متراکم تولید می‌کنند و اسکلروز (فیروز) آن قدر شدید می‌شود که شریانها سخت و غیرقابل انعطاف می‌گردند. در مرحله بعد، املاح کلسیم غالباً همراه با کلسترول و سایر لیپیدهای پلاکها رسوب می‌کنند و منجر به کلسیفیکاسیونهای سخت استخوانی می‌شوند که می‌توانند شریانها را به صورت لوله‌های سخت در آورند. این دو مرحله آخر بیماری "سخت شدن شریانها" نامیده می‌شوند.

شریانهای مبتلا به آرتروسکلروز قسمت اعظم قابلیت اتساع خود را از دست می‌دهند و به علت پیدایش نواحی دژنراتیو در دیواره‌شان به آسانی پاره می‌شوند. همچنین، در جایی که پلاکها به داخل جریان خون برآمدگی پیدا می‌کنند ناهموازی سطح آنها موجب تشکیل لخته‌های خون می‌شود که حاصل آن تشکیل ترومبوس یا آمبولوس است (فصل ۳۶) که منجر به توقف ناگهانی جریان خون در شریان می‌شود.

تقریباً نیمی از تمام مردم در آمریکا و اروپا از آرتروسکلروز می‌میرند. تقریباً دو سوم این مرگها ناشی از ترومبوز یک



شکل ۷ - ۶۸ - پیدایش پلاک آتروسکلروزی. A - چسبیدن یک مونوسیت به یک مولکول چسباننده روی یک سلول آندوتلیال آسیب دیده یک شریان. سپس مونوسیت از آندوتلیوم به داخل لایه انتیمای دیواره شریان مهاجرت کرده و به یک ماکروفاژ تبدیل می شود. آن گاه ماکروفاژ مولکولهای لیپوپروتئین را خورده و اکسیده می کند و به صورت سلولهای کف مانند ماکروفاژی در می آید. سلولهای کف مانند موادی آزاد می کنند که موجب التهاب و رشد لایه انتیما می شوند. B - تجمع باز هم بیشتر ماکروفاژها و رشد انتیما موجب می شوند که پلاک بزرگتر شده و لیپیدها را در خود تجمع دهد. سرانجام، پلاک می تواند رگ را مسدود یا پاره کند و موجب شود که خون در شریان منعقد شده و یک ترومبوس تشکیل دهد.

یا چند شریان کورونر است. یک سوم باقیمانده ناشی از ترومبوز یا خونریزی رگها در سایر اندامهای بدن بویژه مغز است که سخته تولید می‌کند اما همچنین در کلیه‌ها، کبد، لوله گوارش، دست و پا و غیره نیز به وجود می‌آید.

علل پایه آتروسکلروز - نقش کلسترول و لیپوپروتئینها

افزایش لیپوپروتئینهای با دانسیته پایین - عامل مهم در تولید آتروسکلروز غلظت کلسترول بالای پلاسما خون به صورت لیپوپروتئینهای با دانسیته پایین است. همان طور که قبلاً در این فصل شرح داده شد، غلظت پلاسمایی این لیپوپروتئینهای پر کلسترول با دانسیته پایین توسط چندین عامل شامل خوردن چربی بسیار اشباع شده در رژیم غذایی روزانه، چاقی، و عدم فعالیت جسمی افزایش می‌یابد. خوردن کلسترول بیش از حد نیز تا حدود کمتری ممکن است غلظتهای لیپوپروتئینهای با دانسیته پایین پلاسما را بالا ببرد.

یک مثال جالب توجه از این موضوع در خرگوشها به وجود می‌آید که در حال طبیعی به علت رژیم گیاهی خود دارای غلظت پایین کلسترول در پلاسما هستند. فقط تغذیه این حیوانات با مقادیر زیاد کلسترول به صورت بخشی از غذای روزانه آنها منجر به پیدایش پلاکهای آتروسکلروزی شدیدی در سراسر سیستم شریانی آنها می‌شود.

هیپرکلسترولمی فAMILI - هیپرکلسترولمی فAMILI یک بیماری ارثی است که در آن شخص ژنهای معیوب برای تشکیل رسپتورهای لیپوپروتئینهای با دانسیته پایین روی سطوح غشای سلولهای بدن را به ارث می‌برد. در غیاب این رسپتورها کبد نمی‌تواند لیپوپروتئینهای با دانسیته بینابینی یا لیپوپروتئینهای با دانسیته پایین را جذب کند. بدون این جذب، دستگاه تولید کلسترول سلولهای کبدی به شدت فعال شده و کلسترول جدید تشکیل می‌دهد و دیگر به مهار فیدبکی مقدار بیش از حد کلسترول پلاسما پاسخ نمی‌دهد. در نتیجه، تعداد لیپوپروتئینهای با دانسیته بسیار پایین آزاد شده توسط کبد به داخل پلاسما به مقدار عظیمی افزایش می‌یابد.

بیماران مبتلا به هیپرکلسترولمی فAMILI شدید یک غلظت کلسترول خون ۶۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یعنی ۴ تا ۶ برابر مقدار طبیعی دارند. بسیاری از این افراد قبل از سن ۲۰ سالگی به علت انفارکتوس میوکارد یا سایر عوارض انسداد آتروسکلروتیک رگهای خونی در سراسر بدن می‌میرند.

هیپرکلسترولمی فAMILI هتروزیگوت نسبتاً شایع بوده و در یک نفر از هر ۵۰۰ نفر به وجود می‌آید. نوع وخیمتر این اختلال که توسط موتاسیونهای هوموزیگوت ایجاد می‌شود بسیار نادرتر بوده و به طور متوسط در هر تولد از یک میلیون تولد به وجود می‌آید.

نقش لیپوپروتئینهای با دانسیته بالا در کمک به جلوگیری از آتروسکلروز - اطلاعات بسیار کمتری در مورد عمل لیپوپروتئینهای با دانسیته بالا در مقایسه با لیپوپروتئینهای با دانسیته پایین وجود دارد. معتقدند که لیپوپروتئینهای با دانسیته بالا می‌توانند عملاً بلورهای کلسترول را که شروع به رسوب در دیواره شریان کرده‌اند جذب کنند. این مکانیسم صحت داشته باشد یا نداشته باشد واقعاً لیپوپروتئینهای با دانسیته بالا به حفاظت در برابر پیدایش آتروسکلروز کمک می‌کنند. در نتیجه، هرگاه نسبت لیپوپروتئین با دانسیته بالا به لیپوپروتئین با دانسیته پایین در شخصی بالا باشد احتمال پیدایش آتروسکلروز شدیداً کاهش می‌یابد.

سایر عوامل خطرزای عمده برای آتروسکلروز

در بعضی افراد با غلظتهای کاملاً طبیعی کلسترول و لیپوپروتئینها، آتروسکلروز کماکان به وجود می‌آید. بعضی از عواملی که معلوم شده که شخص را نسبت به پیدایش آتروسکلروز مستعد می‌سازند عبارتند از (۱) عدم فعالیت جسمی و چاقی، (۲) دیابت قندی، (۳) هیپرتانسیون، (۴) هیپرلیپیدمی، و (۵) کشیدن سیگار.

به عنوان مثال، هیپرتانسیون خطر ابتلاء به بیماری آتروسکلروتیک شریان کورونر را لااقل به میزان دو برابر افزایش می‌دهد. به همین ترتیب، در شخص مبتلا به دیابت قندی خطر ابتلاء به بیماری شریان کورونر بیش از دو برابر افزایش می‌یابد. هنگامی که هیپرتانسیون، دیابت قندی و هیپرلیپیدمی با هم وجود دارند، خطر ابتلاء به بیماری آتروسکلروتیک شریان کورونر تقریباً ۲۰ برابر افزایش می‌یابد که پیشنهاد کننده آن است که این عوامل به روش سینرژستی با یکدیگر واکنش کرده و خطر بروز آتروسکلروز را افزایش می‌دهند. در بسیاری از بیمارانی که اضافه وزن دارند یا چاق هستند این عوامل خطرزا با یکدیگر وجود دارند و خطر ایجاد آتروسکلروز را در آنها شدیداً افزایش می‌دهند که به نوبه خود ممکن است منجر به حمله قلبی، سکته مغزی و بیماریهای کلیوی شود.

مردها در ابتدا و اواسط زندگی بعد از بلوغ احتمال بیشتری دارد که در مقایسه با زنهای با سن مشابه دچار آتروسکلروز شوند که پیشنهاد کننده آن است که هورمونهای جنسی مردانه ممکن است آتروژنیک باشند یا برعکس، هورمونهای جنسی زنانه ممکن است یک نقش حفاظتی داشته باشند.

بعضی از این عوامل با افزایش دادن غلظت لیپوپروتئینهای با دانسیته پایین در پلاسما موجب آتروسکلروز می‌شوند. عوامل دیگر از قبیل هیپرتانسیون با ایجاد آسیب در آندوتلیوم رگ و سایر تغییرات در بافتهای عروقی که رسوب کلسترول را مساعد می‌سازند منجر به آتروسکلروز می‌شوند.

برای افزودن به پیچیدگی آتروسکلروز بررسیهای تجربی پیشنهاد می‌کنند که غلظتهای خونی بیش از حد آهن می‌تواند شاید با تشکیل رادیکالهای آزاد در خون که به دیواره رگها آسیب می‌رساند موجب آتروسکلروز شود و حدود یک چهارم تمام مردم دارای نوع ویژه‌ای از لیپوپروتئین با دانسیته پایین موسوم به لیپوپروتئین (a)، محتوی یک پروتئین اضافی یعنی آپوپروتئین (a) هستند که شیوع آتروسکلروز را تقریباً دو برابر می‌کند. مکانیسمهای دقیق این اثرات آتروژنیک هنوز کشف نشده‌اند.

پیشگیری آتروسکلروز

مهمترین روشها برای حفاظت در برابر پیدایش آتروسکلروز و پیشرفت آن به سوی بیماریهای وخیم رگی عبارتند از (۱) حفظ یک وزن سالم، فعال بودن از نظر جسمی، و خوردن یک رژیم غذایی که محتوی به طور عمده چربیهای غیراشباع همراه با محتوی کلسترول پایین، (۲) جلوگیری از بروز هیپرتانسیون با حفظ یک رژیم سالم و فعال بودن از نظر جسمی با کنترل مؤثر فشار خون با داروهای ضد فشار خون در صورت بروز هیپرتانسیون، (۳) کنترل کردن مؤثر گلوکز خون توسط درمان با انسولین یا داروهای دیگر در صورت بروز دیابت، و (۴) اجتناب از کشیدن سیگار.

چندین نوع دارو که لیپیدها و کلسترول پلاسما را پایین می‌آورند در جلوگیری از بروز آتروسکلروز ارزش دارند. قسمت اعظم کلسترول تشکیل شده در کبد به اسیدهای صفراوی تبدیل شده و به این صورت داخل دوازدهه ترشح می‌شود. سپس بیش از ۹۰ درصد همین اسیدهای صفراوی در ایلئون انتهایی بازجذب شده و به دفعات در صفرا به مصرف می‌رسند. بنابراین هر ماده‌ای که در لوله گوارش با اسیدهای صفراوی ترکیب شود و از بازجذب آنها به داخل گردش خون جلوگیری کند می‌تواند منبع کل اسیدهای صفراوی در خون را کاهش دهد. این امر به نوبه خود موجب می‌شود که قسمت بسیار زیادی از کلسترول کبدی به اسیدهای صفراوی جدید تبدیل گردد. به این ترتیب خوردن سبوس جو که اسیدهای صفراوی را به خود جذب می‌کند و یکی از اجزای تشکیل دهنده بسیاری از غذاهای غلاتی مخصوص صبحانه cereals به شمار می‌رود قسمتی از کلسترول کبدی را که به جای تشکیل لیپوپروتئینهای با دانسیته پایین جدید و پلاکهای آتروژنیک برای تولید اسیدهای صفراوی جدید به مصرف می‌رسد افزایش می‌دهد. رزینها را نیز می‌توان برای گرفتن اسیدهای صفراوی در روده و افزایش دفع آنها در مدفوع و بدین وسیله کاهش تولید کلسترول توسط کبد به کار برد.

گروه دیگری از داروها موسوم به استاتینها statins به طور رقابتی آنزیم هیدروکسی متیل گلو تاریل - کوآنزیم A (HMG-CoA) ردوکتاز که یک آنزیم محدود کننده سرعت واکنش در تولید کلسترول است را مهار می کنند. این مهار، سنتز کلسترول را کاهش و رسپتورهای لیپوپروتئینهای با دانسیته پایین را در کبد افزایش می دهد و معمولاً موجب یک کاهش ۲۵ تا ۵۰ درصد غلظت لیپوپروتئینهای با دانسیته پایین پلاسما می شود. استاتینها ممکن است نیز اثرات مفید دیگری از قبیل تخفیف التهاب رگی که به جلوگیری از آتروسکلروز کمک می کند داشته باشند. این داروها امروزه به طور وسیعی برای درمان بیمارانی که غلظتهای افزایش یافته کلسترول پلاسما هستند به کار می روند.

به طور کلی، بررسیها نشان می دهند که به ازای هر یک میلی گرم در دسی لیتر کاهش در کلسترول موجود در لیپوپروتئینهای با دانسیته پایین در پلاسما حدود ۲ درصد کاهش در میزان مرگ و میر ناشی از بیماری قلبی آتروسکلروتیک وجود دارد. بنابراین روشهای پیشگیری مناسب در کاهش دادن حملات قلبی با ارزش هستند.

فصل ۶۹

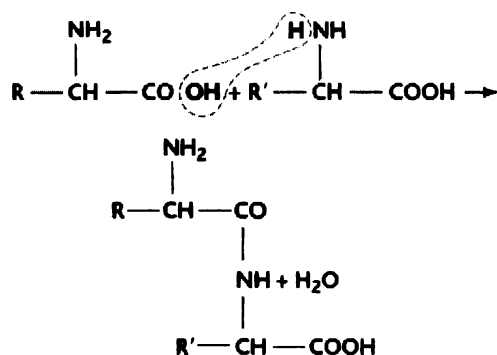
متابولیسم پروتئینها

حدود سه چهارم مواد جامد بدن را پروتئینها تشکیل می‌دهند و عبارتند از: پروتئینهای ساختاری، آنزیمها، نوکلئوپروتئینها، پروتئینهایی که اکسیژن را انتقال می‌دهند، پروتئینهای عضلات که موجب انقباض می‌شوند و انواع متعدد دیگری که اعمال ویژه‌ای را هم در داخل سلولها و هم در خارج سلولها در سراسر بدن انجام می‌دهند. خواص شیمیایی پایه پروتئینها که اعمال متنوع آنها را توجیه می‌کنند آنقدر متعدد و وسیع هستند که بخش عمده‌ای از تمامی دانش بیوشیمی را تشکیل می‌دهند. به این دلیل، بحث حاضر محدود به جنبه‌های خاصی از متابولیسم پروتئینها خواهد بود که به عنوان زمینه‌ای برای بحثهای این کتاب اهمیت دارند.

خواص پایه پروتئینها اسیدهای آمینه

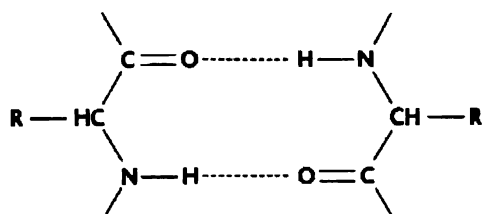
اجزای اصلی پروتئینها اسیدهای آمینه هستند که ۲۰ عدد از آنها به مقادیر قابل ملاحظه‌ای در بدن وجود دارند. شکل ۶۹-۱ فرمول شیمیایی این ۲۰ اسید آمینه را نشان می‌دهد. چنان که در این شکل دیده می‌شود کلیه آنها دارای دو صفت مشترک هستند: هر اسید آمینه دارای یک رادیکال اسیدی (COOH) و یک رادیکال نیتروژنی متصل به مولکول است که معمولاً توسط رادیکال آمینی (NH_2) نشان داده می‌شود.

اتصالات پپتیدی و زنجیرهای پپتیدی - اسیدهای آمینه در پروتئینها توسط اتصالات پپتیدی peptide linkage به یکدیگر متصل شده و زنجیرهای درازی را تشکیل می‌دهند. ماهیت شیمیایی یکی از این اتصالات پپتیدی بوسیله واکنش زیر نشان داده شده است:



در این واکنش توجه کنید که نتریوژن رادیکال آمین یک اسید آمینه با کربن رادیکال کربوکسیل اسید آمینه دیگر پیوند می‌شود. یک یون هیدروژن از رادیکال آمین و یک یون هیدروکسیل از رادیکال کربوکسیل آزاد می‌شود و این دو با یکدیگر ترکیب شده و یک مولکول آب تشکیل می‌دهند. بعد از تشکیل اتصال پپتیدی، کماکان یک رادیکال آمین و یک رادیکال کربوکسیل در انتهای مخالف مولکول درازتر جدید وجود دارند که هر دوی آنها می‌توانند با اسیدهای آمینه اضافی ترکیب شده و یک زنجیر پپتیدی peptide chain تشکیل دهند. برخی از مولکولهای پیچیده پروتئینی تا چندین هزار اسید آمینه دارند که توسط اتصالات پپتیدی با یکدیگر ترکیب شده‌اند و حتی کوچکترین پروتئین نیز معمولاً بیش از ۲۰ اسید آمینه دارد که بوسیله اتصالات پپتیدی به یکدیگر متصل شده‌اند. تعداد متوسط اسیدهای آمینه در پروتئینها حدود ۴۰۰ عدد است.

سایر اتصالات در مولکولهای پروتئینی - برخی از مولکولهای پروتئینی به جای یک زنجیر واحد از چندین زنجیر پپتیدی تشکیل شده‌اند و این زنجیرها به نوبه خود بوسیله سایر اتصالات و بویژه توسط پیوند هیدروژنی بین رادیکالهای CO و NH به صورت زیر به یکدیگر متصل می‌شوند:

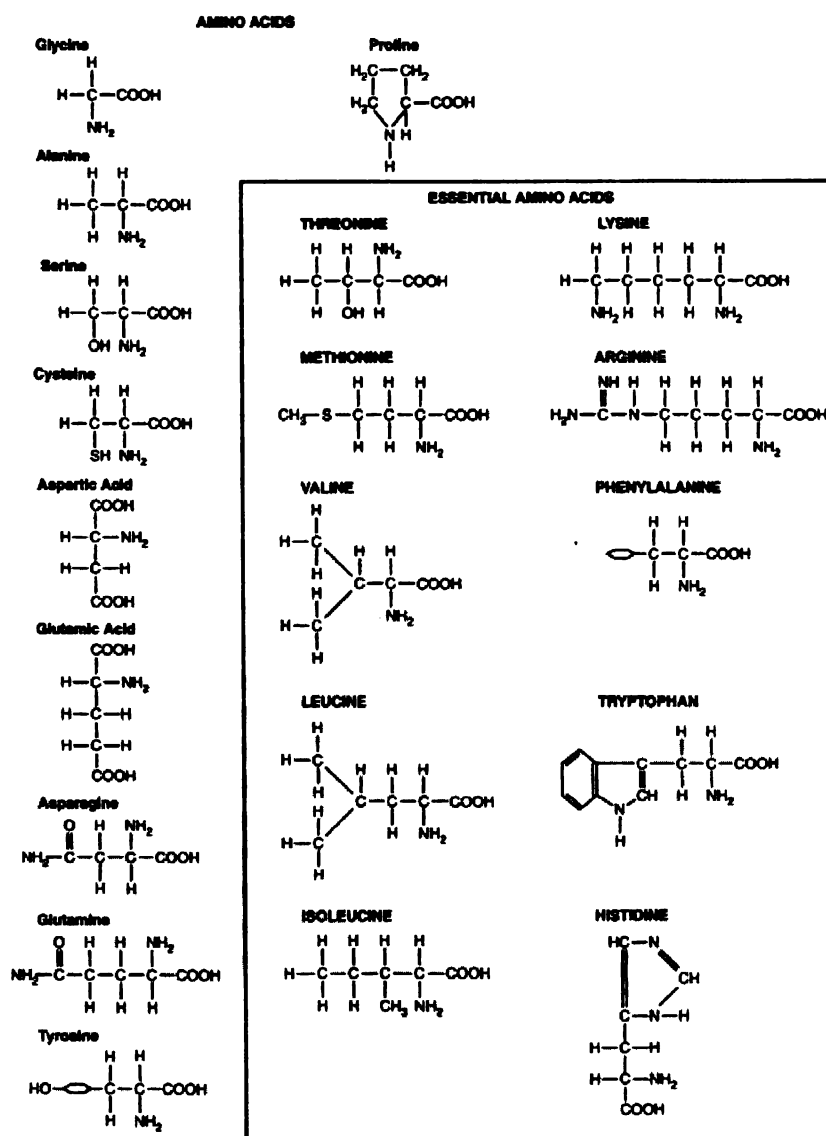


بسیاری از زنجیرهای پپتیدی به صورت حلقه حلقه یا پیچ‌خورده هستند و حلقه‌ها یا پیچهای متوالی توسط پیوند شدن هیدروژنی مشابه با نیروهای دیگر در یک شکل مارپیچ فشرده یا شکلهای دیگر نگهداری می‌شوند.

انتقال و ذخیره اسیدهای آمینه اسیدهای آمینه خون

غلظت طبیعی اسیدهای آمینه در خون بین ۳۵ تا ۶۵ میلی‌گرم دسی‌لیتر یعنی به طور متوسط حدود ۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر برای هر یک از ۲۰ اسید آمینه است اگرچه غلظت برخی از آنها بسیار بیشتر از بقیه است. چون اسیدهای آمینه اسیدهای نسبتاً قوی هستند لذا در خون به طور عمده به حالت یونیزه وجود دارند که ناشی از گرفته شدن یک اتم هیدروژن از رادیکال NH_2 است. اسیدهای آمینه عملاً ۲ تا ۳ میلی‌اکی‌والان از یونهای منفی خون را تشکیل می‌دهند. توزیع دقیق اسیدهای آمینه مختلف در خون تا حدودی بستگی به نوع پروتئینهای خورده شده دارد اما غلظت لااقل عده‌ای از اسیدهای آمینه انفرادی بوسیله سنتز انتخابی در سلولهای مختلف تنظیم می‌شود.

سرنوشت اسیدهای آمینه جذب شده از لوله گوارش - فراورده‌های هضم و جذب پروتئینها در لوله گوارش تقریباً به طور کامل از اسیدهای آمینه تشکیل شده و فقط به ندرت مولکولهای پلی‌پپتیدی یا پروتئینی از لوله گوارش به داخل خون جذب می‌شوند. بلافاصله بعد از صرف یک وعده غذا، غلظت اسیدهای آمینه در خون شخص بالا می‌رود اما این افزایش معمولاً به دو دلیل فقط چند میلی‌گرم در دسی‌لیتر است. اولاً هضم و جذب پروتئینها معمولاً در طی دو تا سه ساعت انجام می‌شود و این موضوع سبب می‌شود که هر بار فقط مقدار کمی از اسیدهای آمینه جذب گردد. ثانیاً، پس از ورود اسیدهای آمینه به خون، مقدار اضافی آنها در ظرف ۵ تا ۱۰ دقیقه دیگر بوسیله سلولها در سراسر بدن و بویژه سلولهای کبدی



شکل ۱- ۶۹ - اسیدهای آمینه. ده اسید آمینه ضروری نمی‌توانند به مقادیر کافی در بدن ساخته شوند و این اسیدهای آمینه ضروری باید به صورت ساخته شده از طریق غذا گرفته شوند.

جذب می‌شود. بنابراین، تقریباً هیچ‌گاه غلظت‌های زیادی از اسیدهای آمینه در خون تجمع نمی‌یابند. معه‌ها، سرعت تجدید و تعویض اسیدهای آمینه آن قدر زیاد است که در هر ساعت چندین گرم پروتئین می‌تواند از یک قسمت به قسمت دیگری از بدن به شکل اسیدهای آمینه انتقال داده شود.

انتقال فعال اسیدهای آمینه به داخل سلولها - مولکولهای تمام اسیدهای آمینه بسیار بزرگتر از آن هستند که از طریق منافذ غشای سلول انتشار پیدا کنند. بنابراین، اسیدهای آمینه به مقادیر قابل ملاحظه‌ای فقط می‌توانند بوسیلهٔ دیفوزیون تسهیل شده یا انتقال فعال با استفاده از مکانیسمهای حامل از طریق غشاء به طرف داخل یا به طرف خارج حرکت کنند. ماهیت بعضی از مکانیسمهای حامل هنوز به خوبی معلوم نشده اما برخی از آنها در فصل ۴ شرح داده شده‌اند.

آستانهٔ کلیوی برای اسیدهای آمینه - در کلیه‌ها اسیدهای آمینهٔ مختلف می‌توانند به طور فعال از اپیتلیوم توبول ابتدایی انتقال داده شوند و در صورتی که اسیدهای آمینه از طریق غشاءهای گلومرولی به داخل توبولهای کلیوی فیلتره شوند، این اپیتلیوم اسیدهای آمینه را از فیلترای گلومرولی گرفته و آنها را به خون باز می‌گرداند. اما همان طور که در مورد سایر مکانیسمهای انتقال فعال در توبولهای کلیوی نیز صدق می‌کند، یک حد فوقانی برای میزان انتقال هر نوع اسید آمینه وجود دارد. به این دلیل، هنگامی که غلظت یک اسید آمینه در پلاسما و فیلترای گلومرولی بیش از حد بالا می‌رود مقدار اضافی آن که نمی‌تواند به طور فعال بازجذب شود در ادرار دفع می‌گردد.

ذخیرهٔ اسیدهای آمینه به صورت پروتئین در سلولها

اسیدهای آمینه تقریباً بعد از ورود به داخل سلولها، در تحت دستورات RNA-پیک (mRNA) و سیستم ریبوزومی بوسیلهٔ اتصالات پپتیدی با یکدیگر ترکیب شده و پروتئینهای سلولی را تشکیل می‌دهند. بنابراین، غلظت اسیدهای آمینه در داخل سلولها معمولاً پایین باقی می‌ماند. به این ترتیب، ذخیرهٔ مقدار زیاد اسیدهای آمینه به همان صورت در سلولها به وجود نمی‌آید بلکه اسیدهای آمینه به طور عمده به شکل خود پروتئینها ذخیره می‌شوند. اما، بسیاری از پروتئینهای داخل سلولی می‌توانند به سرعت تحت تأثیر آنزیمهای گوارشی لیزوزومی داخل سلولی مجدداً به اسیدهای آمینه تجزیه شوند و این اسیدهای آمینه نیز می‌توانند به نوبهٔ خود مجدداً به خارج از سلول و به داخل خون انتقال داده شوند. استثنای ویژه در این مورد عبارتند از: پروتئینهای کروموزومهای هسته و پروتئینهای ساختاری از قبیل کلاژن و پروتئینهای انقباضی عضله. این پروتئینها تا حد قابل ملاحظه‌ای در این هضم معکوس و انتقال مجدد به خارج سلول شرکت نمی‌کنند.

برخی از بافتهای بدن تا حدود بیشتری از بافتهای دیگر در ذخیرهٔ اسیدهای آمینه شرکت می‌کنند. به عنوان مثال، کبد که اندام بزرگی بوده و دارای سیستمهای اختصاصی برای پردازش اسیدهای آمینه است می‌تواند مقدار زیادی از پروتئینهای قابل تعویض سریع را ذخیره کند. این موضوع تا حدود کمتری در مورد کلیه‌ها و مخاط روده نیز صدق می‌کند.

آزاد شدن اسیدهای آمینه از سلولها به عنوان وسیله‌ای جهت تنظیم غلظت اسیدهای آمینه پلاسما - هرگاه غلظت اسیدهای آمینه پلاسما به زیر مقدار طبیعی آنها سقوط کند اسیدهای آمینه مورد نیاز به خارج از سلولها انتقال داده می‌شوند تا غلظت آنها را در پلاسما به حد طبیعی باز گردانند. به این روش غلظت پلاسمایی هر نوع اسید آمینه در حد ثابت قابل قبولی حفظ می‌شود. بعداً ملاحظه خواهید کرد که بعضی از هورمونهای مترشحه از غدد درون‌ریز می‌توانند تعادل بین پروتئینهای بافتی و اسیدهای آمینه موجود در گردش خون را تغییر دهند. هورمون رشد و انسولین تشکیل پروتئینهای بافتی را افزایش می‌دهند و هورمونهای گلوکوکورتیکوئید قشر فوق کلیوی غلظت اسیدهای آمینه پلاسما را افزایش می‌دهند.

تعادل قابل برگشت بین پروتئینها در قسمتهای مختلف بدن - چون پروتئینهای سلولی در کبد (و تا حد کمتری در بافتهای دیگر) می‌توانند به سرعت از اسیدهای آمینه پلاسما ساخته شوند و بسیاری از اینها به نوبه خود می‌توانند تقریباً با همان سرعت تجزیه و به پلاسما باز گردانده شوند، لذا یک تبادل و تعادل دایمی بین اسیدهای آمینه پلاسما و پروتئینهای ناپایدار در عملاً تمام سلولهای بدن وجود دارد. به عنوان مثال، هرگاه بافت خاصی نیاز به پروتئینها داشته باشد می‌تواند پروتئینهای جدید را از اسیدهای آمینه خون بسازد و این اسیدهای آمینه به نوبه خود بوسیله تجزیه پروتئینها از سایر سلولهای بدن و بویژه از سلولهای کبدی تأمین می‌شوند. این اثرات بویژه در رابطه با سنتز پروتئینها در سلولهای سرطانی قابل مشاهده هستند. سلولهای سرطانی غالباً مصرف کننده اسیدهای آمینه به مقدار فراوان هستند و بنابراین، پروتئینهای سایر بافتها می‌توانند به طور بارزی تهی شوند.

حد فوقانی ذخیره پروتئینها - هر نوع خاص سلول دارای یک حد فوقانی برای مقدار پروتئینی است که می‌تواند ذخیره کند. بعد از آن که کلیه سلولها به این حد رسیدند، اسیدهای آمینه اضافی که کماکان در گردش خون وجود دارند به فرآورده‌های دیگر تجزیه شده و همان طور که بعداً شرح داده خواهد شد برای تأمین انرژی به مصرف می‌رسند یا به چربی و گلیکوژن تبدیل شده و به این شکلها ذخیره می‌گردند.

نقشهای عملی پروتئینهای پلاسما

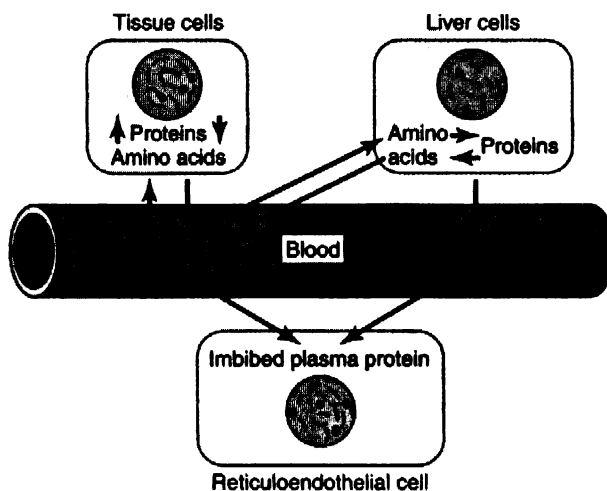
انواع عمده پروتئینهای موجود در پلاسما عبارتند از: آلبومین، گلوبولین و فیبرینوژن. عمل اصلی آلبومین ایجاد فشار اسمزی کولئیدی در پلاسما است که به نوبه خود از دفع پلاسما از مویرگها جلوگیری می‌کند که در فصل ۱۶ شرح داده شده است.

گلوبولینها تعدادی اعمال آنزیمی در پلاسما انجام می‌دهند اما با همان اهمیت، مسؤول ایمنی طبیعی و اکتسابی هستند که شخص در برابر ارگاناسمهای مهاجم دارد که در فصل ۳۴ شرح داده شد. فیبرینوژن در جریان انعقاد خون پلیمریزه شده و به رشته‌های دراز فیبرین تبدیل می‌گردد و از این راه لخته خون را تشکیل می‌دهد که به ترمیم سوراخهای ایجاد شده در گردش خون کمک می‌کند که در فصل ۳۶ شرح داده شده است.

تشکیل پروتئینهای پلاسما - عملاً تمام آلبومین و فیبرینوژن پلاسما و همچنین ۵۰ تا ۸۰ درصد گلوبولینها در کبد تشکیل می‌شود. بقیه گلوبولینها تقریباً به طور کامل در بافت لنفاوی ساخته می‌شود. اینها به طور عمده از دسته گاما گلوبولینها هستند که همان طور که در بالا مشاهده شد آنتی‌بادیهای مورد استفاده در سیستم ایمنی را تشکیل می‌دهند.

سرعت تشکیل پروتئینهای پلاسما بوسیله کبد می‌تواند فوق‌العاده زیاد بوده و تا ۳۰ گرم در روز برسد. بعضی بیمارها غالباً موجب دفع سریع پروتئینهای پلاسما می‌شوند. سوختگیهای شدید که منجر به از بین رفتن پوست در نواحی وسیعی از بدن می‌شوند می‌توانند موجب دفع چندین لیتر پلاسما در هر روز از نواحی بدون پوست گردند. تولید سریع پروتئینهای پلاسما بوسیله کبد در جلوگیری از مرگ در این حالات پُر ارزش است. علاوه بر آن، گاهی شخص مبتلا به بیمارهای شدید کلیوی روزانه تا ۲۰ گرم پروتئین پلاسما را برای ماهها از راه ادرار دفع می‌کند و این پروتئین پلاسما به طور مداوم به طور عمده توسط تولید کبدی پروتئینهای مورد نیاز جایگزین می‌شود.

در سیروز کبدی مقادیر زیادی بافت فیبری در میان سلولهای پارانشیم کبد به وجود می‌آیند و موجب کاهش توانایی آنها برای سنتز پروتئینهای پلاسما می‌شوند. این امر همان طور که در فصل ۲۵ شرح داده شده منجر به کاهش فشار اسمزی کولئیدی پلاسما شده و خیز عمومی تولید می‌کند.



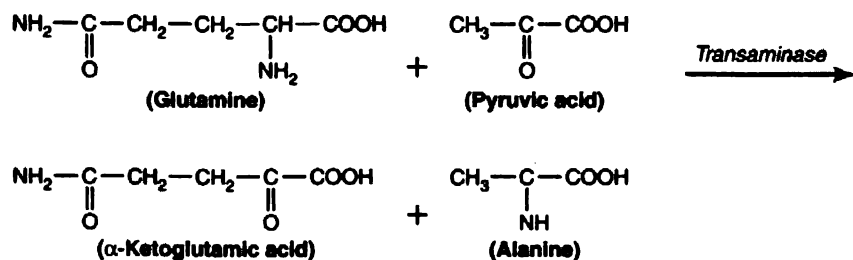
شکل ۲ - ۶۹ - تعادل قابل برگشت
میان پروتئینهای بافتی، پروتئینهای
پلاسما و اسیدهای آمینه پلاسما.

استفاده از پروتئینهای پلاسما به عنوان یک منبع اسیدهای آمینه برای بافتها - هنگامی که بافتها از پروتئینها تهی می شوند، پروتئینهای پلاسما می توانند به عنوان منبعی برای جایگزینی سریع پروتئینهای بافتی عمل کنند. در واقع پروتئینهای پلاسما به طور یک پارچه می توانند کلاً به روش فاگوسیتوز توسط ماکروفاژهای بافتی به درون کشیده شوند. سپس این پروتئینها پس از ورود به داخل سلول به اسیدهای آمینه تجزیه شده و مجدداً به داخل خون انتقال می یابند و در سراسر بدن برای ساختن پروتئینهای سلولی در هر جایی که مورد نیاز باشد به مصرف می رسند. پروتئینهای پلاسما از این راه به عنوان یک وسیله ذخیره پروتئینی ناپایدار عمل کرده و نمودار یک منبع قابل دسترس سریع از اسیدهای آمینه در هر جایی از بدن که یک بافت خاص نیاز به آنها داشته باشد هستند.

تعادل قابل برگشت بین پروتئینهای پلاسما و پروتئینهای بافتی - همان طور که در شکل ۲-۶۹ نشان داده شده یک حالت تعادل پایدار در میان پروتئینهای پلاسما، اسیدهای آمینه خون و پروتئینهای بافتی وجود دارد. بر اساس مطالعات با مواد رادیواکتیو تخمین زده شده که به طور طبیعی روزانه حدود ۴۰۰ گرم از پروتئین بدن به عنوان بخشی از حالت مداوم جریان اسیدهای آمینه ساخته و تجزیه می شوند. این موضوع یک بار دیگر اصل عمومی تبادل قابل برگشت اسیدهای آمینه در میان پروتئینهای مختلف بدن را نشان می دهد. حتی در جریان بی غذایی یا بیماریهایی شدید ضعیف کننده، نسبت پروتئینهای کل بافتی به پروتئینهای کل پلاسما در بدن به طور نسبتاً ثابت در حدود ۳۳ به ۱ باقی می ماند. به علت این تعادل قابل برگشت بین پروتئینهای پلاسما و سایر پروتئینهای بدن، یکی از مؤثرترین درمانها برای کمبود حاد و شدید پروتئینها در کل بدن ترانسفوزیون داخل وریدی پروتئینهای پلاسما است. اسیدهای آمینه پروتئین تزریق شده در ظرف چند روز یا گاهی چند ساعت در سراسر سلولهای بدن توزیع شده و پروتئینهای جدید را در هر جا که مورد نیاز باشند تشکیل می دهند.

اسیدهای آمینه ضروری و غیرضروری

ده عدد از اسیدهای آمینه که به طور طبیعی در پروتئینهای حیوانی وجود دارند می توانند در سلولها ساخته شوند در حالی که ۱۰ اسید آمینه دیگر یا نمی توانند ساخته شوند و یا به مقادیری ساخته می شوند که کمتر از آن هستند که نیازهای بدن را تأمین کنند. این گروه دوم از اسیدهای آمینه که نمی توانند ساخته شوند اسیدهای آمینه ضروری نامیده می شوند.



شکل ۳ - ۶۹ - سنتز آلانین از اسید پیروویک بوسیله ترانس آمیناسیون.

استفاده از واژه «ضروری» به این معنی نیست که ۱۰ اسید آمینه غیرضروری دیگر به همان اندازه برای تشکیل پروتئینها ضروری نیستند بلکه فقط وجود اسیدهای آمینه غیرضروری در رژیم غذایی ضروری نیست زیرا می توانند در بدن ساخته شوند.

سنتز اسیدهای آمینه غیرضروری به طور عمده ابتدا بستگی به تشکیل اسیدهای آلفا - ستونی مناسب دارد که پیش سازهای اسیدهای آمینه مربوطه هستند. به عنوان مثال، اسید پیروویک که به مقدار زیاد در ضمن تجزیه گلیکولیتیک گلوکز تشکیل می شود یک اسید ستونی است که پیش ساز اسید آمینه آلانین است. آن گاه با روند ترانس آمیناسیون یک رادیکال آمین به اسید آلفا - ستونی انتقال داده می شود در حالی که اکسیژن رادیکال ستونی به دهنده رادیکال آمین انتقال داده می شود. این واکنش در شکل ۳-۶۹ نشان داده شده است. در این شکل ملاحظه کنید که رادیکال آمین از ماده شیمیایی دیگری که ارتباط نزدیکی با اسیدهای آمینه دارد یعنی از گلوتامین به اسید پیروویک انتقال داده می شود. گلوتامین به مقدار زیاد در بافتها وجود دارد و یکی از اعمال اصلی آن عمل کردن به عنوان یک منبع ذخیره رادیکال آمین است. علاوه بر آن، رادیکالهای آمین می توانند از آسپارژین، اسید گلوتامیک و اسید آسپارتیک انتقال داده شوند.

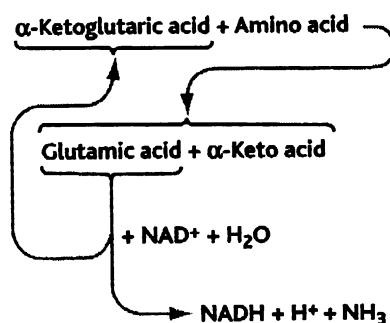
ترانس آمیناسیون توسط چندین آنزیم و در میان آنها آمینوترانسفرازها پیش برده می شود که مشتقات پیریدوکسین، یکی از ویتامینهای گروه B (B₆) هستند. بدون وجود این ویتامین، اسیدهای آمینه غیرضروری فقط به مقادیر ناچیز ساخته می شوند و لذا تشکیل پروتئینها نمی تواند به طور طبیعی پیش برود.

استفاده از پروتئینها برای انرژی

همین که سلولها تا حداکثر ظرفیت خود برای ذخیره پروتئینها پر شدند، هرگونه اسیدهای آمینه اضافی در مایعات بدن تجزیه شده و برای تأمین انرژی به مصرف می رسند یا به طور عمده به شکل چربی یا به طور ثانویه به شکل گلیکوزن ذخیره می گردند. این تجزیه تقریباً به طور کامل در کبد انجام می شود و با دزآمیناسیون deamination شروع می گردد که در قسمت زیر شرح داده می شود.

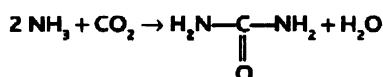
دزآمیناسیون - دزآمیناسیون به معنی گرفتن رادیکالهای آمین از اسیدهای آمینه است. این عمل به طور عمده توسط ترانس آمیناسیون به انجام می رسد که به معنی انتقال گروه آمینه به یک ماده پذیرنده است که معکوس ترانس آمیناسیونی است که در رابطه با سنتز اسیدهای آمینه در بالا شرح داده شد.

بیشترین مقدار دزآمیناسیون بوسیله شمای ترانس آمیناسیون زیر به انجام می‌رسد:



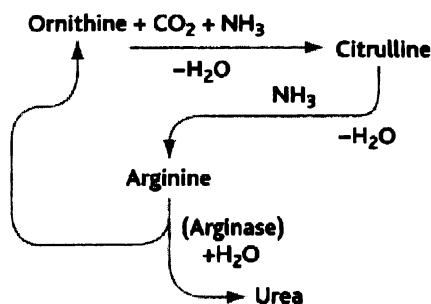
چنان که در این واکنش ملاحظه می‌کنید گروه آمین از اسید آمینه به اسید آلفا - کتوگلوئاریک منتقل می‌شود که آن‌گاه به صورت اسید گلوئامیک در می‌آید. سپس اسید گلوئامیک می‌تواند رادیکال آمین را به مواد باز هم دیگری داده و یا می‌تواند آن را به شکل آمونیاک (NH_3) آزاد کند. اسید گلوئامیک در جریان از دست دادن رادیکال آمین مجدداً به اسید آلفا - کتوگلوئاریک تبدیل می‌شود به طوری که این دوره می‌تواند به دفعات تکرار گردد. برای شروع این روند، مازاد اسیدهای آمینه در سلولها و بویژه در کبد موجب فعال شدن مقادیر زیاد آمینوترانسفرازها می‌شوند که آنزیمهای مسؤول ایجاد قسمت اعظم دزآمیناسیون هستند.

تشکیل اوره توسط کبد - آمونیاک آزاد شده در جریان دزآمیناسیون اسیدهای آمینه به طور تقریباً کامل بوسیله تبدیل به اوره، از خون خارج می‌شود به این معنی که دو مولکول آمونیاک و یک مولکول کربن دی‌اکسید بر طبق واکنش خالص زیر با یکدیگر ترکیب می‌گردند:



عملاً تمامی اوره تشکیل شده در بدن انسان در کبد ساخته می‌شود. در صورت نبودن کبد یا در بیماریهای شدید کبدی، آمونیاک در خون تجمع پیدا می‌کند. آمونیاک به نوبه خود بویژه برای مغز فوق‌العاده سمی بوده و غالباً منجر به حالتی موسوم به اغمای کبدی می‌شود.

مراحل تشکیل اوره عملاً به قرار زیرند:



اوره پس از تشکیل، از سلولهای کبدی به داخل مایعات بدن انتشار یافته و بوسیله کلیه دفع می شود.

اکسیداسیون اسیدهای آمینه دز آمینه - همین که اسیدهای آمینه دز آمینه شدند اسیدهای ستونی حاصله در بیشتر موارد می توانند اکسیده شده و انرژی را برای مقاصد متابولیک آزاد کنند. این عمل معمولاً شامل دو مرحله متوالی است: (۱) اسید ستونی به یک ماده شیمیایی مناسب تبدیل می شود که می تواند وارد سیکل اسید تری کربوکسیلیک گردد و (۲) این ماده به همان روش استیل کوآنزیم A که از متابولیسم کربوهیدراتها و چربیها مشتق می شود همان طور که در دو فصل ۶۷ و ۶۸ شرح داده شد، بوسیله سیکل اسید سیتریک تجزیه می گردد و برای تأمین انرژی به مصرف می رسد. به طور عموم، مقدار آدنوزین تری فسفات تشکیل شده به ازای هر گرم پروتئین که اکسیده می شود اندکی کمتر از مقدار تشکیل شده به ازای هر گرم گلوکز است که اکسیده می شود.

گلوکونئوژنز و ستوژنز - برخی از اسیدهای آمینه دز آمینه نظیر سوسترهای هستند که به طور طبیعی توسط سلولها و به طور عمده سلولهای کبدی برای سنتز گلوکز یا اسیدهای چربی به مصرف می رسند. به عنوان مثال، آلانین دز آمینه همان اسید پیروویک است. این ماده می تواند به گلوکز یا گلیکوژن تبدیل شود یا می تواند به استیل کوآنزیم A تبدیل شده و پس از پلیمریزه شدن به اسیدهای چربی تبدیل گردد. همچنین، دو مولکول استیل کوآنزیم A می توانند متراکم شده و اسید استواسیتیک تشکیل دهند که یکی از اجسام ستونی است که در فصل ۶۸ شرح داده شده است.

تبدیل اسیدهای آمینه به گلوکز یا گلیکوژن، گلوکونئوژنز gluconeogenesis و تبدیل اسیدهای آمینه به اسیدهای ستونی یا اسیدهای چربی، ستوژنز ketogenesis نامیده می شود. ساختار شیمیایی ۱۸ عدد از ۲۰ اسید آمینه دز آمینه چنان است که به آنها اجازه می دهد تا به گلوکز تبدیل شوند و ۱۹ عدد از آنها می توانند به اسیدهای چربی تبدیل شوند.

تجزیه اجباری پروتئینها

هرگاه شخص پروتئین نخورد قسمت معینی از پروتئینهای بدن خود آن شخص به تجزیه شدن به اسیدهای آمینه ادامه می دهد و سپس دز آمینه و اکسیده می شود. این مقدار شامل حدود ۲۰ تا ۳۰ گرم پروتئین در روز است که دفع اجباری پروتئینها نامیده می شود. بنابراین، برای جلوگیری از دفع خالص پروتئین از بدن شخص باید حداقل ۲۰ تا ۳۰ گرم پروتئین در هر روز بخورد و برای اطمینان خاطر معمولاً حداقل ۶۰ تا ۷۵ گرم در روز توصیه می شود.

اگر قرار باشد که تمامی پروتئین رژیم غذایی کاملاً قابل استفاده برای تشکیل پروتئینهای جدید در بافتها باشد نسبت اسیدهای آمینه مختلف در پروتئین رژیم بایستی در حدود همان نسبت اسیدهای آمینه در بافتهای بدن باشد. در صورتی که غلظت یک نوع اسید آمینه ضروری خاص کم باشد سایر اسیدهای آمینه نیز غیر قابل استفاده می گردند زیرا همان طور که در فصل ۳ در رابطه با سنتز پروتئینها ذکر شد سلولها یا پروتئینهای کامل تشکیل می دهند و یا پروتئینی تولید نمی کنند. اسیدهای آمینه بلامصرف، دز آمینه شده و اکسیده می گردند. پروتئینی که نسبت اسیدهای آمینه آن با پروتئین متوسط بدن متفاوت باشد یک پروتئین نسبی یا ناقص نامیده می شود و چنین پروتئینی برای تغذیه ارزش کمتری از پروتئین کامل دارد.

اثر بی غذایی بر تجزیه پروتئینها - به استثنای ۲۰ تا ۳۰ گرم تجزیه اجباری روزانه پروتئین، تا زمانی که کربوهیدراتها و چربیها در دسترس باشند بدن تقریباً به طور کامل از این مواد برای تأمین انرژی استفاده می کند. اما بعد از چندین هفته بی غذایی که مقدار کربوهیدراتها و چربیهای ذخیره شروع به تمام شدن می کند اسیدهای آمینه خون به سرعت برای تأمین انرژی شروع به دز آمینه شدن و اکسیده شدن می کنند. از این نقطه به بعد، پروتئینهای بافتها به سرعت تا ۱۲۵ گرم در روز تجزیه می شوند و در نتیجه، اعمال سلولی به طور ناگهانی و شدید مختل می گردند. چون استفاده از کربوهیدراتها و چربیها برای تأمین انرژی به طور طبیعی به طور ارجع نسبت به استفاده از پروتئین انجام می شود لذا کربوهیدراتها و چربیها حفظ کننده پروتئینها نامیده می شوند.

تنظیم هورمونی متابولیسم پروتئینها

هورمون رشد سنتز پروتئینهای سلولی را افزایش می دهد - هورمون رشد موجب افزایش پروتئینهای بافتی می شود. مکانیسم دقیقی که بوسیله آن هورمون رشد سرعت سنتز پروتئینها را زیاد می کند شناخته نشده اما عقیده بر این است که به طور عمده ناشی از افزایش انتقال اسیدهای آمینه از غشای سلولها و یا تسریع روندهای کپی برداری و ترجمه DNA و RNA برای سنتز پروتئینها باشد.

انسولین برای سنتز پروتئین لازم است - فقدان کامل انسولین سنتز پروتئینها را تقریباً به صفر می رساند. مکانیسمی که توسط آن این عمل به انجام می رسد نیز شناخته نشده، اما انسولین انتقال اسیدهای آمینه به داخل سلولها را واقعاً تسریع می کند و این امر می تواند محرکی برای سنتز پروتئینها باشد. انسولین همچنین قرار گرفتن گلوکز در اختیار سلولها را افزایش می دهد به طوری که نیاز به اسیدهای آمینه برای تأمین انرژی به همان نسبت کاهش می یابد.

گلوکوکورتیکوئیدها تجزیه قسمت اعظم پروتئینهای بافتی را افزایش می دهند - گلوکوکورتیکوئیدهای مترشح از قشر فوق کلیوی مقدار پروتئینها را در قسمت اعظم بافتها کاهش می دهند در حالی که غلظت اسیدهای آمینه در پلاسما و نیز پروتئینهای کبد و پروتئینهای پلاسما را افزایش می دهند. تصور می شود که گلوکوکورتیکوئیدها با افزایش دادن سرعت تجزیه پروتئینهای خارج کبدی و بدینوسیله قرار دادن مقادیر افزایش یافته اسیدهای آمینه در دسترس مایعات بدن عمل می کنند. این امر به نوبه خود ظاهراً به کبد اجازه می دهد تا مقادیر افزایش یافته ای از پروتئینهای سلولی کبدی و پروتئینهای پلاسمایی بسازد.

تستوسترون رسوب پروتئین در بافتها را افزایش می دهد - تستوسترون یا هورمون جنسی مردانه موجب افزایش تجمع پروتئینها در بافتهای سراسر بدن و بویژه افزایش پروتئینهای انقباضی عضلات (۳۰ تا ۵۰ درصد افزایش) می شود. مکانیسمی که توسط آن این اثر به وجود می آید شناخته نشده اما به روش زیر به طور قاطع با اثر هورمون رشد تفاوت دارد: هورمون رشد موجب می شود که بافتها تقریباً به طور نامحدود به رشد ادامه دهند در حالی که تستوسترون موجب می شود که عضلات و تا حدود کمتری بعضی از بافتهای پروتئینی فقط برای چندین ماه بزرگ شوند. اما به مجرد این که عضلات و سایر بافتهای پروتئینی به یک حداکثر رسیدند، با وجود ادامه تجویز تستوسترون، تجمع بیشتر پروتئین متوقف می گردد.

استروژن - استروژن یا هورمون اصلی جنسی زنانه نیز موجب رسوب پروتئین می شود اما اثر آن در مقایسه با اثر تستوسترون نسبتاً بی اهمیت است.

تیروکسین - تیروکسین سرعت متابولیسم کلیه سلولها را افزایش می دهد و در نتیجه به طور غیرمستقیم روی متابولیسم پروتئینها تأثیر می کند. در صورتی که مقدار ناکافی کربوهیدرات و چربی برای تأمین انرژی در دسترس باشد، تیروکسین موجب تجزیه سریع پروتئینها و استفاده از آنها برای انرژی می شود. برعکس، در صورتی که مقدار کافی کربوهیدرات و چربی و مقدار بیش از حدی از اسیدهای آمینه نیز در مایع خارج سلولی وجود داشته باشد، تیروکسین می تواند عملاً میزان سنتز پروتئینها را افزایش دهد. در حیوانات یا در انسانهای در حال رشد کمبود تیروکسین به علت فقدان سنتز پروتئینها موجب مهار شدید رشد می شود. به طور خلاصه، معتقدند که تیروکسین اثر مستقیم ویژه اندکی روی متابولیسم پروتئینها دارد اما یک اثر عمومی مهم از نظر افزایش دادن سرعت واکنشهای آنابولیک طبیعی و کاتابولیک طبیعی پروتئینها هر دو دارد.

فصل ۷۰

کبد به عنوان یک اندام

کبد اعمال متفاوت متعددی انجام می‌دهد. با این وجود، کبد یک اندام مجزا بوده و بسیاری از اعمال آن با یکدیگر وابستگی دارند. این موضوع بویژه در اختلالات کبد آشکار می‌شود زیرا بسیاری از اعمال آن به طور همزمان مختل می‌شوند. هدف این فصل خلاصه کردن اعمال مختلف کبد است شامل (۱) تصفیه و انبار کردن خون، (۲) متابولیسم کربوهیدراتها، پروتئینها، چربیها، هورمونها و مواد شیمیایی خارجی، (۳) تشکیل صفرا، (۴) ذخیره کردن ویتامینها و آهن، و (۵) تشکیل فاکتورهای انعقادی.

تشریح فیزیولوژیک کبد

کبد بزرگترین اندام در بدن بوده و وزن آن حدود ۲ درصد وزن کل بدن یا حدود ۱/۵ کیلوگرم در انسان بالغ متوسط است. واحد عملی پایه کبد لوپول کبدی است که یک ساختار استوانه‌ای به طول چندین میلیمتر و به قطر ۰/۸ تا ۲ میلیمتر است. کبد انسان محتوی ۵۰,۰۰۰ تا ۱۰۰۰,۰۰۰ لوپول انفرادی است.

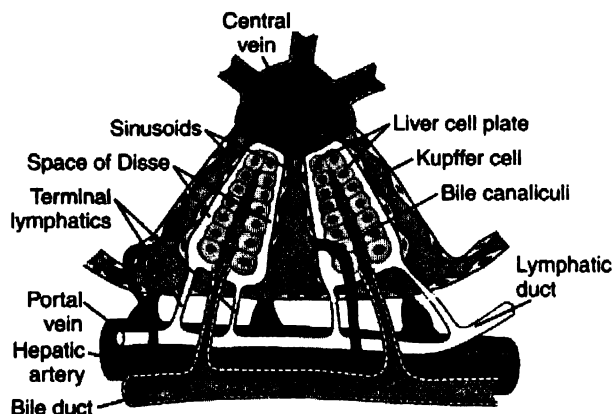
لوپول کبدی که مقطع آن در شکل ۱-۷۰ نشان داده شده، در اطراف یک ورید مرکزی تشکیل شده که به داخل وریدهای کبدی و سپس به داخل ورید اجوف تخلیه می‌گردد. خود لوپول به طور عمده از تعداد زیادی صفحات سلولی کبدی (که دو عدد از آنها در شکل ۱-۷۰ نشان داده شده‌اند) تشکیل شده که به طور شعاعی مانند پره‌های چرخ از ورید مرکزی به طرف خارج کشیده شده‌اند. هر صفحه کبدی معمولاً یک تا دو سلول ضخامت داشته و بین سلولهای مجاور، مجاری صفراوی بسیار کوچکی قرار گرفته‌اند که به داخل مجاری صفراوی در تیغه‌های فیبری جدا کننده لوپولهای کبدی مجاور تخلیه می‌شوند.

در تیغه‌ها همچنین ونولهای بابی کوچکی وجود دارند که خون خود را به طور عمده از جریان وریدی خروجی لوله گوارش از طریق ورید باب دریافت می‌کنند. خون از این ونولها به درون سینوزوئیدهای کبدی مسطح و منشعب که بین صفحات کبدی قرار گرفته‌اند جریان یافته و سپس به درون ورید مرکزی می‌ریزد. به این ترتیب، سلولهای کبدی به طور مداوم در معرض خون ورید باب قرار دارند.

آرتریولهای کبدی نیز در تیغه‌های بین لوپولی وجود دارند. این آرتریولها خون شریانی را به بافتهای تیغه‌ها در بین لوپولهای مجاور می‌رسانند و بسیاری از آرتریولهای کوچک نیز مستقیماً به داخل سینوزوئیدهای کبدی تخلیه می‌شوند به این ترتیب که فراوانتر از همه حدود یک سوم مسافت دور از تیغه‌های بین لوپولی به داخل سینوزوئیدها تخلیه می‌شوند همان‌طور که در شکل ۱-۷۰ نشان داده شده است.

سینوزوئیدهای وریدی علاوه بر سلولهای کبدی از دو نوع سلول دیگر مفروش شده‌اند: (۱) سلولهای آندوتلیال معمولی و (۲) سلولهای کوپفر Kupffer درشت (که سلولهای رتیکولوآندوتلیال نیز نامیده می‌شوند) که نوعی ماکروفاژ بوده

شکل ۱ - ۷۰ - ساختار پایه یک
لوپول کبدی که صفحات سلولی
کبدی، رگهای خونی، سیستم مجاری
جمع‌کننده صفراوی، و سیستم
لنفای مرکب از فضاهای دیس و
لنفاتیکهای بین لوپولی را نشان
می‌دهد.



که سینوزوئیدها را مفروش می‌کنند و قادرند باکتریها و سایر مواد خارجی موجود در خون را فاگوسیته کنند.
پوشش آندوتلیال سینوزوئیدها منافذ فوق‌العاده بزرگی دارد که قطر بعضی از آنها تقریباً به یک میکرومتر می‌رسد. در
زیر این پوشش، در بین سلولهای آندوتلیال و سلولهای کبدی فضای باریکی موسوم به فضای دیس Disse وجود دارد.
میلیونها فضای دیس به نوبه خود با رگهای لنفاوی موجود در تیغه‌های بین لوپولی مربوط می‌شوند. بنابراین، مایع اضافی در
این فضاها توسط لنفاتیکها خارج می‌شود. به علت وجود منافذ بزرگ در آندوتلیوم، مواد موجود در پلاسما به آزادی به داخل
فضای دیس حرکت می‌کنند. حتی قسمت زیادی از پروتئینهای پلاسما به آزادی به داخل این فضا انتشار می‌یابد.

عمل سیستم عروقی کبدی

عمل سیستم عروقی کبدی در فصل ۱۵ در ارتباط با وریدهای باب شرح داده شد. این اعمال را می‌توان به صورت
زیر خلاصه کرد:

خون در کبد از طریق ورید باب و شریان کبدی جریان می‌یابد

کبد دارای جریان خون زیاد و مقاومت عروقی کم است - حدود ۱۰۵۰ میلی‌لیتر خون در هر دقیقه از ورید
باب به داخل سینوزوئیدهای کبدی جریان می‌یابد و تقریباً ۳۰۰ میلی‌لیتر دیگر نیز از شریان کبدی به درون سینوزوئیدها
جریان می‌یابد یعنی میزان جریان خون کل کبد به طور متوسط حدود ۱۳۵۰ میلی‌لیتر در دقیقه است. این مقدار با حدود ۲۷
درصد برون‌ده قلبی در حال استراحت است.

فشار در ورید باب که وارد کبد می‌شود به طور متوسط حدود ۹ میلیمتر جیوه بوده و فشار در ورید کبدی که از کبد
وارد ورید اجوف می‌شود در حال طبیعی به طور متوسط تقریباً به طور دقیق صفر میلیمتر جیوه است. این اختلاف فشار
اندک یعنی فقط ۹ میلیمتر جیوه نشان می‌دهد که مقاومت در برابر جریان خون از سینوزوئیدهای کبدی به طور طبیعی بسیار
پایین است بویژه هنگامی که در نظر بگیریم که حدود ۱۳۵۰ میلی‌لیتر خون در هر دقیقه از این راه عبور می‌کند.

سیروز کبد مقاومت در برابر جریان خون را شدیداً افزایش می‌دهد - هنگامی که سلولهای پارانشیمی کبد
منهدم می‌شوند بافت فیبری جایگزین آنها می‌شود که سرانجام به دور رگهای خونی حلقه‌زده و آنها را تنگ می‌کند و
بدینوسیله جریان خون ورید باب از کبد را شدیداً با مانع روبرو می‌سازد. این روند بیماری موسوم به سیروز کبد است. سیروز

شایعتر از همه از الکلیسم مزمن یا از تجمع بیش از حد چربی در کبد و التهاب کبدی متعاقب آن که حالتی موسوم به استئاتوهپاتیت غیرالکلی است ناشی می‌شود. یک نوع خفیفتر تجمع چربی و التهاب کبد موسوم به بیماری کبد چرب غیرالکلی شایعترین علت بیماری کبد در بسیاری از کشورهای صنعتی شامل ایالات متحده آمریکا بوده و معمولاً با چاقی و دیابت نوع II همراه است.

سیروز همچنین می‌تواند متعاقب خوردن سمومی از قبیل تراکلرورکربن، بیماریهای ویروسی از قبیل هپاتیت عفونی، انسداد مجاری صفراوی یا روندهای عفونی در مجاری صفراوی به وجود آید.

سیستم باب همچنین گاهی توسط یک لخته خون که در خود ورید باب یا یکی از شاخه‌های عمده آن تشکیل می‌شود مسدود می‌گردد. هنگامی که سیستم باب به طور ناگهانی مسدود می‌گردد بازگشت خون از روده‌ها و طحال از طریق سیستم جریان خون بابی کبد به گردش سیستمیک شدیداً با مانع روبرو می‌شود و فشار مویرگی ۱۵ تا ۲۰ میلیمتر جیوه از حد طبیعی بالاتر می‌رود، بیمار غالباً در ظرف چند ساعت به علت دفع بیش از حد مایع از مویرگها به داخل مجرا و دیواره‌های روده‌ها می‌میرد.

کبد به عنوان یک منبع ذخیره خون عمل می‌کند

چون کبد یک اندام قابل اتساع است لذا مقادیر زیاد خون می‌تواند در رگهای خونی آن انبار شود. مقدار طبیعی حجم خون کبد شامل هم خون موجود در وریدهای کبدی و هم سینوسهای کبدی ۴۵۰ میلی‌لیتر یا تقریباً ۱۰ درصد حجم کل خون است. هنگامی که فشار زیاد در دهلیز راست موجب می‌شود که فشار در کبد بالا برود کبد متسع شده و بدینوسیله ۵/۰ تا یک لیتر خون اضافی گاهی در وریدها و سینوسهای کبدی انبار می‌شود. این امر بویژه در نارسایی قلبی همراه با احتقان محیطی به وجود می‌آید که در فصل ۲۲ شرح داده شده است. به این ترتیب، کبد در واقع یک اندام وریدی قابل اتساع بزرگ است که قادر است در موارد زیاد بودن حجم خون به عنوان یک مخزن خونی با ارزش عمل کند و در مواقع کاهش حجم خون قادر به تأمین خون اضافی است.

کبد دارای میزان جریان لنف بسیار بالایی است

چون منافذ سینوزوئیدهای کبدی بسیار نفوذپذیر بوده و اجازه می‌دهند تا هم مایع و هم پروتئینها به آسانی وارد فضاهای دیس شوند لذا لنفی که از کبد خارج می‌شود معمولاً دارای پروتئین با غلظت حدود ۶ گرم در دسی‌لیتر است که فقط اندکی کمتر از غلظت پروتئینهای پلاسما است. همچنین نفوذپذیری فوق‌العاده زیاد آندوتلیوم سینوزوئیدهای کبدی اجازه می‌دهد که مقدار زیادی لنف تشکیل شود. بنابراین، حدود یک دوم کلیه لنف تشکیل شده در بدن در شرایط استراحت، در کبد تولید می‌شود.

فشار عروقی زیاد کبد موجب ترانسوداسیون مایع از مویرگهای کبدی و مویرگهای باب به داخل حفره شکمی می‌شود - آسیت - هنگامی که فشار در وریدهای کبدی فقط ۳ تا ۷ میلیمتر جیوه از مقدار طبیعی بالاتر می‌رود مقدار بیش از حدی مایع شروع به ترانسوداسیون به داخل لنف و همچنین شروع به نشت از طریق سطح خارجی کپسول کبد مستقیماً به داخل حفره شکمی می‌کند. این مایع تقریباً پلاسمای خالص بوده و غلظت پروتئین آن ۸۰ تا ۹۰ درصد پلاسمای طبیعی است. در فشارهای باز هم بالاتر ورید اجوف یعنی ۱۰ تا ۱۵ میلیمتر جیوه، میزان جریان لنف کبدی تا ۲۰ برابر مقدار طبیعی افزایش می‌یابد و «تعریق» از سطح کبد نیز آن قدر زیاد می‌شود که موجب پیدایش مقادیر زیاد مایع آزاد در حفره شکمی می‌گردد که آسیت نامیده می‌شود. انسداد جریان خون ورید باب در داخل کبد نیز موجب بالا رفتن شدید فشار مویرگی در سراسر سیستم عروقی بابی لوله گوارش شده و منجر به خیز دیواره روده و ترانسوداسیون مایع از طریق سروز

روده به داخل حفره شکمی می‌شود. این امر نیز می‌تواند موجب آسیب شود.

تنظیم توده کبد - تشکیل مجدد

کبد دارای این توانایی قابل ملاحظه است که می‌تواند متعاقب از بین رفتن قابل ملاحظه بافت کبدی یا به علت خارج کردن نسبی کبد توسط عمل جراحی یا آسیب حاد کبدی تا زمانی که عفونت ویروسی یا التهاب به آسیب اضافه نشده باشد خود را تجدید کند. در عمل جراحی خارج کردن کبد که در آن ۷۰ درصد کبد برداشته می‌شود و موجب می‌گردد که لوبهای باقیمانده بزرگ شده و کبد را به اندازه اولیه بازگردانند. این تشکیل مجدد به طور قابل ملاحظه‌ای سریع بوده و در موشها فقط به ۵ تا ۷ روز نیاز دارد. در جریان تشکیل مجدد کبد، تخمین زده می‌شود که هپاتوسیتها یک یا دو بار تکثیر می‌شوند و بعد از آن که اندازه و حجم اولیه کبد برقرار شد هپاتوسیتها به حالت خاموش معمولی خود باز می‌گردند.

کنترل این تشکیل مجدد سریع کبد هنوز به طور کامل درک نشده، اما به نظر می‌رسد که فاکتور رشد هپاتوسیتی (HGF) یک عامل مهم در ایجاد تقسیم سلولی و رشد کبد باشد. فاکتور رشد هپاتوسیتی توسط سلولهای مزانشیمی در کبد و در سایر بافتها تولید می‌شود اما توسط خود هپاتوسیتها تولید نمی‌گردد. غلظت خونی HGF بعد از خارج کردن نسبی کبد تا بیش از ۲۰ برابر طبیعی بالا می‌رود اما پاسخهای میتوزیک بعد از این عمل جراحی فقط در کبد یافت می‌شوند که پیشنهاد کننده آن است که HGF می‌تواند فقط در اندام مبتلا فعال گردد. سایر فاکتورهای رشد بویژه فاکتور رشد اپیدرمی و سیتوکاینها از قبیل فاکتور نکروز تومور و اینترلوکین -۶ نیز در تحریک تشکیل مجدد سلولهای کبدی دخالت دارند.

بعد از آن که کبد به اندازه اصلی خود بازگشت روند تقسیم سلولی کبد پایان می‌پذیرد. در اینجا نیز فاکتورهایی که دخالت دارند به خوبی درک نشده‌اند اگرچه فاکتور تغییر دهنده رشد بتا که یک سیتوکاین ترشح شده توسط سلولهای کبدی است یک مهار کننده پر قدرت تکثیر سلولهای کبدی بوده و به عنوان خاتمه دهنده عمده تشکیل مجدد کبد پیشنهاد شده است.

تجربیات فیزیولوژیک نشان می‌دهند که رشد کبد به طور تنگاتنگی توسط نوعی سیگنال ناشناخته در ارتباط با جثه بدن تنظیم می‌شود به طوری که یک نسبت بهینه وزن کبد به وزن بدن برای عمل متابولیک بهینه کبد حفظ می‌شود. در بیمارهای کبدی همراه با فیبروز، التهاب، یا عفونتهای ویروسی روند تشکیل مجدد کبد شدیداً مختل می‌شود و عمل کبدی خراب می‌گردد.

سیستم ماکروفاژی کبدی یک عمل پاک کننده خون انجام می‌دهد

خونی که از مویرگهای روده عبور می‌کند تعداد زیادی باکتری از روده‌ها جذب می‌کند. در واقع در کشت نمونه‌ای از خون ورید باب قبل از ورود به کبد تقریباً همیشه باسیلهای کولون رشد می‌کنند در حالی که رشد باسیلهای کولون در کشت نمونه‌ای از خون گردش سیستمیک فوق‌العاده نادر است.

مطالعه عمل سلولهای کوپفر یعنی ماکروفاژهای فاگوسیتی درشتی که سینوسهای کبدی را مفروش می‌کنند بوسیله فیلمبرداری با سرعت زیاد نشان داده است که این سلولها می‌توانند خون را هنگام عبور آن از سینوسها با کارایی زیادی تمیز و تصفیه کنند. هنگامی که یک باکتری به طور لحظه‌ای با یک سلول کوپفر تماس پیدا می‌کند، باکتری در کمتر از یک صدم ثانیه از دیواره سلول کوپفر گذشته و به طور دایمی در داخل سلول جای می‌گیرد تا این که هضم شود. احتمالاً کمتر از یک درصد باکتریهایی که از روده وارد خون ورید باب می‌شوند موفق می‌شوند که از کبد عبور کرده و وارد گردش سیستمیک شوند.

اعمال متابولیک کبد

کبد یک منبع بزرگ از سلولهای فعال از نظر شیمیایی است که یک میزان متابولیسم بالا دارند و سیستمهای متابولیک آن از نظر سوسترها و انرژی با یکدیگر سهم هستند و مواد متعددی را پردازش کرده و می‌سازند که به سایر نواحی بدن حمل می‌شوند و انواع زیادی از سایر اعمال متابولیک را انجام می‌دهند. بنا بر این دلایل، قسمت عمده‌ای از دانش بیوشیمی وقف توصیف واکنشهای متابولیک در کبد می‌شود. ما در این جا به اختصار آن دسته از اعمال متابولیک کبد را شرح می‌دهیم که برای درک فیزیولوژی جامع بدن اهمیت ویژه دارند.

متابولیسم کربوهیدراتها

کبد اعمال ویژه زیر را که از فصل ۶۷ خلاصه شده‌اند در متابولیسم کربوهیدراتها انجام می‌دهد:

۱- انبار کردن مقادیر زیاد گلیکوژن.

۲- تبدیل گالاکتوز و فروکتوز به گلوکز.

۳- گلوکونئوژنز.

۴- تشکیل تعداد زیادی ترکیبات شیمیایی از فرآورده‌های واسطه‌ای متابولیسم کربوهیدراتها.

کبد بویژه برای حفظ غلظت گلوکز خون در حد طبیعی اهمیت دارد. عمل انبار کردن گلیکوژن به کبد امکان می‌دهد تا مازاد گلوکز را از خون گرفته و انبار کند و سپس هنگامی که غلظت گلوکز خون شروع به سقوط بیش از حد می‌کند آن را به خون بازگرداند. این عمل موسوم به عمل بافری کبد در مورد گلوکز *glucose buffer function* است. بعد از صرف یک غذای محتوی مقادیر زیاد کربوهیدرات، غلظت گلوکز خون ممکن است در شخصی که عمل کبدش ضعیف است تا دو تا سه برابر شخص طبیعی بالا رود.

گلوکونئوژنز در کبد نیز در حفظ غلظت گلوکز خون در حد طبیعی اهمیت دارد زیرا گلوکونئوژنز فقط هنگامی که غلظت گلوکز خون به زیر حد طبیعی سقوط کند تا حدود قابل ملاحظه‌ای انجام شود. در چنین موردی، مقادیر زیادی از اسیدهای آمینه و گلیسرول تری‌گلیسریدها به گلوکز تبدیل می‌شوند و بدین وسیله به حفظ یک غلظت نسبتاً طبیعی گلوکز خون کمک می‌کنند.

متابولیسم چربیها

اگرچه قسمت اعظم سلولهای بدن چربی را متابولیزه می‌کنند بعضی از جنبه‌های متابولیسم چربی به طور عمده در کبد به انجام می‌رسند. اعمال ویژه کبد در متابولیسم چربی که از فصل ۶۸ خلاصه شده‌اند عبارتند از:

۱- اکسیداسیون اسیدچربی برای تأمین انرژی جهت سایر اعمال بدن.

۲- سنتز مقادیر زیاد کلسترول، فسفولیپیدها، و قسمت اعظم لیپوپروتئینها.

۳- سنتز چربی از پروتئینها و کربوهیدراتها.

برای آزاد کردن انرژی از چربیهای خنثی، چربی نخست به گلیسرول و اسیدهای چربی تجزیه می‌شود. آن گاه اسیدهای چربی بوسیله بتا اکسیداسیون به رادیکالهای دوکربنی استیل تجزیه می‌شوند که استیل کوآنزیم A را تشکیل می‌دهند. استیل کوآنزیم A به نوبه خود می‌تواند وارد سیکل اسیدسیتریک شده و اکسیده گردد و مقدار عظیمی انرژی آزاد کند. بتا اکسیداسیون می‌تواند در کلیه سلولهای بدن انجام شود اما بویژه به سرعت در سلولهای کبدی به انجام می‌رسد. خود کبد نمی‌تواند تمام استیل کوآنزیم A را تشکیل شده را به مصرف برساند بلکه استیل کوآنزیم A بوسیله تراکم دو مولکول آن به اسیداستواستیک تبدیل می‌شود که اسیدفوق‌العاده محلولی است و از سلولهای کبدی وارد مایعات خارج سلولی شده و

سپس به سراسر بدن انتقال می‌یابد تا بوسیله بافتهای دیگر جذب گردد. این بافتها به نوبه خود اسیداستواسیتیک را مجدداً به استیل‌کوآنزیم A تبدیل و سپس آن را به روش معمولی اکسیده می‌کنند. کبد از این راه مسؤول بخش عمده‌ای از متابولیسم چربیها است.

حدود ۸۰ درصد کلسترول سنتز شده در کبد به املاح صفراوی تبدیل می‌شود که به نوبه خود به داخل صفرا ترشح می‌شوند و باقیمانده کلسترول در لیپوپروتئینها انتقال می‌یابد که توسط خون به سلولهای بافتی در سراسر بدن حمل می‌شوند. فسفولیپیدها نیز به همین ترتیب در کبد سنتز شده و به طور عمده در لیپوپروتئینها حمل می‌شوند. هم کلسترول و هم فسفولیپیدها توسط سلولها برای تشکیل غشاءها، ساختارهای داخل سلولی و مواد شیمیایی متعدد که برای عمل سلولی اهمیت دارند به مصرف می‌رسند.

تقریباً تمام سنتز چربی در بدن از کربوهیدراتها و پروتئینها نیز در کبد انجام می‌شود. بعد از آن که چربی در کبد ساخته می‌شود در لیپوپروتئینها به بافت چربی انتقال می‌یابد تا در آن جا انبار گردد.

متابولیسم پروتئینها

بدن نمی‌تواند از خدمات کبد در متابولیسم پروتئینها برای بیش از چند روز بدون پیش آمدن مرگ صرف‌نظر کند. مهمترین اعمال کبد در متابولیسم پروتئینها که از فصل ۶۹ خلاصه شده‌اند عبارتند از:

- ۱- دزآمیناسیون اسیدهای آمینه.
 - ۲- تشکیل اوره برای حذف آمونیاک از مایعات بدن.
 - ۳- تشکیل پروتئینهای پلاسما.
 - ۴- تبدیل اسیدهای آمینه مختلف به یکدیگر و سنتز سایر مواد از اسیدهای آمینه.
- دزآمیناسیون اسیدهای آمینه قبل از این که بتوانند برای انرژی به مصرف برسند یا قبل از این که بتوانند به کربوهیدراتها یا چربیها تبدیل شوند لازم است. مقدار کمی دزآمیناسیون می‌تواند در سایر بافتهای بدن و بویژه در کلیه‌ها انجام شود اما این مقدار اهمیت بسیار کمتری از دزآمیناسیون اسیدهای آمینه توسط کبد دارد.
- تشکیل اوره بوسیله کبد آمونیاک را از مایعات بدن حذف می‌کند. مقادیر زیاد آمونیاک توسط روند دزآمیناسیون تشکیل می‌شوند و مقدار بازهم اضافی آمونیاک به طور مداوم در روده بوسیله باکتریها تشکیل و سپس جذب خون می‌شود. بنابراین، اگر کبد اوره تشکیل ندهد غلظت آمونیاک پلاسما به سرعت بالا می‌رود و منجر به اغمای کبدی و مرگ می‌شود. در واقع، حتی کاهش شدید عبور خون از کبد، که گاهی هنگام پیدایش یک شنت بین ورید باب و ورید اجوف ایجاد می‌شود، نیز می‌تواند منجر به تجمع بیش از حد آمونیاک در خون شود که یک حالت فوق‌العاده سمی است.
- عملاً کلیه پروتئینهای پلاسما به استثنای قسمتی از گاماگلوبولینها بوسیله سلولهای کبدی تشکیل می‌شوند. این مقدار نمودار حدود ۹۰ درصد کلیه پروتئینهای پلاسما است. باقیمانده گاماگلوبولینها آنتی‌بادیهایی هستند که به طور عمده توسط پلاسموسیت‌های موجود در بافت لنفای بدن ساخته می‌شوند. کبد می‌تواند پروتئینهای پلاسما را حداکثر به میزان ۱۵ تا ۵۰ گرم در روز تولید کند. بنابراین، به دنبال از دست رفتن نیمی از پروتئینهای پلاسما از بدن، این پروتئینها می‌توانند در طی یک تا دو هفته مجدداً تأمین شوند.

موضوع مخصوصاً جالب توجه آن است که تهی شدن پروتئینهای پلاسما موجب میتوز سریع سلولهای کبدی و رشد کبد تا یک اندازه بزرگتر می‌گردد. این اثرات توأم با برون‌ده سریع پروتئینهای پلاسما آن قدر ادامه می‌یابد تا این که غلظت پروتئینهای پلاسما به مقدار طبیعی بازگردد در بیماریهای مزمن کبدی (مانند سیروز). پروتئینهای پلاسما از قبیل آلبومین ممکن است به غلظتهای بسیار پایینی سقوط کنند و همان طور که در فصل ۲۹ شرح داده شده است موجب خیز عمومی و

آسیت شوند.

در میان مهمترین اعمال کبد توانایی آن برای سنتز بعضی از اسیدهای آمینه و همچنین سنتز سایر ترکیبات شیمیایی مهم از اسیدهای آمینه است. به عنوان مثال، اسیدهای آمینه غیرضروری می‌توانند همگی در کبد ساخته شوند. برای انجام این کار، نخست یک اسید ستونی دارای همان ترکیب شیمیایی اسیدآمینه‌ای که باید ساخته شود (به استثنای اکسیژن رادیکال ستونی) سنتز می‌گردد. سپس یک رادیکال آمین از طریق چندین مرحله ترانس آمیناسیون از یک اسیدآمینه موجود به اسیدستونی انتقال داده می‌شود تا جای اکسیژن رادیکال ستونی را بگیرد.

سایر اعمال متابولیک کبد

کبد یک محل ذخیره برای ویتامینها است - کبد دارای یک تمایل ذاتی شدید برای ذخیره کردن ویتامینها است و از مدتها پیش به عنوان یک منبع عالی بعضی از ویتامینها برای درمان بیماران شناخته شده است. ویتامینی که با بیشترین مقدار در کبد ذخیره می‌شود ویتامین A است اما مقادیر زیاد ویتامین D و ویتامین B_{۱۲} نیز به طور طبیعی در کبد ذخیره می‌شوند. مقدار کافی ویتامین A می‌تواند ذخیره شود تا از کمبود ویتامین A به مدت ۱۰ ماه جلوگیری کند، مقدار کافی ویتامین D می‌تواند ذخیره شود تا از کمبود آن به مدت ۳ تا ۴ ماه جلوگیری کند، و مقدار کافی ویتامین B_{۱۲} می‌تواند ذخیره شود تا به مدت لااقل یک سال و شاید چندین سال باقی بماند.

کبد آهن را به صورت فریتین ذخیره می‌کند - به غیر از آهن موجود در هموگلوبین خون، بیشترین قسمت آهن بدن معمولاً به شکل فریتین در کبد ذخیره می‌شود. سلولهای کبدی محتوی مقدار زیادی پروتئین موسوم به آپوفرتین هستند که قادر به ترکیب قابل برگشت با آهن است. بنابراین، هنگامی که آهن به مقادیر زیاد در مایعات بدن وجود دارد با آپوفرتین ترکیب شده و فریتین تشکیل می‌دهد و به این شکل در سلولهای کبدی ذخیره می‌گردد تا به وجود آن در جای دیگری احتیاج پیدا شود. هنگامی که آهن در مایعات در گردش بدن به سطح پایینی می‌رسد، فریتین آهن آزاد می‌کند. به این ترتیب، سیستم آپوفرتین - فریتین کبد به عنوان یک بافر آهن خون blood iron buffer و همچنین به عنوان یک وسیله ذخیره آهن عمل می‌کند. سایر اعمال کبد در مورد متابولیسم آهن و تشکیل گویچه‌های سرخ در فصل ۳۲ شرح داده شده‌اند.

کبد قسمت زیادی از مواد خونی مورد استفاده در انعقاد را تشکیل می‌دهد - مواد تشکیل شده در کبد که در روند انعقاد مورد استفاده قرار می‌گیرند شامل فبرینوژن، گلوبولین اکسراتور، فاکتور VII، و چندین فاکتور مهم دیگر هستند. ویتامین K برای روندهای متابولیک کبد جهت تشکیل چندین عدد از این مواد بویژه پروترومبین، و فاکتورهای VII، IX، X مورد نیاز است. در غیاب ویتامین K، غلظت تمام این مواد به طور بارزی کاهش می‌یابد، و این امر تقریباً از انعقادخون جلوگیری می‌کند.

کبد داروها، هورمونها، و سایر مواد را حذف یا دفع می‌کند - محیط شیمیایی فعال کبد از نظر توانایی آن برای از سمیت انداختن بسیاری از داروها شامل سولفونامیدها، پنی‌سیلین، آمپی‌سیلین و اریترومايسين یا دفع آنها به داخل صفرا معروفیت دارد.

به روش مشابهی، چندین هورمون ترشح شده از غدد درون‌ریز شامل تیروکسین و عملاً کلیه هورمونهای استروئیدی از قبیل استروژن، کورتیزول و آلدوسترون توسط کبد یا دچار تغییر شکل شیمیایی شده و یا دفع می‌گردند. آسیب کبد می‌تواند غالباً منجر به تجمع بیش از حد یک یا چند عدد از این هورمونها در مایعات بدن شده و لذا می‌تواند موجب فعالیت بیش از حد این سیستمهای هورمونی گردد.

سرانجام، یکی از راه‌های اصلی برای دفع کلسیم از بدن ترشح آن توسط کبد به داخل صفرا است که سپس وارد روده شده و در مدفوع دفع می‌گردد.

تعیین بیلیروبین در صفرا به عنوان یک وسیله تشخیصی بالینی

تشکیل صفرا توسط کبد و عمل املاح صفراوی در روندهای هضمی و جذبی لوله گوارش در فصلهای ۶۴ و ۶۵ شرح داده شده است. علاوه بر آن، مواد زیادی به داخل صفرا دفع شده و سپس از راه مدفوع خارج می شوند. یکی از این مواد پیگمان زرد مایل به سبز بیلیروبین است. بیلیروبین همان طور که در فصل ۳۲ خاطرنشان شد، یک فرآورده نهایی اصلی تجزیه هموگلوبین است. اما بیلیروبین همچنین یک وسیله فوق العاده با ارزش را از نظر تشخیص بیماریهای همولیتیک خون و انواع مختلف بیماریهای کبدی به دست می دهد. بنابراین با مراجعه به شکل ۲-۷۰ به شرح این مطلب می پردازیم.

به طور خلاصه، هنگامی که گویچه های سرخ دوران زندگی خود را که به طور متوسط ۱۲۰ روز است سپری می کنند و آن قدر شکننده می شوند که دیگر نمی توانند در سیستم گردش خون باقی بمانند غشای سلولی آنها پاره می شود و هموگلوبین آزاد شده توسط ماکروفاژهای بافتی (سیستم رتیکیلول آندوتلیال) در سراسر بدن فاگوسیت می گردد. در این سلولها، هموگلوبین نخست به گلوبین و هم heme تجزیه شده و حلقه هم باز می شود و (۱) آهن آزاد که توسط ترانسفرین در خون حمل می شود و (۲) یک زنجیر مستقیم از چهار هسته پیرولی که سوبسترای است که سرانجام بیلیروبین از آن ساخته می شود به دست می دهد. نخستین ماده ای که تشکیل می شود بیلی وردین است اما این ماده به سرعت احیاء شده و به بیلیروبین آزاد که بیلیروبین غیر مزدوج نیز نامیده می شود تبدیل می گردد که به تدریج از ماکروفاژها به داخل پلاسما آزاد می شود. بیلیروبین آزاد بلافاصله به طور قوی با آلبومین پلاسما ترکیب می شود و به این شکل در سراسر خون و مایعات میان بافتی انتقال می یابد.

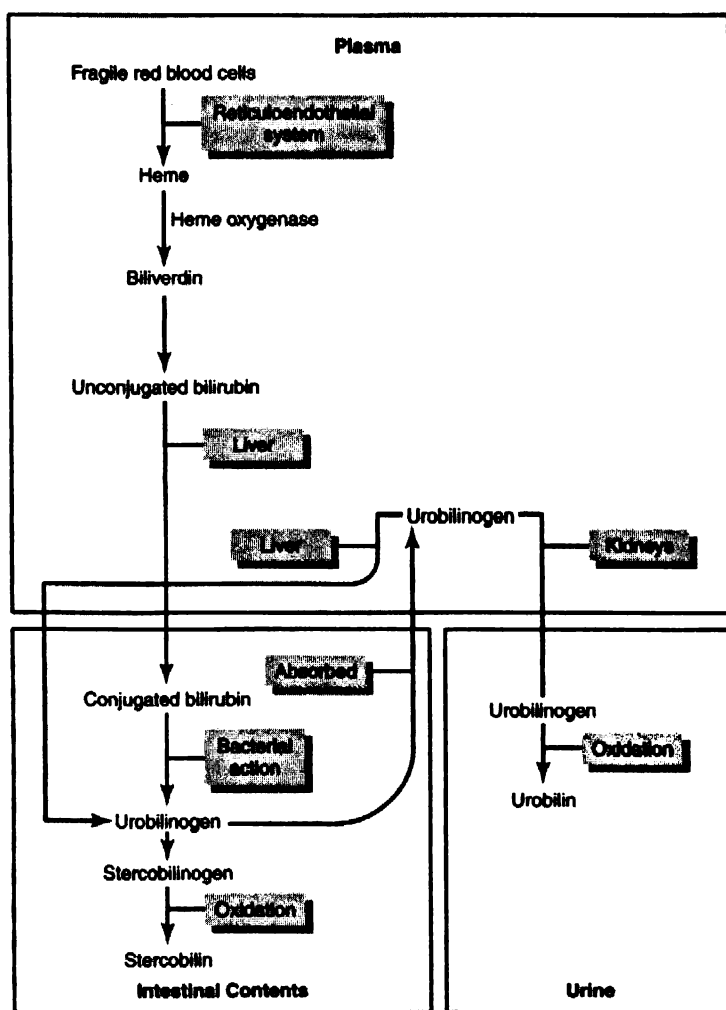
بیلیروبین غیر مزدوج در ظرف چند ساعت از طریق غشای سلولهای کبدی جذب می گردد و در هنگام عبور به داخل سلولهای کبدی از آلبومین پلاسما آزاد می شود و به زودی بعد از آن حدود ۸۰ درصد آن با اسیدگلوکورونیک مزدوج شده و بیلیروبین گلوکورونید تشکیل می دهد، حدود ده درصد دیگر با سولفات مزدوج شده و بیلیروبین سولفات تشکیل می دهد و ده درصد آخر با تعداد زیادی از مواد دیگر مزدوج می شود. بیلیروبین به این صورتها از هپاتوسیتها بوسیله یک روند انتقال فعال به داخل مجاری صفراوی و سپس به داخل روده ها دفع می گردد.

تشکیل و سرنوشت اوروبیلینوژن - پس از ورود به روده حدود نیمی از «بیلیروبین مزدوج» توسط عمل باکتریها به ماده اوروبیلینوژن تبدیل می شود که فوق العاده در آب محلول است. قسمتی از اوروبیلینوژن مجدداً از طریق مخاط روده به داخل خون بازجذب می شود. قسمت اعظم مقدار جذب شده مجدداً بوسیله کبد به داخل روده دفع می گردد اما حدود ۵ درصد آن توسط کلیه ها از راه ادرار دفع می شود. اوروبیلینوژن بعد از آن که در ادرار در معرض هوا قرار گرفت اکسیده شده و به اوروبیلین تبدیل می گردد یا این که در مدفوع تغییر شکل پیدا کرده و اکسیده می شود تا استروکوبیلین تشکیل دهد. این روابط متقابل بین بیلیروبین و سایر فرآورده های بیلیروبین در شکل ۲-۷۰ نشان داده شده اند.

یرقان Jaundice - زیادی بیلیروبین در مایع خارج سلولی

واژه یرقان به معنی زرد رنگ شدن بافتهای بدن شامل زرد شدن پوست و نیز بافتهای عمقی است. علت معمولی یرقان وجود مقدار زیاد بیلیروبین در مایعات خارج سلولی یا به شکل بیلیروبین آزاد و یا به شکل بیلیروبین مزدوج است. غلظت طبیعی بیلیروبین پلاسما که تقریباً به طور کامل بیلیروبین آزاد است، به طور متوسط ۰/۵ میلی گرم در دسی لیتر پلاسما است. در بعضی حالات غیرطبیعی این مقدار می تواند تا ۴۰ میلی گرم در دسی لیتر پلاسما افزایش یابد و قسمت زیادی از آن می تواند از نوع مزدوج باشد. هنگامی که غلظت از حدود سه برابر طبیعی یعنی از حدود ۱/۵ میلی گرم در دسی لیتر بالاتر می رود پوست معمولاً شروع به زرد شدن می کند.

علل شایع یرقان عبارتند از: (۱) افزایش انهدام گویچه های سرخ با آزاد شدن سریع بیلیروبین به داخل خون و (۲)



شکل ۲ - ۷۰ - تشکیل و دفع بیلیروبین.

انسداد مجاری صفراوی یا آسیب سلولهای کبدی به طوری که حتی مقدار معمولی بیلیروبین نتواند به داخل لوله گوارش دفع گردد. این دو نوع یرقان به ترتیب یرقان همولیتیک hemolytic و یرقان انسدادی obstructive نامیده می شوند. این دو نوع یرقان به روشهای زیر با یکدیگر تفاوت دارند:

یرقان همولیتیک بوسیله همولیز گویچه های سرخ خون ایجاد می شود - در یرقان همولیتیک عمل دفعی کبد مختل نمی شود بلکه گویچه های سرخ به سرعت همولیز می شوند و سلولهای کبدی صرفاً نمی توانند بیلیروبین را به همان سرعتی که تشکیل می شود دفع کنند. بنابراین، غلظت بیلیروبین آزاد پلاسما تا مقادیر بسیار زیادتر از طبیعی بالا می رود. به همین ترتیب، میزان تشکیل اوروبیلینوژن در روده نیز شدیداً افزایش می یابد و قسمت زیادی از آن جذب خون شده و بعداً

در ادرار دفع می‌گردد.

یرقان انسدادی بوسیله انسداد مجاری صفراوی یا بیماریهای کبدی ایجاد می‌شود - در یرقان انسدادی، چه ناشی از انسداد مجاری صفراوی (که بیشتر از همه هنگامی به وجود می‌آید که یک سنگ صفراوی یا سرطان مجرای صفراوی مشترک را مسدود می‌کند) و چه ناشی از آسیب سلولهای کبدی باشد (که در هپاتیت به وجود می‌آید)، میزان تشکیل بیلیروبین طبیعی است اما بیلیروبین تشکیل شده نمی‌تواند از خون به داخل روده دفع شود. بیلیروبین آزاد معمولاً کماکان وارد سلولهای کبدی شده و به روش عادی مزدوج می‌گردد. آن گاه این بیلیروبین مزدوج احتمالاً بر اثر پاره شدن مجاری متسع شده صفراوی، و تخلیه مستقیم صفرا به درون لنفی که کبد را ترک می‌کند به خون بازگردانده می‌شود. به این ترتیب، قسمت اعظم بیلیروبین در پلاسما به جای نوع آزاد، از نوع مزدوج می‌شود.

اختلافات تشخیصی بین یرقان همولیتیک و انسدادی - آزمایشهای آزمایشگاهی شیمیایی را می‌توان برای تشخیص افتراقی بین بیلیروبین آزاد و مزدوج در پلاسما به کار برد. در یرقان همولیتیک، تقریباً تمام بیلیروبین از نوع «آزاد» است. در یرقان انسدادی، بیلیروبین به طور عمده از نوع «مزدوج» است و آزمایشی موسوم به واکنش واندنبرگ را می‌توان برای تشخیص افتراقی بین این دو نوع بیلیروبین به کار برد.

هنگامی که انسداد کامل جریان صفرا وجود دارد هیچ‌گونه بیلیروبینی نمی‌تواند به روده برسد تا توسط باکتریها به اوروبیلینوژن تبدیل شود. بنابراین، اوروبیلینوژن مجدداً جذب خون نشده و هیچ مقداری از آن نمی‌تواند توسط کلیه‌ها به داخل ادرار دفع گردد. در نتیجه، در یرقان انسدادی کامل، آزمایشهای مربوط به وجود اوروبیلینوژن در ادرار کاملاً منفی هستند. همچنین، مدفوع به علت فقدان استوکوبیلین و سایر پیگمانهای صفراوی خاکستری رنگ می‌شود.

اختلاف مهم دیگر بین بیلیروبین آزاد و مزدوج آن است که کلیه‌ها می‌توانند مقادیر کمی بیلیروبین فوق‌العاده محلول مزدوج را دفع کنند اما قادر به دفع بیلیروبین آزاد چسبیده به آلبومین نیستند. بنابراین، در یرقان انسدادی شدید، مقدار قابل ملاحظه‌ای از بیلیروبین مزدوج در ادرار ظاهر می‌شود که می‌توان وجود آن را به سادگی با تکان دادن ادرار و مشاهده کف حاصله که به رنگ زرد تیره درمی‌آید نشان داد. به این ترتیب، با درک فیزیولوژی دفع بیلیروبین بوسیله کبد و با استفاده از چند آزمایش ساده غالباً تشخیص افتراقی میان انواع متعدد بیماریهای همولیتیک و بیماریهای کبدی و همچنین تعیین شدت بیماری امکانپذیر است.

فصل ۷۱

تبادل رژیم غذایی تنظیم تغذیه چاقی و بی غذایی ویتامینها و مواد معدنی

خوردن کربوهیدراتها، چربیها، و پروتئینها تأمین کننده انرژی است که می تواند برای انجام اعمال مختلف بدن به مصرف برسد یا برای استفاده آتی انبار گردد. پایدار ماندن وزن و ترکیب بدن در طی مراحل طولانی زمان نیاز به این دارد که ورود انرژی به بدن شخص با مصرف انرژی متعادل باشد. هنگامی که شخص تغذیه بیش از حد دارد و ورود انرژی به طور مداوم از مصرف انرژی تجاوز می کند، قسمت اعظم انرژی اضافی به صورت چربی انبار می شود و وزن بدن افزایش می یابد. برعکس، از دست رفتن توده بدن و بی غذایی هنگامی به وجود می آیند که ورود انرژی برای ارضای نیازهای متابولیک بدن کافی نباشد.

چون غذاهای مختلف محتوی نسبتهای متفاوتی از پروتئینها، کربوهیدراتها، چربیها، مواد معدنی و ویتامینها هستند لذا تعادلهای مناسب باید در میان این مواد غذایی حفظ شوند به طوری که بتوان مواد مورد نیاز را برای تمام قسمتهای سیستمهای متابولیک بدن تأمین کرد. این فصل مکانیسمهایی را که توسط آنها مقدار خوردن غذا بر طبق نیازهای متابولیک بدن تنظیم می شود شرح می دهد و بعضی از مشکلات حفظ تعادل میان مواد غذایی مختلف را مورد بحث قرار می دهد.

تبادل رژیم غذایی انرژی موجود در مواد غذایی

انرژی آزاد شده از هر گرم کربوهیدرات در جریان اکسیداسیون آن به کربن دی اکسید و آب $4/1$ کالری بزرگ (یک کالری بزرگ برابر با یک کیلوکالری است) و انرژی آزاد شده از هر گرم چربی $9/3$ کالری بزرگ است. انرژی آزاد شده از متابولیسم یک گرم پروتئین متوسط رژیم غذایی در جریان اکسیداسیون آن به کربن دی اکسید، آب و اوره $4/35$ کالری بزرگ است. این مواد همچنین از نظر نسبت درصد متوسط جذب از لوله گوارش نیز متفاوت هستند به این معنی که حدود ۹۸ درصد کربوهیدرات، ۹۵ درصد چربی، و ۹۲ درصد پروتئین از لوله گوارش جذب می شود. بنابراین، انرژی متوسط قابل دسترس از نظر فیزیولوژیک در هر گرم از سه ماده غذایی موجود در رژیم عبارت است از:

کالری بزرگ

کربوهیدرات	۴/۰
چربیها	۹/۰
پروتئینها	۴/۰

یک فرد آمریکایی متوسط حدود ۱۵ درصد انرژی خود را از پروتئینها، حدود ۴۰ درصد را از چربیها و حدود ۴۵ درصد را از کربوهیدراتها دریافت می‌کند. در بیشتر قسمتهای دیگر جهان مقدار انرژی به دست آمده از کربوهیدراتها بسیار زیادتر از انرژی به دست آمده از مجموع پروتئینها و چربیها است. در واقع گفته می‌شود که در بعضی نقاط جهان که گوشت کمیاب است انرژی دریافت شده از مجموع پروتئینها و چربیها بیشتر از ۱۵ تا ۲۰ درصد نیست.

جدول ۱-۷۱ ترکیب بعضی از غذاها را به دست می‌دهد و بویژه نسبت زیاد چربیها و پروتئینها را در فرآورده‌های گوشتی و نسبت زیاد کربوهیدراتها را در فرآورده‌های گیاهی و غلاتی نشان می‌دهد. چربی موجود در رژیم گمراه کننده است زیرا چربی معمولاً به صورت صددردصدها وجود دارد در حالی که پروتئینها و کربوهیدراتها به صورت مخلوط در محلولهای آبی وجود دارند و به طور طبیعی نمودار کمتر از ۲۵ درصد وزن غذا هستند. به این ترتیب، چربی یک قطعه کره که با یک ظرف سیب‌زمینی مخلوط می‌شود ممکن است به همان اندازه تمام سیب‌زمینی انرژی داشته باشد.

پروتئین مورد نیاز روزانه به طور متوسط ۳۰ تا ۵۰ گرم است - ۲۰ تا ۳۰ گرم از پروتئینهای بدن در هر روز تجزیه شده و برای تولید سایر مواد شیمیایی به مصرف می‌رسد. بنابراین، کلیه سلولها بایستی به تشکیل پروتئینهای جدید ادامه دهند که جای پروتئینهای تجزیه شده را بگیرند و برای انجام این منظور مقداری پروتئین در رژیم غذایی مورد نیاز است. یک انسان متوسط می‌تواند به شرطی که مقدار پروتئین خورده شده بیشتر از ۳۰ تا ۵۰ گرم در هر روز باشد ذخایر پروتئینی خود را در حد طبیعی حفظ کند.

بعضی از پروتئینها فاقد مقادیر کافی از تعدادی از اسیدهای آمینه ضروری هستند و لذا نمی‌توانند برای تشکیل پروتئینهای تجزیه شده به مصرف برسند. این قبیل پروتئینها موسوم به پروتئینهای ناقص هستند و در صورتی که به مقادیر زیاد در رژیم غذایی وجود داشته باشند نیاز روزانه به پروتئین بسیار زیادتر از حال عادی خواهد بود. به طور عموم، پروتئینهایی که از غذاهای حیوانی به دست می‌آیند تقریباً کاملتر از پروتئینهایی هستند که از منابع گیاهی و غلاتی به دست می‌آیند. به عنوان مثال، پروتئین ذرت تقریباً فاقد تریپتوفان است که یک اسید آمینه ضروری به شمار می‌رود. بنابراین، افرادی که در کشورهای کم درآمد غذای ذرت را به عنوان منبع اصلی پروتئین مصرف می‌کنند گاهی دچار سندروم کمبود پروتئین موسوم به کواشیورکور می‌شوند که علائم آن عبارت است از فقدان رشد، خواب‌آلودگی، تضعیف قوای روانی و خیز ناشی از غلظت پایین پروتئینهای پلاسما.

کربوهیدراتها و چربیها به عنوان حفظ کننده‌های پروتئین - هرگاه رژیم غذایی محتوی مقدار فراوانی از کربوهیدراتها و چربیها باشد تقریباً تمام انرژی مورد نیاز بدن از این دو ماده به دست می‌آید و انرژی بسیار اندکی از پروتئینها گرفته می‌شود.

بنابراین گفته می‌شود که کربوهیدراتها و چربیها هر دو حفظ کننده‌های پروتئین هستند. برعکس، در بی‌غذایی بعد از آن که کربوهیدراتها و چربیها تهی شدند ذخایر پروتئینی بدن به سرعت برای ایجاد انرژی به مصرف می‌رسند و گاهی سرعت مصرف آنها به جای مقدار طبیعی ۳۰ تا ۵۰ گرم در روز به صدها گرم در روز نزدیک می‌شود.

نسبت تنفسی عبارت است از نسبت کربن دی‌اکسید تولید شده به اکسیژن مصرف شده، و می‌توان آن را برای تخمین میزان مصرف چربی و کربوهیدرات به کار برد - هنگامی که کربوهیدراتها با اکسیژن متابولیزه

جدول ۱ - ۷۱ - محتوی پروتئین، چربی و کربوهیدرات مواد غذایی مختلف

نوع غذا	% پروتئین	% چربی	% کربوهیدرات	ارزش حرارتی کالری بزرگ برای صدگرم
سیب	۰/۳	۰/۴	۱۴/۹	۶۴
مارچوبه	۲/۲	۰/۲	۳/۹	۲۶
بیکن، چربی	۶/۲	۷۶/۰	۰/۷	۷۱۲
بیکن سرخ کرده	۲۵/۰	۵۵/۰	۱/۰	۵۹۹
گوشت گاو متوسط	۱۷/۵	۲۲/۰	۱/۰	۲۶۸
چغندر قند تازه	۱/۶	۰/۱	۹/۶	۴۶
نان سفید	۹/۰	۳/۶	۴۹/۸	۲۶۸
کره	۰/۶	۸۱/۰	۰/۴	۷۳۳
کلم	۱/۴	۰/۲	۵/۳	۲۹
هویج	۱/۲	۰/۳	۹/۳	۴۵
فندق	۱۹/۶	۴۷/۲	۲۶/۴	۶۰۹
پنیر چدار آمریکایی	۲۳/۹	۳۲/۳	۱/۷	۳۹۳
گوشت جوجه بی استخوان	۲۱/۶	۲/۷	۱/۰	۱۱۱
شکلات	۵/۵	۵۲/۹	۱۸/۰	۵۷۰
ذرت	۱۰/۰	۴/۳	۷۳/۴	۳۷۲
ماهی	۱۷/۲	۰/۳	۰/۵	۷۲
ران بره نیم چربی	۱۸/۰	۱۷/۵	۱/۰	۲۳۰
شیر کامل تازه	۳/۵	۳/۹	۴/۹	۶۹
ملاس متوسط	۰/۰	۰/۰	۶۰/۰	۲۴۰
غذای جو خشک نپخته	۱۴/۲	۷/۴	۶۸/۲	۳۹۶
پرتقال	۰/۹	۰/۲	۱۱/۲	۵۰
بادام زمینی	۲۶/۹	۴۴/۲	۲۳/۶	۶۰۰
نخود سبز تازه	۶/۷	۰/۴	۱۷/۷	۱۰۱
گوشت خوک متوسط	۱۵/۲	۳۱/۰	۱/۰	۳۴۰
سیب زمینی	۲/۰	۰/۱	۱۹/۱	۸۵
اسفناج	۲/۳	۰/۳	۳/۲	۲۵
توت فرنگی	۰/۸	۰/۶	۸/۱	۴۱
گوجه فرنگی	۱/۰	۰/۳	۴/۰	۲۳
کنسرو ماهی تون	۲۴/۲	۱۰/۸	۰/۵	۱۹۴
گردوی انگلیسی	۱۵/۰	۶۴/۴	۱۵/۶	۷۰۲

می‌شوند به ازای هر مولکول اکسیژن مصرف شده دقیقاً یک مولکول کربن دی‌اکسید تشکیل می‌شود. این نسبت کربن دی‌اکسید تولید شده به اکسیژن مصرف شده موسوم به نسبت تنفسی است و لذا نسبت تنفسی برای کربوهیدراتها برابر با ۱/۰ است.

هنگامی که چربی در سلولهای بدن متابولیزه می‌شود به طور متوسط فقط ۷۰ مولکول کربن دی‌اکسید به ازای هر ۱۰۰ مولکول اکسیژن مصرفی تولید می‌شود. بنابراین، نسبت تنفسی برای چربی به طور متوسط ۰/۷۰ است. به همین ترتیب، هنگامی که پروتئینها توسط سلولها اکسیده می‌شوند نسبت تنفسی به طور متوسط ۰/۸۰ است. دلیل این نسبتهای تنفسی پایینتر چربی و پروتئین نسبت به کربوهیدراتها این است که اکسیژن علاوه بر تشکیل کربن دی‌اکسید، به مقدار زیاد برای ترکیب شدن با مازاد یونهای هیدروژن موجود در این مواد مورد نیاز است به طوری که کربن دی‌اکسید کمتری در رابطه با اکسیژن مصرف شده تشکیل می‌گردد.

حال ببینیم چگونه می‌توان از این نسبت تنفسی برای تعیین میزان مصرف نسبی غذاهای مختلف توسط بدن استفاده کرد. اولاً از فصل ۳۹ به خاطر بیاورید که میزان دفع کربن دی‌اکسید توسط ریه‌ها تقسیم بر میزان جذب اکسیژن در همان زمان موسوم به نسبت تبادلات تنفسی است. نسبت تبادلات تنفسی در طی یک ساعت یا بیشتر دقیقاً با نسبت تنفسی متوسط واکنشهای متابولیک در سراسر بدن برابر است. اگر شخصی دارای نسبت تنفسی ۱/۰ باشد فقط کربوهیدراتها را متابولیزه می‌کند زیرا نسبت تنفسی هم برای متابولیسم چربی و هم برای متابولیسم پروتئین به طور قابل ملاحظه‌ای کمتر از ۱/۰ است. به همین ترتیب، هنگامی که نسبت تنفسی حدود ۰/۷ است بدن به طور تقریباً کامل در حال متابولیزه کردن چربی است و از کربوهیدراتها و پروتئینها استفاده نمی‌کند. سرانجام، اگر از مقدار کم طبیعی متابولیسم پروتئینها چشمپوشی کنیم نسبتهای تنفسی بین ۰/۷ و ۱/۰ نمودار نسبتهای تقریبی متابولیسم کربوهیدرات به متابولیسم چربی خواهند بود. اما به خاطر دقت بیشتر باید ابتدا میزان مصرف پروتئین را توسط اندازه‌گیری نیتروژن ادرار تعیین کرد و سپس با استفاده از فرمولهای ریاضی مناسب به طور تقریباً دقیق میزان مصرف سه نوع ماده غذایی مختلف را محاسبه کرد.

بعضی از نکات مهمی که از بررسی نسبت تنفسی به دست آمده‌اند عبارتند از:

- (۱) بلافاصله بعد از صرف یک وعده غذا، کربوهیدراتها تقریباً تنها ماده غذایی هستند که متابولیزه می‌شوند به طوری که نسبت تنفسی در این زمان به ۱/۰ نزدیک می‌شود.
- (۲) حدود ۸ تا ۱۰ ساعت بعد از صرف یک وعده غذا، بدن قسمت اعظم کربوهیدراتهای قابل دسترس خود را مصرف کرده و نسبت تنفسی به حدود ۰/۷ یا نسبت تنفسی برای متابولیسم چربی نزدیک می‌شود.
- (۳) در دیابت قندی درمان نشده کربوهیدرات کمی می‌تواند در کلیه شرایط توسط سلولهای بدن به مصرف برسد زیرا برای این کار انسولین مورد نیاز است. بنابراین، هنگامی که دیابت شدید است نسبت تنفسی در بیشتر اوقات نزدیک به نسبت تنفسی برای متابولیسم چربی یعنی ۰/۷۰ باقی می‌ماند.

روشهای تعیین مصرف متابولیک پروتئینها، کربوهیدراتها و چربیها

نیتروژن ادرار را می‌توان برای تعیین میزان متابولیسم پروتئینها به کار برد - پروتئین متوسط رژیم غذایی محتوی حدود ۱۶ درصد نیتروژن است. هنگامی که پروتئین در بدن متابولیزه می‌شود حدود ۹۰ درصد این نیتروژن به شکل اوره، اسیداوریک، کراتینین و سایر فراورده‌های نیتروژنی کم‌اهمیت‌تر از راه ادرار دفع می‌شود. ده درصد باقیمانده از راه مدفوع دفع می‌شود. بنابراین می‌توان میزان تجزیه پروتئین در بدن را با اندازه‌گیری مقدار نیتروژن دفع شده در ادرار، سپس اضافه کردن ۱۰ درصد دیگر به آن به خاطر نیتروژن دفع شده در مدفوع و سرانجام ضرب کردن مقدار کل حاصله در ۶/۲۵ (یعنی ۱۰۰/۱۶) به منظور تعیین مقدار کل متابولیسم پروتئین، برحسب گرم در روز تخمین زد. به این ترتیب، دفع ۸ گرم

نیترژن در هر روز به این معنی است که حدود ۵۵ گرم پروتئین تجزیه شده است. اگر مقدار روزانه پروتئین ورودی از مقدار تجزیه روزانه پروتئین کمتر باشد گفته می شود که شخص در حال تعادل نیترژنی منفی است که به این معنی است که ذخایر پروتئینی بدن آن شخص به طور روزانه در حال کاهش است.

تنظیم میزان ورود غذا و انبار کردن انرژی

پایداری توده کل و ترکیب بدن در مدت زمان طولانی نیاز به این دارد که ورود انرژی با مصرف انرژی مطابقت داشته باشد. همان طور که در فصل ۷۲ شرح داده خواهد شد، فقط حدود ۲۷ درصد انرژی خورده شده به طور طبیعی به سیستمهای عملی سلولها می رسد و قسمت اعظم این مقدار نیز سرانجام به گرما تبدیل می شود که در نتیجه متابولیسم پروتئینها، فعالیت عضلاتی، و فعالیتهای اندامها و بافتهای مختلف بدن تولید می شود. مازاد انرژی خورده شده به طور عمده به صورت چربی انبار می گردد در حالی که کمبود انرژی خورده شده موجب از بین رفتن توده کل بدن تا آن جا می شود که یا سرانجام مصرف انرژی با مقدار انرژی خورده شده برابر می گردد یا مرگ به وجود می آید.

اگرچه تغییرات قابل ملاحظه ای در مقدار ذخیره چربی (توده چربی) در افراد مختلف وجود دارد، حفظ یک تأمین انرژی کافی برای بقا ضروری است. بنابراین، بدن دارای سیستمهای کنترلی فیزیولوژیک پر قدرتی است که به حفظ خوردن انرژی کافی کمک می کنند. به عنوان مثال، کمبود ذخایر انرژی به سرعت مکانیسمهای متعددی را فعال می کنند که موجب گرسنگی و تمایل شخص برای جستجوی غذا می شوند. در ورزشکاران و کارگران، مصرف انرژی برای سطح بالای فعالیت عضلاتی می تواند به زیادی ۶۰۰۰ تا ۷۰۰۰ کالری در روز در مقایسه با فقط ۲۰۰۰ کالری در روز برای افراد کم تحرک باشد. به این ترتیب، مصرف زیاد انرژی همراه با کار جسمی معمولاً به همان میزان افزایش زیاد در خوردن کالری را تحریک می کند. مکانیسمهای فیزیولوژیک که به وجود تغییرات در تعادل انرژی پی می برند و روی جستجو برای غذا تأثیر دارند چیستند؟ حفظ تأمین انرژی کافی در بدن چنان حیاتی است که سیستمهای کنترلی متعدد کوتاه مدت و دراز مدت وجود دارند که نه فقط خوردن غذا بلکه همچنین مصرف انرژی و ذخایر انرژی را تنظیم می کنند. در چند قسمت بعد بعضی از این سیستمهای کنترلی و عمل آنها در حالات فیزیولوژیک و نیز در چاقی و بی غذایی شرح داده می شوند.

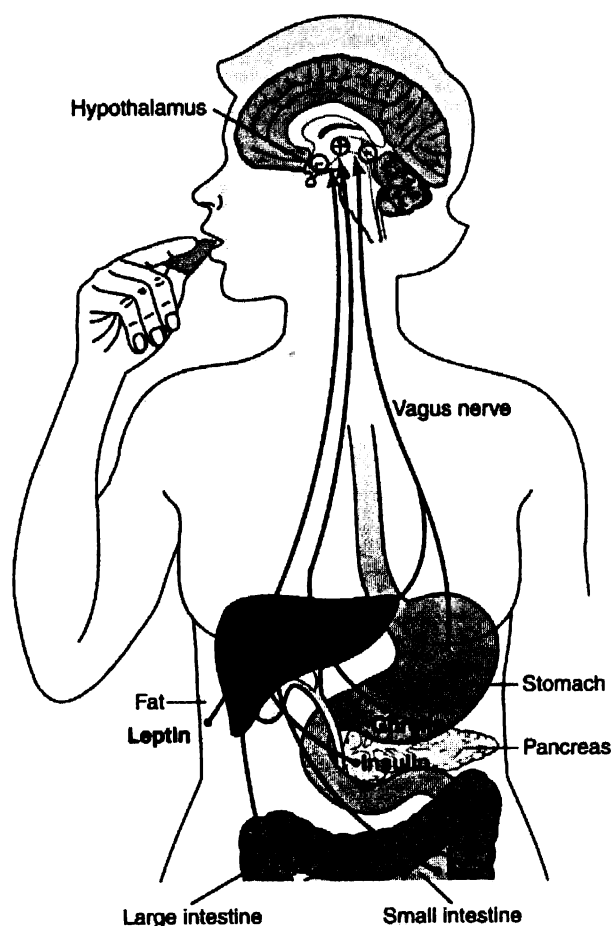
مراکز عصبی برای تنظیم ورود غذا

احساس گرسنگی با چندین احساس ابژکتیو از قبیل انقباضات ریتمیک معده و بی قراری همراه است که موجب می شوند شخص به جستجوی یک منبع غذایی کافی بپردازد. اشتهاى شخصى تمایل برای یک نوع غذای ویژه بوده و برای کمک به انتخاب کیفیت غذایی که باید خورده شود کمک می کند. اگر جستجوی غذا موفقیت آمیز باشد، احساس سیری به وجود می آید. هر یک از این احساسها تحت تأثیر عوامل محیطی و فرهنگی و نیز کنترلهای فیزیولوژیک قرار دارند که روی مراکز اختصاصی مغز بویژه هیپوتالاموس اثر می کنند.

تالاموس محتوی مراکز گرسنگی و سیری است - چندین مرکز نورونی هیپوتالاموس در کنترل میزان خوردن غذا شرکت می کنند. هسته های جانبی هیپوتالاموس به عنوان یک مرکز تغذیه عمل می کنند و تحریک این ناحیه موجب می شود که حیوان با ولع زیاد غذا بخورد (پر خوری یا هیپرفازی). برعکس، انهدام هیپوتالاموس جانبی موجب فقدان میل به غذا و لاغری پیش رونده می شود که حالتی است که با کاهش بارز وزن، ضعف عضلاتی و کاهش متابولیسم مشخص می گردد. مرکز تغذیه هیپوتالاموس جانبی از طریق تحریک کردن تمایلات حرکتی حیوان برای جستجو کردن غذا عمل می کند.

هسته های شکمی - میانی هیپوتالاموس به عنوان مرکز سیری عمل می کنند. معتقدند که این مرکز یک احساس رضایت از تغذیه ایجاد می کند که مرکز تغذیه را مهار می کند. تحریک الکتریکی این ناحیه می تواند موجب سیری کامل گردد

شکل ۱ - ۷۱ - مکانیسمهای فیدبکی برای کنترل خوردن غذا. گیرنده‌های کششی در معده مسیرهای مرکز حسی در عصب واگ را فعال و خوردن غذا را مهار می‌کنند. پپتید YY، کولیسیتوکینین (CCK) و انسولین هورمونهای گوارشی هستند که بر اثر خوردن غذا آزاد می‌شوند و تغذیه بیشتر را سرکوب می‌کنند. گرلین توسط معده بویژه در جریان روزه‌داری آزاد می‌شود و اشتها را تحریک می‌کند. لپتین هورمونی است که توسط سلولهای چربی به تدریج که اندازه‌شان بزرگ می‌شود به مقادیر متزاید تولید می‌شود و خوردن غذا را مهار می‌کند.



و حتی در حضور غذای بسیار اشتهاآور حیوان از خوردن غذا امتناع می‌کند (آفاژی). برعکس، انهدام هسته‌های شکمی - میانی موجب غذا خوردن با ولع و مداوم می‌گردد تا این که حیوان فوق‌العاده فربه، گاهی تا چهار برابر یک حیوان طبیعی می‌شود.

هسته‌های پاراوانتریکولر، پشتی - میانی، و قوسی شکل هیپوتالاموس نیز نقش عمده‌ای در خوردن غذا بازی می‌کنند. به عنوان مثال، ضایعات هسته‌های پاراوانتریکولر غالباً موجب غذا خوردن بیش از حد می‌شود در حالی که ضایعات هسته‌های پشتی - میانی معمولاً رفتار غذا خوردن را تضعیف می‌کند. همان طور که بعداً شرح داده خواهد شد، هسته‌های قوسی شکل محل‌هایی در هیپوتالاموس هستند که در آنجا هورمونهای متعدد آزاد شده از لوله گوارش و بافت چربی متقارب می‌شوند تا خوردن غذا و نیز مصرف انرژی را تنظیم کنند.

ارتباطهای متقابل شیمیایی زیادی در میان نورونها در هیپوتالاموس وجود دارد و روی هم این مراکز هیپوتالاموس با یکدیگر روندهایی را که رفتار تغذیه‌ای و درک سیری را کنترل می‌کنند همگام می‌سازند. این هسته‌های هیپوتالاموس

جدول ۲ - ۷۱ - نوروترانسمیترها و هورمون‌هایی که روی مراکز تغذیه و سیری در هیپوتالاموس تأثیر دارند.

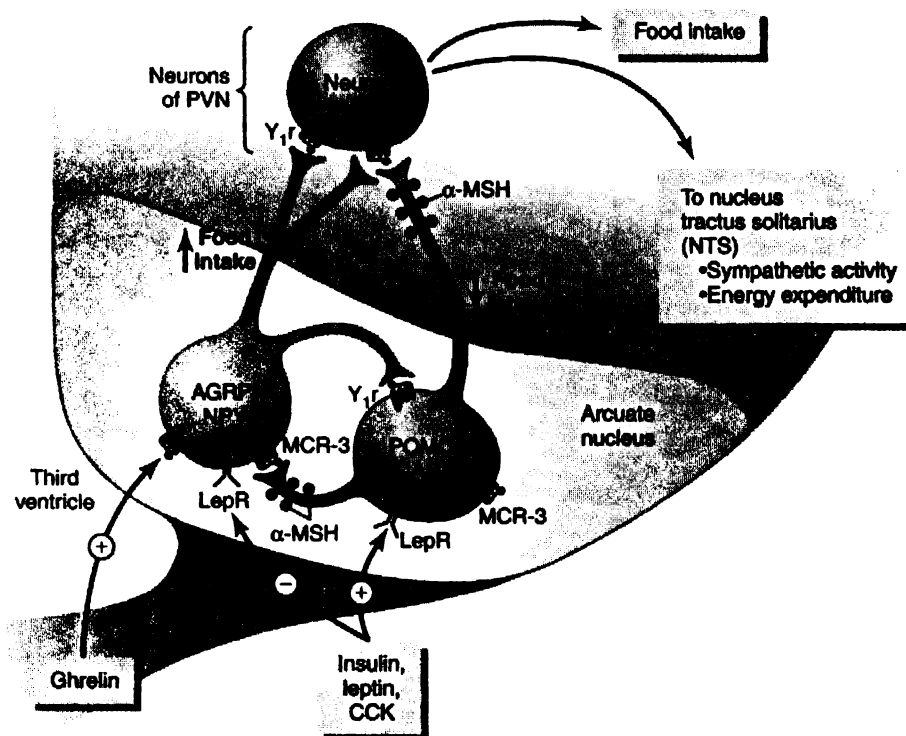
تغذیه را کاهش می‌دهند (ضد اشتها)	تغذیه را افزایش می‌دهند (اشتهاآور)
هورمون محرک ملانوسیتی - آلفا	نوروپپتید Y
لپتین	پروتئین وابسته به آگوتی
سروتونین	هورمون تغلیظ کننده ملانین
نوراپینفرین	اورکسین A و B
هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین	گالانین
انسولین	اندورفین‌ها
کولسیستوکینین	اسیدهای آمینه (گلوتامات و گاما - آمینو بوتیریک اسید)
پپتید شبه گلوکاگون	کورتیزول
ترانسکریپت تنظیم شونده توسط	گرلین
کوکائین و آمفتامین	
پپتید YY	

همچنین روی ترشحات چندین هورمون که در تنظیم تعادل انرژی و متابولیسم شامل هورمون‌های تیروئید و فوق کلیوی و نیز جزایر سلولی لوزالمعده اهمیت دارند تأثیر می‌کنند.

هیپوتالاموس همچنین سیگنال‌های عصبی از لوله گوارش دریافت می‌کند که اطلاعات حسی درباره پرشدن معده را به دست می‌دهند. سیگنال‌های شیمیایی از مواد غذایی در خون (گلوکز، اسیدهای آمینه، و اسیدهای چربی) که مشخص کننده سیری هستند، و سیگنال‌هایی از هورمون‌های گوارشی، سیگنال‌هایی که از بافت چربی آزاد می‌شوند، و سیگنال‌هایی از قشر مغز (منظره، بو و مزه) که روی رفتار تغذیه‌ای تأثیر دارند دریافت می‌کند بعضی از این ورودی‌ها به هیپوتالاموس در شکل ۱-۷۱ نشان داده شده‌اند.

مراکز تغذیه و سیری هیپوتالاموس تراکم زیادی از رسیپورها برای نوروترانسمیترها و هورمون‌هایی دارند که روی رفتار تغذیه‌ای تأثیر می‌کنند. معدودی از مواد متعددی که نشان داده شده که در بررسی‌های تجربی اشتها و رفتار تغذیه‌ای را تغییر می‌دهند در جدول ۲-۷۱ ذکر شده‌اند و به طور کلی به دو دسته (۱) مواد اشتهاآور orexigenic که خوردن را تحریک می‌کنند یا (۲) مواد ضد اشتها anorexigenic که خوردن را مهار می‌کنند تقسیم می‌شوند.

نورونها و نوروترانسمیترها در هیپوتالاموس که غذا خوردن را تحریک یا مهار می‌کنند - دو نوع مجزا از نورونها در هسته‌های قوسی شکل هیپوتالاموس وجود دارند که بویژه به عنوان کنترل کننده‌های هم اشتها و هم مصرف انرژی اهمیت دارند (شکل ۲-۷۱): (۱) نورون‌های پروآپو - ملانوکورتین (POMC) که هورمون محرک ملانوسیتی آلفا را همراه با ماده ترانسکریپت وابسته به کوکائین و آمفتامین (CART) را تولید می‌کنند و (۲) نورون‌هایی که مواد اشتهاآور نوروپپتید Y (NPY) و پروتئین وابسته به آگوتی (AGRP) را تولید می‌کنند. فعال شدن نورون‌های POMC خوردن غذا را کاهش و مصرف انرژی را افزایش می‌دهد در حالی که فعال شدن نورون‌های AGRP - NPY خوردن غذا را افزایش و مصرف انرژی را کاهش می‌دهد. همان طور که بعداً شرح داده خواهد شد، به نظر می‌رسد که این نورونها هدف اصلی برای اعمال



شکل ۲-۷۱ - کنترل تعادل انرژی توسط دو نوع نورون در هسته‌های قوسی شکل: (۱) نورونهای پرواوپوملاووکورتین (POMC) که هورمون محرک ملانوسیتی آلفا (α -MSH) و ماده ترانسکرپت تنظیم شونده توسط کوکائین و آمفتامین (CART) را آزاد کرده و خوردن غذا را کاهش و مصرف انرژی را افزایش می‌دهند و (۲) نورونهای که پروتئین وابسته به آگوتی (AGRP) و نوروپپتید Y (NPY) را تولید می‌کنند و خوردن غذا را افزایش و مصرف انرژی را کاهش می‌دهند. هورمون محرک ملانوسیتی آلفا که توسط نورونهای POMC آزاد می‌شود رسته‌های ملانوکورتین نوع ۳ و نوع ۴ (MCR-3, MCR-4) را در هسته‌های پاراوانتریکولر (PVN) تحریک می‌کند که آن‌گاه مسیرهای نورونی را فعال می‌سازد که به هسته دسته منزوی (NTS) می‌روند و فعالیت سمپاتیک و مصرف انرژی را افزایش می‌دهند. پروتئین وابسته به آگوتی به عنوان یک آنتاگونیست MCR-4 عمل می‌کند. انسولین، لپتین، و کولسیستوکینین (CCK) هورمون‌هایی هستند که نورونهای AGRP-NPY را مهار و نورونهای مجاور POMC-CART را تحریک می‌کنند و بدین وسیله خوردن غذا را کاهش می‌دهند. گرلین که هورمون مترشح از معده است نورونهای AGRP-NPY را فعال می‌سازد و خوردن غذا را تحریک می‌کند. LepR نمودار رسته‌پتین و Y1R نمودار رسته‌پتین نوروپپتید Y1 است.

چندین هورمون تنظیم کننده اشتها شامل لپتین، انسولین، کولیسستوکینین و گرلین ghrelin باشند. در واقع، نورونهای هسته‌های قوسی شکل به نظر می‌رسند که محل تقارب بسیاری از سیگنالهای عصبی و محیطی باشند که ذخایر انرژی را تنظیم می‌کنند.

نورونهای POMC هورمون محرک ملانوسیتی آلفا را آزاد می‌کنند که روی رسته‌های ملانوکورتین که بویژه در نورونهای هسته‌های پاراوانتریکولر یافت می‌شوند عمل می‌کنند. اگرچه لااقل پنج نوع رسته‌های ملانوکورتین (MCR) وجود دارند نوع ۳ و نوع ۴ در تنظیم خوردن غذا و تعادل انرژی اهمیت ویژه دارند. فعال شدن این رسته‌ها خوردن غذا را کاهش می‌دهد در حالی که مصرف انرژی را زیاد می‌کند. برعکس، مهار رسته‌های ملانوکورتین نوع ۳ و نوع ۴ شدیداً خوردن غذا را افزایش و مصرف انرژی را کاهش می‌دهد. اثر فعال شدن رسته‌های ملانوکورتین در افزایش دادن مصرف انرژی به نظر می‌رسد که لااقل تا قسمتی با میانجی‌گری فعال شدن مسیرهای نورونی انجام می‌شود که از هسته‌های پاراوانتریکولر به هسته‌ی دسته‌ی منزوی می‌روند و فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک را تحریک می‌کنند.

سیستم ملانوکورتین هیپوتالاموسی یک نقش پر قدرت در تنظیم ذخایر انرژی بدن بازی می‌کند و معیوب بودن مسیر ملانوکورتین با چاقی فوق‌العاده شدیداً همراه است. در واقع، موتاسیونهای رسته‌های ملانوکورتین نوع ۴ شایعترین علت شناخته شده‌ی تک ژنی چاقی در انسان بوده و بعضی از بررسیها پیشنهاد می‌کنند که موتاسیونهای این رسته‌ها مسئول ۵ تا ۶ درصد چاقی شدید زودرس در کودکان است. برعکس، فعال شدن بیش از حد سیستم ملانوکورتین اشتها را کاهش می‌دهد. بعضی بررسیها پیشنهاد می‌کنند که این فعال شدن ممکن است نقشی در ایجاد بی‌اشتهایی همراه با عفونتهای شدید. غدد سرطانی یا اورمی بازی کند.

پروتئین وابسته به آگوتی که از نورونهای اشتهاآور هیپوتالاموس آزاد می‌شود آنتاگونیست ضمیمی رسته‌های ملانوکورتین نوع ۳ و نوع ۴ بوده و احتمالاً تغذیه را با مهار اثرات هورمون محرک ملانوسیتی آلفا در تحریک رسته‌های ملانوکورتین افزایش می‌دهد (شکل ۲-۷۲). اگرچه نقش پروتئین وابسته به آگوتی در کنترل فیزیولوژیک ضمیمی خوردن روشن نیست، تشکیل بیش از حد آن در موشها و انسانها ناشی از موتاسیونهای ژنی با غذا خوردن بیش از حد و چاقی همراه است. نوروپپتید Y نیز از نورونهای اشتهاآور هسته‌های قوسی شکل آزاد می‌شود. هنگامی که ذخایر انرژی بدن کم می‌شوند نورونهای اشتهاآور فعال شده و نوروپپتید Y را آزاد می‌کنند که اشتها را تحریک می‌کند. هورمون - α -MSH تحریک نورونهای پرواپوپمیلانوکورتین کاهش می‌یابد و بدین وسیله فعالیت مسیر ملانوکورتین را کاهش می‌دهد و اشتها را بیشتر تحریک می‌کند.

مراکز عصبی که روی روند مکانیکی تغذیه تأثیر دارند - جنبه‌ی دیگر تغذیه عمل مکانیکی خوردن و بلع است. اگر مغز در زیر هیپوتالاموس اما در بالای مزانسفال قطع شود حیوان کماکان می‌تواند صفت مکانیکی پایه‌ی روند تغذیه را انجام دهد. حیوان می‌تواند بزاق ترشح کند، لبهایش را بلیسد، غذا را بجود و بلع کند. بنابراین، عمل مکانیکی و فیزیکی تغذیه توسط مراکز در تنه مغزی کنترل می‌شوند. لذا عمل سایر مراکز در تغذیه، کنترل کردن مقدار خوردن غذا و تحریک کردن این مراکز اعمال مکانیکی تغذیه و فعال کردن آنها است.

مراکز بالاتر از هیپوتالاموس نیز نقشهای مهمی در کنترل تغذیه و بویژه در کنترل اشتها بازی می‌کنند. این مراکز شامل آمیگدال و قشر جلوی پیشانی هستند که همگی آنها ارتباط نزدیکی با هیپوتالاموس دارند. از بحث حس بویایی در فصل ۵۳ به یاد بیاورید که قسمتهایی از آمیگدال یکی از بخشهای اصلی سیستم عصبی بویایی هستند. ضایعات انهدامی در آمیگدال نشان داده‌اند که برخی از نواحی آن تغذیه را افزایش می‌دهند در حالی که نواحی دیگر، تغذیه را مهار می‌کنند. علاوه بر آن، تحریک برخی از نواحی آمیگدال موجب بروز اعمال مکانیکی تغذیه می‌شود. یک اثر مهم انهدام آمیگدال در هر دو طرف مغز بروز یک «کوری روانی» در انتخاب مواد غذایی است. به عبارت دیگر، حیوان (و شاید انسان همچنین) به طور کامل یا

لااقل نسبی کنترل اشتها که نوع و کیفیت غذایی که می‌خورد را تعیین می‌کند از دست می‌دهد.

عواملی که مقدار خوردن غذا را تنظیم می‌کنند

تنظیم مقدار خوردن غذا را می‌توان به تنظیم کوتاه مدت که به طور عمده با جلوگیری از خوردن بیش از حد در زمان صرف هر وعده غذا سروکار دارد، و تنظیم درازمدت که به طور عمده با حفظ مقادیر طبیعی ذخایر انرژی در بدن سروکار دارد تقسیم کرد.

تنظیم کوتاه مدت خوردن غذا

هنگامی که شخصی بر اثر گرسنگی وادار به خوردن حریصانه و سریع می‌شود پس از این که مقدار کافی غذا خورد چه عاملی او را از خوردن باز می‌دارد؟ زمان کافی برای ایجاد تغییر در ذخایر انرژی بدن وجود نداشته است و ساعتها وقت لازم است قبل از این که مقدار کافی عوامل تغذیه‌ای به داخل خون جذب شوند تا موجب مهار مورد نیاز برای جلوگیری از خوردن شوند. اما موضوع مهم آن است که شخص بیش از حد غذا نخورد و نیز این که مقدار غذایی که می‌خورد تقریباً با نیازهای تغذیه‌ای او برابر باشد. در زیر چندین نوع از سیگنالهای فیدبکی سریع که برای این منظور اهمیت دارند آورده شده‌اند. **پرشدن لوله گوارش غذا خوردن را مهار می‌کند** - هنگامی که لوله گوارش و بویژه معده و دوازدهم متسع می‌شوند سیگنالهای کششی مهاری به طور عمده از طریق اعصاب واگ انتقال یافته و موجب تضعیف مرکز تغذیه می‌گردند و از این راه میل به غذا را کاهش می‌دهند (شکل ۱-۷۱).

عوامل هورمونی دستگاه گوارش غذا خوردن را سرکوب می‌کنند - کولسیستوکینین که به طور عمده در پاسخ به چربی و پروتئینهای وارد شده به دوازدهم آزاد می‌گردد وارد خون شده و به عنوان یک هورمون مؤثر بر چندین عمل دستگاه گوارش از قبیل انقباض کیسه صفرا، تخلیه معده، حرکات روده و ترشح اسید معده عمل می‌کند که در فصلهای ۶۲، ۶۳ و ۶۴ شرح داده شده‌اند. اما باید دانست که کولسیستوکینین همچنین رسپتورهای موجود روی اعصاب حسی موضعی دوازدهم را تحریک می‌کند و پیامهایی از طریق اعصاب واگ به مغز می‌فرستد که به سیری و قطع خوردن غذا کمک می‌کنند. اثر کولسیستوکینین کوتاه‌مدت بوده و تزریق مزمن آن به خودی خود اثر عمده‌ای روی وزن بدن ندارد. بنابراین کولسیستوکینین به طور عمده برای جلوگیری از خوردن بیش از حد در جریان وعده‌های غذایی عمل می‌کند و نقش عمده‌ای در فرکانس وعده‌های غذایی یا مقدار کل انرژی خورده شده ممکن است نداشته باشد.

پپتید YY از سراسر لوله گوارش اما بویژه از ایلئون و کولون ترشح می‌شود. خوردن غذا آزاد شدن این پپتید را تحریک می‌کند و غلظت خونی آن در ظرف یک تا دو ساعت بعد از خوردن یک وعده غذا به حداکثر می‌رسد. این مقدار حداکثر پپتید YY تحت تأثیر تعداد کالری خورده شده و ترکیب غذا دارد و مقادیر بالاتر این پپتید بعد از خوردن غذاهای محتوی چربی زیاد مشاهده می‌شود. اگرچه تزریق پپتید YY به موشها نشان داده که خوردن غذا را برای ۱۲ ساعت یا بیشتر کاهش می‌دهد، اهمیت این هورمون گوارشی در تنظیم اشتها در انسانها هنوز روشن نیست.

به دلایلی که به طور کامل درک نشده‌اند، وجود غذا در روده‌ها آنها را تحریک و وادار به ترشح پپتید شبه گلوکاگون می‌کند که به نوبه خود تولید و ترشح انسولین وابسته به گلوکز را از لوزالمعده افزایش می‌دهد. پپتید شبه گلوکاگون و انسولین هر دو تمایل دارند که اشتها را سرکوب کنند. به این ترتیب، خوردن یک وعده غذا آزاد شدن چندین هورمون لوله گوارش را تحریک می‌کند که می‌توانند موجب سیری شده و خوردن مقدار بیشتر غذا را کاهش دهند (شکل ۱-۷۱).

گرلین که یک هورمون لوله گوارش است غذا خوردن را افزایش می‌دهد - گرلین ghrelin یک هورمون آزاد شده به طور عمده توسط سلولهای اکسینتیک معده اما تا حدود بسیار کمتری توسط روده است. غلظتهای خونی گرلین در

جریان روزه‌داری بالا می‌روند و درست قبل از غذا خوردن به حداکثر می‌رسند و بعد از خوردن یک وعده غذا به سرعت سقوط می‌کنند که پیشنهاد کننده یک نقش احتمالی در تحریک غذا خوردن است. همچنین، دادن گرلین خوردن غذا را در حیوانات آزمایشگاهی افزایش می‌دهد که تأیید بیشتری برای این امکان است که گرلین ممکن است یک هورمون اشتهاآور باشد. اما باید دانست که نقش فیزیولوژیک آن در انسانها هنوز یقین نیست.

سنجش مقدار غذا بوسیله گیرنده‌های دهانی - هنگامی که یک حیوان مبتلا به فیستول مری با مقدار زیادی غذا تغذیه می‌شود با وجودی که این غذا بلافاصله مجدداً به خارج می‌ریزد درجه گرسنگی او بعد از عبور مقدار قابل قبولی غذا از دهانش کاهش می‌یابد. این اثر کماکان با وجود این حقیقت که لوله گوارش به هیچ‌وجه پر نمی‌شود به وجود می‌آید. بنابراین چنین تصور می‌شود که عوامل مختلف دهانی مربوط به تغذیه از قبیل جویدن، ترشح بزاق، بلع و چشیدن، مقدار غذا را هنگام عبور از دهان تعیین می‌کنند و بعد از آن که مقدار معینی غذا از دهان عبور کرد مرکز تغذیه هیپوتالاموس مهار می‌شود. اما مهار ناشی از این مکانیسم سنجش مقدار غذا به طور قابل ملاحظه‌ای هم شدت کمتر و هم مدت کوتاهتری از مهار ناشی از پر شدن دستگاه گوارش دارد و معمولاً فقط ۲۰ تا ۴۰ دقیقه طول می‌کشد.

تنظیم میان مدت و درازمدت خوردن غذا

حیوانی که برای مدت طولانی بی‌غذایی کشیده باشد و سپس مقدار نامحدودی غذا در اختیار او گذاشته شود از حیوانی که رژیم عادی داشته است غذای بسیار بیشتری می‌خورد. برعکس، هرگاه به حیوانی که برای چندین هفته به زور به او غذا خورانده شده است اجازه داده شود که بر طبق میل خود غذا بخورد غذای کمی می‌خورد. به این ترتیب، مکانیسم کنترل تغذیه بدن با حالت تغذیه بدن رابطه دارد.

اثر غلظت‌های خونی گلوکز، اسیدهای آمینه و لیپیدها روی گرسنگی و تغذیه - مدتهاست معلوم شده که کاهش غلظت گلوکز خون موجب گرسنگی می‌شود که منجر به عرضه تئوری گلوکوستاتیک برای گرسنگی و تنظیم تغذیه شده است. مطالعات مشابهی همین اثر را برای غلظت اسیدهای آمینه خون و غلظت خونی فرآورده‌های تجزیه لیپیدها از قبیل اسیدهای ستونی و بعضی از اسیدهای چربی در خون را نشان داده‌اند که منجر به عرضه تئوریهای تنظیم آمینوستاتیکی و لیپوستاتیکی شده‌اند. به این معنی که هنگامی که در دسترس بودن هر یک از این سه نوع عمده غذا کاهش می‌یابد تمایل به غذا خوردن افزایش می‌یابد که سرانجام غلظت‌های متابولیتی خون را مجدداً به حد طبیعی باز می‌گرداند.

بررسیهای نوروفیزیولوژیک عمل در بعضی نواحی ویژه مغز نیز تئوریهای گلوستاتیک، آمینوستاتیک و لیپوستاتیک را با مشاهدات زیر تأیید کرده‌اند: (۱) افزایش غلظت گلوکز خون فرکانس صدور پتانسیل عمل از نورونهای گلوکورسپتور در مرکز سیری در هسته شکمی - میانی و پاراوانتریکولر هیپوتالاموس را افزایش می‌دهد. (۲) همین افزایش در غلظت گلوکزخون به طور همزمان فرکانس صدور پتانسیل‌های عمل از نورونهای حساس به گلوکز در مرکز گرسنگی هیپوتالاموس جانبی را کاهش می‌دهد. علاوه بر آن، بعضی از اسیدهای آمینه و مواد چربی نیز روی فرکانس صدور پتانسیل عمل همین نورونها یا سایر نورونهای با ارتباط نزدیک تأثیر می‌گذارند.

دمای بدن و مقدار خوردن غذا - هنگامی که حیوان در معرض سرما قرار می‌گیرد تمایل دارد که بیشتر از حد غذا بخورد و هنگامی که در معرض گرما قرار می‌گیرد تمایل دارد که کمتر از حد عادی غذا بخورد. این امر ناشی از واکنش متقابل بین سیستم تنظیم دما (فصل ۷۳) و سیستم تنظیم کننده مقدار ورود غذا در داخل هیپوتالاموس است. این موضوع از این نظر اهمیت دارد که افزایش ورود غذا در حیوانی که در معرض سرما قرار گرفته، (۱) میزان متابولیسم آن را افزایش می‌دهد و (۲) چربی بیشتری را برای عایق کردن بدن تأمین می‌کند. این دو اثر تمایل دارند که اختلالات ناشی از سرما را تصحیح کنند.

سیگنال‌های فیدبکی از بافت چربی مقدار خوردن غذا را تنظیم می‌کنند - قسمت اعظم انرژی انبار شده در

بدن از چربی تشکیل شده که مقدار آن به طور قابل ملاحظه‌ای در افراد مختلف متفاوت است. چه عاملی این ذخیره چربی را تنظیم می‌کند و چرا تا این حد اختلاف در میان افراد مختلف وجود دارد؟

بررسیها در انسان و حیوانات آزمایشگاهی نشان می‌دهند که هیپوتالاموس انبار شدن انرژی را از طریق عمل یک هورمون پپتیدی به نام لپتین کشف می‌کند که از سلولهای بافت چربی (آدیپوسیتها) آزاد می‌شود. هنگامی که بافت چربی افزایش می‌یابد (که علامت دهنده ذخیره انرژی بیش از حد است) آدیپوسیتها مقادیر افزایش یافته‌ای لپتین تولید می‌کنند که به داخل خون آزاد می‌شود. سپس لپتین از طریق گردش خون به مغز می‌رسد و در آن جا از سد بین خون و مغز به روش دیفوزیون تسهیل شده عبور می‌کند و رسیپتورهای لپتینی را در نقاط متعدد در هیپوتالاموس بویژه در نورونهای پرواوپوملاکورتینی POMC در هسته‌های قوسی و پاراواتریکولر اشغال می‌کند.

تحریک رسیپتورهای لپتینی در این هسته‌های هیپوتالاموسی موجب بروز اعمال متعددی می‌شود که انبار کردن چربی را کاهش می‌دهند شامل (۱) کاهش تولید محرکهای اشتها از قبیل نوروپپتید Y و پروتئین وابسته به آگوتی AGRP در هیپوتالاموس، (۲) فعال شدن نورونهای POMC که موجب آزاد شدن هورمون محرک ملانوسیتی آلفا و فعال شدن رسیپتورهای ملانوکورتینی می‌شود، (۳) افزایش تولید موادی در هیپوتالاموس از قبیل هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین که مقدار خوردن غذا را کاهش می‌دهند، (۴) افزایش فعالیت عصبی سمپاتیک (از طریق فیبرهای عصبی که از هیپوتالاموس به مراکز وازوموتور می‌روند) که میزان متابولیسم و مصرف انرژی را افزایش می‌دهد، و (۵) کاهش ترشح انسولین توسط سلولهای بتای لوزالمعده که انبار کردن انرژی را کاهش می‌دهد. به این ترتیب، لپتین یک وسیله مهم است که توسط آن بافت چربی به مغز علامت می‌دهد که مقدار کافی انرژی انبار شده و خوردن غذا دیگر لازم نیست.

در موشها و انسانهای دچار موتاسیونهایی که سلولهای چربی آنها را در تولید لپتین ناتوان می‌سازند و موجب تولید رسیپتورهای معیوب لپتینی می‌شوند یا موتاسیونهایی که رسیپتورهای معیوب لپتینی در هیپوتالاموس تولید می‌کنند پرخوری بارز و چاقی کشنده به وجود می‌آید. اما به نظر نمی‌رسد که کمبود تولید لپتین در بیشتر انسانهای چاق وجود داشته باشد زیرا غلظت لپتین پلاسما به طور متناسب با افزایش چربی بدن افزایش می‌یابد. بنابراین، عده‌ای از فیزیولوژیستها معتقدند که چاقی ممکن است با مقاومت نسبت به لپتین همراه باشد به این معنی که رسیپتورهای لپتینی یا مسیرهای سیگنالی بعد از رسیپتور که به طور طبیعی توسط لپتین فعال می‌شوند ممکن است در افراد چاق که با وجود غلظتهای بسیار بالای لپتین به خوردن ادامه می‌دهند معیوب باشند.

توجه دیگر برای ناتوانی لپتین در جلوگیری از افزایش چربی در افراد چاق آن است که سیستمهای اضافی متعددی وجود دارند که رفتار تغذیه‌ای را کنترل می‌کنند و نیز عوامل اجتماعی - فرهنگی وجود دارند که می‌توانند موجب ادامه خوردن غذای بیش از حد حتی در حضور غلظتهای بالای لپتین گردند.

خلاصه تنظیم درازمدت - با وجودی که اطلاعات ما در مورد عوامل فیدبکی مختلف در تنظیم درازمدت تغذیه دقیق نیست می‌توانیم تعریف عمومی زیر را به دست دهیم: هنگامی که ذخایر انرژی بدن از حد طبیعی کمتر می‌شوند مراکز تغذیه هیپوتالاموس و سایر نواحی مغز فوق‌العاده فعال شده و شخص علائم افزایش گرسنگی و نیز جستجوی غذا را نشان می‌دهد. برعکس، هنگامی که ذخایر انرژی (به طور عمده در ذخایر چربی) فراوان باشند شخص احساس گرسنگی خود را از دست می‌دهد و حالت سیری پیدا می‌کند.

اهمیت دارا بودن سیستمهای تنظیمی درازمدت و کوتاه مدت برای تغذیه

سیستم تنظیم کننده درازمدت که شامل تمام مکانیسمهای فیدبکی انرژی تغذیه‌ای می‌شود به انسان کمک می‌کند تا ذخایر مواد غذایی در بافتهایش را در حد ثابتی حفظ کند و از کاهش یا افزایش بیش از حد این ذخایر جلوگیری می‌کند.

محرکهای تنظیم کننده کوتاه مدت دو هدف دیگر دارند. اولاً، انسان یا حیوان را وادار می کنند تا در هر وعده غذا مقادیر کمتری غذا بخورد و به این ترتیب به غذا اجازه دهد تا با سرعت یکنواخت تری از لوله گوارش عبور کند به طوری که مکانیسمهای هضمی و جذبی لوله گوارش بتوانند با سرعتهای متعادلی عمل کنند نه این که به طور دوره ای کار بیش از حدی به آنها تحمیل شود. ثانیاً، این محرکهای کوتاه مدت مانع از این می شوند که انسان در هر وعده غذا آن قدر زیاد غذا بخورد که پس از آن که تمامی غذا جذب شد از ظرفیت سیستمهای انبار کننده متابولیکی بسیار بیشتر باشد.

چاقی OBESITY

چاقی را می توان به صورت یک بیش از حد بودن چربی بدن تعریف کرد. یک نشانه برای محتوی چربی بدن عبارت است از اندیس توده بدن Body mass index که به صورت زیر محاسبه می شود:

$$\text{وزن به کیلوگرم} \\ \text{مجدور قد به متر} = \text{اندیس توده بدن}$$

از نظر بالینی، اندیس توده بدن بین ۲۵ و ۲۹/۹ کیلوگرم بر متر مربع اضافه وزن نامیده می شود و اندیس توده بدن بالاتر از ۳۰ چاقی نامیده می شود. این اندیس یک تخمین مستقیم از مقدار چربی نیست و این حقیقت را در نظر نمی گیرد که بعضی از افراد به علت یک توده عضلانی زیاد دارای اندیس توده بدن بالایی هستند. یک راه بهتر برای تعریف چاقی آن است که عملاً نسبت درصد چربی بدن اندازه گیری شود. چاقی معمولاً به صورت چربی بدن به میزان ۲۵ درصد یا بیشتر در مردان و ۳۵ درصد یا بیشتر در زنان تعریف می شود. اگرچه نسبت درصد چربی بدن را می توان به روشهای مختلف از قبیل تعیین ضخامت چین پوست، امپدانس بیوالکتریکی یا وزن کردن بدن در زیر آب تخمین زد، این روشها به ندرت در کلینیک مورد استفاده قرار می گیرند بلکه اندیس توده بدن به طور شایع برای ارزیابی چاقی به کار می رود.

شیوع چاقی در کودکان و افراد بالغ در ایالات متحده آمریکا و بسیاری از کشورهای صنعتی به سرعت در حال افزایش است و به میزان بیش از ۳۰ درصد در دهه اخیر بالا رفته است. تقریباً ۶۵ درصد افراد بالغ در آمریکا اضافه وزن دارند و نزدیک به ۳۳ درصد افراد بالغ چاق هستند.

چاقی از بیشتر بودن ورود انرژی از مصرف انرژی ناشی می شود - هنگامی که مقادیر بیشتری انرژی (به شکل مواد غذایی) از آن چه می تواند به مصرف برسد وارد بدن می گردد وزن بدن افزایش می یابد. بنابراین، چاقی در نتیجه زیاده تر بودن میزان ورود انرژی از مصرف انرژی به وجود می آید. به ازای هر ۹/۳ کالری بزرگ مازاد انرژی که وارد بدن می شود یک گرم چربی ذخیره می گردد.

چربی به طور عمده در آدیپوسیت های بافت زیر جلدی و حفره داخل صفاقی انبار می شود اگرچه کبد و سایر بافتهای بدن غالباً مقادیر قابل ملاحظه ای از لیپیدها را در افراد چاق تجمع می دهند. روندهای متابولیک دخیل در ذخیره کردن چربی در فصل ۶۸ شرح داده شده اند.

قبلاً معتقد بودند که تعداد آدیپوسیتها فقط می تواند به طور قابل ملاحظه ای در جریان دوران شیرخوارگی و کودکی افزایش یابد و خوردن بیش از حد انرژی در کودکان منجر به چاقی هیپرلاستیک همراه با افزایش تعداد آدیپوسیتها و فقط افزایشهای مختصر در اندازه آدیپوسیتها می شود. برعکس، تصور می شد که چاقی ایجاد شده در افراد بالغ فقط اندازه آدیپوسیتها را افزایش می دهد و منجر به چاقی هیپرتروفیک می گردد. اما بررسیهای اخیر نشان داده اند که آدیپوسیتهای جدید می توانند در هر دوره ای از زندگی از پیش - آدیپوسیتهای شبه فیبروبلاستی تشکیل شوند و نیز این که تولید چاقی در افراد بالغ با افزایش تعداد علاوه بر اندازه آدیپوسیتها همراه است. یک شخص فوق العاده چاق ممکن است تا چهار برابر آدیپوسیت

بیشتر و هر کدام محتوی دو برابر لیپید بیشتر نسبت به یک شخص لاغر داشته باشد.
همین که شخص چاق شد و به یک وزن پایدار رسید، میزان ورود انرژی یک بار دیگر با برون ده انرژی برابر می شود.
برای این که شخص وزن کم کند خوردن انرژی باید کمتر از مصرف انرژی باشد.

کاهش فعالیت بدنی و تنظیم غیرطبیعی غذا خوردن به عنوان علل چاقی

علل چاقی پیچیده هستند. اگرچه ژنها نقش مهمی در تعیین میزان خوردن غذا و متابولیسم انرژی بازی می کنند، روش زندگی و عوامل محیطی ممکن است نقش برتر را در بسیاری از افراد چاق داشته باشند. افزایش سریع در شیوع چاقی در طی ۲۰ تا ۳۰ سال گذشته بر اهمیت نقش روش زندگی و عوامل محیطی تأکید دارد زیرا تغییرات ژنتیکی نمی توانسته اند به این سرعت ایجاد شوند.

زندگی کم تحرک یک علت عمده چاقی است - فعالیت بدنی و تمرینات ورزشی منظم توده عضلانی را افزایش و توده چربی بدن را کاهش می دهد، در حالی که فعالیت بدنی ناکافی به طور مشخص با کاهش توده عضلانی و افزایش چربی همراه است. به عنوان مثال، بررسیها نشان داده اند که یک ارتباط نزدیک بین رفتارهای بی تحرک از قبیل تماشای طولانی تلویزیون و چاقی وجود دارد.

حدود ۲۵ تا ۳۰ درصد انرژی مصرف شده در هر روز در یک شخص متوسط به مصرف فعالیت عضلانی می رسد و در یک کارگر تا ۶۰ تا ۷۰ درصد از این راه به مصرف می رسد. در افراد چاق، افزایش فعالیت بدنی معمولاً مصرف انرژی را بیش از مقدار ورود غذا افزایش می دهد و منجر به کاهش وزن قابل ملاحظه ای خواهد شد. حتی یک مرحله واحد از فعالیت شدید می تواند مصرف انرژی پایه را برای چندین ساعت بعد از آن که فعالیت متوقف شد افزایش دهد. چون روی هم رفته فعالیت عضلانی مهمترین روشی است که توسط آن انرژی در بدن به مصرف می رسد افزایش فعالیت عضلانی غالباً روش مؤثری برای کاهش دادن ذخایر چربی به شمار می رود.

رفتار غیرطبیعی غذا خوردن یک علت مهم چاقی است - اگرچه مکانیسمهای پرقدرت فیزیولوژیک خوردن غذا را تنظیم می کنند عوامل محیطی و روانی مهمی نیز وجود دارند که می توانند موجب رفتار غیرطبیعی غذا خوردن، ورود بیش از حد انرژی، و چاقی شوند.

عوامل محیطی، اجتماعی، و روانی به غذا خوردن غیرطبیعی کمک می کنند - همان طور که قبلاً شرح داده شده اهمیت عوامل محیطی از افزایش سریع در شیوع چاقی در بیشتر کشورهای صنعتی آشکار است که با فراوانی غذاهای پرانرژی (بویژه غذاهای چرب) و روش زندگی بی تحرک همزمان شده است.

عوامل روانی ممکن است در بعضی افراد به چاقی کمک کند. به عنوان مثال، افراد غالباً در ضمن یا متعاقب وضعیتهای استرسزا از قبیل مرگ یکی از والدین، یک بیماری شدید، یا حتی افسردگی روانی مقدار زیادی اضافه وزن پیدا می کنند. به نظر می رسد که خوردن می تواند وسیله ای برای رهایی از فشار روحی باشد.

تغذیه بیش از حد در دوران کودکی به عنوان یک عامل احتمالی چاقی - یک عامل که می تواند در ایجاد چاقی سهم داشته باشد، این عقیده رایج است که عادات سالم غذا خوردن ایجاب می کند که سه وعده غذا در روز خورده شود و هر وعده غذا باید شکم پرکن باشد. بسیاری از کودکان توسط والدین بیش از حد مشتاق به زور به سوی این عادت سوق داده می شوند و کودکان به انجام آن در سراسر زندگی ادامه می دهند.

سرعت تشکیل سلولهای چربی جدید بویژه در چند سال اول زندگی زیاد است و هر چه میزان ذخیره کردن چربی بیشتر باشد تعداد سلولها بیشتر می شود. در کودکان چاق تعداد سلولهای چربی غالباً سه برابر تعداد آنها در کودکان طبیعی است. بنابراین پیشنهاد شده که تغذیه بیش از حد کودکان بویژه در دوران شیرخوارگی و تا حدود کمتری در سالهای آخر

کودکی می تواند منجر به یک عمر چاقی گردد.

ناهنجاریهای نوروزنیک به عنوان یک علت چاقی - ما قبلاً خاطر نشان کردیم که ضایعات هسته‌های شکمی میانی هیپوتالاموس موجب می شود که حیوان بیش از حد غذا بخورد و چاق شود. افراد مبتلا به تومورهای هیپوفیز که به سوی هیپوتالاموس پیشرفت می کنند غالباً دچار چاقی پیشرونده می شوند. و این موضوع نشان می دهد که چاقی در انسان نیز می تواند در نتیجه آسیب هیپوتالاموس به وجود آید.

اگرچه در افراد چاق آسیب هیپوتالاموس تقریباً هیچگاه یافت نمی شود، این امکان وجود دارد که سازمان عملی مراکز تغذیه هیپوتالاموس یا سایر مراکز تغذیه نوروزنیک در افراد چاق با افراد غیرچاق تفاوت داشته باشد. همچنین، ممکن است ناهنجاریهای نوروترانسمیترها یا مکانیسمهای رسپتوری در مسیرهای عصبی هیپوتالاموس که غذا خوردن را کنترل می کنند وجود داشته باشد. در تأیید این تئوری، فرد چاقی که خود را با روشهای رژیمی شدید تا وزن طبیعی لاغر کرده است معمولاً دچار گرسنگی شدید می شود که به طور آشکاری زیاده تر از یک شخص طبیعی است. این موضوع نشان می دهد که درجه تنظیم سیستم کنترل تغذیه یک فرد چاق در مقایسه با یک فرد غیرچاق در سطح بسیار بالاتری از نظر ذخیره مواد غذایی قرار دارد.

بررسیها در حیوانات آزمایشگاهی نیز نشان می دهند که هنگامی که مقدار غذا در حیوانات چاق محدود می شود تغییرات نوروترانسمیتری بارزی در هیپوتالاموس به وجود می آیند که شدیداً گرسنگی را افزایش داده و با کاهش وزن مخالفت می کنند. بعضی از این تغییرات عبارتند از افزایش تشکیل نوروترانسمیترهای اشتهاآور از قبیل نوروپپتید Y و کاهش تشکیل مواد ضد اشتها از قبیل لپتین و هورمون محرک ملانوسیتی آلفا.

عوامل ژنتیک به عنوان یک علت چاقی - چاقی به طور قطع در خانواده ها به ارث می رسد. با این وجود، تعیین نقش دقیق ژنتیک در ایجاد چاقی مشکل بوده است زیرا افراد یک خانواده معمولاً از نظر بسیاری از عادات غذا خوردن و طرحهای فعالیت عضلانی با یکدیگر شریک هستند. اما شواهد کنونی پیشنهاد می کنند که ۲۰ تا ۲۵ درصد موارد چاقی ممکن است ناشی از عوامل ژنتیک باشد.

ژنها می توانند با ایجاد ناهنجاریهای زیر به تولید چاقی کمک کنند: (۱) ناهنجاری یک یا چند مسیر که مراکز تغذیه را تنظیم می کنند، و (۲) ناهنجاری مصرف انرژی و ذخیره چربی. سه تا از علل تک ژنی چاقی عبارتند از (۱) موتاسیونهای رسپتور ملانوکورتین شماره ۴ که شایعترین نوع تک ژنی چاقی است که تاکنون کشف شده، (۲) کمبود مادرزادی لپتین ناشی از موتاسیونهای ژن لپتین که بسیار نادر هستند، و (۳) موتاسیونهای رسپتور لپتین که آنها نیز بسیار نادر هستند. کلیه این انواع تک ژنی چاقی مسؤول فقط نسبت درصد بسیار کوچکی از چاقی هستند. احتمال دارد که تغییرات ژنی زیادی با عوامل محیطی واکنش کرده و روی مقدار و توزیع چربی بدن تأثیر می گذارند.

درمان چاقی

درمان چاقی بستگی به کمتر کردن میزان خوردن انرژی از میزان مصرف انرژی و ایجاد یک تعادل منفی انرژی مداوم دارد تا این که کاهش وزن مطلوب به دست آید. به عبارت دیگر، این به معنی یا کاهش دادن ورود انرژی یا افزایش دادن مصرف انرژی است. برنامه های کنونی انستیتیوی ملی بهداشت آمریکا (NIH) یک کاهش در ورود کالری به میزان ۵۰۰ کیلوکالری در روز در مورد افرادی که اضافه وزن دارند یا افراد نسبتاً چاق (اندیس توده بدن بیشتر از ۲۵ اما کمتر از ۳۵ کیلوگرم بر مترمربع) برای به دست آوردن یک کاهش وزن حدود نیم کیلوگرم در هر هفته توصیه می کنند. یک کمبود انرژی شدیدتر به میزان ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ کیلوکالری در روز برای افراد با اندیس توده بدن بیشتر از ۳۵ کیلوگرم بر مترمربع توصیه می شود. این قبیل کمبود انرژی در صورتی که بتواند انجام شود و ادامه داده شود موجب یک کاهش وزن حدود نیم تا یک

کیلوگرم در هفته یا یک کاهش وزن حدود ۱۰ درصد پس از ۶ ماه می‌شود. برای بیشتر افراد که کوشش می‌کنند وزن کم کنند، افزایش فعالیت بدنی نیز یک بخش مهم کم کردن موفقیت‌آمیز درازمدت وزن به شمار می‌رود.

برای کاهش دادن ورود انرژی، بیشتر رژیمهای لاغری چنان طرح می‌شوند که محتوی مقدار زیادی مواد بی‌مصرف اما پر حجم باشند که به طور عموم از مواد سلولزی فاقد ارزش غذایی تشکیل شده‌اند. این مواد بی‌مصرف و پر حجم، معده را متسع کرده و بدینوسیله تا حدودی گرسنگی را برطرف می‌سازند. استعمال چنین روشی در بیشتر حیوانات آزمایشگاهی فقط سبب می‌شود که حیوان مقدار غذای خود را باز هم بیشتر افزایش دهد اما انسان غالباً می‌تواند خود را فریب دهد زیرا عادت گاهی به همان میزان گرسنگی مقدار مصرف غذا را کنترل می‌کند. همان طور که در زیر در مورد بی‌غذایی نیز خاطرنشان شده، در دوران رژیم گرفتن جلوگیری از بروز کمبود ویتامینها اهمیت دارد.

داروهای مختلفی برای کاهش دادن گرسنگی در درمان چاقی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. پر مصرف‌ترین این داروها آمفتامین‌ها (یا مشتقات آمفتامین) هستند که مستقیماً مراکز تغذیه در مغز را مهار می‌کنند. یک دارو برای درمان چاقی سیبوترامین یعنی یک سمپاتومیمتیک است که خوردن غذا را کاهش داده و مصرف انرژی را افزایش می‌دهد. خطر مصرف این داروها این است که در همان زمان تحریک‌پذیری سیستم عصبی را افزایش می‌دهند و فشارخون را بالا می‌برند. همچنین شخص به زودی به دارو عادت می‌کند به طوری که کاهش وزن معمولاً بیشتر از ۵ تا ۱۰ درصد نیست.

گروه دیگری از داروها با تغییر دادن متابولیسم چربی عمل می‌کنند. به عنوان مثال، اورلیستات که یک مهار کننده لیپاز است جذب روده‌ای چربی را کاهش می‌دهد. این امر موجب می‌شود که بخشی از چربی که خورده می‌شود در مدفوع دفع گردد و بنابراین جذب انرژی را کاهش می‌دهد. اما دفع چربی در مدفوع ممکن است موجب اثرات جانبی گوارشی ناخوشایند و نیز دفع ویتامینهای محلول در چربی از راه مدفوع شود.

کاهش وزن را می‌توان در بسیاری از افراد چاق با افزایش فعالیت عضلانی ایجاد کرد. هرچه شخص فعالیت بیشتری انجام دهد، مصرف روزانه انرژی بیشتر خواهد بود و چاقی سریعتر از بین خواهد رفت. بنابراین، فعالیت عضلانی اجباری غالباً یک قسمت ضروری درمان چاقی را تشکیل می‌دهد. راهنماهای کنونی بالینی برای درمان چاقی توصیه می‌کنند که قدم اول تغییر روش زندگی شامل افزایش فعالیت بدنی توأم با کاهش خوردن کالری باشد. برای افراد بسیار چاق با اندیس توده بدنی بزرگتر از ۴۰، یا برای بیماران دارای اندیس توده بدنی بزرگتر از ۳۵ که مبتلا به حالاتی از قبیل هیپرتانسیون یا دیابت نوع II هستند که بیمار را نسبت به سایر بیماریهای وخیم مستعد می‌سازند روشهای جراحی مختلفی را می‌توان برای کاهش دادن توده چربی بدن یا کاهش دادن مقدار غذایی که می‌تواند در هر وعده خورده شود مورد استفاده قرار داد.

دوتا از شایعترین اعمال جراحی مورد استفاده در آمریکا برای درمان چاقی شدید عبارتند از عمل جراحی کنار گذاشتن معده gastric bypass و عمل جراحی قرار دادن نواری دور معده gastric banding. عمل کنار گذاشتن معده شامل ساختن یک کیسه کوچک در قسمت ابتدایی معده است که سپس توسط قطعه‌ای از روده باریک با طول متغیر به ژژونوم متصل می‌شود. این کیسه از بخش باقیمانده معده توسط بخیه‌زدن جدا می‌گردد. عمل جراحی قرار دادن نواری دور معده شامل قرار دادن یک نوار قابل تنظیم به دور معده در نزدیکی انتهای فوقانی آن است. این عمل نیز یک کیسه معدی کوچک ایجاد می‌کند که مقدار غذایی را که می‌تواند در هر وعده خورده شود محدود می‌کند. اگرچه این اعمال جراحی به طور عموم کاهش وزن قابل ملاحظه‌ای در افراد چاق ایجاد می‌کنند اما اعمال جراحی بزرگ بوده و اثرات درازمدت آنها در سلامت و مرگ و میر کلی بیماران هنوز معلوم نیست.

لاغری، بی‌اشتهایی، و کاشکسی

لاغری برعکس چاقی بوده و توسط کاهش فوق‌العاده شدید وزن مشخص می‌شود. لاغری می‌تواند توسط در

دسترس بودن ناکافی غذا یا کاهش شدید میل به غذا شامل اختلالات روانی، ناهنجاریهای هیپوتالاموس، و عوامل آزاد شده از بافتهای محیطی ایجاد شود. در بسیاری از موارد بویژه در موارد بیماریهای شدید از قبیل سرطان، کاهش میل به غذا ممکن است با افزایش مصرف انرژی همراه باشد و موجب از دست رفتن شدید وزن شود.

بی‌اشتهایی یا آنورکسی *anorexia* را می‌توان به صورت کاهش خوردن غذا به طور عمده ناشی از کاهش اشتها دانست برخلاف معنی لغوی آن که "نخوردن" است، این تعریف بر اهمیت نقش مکانیسمهای عصبی مرکزی در فیزیوپاتولوژی آنورکسی در بیماریهایی از قبیل سرطان تأکید می‌کند که در آن سایر مشکلات عمومی از قبیل درد و تهوع نیز ممکن است موجب شود که شخص غذای کمتری مصرف کند. بی‌اشتهایی عصبی *anorexia nervosa* یک حالت روانی غیرطبیعی است که در آن شخص تمامی میل به غذا را از دست می‌دهد و حتی بر اثر غذا دچار تهوع می‌شود و در نتیجه، لاغری شدید به وجود می‌آید.

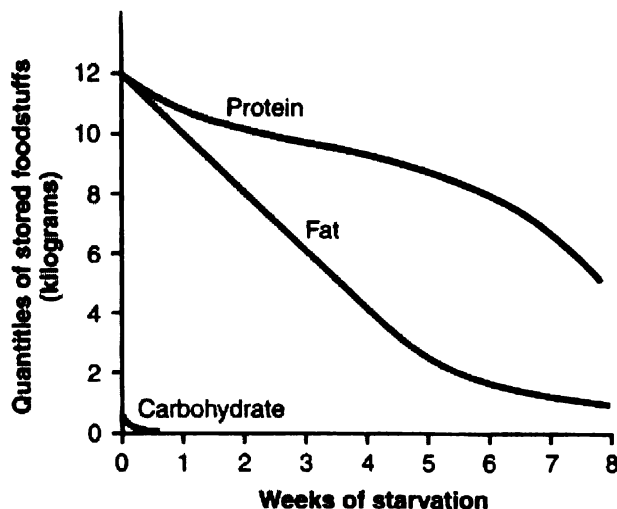
کاشکسی *cachexia* یک اختلال متابولیک افزایش مصرف انرژی است که منجر به کاهش وزنی می‌شود که بیشتر از کاهش وزنی است که توسط کاهش خوردن غذا به تنهایی به وجود می‌آید. آنورکسی و کاشکسی غالباً به طور توأم با یکدیگر در بسیاری از انواع سرطان، در سندروم "لاغر کننده" که در بیماران مبتلا به سندروم کمبود ایمنی اکتسابی (AIDS) و اختلالات التهابی مزمن مشاهده می‌شود به وجود می‌آیند. تقریباً تمام انواع سرطان موجب هم آنورکسی و هم کاشکسی می‌شوند و بیش از نیمی از بیماران سرطانی دچار سندروم آنورکسی - کاشکسی در جریان سیر بیماری خود می‌گردند.

معتقدند که عوامل عصبی مرکزی و محیطی در ایجاد آنورکسی و کاشکسی ناشی از سرطان سهم دارند. چندین سایتوکاین التهابی شامل فاکتور نکروز تومور آلفا، اینترلوکین - ۶، اینترلوکین - ۱، و یک فاکتور القاء کننده پروتئولیز، نشان داده شده که موجب آنورکسی و کاشکسی می‌شوند. قسمت اعظم این سایتوکاینهای التهابی به نظر می‌رسد که با فعال کردن سیستم ملانوکورتین در هیپوتالاموس موجب آنورکسی می‌شوند. مکانیسمهای دقیقی که توسط آنها سایتوکاینها یا فرآورده‌های توموری با مسیرهای ملانوکورتینی واکنش می‌کنند تا خوردن غذا را کاهش دهند هنوز روشن نیست اما مسدود کردن رسپتورهای ملانوکورتینی هیپوتالاموسی به نظر می‌رسد که تقریباً به طور کامل از اثرات آنورکسی و کاشکسی در حیوانات آزمایشگاهی جلوگیری می‌کند اما پژوهشهای اضافی مورد نیاز است تا مکانیسمهای فیزیوپاتولوژیک آنورکسی و کاشکسی در بیماران سرطانی بهتر درک شوند و عوامل درمانی برای بهتر کردن حالت تغذیه‌ای و مدت زنده ماندن این بیماران تهیه گردند.

بی‌غذایی STARVATION

تهی شدن ذخایر غذایی در بافتهای بدن در جریان بی‌غذایی - با وجودی که بافتهای بدن برای تأمین انرژی از کربوهیدراتها به طور ارجح نسبت به چربیها و پروتئینها استفاده می‌کنند، مقدار کربوهیدرات که به طور طبیعی در سراسر بدن (به طور عمده گلیکوژن در کبد و عضلات) ذخیره می‌شود فقط چند صد گرم است و این مقدار می‌تواند انرژی مورد نیاز برای اعمال بدن را برای شاید نصف روز تأمین کند. بنابراین، به استثنای چند ساعت اول بی‌غذایی، اثرات عمده‌ای که در بی‌غذایی به وجود می‌آیند عبارتند از: کاهش پیشرونده پروتئینها و چربیهای بافتی. چون چربی منبع اصلی انرژی را تشکیل می‌دهد (در شخص طبیعی انرژی به صورت چربی تا صد برابر انرژی به صورت کربوهیدرات ذخیره می‌شود) لذا همان طور که در شکل ۳-۷۱ نشان داده شده، سرعت تهی شدن چربی بدون کاهش ادامه می‌یابد تا این که قسمت اعظم ذخایر چربی بدن از بین برود.

پروتئین در طی سه مرحله تهی می‌شود: نخست کاهش سریع، سپس کاهش بسیار آهسته، و سرانجام کاهش سریع اندکی قبل از مرگ. مرحله کاهش سریع ابتدایی ناشی از استفاده از پروتئین قابل فراخوانی آسان برای متابولیسم مستقیم یا



شکل ۳ - ۷۱ - اثر بی‌غذایی روی ذخایر مواد غذایی بدن.

برای تبدیل به گلوکز و سپس متابولیسم گلوکز به طور عمده توسط مغز است. بعد از آن که ذخایر پروتئینی قابل فراخوانی آسان در جریان مرحله بی‌غذایی از بین رفتند، پروتئین باقیمانده به آسانی از بافتها خارج نمی‌شود. در این مرحله، میزان گلوکونئوز به یک سوم تا یک پنجم میزان قبلی کاهش می‌یابد و سرعت تهی شدن ذخایر پروتئینی شدیداً کم می‌شود. کاهش موجود بودن گلوکز موجب بروز یک سری اعمال می‌شود که منجر به مصرف بیش از حد چربی و تبدیل بعضی از فرآورده‌های چربی به اجسام ستونی شده و حالت کتوزیس را تولید می‌کند که در فصل ۶۸ شرح داده شده است. اجسام ستونی می‌توانند مانند گلوکز از سد بین خون و مغز عبور کرده و می‌توانند بوسیله سلولهای مغزی برای تأمین انرژی به مصرف برسند. بنابراین، در این مرحله حدود دو سوم انرژی مغز از این اجسام ستونی و بویژه بتا هیدروکسی بوتیرات مشتق می‌شود. به این ترتیب این توالی انرژی مغز از این اجسام ستونی و بویژه بتا هیدروکسی بوتیرات مشتق می‌شود. این توالی واکنشها منجر به لافل حفظ نسبی ذخایر پروتئینی بدن می‌گردد.

سرانجام زمانی فرا می‌رسد که ذخایر چربی نیز به طور تقریباً کامل تهی می‌شوند و تنها منبع باقیمانده انرژی را پروتئینها تشکیل می‌دهند. در این زمان، ذخایر پروتئینی مجدداً وارد یک مرحله تهی شدن سریع می‌شوند. چون پروتئینها برای حفظ اعمال سلولی نیز ضروری هستند لذا هنگامی که پروتئینهای بدن به حدود نصف مقدار طبیعی می‌رسند مرگ معمولاً پیش می‌آید.

کمبود ویتامینها در بی‌غذایی - ذخایر برخی از ویتامینها و بویژه ویتامینهای محلول در آب یعنی ویتامینهای گروه B و ویتامین C برای مدت طولانی باقی نمی‌مانند. در نتیجه، بعد از حدود یک هفته بی‌غذایی، کمبودهای ویتامینی خفیف معمولاً شروع به ظاهر شدن می‌کنند و پس از گذشت چندین هفته، کمبودهای شدید ویتامینی می‌تواند به وجود آیند این کمبودها می‌تواند به ناتوانی که منجر به مرگ می‌شود اضافه گردند.

ویتامینها

نیاز روزانه به ویتامینها - یک ویتامین یک ترکیب آلی مورد نیاز به مقادیر اندک برای عمل متابولیسم طبیعی بدن است که نمی‌تواند توسط سلولهای بدن تولید شود. فقدان ویتامینها در رژیم غذایی می‌تواند موجب اختلالات متابولیکی مهم

جدول ۳ - ۷۱ - مقادیر مورد نیاز روزانه ویتامینها

A	۵۰۰۰	واحد بین المللی
تیامین	۱/۵	میلی گرم
ریبوفلاوین	۱/۸	میلی گرم
اسید اسکوربیک	۴۵	میلی گرم
D	۴۰۰	واحد بین المللی
E	۱۵	واحد بین المللی
K	۷۰	میکروگرم
اسید فولیک	۰/۴	میلی گرم
B _{۱۲}	۳	میکروگرم
پیریدوکسین	۲	میلی گرم
اسید پانتوتنیک	معلوم نشده	

شود. جدول ۳-۷۱ مقادیر مورد نیاز روزانه ویتامینهای مهم را برای شخص بالغ متوسط نشان می دهد. این نیازها بسته به عواملی از قبیل جثه، میزان رشد، مقدار فعالیت و آبستنی تغییرات زیادی پیدا می کنند.

ذخیره ویتامینها در بدن - ویتامینها به مقدار اندکی در کلیه سلولها ذخیره می شوند. برخی از ویتامینها به مقدار زیادی در کبد ذخیره می گردند. به عنوان مثال، مقدار ویتامین A که در کبد ذخیره می شود ممکن است برای نگاهداری شخص بدون هرگونه مصرف ویتامین A برای ۵ تا ۱۰ ماه کافی باشد و معمولاً ویتامین D که در کبد ذخیره می شود برای نگاهداری شخص به مدت ۲ تا ۴ ماه بدون هرگونه مصرف ویتامین D کفایت می کند.

ذخیره بیشتر ویتامینهای محلول در آب نسبتاً مختصر است. این موضوع بویژه در مورد بیشتر ویتامینهای گروه B صدق می کند زیرا هنگامی که رژیم غذایی شخص فاقد ویتامینهای گروه B باشد گاهی می توان علائم کمبود را در ظرف چند روز تشخیص داد (به استثنای ویتامین B_{۱۲} که می تواند برای یک سال یا بیشتر در کبد به حالت ترکیبی باقی بماند). فقدان ویتامین C که یکی از ویتامینهای محلول در آب دیگر است می تواند در ظرف چند هفته موجب بروز علائم کمبود شود و در ظرف ۲۰ تا ۳۰ هفته می تواند منجر به مرگ بر اثر اسکوربوت گردد.

ویتامین A

ویتامین A به شکل رتینول retinol در بافتهای حیوانی یافت می شود. این ویتامین در غذاهایی که منشاء گیاهی دارند یافت نمی شود اما پروویتامینها Provitamins برای تشکیل ویتامین A به مقدار فراوان در بسیاری از غذاهای گیاهی وجود دارند. این پروویتامینها عبارتند از: پیگمانهای کاروتنوئید زرد و قرمز که چون ساختار شیمیایی آنها با ویتامین A مشابه است می توانند در کبد به ویتامین A تبدیل شوند.

کمبود ویتامین A موجب شبکوری و رشد غیر طبیعی سلولهای اپیتلیال می شود - یک عمل پایه ویتامین A استفاده از آن برای تشکیل پیگمانهای شبکیه (فصل ۵۰) است. ویتامین A برای تشکیل پیگمانهای بینایی و لذا برای جلوگیری از شبکوری مورد نیاز است.

ویتامین A برای رشد طبیعی بیشتر سلولهای بدن و بویژه برای رشد و تکثیر طبیعی انواع مختلف سلولهای اپیتلیال ضروری است. در هنگام فقدان ویتامین A ساختارهای اپیتلیال بدن تمایل دارند که مطبق و کراتینه شده شوند. کمبود ویتامین A با علائم زیر تظاهر می کند: (۱) پوسته شدن پوست و گاهی آکنه، (۲) عدم رشد در حیوانات جوان و منجمد قطع رشد اسکلتی، (۳) عدم تولید مثل که بویژه با آتروفی اپیتلیوم ژرمینال بیضه و گاهی با قطع دوران جنسی ماده همراه است، و (۴) کراتینیزاسیون قرنیه که منجر به کدورت قرنیه و کوری می شود.

در کمبود ویتامین A، ساختارهای اپیتلیال آسیب دیده به عنوان مثال ملتحمه چشمها، پوششهای مجاری ادراری و مجاری تنفسی غالباً عفونی می شوند. ویتامین A یک ویتامین ضد عفونت نامیده شده است.

تیامین (ویتامین B_۱)

تیامین در سیستمهای متابولیک بدن به طور عمده به صورت تیامین پیروفسفات عمل می کند. این ترکیب به صورت یک کوکربوکسیلاز به طور عمده همراه با یک پروتئین دکربوکسیلاز برای دکربوکسیلاسیون اسیدپروویک و سایر اسیدهای آلفا - ستونی عمل می کند که در فصل ۶۷ شرح داده شده است.

کمبود تیامین (بری بری) موجب کاهش مصرف اسید پروویک و برخی از اسیدهای آمینه بوسیله بافتها اما افزایش مصرف چربیها می شود. به این ترتیب، تیامین به طور اختصاصی برای متابولیسم نهایی کربوهیدراتها و بسیاری از اسیدهای آمینه مورد نیاز است. کاهش مصرف این مواد غذایی عامل مسؤول بسیاری از اختلالاتی است که با کمبود تیامین همراه هستند.

کمبود تیامین موجب ضایعات سیستمهای عصبی مرکزی و محیطی می شود - سیستم عصبی مرکزی به طور طبیعی برای انرژی خود بستگی تقریباً کامل به متابولیسم کربوهیدراتها دارد. در کمبود تیامین مصرف گلوکز بوسیله بافت عصبی ممکن است ۵۰ تا ۶۰ درصد کاهش یابد و مصرف اجسام ستونی مشتق از متابولیسم چربی جایگزین آن می شود. سلولهای نورونی سیستم عصبی مرکزی در کمبود تیامین بکرات کروماتولیز و تورم نشان می دهند و این تغییرات مشخص سلولهای عصبی با تغذیه بد هستند. تغییراتی از این قبیل می توانند ارتباط را در قسمتهای متعددی از سیستم عصبی مرکزی قطع کنند.

کمبود تیامین همچنین می تواند موجب دژنراسیون غلاف میلین فیبرهای عصبی هم در اعصاب محیطی و هم در سیستم عصبی مرکزی شود. ضایعات در اعصاب محیطی غالباً موجب می شوند که این اعصاب فوق العاده تحریک پذیر شوند و منجر به پلی نوریت Polyneuritis می گردند که مشخص آن دردی است که در مسیر یک یا چند عصب محیطی انتشار می یابد. همچنین، راههای عصبی در نخاع می توانند به حدی دژنره شوند که گاهی فلج ایجاد می کنند و حتی در غیاب فلج، عضلات آتروفیه می شوند و در نتیجه، ضعف شدید به وجود می آید.

کمبود تیامین قلب را ضعیف می کند و موجب اتساع رگی محیطی می شود - شخص مبتلا به کمبود شدید تیامین سرانجام به علت ضعف عضله قلبی دچار نارسایی قلبی می شود. علاوه بر آن، بازگشت خون به قلب می تواند تا دو برابر طبیعی افزایش یابد به این علت که کمبود تیامین احتمالاً در نتیجه کاهش آزاد شدن انرژی متابولیک در بافتها و به این ترتیب ایجاد اتساع رگی موضعی موجب وازودیلاتاسیون محیطی در سراسر سیستم گردش خون می شود. بنابراین، اثرات قلبی کمبود تیامین قسمتی ناشی از بار جریان بیش از حد خون به قلب و قسمتی ناشی از ضعف خود عضله قلبی است. خیز محیطی و آسیت نیز تا حدود زیادی در بعضی از افراد مبتلا به کمبود تیامین، به طور عمده به علت نارسایی قلبی به وجود می آیند.

کمبود تیامین موجب اختلالات لوله گوارش می شود - در میان علائم گوارشی کمبود تیامین می توان از

سوء هاضمه، یبوست شدید، بی‌اشتهایی، آتونی معده و هیپوکلریدری نام برد. کلیه این اثرات احتمالاً ناشی از ناتوانی عضلات صاف و غدد لوله‌گوارش برای کسب انرژی کافی از متابولیسم کربوهیدراتها هستند. تصویر کلی کمبود تیامین شامل پلی‌نوریت، علائم قلبی عروقی و اختلالات گوارشی، بویژه هنگامی که علائم قلبی عروقی نمایانتر باشند غالباً بری بری beriberi نامیده می‌شود.

نیاسین

نیاسین که اسید نیکوتینیک نیز نامیده می‌شود در بدن به شکل نیکوتینامید آدنین دی‌نوکلئوتید (NAD) و نیکوتینامید آدنین دی‌نوکلئوتید فسفات (NADP) به عنوان کوآنزیمها عمل می‌کند. این کوآنزیمها پذیرنده‌های هیدروژنی هستند که پس از آزاد شدن اتمهای هیدروژن از مواد غذایی بوسیله انواع متعدد دزیدروژنازها، با آنها ترکیب می‌شوند. طرز عمل هر دوی این کوآنزیمها در فصل ۶۷ عرضه شده است. هنگامی که کمبود نیاسین وجود دارد، میزان طبیعی دزیدروژناسیون نمی‌تواند حفظ شود و بنابراین، انتقال اکسیداتیو انرژی از مواد غذایی به عناصر عمل‌کننده سلولها نیز نمی‌تواند به میزان طبیعی انجام شود.

در مراحل اولیه کمبود نیاسین تغییرات فیزیولوژیک ساده از قبیل ضعف عضلات و کاهش ترشح غدد ممکن است به وجود آید اما در کمبود شدید نیاسین مرگ واقعی بافتها ایجاد می‌شود. ضایعات پاتولوژیک در قسمتهای متعددی از سیستم عصبی مرکزی ظاهر می‌شوند و جنون یا دمانس dementia دایمی یا هر یک از انواع مختلف پس‌پس‌پس‌پس ممکن است به وجود آید. همچنین، پوست در مناطقی که در معرض تحریک مکانیکی یا تابش نور آفتاب قرار دارد ترک می‌خورد و پوسته‌های پیگمانداری در آن ظاهر می‌شود. به این ترتیب، چنین به نظر می‌رسد که پوست قادر نیست انواع مختلف آسیبهای تحریکی را ترمیم کند.

کمبود نیاسین موجب تحریک شدید و التهاب مخاط دهان و سایر قسمتهای لوله‌گوارش می‌شود و به این ترتیب موجب بروز اختلالات متعدد هضمی می‌گردد که در موارد شدید منجر به خونریزی گسترده از لوله‌گوارش می‌شود. احتمالاً این امر ناشی از تضعیف عمومی متابولیسم در اپیتلیوم لوله‌گوارش و عدم ترمیم مناسب بافتهای اپیتلیال است. عارضه بالینی موسوم به پلاگر pellagra و بیماری سگها موسوم به «زبان سیاه» به طور عمده ناشی از کمبود نیاسین هستند. پلاگر در افرادی که با رژیم ذرت زندگی می‌کنند (مانند بسیاری از بومیان آفریقایی) فوق‌العاده تشدید می‌شود زیرا ذرت محتوی اسیدآمینۀ تریپتوفان بسیار کمی است که می‌تواند به مقدار محدود در بدن به نیاسین تبدیل شود.

ریبوفلاوین (ویتامین B_۲)

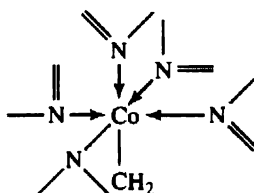
ریبوفلاوین به طور طبیعی در بافتها با اسید فسفریک ترکیب شده و دوکوآنزیم به اسامی فلاوین مونونوکلئوتید FMN و فلاوین آدنین نوکلئوتید FAD را تشکیل می‌دهد. این کوآنزیمها به نوبه خود به عنوان حاملهای هیدروژن در سیستمهای اکسیداتیو مهم بدن عمل می‌کنند. معمولاً NAD که همراه با دزیدروژنازهای اختصاصی عمل می‌کند هیدروژن را از مواد غذایی مختلف گرفته و سپس آن را به FMN یا FAD می‌دهد. سرانجام هیدروژن به صورت یون به داخل میتوکندریها آزاد می‌شود تا توسط اکسیژن اکسیده گردد. مکانیسم این عمل در فصل ۶۷ شرح داده شده است.

کمبود ریبوفلاوین در حیوانات پست موجب درماتیت شدید، استفراغ و اسهال شدید، سختی عضلاتی که سرانجام به ضعف عضلانی منتهی می‌شود، اغما، کاهش در دمای بدن و سپس مرگ می‌شود. به این ترتیب، کمبود شدید ریبوفلاوین می‌تواند موجب بروز بسیاری از همان اثرات فقدان نیاسین در رژیم گردد. ظاهراً اختلالاتی که در هر یک از این دو مورد به وجود می‌آیند ناشی از تضعیف عمومی روندهای اکسیداتیو در داخل سلولها هستند.

کمبود ریبوفلاوین در انسان هیچ‌گاه آن قدر شدید نیست که موجب بروز اختلالات بارزی گردد که در تجربیات حیوانی مشاهده شده است اما کمبود خفیف ریبوفلاوین احتمالاً شایع است. این نوع کمبود موجب اختلالات گوارشی، احساس سوزش در پوست و چشم، ترک خوردن گوشه های دهان، سردرد، ضعف قوای دماغی، فراموشی و غیره می‌شود. اگرچه تظاهرات کمبود ریبوفلاوین به طور معمول نسبتاً خفیف هستند این کمبود بکرات همراه با کمبود تیامین و یا نیاسین به وجود می‌آید. بنابراین، بسیاری از سندرومهای کمبود شامل پلاگر، بری‌بری، اسپرو، و کوآشیورکور احتمالاً ناشی از کمبود توأم تعدادی از ویتامینها علاوه بر سایر جنبه‌های سوء تغذیه هستند.

ویتامین B_{۱۲}

چندین ترکیب کوبالامین که دارای گروه پروستتیک مشترک زیر هستند فعالیت ویتامین B_{۱۲} را از خود نشان می‌دهند.



توجه کنید که این گروه پروستتیک محتوی کوبالت با اتصالات کوآرڈیناسیونی نظیر آهن در مولکول هموگلوبین است. احتمالاً اتم کوبالت به همان روش اتم آهن در ایجاد ترکیبات قابل برگشت با مواد دیگر عمل می‌کند.

کمبود ویتامین B_{۱۲} موجب آنمی پرنسیپوز می‌شود - ویتامین B_{۱۲} به عنوان یک کوآنزیم گیرنده هیدروژن اعمال متابولیک متعددی را انجام می‌دهد. مهمترین عمل این ویتامین به عنوان یک کوآنزیم برای احیای ریبونوکلئوتیدها به دزکسی ریبونوکلئوتیدهاست که یک قدم ضروری در تکثیر ژنها به شمار می‌رود. این موضوع می‌تواند اعمال اصلی ویتامین B_{۱۲} را توجیه کند: (۱) پیشبرد رشد، و (۲) پیشبرد تشکیل و بلوغ گویچه‌های سرخ خون. این عمل مربوط به گویچه‌های سرخ به تفصیل در فصل ۳۲ در ارتباط با آنمی پرنسیپوز که نوعی آنمی شایع ناشی از عدم بلوغ گویچه‌های سرخ خون در هنگام کمبود ویتامین B_{۱۲} است شرح داده شده است.

کمبود ویتامین B_{۱۲} موجب از بین رفتن میلین فیبرهای عصبی قطور در نخاع می‌شود - از بین رفتن میلین فیبرهای عصبی در افراد مبتلا به کمبود ویتامین B_{۱۲} بویژه در ستونهای خلفی و ندرتاً در ستونها جانبی نخاع ایجاد می‌شود. در نتیجه، بسیاری از افراد مبتلا به آنمی پرنسیپوز قسمت زیادی از حسه‌های محیطی خود را از دست می‌دهند و در موارد شدید حتی فلج می‌شوند.

علت معمولی کمبود ویتامین B_{۱۲} فقدان این ویتامین در غذا نبوده بلکه کمبود تشکیل فاکتور داخلی است که به طور طبیعی بوسیله سلولهای دیواره‌ای غدد معدی ترشح شده و برای جذب ویتامین B_{۱۲} بوسیله مخاط ایلئون ضروری است. این موضوع در فصل ۳۲ و در فصل ۶۶ شرح داده شده است.

اسیدفولیک (اسید پترویل گلوتامیک)

چندین اسیدپترویل گلوتامیک اثری نظیر اثر اسید فولیک نشان می‌دهند. اسیدفولیک به عنوان یک حامل گروه‌های

هیدروکسی متیل و فرمیل عمل می‌کند. شاید مهمترین مورد استعمال آن در بدن در سنتز پورینها و تیمین است که برای تشکیل اسید دزکسی‌ریبونوکلئیک DNA ضروری هستند. بنابراین، اسید فولیک مانند B_{۱۲} برای تکثیر ژنهای سلولی مورد نیاز است. این موضوع یکی از مهمترین اعمال اسید فولیک یعنی پیشبرد رشد را توجیه می‌کند. در واقع، هنگامی که اسید فولیک در رژیم وجود نداشته باشد حیوان بسیار کم رشد خواهد کرد.

اسید فولیک حتی پیشبرنده رشد قویتری از ویتامین B_{۱۲} است و مانند ویتامین B_{۱۲} برای بلوغ گویچه‌های سرخ خون اهمیت دارد که در فصل ۳۲ شرح داده شده است. اما، اسید فولیک و ویتامین B_{۱۲} هر کدام اعمال شیمیایی ویژه و مختلفی را در پیشبرد رشد و بلوغ گویچه‌های سرخ انجام می‌دهند. یکی از اثرات قابل ملاحظه کمبود اسید فولیک پیدایش آنمی ماکروسیتی است که تقریباً با آنمی که در آنمی پرنیسیوز به وجود می‌آید یکسان است. این حالت غالباً تنها با اسید فولیک به طور مؤثر قابل درمان است.

پیریدوکسین (ویتامین B_۶)

پیریدوکسین به شکل پیریدوکسال فسفات در سلولها وجود داشته و به عنوان یک کوآنزیم برای بسیاری از واکنشهای شیمیایی مربوط به متابولیسم اسیدهای آمینه و پروتئینها عمل می‌کند. مهمترین نقش آن به عنوان کوآنزیم در روند ترانس آمیناسیون برای سنتز اسیدهای آمینه است. در نتیجه، پیریدوکسین نقشهای کلیدی متعددی در متابولیسم و بویژه در متابولیسم پروتئینها بازی می‌کند. همچنین معتقدند که پیروکسین در انتقال برخی از اسیدهای آمینه بین دو سوی غشای سلولها عمل می‌کند.

فقدان پیریدوکسین در رژیم غذایی در حیوانات پست موجب درماتیت، کاهش میزان رشد، پیدایش کبد چرب، کم‌خونی و نشانه‌های عقب‌افتادگی دماغی می‌گردد. ندرتاً دیده شده که کمبود پیریدوکسین موجب بروز تشنج، درماتیت، و اختلالات گوارشی از قبیل تهوع و استفراغ در کودکان می‌گردد.

اسید پانتوتنیک

اسید پانتوتنیک به طور عمده در ساختار کوآنزیم A شرکت می‌کند که دارای نقشهای متابولیک متعددی در سلولها است. دو عدد از این اعمال که در فصول ۶۷ و ۶۸ شرح داده شده‌اند عبارتند از: (۱) تبدیل اسید پیروویک دکربوکسیله به استیل کوآنزیم A قبل از ورود آن به داخل سیکل اسیدسیتریک و (۲) تجزیه مولکولهای اسیدهای چربی به مولکولهای متعدد استیل کوآنزیم A. به این ترتیب، فقدان اسید پانتوتنیک می‌تواند منجر به کاهش متابولیسم هم کربوهیدراتها و هم چربیها شود. کمبود اسید پانتوتنیک در حیوانات پست می‌تواند موجب تأخیر رشد، عدم تولید مثل، خاکستری شدن مو، درماتیت، کبد چرب و نکروز هموراژیک قسمت قشری غدد فوق کلیوی شود. در انسان هیچ‌گونه اختلالی که به طور قطع ناشی از کمبود این ویتامین باشد به اثبات نرسیده است احتمالاً به این علت که این ویتامین تقریباً در کلیه مواد غذایی وجود دارد و مقدار کمی از آن نیز احتمالاً می‌تواند در بدن ساخته شود. این بدان معنی نیست که اسید پانتوتنیک ارزشی در سیستمهای متابولیک بدن ندارد بلکه شاید به همان اندازه سایر ویتامینها ضروری باشد.

اسید اسکوربیک (ویتامین C)

کمبود اسید اسکوربیک (ویتامین C) فیبرهای کلاژن در سراسر بدن را ضعیف می‌کند - اسید اسکوربیک برای فعال کردن آنزیم پرولیل هیدروکسیلاز ضروری است که موجب پیشبرد مرحله هیدروکسیلاسیون در تشکیل هیدروکسی پرولین می‌شود که یک جزء اصلی تشکیل دهنده کلاژن به شمار می‌رود. بدون اسید اسکوربیک، رشته‌های

کلاژنی که عملاً در تمام بافت‌های بدن تشکیل می‌شوند معیوب و ضعیف هستند. لذا این ویتامین برای رشد و استقامت فیبرها در بافت‌های زیرجلدی، غضروف، استخوان و دندانها ضروری است.

کمبود اسید اسکوربیک موجب اسکوربوت می‌شود - کمبود اسید اسکوربیک به مدت ۲۰ تا ۳۰ هفته، که بکرات در جریان سفرهای دریایی طولانی در قدیم به وجود می‌آمد، موجب بروز اسکوربوت scurvy می‌شود که بعضی از اثرات آن به قرار زیرند:

یکی از مهمترین اثرات اسکوربوت عدم التیام زخم است. علت این امر ناتوانی سلولها در تولید و رسوب رشته‌های کلاژن و مواد زمینه بین سلولی است. در نتیجه، التیام زخم به جای چندین روزی که معمولاً لازم است چندین ماه طول می‌کشد.

فقدان اسیداسکوربیک موجب قطع رشد استخوانی می‌شود. سلولهای اپیفیزیهای در حال رشد به تکثیر ادامه می‌دهند اما کلاژن جدیدی در بین سلولها رسوب نمی‌کند و استخوانها به علت استخوانی نشدن، به آسانی در محل رشد دچار شکستگی می‌گردند. همچنین، هنگامی که یک استخوان آهکی شده در شخص مبتلا به کمبود اسید اسکوربیک دچار شکستگی می‌شود، استئوبلاستها نمی‌توانند ماده‌ی تازه‌ی استخوانی ترشح کنند. در نتیجه، استخوان شکسته شده جوش نمی‌خورد.

دیواره‌ی رگهای خونی در اسکوربوت به علت (۱) ناتوانی سلولهای آندوتلیال برای چسبیدن صحیح به یکدیگر، و (۲) عدم تشکیل فیبریل‌های کلاژنی که به طور طبیعی در دیواره‌ی رگها وجود دارند فوق‌العاده شکنده می‌شوند. احتمال پارگی مویرگها بویژه زیاد است و در نتیجه، تعداد زیادی لکه‌های خونریزی کوچک در سراسر بدن به وجود می‌آید. خونریزی در زیر پوست منجر به بروز لکه‌های پورپورا purpura گاهی حتی در سراسر بدن می‌شود. برای تشخیص کمبود اسید اسکوربیک می‌توان این خونریزیهای زیرپوستی را بوسیله‌ی باد کردن کیسه‌ی دستگاه سنجش فشارخون به دور بازو ایجاد کرد. این عمل، بازگشت وریدی خون را مسدود می‌کند و در نتیجه، فشار مویرگی بالا می‌رود و در صورتی که کمبود شدید اسید اسکوربیک وجود داشته باشد لکه‌های قرمزی در زیر پوست ساعد به وجود می‌آیند.

در اسکوربوت فوق‌العاده شدید، گاهی سلولهای عضلانی قطعه قطعه می‌شوند، ضایعات لثه همراه با شل شدن دندانها به وجود می‌آید. عفونت دهان ایجاد می‌شود، استفراغ خون، مدفوع خونی و خونریزی مغزی همگی می‌توانند به وجود آیند، و سرانجام تب شدیدی غالباً قبل از مرگ عارض می‌شود.

ویتامین D

ویتامین D جذب کلسیم از لوله‌ی گوارش را افزایش داده و به کنترل رسوب کلسیم در استخوان کمک می‌کند. مکانیسم افزایش جذب کلسیم بوسیله‌ی ویتامین D به طور عمده پیشبرد انتقال فعال کلسیم از اپیتلیوم ایلئون است. ویتامین D بویژه تشکیل یک پروتئین گیرنده‌ی کلسیم را در سلولهای اپیتلیال روده افزایش می‌دهد که به جذب کلسیم کمک می‌کند. اعمال اختصاصی ویتامین D در مورد متابولیسم کلی کلسیم بدن و تشکیل استخوان در فصل ۷۹ شرح داده شده است.

ویتامین E

چندین ترکیب وابسته فعالیتی نظیر ویتامین E نشان می‌دهند. فقدان ویتامین E فقط در موارد نادر در انسان به وجود آمده است. در حیوانات آزمایشگاهی، فقدان ویتامین E می‌تواند موجب دژنراسیون اپیتلیوم ژرمینال در بیضه شده و بنابراین می‌تواند منجر به عقیمی حیوانات نر گردد. فقدان ویتامین E همچنین می‌تواند موجب جذب جنین بعد از لقاح در حیوان ماده گردد. ویتامین E به علت این اثر ناشی از کمبود آن گاهی ویتامین ضد عقیمی نامیده می‌شود. کمبود ویتامین E از رشد

جدول ۴ - ۷۱ - مقدار مواد بر حسب گرم در یک مرد بالغ ۷۰ کیلوگرمی

آب	۴۱۴۰۰	منیزیوم	۲۱
چربی	۱۲۶۰۰	کلر	۸۵
پروتئین	۱۲۶۰۰	فسفات	۶۷۰
کربوهیدرات	۳۰۰	گوگرد	۱۱۲
سدیم	۶۳	آهن	۳
پتاسیم	۱۵۰	ید	۰/۰۱۴
کلسیم	۱۱۶۰		

طبیعی جلوگیری می‌کند و گاهی موجب دژنراسیون سلولهای توبولهای کلیوی و سلولهای عضلانی می‌شود. عقیده بر این است که ویتامین E یک نقش حفاظتی برای جلوگیری از اکسیداسیون چربیهای اشباع نشده بازی می‌کند. مقدار چربیهای اشباع نشده در سلولها در غیاب ویتامین E کاهش می‌یابد و موجب غیرطبیعی شدن ساختار و عمل برخی از اندامهای سلولی از قبیل میتوکندریها، لیزوزومها و حتی غشای سلول می‌گردد.

ویتامین K

ویتامین K یک کوفاکتور ضروری برای یک آنزیم کبدی است که یک گروه کربوکسیل به فاکتور II (پروترومبین)، فاکتور VII (پروکنورتین)، فاکتور IX و فاکتور X اضافه می‌کند که همگی آنها در انعقاد خون اهمیت دارند. بنابراین در کمبود ویتامین K لخته شدن خون به تأخیر می‌افتد. عمل این ویتامین و رابطه آن با برخی از مواد ضد انعقادی از قبیل دیکومارول در فصل ۳۶ با تفصیل بیشتر شرح داده شده است.

چندین ترکیب مختلف طبیعی و صناعی فعالیتی نظیر ویتامین K نشان می‌دهند. چون ویتامین K بوسیله باکتریها در کولون ساخته می‌شود تمایل به خونریزی به ندرت به علت کمبود ویتامین K در رژیم در شخص به وجود می‌آید اما هنگامی که باکتریهای کولون بر اثر تجویز مقدار زیادی از داروهای آنتی‌بیوتیک از بین بروند کمبود ویتامین K به علت ناچیز بودن مقدار این ماده در رژیم غذایی طبیعی، به سرعت به وجود می‌آید.

متابولیسم مواد معدنی

اعمال تعدادی از مواد معدنی از قبیل سدیم، پتاسیم و کلر در قسمتهای مناسب از این کتاب شرح داده شده‌اند. بنابراین، در این جا فقط اعمال اختصاصی مواد معدنی که در قسمتهای دیگر مورد بحث قرار نگرفته‌اند ذکر خواهند شد. مقدار مهمترین مواد معدنی در بدن در جدول ۴-۷۱ و مقدار مورد نیاز روزانه این مواد در جدول ۵-۷۱ آورده شده است.

منیزیوم - مقدار منیزیوم در سلولها حدود یک ششم پتاسیم است. منیزیوم به عنوان یک کاتالیزور بویژه برای تعداد زیادی از واکنشهای آنزیمی داخل سلولی و بویژه واکنشهای مربوط به متابولیسم کربوهیدراتها مورد نیاز است.

غلظت منیزیوم خارج سلولی مختصر بوده و فقط ۱/۸ تا ۲/۵ میلی‌اکی‌والان در لیتر است. افزایش غلظت خارج سلولی منیزیوم فعالیت سیستم فعالیت عصبی و همچنین انقباض عضلات اسکلتی را تضعیف می‌کند. اثر آن روی انقباض عضلات اسکلتی را می‌توان با تجویز کلسیم بلوکه کرد. غلظت پایین منیزیوم موجب افزایش شدید تحریک‌پذیری سیستم عصبی، وازودیلاتاسیون محیطی و آریتمیهای قلبی بویژه بعد از انفارکتوس میوکارد حاد می‌گردد.

جدول ۵ - ۷۱ - نیاز روزانه به مواد معدنی

سدیم	۳ گرم	ید	۱۵۰ میکروگرم
پتاسیم	۱ گرم	منیزیوم	۰/۴ گرم
کلر	۳/۵ گرم	کوبالت	نامعین
کلسیم	۱/۲ گرم	مس	نامعین
فسفر	۱/۲ گرم	منگنز	نامعین
آهن	۱۸ میلی گرم	روی	۱۵ میلی گرم

کلسیم - کلسیم به طور عمده به شکل فسفات کلسیم در استخوانها در بدن وجود دارد. این موضوع و همچنین محتوی کلسیم مایعات خارج سلولی در فصل ۷۹ شرح داده خواهد شد. مقدار بیش از حد یون کلسیم در مایعات خارج سلولی می تواند موجب توقف قلب در سیستمول شده و همچنین به عنوان یک تضعیف کننده مغزی عمل کند. از طرف دیگر، غلظتهای پایین کلسیم می توانند موجب تخلیه خود به خودی فیبرهای عصبی شده و منجر به تتانی گردند. این موضوع نیز در فصل ۷۹ شرح داده خواهد شد.

فسفر - فسفات آبیون عمده مایعات داخل سلولی را تشکیل می دهد. فسفاتها می توانند به طور قابل برگشت با تعداد زیادی از سیستمهای کوآنزیمی و همچنین با تعداد زیادی از مواد دیگر که برای عمل روندهای متابولیک ضروری هستند ترکیب شوند. تعدادی از واکنشهای مهم فسفاتها در سایر قسمتهای این کتاب بویژه در رابطه با اعمال آدنوزین تری فسفات، آدنوزین دی فسفات، فسفوکراتین و غیره ذکر شده اند. استخوان نیز محتوی مقدار عظیمی فسفات کلسیم است که در فصل ۷۹ شرح داده خواهد شد.

آهن - عمل آهن در بدن بویژه در رابطه با تشکیل هموگلوبین در فصل ۳۲ شرح داده شده است. دوسوم آهن در بدن به شکل هموگلوبین است اگرچه مقادیر کمتری نیز به شکلهای دیگر بویژه در کبد و مغز استخوان وجود دارند. حاملهای الکترونی آهن دار (بویژه سیتوکرومها) در میتوکندریهای کلیه سلولهای بدن وجود دارند و برای قسمت اعظم اکسیداسیونی که در سلولها انجام می شود ضروری هستند. بنابراین، آهن هم برای حمل اکسیژن به بافتها و هم برای عمل سیستمهای اکسیداتیو در داخل سلولهای بافتی مطلقاً ضروری است و بدون آن زندگی در ظرف چند ثانیه متوقف می شود.

عناصر کمیاب مهم در بدن - معدودی از عناصر به مقادیر آن چنان اندکی در بدن وجود دارند که آنها را عناصر کمیاب trace elements می نامند. معمولاً مقدار این عناصر در مواد غذایی نیز فوق العاده اندک است. با این وجود در صورت فقدان هر یک از این عناصر یک سندروم کمبود ویژه ممکن است به وجود آید که سه تا از مهمترین آنها عبارتند از: ید، روی و فلونور.

ید - معروفترین عنصر کمیاب در بدن ید است. این عنصر در فصل ۷۶ در رابطه با تشکیل و عمل هورمون تیروئید شرح داده خواهد شد. همان طور که در جدول ۴-۷۱ دیده می شود کل بدن به طور متوسط فقط محتوی ۱۴ میلی گرم ید است. ید برای تشکیل تیروکسین و تری یدو تیرونین ضروری است که دو هورمون تیروئیدی هستند که برای حفظ میزان طبیعی متابولیسم در کلیه سلولهای بدن ضروری هستند.

روی - روی یکی از اجزای اصلی تعداد زیادی از آنزیمها را تشکیل می دهد که یکی از مهمترین آنها آنزیم اندراز کربنیک است که بویژه با غلظت زیاد در گویچه های سرخ خون یافت می شود. این آنزیم مسؤول ترکیب سریع کربن دی اکسید با آب در گویچه های سرخ خون مویرگی محیطی و آزاد شدن سریع کربن دی اکسید از خون مویرگی ریوی به داخل حبابچه ها

است. انیدرازکربنیک همچنین به مقدار زیاد در مخاط لوله گوارش، توبولهای کلیوی، و سلولهای اپیتلیال بسیاری از غدد بدن وجود دارد. در نتیجه، روی به مقدار کم برای عمل بسیاری از واکنشهای مربوط به متابولیسم کربن دی اکسید ضروری است. روی همچنین یکی از اجزای آنزیم لاکتیک دزیدروژناز است و بنابراین برای تبدیل اسید پیروویک و اسید لاکتیک به یکدیگر اهمیت دارد. سرانجام، روی یک از اجزای بعضی از پپتیدازها بوده و بنابراین برای هضم پروتئینها در لوله گوارش اهمیت دارد.

فلوئور - به نظر نمی رسد که فلوئور یک عنصر ضروری برای متابولیسم باشد اما وجود مقدار کم فلوئور در بدن در دوره ای از زندگی که دندانها تشکیل می شوند بعداً دندانها را در برابر پوسیدگی محافظت می کند. فلوئور خود دندانها را قویتر نمی کند بلکه اثر هنوز ناشناخته ای در تضعیف روند پوسیدگی دارد. پیشنهاد شده که فلوئور در بلورهای هیدروکسی آپاتیت مینای دندان رسوب کرده و با فلزات کمیابی که برای فعال شدن آنزیمهای با کتریهای که موجب پوسیدگی می شوند ضروری هستند ترکیب می شود و لذا اعمال آنها را بلوکه می کند. بنابراین، هنگامی که فلوئور وجود دارد آنزیمها غیرفعال باقی می مانند و موجب پوسیدگی نمی شوند.

خوردن بیش از حد فلوئور موجب فلوئوروز *fluorosis* می شود که در شکل خفیف بوسیله دندانهای رگه دار *mottled* و در شکل شدیدتر بوسیله بزرگ شدن استخوانها تظاهر می کند. چنین تصور می شود که در این حالت فلوئور با فلزات کمیاب موجود در بعضی از آنزیمهای متابولیک منجمله فسفاتازها ترکیب می شود به طوری که سیستمهای متابولیک مختلف تا حدودی غیرفعال می گردند. برطبق این تئوری، دندانهای رگه دار و بزرگ شدن استخوانها ناشی از سیستمهای آنزیمی غیرطبیعی در ادونتوبلاستها و استئوبلاستها است. با وجودی که دندانهای رگه دار مقاومت زیادی در برابر پیدایش پوسیدگی دارند، استحکام ساختاری این دندانها به طور قابل ملاحظه ای بر اثر روند رگه دار شدن کاهش می یابد.

فصل ۷۲

متابولیسم انرژی و میزان متابولیسم

آدنوزین تری فسفات به عنوان یک ارز انرژی در متابولیسم عمل می‌کند

کربوهیدراتها، چربیها، و پروتئینها همگی می‌توانند بوسیله سلولها برای سنتز مقادیر زیاد آدنوزین تری فسفات ATP به مصرف برسند که می‌تواند به عنوان یک منبع انرژی برای تقریباً تمام سایر اعمال سلولی مورد استفاده قرار گیرد. به این دلایل، آدنوزین تری فسفات، ارز انرژی energy currency نامیده می‌شود. در واقع انتقال انرژی از مواد غذایی به قسمت اعظم سیستمهای عملی سلولها فقط از طریق رابط ATP (یا نوکلئوتید مشابه گوانوزین تری فسفات GTP) قابل انجام است. بسیاری از صفات ATP در فصل ۶۲ عرضه شده است.

یکی از صفات آدنوزین تری فسفات که آن را به عنوان یک ارز انرژی فوق‌العاده با ارزش می‌سازد مقدار زیاد انرژی آزاد است (حدود ۷۳۰۰ کالری کوچک یا ۷/۳ کالری بزرگ یا کیلوکالری به ازای هر مول در شرایط متعارف و تا ۱۲۰۰۰ کالری به ازای هر مول در شرایط فیزیولوژیک) که در هر یک دو پیوند فسفاتی پرانرژی آن ذخیره شده است. مقدار انرژی آزاد شده از هر پیوند فسفاتی هنگام تجزیه آدنوزین تری فسفات برای انجام تقریباً هر مرحله‌ای از هر نوع واکنشهای شیمیایی کافی است. البته به شرطی که انتقال انرژی به طور مناسب به انجام برسد. برخی از واکنشهای شیمیایی که نیاز به انرژی آدنوزین تری فسفات دارند فقط چند صدکالری از ۱۲۰۰۰ کالری آزاد شده را به مصرف می‌رسانند و باقیمانده این انرژی به شکل گرما دفع می‌شود.

آدنوزین تری فسفات توسط سوختن کربوهیدراتها، چربیها و پروتئینها تولید می‌شود - در فصلهای گذشته انتقال انرژی از غذاهای مختلف به ATP را شرح داده‌ایم. به طور خلاصه، ATP توسط روشهای زیر تولید می‌شود:

- ۱- احتراق کربوهیدراتها - به طور عمده گلوکز، اما همچنین مقادیر کمتر سایر قندها از قبیل فروکتوز. این عمل در سیتوپلاسم سلولها از طریق روند بی‌هوازی گلیکولیز، و در میتوکندریها از طریق سیکل اسیدسیتریک (کریس) به انجام می‌رسد.

۲- احتراق اسیدهای چربی در میتوکندریهای سلول توسط بتا - اکسیداسیون.

۳- احتراق پروتئینها که نیاز به هیدرولیز اجزای اسیدآمینه‌ای آنها و تجزیه اسیدهای آمینه به ترکیبات واسطه‌ای سیکل اسیدسیتریک و سپس به استیل‌کوآنزیم A و کریب دی‌اکسید دارد.

آدنوزین تری فسفات انرژی برای سنتز اجزای سلولی را تأمین می‌کند - در میان مهمترین روندهای داخل سلولی که نیاز به ATP دارد تشکیل اتصالات پپتیدی بین اسیدهای آمینه در جریان سنتز پروتئینها است. اتصالات پپتیدی مختلف بسته به این که کدامیک از اسیدهای آمینه به یکدیگر متصل می‌شوند نیاز به ۵۰۰ تا ۵۰۰۰ کالری انرژی برای هر مول دارند. از بحث سنتز پروتئینها در فصل ۳ به یاد بیاورید که در جریان سری واکنشهای پشت سرهم مورد نیاز برای تشکیل هر اتصال پپتیدی چهار پیوند فسفاتی پرانرژی مصرف می‌شوند. این عمل انرژی کلی برابر با ۴۸۰۰۰ کالری به دست می‌دهد که

بسیار بیشتر از ۵۰۰ تا ۵۰۰۰ کالری است که در نهایت امر در هر یک از اتصالات پپتیدی مختلف ذخیره می‌شود. انرژی ATP همچنین در سنتز گلوکز از اسید لاکتیک و در سنتز اسیدهای چربی از استیل کوآنزیم A به مصرف می‌رسد. علاوه بر آن، انرژی آدنوزین تری فسفات در سنتز کلسترول، فسفولیپیدها، هورمونها و تقریباً کلیه مواد دیگر بدن به مصرف می‌رسد. حتی اوره که بوسیله کلیه‌ها دفع می‌شود برای تشکیل از آمونیاک، نیاز به آدنوزین تری فسفات دارد. ممکن است انسان تعجب کند که چرا انرژی برای تشکیل اوره که از بدن دور انداخته می‌شود به مصرف می‌رسد. اما در صورتی که سمیت فوق‌العاده شدید آمونیاک را در مایعات بدن به خاطر بیاوریم می‌توانیم ارزش این واکنش را که غلظت آمونیاک در مایعات بدن را در سطح پایینی نگاه می‌دارد دریابیم.

آدنوزین تری فسفات انرژی برای انقباض عضلانی تأمین می‌کند - انقباض عضلانی بدون انرژی آدنوزین تری فسفات انجام نمی‌شود. میوزین که یکی از پروتئینهای انقباضی مهم فیبر عضلانی است به عنوان یک آنزیم برای تجزیه آدنوزین تری فسفات به آدنوزین دی فسفات ADP عمل کرده و به این ترتیب موجب آزاد شدن انرژی می‌گردد. هنگامی که انقباض عضلانی انجام نمی‌شود فقط مقدار کمی ATP در عضله تجزیه می‌شود اما میزان مصرف ATP در جریان دوره‌های کوتاه مدت انقباض حداکثر، می‌تواند تا ۱۵۰ برابر مقدار استراحت افزایش یابد. مکانیسمهایی که توسط آنها انرژی آدنوزین تری فسفات برای انجام انقباض عضلانی مورد استفاده قرار می‌گیرد در فصل ۶ شرح داده شده است.

آدنوزین تری فسفات انرژی برای انتقال فعال در غشاء تأمین می‌کند - در فصول ۴، ۲۷ و ۶۵ انتقال فعال الکترولیتها و مواد غذایی مختلف بین دو سوی غشاءها و از توبولهای کلیوی و لوله گوارش به داخل خون شرح داده شد. در هر مورد، ملاحظه کردید که انتقال فعال بیشتر الکترولیتها و مواد دیگر از قبیل گلوکز، اسیدهای آمینه، و استواسنات می‌تواند در خلاف جهت یک گرادیان الکتروشیمیایی به وجود می‌آید با وجودی که دیفوزیون طبیعی مواد در جهت مخالف است. برای غلبه بر این گرادیان الکتروشیمیایی، انرژی مورد نیاز است که بوسیله ATP تأمین می‌شود.

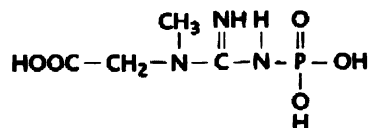
ATP انرژی برای ترشح غدد تأمین می‌کند - همان اصولی که در مورد جذب مواد در خلاف جهت گرادیانهای غلظتی صدق می‌کند در مورد ترشح غدد نیز صادق است زیرا انرژی برای تغلیظ مواد هنگامی که توسط سلول غده‌ای ترشح می‌گردند مورد نیاز است. علاوه بر آن، انرژی برای ساختن ترکیبات آلی که باید ترشح شوند مورد نیاز است.

ATP انرژی برای هدایت عصبی تأمین می‌کند - انرژی مصرفی در جریان انتشار یک ایمپالس عصبی از انرژی پتانسیلی که به شکل اختلافات غلظتی یونی بین دو سوی غشاءها ذخیره شده است به دست می‌آید به این معنی که غلظت زیاد پتاسیم در داخل فیبر و غلظت اندک آن در خارج فیبر یک نوع ذخیره انرژی را تشکیل می‌دهد. به همین ترتیب، غلظت زیاد سدیم در خارج غشاء و غلظت اندک آن در داخل غشاء نمودار منبع ذخیره دیگری از انرژی است. انرژی مورد نیاز برای عبور هر ایمپالس در طول غشای فیبر عصبی از این منبع ذخیره تأمین می‌شود به این معنی که مقدار کمی پتاسیم به خارج سلول و مقدار کمی سدیم در جریان هر پتانسیل عمل به داخل سلول انتقال می‌یابند. اما سپس سیستمهای انتقال فعال که از ATP انرژی می‌گیرند یونها را مجدداً از طریق غشاء به محل اولیه‌شان انتقال می‌دهند.

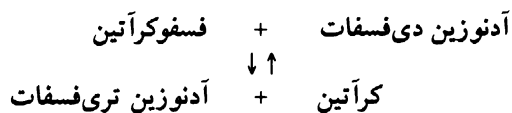
فسفوکراتین به عنوان یک مخزن ذخیره یدکی برای انرژی و به عنوان یک بافر آدنوزین تری فسفات عمل می‌کند

با وجود اهمیت فوق‌العاده زیاد ATP به عنوان یک عامل رابط برای انتقال انرژی، این ماده فراوانترین منبع ذخیره پیوندهای فسفاتی پرانرژی در سلولها نیست. برعکس، فسفوکراتین که آن نیز محتوی پیوندهای فسفاتی پرانرژی است سه تا هشت بار فراوانتر است. پیوند پر انرژی فسفوکراتین (-) محتوی حدود ۸۵۰۰ کالری برای هر مول در شرایط متعارفی و تا ۱۳۰۰۰ کالری برای هر مول در شرایط بدن (۳۷ درجه سلزیوس و غلظتهای اندک مواد واکنشی) است. این رقم تا حدودی

بیشتر از ۱۲۰۰۰ کالری انرژی موجود در هر مول در هر یک از دو پیوند فسفاتی پُرانرژی آدنوزین تری فسفات است. فرمول فسفوکراتین به قرار زیر است:



فسفوکراتین نمی تواند به همان روش آدنوزین تری فسفات به عنوان یک عامل رابط مستقیم برای انتقال انرژی بین غذاها و سیستمهای عملی سلولها عمل کند اما می تواند انرژی را با آدنوزین تری فسفات به طور دوطرفه مبادله کند. هنگامی که مقادیر اضافی آدنوزین تری فسفات در سلولها وجود دارد قسمت زیادی از انرژی آن برای سنتز فسفوکراتین به مصرف می رسد و به این ترتیب این منبع ذخیره انرژی را زیاد می کند. آن گاه هنگامی که آدنوزین تری فسفات شروع به مصرف شدن می کند، انرژی موجود در فسفوکراتین به سرعت مجدداً به آدنوزین تری فسفات و از آن به سیستمهای عملی سلولها انتقال می یابد. این رابطه دوجانبه و قابل برگشت بین آدنوزین تری فسفات و فسفوکراتین را می توان بوسیله تساوی زیر نشان داد:



بویژه توجه کنید که انرژی زیادتر پیوند فسفاتی پُر انرژی در فسفوکراتین (یعنی ۱۰۰۰ تا ۱۵۰۰ کالری برای هر مول بیشتر از آدنوزین تری فسفات) موجب می شود که هر بار که حتی کمترین مقدار ATP انرژی خود را در جای دیگری مصرف می کند واکنش بین فسفوکراتین و ADP با سرعت زیاد به سوی تشکیل ATP جدید پیش می رود. بنابراین، کمترین استفاده از آدنوزین تری فسفات بوسیله سلولها موجب می شود که انرژی فسفوکراتین برای سنتز آدنوزین تری فسفات جدید به مصرف برسد. این اثر تا زمانی که فسفوکراتین باقی بماند غلظت ATP را در یک سطح تقریباً ثابت نگاه می دارد. به این دلیل می توان سیستم آدنوزین تری فسفات - فسفوکراتین را یک سیستم بافوری ATP نامید. به آسانی می توان اهمیت حفظ غلظت ATP در یک حد نزدیک به ثابت را درک کرد زیرا سرعت انجام تقریباً کلیه واکنشها در بدن بستگی به این ثابت دارد.

انرژی بی هوازی و انرژی هوازی

انرژی بی هوازی anaerobic به معنی انرژی است که می توان از غذاها بدون مصرف همزمان اکسیژن به دست آورد. انرژی هوازی aerobic به معنی انرژی است که می توان از غذاها فقط بوسیله متابولیسم اکسیداتیو به دست آورد. در سه فصل ۶۷ تا ۶۹ ملاحظه شد که کربوهیدراتها، چربیها و پروتئینها همگی می توانند اکسیده شده و ATP تولید کنند. اما کربوهیدراتها تنها غذاهایی هستند که می توانند بدون مصرف اکسیژن انرژی تولید کنند. این انرژی در جریان تجزیه گلیکولیتیک گلوکز یا گلیکوژن به اسید پیروویک آزاد می شود. به ازای هر مول گلوکز که به اسید پیروویک تجزیه می شود دو مول آدنوزین تری فسفات تشکیل می گردد. اما هنگامی که گلیکوژن ذخیره در یک سلول به اسید پیروویک تجزیه می شود هر مول گلوکز

موجود در گلیکوژن ۳ مول آدنوزین تری فسفات تولید می‌کند. دلیل این اختلاف آن است که گلوکز آزادی که وارد سلولها می‌شود بایستی نخست بوسیله یک مول آدنوزین تری فسفات فسفریله شود تا بتواند تجزیه گردد در حالی که این موضوع در مورد گلوکز مشتق از گلیکوژن صادق نیست زیرا این گلوکز در حالت فسفریله از گلیکوژن بدون مصرف اضافی ATP تولید می‌گردد. به این ترتیب، بهترین منبع انرژی در شرایط بی‌هوازی، گلیکوژن ذخیره سلولها است.

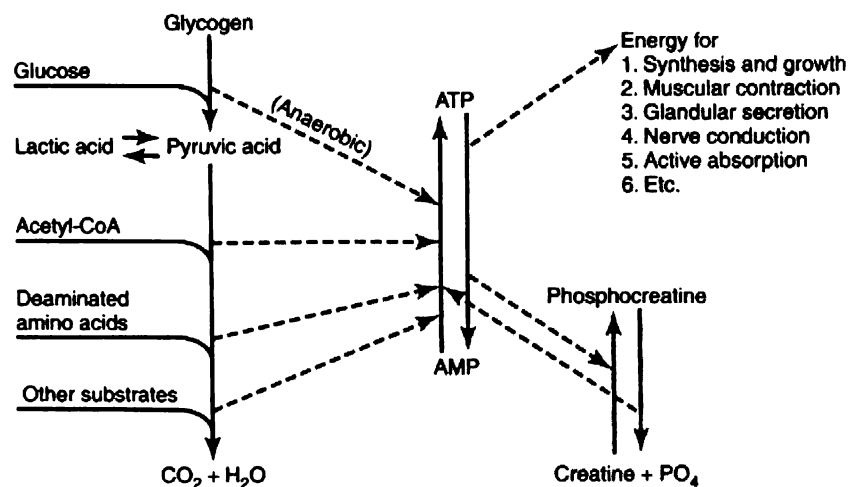
انرژی بی‌هوازی در جریان هیپوکسی - یکی از مثالهای اصلی استفاده از انرژی بی‌هوازی در هیپوکسی حاد است. هرگاه تنفس قطع شود، شخص دارای ذخیره کمی از اکسیژن در ریه‌ها و مقدار اضافی دیگری به صورت ذخیره در هموگلوبین خون است. این اکسیژن برای فقط حدود دو دقیقه برای ادامه عمل روندهای متابولیک کافی است. ادامه زندگی از این زمان به بعد نیاز به منبع دیگری از انرژی دارد. این انرژی را می‌توان برای حدود یک دقیقه دیگر از گلیکولیز به دست آورد به این ترتیب که گلیکوژن سلولها به اسید پیروویک تجزیه می‌شود و اسید پیروویک به نوبه خود به اسید لاکتیک تبدیل می‌شود که از سلولها به خارج انتشار می‌یابد همان طور که در فصل ۶۷ شرح داده شده است.

مصرف انرژی بی‌هوازی در جریان دوره‌های فعالیت شدید به طور عمده از گلیکولیز مشتق می‌شود - عضلات اسکلتی می‌توانند برای چند ثانیه فعالیت فوق‌العاده شدیدی انجام دهند اما قدرت انجام کار آنها در جریان فعالیت طولانی بسیار کمتر است. قسمت اعظم انرژی مورد نیاز در جریان این دوره‌های فعالیت نمی‌تواند از روندهای اکسیداتیو ناشی شود زیرا این روندها آهسته‌تر از آن هستند که بتوانند پاسخ دهند. به جای آن، انرژی اضافی از منابع بی‌هوازی به دست می‌آید: (۱) ATP موجود در سلولهای عضلانی، (۲) فسفوکراتین در سلولها و (۳) انرژی بی‌هوازی آزاد شده توسط تجزیه گلیکولیتیک گلیکوژن به اسید لاکتیک.

حداکثر مقدار آدنوزین تری فسفات در عضله فقط حدود ۵ میلی‌مول در لیتر مایع داخل سلولی است و این مقدار نمی‌تواند انرژی لازم برای انقباض حداکثر عضله را برای بیش از حدود یک ثانیه تأمین کند. مقدار فسفوکراتین در سلولها ۳ تا ۸ برابر این مقدار است اما حتی با استفاده از تمامی فسفوکراتین نیز مدت زمانی که انقباض حداکثر عضله می‌تواند حفظ شود کماکان فقط ۵ تا ۱۰ ثانیه است.

آزاد شدن انرژی بوسیله گلیکولیز می‌تواند بسیار سریعتر از آزاد شدن اکسیداتیو انرژی به انجام برسد. در نتیجه، قسمت اعظم انرژی اضافی مورد نیاز در جریان فعالیت شدید که بیش از ۵ تا ۱۰ ثانیه اما کمتر از یک تا دو دقیقه طول بکشد از گلیکولیز بی‌هوازی به دست می‌آید. در نتیجه، محتوی گلیکوژن عضلات در جریان دوره‌های فعالیت فوق‌العاده شدید کوتاه مدت کاهش می‌یابد در حالی که غلظت اسید لاکتیک خون بالا می‌رود. آن گاه بعد از خاتمه فعالیت، متابولیسم اکسیداتیو برای تبدیل مجدد حدود چهار پنجم اسید لاکتیک به گلوکز مورد استفاده قرار می‌گیرد و باقیمانده اسید لاکتیک به اسید پیروویک تبدیل شده و در سیکل اسید سیتریک اکسیده می‌گردد. تبدیل مجدد گلوکز به طور عمده در سلولهای کبدی به انجام می‌رسد و آن گاه گلوکز از طریق خون مجدداً به عضلات انتقال می‌یابد و در آن جا یک بار دیگر به شکل گلیکوژن ذخیره می‌شود.

مصرف اکسیژن اضافی وام اکسیژنی را بعد از خاتمه فعالیت بازپرداخت می‌کند - بعد از یک مرحله فعالیت بسیار شدید، شخص به نفس کشیدن زیاد و مصرف مقادیر بیش از اندازه اکسیژن برای لااقل چندین دقیقه و گاهی حتی تا یک ساعت بعد از آن ادامه می‌دهد. این مازاد اکسیژن به مصرف موارد زیر می‌رسد: (۱) تبدیل مجدد اسید لاکتیک که در جریان فعالیت تجمع یافته است به گلوکز، (۲) تبدیل مجدد آدنوزین مونوفسفات و ADP به ATP، (۳) تبدیل مجدد کراتین و فسفات به فسفوکراتین، (۴) برقراری مجدد غلظتهای طبیعی اکسیژن ترکیبی با هموگلوبین، و (۵) بالا بردن غلظت اکسیژن در ریه‌ها تا حد طبیعی آن. این اضافه مصرف اکسیژن بعد از خاتمه فعالیت عضلانی موسوم به بدهی اکسیژنی oxygen debt است.



شکل ۱ - ۷۲ - شمای کلی انتقال انرژی از مواد غذایی به سیستم اسید آدنیلک و سپس به عناصر عملی سلولی.

اصل بدهی اکسیژنی با تفصیل بیشتر در فصل ۸۴ در رابطه با فیزیولوژی ورزش شرح داده خواهد شد زیرا توانایی افراد برای تولید هرچه بیشتر بدهی اکسیژنی اهمیت ویژه‌ای در بسیاری از انواع ورزشهای دو و میدانی دارد.

خلاصه مصرف انرژی توسط سلولها

با زمینه‌ای که از چند فصل گذشته و بحثهای این فصل به دست آوردیم اکنون می‌توانیم تصویر مرکبی از مصرف کلی انرژی توسط سلولها که در شکل ۱-۷۲ نشان داده شده درست کنیم. این شکل استفاده بی‌هوازی از گلیکوژن و گلوکز برای تشکیل آدنوزین تری‌فسفات و نیز استفاده هوازی از ترکیبات مشتق از کربوهیدراتها، چربیها، پروتئینها و سایر مواد را برای تشکیل مقادیر باز هم بیشتر آدنوزین تری‌فسفات نشان می‌دهد. آدنوزین تری‌فسفات به نوبه خود در حال تعادل قابل برگشت با فسفوکراتین در سلولها است و چون مقدار فسفوکراتین زیادتری از ATP در سلولها وجود دارد لذا قسمت بیشتر انرژی ذخیره سلول در این منبع انرژی‌زا قرار گرفته است.

انرژی حاصل از آدنوزین تری‌فسفات می‌تواند بوسیله سیستمهای عملی مختلف سلولها برای تأمین ستنز و رشد، انقباض عضلاتی، ترشح غدد، هدایت ایمپالسهای عصبی، جذب فعال و سایر فعالیتهای سلولی به مصرف برسد. هرگاه مقدار انرژی مورد نیاز برای فعالیتهای سلولی بیشتر از مقداری باشد که بوسیله متابولیسم اکسیداتیو قابل تأمین است، انرژی فسفوکراتین ابتدا به مصرف می‌رسد و متعاقب آن به سرعت از تجزیه بی‌هوازی گلیکوژن استفاده می‌شود. به این ترتیب، متابولیسم اکسیداتیو نمی‌تواند تقریباً به همان سرعت روندهای بی‌هوازی به سلولها انرژی برساند اما برخلاف آنها، در سرعتهای آهسته‌تر مصرف، روندهای اکسیداتیو می‌توانند تا زمانی که ذخایر انرژی (به طور عمده چربی) وجود دارند ادامه یابند.

کنترل آزاد شدن انرژی در سلولها

کنترل سرعت واکنشهای آنزیمی - قبل از این که بتوان کنترل آزاد شدن انرژی در سلولها را مورد بحث قرار داد لازم است اصول پایه کنترل سرعت واکنشهای شیمیایی کاتالیزه شده بوسیله آنزیمها که انواع واکنشهایی هستند که تقریباً به طور عمومی در سراسر بدن به انجام می‌رسند شرح داده شوند.

مکانیسم کاتالیز یک واکنش شیمیایی توسط یک آنزیم آن است که نخست آنزیم به طور سست با یکی از سوبستراهای واکنش ترکیب می‌شود. این امر نیروهای پیوندی روی سوبسترا را به اندازه کافی تغییر می‌دهد به طوری که این ماده می‌تواند با سایر مواد وارد واکنش شود. بنابراین، سرعت کلی واکنش شیمیایی هم بوسیله غلظت آنزیم و هم بوسیله غلظت سوبسترای که با آنزیم ترکیب می‌شود تعیین می‌گردد. معادله پایه که این مفهوم را بیان می‌کند به قرار زیر است:

$$\text{سوبسترا} \times \text{آنزیم} \times K_1 = \text{سوبسترا} + K_2 = \text{سرعت واکنش}$$

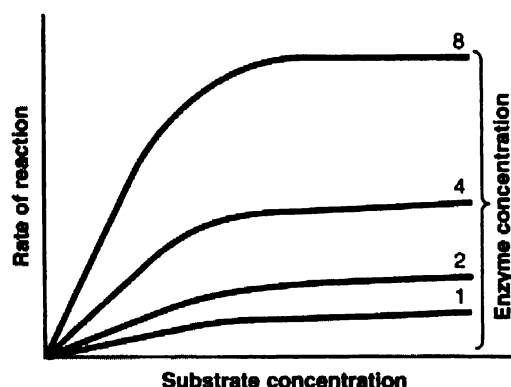
این تساوی موسوم به تساوی میکلیس - منتن Michaelis - Menten است. شکل ۲-۷۲ کاربرد این تساوی را نشان می‌دهد.

نقش غلظت آنزیم در تنظیم واکنشهای متابولیک - شکل ۲-۷۲ نشان می‌دهد که هنگامی که سوبسترا به مقدار نسبتاً زیادی وجود دارد سرعت واکنش شیمیایی همان طور که در نیمه راست این شکل نشان داده شده، تقریباً به طور کامل توسط غلظت آنزیم تعیین می‌شود. به این ترتیب، به تدریج که غلظت آنزیم از یک مقدار قراردادی ۱، ۲، ۴ یا ۸ زیادتر می‌شود سرعت واکنش نیز همان طور که توسط بالا رفتن سطح منحنیها نشان داده شده، به همان نسبت افزایش می‌یابد. به عنوان مثال، هنگامی که در شخص مبتلا به دیابت قندی مقدار زیادی گلوکز وارد توبول کلیوی می‌شود - یعنی در این حال سوبسترای گلوکز در توبولها بسیار بیش از اندازه است - افزایشهای بیشتر در گلوکز توبولی اثر اندکی روی بازجذب گلوکز دارد زیرا آنزیمهای انتقال دهنده اشباع شده‌اند. در تحت این شرایط، میزان جذب مجدد گلوکز توسط غلظت آنزیمهای انتقال دهنده گلوکز در سلولهای توبول ابتدایی محدود می‌شود نه توسط غلظت خود گلوکز.

نقش غلظت سوبسترا در تنظیم واکنشهای متابولیک - در شکل ۲-۷۲ توجه کنید که هرگاه غلظت سوبسترا آن قدر کم شود که فقط قسمت اندکی از آنزیم برای انجام واکنش مورد نیاز باشد، در این حال سرعت واکنش نسبت مستقیم با غلظت سوبسترا و همچنین غلظت آنزیم خواهد داشت. این اثر در جذب مواد از روده و توبولهای کلیوی هنگامی که غلظت آنها اندک است دیده می‌شود.

محدودیت سرعت انجام یک سری واکنش - تقریباً کلیه واکنشهای شیمیایی بدن به صورت سری و پشت سر هم انجام می‌شوند به این معنی که فرآورده یک واکنش به عنوان سوبسترا برای واکنش بعدی عمل می‌کند. بنابراین، سرعت کلی یک سری واکنشهای شیمیایی به طور عمده بوسیله سرعت واکنش آهسته‌ترین مرحله در این سری تعیین می‌گردد. این مرحله موسوم به مرحله محدود کننده سرعت rate limiting step در تمامی آن سری واکنش است.

غلظت آدنوزین دی‌فسفات به عنوان یک عامل کنترل کننده سرعت در آزاد شدن انرژی - در شرایط استراحت، غلظت آدنوزین دی‌فسفات در سلولها فوق‌العاده مختصر است به طوری که واکنشهای شیمیایی که برای انجام شدن نیاز به آدنوزین دی‌فسفات به عنوان یک سوبسترا دارند نیز بسیار آهسته هستند. این واکنشها شامل کلیه مسیرهای متابولیک اکسیداتیو که انرژی از غذاها آزاد می‌کنند علاوه بر عملاً کلیه مسیرهای دیگر برای آزاد شدن انرژی در بدن هستند. به این ترتیب، آدنوزین دی‌فسفات عامل اصلی محدود کننده سرعت برای تقریباً تمامی متابولیسم انرژی در بدن است. هنگامی که سلولها فعالیت پیدا می‌کنند، مقدار زیادی آدنوزین تری‌فسفات صرف‌نظر از نوع فعالیت به آدنوزین



شکل ۲ - ۷۲ - اثر غلظت سوبسترا و غلظت آنزیم روی سرعت واکنشی که توسط آنزیم کاتالیز می شود.

دی فسفات تبدیل می شود و غلظت آدنوزین دی فسفات را به نسبت مستقیم بادرجه فعالیت سلول افزایش می دهد. آن گاه این ADP به طور اوتوماتیک سرعت کلیه واکنشها برای آزاد شدن متابولیک انرژی از غذا را افزایش می دهد. به این ترتیب، با این روند ساده، مقدار انرژی آزاد شده در سلول بوسیله درجه فعالیت سلول کنترل می گردد. در غیاب فعالیت سلولی، آزاد شدن انرژی متوقف می گردد زیرا به زودی تمام ADP به ATP تبدیل می شود.

میزان متابولیسم METABOLIC RATE

متابولیسم بدن صرفاً به معنی کلیه واکنشهای شیمیایی در تمام سلولهای بدن است و میزان متابولیسم برحسب میزان آزاد شدن گرما در جریان واکنشهای شیمیایی بیان می شود.

گرما فرآورده نهایی تقریباً تمام انرژی آزاد شده در بدن است - هنگام بحث در مورد بسیاری از واکنشهای متابولیک در فصول گذشته ملاحظه کردید که تمامی انرژی مواد غذایی به آدنوزین تری فسفات منتقل نمی شود بلکه قسمت زیادی از این انرژی به صورت گرما درمی آید. به طور متوسط، ۳۵ درصد انرژی مواد غذایی در جریان تشکیل آدنوزین تری فسفات به گرما تبدیل می شود. سپس هنگام انتقال انرژی از آدنوزین تری فسفات به سیستمهای عملی سلولها، انرژی باز هم بیشتری به گرما تبدیل می شود به طوری که حتی تحت بهترین شرایط بیش از ۲۷ درصد تمامی انرژی مواد غذایی سرانجام بوسیله سیستمهای عملی سلولها به مصرف نمی رسد.

حتی هنگامی که ۲۷ درصد انرژی به سیستمهای عملی سلولها می رسد، تقریباً تمام آن نیز سرانجام به گرما تبدیل می شود. به عنوان مثال، هنگامی که پروتئینها ساخته می شوند، مقدار زیادی آدنوزین تری فسفات برای تشکیل اتصالات پپتیدی به مصرف می رسد و این امر موجب ذخیره انرژی در این اتصالات می شود. اما همچنین پروتئینها به طور مداوم در معرض تجدد و تعویض قرار دارند به این معنی که عدهای از آنها تجزیه شده در حالی که عدهای دیگر تشکیل می گردند. هنگامی که پروتئینها تجزیه می شوند، انرژی ذخیره شده در اتصالات پپتیدی به شکل گرما در بدن آزاد می گردد.

مثال دیگر انرژی مصرف شده برای فعالیت عضله است. قسمت زیادی از این انرژی صرفاً به مصرف غلبه بر ویسکوزیته خود عضلات یا بافتها می رسد تا اندامها بتوانند حرکت کنند. این حرکت ویسکوزیته ای به نوبه خود موجب اصطکاک در داخل بافتها می شود که گرما تولید می کند.

همچنین می‌توان انرژی مصرف شده بوسیله قلب برای تلمبه زدن خون را در نظر گرفت. خون سیستم شریانی را متسع می‌کند و این اتساع خود نمودار منبعی از انرژی پتانسیل است. به تدریج که خون در رگهای محیطی جریان می‌یابد، اصطکاک لایه‌های مختلف خون که روی یکدیگر می‌لغزند و اصطکاک خون با دیواره رگها تمام این انرژی را به گرما تبدیل می‌کند.

عملاً تمامی انرژی مصرف شده توسط بدن سرانجام به گرما تبدیل می‌شود. تنها استثنای قابل ملاحظه در این مورد هنگامی به وجود می‌آید که عضلات برای انجام کاری در خارج از بدن مورد استفاده قرار می‌گیرند. به عنوان مثال، هنگامی که عضلات جسمی را تا ارتفاع معینی بالا می‌برند یا بدن شخص را از پله‌ها بالا می‌برند، نوعی انرژی پتانسیل بر اثر بالا بردن جرمی در خلاف جهت نیروی ثقل به وجود می‌آید. اما هنگامی که مصرف خارجی انرژی انجام نمی‌شود با اطمینان می‌توان گفت که تمامی انرژی آزاد شده توسط روندهای متابولیک سرانجام در بدن به گرما تبدیل می‌شود.

کالری - برای شرح میزان متابولیسم بدن و مباحث وابسته، لازم است که از نوعی واحد فیزیکی برای بیان مقدار انرژی آزاد شده از مواد غذایی مختلف یا انرژی مصرف شده توسط روندهای عملی مختلف بدن، استفاده گردد. کالری واحدی است که بیش از همه برای این منظور به کار می‌رود. یک کالری کوچک که با حرف c نشان داده می‌شود و غالباً یک گرم کالری نامیده می‌شود مقدار گرمایی است که برای بالا بردن دمای یک گرم آب به میزان یک درجه سلسیوس لازم است. کالری کوچک برای سهولت بیان تولید و مصرف انرژی در بدن واحد کوچکی است و لذا کالری بزرگ که با حرف C نشان داده می‌شود و غالباً یک کیلوکالری نامیده می‌شود که برابر با هزار کالری کوچک است واحدی است که معمولاً هنگام بحث در مورد متابولیسم انرژی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

اندازه‌گیری میزان متابولیسم کل بدن

کالریمتری مستقیم گرمای آزاد شده از بدن را اندازه می‌گیرد - چون شخص در حال عادی کار خارجی انجام نمی‌دهد لذا میزان متابولیسم کل بدن را می‌توان به سادگی با اندازه‌گیری مقدار کل گرمای آزاد شده از بدن در یک زمان معین تعیین کرد. این روش، کالریمتری مستقیم نامیده می‌شود.

برای تعیین میزان متابولیسم بوسیله کالریمتری مستقیم، مقدار گرمای آزاد شده از بدن در یک کالریمتر بزرگ با ساختار مخصوص اندازه‌گیری می‌شود. شخص در محفظه‌ای پر از هوا قرار داده می‌شود که دیواره‌های آن چنان به خوبی عایق‌بندی شده‌اند که هیچ‌گونه گرمایی نمی‌تواند از دیواره محفظه به خارج دفع گردد. گرمای تولید شده در بدن شخص هوای محفظه را گرم می‌کند. اما، دمای محفظه با عبور دادن یک سری لوله که در یک حمام آب سرد قرار گرفته‌اند در یک حد ثابت حفظ می‌شود. میزان گرم شدن آب حمام که با یک ترمومتر دقیق قابل تعیین است برابر با میزان آزاد شدن گرما توسط بدن شخص است.

انجام کالریمتری مستقیم از نظر فیزیکی مشکل است و بنابراین فقط برای مقاصد تحقیقی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

کالریمتری غیرمستقیم - معادل انرژی اکسیژن - چون بیش از ۹۵ درصد انرژی مصرف شده در بدن از واکنشهای اکسیژن با مواد غذایی مختلف به دست می‌آید لذا میزان متابولیسم کل بدن را می‌توان با دقت زیادی از روی میزان مصرف اکسیژن محاسبه کرد. هرگاه یک لیتر اکسیژن با گلوکز متابولیزه شود $5/01$ کالری بزرگ انرژی آزاد می‌شود. به همین ترتیب متابولیزه شدن یک لیتر اکسیژن با مواد نشاسته‌ای $5/06$ کالری بزرگ، با چربیها $4/70$ کالری بزرگ و با پروتئینها $4/60$ کالری بزرگ آزاد می‌کند.

موضوع جالبی که از روی این ارقام می‌توان دید آن است که مقدار انرژی آزاد شده از یک لیتر اکسیژن صرف‌نظر از نوع غذایی که متابولیزه می‌شود تقریباً یکسان است. با یک رژیم متوسط، مقدار انرژی آزاد شده به ازای هر لیتر اکسیژن

مصرف شده در بدن به طور متوسط تقریباً ۴/۸۲۵ کالری بزرگ است. این رقم موسوم به معادل انرژی اکسیژن است. با استفاده از این معادل انرژی اکسیژن energy equivalent می‌توان با درجه زیادی از دقت میزان آزاد شدن گرما در بدن را از روی مقدار اکسیژن مصرف شده در یک زمان معین محاسبه کرد.

هرگاه شخص در مدت تعیین میزان متابولیسم فقط کربوهیدراتها را متابولیزه کند مقدار محاسبه شده انرژی آزاد شده بر اساس معادل انرژی متوسط اکسیژن (۴/۸۲۵ کالری بزرگ به ازای هر لیتر)، حدود چهار درصد کمتر از مقدار واقعی خواهد بود. برعکس، در صورتی که شخص قسمت اعظم انرژی خود را از چربیها تأمین کند مقدار محاسبه شده حدود چهار درصد بیشتر از مقدار واقعی خواهد بود.

متابولیسم انرژی - عواملی که بر برون ده انرژی تاثیر دارند

همان طور که در فصل ۷۱ شرح داده شد، ورود انرژی در افراد بالغ سالمی که وزن خود را در یک حالت پایدار حفظ می‌کنند با برون ده انرژی متعادل است. حدود ۴۵ درصد انرژی خورده شده روزانه از کربوهیدراتها، ۴۰ درصد از چربیها، و ۱۵ درصد از پروتئینها در یک رژیم متوسط آمریکایی مشتق می‌شود. برون ده انرژی نیز می‌تواند به چندین جزء قابل تعیین تقسیم گردد شامل انرژی مصرف شده برای (۱) انجام اعمال متابولیک ضروری بدن (میزان متابولیسم پایه)، (۲) انجام فعالیتهای مختلف فیزیکی، (۳) هضم، جذب، و پردازش غذاها، و (۴) حفظ دمای بدن.

نیازهای کلی انرژی برای فعالیتهای روزانه

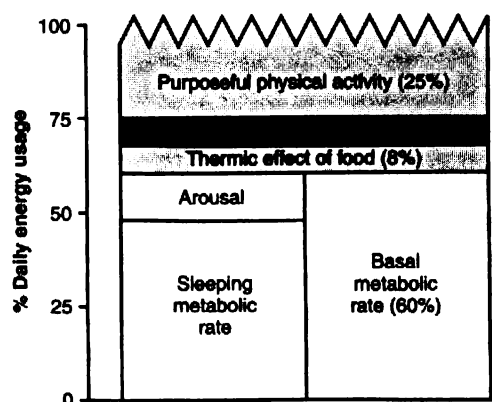
یک مرد متوسط ۷۰ کیلوگرمی که تمام روز در رختخواب بخوابد حدود ۱۶۵۰ کالری بزرگ انرژی مصرف می‌کند. روند خوردن و هضم غذا مقدار انرژی مصرف شده در هر روز را ۲۰۰ کالری بزرگ دیگر یا بیشتر افزایش می‌دهد به طوری که همان مردی که در رختخواب خوابیده و یک رژیم قابل قبولی را می‌خورد به یک رژیم خوراکی حدود ۱۸۵۰ کالری بزرگ در روز نیاز دارد. اگر این مرد تمام روز بدون فعالیت در یک صندلی بنشیند نیازهای کل انرژی او به ۲۰۰۰ تا ۲۲۵۰ کالری بزرگ می‌رسد. بنابراین، نیاز متوسط روزانه انرژی برای یک مرد کاملاً کم حرکت که فقط اعمال ضروری را انجام می‌دهد ۲۰۰۰ کالری بزرگ است.

مقدار انرژی مصرفی برای انجام فعالیتهای بدنی به طور طبیعی حدود ۲۵ درصد مصرف کل انرژی را تشکیل می‌دهد اما می‌تواند در افراد مختلف بسته به نوع و مقدار فعالیتهای فیزیکی به طور بارزی متغیر باشد. به عنوان مثال، بالا رفتن از پله به حدود ۱۷ برابر انرژی مصرف شده در هنگام خواب بودن در رختخواب، نیاز دارد. به طور کلی، در طی یک مرحله ۲۴ ساعته، فردی که یک کار سنگین انجام می‌دهد می‌تواند یک مصرف انرژی به زیادی ۶۰۰۰ تا ۷۰۰۰ کالری بزرگ یا ۳/۵ برابر انرژی مصرف شده در جریان فقدان فعالیت بدنی داشته باشد.

میزان متابولیسم پایه - حداقل مصرف انرژی برای زنده ماندن

حتی هنگامی که شخص در حال استراحت مطلق باشد، انرژی قابل ملاحظه‌ای برای انجام تمام واکنشهای شیمیایی بدن مورد نیاز است. این حداقل انرژی مورد نیاز برای زنده ماندن موسوم به میزان متابولیسم پایه بوده و مسؤول حدود ۵۰ تا ۷۰ درصد انرژی مصرفی روزانه در کم حرکت‌ترین افراد است (شکل ۳-۷۲).

چون میزان فعالیت بدنی در افراد مختلف فوق‌العاده متغیر است لذا اندازه‌گیری میزان متابولیسم پایه یک وسیله مفید برای مقایسه میزان متابولیسم یک فرد با فرد دیگر را به دست می‌دهد. روش معمولی تعیین میزان متابولیسم پایه، اندازه‌گیری سرعت مصرف اکسیژن در طی یک مدت زمان معین در شرایط زیر است:



شکل ۳ - ۷۲ - اجزای مصرف انرژی.

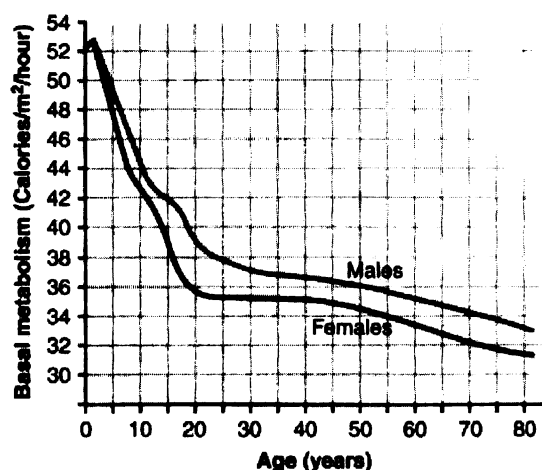
- ۱- شخص نباید لااقل برای ۱۲ ساعت هیچ‌گونه غذایی خورده باشد.
 - ۲- میزان متابولیسم پایه بعد از یک شب خواب راحت تعیین می‌شود.
 - ۳- هیچ‌گونه فعالیت شدید بدنی نباید برای لااقل یک ساعت قبل از آزمایش انجام شود.
 - ۴- کلیه عوامل روانی و بدنی که موجب هیجان می‌شوند باید حذف گردند.
 - ۵- دمای هوا باید مناسب و بین ۲۰ تا ۲۷ درجه سلسیوس باشد.
 - ۶- هیچ‌گونه فعالیت بدنی در جریان آزمایش نباید انجام شود.
- میزان متابولیسم پایه به طور متوسط حدود ۶۵ تا ۷۰ کالری بزرگ در ساعت برای یک مرد متوسط ۷۰ کیلوگرمی است. اگرچه قسمت زیادی از میزان متابولیسم پایه صرف فعالیتهای ضروری سیستم عصبی مرکزی، قلب، کلیه‌ها و سایر اندامها می‌شود، تغییرات میزان متابولیسم پایه در میان افراد مختلف به طور عمده مربوط به اختلاف در مقدار توده عضلانی و جثه بدن است.

عضلات اسکلتی حتی در شرایط استراحت حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد میزان متابولیسم پایه را تشکیل می‌دهند. به این دلیل، میزان متابولیسم پایه معمولاً از نظر اختلاف جثه توسط بیان آن برحسب کالری بزرگ در ساعت برای هر متر مربع مساحت سطح بدن که از روی قد و وزن محاسبه می‌شود تصحیح می‌گردد. مقادیر طبیعی برای مردها و زن‌ها در سنین مختلف در شکل ۴-۷۲ نشان داده شده‌اند.

قسمت زیادی از کاهش میزان متابولیسم پایه با زیاد شدن سن احتمالاً مربوط به از دست رفتن توده عضلانی و جایگزین شدن عضله توسط بافت چربی است که سرعت متابولیسم پایینتری دارد. به همین ترتیب، میزان متابولیسم پایه اندکی کمتر زنان در مقایسه با مردان قسمتی ناشی از نسبت درصد کمتر توده عضلانی و نسبت درصد بیشتر بافت چربی آنها است. اما باید دانست که عوامل دیگری نیز وجود دارند که می‌توانند به شرح زیر روی میزان متابولیسم پایه تأثیر داشته باشند.

هورمون تیروئید میزان متابولیسم را افزایش می‌دهد - هنگامی که غده تیروئید حداکثر مقدار تیروکسین را ترشح می‌کند میزان متابولیسم گاهی تا ۵۰ تا ۱۰۰ درصد از حد طبیعی بالاتر می‌رود. برعکس، فقدان کامل ترشح تیروئید میزان متابولیسم را به ۴۰ تا ۶۰ درصد مقدار طبیعی کاهش می‌دهد. همان طور که در فصل ۷۶ شرح داده شده، تیروکسین سرعت واکنشهای شیمیایی را در سلولهای بسیاری در بدن افزایش می‌دهد و بنابراین میزان متابولیسم را افزایش می‌دهد.

شکل ۴ - ۷۲ - میزان متابولیسم پایه
طبیعی در سنین مختلف برای زنان و
مردان.



سازش غده تیروئید - با افزایش دادن ترشح در آب و هوای سرد، و کاهش دادن ترشح در آب و هوای گرم - در اختلاف میزان متابولیسم پایه در افرادی که در مناطق مختلف جغرافیایی زندگی می‌کنند سهم دارد. به عنوان مثال، میزان متابولیسم پایه در افرادی که در مناطق قطبی زندگی می‌کنند ۱۰ تا ۲۰ درصد بالاتر از افرادی است که در مناطق حاره زندگی می‌کنند.

هورمون جنسی مردانه میزان متابولیسم را افزایش می‌دهد - هورمون جنسی مردانه می‌تواند میزان متابولیسم پایه را حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد افزایش دهد و هورمون جنسی زنانه شاید آن را به مقدار اندکی افزایش دهد اما این افزایش معمولاً آن قدر نیست که قابل ملاحظه باشد. قسمت زیادی از این اثر هورمون جنسی مردانه مربوط به اثر آنابولیک آن در افزایش دادن توده عضلات اسکلتی است.

هورمون رشد میزان متابولیسم را افزایش می‌دهد - هورمون رشد می‌تواند میزان متابولیسم را در نتیجه تحریک مستقیم متابولیسم سلولی با افزایش دادن توده عضلات اسکلتی افزایش دهد. در افراد بالغ دچار کمبود هورمون رشد، درمان با هورمون رشد که به روش نو ترکیب تهیه شده میزان متابولیسم پایه را ۲۰ درصد افزایش می‌دهد.

تب میزان متابولیسم را افزایش می‌دهد - تب صرف نظر از علت آن، سرعت انجام واکنشهای شیمیایی بدن را به طور متوسط به ازای هر ۱۰ درجه سلسیوس افزایش در دمای بدن حدود ۱۲۰ درصد افزایش می‌دهد. این موضوع به تفصیل در فصل ۷۳ شرح داده خواهد شد.

خواب میزان متابولیسم را کاهش می‌دهد - در هنگام خواب میزان متابولیسم ۱۰ تا ۱۵ درصد به زیر حد طبیعی سقوط می‌کند. این سقوط احتمالاً ناشی از دو عامل اصلی است: (۱) کاهش تنوس عضلات اسکلتی در هنگام خواب و (۲) کاهش فعالیت سیستم عصبی مرکزی.

سوء تغذیه میزان متابولیسم را کاهش می‌دهد - سوء تغذیه طولانی می‌تواند میزان متابولیسم را ۲۰ تا ۳۰ درصد کاهش دهد. این کاهش ظاهراً ناشی از کمبود مواد غذایی در سلولها است. در مراحل نهایی بسیاری از بیمارها، لاغری که با بیماری همراه است موجب کاهش بارزی در میزان متابولیسم قبل از مرگ می‌شود تا حدی که دمای بدن ممکن است اندکی قبل از مرگ تا چند درجه سقوط کند.

جدول ۱ - ۷۲ - مصرف انرژی در جریان انواع مختلف فعالیت برای
یک مرد ۷۰ کیلوگرمی

نوع فعالیت	کالری بزرگ در ساعت
خوابیدن	۶۵
دراز کشیدن بی حرکت به حالت بیدار	۷۷
نشستن در حالت استراحت	۱۰۰
ایستادن در حال استراحت	۱۰۵
لباس پوشیدن و لباس کردن	۱۱۸
ماشین نویسی سریع	۱۴۰
راه رفتن آهسته (۴ کیلومتر در ساعت)	۲۰۰
نجاری، فلزکاری، رنگرزی صنعتی	۲۴۰
اره کردن چوب	۴۸۰
شناکردن	۵۰۰
دویدن (۸/۵ کیلومتر در ساعت)	۵۷۰
بالا رفتن از پله به سرعت	۱۱۰۰

انرژی مصرف شده برای فعالیتهای بدنی

عاملی که دراماتیکترین تأثیر را در افزایش دادن میزان متابولیسم دارد فعالیت عضلانی طاقت فرسا است. دوره‌های کوتاه مدت انقباض حداکثر در یک عضله واحد می‌توانند تا ۱۰۰ برابر مقدار استراحت طبیعی آن برای چند ثانیه گرما آزاد کنند. برای تمام بدن، فعالیت عضلانی حداکثر می‌تواند تولید کلی گرمای بدن را برای چند ثانیه تا حدود ۵۰ برابر طبیعی یا برای فعالیت مداوم تا حدود ۲۰ برابر طبیعی در یک فرد ورزشکار تعلیم یافته افزایش دهد.

جدول ۱-۷۲ مصرف انرژی در جریان انواع مختلف فعالیت بدنی برای یک مرد ۷۰ کیلوگرمی را نشان می‌دهد. به علت اختلاف زیاد در فعالیت عضلانی در میان افراد، این بخش از مصرف انرژی مهمترین دلیل برای اختلاف در خوردن کالری مورد نیاز برای حفظ تعادل انرژی است. اما در کشورهای مرفه که مواد غذایی فراوانند، از قبیل ایالات متحده آمریکا، خوردن کالری به طور دوره‌ای از مصرف انرژی تجاوز می‌کند، و مازاد انرژی به طور عمده به صورت چربی انبار می‌گردد. این موضوع بر اهمیت حفظ یک سطح مناسب فعالیت بدنی برای جلوگیری از زیاد شدن بیش از حد ذخایر چربی و چاقی تأکید می‌کند.

حتی در افراد کم تحرک که روزانه هیچ‌گونه ورزش یا کار فیزیکی انجام نمی‌دهند یا به میزان کم انجام می‌دهند، انرژی قابل ملاحظه‌ای صرف فعالیت بدنی خود به خودی مورد نیاز برای حفظ تنوس عضلانی و وضع بدن و نیز صرف فعالیتهای غیر ورزشی از قبیل "تکان خوردن" می‌شود. این فعالیتهای غیر ورزشی روی هم مسؤول حدود ۷ درصد مصرف روزانه انرژی شخص هستند.

انرژی مصرف شده برای پردازش غذا - اثر گرمای غذا

بعد از خوردن یک وعده غذا، سرعت متابولیسم در نتیجه واکنشهای شیمیایی مختلف مربوط به هضم، جذب و انبار کردن غذا در بدن افزایش می‌یابد. این افزایش اثر گرمایی غذا نامیده می‌شود زیرا این روندها نیاز به انرژی دارند و گرما تولید می‌کنند.

بعد از صرف یک وعده غذا که محتوی مقدار زیادی کربوهیدرات یا چربی است سرعت متابولیسم معمولاً حدود ۴ درصد افزایش می‌یابد. اما بعد از یک وعده غذای پروتئین، سرعت متابولیسم معمولاً در ظرف یک ساعت شروع به بالا رفتن می‌کند و به حداکثری حدود ۳۰ درصد بالاتر از طبیعی می‌رسد و این افزایش برای ۳ تا ۱۲ ساعت ادامه می‌یابد. این اثر پروتئین روی سرعت متابولیسم موسوم به عمل دینامیک ویژه پروتئین است. اثر گرمایی غذا مسؤول حدود ۸ درصد مصرف کل روزانه انرژی در بسیاری از افراد است.

انرژی مصرف شده برای گرمایی غیر لرزشی - نقش تحریک سمپاتیک

اگرچه کار بدنی و اثر گرمایی غذا می‌تواند موجب آزاد شدن گرما شوند، این مکانیسمها به طور عمده معطوف به تنظیم دمای بدن نیستند. لرزیدن یک وسیله قابل تنظیم برای تولید گرما توسط افزایش دادن فعالیت عضلاتی در پاسخ به استرس سرما است که در فصل ۷۳ شرح داده خواهد شد. مکانیسم دیگری موسوم به گرمایی غیرلرزشی نیز می‌تواند در پاسخ به استرس سرما، گرما تولید کند. این نوع گرمایی توسط فعال شدن سیستم عصبی سمپاتیک تحریک می‌شود که نوراپینفرین و اپینفرین آزاد می‌کند که به نوبه خود فعالیت متابولیک و تولید گرما را افزایش می‌دهند.

در بعضی انواع چربی موسوم به چربی قهوه‌ای، تحریک عصبی سمپاتیک موجب آزاد شدن مقادیر زیاد گرما می‌شود. این نوع چربی محتوی تعداد زیادی میتوکندری و تعداد زیادی گلبولهای کوچک چربی به جای یک گلبول بزرگ چربی است. در این سلولها روند فسفریلاسیون اکسیداتیو در میتوکندریها به طور عمده غیر مزدوج است یعنی هنگامی که این سلولها بوسیله اعصاب سمپاتیک تحریک می‌شوند میتوکندریهای آنها مقدار زیادی گرما اما تقریباً بدون ATP تولید می‌کنند به طوری که تقریباً تمام انرژی اکسیداتیو آزاد شده بلافاصله به صورت گرما درمی‌آید.

کودک نوزاد دارای تعداد قابل ملاحظه‌ای از این نوع سلولهای چربی است و حداکثر تحریک سمپاتیک می‌تواند متابولیسم نوزاد را بیش از صد درصد افزایش دهد. شدت این ترموریز در انسان بالغ که عملاً هیچ‌گونه چربی قهوه‌ای ندارد احتمالاً کمتر از ۱۰ تا ۱۵ درصد است اگرچه این رقم می‌تواند به دنبال سازش با سرما به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش یابد. گرمایی غیرلرزشی همچنین ممکن است به عنوان یک بافر برضد چاقی عمل کند. بررسیهای جدید نشان می‌دهند که فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک در افراد چاقی که به طور مداوم کالری اضافی می‌خورند افزایش می‌یابد. مکانیسم مسؤول فعال شدن سیستم سمپاتیک در افراد چاق روشن نیست اما ممکن است قسمتی از طریق اثرات افزایش غلظت لپتین روی هیپوتالاموس باشد که نورونهای پرو-اوپیوملائوکورتین را فعال می‌کند. تحریک سمپاتیک با افزایش دادن گرمایی به محدود کردن افزایش وزن بیش از حد کمک می‌کند.

فصل ۷۳

تنظیم دمای بدن و تب

دماهای طبیعی بدن

دمای مرکزی و دمای پوست - دمای بافتهای عمقی بدن - دمای مرکزی - به طور تقریباً دقیق در محدوده ± 0.6 درجه سلیزیوس در تمامی اوقات به استثنای موقعی که انسان دچار یک بیماری تب‌دار می‌شود ثابت باقی می‌ماند. در واقع، یک شخص لخت می‌تواند در معرض دماهایی به پایینی ۱۳ درجه سلیزیوس تا زیادی ۶۰ درجه سلیزیوس در هوای خشک قرار گیرد و کماکان دمای داخلی بدن خود را در حد تقریباً ثابتی حفظ کند. مکانیسمهای کنترل‌کننده برای دمای بدن نمودار یک سیستم کنترلی با طرح زیبا هستند. منظور از این فصل شرح چگونگی عمل این سیستم در سلامت و در بیماری است. دمای پوست برخلاف دمای مرکزی با دمای محیط اطراف بالا و پایین می‌رود. هنگام بحث در مورد توانایی پوست برای دفع گرما به محیط اطراف، دمای پوست دمایی است که اهمیت دارد.

دمای طبیعی مرکزی بدن - هیچ‌گونه رقم واحدی را نمی‌توان به عنوان دمای طبیعی در نظر گرفت زیرا اندازه‌گیریها در تعداد زیادی از افراد طبیعی همان طور که در شکل ۱-۷۳ دیده می‌شود نشان داده است که دمای طبیعی اندازه‌گیری شده از راه دهان در محدوده‌ای از کمتر از ۳۶ تا بیش از ۳۷/۵ درجه سلیزیوس قرار دارد. دمای متوسط طبیعی هنگام اندازه‌گیری از راه دهان معمولاً ۳۶/۷ تا ۳۷ درجه سلیزیوس و هنگام اندازه‌گیری از راه مقعد حدود ۰/۶ درجه سلیزیوس بالاتر در نظر گرفته می‌شود.

دمای بدن در جریان فعالیت عضلانی افزایش می‌یابد و با تغییرات فوق‌العاده شدید دمای محیط اطراف تغییر می‌کند زیرا مکانیسمهای تنظیم‌کننده دما صد درصد کامل نیستند. هنگامی که گرمای بیش از حدی بر اثر فعالیت عضلانی شدید در بدن تولید می‌شود دما می‌تواند به طور موقتی تا ۳۸/۳ تا ۴۰ درجه سلیزیوس بالا برود. برعکس، هنگامی که بدن در معرض سرمای فوق‌العاده شدید قرار می‌گیرد دما می‌تواند به مقادیری در زیر ۳۶/۷ درجه سلیزیوس سقوط کند.

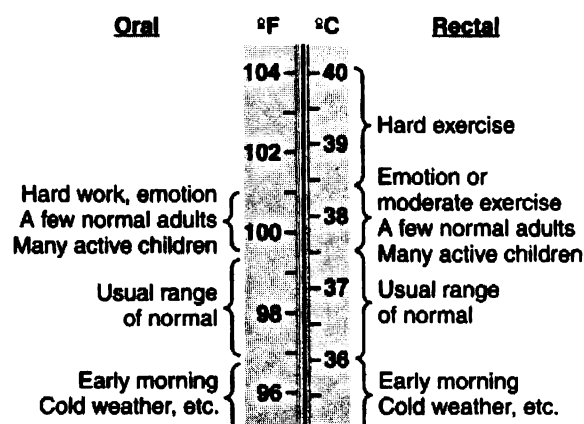
دمای بدن توسط تعادل بین تولید و دفع گرما کنترل می‌شود

هنگامی که میزان تولید گرما در بدن بیشتر از سرعت دفع آن باشد گرما در بدن تجمع یافته و دمای بدن بالا می‌رود. برعکس، هنگامی که دفع گرما بیشتر باشد هم گرمای بدن و هم دمای بدن کاهش می‌یابد. بنابراین، قسمت اعظم باقیمانده این فصل با این تعادل بین تولید و دفع گرما و مکانیسمهایی که توسط آنها بدن هر یک از این دو عامل را کنترل می‌کند سروکار خواهد داشت.

تولید گرما

تولید گرما یکی از فرآورده‌های جنبی عمده متابولیسم است. در فصل ۷۲ که متابولیسم انرژی بدن را خلاصه کرده

شکل ۱ - ۷۳ - محدوده تخمینی
دمای مرکزی بدن در افراد طبیعی.



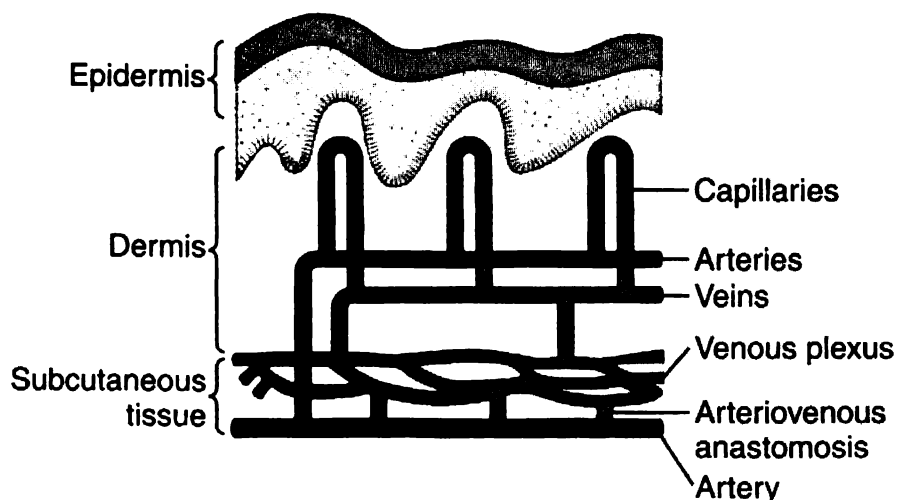
است عوامل مختلفی که سرعت تولید گرما را تعیین می‌کنند شرح داده‌ایم. مهمترین این عوامل در این جا مجدداً ذکر می‌شوند: (۱) میزان پایه متابولیسم تمام سلولهای بدن، (۲) مقدار اضافی متابولیسم ناشی از فعالیت عضلانی، شامل انقباضات عضلانی ناشی از لرزیدن، (۳) متابولیسم اضافی ناشی از اثر تیروکسین (و تا حدود کمتری سایر هورمونها از قبیل هورمون رشد و تستوسترون) روی سلولها، (۴) متابولیسم اضافی ناشی از اثر اپینفرین، نوراپینفرین و تحریک سمپاتیک روی سلولها، (۵) متابولیسم اضافی ناشی از افزایش فعالیت شیمیایی در خود سلولها بویژه هنگامی که دمای سلولی افزایش می‌یابد و (۶) متابولیسم اضافی مورد نیاز برای هضم، جذب، و ذخیره غذا (اثر گرمایی غذا).

دفع گرما

قسمت اعظم گرمای تولید شده در بدن در اندامهای عمقی و بویژه در کبد، مغز، قلب و عضلات اسکلتی در حال فعالیت عضلانی تولید می‌شود. سپس این گرما از اندامها و بافتهای عمقی به پوست انتقال می‌یابد و در آن جا به هوا و محیط اطراف دفع می‌شود. بنابراین، سرعت دفع گرما به طور تقریباً کامل توسط دو عامل تعیین می‌شود: (۱) گرما با چه سرعتی می‌تواند از جایی که در قسمت مرکزی بدن تولید می‌شود به پوست هدایت شود و (۲) گرما با چه سرعتی می‌تواند از پوست به محیط اطراف بدن انتقال داده شود. برای شرح این موضوع از توصیف سیستم عایق بدن که قسمت عمقی بدن را از سطح پوست جدا می‌کند شروع می‌کنیم.

سیستم عایق بدن

پوست، بافتهای زیر جلدی و بویژه چربی بافتهای زیر جلدی روی هم به عنوان یک عایق گرمایی برای بدن عمل می‌کنند. چربی از این نظر اهمیت دارد زیرا گرما را فقط با یک سوم سهولت سایر بافتها هدایت می‌کند. هنگامی که هیچ‌گونه خونی از اندامهای گرم شده داخلی به پوست جریان ندارد خواص عایقی بدن یک مرد طبیعی تقریباً برابر با سه چهارم خواص عایقی یک دست لباس معمولی است. در زنها این خاصیت عایقی بازهم از این حد بهتر است. عایق زیر پوست یک وسیله مؤثر برای حفظ دمای داخلی بدن در حد طبیعی است با وجود این که به دمای پوست اجازه می‌دهد تا به دمای محیط اطراف نزدیک شود.



شکل ۲ - ۷۳ - گردش خون پوست.

جریان خون به پوست از قسمتهای عمقی بدن تأمین کننده انتقال گرما است

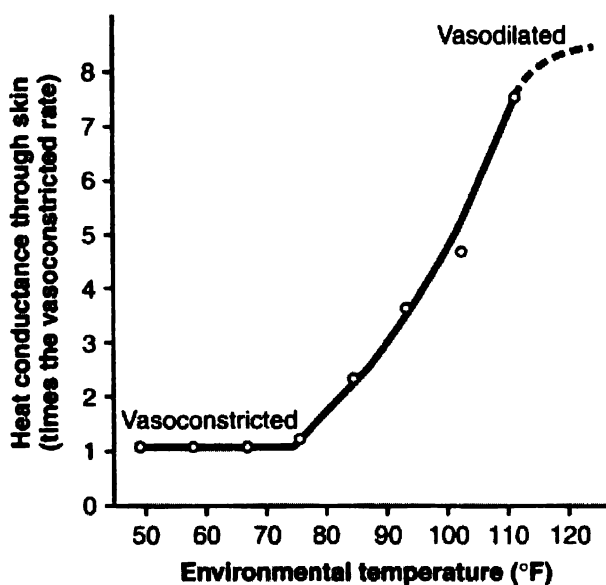
رگهای خونی به طور منتشر بلافاصله زیر پوست توزیع می شوند. سیستم بویژه مهم یک شبکه وریدی پیوسته است که در شکل ۲-۷۳ تصویر شده و خون را از مویرگهای پوست دریافت می کند. در بازترین نواحی بدن یعنی دستها، پاها و گوشها، خون همچنین مستقیماً از شریانهای کوچک از طریق پیوندهای شریانی - وریدی فوق العاده عضلانی به این شبکه می رسد.

میزان جریان خونی که به داخل این شبکه وریدی پوست جریان می یابد می تواند تغییرات فوق العاده عظیمی از مختصری بالای صفر تا زیادی ۳۰ درصد برون ده کل قلبی پیدا کند. جریان خون زیاد موجب هدایت گرما با کارایی زیاد از قسمتهای داخلی بدن به پوست می شود در حالی که کاهش جریان خون هدایت گرما از قسمتهای داخلی بدن را کاهش می دهد.

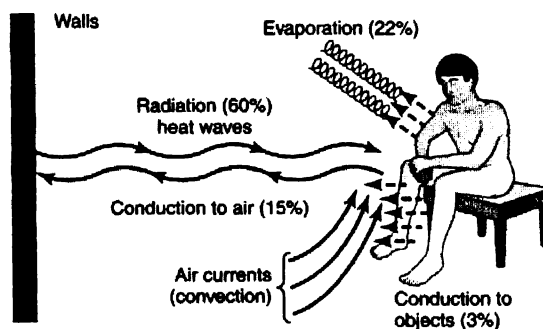
شکل ۳-۷۳ اثر میزان جریان خون پوست روی قابلیت هدایت گرما از داخل بدن به سطح پوست را به طور کمی تصویر کرده و یک افزایش تقریباً ۸ برابر در قابلیت هدایت گرما بین دو حالت تنگی کامل رگها و گشادی کامل رگها را نشان می دهد.

بنابراین پوست یک سیستم تشعشع کننده یا رادیاتور مؤثر کنترل شده است و جریان خون به پوست مؤثرترین مکانیسم انتقال گرما از مرکز بدن به سطح پوست را تشکیل می دهد.

کنترل هدایت گرما به پوست توسط سیستم عصبی سمپاتیک - هدایت گرما به پوست توسط خون بوسیله درجه انقباض رگی آرتریولها و پیوندهای شریانی - وریدی که به شبکه وریدی پوست خون می رسانند کنترل می شود. این تنگی رگها به نوبه خون تقریباً به طور کامل بوسیله سیستم عصبی سمپاتیک در پاسخ به تغییرات دمای داخلی بدن و دمای محیط کنترل می گردد. این موضوع بعداً در این فصل در ارتباط با کنترل دمای بدن بوسیله هیپوتالاموس شرح داده خواهد شد.



شکل ۳ - ۷۳ - اثر تغییرات دمای محیط روی قابلیت هدایت گرما از داخل بدن به سطح پوست.



شکل ۴ - ۷۳ - مکانیسمهای دفع گرما از بدن.

فیزیک پایه چگونگی دفع گرما از سطح پوست

روشهای مختلف که توسط آنها گرما از پوست به محیط اطراف دفع می‌شود در شکل ۴-۷۳ عرضه شده‌اند. این روشها عبارتند از: تشعشع radiation، هدایت conduction و تبخیر evaporation که در زیر شرح داده می‌شوند.

تشعشع - همان طور که در شکل ۴-۷۳ نشان داده شده، شخص لخت در اتاقی با دمای طبیعی اطاق حدود ۶۰ درصد از مقدار کل دفع گرما را بوسیله تشعشع دفع می‌کند.

دفع گرما بوسیله تشعشع به معنی دفع گرما به شکل اشعه گرمایی زیر قرمز یعنی یک نوع موج الکترومغناطیسی است. طول موج بیشتر امواج گرمایی زیر قرمز که از بدن تشعشع می‌شوند ۵ تا ۲۰ میکرومتر یعنی ۱۰ تا ۳۰ برابر طول موج اشعه نورمرئی است. کلیه اشیاء که در دمای صفر مطلق نباشند این قبیل اشعه گرمایی را از خود تشعشع می‌کنند. بدن انسان اشعه گرمایی را در تمام جهات تشعشع می‌کند. اشعه گرمایی از دیوارها و سایر اشیاء نیز به سوی بدن تشعشع می‌شوند. در

صورتی که دمای بدن از دمای محیط اطراف بیشتر باشد مقدار گرمایی که از بدن تشعشع می شود بیشتر از مقداری است که به بدن تشعشع می شود.

هدایت - همان طور که در شکل ۴-۷۳ نشان داده شده، فقط مقدار بسیار مختصری از گرما به طور طبیعی بوسیله هدایت مستقیم از سطح بدن به سایر اشیاء از قبیل صندلی یا رختخواب، از بدن دفع می شود. اما، دفع گرما بوسیله هدایت به هوا نمودار نسبت قابل ملاحظه ای از دفع گرما از بدن (حدود ۱۵ درصد) حتی در شرایط طبیعی است.

به خاطر بیاورید که گرما در واقع انرژی کینتیک حرکت مولکولها است و مولکولهای پوست به طور مداوم در حال حرکت ارتعاشی هستند. قسمت زیادی از انرژی این حرکت در صورتی که هوا از پوست سردتر باشد می تواند به هوا منتقل شده و به این ترتیب سرعت حرکت مولکولهای هوا را افزایش دهد. همین که دمای هوا بلافاصله در مجاورت پوست با دمای پوست برابر شد دفع بیشتر گرما نمی تواند انجام شود زیرا اکنون مقدار برابری از گرما از هوا به بدن هدایت می شود. بنابراین، هدایت گرما از بدن به هوا خود به خود محدود می شود مگر این که هوا از پوست دور شود به طوری که هوای تازه گرم نشده به طور مداوم در تماس با پوست قرار گیرد که پدیده ای موسوم به جابه جایی یا کنوکسیون هوا است.

کنوکسیون - حذف گرما از بدن توسط جریانهای کنوکسیونی هوا معمولاً دفع گرما بوسیله کنوکسیون نامیده می شود. در عمل، گرما بایستی نخست به هوا هدایت گردد و سپس بوسیله جریانهای کنوکسیونی از بدن به خارج حمل گردد. به علت تمایل هوای مجاور پوست به صعود هنگام گرم شدن، تقریباً همیشه مقدار کمی کنوکسیون در اطراف بدن به وجود می آید. بنابراین، شخص لختی که در یک اطاق راحت بدون حرکت زیاد هوا نشسته باشد کماکان حدود ۱۵ درصد از گرمای خود را بوسیله هدایت به هوا و سپس بوسیله کنوکسیون هوا به دور از بدن، دفع می کند.

اثر خنک کننده باد - هنگامی که بدن در معرض وزش باد قرار می گیرد لایه ای از هوا که بلافاصله در مجاورت پوست قرار دارد بسیار سریعتر از حال طبیعی تعویض می شود و دفع گرما توسط کنوکسیون نیز به همان نسبت افزایش می یابد. اثر خنک کننده باد در سرعتهای کم تقریباً متناسب با جذر سرعت باد است. به عنوان مثال، بادی با سرعت ۴ کیلومتر در ساعت از نظر خنک کردن بدن دو برابر مؤثرتر از بادی با سرعت یک کیلومتر در ساعت است.

هدایت و کنوکسیون گرما از شخصی که در آب قرار دارد - گرمای ویژه آب چندین هزار برابر گرمای ویژه هوا است و لذا هر واحد آبی که در مجاورت پوست قرار می گیرد می تواند مقادیر بسیار بیشتری گرما را در مقایسه با هوا جذب کند. همچنین، قابلیت هدایت آب، برای گرما در مقایسه با هوا بسیار زیاد است. در نتیجه، برای بدن غیرممکن است که یک لایه نازک از آب در مجاورت بدن را همان طور که برای هوا انجام می شود گرم کرده و یک منطقه عایق تشکیل دهد. بنابراین، معمولاً میزان دفع گرما به آب چندین برابر بیشتر از میزان دفع گرما به هوا است.

تبخیر - هنگامی که آب از سطح پوست تبخیر می شود ۰/۵۸ کالری بزرگ (کیلوکالری) گرما به ازای هر گرم آبی که تبخیر می شود از بدن دفع می گردد. حتی هنگامی که شخص عرق نمی کند، کماکان آب به طور غیرمحسوس از پوست و ریه ها به میزان حدود ۶۰۰ تا ۷۰۰ میلی لیتر در روز تبخیر می شود. این تبخیر موجب دفع مداوم گرما به میزان ۱۶ تا ۱۹ کالری بزرگ در ساعت می گردد. این تبخیر نامحسوس آب از طریق پوست و ریه ها نمی تواند به منظور تنظیم دمای بدن کنترل شود زیرا ناشی از دیفوزیون مداوم مولکولهای آب از طریق پوست و سطوح مجاری تنفسی است. اما میزان دفع گرما از راه تبخیر عرق را می توان با تنظیم تعریق که در زیر شرح داده می شود کنترل کرد.

تبخیر یک مکانیسم سرد کننده ضروری در دماهای هوای بسیار بالا است - تا زمانی که دمای بدن بیشتر از دمای محیط باشد گرما می تواند از راه تشعشع و هدایت دفع شود اما هنگامی که دمای محیط بیشتر از دمای پوست باشد، بدن به جای دفع گرما مقداری گرما بوسیله تشعشع و هدایت کسب می کند. در این شرایط، تنها روشی که بدن توسط آن می تواند خود را از گرما رهایی بخشد تبخیر است.

بنابراین، هر عاملی که هنگام بالاتر بودن دمای محیط از دمای بدن از تبخیر کافی جلوگیری کند سبب می شود که دمای بدن افزایش یابد. این موضوع ندرتاً در افرادی که با فقدان مادرزادی غدد عرق به دنیا می آیند دیده می شود. این افراد می توانند دماهای سرد را به خوبی افراد طبیعی تحمل کنند اما در مناطق استوایی ممکن است بر اثر گرمادگی بمیرند زیرا بدون وجود سیستم خنک کننده تبخیری، این افراد نمی توانند در هنگامی که دمای هوا از دمای بدن بالاتر است از بالا رفتن دمای بدن خود جلوگیری کنند.

اثر لباس روی دفع حرارت به روش هدایت - لباس هوای مجاور پوست و هوای موجود در تاروپود لباس را محبوس می کند و از این راه ضخامت ناحیه اختصاصی هوا در مجاورت پوست را افزایش و جریان کنوکسیون هوا را کاهش می دهد. در نتیجه، میزان دفع گرما از بدن بوسیله هدایت و کنوکسیون شدیداً کاهش می یابد. لباس معمولی میزان دفع گرما از بدن را به حدود نصف شخص لخت کاهش می دهد در حالی که لباس مورد استفاده در مناطق قطبی می تواند این دفع گرما را تا یک ششم کاهش دهد.

حدود نیمی از گرمایی که از پوست به لباس انتقال می یابد به جای هدایت از طریق فضای کوچک بین پوست و لباس، به لباس تشعشع می شود. بنابراین، پوشاندن سطح داخلی لباس با لایه نازکی از طلا که گرمای تابشی را منعکس می کند خواص عایقی لباس را بسیار مؤثرتر می سازد. با استفاده از این تکنیک، وزن لباسهایی را که در مناطق قطبی مورد استفاده قرار می گیرند می توان به حدود نصف تقلیل داد.

هنگامی که لباس مرطوب می شود تأثیر آن از نظر حفظ دمای بدن تقریباً به طور کامل از بین می رود زیرا قابلیت هدایت زیاد آب، میزان انتقال گرما از لباس را تا ۲۰ برابر یا بیشتر افزایش می دهد. بنابراین، یکی از مهمترین عوامل برای حفاظت بدن در برابر سرما در مناطق قطبی احتیاط فوق العاده زیاد در برابر تر شدن لباس است. در واقع، شخص باید مراقب باشد که خود را حتی به طور موقتی زیاد گرم نکند زیرا عرق کردن در زیر لباس از آن پس آن را به عنوان یک عایق، بسیار کم اثرتر می کند.

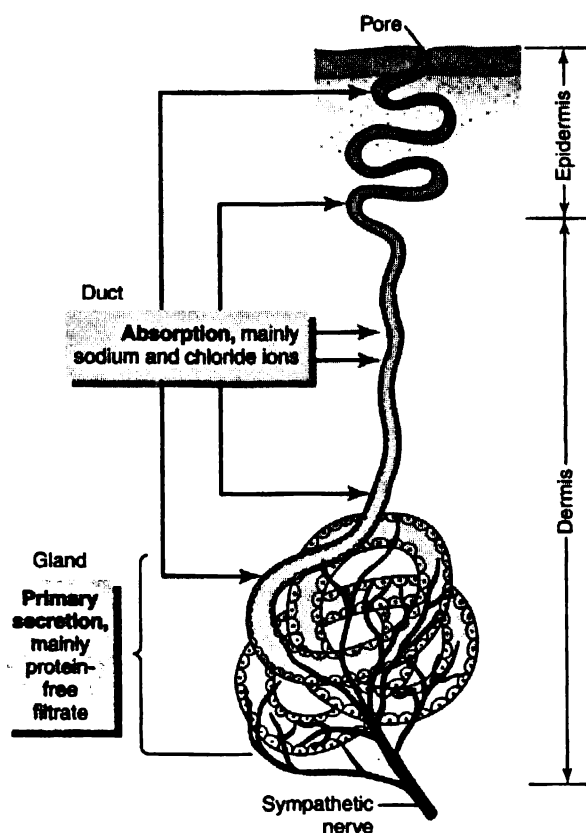
تعریق و تنظیم آن بوسیله سیستم عصبی خودمختار

تحریک ناحیه جلوی بصری - هیپوتالاموس قدامی بوسیله جریان الکتریکی یا گرمای زیاد موجب تعریق می شود. ایمپالسهای صادره از این ناحیه که موجب تعریق می شوند از طریق مسیرهای عصبی خودمختار به نخاع انتقال یافته و از آن جا از طریق اعصاب خروجی سمپاتیک به پوست سراسر بدن می روند.

از بحث سیستم عصبی خودمختار در فصل ۶۰ به یاد بیاورید که غدد عرق بوسیله فیبرهای سمپاتیکی کولینرژیک (فیبرهایی که استیل کولین ترشح می کنند) عصبی می شوند. اما این غدد نیز می توانند با وجودی که فاقد فیبرهای آدرنرژیک هستند تا حدودی بوسیله اپینفرین یا نوراپینفرین موجود در گردش خون تحریک شوند. این موضوع در جریان فعالیت عضلانی اهمیت دارد که در این حال این هورمونها توسط قسمت مرکزی غدد فوق کلیوی ترشح می شوند و بدن نیاز دارد که گرمای بیش از حد تولید شده توسط عضلات فعال را دفع کند.

مکانیسم ترشح عرق - در شکل ۵-۷۳ غده عرق به صورت یک ساختار لوله ای نشان داده شده که از دو بخش تشکیل شده: (۱) یک قسمت پریپیچ و خم زیرجلدی عمقی که عرق را ترشح می کند و (۲) یک مجرا که از طریق جلد و اپیدرم پوست به طرف خارج سیر می کند. قسمت ترشحي غده عرق همان طور که در مورد بسیاری از غدد دیگر نیز صدق می کند، مایعی موسوم به ترشح اولیه یا ترشح پیش ساز تولید می کند و آن گاه به تدریج که این مایع در طول مجرا حرکت می کند غلظت اجزای تشکیل دهنده آن دچار تغییر می شوند.

ترشح پیش ساز، یک فرآورده ترشحي فعال سلولهای اپیتلیالی است که قسمت پریپیچ و خم غده عرق را مفروش می کنند. فیبرهای عصبی کولینرژیک سمپاتیک که روی سلولهای غدد عرق یا در نزدیکی آنها ختم می شوند موجب بروز



شکل ۵ - ۷۳ - یک غده عروق که یک عصب سمپاتیک کولینرژیک دریافت کرده است. یک ترشح اولیه بدون پروتئین در بخش غده‌ای تشکیل می‌شود اما قسمت اعظم الکترولیت‌های آن در مجرا بازجذب می‌شود و یک ترشح رقیق آبکی باقی می‌ماند.

ترشح می‌گردند.

ترکیب ترشح پیش‌ساز شبیه ترکیب پلاسما است به استثنای این که محتوی پروتئینهای پلاسما نیست. غلظت سدیم حدود ۱۴۲ میلی‌اکی‌والان در لیتر و غلظت کلر حدود ۱۰۴ میلی‌اکی‌والان در لیتر بوده و سایر مواد محلول پلاسما با غلظت‌های بسیار کمتری وجود دارند. به تدریج که این ترشح پیش‌ساز از بخش مجرای غده عبور می‌کند ترکیب آن بر اثر بازجذب قسمت اعظم یونهای سدیم و کلر دستخوش تغییر می‌شود. میزان بازجذب به شرح زیر بستگی به سرعت ترشح عرق دارد.

هنگامی که غدد عرق فقط به طور خفیف تحریک می‌شوند مایع پیش‌ساز به آهستگی از مجرا عبور می‌کند. در این مورد، عملاً تمام یونهای سدیم و کلر بازجذب می‌شوند و غلظت هر یک از آنها به پایینی ۵ میلی‌اکی‌والان در لیتر سقوط می‌کند. این امر فشار اسمزی مایع عرق را به چنان حد پایینی کاهش می‌دهد که قسمت اعظم آب نیز بازجذب می‌شود و قسمت اعظم سایر مواد تشکیل دهنده مایع را تغلیظ می‌کند. بنابراین، در سرعت‌های پایین ترشح عرق، اجزایی از قبیل اوره، اسید لاکتیک و یونهای پتاسیم معمولاً بسیار غلیظ هستند.

برعکس، هنگامی که غدد عرق شدیداً توسط سیستم عصبی سمپاتیک تحریک می‌شوند مقادیر زیادی از ترشح پیش‌ساز تشکیل می‌گردد و در این حال مجرا ممکن است فقط اندکی بیش از نصف کلرورسدیم را بازجذب کند و غلظت

یونهای سدیم و کلر (در شخص آکلیماتیزه نشده) حداکثری حدود ۵۰ تا ۶۰ میلی‌اکی‌والان در لیتر هستند که اندکی کمتر از نصف غلظت آنها در پلاسما است. علاوه بر آن، عرق چنان به سرعت از توبولهای غدد عرق جریان می‌یابد که مقدار اندکی از آب بازجذب می‌شود. بنابراین سایر اجزای محلول عرق فقط به طور متوسط غلظتشان بالا می‌رود به این معنی که غلظت اوره در این حال حدود دو برابر پلاسما، غلظت اسید لاکتیک حدود چهار برابر پلاسما و غلظت پتاسیم حدود ۱/۲ برابر پلاسما می‌شود.

دفع شدید کلرور سدیم در عرق هنگامی که شخص آکلیماتیزه نشده است وجود دارد. همین که شخص نسبت به گرما آکلیماتیزه شد موضوع به شرح زیر کاملاً فرق می‌کند.

آکلیماتیزاسیون مکانیسم تعریق به گرما - نقش آلدوسترون - اگرچه یک شخص طبیعی آکلیماتیزه نشده به ندرت بیش از یک لیتر عرق در ساعت تولید می‌کند، در صورتی که همین شخص به مدت یک تا شش هفته در معرض هوای داغ قرار گیرد به طور پیشرونده تعریق فراوانتری انجام می‌دهد و بکرات حداکثر تولید عرق به ۲ تا ۳ لیتر می‌رسد. تبخیر این مقدار زیاد عرق می‌تواند گرما را با سرعتی بیش از ده برابر سرعت پایه طبیعی تولید گرما، از بدن دفع کند. این افزایش کارایی مکانیسم تعریق ناشی از تغییر در داخل خود غدد عرق برای افزایش دادن توانایی عرق کردن است.

همراه با این آکلیماتیزاسیون، کاهش بیشتر غلظت کلرور سدیم در عرق نیز به وجود می‌آید که به طور پیشرونده حفظ بهتر نمک را امکانپذیر می‌سازد. قسمت اعظم این اثر ناشی از افزایش ترشح آلدوسترون توسط قشر غدد فوق کلیوی است که به نوبه خود از یک کاهش مختصر کلرور سدیم در مایع خارج سلولی و پلاسما ناشی می‌شود. شخص آکلیماتیزه نشده‌ای که به طور فراوان عرق می‌کند بکرات تا ۱۵ تا ۳۰ گرم نمک به طور روزانه در طی چند روز اول از دست می‌دهد. بعد از چهار تا شش هفته آکلیماتیزاسیون، مقدار دفع معمولاً ۳ تا ۵ گرم در روز است.

دفع حرارت توسط لاله زدن

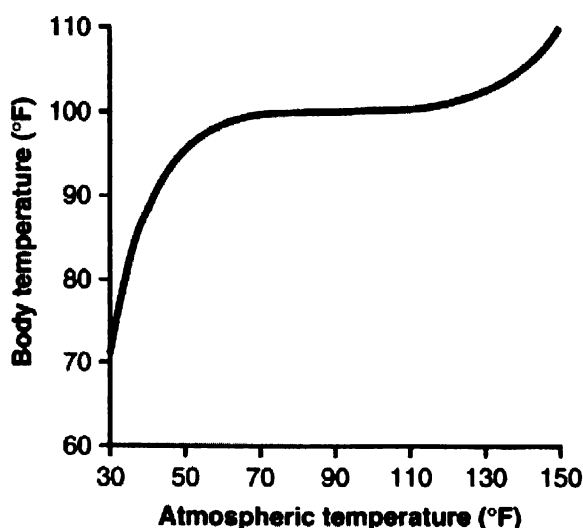
بسیاری از حیوانات پست به دو دلیل توانایی ناچیزی برای دفع گرما از سطح بدنشان دارند: (۱) سطح بدنشان معمولاً از پشم پوشیده شده است و (۲) پوست بیشتر حیوانات پست فاقد غدد عرق است که از قسمت اعظم دفع گرما از پوست به روش تبخیر جلوگیری می‌کند. یک مکانیسم جایگزین موسوم به مکانیسم لاله زدن توسط بسیاری از حیوانات پست به عنوان وسیله دفع گرما مورد استفاده قرار می‌گیرد.

پدیده لاله زدن توسط مراکز تنظیم گرمای مغز تحریک می‌شود. به این معنی که هنگامی که خون بیش از حد گرم می‌شود هیپوتالاموس سیگنالهای عصبی برای کاهش دادن دمای بدن ایجاد می‌کند. یکی از این سیگنالها موجب لاله زدن می‌شود. آن گاه روند واقعی لاله زدن توسط یک مرکز لاله زدن کنترل می‌شود که با مرکز تنفسی پنوموتاکسیک واقع در پل مغزی ارتباط دارد.

هنگامی که حیوان لاله می‌زند به سرعت دم و بازدم انجام می‌دهد به طوری که مقادیر زیاد هوای تازه از خارج با قسمتهای فوقانی مجاری هوایی تماس پیدا می‌کنند. این امر در نتیجه تبخیر آب از سطوح مخاطی بویژه تبخیر بزاق از سطح زبان خون موجود در مخاطها را خنک می‌کند. اما لاله زدن تهویه حبابچه‌ای را بیش از آن چه برای کنترل صحیح گازهای خونی لازم است افزایش نمی‌دهد زیرا هر نفس فوق‌العاده سطحی است و لذا قسمت اعظم هوایی که وارد حبابچه‌ها می‌شود هوای فضای مرده به طور عمده از نای و نه از محیط خارج است.

تنظیم دمای بدن - نقش هیپوتالاموس

شکل ۶-۷۳ به طور تقریبی نشان می‌دهد که دمای بدن یک شخص لخت پس از قرار گرفتن به مدت چند ساعت در



شکل ۶ - ۷۳ - اثر دمای زیاد و کم محیطی به مدت چندین ساعت روی دمای داخلی بدن. توجه کنید که دمای داخلی بدن با وجود تغییرات وسیع در دمای محیط، ثابت و پایدار باقی می ماند.

معرض هوای خشک با دمای ۳۰ تا ۱۶۰ درجه فارنهایت (۱- تا ۷۱ درجه سلیزیوس) چه تغییراتی پیدا می کند. ابعاد دقیقی این منحنی بستگی به حرکت هوا، مقدار رطوبت در هوا و حتی نوع محیط دارد. به طور عموم، در محدوده ۱۵/۵ و ۵۴ درجه سلیزیوس، بدن لخت قادر به حفظ یک دمای مرکزی طبیعی بدن در جایی بین ۳۶/۷ و ۳۷/۷ درجه سلیزیوس است. دمای بدن تقریباً به طور کامل بوسیله مکانیسمهای فیدبکی عصبی کنترل می شود و تقریباً کلیه این مکانیسمها از طریق مراکز تنظیم دما که در هیپوتالاموس واقع شده اند عمل می کنند. اما برای این که این مکانیسمهای فیدبکی بتوانند عمل کنند بایستی گیرنده های دما نیز وجود داشته باشند تا تعیین کنند که چه موقعی دمای بدن بیش از حد گرم تر یا سرد تر می شود.

نقش هیپوتالاموس قدامی - ناحیه جلوی بصری در تشخیص ترموستاتیکی افزایش دما

تجرباتی انجام شده اند که در آنها نواحی کوچکی از مغز بوسیله دستگاهی موسوم به ترمود thermode گرم یا سرد می شوند. این وسیله کوچک سوزن مانند بوسیله جریان الکتریکی یا بوسیله عبور دادن آب گرم از داخل آن گرم و یا بوسیله عبور دان آب سرد از داخل آن سرد می شود. ناحیه اصلی در مغز که در آن گرم کردن ترمود روی کنترل دمای بدن تأثیر می کند هسته های جلوی بصری و هیپوتالاموسی قدامی هیپوتالاموس است.

با استفاده از ترمود معلوم شده که ناحیه هیپوتالاموسی قدامی - جلوی بصری محتوی تعداد زیاد نورونهای حساس به گرما و حدود یک سوم آن نورونهای حساس به سرما است. معتقدند که این نورونها به عنوان گیرنده های دما برای کنترل دمای بدن عمل می کنند. نورونهای حساس به گرما فرکانس صدور پتانسیلهای عمل خود را با بالا رفتن دمای بدن به میزان ۱۰ درجه سلیزیوس، دو تا ده برابر افزایش می دهند. نورونهای حساس به سرما برعکس فرکانس صدور پتانسیلهای عمل خود را هنگامی افزایش می دهند که دمای بدن سقوط می کند.

هنگامی که ناحیه جلوی بصری گرم می شود، پوست روی سراسر بدن بلافاصله دچار تعریق شدید و فراوانی

می شود در حالی که همزمان با آن رگهای خونی پوست در سراسر بدن به مقدار زیاد گشاد می شوند. به این ترتیب، یک واکنش فوری برای دفع گرما از بدن به وجود می آید و بدینوسیله به بازگرداندن دمای بدن به سوی سطح طبیعی کمک می کند. علاوه بر آن، تولید بیش از اندازه گرما در بدن مهار می شود. بنابراین، روشن است که ناحیه جلوی بصری - هیپوتالاموسی دارای قابلیت عمل کردن به عنوان یک مرکز کنترل ترموستاتیک دمای بدن است.

تشخیص دما توسط رسپتورها در پوست و بافتهای عمقی بدن

اگرچه سیگنالهای تولید شده توسط رسپتورهای دمایی هیپوتالاموس در کنترل کردن دماهای بدن فوق العاده پرقدرت هستند گیرنده های دما در سایر نقاط بدن نیز نقشهای مهمی در تنظیم دما بازی می کنند. این موضوع بویژه در مورد رسپتورهای دما در پوست و در چند بافت عمقی بدن صادق است.

از بحث گیرنده های حسی در فصل ۴۸ به یاد دارید که پوست دارای گیرنده های گرما و گیرنده های سرما هر دو است. گیرنده های سرمایی بسیار بیشتری از گیرنده های گرما وجود دارند و در واقع تعداد آنها در بسیاری از نقاط بدن تا ۱۰ برابر می رسد. بنابراین کشف محیطی دما به طور عمده مربوط به کشف دماهای خنک و سرد است نه دمای گرم.

هنگامی که پوست در سراسر بدن سرد می شود اثرات رفلکسی فوری به وجود می آیند تا دمای بدن را به چندین روش افزایش دهند: (۱) با ایجاد یک محرک قوی جهت برقراری لرزیدن با افزایش حاصله در سرعت تولید گرما در بدن، (۲) با مهار روند تعریق در صورتی که انجام شده باشد، و (۳) با پیشبرد تنگی رگهای پوستی برای کاهش دادن انتقال گرمای بدن به پوست.

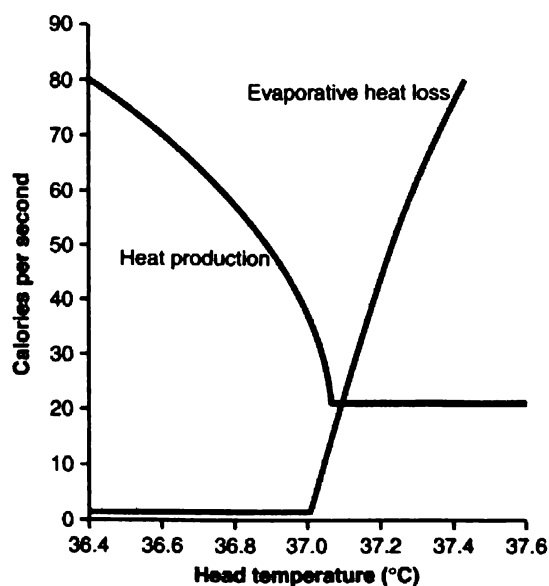
رسپتورهای عمقی دمای بدن در بعضی از نقاط بدن و به طور عمده در نخاع، در احشای شکمی و در دیواره یا در اطراف وریدهای بزرگ نیز یافت می شوند. این رسپتورهای عمقی به طور متفاوتی از رسپتورهای پوستی عمل می کنند زیرا این گیرنده های عمقی به جای دمای سطح بدن در معرض دمای عمقی بدن قرار دارند. با این وجود، این رسپتورها نظیر رسپتورهای دمایی پوست به طور عمده سرما را تشخیص می دهند نه گرما را. این احتمال وجود دارد که رسپتورهای پوستی و عمقی بدن هر دو با جلوگیری از هیپوترمی یعنی با جلوگیری از بروز دماهای پایین در بدن سروکار دارند.

هیپوتالاموس خلفی سیگنالهای حسی دمای مرکزی و محیطی را جمع بندی می کند

با وجود این که قسمت زیادی از سیگنالهای حسی دما از گیرنده های محیطی ناشی می شوند، این سیگنالها به طور عمده از طریق هیپوتالاموس به کنترل دمای بدن کمک می کنند. ناحیه ای از هیپوتالاموس که این سیگنالها تحریک می کنند ناحیه ای است که به طور دوطرفه در هیپوتالاموس خلفی تقریباً در سطح اجسام پستانی قرار گرفته است. سیگنالهای حسی دما از ناحیه هیپوتالاموس قدامی - جلوی بصری نیز به این ناحیه از هیپوتالاموس خلفی فرستاده می شوند. در این جاست که سیگنالهای صادره از ناحیه جلوی بصری و سیگنالهای صادره از محیط بدن با یکدیگر جمع می شوند تا واکنشهای مولد گرما و حفظ کننده گرمای بدن را کنترل کنند.

مکانیسمهای افکتور نوروئی که دمای بدن را کاهش یا افزایش می دهند

هنگامی که مراکز دمای هیپوتالاموس پی می برند که دمای بدن یا زیادی گرم و یا زیادی سرد است روشهای مناسب کاهش دهنده دما یا افزایش دهنده دما را برقرار می سازند. دانشجویان از روی تجربیات شخصی با بیشتر این روشها آشنایی دارند اما صفات ویژه این روشها به قرار زیرند.



شکل ۷ - ۷۳ - اثر دمای هیپوتالاموس روی دفع گرما از بدن بوسیله تبخیر و تولید گرما به طور عمده بوسیله فعالیت عضلانی و لرزیدن. این شکل دمای فوق العاده بحرانی که در آن افزایش دفع گرما شروع و تولید گرما به یک سطح پایدار حداقل می‌رسد را نشان می‌دهد.

مکانیسمهای کاهش دهنده دما هنگامی که بدن بیش از حد گرم است

هنگامی که دمای بدن بیش از حد زیاد شود سیستم کنترل دما سه مکانیسم مهم را جهت کاهش دادن دمای بدن به کار می‌گیرد:

۱- **گشادی رگهای خونی پوست** - تقریباً در تمام نواحی بدن رگهای خونی پوست شدیداً گشاد می‌شوند. این حالت ناشی از مهار مراکز سمپاتیک در هیپوتالاموس خلفی است که موجب تنگی عروق می‌شوند. گشادی کامل رگهای خونی می‌تواند سرعت انتقال گرما به پوست را تا ۸ برابر افزایش دهد.

۲- **تعریق** - اثر افزایش دما در ایجاد تعریق بوسیله منحنی سمت راست شکل ۷-۷۳ تصویر شده که یک افزایش ناگهانی در میزان دفع به روش تبخیر ناشی از تعریق را در هنگامی نشان می‌دهد که دمای مرکزی بدن از سطح بحرانی ۳۷ درجه سلزیوس (۹۸/۶ درجه فارنهایت) بالاتر رود. هر یک درجه سلزیوس افزایش بیشتر در دمای بدن موجب تعریق کافی برای دفع ده برابر میزان پایه تولید گرمای بدن می‌شود.

۳- **کاهش تولید گرما** - مکانیسمهایی از قبیل لرزیدن و ترموزنر شیمیایی که موجب تولید بیش از حد گرما می‌شوند قویاً مهار می‌گردند.

مکانیسمهای افزایش دهنده دما هنگامی که بدن بیش از حد سرد است

هنگامی که بدن بیش از حد سرد می‌شود سیستم کنترل دما واکنشهای کاملاً مخالفی را به وجود می‌آورد که عبارتند از:

۱- **تنگی رگهای پوست در سراسر بدن** - این امر ناشی از تحریک مراکز سمپاتیکی هیپوتالاموس خلفی است.

۲- **سیخ شدن موها piloerection** - سیخ شدن موها به معنی ایستادن موها روی انتهایشان است. تحریک سمپاتیک موجب انقباض عضلات راست کننده مو می شود که به پیاز مو متصل شده اند و این عمل موها را به وضع قائم درمی آورد. این اثر در انسان اهمیتی ندارد اما در حیوانات پست سیخ شدن موها به آنها امکان می دهد تا لایه ضخیمی از هوای عایق کننده را در مجاورت پوست محبوس می سازند به طوری که انتقال گرما به محیط شدیداً کاهش می یابد.

۳- **افزایش در تولید گرما** - تولید گرما توسط سیستمهای متابولیک با پیشبرد لرزیدن، تحریک سمپاتیکی تولید گرما و ترشح تیروکسین افزایش می یابد. این روشهای افزایش دادن گرما به شرح زیر نیاز به توجه بیشتری دارند:

تحریک هیپوتالاموسی لرزیدن - در قسمت پشتی میانی هیپوتالاموس خلغی در نزدیکی دیواره بطن سوم ناحیه ای موسوم به مرکز حرکتی اولیه برای لرزیدن وجود دارد. این ناحیه در حال طبیعی بوسیله سیگنالهای صادره از مرکز گرما در ناحیه هیپوتالاموس قدامی - جلوی بصری مهار اما توسط سیگنالهای سرما از پوست و نخاع تحریک می شود. بنابراین، همان طور که توسط افزایش ناگهانی در «تولید گرما» نشان داده شده (منحنی سمت چپ در شکل ۷-۷۳ را ببینید)، این مرکز هنگامی که دمای بدن حتی جزئی از یک درجه به زیر یک دمای بحرانی سقوط می کند فعال می گردد. سپس این مرکز سیگنالهایی را که موجب لرزیدن می شوند از طریق راه های عصبی دوطرفه در طول تنه مغزی به داخل ستونهای جانبی نخاع و سرانجام به نورونهای حرکتی شاخ قدامی ارسال می کند. این سیگنالها غیرریتیمیک بوده و موجب لرزیدن واقعی عضلانی نمی شوند بلکه تنوس عضلات اسکلتی در سراسر بدن را با تسهیل فعالیت نورونهای حرکتی شاخ قدامی نخاع افزایش می دهند. هنگامی که تنوس از یک سطح بحرانی معین بالاتر می رود لرزیدن آغاز می گردد. این امر احتمالاً ناشی از نوسان فیدبکی مکانیسم رفلکس کششی دوک عضلانی است که در فصل ۵۴ شرح داده شده است. در جریان حداکثر لرزیدن، تولید گرمای بدن می تواند به چهار تا پنج برابر مقدار طبیعی افزایش یابد.

تحریک «شیمیایی» سمپاتیکی تولید گرما - همان طور که در فصل ۷۲ خاطر نشان شد، تحریک سمپاتیک یا نوراپینفرین و اپینفرین موجود در گردش خون می تواند منجر به یک افزایش فوری در میزان متابولیسم سلولی شود. این اثر موسوم به تولید گرمای شیمیایی غیرلرزدنی بوده و لاقط قسمتی ناشی از توانایی نوراپینفرین و اپینفرین برای قطع ارتباط بین اکسیداسیون و فسفوریلاسیون است که به معنی آن است که مقادیر بیشتری از مواد غذایی اکسیده شده و بدینوسیله انرژی را به صورت گرما آزاد می کنند اما موجب تشکیل آدنوزین تری فسفات نمی شوند.

میزان تولید گرما یا ترموژنز شیمیایی که در یک حیوان به وجود می آید تقریباً نسبت مستقیم با مقدار چربی قهوه ای موجود در بافتهای حیوان دارد. چربی قهوه ای نوعی چربی است که محتوی تعداد زیادی میتوکندریهای ویژه است که در آنها قطع ارتباط بین اکسیداسیون و فسفوریلاسیون به وجود می آید که در فصل ۷۲ شرح داده شد. چربی قهوه ای اعصاب سمپاتیک زیادی دریافت می کند که نوراپینفرین آزاد می کنند که بیان بافتی پروتئین غیرمزدوج کننده میتوکندریها (که ترموژنین نیز نامیده می شود) را تحریک می کند و تولید گرما را افزایش می دهد.

آکلیماتیزاسیون اثر زیادی روی شدت ترموژنز شیمیایی دارد. برخی از حیوانات از قبیل موشهای صحرایی که برای چندین هفته در معرض محیط سرد قرار گرفته اند هنگامی که به طور حاد در معرض سرما قرار می گیرند افزایشی به میزان ۱۰۰ تا ۵۰۰ درصد در تولید گرما نشان می دهند برخلاف حیوانات آکلیماتیزه نشده که با افزایشی شاید یک سوم این مقدار پاسخ می دهند. این ترموژنز افزایش یافته منجر به افزایش معادلی در خوردن غذا نیز می شود.

در انسان بالغ که تقریباً فاقد چربی قهوه ای است ترموژنز شیمیایی به ندرت میزان تولید گرما را بیش از ۱۰ تا ۱۵ درصد افزایش می دهد. اما در نوزادان که مقدار کمی چربی قهوه ای در فضای بین دو کتف دارند ترموژنز شیمیایی می تواند میزان تولید گرما را تا صد درصد افزایش دهد و این موضوع احتمالاً عامل مهمی در حفظ دمای طبیعی بدن در نوزادان است. **افزایش ترشح تیروکسین به عنوان یک علت درازمدت تولید گرما** - سرد کردن ناحیه هیپوتالاموس قدامی

- جلوی بصری تولید هورمون مترشحۀ عصبی یعنی هورمون آزاد کننده تیروتروپین بوسیله هیپوتالاموس را نیز افزایش می دهد. این هورمون از طریق وریدهای باب هیپوتالاموس به غده هیپوفیز حمل شده و در آن جا ترشح هورمون محرک تیروئید را تحریک می کند.

هورمون محرک تیروئید به نوبۀ خود موجب ترشح تیروکسین از غده تیروئید می شود که در فصل ۷۶ شرح داده شده است. افزایش ترشح تیروکسین میزان متابولیسم سلولی را در سراسر بدن افزایش می دهد که مکانیسم باز هم دیگری برای ترموژنز شیمیایی به شمار می رود. این افزایش متابولیسم از طریق مکانیسم تیروئید بلافاصله به انجام نمی رسد بلکه چندین هفته وقت لازم است تا غده تیروئید هیپرتروفی پیدا کرده و به سطح جدید ترشح تیروکسین خود برسد.

قرار دادن حیوانات در معرض سرمای فوق العاده شدید برای چندین هفته می تواند موجب شود که غده تیروئید آنها از نظر اندازه ۲۰ تا ۴۰ درصد افزایش یابد. اما انسانها به ندرت به خود اجازه می دهند در معرض همان درجه ای از سرما قرار گیرند که حیوانات غالباً در معرض آن قرار می گیرند. بنابراین، ما هنوز نمی دانیم که از نظر کمی روش تیروئید برای سازش با سرما در انسانها تا چه حد اهمیت دارد.

اندازه گیریهای پراکنده نشان داده اند که افراد نظامی که برای چندین ماه ساکن مناطق قطبی بوده اند دچار افزایش میزان متابولیسم شده اند. متابولیسم پایه در بعضی اسکیموها نیز به طور غیرطبیعی زیاد است. علاوه بر آن، اثر تحرکی مداوم سرما بر غده تیروئید می تواند احتمالاً شیوع بیشتر گواترهای تیروئیدی توکسیک در افراد ساکن مناطق سرد در مقایسه با افراد ساکن مناطق گرمتر را توجیه کند.

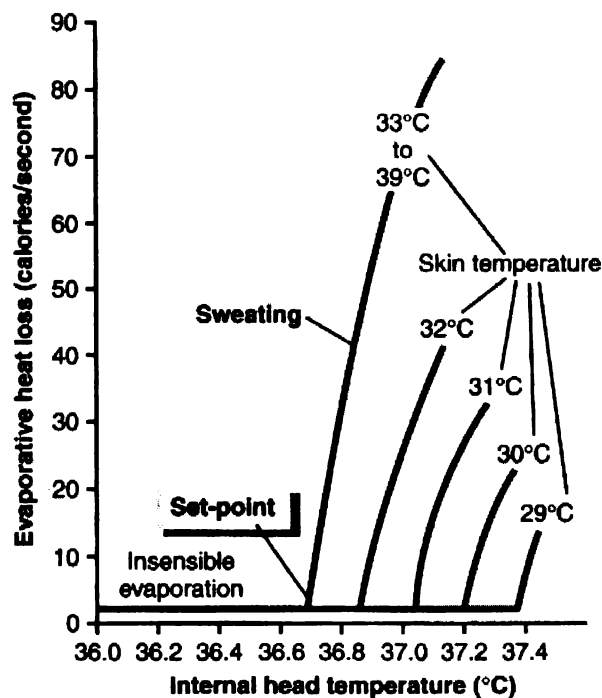
مفهوم یک درجه تنظیم برای کنترل دما

در مثال شکل ۷-۷۳ آشکار است که در یک دمای عمقی بسیار بحرانی یعنی به طور تقریباً دقیق در $37/1$ درجه سلزیوس تغییرات بسیار شدید و ناگهانی هم در میزان دفع گرما و هم در میزان تولید گرما به وجود می آید. در دماهای بالاتر از این حد، میزان دفع گرما بیشتر از میزان تولید گرما است به طوری که دمای بدن سقوط می کند و مجدداً به $37/1$ درجه سلزیوس نزدیک می شود. در دماهای پایینتر از این حد، میزان تولید گرما بیشتر از میزان دفع گرما است به طوری که در این حال دمای بدن بالا می رود و مجدداً به حد $37/1$ درجه نزدیک می گردد. این دمای بحرانی موسوم به «درجه تنظیم» *set point* مکانیسم کنترل دما است یعنی کلیۀ مکانیسمهای کنترل دما به طور مداوم کوشش می کنند تا دمای بدن را مجدداً به حد این درجه تنظیم برسانند.

گین فیدبکی برای کنترل دمای بدن - بحث در مورد میزان تقویت یا گین *gain* فیدبکی سیستمهای کنترلی عرضه شده در فصل ۱ را به یاد بیاورید. گین فیدبکی نموداری از کارایی یک سیستم کنترلی است. در مورد کنترل دمای بدن، موضوع مهم آن است که دمای داخلی بدن تا حداقل ممکن تغییر کند با وجود این که دمای محیط ممکن است به مقدار زیادی از یک روز تا روز دیگر یا حتی از یک ساعت تا ساعت دیگر تغییر کند. گین فیدبکی سیستم کنترل دما برابر با نسبت تغییر دمای محیط به تغییر دمای بدن منهای یک است (برای این فرمول فصل یک را ببینید). تجربیات نشان داده اند که دمای بدن به ازای هر 25 تا 30 درجه سلزیوس تغییر در دمای محیط، حدود یک درجه سلزیوس تغییر می کند. بنابراین، گین فیدبکی مکانیسم کلی برای کنترل دمای بدن به طور متوسط حدود $27 (27 = 30 - 3)$ است که گین فوق العاده زیادی برای یک سیستم کنترل بیولوژیک است (به عنوان مثال، سیستم بارورسپتوری برای کنترل فشار شریانی دارای یک گین کمتر از 2 است).

دمای پوست می تواند مقدار درجه تنظیم برای کنترل دمای عمقی را به طور مختصر تغییر دهد

درجه تنظیم دمای بحرانی در هیپوتالاموس که در بالای آن تعریق و در پایین آن لرزیدن شروع می شود به طور عمده

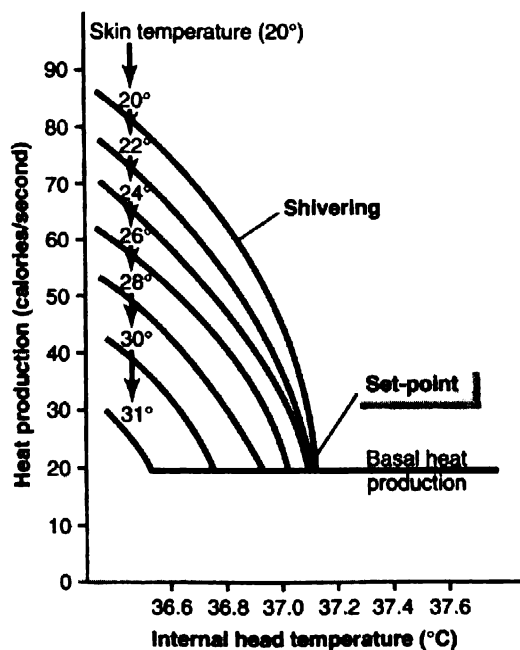


شکل ۸ - ۷۳ - اثر تغییرات دمای داخلی سر روی میزان دفع تبخیری گرما از بدن. توجه کنید که دمای پوست، درجه تنظیمی که در آن تعریق شروع می‌شود را تعیین می‌کند.

توسط درجه فعالیت گیرنده‌های گرمایی دما در ناحیه هیپوتالاموس قدامی - جلوی بصری هیپوتالاموس تعیین می‌شود. اما سیگنالهای دما از نواحی محیطی بدن و بویژه از پوست و بعضی از بافت‌های عمقی (نخاع و احشای شکمی) نیز سهم مختصری در تنظیم دمای بدن دارند. اما کمک آنها چگونه است؟ پاسخ این پرسش آن است که این سیگنالها درجه تنظیم مرکز کنترل دمای هیپوتالاموسی را تغییر می‌دهند. این اثر در شکل‌های ۷۳-۸ و ۷۳-۹ نشان داده شده است.

شکل ۸-۷۳ اثر دماهای مختلف پوست را روی درجه تنظیم تصویر کرده و نشان می‌دهد که به تدریج که دمای پوست کاهش می‌یابد درجه تنظیم بالا می‌رود. به این ترتیب، در شخصی که نتایج آزمایش روی او در این شکل تصویر شده، درجه تنظیم هیپوتالاموس از ۳۶/۷ درجه در هنگامی که دمای پوست بالاتر از ۳۳ درجه بود به ۳۷/۴ درجه در هنگامی که دمای پوست به ۲۹ درجه سقوط کرده بود تغییر کرده است. بنابراین، هنگامی که دمای پوست بالا بود تعریق در مقایسه با هنگامی که دمای پوست پایین بود در دمای هیپوتالاموسی بسیار پایبندتری شروع می‌شد. به آسانی می‌توان ارزش یک چنین سیستمی را درک کرد زیرا موضوع مهم آن است که هرگاه دمای پوست پایین باشد تعریق مهار گردد. در غیر این صورت، مجموع اثر یک دمای پایین پوست و تعریق می‌تواند موجب از دست رفتن بسیار بیش از اندازه گرمای بدن گردد.

یک اثر مشابه در لرزیدن به وجود می‌آید که در شکل ۹-۷۳ نشان داده شده است به این معنی که هنگامی که پوست سرد می‌شود مراکز هیپوتالاموسی را حتی هنگامی که دمای خود هیپوتالاموس هنوز کاملاً گرم است به سوی آستانه لرزیدن می‌راند. در این جا نیز می‌توان به خوبی ارزش این مکانیسم کنترل را درک کرد زیرا یک دمای سرد پوست به زودی منجر به کاهش عمیق دمای بدن خواهد شد مگر این که تولید گرما افزایش یابد. به این ترتیب، این اثر یک دمای سرد پوست روی افزایش دادن تولید گرما، عملاً یک سقوط احتمالی در دمای داخلی بدن را پیش‌بینی کرده و از وقوع آن جلوگیری می‌کند.



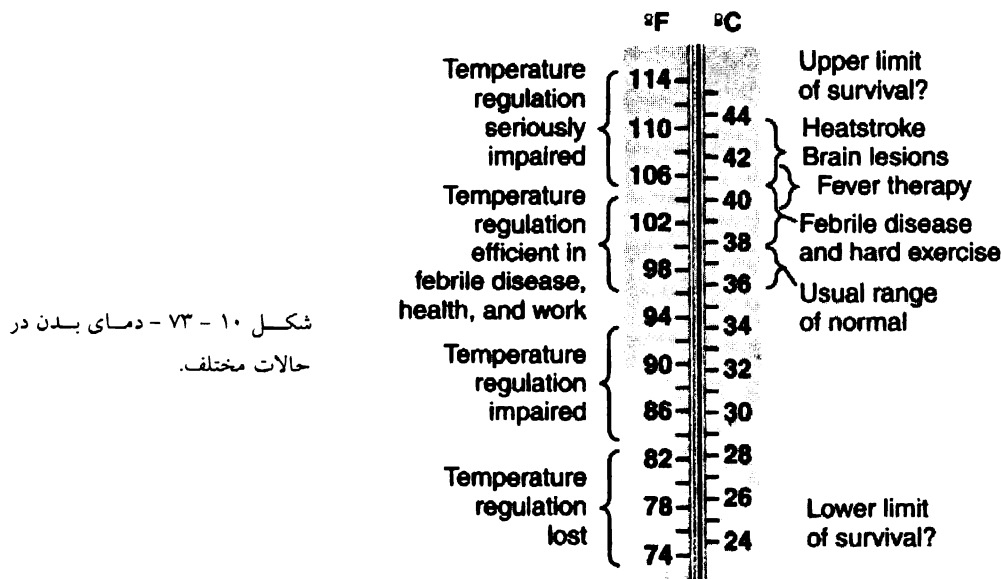
شکل ۹ - ۷۳ - اثر تغییرات دمای داخلی سر روی میزان تولید گرما توسط بدن. توجه کنید که دمای پوست، درجه تنظیمی که در آن لرزیدن شروع می شود را تعیین می کند.

کنترل رفتاری دمای بدن

بدن به غیر از مکانیسمهای ناخودآگاه برای کنترل دمای بدن دارای مکانیسم کنترل کننده دمای باز هم دیگری است که حتی پر قدرت تر است. این مکانیسم، کنترل رفتاری دما است که می توان آن را به ترتیب زیر توصیف کرد: هرگاه دمای داخلی بدن بیش از حد بالا رود سیگنالهای صادره از نواحی مغزی کنترل کننده دما یک احساس روانی گرما به شخص می دهند. هرگاه بدن بیش از حد سرد شود سیگنالهای صادره از پوست و شاید گیرنده های عمقی بدن موجب بروز احساس ناراحتی ناشی از سرما می شوند. بنابراین، شخص تنظیمهای مناسب محیطی از قبیل رفتن به یک اتاق گرم در هوای یخ زنده را انجام می دهد تا احساس راحتی را مجدداً برقرار سازد. این سیستم یک سیستم کنترل دمای بدن بسیار پر قدرت تر از چیزی است که بیشتر فیزیولوژیستها در گذشته مورد تأکید قرار می دادند. در واقع، این سیستم تنها مکانیسم واقعاً مؤثر برای کنترل دمای بدن در محیطهای فوق العاده سرد است.

رفلکسهای پوستی موضعی دما

هنگامی که شخص پای خود را در زیر یک چراغ داغ قرار داده و برای مدت کوتاهی به همان حال باقی می گذارد، وازودیلاتاسیون موضعی و تعریق خفیف موضعی ایجاد می شود. برعکس، قرار دادن پاها در آب سرد موجب وازوکونستریکسیون موضعی و قطع تعریق موضعی می شود. این واکنشها ناشی از رفلکسهای نخاعی موضعی هستند که از گیرنده های پوستی به نخاع هدایت شده و مجدداً به همان ناحیه از پوست و به غدد عرق برمی گردند. شدت این اثرات موضعی، علاوه بر آن، توسط کنترل کننده مغزی مرکزی دما کنترل می شود به طوری که اثر کلی آن تقریباً متناسب با سیگنال



کنترل کننده هیپوتالاموسی ضرب در سیگنال موضعی است. این قبیل رفلکسها می توانند از تبادل بیش از حد گرما از قسمتهایی از بدن که به طور موضعی گرم یا سرد می شوند جلوگیری کنند.

تنظیم دمای داخلی بدن بعد از قطع نخاع مختل می شود - بعد از قطع نخاع در گردن در بالای محل خروج اعصاب سمپاتیک از نخاع، تنظیم دمای بدن فوق العاده ضعیف می شود زیرا هیپوتالاموس دیگر نمی تواند جریان خون پوست یا میزان تعریق را در هر جایی از بدن کنترل کند. این موضوع با وجود این که رفلکسهای دمای موضعی که از پوست، نخاع و گیرنده های داخل شکمی شروع می شوند کماکان وجود دارند صدق می کند. این رفلکسها در مقایسه با کنترل هیپوتالاموسی دمای بدن فوق العاده ضعیف هستند.

در افراد مبتلا به این حالت، دمای بدن باید به طور عمده توسط پاسخ روانی بیماران به احساسهای سرما و گرما در ناحیه سر یعنی توسط کنترل رفتاری لباس پوشیدن و رفتن به محیط مناسب گرم یا سرد تنظیم شود.

اختلالات تنظیم دمای بدن

تب FEVER

تب که به معنی بالاتر بودن دمای بدن از محدوده معمولی طبیعی است می تواند بر اثر اختلالات خود مغز یا در نتیجه مواد سمی که روی مراکز تنظیم دما تأثیر می کنند به وجود آید. پاره ای از علل تب (و نیز دمای زیر طبیعی بدن) در شکل ۷۳-۱۰ عرضه شده اند. این علل عبارتند از: بیماریهای باکتریال، تومورهای مغزی و شرایط محیطی که ممکن است سرانجام به گرمزدگی منتهی شوند.

تنظیم مجدد مرکز هیپوتالاموسی تنظیم کننده دما در بیماریهای تب دار - اثر مواد تبزا

بسیاری از پروتئینها، فرآورده های تجزیه پروتئینها و بعضی از مواد دیگر بویژه سموم لیپوپلی ساکاریدی آزاد شده از غشای سلولی باکتریها می توانند درجه تنظیم ترموستای هیپوتالاموسی را بالا ببرند. موادی که موجب پیدایش این اثر

می‌شوند مواد تب‌زا یا پیروژن pyrogen نامیده می‌شوند. پیروژنهای آزاد شده از باکتریهای سمی یا پیروژنهای آزاد شده از بافتهای خراب شده بدن هستند که موجب بروز تب در جریان بیماریها می‌گردند. هنگامی که درجه تنظیم مرکز هیپوتالاموسی تنظیم کننده دما به حدی بالاتر از طبیعی افزایش می‌یابد کلیه مکانیسمهای مسئول بالا بردن دمای بدن شامل حفظ گرما و افزایش تولید گرما وارد عمل می‌شوند. در ظرف چند ساعت بعد از آن که درجه تنظیم به سطح بالاتری افزایش یافت دمای بدن نیز به این سطح نزدیک می‌گردد همان طور که در شکل ۱۱-۷۳ نشان داده شده است.

مکانیسم عمل پیروژنها در ایجاد تب - نقش اینترلوکین - ۱ - تجربیات در حیوانات نشان داده‌اند که بعضی از پیروژنها در صورت تزریق به داخل هیپوتالاموس می‌توانند مستقیماً روی مرکز تنظیم کننده دما عمل کرده و درجه تنظیم آن را افزایش دهند تعداد دیگری از پیروژنها به طور غیرمستقیم عمل کرده و ممکن است چندین ساعت وقت لازم داشته باشند تا این اثر را ایجاد کنند. این موضوع در مورد بسیاری از پیروژنهای باکتریال بویژه اندوتوکسینهای باکتریهای گرم منفی به شرح زیر صدق می‌کند.

هنگامی که باکتریها یا فراورده‌های تجزیه باکتریها در بافتها یا در خون وجود دارند توسط لکوسیتهای خون، ماکروفاژهای بافتی و لنفوسیتهای کشنده گرانول‌دار بزرگ فاگوسیت می‌شوند. کلیه این انواع سلول فراورده‌های باکتریها را هضم کرده و سپس سایتوکاینها را آزاد می‌کنند که گروه متنوعی از مولکولهای پپتیدهای علامت دهنده هستند که در پاسخهای ایمنی ذاتی و سازشی دخالت دارند. یکی از مهمترین این سایتوکاینها در ایجاد تب اینترلوکین - ۱ است که پیروژن لوکوسیتی یا پیروژن داخلی نیز نامیده می‌شود. اینترلوکین - ۱ از ماکروفاژها به داخل مایعات بدن آزاد می‌شود و هنگام رسیدن به هیپوتالاموس تقریباً بلافاصله روندهای تولید تب را فعال کرده و دمای بدن را به مقدار محسوسی در ظرف ۸ تا ۱۰ دقیقه افزایش می‌دهد. مقداری به اندکی یک ده میلیونیم گرم از لیپوپلی ساکارید آندوتوکسین از باکتریها که به طور توأم با لکوسیتهای خون، ماکروفاژهای بافتی و لنفوسیتهای کشنده به این روش عمل کند می‌تواند موجب بروز تب شود. مقدار اینترلوکین - ۱ که در پاسخ به لیپوپلی ساکارید تشکیل می‌شود و تب ایجاد می‌کند فقط چند نانوگرم است.

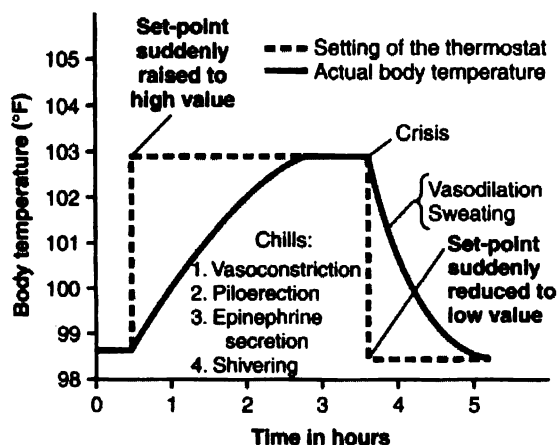
چندین تجربه پیشنهاد کرده‌اند که اینترلوکین - ۱ به این ترتیب تب ایجاد می‌کند که ابتدا تشکیل یکی از پروستاگلاندینها و به طور عمده پروستاگلاندین E_2 یا ماده مشابهی را تحریک می‌کند و سپس این ماده به نوبه خود در هیپوتالاموس عمل کرده و موجب بروز واکنش تب می‌گردد. هرگاه تشکیل پروستاگلاندینها توسط داروها بلوکه شود، از بروز تب کاملاً جلوگیری به عمل می‌آید یا تب لااقل کاهش می‌یابد. در واقع این شاید همان روشی باشد که توسط آن آسپیرین شدت تب را کاهش می‌دهد زیرا آسپیرین تشکیل پروستاگلاندینها از اسیدآراشیدونیک را متوقف می‌سازد. داروهایی از قبیل آسپیرین که شدت تب را کاهش می‌دهند مواد تب‌بر یا آنتی‌پیرتیک نامیده می‌شوند.

تب ناشی از ضایعات مغزی - هنگامی که جراحان مغزی در ناحیه هیپوتالاموس عمل جراحی انجام می‌دهند تقریباً همیشه تب شدید ایجاد می‌شود اگرچه ندرتاً اثر مخالفی به وجود می‌آید و به این ترتیب قدرت مکانیسمهای هیپوتالاموسی برای کنترل دمای بدن و سهولتی که توسط آن اختلالات هیپوتالاموس می‌توانند درجه تنظیم کنترل دما را تغییر دهند را نشان می‌دهد. حالت دیگری که بکرات موجب افزایش طولانی دمای بالا می‌شود فشرده شدن هیپوتالاموس توسط یک تومور مغزی است.

مشخصات حالات تب‌دار

لرز Chills - هنگامی که درجه تنظیم مرکز کنترل دمای هیپوتالاموسی به طور ناگهانی (در نتیجه انهدام بافتی، مواد تب‌زا، یا دزیدراتاسیون) به رقم بالاتری افزایش داده می‌شود دمای بدن معمولاً چند ساعت وقت لازم دارد تا به سطح جدید دما برسد.

شکل ۱۱ - ۷۳ - اثر تغییر دادن درجه تنظیم کنترل کننده دمای هیپوتالاموسی.



شکل ۱۱-۷۳ این موضوع را تصویر کرده و اثر افزایش دادن ناگهانی درجه تنظیم را به $39/5$ درجه سلیزیوس (103 درجه فارنهایت) نشان می‌دهد. چون دمای خون در این حال از درجه تنظیم کنترل کننده دمای هیپوتالاموسی کمتر است لذا پاسخهای معمولی که موجب بالا رفتن دمای بدن می‌شوند به وجود می‌آیند. در جریان این مرحله با وجودی که دمای بدن ممکن است از حد طبیعی بالاتر باشد شخص احساس سرمای فوق العاده شدید کرده و دچار لرز می‌شود. همچنین پوست به علت تنگ شدن رگها سرد می‌شود و شخص می‌لرزد. لرز تا هنگامی که دمای بدن به درجه تنظیم هیپوتالاموسی $39/5$ درجه سلیزیوس برسد ادامه می‌یابد. در این حال شخص دیگر احساس لرز نکرده و به جای آن نه احساس سرما و نه احساس گرما می‌کند. تا زمانی که عاملی که موجب تنظیم مجدد کنترل کننده دمای هیپوتالاموسی در این مقدار بالاتر از طبیعی شده است ادامه داشته باشد دمای بدن کم و بیش به روش عادی اما در این سطح بالای درجه تنظیم دما تنظیم می‌شود.

بحران - در صورتی که عاملی که موجب بالا رفتن دما شده به طور ناگهانی حذف گردد، درجه تنظیم کنترل کننده دمای هیپوتالاموسی مجدداً به سطح پایینتری و شاید حتی همان طور که در شکل ۱۱-۷۳ نشان داده شده به حد طبیعی کاهش می‌یابد. در این مثال، دمای بدن کماکان $39/5$ درجه سلیزیوس (103 درجه فارنهایت) است اما هیپوتالاموس کوشش می‌کند که دمای بدن را در حد 37 درجه سلیزیوس ($98/6$ درجه فارنهایت) تنظیم کند. این وضعیت نظیر گرم کردن بیش از حد ناحیه هیپوتالاموس قدامی - جلوی بصری است که موجب تعریق شدید و گرم شدن ناگهانی پوست در نتیجه گشادی رگها در سراسر بدن می‌گردد. این تغییر ناگهانی در بیماریهای تب دار، «بحران» *flush, crisis* نامیده می‌شود. در روزگار قبل از عرضه آنتی‌بیوتیکها پزشک همیشه در انتظار این بحران بود چون به مجرد بروز بحران بلافاصله می‌فهمید که دمای بدن به زودی سقوط خواهد کرد.

گرمازدگی HEAT STROKE

حداکثر گرمای شدید که انسان می‌تواند تحمل کند تقریباً بستگی کامل به خشک بودن یا مرطوب بودن هوا دارد. هرگاه هوا خشک باشد و جریانهای کنوکسیون کافی هوا برای پیشبرد تبخیر سریع عرق از بدن وجود داشته باشند انسان

می تواند دمای ۵۵ درجه سلیزیوس (۱۳۰ درجه فارنهایت) را برای چندین ساعت تحمل کند. برعکس، هرگاه هوا صددردمرطوب باشد یا هرگاه بدن در آب باشد، در صورتی که دمای محیط از حدود ۳۵ درجه سلیزیوس بالاتر رود دمای بدن شروع به بالا رفتن می کند. اگر شخص کار سنگین انجام دهد این دمای بحرانی ممکن است به پایینی ۳۰ تا ۳۲ درجه سلیزیوس باشد.

هنگامی که دمای بدن از یک دمای بحرانی بالاتر رفته و وارد محدوده ۴۱/۱ تا ۴۲/۲ درجه سلیزیوس (۱۰۶ تا ۱۰۸ درجه فارنهایت) می شود شخص در معرض ابتلا به گرمزدگی قرار می گیرد. علائم این حالت عبارتند از: سرگیجه، ناراحتی شکمی و گاهی استفراغ، گاهی هذیان، و سرانجام بیهوشی در صورتی که دمای بدن سریعاً کاهش داده نشود. این علائم غالباً توسط درجه ای از شوک گردش خونی تشدید می شوند که بر اثر دفع بیش از اندازه مایع و الکترولیتها در عرق به وجود می آید. خود تب شدید یا هیپرپیرکسی hyperpyrexia نیز برای بافتها و بویژه برای مغز فوق العاده زیان آور است و بنابراین مسئول بسیاری از علائم گرمزدگی است. در واقع حتی چند دقیقه دمای بسیار بالای بدن می تواند گاهی کشنده باشد. به این دلیل، بسیاری از متخصصین درمان فوری گرمزدگی را با قرار دادن شخص در حمام آب یخ توصیه می کنند. چون این امر غالباً موجب لرزیدن غیر قابل کنترل همراه با افزایش قابل ملاحظه ای در سرعت تولید گرما می شود دیگران پیشنهاد کرده اند که سرد کردن پوست با کمپرس آب سرد یا پاشیدن آب سرد از نظر کاهش دادن سریع دمای مرکزی بدن احتمالاً مؤثرتر خواهد بود.

اثرات زیان آور دمای زیاد - یافته های پاتولوژیک در شخصی که از هیپرپیرکسی مرده است عبارتند از: خونریزیهای موضعی و دژنراسیون پارانشیمی سلولها در سراسر بدن اما بویژه در مغز. سلولهای عصبی در صورت انهدام هیچگاه نمی توانند تجدید شوند. آسیب کبد، کلیه ها و سایر اندامهای بدن بکرات می تواند آن قدر شدید باشد که نارسایی یک یا چند عدد از این اندامها سرانجام، اما گاهی چندین روز بعد از گرمزدگی، موجب مرگ می شود.

عادت کردن به گرما - عادت دادن شخص به گرمای شدید غالباً اهمیت زیادی دارد و مثالهایی از آن عبارتند از: عادت دادن سربازان برای انجام وظیفه در مناطق استوایی، و عادت دادن معدنچیان برای کار در معادن طلای آفریقای جنوبی که حدود ۳ کیلومتر عمق دارند و در آنها دمای محیط به دمای بدن نزدیک می شود و میزان رطوبت نیز به صددردصد نزدیک می شود. قرار دادن شخص در معرض گرما برای چندین ساعت در روز در حالی که شخص کار نسبتاً سنگینی انجام می دهد در ظرف حدود یک تا سه هفته منجر به پیدایش افزایش تحمل نسبت به محیط داغ و مرطوب می شود.

در میان مهمترین تغییرات فیزیولوژیک که در جریان روند عادت کردن به وجود می آیند عبارتند از: افزایش حدود دو برابر در حداکثر سرعت تعریق، افزایش حجم پلاسما و کاهش دفع نمک در عرق و ادرار به تقریباً صفر. این دو اثر آخر ناشی از افزایش ترشح آلدوسترون توسط غدد فوق کلیوی هستند.

قرار گرفتن بدن در معرض سرمای شدید

شخصی که برای ۲۰ تا ۳۰ دقیقه در آب یخ قرار گیرد معمولاً به علت توقف قلب یا فیبریلاسیون قلبی می میرد مگر این که به فوریت درمان شود. پس از این مدت دمای داخلی بدن به حدود ۲۵ درجه سلیزیوس سقوط می کند. با این وجود در صورتی که شخص به سرعت با استعمال گرما از خارج گرم شود غالباً می توان زندگی او را نجات داد.

از بین رفتن تنظیم دما در دماهای پایین - همان طور که از شکل ۱۰-۷۳ برمی آید به مجردی که دمای بدن به زیر ۲۹/۵ درجه سلیزیوس (۸۵ درجه فارنهایت) سقوط کند توانایی هیپوتالاموس برای تنظیم دما از بین می رود و حتی هنگامی که دمای بدن از حدود ۳۴/۵ درجه سلیزیوس (۹۴ درجه فارنهایت) کمتر می شود توانایی هیپوتالاموس برای تنظیم دما شدیداً مختل می گردد. بخشی از دلیل این از بین رفتن تنظیم دما آن است که میزان تولید گرمای شیمیایی در هر سلول تقریباً به میزان دو برابر برای هر ۵ درجه سلیزیوس کاهش دما کاهش می یابد. همچنین، خواب آلودگی در ابتدا و بعداً حتی

اغماء ممکن است به وجود آید و این موضوع فعالیت مکانیسمهای کنترل گرمای سیستم عصبی مرکزی را تضعیف کرده و از بروز لرزیدن جلوگیری می‌کند.

سرمازدگی - هنگامی که بدن در معرض دماهای فوق‌العاده پایین قرار می‌گیرد، نواحی سطحی بدن می‌توانند یخ بزنند. این یخ زدن، سرمازدگی frostbite نامیده می‌شود. سرمازدگی بویژه در نرمه گوش و در انگشتان دست و پا به وجود می‌آید. در صورتی که یخ‌زدگی برای تشکیل وسیع بلورهای یخ در سلولها کافی باشد آسیبهای دایمی از قبیل اختلال گردش خونی دایمی و نیز آسیب بافتی موضعی ممکن است به وجود آیند. غالباً گانگرن بعد از آب شدن یخها به وجود می‌آید و نواحی یخ زده باید با عمل جراحی قطع شوند.

اتساع رگی ناشی از سرما یک عامل حفاظتی نهایی در برابر دمای تقریباً یخ زننده است - هنگامی که دمای بافتها تقریباً به حد یخ‌زدگی سقوط می‌کند عضله صاف دیواره رگ به علت خود سرما فلج می‌شود و یک اتساع رگی ناگهانی به وجود می‌آید که غالباً به صورت قرمز شدن پوست ظاهر می‌کند. این مکانیسم با رساندن خون گرم به پوست به جلوگیری از سرمازدگی کمک می‌کند. این مکانیسم در انسان در مقایسه با بیشتر حیوانات پست که در تمامی اوقات در سرما زندگی می‌کنند تکامل بسیار کمتری پیدا کرده است.

هیپوترمی مصنوعی - به آسانی می‌توان دمای بدن شخص را ابتدا با تجویز یک مسکن قوی برای پایین آوردن تحریک‌پذیری مرکز کنترل‌کننده دمای هیپوتالاموسی و سپس سرد کردن او با یخ، پتوهای سردکننده یا روشهای دیگر پایین آورد. آن‌گاه دمای بدن را می‌توان برای چندین روز تا یک هفته یا بیشتر با پاشیدن مداوم آب سرد یا الکل روی بدن در پایینتر از ۳۲ درجه سلسیوس حفظ کرد. این نوع سرد کردن مصنوعی غالباً در جریان اعمال جراحی قلبی مورد استفاده قرار می‌گیرد تا به این وسیله بتوان قلب را به طور مصنوعی هر بار برای چندین دقیقه متوقف کرد. سرد کردن بدن تا این درجه منجر به اختلالات شدید فیزیولوژیک نمی‌شود اما ضربان قلب را آهسته کرده و متابولیسم سلولی را شدیداً کاهش می‌دهد به طوری که سلولهای بدن می‌توانند برای ۳۰ دقیقه تا بیش از یک ساعت بدون جریان خون در جریان اعمال جراحی زنده بمانند.

بخش چهاردهم :

آندوکرینولوژی و تولید مثل

- ۷۴- مقدمات آندوکرینولوژی
- ۷۵- هورمونهای هیپوفیزی و کنترل آنها توسط هیپوتالاموس
- ۷۶- هورمونهای متابولیک تیروئید
- ۷۷- هورمونهای قشر فوق کلیوی
- ۷۸- انسولین، گلوکاگون و دیابت قندی
- ۷۹- هورمون پاراتیروئید، کلسی تونین، متابولیسم کلسیم و فسفات، ویتامین D، استخوان و دندان
- ۸۰- اعمال تولیدمثلی و هورمونی مرد (و عمل غده پینهال)
- ۸۱- فیزیولوژی زنان قبل از آبستنی و هورمونهای زنانه
- ۸۲- آبستنی و شیردادن
- ۸۳- فیزیولوژی جنین و نوزاد

فصل ۷۴

مقدمات آندوکرینولوژی

همگام کردن اعمال بدن توسط پیکهای شیمیایی

فعالیت‌های متعدد سلولها، بافتها و اندامهای بدن توسط واکنشهای متقابل چندین نوع سیستم پیک شیمیایی همگام می‌شوند شامل:

۱- نوروترانسمیترها توسط پایانه‌های آکسونی در اتصالات سیناپسی آزاد می‌شوند و به طور موضعی برای کنترل عمل سلول عصبی عمل می‌کنند.

۲- هورمونهای آندوکراین توسط غدد یا سلولهای تخصص عمل یافته به داخل گردش خون آزاد می‌شوند و عمل سلولها را در محل دیگری در بدن تحت تأثیر قرار می‌دهند.

۳- هورمونهای نوروآندوکراین، توسط نورونها به داخل گردش خون ترشح شده و عمل سلولها را در محل دیگری در بدن تحت تأثیر قرار می‌دهند.

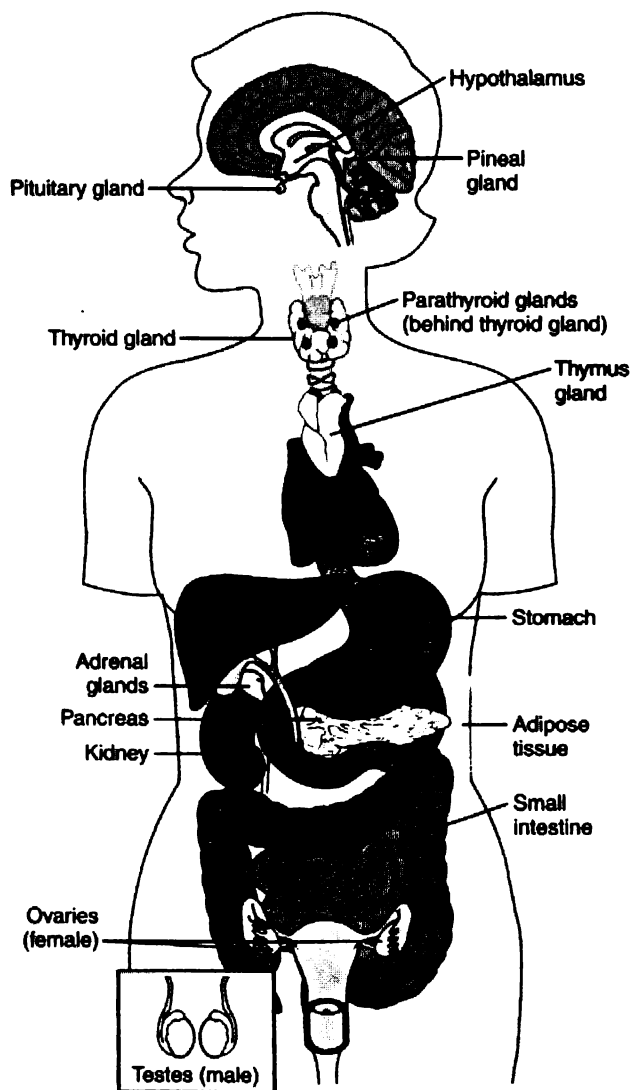
۴- مواد پاراکراین، توسط سلولها به داخل مایع خارج سلولی ترشح شده و روی سلولهای مجاور از نوع دیگری تأثیر می‌کنند.

۵- مواد اوتوکراین، توسط سلولها به داخل مایع خارج سلولی ترشح شده و با چسبیدن به رسپتورهای سطحی همان سلولی که آنها را تولید کرده بود عمل آن را تحت تأثیر قرار می‌دهند.

۶- سایتوکاینها پپتیدهای ترشح شده توسط سلولها به داخل مایع میان بافتی بوده و می‌توانند به صورت مواد اوتوکراین، مواد پاراکراین یا هورمونهای آندوکراین عمل کنند. نمونه‌های سایتوکاینها عبارتند از اینترلوکینها و لیمفوکاینها که توسط سلولهای کمک کننده ترشح می‌شوند و روی سایر سلولهای سیستم ایمنی عمل می‌کنند (فصل ۳۴). هورمونهای سایتوکاینی (مانند لپتین) که توسط آدیپوسیتها تولید می‌شوند گاهی آدیپوکاینها نامیده می‌شوند.

در طی چند فصل بعد به طور عمده سیستمهای آندوکراین و نوروآندوکراین را شرح خواهیم داد با به یادداشتن این موضوع که سیستمهای پیک شیمیایی بدن با یکدیگر واکنش می‌کنند تا هومئوستاز را حفظ کنند. به عنوان مثال، قسمت مغزی غدد فوق کلیوی و غده هیپوفیز هورمونهای خود را به طور عمده در پاسخ به محرکهای عصبی آزاد می‌کنند. سلولهای نوروآندوکراین واقع در هیپوتالاموس آکسونهایی دارند که در غده هیپوفیز خلفی و برجستگی میانی ختم می‌شوند و چندین نوروهورمون شامل هورمون ضدادراری (ADH)، اکسی توسین، و هورمونهای هیپوفیزوتروپیک را ترشح می‌کنند که ترشح هورمونهای هیپوفیز را کنترل می‌کنند.

هورمونهای آندوکراین توسط سیستم گردش خون به سلولها در سراسر بدن شامل سیستم عصبی در بعضی موارد حمل می‌شوند و در آن جا به رسپتورها می‌چسبند و واکنشهای متعددی را باعث می‌شوند. بعضی از هورمونهای آندوکراین روی قسمت اعظم سلولهای بدن تأثیر دارند. به عنوان مثال، هورمون رشد (از غده هیپوفیز قدامی) موجب رشد در بیشتر قسمتهای بدن می‌شود و تیروکسین (از غده تیروئید) سرعت بسیاری از واکنشهای شیمیایی را در تقریباً تمام سلولهای بدن افزایش می‌دهد. سایر هورمونها فقط روی بافتهای ویژه موسوم به بافتهای هدف تأثیر می‌کنند زیرا فقط این بافتها دارای رسپتور برای هورمون هستند. به عنوان نمونه، هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH) از غده هیپوفیز قدامی به طور اختصاصی قشر



شکل ۱ - ۷۴ - محلهای تشریحی
غدد و بافتهای درونریز اصلی بدن.

فوق کلیوی را تحریک می‌کند و آن را وادار به ترشح هورمونهای قشر فوق کلیوی می‌سازد و هورمونهای تخمدانی اثرات اختصاصی روی اندامهای جنسی زنانه و نیز مشخصات ثانویه جنسی بدن زن دارند.

شکل ۱-۷۴ محلهای تشریحی غدد درونریز غده بدن به استثنای جفت که یک منبع اضافی هورمونهای جنسی است را نشان می‌دهد. جدول ۱-۷۴ یک مرور کلی از سیستمهای هورمونی مختلف و مهمترین اعمال آنها را به دست می‌دهد.

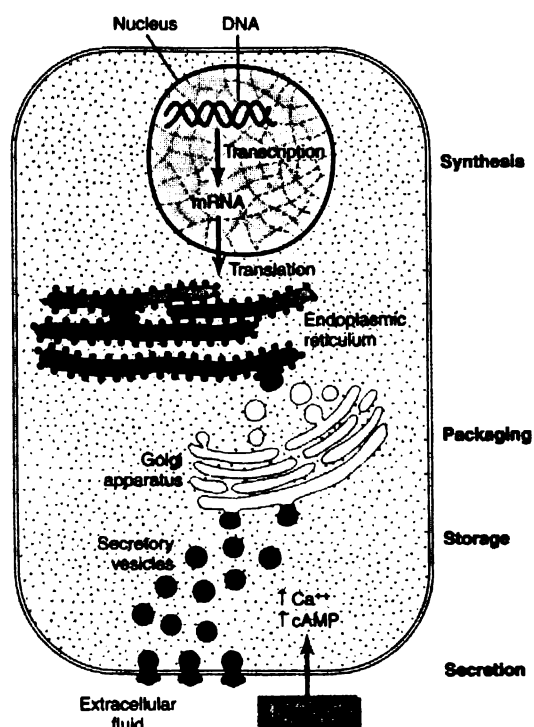
جدول ۱ - ۷۴ - غدد آندوکراین، هورمونها، و اعمال و ساختار آنها

غده	هورمونها	اعمال اصلی	ساختار شیمیایی
هیپوتالاموس (فصل ۷۵)	هورمون آزادکننده تیروتروپین	ترشح TSH و پرولاکتین را تحریک می‌کند	پپتید
	هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین	موجب آزاد شدن ACTH می‌شود	پپتید
	هورمون آزادکننده هورمون رشد	موجب آزاد شدن هورمون رشد می‌شود	پپتید
	هورمون مهارکننده هورمون رشد (سوماتوستاتین)	آزاد شدن هورمون رشد را مهار می‌کند	پپتید
	هورمون آزادکننده گونادوتروپین	موجب آزاد شدن LH و FSH می‌شود	پپتید
	دوپامین یا فاکتور مهارکننده پرولاکتین	آزاد شدن پرولاکتین را مهار می‌کند	آمین
هیپوفیز قدامی (فصل ۷۵)	هورمون رشد	سنتز پروتئین و رشد کلی قسمت اعظم سلولها و بافت‌های بدن را تحریک می‌کند	پپتید
	هورمون محرک تیروئید	سنتز و ترشح هورمونهای تیروئید (تیروکسین و تری‌یدوتیرونین) را تحریک می‌کند	پپتید
	هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک	سنتز و ترشح هورمونهای قشر فوق کلیوی (کورتیزول، آندروژنها و آلدوسترون) را تحریک می‌کند	پپتید
	پرولاکتین	موجب پیشبرد رشد پستانهای زن و ترشح شیر می‌شود	پپتید
	هورمون محرک فولیکولی	موجب رشد فولیکولها در تخمدانها و بلوغ اسپرما توژوئیدها در سلولهای سرتولی بیضه‌ها می‌شود	پپتید
	هورمون لوتئینی	سنتز تستوسترون در سلولهای لیدیگ بیضه را تحریک می‌کند، تخمک‌گذاری، تشکیل جسم زرد، و سنتز استروژن و پروژسترون را تحریک می‌کند	پپتید
هیپوفیز خلفی (فصل ۷۵)	هورمون ضدادراری (که وازوپرسین نیز نامیده می‌شود)	بازجذب آب توسط کلیه‌ها را افزایش می‌دهد و موجب تنگی رگی و افزایش فشارخون می‌شود	پپتید
	اکسی‌توسین	خروج شیر از پستانها و انقباضات رحمی را تحریک می‌کند	پپتید

غده	هورمونها	اعمال اصلی	ساختار شیمیایی
تیروئید (فصل ۷۶)	تیروکسین و تری‌یدوتیرونین	سرعت واکنشهای شیمیایی در قسمت اعظم سلولها را افزایش می‌دهد و به این ترتیب موجب افزایش سرعت متابولیسم بدن می‌شود	آمین
	کلسی‌تونین	موجب پیشبرد رسوب کلسیم در استخوانها و کاهش غلظت یون کلسیم مایع خارج سلولی می‌شود	پپتید
قشر فوق کلیوی (فصل ۷۷)	کورتیزول	اعمال متابولیک متعدد برای کنترل متابولیسم پروتئینها، کربوهیدراتها، و چربی دارد، اثرات ضدالتهابی نیز دارد	استروئید
	آلدوسترون	بازجذب سدیم، ترشح پتاسیم، و ترشح یون هیدروژن را در کلیه‌ها افزایش می‌دهد	استروئید
مغز فوق کلیوی (فصل ۶۰)	نوراپینفرین، اپینفرین	همان اثرات تحریک سمپاتیک	آمین
لوزالمعده (فصل ۷۸)	انسولین (سلولهای بتا)	موجب پیشبرد ورود گلوکز به داخل بسیاری از سلولها می‌شود و از این راه متابولیسم کربوهیدراتها را کنترل می‌کند	پپتید
	گلوکاگون (سلولهای آلفا)	سنتز و آزاد شدن گلوکز از کبد به داخل مایعات بدن را افزایش می‌دهد	پپتید
پاراتیروئید (فصل ۷۹)	هورمون پاراتیروئید	غلظت یون کلسیم سرم را با افزایش دادن جذب کلسیم از روده و کلیه‌ها، و آزاد کردن کلسیم از استخوانها کنترل می‌کند	پپتید
بیضه‌ها (فصل ۸۰)	تستوسترون	موجب پیشبرد تکامل سیستم تولیدمثل مردانه و مشخصات جنسی ثانویه مردانه می‌شود	استروئید
تخمدانها (فصل ۸۱)	استروژنها	موجب پیشبرد رشد و تکامل سیستم تولیدمثل زنانه، پستانهای زنانه، و مشخصات جنسی ثانویه زنانه می‌شود	استروئید
	پروژسترون	ترشح شیر رحمی توسط غدد آندومتر رحم را تحریک می‌کند و موجب پیشبرد تکامل دستگاه ترشحي پستانها می‌شود	استروئید

غده	هورمونها	اعمال اصلی	ساختار شیمیایی
جفت (فصل ۸۲)	گوناودتروپین جفتی انسانی	موجب پیشبرد رشد جسم زرد و ترشح استروژنها و پروژسترون توسط جسم زرد می شود	پپتید
	سوماتوتروپین انسانی	احتمالاً به پیشبرد تکامل بافتهای جنینی و نیز پستانهای مادر کمک می کند	پپتید
	استروژنها	به اعمال استروژنها از تخمدان رجوع شود	استروئید
	پروژسترون	به اعمال پروژسترون از تخمدان رجوع شود	استروئید
کلیه ها (فصل ۲۶)	رنین	تبدیل آنژیوتانسینوژن به آنژیوتانسین I را کاتالیز می کند (به عنوان یک آنزیم عمل می کند)	پپتید
	۱، ۲۵ دی هیدروکسی کوله کلسیفرول	جذب روده ای کلسیم و معدنی شدن استخوان را افزایش می دهد	استروئید
	اریتروپویتین	تولید اریتروسیتها را افزایش می دهد	پپتید
قلب (فصل ۲۲)	پپتید ناتریورتیک دهلیزی	دفع سدیم توسط کلیه ها را افزایش می دهد، فشارخون را پایین می آورد	پپتید
معهده (فصل ۶۴)	گاسترین	ترشح اسیدکلریدریک را توسط سلولهای دیواره ای تحریک می کند	پپتید
روده باریک (فصل ۶۴)	سکرتین	سلولهای آسینی لوزالمعده را تحریک و وادار به آزاد کردن بیکربنات و آب می کند	پپتید
	کولسیستوکینین	انقباض کیسه صفرا و آزاد شدن آنزیمهای لوزالمعده را تحریک می کند.	پپتید
سلولهای چربی (فصل ۷۱)	لپتین	اشتها را مهار می کند، تولید گرما را تحریک می کند	پپتید

سیستمهای هورمونی متعدد بدن یک نقش کلیدی در تنظیم تقریباً تمام اعمال آن شامل متابولیسم، رشد، تکامل، تعادل آب و الکترولیتها، تولید مثل و رفتار بازی می کنند. به عنوان مثال، بدون هورمون رشد، شخصی کوتوله می شود. بدون تیروکسین و تری یدوتیرونین از غده تیروئید، تقریباً تمام واکنشهای شیمیایی بدن کند می شوند و شخص نیز تنبل و کند می شود. بدون انسولین از لوزالمعده، سلولهای بدن می توانند مقدار اندکی از کربوهیدراتهای غذا را برای تأمین انرژی مورد استفاده قرار دهند. و بدون هورمونهای جنسی، تکامل جنسی و اعمال جنسی غایب خواهند بود.

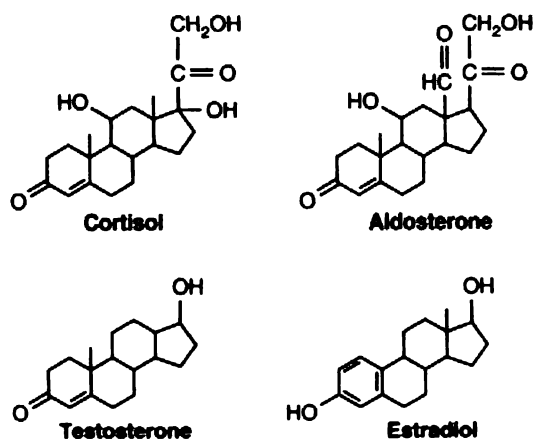


شکل ۲ - ۷۴ - سنتز و ترشح
هورمونهای پپتیدی. محرک برای
ترشح هورمون غالباً افزایش کلسیم
داخل سلولی یا تغییرات در آدنوزین
مونوفسفات حلقوی (cAMP) در
سلول است.

ساختار شیمیایی و سنتز هورمونها

سه دسته عمومی از هورمونها وجود دارند:

- (۱) پروتئینها و پلیپپتیدها شامل هورمونهای ترشح شده توسط غده هیپوفیز قدامی و خلفی، لوزالمعده (انسولین و گلوکاگون)، غده پاراتیروئید (هورمون پاراتیروئید) و بسیاری دیگر (جدول ۱-۷۴)،
 - (۲) استروئیدهای ترشح شده توسط قشر فوق کلیوی (کورتیزول و آلدوسترون)، تخمدانها (استروژن و پروژسترون)، بیضهها (تستوسترون)، و جفت (استروژن و پروژسترون)،
 - (۳) مشتقات اسیدآمینه تیروزین ترشح شده توسط تیروئید (تیروکسین و تری‌یدوتیرونین) و مغز فوق کلیوی (اپینفرین و نوراپینفرین). هیچ نوع هورمون پلی‌ساکاریدی یا اسید نوکلئیکی شناخته شده وجود ندارد.
- هورمونهای پلی‌پپتیدی و پروتئینی تا زمان نیاز دروزیکولهای ترشحی ذخیره می‌شوند - قسمت اعظم هورمونها در بدن پلی‌پپتیدی و پروتئین هستند.** این هورمونها از نظر اندازه در محدوده پپتیدهای کوچک با سه اسیدآمینه (هورمون آزاد کننده تیروتروپین) تا پروتئینهای محتوی ۲۰۰ اسیدآمینه (هورمون رشد و پرولاکتین) قرار دارند. به طور کلی، پلی‌پپتیدهای دارای ۱۰۰ یا بیشتر اسیدآمینه پروتئین، و پلی‌پپتیدهای دارای کمتر از ۱۰۰ اسیدآمینه پپتید نامیده می‌شوند.
- هورمونهای پروتئینی و پپتیدی روی انتهای ناهموار رتیкулوم سارکوپلاسمیک سلولهای درون ریز مختلف به همان



شکل ۳ - ۷۴ - ساختار شیمیایی
چندین هورمون استروئیدی.

روش قسمت اعظم سایر پروتئینها سنتز می شوند (شکل ۲-۷۴). این هورمونها معمولاً نخست به صورت پروتئینهای بزرگتر که از نظر بیولوژیکی غیرفعال هستند (پره‌پرو هورمونها) سنتز می شوند و سپس در رتیلولوم آندوپلاستیک دوتکه می شوند تا پروهورمونهای کوچکتر از تشکیل دهند. سپس این پروهورمونها جهت بسته‌بندی به داخل وزیکولهای ترشحی به دستگاه گلژی انتقال می یابند. در این روند، آنزیمهای موجود در وزیکولها پروهورمونها را می شکنند تا هورمونهای کوچکتر فعال از نظر بیولوژیک، و قطعات غیرفعال تشکیل دهند. وزیکولها در داخل سیتوپلاسم انبار می شوند و بسیاری از آنها به غشاء متصل می شوند تا این که ترشح آنها مورد نیاز باشد. ترشح هورمونها (و نیز قطعات غیرفعال) هنگامی به وجود می آید که وزیکولهای ترشحی با غشای سلول جوش می خورند و محتویات گرانولی آنها به روش اگزوسیتوز به داخل مایع میان بافتی یا مستقیماً به داخل جریان خون دفع می شوند.

در بسیاری از موارد، محرک برای اگزوسیتوز یک افزایش در غلظت کلسیم سیتوسولی ناشی از دپولاریزاسیون غشای پلاسمایی است. در سایر موارد، تحریک یک رسپتور در سطح سلول درون ریز موجب افزایش آدنوزین مونوفسفات حلقوی و به دنبال آن فعال شدن پروتئین کینازها می شود که منجر به ترشح هورمون می گردد. هورمونهای پپتیدی محلول در آبند و این امر به آنها اجازه می دهد تا به آسانی وارد سیستم گردش خون شوند و به بافتهای هدفشان حمل گردند.

هورمونهای استروئیدی معمولاً از کلسترول ساخته می شوند و انبار نمی گردند - ساختار شیمیایی
هورمونهای استروئیدی مشابه کلسترول است و در بسیاری از موارد این هورمونها از خود کلسترول ساخته می شوند. این هورمونها محلول در چربی بوده و از سه حلقه سیکلوپنتان و یک حلقه سیکلوپنتیل تشکیل شده اند که با یکدیگر ترکیب شده و یک ساختار حلقوی تشکیل می دهند (شکل ۳-۷۴).

اگرچه معمولاً ذخیره هورمونی بسیار اندکی در سلولهای درون ریز تولید کننده استروئید وجود دارد ذخایر بزرگ استرهای کلسترول در واکونولهای سیتوپلاسم می توانند بعد از یک استیمولوس به سرعت برای سنتز استروئید به کار گرفته شوند. قسمت زیادی از کلسترول در سلولهای تولید کننده استروئید از پلاسمای می آید اما مقداری سنتز جدید کلسترول در سلولهای تولید کننده استروئید نیز وجود دارد. چون استروئیدها بسیار محلول در چربی هستند به مجرد سنتز صرفاً از غشای سلولی انتشار یافته و وارد مایع میان بافتی و سپس خون می شوند.

هورمونهای آمینی از تیروزین مشتق می‌شوند - دو گروه از هورمونهای مشتق از تیروزین یعنی هورمونهای تیروئید و مغز فوق کلیوی توسط عمل آنزیمهای موجود در بخش سیتوپلاسمی سلولهای غده‌ای ساخته می‌شوند. هورمونهای تیروئید در غده تیروئید ساخته و انبار می‌شوند و به داخل ماکرومولکولهای پروتئین تیروگلوبولین گنجانده می‌شوند که در فولیکولهای درشت در داخل غده تیروئید انبار می‌شود. اما باید دانست که ترشح هورمون هنگامی انجام می‌شود که آمینها از تیروگلوبولین جدا می‌شوند و سپس هورمونهای آزاد به داخل جریان خون آزاد می‌گردند. بعد از ورود به خون، قسمت اعظم هورمون تیروئید با پروتئینهای پلاسما بویژه گلوبولین گیرنده تیروکسین ترکیب می‌شود که به آهستگی هورمونها را به بافتهای هدف آزاد می‌کند.

اپینفرین و نوراپینفرین در مغز فوق‌کلیوی تشکیل می‌شوند که به طور طبیعی چهار برابر اپینفرین بیشتری از نوراپینفرین ترشح می‌کند. کاتکول آمینها به داخل وزیکولهای از پیش تشکیل شده جذب می‌شوند و تا زمان ترشح انبار می‌گردند. کاتکول آمینها نیز مشابه هورمونهای پروتئینی انبار شده در گرانولهای ترشحی، توسط اگزوسیتوز آزاد می‌شوند. به مجرد این که کاتکول آمینها وارد گردش خون می‌شوند می‌توانند در پلاسما به صورت آزاد یا به صورت مزدوج با سایر مواد وجود داشته باشند.

ترشح، انتقال و کلیرنس از خون هورمونها

شروع ترشح هورمون به دنبال یک استیمولوس و مدت عمل هورمونهای مختلف - بعضی از هورمونها از قبیل نوراپینفرین و اپینفرین بعد از آن که غده تحریک شد در ظرف چند ثانیه ترشح می‌شوند و ممکن است در ظرف چند ثانیه تا چند دقیقه دیگر اثر کامل خود را اعمال کنند. اعمال سایر هورمونها از قبیل تیروکسین یا هورمون رشد برای برقراری اثر کامل ممکن است به ماهها نیاز داشته باشند. به این ترتیب، هر یک از هورمونهای مختلف دارای شروع و مدت اثر مشخص مربوط به خود است یعنی هر هورمون چنان درست شده که بتواند عمل کنترلی ویژه خود را به انجام برساند.

غلظت هورمونها در گردش خون و سرعت ترشح هورمون - غلظت هورمونهای مورد نیاز برای کنترل قسمت اعظم اعمال متابولیک و آندوکراین به طور غیرقابل تصویری اندک است. غلظت هورمونها در خون در محدوده حداقل یک پیکوگرم (یک میلیونیم میلیونیم گرم) در هر میلی‌لیتر خون تا حداکثر چند میکروگرم (چند میلیونیم گرم) در هر میلی‌لیتر خون است. به همین ترتیب، سرعت ترشح هورمونهای مختلف نیز فوق‌العاده اندک بوده و معمولاً برحسب میکروگرم یا میلی‌گرم در روز تعیین می‌شود. بعداً در این فصل خواهیم دید که مکانیسمهای بسیار تخصص عمل یافته‌ای در بافتهای هدف وجود دارند که حتی به این مقادیر اندک هورمونها امکان می‌دهند تا یک کنترل قوی روی سیستمهای فیزیولوژیک اعمال کنند.

کنترل فیدبکی ترشح هورمون

فیدبک منفی از فعالیت بیش از حد سیستمهای هورمونی جلوگیری می‌کند - اگرچه غلظتهای پلاسمایی بسیاری از هورمونها در پاسخ به استیمولوسهای متنوعی که در سراسر روز به وجود می‌آیند نوسان می‌کنند، تمام هورمونهایی که تاکنون مورد بررسی قرار گرفته‌اند به نظر می‌رسند که به طور دقیقی کنترل می‌شوند. در قسمت اعظم موارد، این کنترل از طریق مکانیسمهای فیدبکی اعمال می‌شود که یک سطح مناسب فعالیت هورمون را در بافت هدف تضمین می‌کند. بعد از آن که یک استیمولوس موجب آزاد شدن هورمون می‌گردد، شرایط یا فرآورده‌های حاصل از فعالیت هورمون تمایل دارند که آزاد شدن بیشتر هورمون را سرکوب کنند. به عبارت دیگر، هورمون (یا یکی از فرآورده‌های آن) یک اثر فیدبکی منفی برای جلوگیری از ترشح بیش از حد هورمون یا فعالیت بیش از حد بافت هدف دارد.

متغیر کنترل شونده غالباً خود سرعت ترشح هورمون نیست بلکه درجه فعالیت بافت هدف است. بنابراین، فقط هنگامی که فعالیت بافت هدف تا یک حد مناسب بالا می‌رود سیگنالهای فیدبکی که به غده درون‌ریز می‌روند به اندازه کافی قوی می‌شوند که ترشح بیشتر هورمون را آهسته کنند. تنظیم فیدبکی هورمون‌ها می‌تواند در کلیه سطوح شامل نسخه‌برداری از ژن و مراحل ترجمه که در سنتز هورمون دخالت دارند و مراحلی که در پردازش هورمون یا آزاد کردن هورمون انبار شده دخالت دارند انجام شود.

افزایش ترشح هورمون‌ها می‌تواند بر اثر فیدبک مثبت به وجود آید - در چند مورد محدود، هنگامی که عمل بیولوژیکی هورمون موجب ترشح اضافی هورمون می‌شود فیدبک مثبت به وجود می‌آید. یک نمونه از این امر افزایش ترشح هورمون لوتئینی است که در نتیجه اثر تحریکی استروژن روی هیپوفیز قدامی قبل از تخمک‌گذاری است. سپس هورمون لوتئینی ترشح شده روی تخمدانها عمل می‌کند تا ترشح اضافی استروژن را تحریک کند که به نوبه خود موجب ترشح بیشتر هورمون لوتئینی می‌شود. سرانجام، هورمون لوتئینی به یک غلظت مناسب می‌رسد و کنترل فیدبکی منفی مشخص ترشح هورمون اعمال می‌شود.

تغییرات دوره‌ای در آزاد شدن هورمون به وجود می‌آیند - علاوه بر کنترل فیدبکی منفی و مثبت ترشح هورمون تغییرات دوره‌ای آزاد شدن هورمون به وجود می‌آیند که تحت تأثیر تغییرات فصلی، مراحل مختلف تکامل و پیرشدن، دوره شبانه‌روزی، یا خواب قرار دارند. به عنوان مثال، ترشح هورمون رشد به طور بارزی در جریان مرحله اول خواب افزایش می‌یابد اما در جریان مراحل بعدی خواب کاهش پیدا می‌کند. در بسیاری از موارد، این تغییرات دوره‌ای در ترشح هورمون ناشی از تغییرات فعالیت مسیرهای عصبی هستند که در کنترل آزاد شدن هورمون دخالت دارند.

انتقال هورمون‌ها در خون

هورمون‌های محلول در آب (پپتیدها و کاتکول آمینها) در پلاسما حل می‌شوند و از محل سنتزشان به بافت‌های هدف انتقال می‌یابند و در آن جا به خارج از مویرگها و به داخل مایع میان بافتی و سرانجام به سلولهای هدف انتشار می‌یابند. هورمونهای استروئیدی و تیروئید، برخلاف آن، در خون به طور عمده به حالت چسبیده به پروتئینهای پلاسما گردش می‌کنند. معمولاً کمتر از ۱۰ درصد هورمونهای استروئیدی یا تیروئید در پلاسما به صورت آزاد در محلول وجود دارد. به عنوان مثال، بیش از ۹۹ درصد تیروکسین در خون به پروتئینهای پلاسما چسبیده است. اما باید دانست که هورمونهای چسبیده به پروتئین نمی‌توانند به آسانی از مویرگها انتشار یابند و به سلولهای هدفشان دسترسی پیدا کنند و بنابراین تا زمانی که از پروتئینهای پلاسما جدا نشده باشند از نظر بیولوژیک غیر فعال هستند.

مقادیر نسبتاً زیاد هورمونهای چسبیده به پروتئینها به عنوان یک منبع ذخیره عمل می‌کنند و غلظت هورمونهای آزاد را هنگامی که به رسته‌های هدف می‌چسبند یا از گردش خون دفع می‌شوند مجدداً به مقدار طبیعی باز می‌گردانند. همچنین، چسبیدن هورمون‌ها به پروتئینهای پلاسما کلیرنس آنها را از پلاسما به مقدار زیادی آهسته می‌سازد.

کلیرنس هورمون‌ها از خون

دو عامل می‌توانند غلظت یک هورمون را در خون افزایش یا کاهش دهند. یکی از این عوامل سرعت ترشح هورمون به داخل خون است. عامل دوم سرعت حذف هورمون از خون است که سرعت کلیرنس متابولیکی نامیده می‌شود. این مقدار معمولاً برحسب میلی‌لیتر پلاسمایی که در هر دقیقه از هورمون پاک می‌شود بیان می‌گردد. برای محاسبه این سرعت کلیرنس باید اندازه‌گیریهای زیر را انجام داد: (۱) سرعت ناپدید شدن هورمون از پلاسما (مثلاً نانوگرم در دقیقه)، و (۲) غلظت هورمون (مثلاً نانوگرم در هر میلی‌لیتر پلاسما). آن گاه سرعت کلیرنس متابولیکی از روی فرمول زیر محاسبه می‌شود:

سرعت ناپدید شدن هورمون از پلاسما = $\frac{\text{سرعت کلیرنس متابولیکی}}{\text{غلظت هورمون در میلی لیتر پلاسما}}$

روش معمول برای انجام این اندازه گیری به قرار زیر است: یک محلول از هورمون خالص که اندازه گیری آن مورد نظر است توسط یک ماده رادیواکتیو نشاندار می شود. سپس هورمون رادیواکتیو با سرعت ثابتی به درون جریان خون تزریق می شود تا این که غلظت هورمون رادیواکتیو در پلاسما به حال ثابت درآید. در این لحظه، سرعت ناپدید شدن هورمون رادیواکتیو از پلاسما برابر با سرعت تزریق آن به داخل پلاسما است و به این ترتیب سرعت ناپدید شدن به دست می آید. همزمان با آن، غلظت پلاسمایی هورمون رادیواکتیو با استفاده از یک روش استاندارد شمارش رادیواکتیو تعیین می گردد. سپس با استفاده از فرمول بالا سرعت کلیرنس متابولیکی محاسبه می شود.

هورمونها به چندین روش از پلاسما حذف می شوند شامل: (۱) انهدام متابولیکی توسط بافتها، (۲) چسبیدن به بافتها، (۳) دفع توسط کبد به داخل صفرا و (۴) دفع توسط کلیه ها به داخل ادرار. در مورد بعضی از هورمونها کاهش کلیرنس متابولیکی غالباً موجب غلظت بیش از حد بالای هورمون در گردش خون می شود. به عنوان نمونه، این موضوع در مورد چندین هورمون استروئیدی در هنگامی که کبد بیمار است به وجود می آید زیرا این هورمونها به طور عمده در کبد مزدوج شده و سپس به داخل صفرا دفع می گردند.

هورمونها گاهی در سلولهای هدفشان توسط روندهای آنزیمی تجزیه می گردند که موجب آندوسیتوز مجموعه هورمون - رسپتور چسبیده به غشای سلول می شوند. سپس هورمون در سلول متابولیزه می شود و رسپتورها معمولاً دوباره به غشای سلول بازگردانده می شوند.

قسمت اعظم هورمونهای پپتیدی و کاتکول آمینها محلول در آب بوده و به طور آزاد در خون گردش می کنند. این هورمونها توسط آنزیمها در خون و بافتها تجزیه می شوند و به سرعت توسط کلیه ها و کبد دفع می گردند، و به این ترتیب فقط برای مدت کوتاهی در خون باقی می مانند. به عنوان مثال، نیمه عمر آنژیوتانسین II که در خون گردش می کند کمتر از یک دقیقه است.

هورمونهایی که به پروتئینهای پلاسما می چسبند با سرعت بسیار آهسته تری از خون پاک می شوند و ممکن است برای چندین ساعت یا حتی چندین روز در خون باقی بمانند. به عنوان مثال، نیمه عمر استروئیدهای فوق کلیوی در گردش خون از ۲۰ تا ۱۰۰ دقیقه است در حالی که نیمه عمر هورمونهای تیروئید چسبیده به پروتئین ممکن است به درازی ۱ تا ۶ روز باشد.

مکانیسمهای عمل هورمونها رسپتورهای هورمونی و فعال شدن آنها

نخستین قدم در عمل هورمون چسبیدن به رسپتورهای اختصاصی در سلول هدف است. سلولهایی که فاقد رسپتور برای آن هورمون هستند پاسخ نمی دهند. رسپتورهای بعضی از هورمونها روی غشای سلول هدف قرار گرفته اند در حالی که سایر رسپتورهای هورمونی در سیتوپلاسم یا هسته قرار گرفته اند. هنگامی که هورمون به رسپتور خود می چسبد، این امر معمولاً یک سری متوالی از واکنشها را در سلول آغاز می کند و هر مرحله به طور قویتری فعال می شود به طوری که حتی غلظتهای بسیار اندک هورمون می تواند یک اثر بزرگ داشته باشد.

رسپتورهای هورمونی پروتئینهای بسیار بزرگ هستند و هر سلول معمولاً حدود دو هزار تا ده هزار رسپتور دارد. همچنین، هر رسپتور معمولاً برای یک هورمون واحد جنبه فوق العاده اختصاصی دارد و این امر نوع هورمونی که روی یک

بافت خلص عمل می‌کند را تعیین می‌کند. بافتهای هدفی که تحت تأثیر یک هورمون قرار می‌گیرند همانهایی هستند که محتوی رستپورهاى اختصاصى برای آن هورمون هستند.

محل قرار گرفتن رستپورها برای انواع مختلف هورمونها عموماً به شرح زیر است:

(۱) **در غشاء یا روی سطح غشاء** - رستپورهای غشایی بیشتر برای هورمونهای پروتئینی، پپتیدی و کانکول آمینی جنبه اختصاصی دارند.

(۲) **در سیتوپلاسم سلول** - رستپورهای مخصوص هورمونهای استروئیدی مختلف تقریباً به طور کامل در سیتوپلاسم یافت می‌شوند.

(۳) **در هسته سلول** - رستپورهای مخصوص هورمونهای تیروئید در هسته یافت می‌شوند و معتقدند که این رستپورها در ارتباط مستقیم با یک یا چند کروموزوم قرار گرفته‌اند.

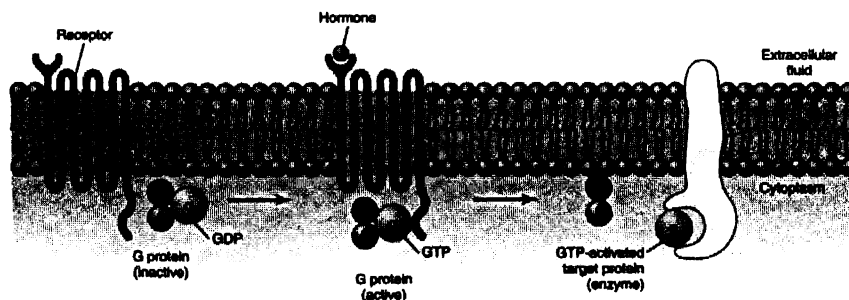
تعداد و حساسیت رستپورهای هورمونها تنظیم می‌شود - تعداد رستپورها در یک سلول هدف معمولاً از روزی تا روز دیگر یا حتی از یک دقیقه تا دقیقه بعد ثابت نمی‌ماند زیرا پروتئینهای رستپورها خود غالباً در جریان عملکردشان غیرفعال یا منهدم می‌شوند و در سایر اوقات یا مجدداً فعال شده یا پروتئینهای جدید توسط مکانیسم مولد پروتئین سلول تشکیل می‌شوند. به عنوان نمونه، ترکیب یک هورمون با رستپورهای سلول هدف خود غالباً موجب می‌گردد که تعداد رستپورها کاهش یابد. این تنظیم کاهشی رستپورها می‌تواند در نتیجه موارد زیر ایجاد شود: (۱) غیرفعال شدن بعضی از مولکولهای رستپور، (۲) غیرفعال شدن بعضی از مولکولهای پروتئینی علامت دهنده داخل سلولی، (۳) جابه‌جا کردن موقتی رستپور به داخل سلول به دور از محل عمل هورمونهایی که با رستپورهای غشای سلولی واکنش می‌کنند، (۴) انهدام رستپورها توسط لیزوزومها بعد از این که وارد سلول شده‌اند، یا (۵) کاهش تولید رستپورها. در هر مورد، تنظیم کاهشی پاسخدهی بافت هدف به هورمون را کاهش می‌دهد.

بعضی هورمونها موجب تنظیم افزایشی رستپورها و پروتئینهای علامت دهنده داخل سلولی می‌شوند به این معنی که هورمون تحریک کننده باعث القای تشکیل بیشتر از طبیعی رستپور یا مولکولهای عمل کننده داخل سلولی توسط ماشین‌آلات پروتئین ساز سلول هدف یا در دسترس بودن زیاده‌تر رستپور برای واکنش با هورمون می‌گردد. در صورت انجام این امر، بافت هدف به طور پیشرونده نسبت به اثرات هورمون حساستر می‌شود.

علامت‌دهی داخل سلولی بعد از فعال شدن رستپور هورمونی

تقریباً بدون استثناء یک هورمون ابتدا با تشکیل دادن یک مجموعه هورمون - رستپور روی بافتهای هدف خود تأثیر می‌کند. این امر عمل خود رستپور را تغییر می‌دهد و رستپور فعال شده اثرات هورمونی را ایجاد می‌کند. برای توجیه این موضوع چند مثال از انواع مختلف واکنش ذکر می‌شوند.

رستپورهای متصل به کانالهای یونی - عملاً مواد میانجی عصبی از قبیل استیل‌کولین و نوراپیپنفرین به رستپورهای غشای پس سیناپسی می‌چسبند. تقریباً همیشه این امر موجب یک تغییر شکل فضایی در ساختار رستپور می‌شود و معمولاً کانالی را برای یک یا چند یون باز می‌کند یا می‌بندد. بعضی از رستپورها کانالهای باز (یا بسته) برای یونهای سدیم، بعضی برای یونهای پتاسیم، بعضی دیگر برای یونهای کلسیم و غیره ایجاد می‌کنند. آن‌گاه حرکت تغییر یافته این یونها از طریق کانالها است که موجب بروز اثرات بعدی روی سلولهای پس سیناپسی می‌شود. اگر چه معدودی از هورمونها ممکن است بعضی از اعمال خود را از طریق فعال کردن رستپورهای متصل به کانالهای یونی انجام دهند، قسمت اعظم هورمونهایی که کانالهای یونی را باز می‌کنند یا می‌بندند این کار را به طور غیرمستقیم توسط مزدوج شدن با رستپورهای متصل به پروتئینهای G یا رستپورهای متصل به آنزیم انجام می‌دهند که در زیر شرح داده می‌شود.

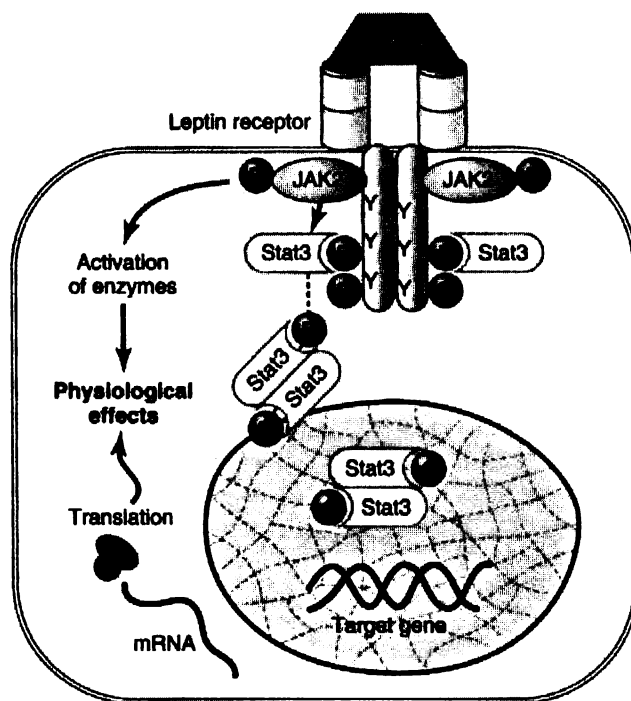


شکل ۴-۷۴ - مکانیسم فعال شدن یک رستپور متصل به پروتئین G. هنگامی که هورمون رستپور را فعال می‌کند مجموعه آلفا، بتا، و گامای پروتئین G غیرفعال به رستپور متصل شده و با معاوضه گوانوزین تری فسفات (GTP) با گوانوزین دی فسفات (GDP) فعال می‌گردد. این امر موجب می‌شود که زیر واحد آلفا (که GTP به آن چسبیده است) از زیر واحدهای بتا و گامای G پروتئین جدا شده و با پروتئینهای هدف چسبیده به غشاء (آنزیمها) واکنش کند که موجب بروز سیگنالهای داخل سلولی می‌گردد.

رستپورهای هورمونی متصل به پروتئین G - هورمونهای متعددی توسط متصل شدن به گروهی از پروتئینهای غشای سلولی موسوم به پروتئینهای هترومیریک گیرنده GTP (پروتئینهای G) رستپورهایی را فعال می‌کنند که به طور غیرمستقیم فعالیت پروتئینهای هدف (مانند آنزیمها یا کانالهای یونی) را فعال می‌کنند (شکل ۴-۷۴). بیش از ۱۰۰۰ نوع رستپور متصل به پروتئین G شناخته شده وجود دارند که تمام آنها دارای هفت قطعه غشایی هستند که به داخل و به خارج از غشاء قوس می‌زنند. بعضی از قسمتهای رستپور که به داخل سیتوپلاسم سلول برآمدگی دارند (بویژه دم سیتوپلاسمی رستپور) به پروتئینهای G متصل می‌شوند که شامل سه بخش (یعنی تری مریک) متشکل از زیر واحدهای آلفا، بتا، و گاما هستند. هنگامی که لیگاند (هورمون) به بخش خارج سلولی رستپور می‌چسبد یک تغییر شکل فضایی در رستپور به وجود می‌آید که پروتئینهای G را فعال می‌سازد و سیگنالهای داخل سلولی ایجاد می‌کند که یا (۱) کانالهای یونی غشای سلولی را باز می‌کنند یا می‌بندند یا (۲) فعالیت یک آنزیم را در سیتوپلاسم سلول تغییر می‌دهند.

پروتئینهای G تری مریک به علت تواناییشان برای گرفتن نوکلئوتیدهای گوانوزینی به این اسم نامگذاری شده‌اند. در حالت غیرفعال، زیر واحدهای آلفا، بتا، و گامای پروتئینهای G مجموعه‌ای تشکیل می‌دهند که به گوانوزین دی فسفات (GDP) روی زیر واحد آلفا متصل می‌شود. هنگامی که رستپور فعال می‌شود یک تغییر شکل فضایی پیدا می‌کند که موجب می‌شود که پروتئین G سه بخشی چسبیده به GDP به بخش سیتوپلاسمی رستپور متصل شود و GDP را با گوانوزین تری فسفات (GTP) معاوضه کند. جابه‌جایی GDP توسط GTP موجب می‌شود که زیر واحد آلفا از مجموعه سه بخشی جدا گردد و به سایر پروتئینهای علامت دهنده داخل سلولی متصل شود، سپس این پروتئینها به نوبه خود فعالیت کانالهای یونی یا آنزیمهای داخل سلولی از قبیل آدنیلیل سیکلاز یا فسفولیپاز C را تغییر می‌دهند که عمل سلول را تغییر می‌دهند. هنگامی که هورمون برداشته می‌شود و زیر واحد آلفا با تبدیل GTP به GDP خود را غیرفعال می‌کند واقعه سیگنال دهنده به سرعت خاتمه می‌یابد. سپس زیر واحد آلفا یک بار دیگر با زیر واحدهای بتا و گاما ترکیب شده و G پروتئین سه

شکل ۵- ۷۴ - یک رسیپتور متصل به آنزیم: رسیپتور لپتین. این رسیپتور به صورت هولویدی مر (دو بخش یکسان) وجود دارد و لپتین به بخش خارج سلولی رسیپتور می‌چسبد و موجب فسفریلاسیون و فعال شدن جانوس کیناز نمرة دو داخل سلولی متصل به رسیپتور (JAK2) می‌گردد. این امر موجب فسفریلاسیون پروتئینهای تبدیل‌کننده سیگنال و فعال‌کننده نسخه‌برداری (STAT) می‌شود که آن‌گاه نسخه‌برداری از ژنهای هدف و سنتز پروتئینها را فعال می‌کند. فسفریلاسیون JAK2 چندین سیستم آنزیمی دیگر را نیز فعال می‌کند که بعضی از اثرات سریعتر لپتین را میانجی‌گری می‌کنند.



بخشی غیرفعال چسبیده به غشاء را تشکیل می‌دهد.

بعضی هورمونها به پروتئینهای G مهای (با علامت پروتئینهای G_i) متصل می‌شوند در حالی که بعضی دیگر به پروتئینهای G تحریکی (با علامت پروتئینهای G_s) متصل می‌شوند. به این ترتیب، بسته به متصل شدن رسیپتور هورمون به یک G پروتئین مهای یا تحریکی، هورمون می‌تواند فعالیت آنزیمهای داخل سلولی را افزایش یا کاهش دهد. این سیستم مرکب پروتئینهای G غشای سلولی دسته وسیعی از پاسخهای سلولی بالقوه به هورمونهای مختلف در انواع بافتهای هدف متفاوت بدن به دست می‌دهد.

رسیپتورهای هورمونی متصل به آنزیمها - بعضی رسیپتورها در صورت فعال شدن، به طور مستقیم به صورت آنزیمها عمل می‌کنند یا در ارتباط نزدیک با آنزیمهایی هستند که فعال می‌کنند. رسیپتورهای متصل به آنزیمها پروتئینهایی هستند که برخلاف رسیپتورهای دارای هفت بخش غشایی متصل به پروتئین G فقط یک بار از غشاء عبور می‌کنند. در رسیپتورهای متصل به آنزیم محل چسبیدن به هورمون در خارج غشای سلول و محل کاتالیتیک یا متصل به آنزیم در داخل سلول قرار دارد. هنگامی که هورمون به بخش خارج سلولی رسیپتور می‌چسبد، یک آنزیم بلافاصله در داخل غشای سلول فعال می‌شود (یا ندرتاً غیرفعال می‌شود). اگرچه بسیاری از رسیپتورهای متصل به آنزیمها دارای فعالیت آنزیمی ذاتی هستند سایر رسیپتورها برای ایجاد تغییر در عمل سلول به آنزیمهایی متکی هستند که در ارتباط نزدیک با آنزیمها قرار دارند.

یک مثال از رسیپتور متصل به آنزیم رسیپتور لپتین است (شکل ۵-۷۴). لپتین یک هورمون ترشح شده توسط سلولهای چربی بوده و اثرات فیزیولوژیک متعددی دارد و بویژه در تنظیم اشتها و تعادل انرژی اهمیت دارد که در فصل ۷۱ شرح داده شده است. رسیپتور لپتین یک عضو یک خانواده بزرگ رسیپتورهای سایتوکایینی است که خودشان محتوی فعالیت

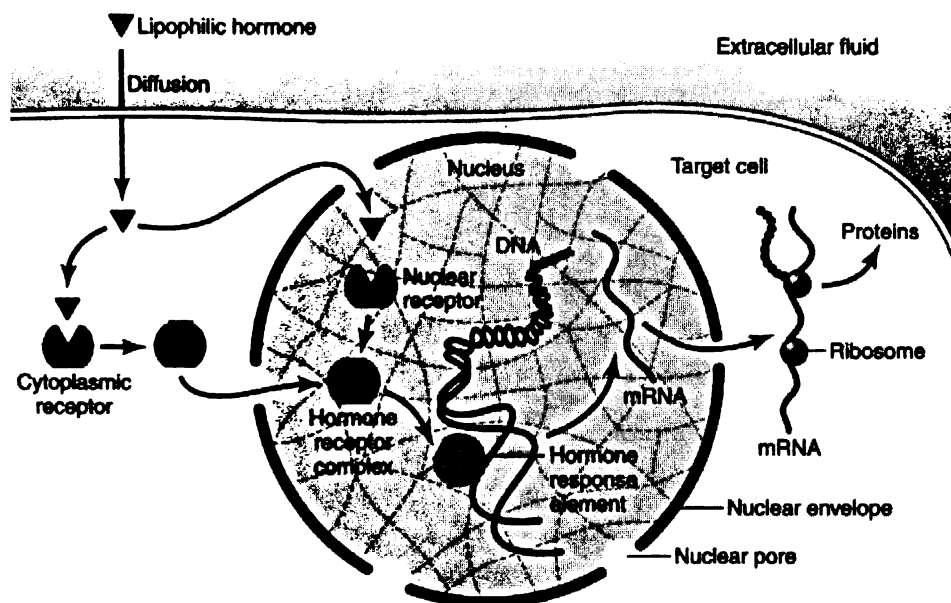
آنزیمی نیستند بلکه از طریق آنزیمهای وابسته عمل می‌کنند. در مورد رسپتور لپتین، یکی از مسیرهای سیگنالی از طریق یک تیروزین کیناز از خانواده جانوس کیناز (JAK) Janus kinase یعنی JAK2 به انجام می‌رسد. رسپتور لپتین به صورت دی مر (یعنی در دو بخش) وجود دارد و چسبیدن لپتین به بخش خارج سلولی رسپتور شکل فضایی آن را تغییر می‌دهد و موجب فسفریلاسیون و فعال شدن مولکولهای داخل سلولی وابسته به JAK2 می‌گردد. مولکولهای JAK2 فعال شده سپس سایر رادیکالهای تیروزین در داخل مجموعه رسپتور لپتین - JAK2 را فسفریله می‌کنند و موجب بروز سیگنالهای داخل سلولی می‌شوند. سیگنالهای داخل سلولی شامل فسفریلاسیون پروتئینهای تبدیل کننده سیگنال و فعال کننده نسخه برداری (STAT) هستند که عمل نسخه برداری توسط ژنهای هدف لپتین را تحریک کرده و موجب شروع سنتز پروتئین می‌شوند. فسفریلاسیون JAK2 همچنین منجر به فعال شدن سایر مسیرهای آنزیمی داخل سلولی از قبیل پروتئین کینازهای فعال شونده توسط میتوزن (MAPK) و فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز (PI3K) می‌گردد. بعضی اثرات لپتین در نتیجه فعال شدن این آنزیمهای داخل سلولی انجام می‌شوند در حالی که سایر اعمال آن آهسته تر ایجاد شده و نیاز به سنتز پروتئینهای جدید دارند.

مثال دومی که به طور وسیعی در کنترل هورمونی اعمال سلولی مورد استفاده قرار می‌گیرد آن است که هورمون به یک رسپتور ویژه که بین دو سوی غشاء کشیده شده می‌چسبد و آن گاه این رسپتور در انتهای خود که به طرف داخل سلول برآمدگی دارد به صورت آنزیم آدنیل سیکلاز فعال شده درمی‌آید. این آدنیل سیکلاز به نوبه خود موجب تشکیل آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) می‌گردد و آدنوزین مونوفسفات حلقوی اثرات متعددی در داخل سلول از نظر کنترل فعالیت سلولی دارد که بعداً به تفصیل شرح داده خواهد شد. آدنوزین مونوفسفات حلقوی پیک دوم نامیده می‌شود زیرا این خود هورمون نیست که مستقیماً موجب بروز تغییرات داخل سلولی می‌شود بلکه آدنوزین مونوفسفات حلقوی است که به عنوان «پیک دوم» برای ایجاد این اثرات عمل می‌کند.

در مورد چند هورمون معدود از قبیل پپتید ناتریوریک دهلیزی (ANP)، گرانوزین مونوفسفات حلقوی (cGMP) که فقط تفاوت مختصری با آدنوزین مونوفسفات حلقوی دارد به روش مشابهی به عنوان یک پیک دوم عمل می‌کند.

رسپتورهای داخل سلولی هورمونها و فعال شدن ژنها - چندین هورمون شامل هورمونهای استروئیدی فوق کلیوی و گونادی، هورمونهای تیروئید، هورمونهای رتینوئید، و ویتامین D به جای غشای سلولی به رسپتورهای پروتئینی داخل سلولی متصل می‌شوند. چون این هورمونها محلول در چربی هستند به آسانی از غشای سلول عبور می‌کنند و با رسپتورهای موجود در سیتوپلاسم یا هسته وارد واکنش می‌شوند. آن گاه مجموعه هورمون - رسپتور فعال شده به یک توالی تنظیم کننده اختصاصی (پیش برنده) از DNA موسوم به "عنصر پاسخ هورمونی" متصل می‌شود و به این روش نسخه برداری از ژنهای ویژه و تشکیل RNA پیک را یا فعال و یا تضعیف می‌کند (شکل ۶-۷۴). بنابراین، دقیقه‌ها، ساعتها یا حتی روزها بعد از آن که هورمون وارد سلول شد، پروتئینهای تازه تشکیل شده در سلول ظاهر می‌شوند و به صورت کنترل کننده‌های اعمال جدید یا اعمال تغییر یافته سلول در می‌آیند.

بافتهای متعدد متفاوتی دارای رسپتورهای هورمونی داخل سلولی مشابه هستند اما ژنهایی که این رسپتورها فعال می‌کنند در بافتهای مختلف با یکدیگر تفاوت دارند. یک رسپتور داخل سلولی فقط در صورتی می‌تواند یک پاسخ ژنی را فعال کند که مجموعه مناسب از پروتئینهای تنظیم کننده ژن وجود داشته باشند و بسیاری از این پروتئینهای تنظیم کننده برای هر بافت جنبه اختصاصی دارند. به این ترتیب، پاسخهای بافتهای مختلف به یک هورمون نه فقط توسط اختصاصی بودن رسپتورها بلکه همچنین توسط ژنهایی تعیین می‌شوند که این رسپتور تنظیم می‌کند.



شکل ۶-۷۴ - مکانیسمهای واکنش هورمونهای چربی دوست از قبیل استروئیدها با رستورهای داخل سلولی در سلولهای هدف. بعد از آن که هورمون به رستور در سیتوپلاسم یا هسته چسبید، مجموعه هورمون - رستور به عنصر پاسخ هورمونی (پیش برنده) روی DNA می چسبید. این عمل نسخه برداری از ژن، تشکیل RNA پیک، و سنتز پروتئینها را فعال یا مهار می کند.

مکانیسمهای پیک دوم برای انجام اعمال هورمونی داخل سلولی

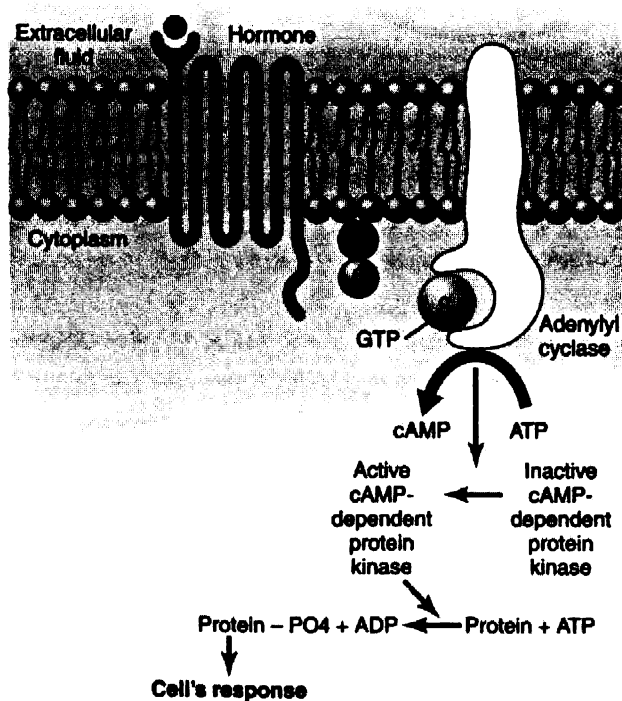
قبلاً ملاحظه شد که یکی از روشهایی که بوسیله آن هورمونها اعمال داخلی سلولی خود را به انجام می رسانند تشکیل دادن پیک دوم آدنوزین مونوفسفات حلقوی در داخل غشای سلول است. سپس آدنوزین مونوفسفات حلقوی به نوبه خود موجب بروز اثرات داخل سلولی هورمون می شود. به این ترتیب، تنها اثر مستقیمی که هورمون روی سلول دارد فعال کردن یک نوع واحد از رستور غشایی است و پیک دوم بقیه کارها را انجام می دهد. آدنوزین مونوفسفات حلقوی تنها سیستم پیک دوم نیست که توسط هورمونهای مختلف مورد استفاده قرار می گیرد. دویک دوم بویژه مهم دیگر عبارتند از: (۱) یونهای کلسیم و کالمودولین وابسته به آن و (۲) فرآورده های تجزیه فسفولیپید غشاء.

مکانیسم سیستم پیک دوم آدنیلیل سیکلاز - آدنوزین مونوفسفات حلقوی

جدول ۲-۷۴ بعضی از هورمونهای متعددی را نشان می دهد که از مکانیسم آدنیلیل سیکلاز - آدنوزین مونوفسفات حلقوی برای تحریک بافتهای هدفشان استفاده می کنند. شکل ۷-۷۴ سیستم پیک دوم آدنیلیل سیکلاز - cAMP را نشان می دهد. چسبیدن هورمون به رستور باعث مزدوج شدن رستور با یک G- پروتئین می شود. اگر G- پروتئین سیستم آدنیلیل سیکلاز - cAMP را تحریک کند یک G_s- پروتئین نامیده می شود که مشخص کننده یک G- پروتئین تحریکی است. آن گاه تحریک آدنیلیل سیکلاز که یک آنزیم چسبیده به غشاء است توسط G_s- پروتئین تبدیل مقدار کمی از آدنوزین

جدول ۲-۷۴- بعضی از هورمونها که از سیستم پیک دوم آدنیلیل سیکلاز - آدنوزین مونوفسفات حلقوی استفاده می‌کنند

هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH)	گوندوتروپین جفتی انسانی (hCG)
آنژیوتانسین II (سلولهای اپیتلیال)	هورمون لوتئینی (LH)
کلسی تونین	هورمون پاراتیروئید (PTH)
کانکول آمینها (رستورهای بتا)	سکرتین
هورمونهای آزاد کننده کورتیکوتروپین (CRH)	سوماتوستاتین
هورمون محرک فولیکولی (FSH)	هورمون محرک تیروئید (TSH)
گلوکاگون	وازوپرسین (رستور ۷۲، سلولهای اپیتلیال)



شکل ۷ - ۷۴ - مکانیسم آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) که تعداد زیادی از هورمونها بوسیله آن کنترل خود را روی عمل سلول اعمال می‌کنند. آدنوزین دی فسفات و ATP، آدنوزین تری فسفات.

تری فسفات سیتوپلاسمی را به cAMP در داخل سلول کاتالیز می‌کند که به نوبه خود پروتئین کیناز وابسته به cAMP را فعال می‌کند که پروتئینهای ویژه‌ای را در سلول فسفریله می‌کند و موجب شروع واکنشهای بیوشیمیایی می‌شود که سرانجام منجر به پاسخ سلول به هورمون می‌گردند.

جدول ۳ - ۷۴ - بعضی هورمونها که از سیستم پیک دوم فسفولیپاز C استفاده می‌کنند

اکسی‌توسین هورمون آزاد کننده تیروتروپین (TRH) وازوپرسین (رستپور V ₁ ، عضله صاف رگی)	آنژیوتانسین II (عضله صاف رگی) کاتکول آمینها (رستپور آلفا) هورمون آزاد کننده گونادوتروپین (GnRH) هورمون آزاد کننده هورمون رشد (GHRH)
--	--

همین که AMP حلقوی در داخل سلول تشکیل شد معمولاً یک سری پشت سرهم از آنزیمها را فعال می‌سازد به این معنی که ابتدا آنزیم اول فعال می‌شود و این آنزیم به نوبه خود آنزیم دیگری را فعال می‌کند که آن نیز آنزیم سومی را فعال می‌سازد و این عمل همین طور پیش می‌رود. اهمیت این مکانیسم آن است که فقط چند مولکول آدنیل سیکلاز فعال شده بلافاصله در داخل غشای سلول می‌توانند باعث شوند که مولکولهای بسیار بیشتری از آنزیم بعدی فعال گردند و اینها نیز می‌توانند باعث گردند که تعداد بازهم بسیار بیشتری از آنزیم سوم فعال شوند و این امر به همین ترتیب پیش می‌رود. به این روش، حتی مختصرترین مقدار هورمونی که روی سطح سلول عمل می‌کند می‌تواند یک نیروی فعال کننده افزایش یابنده پر قدرت برای تمامی سلول ایجاد کند.

اگر چسبیدن هورمون به رستپورهاش با یک G- پروتئین مهاری مزدوج شده باشد (که به صورت G_i - پروتئین نشان داده می‌شود)، آدنیل سیکلاز مهار خواهد شد و تشکیل cAMP را کاهش خواهد داد و سرانجام منجر به یک عمل مهاری در سلول خواهد شد. به این ترتیب، بسته به این که مزدوج شدن رستپور با یک G- پروتئین مهاری یا تحریکی باشد، یک هورمون می‌تواند غلظت cAMP و فسفریلاسیون پروتئینهای کلیدی در داخل سلول را افزایش یا کاهش دهد.

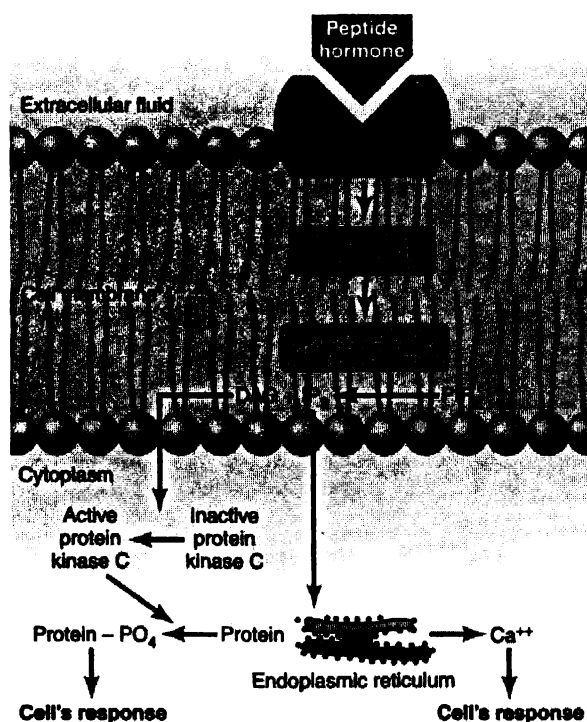
عمل ویژه‌ای که در پاسخ به افزایش یا کاهش آدنوزین مونوفسفات حلقوی در هر نوع سلول هدف به وجود می‌آید بستگی به ماهیت ماشین‌آلات داخل سلولی دارد به این معنی که بعضی از سلولهای دارای یک دسته آنزیم و سلولهای دیگر دارای آنزیمهای دیگری هستند. بنابراین، اعمال متفاوتی در سلولهای هدف متفاوت بروز می‌کنند از قبیل شروع سنتز مواد شیمیایی داخل سلولی ویژه، انقباض یا شل شدن در عضله، شروع ترشح توسط سلولها و تغییر دادن نفوذپذیری غشاء.

به این ترتیب، یک سلول تیروئید که توسط آدنوزین مونوفسفات حلقوی تحریک شده باشد هورمونهای متابولیکی تیروکسین و تری‌یدوتیرونین را تشکیل می‌دهد در حالی که همین آدنوزین مونوفسفات حلقوی در یک سلول قشر فوق کلیوی موجب ترشح هورمونهای استروئیدی قشر فوق کلیوی می‌شود. آدنوزین مونوفسفات حلقوی در سلولهای اپیتلیال توبولهای کلیوی نفوذپذیری آنها را نسبت به آب افزایش می‌دهد.

سیستم پیک دوم فسفولیپیدهای غشای سلولی

بعضی از هورمونها رستپورهایی که در عرض غشاء بین دو سوی آن کشیده شده‌اند را فعال می‌کنند که آنزیم فسفولیپاز متصل شده به برآمدگیهای داخل سلولی رستپور را فعال می‌کند (جدول ۳-۷۴). این آنزیم تجزیه بعضی از فسفولیپیدها در داخل غشاء و بویژه فسفاتیدیل اینوزیتول بی‌فسفات (PIP₂) را به دو فرآورده پیک دوم مختلف یعنی اینوزیتول تری‌فسفات (IP₃) و دی‌اسیل‌گلیسرول (DAG) کاتالیز می‌کند. اینوزیتول تری‌فسفات یونهای کلسیم را از میتوکندریها و رتیкулوم سارکوپلاسمیک به حرکت درمی‌آورد و سپس یونهای کلسیم دارای اثرات پیک دومی خود از قبیل انقباض عضله صاف و تغییرات ترشح سلول هستند.

دی‌اسیل‌گلیسرول که پیک دوم دیگر است آنزیم پروتئین کیناز C (PKC) را فعال می‌کند که سپس تعداد زیادی از



شکل ۸ - ۷۴ - سیستم پیک دوم
فسفولیپیدهای غشای سلولی که
توسط آن بعضی هورمونها کنترل
خود را روی عمل سلول اعمال
می‌کنند. DAG ، دی‌اسیل‌گلیسرول،
IP₃ ، اینوزیتول تری فسفات، PIP₂ ،
فسفاتیدیل اینوزیتول بی فسفات.

پروتئینها را فعال می‌کند و منجر به پاسخ سلول می‌شود (شکل ۸-۷۴). علاوه بر این اثرات، بخش لیپیدی DAG اسید
آراشیدونیک است که پیش‌ساز پروستاگلاندینها و سایر هورمونهای موضعی به شمار می‌رود که موجب اثرات متعددی در
بافتها در سراسر بدن می‌شوند.

سیستم پیک دوم کلسیم - کالمودولین

سیستم پیک دوم دیگری در پاسخ به ورود یونهای کلسیم به داخل سلولها عمل می‌کند. علت ورود کلسیم ممکن
است (۱) تغییری در پتانسیل الکتریکی غشاء باشد که کانالهای کلسیمی غشاء را باز می‌کند یا ممکن است (۲) هورمونهایی
باشند که با رستپورهای غشاء وارد واکنش شده و کانالهای کلسیمی را باز می‌کنند.

یونهای کلسیم پس از ورود به داخل سلول با پروتئینی موسوم به کالمودولین ترکیب می‌شوند. این پروتئین دارای
چهار محل گیرنده برای کلسیم است و هنگامی که سه یا چهار عدد از این محلها با کلسیم ترکیب شدند کالمودولین شکل خود
را تغییر می‌دهد و موجب بروز اثرات متعددی در داخل سلول شامل فعال شدن یا مهار پروتئین کینازها می‌شود. فعال شدن
پروتئین کینازهای وابسته به کالمودولین از طریق فسفریلاسیون موجب فعال شدن یا مهار پروتئینهای دخیل در پاسخ سلول به
هورمونها می‌گردد. به عنوان مثال، یک عمل ویژه کالمودولین فعال کردن میوزین کیناز است که مستقیماً روی میوزین عضله
صاف عمل می‌کند و موجب انقباض عضله صاف می‌شود.

غلظت طبیعی یون کلسیم در بیشتر سلولهای بدن حدود 10^{-8} تا 10^{-7} مول در لیتر است که برای فعال کردن سیستم

کالمدولین کافی نیست. اما هنگامی که غلظت یون کلسیم تا 10^{-6} یا 10^{-5} مول در لیتر بالا می‌رود مقدار کافی یون کلسیم با کالمدولین ترکیب می‌شود که باعث انجام کلیه اعمال داخل سلولی کالمدولین می‌گردد. این مقدار به طور تقریباً دقیق همان مقدار تغییر مورد نیاز در غلظت یون کلسیم برای فعال کردن ترپونین C در عضله اسکلتی است که موجب انقباض عضله اسکلتی می‌شود که در فصل ۷ شرح داده شده است. موضوع جالب این که ترپونین C هم از نظر عمل و هم از نظر ساختار پروتئینی شبیه کالمدولین است.

هورمونهای که به طور عمده روی ماشین ژنتیکی سلول عمل می‌کنند هورمونهای استروئیدی سنتز پروتئینها را افزایش می‌دهند

روش دیگری که هورمونها و بویژه هورمونهای استروئیدی مترشح از قشر فوق کلیوی، تخمدانها و بیضه‌ها به آن روش عمل می‌کنند ایجاد سنتز پروتئینها در سلولهای هدف است. آن گاه این پروتئینها به عنوان آنزیمها یا پروتئینهای انتقال دهنده یا پروتئینهای ساختاری عمل می‌کنند که به نوبه خود سایر اعمال سلولها را ایجاد می‌کنند.

توالی وقایع در عمل استروئیدها به طور عمده به قرار زیر است:

- ۱- هورمون استروئیدی وارد سیتوپلاسم سلول شده و در آن جا به یک پروتئین گیرنده ویژه می‌چسبد.
- ۲- آن گاه مجموعه پروتئین گیرنده و هورمون به داخل هسته انتشار می‌یابد یا به داخل آن حمل می‌شود.
- ۳- این مجموعه به نقاط اختصاصی روی رشته‌های DNA در کروموزومها می‌چسبد و روند نسخه‌برداری از ژنها اختصاصی برای تشکیل RNA پیک را فعال می‌کند.
- ۴- RNA پیک به داخل سیتوپلاسم انتشار یافته و در آن جا موجب پیشبرد روند ترجمه translation در ریبوزومها و تشکیل پروتئینهای جدید می‌شود.

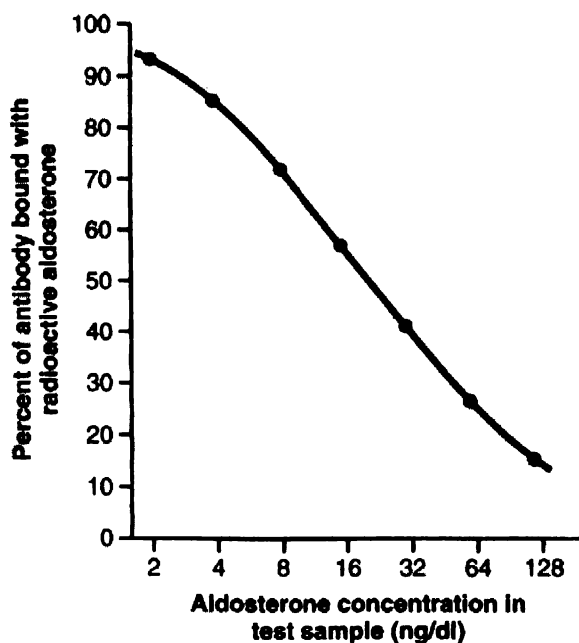
برای نمونه، آلدوسترون که یکی از هورمونهای مترشح از قسمت قشری غده فوق کلیوی است وارد سیتوپلاسم سلولهای توبولهای کلیوی که محتوی پروتئین گیرنده ویژه آن هستند می‌شود. بنابراین، توالی اعمال بالا در این سلولها برقرار می‌شود. بعد از حدود ۴۵ دقیقه، پروتئینهایی در سلولهای توبولهای کلیوی شروع به ظاهر شدن می‌کنند که موجب پیشبرد بازجذب سدیم از توبولها و ترشح پتاسیم به داخل توبولها می‌گردند. به این ترتیب، تأخیر مشخصی به مدت لااقل ۴۵ دقیقه و تا چندین ساعت یا حتی چندین روز در عمل نهایی هورمون استروئیدی وجود دارد که در تضاد بارز با عمل تقریباً آنی برخی از هورمونهای پپتیدی و مشتق از اسیدهای آمینه از قبیل وازوپرسین و نوراپینفرین است.

هورمونهای تیروئید نسخه‌برداری از ژنها در هسته سلول را افزایش می‌دهند

هورمونهای تیروئیدی تیروکسین و تری‌یدوتیرونین موجب افزایش نسخه‌برداری توسط بعضی از ژنها در هسته می‌شوند. برای انجام این کار، این هورمونها ابتدا مستقیماً با پروتئینهای گیرنده در خود هسته ترکیب می‌شوند. این ریسپتورها احتمالاً مولکولهای پروتئینی هستند که در داخل کمپلکس کروموزومی قرار گرفته‌اند و احتمالاً همان طور که در فصل ۳ شرح داده شد عمل پیش‌برنده‌ها یا اپراتورهای ژنتیکی را کنترل می‌کنند.

دو صفت مهم عمل هورمونهای تیروئید در هسته عبارتند از:

- (۱) مکانیسم ژنتیکی برای تشکیل انواع مختلف پروتئینهای داخل سلولی احتمالاً صد عدد یا بیشتر را فعال می‌کنند. بسیاری از این پروتئینها آنزیمهایی هستند که موجب پیشبرد تشدید فعالیت متابولیک در عملاً تمام سلولهای بدن می‌شوند.
- (۲) هورمونهای تیروئید پس از چسبیدن به ریسپتورهای داخل هسته‌ای می‌توانند اعمال کنترلی خود را برای روزها یا حتی هفته‌ها ادامه دهند.



شکل ۹ - ۷۴ - منحنی استاندارد
برای سنجش رادیوایمونولوژیک
آلدوسترون.

سنجش غلظت هورمونها در خون

بیشتر هورمونها به مقادیر فوق العاده ناچیزی در خون وجود دارند و غلظت بعضی از آنها به اندکی یک بیلیونیم یک میلی گرم (پیکوگرم) در هر میلی لیتر است. بنابراین، تعیین این غلظتها توسط روشهای معمول شیمیایی غیرممکن بوده است. اما حدود ۴۵ سال پیش یک روش فوق العاده حساس ابداع شد که سنجش هورمونها، پیشآهنکهای آنها و فرآورده های نهایی متابولیسم آنها را دچار تحول عظیمی ساخت. این روش موسوم به سنجش رادیوایمونولوژیک است.

سنجش رادیوایمونولوژیک RADIOIMMUNOASSAY

اساس سنجش رادیوایمونولوژیک به شرح زیر است.

اولاً، یک آنتی بادی در یک حیوان پست تهیه می شود که برای هورمون مورد سنجش فوق العاده اختصاصی باشد. ثانیاً، مقدار اندکی از این آنتی بادی با (۱) مقداری از مایع به دست آمده از حیوان محتوی هورمون مورد اندازه گیری و (۲) به طور همزمان مقدار متناسبی از هورمون استاندارد خالص شده از همان نوع که توسط یک ایزوتوپ رادیواکتیو نشانده شده مخلوط می گردد. اما باید دانست که رعایت یک شرط ویژه ضروری است: مقدار آنتی بادی باید کمتر از آن باشد که بتواند هم با هورمون رادیواکتیو نشاندار و هم با هورمون موجود در مایع مورد سنجش به طور کامل ترکیب شود. بنابراین، هورمون طبیعی موجود در مایع مورد سنجش و هورمون استاندارد رادیواکتیو بر سرچسبیدن به محل های گیرنده روی آنتی - بدنی - یکدیگر رقابت می کنند. در جریان این رقابت، مقداری از هر یک از دو هورمون یعنی هورمون طبیعی و هورمون رادیواکتیو به آنتی بادی می چسبند متناسب با غلظت آن است.

ثالثاً، بعد از آن که عمل چسبیدن هورمونها به آنتی بادی به حالت تعادل رسید مجموعه آنتی بادی - هورمون - را حل و محلول جدا می شود و مقدار هورمون رادیواکتیوی که به مجموعه چسبیده توسط تکنیکهای شمارش رادیو کبینه تعیین

می‌گردد. در صورتی که مقدار زیادی از هورمون رادیواکتیو با آنتی‌بادی ترکیب شده باشد در این حال آشکار است که فقط مقدار بسیار اندکی از هورمون طبیعی برای رقابت با هورمون رادیواکتیو وجود داشته و بنابراین غلظت هورمون طبیعی در مایع مورد سنجش اندک بوده است. برعکس، هرگاه فقط مقدار اندکی از هورمون رادیواکتیو به آنتی‌بادی چسبیده باشد آشکار است که مقدار زیادی از هورمون طبیعی برای رقابت بر سر محل‌های گیرنده در آنتی‌بادی وجود داشته است.

رابعاً، برای این که این سنجش از نظر کمیتی نیز ارزش زیادی داشته باشد، روش سنجش رادیوایمونولوژیک برای محلول‌های استاندارد محتوی هورمون نشاندار نشده با چندین غلظت مختلف نیز انجام می‌شود. سپس مطابق شکل ۹-۷۴ یک منحنی استاندارد رسم می‌گردد. سپس از مقایسه شمارش رادیواکتیویته ثبت شده از آزمایش نمونه نامعلوم با منحنی استاندارد می‌توان غلظت هورمون در مایع مورد آزمایش نامعلوم را با خطای ۱۰ تا ۱۵ درصد به دست آورد. با این روش می‌توان غالباً مقادیری به اندکی یک بیلیونیم یا حتی یک تریلیونیم گرم هورمون را تعیین کرد.

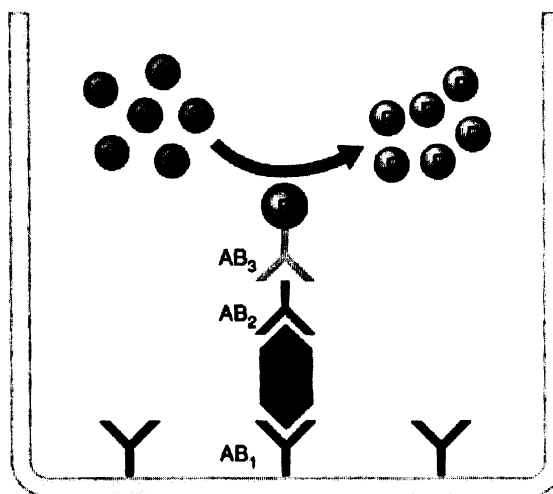
سنجش جذب ایمونولوژیک وابسته به آنزیم

Enzyme-Linred Immunosorbent assay (ELISA)

این نوع سنجش را می‌توان برای اندازه‌گیری تقریباً هر نوع پروتئین و از آن جمله هورمون‌ها به کار برد. این آزمایش اختصاصی بودن آنتی‌بادی‌ها را با حساسیت سنجش‌های ساده آنزیمی توأم می‌کند. شکل ۱۰-۷۴ عناصر پایه این روش را نشان می‌دهد که غالباً روی صفحات پلاستیکی که هر کدام ۹۶ فرورفتگی کوچک دارند انجام می‌شود. هر فرورفتگی توسط یک آنتی‌بادی (AB_1) که برای هورمون مورد سنجش اختصاصی است پوشیده می‌شود. نمونه‌های مورد آزمایش یا نمونه‌های استاندارد به هر یک از فرورفتگی‌ها اضافه می‌شوند و به دنبال آن یک آنتی‌بادی دوم (AB_2) که آن نیز برای هورمون اختصاصی است اما به محل متفاوتی از مولکول هورمون می‌چسبد اضافه می‌شود. یک آنتی‌بادی سوم (AB_3) اضافه

شکل ۱۰ - ۷۴ - اصول پایه ELISA

برای سنجش غلظت یک هورمون CH. آنتی‌بادی‌های AB_1 و AB_2 موادی هستند که هورمون را در محل‌های اتصال متفاوتی شناسایی می‌کنند و AB_3 یک آنتی‌بادی است که AB_2 را شناسایی می‌کند. E یک آنزیم متصل به AB_3 است که تشکیل یک فرآورده رنگی فلونورسانت (P) را از یک سوبسترا (S) کاتالیز می‌کند. مقدار فرآورده با استفاده از روش‌های نوری تعیین می‌شود و متناسب با مقدار هورمون موجود در فرورفتگی است به شرطی که مقادیر بیش از حد لازم از آنتی‌بادی‌ها در فرورفتگی وجود داشته باشد.



می شود که AB_2 را شناسایی می کند و به یک آنزیم متصل است که یک سوبسترای مناسب را به فرآورده ای تبدیل می کند که می تواند به آسانی توسط روشهای کولوریمتریک یا نورفلوئورسانت تعیین شود.

چون هر مولکول آنزیم تشکیل چندین هزار مولکول فرآورده را کاتالیز می کند حتی مقادیر بسیار اندک مولکولهای هورمون می توانند تعیین شوند. برخلاف روشهای رادیوایمونولوژیک رقابتی، روشهای ELISA مقدار بیش از حد لازم از آنتی بادیها را به کار می برند به طوری که کلیه مولکولهای هورمون در مجموعه های آنتی بادی - هورمون به دام می افتند. بنابراین، مقدار هورمون موجود در نمونه مورد آزمایش یا در نمونه استاندارد متناسب با مقدار فرآورده تشکیل شده است.

روش ELISA به طور وسیعی در آزمایشگاه های بالینی به کار می رود زیرا (۱) از مواد رادیواکتیو استفاده نمی کند، (۲) قسمت زیادی از آزمایش را می توان با صفحات دارای ۹۶ فرورفتگی به صورت خودکار درآورد، و (۳) ثابت شده که یک روش ارزان و دقیق برای سنجش غلظتهای هورمونی است.

فصل ۷۵

هورمونهای هیپوفیزی و کنترل آنها توسط هیپوتالاموس

غده هیپوفیز و رابطه آن با هیپوتالاموس

غده هیپوفیز دو بخش مجزا دارد - لوپهای قدامی و خلفی - غده پیتوئتر pituitary یا هیپوفیز hypophysis (شکل ۱-۷۵) غده کوچکی به قطر حدود یک سانتیمتر و وزن ۰/۵ تا ۱ گرم است که در زین ترکی یعنی یک حفره استخوانی در قاعده مغز قرار گرفته و بوسیله ساقه پیتوئتر یا ساقه هیپوفیزی به هیپوتالاموس متصل شده است. غده هیپوفیز از نظر فیزیولوژیک به دو بخش متمایز تقسیم می شود: پیتوئتر قدامی یا آدنوهیپوفیز و پیتوئتر خلفی یا نوروهیپوفیز. در بین این دو قسمت ناحیه کوچک نسبتاً بی رگی موسوم به ناحیه بینابینی وجود دارد که در انسان تقریباً وجود ندارد اما در برخی از حیوانات پست بسیار بزرگتر و بسیار فعالتر است.

از نظر جنینی، دو بخش هیپوفیز منشاء متفاوتی دارند، هیپوفیز قدامی از کیسه راتکه Rathke's pouch که یک فرورفتگی جنینی در اپیتلیوم حلق است و هیپوفیز خلفی از یک انشعاب بافت عصبی از هیپوتالاموس سرچشمه می گیرند. منشاء هیپوفیز قدامی از اپیتلیوم حلق، ماهیت اپیتلیوئیدی سلولهای آن و منشاء هیپوفیز خلفی از بافت عصبی وجود تعداد زیادی سلولهای نوع گلیال را در این غده توجیه می کند.

شش هورمون مهم به اضافه چندین هورمون کم اهمیت تر از غده هیپوفیز و دو هورمون مهم از هیپوفیز خلفی ترشح می شوند. هورمونهای هیپوفیز قدامی همان طور که در شکل ۲-۷۵ نشان داده شده نقشهای عمده ای در کنترل اعمال متابولیک در سراسر بدن بازی می کنند.

هورمون رشد با تأثیر بر تشکیل پروتئینها، تکثیر سلولی و تفکیک سلولی موجب پیشبرد رشد تمامی بدن می شود. آدرنوکورتیکوتروپین (کورتیکوتروپین) ترشح برخی از هورمونهای قشر فوق کلیوی را کنترل می کند که به نوبه خود روی متابولیسم گلوکز، پروتئینها و چربیها تأثیر می کنند.

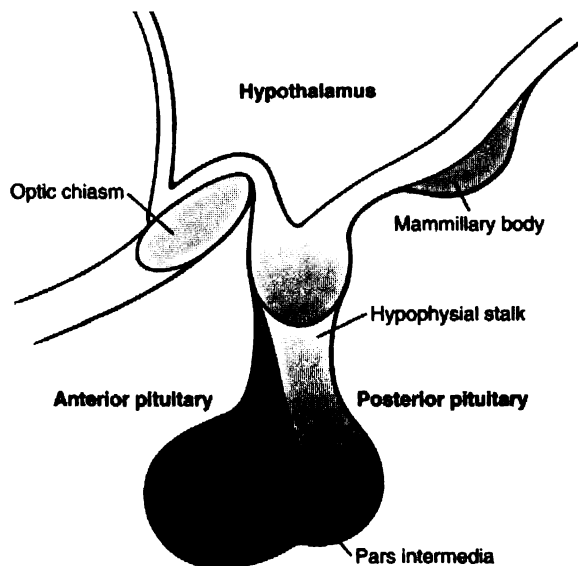
هورمون محرک تیروئید (تیروتروپین) میزان ترشح تیروکسین و تری یدوتیرونین از غده تیروئید را کنترل می کند و این هورمونها به نوبه خود سرعت انجام بیشتر واکنشهای شیمیایی سلولی در سراسر بدن را کنترل می کنند.

پرولاکتین موجب پیشبرد رشد غدد پستانی و تولید شیر می شود.

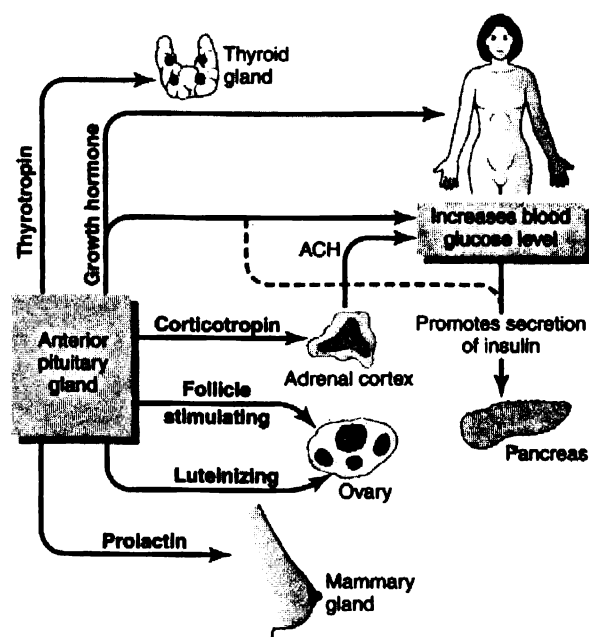
دو هورمون گونادوتروپیک جداگانه موسوم به هورمون محرک فولیکولی و هورمون لوتئینی، رشد غدد تناسلی و همچنین فعالیت تولیدمثلی آنها را کنترل می کنند.

دو هورمون مترشح از هیپوفیز خلفی نقشهای دیگری بازی می کنند.

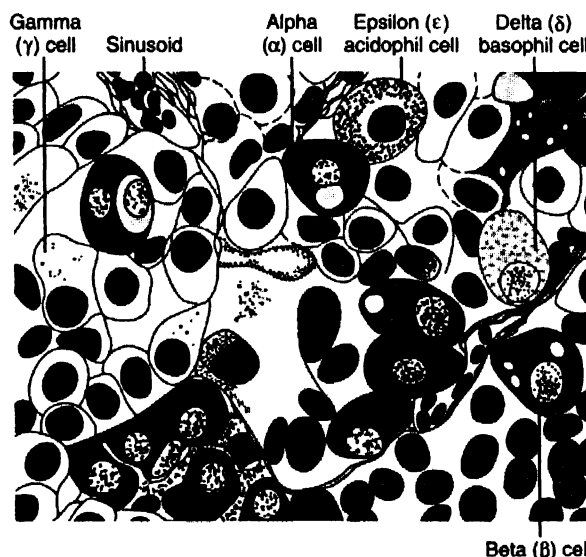
هورمون ضد اداری (وازوپرسین) میزان دفع آب به داخل ادرار را کنترل کرده و بدینوسیله به کنترل غلظت آب در مایعات بدن کمک می کند.



شکل ۱ - ۷۵ - غده هیپوفیز.



شکل ۲ - ۷۵ - اعمال متابولیک
هورمونهای هیپوفیز قدامی. ACH
نمودار هورمونهای کورتیکوستروئید
فوق کلیوی است.



شکل ۳ - ۷۵ - ساختار سلولی غده هیپوفیز قدامی.

اکسی توسین در جریان مکیدن پستان به حمل شیر از غدد پستان به نوک پستان و به زایمان نوزاد در پایان دوره بارداری کمک می‌کند.

غده هیپوفیز قدامی محتوی چندین نوع سلول متفاوت است که هورمون‌ها را سنتز و ترشح می‌کنند - معمولاً برای هر نوع هورمون عمده که در این غده ساخته می‌شود یک نوع سلول وجود دارد. با استفاده از رنگهای اختصاصی که با آنتی‌کورهای با میل ترکیبی بسیار زیاد ترکیب شده‌اند و با هر هورمونی به طور مجزا ترکیب می‌شوند لااقل پنج نوع سلول را می‌توان از یکدیگر تمیز داد (شکل ۳-۷۵) جدول ۱-۷۵ خلاصه‌ای از این انواع سلول، هورمون‌هایی که تولید می‌کنند و اعمال فیزیولوژیک آنها را به دست می‌دهد. این پنج سلول عبارتند از:

- (۱) سلولهای سوماتوتروپ - هورمون رشد hGH
- (۲) سلولهای کورتیکوتروپ - آدرنوکورتیکوتروپین ACTH
- (۳) سلولهای تیروتروپ - هورمون محرک تیروئید TSH
- (۴) سلولهای گونادوتروپ - هورمونهای گونادوتروپیک شامل هورمون لوتئینی LH و هورمون محرک فولیکولی FSH
- (۵) سلولهای لاکتوتروپ - پرولاکتین PRL

حدود ۳۰ تا ۴۰ درصد سلولهای هیپوفیز قدامی سلولهای سوماتوتروپ هستند که هورمون رشد را ترشح می‌کنند و حدود ۲۰ درصد کورتیکوتروپ هستند که ACTH را ترشح می‌کنند. سایر انواع سلول هر کدام فقط حدود ۳ تا ۵ درصد کل سلولها را تشکیل می‌دهند. با این وجود، این سلولها هورمونهای فوق‌العاده پر قدرت برای کنترل عمل تیروئید، اعمال جنسی و ترشح شیر توسط پستانها ترشح می‌کنند.

سوماتوتروپها شدیداً با رنگهای اسیدی رنگ می‌گیرند و لذا سلولهای اسیدوفیل نامیده می‌شوند. به این ترتیب، تومورهای هیپوفیزی که مقادیر زیاد هورمون رشد را ترشح می‌کنند تومورهای اسیدوفیل نامیده می‌شوند.

هورمونهای هیپوفیز خلفی توسط جسم سلولی نورونها در هیپوتالاموس سنتز می‌شوند - جسم سلولی سلولهایی که هورمونهای هیپوفیز خلفی را ترشح می‌کنند در خود غده هیپوفیز خلفی قرار نگرفته‌اند بلکه نورونهای درشتی موسوم به نورونهای ماگنوسلولار هستند که در هسته‌های فوق بصری و پاراوانتریکولر هیپوتالاموس واقع شده‌اند. آن‌گه

جدول ۱ - ۷۵ - سلولها و هورمونهای غده هیپوفیز قدامی و اعمال فیزیولوژیک آنها

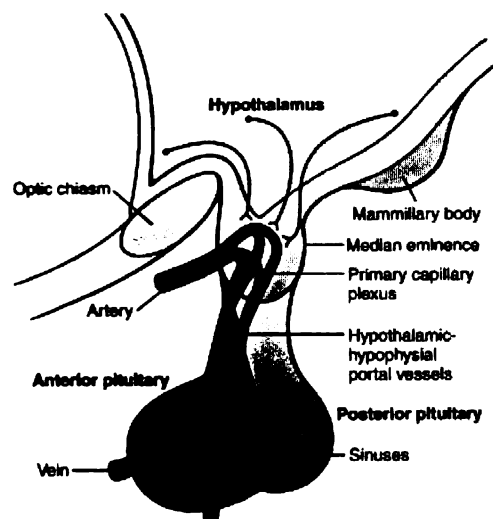
سلول	هورمون	شیمی	اعمال فیزیولوژیک
سوماتوتروپها	هورمون رشد (سوماتوتروپین)	زنجر واحد ۱۹۱ اسید آمینه	تحریک رشد بدن، تحریک فاکتور شبه انسولینی ، تحریک لیپولیز، مهار اعمال انسولین روی متابولیسم کربوهیدراتها و لیپیدها
کورتیکوتروپها	هورمون آدرنو - کورتیکوتروپیک (کورتیکوتروپین)	زنجر واحد ۳۹ اسید آمینه	تحریک تولید گلوکوکورتیکوئیدها و آندروژنها توسط قشر فوق کلیوی، حفظ اندازه ناحیه فاسیکوله و ناحیه رتیکوله قشر
تیروتروپها	هورمون محرک تیروئید (تیروتروپین)	گلیکوپروتئین با دو زیر واحد : آلفا (۸۹ اسید آمینه) بتا (۱۱۲ اسید آمینه)	تحریک تولید هورمونهای تیروئید توسط سلولهای فولیکولی تیروئید، حفظ اندازه سلولهای فولیکولی
گونادوتروپها	هورمون محرک فولیکولی هورمون لوتئینی	گلیکوپروتئین با دو زیر واحد : آلفا (۸۹ اسید آمینه) بتا (۱۱۲ اسید آمینه) گلیکوپروتئین با دو زیر واحد : آلفا (۸۹ اسید آمینه) بتا (۱۱۵ اسید آمینه)	تحریک کامل فولیکولهای تخمدان، تنظیم اسپرمتوژنز در بیضهها ایجاد تخمک‌گذاری و تشکیل جسم زرد در تخمدان، تحریک تولید استروژن و پروژسترون توسط تخمدان، تحریک ترشح تستوسترون توسط بیضهها
لاکتوتروپها ماموتروپها فاکتور رشد شبه انسولینی	پرولاکتین	زنجر واحد ۱۹۸ اسید آمینه	تحریک ترشح و تولید شیر

هورمونها در آکسوپلاسم فیبرهای عصبی این نورونها که از هیپوتالاموس به غده هیپوفیز خلفی می‌روند به غده هیپوفیز خلفی حمل می‌شوند. این موضوع به طور کاملتر بعداً در این فصل شرح داده خواهد شد.

هیپوتالاموس ترشح هیپوفیز را کنترل می‌کند

تقریباً تمام ترشحات هیپوفیز توسط سیگنالهای هورمونی یا عصبی از هیپوتالاموس کنترل می‌شوند. در واقع، هنگامی که غده پیتوئیت از محل طبیعی آن در زیر هیپوتالاموس برداشته شده و در جای دیگری از بدن پیوند زده می‌شود، میزان ترشح هورمونهای مختلف آن (به استثنای پرولاکتین) به مقادیر بسیار پایینی سقوط می‌کند. ترشح از پیتوئیت خلفی بوسیله سیگنالهای عصبی که از هیپوتالاموس شروع و در هیپوفیز خلفی ختم می‌شوند

شکل ۴ - ۷۵ - سیستم باب
هیپوتالاموسی - هیپوفیزی.



کنترل می‌گردد. برعکس، ترشح از هیپوفیز قدامی بوسیله هورمونهای موسوم به هورمونها (یا فاکتورهای) آزاد کننده و مهار کننده هیپوتالاموسی کنترل می‌شود که در داخل خود هیپوتالاموس ترشح شده و سپس همان طور که در شکل ۴-۷۵ نشان داده شده از طریق رگهای خونی کوچک موسوم به رگهای باب هیپوتالاموسی - هیپوفیزی به غده هیپوفیز قدامی حمل می‌گردند. این هورمونهای آزاد کننده و مهارکننده در پیتوئیر قدامی روی سلولهای غده عمل کرده و ترشح آنها را کنترل می‌کنند. این سیستم کنترل در قسمت بعدی این فصل شرح داده خواهد شد.

هیپوتالاموس سیگنالها را از منابع متعددی در سیستم عصبی دریافت می‌کند. به این ترتیب، هنگامی که شخص دچار درد می‌شود بخشی از سیگنال درد به داخل هیپوتالاموس انتقال می‌یابد. به همین ترتیب هنگامی که یک فکر ناراحت کننده یا تحریک کننده پر قدرت به ذهن شخص خطور می‌کند، بخشی از این سیگنال به داخل هیپوتالاموس هدایت می‌شود. محرکهای بویایی مربوط به بوهای خوشایند یا ناخوشایند بخشهایی از سیگنالهای قوی خود را مستقیماً و از طریق هسته‌های آمیگدالوئید به هیپوتالاموس می‌فرستند. حتی غلظت مواد غذایی، الکترولیتها، آب و هورمونهای مختلف در خون نیز قسمتهای مختلف هیپوتالاموس را تحریک یا مهار می‌کنند. به این ترتیب، هیپوتالاموس یک مرکز جمع کننده برای اطلاعاتی است که با سلامت داخلی بدن ارتباط دارند و قسمت زیادی از این اطلاعات برای کنترل ترشحات بسیاری از هورمونهای با اهمیت عمومی غده هیپوفیز مورد استفاده قرار می‌گیرند.

رگهای خونی بابی هیپوتالاموسی - هیپوفیزی غده هیپوفیز قدامی

هیپوفیز قدامی یک غده بسیار پر رگ با سینوسهای مویرگی وسیع در میان سلولهای غده‌ای است. تقریباً تمامی خونی که وارد این سینوسها می‌شود ابتدا از یک بستر مویرگی دیگر در قسمت تحتانی هیپوتالاموس عبور کرده و سپس از طریق رگهای باب کوچک هیپوتالاموسی - هیپوفیزی به داخل سینوسهای هیپوفیز می‌ریزد. شکل ۴-۷۵ پایینترین قسمت

هیپوتالاموس موسوم به برجستگی میانی median eminence را که در پایین به ساقه هیپوفیز متصل می‌شود نشان می‌دهد. شریانهای کوچک به داخل توده برجستگی میانی نفوذ کرده و سپس رگهای کوچک دیگر به سطح آن باز می‌گردند و به یکدیگر ملحق شده و رگهای باب هیپوتالاموسی - هیپوفیزی را تشکیل می‌دهند. این رگها به نوبه خود در طول ساقه هیپوفیز به طرف پایین سیر کرده و به سینوسهای هیپوفیز قدامی خون می‌رسانند.

هورمونهای آزاد کننده و مهار کننده هیپوتالاموسی به داخل برجستگی میانی ترشح می‌شوند -

نورونهای خاصی در هیپوتالاموس هورمونهای آزاد کننده و مهار کننده هیپوتالاموسی تولید و ترشح می‌کنند که ترشح هورمونهای هیپوفیز قدامی را کنترل می‌کنند. این نورونها از قسمت‌های مختلف هیپوتالاموس شروع شده و فیبرهای عصبی خود را به داخل برجستگی میانی و توبرسینروم، یعنی قسمتی از بافت هیپوتالاموس که به داخل ساقه هیپوفیز گسترش می‌یابد، می‌فرستند.

انتهاهای این فیبرها از این نظر با بیشتر انتهاهای عصبی در سیستم عصبی مرکزی تفاوت دارند که عمل آنها انتقال سیگنالها از یک نورون به نورون بعدی نبوده بلکه فقط ترشح هورمونهای آزاد کننده و مهار کننده هیپوتالاموسی به داخل مایعات بافتی است. این هورمونها بلافاصله جذب سیستم باب هیپوتالاموسی - هیپوفیزی شده و مستقیماً به سینوسهای غده پیتوئیر قدامی حمل می‌گردند.

هورمونهای آزاد کننده و مهار کننده هیپوتالاموس ترشح هیپوفیز قدامی را کنترل می‌کنند - عمل

هورمونهای آزاد کننده و مهار کننده، کنترل ترشح هورمونهای هیپوفیز قدامی است. در مورد بیشتر هورمونهای هیپوفیز قدامی، هورمون آزاد کننده است که اهمیت دارد اما در مورد پرولاکتین، هورمون مهار کننده است که احتمالاً بیشترین کنترل را اعمال می‌کند. هورمونهای آزاد کننده و مهار کننده هیپوتالاموسی مهم در جدول ۲-۷۵ خلاصه شده و به قرار زیرند:

- ۱- هورمون آزاد کننده هورمون محرک تیروئید (TRH) که موجب آزاد شدن هورمون محرک تیروئید می‌گردد.
- ۲- هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین (GRH) که موجب آزاد شدن آدرنوکورتیکوتروپین می‌گردد.
- ۳- هورمون آزاد کننده هورمون رشد (CHRH) که موجب آزاد شدن هورمون رشد می‌گردد و هورمون مهار کننده هورمون رشد (GHIH) که همان هورمون سوماتوستاتین است که آزاد شدن هورمون رشد را مهار می‌کند.
- ۴- هورمون آزاد کننده گونادوتروپین (GnRH) که موجب آزاد شدن دو هورمون گونادوتروپیک یعنی هورمون لوتئینی و هورمون محرک فولیکولی می‌گردد.
- ۵- هورمون مهار کننده پرولاکتین (PIF) که موجب مهار ترشح پرولاکتین می‌گردد.

تعدادی هورمون هیپوتالاموس دیگر وجود دارند شامل هورمونی که ترشح پرولاکتین را مهار می‌کند و شاید هورمونهای دیگری که آزاد شدن هورمونهای هیپوفیز قدامی را مهار می‌کنند. هر یک از هورمونهای هیپوتالاموسی مهم در هنگامی که سیستم هورمونی اختصاصی کنترل شده توسط آنها در این فصل و فصول بعد عرضه می‌شوند به تفصیل مورد بحث قرار خواهند گرفت.

نواحی ویژه در هیپوتالاموس ترشح هورمونهای آزاد کننده و مهار کننده هیپوتالاموسی را کنترل می‌کنند -

تمام یا بیشتر هورمونهای هیپوتالاموسی قبل از حمل به غده هیپوفیز قدامی از انتهاهای عصبی در برجستگی میانی ترشح می‌شوند. تحریک الکتریکی این ناحیه انتهاهای عصبی را تحریک کرده و بنابراین موجب آزاد شدن عملاً کلیه فاکتورهای هیپوتالاموسی می‌شود. اما باید دانست که جسم سلولی نورونهایی که منشأ این انتهاهای عصبی در برجستگی میانی هستند در مناطق مجزای دیگری از هیپوتالاموس یا در نواحی با ارتباط نزدیک در قاعده مغز قرار گرفته‌اند. محل‌های اختصاصی جسم سلولی نورونهایی که هورمونهای مختلف آزاد کننده یا مهار کننده هیپوتالاموسی را تشکیل می‌دهند هنوز به طور ناچیزی معلوم شده به طوری که کوشش برای مشخص کردن آنها در این جا گمراه کننده خواهد بود.

جدول ۲ - ۷۵ - هورمونهای آزاد کننده و مهار کننده هیپوتالاموسی که ترشح غده هیپوفیز
قدامی را کنترل می کنند

هورمون	ساختار	عمل اصلی روی هیپوفیز قدامی
هورمون آزاد کننده تیروتروپین	پپتید ۳ اسید آمینه ای	ترشح هورمون محرک تیروئید توسط تیروتروپها را تحریک می کند
هورمون آزاد کننده گونادوتروپین	زنجیر واحد ۱۰ اسید آمینه ای	ترشح هورمون محرک فولیکولی و هورمون لوتئینی توسط گونادوتروپها را تحریک می کند
هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین	زنجیر واحد ۴۱ اسید آمینه ای	ترشح هورمون محرک قشر فوق کلیوی توسط کورتیکوتروپها را تحریک می کند
هورمون آزاده کننده هورمون رشد	زنجیر واحد ۴۴ اسید آمینه ای	ترشح هورمون رشد توسط سوماتوتروپها را تحریک می کند
هورمون مهار کننده هورمون رشد (سوماتواستاتین)	زنجیر واحد ۱۴ اسید آمینه ای	ترشح هورمون رشد توسط سوماتوتروپها را مهار می کند
هورمون مهار کننده پرولاکتین	دوپامین (یک کاتکول آمین)	ترشح پرولاکتین توسط لاکتوتروپها را مهار می کند

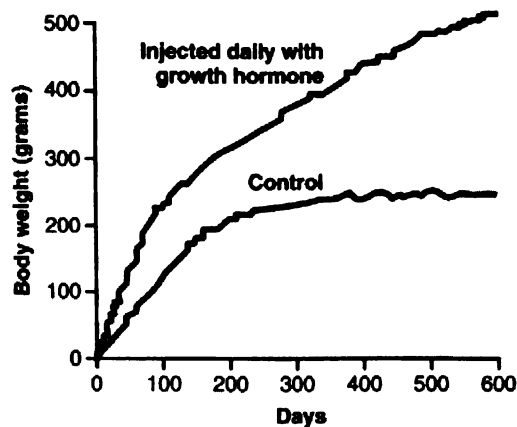
اعمال فیزیولوژیک هورمون رشد GROWTH HORMONE

کلیه هورمونهای مهم هیپوفیز قدامی به غیر از هورمون رشد اثرات اصلی خود را با تحریک «غدد هدف» یعنی غدد تیروئید، قشر فوق کلیوی، تخمدانها، بیضه ها و غدد پستانی، اعمال می کنند. اعمال هر یک از هورمونهای هیپوفیز قدامی چنان ارتباط فوق العاده نزدیکی با اعمال غدد هدف مربوطه دارد که اعمال این هورمونها به غیر از هورمون رشد، در فصول بعدی همراه با اعمال غدد هدف شرح داده خواهند شد. هورمون رشد برخلاف سایر هورمونهای هیپوفیزی از طریق یک غده هدف عمل نمی کند بلکه اثرات خود را به طور مستقیم روی تمام یا تقریباً تمام بافتهای بدن اعمال می کند.

هورمون رشد موجب رشد بسیاری از بافتهای بدن می شود

هورمون رشد که هورمون سوماتوتروپیک یا سوماتوتروپین نیز نامیده می شود یک مولکول پروتئین کوچک محتوی ۱۹۱ اسید آمینه در یک زنجیر واحد با وزن مولکولی ۲۲۰۰۵ است. هورمون رشد موجب رشد تقریباً کلیه بافتهای بدن که قادر به رشد هستند می شود. هورمون رشد موجب پیشبرد بزرگ شدن جنه سلولها و افزایش میتوز همراه با پیدایش تعداد افزایش یافته سلولها و تمکیک اختصاصی بعضی از انواع سلولها از قبیل سلولهای رشد دهنده استخوان و سلولهای عضلانی اولیه می شود.

شکل ۵-۷۵ جدول افزایش وزن دو موش در حال رشد را نشان می دهد که یکی از آنها روزانه تزریقات هورمون رشد دریافت کرده است در مقایسه با موش دیگری از همان گروه نوزادان که هورمون رشد دریافت نکرده است. این شکل تشدید بارز رشد بوسیله هورمون رشد، هم در روزهای اول زندگی و هم حتی بعد از آن که دو موش به حد بلوغ رسیده اند را نشان



شکل ۵ - ۷۵ - مقایسه افزایش وزن موشی که به آن روزانه هورمون رشد تزریق شده با افزایش وزن یک موش طبیعی از همان خانواده.

می‌دهد. در مراحل اولیه رشد، کلیه اندامهای موشی که به آن هورمون رشد تزریق شده به طور متناسبی بزرگ می‌شوند اما بعد از رسیدن به حد بلوغ، رشد طولی بیشتر استخوانها متوقف می‌گردد در حالی که بافت‌های نرم به رشد ادامه می‌دهند. این امر ناشی از این حقیقت است که پس از یکی شدن اپیفیز استخوانهای بلند با تنه آنها، رشد بیشتر طول استخوان نمی‌تواند انجام شود اگرچه بیشتر بافت‌های دیگر بدن می‌توانند در سراسر زندگی به رشد خود ادامه دهند.

هورمون رشد چندین اثر متابولیک دارد

هورمون رشد به غیر از اثرات عمومیش در ایجاد رشد دارای بسیاری اثرات متابولیک اختصاصی نیز هست که بویژه عبارتند از: (۱) افزایش میزان سنتز پروتئین در کلیه سلولهای بدن، (۲) افزایش فراخوانی اسیدهای چربی از بافت چربی، افزایش اسیدهای چربی آزاد در خون و افزایش استفاده از اسیدهای چربی برای تولید انرژی و (۳) کاهش میزان مصرف گلوکز در سراسر بدن. به این ترتیب، در واقع هورمون رشد پروتئینهای بدن را افزایش می‌دهد، ذخایر چربی را به مصرف می‌رساند و کربوهیدراتها را حفظ می‌کند.

هورمون رشد موجب پیشبرد رسوب پروتئینها در بافتها می‌شود

اگرچه مهمترین مکانیسمهایی که توسط آن هورمون رشد رسوب پروتئینها را افزایش می‌دهد معلوم نشده، یک سری از اثرات مختلف شناخته شده‌اند که کلیه آنها می‌توانند منجر به تشدید تشکیل و تجمع پروتئینها شوند.

۱- تشدید حمل اسیدهای آمینه از غشای سلولها - هورمون رشد مستقیماً حمل لاقط برخی و شاید بیشتر اسیدهای آمینه را از طریق غشای سلولی به داخل سلولها تشدید می‌کند. این امر غلظت اسیدهای آمینه را در سلولها افزایش داده و احتمالاً لاقط تا حدودی مسؤول افزایش سنتز پروتئینها است. این کنترل انتقال اسیدهای آمینه از غشای سلول مشابه اثر انسولین در کنترل حمل گلوکز از غشاء است که در فصلهای ۶۷ و ۷۸ شرح داده شده است.

۲- تشدید ترجمه RNA برای سنتز پروتئین بوسیلهٔ ریبوزوما - حتی هنگامی که غلظت اسیدهای آمینه در سلولها زیاد نمی‌شود هورمون رشد کماکان افزایش ترجمه RNA را تحریک کرده و موجب سنتز پروتئین به مقادیر افزایش

یافته توسط ریبوزومها در سیتوپلاسم می شود.

۳- افزایش تشکیل RNA بوسیله افزایش کپه برداری از DNA - در زمانهای طولانیتر (۲۴ تا ۴۸ ساعت)، هورمون رشد روند کپه برداری از DNA در هسته را نیز تحریک کرده و موجب تشکیل مقادیر زیادی RNA می شود. این امر به نوبه خود موجب پیشبرد سنتز بیشتر پروتئین شده و در صورتی که انرژی، اسیدهای آمینه، ویتامینها و سایر مواد ضروری برای رشد به مقدار کافی موجود باشند، رشد را نیز افزایش می دهد. این عامل در درازمدت شاید مهمترین تمام اعمال هورمون رشد باشد.

۴- کاهش کاتابولیسم پروتئین و اسیدهای آمینه - علاوه بر افزایش سنتز پروتئینها، کاهش در تجزیه پروتئینهای سلولی به وجود می آید. یک دلیل احتمالی برای این اثر آن است که هورمون رشد همچنین مقدار زیادی اسیدهای چربی آزاد را از بافت چربی فراخوانی می کند و این مواد به نوبه خود برای تأمین قسمت اعظم انرژی مورد نیاز سلولهای بدن به مصرف می رسند و به این ترتیب، به عنوان یک «حفظ کننده پروتئینی» پر قدرت عمل می کنند.

خلاصه - هورمون رشد تقریباً کلیه جنبه های جذب اسیدهای آمینه و سنتز پروتئین بوسیله سلولها را تشدید می کند در حالی که همزمان با آن تجزیه پروتئینها را تقلیل می دهد.

هورمون رشد مصرف چربی برای انرژی را تشدید می کند

هورمون رشد دارای یک اثر اختصاصی در آزاد کردن اسیدهای چربی از بافت چربی و لذا افزایش دادن غلظت اسیدهای چربی در مایعات بدن است. علاوه بر آن، هورمون رشد در بافتهای سراسر بدن تبدیل اسیدهای چربی به استیل کوآنزیم A و مصرف آن برای انرژی را تشدید می کند. بنابراین، چربیها در تحت تأثیر هورمون رشد به طور ارجح نسبت به هم کربوهیدراتها و هم پروتئینها برای انرژی به مصرف می رسند.

توانایی هورمون رشد در پیشبرد مصرف چربی همراه با اثر آنابولیک پروتئینی آن موجب افزایشی در توده بدون چربی بدن می شود. باید دانست که فراخوانی چربی بوسیله هورمون رشد برای انجام شدن چندین ساعت وقت لازم دارد در حالی که تشدید سنتز پروتئین در سلولها در تحت تأثیر هورمون رشد می تواند در ظرف چند دقیقه شروع شود.

اثر ستوژنیک هورمون رشد - گاهی فراخوانی چربی در تحت تأثیر مقادیر بیش از اندازه هورمون رشد آن قدر زیاد است که مقادیر زیادی اسید استواسیتیک بوسیله کبد تشکیل شده و به داخل مایعات بدن آزاد می گردند و به این ترتیب موجب بروز ستوز ketosis می شوند. این فراخوانی بیش از حد چربی از بافت چربی بکرات موجب پیدایش کبد چرب نیز می گردد.

هورمون رشد مصرف کربوهیدراتها را کاهش می دهد

هورمون رشد موجب اثرات متعددی می شود که متابولیسم کربوهیدراتها را تحت تأثیر قرار می دهند شامل (۱) کاهش جذب گلوکز در بافتهایی از قبیل عضله اسکلتی و بافت چربی، (۲) افزایش تولید گلوکز توسط کبد، و (۳) افزایش ترشح انسولین.

هر یک از این تغییرات از ایجاد «مقاومت به انسولین» توسط هورمون رشد ناشی می شود که اعمال انسولین در تحریک جذب و مصرف گلوکز در عضله اسکلتی و بافت چربی و مهار برون ده گلوکز توسط کبد را تضعیف می کند. این امر منجر به افزایش غلظت گلوکز خون و یک افزایش جبرانی در ترشح انسولین می شود. به این دلایل، اثرات هورمون رشد دیابت زا یا دیابتوژنیک نامیده شده اند و زیادی ترشح هورمون رشد می تواند اختلالات متابولیکی بسیار شبیه اختلالات یافت شده در بیماران مبتلا به دیابت نوع II (دیابت غیروابسته به انسولین) تولید کند که آنها نیز به اثرات متابولیک انسولین بسیار

مقاوم هستند.

ما مکانیسم دقیقی که توسط آن هورمون رشد موجب مقاومت به انسولین و کاهش مصرف گلوکز توسط سلولها می شود را نمی دانیم. اما افزایشهای ناشی از هورمون رشد در غلظتهای خونی اسیدهای چربی ممکن است اعمال انسولین روی مصرف گلوکز بافتی را مختل سازد. بررسیهای تجربی نشان می دهند که بالا بردن غلظتهای خونی اسیدهای چربی به بالاتر از حد طبیعی به سرعت حساسیت کبد و عضله اسکلتی به اثرات انسولین روی متابولیسم کربوهیدرات را کاهش می دهد.

لزوم وجود انسولین و کربوهیدرات برای عمل پیشبرنده رشد هورمون رشد - هورمون رشد نمی تواند در حیوانی که فاقد لوزالمعده است، موجب رشد گردد و همچنین در صورتی که کربوهیدرات از رژیم حذف شود نیز نمی تواند موجب رشد شود. این موضوع نشان می دهد که فعالیت انسولین و موجود بودن کربوهیدرات برای مؤثر واقع شدن هورمون رشد ضروری هستند. قسمتی از این نیاز به کربوهیدرات و انسولین، برای تأمین انرژی مورد نیاز برای متابولیسم رشد است. اما به نظر می رسد که اثرات دیگری نیز وجود داشته باشند. یک اثر بویژه مهم اثر انسولین روی تشدید انتقال بعضی از اسیدهای آمینه به داخل سلولها به همان روش تشدید انتقال گلوکز است.

هورمون رشد، رشد غضروف و استخوان را تحریک می کند

اگرچه هورمون رشد افزایش رسوب پروتئینها و افزایش رشد در تقریباً تمام بافتهای بدن را تحریک می کند اما آشکارترین اثر آن افزایش دادن رشد اسکلت است. این امر از اثرات متعدد هورمون رشد روی استخوان شامل موارد زیر ناشی می شود: (۱) افزایش رسوب پروتئین توسط سلولهای کندروسیتی و اوستئوژنیک که موجب رشد استخوان می شود، (۲) افزایش سرعت تولیدمثل این سلولها و (۳) یک اثر اختصاصی تبدیل کندروسیتها به سلولهای مولد استخوان و به این ترتیب رسوب اختصاصی استخوان جدید.

دو مکانیسم اصلی برای رشد استخوانی وجود دارند: اولاً، مکانیسمها در پاسخ به تحریک هورمون رشد، استخوانهای بلند در محل غضروفهای اپیفیزی از نظر طولی رشد می کنند و در این محل است که اپیفیزهای موجود انتهای استخوان از تنه آن جدا می شوند. این رشد ابتدا موجب تشکیل غضروف جدید می شود و به دنبال آن تبدیل این غضروف به استخوان جدید پیش می آید و به این ترتیب تنه استخوان را دراز می کند و اپیفیزها را از یکدیگر دورتر و دورتر می راند. همزمان با آن، خود غضروف اپیفیزی به طور پیشرونده به مصرف می رسد به طوری که در اواخر دوران بلوغ هیچ گونه غضروف اپیفیزی اضافی باقی نمی ماند تا موجب رشد بیشتر شود. در این زمان، جوش خوردن استخوانی بین تنه استخوان و اپیفیز در هر یک از دو انتها به وجود می آید به طوری که بعد از آن هیچ گونه دراز شدن بیشتر استخوان نمی تواند به وجود آید.

ثانیاً، استئوبلاستهای موجود در پریوست یا ضریع استخوان و در بعضی از حفره های موجود در استخوان، موجب تشکیل استخوان جدید روی سطوح استخوان قدیمی می شوند. همزمان با آن، اوستئوکلاستهای موجود در استخوان (که به تفصیل در فصل ۷۹ شرح داده خواهند شد) استخوان قدیمی را از بین می برند. هنگامی که سرعت تشکیل استخوان بیشتر از سرعت جذب و از بین رفتن آن باشد ضخامت استخوان افزایش می یابد. هورمون رشد قویاً اوستئوبلاستها را تحریک می کند. بنابراین، استخوانها می توانند در سراسر زندگی در تحت تأثیر هورمون رشد به بزرگ شدن ادامه دهند و این موضوع بویژه در مورد استخوانهای غشایی صدق می کند. به عنوان مثال، استخوانهای فک تحتانی می توانند حتی بعد از بلوغ نیز بر اثر تحریک رشد کرده و موجب جلو آمدن چانه و دندانهای تحتانی شوند. به همین ترتیب، استخوانهای جمجمه از نظر ضخامت رشد کرده و نیز موجب برآمده شدن قوسهای استخوانی در بالای چشمها می گردند.

هورمون رشد بیشتر اثرات خود را از طریق مواد واسطه‌ای موسوم به سوماتومدین‌ها که فاکتورهای رشد شبه انسولینی نیز نامیده می‌شوند اعمال می‌کند

هنگامی که هورمون رشد به طور مستقیم به کندروسیت‌های غضروف که در خارج از بدن کشت داده شده‌اند اضافه می‌شود تکثیر یا بزرگ شدن کندروسیت‌ها معمولاً به وجود نمی‌آید. اما اگر هورمون رشد به داخل بدن حیوان تزریق شود موجب تکثیر و رشد همین سلول‌ها می‌گردد.

به طور خلاصه، معلوم شده که هورمون رشد موجب می‌شود که کبد (و تا حدود بسیار کمتری سایر بافت‌ها) چندین پروتئین کوچک موسوم به سوماتومدین‌ها را تشکیل می‌دهند که به نوبه خود دارای اثر فوق‌العاده پر قدرت افزایش دادن تمام جنبه‌های رشد استخوان هستند. بسیاری از اثرات سوماتومدین بر رشد نظیر اثرات انسولین بر رشد هستند. بنابراین، سوماتومدین‌ها فاکتورهای رشد شبه انسولینی نیز نامیده می‌شوند.

لااقل چهار نوع سوماتومدین مجزا شده‌اند اما مهمترین آنها سوماتومدین C است که فاکتور شبه انسولینی I نیز نامیده می‌شود. وزن مولکولی آن تقریباً ۷۵۰۰ است. غلظت سوماتومدین C در پلاسما در حال طبیعی به طور نزدیکی از سرعت ترشح هورمون رشد پیروی می‌کند.

کوتوله‌های آفریقایی دارای یک ناتوانی مادرزادی برای ساختن مقادیر قابل ملاحظه سوماتومدین C هستند. بنابراین، با وجود این که غلظت پلاسمایی هورمون رشد آنها طبیعی یا بیشتر از طبیعی است مقادیر سوماتومدین C در پلاسما در حد پائینی باقی می‌ماند. این امر ظاهراً مسؤول قد کوتاه این مردم است. بعضی از کوتوله‌های دیگر (کوتوله لوی - لورن) نیز این مشکل را دارند.

چنین فرض شده که قسمت اعظم اثرات هورمون رشد اما نه تقریباً همه آنها از سوماتومدین C یا سایر سوماتومدین‌ها ناشی می‌شود نه از اثرات مستقیم هورمون رشد روی استخوان‌ها و سایر بافت‌های محیطی. با این وجود تجربیات نشان داده‌اند که تزریق هورمون رشد به طور مستقیم به داخل غضروف‌های اپیفیزی استخوان‌های حیوانات زنده موجب رشد اختصاصی این نواحی غضروفی به تنهایی می‌شود و مقدار هورمون رشد مورد نیاز برای این کار بسیار اندک است. بنابراین، بعضی از جنبه‌های تئوری سوماتومدینی هنوز قابل تردید هستند. یک احتمال این است که هورمون رشد می‌تواند همچنین موجب تشکیل مقدار کافی سوماتومدین C در بافت موضعی برای ایجاد رشد موضعی شود. این امکان نیز وجود دارد که خود هورمون رشد مستقیماً مسؤول افزایش رشد در بعضی از بافت‌ها بوده و نیز این که مکانیسم سوماتومدین یک روش دیگر افزایش دادن رشد بوده اما وجود آن همیشه ضروری نیست.

مدت کوتاه عمل هورمون رشد اما عمل طولانی سوماتومدین C - هورمون رشد فقط به طور بسیار ضعیفی به پروتئین‌های پلاسما در خون می‌چسبد. بنابراین، هورمون رشد به سرعت از خون به داخل بافت‌ها آزاد می‌شود و نیمه عمر آن در خون کمتر از ۲۰ دقیقه است. برعکس آن، سوماتومدین C به طور بسیار محکم به یک پروتئین حامل در خون که آن نیز مانند سوماتومدین C در پاسخ به هورمون رشد تولید می‌شود می‌چسبد. در نتیجه، سوماتومدین C فقط بسیار به آهستگی با نیمه عمری حدود ۲۰ ساعت به بافت‌ها آزاد می‌شود. این موضوع اثرات پیشبرنده رشد حمله‌های ترشحی هورمون رشد را که در شکل ۶-۷۵ نشان داده شده به مقدار زیادی طولانی می‌کند.

تنظیم ترشح هورمون رشد

سالها معتقد بودند که هورمون رشد به طور عمده در جریان دوران رشد ترشح می‌شود و سپس در هنگام بلوغ از خون ناپدید می‌گردد. اما ثابت شده که این موضوع درست نیست. بعد از بلوغ ترشح هورمون رشد فقط به آهستگی با زیاد شدن سن کاهش می‌یابد و سرانجام در سنین بسیار پیری به حدود ۲۵ درصد مقدار بلوغ سقوط می‌کند.

جدول ۳ - ۷۵ - عواملی که ترشح هورمون رشد را تحریک یا مهار می‌کنند

تحریک کننده ترشح هورمون رشد	مهار کننده ترشح هورمون رشد
کاهش گلوکز خون	افزایش گلوکز خون
کاهش اسیدهای چربی آزاد خون	افزایش اسیدهای چربی آزاد خون
افزایش اسیدهای آمینه خون (آرژینین)	پیر شدن
بی‌غذایی یا روزه‌داری، کمبود پروتئین	چاقی
تروما، استرس، تهییج	هورمون مهارکننده هورمون رشد (سوماتوستاتین)
فعالیت عضلانی	هورمون رشد (از منشأ خارجی)
تستوسترون، استروژن	سوماتومدینها (فاکتورهای رشد شبه انسولینی)
خواب عمیق (مراحل II و IV)	
هورمون آزاد کننده هورمون رشد	
گرلین Ghrelin	

هورمون رشد با یک طرح نبض دار ترشح می‌شود یعنی افزایش و کاهش پیدا می‌کند. مکانیسمهای دقیقی که ترشح هورمون رشد را کنترل می‌کنند به طور کامل درک نشده‌اند اما معلوم شده که چندین عامل که در ارتباط با حالت تغذیه‌ای شخص یا استرس هستند ترشح را تحریک می‌کنند: (۱) بی‌غذایی بویژه همراه با کمبود پروتئینی شدید، (۲) هیپوگلیسمی یا غلظت پایین اسیدهای چربی در خون، (۳) فعالیت عضلانی، (۴) تهییج، و (۵) تروما. ترشح هورمون رشد به طور مشخص در جریان دوساعت اول خواب عمیق افزایش می‌یابد که در شکل ۶-۷۵ نشان داده شده است. جدول ۳-۷۵ بعضی از عواملی را که معلوم شده روی ترشح هورمون رشد تأثیر دارند خلاصه می‌کند.

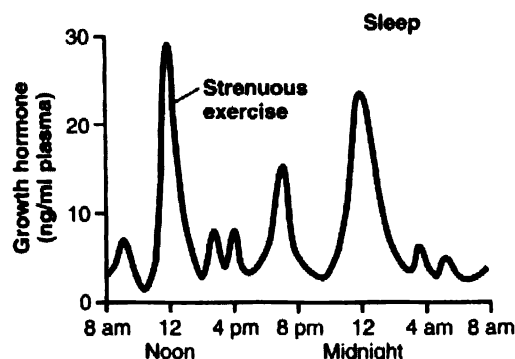
غلظت طبیعی هورمون رشد در پلاسمای شخص بالغ بین ۱/۶ تا ۳ نانوگرم در میلی‌لیتر و در کودک و نوجوان حدود ۶ نانوگرم در میلی‌لیتر است. این مقادیر غالباً بعد از تهی شدن ذخایر پروتئین یا کربوهیدرات بدن در جریان بی‌غذایی طولانی تا ۵۰ نانوگرم در میلی‌لیتر افزایش می‌یابند.

در شرایط حاد، هیپوگلیسمی در مقایسه با کاهش حاد در مصرف پروتئین محرک بسیار قویتری برای ترشح هورمون رشد است. برعکس، به نظر می‌رسد که در شرایط مزمن، ترشح هورمون رشد ارتباط نزدیکتری با میزان کاهش پروتئینهای سلولی در مقایسه با میزان کمبود گلوکز، داشته باشد. به عنوان مثال، غلظت فوق‌العاده زیاد هورمون رشد در بی‌غذایی ارتباط بسیار نزدیکی با مقدار کاهش پروتئین دارد.

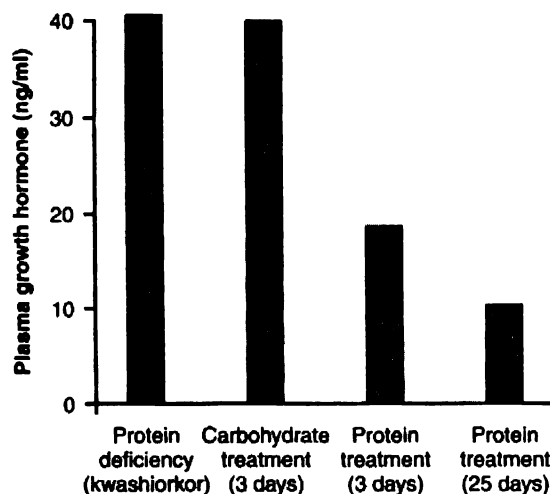
شکل ۷-۷۵ اثر کمبود پروتئین را روی هورمون رشد پلاسما و سپس اثر اضافه کردن پروتئین به رژیم غذایی را نشان می‌دهد. ستون اول غلظت هورمون رشد در کودکان مبتلا به کمبود شدید پروتئین در بیماری سوءتغذیه موسوم به کواشیورکور را نشان می‌دهد. ستون دوم غلظت هورمون رشد در همین کودکان بعد از سه روز درمان با کربوهیدرات بیش از اندازه کافی در رژیم غذایی آنها نشان می‌دهد. چنان که ملاحظه می‌شود کربوهیدراتها غلظت هورمون رشد را کاهش نداده‌اند. ستونهای سوم و چهارم غلظت هورمون رشد را بعد از درمان با اضافه کردن پروتئین به رژیم آنها به ترتیب به مدت سه روز و ۲۵ روز با کاهش همزمان هورمون رشد را نشان می‌دهند.

این نتایج نشان می‌دهند که در سوء تغذیه پروتئینی بسیار شدید، مقدار کافی کالری به تنهایی برای تصحیح تولید بیش از اندازه هورمون رشد کافی نیست بلکه برای این که غلظت هورمون رشد به حدطبیعی برگردد کمبود پروتئین نیز

شکل ۶ - ۷۵ - نمونه مشخص
تغییرات ترشح هورمون رشد در طی
شبانه‌روز که اثر بویژه قوی ناشی از
فعالیت عضلانی سنگین روی ترشح
این هورمون و نیز سرعت زیاد ترشح
هورمون رشد را که در جریان چند
ساعت اول خواب عمیق به وجود
می‌آید نشان می‌دهد.



شکل ۷ - ۷۵ - اثر کمبود شدید
پروتئین روی غلظت هورمون رشد
در پلاسما در بیماری کواشیورکور.
این شکل همچنین ناتوانی درمان با
کربوهیدراتها اما مؤثر بودن درمان با
پروتئینها را در پایین آوردن غلظت
هورمون رشد نشان می‌دهد.



بایستی تصحیح گردد.

نقش هیپوتالاموس، هورمون آزادکننده هورمون رشد و سوماتوستاتین در کنترل ترشح هورمون رشد
از شرح بالا در مورد عوامل متعددی که می‌توانند روی ترشح هورمون رشد تأثیر کنند به آسانی می‌توان پیچیدگیهایی
را که فیزیولوژیستها در کوشش برای روشن ساختن رموز تنظیم ترشح هورمون رشد با آنها روبرو بوده‌اند درک کرد. معلوم
شده که ترشح هورمون رشد به طور تقریباً کامل در پاسخ به دو فاکتور تنظیم می‌شود که از هیپوتالاموس ترشح شده و سپس
از طریق رگهای باب هیپوتالاموسی - هیپوفیزی به غده هیپوفیز قدامی انتقال می‌یابند. اینها عبارتند از: هورمون آزادکننده

هورمون رشد و هورمون مهارکننده هورمون رشد که سوماتوستاتین نیز نامیده می شود. هر دوی آنها پلی پپتید بوده و هورمون آزادکننده هورمون رشد از ۴۴ اسید آمینه و سوماتوستاتین از ۱۴ اسید آمینه تشکیل شده است.

بخشی از هیپوتالاموس که موجب ترشح هورمون آزادکننده هورمون رشد می شود هسته شکمی میانی یعنی همان ناحیه ای از هیپوتالاموس است که معلوم شده که به غلظت گلوکز خون حساس است و در حالات هیپرگلیسمیک موجب سیری و در حالات هیپوگلیسمیک موجب گرسنگی می شود. ترشح سوماتوستاتین بوسیله سایر نواحی نزدیک از هیپوتالاموس کنترل می شود. بنابراین به طور موجه می توان قبول کرد که پاره ای از همان سیگنالهایی که غرایز رفتار تغذیه ای شخص را تغییر می دهند میزان ترشح هورمون رشد را نیز تغییر می دهند.

سیگنالهای هیپوتالاموسی منعکس کننده هیجانات، استرس، و ضربه همگی می توانند به روش مشابهی روی کنترل هیپوتالاموسی ترشح هورمون رشد تأثیر داشته باشند. در واقع تجربیات نشان داده اند که کاتکول آمینها، دوپامین و سروتونین که هر کدام از آنها بوسیله یک سیستم نورونی متفاوت در هیپوتالاموس ترشح می شوند همگی میزان ترشح هورمون رشد را افزایش می دهند.

قسمت اعظم کنترل ترشح هورمون رشد احتمالاً با میانجیگری هورمون آزادکننده هورمون رشد به انجام می رسد نه از طریق هورمون مهار سوماتوستاتین. هورمون آزادکننده هورمون رشد با اتصال به رسپتورهای غشای سلولی اختصاصی برای هورمون آزادکننده هورمون رشد روی سطوح خارجی سلولهای ترشح کننده هورمون رشد در غده هیپوفیز ترشح هورمون رشد را تحریک می کند. رسپتورها به نوبه خود سیستم آدنیلیل سیکلاز را در داخل سلول فعال کرده و غلظت آدنوزین مونوفسفات حلقوی را افزایش می دهند. این ماده به نوبه خود یک اثر کوتاه مدت و یک اثر درازمدت دارد. اثر کوتاه مدت افزایش دادن انتقال یون کلسیم به داخل سلول است که در ظرف چند دقیقه موجب جوش خوردن وزیکولهای ترشحی هورمون رشد با غشای سلول و آزاد شدن هورمون به داخل خون می شود. اثر درازمدت افزایش دادن کپیه برداری در هسته توسط ژنهایی است که موجب سنتز هورمون رشد جدید می شوند.

هنگامی که هورمون رشد در طی ساعتها به طور مستقیم به داخل خون حیوانی تزریق می شود میزان ترشح هورمون رشد تولید داخلی کاهش می یابد. این موضوع نشان می دهد که ترشح هورمون رشد، همان طور که در مورد عملاً تمام هورمونهای دیگر نیز صادق است، در معرض یک کنترل فیدبکی منفی مشخص قرار دارد. اما ماهیت این مکانیسم فیدبکی و این که به طور عمده از طریق مهار هورمون آزادکننده هورمون رشد عمل می کند یا از طریق تشدید ترشح سوماتوستاتین، هنوز معلوم نیست.

به طور خلاصه، معلومات کنونی ما در مورد تنظیم ترشح هورمون رشد برای توصیف یک تصویر کامل کافی نیست. اما به علت ترشح فوق العاده شدید هورمون رشد در جریان بی غذایی و اثر درازمدت مسلّم آن روی پیشبرد سنتز پروتئینها و رشد بافتها می توان پیشنهاد کرد که کنترل کننده عمده درازمدت ترشح هورمون رشد حالت درازمدت تغذیه ای خود بافتها و بویژه میزان تغذیه پروتئینی آنها است به این معنی که کمبود تغذیه ای یا افزایش نیاز بافتها برای پروتئینهای سلولی مثلاً بعد از یک فعالیت شدید عضلانی که حالت تغذیه ای عضله تحت فشار قرار گرفته است به روشی میزان ترشح هورمون رشد را افزایش می دهد. هورمون رشد به نوبه خود موجب پیشبرد پروتئینهای جدید می شود در حالی که همزمان با آن پروتئینهایی را که از قبل در سلولها وجود داشته اند حفظ می کند.

اختلالات ترشح هورمون رشد

پان هیپوپیتوئیتاریسم - واژه پان هیپوپیتوئیتاریسم panhypopituitarism به معنی کاهش ترشح کلیه هورمونهای هیپوفیز قدیمی است. کاهش ترشح ممکن است به طور مادرزادی (از بدو تولد) وجود داشته باشد و یا ممکن

است به طور ناگهانی یا تدریجی در هر زمانی از دوران زندگی شخص به وجود آید که بیش از همه ناشی از یک تومور هیپوفیزی است که غده هیپوفیز را منهدم می‌کند.

خرد پیکری Dwarfism - بیشتر موارد خردپیکری ناشی از کمبود عمومی ترشح هورمونهای هیپوفیز قدامی (پان هیپوپیتوئیتاریسم) در کودکی است. به طور کلی، قسمتهای مختلف بدن به طور متناسب با یکدیگر رشد می‌کنند اما سرعت رشد شدیداً کاهش می‌یابد. کودکی که به سن ۱۰ سالگی رسیده باشد دارای جثه یک کودک ۴ تا ۵ ساله است در حالی که همان شخص پس از رسیدن به سن ۲۰ سالگی ممکن است دارای جثه یک کودک ۷ تا ۱۰ ساله باشد.

شخص خردپیکر مبتلا به پان هیپوپیتوئیتاریسم از مرحله بلوغ نمی‌گذارد و هیچ‌گاه مقدر کافی هورمونهای گوناودوتروپیک برای ایجاد اعمال جنسی بالغ ترشح نمی‌کند. در یک سوم خردپیکرها، فقط کمبود هورمون رشد به تنهایی وجود دارد و این افراد از نظر جنسی به حد تکامل می‌رسند و گاهی تولید مثل نیز می‌کنند. در یک نوع از خردپیکری (کوتوله آفریقایی و کوتوله نوع لوی - لورن Levi - Lorain) میزان ترشح هورمون رشد طبیعی یا زیاد است اما یک ناتوانی ارثی برای تشکیل سوماتومدین C وجود دارد که یک مرحله کلیدی برای پیشبرد رشد توسط هورمون رشد به شمار می‌رود.

درمان با هورمون رشد انسانی - هورمونهای رشد گونه‌های مختلف حیوانی آن قدر با یکدیگر تفاوت دارند که فقط باعث رشد در یک گونه حیوانی یا حداکثر در گونه‌های بسیار نزدیک می‌شوند. به این دلیل، هورمون رشدی که از حیوانات پست (به استثنای تا حدودی میمونها) به دست می‌آید در انسان موثر نیست. لذا، هورمون رشد در انسان هورمون رشد انسانی (hGH) نامیده شده تا از هورمون رشد سایر حیوانات متمایز گردد.

در سابق به دست آوردن مقدار کافی هورمون رشد انسانی جهت درمان بیماران مبتلا به نارسایی هورمون رشد به استثنای موارد تجربی مشکل بوده است زیرا باید از غده هیپوفیز انسان تهیه می‌شد. امروزه در نتیجه استفاده موفقیت‌آمیز از تکنولوژی اضافه کردن DNA به ژنها، هورمون رشد انسانی می‌تواند توسط باکتریهای اشرشیاکولی ساخته شود. لذا این هورمون امروزه به مقادیر کافی جهت مقاصد درمانی در دسترس قرار دارد. کوتوله‌هایی که مبتلا به کمبود خالص هورمون رشد هستند اگر در ابتدای زندگی مورد درمان قرار گیرند می‌توانند به طور کامل درمان شوند. همچنین، هورمون رشد انسانی به علت اعمال متابولیک گسترده‌اش ممکن است در سایر اختلالات متابولیک سودمند باشد.

پان هیپوپیتوئیتاریسم در افراد بالغ - پان هیپوپیتوئیتاریسمی که برای اولین بار در افراد بالغ به وجود می‌آید غالباً ناشی از یکی از سه اختلال شایع زیر است: دو نوع تومور یکی کرانیوفارنژیوما craniopharyngioma و دیگری تومور کروموفوب ممکن است غده هیپوفیز را آن قدر تحت فشار قرار دهند که سلولهای فعال هیپوفیز قدامی را به طور کامل یا تقریباً کامل از بین ببرند. علت سوم، ترومبوز رگهای خونی هیپوفیز است. ندرتاً هنگامی که مادر بعد از تولد نوزاد دچار شوک گردش خونی می‌شود این ترومبوز به وجود می‌آید.

اثرات پان هیپوپیتوئیتاریسم به طور کلی عبارتند از: (۱) هیپوتیروئیدیسم، (۲) کاهش تولید گلوکوکورتیکوئیدها بوسیله غدد فوق کلیوی و (۳) کاهش ترشح هورمونهای گوناودوتروپیک به طوری که اعمال جنسی از بین می‌روند. به این ترتیب، تصویر بالینی این حالت، شخص خواب‌آلوده‌ای است (به علت فقدان هورمونهای تیروئید) که به علت فقدان فرخونی چربی بوسیله هورمون رشد، هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک، هورمونهای قشر فوق کلیوی و هورمونهای تیروئید وزنش اضافه می‌شود و کلیه اعمال جنسی خود را از دست داده است. این قبیل بیماران را می‌توان به استثنای اختلالات عمل جنسی، به طور رضایت‌بخشی بوسیله تجویز هورمونهای قشر فوق کلیوی و تیروئید درمان کرد.

غول پیکری یا زیگانتیسم Gigantism - ندرتاً سلولهای اسیدوفیل مولد هورمون رشد هیپوفیز قدامی بیش از حد فعال می‌شوند و گاهی حتی تومورهای اسیدوفیل در غده هیپوفیز به وجود می‌آید. در نتیجه، مقدار زیادی هورمون رشد تولید می‌شود. کلیه بافتهای بدن و منجمله استخوانها به سرعت رشد می‌کنند و در صورتی که این حالت قبل از بلوغ



شکل ۸ - ۷۵ - یک بیمار مبتلا به آکرومگالی.

یعنی قبل از این که اپیفیز استخوانهای بلند قبل از پیدایش تومورهای اسیدوفیل هیپوفیز قدامی با تنه آنها جوش نخورده باشد به وجود آمده باشد، قد شخص فوق العاده بلند می شود به طوری که به صورت غولی با قد ۲/۴ متر درمی آید. شخص غول پیکر معمولاً مبتلا به هیپرگلیسمی است و سلولهای بتای جزایر لانگرهانس در لوزالمعده مستعد دژنراسیون هستند زیرا به علت هیپرگلیسمی فعالیت بیش از حد پیدا می کنند. در نتیجه، در حدود ده درصد غول پیکرها سرانجام دیابت قندی کامل به وجود می آید.

بیشتر غول پیکرها در صورتی که درمان نشوند سرانجام مبتلا به پان هیپوپیتوئیتاریسم می گردند زیرا ژيگانتيسم معمولاً ناشی از توموری در غده هیپوفیز است که آن قدر به رشد ادامه می دهد تا خود غده را منهدم می کند. این کمبود نهایی عمومی هورمونهای هیپوفیزی معمولاً موجب مرگ در اوان بلوغ می گردد. اما باید دانست که در صورت تشخیص ژيگانتيسم می توان اثرات بعدی آن را بوسیله خارج کردن تومور از غده هیپوفیز با عمل جراحی میکروسکوپی یا تاباندن اشعه به غده هیپوفیز متوقف کرد.

آکرومگالی Acromegaly - در صورتی که تومور اسیدوفیل بعد از بلوغ یعنی بعد از آن که اپیفیز استخوانهای بلند با تنه آنها جوش خورده است به وجود آید، قد شخص نمی تواند بلندتر شود اما بافتهای نرم می توانند به رشد خود ادامه دهند و استخوانها نیز می توانند از نظر ضخامت رشد کنند. این حالت که در شکل ۸-۷۵ نشان داده شده، معروف به آکرومگالی است. بزرگ شدن بویژه در استخوانهای دستها و پاها و استخوانهای غشایی شامل جمجمه، بینی، برآمدگیهای پیشانی، قوسهای فوق کاسه چشمی، فک تحتانی و قسمتهایی از مهرهها بارز است زیرا رشد آنها در هنگام بلوغ قطع نمی شود. در

نتیجه، فک تحتانی گاهی حتی تا حدود ۱/۵ سانتیمتر به طرف جلو برآمدگی پیدا می‌کند، پیشانی به علت رشد بیش از اندازه قوسهای فوق کاسه چشمی به طرف جلو مایل می‌شود، بینی تا دو برابر اندازه طبیعی بزرگ می‌شود، نمره کفش پا به حدود ۱۴ یا بیشتر می‌رسد، و انگشتان دست فوق‌العاده ضخیم می‌شوند به طوری که دستها به دو برابر اندازه طبیعی می‌رسند. علاوه بر این اثرات، تغییرات مهره‌ها معمولاً موجب قوز پشت می‌شود که در کلینیک آن را سیفوز *kyphosis* می‌نامند. سرانجام، بسیاری از اندامهای نرم از قبیل زبان، کبد و بویژه کلیه‌ها شدیداً بزرگ می‌شوند.

نقش احتمالی کاهش ترشح هورمون رشد در ایجاد پیری

در افرادی که توانایی خود برای ترشح هورمون رشد را از دست می‌دهند روند پیر شدن تسریع می‌گردد. به عنوان مثال، شخصی در سن ۵۰ سالگی که برای سالهای زیادی بدون ترشح هورمون رشد بوده است احتمالاً دارای ظاهر یک شخص ۶۵ ساله است. به نظر می‌رسد که پیری به طور عمده از کاهش رسوب پروتئین در بیشتر بافتهای بدن و به جای آن افزایش رسوب چربی ناشی می‌شود. اثرات فیزیکی و فیزیولوژیکی این امر عبارتند از: افزایش چین و چروک پوست، کاهش عمل بعضی از اندامها و کاهش توده عضلانی و قدرت عضلانی.

به تدریج که انسان پیر می‌شود غلظت پلاسمایی هورمون رشد به طور تقریبی به صورت زیر تغییر می‌کند:

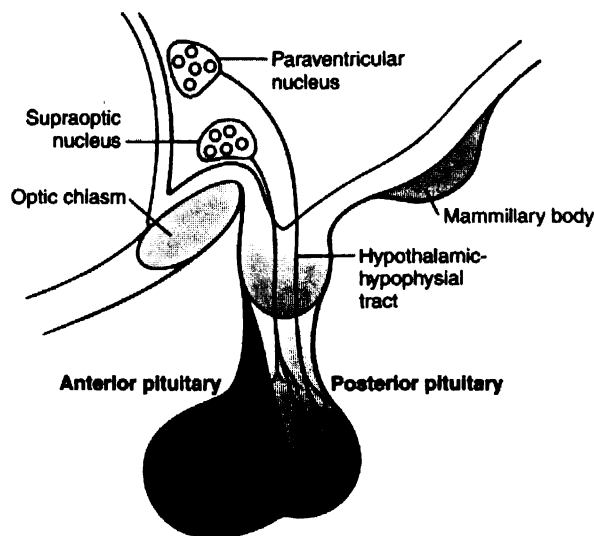
نانوگرم در میلی‌لیتر			
۵	تا	۲۰	سالگی
۲۰	تا	۴۰	سالگی
۴۰	تا	۷۰	سالگی
		۱/۶	

به این ترتیب، کاملاً امکان دارد که بخشی از اثرات پیر شدن در سنین طبیعی پیری ناشی از کاهش ترشح هورمون رشد باشد. در حقیقت، آزمایشهای متعدد درمان با هورمون رشد در افراد مسن سه اثر مهم را نشان داده‌اند که پیشنهاد کننده اعمال ضد پیر شدن هستند: (۱) افزایش رسوب پروتئین در بدن بویژه در عضلات، (۲) کاهش رسوبهای چربی و (۳) احساس افزایش انرژی. اما سایر تجربیات نشان داده‌اند که درمان افراد مسن با هورمون رشد می‌تواند چندین اثر جانبی نامطلوب داشته باشد از قبیل مقاومت به انسولین و دیابت، خیز، سندروم تونل مچ دست، و درد مفاصل. بنابراین، درمان با هورمون رشد به طور عموم برای استفاده در بیماران مسنی که عمل آندوکروینی طبیعی دارند توصیه نمی‌شود.

غده هیپوفیز خلفی و رابطه آن با هیپوتالاموس

غده هیپوفیز خلفی که نوروهیپوفیز نیز نامیده می‌شود به طور عمده از سلولهای شبیه سلولهای گلیال موسوم به پیتوئیسیتها *pituicytes* تشکیل شده است. پیتوئیسیتها هورمون ترشح نمی‌کنند بلکه صرفاً به عنوان یک تشکیلات نگاهدارنده برای تعداد زیادی از فیبرهای عصبی انتهایی و انتهای عصبی راه‌های عصبی که از هسته‌های فوق بصری و پاروانتريکولر هیپوتالاموس شروع می‌شوند عمل می‌کنند (شکل ۹-۷۵). این راه‌های عصبی از طریق ساقه هیپوفیز به نوروهیپوفیز می‌رسند. انتهای عصبی به صورت تکه‌های پیازی شکلی محتوی ویکولهای ترشحی متعدد هستند که روی سطوح مویرگها قرار گرفته و هورمونهای هیپوفیز خلفی یعنی (۱) هورمون ضدادراری (ADH) که وازوپرسین نیز نامیده می‌شود و (۲) اکسی‌توسین را در آنجا آزاد می‌کنند.

در صورتی که ساقه هیپوفیز در نزدیکی غده هیپوفیز قطع شود و هیپوتالاموس به طور کامل سالم و دست نخورده



شکل ۹ - ۷۵ - کنترل هیپوفیز خلفی
بوسیله هیپوتالاموس.

باقی بماند هورمونهای هیپوفیز خلفی بعد از یک کاهش‌گذاری چند روزه به ترشح خود به طور طبیعی ادامه می‌دهند. در این حال هورمونها از انتهای قطع شده فیبرها در هیپوتالاموس ترشح می‌شوند نه بوسیله انتهای عصبی در هیپوفیز خلفی. دلیل این امر آن است که هورمونها در اصل در جسم سلولی نورونهای هسته‌های فوق بصری و پاراوانتریکولر ساخته می‌شوند و سپس به صورت ترکیب با پروتئینهای حامل موسوم به نوروفیزینها در طول فیبرهای عصبی سیر کرده و به انتهای عصبی در غده هیپوفیز خلفی می‌رسند و برای رسیدن به غده چندین روز وقت لازم دارند.

هورمون ضداداری به طور عمده در هسته‌های فوق بصری و اکسی‌توسین به طور عمده در هسته‌های پاراوانتریکولر ساخته می‌شوند. هر یک از این هسته‌ها می‌توانند هورمون دوم را به میزان یک ششم هورمون اصلی خود تولید کنند.

هنگامی که ایمپالسهای عصبی در طول فیبرهای عصبی صادره از هسته‌های فوق بصری و پاراوانتریکولر به طرف پایین فرستاده می‌شوند هورمونها بلافاصله با مکانیسم معمولی ترشح یا اگزوسیتوز از انتهای فیبرهای عصبی آزاد شده و جذب مویرگهای خونی مجاور می‌گردند. هم نوروفیزین و هم هورمون با یکدیگر ترشح می‌شوند اما چون آنها فقط به طور سست به یکدیگر متصل شده‌اند لذا هورمون تقریباً بلافاصله جدا می‌شود. نوروفیزین بعد از ترک ترمینالهای عصبی هیچ عمل شناخته شده‌ای ندارد.

ساختار شیمیایی هورمون ضداداری و اکسی‌توسین

هم اکسی‌توسین و هم هورمون ضداداری (وازوپرسین) پلی‌پپتیدهایی هر یک محتوی نه اسیدآمین هستند. توالی اسیدهای آمینه این دو هورمون به قرار زیر است:

Vasopressin : Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-GlyNH₂

Oxytocin : Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-GlyNH₂

ملاحظه کنید که این دو هورمون از نظر ترکیب شیمیایی تقریباً یکسان هستند به استثنای این که در وازوپرسین، فنیل آلانین و آرژنین جای ایزولوسین و لوسین مولکول اکسی توسین را می گیرند. تشابه مولکولها تشابه نسبی عملی بین این دو هورمون را توجیه می کند.

اعمال فیزیولوژیک هورمون ضدادراری

مقادیر فوق العاده ناچیز ADH به اندکی ۲ نانوگرم در صورت تزریق به انسان می توانند موجب آنتی دیورز یعنی کاهش دفع آب توسط کلیه ها شوند. این اثر ضدادراری به تفصیل در فصل ۲۸ شرح داده شده است. به طور خلاصه، در غیاب ADH توبولها و مجاری جمع کننده به طور تقریباً کامل به آب نفوذناپذیرند و این امر از بازجذب قابل ملاحظه آب جلوگیری کرده و بنابراین موجب دفع فوق العاده زیاد آب به داخل ادرار و نیز موجب رقیق شدن فوق العاده ادرار می شود. برعکس، در حضور ADH، نفوذپذیری مجاری و توبولهای جمع کننده به آب شدیداً افزایش می یابد و به قسمت اعظم آب اجازه می دهد تا به تدریج که مایع توبولی از این مجاری می گذرد بازجذب گردد و بدینوسیله آب را در بدن حفظ کرده و ادرار بسیار غلیظ تولید می کند.

مکانیسم دقیقی که توسط آن ADH روی مجاری عمل کرده و نفوذپذیری آنها را افزایش می دهد تا حدودی روشن شده است. بدون ADH، غشای لومینال سلولهای توبولی تقریباً به طور کامل نسبت به آب نفوذناپذیر است. اما بلافاصله در داخل غشای سلولی تعداد زیادی وزیکولهای ویژه ای وجود دارند که دارای منافذ فوق العاده نفوذپذیر به آب موسوم به آکوپورین aquaporin هستند. هنگامی که ADH روی سلول عمل می کند نخست با رسپتورهای غشایی ترکیب می شود که آدنیلیل سیکلاز را فعال کرده و موجب تشکیل آدنوزین مونوفسفات حلقوی در سیتوپلاسم سلول توبولی می شوند. این ماده به نوبه خود موجب فسفریلاسیون اجزایی در وزیکولهای ویژه می شوند که آن گاه موجب می شوند که وزیکولها به داخل غشای رآسی سلول گنجانده شوند و به این ترتیب نواحی متعددی از نفوذپذیری زیاد به آب ایجاد می کنند. تمام این اعمال در ظرف ۵ تا ۱۰ دقیقه به انجام می رسد. سپس، در غیاب ADH، تمامی این روند در ظرف ۵ تا ۱۰ دقیقه دیگر معکوس می شود. به این ترتیب این روند به طور موقتی منافذ متعدد جدیدی را به وجود می آورد که انتشار آزاد آب از مایعات توبولی به داخل مایعات دور توبولی را امکانپذیر می سازند. آن گاه آب از توبولها و مجاری جمع کننده همان طور که در فصل ۲۸ در رابطه با مکانیسم تغلیظ ادرار کلیه ها شرح داده شده، به روش اسمز بازجذب می شود.

تنظیم تولید هورمون ضدادراری

افزایش اسمولاریته مایع خارج سلولی ترشح هورمون ضد ادراری را تحریک می کند - هرگاه یک محلول الکترولیتی غلیظ به داخل شریان مشروب کننده هیپوتالاموس تزریق شود نوروهای ADH در هسته های فوق بصری و پاراوانتریکلر بلافاصله ایمپالسهایی به هیپوفیز خلفی فرستاده و مقدار زیادی ADH به داخل گردش خون آزاد می کنند و گاهی ترشح آن را تا ۲۰ برابر طبیعی افزایش می دهند. برعکس، تزریق یک محلول رقیق به داخل این شریان موجب قطع صدور ایمپالس و عملاً قطع ترشح ADH می شود. به این ترتیب غلظت هورمون ضدادراری در مایعات بدن می تواند فقط در ظرف چند دقیقه از مقادیر کم به مقادیر زیاد و یا بالعکس تغییر کند.

در جایی از هیپوتالاموس یا در نزدیکی آن نوروهای رسپتوری تغییر شکل یافته ای موسوم به اسمورسپتورها قرار گرفته اند. هنگامی که مایع خارج سلولی بیش از حد غلیظ می شود مایع به روش اسمز به خارج از سلول رسپتور کشیده می شود و اندازه آن را کاهش می دهد و موجب بروز سیگنالهای عصبی مناسب در هیپوتالاموس برای ترشح اضافی ADH می شود. برعکس، هنگامی که مایع خارج سلولی بیش از حد رقیق می شود، آب به روش اسمز در جهت مخالف به داخل

سلولها کشیده می‌شود و این امر سیگنال مسئول ترشح ADH را کاهش می‌دهد. اگرچه بعضی از پژوهشگران محل این گیرنده‌های اسمزی را در داخل خود هیپوتالاموس (شاید حتی در خود هسته‌های فوق بصری) می‌دانند اما عده‌ای دیگر معتقدند که این گیرنده‌ها در اندام عروقی قرار دارند که یک ساختار بسیار پررگ واقع در دیواره قدامی شکمی بطن سوم است. مکانیسم این عمل هرچه باشد، مایعات غلیظ بدن هسته‌های فوق بصری را تحریک می‌کنند در حالی که مایعات رقیق بدن آنها را مهار می‌کنند. بنابراین، یک سیستم کنترل فیدبکی برای کنترل فشار اسمزی کل مایعات بدن وجود دارد. جزییات بیشتر عمل هورمون ضدادراری در کنترل عمل کلیوی و اسمولالیت مایع بدن در فصل ۲۸ عرضه شده‌اند.

حجم کم خون و فشار پایین خون ترشح ADH را تحریک می‌کنند - در حالی که غلظت‌های بسیار کم ADH موجب افزایش حفظ آب توسط کلیه‌ها می‌شوند، غلظت‌های بالاتر ADH دارای اثر بسیار پر قدرت تنگ کردن آرتریولها در سراسر بدن و لذا افزایش دادن فشار شریانی هستند. به این دلیل ADH نام دیگری یعنی وازوپرسین دارد. یکی از محرکها برای تولید ترشح فوق‌العاده شاید ADH (واژوپرسین) کاهش حجم خون است. این امر بویژه هنگامی به طور قوی به وجود می‌آید که حجم خون ۱۵ تا ۲۵ درصد کاهش یافته باشد که در این حال میزان ترشح ADH گاهی تا ۵۰ برابر طبیعی بالا می‌رود. علت این امر به شرح زیر است:

دهلیزها دارای رسپتورهای کششی هستند که بر اثر پر شدن بیش از حد تحریک می‌شوند. هنگامی که این رسپتورها تحریک می‌شوند سیگنالهایی به مغز فرستاده و ترشح ADH را مهار می‌کنند. برعکس، هنگامی که این رسپتورها بر اثر کاهش پر شدن از خون تحریک نمی‌شوند عکس این موضوع همراه با افزایش شدید ترشح ADH به وجود می‌آید. علاوه بر آن، به غیر از رسپتورهای کششی دهلیزی، کاهش کشیده شدن رسپتورهای نواحی کاروتیدی، آنورتی و ریوی نیز ترشح ADH تحریک می‌کند. برای جزییات بیشتر در مورد این مکانیسم فیدبکی حجم خون - فشارخون به فصل ۲۸ مراجعه شود.

هورمون اکسی‌توسیک

اکسی‌توسین موجب انقباض رحم آبستن می‌شود - هورمون اکسی‌توسین oxytocin همان طور که از نامش برمی‌آید رحم آبستن را بویژه در نزدیکی پایان آبستنی شدیداً تحریک می‌کند. بنابراین، عده زیادی از متخصصین زایمان معتقدند که این هورمون لااقل تا حدودی مسئول به دنیا آمدن نوزاد است. حقایق زیر این عقیده را تأیید می‌کنند: (۱) در سگی که هیپوفیز آن از بدن خارج شده، مدت زایمان طولانی می‌شود و به این ترتیب یک اثر احتمالی اکسی‌توسین در زایمان را نشان می‌دهد. (۲) مقدار اکسی‌توسین در پلاسما در جریان زایمان و بویژه در جریان مرحله آخر زایمان افزایش می‌یابد. (۳) تحریک گردن رحم در یک حیوان آبستن منجر به بروز سیگنالهای عصبی می‌شود که به هیپوتالاموس رفته و موجب افزایش ترشح اکسی‌توسین می‌گردند. این اثرات و این مکانیسم احتمالی برای کمک به تولد نوزاد با تفصیل بیشتر در فصل ۸۲ شرح داده خواهند شد.

اثر اکسی‌توسین در خروج شیر توسط پستانها - اکسی‌توسین نقش بویژه مهمی در روند شیر دادن بازی می‌کند و این نقشی است که بسیار بهتر از نقش آن در تولد نوزاد شناخته شده است. اکسی‌توسین در شیردادن موجب می‌شود که شیر از آلونولها به داخل مجاری رانده شود به طوری که کودک بتواند آن را با مکیدن به دست آورد.

این مکانیسم به ترتیب زیر عمل می‌کند: استیمولوس مکیدن نوک پستان موجب می‌شود که سیگنالهای عصبی از طریق اعصاب حسی به نورونهای اکسی‌توسینی در هسته‌های پاراوانتریکولر و فوق‌بصری در هیپوتالاموس انتقال یابند و موجب آزاد شدن اکسی‌توسین از غده هیپوفیز خلفی گردند. آن‌گاه اکسی‌توسین بوسیله خون به پستانها حمل شده و در آن جا موجب انقباض سلولهای میوایپیتلیال می‌شود که در خارج از آلونولهای غدد پستانی قرار گرفته و شبکه‌ای در اطراف آنها تشکیل می‌دهند. در کمتر از یک دقیقه بعد از شروع مکیدن، شیر شروع به جریان یافتن می‌کند. این مکانیسم خروج شیر milk letdown or milk ejection نامیده می‌شود. این روند در فصل ۸۲ در ارتباط با شیردادن بیشتر شرح داده خواهد شد.

فصل ۷۶

هورمونهای متابولیک تیروئید

غده تیروئید که بلافاصله در زیر حنجره در دو طرف و جلوی نای واقع شده، یکی از بزرگترین غدد درون ریز بوده و به طور طبیعی ۱۵ تا ۲۰ گرم در افراد بالغ وزن دارد. تیروئید دو هورمون قابل ملاحظه یعنی تیروکسین و تری‌یدوتیرونین که معمولاً به ترتیب T_3 و T_4 نامیده می‌شوند را ترشح می‌کند. هر دوی این هورمون‌ها اثر عمیقی روی میزان متابولیسم بدن دارند. فقدان کامل ترشح تیروئید معمولاً موجب می‌شود که میزان متابولیسم پایه حدود ۴۰ تا ۵۰ درصد به زیر حد طبیعی کاهش یابد و ترشح فوق‌العاده زیاد تیروئید می‌تواند میزان متابولیسم پایه را تا ۶۰ تا ۱۰۰ درصد بالاتر از حد طبیعی افزایش دهد. ترشح تیروئید به طور عمده بوسیله هورمون محرک تیروئید (TSH) ترشح شده توسط غده هیپوفیز قدامی کنترل می‌شود. تیروئید همچنین کلسی‌تونین را ترشح می‌کند که یک هورمون مهم برای متابولیسم کلسیم بوده و در فصل ۷۹ به تفصیل شرح داده خواهد شد.

هدف از این فصل شرح تشکیل و ترشح هورمونهای تیروئید، اعمال متابولیک آنها، تنظیم ترشح آنها است.

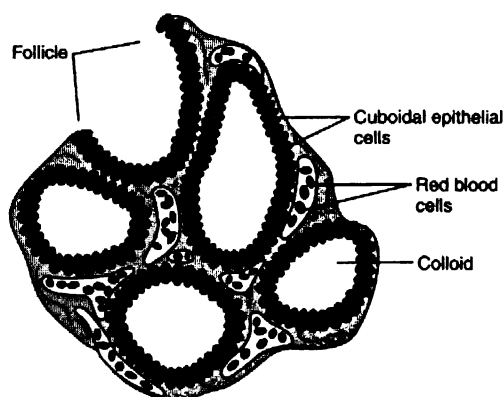
تشکیل و ترشح هورمونهای متابولیک تیروئید

حدود ۹۳ درصد هورمونهای متابولیکی فعال مترشح از غده تیروئید، تیروکسین و حدود ۷ درصد تری‌یدوتیرونین است اما باید دانست که تقریباً تمام تیروکسین سرانجام به تری‌یدوتیرونین تبدیل می‌شود به طوری که هر دو از نظر عملی اهمیت دارند. اعمال این دو هورمون از نظر کیفی یکسان است اما از نظر سرعت و شدت عمل با یکدیگر تفاوت دارند. تری‌یدوتیرونین حدود چهار بار از تیروکسین قویتر است اما به مقدار بسیار کمتری در خون وجود داشته و برای مدت بسیار کوتاهتری از تیروکسین باقی می‌ماند.

تشریح فیزیولوژیک غده تیروئید - غده تیروئید همان طور که در شکل ۱-۷۶ نشان داده شده از تعداد زیادی فولیکولهای بسته (با قطر ۱۰ تا ۳۰۰ میکرومتر) تشکیل شده که از یک ماده ترشحي موسوم به کولونید colloid پر شده و بوسیله سلولهای اپیتلیوئید مکعبی شکلی مفروش شده‌اند که ترشحات خود را به داخل فولیکولها می‌ریزند. ماده اصلی تشکیل دهنده کولونید پروتئین بزرگی بنام تیروگلوبولین است که محتوی هورمونهای تیروئیدی است. پس از آن که ترشح وارد فولیکول شد پیش از این که بتواند در بدن عمل کند بایستی مجدداً از طریق اپیتلیوم فولیکول جذب خون گردد. میزان جریان خون تیروئید در هر دقیقه در حدود پنج برابر وزن آن است که به همان اندازه هرناحیه بافتی دیگر بدن احتمالاً به استثنای قشر فوق کلیوی است.

ید برای تشکیل تیروکسین مورد نیاز است

حدود ۵۰ میلی‌گرم ید خوراکی به شکل یدور در سال یا تقریباً یک میلی‌گرم در هر هفته برای تشکیل تیروکسین به مقدار طبیعی مورد نیاز است. برای جلوگیری از کمبود ید، نمک سفره با اضافه کردن یک قسمت یدورسیدیم به هر صد هزار



شکل ۱- ۷۶- نمای میکروسکوپی یک غده تیروئید که ترشح تیروگلوبولین به داخل فولیکولها را نشان می دهد.

قسمت کلرورسیدیم، یددار می شود.

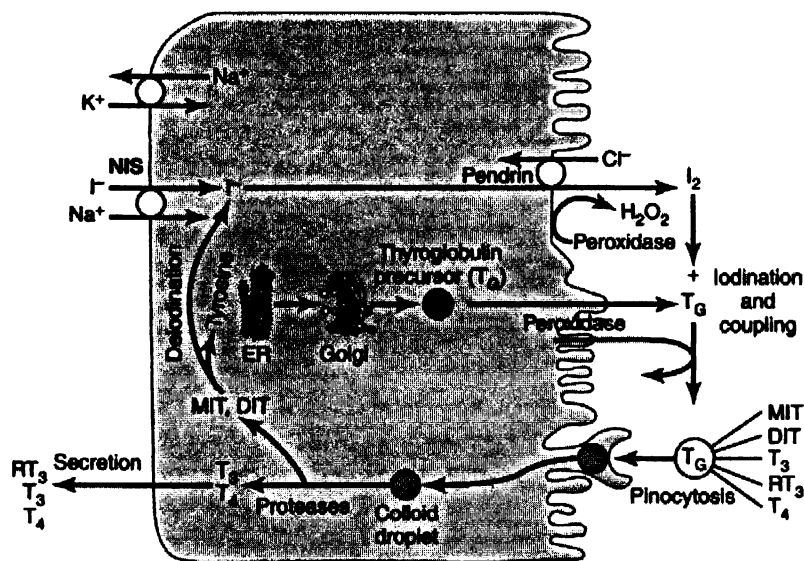
سرنوشت یدورهای خورده شده - یدورهای خورده شده از راه دهان تقریباً به همان روش کلرورها از لوله گوارش جذب خون می شوند. در حال طبیعی قسمت اعظم یدورهای خورده شده فقط بعد از آن که حدود یک پنجم آنها به طور انتخابی بوسیله سلولهای غده تیروئید از خون گرفته شده و برای سنتز هورمونهای تیروئید به مصرف رسیدند به سرعت توسط کلیه ها دفع می شوند.

پمپ یدور - حامل هم انتقالی سدیم - یدور (به دام انداختن یدور)

نخستین مرحله در تشکیل هورمونهای تیروئید همان طور که در شکل ۲-۷۶ نشان داده شده، انتقال یدورها از مایع خارج سلولی به داخل سلولهای غده تیروئید و فولیکول است. غشای قاعده سلولهای تیروئید یک قدرت اختصاصی برای پمپ زدن یدور به طور فعال به داخل سلول است این روند توسط عمل یک حامل هم انتقالی یا سیمپورتر سدیم - یدور (NIS) به انجام می رسد که یک یون یدور را همراه با دو یون سدیم به روش هم انتقالی از عرض غشای پلاسمایی قاعده ای جانبی به داخل سلول انتقال می دهد. انرژی برای انتقال یدور در برابر یک گرادیان غلظتی توسط پمپ سدیم - پتاسیم آدنوزین تری فسفاتاز تأمین می شود که سدیم را به خارج از سلول پمپ می زند و از این راه یک غلظت پایین داخل سلولی برای سدیم و یک گرادیان برای انتشار تسهیل شده سدیم به داخل سلول برقرار می سازد.

این روند تغلیظ یدور در سلول، به دام انداختن یدور iodide trapping نامیده می شود. در غده طبیعی، پمپ یدور آن را تا حدود ۳۰ برابر غلظت آن در خون تغلیظ می کند. هنگامی که غده تیروئید تا حداکثر ممکن فعال می شود این نسبت تغلیظ می تواند تا ۲۵۰ برابر بالا رود. سرعت به دام انداختن یدور توسط تیروئید تحت تأثیر چندین عامل قرار دارد که مهمترین آنها غلظت TSH است. TSH فعالیت پمپ یدور در سلولهای تیروئید را تحریک می کند و خارج کردن هیپوفیز از بدن فعالیت این پمپ را در سلولهای تیروئید شدیداً کاهش می دهد.

یدور توسط یک مولکول انتقال دهنده کلر - یدور در دو جهت مخالف موسوم به پندرین pendrin از عرض غشای رأسی سلول به خارج از سلول و به داخل فولیکول انتقال داده می شود. سلولهای اپیتلیال تیروئید همچنین تیروگلوبولین را به داخل فولیکول ترشح می کنند که محتوی اسیدهای آمینه تیروزین است که یونهای یدور با آنها ترکیب می شوند و در قسمت بعد شرح داده خواهد شد.



شکل ۲ - ۷۶ - مکانیسمهای سلولی تیروئید برای انتقال ید، تشکیل تیروکسین و تری‌یدوتیرونین و آزاد شدن تیروکسین و تری‌یدوتیرونین به داخل خون. MIT مونویدوتیروزین، DIT دی‌یدوتیروزین، NIS سیمپورتر سدیم - ید، RT₃ تری‌یدوتیرونین معکوس، T₃ تری‌یدوتیرونین، T₄ تیروکسین، T_G تیروگلوبولین.

تیروگلوبولین و شیمی تشکیل تیروکسین و تری‌یدوتیرونین

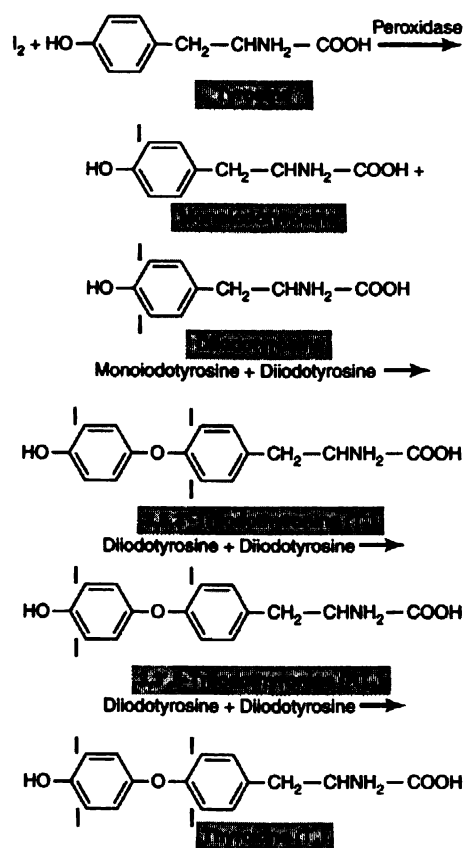
تشکیل و ترشح تیروگلوبولین بوسیله سلولهای تیروئید - سلولها تیروئید همان طور که در شکل ۲-۷۶ نشان داده شده نمونه مشخصی از سلولهای غده‌ای ترشح کننده پروتئین هستند. رتی‌کولوم آندوپلاسمیک و دستگاه گلژی مولکول گلیکوپروتئین بزرگی بنام تیروگلوبولین را با وزن مولکولی ۳۳۵,۰۰۰ سنتز و به داخل فولیکولها ترشح می‌کنند. هر مولکول تیروگلوبولین محتوی ۷۰ اسیدآمینه تیروزین است که سوبسترای اصلی است که با ید ترکیب شده و هورمونهای تیروئید را تشکیل می‌دهد. به این ترتیب هورمونهای تیروئید در داخل مولکول تیروگلوبولین تشکیل می‌شوند. به این معنی که هورمونهای تیروکسین و تری‌یدوتیرونین تشکیل شده از اسیدهای آمینه تیروزین، در جریان روند سنتز هورمونهای تیروئید و حتی بعد از آن به صورت هورمونهای ذخیره شده در کولونید فولیکولی به صورت بخشی از مولکول تیروگلوبولین باقی می‌مانند.

اکسیداسیون یدور - مرحله اول ضروری در تشکیل هورمونهای تیروئید تبدیل یدور به یک شکل اکسیده از ید شامل ید نوزاد (I_2) یا I_3^- است که در این حال قادر است مستقیماً با اسیدآمینه تیروزین ترکیب شود. این اکسیداسیون ید بوسیله آنزیم پروکسیداز و آب اکسیژنه همراه آن که یک سیستم پرقدرت قادر به اکسیده کردن دورها را تشکیل می‌دهند پیش برده می‌شود. پروکسیداز یا در غشای رآسی سلول قرار گرفته یا به این غشاء می‌چسبد و به این ترتیب ید اکسیده را دقیقاً در نقطه‌ای از سلول که در آن جا مولکول تیروگلوبولین از دستگاه گلژی خارج می‌شود و می‌خواهد از طریق غشاء وارد کولونید ذخیره شده در غده تیروئید گردد، در اختیار این مولکول قرار می‌دهد. هنگامی که سیستم پرواکسیداز بلوکه می‌شود یا هنگامی که به طور ارثی در سلولها وجود ندارد، میزان تشکیل هورمونهای تیروئید به صفر سقوط می‌کند.

یددار شدن تیروزین و تشکیل هورمونهای تیروئید - ارگانیفیکاسیون تیروگلوبولین - ترکیب ید با مولکول تیروگلوبولین موسوم به ارگانیفیکاسیون organification تیروگلوبولین است. ید اکسیده حتی در حالت مولکولی مستقیماً اما به آهستگی با اسیدآمینۀ تیروزین ترکیب می‌شود اما در سلولهای تیروئیدی ید اکسیده با یک آنزیم پراکسیداز تیروئیدی همراه است که موجب می‌شود این روند در طی ثانیه‌ها یا دقیقه‌ها به انجام برسد (شکل ۲-۷۶). بنابراین، تقریباً به همان سرعتی که مولکول تیروگلوبولین از دستگاه گلژی آزاد می‌شود یا از طریق غشای رأسی سلول به داخل فولیکول ترشح می‌شود ید با حدود یک ششم ریشه‌های تیروئینی در داخل مولکول تیروگلوبولین ترکیب می‌گردد.

شکل ۳-۷۶ مراحل متوالی یددار شدن تیروزین و تشکیل نهایی دو هورمون مهم تیروئید یعنی تیروکسین و تری‌یدوتیرونین را نشان می‌دهد. تیروزین نخست با گرفتن ید به مونویدوتیروزین و سپس به دی‌یدوتیروزین تبدیل می‌شود. آن‌گاه در طی چند دقیقه، چند ساعت، یا حتی روزهای بعد، ریشه‌های یدوتیروئینی بیشتر و بیشتری با یکدیگر مزدوج می‌شوند.

فرآورده هورمونی عمده این واکنش مزدوجی مولکول تیروکسین است که هنگامی تشکیل می‌شود که دو مولکول دی‌یدوتیروزین به یکدیگر متصل می‌شوند. سپس تیروکسین به صورت بخشی از مولکول تیروگلوبولین باقی می‌ماند. یا یک مولکول



شکل ۳-۷۶ - شیمی تشکیل تیروکسین و تری‌یدوتیرونین.

مونویدوتیروزین با یک مولکول دی‌یدوتیروزین مزدوج شده و تری‌یدوتیروزین را تشکیل می‌دهد که نمودار حدود یک پانزدهم هورمون ذخیره شده است. مقادیر اندکی تری‌یدوتیروزین معکوس توسط مزدوج شدن دی‌یدوتیروزین و مونویدوتیروزین تشکیل می‌شوند اما تری‌یدوتیروزین معکوس به نظر نمی‌رسد که اهمیت عملی در انسان داشته باشد.

ذخیره تیروگلوبولین - غده تیروئید از نظر توانایی در ذخیره کردن مقادیر زیادی هورمون در میان غدد درون‌ریز منحصر به فرد است. بعد از آن که سنتز هورمونهای تیروئید به انجام رسید، هر مولکول تیروگلوبولین محتوی تا ۳۰ مولکول تیروکسین و معدودی مولکول تری‌یدوتیروزین است. هورمونهای تیروئید به این صورت به مقداری که برای تأمین نیاز طبیعی بدن به هورمونهای تیروئید به مدت ۲ تا ۳ ماه کفایت می‌کند در فولیکولها ذخیره می‌شوند. بنابراین، حتی هنگامی که سنتز هورمونهای تیروئید قطع می‌شود اثرات کمبود هورمونهای تیروئید برای چندین ماه مشاهده نمی‌شوند.

آزاد شدن تیروکسین و تری‌یدوتیروزین از غده تیروئید

خود تیروگلوبولین به مقادیر قابل‌سنجشی به داخل گردش خون آزاد نمی‌شود بلکه نخست تیروکسین و تری‌یدوتیروزین از مولکول تیروگلوبولین جدا می‌شوند و آن‌گاه این هورمونهای آزاد وارد گردش خون می‌گردند. این روند به ترتیب زیر به انجام می‌رسد: سطوح رأسی سلولهای تیروئید استپاله‌هایی شبیه پاهای کاذب از خود خارج می‌کنند که دور قطعات کوچکی از کولوئید را احاطه کرده و وزیکولهای پینوسیتیک تشکیل می‌دهند که وارد رأس تیروئید می‌شوند. آن‌گاه لیوزومها در سیتوپلاسم سلول بلافاصله با این وزیکولها جوش خورده و وزیکولهای گوارشی محتوی آنزیمهای گوارشی لیوزومها مخلوط با کولوئید را تشکیل می‌دهند. پروتئینهای متعددی که در میان این آنزیمها وجود دارند مولکول تیروگلوبولین را هضم کرده و تیروکسین و تری‌یدوتیروزین را به صورت آزاد درمی‌آورند. سپس این هورمونها از طریق قاعده سلول تیروئید به داخل مویرگهای اطراف انتشار می‌یابند. به این ترتیب، هورمونهای تیروئید به داخل خون آزاد می‌گردند.

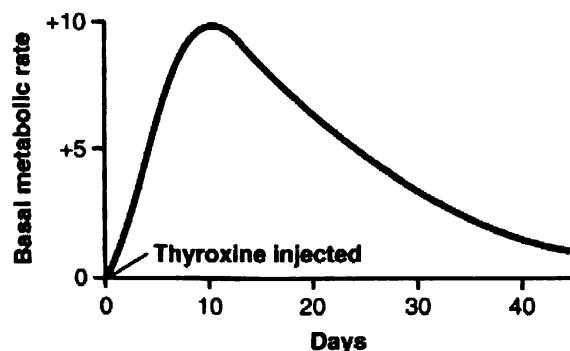
حدود سه چهارم تیروزین یددار شده در مولکول تیروگلوبولین هیچ‌گاه به هورمونهای تیروئید تبدیل نمی‌شود بلکه به صورت مونویدوتیروزین یا دی‌یدوتیروزین باقی می‌ماند. در جریان هضم مولکول تیروگلوبولین جهت آزاد کردن تری‌یدوتیروزین و تیروکسین، این تیروزینهای یددار نیز از مولکولهای تیروگلوبولین آزاد می‌شوند اما به داخل خون ترشح نمی‌گردند بلکه ید آنها بوسیله یک آنزیم دیدیناز *deiodinase* گرفته می‌شود که عملاً تمامی این ید را برای مصرف مجدد در داخل غده جهت تشکیل هورمونهای تیروئید اضافی در دسترس قرار می‌دهد. در فقدان مادرزادی این آنزیم دیدیناز، بسیاری از افراد به علت این عدم مصرف مجدد ید دچار کمبود ید می‌گردند.

میزان ترشح روزانه تیروکسین و تری‌یدوتیروزین - حدود ۹۳ درصد هورمونی که از غده تیروئید آزاد می‌شود به طور طبیعی تیروکسین و حدود ۷ درصد آن تری‌یدوتیروزین است. اما در جریان چند روز بعد قسمت اعظم تیروکسین به آهستگی ید خود را از دست داده و مقداری تری‌یدوتیروزین اضافی تشکیل می‌دهد. بنابراین هورمونی که سرانجام به بافتها رسیده و توسط آنها مصرف می‌شود عمدتاً تری‌یدوتیروزین یعنی کلاً حدود ۳۵ میکروگرم تری‌یدوتیروزین در روز است.

حمل تیروکسین و تری‌یدوتیروزین به بافتها

ترکیب تیروکسین و تری‌یدوتیروزین با پروتئینهای پلاسما - بیش از ۹۹ درصد تیروکسین و تری‌یدوتیروزین پس از ورود به خون بلافاصله با چندین پروتئین پلاسما ترکیب می‌شوند که تمام آنها توسط کبد ساخته می‌شوند. این هورمونها به طور عمده با گلوبولین گیرنده تیروکسین اما به مقدار بسیار کمتری با پره‌آلبومین و آلبومین گیرنده تیروکسین ترکیب می‌شوند.

تیروکسین و تری‌یدوتیروزین به آهستگی در سلولهای بافتها آزاد می‌شوند - به علت میل ترکیبی شدید



شکل ۴ - ۷۶ - اثر طولانی تقریبی
یک تزریق واحد مقدار زیاد
تیروکسین روی میزان متابولیسم پایه.

پروتئینهای گیرنده پلاسما برای هورمونهای تیروئید، این مواد و بویژه تیروکسین به آهستگی در بافتها آزاد می‌گردند. نیمی از تیروکسین موجود در خون تقریباً هر شش روز یک بار به سلولهای بافتی آزاد می‌شود در حالی که نیمی از تری‌یدوتیرونین، به علت میل ترکیبی کمتر آن، تقریباً در یک روز به سلولها آزاد می‌گردد.

پس از ورود به سلولهای بافتی هم تیروکسین و هم تری‌یدوتیرونین مجدداً با پروتئینهای داخل سلولی ترکیب می‌شوند و در این جا نیز تیروکسین با قدرت بیشتری از تری‌یدوتیرونین به پروتئینها می‌چسبد. بنابراین، هورمونها مجدداً اما این بار در خود سلولهای هدف ذخیره شده و به آهستگی در طی روزها یا هفته‌ها به مصرف می‌رسند.

هورمونهای تیروئید شروع آهسته و مدت عمل طولانی دارند - بعد از تزریق مقدار زیادی تیروکسین به انسان، برای دو تا سه روز عملاً هیچ‌گونه اثری روی میزان متابولیسم مشاهده نمی‌شود و این موضوع نشان می‌دهد که یک مرحله نهفته طولانی قبل از شروع فعالیت تیروکسین وجود دارد. همین که فعالیت تیروکسین شروع شد به طور پیشرونده افزایش یافته و همان طور که در شکل ۴-۷۶ نشان داده شده، در ظرف ۱۰ تا ۱۲ روز به حداکثر می‌رسد. از آن پس، فعالیت با نیمه عمر حدود ۱۵ روز کاهش می‌یابد. مقداری فعالیت تیروکسین کماکان برای شش هفته تا دو ماه بعد باقی می‌ماند.

اعمال تری‌یدوتیرونین حدود چهار بار سریعتر از تیروکسین با یک مرحله نهفته به کوتاهی ۶ تا ۱۲ ساعت و حداکثر فعالیت سلولی در ظرف ۲ تا ۳ روز به وجود می‌آیند.

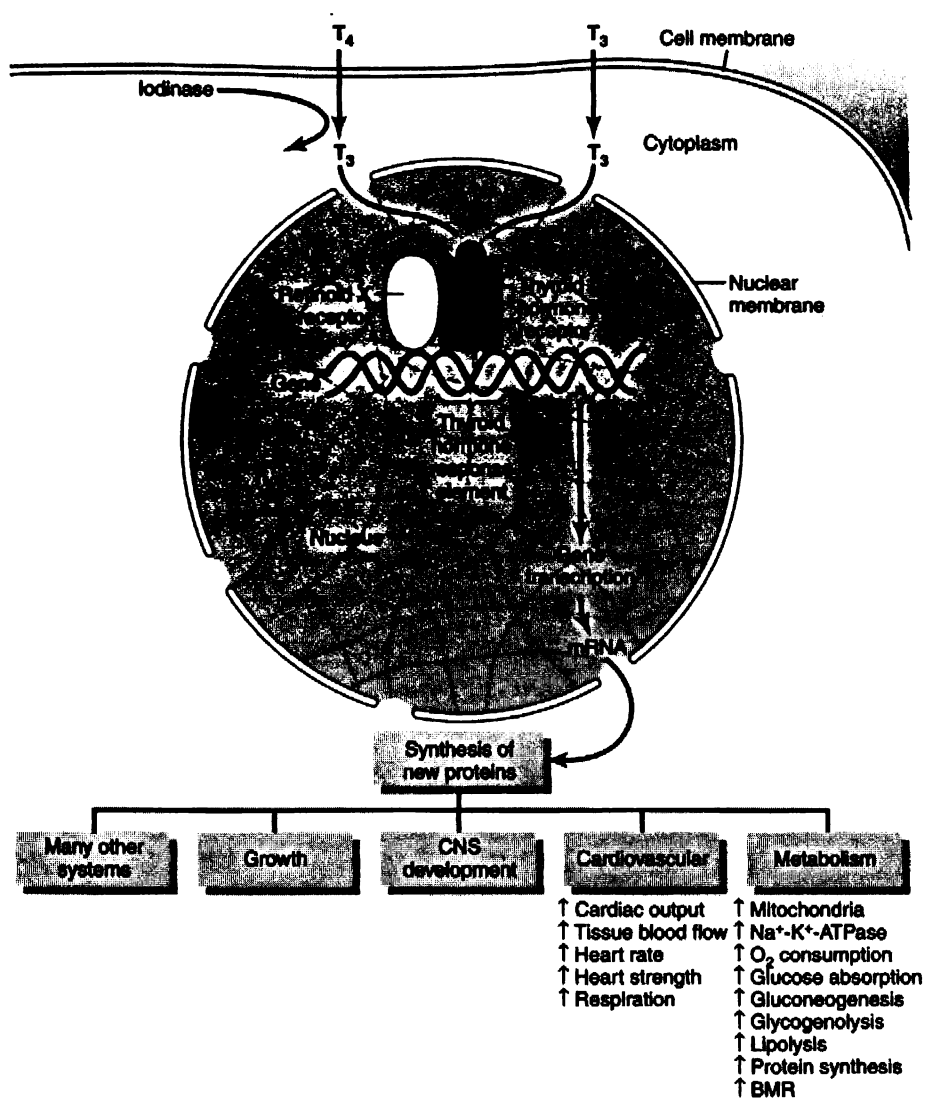
قسمت اعظم مرحله نهفته و مدت طولانی عمل این هورمونها احتمالاً ناشی از ترکیب آنها هم با پروتئینهای پلاسما و هم با پروتئینهای سلولی و به دنبال آن آزاد شدن آهسته آنها است. اما در بحثهای بعدی ملاحظه خواهید کرد که بخشی از مرحله نهفته همچنین ناشی از روشی است که توسط آن این هورمونها اعمال خود را در خود سلولها به انجام می‌رسانند.

اعمال فیزیولوژیک هورمونهای تیروئید

هورمونهای تیروئید نسخه‌برداری از تعداد زیادی از ژنها را افزایش می‌دهند

اثر عمومی هورمون تیروئید فعال کردن نسخه‌برداری هسته‌ای از تعداد زیادی از ژنها است (شکل ۵-۷۶). بنابراین، عملاً در تمام سلولهای بدن تعداد زیادی از آنزیمهای پروتئینی، پروتئینهای ساختاری، پروتئینهای انتقالی و سایر مواد سنتز می‌شوند نتیجه خالص تمام اینها یک افزایش عمومی در فعالیت عملی در سراسر بدن است.

قسمت اعظم تیروکسین ترشح شده توسط تیروئید به تری‌یدوتیرونین تبدیل می‌شود - قبل از عمل کردن روی ژنها برای افزایش نسخه‌برداری ژنتیکی، یک یون یدور از تقریباً تمامی تیروکسین گرفته می‌شود و به این ترتیب



۵ - ۷۶ - فعال شدن سلولهای هدف توسط هورمونهای تیروئید. تیروکسین و تری یدوتیرونین به آسانی از غشای سلول انتشار می‌یابند. قسمت زیادی از تیروکسین ید خود را از دست می‌دهد تا تری یدوتیرونین تشکیل دهد که با رسپتور هورمون تیروئید واکنش می‌کند. رسپتور هورمون تیروئید به صورت یک هترو دی مر به رسپتور رتینوئید X از عنصر پاسخ به هورمون تیروئید ژن چسبیده است. این امر موجب افزایش یا کاهش در نسخه‌برداری از ژنها می‌شود که منجر به تشکیل پروتئینها می‌گردد و به این ترتیب، پاسخ سلول به هورمون تیروئید را ایجاد می‌کند اعمال هورمون تیروئید روی سلولهای چندین سیستم مختلف نشان داده شده‌اند.

تری‌یدوتیروئین تشکیل می‌گردد. رسپتورهای داخل سلولی هورمون تیروئید میل ترکیبی زیادی برای تری‌یدوتیروئین دارند. در نتیجه، حدود ۹۰ درصد مولکولهای هورمون تیروئید که به رسپتورها می‌چسبند تری‌یدوتیروئین هستند.

هورمونهای تیروئید رسپتورهای هسته‌ای را فعال می‌کنند - رسپتورهای هورمون تیروئید یا به رشته‌های ژنتیکی DNA چسبیده‌اند یا در نزدیکی آنها قرار دارند. رسپتور هورمون تیروئید معمولاً یک هترودی‌مر با رسپتور رتیئوئید X (RXR) موجود در عناصر پاسخ به هورمون تیروئید ویژه روی DNA تشکیل می‌دهد. این رسپتورها بعد از چسبیدن به هورمون تیروئید فعال شده و روند نسخه‌برداری را شروع می‌کنند. سپس تعداد زیادی از انواع مختلف RNA پیک تشکیل می‌شوند و به دنبال آن در ظرف چند دقیقه یا چند ساعت دیگر ترجمه RNA روی ریبوزومهای سیتوپلاسمی برای تشکیل صدها نوع جدید پروتئین به وجود می‌آید. اما باید دانست که تمام پروتئینها با یک نسبت درصد مشابه افزایش نمی‌یابند بلکه تعدادی به مقدار کم و تعدادی دیگر لااقل تا شش برابر افزایش می‌یابند. معتقدند که قسمت اعظم اعمال هورمون تیروئید از اعمال آنزیمی و اعمال دیگر بعدی این پروتئینهای جدید ناشی می‌شود.

هورمونهای تیروئید همچنین بنظر می‌رسد که اثرات سلولی غیرژنومی داشته باشند که مستقل از اثرات آنها روی نسخه‌برداری هستند. به عنوان مثال، بعضی از اثرات هورمونهای تیروئید در ظرف چند دقیقه به وجود می‌آیند که سریعتر از آن هستند که توسط تغییرات در سنتز پروتئینها قابل توجه باشند و تحت تأثیر مهارکننده‌های نسخه‌برداری و ترجمه ژنها قرار نمی‌گیرند. این اعمال در چندین بافت شامل قلب و هیپوفیز و نیز بافت چربی شرح داده شده‌اند. محل عمل غیر ژنومی هورمونهای تیروئید به نظر می‌رسد که غشای پلاسمایی، سیتوپلاسم و شاید بعضی از اندامکهای سلولی از قبیل میتوکندریها باشد. اعمال غیرژنومی هورمونهای تیروئید عبارتند از: تنظیم کانالهای یونی و فسفریلاسیون اکسیداتیو و به نظر می‌رسد که با دخالت فعال شدن پیکهای دوم داخل سلولی از قبیل AMP حلقوی یا سری واکنشهای پشت سرهم علامت دهنده پروتئین کیناز به انجام می‌رسند.

هورمونهای تیروئید فعالیت متابولیک سلولی را افزایش می‌دهند

هورمونهای تیروئید فعالیتهای متابولیکی تقریباً تمام بافتهای بدن را افزایش می‌دهند. متابولیسم پایه می‌تواند در صورت ترشح مقادیر زیاد هورمون ۶۰ تا ۱۰۰ درصد از حد طبیعی زیاده‌تر شود. میزان مصرف مواد غذایی برای انرژی شدیداً تسریع می‌گردد. اگرچه میزان سنتز پروتئینها افزایش می‌یابد همزمان با آن میزان کاتابولیسم پروتئینها نیز زیاد می‌شود. سرعت رشد افراد جوان به مقدار زیادی افزایش می‌یابد. اعمال روانی تحریک می‌شوند و فعالیت قسمت اعظم غدد دیگر درون ریز نیز افزایش می‌یابد.

هورمونهای تیروئید تعداد و فعالیت میتوکندریها را افزایش می‌دهند - هنگامی که تیروکسین یا تری‌یدوتیروئین به حیوانی داده می‌شود میتوکندریها در قسمت اعظم سلولهای بدن از نظر جثه و همچنین از نظر تعداد زیاد می‌شوند. علاوه بر آن، سطح کل غشای میتوکندریها تقریباً به نسبت مستقیم افزایش میزان متابولیسم حیوان افزایش می‌یابد. بنابراین، یکی از اعمال اصلی تیروکسین ممکن است صرفاً زیاد کردن تعداد و فعالیت میتوکندریها باشد و میتوکندریها نیز به نوبه خود سرعت تشکیل آدنوزین تری‌فسفات برای تأمین انرژی مورد نیاز برای اعمال سلولی را افزایش می‌دهند. اما باید دانست که افزایش تعداد و فعالیت میتوکندریها می‌تواند خود نتیجه فعالیت سلولها باشد علاوه بر آن که می‌تواند علت این افزایش نیز باشد.

هورمونهای تیروئید انتقال فعال یونها از غشای سلولها را افزایش می‌دهند - یکی از آنزیمهایی که در پاسخ به هورمون تیروئید افزایش می‌یابد سدیم - پتاسیم آدنوزین تری‌فسفاتاز است. این آنزیم به نوبه خود میزان انتقال هم سدیم و هم پتاسیم را از طریق غشاءهای سلولی بعضی از بافتهای افزایش می‌دهد. چون این روند انرژی مصرف می‌کند و نیز مقدار

حرارت تولید شده در بدن را افزایش می دهد لذا پیشنهاد شده که این امر ممکن است یکی از مکانیسمهایی باشد که هورمون تیروئید بوسیله آن میزان متابولیسم بدن را افزایش می دهد. در واقع، هورمون تیروئید همچنین موجب می شود که غشای قسمت اعظم سلولها نسبت به یونهای سدیم نفوذپذیر شود و به این ترتیب باعث فعال کردن بازهم بیشتر پمپ سدیم و افزایش بازهم بیشتر تولید گرما می شود.

اثر هورمون تیروئید بر رشد

هورمون تیروئید هم دارای اثرات عمومی و هم دارای اثرات اختصاصی بر رشد است. به عنوان مثال، از مدتها قبل معلوم شده که هورمون تیروئید برای دگرذیسی نوزاد قورباغه به قورباغه بالغ ضروری است.

در انسان اثر هورمون تیروئید روی رشد به طور عمده در کودکان در حال رشد ظاهر می کند. در کودکانی که دچار هیپوتیروئیدی هستند سرعت رشد به مقدار زیادی کند می شود. در کودکانی که هیپرتیروئید هستند غالباً رشد بیش از اندازه اسکلت به وجود آمده و موجب می شود که کودک در یک سن پایین به طور قابل ملاحظه ای بلندتر از طبیعی شود. اما باید دانست که استخوانها نیز سریعتر تکامل پیدا کرده و اپیفیزها در سن پایینتری بسته می شوند به طوری که مدت رشد و قد نهایی شخص بالغ ممکن است در واقع کوتاه شود.

یک اثر مهم هورمون تیروئید پیشبرد رشد و تکامل مغز در جریان زندگی جنینی و برای چند سال اول زندگی بعد از تولد است. در صورتی که جنین مقدار کافی هورمون تیروئید ترشح نکند رشد و بلوغ مغز هم قبل و هم بعد از تولد شدیداً به تأخیر می افتد و مغز کوچکتر از طبیعی می شود. بدون درمان ویژه با هورمون تیروئید در ظرف چند روز تا چند هفته بعد از تولد، کودک بدون غده تیروئید در سراسر زندگی از نظر قوای دماغی عقب افتاده باقی خواهد ماند. این موضوع بعداً در این فصل به طور کاملتر شرح داده خواهد شد.

اثرات هورمون تیروئید روی مکانیسمهای ویژه بدن

تحریک متابولیسم کربوهیدراتها - هورمون تیروئید تقریباً کلیه جنبه های متابولیسم کربوهیدراتها شامل جذب سریع گلوکز توسط سلولها، تشدید گلیکولیز، تشدید گلوکونئوز، افزایش میزان جذب از لوله گوارش، و حتی افزایش ترشح انسولین با اثر ثانوی حاصل از آن روی متابولیسم کربوهیدرات را تحریک می کند. کلیه این اثرات احتمالاً ناشی از افزایش کلی در آنزیمهای متابولیک سلولی در نتیجه هورمون تیروئید هستند.

تحریک متابولیسم چربیها - عملاً کلیه جنبه های متابولیسم چربی نیز تحت تأثیر هورمون تیروئید تشدید می شوند. بویژه، لیپیدها از بافت چربی فراخوانی می شوند که ذخایر چربی بدن را تا حد بیشتری از هرگونه عنصر بافتی دیگر کاهش می دهد. این امر همچنین غلظت اسیدهای چربی آزاد را در پلاسما افزایش می دهد و اکسیداسیون اسیدهای چربی آزاد بوسیله سلولها را به مقدار زیادی تسریع می کند.

اثر روی چربیهای پلاسما و کبد - افزایش هورمون تیروئید مقدار کلسترول، فسفولیپیدها و تری گلیسریدها را در پلاسما کاهش می دهد با وجودی که غلظت اسیدهای چربی آزاد را افزایش می دهد. برعکس، کاهش ترشح تیروئید غلظت پلاسمایی کلسترول، فسفولیپیدها و تری گلیسریدها را شدیداً افزایش داده و تقریباً همیشه موجب رسوب بیش از اندازه چربیها در کبد نیز می شود. افزایش زیاد در کلسترول موجود در پلاسمای گردش خون در هیپوتیروئیدیسم طولانی غالباً با آرتریوسکلروز شدید همراه است که در فصل ۶۸ شرح داده شده است.

یکی از مکانیسمهایی که توسط آن هورمون تیروئید غلظت پلاسمایی کلسترول را کاهش می دهد افزایش دادن قابل ملاحظه ترشح کلسترول در صفرا و لذا دفع آن در مدفوع است. یک مکانیسم احتمالی برای افزایش ترشح کلسترول آن است

که هورمون تیروئید باعث پیدایش تعداد افزایش یافته‌ای از رسپتورهای لیپوپروتئین با دانسیته پایین روی سلولهای کبدی می‌شود که منجر به گرفته شدن سریع لیپوپروتئینهای با دانسیته پایین از پلاسما توسط کبد و به دنبال آن ترشح کلسترول موجود در این لیپوپروتئینها توسط سلولهای کبدی می‌گردد.

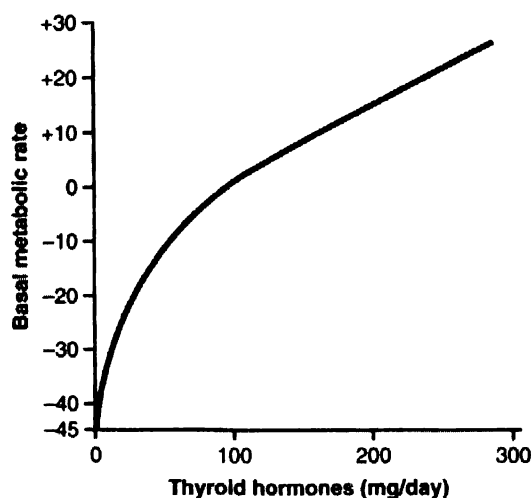
افزایش نیاز به ویتامینها - چون هورمون تیروئید مقدار بسیاری از آنزیمهای بدن را افزایش می‌دهد و چون ویتامینها از اجزای ضروری برخی از آنزیمها یا کوآنزیمها به شمار می‌روند لذا هورمون تیروئید موجب افزایش نیاز به ویتامینها می‌شود. بنابراین، هرگاه مقدار بیش از اندازه‌ای هورمون تیروئید ترشح گردد یک کمبود نسبی ویتامینها به وجود می‌آید مگر این که همزمان با آن مقدار بیشتری از ویتامینها به شخص داده شود.

افزایش میزان متابولیسم پایه - چون هورمون تیروئید متابولیسم را در تقریباً تمام سلولهای بدن افزایش می‌دهد لذا مقدار بیش از اندازه هورمون تیروئید می‌تواند گاهی میزان متابولیسم پایه را تا ۶۰ تا ۱۰۰ درصد بالاتر از حد طبیعی افزایش دهد. برعکس، هنگامی که هیچ‌گونه هورمون تیروئید تولید نمی‌شود میزان متابولیسم پایه تقریباً به نصف طبیعی سقوط می‌کند. شکل ۶-۷۶ رابطه تقریبی بین مقدار تولید روزانه هورمون تیروئید و میزان متابولیسم پایه را نشان می‌دهد. مقادیر فوق‌العاده زیاد هورمونهای تیروئید برای ایجاد میزان متابولیسم پایه بسیار بالا مورد نیاز است.

کاهش وزن بدن - افزایش شدید تولید هورمونهای تیروئید تقریباً همیشه وزن بدن را کاهش می‌دهد و کاهش شدید تولید هورمونهای تیروئید تقریباً همیشه وزن بدن را زیاد می‌کند. این اثرات همیشه به وجود نمی‌آیند زیرا هورمون تیروئید اشتها را نیز زیاد می‌کند و این امر ممکن است تغییر در میزان متابولیسم را خنثی کند.

اثر هورمونهای تیروئید بر سیستم قلبی عروقی

افزایش جریان خون و برون‌ده قلبی - افزایش متابولیسم در بافتها منجر به مصرف سریعتر اکسیژن از حال طبیعی و آزاد شدن مقادیر زیادتر از طبیعی فرآورده‌های نهایی متابولیسم از بافتها می‌شود. این اثرات موجب وازودیلاتاسیون



شکل ۶-۷۶ - رابطه تقریبی ترشح روزانه هورمون تیروئید (تیروکسین و تری‌یدوتیرونین) با میزان متابولیسم پایه.

در قسمت اعظم بافتهای بدن شده و به این ترتیب میزان جریان خون را افزایش می دهند. بویژه، میزان جریان خون در پوست به علت نیاز بیشتر به دفع گرما، افزایش می یابد. برون ده قلبی نیز در نتیجه افزایش جریان خون افزایش می یابد و در صورت وجود مقادیر بیش از اندازه هورمون تیروئید، گاهی تا ۶۰ درصد یا بیشتر از حد طبیعی زیاده تر می شود و در هیپرتیروئیدیسم شدید به فقط ۵۰ درصد طبیعی سقوط می کند.

افزایش تعداد ضربان قلب - تعداد ضربان قلب در تحت تأثیر هورمون تیروئید به مقدار قابل ملاحظه ای بیشتر از مقداری که صرفاً به علت افزایش برون ده قلبی قابل پیش بینی است افزایش می یابد. بنابراین، هورمون تیروئید احتمالاً یک اثر مستقیم روی تحریک پذیری قلب دارد که به نوبه خود تعداد ضربان قلب را افزایش می دهد. این اثر اهمیت ویژه ای دارد زیرا تعداد ضربان قلب یکی از نشانه های حساس فیزیکی است که پزشک برای تعیین این که یک بیمار دچار افزایش یا کاهش تولید هورمون تیروئید است از آن استفاده می کند.

افزایش قدرت قلب - افزایش فعالیت آنزیمها در نتیجه افزایش تولید هورمون تیروئید ظاهراً قدرت قلب را فقط هنگامی افزایش می دهد که هورمون تیروئید به میزان اندکی بیشتر از طبیعی ترشح شود. این موضوع نظیر افزایش قدرت قلب در تبهای خفیف و در جریان فعالیت عضلانی است. اما هنگامی که هورمون تیروئید به طور بارزی افزایش می یابد قدرت عضله قلب به علت کاتابولیسم درازمدت بیش از اندازه پروتئینها، تضعیف می گردد. در واقع، بعضی از بیماران مبتلا به تیروتوکسیکوز شدید بر اثر عدم جبران قلب به طور ثانویه نسبت به نارسایی میوکارد و افزایش بار تحمیل شده به قلب توسط افزایش برون ده قلبی، می میرند.

فشار شریانی طبیعی - فشار متوسط شریانی بعد از دادن هورمون تیروئید معمولاً بدون تغییر باقی می ماند. اما به علت افزایش جریان خون در بافتها در فاصله بین ضربانها، فشارنبض افزایش می یابد به این ترتیب که فشار سیستولی در هیپرتیروئیدیسم ۱۰ تا ۱۵ میلیمتر جیوه بالا می رود و فشار دیاستولی به همان نسبت کاهش می یابد.

افزایش تنفس - افزایش میزان متابولیسم، مصرف اکسیژن و تولید کربن دی اکسید را افزایش می دهد. این اثرات، کلیه مکانیسمهایی را که تعداد و دامنه تنفس را افزایش می دهند فعال می کنند.

افزایش حرکات لوله گوارش - علاوه بر افزایش اشتها و خوردن غذا که قبلاً شرح داده شد، هورمون تیروئید هم میزان ترشح شیرهای گوارشی و هم حرکات لوله گوارش را زیاد می کند. اسهال غالباً در هیپرتیروئیدیسم به وجود می آید. فقدان هورمون تیروئید می تواند موجب یبوست شود.

اثرات تحریکی روی سیستم عصبی مرکزی - هورمون تیروئید به طور کلی سرعت انجام اعمال مغزی را افزایش می دهد اما غالباً موجب اختلال این اعمال می شود. برعکس، فقدان هورمون تیروئید موجب کاهش این اعمال می شود. شخص هیپرتیروئید احتمال دارد که فوق العاده عصبی و دارای تمایلات پسیکونوروتیک متعدد از قبیل کمپلکسهای اضطراب، نگرانی شدید یا پارانوئیا paranoia باشد.

اثر روی اعمال عضلات - افزایش مختصر هورمونهای تیروئید معمولاً موجب می شود که عضلات با قدرت بیشتری منقبض شوند اما هنگامی که مقدار هورمون فوق العاده زیاد می شود عضلات به علت کاتابولیسم بیش از اندازه پروتئینها ضعیف می شوند. برعکس، فقدان هورمون تیروئید موجب می شود که عضلات فوق العاده کند و تنبل شوند و بعد از یک انقباض به آهستگی به حالت استراحت بازگردند.

لرزش عضلانی - یکی از مشخصترین علایم هیپرتیروئیدیسم وجود یک لرزش عضلانی ظریف است. این لرزش نظیر لرزش بیماری پارکینسون یا لرزیدن ناشی از سرما، خشن نیست زیرا با فرکانس سریع ۱۰ تا ۱۵ بار در ثانیه به وجود می آید. با قرار دادن یک صفحه کاغذ روی انگشتان باز شده دست شخص و دقت در ارتعاش کاغذ می توان به آسانی لرزش را مشاهده کرد. معتقدند که علت این لرزش افزایش حساسیت سیناپسهای نورونی در قسمتهایی از نخاع است که تنوس

عضلات را کنترل می‌کنند. این لرزش یک وسیله مهم برای ارزیابی میزان اثر هورمون تیروئید روی سیستم عصبی مرکزی است.

اثر روی خواب - به علت اثرخسته کننده هورمون تیروئید روی عضلات و سیستم عصبی مرکزی، بیمار هیپرتیروئید غالباً دارای یک احساس خستگی دایمی است اما به علت اثرات تحریک‌کننده هورمون تیروئید روی سیناپسها خوابیدن برای او مشکل است. برعکس، خواب‌آلودگی شدید یکی از ویژگیهای هیپوتیروئیدیسم است و خواب ممکن است گاهی ۱۲ تا ۱۴ ساعت در روز طول بکشد.

اثر بر سایر غدد درون‌ریز - افزایش هورمون تیروئید میزان ترشح بیشتر غدد درون‌ریز دیگر را افزایش می‌دهد اما همچنین نیاز بافتها به این هورمونها را نیز افزایش می‌دهد. به عنوان نمونه، افزایش ترشح تیروکسین میزان متابولیسم گلوکز را در سراسر بدن افزایش می‌دهد و لذا نیاز به انسولین از لوزالمعده را نیز به همان نسبت زیاد می‌کند. همچنین، هورمون تیروئید بسیاری از فعالیتهای متابولیک مربوط به تشکیل استخوان را افزایش داده و در نتیجه، نیاز به هورمون پاراتیروئید را نیز زیاد می‌کند. سرانجام، هورمون تیروئید سرعت غیرفعال شدن گلوکوکورتیکوئیدهای فوق کلیوی بوسیله کبد را افزایش می‌دهد. این امر منجر به تشدید فیدبکی تولید هورمون محرک قشر فوق کلیوی ACTH بوسیله هیپوفیز قدامی و بنابراین تشدید ترشح گلوکوکورتیکوئیدها از غدد فوق کلیوی می‌شود.

اثر هورمون تیروئید روی عمل جنسی - برای این که اعمال جنسی به طور طبیعی به وجود آیند ترشح تیروئید بایستی تقریباً طبیعی باشد. فقدان هورمون تیروئید در مرد احتمال دارد که موجب از بین رفتن میل جنسی شود، اما افزایش بیش از حد هورمون گاهی موجب ناتوانی جنسی impotence می‌گردد.

فقدان هورمون تیروئید در زنان غالباً موجب منوراژی menorrhagia یعنی خونریزی زیاد در جریان قاعدگی و پلی منوره polymenorrhea یعنی افزایش دفعات قاعدگی می‌شود. اما برخلاف انتظار، فقدان هورمون تیروئید در عده‌ای از زنان ممکن است موجب نامنظم شدن دوره‌های ماهانه و ندرتاً حتی قطع کامل قاعدگی یا آمنوره amenorrhea گردد. یک زن هیپوتیروئید احتمال دارد که مانند یک مرد هیپوتیروئید کاهش شدید میل جنسی داشته باشد. برای پیچیده‌تر کردن مطلب، در زن هیپرتیروئید اولیگو منوره که به معنی کاهش شدید خونریزی در جریان قاعدگی است شایع است و گاهی آمنوره به وجود می‌آید.

عمل هورمون تیروئید روی غدد تناسلی را نمی‌توان به یک عمل اختصاصی این هورمون نسبت داد بلکه این اثر احتمالاً ناشی از مجموعه‌ای از اثرات متابولیک مستقیم روی غدد تناسلی و نیز اثرات فیدبکی تحریکی و مهارتی است که از طریق هورمونهای هیپوفیز قدامی اعمال می‌شوند و اعمال جنسی را کنترل می‌کنند.

تنظیم ترشح هورمون تیروئید

برای حفظ سطح طبیعی فعالیت متابولیک در بدن، بایستی دقیقاً مقدار صحیحی از هورمون تیروئید در کلیه اوقات ترشح گردد و برای تأمین این منظور مکانیسمهای فیدبکی ویژه از طریق هیپوتالاموس و غده هیپوفیز قدامی برای کنترل میزان ترشح تیروئید عمل می‌کنند. این مکانیسمها به قرار زیرند.

هورمون محرک تیروئید (از غده هیپوفیز قدامی) ترشح تیروئید را افزایش می‌دهد - هورمون محرک تیروئید TSH که تیروتروپین Thyrotropin نیز نامیده می‌شود یک هورمون هیپوفیز قدامی بوده و گلیکوپروتئینی با وزن مولکولی حدود ۲۸۰۰۰ است که در فصل ۷۴ شرح داده شد. تیروتروپین ترشح تیروکسین و تری‌یدوتیرونین بوسیله غده تیروئید را افزایش می‌دهد. اثرات اختصاصی تیروتروپین روی غده تیروئید عبارتند از:

(۱) افزایش پروتولیز تیروگلوبولین که از قبل در فولیکولها ذخیره شده و در نتیجه، آزاد کردن هورمون تیروئید به

داخل گردش خون و تقلیل دادن خود ماده فولیکولی.

(۲) افزایش فعالیت پمپ یدور که میزان به دام انداختن یدور در سلولهای غده‌ای را افزایش داده و نسبت غلظت یدور داخل سلولی به غلظت یدور خارج سلولی در بافت غده‌ای را گاهی تا هشت برابر طبیعی افزایش می‌دهد.

(۳) افزایش یددار شدن تیروزین برای تشکیل هورمونهای تیروئید.

(۴) افزایش اندازه و افزایش فعالیت ترشحی سلولهای تیروئید.

(۵) افزایش تعداد سلولهای تیروئید به اضافه تغییر دادن شکل آنها از نوع مکعبی به سلولهای ستونی و چین خوردن زیاد اپیتلیوم تیروئید به داخل فولیکولها.

به طور خلاصه، هورمون محرک تیروئید کلیه فعالیت‌های ترشحی شناخته شده سلولهای غده تیروئید را افزایش می‌دهد.

مهمترین اثر زودرسی که به دنبال تزریق هورمون محرک تیروئید به وجود می‌آید شروع تقریباً فوری پروتئولیز تیروگلوبولین است که در ظرف ۳۰ دقیقه منجر به آزاد شدن تیروکسین و تری‌یدوتیرونین به داخل خون می‌گردد. سایر اثرات، برای برقراری کامل نیاز به ساعتها، یا حتی روزها و هفته‌ها دارند.

آدنوزین مونوفسفات حلقوی میانجی اثر تحریکی TSH است - در گذشته توجه اثرات متعدد و متنوع هورمون محرک تیروئید روی سلول تیروئید مشکل بود. اما امروزه روشن شده که قسمت اعظم این اثرات از فعال شدن سیستم پیک دوم آدنوزین مونوفسفات حلقوی سلول ناشی می‌شود.

نخستین واقعه در این فعال شدن، چسبیدن هورمون محرک تیروئید به گیرنده‌های ویژه TSH روی سطوح قاعده‌ای سلول تیروئید است. آن گاه این عمل آدنیل سیکلاز را در غشاء فعال می‌کند که تشکیل آدنوزین مونوفسفات حلقوی را در سلول افزایش می‌دهد. سرانجام، آدنوزین مونوفسفات حلقوی به عنوان یک پیک دوم عمل می‌کرده و پروتئین کیناز را فعال می‌کند که موجب فسفریلاسیونهای متعدد در سراسر سلول می‌شود. نتیجه حاصل هم یک افزایش فوری در ترشح هورمونهای تیروئید و هم رشد طولانی خود بافت غده‌ای تیروئید است.

این روش کنترل فعالیت سلول تیروئید مشابه با عمل آدنوزین مونوفسفات حلقوی به عنوان یک پیک دوم در بسیاری دیگر از بافتهای هدف بدن است که در فصل ۷۴ شرح داده شد.

ترشح تیروتروپین توسط فاکتور آزادکننده تیروتروپین از هیپوتالاموس تنظیم می‌شود

ترشح TSH هیپوفیز قدامی بوسیله یک هورمون هیپوتالاموسی موسوم به هورمون آزادکننده تیروتروپین (TRH) کنترل می‌شود که از انتهای اعصاب در برجستگی میانی هیپوتالاموس ترشح می‌شود سپس همان طوری که در فصل ۷۴ شرح داده شد، TRH از برجستگی میانی از راه خون سیستم باب هیپوتالاموسی - هیپوفیزی به هیپوفیز قدامی انتقال می‌یابد.

هورمون آزادکننده تیروتروپین به شکل خالص به دست آمده و یک ماده بسیار ساده یعنی یک تری‌پتیدآمید با فرمول پیروگلوتامیل - هیستیدیل - پرولین - آمید است. هورمون آزادکننده تیروتروپین یک اثر مستقیم روی سلولهای غده هیپوفیز قدامی داشته و میزان ترشح هورمون محرک تیروئید بوسیله این سلولها را افزایش می‌دهد. هنگامی که سیستم باب از هیپوتالاموس به هیپوفیز قدامی مسدود می‌شود میزان ترشح تیروتروپین توسط هیپوفیز قدامی شدیداً کاهش می‌یابد اما به صفر نمی‌رسد.

مکانیسم مولکولی که بوسیله آن TRH موجب می‌شود که سلولهای ترشح کننده TSH در هیپوفیز قدامی TSH تولید کنند ابتدا چسبیدن TRH به رسپتورهای TRH در غشای سلولهای هیپوفیز است. این عمل به نوبه خود سیستم پیک

دوم فسفولیپاز در داخل سلول هیپوفیز را فعال می‌کند که مقدار زیادی فسفولیپاز C و به دنبال آن مجموعه‌ای از سایر پیکهای دوم شامل یونهای کلسیم و دی‌اسیدگلیسرول تولید می‌کند که سرانجام منجر به آزاد شدن TSH می‌گردند.

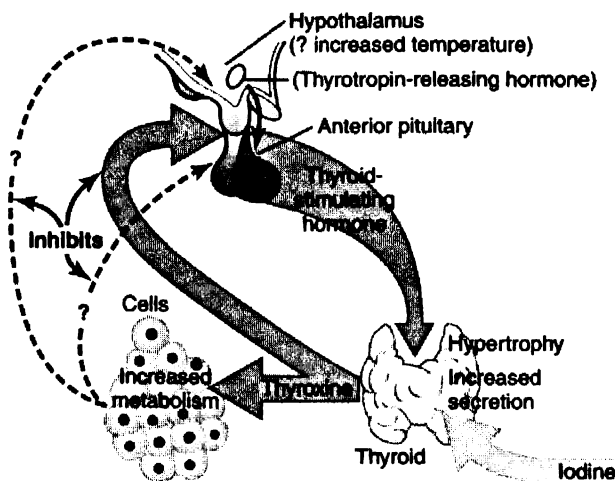
اثر سرما و سایر محرکهای عصبی بر ترشح TRH و TSH - یکی از بهترین محرکها برای افزایش دادن میزان ترشح هورمون آزاد کننده تیروتروپین توسط هیپوتالاموس و لذا افزایش ترشح تیروتروپین از هیپوفیز قدامی، قرار دادن حیوان در معرض سرما است. این اثر به طور تقریباً یقین از تحریک مراکز هیپوتالاموس برای کنترل دمای بدن ناشی می‌شود. قراردادن موشها در معرض سرمای شدید به مدت چندین هفته میزان ترشح هورمونهای تیروئید را گاهی تا بیش از ۱۰۰ درصد طبیعی افزایش می‌دهد و می‌تواند میزان متابولیسم پایه را تا ۵۰ درصد افزایش دهد. در واقع، معلوم شده که میزان متابولیسم پایه در افرادی که به مناطق قطبی رفته‌اند ۱۵ تا ۲۰ درصد از حد طبیعی بالاتر می‌رود.

واکنشهای هیجانی مختلف نیز می‌توانند بر برون‌ده TRH و TSH تأثیر کرده و بنابراین می‌توانند به طور غیرمستقیم بر ترشح هورمونهای تیروئید تأثیر کنند. هیجانات و اضطراب یعنی حالاتی که سیستم عصبی سمپاتیک را شدیداً تحریک می‌کنند موجب کاهش حادی در ترشح تیروتروپین می‌شوند شاید به این علت که این حالات، میزان متابولیسم و گرمای بدن را افزایش می‌دهند و بنابراین یک اثر معکوس روی مرکز کنترل گرما اعمال می‌کنند.

بعد از آن که ساقه هیپوفیز قطع می‌شود هیچ یک از اثرات ناشی از هیجانات یا اثر سرما مشاهده نمی‌شوند و این موضوع نشان می‌دهد که هر دوی این اثرات از طریق هیپوتالاموس به انجام می‌رسند.

اثر فیدبکی هورمون تیروئید در کاهش دادن ترشح تیروتروپین از هیپوفیز قدامی

افزایش هورمون تیروئید در مایعات بدن ترشح تیروتروپین از هیپوفیز قدامی را کاهش می‌دهد. هنگامی که میزان ترشح هورمون تیروئید تا حدود ۱/۷۵ برابر طبیعی بالا می‌رود میزان ترشح تیروتروپین عملاً به صفر می‌رسد. تقریباً تمامی این اثر کاهش دهنده فیدبکی حتی هنگامی که هیپوفیز قدامی به طور کامل از هیپوتالاموس مجزا شده باشد نیز به وجود می‌آید. بنابراین، احتمال می‌رود که همان طور که در شکل ۷-۷۶ نشان داده شده، افزایش هورمون تیروئید، ترشح تیروتروپین از غده هیپوفیز قدامی را به طور عمده بوسیله یک اثر فیدبکی مستقیم روی خود هیپوفیز قدامی مهار می‌کند. مکانیسم این فیدبک هرچه باشد اثر آن حفظ یک غلظت تقریباً ثابت هورمون تیروئیدی آزاد در مایعات در حال گردش بدن است.



شکل ۷-۷۶ - تنظیم ترشح تیروئید.

مواد ضد تیروئیدی ترشح تیروئید را سرکوب می‌کنند

معروفترین این داروها عبارتند از: تیوسیانات، پروپیل تیوراسیل و غلظتهای زیاد یدورهای غیرآلی. این داروها از نظر مکانیسم بلوکه کردن ترشح تیروئید با یکدیگر تفاوت دارند که می‌توان آنها را به شرح زیر توجیه کرد:

یون تیوسیانات به دام افتادن یدور را کاهش می‌دهد - همان پمپ فعالی که یونهای یدور را به داخل سلولهای تیروئید می‌راند می‌تواند یونهای تیوسیانات، یونهای پرکلرات و یونهای نیترات را نیز به داخل این سلولها براند. بنابراین، تجویز تیوسیانات (یا یکی از یونهای دیگر) به غلظت زیاد و کافی می‌تواند موجب مهار رقابتی انتقال یدور به داخل سلولها یعنی مهار مکانیسم به دام انداختن یدور گردد.

کاهش موجود بودن یدور در سلولهای غده‌ای تیروئید تشکیل تیروگلوبولین را متوقف نمی‌سازد و فقط از یددار شدن تیروگلوبولین تشکیل شده و لذا از تشکیل هورمونهای تیروئید جلوگیری می‌کند. این کمبود هورمونهای تیروئید به نوبه خود منجر به افزایش ترشح تیروتروپین توسط غده هیپوفیز قدامی می‌شود که منجر به رشد بیش از حد غده تیروئید می‌شود با وجودی که این غده کماکان مقدار کافی از هورمونهای تیروئید ترشح نمی‌کند. بنابراین، استفاده از تیوسیاناتها و بعضی از یونهای دیگر برای بلوکه کردن ترشح تیروئید می‌تواند منجر به پیدایش یک غده تیروئید شدیداً بزرگ شده گردد که گواتر نامیده می‌شود.

پروپیل تیوراسیل تشکیل هورمون تیروئید را کاهش می‌دهد - پروپیل تیوراسیل (و سایر ترکیبات مشابه از قبیل متی‌مازول و کاربی‌مازول) از تشکیل هورمون تیروئید از یدورها و تیروزین جلوگیری می‌کند. مکانیسم این عمل قسمتی مهار آنزیم پراکسیداز است که برای یددار شدن تیروزین ضروری است و قسمتی جلوگیری از مزدوج شدن دو تیروزین یددار شده برای تشکیل تیروکسین یا تری‌یدوتیرونین است.

پروپیل تیوراسیل مانند تیوسیانات از تشکیل تیروگلوبولین جلوگیری نمی‌کند. بنابراین فقدان تیروکسین و تری‌یدوتیرونین در تیروگلوبولین می‌تواند منجر به تشدید فیدبکی فوق‌العاده عظیم ترشح تیروتروپین از هیپوفیز قدامی شود و به این ترتیب موجب پیشبرد رشد بافت غده‌ای شده و یک گواتر ایجاد می‌کند.

یدورها با غلظتهای زیاد فعالیت تیروئید و اندازه غده تیروئید را کاهش می‌دهند - در صورتی که یدورها با غلظت زیاد (صد برابر غلظت طبیعی پلاسما) درخون وجود داشته باشند قسمت اعظم فعالیتهای تیروئید کاهش می‌یابند اما این کاهش غالباً فقط برای چند هفته باقی می‌ماند. اثر یدور کاهش دادن میزان به دام انداختن یدور است به طوری که سرعت یددار شدن تیروزین برای تشکیل هورمونهای تیروئید نیز کاهش می‌یابد. مهمتر از آن، آندوسیتوز طبیعی کولوئید از فولیکولها توسط سلولهای غده‌ای تیروئید توسط غلظتهای زیاد یدور فلج می‌شود. چون این موضوع قدم اول در آزاد شدن هورمونهای تیروئید از کولوئید ذخیره شده است لذا تقریباً قطع آهسته شدن ترشح هورمونهای تیروئید به داخل خون به وجود می‌آید.

چون یدورها با غلظت زیاد کلیه مراحل فعالیت تیروئید را کاهش می‌دهند لذا اندازه غده تیروئید و بویژه جریان خون آن را نیز کاهش می‌دهند و این برخلاف اثرات مخالف ناشی از بیشتر مواد ضد تیروئیدی دیگر است. به این دلیل، یدورها غالباً برای دو تا سه هفته قبل از انجام عمل جراحی برای برداشتن غده تیروئید به بیماران داده می‌شوند تا وسعت عمل جراحی مورد نیاز و بویژه مقدار خونریزی را کاهش دهند.

بیماریهای تیروئید

هیپر تیروئیدیسم یا پرکاری تیروئید

بیشتر علائم هیپر تیروئیدیسم از بحث بالا در مورد اثرات فیزیولوژیک مختلف هورمون تیروئید آشکار هستند. با این

وجود، برخی از اثرات اختصاصی آن بویژه در مورد پیدایش، تشخیص و درمان هیپرتیروئیدیسم بایستی ذکر شوند.

علل هیپرتیروئیدیسم (گواترسمی، تیروتوکسیکوز، بیماری گریوز Graves) - در بیشتر بیماران مبتلا به هیپرتیروئیدیسم اندازه غده تیروئید تا دو تا سه برابر اندازه طبیعی افزایش می‌یابد که با هیپرپلازی و چین خوردگی فوق‌العاده زیاد لایه سلولهای فولیکولی به داخل فولیکولها همراه است به طوری که تعداد سلولها شدیداً افزایش می‌یابد. هر سلول نیز میزان ترشح خود را چندین برابر افزایش می‌دهد. آزمایش جذب ید رادیواکتیو نشان می‌دهد که بعضی از این غدد هیپرپلاستیک هورمون تیروئید را به میزان ۵ تا ۱۵ برابر طبیعی ترشح می‌کنند.

بیماری گریوز یا شایعترین نوع هیپرتیروئیدیسم یک بیماری خودایمنی است که در آن آنتی‌بادیها موسوم به ایمونوگلوبولینهای محرک تیروئید (TSIs) بر ضد ریسپتور تیروتروپین در غده تیروئید تشکیل می‌شوند. این آنتی‌بادیها به همان ریسپتورهای غشایی می‌چسبند که هورمون محرک تیروئید به آنها می‌چسبد و موجب فعال شدن مداوم سیستم آدنوزین مونوفسفات حلقه‌ای و لذا بروز هیپرتیروئیدیسم می‌گردند. این آنتی‌بادیها یک اثر تحریکی طولانی روی غده تیروئید دارند که برخلاف اثر TSH اندکی بیش از یک ساعت طول می‌کشد تا ۱۲ ساعت ادامه دارد. غلظت زیاد ترشح هورمون تیروئید ناشی از TSI به نوبه خود تشکیل TSH توسط غده هیپوفیز را سرکوب می‌کند. بنابراین، غلظتهای TSH به جای این که تقریباً در تمام بیماران مبتلا به بیماری گریوز افزایش یابند کمتر از طبیعی (غالباً نزدیک به صفر) هستند.

آنتی‌بادیهایی که موجب هیپرتیروئیدیسم می‌شوند تقریباً به طور یقین در نتیجه ایجاد خودایمنی نسبت به بافت تیروئید به وجود می‌آیند. ظاهراً در زمانی از زندگی گذشته شخص مقدار زیادی از آنتی‌ژنهای سلولهای تیروئیدی از سلولهای تیروئید آزاد شده و این امر منجر به تشکیل آنتی‌بادیها برضد خود غده تیروئید شده است.

آدنوم تیروئید - هیپرتیروئیدیسم گاهی در نتیجه یک آدنوم موضعی (یک تومور) به وجود می‌آید که در بافت تیروئید ایجاد می‌شود و مقدار زیادی هورمون تیروئید ترشح می‌کند. این نوع هیپرتیروئیدیسم از این نظر با انواع معمولی هیپرتیروئیدیسم تفاوت دارد که معمولاً با شواهدی از هرگونه بیماری خودایمنی همراه نیست. یک اثر جالب توجه آدنوم آن است که تا زمانی که به ترشح مقدار زیاد هورمون تیروئید ادامه می‌دهد عمل ترشحي بقیه غده تیروئید تقریباً به طور کامل مهار می‌شود زیرا هورمون تیروئیدی که از آدنوم ترشح می‌شود تولید تیروتروپین بوسیله غده هیپوفیز را کاهش می‌دهد.

علامه هیپرتیروئیدیسم

علامه هیپرتیروئیدیسم از بحث بالا در مورد فیزیولوژی هورمونهای تیروئید روشن هستند: (۱) درجه بالایی از تحریک‌پذیری، (۲) عدم تحمل گرما، (۳) افزایش تعریق، (۴) کم شدن خفیف تا شدید وزن بدن (گاهی تا ۴۵ کیلوگرم)، (۵) درجات مختلف اسهال، (۶) ضعف عضلانی، (۷) عصبانیت یا سایر اختلالات روانی، (۸) خستگی شدید اما ناتوانی در به خواب رفتن و (۹) لرزش دستها.

اگزوفتالمی - بیشتر بیماران مبتلا به هیپرتیروئیدیسم همان طور که در شکل ۸-۷۶ نشان داده شده دچار درجه‌ای از برآمده شدن کره چشم به طرف جلو می‌شوند. این حالت اگزوفتالمی نامیده می‌شود. درجه شدیدی از اگزوفتالمی در حدود یک سوم بیماران هیپرتیروئید به وجود می‌آید و این حالت گاهی آن قدر شدید می‌شود که جلو آمدن کره چشم به اندازه کافی عصب بینایی را تحت کشش قرار می‌دهد که موجب آسیب بینایی شود. شایعتر از آن، چشمها آسیب می‌بینند زیرا هنگامی که شخص چشمک می‌زند یا خواب است پلکها به طور کامل بسته نمی‌شوند. در نتیجه، سطوح اپیتلیال چشمها خشک و تحریک شده و غالباً عفونی می‌گردند که منجر به زخم قرنیه می‌شود.

علت جلو زدن چشمها خیز بافتهای عقب کره چشم و تغییرات دژنراتیو در عضلات خارج کره چشمی است. در اکثر بیماران، می‌توان ایمونوگلوبولینهایی در خون پیدا کرد که با عضلات چشمی وارد واکنش می‌شوند. علاوه بر آن، غلظت این



شکل ۸ - ۷۶ - بیمار مبتلا به
هیپرتیروئیدسم اگروفتالمیک، به
جلو زدن چشمها و عقب کشیده
شدن پلکهای فوقانی توجه کنید.
میزان متابولیسم پایه $+40\%$ درصد بود.

ایمونوگلوبولینها در بیمارانی از همه بیشتر است که غلظتهای بالای ایمونوگلوبولینهای تحریک کننده تیروئید دارند. بنابراین،
دلایل زیادی برای این اعتقاد وجود دارد که اگروفتالمی مانند خود هیپرتیروئیدسم یک روند خودایمنی است. اگروفتالمی
معمولاً با درمان هیپرتیروئیدسم به مقدار زیاد بهبود می یابد.

آزمایشهای تشخیصی برای هیپرتیروئیدسم - برای موارد معمولی هیپرتیروئیدسم دقیقترین آزمایش
تشخیصی اندازه گیری مستقیم غلظت تیروکسین (و گاهی تری یدوتیرونین) آزاد در پلاسما با استفاده از روشهای سنجش
رادیوایمونولوژیک مناسب است.

سایر تستهایی که گاهی مورد استفاده قرار می گیرند عبارتند از:

- ۱- میزان متابولیسم پایه معمولاً تا $+30\%$ یا $+60\%$ درصد در هیپرتیروئیدسم شدید افزایش می یابد.
- ۲- غلظت TSH در پلاسما توسط سنجش رادیوایمونولوژیک تعیین می شود. در نوع معمولی تیروتوکسیکوز،
ترشح TSH توسط هیپوفیز قدامی چنان توسط مقادیر زیاد تیروکسین و تری یدوتیرونین موجود در گردش خون به طور کامل
سرکوب می شود که تقریباً TSH در پلاسما وجود ندارد.
- ۳- غلظت TSI توسط سنجش رادیوایمونولوژیک تعیین می شود که در تیروتوکسیکوز معمولاً بالا اما در آدنوم
تیروئید پایین است.

فیزیولوژی درمان در هیپرتیروئیدسم - مستقیمترین روش درمانی برای هیپرتیروئیدسم خارج کردن قسمت
اعظم غده تیروئید با عمل جراحی است. به طور کلی مطلوب است که بیمار قبل از عمل جراحی برای این عمل آماده شود.
برای این منظور پروپیل تیوراسیل معمولاً برای چندین هفته تجویز می شود تا این که میزان متابولیسم پایه بیمار به حد طبیعی
بازگردد. آن گاه تجویز مقدار زیادی از یدورها برای یک تا دو هفته بلافاصله قبل از عمل موجب می شود که خود غده کوچک

شده و رگهای خونی آن کاهش یابد. با استفاده از این روشهای قبل از عمل، میزان مرگ و میر ناشی از عمل جراحی در بیمارستانهای خوب کمتر از یک در هزار است در حالی که قبل از پیدایش این روشهای جدید مرگ و میر ناشی از عمل جراحی یک در بیست و پنج بود.

درمان غده تیروئید هیپرپلاستیک با ید رادیواکتیو - ۸۰ تا ۹۰ درصد یک دوز ید تزریق شده در ظرف یک روز بعد از تزریق بوسیله غده تیروئید توکسیک هیپرپلاستیک جذب می شود. در صورتی که این ید تزریق شده رادیواکتیو باشد می تواند قسمت اعظم سلولهای ترشحی غده تیروئید را منهدم کند. معمولاً ۵ میلی کوری ید رادیواکتیو به بیمار داده می شود و سپس وضع او چندین هفته بعد مورد ارزیابی قرار می گیرد. هرگاه بیمار هنوز هیپرتیروئید باشد مقادیر اضافی تجویز می شود تا این که فعالیت تیروئید به حال طبیعی برسد.

هیپوتیروئیدسم یا کم کاری تیروئید

اثرات هیپوتیروئیدسم به طور کلی عکس اثرات هیپرتیروئیدسم است اما چند مکانیسم فیزیولوژیک مختص به هیپوتیروئیدسم وجود دارند. هیپوتیروئیدسم نیز، همانند هیپرتیروئیدسم احتمالاً از خودایمنی برضد غده تیروئید (بیماری هاشیموتو) ناشی می شود اما این ایمنی به جای این که غده را تحریک کند آن را خراب می کند. غده تیروئید اکثر این بیماران نخست دچار تیروئیدیت خودایمنی می شود که به معنی التهاب تیروئید است. این امر موجب خرابتر شدن پیشرونده و سرانجام فیروز غده و در نتیجه، کاهش یا فقدان ترشح هورمون تیروئید می شود. چندین نوع دیگر از هیپوتیروئیدسم نیز به شرح زیر به وجود می آیند که غالباً با بزرگ شدن غده تیروئید که گواتر تیروئیدی نامیده می شود همراه هستند:

گواتر کولوئید بومی ناشی از کمبود ید رژیم غذایی - واژه «گواتر» به معنی یک غده تیروئید بسیار بزرگ شده است. همان طور که در بحث متابولیسم ید خاطر نشان شد حدود ۵۰ میلی گرم ید در هر سال برای تشکیل مقدار کافی هورمون تیروئید لازم است. در بعضی مناطق دنیا و بویژه در کوهستانهای آلپ در سوئیس، در جبال آند و ناحیه دریاچه های بزرگ در آمریکا مقدار کافی ید در خاک وجود ندارد که مواد غذایی محتوی حتی این مقدار فوق العاده اندک ید باشند. بنابراین، قبل از استعمال نمک یددار بسیاری از افرادی که در این نواحی زندگی می کردند مبتلا به غده تیروئید فوق العاده بزرگ موسوم به گواتر بومی endemic می شدند.

مکانیسم پیدایش گواترهای بومی بزرگ به قرار زیر است: فقدان ید از تولید هورمون تیروئید بوسیله غده تیروئید جلوگیری می کند اما تشکیل تیروگلوبولین را متوقف نمی سازد. در نتیجه، هورمونی برای مهار تولید TSH توسط هیپوفیز قدامی در دسترس قرار نمی گیرد. این امر به غده هیپوفیز اجازه می دهد تا مقدار بیش از اندازه زیادی تیروتروپین ترشح کند. آن گاه تیروتروپین سلولهای تیروئید را تحریک می کند تا مقدار عظیمی تیروگلوبولین (کولوئید) به داخل فولیکولها ترشح کنند و غده تیروئید بزرگتر و بزرگتر می شود. اما به علت فقدان ید، تولید تیروکسین و تری یدوتیرونین در داخل تیروگلوبولین به وجود نمی آید و بنابراین موجب سرکوب طبیعی تولید TSH توسط هیپوفیز قدامی نمی شود. فولیکولها از نظر اندازه فوق العاده بزرگ می شوند و غده تیروئید ممکن است ۱۰ تا ۲۰ برابر اندازه طبیعی بزرگ شود.

گواتر کولوئید غیر رسمی ایدیوپاتیک - غده تیروئید بزرگ شده مشابه گواتر کولوئید بومی بکرات در افرادی که کمبود ید ندارند نیز به وجود می آید. این غده گواتری ممکن است مقادیر طبیعی هورمونهای تیروئید ترشح کنند اما شایعتر از آن، ترشح هورمون مانند گواتر کولوئید بومی تضعیف می شود.

علت دقیق بزرگ شدن غده تیروئید در بیماران مبتلا به گواتر کولوئید ایدیوپاتیک معلوم نیست اما بیشتر این بیماران علائم تیروئیدیت خفیف نشان می دهند. بنابراین، پیشنهاد شده که تیروئیدیت موجب هیپوتیروئیدسم خفیف می شود که آن گاه منجر به افزایش ترشح هورمون محرک تیروئید و رشد پیشرونده قسمتهای غیر ملتهب غده می شود. این موضوع می تواند

توجه کند که چرا این غدد معمولاً دانه‌دانه nodular هستند به این معنی که بخشهایی از غده رشد می‌کنند در حالی که بخشهای دیگر بوسیله تیروئیدیت در حال انهدام هستند.

در بعضی از بیماران مبتلا به گواتر کولونید غده تیروئید دارای اختلالی در سیستم آنزیمی مورد نیاز برای تشکیل هورمونهای تیروئید است. در میان اختلالاتی که غالباً با آنها برخورداری می‌شود موارد زیر وجود دارند:

(۱) کمبود مکانیسم به دام انداختن یدور که در آن ید به مقدار کافی به داخل سلولهای تیروئید پمپ نمی‌شود.

(۲) کمبود سیستم پراکسیداز که در آن یدورها اکسیده نشده و به حالت ید در نمی‌آیند.

(۳) کمبود مزدوج شدن تیروزینهای یددار شده در مولکول تیروگلوبولین به طوری که هورمونهای تیروئیدی نهایی نمی‌توانند تشکیل شوند.

(۴) کمبود آنزیم دیدیناز deiodinase که از پس گرفتن ید از تیروزینهای یددار شده که با یکدیگر مزدوج نمی‌شوند تا هورمونهای تیروئید را تشکیل دهند جلوگیری می‌کند (این مقدار حدود دوسوم ید را تشکیل می‌دهد) و به این ترتیب منجر به کمبود ید می‌گردد.

سرانجام، بعضی از غذاها محتوی مواد گواترزا هستند که دارای یک فعالیت ضد تیروئیدی از نوع پروپیل تیوراسیلی بوده و به این ترتیب منجر به بزرگ شدن غده تیروئید بر اثر تحریک تیروتروپین می‌گردند. از قبیل مواد گواترزا بویژه در بعضی از انواع شلغم و کلم یافت می‌شوند.

ویژگیهای فیزیولوژیک هیپوتیروئیدیسم - هیپوتیروئیدیسم ناشی از هر علتی از قبیل تیروئیدیت، گواترکولونید بومی، گواتر کولونید ایدیوپاتیک و یا انهدام غده تیروئید بوسیله تشعشع یا خارج کردن غده تیروئید با عمل جراحی باشد اثرات فیزیولوژیک حاصله یکسان است. این علائم عبارتند از: خستگی و خواب‌آلودگی فوق‌العاده با خوابیدن به مدت ۱۲ تا ۱۴ ساعت در روز، کندی فوق‌العاده شدید حرکات عضلانی، آهسته بودن ضربان قلب، کاهش برون‌ده قلبی، کاهش حجم خون، گاهی زیاد شدن وزن، پیوست، کندی اعمال مغزی، نارسایی تعدادی از اعمال تروفیک بدن که شاهد آن کاهش رشد موها و فلسی شدن پوست است، صدای خشن قوریاغه مانند و در موارد شدید پیدایش یک ظاهر خیزدار در سراسر بدن که میکسدم myxedema نامیده می‌شود.

میکسدم - میکسدم در بیمار مبتلا به فقدان تقریباً کامل عمل تیروئید به وجود می‌آید. شکل ۹-۷۶ یک چنین بیماری را تصویر کرده و پیدایش کیسه در زیر چشم و متورم شدن صورت را نشان می‌دهد. در این حالت به دلایلی که توجه نشده، مقدار بسیار افزایش یافته‌ای از اسیدهیالورونیک و کندروئیتین سولفات با پروتئین ترکیب شده و مقادیر بیش از حدی ژل بافتی در فضاهای میان‌بافتی تشکیل می‌دهند و این امر موجب می‌شود که مقدار کل مایع میان‌بافتی افزایش یابد. چون مایع اضافی به صورت ژل است لذا نسبتاً غیرمتحرک بوده و خیز حاصله از نوعی است که فرورفتگی یا گوده از خود باقی نمی‌گذارد.

آرترو اسکروز در هیپوتیروئیدیسم - همان طور که قبلاً خاطر نشان شد، فقدان هورمون تیروئید مقدار کلسترول خون را به علت کاهش دفع کبدی کلسترول در صفرا، افزایش می‌دهد. افزایش کسترول خون معمولاً با افزایش آرترو اسکروز و آرترو اسکروز همراه است. بنابراین، در بسیاری از بیماران هیپوتیروئید و بویژه مبتلایان به میکسدم آرترو اسکروز به وجود می‌آید که منجر به بیماری رگی محیطی، کری و بیماری رگهای کرونر و در نتیجه، مرگ زودرس می‌گردد.

آزمایشهای تشخیصی در هیپوتیروئیدیسم - آزمایشهایی که قبلاً برای تشخیص هیپرتیروئیدیسم شرح داده شدند نتایج مخالفی در هیپوتیروئیدیسم به دست می‌دهند. تیروکسین آزاد در خون پایین است. میزان متابولیسم پایه در میکسدم بین ۳۰- و ۵۰- درصد است. ترشح تیروتروپین توسط هیپوفیز قدامی پس از تزریق یک مقدار آزمایشی هورمون



شکل ۹ - ۷۶ - بیمار مبتلا به میکسدم.

آزادکننده تیروتروپین TRH معمولاً به طور زیادی از افزایش می‌یابد (به استثنای موارد نادر هیپوتیروئیدیسم ناشی از تضعیف پاسخ غده هیپوفیز به TRH).

درمان هیپوتیروئیدیسم - شکل ۴-۷۶ اثر تیروکسین روی میزان متابولیسم پایه را تصویر کرده و نشان می‌دهد که مدت اثر هورمون به طور طبیعی بیش از یک ماه است. در نتیجه، با خوردن روزانه یک قرص یا بیشتر محتوی تیروکسین به آسانی می‌توان فعالیت هورمون تیروئید در بدن را در یک سطح پایدار حفظ کرد. علاوه بر آن، درمان مناسب بیمار هیپوتیروئید منجر به آن چنان طبیعی شدن کاملی می‌گردد که بیمارانی که قبلاً مبتلا به میکسدم بوده‌اند بعد از درمان به مدت بیش از ۵۰ سال، تا سنین نود سالگی عمر می‌کرده‌اند.

کرتینیسم Cretinism

کرتینیسم یا بلهی ناشی از پیدایش هیپوتیروئیدیسم بسیار شدید در دوران زندگی جنینی، شیرخوارگی و کودکی است. این حالت بویژه توسط عدم رشد و عقب‌افتادگی دماغی مشخص می‌شود. کرتینیسم از فقدان مادرزادی غده تیروئید (کرتینیسم مادرزادی)، ناتوانی تیروئید برای تولید هورمون تیروئید به علت یک نقص ژنتیک غده، یا فقدان ید در رژیم غذایی (کرتینیسم بومی) ناشی می‌شود. شدت کرتینیسم بومی بسته به مقدار ید در رژیم غذایی تغییرات زیادی دارد و دیده شده که

تمام جمعیت یک ناحیه جغرافیایی بومی با خاک کم ید نشانه‌هایی از کرتینیسم داشته‌اند. نوزاد فاقد غده تیروئید ممکن است ظاهر و اعمال کاملاً طبیعی داشته باشد زیرا در دوران زندگی داخل رحمی مقداری هورمون تیروئید (اما معمولاً به مقدار ناکافی) از مادر دریافت می‌کرده است. اما چند هفته بعد از تولد، نوزاد حرکاتش کند شده و رشد بدنی و دماغی او شدیداً شروع به مختل شدن می‌کند. درمان نوزاد مبتلا به کرتینیسم در هر زمانی شروع شود معمولاً منجر به بازگشت طبیعی رشد بدن می‌گردد اما اگر درمان در ظرف چند هفته بعد از تولد شروع نشود نوزاد از نظر رشد دماغی برای همیشه دچار عقب‌افتادگی خواهد شد. این امر، ناشی از تأخیر رشد، منشعب شدن و میلین‌دار شدن سلولهای نورونی سیستم عصبی مرکزی در این زمان بحرانی در رشد و تکامل طبیعی نیروهای دماغی است. رشد اسکلتی در کرتینیسم به طور مشخص بیشتر از رشد بافتهای نرم مهار می‌شود. در نتیجه این رشد بی‌تناسب، بافتهای نرم ممکن است بیش از اندازه بزرگ شوند و به کودک مبتلا به کرتینیسم یک ظاهر چاق و کوتوله ببخشند. گاهی زبان آن قدر نسبت به رشد اسکلت بزرگ می‌شود که مانع از بلعیدن و نفس کشیدن می‌گردد و یک تنفس صدادر مشخص ایجاد می‌کند که گاهی کودک را خفه می‌سازد.

فصل ۷۷

هورمونهای قشر فوق کلیوی

دو غده فوق کلیوی هر کدام با وزن حدود ۴ گرم در قطبهای فوقانی دو کلیه قرار گرفته‌اند. مطابق شکل ۱-۷۷ هر غده از دو بخش مجزا تشکیل شده که عبارتند از: قسمت مغزی فوق کلیوی medulla و قسمت قشری فوق کلیوی cortex. مغز فوق کلیوی که ۲۰ درصد مرکزی غده را تشکیل می‌دهد از نظر عملی با سیستم عصبی سمپاتیک مربوط بوده و هورمونهای اپینفرین و نوراپینفرین را در پاسخ به تحریک سمپاتیک آزاد می‌کند. این هورمونها به نوبه خود موجب بروز همان اثرات تحریک مستقیم اعصاب سمپاتیک در تمام قسمت‌های بدن می‌شوند. این هورمونها و اثرات آنها در فصل ۶۰ در مورد سیستم عصبی مرکزی شرح داده شده‌اند.

قشر فوق کلیوی یک گروه هورمونهای کاملاً متفاوتی موسوم به کورتیکوستروئیدها corticosteroids را ترشح می‌کند. کلیه این هورمونها از استروئید کلسترول ساخته می‌شوند و همگی فرمول شیمیایی مشابهی دارند. با این وجود، اختلافات بسیار مختصر در ساختار مولکولی آنها موجب می‌شود که این هورمونها چندین عمل متفاوت اما بسیار مهم داشته باشند.

کورتیکوستروئیدها - مینرالوکورتیکوئیدها، گلوکوکورتیکوئیدها و آندروژنها - دو نوع هورمون عمده
یعنی مینرالوکورتیکوئیدها و گلوکوکورتیکوئیدها بوسیله قشر فوق کلیوی ترشح می‌شوند. علاوه بر این هورمونها مقدار کمی هورمونهای جنسی بویژه هورمونهای آندروژنیک نیز ترشح می‌شود که تقریباً همان اثرات هورمون جنسی مرد یعنی تستوسترون را در بدن نشان می‌دهند. این هورمونها در حال طبیعی اهمیت مختصری دارند اگرچه در بعضی اختلالات قشر فوق کلیوی مقدار فوق‌العاده زیادی از آنها می‌تواند ترشح شود و می‌تواند منجر به اثرات مردکننده گردد (که بعداً در این فصل شرح داده خواهد شد).

مینرالوکورتیکوئیدها از این جهت به این نام خوانده شده‌اند که بویژه روی الکترولیت‌های (مینرالهای) مایع خارج سلولی و بویژه سدیم و پتاسیم تأثیر می‌کنند. گلوکوکورتیکوئیدها از این جهت به این نام خوانده شده‌اند که اثر مهمی در افزایش دادن غلظت گلوکز خون نشان می‌دهند. گلوکوکورتیکوئیدها اثرات اضافی روی متابولیسم پروتئینها و چربیها دارند که به همان اندازه اثرات آنها روی متابولیسم کربوهیدراتها برای عمل بدن اهمیت دارند.

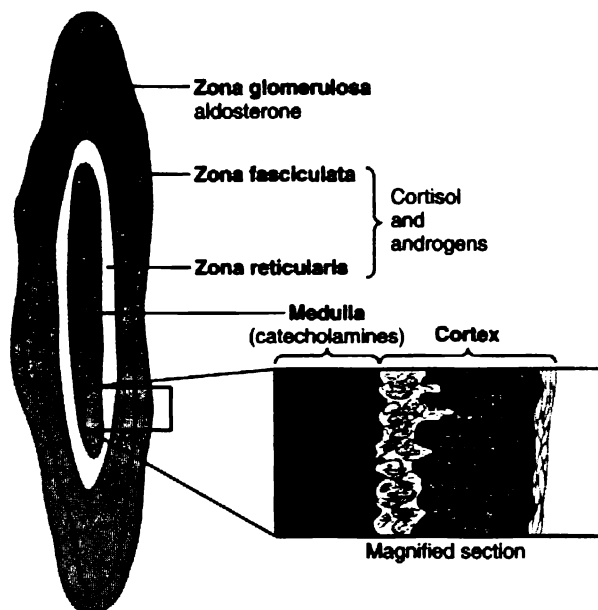
بیش از ۳۰ استروئید مختلف از قشر فوق کلیوی مجزا شده‌اند اما فقط دو تا از آنها اهمیت استثنایی از نظر اعمال آندوکرینی طبیعی بدن دارند: آلدوسترون که مینرالوکورتیکوئید اصلی است و کورتیزول که گلوکوکورتیکوئید اصلی است.

سنتز و ترشح هورمونهای فوق کلیوی

قشر فوق کلیوی سه لایه مجزا دارد - شکل ۱-۷۷ نشان می‌دهد که قشر فوق کلیوی از سه لایه نسبتاً مجزا تشکیل شده است:

۱- ناحیه گلوبولوله، یعنی یک لایه نازک از سلولها که درست در زیر کپسول قرار دارد، حدود ۱۵ درصد قشر فوق

شکل ۱ - ۷۷ - ترشح هورمونهای
قشر فوق کلیوی توسط مناطق
مختلف قشر فوق کلیوی، و ترشح
کاتکول آمینها توسط مغز فوق کلیوی.



کلیوی را تشکیل می‌دهد. این سلولها تنها سلولهایی در غده فوق کلیوی هستند که قادرند مقادیر قابل ملاحظه‌ای آلدوسترون ترشح کنند زیرا محتوی آنزیم آلدوسترون سنتاز هستند که برای سنتز آلدوسترون لازم است. ترشح این سلولها به طور عمده توسط غلظت مایع خارج سلولی آنژیوتانسین II و پتاسیم کنترل می‌شود که هر دوی آنها ترشح آلدوسترون را تحریک می‌کنند.

۲- ناحیه فاسیکوله، یعنی لایه میانی که بهترین لایه است، حدود ۷۵ درصد قشر فوق کلیوی را تشکیل می‌دهد و گلوکوکورتیکوئیدهای کورتیزول و کورتیکوسترون و نیز مقادیر اندکی آندروژنها و استروژنهای فوق کلیوی را ترشح می‌کند. ترشح این سلولها تا حدود زیادی توسط محور هیپوتالاموسی - هیپوفیزی از طریق هورمون محرک فوق کلیوی (ACTH) کنترل می‌شود.

۳- ناحیه رتیکوله، یعنی لایه عمقی قشر فوق کلیوی، آندروژنهای فوق کلیوی دهیدرواپی آندروسترون (DHEA) و آندروستنه دیون و نیز مقادیر اندکی از استروژنها و بعضی از گلوکوکورتیکوئیدها را ترشح می‌کند. ACTH ترشح این سلولها را نیز کنترل می‌کند اگرچه عوامل دیگر از قبیل هورمون محرک آندروژن قشر فوق کلیوی که از هیپوفیز آزاد می‌شود نیز ممکن است دخالت داشته باشند. اما باید دانست که مکانیسمهای کنترل کننده تولید آندروژنها به همان اندازه مکانیسمهای کنترل کننده تولید گلوکوکورتیکوئیدها و مینرالوکورتیکوئیدها درک نشده‌اند.

ترشح آلدوسترون و کورتیزول توسط مکانیسمهای مستقل تنظیم می‌شود. عواملی از قبیل آنژیوتانسین II که به طور اختصاصی برون‌ده آلدوسترون را افزایش می‌دهند موجب هیپرتروفی ناحیه گلمروله می‌شوند در حالی که اثری روی دو ناحیه دیگر ندارند. به همین ترتیب، عواملی از قبیل ACTH که ترشح کورتیزول و آندروژنهای فوق کلیوی را افزایش می‌دهند موجب هیپرتروفی ناحیه فاسیکوله و ناحیه رتیکوله می‌شوند در حالی که اثر اندکی روی ناحیه گلمروله دارند.

هورمونهای قشر فوق کلیوی استروئیدهای مشتق از کلسترول هستند - تمام هورمونهای استروئیدی انسان شامل آنهایی که توسط قشر فوق کلیوی تولید می‌شوند از کلسترول سنتز می‌گردند. اگرچه سلولهای قشر فوق کلیوی

می‌توانند مقادیر اندکی کلسترول را از استات سنتز کنند، تقریباً ۸۰ درصد کلسترول مصرف شده برای سنتز استروئیدها توسط لیوپروتئینهای با دانسیته پایین (LDL) در پلاسمای گردش خون تأمین می‌شود. LDLها که غلظتهای بالایی از کلسترول دارند از پلاسمای داخل مایع میان بافتی انتشار می‌یابند و به رسپتورهای اختصاصی موجود در ساختارهایی موسوم به "حفره‌های پوشیده" روی غشای سلولهای قشر فوق کلیوی می‌چسبند. آن‌گاه حفره‌های پوشیده توسط آندوسیتوز وارد سلول می‌شوند و وزیکولهای تشکیل می‌دهند که سرانجام با لیزوزومهای سلولی جوش می‌خورند و کلسترول را آزاد می‌سازند که می‌تواند برای سنتز هورمونهای استروئیدی قشر فوق کلیوی به مصرف برسد.

انتقال کلسترول به داخل سلولهای فوق کلیوی توسط مکانیسمهای فیدبکی تنظیم می‌شود که می‌توانند به طور بارزی مقدار قابل دسترس برای سنتز استروئیدها را تغییر دهند. به عنوان مثال، ACTH که سنتز استروئیدهای فوق کلیوی را تحریک می‌کند، تعداد رسپتورهای سلولهای قشر فوق کلیوی برای LDL و نیز فعالیت آنزیمهایی که کلسترول را از LDL آزاد می‌کنند را افزایش می‌دهد.

همین که کلسترول وارد سلول شد به میتوکندریها رسانده می‌شود و در آن جا توسط آنزیم کلسترول دسمولاز شکسته می‌شود تا "پرگنه‌نولون" را تشکیل دهد. این عمل مرحله محدود کننده سرعت تشکیل در تشکیل نهایی استروئیدهای فوق کلیوی است (شکل ۲-۷۷). در تمام سه ناحیه قشر فوق کلیوی، این مرحله ابتدایی در سنتز استروئیدها توسط عوامل متفاوتی که ترشح فرآورده‌های هورمونی اصلی یعنی آلدوسترون و کورتیزول را کنترل می‌کنند تحریک می‌شود. به عنوان مثال، هم ACTH که ترشح کورتیزول را تحریک می‌کند و هم آنژیوتانسین II که ترشح آلدوسترون را تحریک می‌کند هر دو تبدیل کلسترول به پرگنه‌نولون را افزایش می‌دهند.

مسیرهای سنتز استروئیدهای فوق کلیوی - شکل ۲-۷۷ مراحل اصلی در تشکیل سه فرآورده استروئیدی مهم قشر فوق کلیوی یعنی آلدوسترون، کورتیزول و آندروژنها را به دست می‌دهد. عملاً کلیه این مراحل در دو تا از اندامکهای سلولی یعنی میتوکندریها و رتیلولوم آندوپلاسمیک انجام می‌شوند. به این معنی که تعدادی از این مراحل در یکی از این دو اندامک و تعدادی دیگر در اندامک دیگر به انجام می‌رسند. هر مرحله توسط یک سیستم آنزیمی اختصاصی کاتالیز می‌شود. تغییری حتی در یک آنزیم در این طرح می‌تواند موجب تشکیل انواع و نسبتهای بسیار متفاوتی از هورمونها شود. به عنوان مثال، مقادیر بسیار زیادی از هورمونهای جنسی مردکننده یا سایر ترکیبات استروئیدی که به طور طبیعی در خون یافت نمی‌شوند می‌توانند با تغییر فعالیت فقط یکی از آنزیمها در این مسیر به وجود آیند.

فرمول شیمیایی آلدوسترون و کورتیزول که به ترتیب مهمترین هورمونهای مینرالوکورتیکوئیدی و گلوکوکورتیکوئیدی هستند در شکل ۲-۷۷ نشان داده شده است. کورتیزول یک گروه کتو-اکسیژن روی کربن ۳ دارد و در کربنهای شماره ۱۱ و ۲۱ هیدروکسیله است. مینرالوکورتیکوئید آلدوسترون یک اتم اکسیژن متصل به کربن شماره ۱۸ دارد. علاوه بر آلدوسترون و کورتیزول استروئیدهای دیگری که دارای فعالیت گلوکوکورتیکوئیدی یا مینرالوکورتیکوئیدی یا هر دوی این فعالیتها هستند به مقادیر اندک به طور طبیعی توسط قشر فوق کلیوی ترشح می‌شوند. چندین هورمون استروئیدی اضافی پر قدرت که به طور طبیعی در غدد فوق کلیوی تشکیل نمی‌شوند به صورت صناعی ساخته شده‌اند و در موارد مختلف درمانی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. مهمترین هورمونهای قشر فوق کلیوی شامل هورمونهای صناعی به قرار زیرند:

مینرالوکورتیکوئیدها:

آلدوسترون (بسیار پر قدرت و مسؤول حدود ۹۰ درصد تمامی فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی)

دزکسی کورتیکوسترون (با یک سی‌ام قدرت آلدوسترون، اما ترشح بسیار اندک)

کورتیکوسترون (فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی خفیف)

جدول ۱ - ۷۷ - هورمونهای استروئیدی فوق کلیوی در افراد بالغ - استروئیدهای صنعتی و فعالیتهای گلوکوکورتیکوئیدی و مینرالوکورتیکوئیدی نسبی آنها

استروئیدها	غلظت متوسط پلاسمایی (آزاد و چسبیده، میکروگرم در ۱۰۰ میلی لیتر)	مقدار متوسط ترشح شده (میلی گرم در ۲۴ ساعت)	فعالیت گلوکوکورتیکوئیدی	فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی
استروئیدهای فوق کلیوی کورتیزول	۱۲	۱۵	۱	۱
کورتیکوسترون	۰/۴	۳	۱۵/۰	۰/۳
آلدوسترون	۰/۰۰۶	۰/۱۵	۳۰۰۰	۰/۳
دزکسی کورتیکوسترون	۰/۰۰۶	۰/۲	۱۰۰	۰/۲
دهیدرواپی آندروسترون	۱۷۵	۲۰	—	—
استروئیدهای صنعتی کورتیزون	—	—	۱/۰	۱/۰
پردنیزولون	—	—	۰/۸	۴
متیل پردنیزولون	—	—	—	۵
دگزامتازون	—	—	—	۳۰
۹ آلفا - فلوئوروکورتیزول	—	—	۱۲۵	۱۰

۹ آلفا - فلوئورو کورتیزول (صناعی، اندکی قویتر از آلدوسترون)

کورتیزول (فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی بسیار مختصر اما ترشح به مقدار زیاد)

کورتیزون (صناعی، فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی مختصر)

گلوکوکورتیکوئیدها:

کورتیزول (بسیار پر قدرت، مسؤول ۹۵ درصد تمامی فعالیت گلوکوکورتیکوئیدی)

کورتیکوسترون (حدود ۴ درصد کل فعالیت گلوکوکورتیکوئیدی را تأمین می کند اما بسیار ضعیفتر از کورتیزول است)

کورتیزون (تقریباً با همان قدرت کورتیزول)

پردنیزون (صناعی، چهار بار پر قدرت تر از کورتیزول)

متیل پردنیزون (صناعی، پنج بار پر قدرت تر از کورتیزول)

دگزامتازون (صناعی، سی بار پر قدرت تر از کورتیزول)

از فهرست بالا آشکار است که بعضی از هورمونها هم فعالیت گلوکوکورتیکوئیدی و هم فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی دارند. موضوع بویژه قابل ملاحظه این است که کورتیزول مقدار اندکی فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی دارد زیرا بعضی از سندرومهای ترشح بیش از حد کورتیزول می توانند موجب بروز اثرات مینرالوکورتیکوئیدی قابل ملاحظه ای علاوه بر اثرات

بسیار پر قدرت تر گلوکوکورتیکوئیدی آن شوند.

فعالیت گلوکوکورتیکوئیدی بسیار شدید هورمون صنعتی دگزامتازون که فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی آن تقریباً صفر است این ماده را به صورت یک داروی بویژه مهم برای تحریک فعالیت گلوکوکورتیکوئیدی به طور اختصاصی درآورده است. **هورمونهای قشر فوق کلیوی به پروتئینهای پلاسما می چسبند** - تقریباً ۹۰ تا ۹۵ درصد کورتیزول در پلاسما به پروتئینهای پلاسما بویژه یک گلوبولین موسوم به گلوبولین گیرنده کورتیزول یا "ترانس کورتین" و تا حدود کمتری به آلبومین می چسبند. درجه بالای چسبیدن به پروتئینهای پلاسما حذف کورتیزول از پلاسما را آهسته می سازد و بنابراین کورتیزول یک نیمه عمر نسبتاً طولانی ۶۰ تا ۹۰ دقیقه دارد. فقط حدود ۶۰ درصد آلدوسترون موجود در گردش خون با پروتئینهای پلاسما ترکیب می شود به طوری که حدود ۴۰ درصد به صورت آزاد است. در نتیجه، آلدوسترون نیمه عمر نسبتاً کوتاهی حدود ۲۰ دقیقه دارد. این هورمونها هم به صورت چسبیده و هم به صورت آزاد در سراسر بخش مایع خارج سلولی انتقال می یابند.

چسبیدن استروئیدهای فوق کلیوی به پروتئینهای پلاسما می تواند به عنوان منبعی برای کاستن از نوسانات غلظت هورمون آزاد که در غیر این صورت به عنوان مثال برای کورتیزول در جریان دوره های کوتاه استرس و ترشح کوتاه مدت ACTH به وجود می آید عمل می کند. این عمل به عنوان منبع ممکن است همچنین به تنظیم توزیع نسبتاً یکنواختی از هورمونهای فوق کلیوی به بافتها کمک کند.

هورمونهای قشر فوق کلیوی در کبد متابولیزه می شوند - استروئیدهای فوق کلیوی به طور عمده در کبد تجزیه و مزدوج می شوند و بویژه ترکیبات اسیدگلوکوکورونیک و تا حدود کمتری ترکیبات سولفاتی تشکیل می دهند. این مواد غیر فعال بوده و دارای فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی یا گلوکوکورتیکوئیدی نیستند. حدود ۲۵ درصد این مزدوجها در صفرا و سپس در مدفوع دفع می شوند. باقیمانده مزدوجهای تشکیل شده توسط کبد وارد گردش خون می شوند اما به پروتئینهای پلاسما نمی چسبند، و بسیار محلول در پلاسما هستند، و بنابراین، به سرعت توسط کلیه ها فیلتره شده و در ادرار دفع می گردند. بیماریهای کبد به طور بارزی سرعت غیرفعال شدن هورمونهای قشر فوق کلیوی را کاهش می دهند و بیماریهای کلیوی دفع مزدوجهای غیرفعال از راه ادرار را کاهش می دهند.

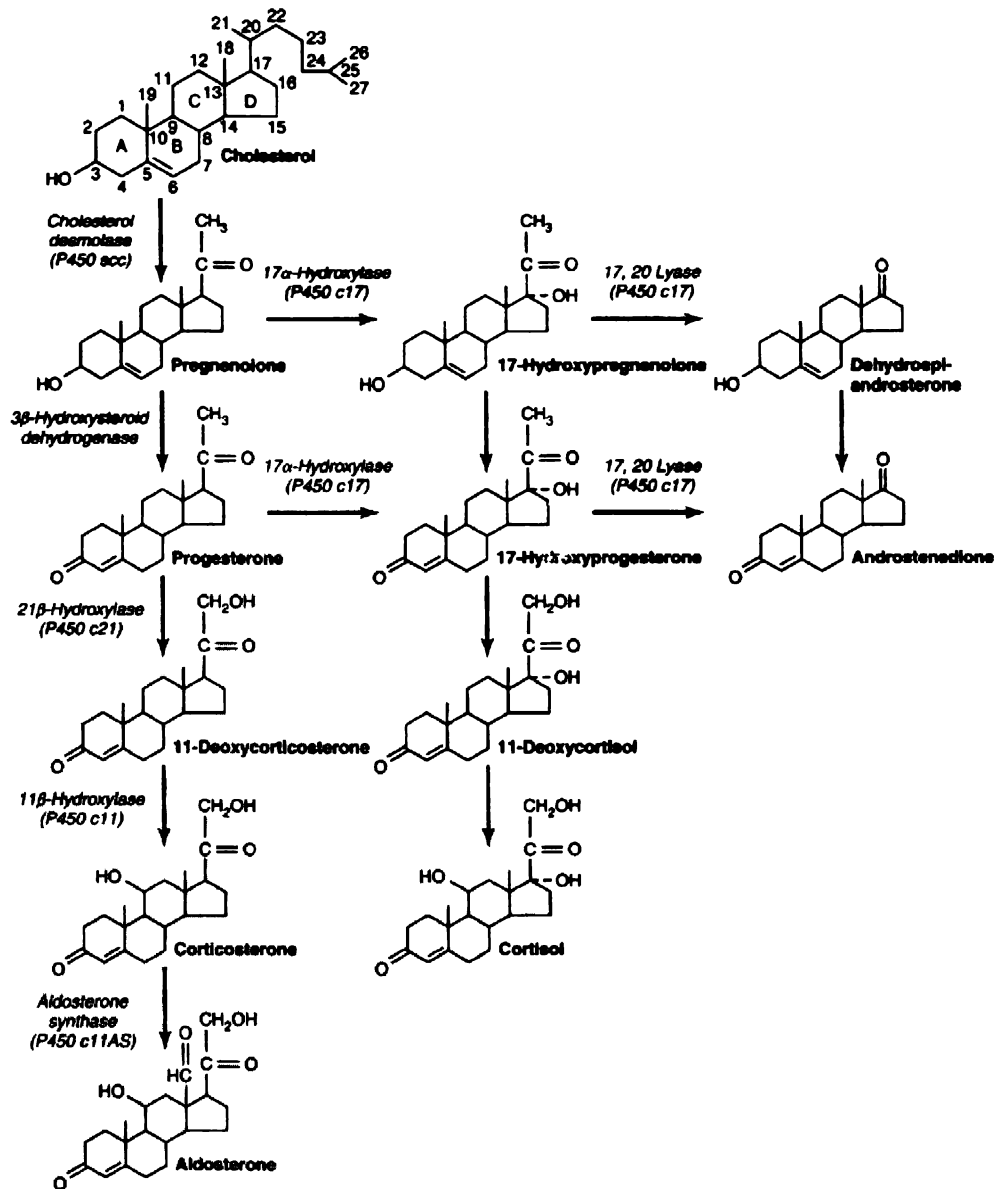
غلظت طبیعی آلدوسترون در خون حدود ۶ نانوگرم (۶ پیکوگرم) در دسی لیتر و میزان ترشح آن حدود ۱۵۰ میکروگرم در روز (۰/۱۵ میلی گرم در روز) است. اما غلظت خونی آلدوسترون بستگی زیادی به چندین عامل شامل مقدار خوردن سدیم و پتاسیم در رژیم غذایی دارد.

غلظت کورتیزول در خون به طور متوسط ۱۲ میکروگرم در دسی لیتر و میزان ترشح آن به طور متوسط ۱۵ تا ۲۰ میلی گرم در روز است. اما غلظت و سرعت ترشح کورتیزول در سراسر روز نوسان می کند و در اوایل صبح بالا می رود و در شب سقوط می کند که بعداً شرح داده می شود.

اعمال مینرالوکورتیکوئیدها - آلدوسترون

کمبود مینرالوکورتیکوئید موجب دفع شدید کلیوی کلورسدیم و هیپرکالمی می شود - فقدان کامل ترشح قشر فوق کلیوی معمولاً در ظرف سه روز تا دو هفته موجب مرگ می شود مگر این که شخص با نمک درمانی شدید یا تزریق مینرالوکورتیکوئیدها درمان شود.

بدون وجود مینرالوکورتیکوئیدها، غلظت یون پتاسیم مایع خارج سلولی به طور بارزی بالا می رود، غلظت سدیم و کلر کاهش می یابد و حجم کل مایع خارج سلولی و حجم خون شدیداً کم می شود. شخص دچار کاهش برون ده قلبی می گردد که به طرف حالت شوک و به دنبال آن مرگ پیش می رود. با تجویز آلدوسترون یا یک مینرالوکورتیکوئید دیگر می توان از



شکل ۲ - ۷۷ - مسیرهای سنتز هورمونهای استروئیدی توسط قشر فوق کلیوی. آنزیمها به صورت ایتالیک نشان داده شده‌اند.

تمامی این توالی جلوگیری کرد. بنابراین، گفته می‌شود که مینرالوکورتیکوئیدها قسمت زندگی بخش حاد هورمونهای قشر فوق کلیوی را تشکیل می‌دهند. گلوکوکورتیکوئیدها نیز به همان اندازه ضروری هستند زیرا به شخص امکان می‌دهند تا در برابر اثرات انهدامی استرسهای منقطع زندگی و استرسهای روانی که بعداً در این فصل شرح داده خواهند شد مقاومت کنند.

آلدوسترون مینرالوکورتیکوئید عمده ترشح شده توسط غده فوق کلیوی است - تقریباً ۹۰ درصد فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی ترشح قشر فوق کلیوی مربوط به آلدوسترون است اما کورتیزول یا گلوکوکورتیکوئید اصلی قشر فوق کلیوی نیز دارای فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی قابل ملاحظه‌ای است. فعالیت مینرالوکورتیکوئید آلدوسترون ۳۰۰۰ بار بیشتر از کورتیزول است اما غلظت پلاسمایی کورتیزول حدود ۲۰۰۰ برابر آلدوسترون است.

کورتیزول نیز می‌تواند با میل ترکیبی زیاد به رسپتورهای مینرالوکورتیکوئیدی بچسبد. اما باید دانست که سلولهای اپیتلیال کلیوی همچنین محتوی آنزیم بتا - ۱۱ هیدروکسی استروئید دزدروژناز نوع ۲ هستند که کورتیزول را به کورتیزون تبدیل می‌کند. چون کورتیزون با ولع زیاد به رسپتورهای مینرالوکورتیکوئیدی نمی‌چسبد لذا کورتیزول در حال طبیعی اثرات مینرالوکورتیکوئیدی قابل ملاحظه‌ای اعمال نمی‌کند. اما باید دانست که در بیماران مبتلا به کمبود ژنتیکی فعالیت آنزیم ۱۱ بتا - هیدروکسی استروئید دزدروژناز نوع ۲، کورتیزول می‌تواند اثرات مینرالوکورتیکوئیدی قابل ملاحظه‌ای داشته باشد. این حالت موسوم به سندرم زیادی ظاهری مینرالوکورتیکوئیدی است زیرا بیمار عملاً دارای همان تغییرات فیزیوپاتولوژیک بیمار مبتلا به ترشح بیش از حد آلدوسترون است به استثنای این که غلظتهای پلاسمایی آلدوسترون بسیار پایین هستند. خوردن مقادیر زیاد شیرین بیان که محتوی اسید گلیسیرنیک اسید به علت توانایی آن برای بلوکه کردن فعالیت آنزیمی ۱۱ بتا - هیدروکسی استروئید دزدروژناز نیز ممکن است موجب این بیماری شود.

اثرات کلیوی و گردش خونی آلدوسترون

آلدوسترون بازجذب توبولی کلیوی سدیم و ترشح پتاسیم را افزایش می‌دهد - از فصل ۲۷ به یاد بیاورید که آلدوسترون بازجذب سدیم و همزمان با آن ترشح پتاسیم توسط سلولهای اپیتلیال توبولی کلیوی - بویژه در سلولهای اصلی توبولهای جمع‌کننده و تا حدود کمتری در توبولهای انتهایی و مجاری جمع‌کننده - را افزایش می‌دهد. بنابراین، آلدوسترون موجب حفظ سدیم در مایع خارج سلولی می‌شود در حالی که ترشح پتاسیم در ادرار را افزایش می‌دهد.

غلظت بالای آلدوسترون در پلاسما می‌تواند دفع سدیم به داخل ادرار را به اندکی چند میلی‌اکی‌والان در روز کاهش دهد. در همان زمان، دفع گذرای پتاسیم به داخل ادرار چندین برابر افزایش می‌یابد. بنابراین، اثر خالص زیادی آلدوسترون در پلاسما افزایش دادن مقدار کل سدیم مایع خارج سلولی و کاهش دادن پتاسیم است.

برعکس، فقدان کامل ترشح آلدوسترون می‌تواند موجب دفع ۱۰ تا ۲۰ گرم سدیم در ادرار در هر روز شود که معادل با یک دهم تا یک پنجم تمامی سدیم موجود در بدن است. همزمان با آن، پتاسیم با سماجت تمام در مایع خارج سلولی حفظ می‌شود.

زیادی آلدوسترون حجم مایع خارج سلولی و فشار شریانی را بالا می‌برد اما اثر اندکی روی غلظت سدیم پلاسما دارد - اگرچه آلدوسترون یک اثر پر قدرت در کاهش دادن میزان دفع سدیم توسط کلیه‌ها دارد غلظت سدیم در مایع خارج سلولی غالباً فقط چند میلی‌اکی‌والان بالا می‌رود. دلیل این امر آن است که هنگامی که سدیم توسط توبولها باز جذب می‌شود جذب همزمان اسمزی مقادیر تقریباً معادلی از آب به وجود می‌آید. همچنین، افزایشهای اندکی در غلظت سدیم مایع خارج سلولی تشنگی را تحریک می‌کنند و اگر آب در دسترس باشد موجب افزایش ورود آب به بدن از راه نوشیدن آب می‌شوند. بنابراین، حجم مایع خارج سلولی تقریباً به همان اندازه سدیم احتباس یافته اما بدون تغییر زیادی در غلظت سدیم افزایش می‌یابد.

اگرچه آلدوسترون یکی از قویترین هورمونهای احتباس دهنده سدیم بدن است هنگامی که مقادیر بیش از حدی از آن ترشح می‌شوند فقط احتباس گذرای سدیم به وجود می‌آید. یک افزایش ناشی از آلدوسترون در حجم مایع خارج سلولی که بیش از ۱ تا ۲ روز طول بکشد همان طور که در فصل ۱۹ شرح داده شد منجر به افزایش فشار شریانی نیز می‌شود. آن‌گاه بالا رفتن فشار شریانی دفع کلیوی هم سدیم و هم آب را افزایش می‌دهد که به ترتیب ناتریورز فشاری و دیورز فشاری نامیده می‌شوند. به این ترتیب، بعد از آن که حجم مایع خارج سلولی ۵ تا ۱۵ درصد از حد طبیعی بالاتر می‌رود فشار شریانی نیز ۱۵ تا ۲۵ میلیمتر جیوه افزایش می‌یابد و این فشارخون بالا برون‌ده کلیوی نمک و آب را با وجود زیادی آلدوسترون، به حد طبیعی باز می‌گرداند (شکل ۳-۷۷).

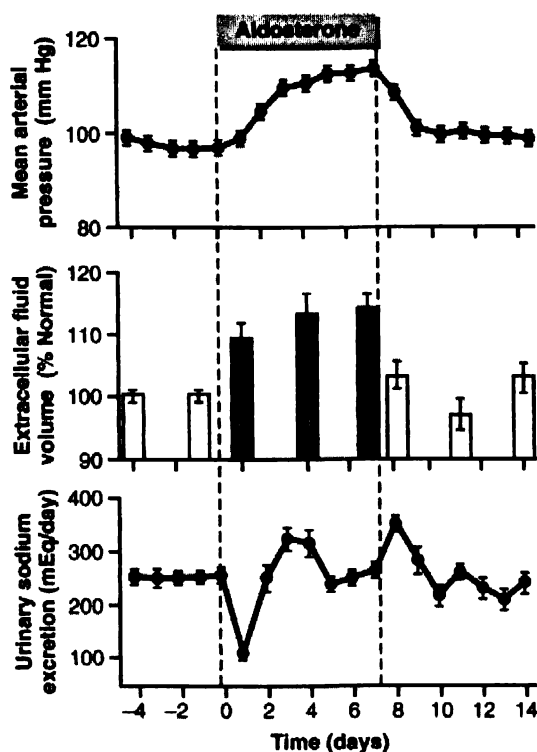
این بازگشت دفع نمک و آب توسط کلیه‌ها به حد طبیعی در نتیجه ناتریورز فشاری و دیورز فشاری "فرار آلدوسترونی" نامیده می‌شود. از آن به بعد، میزان اضافه شدن آب و نمک به بدن صفر است و این تعادل بین ورود نمک و آب و دفع توسط کلیه‌ها، با وجود زیاد بودن مداوم آلدوسترون، حفظ می‌شود. اما باید دانست که در این بین، شخص دچار هیپرتانسیون شده است که تا زمانی که شخص در معرض غلظتهای بالای آلدوسترون باقی می‌ماند طول می‌کشد. برعکس، هنگامی که ترشح آلدوسترون صفر می‌شود، مقادیر زیادی نمک در ادرار دفع می‌شوند و نه فقط مقدار کلرورسدیم در مایع خارج سلولی بلکه همچنین حجم مایع خارج سلول را کاهش می‌دهند. نتیجه این امر دزیدراتاسیون شدید مایع خارج سلولی و حجم کم خون است که منجر به شوک گردش خونی می‌شود. بدون درمان این امر معمولاً در ظرف چند روز بعد از آن که غدد فوق کلیوی ناگهان ترشح آلدوسترون را متوقف می‌کنند منجر به مرگ می‌شود.

آلدوسترون بیش از حد زیاد هیپوکالمی و ضعف عضلانی ایجاد می‌کند، آلدوسترون بیش از حد کم هیپرکالمی و مسمومیت قلبی ایجاد می‌کند - زیادی آلدوسترون نه فقط موجب دفع یونهای پتاسیم از مایع خارج سلولی به داخل ادرار می‌شود بلکه همچنین انتقال پتاسیم از مایع خارج سلولی به داخل قسمت اعظم سلولهای بدن را تحریک می‌کند. بنابراین، ترشح بیش از حد آلدوسترون که مثلاً در بعضی از انواع تومورهای فوق کلیوی به وجود می‌آید موجب یک کاهش شدید در غلظت پتاسیم پلاسما، گاهی از غلظت طبیعی ۴/۵ میلی‌اکی‌والان در لیتر به غلظتی به پایینی ۲ میلی‌اکی‌والان در لیتر، می‌شود. این حالت هیپوکالمی نامیده می‌شود. هنگامی که غلظت یون پتاسیم به زیر حدود نصف مقدار طبیعی سقوط می‌کند ضعف شدید عضلانی غالباً به وجود می‌آید. این حالت از تغییر تحریک‌پذیری الکتریکی غشای فیبر عصبی و فیبر عضلانی ناشی می‌شود (فصل ۵) که از انتقال پتانسیلهای عمل طبیعی جلوگیری می‌کند.

برعکس، هنگامی که آلدوسترون کمبود دارد غلظت یون پتاسیم مایع خارج سلولی می‌تواند از حد طبیعی بسیار بالاتر رود. هنگامی که این غلظت ۶۰ تا ۱۰۰ درصد از حد طبیعی بالاتر می‌رود مسمومیت شدید قلبی شامل ضعف انقباض قلب و پیدایش آریتمی آشکار می‌گردد. غلظتهای بازهم بیشتر شونده پتاسیم همیشه منجر به نارسایی قلبی می‌شوند.

زیادی آلدوسترون ترشح توبولی یون هیدروژن را افزایش می‌دهد و لذا موجب آکالوز خفیف می‌گردد - آلدوسترون نه فقط موجب می‌شود که پتاسیم در سلولهای اصلی توبولهای جمع‌کننده قشری در ازای بازجذب سدیم، به داخل توبولها ترشح گردد بلکه همچنین موجب ترشح یونهای هیدروژن و معاوضه آنها با سدیم در سلولهای انترکاله توبولهای جمع‌کننده قشری می‌شود. این امر غلظت یون هیدروژن در مایع خارج سلولی را کاهش می‌دهد و موجب یک درجه خفیف آکالوز می‌گردد.

آلدوسترون انتقال سدیم و پتاسیم در غدد عرق، غدد بزاقی و سلولهای اپیتلیال روده را تحریک می‌کند آلدوسترون تقریباً همان اثراتی را که روی توبولهای کلیوی دارد روی غدد بزاقی و غدد عرق نیز دارد. هر دوی این غده‌ها یک ترشح اولیه تشکیل می‌دهند که محتوی مقدار زیادی کلرورسدیم است اما قسمت زیادی از کلرورسدیم هنگام



شکل ۳ - ۷۷ - اثر تزریق مداوم آلدوسترون بر فشار شریانی، حجم مایع خارج سلولی و دفع سدیم از راه ادرار در سگها. اگرچه آلدوسترون با سرعتی تزریق می‌شد که غلظت‌های پلاسمایی را تا حدود ۲۰ برابر طبیعی بالا می‌برد، به "فرار" از احتباس سدیم در روز دوم تزریق به تدریج که فشار شریانی بالا رفت و میزان دفع سدیم در ادرار به حد طبیعی بازگشت توجه کنید.

عبور از مجاری دفعی بازجذب می‌شود در حالی که یونهای بیکربنات و پتاسیم ترشح می‌شوند. آلدوسترون بازجذب کلرورسدیم و ترشح پتاسیم توسط مجاری را به مقدار زیادی افزایش می‌دهد. اثر آلدوسترون روی غدد عرق برای حفظ نمک بدن در محیطهای داغ اهمیت دارد و اثر آلدوسترون روی غدد بزاقی برای حفظ نمک در هنگام دفع مقادیر بیش از اندازه بزاق ضروری است.

آلدوسترون همچنین جذب سدیم از روده‌ها و بویژه در کولون را به مقدار زیادی تشدید می‌کند که از دفع سدیم در مدفوع جلوگیری می‌کند. برعکس، در غیاب آلدوسترون، جذب سدیم از روده می‌تواند بسیار ناچیز بوده و منجر به عدم جذب کلر و سایر آنیونها و آب نیز گردد. آن گاه کلرورسدیم و آب جذب نشده منجر به اسهال و دفع بیشتر نمک از بدن می‌شوند.

مکانیسم سلولی عمل آلدوسترون

اگرچه سالهای زیادی است که اثرات کلی مینرالوکورتیکوئیدها در بدن را شناخته‌ایم عمل پایه‌ای آلدوسترون روی سلولهای توبولی از نظر افزایش انتقال سدیم هنوز تا حدودی درک شده است. اما به نظر می‌رسد که توالی سلولی وقایعی که منجر به افزایش بازجذب سدیم می‌شود به قرار زیر باشد:

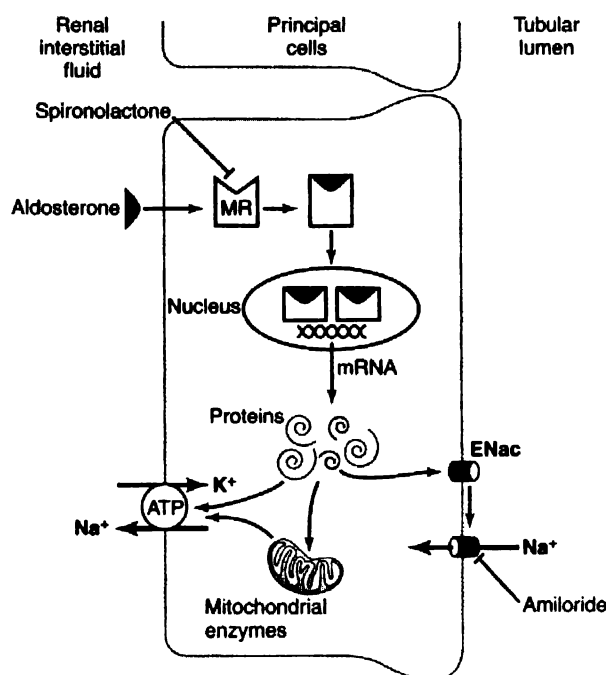
اولاً، آلدوسترون به علت محلول بودن در چربی غشای سلولی به سهولت به داخل سلولهای اپیتلیال توبولی انتشار

می‌یابد.

ثانیاً، آلدوسترون در سیتوپلاسم سلولهای توبولی با یک پروتئین گیرنده سیتوپلاسمی بسیار اختصاصی (شکل ۴-۷۷) ترکیب می‌شود. این پروتئین دارای یک شکل مولکولی سه بعدی ویژه است که اجازه می‌دهد تا فقط آلدوسترون یا ترکیبات فوق‌العاده مشابه بتوانند با آن ترکیب شوند. اگرچه رسپتور مینرالوکورتیکوئیدی سلول اپیتلیال توبول کلیوی میل ترکیبی زیادی برای کورتیزول دارد، آنزیم ۱۱ بتا - هیدروکسی استروئید دزیدروژناز نوع ۲ به طور طبیعی قسمت اعظم کورتیزول را به کورتیزون تبدیل می‌کند که به آسانی به رسپتور مینرالوکورتیکوئیدی نمی‌چسبد که قبلاً شرح داده شده است. ثالثاً، مجموعه آلدوسترون - گیرنده یا فرآورده‌ای از این مجموعه به داخل هسته انتشار می‌یابد و در آن جا ممکن است دچار تغییرات بیشتری شود و سرانجام یک یا بیشتر بخش اختصاصی از DNA را وادار می‌سازد تا یک نوع یا بیشتر از RNA پیک را که با روند انتقال سدیم و پتاسیم ارتباط دارند تشکیل دهد.

رابعاً، RNA پیک مجدداً به داخل سیتوپلاسم انتشار می‌یابد و در آن جا با همکاری ریبوزومها موجب تشکیل پروتئینها می‌شود. پروتئینهای تشکیل شده، مخلوطی از: (۱) یک یا چند آنزیم و (۲) پروتئینهای انتقالی غشایی هستند که روی هم برای انتقال سدیم، پتاسیم و هیدروژن از غشای سلولها مورد نیازند. یکی از این آنزیمها که بویژه افزایش می‌یابد سدیم - پتاسیم آدنوزین تری فسفاتاز است که به عنوان بخش اصلی پمپ مبادله سدیم با پتاسیم در غشای قاعده‌ای - جانبی سلولهای توبولهای کلیوی عمل می‌کند. پروتئین دیگری که شاید به همان اندازه اهمیت دارد پروتئین کانال دار سدیمی اپیتلیال است که به داخل غشای داخل مجرای همان سلولهای توبولی گنجانده می‌شود و انتشار سریع یونهای سدیم از مجرای توبول به داخل سلول را امکانپذیر می‌سازد و آن گاه سدیم در باقی مسیر توسط پمپ سدیم - پتاسیم که در غشای قاعده‌ای - جانبی سلولها قرار گرفته انتقال می‌یابد.

شکل ۴ - ۷۷ - مسیر سیگنال دهنده حساس به آلدوسترون سلول اپیتلیال. ENaC نمودار کانالهای پروتئینی سدیمی اپیتلیال، MR نمودار رسپتور مینرالوکورتیکوئیدی. فعال شدن رسپتور مینرالوکورتیکوئیدی توسط آلدوسترون می‌تواند بوسیله اسپیرونولاکتون بلوکه شود. آمیلوراید دارویی است که می‌تواند برای بلوکه کردن کانالهای سدیمی اپیتلیال به کار رود.



به این ترتیب، آلدوسترون یک اثر فوری روی انتقال سدیم ندارد بلکه باید در انتظار انجام توالی وقایعی بماند که منجر به تشکیل مواد داخل سلولی اختصاصی مورد نیاز برای انتقال سدیم می‌گردند. حدود ۳۰ دقیقه وقت لازم است قبل از این که RNA جدید در سلولها ظاهر گردد و حدود ۴۵ دقیقه وقت لازم است قبل از این که میزان انتقال سدیم شروع به افزایش کند. این اثر فقط پس از چندین ساعت به حداکثر می‌رسد.

اعمال احتمالی غیرژنی آلدوسترون و سایر هورمونهای استروئیدی

بررسیهای جدید پیشنهاد می‌کنند که بسیاری از استروئیدها شامل آلدوسترون نه فقط اثرات ژنی با ایجاد آهسته تولید می‌کنند که زمان نهفته‌ای از ۶۰ تا ۹۰ دقیقه دارند و نیاز به نسخه‌برداری از ژنها و سنتز پروتئینهای جدید دارند بلکه همچنین دارای اثرات سریع غیرژنی هستند که در چند ثانیه یا دقیقه به انجام می‌رسند.

معتقدند که این اعمال غیرژنی با میانجی‌گری چسبیدن استروئیدها به رسپتورهای غشای سلولی به انجام می‌رسد که با سیستمهای پیک دوم مزدوج شده‌اند که شبیه سیستمهای مورد استفاده برای تبدیل سیگنال هورمونهای پپتیدی هستند. به عنوان مثال، نشان داده شده که آلدوسترون تشکیل آدنوزین مونوفسفات حلقوی در سلولهای عضله صاف رگی و در سلولهای اپیتلیال توبولهای جمع‌کننده کلیوی را در کمتر از دو دقیقه افزایش می‌دهد و این مدت کوتاه‌تر از آن است که نسخه‌برداری از ژنها و سنتز پروتئینهای جدید بتواند انجام شود. در سایر انواع سلول نشان داده شده که آلدوسترون به سرعت سیستم پیک دوم فسفاتیدیل اینوزیتول را تحریک می‌کند. اما ساختار دقیق رسپتورهای مسئول اثرات سریع آلدوسترون تعیین نشده‌اند و نیز اهمیت فیزیولوژیک این اعمال غیرژنی استروئیدها به خوبی درک نشده‌اند.

تنظیم ترشح آلدوسترون

تنظیم ترشح آلدوسترون چنان به طور عمیق با تنظیم غلظت الکترولیت‌های مایع خارج سلولی، حجم مایع خارج سلولی، حجم خون، فشار شریانی و بسیاری از جنبه‌های ویژه عمل کلیه درهم آمیخته که نمی‌توان آن را به طور مستقل از کلیه این عوامل دیگر مورد بحث قرار داد. این موضوع قبلاً به تفصیل در فصلهای ۲۸ و ۲۹ عرضه شده و خواننده باید به آن جا مراجعه کند. با این وجود ذکر مهمترین نکات کنترل ترشح آلدوسترون به طور فهرست‌وار در این جا اهمیت دارد.

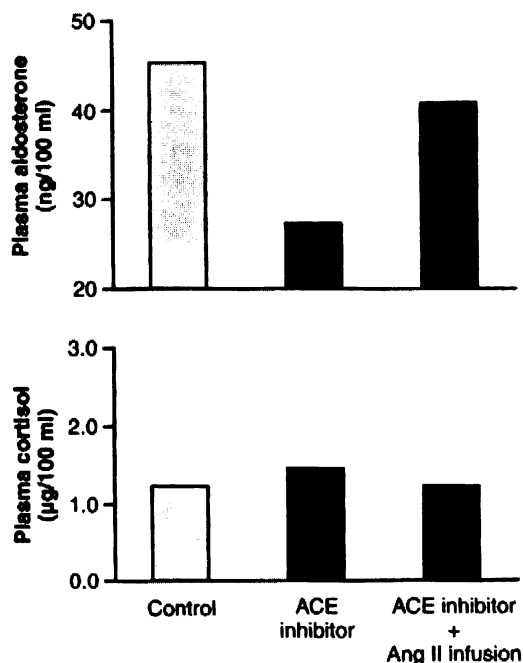
تنظیم ترشح آلدوسترون بوسیله ناحیه گلوامروله به طور تقریباً کامل مستقل از تنظیم کورتیزول و آندروژنها بوسیله ناحیه رتیکوله و ناحیه فاسیکوله است.

چهار عامل شناخته شده‌اند که نقش اصلی را در تنظیم ترشح آلدوسترون بازی می‌کنند. این چهار عامل به ترتیب اهمیت احتمالی عبارتند از:

- ۱- افزایش غلظت یون پتاسیم در مایع خارج سلولی ترشح آلدوسترون را به مقدار زیادی افزایش می‌دهد.
- ۲- افزایش فعالیت سیستم رنین - آنژیوتانسین نیز ترشح آلدوسترون را به مقدار زیادی افزایش می‌دهد.
- ۳- افزایش غلظت یون سدیم در مایع خارج سلولی ترشح آلدوسترون را به مقدار بسیار مختصری کاهش می‌دهد.
- ۴- هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک ACTH از غده هیپوفیز قدامی برای ترشح آلدوسترون ضروری است اما اثر اندکی در کنترل میزان ترشح آن دارد.

در میان عوامل بالا، غلظت یون پتاسیم و سیستم رنین - آنژیوتانسین پرقدرت‌ترین تنظیم‌کننده ترشح آلدوسترون هستند. افزایش مختصر چند درصدی در غلظت پتاسیم می‌تواند موجب افزایشی به میزان چندین برابر در ترشح آلدوسترون شود. به همین ترتیب، فعال شدن سیستم رنین - آنژیوتانسین، معمولاً در پاسخ به کاهش جریان خون در کلیه یا دفع سدیم، می‌تواند یک افزایش چند برابر در ترشح آلدوسترون ایجاد کند. آلدوسترون به نوبه خود روی کلیه‌ها عمل می‌کند تا (۱) به

شکل ۵ - ۷۷ - اثرات درمان سگی که از نمک تهی شده با یک مهارکننده آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین (ACE) به مدت ۷ روز جهت بلوکه کردن تشکیل آنژیوتانسین (Ang II) و تزریق مدام وریدی آنژیوتانسین II خارجی برای بازگرداندن غلظت آنژیوتانسین II پلاسما بعد از مهار ACE. توجه کنید که بلوکه کردن تشکیل آنژیوتانسین II غلظت آلدوسترون پلاسما را با اثر اندکی روی کورتیزول کاهش داده است که نشان دهنده نقش مهم آنژیوتانسین II در تحریک ترشح آلدوسترون در جریان تهی بودن از سدیم است.



آنها کمک کند که زیادی یون پتاسیم را دفع کنند و (۲) حجم خون و فشار شریانی را افزایش دهند و به این ترتیب سیستم رنین - آنژیوتانسین را به سوی سطح طبیعی فعالیت آن بازگردانند. این مکانیسمهای کنترل فیدبکی برای ادامه زندگی ضروری هستند و خواننده به فصلهای ۲۷ و ۲۹ برای درک کامل اعمال آنها رجوع داده می شود.

شکل ۵-۷۷ اثرات بلوکه کردن تشکیل آنژیوتانسین II توسط یک مهارکننده آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین بعد از چندین هفته رژیم کم نمک که غلظت آلدوسترون پلاسما را تا چندین برابر افزایش می دهد روی غلظت آلدوسترون پلاسما نشان می دهد: توجه کنید که بلوکه کردن تشکیل آنژیوتانسین II به طور بارزی غلظت آلدوسترون پلاسما را بدون تغییر دادن قابل ملاحظه غلظت کورتیزول، کاهش می دهد. این موضوع اهمیت نقش آنژیوتانسین II در تحریک آلدوسترون هنگامی که میزان ورودی سدیم از راه رژیم و حجم مایع خارج سلولی کاهش داده می شوند را مشخص می سازد.

برعکس، اثرات غلظت یون سدیم و ACTH در کنترل ترشح آلدوسترون معمولاً خفیف هستند. با این وجود، یک کاهش ۱۰ تا ۲۰ درصدی در غلظت یون سدیم مایع خارج سلولی که در موارد نادر به وجود می آید می تواند شاید ترشح آلدوسترون را دو برابر کند. در مورد ACTH، حتی اگر یک مقدار اندک ترشح شده از آن از غده هیپوفیز قدامی وجود داشته باشد معمولاً برای اجازه دادن به غده فوق کلیوی برای ترشح هر مقدار آلدوسترون که مورد نیاز باشد کافی است اما فقدان کامل ACTH می تواند به طور قابل ملاحظه ای ترشح آلدوسترون را کاهش دهد. بنابراین، به نظر می رسد که ACTH یک نقش اجازه دهنده permissive در تنظیم ترشح آلدوسترون داشته باشد.

اعمال گلوکوکورتیکوئیدها

با وجودی که مینرالوکورتیکوئیدها می‌توانند جان حیوانی را که غدد فوق کلیوی آن به طور حاد از بدن خارج شده نجات دهند حیوان کماکان از حال طبیعی به دور است زیرا سیستمهای متابولیک آن برای استفاده از کربوهیدراتها، پروتئینها و چربیها به طور قابل ملاحظه‌ای مختل می‌گردند. علاوه بر آن، حیوان نمی‌تواند در برابر انواع مختلف استرسهای فیزیکی یا حتی استرسهای روانی مقاومت کند و بیماریهای کوچک از قبیل عفونتهای مجاری تنفسی می‌توانند منجر به مرگ شوند. بنابراین، اعمال گلوکوکورتیکوئیدها برای زندگی طولانی حیوان به همان اندازه مینرالوکورتیکوئیدها اهمیت دارند. این اعمال در قسمتهای بعدی شرح داده خواهند شد.

لااقل ۹۵ درصد فعالیت گلوکوکورتیکوئیدی ترشحات قشر فوق کلیوی از ترشح کورتیزول Cortisol ناشی می‌شود که هیدروکورتیزون نیز نامیده می‌شود. علاوه بر کورتیزول، مقدار کم اما قابل ملاحظه‌ای از فعالیت گلوکوکورتیکوئیدی توسط کورتیکوسترون تأمین می‌شود.

اثر کورتیزول بر متابولیسم کربوهیدراتها

تحریک گلوکونئوژنز - شناخته شده‌ترین اثر متابولیک کورتیزول و سایر گلوکوکورتیکوئیدها بر متابولیسم توانایی آنها در تحریک گلوکونئوژنز (تشکیل کربوهیدرات از پروتئینها و بعضی مواد دیگر) بوسیله کبد است که میزان گلوکونئوژنز را غالباً ۶ تا ۱۰ برابر افزایش می‌دهد. این افزایش به طور عمده ناشی از دو اثر کورتیزول است.

۱- کورتیزول تمام آنزیمهای مورد نیاز برای تبدیل اسیدهای آمینه به گلوکز در سلولهای کبدی را افزایش می‌دهد. این امر ناشی از اثر گلوکوکورتیکوئیدها در فعال کردن کپیبرداری از DNA در هسته سلولهای کبدی به همان روشی است که آلدوسترون در سلولهای کلیوی عمل می‌کند و حاصل این امر تشکیل RNAهای پیک است که به نوبه خود منجر به تشکیل سری آنزیمهای مورد نیاز برای گلوکونئوژنز می‌شوند.

۲- کورتیزول موجب فراخوانی اسیدهای آمینه از بافتهای خارج کبدی و به طور عمده از عضلات می‌شود. در نتیجه، اسیدهای آمینه بیشتری در دسترس پلاسما قرار می‌گیرند تا وارد روند گلوکونئوژنز کبد شده و بدینوسیله موجب پیشبرد تشکیل گلوکز شوند.

یکی از اثرات افزایش گلوکونئوژنز، زیاد شدن بارز ذخیره شدن گلیکوژن در سلولهای کبدی است. این اثر کورتیزول به سایر هورمونهای گلیکولیتیک از قبیل اپینفرین و گلوکاگون امکان می‌دهد تا در مواقع نیاز، از قبیل بین وعده‌های صرف غذا، گلوکز را فراخوانی کنند.

کاهش مصرف گلوکز بوسیله سلولها - کورتیزول همچنین موجب یک کاهش متوسط در میزان مصرف گلوکز توسط سلولها در سراسر بدن می‌شود. اگرچه علت این کاهش معلوم نیست بیشتر فیزیولوژیستها معتقدند که کورتیزول در جایی بین نقطه ورود گلوکز به داخل سلولها و تجزیه نهایی آن مستقیماً مصرف گلوکز را به تأخیر می‌اندازد. یک مکانیسم پیشنهادی برای این اثر بر اساس این مشاهده استوار شده که گلوکوکورتیکوئیدها اکسیداسیون نیکوتین آمید - آدنین دی‌نوکلوئید (NADH) و تشکیل NAD^+ را کاهش می‌دهند. چون NADH بایستی اکسیده شود تا گلیکولیز بتواند انجام گردد، لذا این اثر می‌تواند کاهش مصرف گلوکز بوسیله سلولها را توجیه کند.

غلظت بالای گلوکز خون و دیابت فوق کلیوی هم افزایش میزان گلوکونئوژنز، و هم کاهش متوسط در میزان مصرف گلوکز توسط سلولها موجب بالا رفتن غلظت گلوکز خون می‌شود. این بالا رفتن گلوکزخون به نوبه خود ترشح انسولین را تحریک می‌کند. اما باید دانست که غلظتهای افزایش یافته انسولین به همان اندازه شرایط طبیعی، در حفظ گلوکز پلاسما مؤثر نیستند. به دلایلی که به طور کامل روشن نیستند، غلظتهای بالای گلوکوکورتیکوئید حساسیت بسیاری از بافتها و

بویژه عضله اسکلتی و بافت چربی را نسبت به اثرات تحرکی انسولین روی جذب و مصرف گلوکز کاهش می‌دهند. یک توجیه احتمالی آن است که غلظتهای بالای اسیدهای چربی ناشی از اثر گلوکوکورتیکوئیدها در فراخوانی لیپیدها از ذخایر چربی ممکن است اعمال انسولین روی بافتها را مختل کند. ترشح بیش از حد گلوکوکورتیکوئیدها به این روش ممکن است اختلالات متابولیسم کربوهیدراتها بسیار شبیه اختلالات یافت شده در بیماران دارای غلظتهای بیش از حد هورمون رشد تولید کند.

افزایش غلظت گلوکز خون گاهی آن قدر زیاد است (۵۰ درصد یا بیشتر در بالای مقدار طبیعی) که این حالت دیابت فوق کلیوی نامیده می‌شود. تجویز انسولین غلظت گلوکز خون را فقط به مقدار متوسطی پایین می‌آورد و اثر آن به همان اندازه دیابت لوزالمعدی نیست زیرا بافتها نسبت به اثرات انسولین مقاومند.

اثرات کورتیزول بر متابولیسم پروتئینها

کاهش پروتئینهای سلولی - یکی از اثرات اصلی کورتیزول بر سیستمهای متابولیک بدن کاهش ذخایر پروتئینی در عملاً کلیه سلولهای بدن به غیر از سلولهای کبدی است. علت این امر کاهش سنتز پروتئین و افزایش کاتابولیسم پروتئین موجود در سلول است. این دو اثر ممکن است احتمالاً ناشی از کاهش انتقال اسیدهای آمینه به داخل بافتهای خارج کبدی باشند که در زیر شرح داده خواهد شد این کاهش انتقال احتمالاً علت اصلی نیست زیرا کورتیزول تشکیل RNA و متعاقب آن سنتز پروتئین در بسیاری از بافتهای خارج کبدی و بویژه عضلات و بافت لنفاوی را نیز کاهش می‌دهد.

در حضور مقادیر بسیار بیش از حد کورتیزول عضلات می‌توانند آن قدر ضعیف شوند که شخص نمی‌تواند از وضع نشسته روی دو زانو بلند شود و اعمال ایمنی بافت لنفوئید می‌توانند به جزء اندکی از حد طبیعی کاهش یابند.

کورتیزول پروتئینهای کبد و پروتئینهای پلاسما را افزایش می‌دهد - همزمان با کاهش پروتئینها در سایر نقاط بدن، پروتئینهای کبدی زیاد می‌شوند. علاوه بر آن، پروتئینهای پلاسما (که بوسیله کبد تولید شده و سپس به داخل خون آزاد می‌شوند) نیز افزایش می‌یابند. این افزایشها موارد استثناء برای کاهش پروتئین هستند که در سایر نقاط بدن به وجود می‌آید. عقیده براین است که این اختلاف ناشی از توانایی احتمالی کورتیزول برای تشدید انتقال اسیدهای آمینه به داخل سلولهای کبدی (اما نه به داخل بیشتر سلولهای دیگر بدن) و افزایش آنزیمهای کبدی مورد نیاز برای سنتز پروتئین است.

افزایش اسیدهای آمینه خون، کاهش انتقال اسیدهای آمینه به داخل سلولهای خارج کبدی، و تشدید انتقال به داخل سلولهای کبدی - مطالعات در بافت مجزا نشان داده است که کورتیزول انتقال اسیدهای آمینه به داخل سلولهای عضلانی و شاید سایر سلولهای خارج کبدی را کاهش می‌دهد.

کاهش انتقال اسیدهای آمینه به داخل سلولهای خارج کبدی غلظت داخل سلولی اسیدهای آمینه آنها و در نتیجه، سنتز پروتئینها را کاهش می‌دهد. با این وجود کاتابولیسم پروتئینها در سلول به آزاد کردن اسیدهای آمینه از پروتئینهای موجود ادامه می‌دهد و این اسیدهای آمینه به خارج از سلولها انتشار یافته و غلظت اسیدهای آمینه را در پلاسما افزایش می‌دهند. بنابراین، کورتیزول اسیدهای آمینه را از بافتهای غیرکبدی فراخوانی می‌کند و باانجام این عمل ذخایر بافتی پروتئینها را کاهش می‌دهد.

افزایش غلظت اسیدهای آمینه در پلاسما به اضافه این حقیقت که کورتیزول انتقال اسیدهای آمینه به داخل سلولهای کبدی را تشدید می‌کند می‌تواند تشدید مصرف اسیدهای آمینه در کبد را برای ایجاد اثراتی از قبیل اثرات زیر توجیه کند: (۱) افزایش میزان دزآمیناسیون اسیدهای آمینه بوسیله کبد، (۲) افزایش سنتز پروتئین توسط کبد، (۳) افزایش تشکیل پروتئینهای پلاسما بوسیله کبد، و (۴) افزایش تبدیل اسیدهای آمینه به گلوکز یعنی تشدید گلوکونئوز. به این ترتیب امکان دارد که بسیاری از اثرات کورتیزول روی سیستمهای متابولیک بدن به طور عمده ناشی از این توانایی کورتیزول برای فراخوانی

اسیدهای آمینه از بافتهای محیطی و همزمان با آن افزایش دادن آنزیمهای کبدی مورد نیاز برای این اثرات کبدی باشند.

اثرات کورتیزول بر متابولیسم چربیها

فراخوانی اسیدهای چربی - کورتیزول به همان روشی که موجب پیشبرد فراخوانی اسیدهای آمینه از عضله می شود اسیدهای چربی را بافت چربی را نیز فراخوانی می کند. این عمل غلظت اسیدهای چربی آزاد در پلاسما را افزایش می دهد که همچنین، مصرف آنها برای انرژی را افزایش می دهد. به نظر می رسد که کورتیزول یک اثر مستقیم نیز در تشدید اکسیداسیون اسیدهای چربی در سلولها داشته باشد.

مکانیسمی که بوسیله آن کورتیزول موجب پیشبرد فراخوانی اسیدهای چربی می شود هنوز شناخته نشده است. اما باید دانست که قسمتی از این اثر احتمالاً از کاهش انتقال گلوکز به داخل سلولهای چربی ناشی می شود. به خاطر بیاورید که آلفا گلیکسروفسفات که از گلوکز مشتق می شود هم برای ذخیره شدن و هم برای حفظ تری گلیسریدها در این سلولها مورد نیاز است و در غیاب آن، سلولهای چربی شروع به آزاد کردن اسیدهای چربی می کنند.

افزایش فراخوانی چربیها توأم با افزایش اکسیداسیون اسیدهای چربی در سلولها توسط کورتیزول به تغییر سیستمهای متابولیک در زمان بی غذایی یا سایر استرسها، از مصرف گلوکز برای انرژی به مصرف اسیدهای چربی، کمک می کند. اما این مکانیسم کورتیزول چندین ساعت وقت لازم دارد تا به حداکثر تکامل برسد و به همان اندازه تغییر مشابهی که بر اثر کاهش انسولین بروز می کند و در فصل ۷۸ شرح خواهیم داد سریع و قوی نیست. با این وجود، افزایش مصرف اسیدهای چربی برای انرژی متابولیک یک عامل مهم برای حفظ درازمدت گلوکز و گلیکوژن بدن است.

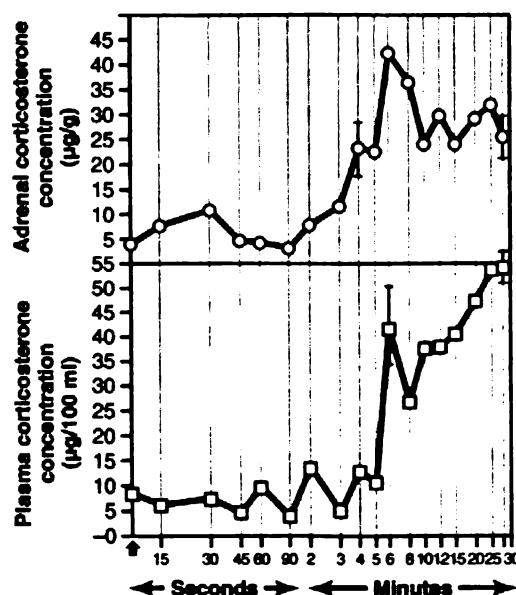
چاقی ناشی از کورتیزول - با وجود این حقیقت که کورتیزول می تواند موجب فراخوانی متوسط اسیدهای چربی از بافت چربی شود بسیاری افراد مبتلا به زیادی ترشح کورتیزول دچار نوع خاصی از چاقی با رسوب بیش از حد چربی در نواحی سینه و سر می شوند که یک تنه گاو میش (بوفالو) و صورت گرد مانند ماه ایجاد می کند. با وجودی که علت این امر معلوم نیست اما پیشنهاد شده که این چاقی از تحریک بیش از حد غذا خوردن ناشی می شود به طوری که چربی در برخی از بافتهای بدن با سرعتی بیش از فراخوانی و اکسید شدن آن تولید می گردد.

کورتیزول در مقاومت کردن در برابر استرس و التهاب اهمیت دارد

تقریباً هر نوع استرس چه فیزیکی و چه عصبی، موجب یک افزایش فوری و بارز در ترشح ACTH توسط غده هیپوفیز قدامی و به دنبال آن در ظرف چند دقیقه منجر به افزایش شدید در ترشح کورتیزول از قشر فوق کلیوی می شود. این موضوع بوسیله تجربه شکل ۶-۷۷ نشان داده می شود که در آن تشکیل و ترشح کورتیکوستروئیدها در ظرف ۴ تا ۲۰ دقیقه بعد از شکستن دو استخوان پای موش، به میزان شش برابر افزایش یافته است.

پاره ای از انواع مختلف استرس که آزاد شدن کورتیزول را افزایش می دهند عبارتند از:

- ۱- ضربه از هر نوع که باشد
- ۲- عفونت
- ۳- گرما یا سرمای شدید
- ۴- تزریق نوراپینفرین و سایر داروهای مقلد سمپاتیک
- ۵- اعمال جراحی
- ۶- تزریق مواد نکروز دهنده در زیر پوست
- ۷- مهار کردن یک حیوان به طوری که نتواند حرکت کند



شکل ۶ - ۷۷ - واکنش سریع قشر
فوق کلیوی یک موش به استرس
ناشی از شکستن نازک‌نی و درشت‌نی
درزمان صفر (در موش
کورتیکوسترون به جای کورتیزول
ترشح می‌شود).

۸- تقریباً هر نوع بیماری ضعیف کننده

با وجودی که می‌دانیم ترشح کورتیزول غالباً در حالات استرس از فوق‌العاده زیاد می‌شود مطمئن نیستیم که چرا این موضوع فایده قابل ملاحظه‌ای برای حیوان دارد. یک احتمال آن است که گلوکوکورتیکوئیدها موجب فراخوانی سریع اسیدهای آمینه و چربیها از ذخایر سلولی آنها شده و این مواد را بلافاصله برای انرژی و سنتز سایر ترکیبات مورد نیاز بافتهای مختلف بدن و منجمله گلوکز، در اختیار آنها قرار می‌دهند. در واقع در چند مورد محدود نشان داده شده که بافتهای آسیب دیده که فوراً به طور شدید از پروتئینها خالی می‌شوند نیز می‌توانند اسیدهای آمینه تازه در دسترس را برای تشکیل پروتئینهای جدیدی که برای زندگی سلولها ضروری هستند مورد استفاده قرار دهند. یا شاید اسیدهای آمینه برای سنتز مواد داخل سلولی ضروری از قبیل پورینها، پیریمیدینها و کراتین فسفات که برای حفظ زندگی سلولی و تولید مثل سلولهای جدید لازم هستند به مصرف می‌رسند.

تمام اینها به طور عمده حدسیات هستند و فقط بوسیله این حقیقت تأیید می‌شوند که کورتیزول معمولاً پروتئینهای عملی اصلی سلولها از قبیل پروتئینهای انقباضی عضلانی و پروتئینهای نورونها را تا زمانی که تقریباً کلیه پروتئینهای دیگر آزاد نشده باشند فراخوانی نمی‌کند. این اثر ترجیحی کورتیزول در فراخوانی پروتئینهای ناپایدار می‌تواند اسیدهای آمینه را برای سنتز مواد ضروری برای زندگی در اختیار سلولهای نیازمند قرار دهد.

اثرات ضدالتهابی غلظتهای بالای کورتیزول

هرگاه بافتها بوسیله ضربه، عفونت یا باکتریها، یا تقریباً به هر روش دیگری آسیب ببینند تقریباً همیشه ملتهب می‌شوند. در بعضی شرایط، التهاب بیشتر از خود ضربه یا بیماری از قبیل آرتریت روماتوئید آسیب ایجاد می‌کند. تجویز مقادیر زیاد کورتیزول می‌تواند معمولاً این التهاب را بلوکه کرده یا حتی پس از شروع بسیاری از اثرات آن را معکوس سازد.

قبل از کوشش برای توجیه روش عمل کورتیزول در بلوکه کردن التهاب، مراحل اساسی در روند التهاب را که با تفصیل بیشتر در فصل ۳۳ مورد بحث قرار گرفت مرور می‌کنیم.

پنج مرحله عمده التهاب وجود دارد: (۱) آزاد شدن مواد شیمیایی از سلولهای بافت آسیب دیده که روند التهاب را فعال می‌کنند: موادی از قبیل هیستامین، برادی‌کینین، آنزیمهای پروتئولیتیک، پروستاگلاندینها و لوکوترینها، (۲) افزایشی در جریان خون ناحیه ملتهب بر اثر بعضی از فرآورده‌های آزاد شده از بافتها موسوم به روند سرخ شدن یا اریتم (erythema)، (۳) نشت مقادیر زیاد از پلاسما تقریباً خالص به خارج از مویرگها و به داخل نواحی آسیب دیده به علت افزایش نفوذپذیری مویرگی و بدنبال آن لخته شدن مایع بافتی و بدینوسیله ایجاد نوعی خیز بدون گوده، (۴) ارتشاح لکوسیتها به داخل آن ناحیه و سپس بعد از چند روز یا چند هفته (۵) رشد بافت فیبری که غالباً به روند التیام کمک می‌کند.

هنگامی که مقادیر زیاد کورتیزول ترشح شده یا به شخص تزریق می‌شوند کورتیزول دو اثر ضدالتهابی پایه‌ای دارد: (۱) مراحل اولیه روند التهاب را حتی قبل از این که التهاب شروع شود بلوکه می‌کند و (۲) در صورتی که التهاب شروع شده باشد موجب از بین رفتن سریع التهاب و افزایش سرعت التیام می‌شود. این اثرات به شرح زیر قابل توجیه هستند.

کورتیزول از پیدایش التهاب توسط تثبیت لیزوزومها و سایر اثرات جلوگیری می‌کند - کورتیزول دارای اثرات زیر در جلوگیری از التهاب است:

(۱) کورتیزول غشای لیزوزومها را تثبیت می‌کند. این عمل یکی از مهمترین اثرات ضدالتهابی کورتیزول است زیرا پاره شدن غشای لیزوزومهای داخل سلولی بسیار مشکلتر از حال عادی می‌شود. بنابراین، قسمت اعظم آنزیمهای پروتئولیتیک آزاد شده بوسیله سلولهای آسیب دیده برای ایجاد التهاب که به طور عمده در لیزوزومها انبار می‌شوند به مقادیر بسیار کاهش یافته‌ای آزاد می‌گردند.

(۲) کورتیزول نفوذپذیری مویرگها را احتمالاً به صورت یک اثر ثانویه کاهش آزاد شدن آنزیمهای پروتئولیتیک کاهش می‌دهد. این امر از دفع پلاسما به داخل بافتها جلوگیری می‌کند.

(۳) کورتیزول هم مهاجرت گویچه‌های سفید خون به داخل ناحیه ملتهب و هم فاگوسیتوز سلولهای آسیب دیده را کاهش می‌دهد. این اثرات احتمالاً از این حقیقت ناشی می‌شوند که کورتیزول تشکیل پروستاگلاندینها و لوکوترینها را که در غیر این صورت گشادی رگی، نفوذپذیری مویرگی و قابلیت تحریک گویچه‌های سفید خون را افزایش می‌دهند کاهش می‌دهد.

(۴) کورتیزول سیستم ایمنی را سرکوب کرده و موجب می‌شود که تولید مثل لنفوسیتها به طور بارزی کاهش یابد. لنفوسیتهای T بویژه سرکوب می‌شوند. کاهش مقدار لنفوسیتهای T و آنتی‌بادیها در بافت ملتهب به نوبه خود واکنشهای بافتی را که در غیر این صورت موجب تشدید بازهم بیشتر روند التهاب می‌شدند تخفیف می‌دهد.

(۵) کورتیزول تب را پایین می‌آورد به طور عمده به این علت که آزاد شدن اینترلوکین - ۱ را از گویچه‌های سفید خون کاهش می‌دهد که یکی از محرکهای اصلی سیستم کنترل دمای هیپوتالاموسی است. کاهش دما به نوبه خود میزان گشادی رگی را کاهش می‌دهد.

به این ترتیب کورتیزول یک اثر تقریباً فراگیر در کاهش دادن تمام جنبه‌های روند التهاب دارد. این که این اثر تا چه حد ناشی از اثر ساده کورتیزول در تثبیت غشای سلولها و غشای لیزوزومها است و تا چه حد ناشی از اثر آن در کاهش تشکیل پروستاگلاندینها و لوکوترینها از اسیدآراشیدونیک در غشای سلولهای آسیب دیده و اثرات بازهم دیگر کورتیزول است هنوز معلوم نیست.

کورتیزول موجب از بین رفتن التهاب می‌شود - حتی بعد از آن که التهاب به خوبی برقرار شده باشد تجویز کورتیزول می‌تواند غالباً التهاب را در ظرف چند ساعت تا چند روز کاهش دهد. اثر فوری کورتیزول بلوکه کردن قسمت اعظم

عواملی است که موجب پیشبرد التهاب می شوند. اما علاوه بر آن، سرعت التیام نیز تشدید می شود. این امر احتمالاً ناشی از همان عواملی است که به طور عمده ناشناخته باقی مانده اند و در صورت ترشح مقادیر زیاد کورتیزول به بدن اجازه می دهند تا در برابر انواع متعدد دیگر استرسهای فیزیکی مقاومت کند: شاید این امر از فراخوانی اسیدهای آمینه و استفاده از آنها برای ترمیم بافتهای آسیب دیده ناشی می شود، شاید این امر از افزایش گلوکوکورتیزول ناشی می شود که گلوکز اضافی در اختیار سیستمهای متابولیک حیاتی قرار می دهد، شاید از افزایش مقدار اسیدهای چربی موجود برای انرژی سلولی ناشی می شود، یا شاید بستگی به نوعی اثر کورتیزول برای غیرفعال کردن یا حذف فرآورده های التهابی دارد.

صرف نظر از مکانیسمهای دقیقی که اثرات ضدالتهاب بوسیله آنها به وجود می آیند، این اثر کورتیزول نقش عمده ای در مبارزه با بعضی انواع بیماریها از قبیل آرتریت روماتوئید، تب روماتیسمی و گلوکومرولونفریت حاد بازی می کند. تمام این بیماریها بوسیله التهاب شدید موضعی مشخص می شوند و اثرات زیان آور آنها بر بدن به طور عمده از خود التهاب ناشی می شود نه از سایر جنبه های بیماری.

هنگامی که کورتیزول یا گلوکوکورتیکوئیدهای دیگر برای بیماران مبتلا به این بیماریها تجویز می شوند التهاب تقریباً همیشه در ظرف ۲۴ ساعت شروع به فرونشستن می کند. با وجودی که کورتیزول علت بیماری اصلی را تصحیح نمی کند و صرفاً از اثرات آسیب رساننده پاسخ التهابی جلوگیری می کند این عمل می تواند به تنهایی یک اقدام نجات بخش باشد.

سایر اثرات کورتیزول

کورتیزول پاسخ التهابی نسبت به واکنشهای آلرژیک را بلوکه می کند - واکنش اصلی آلرژی بین آنتی ژن و آنتی بادی تحت کورتیزول واقع نمی شود و حتی برخی از اثرات ثانوی واکنش آلرژیک کماکان به وجود می آیند. با این وجود چون پاسخ التهابی مسؤول بسیاری از اثرات شدید و گاهی کشنده واکنشهای آلرژیک است لذا تجویز کورتیزول با اثر آن در کاهش دادن التهاب و آزاد کردن فرآورده های ضد التهابی می تواند جان بیمار را نجات دهد. به عنوان مثال، کورتیزول به طور مؤثر از بروز شوک یا مرگ در آنافیلاکسی جلوگیری می کند که در غیر این صورت همان طور که در فصل ۳۴ شرح داده شد بسیاری از بیماران را می کشد.

اثر کورتیزول بر سلولهای خونی و ایمنی در بیماریهای عفونی - کورتیزول تعداد انوزینوفیلها و لنفوسیتها را در خون کاهش می دهد. این اثر در ظرف چند دقیقه بعد از تزریق کورتیزول شروع شده و در ظرف چند ساعت بارز می شود. در واقع پیدا کردن لنفوسیتوپنی یا انوزینوپنی یک ضابطه تشخیصی مهم برای تولید بیش از حد کورتیزول بوسیله غده فوق کلیوی است.

به همین ترتیب، تجویز مقدار زیاد کورتیزول موجب آتروفی قابل ملاحظه کلیه بافتهای لنفوئید در سراسر بدن می شود که به نوبه خود برون ده سلولهای T و آنتی بادی را از بافت لنفوئید کاهش می دهد. در نتیجه، سطح ایمنی هومورال تقریباً برای کلیه مهاجمین خارجی بدن کاهش می یابد. این امر می تواند گاهی منجر به عفونت انفجاری و مرگ در نتیجه بیماریهایی شود که در غیر این صورت کشنده نیستند از قبیل سل انفجاری در شخصی که بیماری او قبلاً متوقف شده است. از طرف دیگر، این توانایی کورتیزول و سایر گلوکوکورتیکوئیدها برای سرکوب ایمنی، این داروها را در میان مفیدترین تمام داروها برای جلوگیری از دفع ایمونولوژیک قلبها، کلیه ها و سایر بافتهای پیوندی قرار داده است.

کورتیزول تولید گویچه های سرخ خون را افزایش می دهد اما علت آن معلوم نیست. هنگامی که کورتیزول زیادی بوسیله غدد فوق کلیوی ترشح می شود پلی سیمی غالباً به وجود می آید و برعکس، هنگامی که غدد فوق کلیوی کورتیزول ترشح نمی کنند غالباً آنمی به وجود می آید.

مکانیسم سلولی عمل کورتیزول

کورتیزول مانند سایر هورمونهای استروئیدی اثرات خود را نخست توسط واکنش بار رسپتورهای داخل سلولی در سلولهای هدف اعمال می‌کند. چون کورتیزول محلول در چربی است می‌تواند به آسانی از غشای سلولی انتشار یابد. همین که کورتیزول داخل سلول قرار گرفت به رسپتور پروتئینی خود در سیتوپلاسم می‌چسبد و سپس مجموعه هورمون - رسپتور با یک توالی ویژه تنظیم کننده DNA موسوم به عناصر پاسخ گلوکوکورتیکوئید وارد واکنش می‌شود و موجب القاء یا تضعیف نسخه‌برداری از ژن می‌شود. پروتئینهای دیگری در سلول موسوم به فاکتورهای نسخه‌برداری نیز برای این که مجموعه هورمون - رسپتور به طور مناسب با عناصر پاسخ گلوکوکورتیکوئید واکنش کند ضروری هستند.

گلوکوکورتیکوئیدها نسخه‌برداری از تعداد زیادی ژن را افزایش یا کاهش می‌دهند تا سنتز RNA پیک برای پروتئینهایی که واسطه اثرات فیزیولوژیک متعدد آنها هستند تغییر دهند. به این ترتیب، قسمت اعظم اثرات متابولیک کورتیزول فوری نیستند بلکه به ۴۵ تا ۶۰ دقیقه وقت نیاز دارند تا پروتئینها سنتز شوند و تا چندین ساعت یا روز نیاز دارند تا اثرات آنها به طور کامل بروز کنند. شواهد جدید پیشنهاد می‌کنند که گلوکوکورتیکوئیدها بویژه در غلظتهای بالا ممکن است اثرات سریع غیرژنی روی انتقال یونها از غشای سلولها نیز داشته باشند که می‌تواند به فواید درمانی آنها کمک کند.

تنظیم ترشح کورتیزول توسط هورمون محرک قشر فوق کلیوی از غده هیپوفیز

ACTH ترشح کورتیزول را تحریک می‌کند - برخلاف آلدوسترون از ناحیه گلومروله که به طور عمده بوسیله تأثیر مستقیم پتاسیم و آنژیوتانسین بر خود سلولهای قشر فوق کلیوی کنترل می‌شود تقریباً هیچ نوع محرکی دارای اثرات مستقیم روی سلولهای فوق کلیوی که کورتیزول ترشح می‌کنند نیست بلکه ترشح کورتیزول بوسیله هورمون محرک قشر فوق کلیوی ACTH کنترل می‌شود که از هیپوفیز قدامی ترشح می‌گردد. این هورمون که کورتیکوتروپین یا آدرنوکورتیکوتروپین نیز نامیده می‌شود تولید آندروژنهای فوق کلیوی را نیز تشدید می‌کند.

ساختار شیمیایی کورتیکوتروپین ACTH - کورتیکوتروپین به شکل خالص از هیپوفیز قدامی مجزا شده است. کورتیکوتروپین یک پلی‌پپتید بزرگ با زنجیری محتوی ۳۹ اسیدآمین است. یک فرآورده هضمی کورتیکوتروپین یعنی یک پلی‌پپتید کوچکتر با زنجیری محتوی ۲۴ اسیدآمین دارای کلیه اثرات مولکول کامل کورتیکوتروپین است.

ترشح ACTH توسط فاکتور آزاد کننده کورتیکوتروپین از هیپوتالاموس کنترل می‌شود - به همان ترتیبی که سایر هورمونهای هیپوفیزی بوسیله هورمونها یا عوامل آزاد کننده هیپوتالاموسی کنترل می‌شوند، یک عامل آزاد کننده مهم نیز ترشح کورتیکوتروپین را کنترل می‌کند. این ماده موسوم به فاکتور آزاد کننده کورتیکوتروپین (CRF) Corticotropin Releasing Factor است. این عامل در برجستگی میانی هیپوتالاموس به داخل شبکه مویرگی اولیه سیستم باب هیپوتالاموسی - هیپوفیزی ترشح شده و سپس به غده هیپوفیز قدامی حمل می‌گردد و در آن جا ترشح کورتیکوتروپین را تحریک می‌کند. فاکتور آزاد کننده کورتیکوتروپین یک پپتید متشکل از ۴۱ اسیدآمین است. جسم سلولی نورونهایی که CRF را ترشح می‌کنند به طور عمده در هسته پاراوانتریکولر هیپوتالاموس قرار دارد. این هسته به نوبه خود ارتباطات عصبی متعددی از سیستم لمبیک و بخش تحتانی تنه مغزی دریافت می‌کند.

غده هیپوفیز قدامی می‌تواند فقط مقدار کمی کورتیکوتروپین را در غیاب CRF ترشح کند اما بیشتر حالاتی که موجب ترشح زیاد کورتیکوتروپین می‌شوند این ترشح را از طریق سیگنالهایی به انجام می‌رسانند که از نواحی قاعده‌ای مغز و منجمله هیپوتالاموس شروع شده و سپس بوسیله CRF به غده هیپوفیز قدامی انتقال می‌یابند.

ACTH سلولهای قشر فوق کلیوی را برای تولید استروئیدها با افزایش دادن آدنوزین مونوفسفات حلقوی فعال می‌کند - عمل اصلی کورتیکوتروپین روی سلولهای قشر فوق کلیوی فعال کردن آدنیلیل سیکلاز در غشای

سلولها است و این آنزیم به نوبه خود موجب تشکیل آدنوزین مونوفسفات حلقوی در سیتوپلاسم سلولها می شود که اثر آن در حدود سه دقیقه به حداکثر می رسد. آدنوزین مونوفسفات حلقوی به نوبه خود آنزیمهای داخل سلولی را فعال می کند که موجب تشکیل هورمونهای قشر فوق کلیوی می شوند. این مورد نمونه دیگری از عمل آدنوزین مونوفسفات حلقوی به عنوان یک هورمون پیک دوم است.

مهمترین مرحله در میان تمام مراحل کنترل ترشح قشر فوق کلیوی توسط اثر تحریکی ACTH، فعال شدن آنزیم پروتئین کیناز A است که موجب تبدیل ابتدایی کلسترول به پرگنه نولون می شود. این تبدیل ابتدایی، مرحله محدود کننده سرعت تشکیل تمام هورمونهای قشر فوق کلیوی است و این موضوع را توجیه می کند که چرا کورتیکوتروپین به طور طبیعی برای تشکیل هر یک از هورمونهای قشر فوق کلیوی ضروری است. تحریک درازمدت قشر فوق کلیوی توسط کورتیکوتروپین نه فقط فعالیت ترشحی را افزایش می دهد بلکه همچنین موجب هیپوتروپی و تکثیر سلولهای فوق کلیوی بویژه در ناحیه فاسیکوله و ناحیه رتیکوله می شود که در آن جا کورتیزول و آندروژنها ترشح می گردند.

استرس فیزیولوژیک ترشح کورتیکوتروپین و ترشح فوق کلیوی را افزایش می دهد

قبلاً در این فصل خاطرنشان شد که تقریباً کلیه انواع استرسهای فیزیکی و روانی می توانند در ظرف چند دقیقه منجر به ترشح شدید کورتیکوتروپین و لذا کورتیزول شده و ترشح کورتیزول را غالباً تا ۲۰ برابر افزایش دهند. این اثر به خوبی در شکل ۶-۷۷ توسط پاسخهای سریع و قوی فوق کلیوی بعد از آسیب نشان داده شده است.

محرکهای درد ناشی از هر نوع استرس فیزیکی یا آسیب بافتی ابتدا در جهت صعودی از طریق تنه مغزی و سرانجام به برجستگی میانی انتقال می یابند که در شکل ۷-۷۷ نشان داده شده است. در این جا عامل آزادکننده کورتیکوتروپین به داخل سیستم باب هیپوفیزی ترشح می شود. تمامی این توالی کنترل در ظرف چند دقیقه منجر به ترشح مقدار زیادی کورتیزول به داخل خون می گردد.

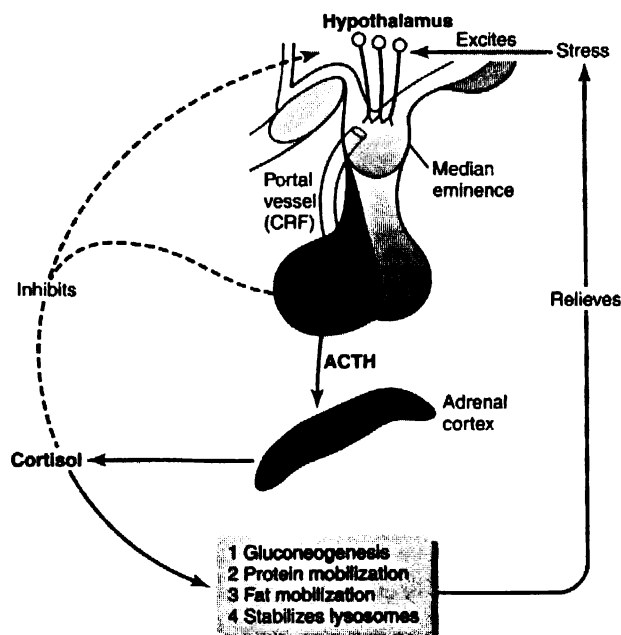
استرس روانی نیز می تواند به همان سرعت موجب افزایش ترشح کورتیکوتروپین شود. معتقدند که این امر از افزایش فعالیت در سیستم لمبیک بویژه در ناحیه آمیگدال و هیپوکامپ ناشی می شود که آن گاه هر دوی این نواحی سیگنالهای خود را به هیپوتالاموس میانی خلفی انتقال می دهند.

اثر مهار کورتیزول بر هیپوتالاموس و هیپوفیز قدامی برای کاهش ترشح ACTH - کورتیزول دارای اثرات مستقیم فیدبکی منفی روی (۱) هیپوتالاموس برای کاهش تشکیل CRF و (۲) غده هیپوفیز قدامی برای کاهش تشکیل ACTH است. هر دوی این فیدبکها به تنظیم غلظت کورتیزول در پلاسما کمک می کنند به این معنی که هرگاه غلظت کورتیزول بیش از حد زیاد شود این فیدبکها به طور اوتوماتیک غلظت ACTH را به سوی مقدار کنترل طبیعی کاهش می دهند.

خلاصه سیستم کنترل

شکل ۷-۷۷ سیستم کلی برای کنترل ترشح کورتیزول را نشان می دهد. کلید این کنترل تحریک هیپوتالاموس بوسیله انواع مختلف استرس است. محرکهای استرس را تمامی این سیستم رافعال کرده و موجب آزاد شدن سریع کورتیزول می گردند و کورتیزول به نوبه خود موجب بروز یک سری اثرات متابولیک می شود که هدف آنها رفع ماهیت آسیب رساننده حالت مولد استرس است.

فیدبک مستقیم کورتیزول به هیپوتالاموس و غده هیپوفیز قدامی نیز وجود دارد که هدف آن کاهش دادن غلظت کورتیزول پلاسما در اوقاتی است که بدن در معرض استرس قرار ندارد. اما باید دانست که استرسها محرکهای قویتری بوده و



شکل ۷ - ۷۷ - مکانیسم تنظیم ترشح گلوکوکورتیکوئیدها، ACTH، هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک، CRF، فاکتور آزاد کننده کورتیکوتروپین.

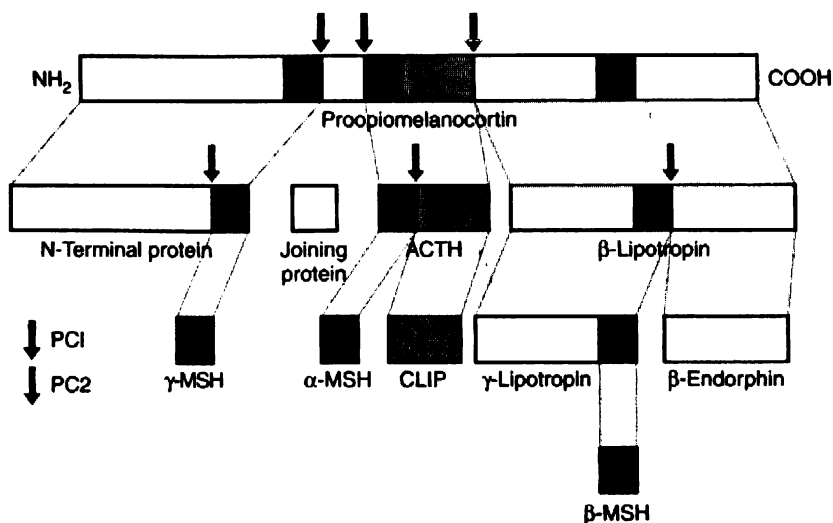
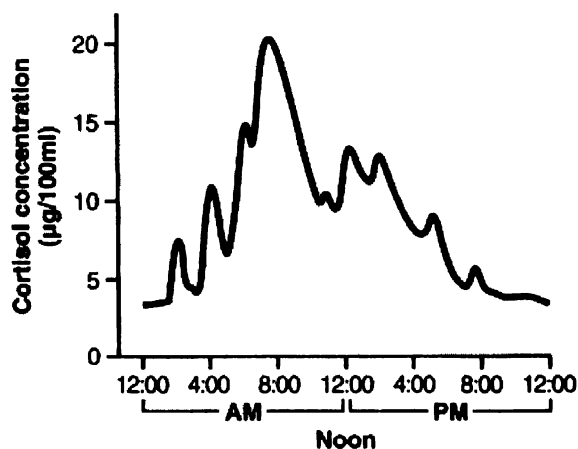
همیشه می‌توانند این اثر فیدبکی مهاری مستقیم کورتیزول را درهم بشکنند و موجب تشدید دوره‌ای ترشح کورتیزول در زمانهای متعدد در طی روز شوند (شکل ۸-۷۷) یا موجب ترشح طولانی کورتیزول در اوقات استرس مزمن گردند.

ریتم شبانه روزی ترشح گلوکوکورتیکوئیدها - همان طور که در شکل ۸-۷۷ نشان داده شده، میزان ترشح عامل آزاد کننده کورتیکوتروپین، ACTH و کورتیزول در اوایل صبح زیاد و در اواخر شب کم است و غلظت کورتیزول پلاسما در محدوده حداکثری حدود ۲۰ میکروگرم در دسی‌لیتر یک ساعت قبل از بلند شدن از خواب در صبح و حداقلی حدود ۵ میکروگرم در دسی‌لیتر در حدود نیمه شب قرار دارد. این اثر ناشی از تغییرات دوره‌ای ۲۴ ساعته سیگنالهای صادره از هیپوتالاموس است که موجب ترشح کورتیزول می‌شوند. هنگامی که شخص ساعات خواب شبانه‌روزی خود را عوض می‌کند این سیکل نیز به همان ترتیب تغییر می‌کند. بنابراین، اندازه‌گیری غلظت کورتیزول خون فقط موقعی مفهوم دارد که برحسب زمانی از این دوره که سنجش آن انجام شده بیان گردد.

سنتز و ترشح ACTH همراه با هورمون محرک ملانوسیتی، لیپوتروپین، و اندورفین

هنگامی که ACTH توسط غده هیپوفیز قدامی ترشح می‌شود، چندین هورمون دیگر که ساختار شیمیایی مشابهی دارند به طور همزمان ترشح می‌گردند. دلیل این موضوع آن است که ژنی که از روی آن نسخه‌برداری می‌شود تا مولکول RNA پکی تشکیل دهد که موجب سنتز ACTH نخست موجب تشکیل یک پروتئین بسیار بزرگتری یعنی یک پره پروهورمون موسوم به پرواوپیوملاتوکورتین. بتا (POMC) می‌شود که پیش‌ساز ACTH چندین پپتید دیگر شامل هورمون محرک ملانوسیتی یک از (MSH)-لیپوتروپین، بتا - اندورفین و معدودی دیگر است (شکل ۹-۷۷). در شرایط طبیعی هیچ این هورمون‌ها به مقدار کافی توسط غده هیپوفیز ترشح نمی‌شوند که اثر قابل ملاحظه‌ای روی بدن انسان داشته باشند، اما هنگامی که میزان ترشح ACTH مثلاً در بیماری آدیسون زیاد است تشکیل بعضی از هورمونهای دیگر مشتق از POMC

شکل ۸ - ۷۷ - نمونه طرح ترشح کورتیزول در طی شبانه‌روز. به نوسانات ترشح و نیز یک افزایش ناگهانی ترشح حدود یک ساعت بعد از بیدار شدن در صبح توجه کنید.



شکل ۹ - ۷۷ - پردازش پرووپiomelanocورتین (POMC) توسط پروهورمون کونورتاز شماره ۱ (PC1) و شماره ۲ (PC2) تولید بافتی این دو آنزیم که برای هر بافت جنبه اختصاصی دارند منجر به تولید پپتیدهای متفاوت در بافتهای مختلف می‌شود. هیپوفیز قدامی دارای PC1 است که منجر به تشکیل پپتید N-ترمینال، پپتید متصل کننده، ACTH و بتا - لیپوتروپین می‌شود. وجود PC2 در داخل هیپوتالاموس منجر به تولید آلفا - بتا - و گاما - MSH می‌شود اما ACTH تشکیل نمی‌گردد. CLIP نمودار پپتید واسطه‌ای شبه - کورتیکوتروپین است.

نیز ممکن است افزایش یابد.

ژن POMC به طور فعال در چندین بافت شامل سلولهای کورتیکوتروف هیپوفیز قدامی، نورونهای POMC در هسته قوسی شکل هیپوتالاموس، سلولهای جلد در پوست، و بافت لنفوئید نسخه برداری می شود. در تمام این انواع سلولی، POMC پردازش می شود تا پپتیدهای کوچکتر تشکیل دهد. نوع دقیق فرآورده های مشتق از POMC از یک بافت خاص بستگی به نوع آنزیمهای پردازش کننده موجود در آن بافت دارد. به این ترتیب، سلولهای کورتیکوتروف دارای آنزیم پروهورمون کونورتاز ۱ (PC1) اما فاقد PC2 هستند که منجر به تولید پپتید N-ترمینال، پپتید متصل کننده، ACTH، بتا - اندورفین و بتا - لیپوپروتئین می شود. در هیپوتالاموس، وجود PC2 منجر به تولید آلفا -، بتا -، و گاما - MSH می شود اما ACTH تولید نمی کند. همان طور که در فصل ۷۱ شرح داده شد، آلفا - MSH که توسط نورونهای هیپوتالاموس تشکیل می شود و نقش عمده ای در تنظیم اشتها بازی می کند.

هورمون محرک ملانوسیتی ملانوسیتها را که به فراوانی بین جلد و بشره پوست قرار گرفته اند وادار به تشکیل پیگمان سیاه ملانین و پخش کردن آن در سلولهای بشره یا اپیدرم می کند. تزریق هورمون محرک ملانوسیتی به شخصی برای ۸ تا ۱۰ روز می تواند تیرگی پوست را شدیداً افزایش دهد. این اثر در افرادی که به طور ژنتیکی پوستهای تیره دارند بسیار شدیدتر از افراد دارای پوست روشن است.

در پاره ای از حیوانات پست، یک لوب میانی غده هیپوفیز موسوم به «قسمت میانی» تکامل زیادی پیدا کرده و بین لوبهای قدامی و خلفی هیپوفیز واقع شده است. این لوب مقادیر بویژه زیادی هورمون محرک ملانوسیتی ترشح می کند. علاوه بر آن، این ترشح به طور مستقل بوسیله هیپوتالاموس در پاسخ به مقدار نوری که حیوان در معرض آن قرار دارد یا در پاسخ به سایر عوامل محیطی کنترل می شود. به عنوان مثال، بعضی از حیوانات قطبی در تابستانها پشمشان تیره می شود در حالی که پشم آنها در زمستان کاملاً سفید است.

ACTH به علت این که محتوی توالی هورمون محرک ملانوسیتی است دارای حدود یک سی ام قدرت تحریک ملانوسیتها توسط MSH است. علاوه بر آن، چون مقدار هورمون محرک ملانوسیتی خالص در انسان فوق العاده اندک اما مقدار ACTH زیاد است لذا احتمال دارد که ACTH به طور طبیعی در تعیین مقدار ملانین در پوست اهمیت بیشتری از هورمون محرک ملانوسیتی داشته باشد.

آندروژنهای فوق کلیوی

چندین هورمون جنسی مردانه با فعالیت متوسط موسوم به آندروژنهای فوق کلیوی (که مهمترین آنها دهیدرواپی آندروسترون است) به طور مداوم و بویژه در دوره جنینی از قشر فوق کلیوی ترشح می شوند که با تفصیل بیشتر در فصل ۸۳ شرح داده خواهد شد. پروژسترون و استروژنها که هورمونهای جنسی زنانه هستند نیز به مقادیر ناچیز ترشح می گردند. در انسان در حال طبیعی آندروژنهای فوق کلیوی فقط اثرات ضعیفی دارند. این امکان وجود دارد که قسمتی از تکامل اولیه اندامهای جنسی مردانه ناشی از ترشح آندروژنهای فوق کلیوی در دوران کودکی است. آندروژنهای فوق کلیوی همچنین اثرات خفیفی در زنها نه فقط قبل از بلوغ بلکه همچنین در سراسر زندگی دارند. قسمت زیادی از رشد موهای زهار و زیر بغل در زنها ناشی از عمل این هورمونها است.

پاره ای از آندروژنهای فوق کلیوی در بافتهای خارج فوق کلیوی به تستوسترون یا هورمون جنسی اصلی مردانه تبدیل می شوند و این امر احتمالاً قسمت زیادی از فعالیت آندروژنیک آنها را توجیه می کند. اثرات فیزیولوژیک آندروژنها در فصل ۸۰ در رابطه با اعمال جنسی مردانه شرح داده خواهد شد.

اختلالات ترشح فوق کلیوی

کم کاری قشر فوق کلیوی - بیماری آدیسون

بیمای آدیسون Addison ناشی از ناتوانی قشر غدد فوق کلیوی برای تولید هورمونهای قشر فوق کلیوی بوده و این ناتوانی به نوبه خود شایعتر از همه توسط آتروفی اولیه قشر فوق کلیوی به وجود می آید. این آتروفی در حدود ۸۰ درصد موارد ناشی از خودایمنی برضد قشر فوق کلیوی است. کم کاری غده فوق کلیوی همچنین بکرات بر اثر انهدام سلی غدد فوق کلیوی یا تهاجم سرطان به قشر فوق کلیوی ایجاد می شود.

در بعضی موارد، نارسایی فوق کلیوی به طور ثانویه نسبت به اختلال عمل غده هیپوفیز به وجود می آید که نمی تواند ACTH کافی تولید کند. هنگامی که برون ده ACTH بیش از حد پایین است تولید کورتیزول و آلدوسترون کاهش می یابد و سرانجام غدد فوق کلیوی به علت فقدان تحریک توسط ACTH ممکن است دچار آتروفی شوند. نارسایی کلیوی ثانویه بسیار شایعتر از بیماری آدیسون است که گاهی نارسایی فوق کلیوی اولیه نامیده می شود. اختلالات ناشی از نارسایی شدید فوق کلیوی به قرار زیرند.

کمبود مینرالوکورتیکوئیدها - فقدان ترشح آلدوسترون بازجذب سدیم توسط توبولهای کلیوی را شدیداً کاهش داده و در نتیجه اجازه می دهد تا یونهای سدیم، یونهای کلر و آب به مقدار فراوان در ادرار دفع شوند. نتیجه خالص این امر کاهش زیاد حجم مایع خارج سلولی است. علاوه بر آن، به علت بازجذب نشدن سدیم، یونهای پتاسیم و هیدروژن نمی توانند به صورت معاوضه با آن ترشح شوند و لذا هیپوناترمی، هیپرکالمی و اسیدوز خفیف به وجود می آید.

به تدریج که حجم مایع خارج سلولی کم می شود، حجم پلاسما کاهش می یابد، غلظت گویچه های سرخ خون به طور بارزی بالا می رود، برون ده قلبی کاهش می یابد و بیمار در حالت شوک می میرد. مرگ معمولاً در بیماران درمان نشده چهار روز تا دو هفته بعد از قطع کامل ترشح مینرالوکورتیکوئیدها حادث می شود.

کمبود گلوکوکورتیکوئیدها - فقدان ترشح کورتیزول حفظ غلظت طبیعی گلوکز خون در بین غذاها را در شخص مبتلا به بیماری آدیسون غیرممکن می سازد زیرا وی نمی تواند مقدار قابل ملاحظه ای گلوکز را از راه گلوکونئوزنز تولید کند. علاوه بر آن، فقدان کورتیزول فراخوانی چربیها و پروتئینها را از بافتها کاهش داده و بدینوسیله بسیاری از اعمال متابولیک دیگر بدن را تضعیف می کند. این کندی فراخوانی انرژی در هنگامی که کورتیزول در دسترس نیست یکی از اثرات زیان آور عمده فقدان گلوکوکورتیکوئیدها به شمار می رود. با این وجود، حتی هنگامی که مقدار زیادی گلوکز و سایر مواد غذایی در دسترس باشد، عضلات شخص کماکان ضعیف هستند و این موضوع نشان می دهد که گلوکوکورتیکوئیدها علاوه بر متابولیسم انرژی، برای حفظ سایر اعمال متابولیک بافتها نیز ضروری هستند.

فقدان ترشح کافی گلوکوکورتیکوئیدها شخص مبتلا به بیماری آدیسون را نسبت به اثرات زیان آور انواع مختلف استرس حساس می سازد و حتی یک عفونت خفیف تنفسی می تواند موجب مرگ شود.

پیگمانتاسیون ملانین - علامت مشخصه دیگر افراد مبتلا به بیماری آدیسون پیگمانتاسیون ملانین در مخاطها و پوست است. این ملانین همیشه به طور یکنواخت رسوب نمی کند بلکه گاهی به صورت لکه هایی بویژه در نواحی نازک پوست از قبیل مخاط لبها و پوست نازک نوک پستان رسوب می کند.

معتقدند که علت رسوب ملانین به شرح زیر باشد: هنگامی که ترشح کورتیزول تضعیف می شود فیدبک منفی طبیعی به هیپوتالاموس و غده هیپوفیز نیز تضعیف می گردد و موجب ترشح مقادیر عظیم ACTH و نیز ترشح همزمان مقادیر افزایش یافته هورمون محرک ملانوسیتی می شود. احتمالاً مقادیر عظیم ACTH هستند که موجب پیدایش قسمت اعظم اثر پیگمانتاسیونی می شوند زیرا می توانند به همان روش هورمون محرک ملانوسیتی تشکیل ملانین بوسیله ملانوسیتها را تحریک کنند.

درمان افراد مبتلا به بیماری آدیسون - شخص مبتلا به انهدام کامل غدد فوق کلیوی در صورت عدم درمان در ظرف چند روز تا چند هفته به علت ضعف تحلیل برنده و معمولاً شوک گردش خونی می‌میرد. اما یک چنین فردی می‌تواند در صورت تجویز روزانه مقادیر اندکی از مینرالوکورتیکوئیدها و گلوکوکورتیکوئیدها برای سالها زنده بماند.

بحران آدیسونی - همان طور که قبلاً در این فصل ملاحظه شد، گاهی مقدار زیادی گلوکوکورتیکوئید در پاسخ به انواع مختلف استرسهای فیزیکی یا روانی ترشح می‌شود. در شخص مبتلا به بیماری آدیسون ترشح گلوکوکورتیکوئیدها در استرس افزایش نمی‌یابد. با این وجود، هرگاه شخص در معرض انواع مختلف ضربه، بیماری یا سایر استرسها از قبیل اعمال جراحی قرار گیرد احتمال دارد نیاز حادی به مقادیر بیش از اندازه گلوکوکورتیکوئیدها داشته باشد و بایستی تا ده برابر مقدار طبیعی یا بیشتر به او گلوکوکورتیکوئید داد تا از مرگش جلوگیری شود.

این نیاز بحرانی به گلوکوکورتیکوئید اضافی و ضعف شدید همراه با آن در مواقع استرس، بحران آدیسونی نامیده می‌شود.

پرکاری قشر فوق کلیوی - سندروم کوشینگ

ترشح بیش از حد توسط قشر فوق کلیوی موجب مجموعه پیچیده‌ای از اثرات هورمونی موسوم به سندروم کوشینگ می‌گردد. قسمت اعظم اختلالات سندروم کوشینگ قابل انتساب به مقادیر غیرطبیعی کورتیزول هستند اما زیادی ترشح آندروژنها نیز ممکن است موجب اثرات مهمی شود. هیپرکورتیزولیسم از علل متعددی ایجاد می‌شود شامل (۱) آدنومهای غده هیپوفیز قدامی که مقادیر زیادی ACTH ترشح می‌کنند که آن گاه موجب هیپرپلازی فوق کلیوی و زیادی ترشح کورتیزول می‌شود، (۲) عمل غیرطبیعی هیپوتالاموس که موجب غلظتهای بالای هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH) می‌شود که از آزاد شدن بیش از حد ACTH را تحریک می‌کند، (۳) ترشح اکتوپیک ACTH توسط یک تومور در جای دیگری از بدن از قبیل یک کارسینومای شکمی، و (۴) آدنومهای قشری فوق کلیوی. هنگامی که سندروم کوشینگ به طور ثانویه نسبت به ترشح بیش از حد ACTH توسط هیپوفیز قدامی به وجود می‌آید تحت عنوان بیماری کوشینگ از آن نام برده می‌شود.

ترشح بیش از حد ACTH شایعترین علت سندروم کوشینگ بوده و بوسیله غلظتهای بالای ACTH و نیز کورتیزول مشخص می‌شود. تولید بیش از حد اولیه کورتیزول توسط غدد فوق کلیوی مسؤول حدود ۲۰ تا ۲۵ درصد موارد بالینی سندروم کوشینگ بوده و معمولاً با کاهش غلظت ACTH ناشی از مهار فیدبکی ترشح ACTH از غده هیپوفیز قدامی توسط کورتیزول همراه است.

تجویز مقادیر زیاد دگزامتازون که یک گلوکوکورتیکوئید صناعی است می‌تواند برای تمیز بین سندروم کوشینگ وابسته به ACTH و مستقل از ACTH مورد استفاده قرار گیرد. در بیمارانی که تولید بیش از حد ACTH به علت یک آدنوم هیپوفیزی ترشح کننده ACTH یا اختلال عمل هیپوتالاموسی - هیپوفیزی دارند، حتی مقادیر زیاد دگزامتازون معمولاً ترشح ACTH را سرکوب نمی‌کنند. بر خلاف آن، بیماران دچار تولید بیش از حد اولیه فوق کلیوی کورتیزول (مستقل از ACTH) معمولاً غلظتهای پایین یا غیرقابل کشف ACTH دارند. آزمایش دگزامتازون اگرچه به طور وسیعی به کار می‌رود می‌تواند گاهی یک تشخیص غلط به دست دهد زیرا بعضی از تومورهای هیپوفیزی ترشح کننده ACTH با سرکوب ترشح به دگزامتازون پاسخ می‌دهند. بنابراین، این آزمایش به عنوان نخستین قدم در تشخیص افتراقی سندروم کوشینگ در نظر گرفته می‌شود.

سندروم کوشینگ همچنین می‌تواند هنگامی به وجود آید که مقادیر زیاد گلوکوکورتیکوئیدها در طی مدتهای طولانی برای مقاصد درمانی تجویز می‌شوند. به عنوان مثال، بیماران مبتلا به التهاب مزمن همراه با بیماریهایی از قبیل



شکل ۱۰ - ۷۷ - شخص مبتلا به بیماری کوشینگ قبل (عکس سمت چپ) و بعد از خارج کردن قسمتی از قشر فوق‌کلیوی با عمل جراحی (عکس سمت راست).

آرتريت روماتويد غالباً با گلوکوکورتیکوئیدها درمان می‌شوند و ممکن است دچار پاره‌ای از علائم بالینی سندروم کوشینگ شوند.

یک ویژگی بیماری کوشینگ فراخوانی چربی از بخش تحتانی بدن و رسوب همزمان چربی اضافی در ناحیه سینه و نواحی فوقانی شکم است که علامت کوهان گاومیش را ایجاد می‌کند. ترشح بیش از حد استروئیدها منجر به پیدایش ظاهر خیزدار در صورت، و قدرت مردزایی برخی از هورمون‌ها گاهی موجب بروز جوش و رشد زیاد موی صورت hirsutism می‌شود. ظاهر کلی صورت همان طور که در عکس سمت چپ شکل ۱۰-۷۷ در شخص مبتلا به سندروم کوشینگ قبل از درمان نشان داده شده بکرات قیافه ماه مانند moon face توصیف می‌گردد. حدود ۸۰ درصد بیماران ظاهراً به علت اثرات مینراکورتیکوئیدی خفیف کورتیزول هیپرتانسیون دارند.

اثر بر متابولیسم کربوهیدرات و پروتئین - فراوانی کورتیزول ترشح شده در سندروم کوشینگ می‌تواند موجب افزایش غلظت گلوکز خون گاهی به ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بعد از صرف غذا یعنی تا دو برابر طبیعی شود. این اثر به طور عمده ناشی از تشدید گلوکونئوژنز و کاهش مصرف گلوکز توسط بافتها است.

اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر کاتابولیسم پروتئینها غالباً در بیماری کوشینگ عمیق است و موجب کاهش شدید پروتئینهای بافتی تقریباً در سراسر بدن به استثنای کبد می‌شود. پروتئینهای پلاسما نیز بدون تغییر باقی می‌مانند. بویژه از بین رفتن پروتئین در عضلات موجب ضعف شدید می‌گردد. فقدان سنتز پروتئین در بافتهای لنفاوی منجر به یک سیستم ایمنی ضعیف می‌شود به طوری که بسیاری از این بیماران بر اثر عفونت می‌میرند. حتی فیبرهای پروتئینی کلژن در بافت زیرجلدی نیز کاهش می‌یابند به طوری که بافتهای زیرجلدی به آسانی پاره می‌شوند و منجر به پیدایش خطوط راه‌راه بزرگ بنفش رنگ

در مناطقی می‌شوند که بافت‌های زیرجلدی پاره شده‌اند. علاوه بر آن، کاهش شدید رسوب پروتئینها در استخوانها غالباً موجب بروز پوکی استخوانها یا استئوپوروز osteoporosis شدید و لذا ضعف استخوانها می‌گردد.

درمان بیماری کوشینگ - درمان بیماری کوشینگ خارج کردن تومور فوق‌کلیوی در صورتی که علت بیماری باشد یا کاهش دادن میزان ترشح کورتیکوتروپین در صورت امکان است. غدد هیپوفیز دچار هیپرتروفی یا حتی تومورهای کوچک هیپوفیز را که مقدار بیش از حدی کورتیکوتروپین ترشح می‌کنند می‌توان با عمل جراحی از بدن خارج و یا با تشعشع منهدم کرد. داروهایی از قبیل متیراپون، کتوکونازول و آمینوگلوکوتاماید که تولید استروئیدها را بلوکه می‌کنند یا داروهایی از قبیل آنتاگونیستهای سروتونین و مهارکننده‌های آنزیم GABA - ترانس آمیناز که ترشح ACTH را مهار می‌کنند نیز می‌توانند در صورتی که عمل جراحی امکانپذیر باشد مورد استفاده قرار گیرند. در صورتی که نتوان ترشح ACTH را به آسانی کاهش داد، تنها درمان رضایت‌بخش معمولاً خارج کردن دو طرفه نسبی (یا حتی کامل) غدد فوق‌کلیوی و به دنبال آن تجویز استروئیدهای فوق‌کلیوی برای جبران هرگونه کمبودی است که ممکن است به وجود آید.

آلدوسترونیسم اولیه (سندروم Conn)

ندرتاً تومور کوچکی در سلولهای ناحیه گلومروله به وجود می‌آید و مقدار زیادی آلدوسترون ترشح می‌کند. حالت حاصله آلدوسترونیسم اولیه یا سندروم Conn نامیده می‌شود. در چند مورد معدود قشر غدد فوق‌کلیوی که دچار هیپرپلازی می‌شود به جای کورتیزول آلدوسترون ترشح می‌کند. اثرات آلدوسترون بیش از حد قبلاً در این فصل شرح داده شده است. مهمترین اثرات زیادی آلدوسترون عبارتند از: هیپوکالمی، آلكالوز متابولیک خفیف، افزایش مختصر در حجم مایع خارج سلولی و حجم خون، افزایش بسیار مختصر در غلظت سدیم پلاسما (معمولاً نه بیش از ۴ تا ۶ میلی‌اکی‌والان در لیتر)، و تقریباً همیشه هیپرتانسیون. موضوع بویژه جالب در آلدوسترونیسم اولیه دوره‌های فلج عضلانی ناشی از هیپوکالمی است. فلج ناشی از اثر تضعیفی غلظت پایین پتاسیم خارج سلولی بر انتقال پتانسیل عمل در فیبرهای عصبی است که در فصل ۵ شرح داده شده است.

یکی از ضوابط تشخیصی آلدوسترونیسم اولیه کاهش غلظت رنین پلاسما است که از تضعیف فیدبکی ترشح رنین بوسیله زیادی آلدوسترون یا از زیادی مایع خارج سلولی و بالا بودن فشار شریانی حاصل از آلدوسترونیسم ناشی می‌شود. درمان آلدوسترونیسم اولیه معمولاً خارج کردن تومور یا قسمت اعظم بافت فوق‌کلیوی با عمل جراحی در مواردی است که هیپرپلازی علت این بیماری باشد. روش دیگر درمان بلوکه کردن رسپتور مینرالوکورتیکوئید توسط اسپرونولاکتون یا اپلررنون eplerenone است.

سندروم آدرنوزنیتال

گاهی یک تومور فوق‌کلیوی مقدار بیش از حدی از آندروژنها را ترشح می‌کند که موجب بروز اثرات مردزایی شدید در سراسر بدن می‌شوند. در صورتی که این تومور در زن به وجود آید دچار ویژگیهای مردانه شامل موارد زیر می‌گردد: در آوردن ریش، صدای بسیار کلفت‌تر، گاهی طاسی در صورتی که زن به طور ارثی دارای ژن طاسی باشد، توزیع مردانه مو در بدن و زهار، رشد کلیتورس و شبیه شدن آن به آلت تناسلی مردانه و تجمع پروتئین در پوست و بویژه عضلات که ویژگیهای مشخص مردانه به زن می‌دهد.

در پسر نابالغ، یک تومور فوق‌کلیوی مرد کننده موجب همان مشخصات نظیر زن به اضافه رشد سریع اندامهای جنسی مردانه می‌شود همان طور که در شکل ۱۱-۷۷ نشان داده شده، که یک پسر چهار ساله مبتلا به سندروم آدرنوزنیتال را نشان می‌دهد. در مرد بالغ، ویژگیهای مردزایی سندروم آدرنوزنیتال معمولاً بوسیله اثرات مردزایی طبیعی تستوسترون ترشح



شکل ۱۱ - ۷۷ - سندروم
آدرنوژنیتال در یک پسر بچه چهار
ساله.

بضه‌ها پوشیده می‌شود تشخیص سندروم آدرنوژنیتال در مرد بالغ غالباً مشکل است. در سندروم آدرنوژنیتال، دفع استروئیدها (که از آندروژنها مشتق می‌شوند) در ادرار ممکن است ۱۰ تا ۱۵ برابر طبیعی باشد. این یافته را می‌توان خیص این بیماری مورد استفاده قرار داد.

فصل ۷۸

انسولین، گلوکاگون، و دیابت قندی

لوزالمعده علاوه بر اعمال گوارشی خود دو هورمون مهم انسولین insulin و گلوکاگون glucagon را نیز ترشح می‌کند که برای تنظیم طبیعی متابولیسم گلوکز، لیپید و پروتئین حیاتی دارند. اگرچه لوزالمعده هورمونهای دیگری از قبیل آمیلین، سوماتوستاتین، و پلی‌پپتید پانکراسی را ترشح می‌کند اعمال آنها به همان خوبی تعیین نشده‌اند. هدف عمده این فصل شرح نقش فیزیولوژیک انسولین و گلوکاگون و فیزیوپاتولوژی بیماریها بویژه دیابت قندی است که از ترشح یا فعالیت غیر طبیعی این هورمونها ناشی می‌شود.

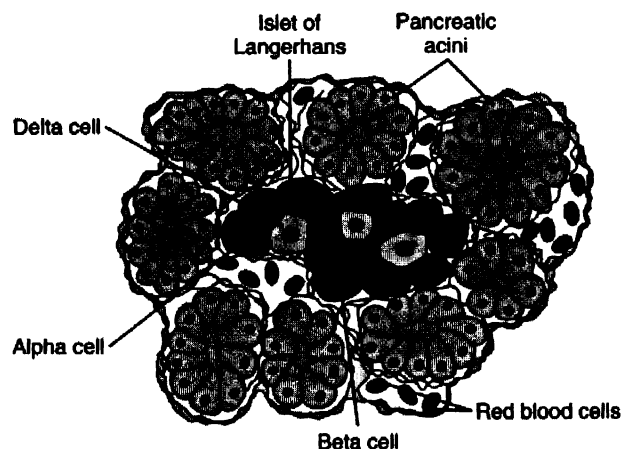
تشریح فیزیولوژیک لوزالمعده - لوزالمعده از دو نوع بافت اصلی تشکیل شده که در شکل ۱-۷۸ نشان داده شده است: (۱) آسینوسها که شیرهای گوارشی به داخل دوازدهه ترشح می‌کنند و (۲) جزایر لانگرهانس که انسولین و گلوکاگون را مستقیماً به داخل خون ترشح می‌کنند. ترشحات گوارشی لوزالمعده در فصل ۶۴ شرح داده شده‌اند. لوزالمعده انسان حدود ۱ تا ۲ میلیون جزایر لانگرهانس دارد که هر کدام حدود فقط ۰/۳ میلیمتر قطر داشته و در اطراف مویرگهای کوچکی سازمانبندی شده‌اند و هورمونهای خود را به داخل این مویرگها ترشح می‌کنند. جزایر لانگرهانس محتوی سه نوع سلول عمده یعنی سلولهای آلفا، بتا و دلتا هستند که توسط شکل و خواص رنگ‌آمیزیشان از یکدیگر تمیز داده می‌شوند.

سلولهای بتا که حدود ۶۰ درصد کلیه سلولها را تشکیل می‌دهند به طور عمده در وسط هر جزیره قرار دارند و انسولین و آمیلین amylin ترشح می‌کنند که هورمونی است که غالباً به طور موازی با انسولین ترشح می‌شود اگرچه عمل آن روشن نیست. سلولهای آلفا که حدود ۲۵ درصد تمام سلولها را تشکیل می‌دهند گلوکاگون ترشح می‌کنند. سلولهای دلتا که حدود ۱۰ درصد کل سلولهای را تشکیل می‌دهند سوماتوستاتین ترشح می‌کنند. علاوه بر آن، لااقل یک نوع سلول دیگر موسوم به سلولهای PP به تعداد اندک در جزایر وجود دارند و هورمونی با عمل مشکوک موسوم به پلی‌پپتید پانکراسی ترشح می‌کنند.

ارتباط متقابل نزدیک میان این انواع سلولی در جزایر لانگرهانس ارتباط سلول به سلول، و کنترل مستقیم ترشح بعضی از هورمونها توسط سایر هورمونها را امکانپذیر می‌سازد. به عنوان نمونه، انسولین ترشح گلوکاگون را مهار می‌کند، آمیلین ترشح انسولین را مهار می‌کند، و سوماتوستاتین ترشح انسولین و گلوکاگون هر دو را مهار می‌کند.

انسولین و اثرات متابولیک آن

انسولین نخستین بار توسط بانتینگ و بست در سال ۱۹۲۲ از لوزالمعده مجزا شد و تقریباً یک شبه پیش‌آگهی بیمار مبتلا به دیابت شدید را از وخامت سریع و مرگ به یک شخص تقریباً طبیعی تغییر داد. از نظر تاریخی انسولین همیشه به



شکل ۱ - ۷۸ - تشریح فیزیولوژیک
یک جزیره لانگرهانس در لوزالمعده.

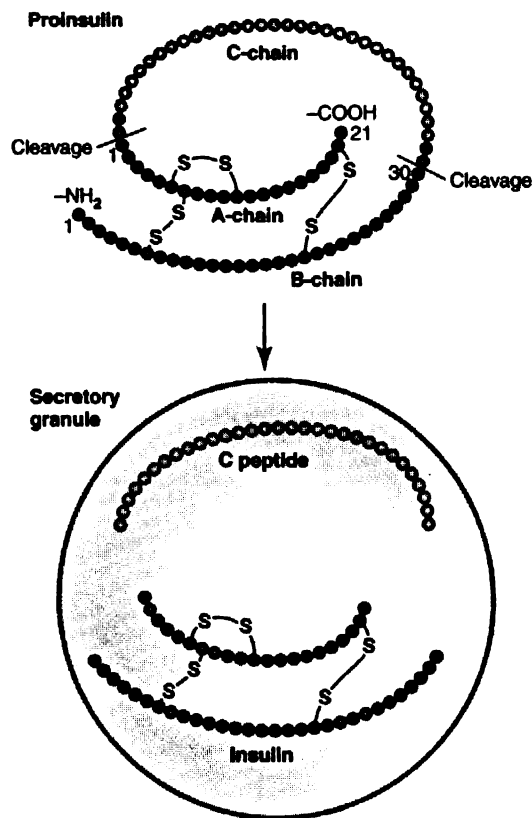
«قند خون» ارتباط داده شده و در واقع اثرات عمیقی روی متابولیسم کربوهیدراتها دارد. با این وجود، ناهنجاریهای متابولسم چربی هستند که می‌توانند موجب حالاتی از قلیل اسیدوز و آرتروسکلروز شوند که علل معمولی مرگ بیمار دیابتی به شمار می‌روند. همچنین، در بیماران مبتلا به دیابت طولانی، کاهش توانایی برای سنتز پروتئینها منجر به تلف شدن بافتها و نیز اختلالات عملی سلولی متعدد می‌گردد. بنابراین آشکار است که انسولین روی متابولیسم چربیها و پروتئینها تقریباً به همان اندازه متابولیسم کربوهیدراتها تأثیر دارد.

انسولین هورمونی است که با فراوانی انرژی همراه است

به تدریج که در صفحات بعد انسولین را شرح می‌دهیم روشن خواهد شد که ترشح انسولین با فراوانی انرژی همراه است به این معنی که هنگامی که مقدار فراوانی غذاهای انرژی دهنده بویژه مقادیر بیش از حد کربوهیدراتها در رژیم وجود دارد انسولین به مقدار زیاد ترشح می‌شود. انسولین به نوبه خود نقش مهمی در انبار کردن انرژی اضافی بازی می‌کند. در مورد زیادی کربوهیدراتها، انسولین موجب انبار شدن آنها به صورت گلیکوژن به طور عمده در کبد و عضلات می‌شود. همچنین، تمام کربوهیدراتهای اضافی که نمی‌توانند به صورت گلیکوژن انبار شوند بر اثر عمل تحریکی انسولین به چربیها تبدیل شده و آنها نیز در بافت چربی انبار می‌شوند. در مورد پروتئینها، انسولین یک اثر مستقیم در پیشبرد جذب اسیدهای آمینه توسط سلولها و تبدیل آنها به پروتئینها دارد. علاوه بر آن، انسولین تجزیه پروتئینهایی را که از قبل در سلولها وجود داشته‌اند مهار می‌کند.

ساختار شیمیایی انسولین

انسولین یک پروتئین کوچک بوده و انسولین در انسان یک وزن مولکولی ۵۸۰۸ دارد. انسولین از دو زنجیر اسید آمینه تشکیل شده که توسط دو اتصال دی‌سولفیدی به یکدیگر متصل شده‌اند، همان طور که در شکل ۲-۷۸ نشان داده شده است. در صورتی که این دو زنجیر اسید آمینه از یکدیگر جدا شوند فعالیت عملی مولکول انسولین از بین می‌رود. انسولین در سلولهای بتا توسط ماشین سلولی معمولی برای سنتز پروتئین که در فصل ۳ شرح داده شد سنتز می‌شود و این عمل با ترجمه RNA مربوط به انسولین توسط ریبوزومهای چسبیده به رتیکولوم آندوپلاسمیک شروع شده و یک پره پروهورمون انسولین تشکیل می‌دهد. این پره پروهورمون ابتدایی دارای وزن مولکولی حدود ۱۱۵۰۰ بوده اما در رتیکولوم



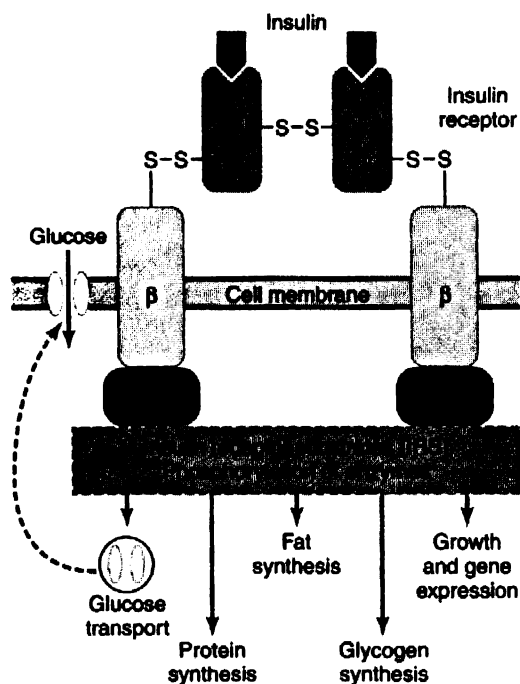
شکل ۲ - ۷۸ - شمای مولکول پروانسولین انسان که در دستگاه گلزی سلولهای بتای لوزالمعده شکسته شده و پپتید اتصال دهنده (C peptide) و انسولین را تشکیل می‌دهد که از زنجیرهای A و B درست شده است که توسط پیوندهای دی‌سولفیدی به یکدیگر متصل شده‌اند. پپتید C و انسولین به صورت گرانولهای بسته‌بندی می‌شوند و به مقدار مساوی از مولکولی همراه با مقدار کمی از پروانسولین ترشح می‌شوند.

آندوپلاسمیک قطعه‌ای از آن کنده شده و یک پروانسولین با وزن مولکولی ۹۰۰۰ و متشکل از سه زنجیر پپتیدی A، B و C تشکیل می‌دهد. قسمت اعظم پروانسولین باز هم در دستگاه گلزی قطعه‌ای را از دست می‌دهد و انسولین مرکب از زنجیرهای A و B که توسط پیوندهای دی‌سولفیدی به یکدیگر متصل شده‌اند و زنجیر پپتید C موسوم به پپتید متصل کننده connecting را تشکیل می‌گردد. انسولین و پپتید C در گرانولهای ترشحی بسته‌بندی می‌شوند و به مقدار مساوی از نظر مولکولی ترشح می‌گردند. حدود ۵ تا ۱۰ درصد فرآورده نهایی ترشح شده کماکان به شکل پروانسولین است.

پروانسولین و پپتید C عملاً هیچگونه فعالیت انسولینی ندارند اما پپتید C به یک ساختار غشایی که به احتمال زیاد یک رسیپتور غشایی مزدوج شده با پروتئین G است متصل می‌شود و موجب فعال شدن لااقل دو سیستم آنزیمی یعنی سدیم - پتاسیم آدنوزین تری فسفاتاز و نیتریک اکساید سنتاز آندوتلیال می‌گردد. اگرچه هر دوی این آنزیمها اعمال فیزیولوژیک متعددی دارند اهمیت پپتید C در تنظیم این آنزیمها هنوز روشن نیست.

اندازه‌گیری غلظت پپتید C توسط سنجش رادیوایمونولوژیک را می‌توان در بیماران دیابتی که با انسولین درمان می‌شوند برای تعیین این موضوع به کار برد که این بیماران چه مقداری از انسولین طبیعی خود را کماکان تولید می‌کنند. بیماران مبتلا به دیابت نوع I که نمی‌توانند انسولین تولید کنند معمولاً غلظت بسیار کاهش یافته‌ای از پپتید C دارند. هنگامی که انسولین به داخل خون ترشح می‌شود تقریباً به طور کامل در حالت آزاد گردش می‌کند. انسولین دارای

شکل ۳ - ۷۸ - شمای رسیپتور انسولین. انسولین به زیرواحد آلفای رسیپتور خود می‌چسبد که موجب اتوفسفریلاسیون زیرواحد بتای رسیپتور می‌شود که به نوبه خود فعالیت تیروزین کینازی القاء می‌کند. فعالیت تیروزین کینازی رسیپتور یک سری واکنشهای اتوفسفریلاسیون را شروع می‌کند که فعالیت آنزیمها شامل سوبستراهای رسیپتور انسولین را که میانجیگر اثرات انسولین روی متابولیسم گلوکز، چربی و پروتئین هستند افزایش یا کاهش می‌دهد. به عنوان مثال، ترانسپورترهای گلوکز به سوی غشای سلول حرکت داده می‌شوند تا ورود گلوکز به داخل سلول را تسهیل کنند.



نیمه عمر متوسط پلاسمایی حدود ۶ دقیقه است به طوری که قسمت عمده آن در ظرف ۱۰ تا ۱۵ دقیقه از گردش خون خارج می‌شود. به استثنای قسمتی از انسولین که با رسیپتورهای سلولهای هدف ترکیب می‌شود، باقیمانده توسط آنزیم انسولیناز به طور عمده در کبد و تا حدود کمتری در کلیه‌ها و عضله و به طور مختصر در بیشتر بافتهای دیگر منهدم می‌شود. این حذف سریع از پلاسما اهمیت دارد زیرا در مواردی قطع سریع اعمال کنترلی انسولین به همان اندازه شروع این اعمال دارای اهمیت است.

فعال شدن رسیپتورهای سلولهای هدف توسط انسولین و اثرات سلولی حاصله

انسولین برای شروع کردن اثرات خود روی سلولهای هدف ابتدا به یک رسیپتور پروتئینی غشاء با وزن مولکولی حدود ۳۰۰,۰۰۰ می‌چسبد و آن را فعال می‌کند (شکل ۳-۷۸). این رسیپتور فعال شده است نه انسولین که موجب اثرات بعدی می‌گردد.

رسیپتور انسولینی مجموعه‌ای از چهار زیرواحد است که توسط اتصالات دی‌سولفیدی به یکدیگر متصل می‌شوند و عبارتند از: دو زیرواحد آلفا که کاملاً در خارج از غشای سلول قرار دارند و دو زیرواحد بتا که در عرض غشاء نفوذ کرده و به داخل سیتوپلاسم برآمدگی دارند. انسولین به زیرواحدهای آلفا در خارج سلول متصل می‌شود اما به علت اتصالات با زیرواحدهای بتا، قسمتهایی از زیرواحدهای بتا که به داخل سلول برآمدگی دارند اتوفسفریلاسیون پیدا می‌کنند. به این ترتیب، رسیپتور انسولین مثالی از رسیپتور متصل به آنزیم است که در فصل ۷۴ شرح داده شد. اتوفسفریلاسیون زیر واحدهای بتای رسیپتور یک تیروزین کیناز موضعی را فعال می‌کند که به نوبه خود موجب فسفریلاسیون سایر آنزیمهای متعدد داخل سلولی شامل گروهی موسوم به سوبستراهای رسیپتور انسولین (IRS) می‌شود. انواع مختلف IRS (مانند

IRS-1, IRS-2, IRS-3) در بافتهای مختلف وجود دارند. اثر خالص این عمل فعال کردن بعضی از این آنزیمها و در عین حال غیرفعال کردن بعضی دیگر است. به این ترتیب، انسولین ماشین آلات متابولیک داخل سلولی را هدایت می‌کند تا اثرات مطلوب را روی متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین تولید کنند. اثرات نهایی تحریک انسولین به قرار زیرند:

۱- در ظرف چند ثانیه بعد از آن که انسولین به رسپتور غشایی خود می‌چسبد غشاءهای حدود ۸۰ درصد سلولهای بدن جذب گلوکز خود را افزایش می‌دهند. این موضوع بویژه در مورد سلولهای عضلانی و سلولهای چربی صدق می‌کند اما در مورد قسمت اعظم نورونها در مغز صادق نیست. گلوکز زیاد حمل شده به داخل سلول بلافاصله فسفریله شده و به صورت سوبسترای برای اعمال متابولیک کربوهیدراتی عادی در می‌آید. معتقدند که افزایش انتقال گلوکز ناشی از جوش خوردن وزیکولهای متعدد داخل سلولی با غشای سلولی است و این وزیکولها در غشاءهای خود مولکولهای متعدد پروتئین انتقال دهنده گلوکز را حمل می‌کنند که به غشای سلول می‌چسبند و جذب گلوکز به داخل سلول را تسهیل می‌کنند. هنگامی که انسولین دیگر در دست نیست این وزیکولها در ظرف ۳ تا ۵ دقیقه از غشای سلول جدا شده و مجدداً به داخل سلول حرکت می‌کنند تا دوباره در صورت نیاز مورد استفاده قرار گیرند.

۲- غشای سلول برای بسیاری از اسیدهای آمینه، یونهای پتاسیم و یونهای فسفات نفوذپذیری بیشتری پیدا می‌کند و موجب افزایش انتقال این مواد به داخل سلول می‌شود.

۳- اثرات آهسته‌تر در جریان ۱۰ تا ۱۵ دقیقه بعد به وجود می‌آیند و سطح فعالیت بسیاری از آنزیمهای متابولیک داخل سلولی بازهم دیگری را تغییر می‌دهند. این اثرات به طور عمده از تغییر حالت فسفریلاسیون این آنزیمها ناشی می‌شوند.

۴- اثرات باز هم بسیار آهسته‌تر برای ساعتها و حتی برای چندین روز به ایجاد ادامه می‌دهند. این اثرات از تغییرات میزان ترجمه RNAهای پیک در ریبوزمها برای تشکیل پروتئینهای جدید و از اثرات باز هم آهسته‌تر تغییر میزان کپی‌برداری از DNA در هسته ناشی می‌شوند. به این روش، انسولین قسمت زیادی از ماشین آنزیماتیک سلولی را تغییر می‌دهد تا هدفهای متابولیک خود را به انجام برساند.

اثر انسولین بر متابولیسم کربوهیدراتها

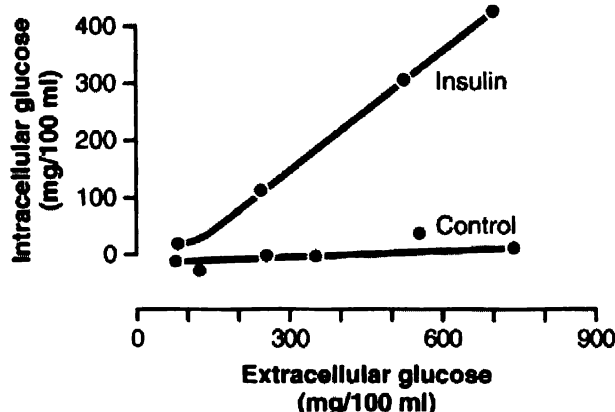
بلافاصله بعد از مصرف یک غذای پرکربوهیدرات، گلوکزی که جذب خون می‌شود موجب ترشح سریع انسولین می‌گردد که بعداً به تفصیل در این فصل شرح داده خواهد شد. انسولین به نوبه خود موجب جذب، ذخیره و استفاده سریع از گلوکز بوسیله تقریباً کلیه بافتهای بدن اما بویژه بوسیله عضلات، بافت چربی و کبد می‌گردد.

انسولین موجب پیشبرد جذب و متابولیسم گلوکز در عضله می‌شود

در بیشتر اوقات روز، بافت عضلانی برای تأمین انرژی خود به اسیدهای چربی متکی است نه به گلوکز. دلیل اصلی برای این موضوع آن است که غشای طبیعی و در حال استراحت عضله به استثنای هنگامی که فیبر عضلانی بوسیله انسولین تحریک می‌شود نسبت به گلوکز تقریباً نفوذناپذیر است و در فاصله بین غذاها مقدار انسولین ترشح شده کمتر از آن است که موجب پیشبرد ورود مقادیر قابل ملاحظه‌ای از گلوکز به داخل سلولهای عضلانی شود.

اما در دو حالت است که عضلات واقعاً از مقادیر گلوکز استفاده می‌کنند. یکی از این حالات در جریان ورزش یا فعالیت عضلانی متوسط تا سنگین است. این نوع مصرف گلوکز نیاز به مقدار زیادی انسولین ندارد زیرا فیبرهای عضلانی در حال فعالیت حتی در غیاب انسولین به علت خود روند انقباضی نسبت به گلوکز بسیار نفوذپذیر می‌شوند.

شکل ۴ - ۷۸ - اثر انسولین در افزایش دادن غلظت گلوکز در داخل سلولهای عضلانی. توجه کنید که در غیاب انسولین (کنترل) غلظت داخل سلولی گلوکز با وجود غلظت خارج سلولی بسیار زیاد آن، تقریباً در حد صفر باقی مانده است.



حالت دوم برای استفاده عضله از مقادیر زیاد گلوکز، در طی چند ساعت بعد از صرف غذا است. در این زمان غلظت گلوکز خون بالا است و لوزالمعده مقادیر زیادی انسولین ترشح می‌کند. این انسولین اضافی موجب انتقال سریع گلوکز به داخل سلولهای عضلانی می‌شود. این امر سبب می‌شود که سلول عضلانی در جریان این مرحله زمانی استفاده از کربوهیدراتها را بر اسیدهای چربی ترجیح دهد.

ذخیره گلیکوژن در عضله - در صورتی که عضلات در جریان مرحله بعد از صرف غذا فعالیت نداشته باشند با این وجود گلوکز به فراوانی به داخل سلولهای عضلانی انتقال می‌یابد. در این حال قسمت اعظم گلوکز به جای استفاده برای تأمین انرژی به صورت گلیکوژن تا سقف غلظت ۲ تا ۳ درصد ذخیره می‌شود. گلیکوژن می‌تواند بعداً بوسیله عضله برای تولید انرژی به مصرف برسد. این گلیکوژن بویژه برای دوره‌های کوتاه مدت مصرف فوق‌العاده انرژی توسط عضلات و حتی برای تأمین انرژی بی‌هوازی هر بار برای چند دقیقه توسط تجزیه گلیکولیتیک گلیکوژن به اسید لاکتیک که می‌تواند حتی در غیاب اکسیژن انجام شود مفید است.

اثر کمیتی انسولین در کمک به تسهیل انتقال گلوکز از غشای سلول عضلانی - اثر کمیتی انسولین در تسهیل انتقال گلوکز از غشای سلول بوسیله نتایج تجربی که در شکل ۴-۷۸ تصویر شده نشان داده می‌شود. منحنی پایینی که با علامت «کنترل» مشخص شده غلظت گلوکز آزاد اندازه‌گیری شده در داخل سلول را به دست داده و نشان می‌دهد که با وجود این که غلظت گلوکز خارج سلولی تا ۷۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر افزایش داده شده، غلظت گلوکز آزاد داخل سلولی تقریباً در حد صفر باقی مانده است. برخلاف آن، منحنی بالایی که با علامت «انسولین» نشانه‌گذاری شده نشان می‌دهد که هنگامی که انسولین اضافه شده، غلظت گلوکز داخل سلولی تا ۴۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بالا رفته است. به این ترتیب آشکار است که انسولین می‌تواند میزان انتقال گلوکز به داخل سلول عضلانی در حال استراحت را لافل ۱۵ برابر افزایش دهد.

انسولین موجب پیشبرد جذب، ذخیره و مصرف گلوکز توسط کبد می‌شود

یکی از مهمترین کلیه اثرات انسولین ذخیره کردن قسمت اعظم گلوکز جذب شده بعد از صرف غذا تقریباً بلافاصله به صورت گلیکوژن در کبد است. آن گاه در فاصله بین غذاها که گلوکز در دسترس نیست و غلظت گلوکز خون شروع به سقوط می‌کند ترشح انسولین به سرعت کاهش می‌یابد و گلیکوژن کبد مجدداً به گلوکز تجزیه می‌شود و گلوکز مجدداً به داخل خون آزاد می‌گردد تا مانع از سقوط غلظت گلوکز خون به مقادیر بیش از حد پایین شود.

مکانیسمهایی که بوسیله آنها انسولین موجب جذب و ذخیره گلوکز در کبد می شود شامل چندین مرحله تقریباً همزمان می شوند:

۱- انسولین فسفریلاز کبدی را مهار می کند که آنزیم اصلی است که موجب تجزیه گلیکوژن به گلوکز می شود. این امر از تجزیه گلیکوژنی که در سلولهای کبدی ذخیره شده است جلوگیری می کند.

۲- انسولین موجب تشدید جذب گلوکز از خون بوسیله سلولهای کبدی می شود. انسولین این کار را با افزایش دادن فعالیت آنزیم گلوکوکیناز به انجام می رساند که یکی از آنزیمهایی است که موجب فسفریلاسیون اولیه گلوکز بعد از انتشار آن به داخل سلولهای کبدی می شود. همین که گلوکز فسفریله شد در داخل سلولهای کبدی به دام می افتد زیرا گلوکز فسفریله نمی تواند در جهت معکوس از طریق غشای سلول انتشار یابد.

۳- انسولین همچنین فعالیت آنزیمهایی را که موجب پیشبرد سنتز گلیکوژن می شوند افزایش می دهد و از آن جمله است بویژه آنزیم گلیکوژن سنتاز که مسؤول پلیمریزاسیون واحدهای مونوساکاریدی برای تشکیل مولکولهای گلیکوژن است. اثر خالص تمام این اعمال افزایش دادن مقدار گلیکوژن در کبد است. گلیکوژن می تواند تا مقدار کلی حدود ۵ تا ۶ درصد جرم کبد افزایش یابد که معادل با صد گرم گلیکوژن ذخیره شده در تمام کبد است.

گلوکز از کبد در بین غذاها آزاد می شود - در بین وعده های غذا که غلظت گلوکز خون شروع به کاهش به یک سطح پایین می کند چندین واقعه به وجود می آیند که موجب می شوند تا کبد مجدداً گلوکز را به داخل گردش خون آزاد کند.

۱- کاهش گلوکز خون موجب می شود که لوزالمعده ترشح انسولین خود را کاهش دهد.

۲- آن گاه فقدان انسولین تمام اثراتی را که در بالا برای ذخیره گلیکوژن شرح داده شد معکوس می کند و عملاً سنتز گلیکوژن بیشتر را در کبد متوقف می سازد و از جذب بیشتر گلوکز از خون بوسیله کبد جلوگیری می کند.

۳- فقدان انسولین (همراه با افزایش گلوکاگون که بعداً شرح داده خواهد شد) آنزیم فسفریلاز را فعال می کند که موجب تجزیه گلیکوژن به گلوکز فسفات می شود.

۴- آنزیم گلوکز فسفاتاز که توسط انسولین مهار شده بود حال توسط فقدان انسولین فعال شده و موجب جدا کردن رادیکال فسفات از گلوکز می شود و این امر به گلوکز آزاد اجازه می دهد تا مجدداً به داخل خون انتشار یابد.

به این ترتیب، کبد هنگامی که گلوکز بعد از صرف غذا به مقدار بیش از اندازه در خون وجود دارد آن را از خون می گیرد و هنگامی که غلظت گلوکز خون در مرحله بین غذاها پایین است آن را به خون بازمی گرداند. به طور معمول، حدود ۶۰ درصد گلوکز غذا به این روش در کبد ذخیره شده و سپس بعداً بازگردانده می شود.

انسولین موجب پیشبرد تبدیل گلوکز اضافی به اسیدهای چربی می شود و گلوکونئوژنز را در کبد مهار می کند - هنگامی که مقدار گلوکزی که وارد سلولهای کبدی می شود بیشتر از مقداری باشد که می تواند به صورت گلیکوژن ذخیره شود یا برای متابولیسم هپاتوسیت های موضعی به مصرف برسد انسولین موجب پیشبرد تبدیل تمام این گلوکز اضافی به اسیدهای چربی می شود. این اسیدهای چربی بعداً به صورت تری گلیسریدها در لیپوپروتئینهای با دانسیته بسیار پایین گنجانده می شوند و به این صورت از راه خون به بافت چربی انتقال یافته و به صورت چربی ذخیره می شوند.

انسولین همچنین نوسازی گلوکز یا گلوکونئوژنز را مهار می کند و این کار را به طور عمده بوسیله کاهش دادن مقادیر و فعالیتهای آنزیمهای کبدی مورد نیاز برای گلوکونئوژنز به انجام می رساند. اما باید دانست که بخشی از این اثر ناشی از یک عمل انسولین در کاهش دادن آزاد شدن اسیدهای آمینه از عضلات و سایر بافتهای خارج کبدی است که به نوبه خود در دسترس بودن پیش آهنگهای لازم مورد نیاز برای گلوکونئوژنز را کاهش می دهد. این موضوع در ارتباط با اثر انسولین روی متابولیسم پروتئینها بیشتر شرح داده خواهد شد.

فقدان اثر انسولین بر جذب و مصرف گلوکز بوسیله مغز

مغز از این نظر با بیشتر بافت‌های دیگر بدن تفاوت دارد که انسولین روی جذب و مصرف گلوکز اثر اندکی دارد و سلول‌های مغزی به گلوکز نفوذپذیر بوده و می‌توانند بدون میانجیگری انسولین گلوکز را مصرف کنند. سلول‌های مغزی همچنین از این نظر با بیشتر سلول‌های بدن تفاوت دارند که در حال عادی فقط از گلوکز برای تأمین انرژی استفاده می‌کنند و سایر سوسترهای انرژی‌زا از قبیل چربیها را فقط با اشکال می‌توانند مصرف کنند. بنابراین الزامی است که غلظت گلوکز خون همیشه در بالای یک حد بحرانی حفظ شود و این یکی از مهمترین اعمال سیستم کنترل غلظت گلوکز خون است. هرگاه غلظت گلوکز خون به مقادیر بیش از حد پایینی در محدوده ۲۰ تا ۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر سقوط کند علائم شوک هیپوگلیسمیک بروز می‌کند که توسط تحریک‌پذیری پیش‌رونده عصبی مشخص می‌شود که منجر به غش کردن، تشنجات و حتی اغماء می‌شود.

اثر انسولین بر متابولیسم کربوهیدراتها در سایر سلولها

انسولین انتقال گلوکز به داخل و مصرف گلوکز بوسیله بیشتر سلول‌های بدن (به استثنای سلول‌های مغزی) را به همان روشی که روی انتقال و مصرف گلوکز در سلول عضلانی تأثیر دارد افزایش می‌دهد. انتقال گلوکز به داخل سلول‌های چربی به طور عمده بخش گلیسرول مولکول چربی را تأمین می‌کند. بنابراین، انسولین به این روش غیرمستقیم موجب پیشبرد انبار شدن چربی در این سلولها می‌گردد.

اثر انسولین بر متابولیسم چربی

اگرچه اثرات انسولین بر متابولیسم چربی به همان اندازه اثرات حاد انسولین بر متابولیسم کربوهیدراتها آشکار نیست اما انسولین از راه‌هایی روی متابولیسم چربی تأثیر می‌گذارد که در درازمدت به همان اندازه اهمیت دارند. اثر درازمدت بویژه دراماتیک فقدان انسولین ایجاد آتروسکلروز شدید است که غالباً منجر به حملات قلبی، سکته‌های مغزی و سایر حوادث عروقی می‌شود. ما نخست اثرات حاد انسولین بر متابولیسم چربی را شرح می‌دهیم.

انسولین موجب پیشبرد سنتز و ذخیره چربی می‌شود

انسولین چندین اثر دارد که منجر به ذخیره چربیها در بافت چربی می‌شوند. اولاً انسولین میزان مصرف گلوکز بوسیله بسیاری از بافت‌های بدن را افزایش می‌دهد که به طور اوتوماتیک به عنوان «حفظ‌کننده چربی» عمل می‌کند اما باید دانست که انسولین همچنین موجب پیشبرد سنتز اسیدهای چربی می‌شود. این موضوع بویژه هنگامی صدق می‌کند که کربوهیدرات بیشتری از آن چه می‌تواند برای تأمین فوری انرژی مورد استفاده قرارگیرد خورده می‌شود و به این ترتیب سوسترها برای سنتز چربی را تأمین می‌کند. تقریباً تمام این سنتز در سلول‌های کبدی انجام می‌شود و آن‌گاه اسیدهای چربی از کبد بوسیله لیپوپروتئین‌های خون به سلول‌های چربی انتقال داده می‌شوند تا در آن جا ذخیره شوند. عوامل مختلفی که منجر به افزایش سنتز اسیدهای چربی در کبد می‌شوند عبارتند از:

- ۱- انسولین انتقال گلوکز به داخل سلول‌های کبدی را افزایش می‌دهد. بعد از آن که غلظت گلیکوزن کبدی به ۵ تا ۶ درصد رسید خود سنتز گلیکوزن بیشتر را مهار می‌کند. آن‌گاه تمامی گلوکز اضافی که وارد سلول‌های کبدی می‌شود برای تشکیل چربی در دسترس قرار می‌گیرد. گلوکز نخست در مسیر گلیکولیتیک به پیرووات تجزیه می‌شود و سپس پیرووات به استیل‌کوآنزیم A تبدیل می‌شود که سوسترایی است که اسیدهای چربی از آن ساخته می‌شوند.
- ۲- هنگامی که مقدار بیش از حد گلوکز برای تأمین انرژی به مصرف می‌رسد مقدار بیش از حدی نیز از یونهای

سیترات و ایزوسیترات بوسیله سیکل اسیدسیتریک ساخته می شود. این یونها اثر مستقیمی در فعال کردن استیل کوآنزیم A کربوکسیلاز دارند که آنزیم مورد نیاز برای کربوکسیله کردن استیل کوآنزیم A و تشکیل مالونیل کوآنزیم A یعنی نخستین مرحله سنتز اسیدهای چربی است.

۳- قسمت اعظم اسیدهای چربی آن گاه در داخل خود کبد سنتز شده و جهت تشکیل تری گلیسریدها یعنی شکل معمولی ذخیره چربی به مصرف می رسد. این تری گلیسریدها در لیپوپروتئینها از سلولهای کبدی به خون آزاد می شوند. انسولین آنزیم لیپوپروتئین لیپاز را در دیواره مویرگهای بافت چربی فعال می کند که تری گلیسریدها را مجدداً به اسیدهای چربی تجزیه می کند و این عمل برای جذب شدن اسیدهای چربی به داخل سلولهای بافت چربی که در آن جا مجدداً به تری گلیسریدها تبدیل و ذخیره می شوند ضروری است.

نقش انسولین در ذخیره شدن چربیها در سلولهای چربی - انسولین دو اثر اساسی دیگر دارد که برای انبار شدن چربیها در سلولهای چربی مورد نیاز هستند:

۱- انسولین عمل لیپاز حساس به هورمون را مهار می کند. این همان آنزیمی است که موجب هیدرولیز تری گلیسریدهای از قبل ذخیره شده در سلولهای چربی می شود. بنابراین، آزاد شدن اسیدهای چربی از بافت چربی به داخل گردش خون نیز مهار می گردد.

۲- انسولین به همان روشی که موجب پیشبرد انتقال گلوکز به داخل سلولهای عضلانی می شود موجب پیشبرد انتقال گلوکز از طریق غشای سلولی به داخل سلولهای چربی می گردد. آن گاه مقداری از این گلوکز برای سنتز مقادیر اندکی از اسیدهای چربی مورد استفاده قرار می گیرد اما مهمتر از آن مقادیر زیادی از ماده آلفا - گلیسروفسفات تشکیل می دهد. این ماده تأمین کننده گلیسرول است که با اسیدهای چربی ترکیب شده و تری گلیسریدها را که شکل ذخیره ای چربی در سلولهای چربی هستند تشکیل می دهد. بنابراین، هرگاه انسولین در دسترس نباشد حتی انبار کردن مقادیر زیاد اسیدهای چربی انتقال یافته از کبد در لیپوپروتئینها به طور تقریباً کامل بلوکه می شود.

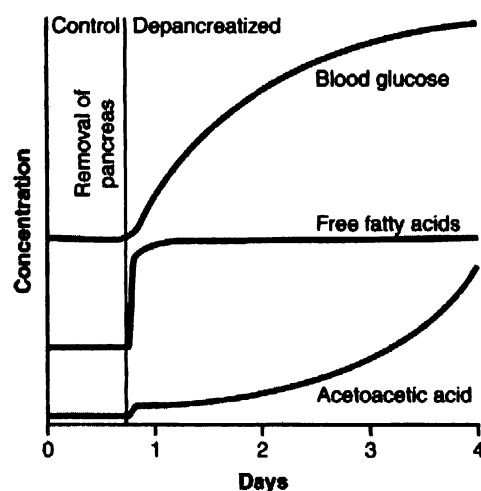
کمبود انسولین موجب افزایش استفاده متابولیک از چربیها می شود

کلیه جنبه های تجزیه و مصرف چربی برای تأمین انرژی در غیاب انسولین به مقدار زیادی تشدید می شوند. این امر حتی به طور طبیعی در فاصله بین غذاها که ترشح انسولین در حداقل است به وجود می آید اما در دیابت که ترشح انسولین تقریباً صفر است فوق العاده شدید می شود. اثرات حاصله عبارتند از:

کمبود انسولین موجب تجزیه چربی ذخیره و آزاد شدن اسیدهای چربی آزاد می گردد - در غیاب انسولین، تمام اثرات انسولین در ایجاد ذخیره چربی که در بالا ملاحظه شد معکوس می گردد. مهمترین اثر آن است که آنزیم لیپاز حساس به هورمون در سلولهای چربی قویاً فعال می شود. این آنزیم تری گلیسریدهای ذخیره شده را هیدرولیز کرده و مقادیر زیادی اسیدهای چربی و گلیسرول به داخل گردش خون آزاد می کند. در نتیجه، غلظت پلاسمایی اسیدهای چربی آزاد در ظرف چند دقیقه شروع به بالا رفتن می کند. آن گاه این اسید چربی آزاد به صورت ماده انرژی زای عمده درمی آید که عملاً بوسیله تمام بافت های بدن به استثنای مغز به مصرف می رسد.

شکل ۵-۷۸ اثر فقدان انسولین را بر غلظت پلاسمایی اسیدهای چربی آزاد، گلوکز و اسید استواسیتیک نشان می دهد. توجه کنید که تقریباً بلافاصله بعد از خارج کردن لوزالمعده از بدن غلظت اسیدهای چربی در پلاسما شروع به بالا رفتن می کند و به طور قابل ملاحظه ای سریعتر از حتی غلظت گلوکز بالا می رود.

فقدان انسولین غلظت پلاسمایی کلسترول و فسفولیپیدها را افزایش می دهد - زیادی اسیدهای چربی در پلاسما موجب پیشبرد تبدیل قسمتی از اسیدهای چربی به فسفولیپیدها و کلسترول نیز می شود که دو تا از فرآورده های



شکل ۵ - ۷۸ - اثر خارج کردن
لوزالمعده از بدن روی غلظت گلوکز
خون، اسیدهای چربی آزاد پلاسما و
اسیداستواسیتیک.

اصلی متابولیسم چربی هستند. این دو ماده همراه با تری‌گلیسریدهای اضافی تشکیل شده در همان زمان در کبد به صورت لیپوپروتئینها به داخل خون تخلیه می‌شوند. گاهی لیپوپروتئینهای پلاسما تا سه برابر در غیاب انسولین افزایش یافته و غلظت کل لیپیدهای پلاسما را به جای مقدار طبیعی ۰/۶ درصد به چندین درصد می‌رساند. این غلظت لیپیدها و بویژه غلظت زیاد کلسترول منجر به پیدایش سریع آتروسکلروز در افراد مبتلا به دیابت شدید می‌شود.

مصرف بیش از حد چربی در جریان کمبود انسولین موجب کتوزیس و اسیدوز می‌شود - فقدان
انسولین همچنین موجب تشکیل مقادیر بیش از حدی اسید استواسیتیک در سلولهای کبدی می‌شود. این موضوع از اثر زیر ناشی می‌شود: در غیاب انسولین اما در حضور مقادیر بیش از اندازه اسیدهای چربی در سلولهای کبدی مکانیسم انتقالی کارنتین برای انتقال دادن اسیدهای چربی به داخل میتوکندریها به طور متزاید فعال می‌شود. آن گاه در میتوکندریها بتااکسیداسیون اسیدهای چربی با سرعت فوق‌العاده زیادی به پیش می‌رود و مقادیر عظیمی استیل‌کوآنزیم A آزاد می‌کند. سپس قسمت بزرگی از این استیل‌کوآنزیم A اضافی متراکم شده و اسید استواسیتیک تشکیل می‌دهد که به نوبه خود به داخل گردش خون آزاد می‌شود. قسمت اعظم این ماده به سلولهای محیطی می‌رود و در آن جا مجدداً به استیل‌کوآنزیم A تبدیل شده و به روش معمولی برای تأمین انرژی به مصرف می‌رسد.

همزمان با آن فقدان انسولین مصرف اسید استواسیتیک در بافتهای محیطی را نیز کاهش می‌دهد. به این ترتیب، آن قدر مقدار زیادی اسید استواسیتیک از کبد آزاد می‌شود که تمام آن نمی‌تواند بوسیله بافتها متابولیزه شود. بنابراین، همان طور که در شکل ۷۸-۵ تصویر شده، غلظت آن در جریان روزهای بعد از قطع ترشح انسولین بالا می‌رود و گاهی به غلظت ۱۰ میلی‌اکی‌والان در لیتر یا بیشتر می‌رسد که حالت شدیدی از اسیدوز در مایعات بدن است.

همان طور که در فصل ۶۸ توجیه شد قسمتی از اسید استواسیتیک نیز به اسید بتا - هیدروکسی بوتیریک و استون تبدیل می‌شود. این دو ماده همراه با اسید استواسیتیک، موسوم به اجسام ستونی بوده و وجود آنها به مقادیر زیاد در مایعات بدن، ستوز یا کتوزیس ketosis نامیده می‌شود. بعداً خواهیم دید که اسید استواسیتیک و اسید بتا - هیدروکسی بوتیریک می‌توانند در دیابت شدید موجب اسیدوز شدید و اغما شوند که غالباً منجر به مرگ می‌شود.

اثر انسولین بر متابولیسم پروتئین و رشد

انسولین موجب پیشبرد سنتز و ذخیره پروتئین می شود - در طی چند ساعت بعد از صرف یک وعده غذا در هنگامی که مقادیر بیش از حدی مواد مغذی در گردش خون وجود دارند نه فقط کربوهیدراتها و چربیها بلکه همچنین پروتئینها در بافتها انبار می شوند و انسولین برای انجام این عمل مورد نیاز است. روشی که بوسیله آن انسولین موجب ذخیره پروتئینها می شود به خوبی مکانیسمهای مربوط به ذخیره گلوکز و چربیها شناخته نشده است. برخی از حقایق عبارتند از:

۱- انسولین موجب انتقال فعال بسیاری از اسیدهای آمینه به داخل سلولها می شود. در میان اسیدهای آمینه که با شدت بیشتری انتقال داده می شوند عبارتند از: والین، لوسین، ایزولوسین، تیروزین و فنیل آلانین. به این ترتیب انسولین از نظر توانایی برای افزایش دادن جذب اسیدهای آمینه به داخل خون با هورمون رشد مشترک است. اما باید دانست که اسیدهای آمینه ای که تحت تأثیر عمل این دو هورمون قرار می گیرند الزاماً یکی نیستند.

۲- انسولین یک اثر مستقیم روی ریبوزومها داشته و روند ترجمه RNA پیک را افزایش داده و به این ترتیب، پروتئینهای جدید تشکیل می دهد. انسولین به روشی که تاکنون توجه نشده، ماشین ریبوزومی را روشن می کند. در غیاب انسولین ریبوزومها صرفاً از کار بازمی ایستند چنان که گویی انسولین مانند یک مکانیسم روشن - خاموش عمل می کند.

۳- انسولین در طی مدت طولانیتر میزان کپه برداری از توالیهای ژنتیکی DNA انتخاب شده در هسته های سلولها را افزایش داده و به این ترتیب مقادیر افزایش یافته ای از RNA تشکیل می دهد که موجب سنتز باز هم بیشتر پروتئینها و بویژه موجب پیشبرد تشکیل گروه وسیعی از آنزیمها برای انبار کردن کربوهیدراتها، چربیها و پروتئینها می شود.

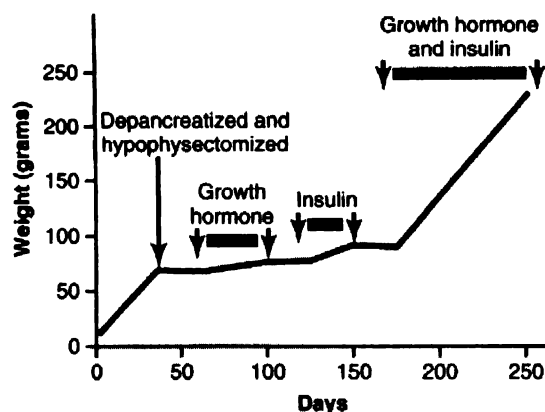
۴- انسولین کاتابولیسم پروتئینها را نیز مهار کرده و به این ترتیب میزان آزاد شدن اسیدهای آمینه از سلولها و بویژه از سلولهای عضلانی را کاهش می دهد. ظاهراً این کاهش از نوعی توانایی انسولین برای کاهش دادن تجزیه طبیعی پروتئینها بوسیله لیزوزومهای سلولی ناشی می شود.

۵- در کبد انسولین میزان گلوکونئوژنز را تضعیف می کند و این کار را با کاهش دادن فعالیت آنزیمهای مسؤول پیشبرد گلوکونئوژنز به انجام می رساند. چون سوبستراهایی که بیش از همه برای سنتز گلوکز بوسیله روند گلوکونئوژنز مورد استفاده قرار می گیرند اسیدهای آمینه پلازما هستند لذا این سرکوب گلوکونئوژنز اسیدهای آمینه را در ذخایر پروتئینی بدن حفظ می کند. به طور خلاصه، انسولین موجب پیشبرد تشکیل پروتئینها شده و از تجزیه پروتئینها جلوگیری می کند.

فقدان انسولین موجب از بین رفتن ذخایر پروتئینی و افزایش اسیدهای آمینه پلازما می شود - هنگامی که انسولین وجود نداشته باشد ذخیره پروتئینها عملاً متوقف می شود. کاتابولیسم پروتئینها افزایش می یابد، سنتز پروتئینها متوقف می شود، و مقادیر زیادی اسیدهای آمینه به داخل پلازما ریخته می شوند. غلظت اسیدهای آمینه پلازما به طور قابل ملاحظه ای بالا می رود و قسمت اعظم اسیدهای آمینه اضافی یا مستقیماً برای تأمین انرژی به مصرف می رسد و یا به صورت سوبسترا برای گلوکونئوژنز مورد استفاده قرار می گیرد. این تجزیه اسیدهای آمینه به تشدید دفع اوره در ادرار نیز منجر می شود. از دست رفتن حاصله پروتئینها یکی از وخیمترین اثرات دیابت قندی شدید بوده و می تواند منجر به ضعف شدید و نیز اختلالات متعدد عمل اندامها گردد.

انسولین و هورمون رشد با همکاری یکدیگر موجب پیشبرد رشد می شوند - چون انسولین برای سنتز پروتئینها مورد نیاز است لذا به همان اندازه هورمون رشد برای رشد یک حیوان ضروری است. این موضوع در شکل ۶-۷۸ تصویر شده که نشان می دهد که موشی که لوزالمعده و هیپوفیز آن از بدن خارج شده بدون درمان رشد نمی کند. علاوه بر آن، تجویز هیچ یک از دو هورمون رشد یا انسولین به تنهایی تقریباً موجب رشد نمی شود. اما مجموعه ای از این دو هورمون موجب رشد شدید می گردد. به این ترتیب به نظر می رسد که این دو هورمون برای پیشبرد رشد با یکدیگر همکاری می کنند و هر کدام عمل ویژه ای را انجام می دهند که از عمل دیگری مجزا است. شاید بخشی کوچک از این لزوم وجود هر دو هورمون

شکل ۶ - ۷۸ - اثر هورمون رشد، انسولین و هورمون رشد به اضافه انسولین روی رشد در موشی که لوزالمعده و هیپوفیز آن از بدن خارج شده است.



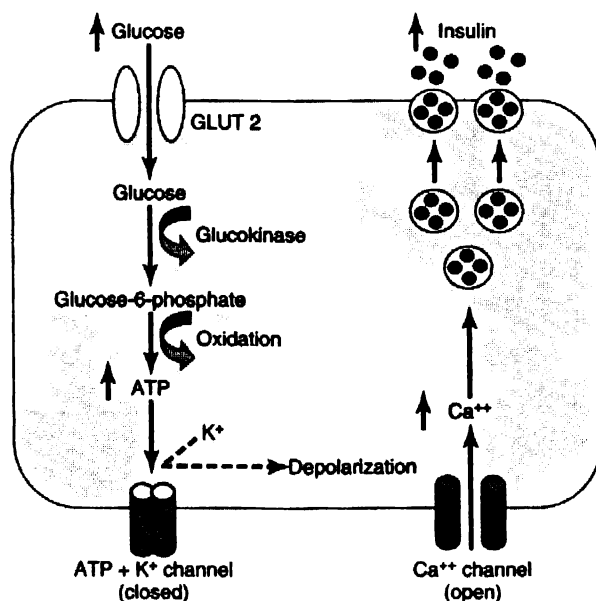
ناشی از این حقیقت باشد که هر کدام موجب پیشبرد جذب سلولی مجموعه متفاوتی از اسیدهای آمینه می‌شوند که تمامی آنها برای این که رشد انجام شود مورد نیاز هستند.

مکانیسمهای ترشح انسولین

شکل ۷-۷۸ مکانیسمهای سلولی پایه برای ترشح انسولین توسط سلولهای بتای لوزالمعده در پاسخ به افزایش غلظت گلوکز خون که کنترل کننده اصلی ترشح انسولین است را نشان می‌دهد. سلولهای بتا دارای تعداد زیادی انتقال دهنده یا ترانسپورتر گلوکز (GLUT-2) هستند که در محدوده فیزیولوژیک، ورود گلوکز به داخل سلول را به طور متناسب با غلظت آن در خون امکانپذیر می‌سازند. همین که گلوکز وارد سلول شد توسط گلوکوکیناز به گلوکز -۶- فسفات فسفریله می‌شود. این مرحله به نظر می‌رسد که مرحله محدود کننده سرعت واکنش برای متابولیسم گلوکز در سلولهای بتا بوده و به عنوان مکانیسم اصلی برای پی بردن به وجود انسولین و تنظیم مقدار انسولین ترشح شده به نسبت غلظتهای گلوکز خون در نظر گرفته می‌شود.

سپس گلوکز -۶- فسفات اکسیده شده و ATP تشکیل می‌دهد که کانالهای پتاسیمی حساس به ATP سلول را می‌بندد. بسته شدن این کانالهای پتاسیمی غشای سلول را دپولاریزه می‌کند و بدین وسیله کانالهای کلسیمی دریچه‌دار وابسته به ولتاژ را باز می‌کند که به تغییرات ولتاژ غشاء حساس هستند. این امر موجب یک جریان ورودی کلسیم می‌شود که جوش خوردن و زیکولهای محتوی انسولین چسبیده به غشاء را با غشای سلول و ترشح انسولین به داخل مایع خارج سلولی توسط اگزوسیتوز را تحریک می‌کند.

سایر مواد غذایی از قبیل بعضی از اسیدهای آمینه نیز می‌توانند توسط سلولهای بتا متابولیزه شده و غلظتهای داخل سلولی ATP را افزایش دهند و ترشح انسولین را تحریک کنند. بعضی هورمونها از قبیل گلوکاگون و پپتید انسولینوتروپیک وابسته به گلوکز (پپتید مهاری معده) و نیز استیل کولین غلظتهای کلسیم داخل سلولی را از طریق سایر مسیرهای سیگنال دهنده افزایش می‌دهند و اثر گلوکز را تشدید می‌کنند، اگرچه در غیاب گلوکز اثرات عمده‌ای روی ترشح انسولین ندارند. سایر هورمونها شامل سوماتوستاتین و نوراپیفرین (با فعال کردن رستورهای آدرنژیک آلفا) اگزوسیتوز انسولین را مهار می‌کنند.



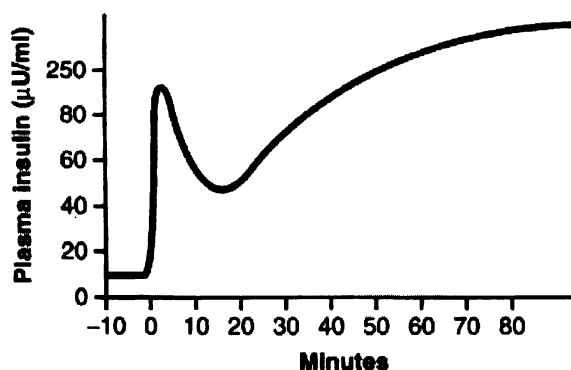
شکل ۷ - ۷۸ - مکانیسمهای پایه
تحریک گلوکزی ترشح انسولین
توسط سلولهای بتای لوزالمعده.
GLUT نمودار ترانسپورتر گلوکز
است.

جدول ۱ - ۷۸ - عوامل و شرایطی که ترشح انسولین را افزایش یا کاهش می دهند

ترشح انسولین را افزایش می دهند	ترشح انسولین را کاهش می دهند
افزایش گلوکز خون	کاهش گلوکز خون
افزایش اسیدهای چربی آزاد خون	روزه داری
افزایش اسیدهای آمینه خون	سوماتواستاتین
هورمونهای معده ای - روده ای (گاسترین، کولسیستوکینین، سکرترین، پپتید مهاری معدی)	فعالیت آلفا - آدرنژیک لپتین
گلوکاگون، هورمون رشد، کورتیزول	
تحریک پاراسمپاتیک، استیل کولین	
تحریک بتا - آدرنژیک	
مقاوم بودن به انسولین، چاقی	
داروهای دسته سولفونیل اوره (گلیبوراید، تولبوتامید)	

داروهای گروه سولفونیل اوره با چسبیدن به کانالهای پتاسیمی حساس به ATP و بلوکه کردن فعالیت آنها ترشح انسولین را تحریک می کنند. این امر منجر به یک اثر دپولاریزه کننده می شود که موجب شروع ترشح انسولین می شود و این داروها را برای تحریک ترشح انسولین در بیماران مبتلا به دیابت نوع II بسیار مفید می سازد که بعداً شرح داده خواهد شد. جدول ۱-۷۸ بعضی از عواملی که می توانند ترشح انسولین را افزایش یا کاهش دهنده خلاصه کرده است.

شکل ۸ - ۷۸ - افزایش غلظت انسولین پلاسما به دنبال افزایش ناگهانی گلوکز خون به دو تا سه برابر حد طبیعی. به افزایش سریع و ناگهانی اولیه در غلظت انسولین و سپس به افزایش تأخیردار اما زیادتیر و مداوم غلظت انسولین که ۱۵ تا ۲۰ دقیقه بعد شروع می شود توجه کنید.



کنترل ترشح انسولین

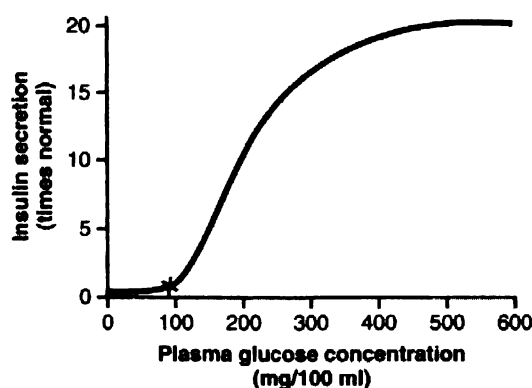
قبلاً معتقد بودند که ترشح انسولین به طور تقریباً کامل بوسیله غلظت گلوکز خون کنترل می شود. اما به تدریج که اطلاعات بیشتری در مورد اعمال متابولیک انسولین در متابولیسم پروتئینها و چربیها به دست آمده آشکار شده که اسیدهای آمینه خون و سایر عوامل نیز نقش مهمی در کنترل ترشح انسولین بازی می کنند (جدول ۱-۷۸).

افزایش گلوکز خون ترشح انسولین را تحریک می کند - در غلظت طبیعی گلوکز در حالت ناشتا یعنی ۸۰ تا ۹۰ میلی گرم در دسی لیتر، میزان ترشح انسولین به حداقل بوده و حدود ۲۵ نانوگرم در دقیقه برای هر کیلوگرم وزن بدن است که غلظتی است که فقط فعالیت فیزیولوژیک مختصری دارد. هرگاه غلظت گلوکز خون به طور ناگهانی به دو تا سه برابر طبیعی افزایش داده شده و در این حد بالا حفظ گردد، ترشح انسولین همان طور که بوسیله تغییرات غلظت انسولین پلاسما در شکل ۸-۷۸ نشان داده شده در طی دو مرحله به طور بارزی زیاد می شود:

۱- غلظت انسولین پلاسما حدود ۳ تا ۵ دقیقه بعد از افزایش حاد گلوکز خون، تا ده برابر بالا می رود. این امر ناشی از ریخته شدن فوری انسولین از قبل تشکیل شده از سلولهای بتای جزایر لانگرهانس به داخل خون است. اما این ترشح زیاد اولیه به همین میزان حفظ نمی گردد بلکه در طی ۵ تا ۱۰ دقیقه بعد تا حدود نصف مسیر به سوی مقدار طبیعی کاهش می یابد. ۲- با شروع در حدود ۱۵ دقیقه بعد ترشح انسولین برای بار دوم بالا می رود و در طی ۲ تا ۳ ساعت به یک کفه جدید می رسد و این بار معمولاً میزان ترشح انسولین حتی بیشتر از مرحله اولیه است. این ترشح هم از آزاد شدن انسولین از قبل تشکیل شده و هم از فعال شدن سیستم آنزیمی که انسولین جدید را سنتز و از سلولها آزاد می کند ناشی می شود.

رابطه فیدبکی بین غلظت گلوکز خون و میزان ترشح انسولین - به تدریج که غلظت گلوکز خون از ۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر خون بالاتر می رود ترشح انسولین سریعاً زیاد می شود و در غلظت ۴۰۰ تا ۶۰۰ میلی گرم در دسی لیتر خون به حداکثری حدود ۱۰ تا ۲۵ برابر ترشح پایه می رسد که در شکل ۹-۷۸ نشان داده شده است. به این ترتیب، افزایش ترشح انسولین بر اثر استیمولوس گلوکز هم از نظر سرعت و هم از نظر ترشح عظیم حاصله بسیار دراماتیک است. علاوه بر آن، قطع ترشح انسولین نیز تقریباً به همان اندازه سریع است و ظرف ۳ تا ۵ دقیقه بعد از کاهش غلظت گلوکز خون به حد ناشتا به وجود می آید.

این پاسخ ترشح انسولین به یک غلظت گلوکز خون بالا یک مکانیسم فیدبکی فوق العاده مهم برای تنظیم غلظت



شکل ۹ - ۷۸ - ترشح تقریبی انسولین در غلظتهای مختلف گلوکز پلاسما.

گلوکز خون ایجاد می‌کند به این معنی که هرگونه افزایشی در گلوکز خون ترشح انسولین را افزایش می‌دهد و انسولین به نوبه خود انتقال گلوکز به داخل سلولهای کبدی، عضلانی و غیره را افزایش داده و بدینوسیله غلظت گلوکز خون را به سوی مقدار طبیعی کاهش می‌دهد.

سایر فاکتورهایی که ترشح انسولین را تحریک می‌کنند

اسیدهای آمینه - علاوه بر آن که زیادی گلوکز ترشح انسولین را تحریک می‌کند بعضی از اسیدهای آمینه نیز اثر مشابهی دارند و قویترین آنها آرژنین و لیزین هستند. این اثر از تحریک ترشح انسولین بوسیله گلوکز از جنبه زیر متفاوت است: اسیدهای آمینه‌ای که در غیاب افزایش گلوکز خون تزریق می‌شوند موجب فقط افزایش اندکی در ترشح انسولین می‌شوند. اما هنگامی که اسیدهای آمینه همزمان با بالا بودن غلظت گلوکز خون تزریق می‌شوند افزایش ترشح انسولین بر اثر افزایش گلوکز خون ممکن است در حضور اسیدهای آمینه اضافی تا دو برابر برسد. به این ترتیب، اسیدهای آمینه اثر تحریکی گلوکز بر ترشح انسولین را قویاً تقویت می‌کنند.

تحریک ترشح انسولین توسط اسیدهای آمینه به نظر می‌رسد که پاسخ با هدفی باشد زیرا انسولین به نوبه خود موجب پیشبرد انتقال اسیدهای آمینه به داخل سلولهای بافتی و نیز تشکیل پروتئین در داخل سلولها می‌شود. یعنی انسولین به همان روشی که برای استفاده از کربوهیدراتها اهمیت دارد برای استفاده مناسب از اسیدهای آمینه نیز اهمیت دارد.

هورمونهای گوارشی - مخلوطی از چندین هورمون مهم گوارشی یعنی گاسترین، کولیسیتوکینین، سکرتین و پپتید مهارى معدى یا پپتید انسولینوتروفیک وابسته به گلوکز (که به نظر می‌رسد قویترین همه آنها باشد) موجب افزایش متوسطی در ترشح انسولین می‌شود. این هورمونها بعد از آن که شخص یک وعده غذا صرف می‌کند از مخاط لوله گوارش آزاد می‌شوند و سپس یک افزایش پیش‌بینی کننده در ترشح انسولین برای گلوکز و اسیدهای آمینه‌ای که از غذا جذب خواهند شد ایجاد می‌کنند. این هورمونهای لوله گوارش به طور عموم به همان روش اسیدهای آمینه عمل کرده و حساسیت پاسخ انسولین به افزایش گلوکز خون را افزایش می‌دهند و به تدریج که غلظت گلوکز خون بالا می‌رود تقریباً میزان ترشح انسولین را دو برابر می‌کنند.

سایر هورمون‌ها و سیستم عصبی خودمختار - سایر هورمون‌هایی که یا مستقیماً ترشح انسولین را افزایش داده و یا اثر گلوکز در تحریک ترشح انسولین را تقویت می‌کنند عبارتند از: گلوکاگون، هورمون رشد، کورتیزول و تا حدود کمتری پروژسترون و استروژن. اهمیت اثرات تحریکی این هورمون‌ها آن است که ترشح طولانی هر یک از آنها به مقدار زیاد می‌تواند گاهی منجر به از کار افتادن سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس و ایجاد دیابت شود. در واقع دیابت غالباً در افرادی که با مقادیر فارماکولوژیک برخی از این هورمون‌ها به مدت طولانی درمان می‌شوند به وجود می‌آید. پیدایش دیابت بویژه در غول‌پیکرها یا آکرومگالهای مبتلا به تومورهای ترشح‌کننده هورمون رشد یا در افرادی که غدد فوق کلیوی آنها گلوکوکورتیکوئیدها را به مقدار زیاد ترشح می‌کنند شایع است.

در بعضی از حالات، تحریک اعصاب پاراسمپاتیک لوزالمعده می‌تواند ترشح انسولین را افزایش دهد در حالی که تحریک سمپاتیک ممکن است ترشح انسولین را کاهش دهد. اما باید دانست که در مورد این که این اثرات نقش مهمی در تنظیم فیزیولوژیک ترشح انسولین داشته باشند تردید وجود دارد.

نقش انسولین (و سایر هورمون‌ها) در تبدیل بین متابولیسم کربوهیدرات و متابولیسم چربی

از بحث‌های بالا آشکار است که انسولین موجب پیشبرد استفاده از کربوهیدرات‌ها برای انرژی می‌شود در حالی که استفاده از چربی‌ها را کاهش می‌دهد. برعکس، فقدان انسولین به طور عمده موجب استفاده از چربی‌ها و عدم مصرف گلوکز به استثنای بافت مغزی می‌شود. علاوه بر آن، سیگنالی که این مکانیسم تبدیل‌کننده را کنترل می‌کند به طور عمده غلظت گلوکز خون است. هنگامی که غلظت گلوکز پایین است ترشح انسولین کاهش می‌یابد و چربی به طور تقریباً انحصاری در همه جا به جز مغز برای تأمین انرژی به مصرف می‌رسد. هنگامی که غلظت گلوکز بالا است، ترشح انسولین تحریک می‌شود و کربوهیدرات به جای چربی مصرف می‌شود و مازاد گلوکز خون به صورت گلیکوژن کبدی، چربی کبدی و گلیکوژن عضلانی ذخیره می‌شود. بنابراین، یکی از مهمترین نقش‌های عملی انسولین در بدن کنترل این موضوع است که در هر لحظه کدامیک از این دو نوع ماده غذایی برای تأمین انرژی توسط سلول‌ها مورد استفاده قرار خواهد گرفت.

لااقل چهار هورمون شناخته شده دیگر نیز نقش مهمی در این مکانیسم تبدیل‌کننده بازی می‌کنند: هورمون رشد غده هیپوفیز قدامی، کورتیزول قشر فوق کلیوی، اپینفرین مغز فوق کلیوی و گلوکاگون مترشح از سلول‌های آلفای جزایر لانگرهانس لوزالمعده. گلوکاگون در قسمت بعدی این فصل شرح داده خواهد شد. هورمون رشد و کورتیزول هر دو در پاسخ به هیپوگلیسمی ترشح شده و هر دوی آنها مصرف سلولی گلوکز را مهار می‌کنند در حالی که موجب پیشبرد مصرف چربی می‌شوند اما اثرات این دو هورمون به آهستگی برقرار می‌شوند و معمولاً برای رسیدن به حداکثر خود به چندین ساعت وقت نیاز دارند.

اپینفرین در افزایش دادن غلظت گلوکز پلاسما در طی دوره‌های استرس که سیستم عصبی سمپاتیک تحریک می‌شود اهمیت ویژه‌ای دارد. اما اپینفرین از این نظر با هورمون‌های دیگر تفاوت دارد که به طور همزمان غلظت اسیدهای چربی در پلاسما را نیز افزایش می‌دهد. دلایل این اثرات عبارتند از: (۱) اپینفرین یک اثر بسیار پر قدرت در ایجاد گلیکوژنولیز در کبد دارد و به این ترتیب در ظرف چند دقیقه مقادیر زیادی گلوکز به داخل خون آزاد می‌کند و (۲) اپینفرین همچنین یک اثر لیپولیتیک مستقیم روی سلول‌های بافت چربی دارد زیرا لیپاز حساس به هورمون بافت چربی را فعال می‌کند و به این ترتیب غلظت اسیدهای چربی خون را نیز شدیداً بالا می‌برد. زیاد شدن غلظت اسیدهای چربی از نظر کمیتی بسیار بیشتر از زیاد شدن گلوکز خون است. بنابراین، اپینفرین خصوصاً استفاده از چربی‌ها در حالات استرس‌زا از قبیل فعالیت عضلانی، شوک گردش خونی و اضطراب را تشدید می‌کند.

گلوکاگون و عمل آن

هورمون گلوکاگون که از سلولهای آلفای جزایر لانگرهانس در هنگام سقوط غلظت گلوکز خون ترشح می شود دارای چندین عمل کاملاً متضاد با انسولین است. مهمترین عمل آن زیاد کردن غلظت گلوکز خون است که دقیقاً مخالف اثر انسولین است.

گلوکاگون مانند انسولین یک پلی پپتید بزرگ و با وزن مولکولی ۳۴۸۵ بوده و از زنجیری شامل ۲۹ اسید آمینه تشکیل شده است. پس از تزریق گلوکاگون خالص به حیوان، یک اثر هیپرگلیسمیک شدید به وجود می آید. تنها یک میکروگرم گلوکاگون به ازای هر کیلوگرم وزن بدن می تواند غلظت گلوکز را پس از حدود ۲۰ دقیقه تقریباً به میزان ۲۰ میلی گرم در دسی لیتر خون بالا ببرد (یک افزایش ۲۵ درصدی). به این دلیل، گلوکاگون فاکتور هیپرگلیسمیک نیز نامیده می شود.

اثرات گلوکاگون بر متابولیسم گلوکز

اثرات اصلی گلوکاگون بر متابولیسم گلوکز عبارتند از: (۱) تجزیه گلیکوژن کبد (گلیکوژنولیز) و (۲) افزایش گلوکونئوژنز در کبد. این دو اثر هر دو قرار گرفتن گلوکز در دسترس سایر اندامهای بدن را به مقدار زیادی تشدید می کنند.

گلوکاگون موجب گلیکوژنولیز و افزایش غلظت گلوکز خون می شود - بارزترین اثر گلوکاگون توانایی آن در ایجاد گلیکوژنولیز در کبد است که به نوبه خود غلظت گلوکز خون را در ظرف چند دقیقه افزایش می دهد.

گلوکاگون گلوکز خون را بوسیله توالی اعمال پیچیده زیر افزایش می دهد:

۱- گلوکاگون آدنیلیل سیکلاز را در غشای سلولهای کبدی فعال می کند.

۲- آدنیلیل سیکلاز موجب تشکیل آدنوزین مونوفسفات حلقوی می شود.

۳- آدنوزین مونوفسفات حلقوی پروتئین تنظیم کننده آنزیم پروتئین کیناز را فعال می کند.

۴- این پروتئین موجب فعال شدن پروتئین کیناز می گردد.

۵- پروتئین کیناز آنزیم فسفوریلاز b کیناز را فعال می کند.

۶- این آنزیم، فسفوریلاز b را به فسفوریلاز a تبدیل می کند.

۷- فسفوریلاز a موجب پیشبرد تجزیه گلیکوژن به گلوکز -۱- فسفات می شود.

۸- آن گاه گلوکز -۱- فسفات دفسفریله شده و گلوکز از سلولهای کبدی آزاد می گردد.

این توالی وقایع به چندین دلیل اهمیت فوق العاده زیادی دارد. اولاً، در میان تمام اعمال آدنوزین مونوفسفات حلقوی به عنوان پیک دوم second messenger، به طور بسیار کاملتری مورد بررسی قرار گرفته است. ثانیاً نمودار یک سیستم متوالی تصاعدی است که در آن هر فرآورده بعدی مقدار بیشتری از فرآورده قبلی تولید می شود و بنابراین نمودار یک مکانیسم تقویت کننده پر قدرت است. این نوع مکانیسم تقویت کننده به طور وسیعی در سراسر بدن برای کنترل بسیاری اگرچه نه قسمت اعظم سیستمهای کنترل متابولیک مورد استفاده قرار می گیرد و غالباً موجب تقویتی تا یک میلیون برابر در پاسخ می شود. این موضوع توجیه می کند که چگونه فقط چند میکروگرم گلوکاگون می تواند موجب شود که غلظت گلوکز خون در ظرف چند دقیقه تا دو برابر یا بیشتر بالا رود.

تزریق وریدی مداوم گلوکاگون برای حدود چهار ساعت می تواند موجب گلیکوژنولیز کبدی آن چنان شدیدی شود که کلیه ذخایر کبدی گلیکوژن به طور کامل تهی می گردند.

گلوکاگون گلوکونئوژنز را افزایش می دهد - حتی بعد از آن که کلیه گلیکوژن موجود در کبد در تحت تأثیر گلوکاگون تمام می شود ادامه تزریق این هورمون کماکان موجب ادامه هیپرگلیسمی می شود. این امر ناشی از اثر گلوکاگون در افزایش دادن میزان جذب اسیدهای آمینه توسط سلولهای کبدی و سپس تبدیل بسیاری از آنها به گلوکز توسط گلوکونئوژنز

است. این عمل توسط فعال کردن آنزیمهای متعدد مورد نیاز برای انتقال اسیدهای آمینه و گلوکونئوز و بویژه فعال شدن سیستم آنزیمی برای تبدیل پیرووات به فسفوانول پیرووات که یک مرحله محدود کننده در گلوکونئوز است انجام می شود.

سایر اثرات گلوکاگون

بیشتر اثرات دیگر گلوکاگون فقط هنگامی به وجود می آیند که غلظت این هورمون از حد اکثری که به طور طبیعی در خون یافت می شود بسیار بالاتر رود. شاید مهمترین اثر این است که گلوکاگون لیپاز سلول چربی را فعال می کند و مقادیر بیشتری از اسیدهای چربی را در اختیار سیستمهای تأمین انرژی بدن قرار می دهد. گلوکاگون همچنین ذخیره تری گلیسریدها در کبد را مهار می کند و این عمل مانع از این می شود که کبد اسیدهای چربی را از خون بگیرد. این موضوع نیز به قرار دادن مقادیر اضافی اسیدهای چربی در اختیار سایر بافتهای بدن کمک می کند.

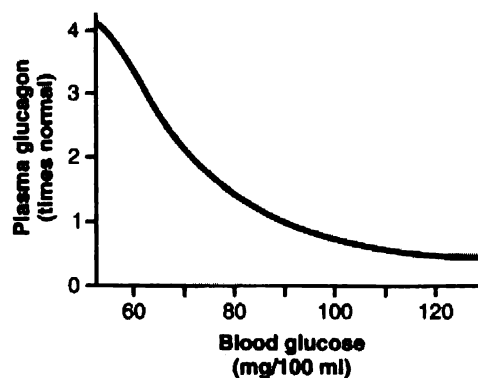
گلوکاگون با غلظتهای بسیار زیاد (۱) قدرت انقباضی قلب را تشدید می کند، (۲) ترشح صفرا را تشدید می کند، (۳) جریان خون در بعضی بافتها بویژه کلیه ها را افزایش می دهد، و (۴) ترشح اسید معدی را کاهش می دهد. تمام این اثرات احتمالاً اهمیت حداقلی در عمل طبیعی بدن دارند.

تنظیم ترشح گلوکاگون

افزایش گلوکز خون ترشح گلوکاگون را مهار می کند - غلظت گلوکز خون روی هم رفته قویترین عامل کنترل کننده ترشح گلوکاگون است. اما باید بویژه توجه داشت که اثر غلظت گلوکز خون بر ترشح گلوکاگون دقیقاً در جهت مخالف اثر گلوکز بر ترشح انسولین قرار دارد.

این موضوع در شکل ۷۸-۱۰ تصویر شده که نشان می دهد که کاهش غلظت گلوکز خون از حد ناشتای طبیعی حدود ۹۰ میلی گرم در دسی لیتر خون تا غلظتهای هیپوگلیسمیک می تواند غلظت پلاسمایی گلوکاگون را چندین برابر کند. از طرف دیگر، افزایش گلوکز خون تا غلظتهای هیپرگلیسمیک غلظت گلوکاگون پلازما را کاهش می دهد. به این ترتیب، در هیپوگلیسمی گلوکاگون به مقدار زیاد ترشح می شود، سپس برون ده گلوکز از کبد را شدیداً افزایش می دهد و بدینوسیله عمل مهم تصحیح هیپوگلیسمی را انجام می دهد.

شکل ۷۸ - ۱۰ - غلظت تقریبی
گلوکاگون پلازما در غلظتهای
مختلف گلوکز خون.



افزایش اسیدهای آمینه خون ترشح گلوکاگون را تحریک می‌کند - غلظت‌های زیاد اسیدهای آمینه که مثلاً بعد از خوردن یک غذای پروتئینی در خون به وجود می‌آیند (بوئیه اسیدهای آمینه آلانین و آرژنین) ترشح گلوکاگون را تحریک می‌کنند. این همان اثری است که اسیدهای آمینه در تحریک ترشح انسولین دارند. لذا در این مورد پاسخ‌های گلوکاگون و انسولین مخالف یکدیگر نیستند. اهمیت اثر تحریکی اسیدهای آمینه بر ترشح گلوکاگون آن است که در این حال گلوکاگون موجب پیشبرد تبدیل سریع اسیدهای آمینه به گلوکز شده و به این ترتیب گلوکز باز هم بیشتری را در دسترس بافتها قرار می‌دهد.

فعالیت عضلانی ترشح گلوکاگون را تحریک می‌کند - در فعالیت عضلانی طاقت‌فرسا غلظت گلوکاگون خون غالباً چهار تا پنج برابر افزایش پیدا می‌کند. اما علت این امر درک نشده زیرا غلظت گلوکز خون الزاماً سقوط نمی‌کند. با این وجود، یک اثر مفید گلوکاگون آن است که از کاهش غلظت گلوکز خون جلوگیری می‌کند. یکی از عواملی که ممکن است ترشح گلوکاگون را در فعالیت عضلانی افزایش دهد افزایش غلظت اسیدهای آمینه در گردش خون است. عوامل دیگر از قبیل تحریک بتا - آدرنرژیک جزایر لانگرهانس نیز ممکن است نقشی بازی کنند.

سوماتواستاتین ترشح گلوکاگون و انسولین را مهار می‌کند

سلولهای دلتای جزایر لانگرهانس هورمون سوماتواستاتین را ترشح می‌کنند که پلی‌پپتیدی محتوی ۱۴ اسید آمینه با نیمه عمر فوق‌العاده کوتاه فقط ۳ دقیقه در گردش خون است. تقریباً تمام عواملی که در ارتباط با خوردن غذا هستند ترشح سوماتواستاتین را تحریک می‌کنند. این عوامل عبارتند از: (۱) افزایش غلظت گلوکز خون، (۲) افزایش اسیدهای آمینه، (۳) افزایش اسیدهای چربی و (۴) افزایش غلظت چندین هورمون گوارشی که در پاسخ به خوردن غذا از قسمت فوقانی لوله گوارش آزاد می‌شوند.

سوماتواستاتین به نوبه خود اثرات مهاری متعددی به شرح زیر دارد:

۱- سوماتواستاتین به طور موضعی در داخل خود جزایر لانگرهانس عمل کرده و ترشح هم انسولین و هم گلوکاگون را پایین می‌آورد.

۲- سوماتواستاتین حرکات معده، دوازدهه و کیسه صفرا را کاهش می‌دهد.

۳- سوماتواستاتین هم ترشح و هم جذب را در لوله گوارش کاهش می‌دهد.

با قرار دادن کلیه این اطلاعات در کنار یکدیگر پیشنهاد شده که نقش اصلی سوماتواستاتین طولانی کردن مدت زمانی است که مواد غذایی در طی آن جذب خون می‌شوند. همزمان با آن، اثر سوماتواستاتین در تضعیف ترشح انسولین و گلوکاگون، مصرف غذاهای جذب شده توسط بافتها را کاهش می‌دهد و به این ترتیب از تمام شدن سریع غذاها جلوگیری می‌کند و لذا غذاها را در طی مدتی طولانی‌تر در اختیار بافتها قرار می‌دهد.

باید به یاد آورد که سوماتواستاتین همان ماده شیمیایی موسوم به هورمون مهارکننده هورمون رشد است که در هیپوتالاموس ترشح می‌شود و ترشح هورمون رشد غده هیپوفیز قدامی را سرکوب می‌کند.

خلاصه تنظیم غلظت گلوکز خون

در شخص طبیعی غلظت گلوکز خون در محدوده باریکی، معمولاً بین ۸۰ تا ۹۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر هر روز صبح قبل از صرف صبحانه در شخص ناشتا کنترل می‌شود. این غلظت در حدود ساعت اول بعد از صرف یک وعده غذا به ۱۲۰ تا ۱۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر خون افزایش می‌یابد اما سیستمهای فیدبکی برای کنترل گلوکز خون غلظت گلوکز را به سرعت معمولاً در ظرف دو ساعت بعد از آخرین جذب کربوهیدراتها به حد طبیعی بازمی‌گردانند. برعکس، در بی‌غذایی عمل

گلوکونئوزنزی کبد گلوکز مورد نیاز برای حفظ غلظت گلوکز در حد ناشتا را تأمین می‌کند.
مکانیسمهای لازم برای به دست آوردن یک چنین درجه بالایی از کنترل در این فصل عرضه شده‌اند و به طور خلاصه عبارتند از:

۱- کبد به عنوان یک سیستم بافری مهم برای گلوکز خون عمل می‌کند به این معنی که هنگامی که گلوکز خون به دنبال صرف یک وعده غذا تا غلظت زیادی بالا می‌رود میزان ترشح انسولین نیز افزایش می‌یابد و تا دو سوم گلوکز جذب شده از روده تقریباً بلافاصله به شکل گلیکوژن در کبد ذخیره می‌شود. سپس در طی ساعات بعد که هم غلظت گلوکز خون و هم میزان ترشح انسولین سقوط می‌کند کبد مجدداً گلوکز را به داخل خون آزاد می‌کند. کبد بدینوسیله نوسانات غلظت گلوکز خون را به یک سوم آن چه در غیر این صورت وجود داشت کاهش می‌دهد. در حقیقت در بیماران مبتلا به بیماریهای وخیم کبدی حفظ غلظت گلوکز خون در یک محدوده باریک تقریباً غیرممکن می‌شود.

۲- هم انسولین و هم گلوکاگون به عنوان سیستمهای کنترل کننده فیدبکی مهم برای حفظ یک غلظت طبیعی گلوکز خون عمل می‌کنند. هنگامی که غلظت گلوکز خون بیش از اندازه بالا می‌رود انسولین ترشح می‌شود و انسولین به نوبه خود موجب می‌شود که غلظت گلوکز خون به سوی حد طبیعی کاهش یابد. برعکس، کاهش گلوکز خون ترشح گلوکاگون را تحریک می‌کند و آن گاه گلوکاگون در جهت مخالف عمل کرده و گلوکز خون را به سوی مقدار طبیعی افزایش می‌دهد. در بیشتر حالات طبیعی، مکانیسم فیدبکی انسولین چندین برابر مهمتر از مکانیسم گلوکاگون است اما در موارد بی‌غذایی یا مصرف بیش از اندازه گلوکز در جریان فعالیت عضلانی و سایر شرایط استرس‌زا، مکانیسم گلوکاگون نیز اهمیت پیدا می‌کند.

۳- همچنین، در هیپوگلیسمی شدید یک اثر مستقیم غلظت پایین گلوکز خون بر هیپوتالاموس سیستم عصبی سمپاتیک را تحریک می‌کند. آن گاه اپینفرین ترشح شده از غدد فوق کلیوی به نوبه خود موجب آزاد شدن باز هم بیشتر گلوکز از کبد می‌شود. این عمل نیز به حفاظت در برابر هیپوگلیسمی شدید کمک می‌کند.

۴- سرانجام در طی ساعتها و روزهای بعد هم هورمون رشد و هم کورتیزول در پاسخ به هیپوگلیسمی طولانی ترشح می‌شوند و هر دوی آنها میزان مصرف گلوکز بوسیله قسمت اعظم سلولهای بدن را کاهش می‌دهند و به جای آن به مقادیر بیشتر مصرف جبری تبدیل می‌کنند. این عمل نیز به بازگرداندن غلظت گلوکز خون به سوی طبیعی کمک می‌کند.

اهمیت تنظیم گلوکز خون - ممکن است این پرسش مطرح شود که چرا حفظ یک غلظت ثابت گلوکز خون اهمیت دارد بویژه آن که بیشتر بافتها می‌توانند در غیاب گلوکز از چربیها و پروتئینها برای انرژی استفاده کنند؟ پاسخ این پرسش آن است که گلوکز تنها ماده غذایی است که به طور طبیعی می‌تواند به مقدار کافی بوسیله مغز، شبکه و اپیتلیوم زایای غدد جنسی برای تأمین بهینه انرژی مورد نیاز آنها مورد استفاده قرار گیرد. بنابراین حفظ غلظت گلوکز خون در یک غلظت به اندازه کافی بالا جهت تأمین این تغذیه ضروری اهمیت دارد.

قسمت اعظم گلوکزی که در مرحله بین غذاها از طریق گلوکونئوزن تشکیل می‌شود برای متابولیسم مغز به مصرف می‌رسد. در واقع، مهم این است که لوزالمعده در این مدت انسولین ترشح نکند زیرا در غیر این صورت کلیه ذخایر اندک گلوکز که در دسترس قرار دارند وارد عضلات و سایر بافتهای محیطی شده و مغز را بدون یک منبع غذایی باقی خواهند گذاشت. باز هم مهم است که گلوکز خون به چهار دلیل بیش از اندازه بالا نرود: (۱) گلوکز مقدار زیادی فشار اسمزی در مایع خارج سلولی اعمال می‌کند و در صورتی که غلظت گلوکز خون تا مقادیر بیش از حدی بالا رود این امر می‌تواند موجب دزدیراتاسیون سلولی قابل ملاحظه‌ای گردد. (۲) غلظت بیش از اندازه زیاد گلوکز موجب دفع گلوکز در ادرار می‌شود. (۳) دفع گلوکز در ادرار موجب دیورز اسمزی در کلیه‌ها می‌شود که می‌تواند بدن را از مایعات و الکترولیت‌های آن تهی کند. (۴) افزایشهای درازمدت در گلوکز خون ممکن است موجب آسیب در بسیاری از بافتها و بویژه در رگهای خونی شود. آسیب رگی که با دیابت قندی کنترل نشده همراه است منجر به افزایش خطر حمله قلبی، سکته مغزی، مرحله نهایی بیماریهای کلیوی و کوری می‌شود.

دیابت قندی DIABETES MELLITUS

دیابت قندی یک سندروم اختلال متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین است که توسط یا فقدان ترشح انسولین یا کاهش حساسیت بافتها به انسولین به وجود می‌آید. دو نوع عمومی از دیابت قندی وجود دارند:

۱- دیابت نوع I که دیابت قندی وابسته به انسولین (IDDM) نیز نامیده می‌شود بر اثر فقدان ترشح انسولین به وجود می‌آید.

۲- دیابت نوع II که دیابت قندی غیروابسته به انسولین (NIDDM) نیز نامیده می‌شود بر اثر کاهش حساسیت بافتها به اثرات متابولیک انسولین به وجود می‌آید. از این کاهش حساسیت به انسولین غالباً تحت عنوان "مقاومت به انسولین" نام برده می‌شود.

در هر دو نوع دیابت قندی، متابولیسم تمام مواد غذایی دچار تغییر می‌شوند. اثر پایه‌ای فقدان انسولین یا مقاومت به انسولین روی متابولیسم گلوکز جلوگیری از برداشت و مصرف کارآمد گلوکز توسط قسمت اعظم سلولهای بدن به استثنای سلولهای مغز است. در نتیجه، غلظت گلوکز خون افزایش می‌یابد، مصرف سلولی گلوکز به طور متزایدی به مقادیر پایین سقوط می‌کند، و مصرف چربیها و پروتئینها افزایش می‌یابد.

دیابت نوع I - فقدان تولید انسولین توسط سلولهای بتای لوزالمعده

آسیب سلولهای بتای لوزالمعده یا بیماریهایی که تولید انسولین را مختل می‌کنند می‌توانند منجر به دیابت نوع I شوند. عفونتهای ویروسی یا اختلالات خود ایمنی ممکن است در انهدام سلولهای بتا در بسیاری از بیماران مبتلا به دیابت نوع I دخالت داشته باشند اگرچه توارث نیز نقش عمده‌ای در تعیین مستعد بودن سلولهای بتا برای انهدام توسط این عوامل مهاجم بازی می‌کند. در بعضی موارد، ممکن است یک تمایل ارثی برای دژنراسیون سلولهای بتا حتی بدون هرگونه عفونت یا بیماری خودایمنی وجود داشته باشد.

شروع معمولی دیابت نوع I در حدود سن چهارده سالگی در آمریکا به وجود می‌آید و به این دلیل غالباً دیابت قندی نوجوانی نامیده می‌شود. دیابت نوع I ممکن است به طور بسیار ناگهانی یا در طی مرحله چند روزه یا چند هفته با سه عارضه اصلی به وجود آید: (۱) افزایش گلوکز خون، (۲) افزایش مصرف چربی برای تولید انرژی و تشکیل کلسترول توسط کبد، و (۳) تهی شدن پروتئینهای بدن.

غلظت گلوکز خون تا سطح بسیار بالایی در دیابت قندی بالا می‌رود - فقدان انسولین کارآیی مصرف گلوکز محیطی را کاهش می‌دهد و تولید گلوکز را تشدید می‌کند و گلوکز پلاسما را به ۳۰۰ تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر بالا می‌برد. آن‌گاه غلظت افزایش یافته گلوکز خون اثرات متعددی در سراسر بدن دارد.

افزایش گلوکز خون موجب دفع گلوکز در ادرار می‌شود - غلظت بالای گلوکز خون موجب می‌شود که گلوکز بیشتری از آن چه می‌تواند باز جذب شود به داخل توبولها فیلتره گردد، و گلوکز اضافی به داخل ادرار می‌ریزد. این عمل در حال طبیعی هنگامی به وجود می‌آید که غلظت گلوکز خون از ۱۸۰ میلی‌گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر بالاتر رود که سطحی است که "آستانه" خونی برای ظاهر شدن گلوکز در ادرار نامیده می‌شود. هنگامی که غلظت گلوکز خون به ۳۰۰ تا ۵۰۰ میلی‌گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر بالا می‌رود - که ارقام شایعی در افراد مبتلا به دیابت قندی شدید هستند - ۱۰۰ گرم یا بیشتر از گلوکز می‌تواند در هر روز به داخل ادرار دفع گردد.

افزایش گلوکز خون موجب دزیدراتاسیون می‌شود - غلظتهای بسیار بالای گلوکز خون (گاهی به زیادی ۸ تا ۱۰ برابر مقدار طبیعی در دیابت درمان نشده شدید) می‌تواند موجب دزیدراتاسیون شدید سلولی در سراسر بدن شود. این دزیدراتاسیون قسمتی به این علت به وجود می‌آید که گلوکز به آسانی از طریق منافذ غشاء به داخل سلولها انتشار نمی‌یابد و

افزایش فشار اسمزی در مایعات خارج سلولی موجب انتقال اسمزی آب به خارج از سلولها می‌گردد. علاوه بر اثر دزیدراته کننده سلولی مستقیم غلظت بیش از حد گلوکز، دفع گلوکز در ادرار موجب دیورز اسمزی می‌شود. یعنی اثر اسمزی گلوکز در توبولهای کلیوی باز جذب توبولی مایع را به مقدار زیادی کاهش می‌دهد. اثر کلی، دفع حجیم مایع در ادرار است که موجب دزیدراتاسیون مایع خارج سلولی می‌شود که به نوبه خود موجب دزیدراتاسیون جبرانی مایع داخل سلولی به دلایلی می‌شود که در فصل ۲۶ شرح داده شده است. به این ترتیب، پلی‌اوری (دفع بیش از حد ادرار)، دزیدراتاسیون داخل سلولی و خارج سلولی و افزایش تشنگی نشانه‌های کلاسیک دیابت به شمار می‌روند.

غلظت بالای مزمن گلوکز موجب آسیب بافتی می‌شود - هنگامی که غلظت گلوکز خون در دیابت قندی در طی مدتهای طولانی به طور ضعیفی کنترل می‌شود، رگهای خونی در بافتهای متعددی در سراسر بدن شروع به عمل غیرطبیعی کرده و دچار تغییرات ساختاری می‌شوند که منجر به تأمین جریان خون ناکافی به بافتها می‌شود. این عمل به نوبه خود منجر به افزایش خطر حمله قلبی، سکته مغزی، بیماری کلیوی پیشرفته تا آخرین مرحله، رتینوپاتی و کوری، و ایسکمی و گانگرن دست و پا می‌شود. غلظت بالای مزمن گلوکز همچنین موجب آسیب در بسیاری از بافتهای دیگر می‌شود. به عنوان مثال، نوروپاتی محیطی، یعنی عمل غیرطبیعی اعصاب محیطی، و اختلال عمل سیستم عصبی اوتونومیک عوارض فراوان دیابت قندی مزمن درمان نشده هستند. این اختلالات می‌توانند منجر به مختل شدن رفلکسهای قلبی و عروقی، مختل شدن کنترل مثانه، کاهش حسها در انتهاها و سایر نشانه‌های آسیب عصبی محیطی گردند.

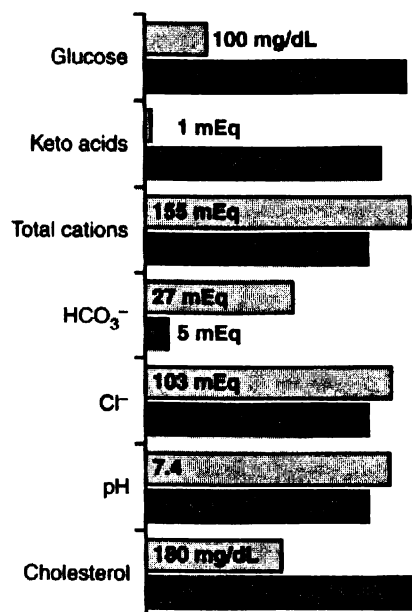
مکانیسمهای دقیقی که موجب آسیب بافتی در دیابت می‌شوند به خوبی درک نشده‌اند اما احتمالاً با دخالت اثرات متعدد غلظتهای بالای گلوکز و سایر اختلالات متابولیک روی پروتئینهای سلولهای آندوتلیال و سلولهای عضله صاف رگی و نیز سایر بافتها به انجام می‌رسند. علاوه بر آن، هیپرتانسیون، که به طور ثانویه نسبت به آسیب کلیوی به وجود می‌آید، و آتروسکلروز، که به طور ثانویه نسبت به متابولیسم غیرطبیعی چربی به وجود می‌آید، غالباً در بیماران مبتلا به دیابت ایجاد می‌شوند و آسیب بافتی ناشی از گلوکز بالا رفته را چند برابر می‌کنند.

دیابت قندی موجب افزایش مصرف چربیها و اسیدوز متابولیک می‌شود - تغییر از متابولیسم کربوهیدرات به متابولیسم چربی در دیابت آزاد شدن اسیدهای کتون از قبیل اسید استواسیتیک و اسید بتا - هیدروکسی بوتیریک به داخل پلاسما را سریعتر از آن چه بتوانند توسط سلولها برداشت و اکسیده شوند افزایش می‌دهد. در نتیجه، بیمار از زیادی اسیدهای کتون دچار اسیدوز متابولیک می‌شود که همراه با دزیدراتاسیون ناشی از تشکیل بیش از حد ادرار می‌تواند موجب اسیدوز وخیم گردد. این حالت به سرعت منجر به اغمای دیابتی و مرگ می‌شود مگر این که به فوریت با مقادیر زیاد انسولین درمان گردد.

تمام جبرانهای فیزیولوژیک معمولی که در اسیدوز متابولیک ایجاد می‌شوند در اسیدوز دیابتی به وجود می‌آیند که شامل نفس کشیدن سریع و عمیق هستند که موجب افزایش دفع کربن دی‌اکسید می‌شود و این امر اسیدوز را بافری می‌کند اما همچنین ذخایر بیکربناتی مایع خارج سلولی را تهی می‌سازد. کلیه‌ها با کاهش دادن دفع بیکربنات و تولید بیکربنات جدید که مجدداً به مایع خارج سلولی اضافه می‌شود این حالت را جبران می‌کنند.

اگرچه اسیدوز فقط در شدیدترین موارد دیابت کنترل نشده به وجود می‌آید، هنگامی که pH خون به زیر حدود ۷/۰ سقوط می‌کند، اغمای دیابتی و مرگ می‌تواند در ظرف چند ساعت به وجود آیند. تغییرات کل الکترولیت‌های خون در نتیجه اسیدوز دیابتی وخیم در شکل ۱۱-۷۸ نشان داده شده‌اند.

زیادی مصرف چربی در کبد که در طی یک مرحله زمانی طولانی به وجود می‌آید موجب مقادیر زیاد کلسترول در خون و افزایش رسوب کلسترول در دیواره‌های شریانها می‌شود. این امر منجر به آرتروسکلروز شدید و سایر ضایعات رگی می‌شود که قبلاً شرح داده شدند.



شکل ۱۱ - ۷۸ - تغییرات اجزای خون در اغمای دیابتی که مقادیر طبیعی (ستونهای روشن) و مقادیر دیابتی (ستونهای تیره) را نشان می دهد.

دیابت موجب تهی شدن پروتئینهای بدن می شود - عدم مصرف گلوکز برای انرژی منجر به افزایش مصرف و کاهش ذخیره شدن پروتئینها علاوه بر چربیها می گردد. بنابراین، شخص مبتلا به دیابت قندی شدید درمان نشده، با وجود خوردن مقادیر زیاد غذا (پلی فاژی) دچار از دست رفتن سریع وزن بدن و آستنی یا ضعف (فقدان انرژی) خواهد شد. بدون درمان، این اختلالات دیابتی می توانند در ظرف چند هفته موجب از دست رفتن شدید بافتهای بدن و مرگ شوند.

دیابت نوع II - مقاومت به اثرات متابولیک انسولین

دیابت نوع II بسیار شایعتر از نوع I بوده و مسؤول حدود ۹۵ درصد تمام موارد دیابت است. در قسمت اعظم موارد، شروع دیابت نوع II بعد از سن ۴۰ سالگی و غالباً بین سنین ۵۰ تا ۶۰ سالگی است و دیابت به تدریج ایجاد می شود. بنابراین، از این سندروم غالباً به عنوان دیابت با شروع در افراد بالغ نام برده می شود. در سالهای اخیر افزایش مداومی در تعداد افراد جوانتر، بعضی کمتر از ۲۰ سال، مبتلا به دیابت نوع II وجود داشته است. این روند به نظر می رسد که به طور عمده در ارتباط با افزایش شیوع چاقی باشد که مهمترین عامل خطرزا برای دیابت نوع II در کودکان و نیز در افراد بالغ به شمار می رود. **چاقی، مقاومت به انسولین، و سندروم متابولیک معمولاً قبل از پیدایش دیابت نوع II وجود دارند -** دیابت نوع II برخلاف دیابت نوع I با افزایش غلظت پلاسمایی انسولین (هیپرانسولینمی) همراه است. این افزایش، یک پاسخ جبرانی توسط سلولهای بتای لوزالمعده به کاهش حساسیت بافتهای هدف نسبت به اثرات متابولیک انسولین یعنی حالت موسوم به "مقاومت به انسولین" است. کاهش حساسیت به انسولین مصرف و ذخیره کربوهیدراتها را مختل کرده و گلوکز خون را بالا می برد یک افزایش جبرانی در ترشح انسولین را تحریک می کند.

جدول ۲ - ۷۸ - بعضی از علل مقاومت به انسولین

- چاقی و اضافه وزن (بویژه چربی بیش از حد در احشاء)
- زیادی گلوکوکورتیکوئیدها (سندروم کوشینگ یا درمان با استروئیدها)
- زیادی هورمون رشد (آکرومگالی)
- آبستنی، دیابت آبستنی
- بیماری پلی کیستیک تخمدان
- لیپودیستروفي (اكتسابی یا ژنتیکی همراه با تجمع لیپید در کبد)
- اوتوآنتی بادیهای ضد رسپتور انسولین
- موتاسیونهای رسپتور انسولین
- موتاسیونهای رسپتور فعال کننده نوع گامای تکثیر کننده های پروگزیموها
- موتاسیونهایی که موجب چاقی ژنتیکی می شوند (مانند موتاسیونهای رسپتور ملانوکورتین)
- هموکروماتوز (یک بیماری ارثی که موجب تجمع آهن در بافتها می شود)

برقراری مقاومت به انسولین و اختلال متابولیسم گلوکز معمولاً یک روند تدریجی است و با زیاد شدن بیش از حد وزن و چاقی شروع می شود. اما مکانیسمی که چاقی را با مقاومت به انسولین ارتباط می دهد هنوز معلوم نیست. بعضی بررسیها پیشنهاد می کنند که رسپتورهای انسولینی کمتری بویژه در عضلات اسکلتی، کبد و بافت چربی در افراد چاق نسبت به افراد لاغر وجود دارد. اما به نظر می رسد که قسمت اعظم مقاومت به انسولین ناشی از ناهنجاریهای مسیرهای سیگنال دهنده است که فعال شدن رسپتور را به اثرات متعدد سلولی ارتباط می دهند. اختلال این ارتباط به نظر می رسد که رابطه نزدیکی با اثرات سمی تجمع لیپیدها در بافتهایی از قبیل عضله اسکلتی و کبد به طور ثانویه نسبت به افزایش بیش از حد وزن داشته باشد.

مقاومت به انسولین بخشی از یک توالی اختلالاتی است که غالباً "سندروم متابولیک" نامیده می شود. بعضی از مشخصات سندروم متابولیک عبارتند از: (۱) چاقی بویژه تجمع چربی در شکم، (۲) مقاومت به انسولین، (۳) هیپرگلیسمی در حالت ناشتا، (۴) اختلالات لیپیدها از قبیل افزایش تری گلیسریدهای خون و کاهش لیپوپروتئین - کلاسترول با دانسیته بالا، و (۵) هیپرتانسیون. تمام مشخصات سندروم متابولیک ارتباط تنگاتنگی با افزایش بیش از حد وزن دارد بویژه هنگامی که با تجمع بافت چربی در حفره شکم در اطراف اندامهای احشایی همراه باشد.

نقش مقاومت به انسولین در کمک به ایجاد بعضی از اجزای سندروم متابولیک روشن نیست اگرچه روشن است که مقاومت به انسولین علت اصلی افزایش غلظت گلوکز خون است. یکی از عواقب نامطلوب عمده سندروم متابولیک، بیماری قلبی عروقی شامل آتروسکلروز و آسیب بافتهای مختلف در سراسر بدن است. چندین ناهنجاری متابولیک توأم با این سندروم از عوامل خطرزا برای بیماریهای قلبی عروقی به شمار می روند و مقاومت به انسولین شخص را نسبت به ابتلاء به دیابت نوع II مستعد می سازد که آن نیز یک علت عمده بیماریهای قلبی عروقی به شمار می رود.

سایر عواملی که می توانند موجب مقاومت به انسولین و دیابت نوع II شوند - اگرچه بیشتر بیماران مبتلا به دیابت نوع II اضافه وزن یا تجمع قابل ملاحظه چربی در احشاء دارند، مقاومت به انسولین شدید و دیابت نوع II می توانند همچنین در نتیجه سایر حالات اکتسابی یا ژنتیکی که عمل انسولین را در بافتهای محیطی مختل می کنند ایجاد شوند (جدول ۷۸-۲).

جدول ۳ - ۷۸ - مشخصات بالینی بیماران دچار دیابت قندی نوع I و نوع II

نوع II	نوع I	صفت
معمولاً بالای ۳۰ سال	معمولاً زیر ۲۰ سال	سن در شروع
چاق	پایین (لاغر شده) تا طبیعی	توده بدن
طبیعی تا زیاد در ابتدا	پایین یا فقدان	انسولین پلاسما
بالا، مقاوم به سرکوب	بالا، می تواند سرکوب شود	گلوکاگون پلاسما
افزایش یافته	افزایش یافته	گلوکز پلاسما
کاهش یافته	طبیعی	حساسیت به انسولین
کم کردن وزن، تیاوزولیدین دیونها، متفورمین، سولفونیل اوره ها، انسولین	انسولین	درمان

به عنوان مثال سندروم پلی کیستیک تخمدان با افزایش بارز در تولید آندروژنهای تخمدان و مقاومت به انسولین همراه است و یکی از شایعترین اختلالات آندوکرینی در زنان بوده و حدود ۶ درصد تمام زنان را در طی دوران تولیدمثلی آنها مبتلا می سازد. اگرچه علت این بیماری روشن نیست، مقاومت به انسولین و هیپرانسولینسم در تقریباً ۸۰ درصد زنان مبتلا یافت می شود. عواقب درازمدت این بیماری شامل افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع II، افزایش لیپیدهای خون، و بیماریهای قلبی عروقی هستند.

تشکیل بیش از حد گلوکوکورتیکوئیدها (سندروم کوشینگ) یا هورمون رشد (آکرومگالی) نیز حساسیت بافتیهای مختلف نسبت به اثرات متابولیک انسولین را کاهش داده و می تواند منجر به بروز دیابت قندی شود. علل ژنتیکی چاقی و مقاومت به انسولین در صورتی که به اندازه کافی شدید باشند نیز می توانند منجر به دیابت نوع II و بسیاری از مشخصات دیگر سندروم متابولیک شامل بیماریهای قلبی عروقی شوند.

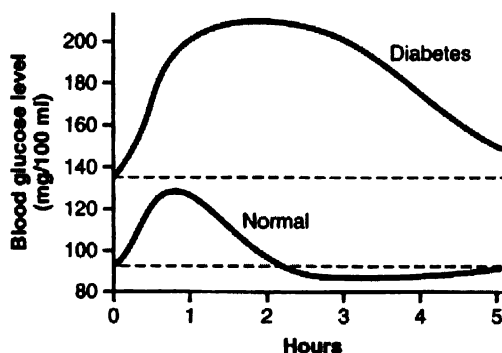
بروز دیابت نوع II در جریان مقاومت به انسولین طولانی - در مقاومت به انسولین طولانی و شدید، حتی مقادیر افزایش یافته انسولین برای حفظ تنظیم طبیعی گلوکز کافی نیستند. در نتیجه، هیپرگلیسمی متوسط بعد از خوردن کربوهیدراتها در مراحل اولیه بیماری به وجود می آید.

در مراحل بعدی دیابت نوع II سلولهای بتای لوزالمعده خسته می شوند و قادر نیستند مقدار کافی انسولین بویژه بعد از آن که شخص یک وعده غذای پر کربوهیدرات می خورد تولید کنند تا از هیپرگلیسمی شدیدتر جلوگیری کنند.

بعضی از افراد چاق اگرچه مقاومت بارز به انسولین و افزایشهای بزرگتر از طبیعی در گلوکز خون بعد از خوردن یک وعده غذا دارند هیچ گاه دیابت قندی قابل ملاحظه بالینی پیدا نمی کنند. ظاهراً لوزالمعده در این افراد مقدار کافی انسولین تولید می کند تا از اختلالات شدید در متابولیسم گلوکز جلوگیری می کند. اما در سایر بیماران، لوزالمعده به طور عموم بر اثر ترشح مقادیر زیاد انسولین از پای در می آید و دیابت قندی کامل ایجاد می شود. بعضی مطالعات پیشنهاد می کنند که عوامل ژنتیکی نقش مهمی در تعیین این موضوع دارند که لوزالمعده یک فرد می تواند برون ده بالای انسولین را در طی سالهایتمادی که برای اجتناب از اختلالات شدید متابولیسم گلوکز در دیابت نوع II مورد نیاز است ادامه دهد یا خیر.

در موارد زیادی، دیابت نوع II را می توان به طور مؤثر لاقول در مراحل اولیه توسط محدود کردن کالری و کاهش وزن درمان کرد و تجویز انسولین خارجی مورد نیاز نیست. داروهایی از قبیل تیاوزولیدین دیونها که حساسیت به انسولین را افزایش می دهند، داروهایی از قبیل متفورمین که تولید گلوکز کبدی را سرکوب می کنند، یا داروهایی از قبیل سولفونیل اوره ها که

شکل ۱۲ - ۷۸ - منحنی تحمل گلوکز
در شخص طبیعی و شخص دیابتی.



موجب افزایش آزاد شدن انسولین توسط لوزالمعده می‌شوند را نیز می‌توان به کار برد. اما در مراحل بعدی دیابت نوع II، تجویز انسولین غالباً برای کنترل گلوکز پلاسما مورد نیاز است.

فیزیولوژی تشخیص دیابت

جدول ۳-۷۸ بعضی از صفات بالینی دیابت تندی نوع I و II را با یکدیگر مقایسه می‌کند. روشهای عادی برای تشخیص دیابت بر پایه آزمایشهای شیمیایی مختلف ادرار و خون استوار هستند.

قند ادرار - آزمایشهای ساده کلینیکی یا آزمایشهای پیچیده‌تر کمیتی آزمایشگاهی را می‌توان برای تعیین مقدار گلوکز دفع شده در ادرار به کار برد. به طور کلی شخص طبیعی مقدار غیر قابل کشفی گلوکز در ادرار دفع می‌کند در حالی که شخص دیابتی به نسبت شدت بیماری و مقدار کربوهیدراتی که می‌خورد مقدار کم یا زیادی گلوکز در ادرار دفع می‌کند.

غلظت گلوکز و انسولین در حالت ناشتا - غلظت گلوکز ناشتای خون در صبح زود به طور طبیعی ۸۰ تا ۹۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر است و ۱۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به عنوان حداکثر طبیعی در نظر گرفته می‌شود. غلظت گلوکز ناشتای خون در بالای این رقم غالباً نشان دهنده دیابت قندی است.

در دیابت نوع I، غلظتهای انسولین پلاسما در جریان ناشتا بودن و حتی بعد از خوردن یک وعده غذا بسیار پایین یا غیر قابل کشف هستند. در دیابت نوع II، غلظت انسولین پلاسما ممکن است چندین برابر بالاتر از طبیعی باشد و بعد از خوردن یک بار گلوکز استاندارد در آزمایش تحمل گلوکز (به پاراگراف زیر مراجعه شود) معمولاً تا حد بیشتری افزایش می‌یابد.

تست تحمل گلوکز - همان طور که در منحنی تحتانی شکل ۱۲-۷۸ موسوم به منحنی تحمل گلوکز نشان داده شده، هنگامی که شخص طبیعی ناشتا یک گرم گلوکز به ازای هر کیلوگرم وزن بدنش می‌خورد غلظت گلوکز خونس از حدود ۹۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به حدود ۱۲۰ تا ۱۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بالا می‌رود و سپس در ظرف حدود دو ساعت مجدداً به زیر حد طبیعی سقوط می‌کند.

در شخص دیابتی غلظت ناشتای گلوکز خون تقریباً همیشه بالاتر از ۱۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و غالباً بالاتر از ۱۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر است. همچنین، تست تحمل گلوکز تقریباً همیشه غیرطبیعی است. افراد دیابتی پس از خوردن گلوکز یک افزایش بسیار زیادتری در غلظت گلوکز خون نسبت به طبیعی نشان می‌دهند که در منحنی فوقانی شکل ۱۲-۷۸ نشان

داده شده و غلظت گلوکز خون فقط بعد از ۴ تا ۶ ساعت به مقدار کنترل سقوط می‌کند و علاوه بر آن، به زیر مقدار کنترل سقوط نمی‌کند. این سقوط آهسته منحنی و سقوط نکردن آن به زیر مقدار کنترل نشان می‌دهد که یا (۱) افزایش طبیعی در ترشح انسولین بعد از خوردن گلوکز به وجود نمی‌آید یا (۲) کاهش حساسیت به انسولین وجود دارد. بر پایه یک چنین منحنی می‌توان معمولاً دیابت قندی را تشخیص داد و دیابت نوع I و نوع II را می‌توان از یک دیگر توسط تعیین انسولین پلازما تمیز داد به این ترتیب که انسولین پلازما در دیابت نوع I پایین یا غیر قابل کشف و در دیابت نوع II افزایش یافته است.

نفس استونی - همان طور که در فصل ۶۸ خاطر نشان شد مقدار کمی اسید استواستیک در خون که در دیابت شدید فوق‌العاده افزایش می‌یابد به استون تبدیل می‌شود. استون یک مایع فرار است و در هوای بازدمی به صورت بخار در می‌آید. در نتیجه، بکرات می‌توان دیابت قندی را صرفاً با استشمام بوی استون در نفس بیمار تشخیص داد. اسیدهای ستونی را نیز می‌توان به روشهای شیمیایی در ادرار تشخیص داد و تعیین مقدار آنها به تعیین شدت دیابت کمک می‌کند. اما باید دانست که در مراحل اولیه دیابت نوع II اسیدهای ستونی معمولاً به مقدار زیاد تولید نمی‌شوند ولی هنگامی که مقاومت به انسولین بسیار شدید می‌شود و افزایش شدید مصرف چربی برای تولید انرژی وجود دارد. در این حال اسیدهای ستونی در افراد مبتلا به دیابت نوع II تولید می‌شوند.

درمان دیابت

تئوری درمان دیابت قندی نوع I تجویز مقدار کافی انسولین است به طوری که بیمار تا حد ممکن دارای متابولیسم نزدیک به طبیعی کربوهیدراتها، چربیها و پروتئینها باشد. انسولین به چندین شکل موجود است. انسولین معمولی دارای مدت عملی است که ۳ تا ۸ ساعت طول می‌کشد در حالی که سایر انواع انسولین (که بوسیله روی یا مشتقات پروتئینی مختلف رسوب داده شده‌اند) به آهستگی از محل تزریق جذب می‌شوند و لذا اثرشان از ۱۰ تا ۴۸ ساعت طول می‌کشد. به طور معمول، یک تزریق واحد از یکی از انسولینهای با اثر طولانی در هر روز به شخص مبتلا به دیابت شدید نوع I داده می‌شود تا متابولیسم کلی کربوهیدراتها را در سراسر روز افزایش دهد. سپس مقادیر اضافی از انسولین معمولی در مواقعی از روز که غلظت گلوکز خون شخص تمایل به بالا رفتن بیش از حد دارد (از قبیل هنگام صرف غذا) تزریق می‌شود. به این ترتیب، برای هر بیمار یک روش درمان انفرادی تعیین می‌گردد.

در افراد دچار دیابت نوع II معمولاً رژیم گرفتن و ورزش جهت کم کردن وزن و معکوس کردن مقاومت به انسولین توصیه می‌شود. اگر این کار با شکست روبه رو شود می‌توان داروهایی که حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهند یا افزایش تولید انسولین توسط لوزالمعده را تحریک می‌کنند تجویز کرد. اما با این وجود در بسیاری از بیماران باید انسولین خارجی جهت تنظیم گلوکز خون مصرف شود.

در گذشته، انسولین مورد استفاده برای درمان از لوزالمعده‌های حیوانی گرفته می‌شد. اما انسولین انسانی که توسط روند recombinant DNA تهیه می‌شود به طور وسیعی مورد استفاده قرار گرفته است زیرا بسیاری از بیماران دچار ایمنی و حساسیت نسبت به انسولین حیوانی می‌شوند که به این ترتیب مؤثر بودن آن را محدود می‌سازد.

رابطه درمان با آرترو اسکروز - بیماران دیابتی به طور عمده به علت زیادی غلظت کلسترول و سایر لیپیدها در خونهاشان بسیار آسانتر از افراد طبیعی دچار آرترو اسکروز، آرترو اسکروز، بیماری شدید کورونری قلب و ضایعات متعدد گردش خون مویرگی می‌شوند. در واقع، شخصی که در سراسر دوران کودکی دچار دیابت بوده و بیماری او به خوبی کنترل نشده باشد به احتمال زیاد در اوایل دوران بلوغ بر اثر بیماری قلبی می‌میرد.

در دوران اولیه درمان دیابت این تمایل وجود داشت که کربوهیدرات رژیم کاهش داده شود تا نیاز به انسولین به

حداقل برسد. این روش غلظت قند خون را در حد طبیعی حفظ می‌کند و دفع گلوکز در ادرار را تضعیف می‌کند اما از بروز بسیاری از اختلالات متابولیسم چربی جلوگیری نمی‌کند. در نتیجه، امروزه تمایل بر این است که به شخص رژیم کربوهیدراتی تقریباً طبیعی داده شود و سپس همزمان با آن مقدار زیاد کافی انسولین برای متابولیسم کردن کربوهیدرات تزریق گردد. این عمل میزان متابولیسم چربی را کاهش داده و غلظت زیاد کلسترول را پایین می‌آورد.

چون عوارض دیابت از قبیل آرتروسلروز، افزایش شدید حساسیت به عفونت، رتینوپاتی دیابتی، آب مروارید، هیپرتانسیون و بیماری مزمن کلیوی ارتباط نزدیکی با غلظت لیپیدهای خون علاوه بر غلظت گلوکز خون دارند، بیشتر پزشکان از داروهای پایین آورنده لیپیدها نیز برای کمک به جلوگیری از این عوارض استفاده می‌کنند.

انسولینوما - هیپرانسولینیسم

تولید بیش از حد انسولین اگرچه بسیار نادرتر از دیابت است اما گاهی از یک آدنوم یک جزیره لانگرهانس به وجود می‌آید. حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد این آدنوما بدخیم بوده و گاهی متاستازها از جزایر لانگرهانس در سراسر بدن منتشر می‌شوند و موجب تولید فوق‌العاده زیاد انسولین بوسیله سرطانه‌های اولیه و متاستاتیک می‌گردند. در واقع، برای جلوگیری از هیپوگلیسمی در بعضی از این بیماران تجویز بیش از هزار گرم گلوکز در ۲۴ ساعت لازم بوده است.

شوک انسولینی و هیپوگلیسمی - همان طور که قبلاً تأکید شد سیستم عصبی مرکزی به طور طبیعی عملاً تمام انرژی خود را از متابولیسم گلوکز تأمین می‌کند و انسولین برای این مصرف گلوکز ضروری نیست. اما در صورتی که غلظت‌های بالای انسولین موجب شود که غلظت گلوکز خون به مقادیر پایینی سقوط کند، متابولیسم عصبی مرکزی تضعیف می‌گردد. در نتیجه، در بیماران مبتلا به تومورهای ترشح‌کننده انسولین یا در بیماران دیابتی که مقدار بیش از اندازه‌ای انسولین به خود تزریق می‌کنند ممکن است سندروم موسوم به شوک انسولینی به شرح زیر به وجود آید:

به تدریج که غلظت گلوکز خون به محدوده ۵۰ تا ۷۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر سقوط می‌کند سیستم عصبی مرکزی به طور معمول کاملاً تحریک‌پذیر می‌شود زیرا این درجه از هیپوگلیسمی فعالیت نورونها را حساس می‌سازد. گاهی انواع مختلف توهّمات به وجود می‌آیند اما بیشتر از آن، بیمار صرفاً احساس ناراحتی عصبی فوق‌العاده شدید می‌کند و سراسر بدنش به لرزش درمی‌آید و دچار تعریق فراوانی می‌گردد. به تدریج که غلظت گلوکز خون به ۲۰ تا ۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر سقوط می‌کند، تشنجات کلونیک و بیهوشی ممکن است به وجود آید. به تدریج که غلظت گلوکز باز هم کمتر می‌شود تشنجات قطع شده و فقط حالت اغماء باقی می‌ماند. در واقع گاهی تشخیص بین اغمای دیابتی در نتیجه اسیدوز ناشی از فقدان انسولین و اغمای هیپوگلیسمی ناشی از زیادی انسولین با مشاهده ساده بالینی دشوار است. نفس استونی و تنفس سریع و عمیق که در اغمای دیابتی دیده می‌شوند در اغمای هیپوگلیسمیک وجود ندارند.

درمان مناسب بیماری که دچار شوک هیپوگلیسمیک شده است تزریق داخل وریدی فوری مقدار زیادی گلوکز است. این عمل معمولاً بیمار را در ظرف حدود یک دقیقه یا بیشتر از حالت اغماء بیرون می‌آورد. همچنین، تجویز گلوکاگون (یا اینترفین که اثر کمتری دارد) می‌تواند موجب گلوکونئوز در کبد شده و از این راه غلظت گلوکز خون را به طور فوق‌العاده سریع افزایش دهد. در صورتی که درمان بلافاصله انجام نشود آسیب دائمی سلولهای نورونی سیستم عصبی مرکزی غالباً به وجود می‌آید.

فصل ۷۹

هورمون پاراتیروئید، کلسیتونین، متابولیسم کلسیم و فسفات، ویتامین D، استخوان و دندان

فیزیولوژی متابولیسم کلسیم و فسفات، تشکیل استخوان و دندان، و تنظیم ویتامین D، هورمون پاراتیروئید (PTH)، و کلسیتونین همگی به طور نزدیکی به یکدیگر وابسته‌اند. به عنوان مثال، غلظت یون کلسیم خارج سلولی توسط واکنش متقابل بین جذب کلسیم از روده، دفع کلیوی کلسیم، و برداشت کلسیم توسط استخوان و آزاد شدن کلسیم از استخوان تعیین می‌شود که هر یک از آنها توسط هورمون‌هایی که در بالا ذکر شدند تنظیم می‌گردد. چون هومئوستاز فسفات و هومئوستاز کلسیم ارتباط نزدیکی با یکدیگر دارند همراه با یکدیگر در این فصل شرح داده می‌شوند.

نظر کلی بر تنظیم کلسیم و فسفات در مایع خارج سلولی و پلاسما

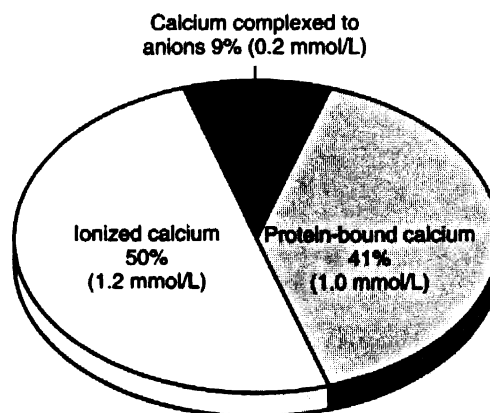
غلظت یون کلسیم مایع خارج سلولی به طور طبیعی در حد بسیار دقیقی تنظیم می‌شود و به ندرت بیش از چند درصد از مقدار طبیعی حدود $9/4$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر که معادل با $2/4$ میلی‌مول در لیتر است بالا یا پایین می‌رود. این کنترل دقیق ضروری است زیرا کلسیم یک نقش کلیدی در بسیاری از روندهای فیزیولوژیک شامل انقباض عضلات اسکلتی، قلبی و صاف، لخته شدن خون، و انتقال ایمپالسهای عصبی به عنوان نمونه کوچکی از اعمال آن بازی می‌کند. سلولهای تحریک‌پذیر از قبیل نورونها به تغییرات غلظت یون کلسیم بسیار حساس هستند و بالاتر رفتن غلظت یون کلسیم از حد طبیعی (هیپرکلسمی) موجب تضعیف پیشرونده سیستم عصبی می‌شود. برعکس، کاهش غلظت کلسیم (هیپوکلسمی) موجب می‌شود که سیستم عصبی تحریک‌پذیرتر گردد.

یک صفت مهم تنظیم کلسیم خارج سلولی آن است که فقط حدود $0/1$ درصد کلسیم کل بدن در مایع خارج سلولی و حدود 1 درصد در سلولها قرار دارد و باقیمانده در استخوانها انبار می‌شود. بنابراین، استخوانها می‌توانند به عنوان منابع ذخیره بزرگ عمل کنند و هنگامی که غلظت کلسیم مایع خارج سلولی کاهش می‌یابد کلسیم آزاد کنند و مازاد کلسیم را انبار کنند. تقریباً 85 درصد فسفات بدن در استخوانها انبار می‌شود، 14 تا 15 درصد در سلولها قرار دارد، و کمتر از 1 درصد در مایع خارج سلولی است. اگرچه غلظت فسفات مایع خارج سلولی به خوبی غلظت کلسیم تنظیم نمی‌شود، فسفات چندین عمل مهم انجام می‌دهد و توسط بسیاری از عواملی که کلسیم را تنظیم می‌کنند کنترل می‌شود.

کلسیم در پلاسما و مایع میان‌بافتی

کلسیم همان طور که در شکل ۷۹-۱ نشان داده شده به سه شکل در پلاسما وجود دارد: (۱) حدود 41 درصد کلسیم

شکل ۱ - ۷۹ - توزیع یون کلسیم (Ca^{++})، کلسیم قابل انتشار اما غیر یونیزه که با آنیونها به صورت کمپلکس وجود دارد، و کلسیم چسبیده به پروتئین غیر قابل انتشار در پلاسما ی خون.



(یک میلی مول در لیتر) با پروتئینهای پلاسما ترکیب شده و به این صورت قابل انتشار از طریق غشای مویرگی نیست. (۲) حدود ۹ درصد کلسیم ($0.2/1$ میلی مول در لیتر) از طریق غشای مویرگی قابل انتشار است اما با سایر مواد پلاسما و مایع میان بافتی (مثلاً سیتрат و فسفات) به چنان روشی ترکیب شده که یونیزه نیست. (۳) ۵۰ درصد کلسیم باقیمانده در پلاسما هم قابل انتشار از غشای مویرگی و هم یونیزه است. به این ترتیب، پلاسما و مایعات میان بافتی دارای یک غلظت یون کلسیم طبیعی حدود $1/2$ میلی مول در لیتر (یا $2/4$ میلی اکی والان در لیتر، چون کلسیم یک یون دو ظرفیتی است) یعنی فقط نصف غلظت کل کلسیم در پلاسما هستند. این کلسیم یونیزه است که برای بیشتر اعمال کلسیم در بدن و از آن جمله، اثر کلسیم بر قلب، سیستم عصبی و تشکیل استخوان اهمیت دارد.

فسفات معدنی در مایعات خارج سلولی

فسفات معدنی به طور عمده به دو شکل HPO_4^{--} و H_2PO_4^- در پلاسما وجود دارد. غلظت HPO_4^{--} حدود $1/05$ میلی مول در لیتر و غلظت H_2PO_4^- حدود $0/26$ میلی مول در لیتر است. هنگامی که مقدار کل فسفات در مایع خارج سلولی بالا می رود مقدار هر یک از این دو نوع یون فسفات نیز افزایش می یابد. علاوه بر آن، هنگامی که pH مایع خارج سلولی اسیدی تر می شود یک افزایش نسبی در H_2PO_4^- و یک کاهش نسبی در HPO_4^{--} به وجود می آید در حالی که عکس این موضوع در هنگام قلیایی شدن مایع خارج سلولی ایجاد می شود. این روابط در فصل ۳۰ در مورد تعادل اسیدی - بازی شرح داده شده اند.

به علت دشواری تعیین مقدار دقیق HPO_4^{--} و H_2PO_4^- در خون به روش شیمیایی، معمولاً مقدار کل فسفات بر حسب میلی گرم فسفر در دسی لیتر خون بیان می شود. مقدار متوسط کل فسفر معدنی مربوط به هر دو نوع یون فسفات حدود ۴ میلی گرم در دسی لیتر خون است و در محدوده طبیعی ۳ تا ۴ میلی گرم در دسی لیتر در افراد بالغ و ۴ تا ۵ میلی گرم در دسی لیتر در کودکان تغییر می کند.

اثرات فیزیولوژیک غیر استخوانی تغییر غلظت کلسیم و فسفات در مایعات بدن

تغییر دادن غلظت فسفات در مایع خارج سلولی از کمتر از طبیعی به سه تا چهار برابر طبیعی موجب بروز اثرات

فوری قابل ملاحظه‌ای در بدن نمی‌شود. بر عکس، حتی بالا رفتن یا کاهش مختصر یون کلسیم در مایع خارج سلولی می‌تواند موجب بروز اثرات فیزیولوژیک فوری فوق‌العاده شدید شود. علاوه بر آن، هیپوکلسمی یا هیپوفسفاتی مزمن رسوب مواد معدنی در استخوان را شدیداً کاهش می‌دهند که بعداً در این فصل شرح داده خواهد شد.

هیپوکلسمی موجب تحریک سیستم عصبی و تنانی می‌شود - هنگامی که غلظت یون کلسیم در مایع خارج سلولی از حد طبیعی کمتر می‌شود، سیستم عصبی به علت افزایش نفوذپذیری غشای نورونها به یونهای سدیم که تولید آسان پتانسیل‌های عمل را امکانپذیر می‌سازد به طور پیشرونده تحریک‌پذیرتر می‌گردد. در غلظت یون کلسیم پلاسمایی حدود ۵۰ درصد زیر طبیعی، فیبرهای عصبی محیطی آن قدر تحریک‌پذیر می‌شوند که شروع به تخلیه خود به خودی می‌کنند و موجب بروز دسته‌های ایمپالسهای عصبی می‌شوند که به عضلات اسکلتی محیطی سیر کرده و در آن جا موجب انقباض عضلاتی کزاز یا تنانیک می‌شوند. در نتیجه، هیپوکلسمی موجب بروز تنانی می‌گردد. هیپوکلسمی همچنین گاهی به علت عمل آن در افزایش دادن تحریک‌پذیری در مغز موجب تشنج می‌شود.

شکل ۲-۷۹ تنانی را در دست نشان می‌دهد که معمولاً قبل از بروز تنانی در بیشتر نقاط دیگر بدن به وجود می‌آید. این حالت موسوم به اسپاسم مچ دست و پا یا کارپوپدال carpopedal spasm است.

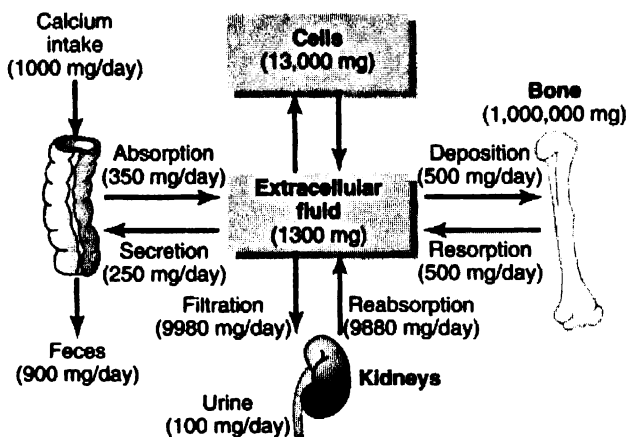
تنانی معمولاً هنگامی به وجود می‌آید که غلظت کلسیم خون از حد طبیعی ۹/۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به حدود ۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر سقوط می‌کند که فقط ۳۵ درصد پایینتر از غلظت طبیعی کلسیم است و در غلظت حدود ۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر معمولاً کشنده است.

در حیوانات آزمایشگاهی که در آنها می‌توان غلظت کلسیم را از حد کشنده طبیعی پایینتر برد، هیپوکلسمی فوق‌العاده شدید می‌تواند موجب بروز اثرات دیگری شود که به ندرت در بیماران دیده می‌شوند از قبیل اتساع بارز قلب، تغییرات فعالیت آنزیمهای سلولی، افزایش نفوذپذیری غشاء در بعضی سلولها (علاوه بر سلولهای عصبی) و اختلال انعقاد خون. **هیپوکلسمی سیستم عصبی و فعالیت عضلانی را تضعیف می‌کند** - هنگامی که غلظت کلسیم در مایعات بدن از حد طبیعی بالاتر می‌رود، سیستم عصبی تضعیف شده و فعالیت‌های رفلکسی سیستم عصبی مرکزی کند می‌گردند. افزایش غلظت یون کلسیم همچنین فاصله QT در قلب را کاهش داده و احتمالاً به علت تضعیف قابلیت انقباض دیواره عضلانی لوله گوارش موجب یبوست و بی‌اشتهایی می‌گردد.



شکل ۲ - ۷۹ - تنانی ناشی از هیپوکلسمی در دست که اسپاسم کارپوپدال نامیده می‌شود.

شکل ۳ - ۷۹ - خلاصه تبادل کلسیم بین بخشهای بافتی مختلف در فردی که ۱۰۰۰ میلی‌گرم کلسیم در روز می‌خورد. توجه کنید که قسمت اعظم کلسیم خورده شده به طور طبیعی در مدفوع دفع می‌گردد، اگرچه کلیه‌ها این ظرفیت را دارند که با کاهش دادن باز جذب توبولی کلسیم مقادیر زیادی از آن را دفع کنند.



اثرات تضعیفی افزایش غلظت کلسیم هنگامی که غلظت کلسیم خون از حدود ۱۲ میلی‌گرم درصد بالاتر می‌رود شروع به پیدایش کرده و در غلظت بالاتر از ۱۵ میلی‌گرم درصد می‌توانند بارز شوند. هنگامی که غلظت کلسیم از حدود ۱۷ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در مایعات بدن بالاتر می‌رود، بلورهای فسفات کلسیم احتمال دارد که در سراسر بدن رسوب کنند. این حالت بعداً در مورد مسمومیت پاراتیروئیدی شرح داده خواهد شد.

جذب و دفع کلسیم و فسفات

جذب روده‌ای و دفع مدفوعی کلسیم و فسفات - میزان معمولی خوردن کلسیم و فسفات حدود ۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز برای هر کدام است که تقریباً برابر با مقادیر موجود در یک لیتر شیر است. به طور طبیعی، کاتیونهای دو ظرفیتی از قبیل یونهای کلسیم به مقدار ناچیزی از روده جذب می‌شوند. اما همان طور که بعداً شرح داده خواهد شد، ویتامین D موجب پیشبرد جذب کلسیم توسط روده‌ها می‌شود و حدود ۳۵ درصد (۳۵۰ میلی‌گرم در روز) از کلسیم خورده شده معمولاً جذب می‌شود، و کلسیم باقیمانده در روده‌ها در مدفوع دفع می‌گردد. یک مقدار اضافی ۲۵۰ میلی‌گرم در روز کلسیم از راه شیرهای گوارشی ترشح شده و سلولهای مخاطی ریخته شده، وارد روده‌ها می‌گردد. به این ترتیب، حدود ۹۰ درصد (۹۰۰ میلی‌گرم در روز) از کلسیم خورده شده روزانه در مدفوع دفع می‌گردد (شکل ۳-۷۹).

جذب روده‌ای فسفات بسیار به آسانی انجام می‌شود. به استثنای بخشی از فسفات که به طور ترکیب با کلسیم جذب نشده در مدفوع دفع می‌گردد، تقریباً تمام فسفات رژیم از روده جذب خون می‌شود و بعداً در ادرار دفع می‌شود.

دفع کلیوی کلسیم و فسفات - تقریباً ۱۰ درصد (۱۰۰ میلی‌گرم در روز) از کلسیم خورده شده در ادرار دفع می‌گردد. حدود ۴۱ درصد کلسیم پلاسما به پروتئینهای پلاسما چسبیده و لذا نمی‌تواند توسط مویرگهای گلومرولی فیلتره شود. باقیمانده با آنیونهای از قبیل فسفات (۹ درصد) ترکیب شده یا یونیزه (۵۰ درصد) است و از طریق گلومرولها به داخل توبولهای کلیوی فیلتره می‌شود.

در حال طبیعی توبولهای کلیوی ۹۹ درصد کلسیم فیلتره شده را بازجذب می‌کنند و حدود ۱۰۰ میلی‌گرم در روز کلسیم در ادرار دفع می‌شود. حدود ۹۰ درصد کلسیم در فیلترای گلومرولی در توبولهای ابتدایی، قوس هنله و بخشهای ابتدایی توبولهای انتهایی بازجذب می‌شود.

سپس در توبولهای دیررس انتهایی و ابتدای مجاری جمع‌کننده، بازجذب ۱۰ درصد باقیمانده بسته به غلظت یون

کلسیم در خون بسیار انتخابی می‌شود.

هنگامی که این غلظت پایین است بازجذب زیاد می‌شود به طوری که تقریباً هیچ‌گونه کلسیمی در ادرار دفع نمی‌گردد. بر عکس، حتی یک افزایش ناچیز در غلظت یون کلسیم خون به بالاتر از حد طبیعی دفع کلسیم را به طور بارزی افزایش می‌دهد. بعداً در این فصل خواهیم دید که مهمترین عامل کنترل‌کننده این بازجذب کلسیم در بخشهای انتهایی نفرون و لذا کنترل‌کننده میزان دفع کلسیم، هورمون پاراتیروئید (PTH) است.

دفع کلیوی فسفات همان طور که در فصل ۲۹ شرح داده شده، توسط یک مکانیسم لیریز کننده کنترل می‌شود. به این معنی که هنگامی که غلظت فسفات در پلاسما در زیر مقدار بحرانی ۱ میلی‌مول در لیتر است تمام فسفات موجود در فیلترای گلومرولی بازجذب می‌شود و هیچ‌گونه فسفاتی در ادرار دفع نمی‌گردد. اما در بالاتر از این مقدار بحرانی، میزان دفع فسفات نسبت مستقیم با مقدار اضافی فسفات دارد. به این ترتیب، کلیه‌ها، غلظت فسفات در مایع خارج سلولی را با تغییر دادن میزان دفع فسفات بر طبق غلظت فسفات پلاسما و میزان فیلتراسیون فسفات توسط کلیه‌ها تنظیم می‌کنند.

اما همان طور که بعداً در این فصل شرح داده خواهد شد، هورمون پاراتیروئید می‌تواند دفع فسفات توسط کلیه‌ها را به مقدار زیادی افزایش دهد و از این راه نقش مهمی در کنترل غلظت فسفات پلاسما علاوه بر غلظت کلسیم پلاسما بازی می‌کند.

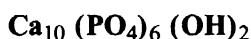
استخوان و رابطه آن با کلسیم و فسفات خارج سلولی

استخوان از یک قالب یا ماتریس آلی محکم تشکیل شده که بوسیله رسوب املاح کلسیم تقویت می‌شود. استخوان متراکم معمولی از نظر وزنی محتوی حدود ۳۰ درصد ماتریس و ۷۰ درصد املاح است. استخوان تازه تشکیل شده ممکن است نسبت درصد بسیار بالاتری از ماتریس نسبت به املاح داشته باشد.

ماتریس آلی استخوان - ماتریس آلی استخوان شامل حدود ۹۰ تا ۹۵ درصد فیبرهای کلاژن بوده و باقیمانده آن از یک ماده هوموژن ژلاتینی موسوم به ماده زمینه تشکیل شده است. فیبرهای کلاژن به طور عمده در طول خطوط نیروی وارد شده به استخوان کشیده شده‌اند و نیروی مقاومت پرقدرتی در برابر کشش به استخوان می‌بخشند.

ماده زمینه از مایع خارج سلولی به اضافه پروتئوگلیکانها بویژه کندروئیتین سولفات و اسید هیالورونیک تشکیل شده است. عمل دقیق هر یک از این مواد روشن نیست اگرچه آنها واقعاً به کنترل رسوب املاح کلسیم کمک می‌کنند.

املاح استخوان - املاح متبلوری که در ماتریس آلی استخوان رسوب می‌کنند به طور عمده از کلسیم و فسفات تشکیل شده‌اند. فرمول ملح متبلور اصلی که هیدروکسی آپاتیت hydroxyapatite نامیده می‌شود به قرار زیر است:



هر بلور یا کریستال حدود ۴۰۰ آنگستروم طول، ۱۰ تا ۳۰ آنگستروم ضخامت و ۱۰۰ آنگستروم پهنا دارد و به شکل یک صفحه مسطح بلند است. نسبت کلسیم به فسفر می‌تواند در شرایط تغذیه‌ای مختلف به طور بارزی تغییر کند و بر اساس وزن بین ۱/۳ و ۲ متغیر است.

یونهای منیزیم، سدیم، پتاسیم و کربنات نیز در میان املاح استخوانی وجود دارند اگرچه مطالعه با روش تفرق اشعه ایکس نتوانسته است وجود بلورهای تشکیل شده بوسیله این مواد را نشان دهد. بنابراین، معتقدند که ای یونها به جای این که به صورت بلورهای مشخص مخصوص به خود درآیند با کریستالهای هیدروکسی آپاتیت مزدوج می‌شوند. این توانایی انواع متعدد یونها برای مزدوج شدن با کریستالهای استخوانی در مورد یونهای متعدد از قبیل استرونیوم، اورانیوم، پلوتونیوم،

سایر عناصر ورای اورانیوم، سرب، طلا، سایر فلزات سنگین و لااقل ۹ عدد از ۱۴ فرآورده عمده رادیواکتیو آزاد شده بوسیله انفجار بمب هیدروژنی، که در حال طبیعی در استخوان وجود ندارند نیز وجود دارد. رسوب مواد رادیواکتیو در استخوان می تواند موجب قرار گرفتن بافتهای استخوانی در معرض تشعشع طولانی شود و در صورتی که مقدار کافی از این مواد رسوب کند سرانجام تقریباً همیشه یک سارکوم استخوانی (سرطان استخوان) به وجود می آید.

استحکام استخوان در برابر فشار و کشش - هر فیبر کلاژن استخوان متراکم از قطعات تکرار شونده به فاصله هر ۶۴۰ آنگستروم در طولش تشکیل شده است. بلورهای هیدروکسی آپاتیت در مجاورت هر قطعه از فیبر قرار گرفته و محکم به آن می چسبند. این اتصال نزدیک از لغزش در استخوان یعنی از لغزیدن کریستالها و فیبرهای کلاژن روی یکدیگر و خارج شدن از محل خود جلوگیری می کند که برای تأمین استحکام استخوان ضروری است. علاوه بر آن، قطعات فیبرهای کلاژن مجاور در بین یکدیگر فرو می روند و موجب می شوند که کریستالهای هیدروکسی آپاتیت نیز نظیر روش قرار گرفتن آجرها در دیوار آجری که در لای یکدیگر فرو می روند در بین یکدیگر فرو روند.

فیبرهای کلاژن استخوان مانند فیبرهای کلاژن وتر عضلات استحکام زیادی در برابر کشش دارند در حالی که املاح کلسیم استحکام زیادی در برابر فشار دارند. مجموع این خاصیتها به اضافه پیوند بین فیبرهای کلاژن و کریستالها یک ساختار استخوانی ایجاد می کند که دارای هم استحکام فوق العاده ای در برابر کشش و هم استحکام فوق العاده ای در برابر فشار است.

رسوب و جذب کلسیم و فسفات در استخوان - تعادل با مایعات خارج سلولی

هیدروکسی آپاتیت با وجود فوق اشباع بودن یونهای کلسیم و فسفات در مایع خارج سلولی رسوب نمی کند - غلظت یونهای کلسیم و فسفات در مایع خارج سلولی به طور قابل ملاحظه ای بیشتر از غلظت مورد نیاز برای ایجاد رسوب هیدروکسی آپاتیت است اما مواد مهار کننده ای تقریباً در تمام بافتهای بدن و همچنین در پلاسما وجود دارند که از این رسوب جلوگیری می کنند. یکی از مواد مهار کننده پیروفسفات است. بنابراین، کریستالهای هیدروکسی آپاتیت نمی توانند با وجود حالت فوق اشباع یونها، در بافتهای طبیعی به استثنای استخوان رسوب کنند.

مکانیسم کلسیفیکاسیون استخوان - مرحله ابتدایی در تولید استخوان ترشح مولکولهای کلاژن (مونومرهای کلاژن) و ماده زمینه (به طور عمده پروتئوگلیکانها) توسط استئوبلاستها است. مونومرهای کلاژن به سرعت پلیمریزه شده و فیبرهای کلاژن تشکیل می دهند و بافت حاصله به صورت استئوئید osteoid در می آید که ماده ای شبیه غضروف است اما از این نظر با غضروف تفاوت دارد که املاح کلسیم به آسانی در آن رسوب می کنند. به تدریج که استئوئید تشکیل می شود پاره ای از استئوبلاستها در استئوئید به دام افتاده و غیر فعال می شوند. در این مرحله، آنها استئوسیت نامیده می شوند.

در ظرف چند روز بعد از آن که استئوئید تشکیل شد، املاح کلسیم شروع به رسوب روی سطوح فیبرهای کلاژن می کنند. رسوبها در ابتدا به طور منقطع در طول هر فیبر کلاژن ظاهر می شوند و کانونهای کوچکی تشکیل می دهند که در طی روزها و هفته ها به سرعت تکثیر و رشد پیدا کرده به شکل فرآورده نهایی یعنی کریستالهای هیدروکسی آپاتیت در می آیند.

املاح ابتدایی کلسیم که رسوب می کنند کریستالهای هیدروکسی آپاتیت نبوده بلکه ترکیبات بی شکل (غیر متبلور) و مخلوطی از املاحی از قبیل $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ یا CaHPO_4 و $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ و غیره هستند. آن گاه این املاح در طی هفته ها یا ماه ها بوسیله روند تعویض و اضافه کردن اتمها یا جذب و رسوب مجدد به بلورهای هیدروکسی آپاتیت تبدیل می شوند. چند درصد ممکن است به طور دائمی به صورت بی شکل یا آمرف باقی بمانند. این موضوع مهم است زیرا این املاح بی شکل می توانند هنگامی که به کلسیم اضافی در مایع خارج سلولی نیاز باشد به سرعت جذب شوند.

مکانیسمی که موجب می شود املاح کلسیم در استئوئید رسوب کنند به طور کامل درک نشده است. یک تئوری معتقد است که در زمان تشکیل، فیبرهای کلاژن چنان از قبل به طور اختصاصی ساخته می شوند که موجب رسوب املاح

کلسیم شوند. اوستئوبلاستها ظاهراً ماده‌ای برای خنثی کردن یک مهارکننده (که معتقدند پیروفسفات است) که در حال طبیعی از متبلور شدن هیدروکسی آپاتیت جلوگیری می‌کند به داخل استئوئید ترشح می‌کنند. همین که پیروفسفات خنثی شد میل ترکیبی طبیعی فیبرهای کلاژن برای املاح کلسیم موجب رسوب این املاح می‌شود.

رسوب کلسیم در بافت‌های غیراستخوانی در شرایط غیرطبیعی - اگرچه املاح کلسیم تقریباً هیچ گاه در بافت‌های طبیعی به غیر از استخوان رسوب نمی‌کنند اما در شرایط غیرطبیعی واقعاً رسوب می‌کنند. به عنوان مثال، املاح کلسیم در حالتی موسوم به آرتروزسکلروز در دیواره‌های شریانی رسوب کرده و موجب می‌شوند که شریانها به صورت لوله‌های استخوانی شکل در آیند. به همین ترتیب، املاح کلسیم بکرات در بافت‌های دژنره یا در لخته‌های قدیمی خون رسوب می‌کنند. ظاهراً در این موارد، عوامل مهارکننده که در حال طبیعی از رسوب املاح کلسیم جلوگیری می‌کنند از بافتها ناپدید می‌شوند و بدینوسیله رسوب املاح کلسیم را امکانپذیر می‌سازند.

کلسیم قابل معاوضه بین استخوان و مایع خارج سلولی

اگر املاح محلول کلسیم به طور داخل وریدی تزریق شوند غلظت یون کلسیم ممکن است بلافاصله تا مقادیر بسیار بالایی افزایش یابد. اما در ظرف ۳۰ دقیقه تا یک ساعت یا بیشتر غلظت یون کلسیم به حد طبیعی باز می‌گردد. به همین ترتیب، اگر مقادیر زیاد یونهای کلسیم از مایعات در گردش بدن حذف شوند غلظت یون کلسیم مجدداً در ظرف ۳۰ دقیقه تا حدود یک ساعت به حد طبیعی باز می‌گردد. این اثرات تا قسمت زیادی از این حقیقت ناشی می‌شوند که استخوان محتوی نوعی کلسیم قابل معاوضه است که همیشه به حال تعادل با یونهای کلسیم در مایعات خارج سلولی قرار دارد.

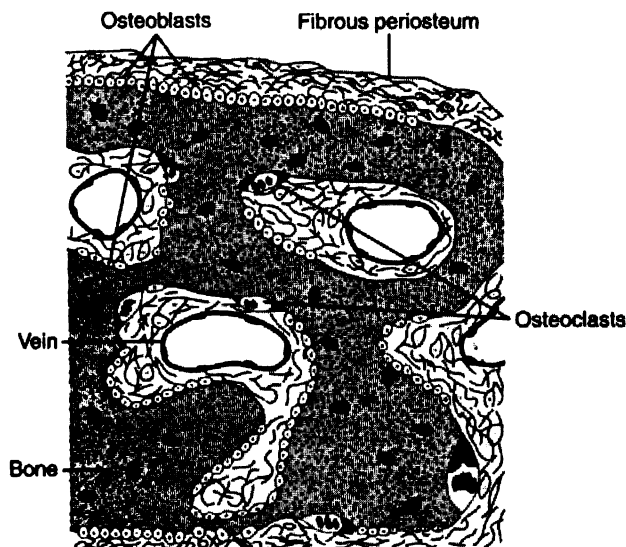
بخش کوچکی از این کلسیم قابل معاوضه کلسیمی است که در کلیه سلولهای بافتی و بویژه در انواع فوق‌العاده نفوذپذیر سلولها از قبیل سلولهای کبد در لوله گوارش یافت می‌شود. با این وجود، قسمت اعظم کلسیم قابل معاوضه در استخوان قرار دارد و به طور طبیعی حدود ۰/۴ تا ۱ درصد کلسیم کل استخوان را تشکیل می‌دهد. این کلسیم به شکل ملح قابل فراخوانی آسان از قبیل CaHPO_4 و سایر املاح بی‌شکل در استخوانها رسوب می‌کند.

اهمیت کلسیم قابل معاوضه آن است که یک مکانیسم بافری سریع ایجاد می‌کند که در شرایط زودگذر موجود بودن کلسیم زیاد یا کلسیم کم، مانع از این می‌شود که غلظت یون کلسیم مایع خارج سلولی تا مقادیر بیش از حدی بالا برود یا به مقادیر بسیار پایینی سقوط کند.

تشکیل و جذب استخوان - تغییر شکل استخوان

تشکیل استخوان بوسیله استئوبلاستها - استخوان به طور مداوم بوسیله استئوبلاستها تشکیل شده و در نقاطی که استئوکلاستها فعال هستند به طور مداوم جذب می‌گردد (شکل ۴-۷۹). استئوبلاستها در سطوح خارجی استخوانها و در حفره‌های استخوان یافت می‌شوند. مقدار کمی فعالیت استخوانسازی به طور مداوم در کلیه استخوانهای زنده انجام می‌شوند (روی حدود ۴ درصد کلیه سطوح در هر زمان معین در فرد بالغ) به طوری که لااقل مقداری استخوان جدید دائماً تشکیل می‌گردد.

جذب استخوان و عمل استئوکلاستها - استخوان همچنین به طور مداوم در حضور استئوکلاستها جذب می‌شود که سلولهای درشت بیگانه‌خوار چند هسته‌ای (تا ۵۰ هسته) مشتق از مونوسیتها یا سلولهای شبه مونوسیتی تشکیل شده در مغز استخوان هستند. استئوکلاستها به طور طبیعی روی کمتر از یک درصد سطوح خارجی در یک فرد بالغ فعال هستند. بعداً در این فصل ملاحظه خواهید کرد که هورمون پاراتیروئید فعالیت جذب استخوان استئوکلاستها را کنترل می‌کند. از نظر بافت‌شناسی، جذب استخوان بلافاصله در مجاورت استئوکلاستها ایجاد می‌شود. تصور می‌شود که مکانیسم



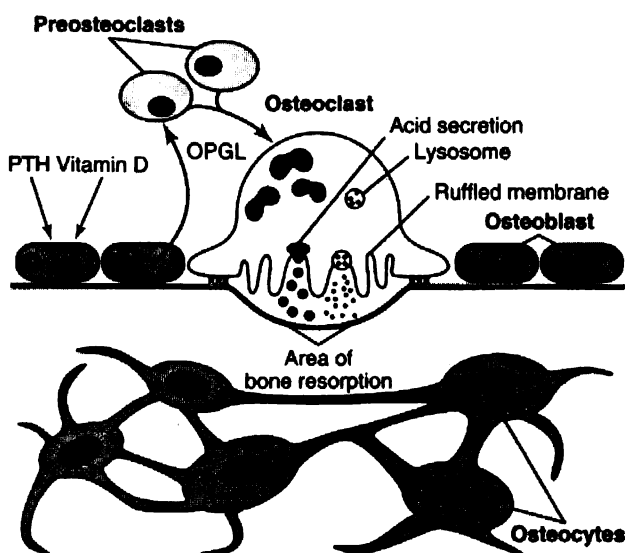
شکل ۴ - ۷۹ - فعالیت
استخوانسازی و استخوانخواری در
یک استخوان واحد.

این جذب به قرار زیر باشد: استئوکلاستها استطاله‌های پرز ماندنی به سوی استخوان فرستاده و یک لبه مضرس در مجاورت استخوان تشکیل می‌دهند (شکل ۵-۷۹). این پرزها دو نوع ماده ترشح می‌کنند: (۱) آنزیمهای پروتولیتیک که از لیزوزومهای استئوکلاستها آزاد می‌شوند و (۲) چندین نوع اسید و از آن جمله اسید سیتریک و اسید لاکتیک که از میتوکندریها و وزیکولهای ترشعی آزاد می‌شوند. آنزیمها ماتریس آلی استخوان را هضم یا حل می‌کنند و اسیدها موجب حل شدن املاح استخوانی می‌گردند. سلولهای استئوکلاستی همچنین توسط فاگوسیتوز ذرات ریز ماتریس استخوان و بلورها را به درون خود کشیده و سرانجام آنها را نیز حل کرده و فرآورده‌ها را به داخل خون آزاد می‌کنند.

همان‌طور که بعداً شرح داده خواهد شد، هورمون پاراتیروئید (PTH) فعالیت اوستئوکلاستی و جذب استخوان را تحریک می‌کند اما این عمل از طریق یک مکانیسم غیرمستقیم انجام می‌شود. هورمون پاراتیروئید به رسپتورهای روی اوستئوبلاستهای مجاور می‌چسبد و موجب می‌شود که آنها سیتوکاینها شامل اوستئوپروتجیرین لیگاند (osteoprotegerine) (OPGL) را آزاد کنند که لیگاند RANK نیز نامیده می‌شود. این ماده به رسپتورهای روی پره اوستئوکلاستها می‌چسبد و موجب می‌شود که این سلولها به اوستئوکلاستهای چند هسته‌ای بالغ تفکیک شوند. سپس اوستئوکلاستهای بالغ یک لبه مضرس پیدا می‌کنند و آنزیمها و اسیدها را آزاد می‌کنند که موجب پیشبرد جذب استخوان می‌شوند.

اوستئوبلاستها همچنین اوستئوپروتجیرین (OPG) را تولید می‌کنند که گاهی فاکتور مهار کننده اوستئوکلاستوزن نامیده می‌شود و یک سیتوکاین است که جذب استخوان را مهار می‌کند. OPG به عنوان یک رسپتور تله عمل می‌کند و به OPGL می‌چسبد و مانع از این می‌شود که OPGL با رسپتور خود واکنش کند و بدین وسیله تفکیک پره اوستئوکلاستها به اوستئوکلاستهای بالغ که استخوان را جذب می‌کنند مهار می‌کند. OPG با فعالیت جذب کننده استخوانی PTH مخالفت می‌کند و موشهایی که مبتلا به نقص ژنتیکی OPG هستند کاهشهای شدیدی در توده استخوان در مقایسه با موشهای دارای تشکیل طبیعی OPGL دارند. اگرچه عواملی که OPGL را تنظیم می‌کنند به خوبی درک نشده‌اند، ویتامین D و PTH به نظر می‌رسند که تشکیل اوستئوکلاستهای بالغ از طریق عمل دوگانه مهار تولید OPG و تحریک تشکیل OPGL تحریک می‌کنند. از طرف دیگر، هورمون استروژن تولید OPGL را تحریک می‌کند.

اهمیت درمانی مسیر OPGL-OPG در حال حاضر مورد بهره‌برداری قرار دارد. داروهای جدید که عمل OPGL را با



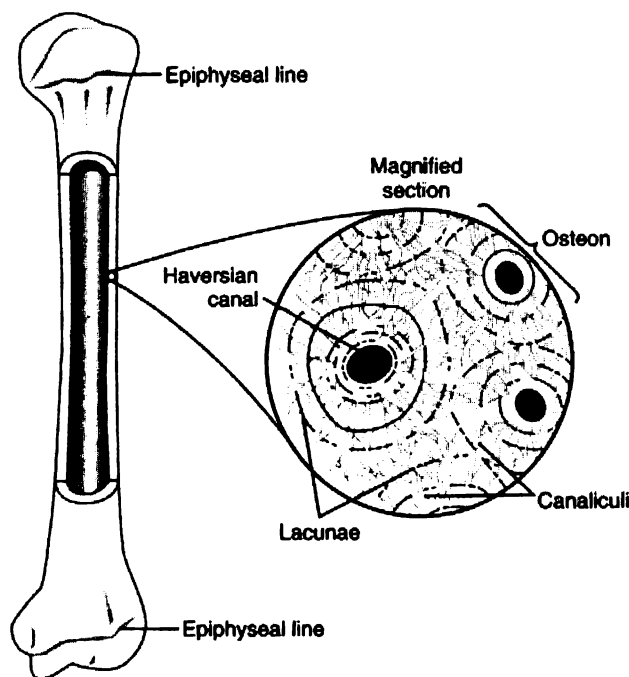
شکل ۵ - ۷۹ - جذب استخوان
توسط اوستئوکلاستها. هورمون پاراتیروئید (PTH) به رستپورها روی اوستئوبلاستها می‌چسبد و آنها را وادار می‌کند تا لیگاند اوستئوپروتجیرین (OPGL) را آزاد کنند که به رستپورهای روی سلولهای پراوستئوکلاست می‌چسبد. این امر سبب می‌شود که این سلولها تفکیک پیدا کرده و به اوستئوکلاستهای بالغ تبدیل شوند. سپس اوستئوکلاستها یک لبه مضرس پیدا کرده و آنزیمهای لیزوزومها و نیز اسیدها را آزاد می‌کنند که موجب پیشبرد جذب استخوان می‌شوند. اوستئوسیتها اوستئوبلاستهایی هستند که در جریان تولید استخوان در ماتریس استخوان محبوس شده‌اند. اوستئوسیتها سیستمی از سلولهای به هم پیوسته تشکیل می‌دهند که در سراسر استخوان گسترش می‌یابند.

بلوکه کردن واکنش OPGL با رستپورش تقلید می‌کنند به نظر می‌رسند که برای درمان از دست رفتن استخوان در زنان بعد از یائسگی و در بعضی از بیماران مبتلا به سرطان استخوان مفید باشند.

تشکیل و جذب استخوان به طور طبیعی در حال تعادل هستند - میزان تشکیل و جذب استخوان به طور طبیعی به استثنای استخوانهای در حال رشد، با یکدیگر برابرند به طوری که توده کل استخوان ثابت باقی می‌ماند. اوستئوکلاستها معمولاً به صورت توده‌های کوچک اما متراکم وجود دارند و همین که توده‌ای از اوستئوکلاستها شروع به تشکیل کرد معمولاً برای حدود سه هفته به خوردن استخوان ادامه می‌دهد و تونلی حفر می‌کند که ممکن است از دو دهم تا یک میلیمتر قطر و تا چند میلیمتر طول داشته باشد. در پایان این زمان اوستئوکلاستها ناپدید شده و استئوبلاستها به جای آنها به تونل هجوم می‌برند، سپس استخوان جدید شروع به تشکیل می‌کند. تشکیل استخوان برای چندین ماه ادامه می‌یابد و استخوان جدید به صورت لایه‌های پشت سر هم دایره‌های هم‌مرکز (تیغه‌ها) روی سطوح داخلی حفره تشکیل می‌شود تا این که حفره پر شود. هنگامی که استخوان شروع به وارد کردن فشار روی رگهای خونی که به آن ناحیه خون می‌رسانند می‌کند تشکیل استخوان جدید متوقف می‌شود. کانالی که این رگها در آن سیر می‌کنند و کانال هاورس havertian canal نامیده می‌شود تنها چیزی است که از حفره اصلی باقی می‌ماند. هر ناحیه جدید از استخوان که به این روش تشکیل می‌شود یک استئون osteon نامیده می‌شود که در شکل ۶-۷۹ نشان داده شده است.

ارزش تغییر شکل مداوم استخوان - تشکیل و جذب مداوم استخوان دارای تعدادی اعمال فیزیولوژیکی مهم

شکل ۶ - ۷۹ - ساختار استخوان.



است. اولاً، استخوان معمولاً استحکام خود را به طور متناسب با میزان استرسی که بر آن وارد می‌شود تنظیم می‌کند. در نتیجه هنگامی که استخوان در معرض بارهای سنگین قرار می‌گیرد ضخیم می‌شود. ثانیاً، حتی شکل استخوان نیز می‌تواند بوسیله تشکیل و جذب استخوان برای تحمل صحیح نیروهای مکانیکی، بر طبق طرح استرس تغییر پیدا کند. ثالثاً، چون استخوان پیر نسبتاً ضعیف و شکننده می‌شود، لذا به تدریج که ماتریس آلی استخوان پیر دژنره می‌شود ماتریس آلی تازه مورد نیاز است. سختی طبیعی استخوان به این روش حفظ می‌گردد. در واقع، استخوانهای کودکان که در آنها میزان تشکیل و جذب سریع است در مقایسه با استخوانها در سنین پیری که در این حال سرعت تشکیل و جذب آهسته است شکنندگی کمی نشان می‌دهند.

کنترل میزان تشکیل استخوان بوسیله استرس وارد بر استخوان - استخوان به تناسب بار فشرده کننده‌ای که باید حمل کند تشکیل می‌شود. به عنوان مثال، استخوانهای ورزشکاران به طور قابل ملاحظه‌ای از استخوانهای افراد غیر ورزشکار سنگینتر می‌شود. همچنین، هرگاه یک پای شخصی در گچ باشد اما با پای دیگر به راه رفته ادامه دهد، استخوان پای که در گچ قرار دارد در ظرف چند هفته نازک شده و تا ۳۰ درصد کلسیم خود را از دست می‌دهد در حالی که استخوان پای مقابل ضخیم و با کلسیفیکاسیون طبیعی باقی می‌ماند. بنابراین، استرس فیزیکی مداوم تشکیل استئوبلاستی و کلسیفیکاسیون استخوان را تحریک می‌کند.

استرس وارد به استخوان تحت بعضی شرایط شکل استخوانها را نیز تعیین می‌کند. به عنوان مثال، هرگاه یک استخوان دراز پا در مرکزش بشکند و سپس دو قطعه شکسته با زاویه‌ای به یکدیگر جوش بخورند استرس فشرده کننده وارد بر طرف داخل زاویه موجب افزایش تشکیل استخوان می‌شود در حالی که در طرف خارج زاویه که استخوان تحت فشار قرار نمی‌گیرد افزایش جذب استخوانی به وجود می‌آید. بعد از چندین سال افزایش تشکیل استخوان در طرف داخل استخوان

زاویه‌دار و افزایش جذب استخوان در طرف خارج، استخوان می‌تواند بویژه در کودکان به علت قابلیت تغییر شکل سریع استخوان در سنین پایین تقریباً راست شود.

ترمیم شکستگی اوستئوبلاستها را فعال می‌کند - شکستگی استخوان به ترتیبی کلیه استئوبلاستهای پریوستی و داخل استخوانی را در ناحیه شکستگی تا حداکثر فعال می‌کند. همچنین، تعداد عظیمی از استئوبلاستهای جدید تقریباً بلافاصله از سلولهای استخوان‌زا که سلولهای مادر استخوانی در سطح بافت مفروش کننده استخوان موسوم به «غشای استخوانی» هستند تشکیل می‌شوند. بنابراین، در ظرف مدت کوتاهی توده بزرگی از بافت استئوبلاستی و ماتریس آلی استخوانی جدید و به دنبال آن در مدت کوتاهی رسوب املاح کلسیم بین دو انتهای شکسته استخوان به وجود می‌آید. این توده، کال استخوانی callus نامیده می‌شود.

بیشتر جراحان استخوان از پدیده وارد آوردن استرس بر استخوان برای تسریع سرعت التیام شکستگی استفاده می‌کنند. این موضوع با استفاده از دستگاه‌های ثابت نگاهدارنده مکانیکی مخصوص برای ثابت نگاه داشتن دو انتهای استخوان شکسته در کنار یکدیگر به طوری که بیمار بتواند بلافاصله از استخوانش استفاده کند به انجام می‌رسد. این امر موجب وارد آمدن استرس بر دو انتهای مخالف استخوان شکسته می‌شود که فعالیت استئوبلاستیک را در محل شکستگی تسریع می‌کند و غالباً دوران نقاهت را کوتاه می‌سازد.

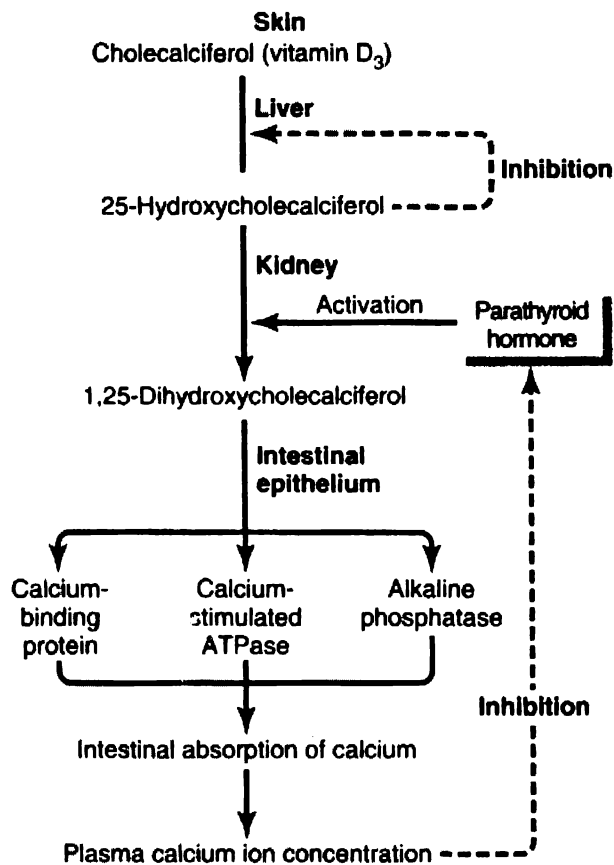
ویتامین D

ویتامین D یک اثر پر قدرت بر افزایش جذب کلسیم از روده و همچنین اثرات مهمی بر تشکیل استخوان و جذب استخوان دارد که بعداً در این فصل شرح داده خواهد شد. با این وجود، خود ویتامین D ماده فعالی نیست که در واقع موجب بروز این اثرات می‌شود بلکه ویتامین D بایستی ابتدا از طریق یک سری متوالی از واکنشها در کبد و کلیه‌ها به فرآورده فعال نهایی یعنی ۱، ۲۵ - دی‌هیدروکسی کوله کلسیفرول تبدیل شود. شکل ۷-۲۹ توالی مراحل را که منجر به تشکیل این ماده از ویتامین D می‌شود نشان می‌دهد. حال به شرح این مراحل می‌پردازیم.

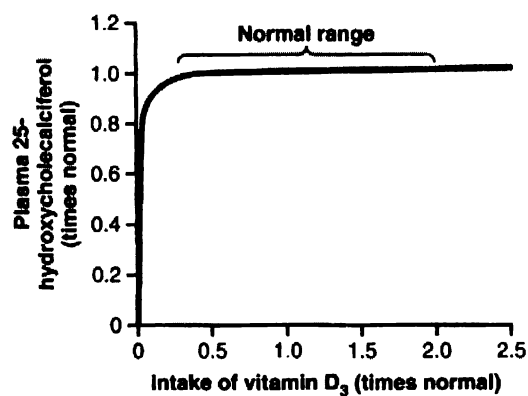
کوله کلسیفرول (ویتامین D_۳) در پوست تشکیل می‌شود - چندین ترکیب مشتق از استرولها به خانواده ویتامین D تعلق دارند و کلیه این مواد اعمال کم و بیش مشابهی را انجام می‌دهند. مهمترین این مواد موسوم به ویتامین D_۳ یا کوله کلسیفرول است و در پوست بر اثر تابش پرتوهای ماورای بنفش نور خورشید روی ۷-دهیدروکلسترول یعنی ماده‌ای که به طور طبیعی در پوست وجود دارد تشکیل می‌شود. در نتیجه، قرار گرفتن مناسب در معرض نور خورشید از کمبود ویتامین D جلوگیری می‌کند. ترکیبات اضافی ویتامین D که ما در غذایمان می‌خوریم با کوله کلسیفرول تشکیل شده در پوست مشابه هستند به استثنای تعویض یک یا بیشتر اتم که تأثیری بر عمل آنها ندارد.

کوله کلسیفرول در کبد به ۲۵-هیدروکسی کوله کلسیفرول تبدیل می‌شود - نخستین مرحله در فعال شدن کوله کلسیفرول تبدیل آن به ۲۵-هیدروکسی کوله کلسیفرول است که در کبد به انجام می‌رسد. این روند یک واکنش محدود است زیرا ۲۵-هیدروکسی کوله کلسیفرول یک اثر فیدبکی مهاری بر واکنشهای تبدیلی دارد. این اثر فیدبکی به دو دلیل اهمیت فوق‌العاده دارد:

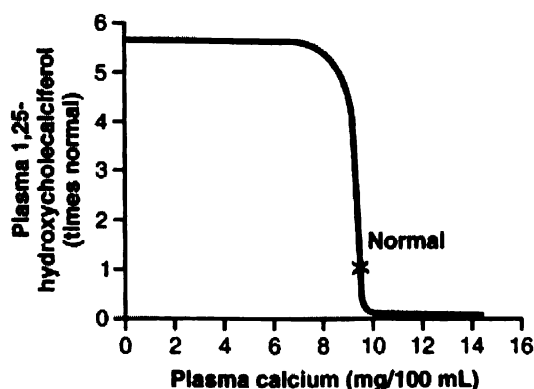
اولاً، این مکانیسم فیدبکی غلظت ۲۵-هیدروکسی کوله کلسیفرول در پلاسما را دقیقاً تنظیم می‌کند. این اثر در شکل ۸-۷۹ نشان داده شده است. توجه کنید که میزان خوردن ویتامین D_۳ می‌تواند چندین برابر افزایش یابد و با این وجود غلظت ۲۵-هیدروکسی کوله کلسیفرول تقریباً طبیعی باقی می‌ماند. این درجه بالای کنترل فیدبکی از عمل بیش از اندازه ویتامین D_۳ هنگامی که میزان خوردن آن در محدوده وسیعی تغییر می‌کند جلوگیری می‌کند. ثانیاً، این تبدیل کنترل شده ویتامین D_۳ به ۲۵-هیدروکسی کوله کلسیفرول، ویتامین D_۳ را در کبد برای مصارف



شکل ۷ - ۷۹ - فعال شدن ویتامین D₃ برای تشکیل ۱، ۲۵ - دی هیدروکسی کوله کلسیفرول، نقش ویتامین D در کنترل غلظت کلسیم پلاسما.



شکل ۸ - ۷۹ - اثر افزایش دادن خوردن ویتامین D₃ بر غلظت پلاسمایی ۲۵ - هیدروکسی کوله کلسیفرول. این شکل نشان می دهد که تغییرات عظیم در خوردن ویتامین D اثر اندکی بر مقدار نهایی ویتامین D فعال شده ای دارد که تشکیل می گردد.



شکل ۹ - ۷۹ - اثر غلظت پلاسمایی یون کلسیم بر غلظت پلاسمایی ۱، ۲۵- دی هیدروکسی کوله کلسیفرول. این شکل نشان می دهد که یک کاهش مختصر در غلظت کلسیم به زیر حد طبیعی موجب افزایش تشکیل ویتامین D فعال شده می گردد که به نوبه خود منجر به افزایش شدید جذب کلسیم از روده می شود.

آتی ذخیره می کند زیرا ویتامین D_۳ پس از تبدیل فقط برای چند هفته در بدن باقی می ماند در حالی که به صورت ویتامین D_۳ می تواند برای چندین ماه در کبد ذخیره شود.

تشکیل ۱، ۲۵- دی هیدروکسی کوله کلسیفرول در کلیه ها و کنترل آن بوسیله هورمون پاراتیروئید -

شکل ۷- ۷۹ همچنین تبدیل ۲۵- هیدروکسی کوله کلسیفرول را در توبولهای ابتدایی کلیه ها به ۱، ۲۵- دی هیدروکسی کوله کلسیفرول نشان می دهد. این ماده آخر فعالترین شکل ویتامین D_۳ است چون فرآورده های قبل از آن در شمای شکل ۷- ۷۹ فعالیتی کمتر از یک هزارم فعالیت ویتامین D دارند. بنابراین، در غیاب کلیه ها ویتامین D تقریباً تمام تأثیر خود را از دست می دهد.

همچنین در شکل ۷- ۷۹ ملاحظه می شود که تبدیل ۲۵- هیدروکسی کوله کلسیفرول به ۱، ۲۵- دی هیدروکسی کوله کلسیفرول نیاز به هورمون پاراتیروئید دارد. در غیاب این هورمون، تقریباً هیچ گونه ۱، ۲۵- دی هیدروکسی کوله کلسیفرول تشکیل نمی شود. بنابراین، هورمون پاراتیروئید یک تأثیر پر قدرت در تعیین اثرات عملی ویتامین D در بدن دارد. **غلظت یون کلسیم تشکیل ۱، ۲۵- دی هیدروکسی کوله کلسیفرول را کنترل می کند -** شکل ۹- ۷۹ نشان می دهد که غلظت پلاسمایی ۱، ۲۵- دی هیدروکسی کوله کلسیفرول به نسبت معکوس غلظت یون کلسیم در پلازما تغییر می کند. دو دلیل برای این موضوع وجود دارد. اولاً، خود یون کلسیم اثر خفیفی در جلوگیری از تبدیل ۲۵- هیدروکسی کوله کلسیفرول به ۱، ۲۵- دی هیدروکسی کوله کلسیفرول دارد. ثانیاً و مهمتر از آن، همان طور که بعداً در این فصل خواهیم دید در هنگامی که غلظت یون کلسیم پلازما از ۹ تا ۱۰ میلی گرم در دسی لیتر بالاتر می رود سرعت ترشح هورمون پاراتیروئید شدیداً کاهش می یابد. بنابراین، در غلظتهای کلسیم زیر ۹ تا ۱۰ میلی گرم در دسی لیتر، هورمون پاراتیروئید موجب پیشبرد تبدیل ۲۵- هیدروکسی کوله کلسیفرول به ۱، ۲۵- دی هیدروکسی کوله کلسیفرول در کلیه ها می شود. در غلظتهای کلسیم بالاتر که هورمون پاراتیروئید کاهش می یابد، ۲۵- هیدروکسی کوله کلسیفرول به ترکیب متفاوتی یعنی ۲۴، ۲۵- دی هیدروکسی کوله کلسیفرول تبدیل می شود که تقریباً فعالیت ویتامین D ندارد.

هنگامی که غلظت یون کلسیم بیش از حد بالا است تشکیل ۱، ۲۵- دی هیدروکسی کوله کلسیفرول شدیداً تضعیف می شود. فقدان این ماده به نوبه خود جذب کلسیم از روده ها، از استخوانها، و از توبولهای کلیوی را کاهش می دهد و به این ترتیب موجب می شود که غلظت یون کلسیم به سوی حد طبیعی خود سقوط کند.

اعمال ویتامین D

نوع فعال ویتامین D یعنی ۱، ۲۵- دی هیدروکسی کوله کلسیفرول چندین اثر روی روده‌ها، کلیه‌ها و استخوانها دارد که جذب کلسیم و فسفات به داخل مایع خارج سلولی را افزایش می‌دهند و به تنظیم فیدیکی این مواد کمک می‌کنند. رسته‌های ویتامین D در قسمت اعظم سلولها در بدن وجود دارند و به طور عمده در هسته سلولهای هدف قرار گرفته‌اند. رسته‌های ویتامین D مشابه رسته‌های هورمونهای استروئیدی و هورمون تیروئید یک قسمت برای چسبیدن به هورمون و یک قسمت برای چسبیدن به DNA دارد. رسته‌های ویتامین D با رسته‌های دیگر داخل سلولی یعنی رسته‌های رتینوئید - X یک مجموعه تشکیل می‌دهد و این مجموعه به DNA می‌چسبد و عمل نسخه‌برداری را در قسمت اعظم موارد تحریک می‌کند. اما باید دانست که ویتامین D در بعضی موارد نسخه‌برداری را سرکوب می‌کند. اگرچه رسته‌های ویتامین به چندین نوع کوله کلسیفرول می‌چسبد اما میل ترکیبی آن برای ۱، ۲۵- دی هیدروکسی کوله کلسیفرول حدود هزار برابر میل ترکیبی آن برای ۲۵- هیدروکسی کوله کلسیفرول است که قدرت بیولوژیک نسبی آنها را توجیه می‌کند.

اثر هورمونی ۱، ۲۵- دی هیدروکسی کوله کلسیفرول در پیشبرد جذب روده‌ای کلسیم - ۱، ۲۵-
دی هیدروکسی کوله کلسیفرول خود به عنوان یک نوع هورمون جهت پیشبرد جذب روده‌ای کلسیم عمل می‌کند و این کار را به طور عمده با افزایش دادن تشکیل یک پروتئین گیرنده کلسیم در سلولهای اپیتلیال روده در طی مدتی حدود دو روز به انجام می‌رساند. این پروتئین در لبه بروسی این سلولها عمل کرده و کلسیم را به داخل سیتوپلاسم سلولها انتقال می‌دهد و سپس کلسیم به روش دیفوزیون تسهیل شده از طریق غشای قاعده‌ای - جانبی سلولها خارج می‌گردد. میزان جذب کلسیم نسبت مستقیم با مقدار این پروتئین گیرنده کلسیم دارد. علاوه بر آن، این پروتئین برای چندین هفته بعد از حذف ۱، ۲۵- دی هیدروکسی کوله کلسیفرول از بدن در سلولها باقی می‌ماند و به این ترتیب یک اثر طولانی بر جذب کلسیم اعمال می‌کند. سایر اثرات ۱، ۲۵- دی هیدروکسی کوله کلسیفرول که ممکن است نقشی در پیشبرد جذب کلسیم داشته باشند عبارتند از: (۱) تشکیل یک آدنوزین تری فسفاتاز که بوسیله کلسیم فعال می‌شود در لبه بروسی سلولهای اپیتلیال و (۲) تشکیل یک آنزیم فسفاتاز قلیایی در سلولهای اپیتلیال. جزئیات دقیق کلیه این اثرات معلوم نیست.

ویتامین D موجب پیشبرد جذب فسفات توسط روده می‌شود - اگرچه فسفات معمولاً به آسانی جذب می‌شود اما عبور فسفات از اپیتلیوم روده توسط ویتامین D تشدید می‌گردد. معتقدند که این امر از یک اثر مستقیم ۱، ۲۵- دی هیدروکسی کوله کلسیفرول ناشی می‌شود اما امکان دارد که به طور ثانویه از عمل این هورمون روی جذب کلسیم ناشی شود و کلسیم به نوبه خود به عنوان یک میانجی انتقال برای فسفات عمل کند.

ویتامین D دفع کلیوی کلسیم و فسفات را کاهش می‌دهد - ویتامین D همچنین جذب کلسیم و فسفات توسط سلولهای اپیتلیال توبولهای کلیوی را افزایش می‌دهد و از این راه تمایل دارد که دفع این مواد در ادرار را کاهش دهد. اما باید دانست که این اثر یک اثر ضعیف است و احتمالاً اهمیت عمده‌ای در تنظیم غلظت این مواد در مایع خارج سلولی ندارد.

اثر ویتامین D بر استخوان و رابطه آن با فعالیت هورمون پاراتیروئید

ویتامین D نقشهای مهمی در جذب استخوان و تشکیل استخوان هر دو دارد. تجویز مقدار فوق العاده زیاد ویتامین D موجب جذب استخوان می‌شود. در غیاب ویتامین D، اثر هورمون پاراتیروئید در ایجاد جذب استخوان (که در قسمت بعد شرح داده خواهد شد) شدیداً کاهش می‌یابد یا از اثر آن جلوگیری می‌شود. مکانیسم این عمل ویتامین D معلوم نیست اما معتقدند که از اثر ۱، ۲۵- دی هیدروکسی کوله کلسیفرول در افزایش دادن انتقال کلسیم از غشای سلولها ناشی می‌شود.

ویتامین D به مقادیر کمتر موجب پیشبرد کلسیفیکاسیون استخوانها می‌شود. یکی از راه‌هایی که توسط آن ویتامین D این عمل را به انجام می‌رساند افزایش دادن جذب کلسیم و فسفات از لوله گوارش است. با این وجود، ویتامین D حتی در

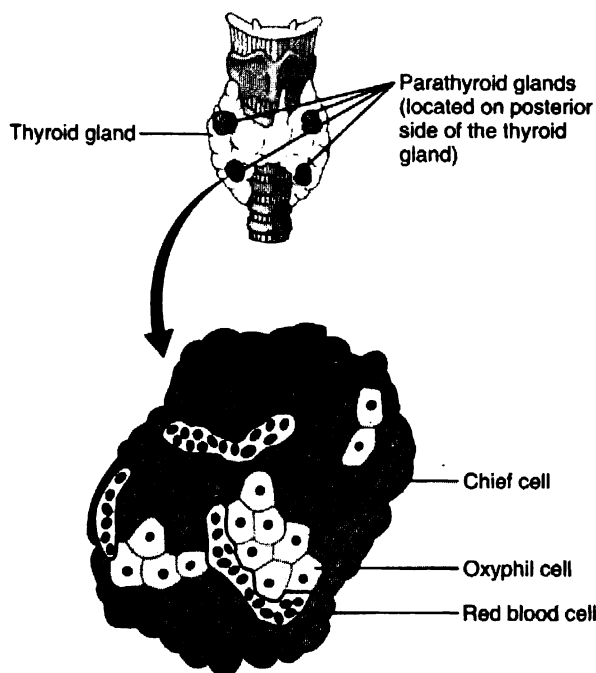
غیاب چنین افزایشی، معدنی شدن استخوانها را تشدید می‌کند. مکانیسم این اثر نیز روشن نشده اما احتمالاً از توانایی ۱، ۲۵- دی‌هیدروکسی کوله کلسیفرول در پیشبرد انتقال یونهای کلسیم از غشاهای سلولی - اما در این مورد شاید در جهت مخالف از غشای سلولهای اوستئوبلاست یا اوستئوسیت - ناشی می‌شود.

هورمون پاراتیروئید

هورمون پاراتیروئید با تنظیم جذب روده‌ای و دفع کلیوی کلسیم و فسفات و مبادله این مواد بین مایع خارج سلولی و استخوان یک مکانیسم قوی برای کنترل غلظت خارج سلولی کلسیم و فسفات تأمین می‌کند. زیادی فعالیت غده پاراتیروئید موجب جذب سریع املاح کلسیم از استخوانها می‌شود که حاصل آن هیپرکلسمی در مایع خارج سلولی است. بر عکس، کم کاری غده پاراتیروئید موجب هیپوکلسمی غالباً همراه با تتانی حاصل از آن می‌شود.

تشریح فیزیولوژیک غدد پاراتیروئید - چهار غده پاراتیروئید به طور طبیعی در انسان وجود دارد که بلافاصله در عقب غده تیروئید (یکی در عقب هر قطب فوقانی و یکی در عقب هر قطب تحتانی تیروئید) قرار گرفته‌اند. هر غده پاراتیروئید حدود ۶ میلیمتر درازا، ۳ میلیمتر پهنا و ۲ میلیمتر ضخامت دارد و نمای آن در زیر میکروسکوپ شبیه چربی قهوه‌ای تیره است. تعیین محل غدد پاراتیروئید در اعمال جراحی تیروئید دشوار است زیرا این غدد درست مانند لوبول دیگری از غده تیروئید به نظر می‌رسند. به این دلیل، قبل از آن که اهمیت این غدد به طور عمومی شناخته شود، خارج کردن کامل یا نیمه کامل غدد تیروئید بکرات منجر به حذف کامل غدد پاراتیروئید نیز می‌گردید.

حذف نیمی از غدد پاراتیروئید معمولاً موجب اختلالات فیزیولوژیک کمی می‌شود. اما حذف سه عدد از چهار غده طبیعی معمولاً موجب هیپوپاراتیروئیدیسم موقتی می‌گردد. اما حتی یک مقدار کوچک از بافت پاراتیروئید باقیمانده معمولاً



شکل ۱۰ - ۷۹ - چهار غده پاراتیروئید بلافاصله در پشت غده تیروئید قرار گرفته‌اند. تقریباً تمام هورمون پاراتیروئید (PTH) توسط سلولهای اصلی سنتز و ترشح می‌شود. عمل سلولهای اکسی‌فیل معلوم نیست اما آنها ممکن است سلولهای اصلی تغییر یافته یا تهی شده باشند که دیگر هورمون پاراتیروئید ترشح نمی‌کنند.

قادر است به طور رضایت بخشی هیپرتروفی پیدا کرده و عمل تمامی غدد را انجام دهد.

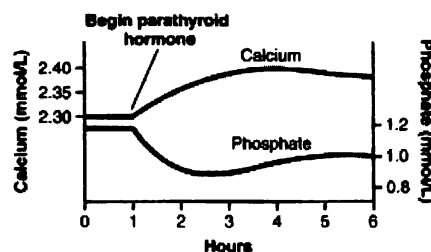
غده پاراتیروئید انسان بالغ که در شکل ۱۰-۷۹ نشان داده شده به طور عمده محتوی سلولهای اصلی و تعداد کم یامتوسطی سلولهای اکسی فیل oxyphil است اما سلولهای اکسی فیل در بسیاری از جانوران و اشخاص جوان وجود ندارند. معتقدند که سلولهای اصلی قسمت اعظم اگرچه نه تمام هورمون پاراتیروئید را ترشح می کنند. عمل سلولهای اکسی فیل روشن نیست اما معتقدند که اینها سلولهای اصلی تغییر شکل یافته یا تهی شده باشند که دیگر هورمون ترشح نمی کنند.

ساختار شیمیایی هورمون پاراتیروئید - هورمون پاراتیروئید به صورت خالص مجزا شده است. این هورمون ابتدا در ریبوزومها به صورت یک پره پروهورمون یعنی یک زنجیر پلی پپتید محتوی ۱۱۰ اسیدآمینو ساخته می شود. این ماده توسط رتیکولوم آندوپلاسمیک و دستگاه گلژی کوچکتر شده و ابتدا به یک پروهورمون با ۹۰ اسیدآمینو و سپس به خود هورمون با ۸۴ اسیدآمینو تبدیل می شود و سرانجام در گرانولهای ترشحی در سیتوپلاسم سلولها بسته بندی می گردد. هورمون نهایی دارای وزن مولکولی ۹۵۰۰ است. مواد کوچکتری حتی با ۳۴ اسیدآمینو در مجاورت انتهای نیتروژنی مولکول نیز از غدد پاراتیروئید مجزا شده اند که فعالیت کامل هورمون پاراتیروئید را نشان می دهند. در واقع، چون کلیه ها به سرعت هورمون ۸۴ اسیدآمینو را در ظرف چند دقیقه از خون حذف می کنند اما نمی توانند بسیاری از این قطعات را برای ساعتها از خون حذف کنند لذا سهم بزرگی از فعالیت هورمونی توسط این قطعات ایجاد می شود.

اثر هورمون پاراتیروئید بر غلظت کلسیم و فسفات در مایع خارج سلولی

شکل ۱۱-۷۹ اثرات تقریبی تزریق ناگهانی هورمون پاراتیروئید به طور داخل وریدی به یک حیوان و ادامه آن برای چندین ساعت را بر غلظت کلسیم و فسفات خون نشان می دهد. توجه کنید که در شروع تزریق غلظت یون کلسیم شروع به بالا رفتن می کند و در حدود چهار ساعت به یک غلظت کفه می رسد. اما غلظت فسفات به طور سریعتری از بالا رفتن غلظت کلسیم سقوط کرده و در ظرف یک تا دو ساعت به یک غلظت پایین می رسد. بالا رفتن غلظت کلسیم به طور عمده توسط دو اثر ایجاد می شود: (۱) اثر هورمون پاراتیروئید در افزایش دادن جذب کلسیم و فسفات از استخوان و (۲) اثر سریع هورمون پاراتیروئید در کاهش دادن دفع کلسیم توسط کلیه ها. کاهش غلظت فسفات از یک اثر بسیار قوی هورمون پاراتیروئید روی کلیه ها در ایجاد دفع کلیوی بیش از حد فسفات ناشی می شود و این اثر معمولاً آن قدر شدید است که بر افزایش جذب فسفات از استخوان می چرید.

شکل ۱۱ - ۷۹ - تغییرات تقریبی در غلظت کلسیم و فسفات در جریان پنج ساعت اول تزریق هورمون پاراتیروئید با سرعت متوسط.



هورمون پاراتیروئید جذب کلسیم و فسفات از استخوان را افزایش می‌دهد

هورمون پاراتیروئید دو اثر بر استخوان از نظر ایجاد جذب کلسیم و فسفات دارد. یکی مرحله سریعی است که در ظرف چند دقیقه به وجود می‌آید و به طور پیشرونده‌ای برای چندین ساعت افزایش می‌یابد. این مرحله ناشی از فعال شدن سلولهای استخوانی موجود (به طور عمده استئوسیتها) برای پیشبرد جذب کلسیم و فسفات است. مرحله دوم بسیار آهسته‌تر بوده و برای تکمیل به چندین روز یا حتی هفته‌ها وقت نیاز دارد و از تکثیر استئوکلاستها و به دنبال آن افزایش شدید جذب مجدد استئوکلاستی خود استخوان ناشی می‌شود نه صرفاً از جذب املاح فسفات کلسیم از استخوان.

مرحله سریع جذب کلسیم و فسفات - اوستئولیز - هنگامی که مقادیر زیادی هورمون پاراتیروئید تزریق می‌شوند غلظت یون کلسیم در خون در ظرف چند دقیقه یعنی مدتها قبل از این که هرگونه سلولهای استخوانی جدید بتوانند به وجود آیند شروع به بالا رفتن می‌کند. مطالعات بافت‌شناسی و فیزیولوژیک نشان داده‌اند که هورمون پاراتیروئید موجب حذف املاح استخوانی از دو ناحیه در استخوان می‌شود: (۱) از ماتریس استخوان در مجاورت استئوسیتهایی که در داخل خود استخوانی قرار گرفته‌اند و (۲) در مجاورت استئوبلاستها در طول سطوح استخوان.

معمولاً انسان فکر نمی‌کند که استئوبلاستها یا استئوسیتها عملشان جذب املاح استخوانی باشد زیرا این دو نوع سلول ماهیت استخوان‌سازی داشته و به طور طبیعی با تشکیل استخوان و کلسیفیکاسیون آن سروکار دارند. اما باید دانست که تجربیات نشان داده‌اند که استئوبلاستها و استئوسیتها یک سیستم به هم پیوسته از سلولها تشکیل می‌دهند که در تمام ضخامت استخوان و روی تمام سطوح استخوانی به استثنای نواحی کوچکی در مجاورت استئوکلاستها گسترش می‌یابند (شکل ۵-۷۹). در واقع، زواید بلند شفافی از استئوسیتی به استئوسیت دیگر در سراسر ساختار استخوان کشیده می‌شوند و این زواید نیز با استئوسیتها و استئوبلاستهای سطحی مربوط می‌شوند. این سیستم گسترده موسوم به سیستم غشایی استئوسیتی بوده و معتقدند که غشایی ایجاد می‌کند که خود استخوان را از مایع خارج سلولی مجزا می‌سازد.

بین غشای استئوسیتی و استخوان نیز مقدار کمی "مایع استخوانی" قرار گرفته است. تجربیات پیشنهاد می‌کنند که غشای استئوسیتی یونهای کلسیم را از مایع استخوانی به داخل مایع خارج سلولی تلمبه می‌زند و یک غلظت یون کلسیم در مایع استخوانی ایجاد می‌کند که فقط یک سوم غلظت آن در مایع خارج سلولی است. هنگامی که پمپ استئوسیتی بیش از اندازه فعال می‌شود غلظت کلسیم مایع استخوانی از این حد نیز کمتر می‌شود و در این حال املاح فسفات کلسیم از استخوان جذب می‌شوند. این اثر موسوم به اوستئولیز بوده و بدون جذب فیبرها و ژل ماتریس انجام می‌شود. هنگامی که این پمپ غیر فعال می‌شود غلظت کلسیم مایع استخوانی تا سطح بالاتری صعود می‌کند و املاح فسفات کلسیم مجدداً در ماتریس رسوب می‌کنند.

اما نقش هورمون پاراتیروئید در این میانه چیست؟ اولاً، غشای سلولی استئوبلاستها و استئوسیتها هر دو دارای رستپورهای پروتئینی برای گرفتن هورمون پاراتیروئید هستند. به نظر می‌رسد که هورمون پاراتیروئید می‌تواند پمپ کلسیم را قویاً فعال کرده و بدینوسیله موجب گرفته شدن سریع املاح فسفات کلسیم از آن عده از کریستالهای آمرف استخوانی می‌شود که در نزدیکی سلولها قرار گرفته‌اند. معتقدند که هورمون پاراتیروئید این پمپ را با افزایش دادن نفوذپذیری غشای استئوسیتی به کلسیم در طرف مجاور مایع استخوانی تحریک کرده و بدینوسیله به یونهای کلسیم اجازه می‌دهد تا از مایع استخوانی به داخل سلولهای این غشاء انتشار یابند. آن‌گاه پمپ کلسیم در طرف دیگر غشای سلولی یونهای کلسیم را در بقیه مسیر تا مایع خارج سلولی انتقال می‌دهد.

مرحله آهسته جذب استخوانی و آزاد شدن فسفات کلسیم - فعال شدن استئوکلاستها - یک اثر بهتر شناخته شده هورمون پاراتیروئید که شواهد روشنتری برای آن وجود دارد فعال کردن استئوکلاستها است. اما خود استئوکلاستها دارای رستپورهای پروتئینی غشایی برای هورمون پاراتیروئید نیستند. لذا معتقدند که استئوبلاستها و

اوستئوسیت‌های فعال شده یک سیگنال ثانویه اما ناشناخته به اوستئوکلاست‌ها فرستاده و موجب می‌شوند که اوستئوکلاست‌ها به کار معمولی خود که خوردن استخوان در طی هفته‌ها یا ماه‌ها است مشغول شوند.

فعال شدن سیستم اوستئوکلاستی در دو مرحله به وجود می‌آید: (۱) فعال شدن فوری اوستئوکلاست‌هایی که قبلاً تشکیل شده‌اند و (۲) تشکیل اوستئوکلاست‌های جدید. معمولاً زیادی هورمون پاراتیروئید به مدت چندین روز موجب رشد خوب سیستم اوستئوکلاستی می‌شود اما این سیستم می‌تواند در تحت تأثیر تحریک قوی هورمون پاراتیروئید عملاً برای ماه‌ها به رشد ادامه دهد.

بعد از چند ماه زیادی هورمون پاراتیروئید، جذب اوستئوکلاستی استخوان منجر به ضعیف شدن استخوان‌ها و تحریک ثانویه اوستئوبلاست‌ها می‌شود که می‌کوشند این حالت ضعیف شده را تصحیح کنند. بنابراین، اثر دیررس هورمون پاراتیروئید عملاً تشدید فعالیت اوستئوبلاستی و اوستئوکلاستی هر دو است. با این وجود حتی در مراحل پیشرفته، جذب استخوان در حضور مداوم هورمون پاراتیروئید بیش از حد، از تشکیل استخوان بیشتر است.

استخوان محتوی آن چنان مقادیر زیادی از کلسیم در مقایسه با مقدار کل کلسیم در کلیه مایعات خارج سلولی (حدود هزار بار بیشتر) است که حتی هنگامی که هورمون پاراتیروئید موجب بالا رفتن شدید غلظت کلسیم در این مایعات می‌شود کشف هرگونه اثر فوری روی استخوان‌ها غیر ممکن است. با این وجود تجویز یا تزریق طولانی هورمون پاراتیروئید در طی چندین ماه یا سال سرانجام منجر به جذب آشکار در تمام استخوان‌ها و حتی پیدایش حفره‌های بزرگ مملو از اوستئوکلاست‌های چند هسته‌ای بسیار بزرگ می‌شود.

هورمون پاراتیروئید دفع کلسیم بوسیله کلیه‌ها را کاهش می‌دهد و دفع فسفات بوسیله کلیه‌ها را افزایش می‌دهد

تزریق هورمون پاراتیروئید به علت اثر این هورمون در کاهش دادن بازجذب یونهای فسفات در توبول ابتدایی موجب دفع سریع فسفات در ادرار می‌شود.

هورمون پاراتیروئید در همان زمانی که بازجذب فسفات را کاهش می‌دهد بازجذب توبولی کلسیم را افزایش می‌دهد. علاوه بر آن، هورمون پاراتیروئید میزان بازجذب یونهای منیزیم و یونهای هیدروژن را نیز افزایش می‌دهد در حالی که بازجذب یونهای سدیم، پتاسیم و اسیدهای آمینه را به همان روش اثر بر فسفات کاهش می‌دهد. افزایش بازجذب کلسیم به طور عمده در بخش دیررس توبولهای انتهایی، توبولهای جمع‌کننده و بخش ابتدایی مجاری جمع‌کننده و احتمالاً تا حدود کمتری در شاخه صعودی قوی هنله انجام می‌شود.

اگر به خاطر اثر هورمون پاراتیروئید در کلیه‌ها برای افزایش دادن بازجذب کلسیم نبود دفع مداوم کلسیم در ادرار در نهایت امر هم مایع خارج سلولی و هم استخوان را از این ماده معدنی تهی می‌کرد.

هورمون پاراتیروئید جذب روده‌ای کلسیم و فسفات را افزایش می‌دهد

در این نقطه باید مجدداً به یاد آوریم که هورمون پاراتیروئید با افزایش تشکیل $1,25-(OH)_2D$ - دئ‌هیدروکسی کوله کلسیفرول از ویتامین D در کلیه‌ها جذب کلسیم و فسفات از روده را به مقدار زیادی تشدید می‌کند که قبلاً در این فصل شرح داده شده است.

آدنوزین مونوفسفات حلقوی میانجی اثرات هورمون پاراتیروئید است - سهم زیادی از اثر هورمون پاراتیروئید روی اندامهای هدف آن از طریق مکانیسم «پیک دوم» آدنوزین مونوفسفات حلقوی به انجام می‌رسد. در ظرف چند دقیقه پس از تزریق هورمون پاراتیروئید، غلظت آدنوزین مونوفسفات حلقوی در استئوسیت‌ها، استئوکلاست‌ها و سایر سلولهای هدف افزایش می‌یابد. این آدنوزین مونوفسفات حلقوی به نوبه خود احتمالاً مسؤول اعمالی از قبیل ترشح آنزیمها

و اسید بوسیله اوستئوکلاستها برای ایجاد بازجذب استخوانی و تشکیل ۱، ۲۵- دی هیدروکسی کوله کلسیفرول در کلیه‌ها است. احتمالاً اثرات مستقیم دیگر هورمون پاراتیروئید نیز وجود دارند که به طور مستقل از مکانیسم پیک دوم عمل می‌کنند.

کنترل ترشح پاراتیروئید بوسیله غلظت یون کلسیم

حتی مختصرترین کاهش در غلظت یون کلسیم در مایع خارج سلولی موجب می‌شود که غدد پاراتیروئید میزان ترشح خود را در ظرف چند دقیقه افزایش دهند و در صورتی که کاهش غلظت کلسیم ادامه یابد این غدد هیپرتروفی پیدا کرده و گاهی پنج برابر یا بیشتر بزرگ می‌شوند. به عنوان مثال، در راشی تیسیم که در آن غلظت یون کلسیم معمولاً فقط به مقدار کمی کاهش می‌یابد غدد پاراتیروئید شدیداً بزرگ می‌شوند. غدد پاراتیروئید همچنین در آبستنی با وجودی که کاهش غلظت یون کلسیم در مایع خارج سلولی مادر به سختی قابل اندازه‌گیری است شدیداً بزرگ می‌شوند. در جریان شیردادن نیز به علت این که کلسیم برای تشکیل شیر مورد استفاده قرار می‌گیرد غدد پاراتیروئید شدیداً بزرگ می‌شوند.

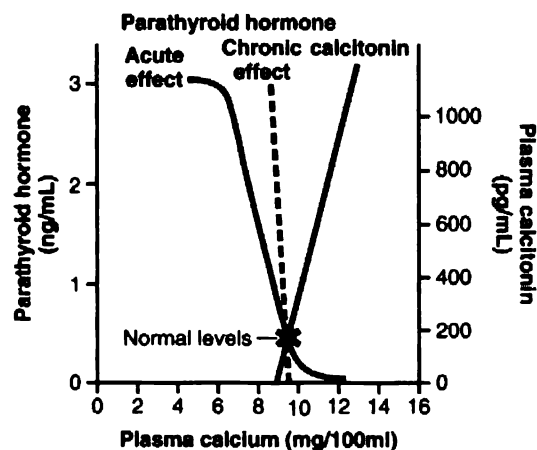
بر عکس، هر حالتی که غلظت یون کلسیم را به بالای حد طبیعی افزایش دهد موجب کاهش فعالیت و کوچکتز شدن اندازه غدد پاراتیروئید می‌گردد. این حالات عبارتند از: (۱) مقدار بیش از اندازه کلسیم در رژیم غذایی، (۲) افزایش ویتامین D در رژیم غذایی، و (۳) جذب استخوان در نتیجه عواملی به غیر از هورمون پاراتیروئید (به عنوان مثال جذب استخوان ناشی از عدم استفاده از استخوانها).

تغییرات غلظت یون کلسیم مایع خارج سلولی توسط یک ریسپتور حس کننده کلسیم (CaSR) در غشاء سلولهای پاراتیروئید کشف می‌شود. این ریسپتور یک ریسپتور مزدوج شده با G پروتئین است که هنگامی که توسط یونهای کلسیم تحریک می‌شود فسفولیپاز C را فعال می‌کند و تشکیل اینوزیتول ۱، ۴، ۵ تری فسفات داخل سلولی و دی اسیل گلیسرول را افزایش می‌دهد. این عمل آزاد شدن کلسیم از ذخایر داخل سلولی را تحریک می‌کند که به نوبه خود ترشح PTH را کاهش می‌دهد. برعکس، کاهش غلظت یون کلسیم مایع خارج سلولی این مسیرها را مهار می‌کند و ترشح PTH را تحریک می‌کند. این موضوع در تضاد با بسیاری از بافتهای آندوکرین است که در آنها هنگامی که این مسیرها فعال می‌شوند ترشح هورمون تحریک می‌گردد.

شکل ۱۲-۷۹ رابطه تقریبی بین غلظت کلسیم پلاسما و غلظت هورمون پاراتیروئید پلاسما را نشان می‌دهد. منحنی ممتد رابطه حاد هنگامی که غلظت کلسیم در ظرف چند ساعت تغییر داده می‌شود را نشان می‌دهد. این منحنی نشان می‌دهد که حتی کاهشهای کوچک در غلظت کلسیم از مقدار طبیعی می‌تواند غلظت هورمون پاراتیروئید پلاسما را دو برابر یا سه برابر کند. رابطه مزمن تقریبی که در آن غلظت یون کلسیم در طی چندین هفته تغییر می‌کند به طوری که زمان کافی برای هیپرتروفی شدید غدد پاراتیروئید وجود دارد، بوسیله خط منقطع نشان داده شده است. این خط نشان می‌دهد که کاهش غلظت کلسیم پلاسما فقط به میزان جزئی از یک میلی گرم در دسی لیتر می‌تواند ترشح هورمون پاراتیروئید را دو برابر کند. این امر پایه سیستم فیدبکی فوق‌العاده پر قدرت بدن برای کنترل درازمدت غلظت یون کلسیم پلاسما را تشکیل می‌دهد.

خلاصه اثرات هورمون پاراتیروئید - شکل ۱۳-۷۹ اثرات عمده افزایش ترشح PTH در پاسخ به کاهش غلظت یون کلسیم مایع خارج سلولی را خلاصه کرده است: (۱) PTH جذب استخوان را تحریک می‌کند و موجب آزاد شدن کلسیم به داخل مایع خارج سلولی می‌گردد، (۲) PTH بازجذب کلسیم توسط توبولهای کلیوی را افزایش و بازجذب فسفات را کاهش می‌دهد که منجر به کاهش دفع کلسیم و افزایش دفع فسفات به داخل ادرار می‌شود، و (۳) PTH برای تبدیل ۲۵- هیدروکسی کوله کلسیفرول به ۱، ۲۵- دی هیدروکسی کوله کلسیفرول ضروری است که به نوبه خود جذب کلسیم توسط روده افزایش می‌دهد. این اعمال روی هم یک وسیله پر قدرت برای تنظیم غلظت کلسیم مایع خارج سلولی به دست می‌دهند.

شکل ۱۲ - ۷۹ - اثر تقریبی غلظت کلسیم پلاسما بر غلظت هورمون پاراتیروئید و کلسی‌تونین پلاسما. بویژه توجه کنید که تغییرات درازمدت مزمن غلظت کلسیم می‌تواند در ازای فقط چند درصد تغییر در غلظت کلسیم موجب تغییری تا ۱۰۰ درصد در غلظت هورمون پاراتیروئید گردد.



کلسی‌تونین

کلسی‌تونین که یک هورمون پپتیدی ترشح شده توسط غده تیروئید است تمایل دارد غلظت کلسیم پلاسما را کاهش دهد و به طور کلی اثراتی مخالف اثرات هورمون پاراتیروئید دارد. اما نقش کلسی‌تونین در تنظیم غلظت یون کلسیم از نظر کمیتی بسیار کمتر از نقش هورمون پاراتیروئید است.

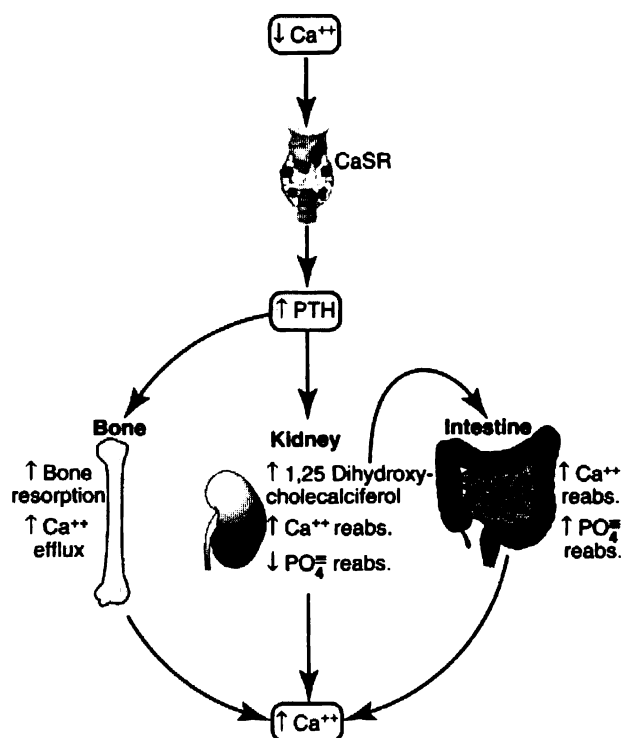
سنتز و ترشح کلسی‌تونین در سلولهای پارافولیکولی یا سلولهای C انجام می‌شود که در مایع میان‌بافتی در بین فولیکولهای غده تیروئید قرار گرفته‌اند. این سلولها فقط حدود یک دهم درصد غده تیروئید انسان را تشکیل می‌دهند و بقایای غدد اولتیمویرانشیال حیوانات پست از قبیل ماهیها، دوزیستان، خزندگان و پرندگان هستند. کلسی‌تونین یک پپتید ۳۲ اسید آمینه‌ای با وزن مولکولی حدود ۳۴۰۰ است.

افزایش غلظت کلسیم پلاسما ترشح کلسی‌تونین را تحریک می‌کند - محرک اصلی برای ترشح کلسی‌تونین افزایش غلظت یون کلسیم پلاسما است. این امر با ترشح هورمون پاراتیروئید تضاد دارد که توسط کاهش غلظت کلسیم تحریک می‌شود.

در حیوانات جوان اما تا حدود بسیار کمتری در حیوانات پیر و نیز در انسانها یک افزایش در غلظت کلسیم پلاسما به میزان حدود ۱۰ درصد موجب یک افزایش فوری دو برابر یا بیشتر در میزان ترشح کلسی‌تونین می‌شود که توسط منحنی سمت راست در شکل ۱۲-۷۹ نشان داده شده است. این امر یک مکانیسم هورمونی فیدبکی دوم برای کنترل کردن غلظت یون کلسیم پلاسما تأمین می‌کند اما مکانیسمی است که نسبتاً ضعیف است و به روشی مخالف مکانیسم سیستم هورمون پاراتیروئید عمل می‌کند.

کلسی‌تونین غلظت کلسیم پلاسما را کاهش می‌دهد - کلسی‌تونین در بعضی حیوانات جوان با شروع در ظرف چند دقیقه بعد از تزریق کلسی‌تونین، لااقل از دو راه غلظت یون کلسیم خون را کاهش می‌دهد.

۱- اثر فوری آن کاهش دادن فعالیت جذبی اوستئوکلاستها و احتمالاً همچنین کاهش دادن فعالیت اوستئولیتیک غشای اوستئوسیتی در سراسر استخوان بوده و به این ترتیب، تعادل را به نفع رسوب کلسیم در منبع قابل معاوضه اصلاح کلسیم استخوان تغییر می‌دهد. این اثر بویژه در حیوانات جوان به علت مبادله سریع کلسیم جذب شده و کلسیم رسوب کرده



شکل ۱۳ - ۷۹ - خلاصه اثرات
هورمون پاراتیروئید (PTH) روی
استخوان، کلیه‌ها و روده در پاسخ به
کاهش غلظت یون کلسیم مایع خارج
سلولی. CaSR نمودار رسپتور حس
کننده کلسیم است.

قابل ملاحظه است.

۲- اثر دوم طولانی‌تر کلسی‌تونین کاهش دادن تشکیل اوستئوکلاست‌های جدید است. همچنین چون جذب استئوکلاستی استخوانی به طور ثانویه منجر به فعالیت استئوبلاستی می‌شود لذا به دنبال کاهش تعداد استئوکلاست‌ها کاهش تعداد استئوبلاست‌ها نیز به وجود می‌آید. بنابراین، در طی یک زمان طولانی، اثر خالص کلسی‌تونین کاهش فعالیت استئوکلاستی و استئوبلاستی است و در نتیجه، اثر طولانی قابل ملاحظه‌ای بر غلظت یون کلسیم پلاسما وجود ندارد. به عبارت دیگر، اثر کلسی‌تونین بر غلظت کلسیم پلاسما به طور عمده یک اثر زودگذر بوده و حداکثر برای چند ساعت تا چند روز ادامه می‌یابد.

کلسی‌تونین همچنین اثرات ضعیفی در پردازش کلسیم در توبول‌های کلیوی و لوله گوارش دارد. در این جا نیز اثرات آن مخالف اثرات هورمون پاراتیروئید هستند اما از نظر کمیتی آن قدر بی‌اهمیت به نظر می‌رسند که به ندرت در نظر گرفته می‌شوند.

کلسی‌تونین یک اثر ضعیف روی غلظت کلسیم پلاسما در انسان بالغ دارد - دلیل اثر ضعیف کلسی‌تونین روی کلسیم پلاسما دوگانه است. اولاً، هرگونه کاهش اولیه در غلظت یون کلسیم ناشی از کلسی‌تونین در ظرف چند ساعت منجر به یک ترشح پر قدرت هورمون پاراتیروئید می‌شود که تقریباً اثر کلسی‌تونین را تحت الشعاع قرار می‌دهد. هنگامی که غده تیروئید برداشته می‌شود و کلسی‌تونین دیگر ترشح نمی‌گردد غلظت درازمدت یون کلسیم خون به طور قابل سنجشی تغییر نمی‌کند و این موضوع مجدداً اثر تحت الشعاع قرار دهنده سیستم کنترل هورمون پاراتیروئید را نشان می‌دهد. ثانیاً، در شخص بالغ میزان روزانه جذب و رسوب کلسیم انداک است و حتی بعد از آن که میزان جذب کلسیم توسط

کلسی‌تونین آهسته می‌شود این امر کماکان فقط اثر اندکی بر غلظت یون کلسیم پلازما خواهد داشت. اثر کلسی‌تونین در کودکان بسیار بارزتر است زیرا تجدید ساختار استخوانها در کودکان به سرعت انجام می‌شود و جذب و رسوب کلسیم تا ۵ گرم کلسیم یا بیشتر در روز می‌رسد که برابر با ۵ تا ۱۰ برابر مقدار کل کلسیم در تمامی مایع خارج سلولی است. همچنین، در بعضی از بیماریهای استخوانی مانند بیماری پازه که در آنها فعالیت استئوکلاستیک شدیداً تسریع می‌شود کلسی‌تونین اثر بسیار پر قدرت تری در کاهش جذب کلسیم دارد.

خلاصه کنترل غلظت یون کلسیم

گاهی مقدار کلسیمی که جذب مایعات بدن شده یا از آنها دفع می‌گردد به زیادی ۰/۳ گرم در یک ساعت می‌رسد. به عنوان مثال، در موارد اسهال چندین گرم کلسیم می‌تواند در هر روز در شیرهای گوارشی ترشح و وارد لوله گوارش شده و از راه مدفوع دفع گردد.

بر عکس، بعد از خوردن مقادیر زیاد کلسیم بویژه هنگامی که فعالیت بیش از حد ویتامین D نیز وجود داشته باشد شخص ممکن است تا ۰/۳ گرم کلسیم در ساعت جذب کند. این رقم با مقدار کل کلسیم در مایع خارج سلولی که حدود یک گرم است قابل مقایسه است. اضافه کردن ۰/۳ گرم کلسیم به چنین مقدار اندک کلسیم در مایع خارج سلولی یا کم کردن این مقدار از آن موجب هیپرکلسمی یا هیپوکلسمی شدید خواهد شد. اما باید دانست که یک خط اول دفاعی برای جلوگیری از پیدایش این حالات حتی قبل از آن که سیستمهای فیدبکی هورمونی پاراتیروئید و کلسی‌تونین فرصت عمل داشته باشند وجود دارد.

عمل بافری کلسیم قابل معاوضه در استخوانها - خط اول دفاعی - نمکهای قابل معاوضه کلسیم در استخوان که قبلاً شرح داده شد عبارتند از: ترکیبات آمرف فسفات کلسیم و احتمالاً به طور عمده CaHPO_4 یا ترکیب مشابه دیگری که به طور سست در استخوان قرار گرفته و در حال تعادل قابل برگشت با یونهای کلسیم و فسفات در مایع خارج سلولی است.

مقدار این املاح که برای معاوضه در دسترس است حدود ۰/۵ تا ۱ درصد املاح کلسیم کل استخوان یعنی جمعاً ۵ تا ۱۰ گرم کلسیم است. به علت سهولت رسوب این املاح قابل معاوضه و سهولت حل شدن آنها، افزایش غلظت یونهای کلسیم و فسفات مایع خارج سلولی از حد طبیعی موجب رسوب فوری املاح قابل معاوضه می‌گردد. بر عکس، کاهش این غلظتها موجب جذب فوری املاح قابل معاوضه می‌شود. این واکنش سریع است زیرا کریستالهای بی شکل استخوانی فوق‌العاده کوچک بوده و مساحت کل سطح آنها که در معرض مایعات استخوان قرار دارد شاید ۱۰۰ متر مربع یا بیشتر است. همچنین، حدود ۵ درصد تمام خون یعنی حدود یک درصد تمام مایع خارج سلولی در هر دقیقه از استخوانها عبور می‌کند. بنابراین، حدود نیمی از هرگونه کلسیم اضافی که در مایع خارج سلولی ظاهر می‌شود در ظرف حدود ۷۰ دقیقه بوسیله این عمل بافری استخوانها حذف می‌گردد.

علاوه بر عمل بافری استخوانها، میتوکندریهای بسیاری از بافتهای بدن و بویژه کبد و روده نیز محتوی مقداری کلسیم قابل معاوضه (مقدار کل حدود ۱۰ گرم در تمام بدن) هستند که یک سیستم بافری اضافی برای کمک به حفظ ثبات غلظت یون کلسیم مایع خارج سلولی به وجود می‌آورد.

کنترل هورمونی غلظت یون کلسیم - خط دوم دفاعی - در همان زمانی که مکانیسم کلسیم قابل معاوضه در استخوانها مشغول ثابت نگاه داشتن یا بافری کردن غلظت یون کلسیم در مایع خارج سلولی است سیستمهای هورمونی پاراتیروئید و کلسی‌تونین نیز هر دو شروع به عمل می‌کنند. در ظرف ۳ تا ۵ دقیقه بعد از یک افزایش حاد در غلظت یون کلسیم، میزان ترشح هورمون پاراتیروئید کاهش می‌یابد. همان طور که قبلاً شرح داده شد، این امر مکانیسمهای متعددی را

برای کاهش دادن غلظت یون کلسیم به سوی حد طبیعی به کار می‌اندازد.

همزمان با کاهش هورمون پاراتیروئید، کلسی‌تونین افزایش می‌یابد. در حیوانات جوان و احتمالاً در کودکان (اما احتمالاً تا حدود کمتری در افراد بالغ) کلسی‌تونین موجب رسوب سریع کلسیم در استخوانها و شاید در بعضی از سلولهای بافتهای دیگر می‌شود. بنابراین، در حیوانات بسیار جوان افزایش کلسی‌تونین می‌تواند شاید به طور قابل ملاحظه‌ای سریعتر از آن چه توسط مکانیسم بافری کلسیم قابل معاوضه به تنهایی قابل انجام است یک غلظت بالای کلسیم را به حد طبیعی بازگرداند.

در زیادی طولانی کلسیم یا در کمبود طولانی کلسیم، به نظر می‌رسد که فقط مکانیسم هورمون پاراتیروئید واقعاً در حفظ غلظت طبیعی یون کلسیم پلازما اهمیت داشته باشد. هنگامی که شخصی یک کمبود مداوم کلسیم در رژیم غذایی خود دارد هورمون پاراتیروئید غالباً می‌تواند موجب تحریک جذب کافی کلسیم از استخوان شود تا غلظت طبیعی یون کلسیم پلازما را برای یک سال یا بیشتر حفظ کند اما در نهایت امر حتی استخوانها نیز از کلسیم تهی خواهند شد. به این ترتیب، در عمل، استخوانها منبع بافری بزرگی از کلسیم هستند که می‌تواند توسط هورمون پاراتیروئید دستکاری شود. اما هنگامی که منبع ذخیره استخوانی یا از کلسیم تهی می‌شود یا برعکس از کلسیم اشباع می‌شود در این حال کنترل درازمدت غلظت یون کلسیم مایع خارج سلولی به طور تقریباً کامل به عهده نقشهای هورمون پاراتیروئید و ویتامین D در کنترل کردن جذب کلسیم از روده و دفع کلسیم در ادرار گذاشته می‌شود.

فیزیوپاتولوژی بیماریهای پاراتیروئید و استخوان

هیپوپاراتیروئیدیسم

هرگاه غدد پاراتیروئید مقدار کافی هورمون پاراتیروئید ترشح نکنند بازجذب اوستئوسیتی کلسیم قابل معاوضه کاهش می‌یابد و استئوکلاستها به طور تقریباً کامل غیرفعال می‌شوند. در نتیجه، بازجذب استخوان آن قدر تضعیف می‌شود که غلظت کلسیم در مایعات بدن کاهش می‌یابد. اما چون کلسیم و فسفات از استخوان جذب نمی‌شوند استخوان معمولاً قوی باقی می‌ماند.

هنگامی که غدد پاراتیروئید به طور ناگهانی از بدن خارج می‌شوند غلظت کلسیم خون در ظرف دو تا سه روز از حد طبیعی ۹/۴ به ۶ تا ۷ میلی‌گرم در دسی‌لیتر سقوط می‌کند و غلظت فسفات خون ممکن است دو برابر شود. هنگامی که غلظت کلسیم به این حد پایین رسید علائم عادی تنانی ظاهر می‌شوند. در میان عضلات بدن که بویژه به اسپاسم تنانیک حساس هستند می‌توان از عضلات حنجره نام برد. اسپاسم این عضلات مجرای تنفس را مسدود می‌کند و علت شایع مرگ در تنانی است مگر این که درمان مناسب انجام شود.

درمان هیپوپاراتیروئیدیسم با هورمون پاراتیروئید و ویتامین D - هورمون پاراتیروئید گاهی برای درمان

هیپوتیروئیدیسم به کار می‌رود. اما به علت گران بودن این هورمون و همچنین به علت این که اثر آن فقط حداکثر برای چند ساعت ادامه می‌یابد و نیز به علت این که تمایل بدن برای تولید آنتی‌بادی بر ضد آن مؤثر بودن هورمون پاراتیروئید را به طور پیشرونده کمتر و کمتر می‌کند، درمان هیپوپاراتیروئیدیسم بوسیله هورمون پاراتیروئید انجام نمی‌شود.

در اکثر بیماران تجویز مقادیر فوق‌العاده زیاد ویتامین D تا صدهزار واحد در روز همراه با خوردن یک تا دو گرم کلسیم برای نگاه داشتن غلظت یون کلسیم در محدوده طبیعی کافی است. گاهی ممکن است لازم شود که ۱، ۲۵- دی‌هیدروکسی کوله کلسیفرول به علت عمل بسیار پر قدرت تر و بسیار سریعترش به جای نوع غیرفعال ویتامین D تجویز گردد. این موضوع می‌تواند موجب اثرات نامطلوب نیز شود زیرا گاهی جلوگیری از فعالیت بیش از حد این نوع فعال شده ویتامین D مشکل است.

هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه

در هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه، اختلال اولیه غدد پاراتیروئید موجب ترشح نامناسب بیش از حد هورمون پاراتیروئید می‌شود. علت هیپرپاراتیروئیدیسم معمولاً تومور یکی از غدد پاراتیروئید است و این قبیل تومورها در زنان بسیار شایعتر از مردان یا کودکان به وجود می‌آیند به طور عمده به این علت که آبستنی و شیر دادن غده پاراتیروئید را تحریک می‌کنند و بنابراین زمینه را برای پیدایش تومورها مساعد می‌سازند.

هیپرپاراتیروئیدیسم موجب فعالیت فوق‌العاده شدید استئوکلاستیک در استخوانها می‌شود. این امر غلظت یون کلسیم در مایع خارج سلولی را بالا برده در حالی که معمولاً غلظت یونهای فسفات را به علت افزایش دفع کلیوی فسفات، پایین می‌آورد.

بیماری استخوانی در هیپرپاراتیروئیدیسم - اگرچه در هیپرپاراتیروئیدیسم خفیف استخوان جدید می‌تواند با سرعت کافی برای جبران جذب استئوکلاستیک استخوان ساخته شود، در هیپرپاراتیروئیدیسم شدید، جذب استئوکلاستیک به زودی بر ساخته شدن استخوان می‌چربد و استخوان ممکن است به طور تقریباً کامل جذب شود. در واقع، دلیل مراجعه یک بیمار هیپرپاراتیروئیدیسم به پزشک غالباً یک شکستگی استخوانی است. رادیوگرافی استخوان و کلسیفیکاسیون وسیع و گاهی نواحی کیستیک بزرگ با حدود مشخص را استخوان نشان می‌دهد که از استئوکلاستها به شکل تومورهایی موسوم به تومور سلولهای غول‌پیکر استئوکلاستی پر شده‌اند. شکستگیهای متعدد استخوانهای ضعیف شده بویژه در نقاطی که کیستها به وجود می‌آیند می‌تواند از فقط ضربه‌های مختصر ناشی می‌گردد. بیماری کیستیک استخوانی هیپرپاراتیروئیدیسم استئیت فیبروکیستیک osteitis fibrosa cystica نامیده می‌شود.

فعالیت اوستئوبلاستی در استخوانها نیز در کوششی بهبوده برای تشکیل استخوان جدید کافی جهت جبران استخوان قدیمی جذب شده توسط فعالیت اوستئوکلاستی شدیداً افزایش می‌یابد. هنگامی که اوستئوبلاستها فعال می‌شوند مقادیر زیادی آنزیم فسفاتاز قلیایی ترشح می‌کنند. بنابراین، یکی از یافته‌های تشخیصی مهم در هیپرپاراتیروئیدیسم یک غلظت بالای فسفاتاز قلیایی در پلاسما است.

اثرات هیپرکلسمی در هیپرپاراتیروئیدیسم - هیپرپاراتیروئیدیسم می‌تواند غلظت کلسیم پلاسما را گاهی به ۱۲ تا ۱۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و ندرتاً حتی بالاتر افزایش دهد. اثرات این قبیل غلظتهای بالای کلسیم همان طور که قبلاً به تفصیل در این فصل ذکر شد عبارتند از: تضعیف سیستم عصبی مرکزی و محیطی، ضعف عضلانی، یبوست، درد شکم، اولسریتیک، بی‌اشتهایی و آهسته شدن شل شدن قلب در جریان دیاستول.

مسمومیت پاراتیروئیدی و کلسیفیکاسیون متاستاتیک - هنگامی که در موارد نادر مقدار فوق‌العاده زیادی هورمون پاراتیروئید ترشح می‌شود غلظت کلسیم در مایعات بدن به سرعت تا مقادیر زیادی بالا می‌رود. حتی غلظت فسفات مایع خارج سلولی نیز به جای سقوط کردن که معمولاً دیده می‌شود غالباً به طور بارزی افزایش می‌یابد احتمالاً به این علت که کلیه‌ها نمی‌توانند با سرعت کافی تمام فسفاتی را که از استخوانها جذب می‌شوند دفع کنند. بنابراین، کلسیم و فسفات در مایعات بدن شدیداً فوق اشباع می‌شوند به طوری که کریستالهای فسفات کلسیم CaHPO_4 در حبابچه‌های ریه، توبولهای کلیوی، غده تیروئید، ناحیه تولید کننده اسید در مخاط معده، و در دیواره شریانها در سراسر بدن شروع به رسوب می‌کنند. این رسوب وسیع متاستاتیک فسفات کلسیم می‌تواند در ظرف چند روز به وجود آید.

معمولاً غلظت کلسیم در خون می‌بایستی از ۱۷ میلی‌گرم در صد بالاتر رود تا خطر مسمومیت پاراتیروئیدی به وجود آید اما همین که چنین افزایش همراه با بالا رفتن همزمان غلظت فسفات به وجود آمد مرگ می‌تواند فقط در چند روز فرا رسد.

تشکیل سنگ کلیه در هیپرپاراتیروئیدیسم - بیشتر بیماران مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم خفیف علائم معدودی از بیماری استخوان و اختلالات عمومی معدودی را در نتیجه غلظت کلسیم نشان می‌دهند اما با این وجود تمایل

فوق‌العاده شدیدی به تشکیل سنگ کلیه دارند. دلیل این امر آن است که کلسیم و فسفات اضافی جذب شده از روده یا فراخوانی شده از استخوانها در هیپرپاراتیروئیدیسم باید سرانجام بوسیله کلیه‌ها دفع گردند و موجب افزایش متناسبی در غلظت این مواد در ادرار می‌شوند. در نتیجه، کریستالهای فسفات کلسیم تمایل دارند که در کلیه رسوب کرده و سنگهای فسفات کلسیم تشکیل دهند. همچنین، سنگهای اکسالات کلسیم به وجود می‌آیند زیرا حتی غلظتهای طبیعی اکسالات موجب رسوب کلسیم در غلظتهای بالای کلسیم می‌شوند.

به علت آن که قابلیت انحلال بیشتر سنگهای کلیوی در محیطهای قلیایی کم است لذا تمایل برای تشکیل سنگهای کلیوی در ادرار قلیایی به طور قابل ملاحظه‌ای از ادرار اسیدی بیشتر خواهد بود. به این دلیل، رژیمهای غذایی مولد اسید و داروهای اسیدی بکرات برای درمان سنگهای کلیوی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه

در هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه، غلظتهای بالای هورمون پاراتیروئید به عنوان یک جبران برای هیپوکالسمی به وجود می‌آیند نه به عنوان یک اختلال اولیه غدد پاراتیروئید. این امر با هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه که با هیپرکالسمی همراه است تضاد دارد.

هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه می‌تواند بر اثر کمبود ویتامین D یا بیماری مزمن کلیوی که در آن کلیه‌های آسیب دیده قادر نیستند مقادیر کافی از نوع فعال ویتامین D یعنی ۱، ۲۵- دی‌هیدروکسی کوله کلسیفرول تولید کنند به وجود آید. همان طور که به تفصیل در قسمت بعد شرح داده خواهد شد، کمبود ویتامین D منجر به استئومالاسی (معدنی شدن ناکافی استخوانها) می‌شود و غلظتهای بالای هورمون پاراتیروئید موجب جذب شدن استخوانها می‌گردند.

راشی تیسیم RICKETS - ناشی از کمبود ویتامین D

راشی تیسیم به طور عمده در کودکان به وجود می‌آید. راشی تیسیم از کمبود کلسیم یا فسفات در مایع خارج سلولی معمولاً بر اثر فقدان ویتامین D ناشی می‌شود. در صورتی که کودک به طور مناسب در معرض نور آفتاب قرار گیرد، ۷- دی‌هیدروکلسترول در پوست بر اثر اشعه ماورای بنفش فعال شده و ویتامین D₃ تشکیل می‌دهد که با پیشبرد جذب کلسیم و فسفات از روده‌ها از بروز راشی تیسیم جلوگیری می‌کند که قبلاً در این فصل شرح داده شد. کودکانی که در سراسر زمستان در منزل باقی می‌مانند در صورتی که ویتامین D اضافی از راه رژیم به آنها داده نشود عموماً مقدار کافی ویتامین D دریافت نمی‌کنند. راشی تیسیم تمایل دارد که بویژه در ماه‌های بهار بروز کند زیرا ویتامین D که در جریان تابستان قبل تشکیل شده است در کبد ذخیره می‌شود و برای استفاده در جریان ماه‌های اول زمستان در دسترس قرار می‌گیرد. همچنین، جذب کلسیم و فسفات از استخوانها می‌تواند برای چند ماه اول کمبود ویتامین D از پیدایش علائم بالینی راشی تیسیم جلوگیری کند.

غلظت کلسیم و فسفات پلاسما در راشی تیسیم - غلظت کلسیم پلاسما در راشی تیسیم به طور معمول فقط مختصری کاهش می‌یابد اما غلظت فسفات شدیداً کم می‌شود. علت این امر آن است که هر بار که غلظت کلسیم شروع به سقوط می‌کند غدد پاراتیروئید با پیشبرد جذب استخوان مانع از سقوط غلظت کلسیم می‌شوند. هیچ نوع سیستم تنظیم‌کننده خوبی برای جلوگیری از سقوط غلظت فسفات وجود ندارد و افزایش فعالیت پاراتیروئید در واقع دفع فسفات را از راه ادرار افزایش می‌دهد.

راشی تیسیم استخوانها را ضعیف می‌کند - در جریان راشی تیسیم طولانی افزایش جیرانی بارز در ترشح هورمون پاراتیروئید موجب جذب اوستئوکلاستیک فوق‌العاده شدید استخوان می‌شود و جذب استخوان به نوبه خود موجب

می‌شود که استخوانها به طور پیشرونده ضعیفتر گردند و فشار فیزیکی بارزی روی استخوان تحمیل می‌کند که منجر به فعالیت استئوبلاستیک سریع نیز می‌شود. استئوبلاستها مقدار زیادی استئوئید تولید می‌کنند که کلسیفیه نمی‌شود زیرا غلظت یونهای کلسیم و فسفات برای ایجاد کلسیفیکاسیون کافی نیست. در نتیجه، اوستئوئید تازه تشکیل شده، که غیر کلسیفیه و ضعیف است به تدریج جای استخوان قدیمی را که جذب می‌شود می‌گیرد.

تثانی در راشی تیسیم - در مراحل اولیه راشی تیسیم تثانی تقریباً هیچ‌گاه به وجود نمی‌آید زیرا غدد پاراتیروئید به طور مداوم جذب استئوکلاستیک استخوان را تحریک کرده و بنابراین یک غلظت تقریباً طبیعی کلسیم را در مایع خارج سلولی حفظ می‌کنند. اما هنگامی که سرانجام استخوانها از کلسیم تهی می‌شوند غلظت کلسیم خون ممکن است به سرعت سقوط کند. به تدریج که غلظت کلسیم خون به زیر ۷ میلی‌گرم در دسی‌لیتر سقوط می‌کند علائم معمولی تثانی بروز می‌کنند و کودک ممکن است بر اثر اسپاسم تنفسی تثانیک بمیرد مگر این که کلسیم به طور داخل وریدی تزریق شود که تثانی را بلافاصله برطرف می‌سازد.

درمان تثانی - درمان تثانی بستگی به رساندن مقدار کافی کلسیم و فسفات از راه رژیم غذایی و به همان اهمیت، تجویز ویتامین D به مقدار زیاد دارد. هرگاه ویتامین D تجویز نشود کلسیم و فسفات ناچیزی از روده جذب می‌شود.

استئومالاسی OSTEOMALACIA - راشی تیسیم بالغین

افراد بالغ طبیعی به ندرت دچار کمبود شدید ویتامین D یا کلسیم در رژیم غذایی می‌شوند زیرا در افراد بالغ برخلاف کودکان مقدار زیاد کلسیم برای رشد استخوان مورد نیاز نیست. با این وجود، کمبود ویتامین D و کلسیم گاهی در نتیجه اسهال چربی یا استئاتوره (نا توانی برای جذب چربی) به وجود می‌آید زیرا ویتامین D محلول در چربی بوده و کلسیم تمایل دارد که با چربیها املاح نامحلول تشکیل دهد. نتیجتاً در استئاتوره ویتامین D و کلسیم از راه مدفوع دفع می‌شوند. در این شرایط گاهی جذب کلسیم و فسفات در شخص بالغ آن قدر ضعیف است که استئومالاسی یا راشی تیسیم بالغین به وجود می‌آید اگرچه تقریباً هیچ‌گاه تا مرحله تثانی پیشرفت نمی‌کند ولی غالباً موجب عیوب شدید استخوانی می‌شود.

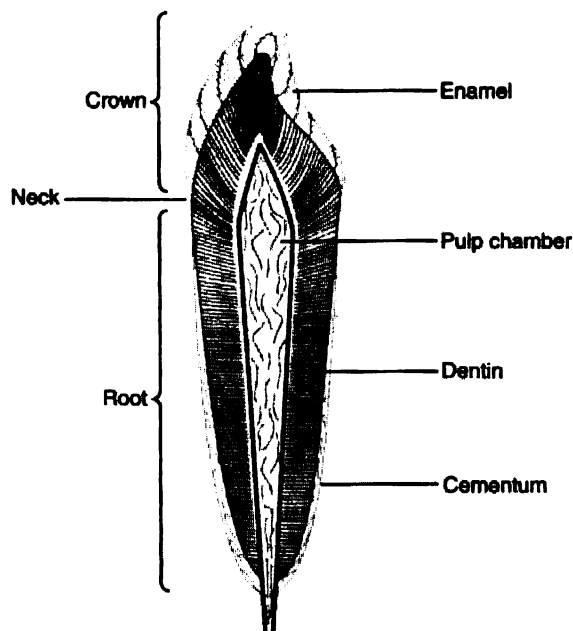
استئومالاسی و راشی تیسیم ناشی از بیماری کلیوی - راشی تیسیم کلیوی نوعی استئومالاسی ناشی از آسیب طولانی کلیه است. علت این حالت به طور عمده ناتوانی کلیه‌های آسیب‌دیده برای تشکیل ۱، ۲۵- دی‌هیدروکسی کوله کلسیفرول یعنی شکل فعال ویتامین D است. در بیمارانی که کلیه‌های آنها به طور کامل منهدم و یا از بدن خارج شده و با همدیالیز درمان می‌شوند مسئله راشی تیسیم کلیوی غالباً یک موضوع بسیار جدی است.

نوع دیگری از بیماری کلیوی که منجر به راشی تیسیم و استئومالاسی می‌شود هیپوفسفاتی مادرزادی ناشی از کاهش مادرزادی بازجذب فسفات بوسیلهٔ توبولهای کلیوی است. این نوع راشی تیسیم را بایستی با ترکیبات فسفات به جای کلسیم و ویتامین D درمان کرد و راشی تیسیم مقاوم به ویتامین D نامیده می‌شود.

استئوپوروز OSTEOPOROSIS - کاهش ماتریس استخوان

استئوپوروز یا پوک شدن استخوانها شایعترین تمام بیماریهای استخوانی در افراد بالغ و بوئژه در سنین پیری بوده و با راشی تیسیم و استئومالاسی تفاوت دارد زیرا از کاهش تشکیل ماتریس آلی استخوان ناشی می‌شود نه از کلسیفیکاسیون ضعیف استخوان. در استئوپوروز فعالیت استئوبلاستی در استخوانها معمولاً کمتر از طبیعی بوده و در نتیجه، میزان تشکیل استخوان کاهش می‌یابد، اما گاهی همانند هیپوپاراتیروئیدسم، علت کاهش استخوان زیادی فعالیت استئوکلاستی است.

علل متعدد شایع استئوپوروز عبارتند از: (۱) فقدان استرس فیزیکی روی استخوانها به علت عدم فعالیت، (۲) سوء تغذیهٔ شدید تا آن حد که ماتریس پروتئینی کافی نتواند تشکیل شود، (۳) فقدان ویتامین C که برای ترشح مواد بین سلولی



شکل ۱۴ - ۷۹ - قسمتهای عملی
یک دندان.

بوسیله کلیه سلولها و منجمله تشکیل اوستئوئید توسط استئوبلاستها ضروری است، (۴) فقدان ترشح استروژن در دوران بعد از یائسگی زیرا استروژنها یک اثر تحریک کننده فعالیت استئوبلاستیک دارند، (۵) پیری که در آن هورمون رشد و سایر فاکتورهای رشدی شدیداً کاهش می یابند به اضافه این حقیقت که بسیاری از اعمال آنابولیک پروتئینی به هر حال ضعیف هستند به طوری که ماتریس استخوانی نمی تواند به طور رضایت بخشی تشکیل شود و (۶) بیماری کوشینگ زیرا مقادیر عظیم گلوکوکورتیکوئیدهای ترشح شده در این بیماری موجب کاهش تشکیل پروتئین در سراسر بدن و افزایش کاتابولیسم پروتئینها می شوند و یک اثر بویژه در تضعیف فعالیت استئوبلاستی دارند. به این ترتیب بسیاری از بیماریهای کمبود متابولیسم پروتئینها می توانند موجب استئوپوروز شوند.

فیزیولوژی دندانها

دندانها غذای خورده شده را بریده، آسیا کرده و مخلوط می کنند. برای انجام این اعمال فکها عضلات پرقدرتی دارند که می توانند یک نیروی انسدادی به میزان ۲۲/۵ تا ۴۵ کیلوگرم در بین دندانهای جلو و ۶۷/۵ تا ۹۰ کیلوگرم در بین دندانهای عقب تولید کنند. همچنین، دندانهای فوقانی و تحتانی دارای برآمدگیها و سطوحی هستند که در یکدیگر فرو می روند به طوری که دسته فوقانی دندانها به خوبی با دسته تحتانی جفت می شوند. این جفت شدن موسوم به انسداد یا اکلوزیون occlusion بوده و موجب می شود که حتی ذرات بسیار ریز غذا در بین سطوح دندانها به دام افتاده و خرد شوند.

عمل قسمتهای مختلف دندان

در شکل ۷۹-۱۴ مقطع سهمی یک دندان دیده می شود که قسمتهای مهم عملی آن یعنی مینا، دانتین، سیمان و مغز دندان را نشان می دهد. دندان را می توان همچنین به تاج crown که قسمتی است که به خارج از لثه و به داخل دهان برآمدگی

دارد و ریشه Root که به داخل حفره استخوانی فک فرو می‌رود تقسیم کرد. حد فاصل بین تاج و ریشه که در آن دندان بوسیله لته احاطه می‌شود موسوم به گردن Neck است.

مینا Enamel - سطح خارجی دندان بوسیله لایه‌ای از مینا پوشیده می‌شود که قبل از بیرون آمدن دندانها بوسیله سلولهای اپیتلیال ویژه‌ای موسوم به آملوبلاست ameloblast تشکیل می‌شود. همین که دندان بیرون آمد مینای بیشتری تشکیل نمی‌شود. مینا از کریستالهای بسیار بزرگ و بسیار متراکم هیدروکسی آپاتیت همراه با یونهای کربنات، منیزیم، سدیم، پتاسیم و یونهای دیگر جذب شده روی آنها تشکیل شده که در داخل تورینه ظرفی از فیبرهای پروتئینی قوی و تقریباً غیرمحلول قرار دارند که از نظر مشخصات فیزیکی مشابه کراتین مو هستند اما از نظر شیمیایی با آن یکسان نیستند.

ساختار کریستالی املاح، مینا را فوق‌العاده سخت و بسیار سخت‌تر از دانتین می‌سازد. همچنین، تورینه ویژه فیبرهای پروتئینی با وجودی که فقط حدود یک درصد توده مینا را تشکیل می‌دهد مینا را در مقابل اسیدها، آنزیمها و سایر مواد فرساینده فوق‌العاده مقاوم می‌کند زیرا این پروتئین یکی از غیر محلولترین و مقاومترین پروتئینهای شناخته شده است.

دانتین Dentine - قسمت عمده دندان از دانتین تشکیل شده که یک ساختار استخوانی قوی دارد. دانتین به طور عمده از کریستالهای هیدروکسی آپاتیت نظیر کریستالهای موجود در استخوانها اما بسیار متراکمتر تشکیل شده است. این کریستالها در لایه لای تورینه مقاومی از فیبرهای کلژن قرار گرفته‌اند. به عبارت دیگر، اجزای تشکیل دهنده اصلی دانتین بسیار نظیر استخوان هستند. اختلاف عمده، سازمانبندی بافت‌شناسی دانتین است زیرا دانتین محتوی استئوبلاست، استئوسیت، استئوکلاست، یا فضاهایی برای رگهای خونی یا اعصاب نیست بلکه بوسیله لایه‌ای از سلولها موسوم به اودونتوبلاست odontoblast که سطح داخلی آن را در طول دیواره حفره مغز دندان مفروش می‌کند تشکیل و تغذیه می‌گردد.

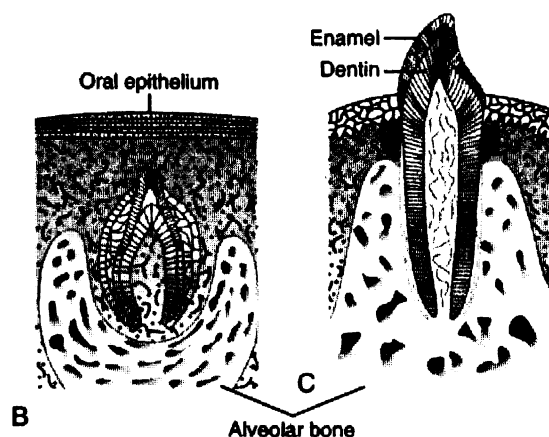
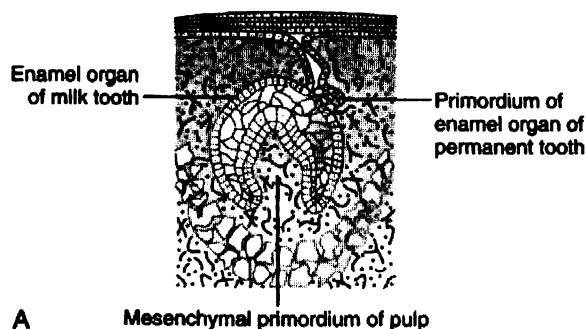
املاح کلسیم در دانتین آن را نسبت به نیروهای فشار دهنده فوق‌العاده مقاوم می‌کنند در حالی که فیبرهای کلژن آن را محکم و نسبت به نیروهای کششی که بر اثر برخورد اشیای جامد با دندانها ممکن است به وجود آیند مقاوم می‌کنند.

سیمان Cementum - سیمان یک ماده استخوانی است که بوسیله سلولهای غشای دور دندانی periodontal که حفره دندان را مفروش می‌کند ترشح می‌شود. تعداد زیادی فیبرهای کلژن مستقیماً از استخوان فک در غشای دور دندانی و سپس به داخل سیمان سیر می‌کنند. این فیبرهای کلژن و سیمان، دندان را در جای خود نگاه می‌دارند. هنگامی که دندان در معرض فشار بیش از حد قرار می‌گیرد لایه سیمان ضخیمتر و قویتر می‌شود. همچنین، ضخامت و استحکام آن با زیاد شدن سن افزایش می‌یابد و موجب می‌شود که به تدریج که شخص به سن بلوغ و بالاتر از آن می‌رسد دندانها محکمتر در داخل فکها قرار گیرند.

مغز دندان یا پولپ Pulp - داخل دندان از پولپ پر شده است که از بافت همبندی به اضافه تعداد فراوانی فیبرهای عصبی، رگهای خونی و لنفاتیکها تشکیل می‌گردد. سلولهایی که سطح حفره پولپ را مفروش می‌کنند اودونتوبلاستها هستند که در طی سالهای تشکیل دندان، دانتین را تولید می‌کنند اما در عین حال بیشتر و بیشتر به طرف پولپ پیشروی کرده و حفره پولپ را کوچکتر می‌سازند. در سنین بعدی زندگی رشد دانتین متوقف می‌شود و اندازه حفره پولپ عملاً ثابت باقی می‌ماند. با این وجود، اودونتوبلاستها کماکان زنده بوده و استطاله‌هایی به داخل توبولهای دانتینی کوچک که در تمامی ضخامت دانتین نفوذ می‌کنند می‌فرستند. این استطاله‌ها برای مبادله کلسیم، فسفات، و سایر مواد معدنی با دانتین اهمیت دارند.

دندان درآوردن DENTITION

انسان و بیشتر پستانداران دیگر در دوران زندگی خود دو دسته دندان پیدا می‌کنند. دسته اول موسوم به داندانهای



شکل ۱۵ - ۷۹ - (A) اندام دندانی اولیه، (B) دندان در حال رشد و (C) بیرون آمدن دندان.

موقتی یا دندانهای شیری بوده و تعدادشان در انسان ۲۰ عدد است. این دندانها در فاصله بین ماه هفتم و سال دوم زندگی می‌رویند و تا ۶ تا ۱۳ سالگی باقی می‌مانند. بعد از افتادن هر دندان شیری یک دندان دائمی جایگزین آن می‌شود و ۸ تا ۱۲ دندان آسیای اضافی نیز در عقب فک ظاهر می‌شوند و بسته به این که چهار دندان عقل سرانجام ظاهر شوند یا نه (که همیشه در همه افراد دیده نمی‌شود) تعداد کل دندانهای دائمی را به ۲۸ تا ۳۲ عدد می‌رسانند.

تشکیل دندانها - شکل ۱۵-۷۹ و خروج دندانها را نشان می‌دهد. در شکل ۱۵A-۷۹ فرو رفتن یا انواژیناسیون invagination اپیتلیوم دهان به داخل تیغه دندانی دیده می‌شود که متعاقب آن اندام تشکیل دهنده دندان به وجود می‌آید. سلولهای اپیتلیال فوقانی آملوبلاستها را تشکیل می‌دهند که مینا را روی سطح خارجی دندان تشکیل می‌دهند. سلولهای اپیتلیال تحتانی به طرف بالا به داخل قسمت میانی دندان انواژینه شده و حفره پولپ اودونتوبلاستها را تشکیل می‌دهند که دانتین ترشح می‌کنند. به این ترتیب، مینا در خارج و دانتین در داخل دندان تشکیل می‌شود و یک دندان اولیه را به وجود می‌آورد که در شکل ۱۵B-۷۹ نشان داده شده است.

بیرون آمدن دندان - در ابتدای کودکی دندانها شروع به برآمده شدن از استخوان فک کرده و پس از عبور از اپیتلیوم دهان وارد دهان می‌شوند. علت بیرون آمدن دندانها معلوم نیست اما چند تئوری در کوشش برای توجیه این پدیده ارائه شده است. محتملترین تئوری آن است که رشد ریشه دندان و نیز استخوان موجود در زیر دندان به طور پیشرونده دندان را به پیش می‌راند.

پیدایش دندانهای دایمی - در زندگی جنینی، یک اندام تشکیل دهنده دندان نیز برای هر دندان دایمی در تیغهٔ دندانی عمیقتر به وجود می‌آید که برای تشکیل دندانهای دایمی بعد از ریختن دندانهای شیری مورد نیاز است. این اندامهای تشکیل دهندهٔ دندان به آهستگی دندانهای دایمی را از ۶ سالگی تا ۲۰ سالگی تشکیل می‌دهند. هنگامی که هر دندان دایمی به طور کامل تشکیل شد مانند دندان شیری از استخوان فک به طرف خارج برآمدگی پیدا می‌کند و با انجام این عمل رشتهٔ دندان شیری را از بین می‌برد و سرانجام موجب می‌شود که دندان شیری شل شده و بریزد. به زودی بعد از آن، دندان دایمی از لثه بیرون می‌زند تا جای دندان اولیه را بگیرد.

عوامل متابولیک در پیدایش دندان تأثیر دارند - سرعت پیدایش و بیرون آمدن دندانها را می‌توان بوسیلهٔ هورمون تیروئید و هورمون رشد زیاد کرد. همچنین، رسوب املاح در دندانهای اولیه به طور قابل ملاحظه‌ای تحت تأثیر عوامل مختلف متابولیسم از قبیل موجود بودن کلسیم و فسفات در رژیم غذایی، مقدار ویتامین D موجود و میزان ترشح هورمون پاراتیروئید قرار دارد. هنگامی که کلیهٔ این عوامل طبیعی باشند دانتین و مینا نیز به همان نسبت سالم خواهند بود اما در صورتی که این عوامل دچار کمبود باشند کلسیفیکاسیون دندانها نیز ممکن است معیوب باشد به طوری که دندانها در سراسر زندگی غیرطبیعی خواهند بود.

تبادل مواد معدنی در دندانها

املاح دندان مانند استخوان از هیدروکسی آپاتیت همراه با کربناتها و کاتیونهای مختلف که جذب آن شده‌اند تشکیل یافته که در یک مادهٔ متبلور سخت به یکدیگر متصل شده‌اند. همچنین، املاح جدید همان طور که در استخوان انجام می‌شود به طور دایم در دندان رسوب کرده و املاح قدیمی از آن بازجذب می‌شوند. رسوب و بازجذب املاح به طور عمده در دانتین و سیمان و به طور بسیار محدودی در مینا به وجود می‌آید. قسمت بیشتر رسوب و بازجذب املاح که در مینا به وجود می‌آید از طریق تبادل انتشاری مواد معدنی با بزاق به جای مایعات حفرهٔ پولپ به انجام می‌رسد. میزان رسوب و جذب مواد معدنی در سیمان تقریباً با استخوان فک اطراف برابر است در حالی که میزان رسوب و جذب مواد معدنی در دانتین فقط یک سوم استخوان است. سیمان ویژگیهای تقریباً یکسانی با استخوانهای عادی شامل وجود استئوبلاستها و استئوکلاستها دارد که در حالی که دانتین همان طور که در بالا شرح داده شده فاقد این ویژگیها است. این اختلاف بدون شک میزانهای متفاوت تبادل مواد معدنی را توجیه می‌کند. به طور خلاصه، تبادل مداوم مواد معدنی در دانتین و سیمان دندانها به وجود می‌آید اگرچه مکانیسم این تبادل در دانتین روشن نیست. از طرف دیگر، مینا تبادل فوق‌العاده آهستهٔ مواد معدنی را نشان می‌دهد به طوری که قسمت اعظم مجموعهٔ مواد معدنی اصلی خود را در سراسر زندگی حفظ می‌کند.

اختلالات دندان

شایعترین دو اختلال دندانها عبارتند از پوسیدگی caries و جفت نشدن صحیح دندانها malocclusion. پوسیدگی دندان به معنی ساییدگی و خورده شدن دندانها و جفت نشدن صحیح دندانها به معنی عدم فرو رفتن برآمدگیهای دندانهای فوقانی و تحتانی در لای یکدیگر است.

پوسیدگی دندان و نقش باکتریها و کربوهیدراتهای خورده شده - به طور عموم متفق القولند که پوسیدگی از عمل باکتریها روی دندانها ناشی می‌شود که شایعترین آنها استرپتوکوک موتانس mutans است. نخستین واقعه در پیدایش پوسیدگی رسوب یک پلاک plaque یا لایه‌ای از فراورده‌های رسوب کردهٔ بزاق و غذا روی دندان است. تعداد زیادی باکتری در این پلاک جای می‌گیرند و می‌توانند به سهولت موجب پوسیدگی شوند. این باکتریها برای غذای خود وابستگی زیادی به

کربوهیدراتها دارند. هنگامی که کربوهیدراتها در دسترس باشند سیستمهای متابولیک این باکتریها شدیداً فعال شده و تکثیر پیدا می کنند. علاوه بر آن، این باکتریها اسیدها (بویژه اسیدلاکتیک) و آنزیمهای پروتئولیتیک تولید می کنند. اسیدها مجرم اصلی در ایجاد پوسیدگی هستند زیرا نمکهای کلسیم دندانها در یک محیط فوق العاده اسیدی به آهستگی حل می شوند و همین که نمکها جذب شدند ماتریس آلی باقیمانده به سرعت بوسیله آنزیمهای پروتئولیتیک هضم می شود.

مینای دندان مانع اولیه در برابر پیدایش پوسیدگی است. مینای دندان در برابر از دست دادن مواد معدنی خود بوسیله اسیدها بسیار مقاومتر از دانتین است به طور عمده به این علت که کریستالهای مینا متراکم بوده اما همچنین به این علت که کریستال مینا از نظر حجم حدود ۲۰۰ برابر بزرگتر از هر کریستال دانتین است. اگرچه همین که روند پوسیدگی در مینا نفوذ کرده و به دانتین رسید به علت قابلیت انحلال زیاد نمکهای دانتین با سرعت چندین برابر پیش می رود.

به علت وابستگی باکتریهای مولد پوسیدگی به کربوهیدراتها برای تغذیه خود بکرات چنین تدریس شده که خوردن رژیم محتوی کربوهیدرات زیاد منجر به پیدایش بیش از حد پوسیدگی خواهد شد. اما باید دانست که مقدار کربوهیدرات خورده شده نیست که اهمیت دارد بلکه دفعات خوردن آن مهم است. در صورتی که کربوهیدرات به دفعات به صورت قطعات کوچک از قبیل یا آب نبات در سراسر روز خورده شود سوسترای متابولیک ترجیحی باکتریها برای چندین ساعت روز تأمین می گردد و در این حال پیدایش پوسیدگی فوق العاده زیاد است.

نقش فلونور در جلوگیری از پوسیدگی دندان - دندانهای تشکیل شده در کودکی که آب محتوی مقدار کمی فلونور می نوشند مینایی تولید می کنند که در برابر پوسیدگی مقاومتر از مینای کودکی است که آبی می نوشند که محتوی فلونور نیست. فلونور مینا را سخت تر از معمول نمی کند بلکه یونهای فلونور جایگزین بسیاری از یونهای هیدروکسیل در کریستالهای هیدروکسی آپاتیت می شوند که به نوبه خود قابلیت انحلال مینا را چندین برابر کمتر می سازد. همچنین معتقدند که فلونور ممکن است برای باکتریها سمی باشد. سرانجام، هنگامی که حفره های کوچک واقعاً در مینا پیدا می شوند معتقدند که فلونور موجب پیشبرد رسوب فسفات کلسیم در این حفره ها شده و سطح مینا را مرمت می کند. صرف نظر از مکانیسم دقیقی که فلونور بوسیله آن دندانها را حفاظت می کند معلوم شده که رسوب مقدار کمی فلونور در مینا دندانها را نسبت به پوسیدگی حدود سه برابر مقاومتر از دندانهای بدون فلونور می کند.

جفت نشدن صحیح دندانها - جفت نشدن صحیح دندانها معمولاً بر اثر یک ناهنجاری ارثی به وجود می آید که موجب می شود دندانهای یک فک به طرف یک وضعیت غیرطبیعی رشد کنند. در جفت نشدن صحیح، دندانها به طور صحیح در یکدیگر فرو نمی روند و بنابراین نمی توانند اعمال طبیعی بریدن یا آسیا کردن خود را به طور کافی انجام دهند. گاهی نیز جفت نشدن صحیح دندانها منجر به جا به جا شدن غیرطبیعی فک تحتانی نسبت به فک فوقانی شده و موجب بروز اثرات نامطلوبی از قبیل درد در مفصل فک تحتانی یا خراب شدن دندانها می گردد.

ارتودونتیست (orthodontist) متخصص ردیف کردن دندانها) معمولاً می تواند جفت نشدن صحیح دندانها را با اعمال فشار ملایم طولانی روی دندانها بوسیله گیره های مناسب تصحیح کند. فشار ملایم موجب جذب قسمت حفره ای فک در طرف فشرده شده دندان و تشکیل استخوان جدید در طرف تحت کشش دندان می گردد. به این روش، دندان تدریجاً به سوی وضع جدیدی که بوسیله فشار وارده تعیین می شود حرکت می کند.

فصل ۸۰

اعمال تولید مثلی و هورمونی مرد (و عمل غده پینئال)

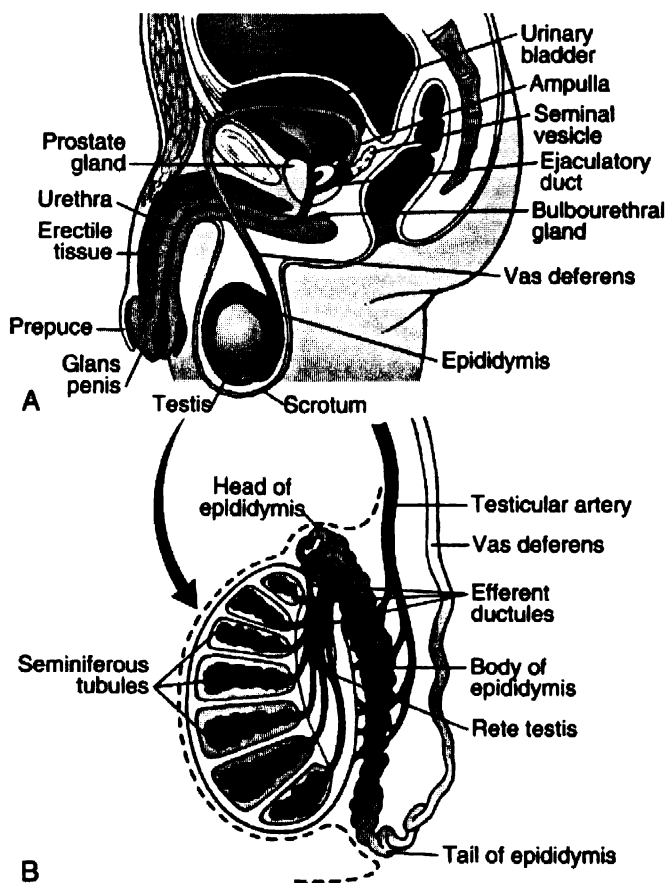
اعمال تولید مثلی مرد را می‌توان به سه قسمت عمده تقسیم کرد: اول، اسپرماتوزن که صرفاً به معنی تشکیل اسپرماتوزوئید است، دوم، انجام عمل جنسی مردانه، و سوم، تنظیم اعمال تولید مثلی مردانه بوسیله هورمونهای مختلف. این اعمال تولید مثلی با اثرات هورمونهای جنس مردانه بر اندامهای جنسی فرعی، متابولیسم سلولی، رشد و سایر اعمال بدن همراه هستند.

تشریح فیزیولوژیک اندامهای جنسی مردانه - شکل ۸۰-۱A قسمتهای مختلف سیستم تولید مثل مرد و شکل ۸۰-۱B ساختار کاملتر بیضه و اپیدیدیم را نشان می‌دهد. بیضه از تعداد ۹۰۰ توبول مولد منی یا سمینفر پریچ و خم هر یک به طور متوسط به طول بیش از نیم‌متر تشکیل شده که اسپرماتوزوئیدها در آن جا تشکیل می‌شوند. آن گاه اسپرماتوزوئیدها وارد اپیدیدیم می‌شوند که لوله پریچ و خم دیگری به طول حدود ۶ متر است. اپیدیدیم به مجرای وایران vas deferens منتهی می‌شود که بلافاصله قبل از ورود به جسم غده پروستات متسع شده و آمبول مجرای وایران را تشکیل می‌دهد.

دو کیسه منی که یکی در هر طرف پروستات قرار گرفته است به داخل انتهای پروستاتی آمبول تخلیه می‌شوند. محتویات آمبول و کیسه منی وارد یک مجرای انزالی شده و از طریق جسم غده پروستات به داخل پیشابراه یا اورتر داخلی تخلیه می‌گردد. مجاری پروستاتی به نوبه خود از غده به داخل مجرای انزالی تخلیه می‌شوند. سرانجام، اورتر آخرین حلقه ارتباطی بین بیضه و محیط خارج را تشکیل می‌دهد. تعداد زیادی غدد ریز اورتری که در تمامی طول اورتر وجود داشته و بیشتر از آنها غدد دو طرفه بولبواورترال (غدد کوپر) که در نزدیکی محل شروع اورتر قرار گرفته‌اند موکوس در اورتر ترشح می‌کنند.

اسپرماتوزن

در جریان تشکیل جنین، سلولهای نطفه ابتدایی به داخل بیضه‌ها مهاجرت می‌کنند و به صورت سلولهای نطفه نابالغ موسوم به اسپرماتوگونی در می‌آیند که در دو یا سه لایه سطوح داخلی توبولهای سمینفر (که مقطع عرضی یکی از آنها در شکل ۸۰-۲A نشان داده شده) قرار می‌گیرند. اسپرماتوگونیا در هنگام بلوغ شروع به تقسیم میتوزی کرده و به طور مداوم تکثیر یافته و از طریق مراحل مشخص تکامل تفکیک پیدا می‌کنند تا اسپرماتوزوئیدها را تشکیل دهند که در شکل ۸۰-۲B نشان داده شده است.



شکل ۱- ۸۰ - قسمت A ، سیستم تولید مثل مرد. قسمت B ، ساختار درونی بیضه و رابطه بیضه با اپیدیدیم.

مراحل اسپرماتوژنز

اسپرماتوژنز در توبولهای سمینفر در طی زندگی فعال جنسی که به طور متوسط در ۱۳ سالگی در نتیجه تحریک توسط هورمونهای گونادوتروپیک هیپوفیز قدامی شروع شده و در سراسر دوران باقیمانده زندگی ادامه می‌یابد انجام می‌شود، اما در سنین پیری به طور بارزی کاهش می‌یابد.

در مرحله اول اسپرماتوژنز، اسپرماتوگونیا از میان سلولهای سرتولی به سوی مجرای مرکزی توبول سمینفر مهاجرت می‌کنند. سلولهای سرتولی بسیار درشت با استپاله‌های سیتوپلاسمی بزرگ هستند که اسپرماتوگونیهایی در حال تکامل را در تمامی مسیر تا مجرای مرکزی توبول احاطه می‌کنند.

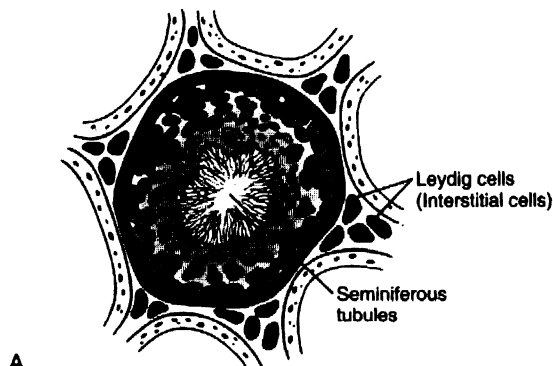
میوز - اسپرماتوگونیهایی که از سد ورود به لایه سلولهای سرتولی عبور می‌کنند به طور پیشرونده تغییر پیدا کرده و بزرگ می‌شوند تا اسپرماتوگونیهایی اولیه درشت را تشکیل دهند (شکل ۳-۸۰). هر اسپرماتوسیت اولیه به نوبه خود تقسیم میوزی شده و دو اسپرماتوسیت ثانویه تشکیل می‌دهد. بعد از چند روز دیگر، این سلولها نیز تقسیم شده و اسپرماتیدها را تشکیل می‌دهند که سرانجام تغییر یافته و به صورت اسپرماتوزوئیدها (اسپرم) در می‌آیند.

در جریان تغییر از مرحله اسپرماتوسیت به مرحله اسپرماتید، ۴۶ کروموزوم (۲۳ زوج کروموزوم) هر اسپرماتوسیت تقسیم می‌شوند به طوری که ۲۳ کروموزوم به یک اسپرماتید و ۲۳ کروموزوم دیگر به اسپرماتید دوم می‌روند. این عمل نیز ژنهای کروموزومی را تقسیم می‌کند به طوری که فقط نصف مشخصات ژنتیکی جنین نهایی توسط پدر تأمین می‌شود در حالی که نصف دیگر از آلویت تأمین شده توسط مادر مشتق می‌گردد.

تمامی مرحله اسپرماتوژنز، از اسپرماتوگونی تا اسپرماتوزوئید حدود ۷۴ روز طول می‌کشد.

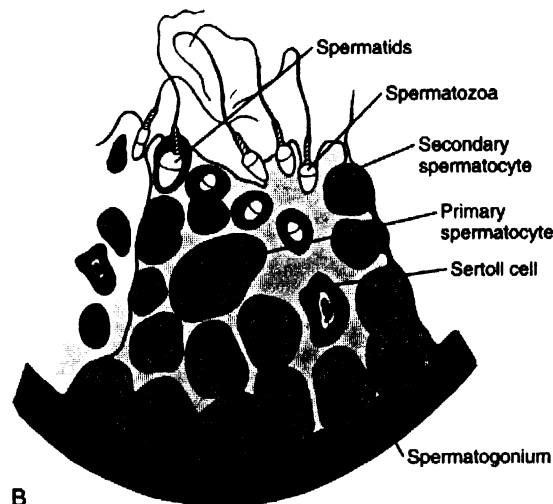
کروموزومهای جنسی - یکی از ۲۳ زوج کروموزوم در اسپرماتوگونی حامل اطلاعات ژنتیکی است که جنس نهایی هر نوزاد را تعیین می‌کند. این زوج از یک کروموزوم X موسوم به کروموزوم زنانه و یک کروموزوم Y موسوم به کروموزوم مردانه تشکیل شده است. در جریان تقسیم میوزی، کروموزوم Y مردانه به یک اسپرماتید می‌رود که به صورت یک اسپرماتوزوئید مردانه در می‌آید، و کروموزوم X زنانه به اسپرماتید دیگر می‌رود که به صورت یک اسپرماتوزوئید زنانه در می‌آید. جنس نوزاد نهایی توسط این موضوع که کدامیک از این دو نوع اسپرماتوزوئید تخمک را بارور سازد تعیین می‌شود. این موضوع با تفصیل بیشتر در فصل ۸۲ شرح داده خواهد شد.

تشکیل اسپرماتوزوئیدها - هنگامی که اسپرماتیدها تشکیل می‌شوند کماکان دارای ویژگیهای معمولی سلولهای

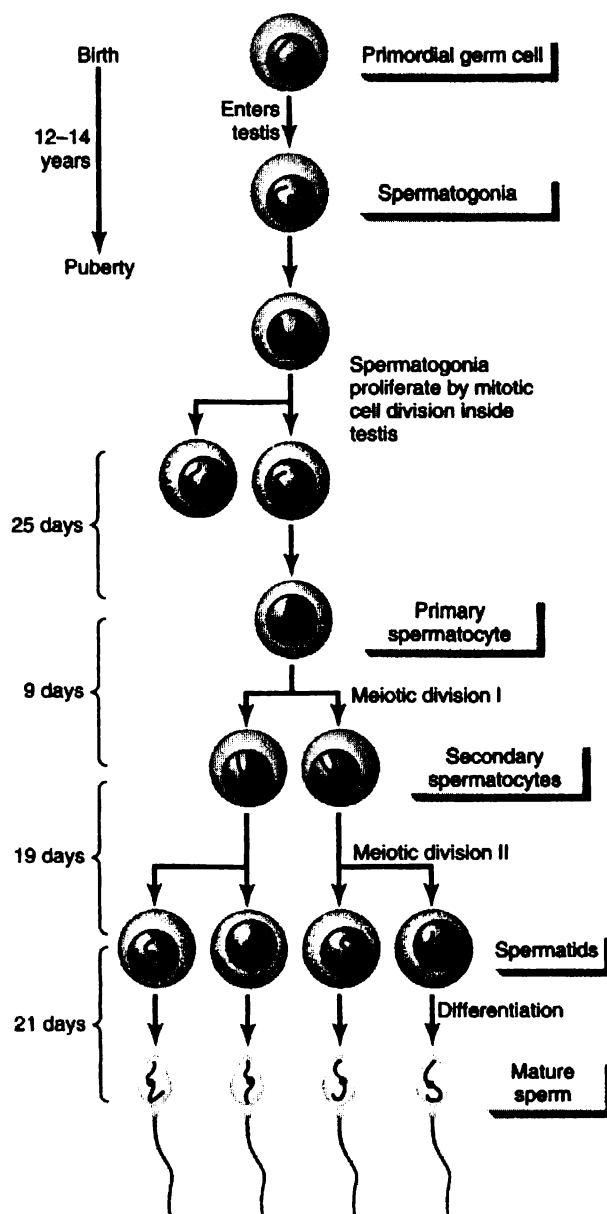


A

شکل ۲ - ۸۰ - قسمت A، مقطع یک
توبول سمینفر و قسمت B، مراحل
تکامل اسپرماتوزوئیدها از
اسپرماتوگونیها.

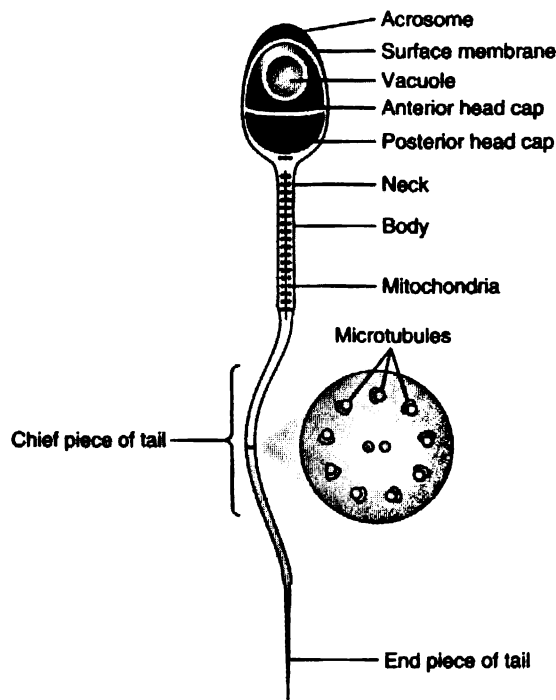


B



شکل ۳ - ۸۰ - تقسیمات سلولی در جریان اسپرماتوژنز. در جریان جنینی سلولهای نطفه ابتدایی به بیضه مهاجرت می‌کنند و در آنجا به صورت اسپرماتوگونیا در می‌آیند. در هنگام بلوغ (معمولاً ۱۲ تا ۱۴ سال بعد از تولد) اسپرماتوگونیا به سرعت توسط میتوز تکثیر پیدا می‌کنند. تعدادی از آنها شروع به تقسیم میوزی کرده و به صورت اسپرماتوسیت‌های اولیه در می‌آیند و به تقسیم شدن در مرحله تقسیم میوزی II ادامه داده و به صورت اسپرماتوسیت‌های ثانویه در می‌آیند. بعد از تکمیل تقسیم میوزی II، اسپرماتوگونیا‌های ثانویه اسپرماتیدها را تولید می‌کنند که تفکیک پیدا کرده و اسپرماتوزوئیدها را تشکیل می‌دهند.

اپیتلیوئید هستند اما به زودی اسپرماتید شروع به تفکیک و دراز شدن کرده و به اسپرماتوزوئید تبدیل می‌شود. همان طور که در شکل ۴-۸۰ نشان داده شده، هر اسپرماتوزوئید از یک سر و یک دم تشکیل می‌شود. سر از هسته متراکم سلول با فقط یک لایه نازک از سیتوپلاسم و لایه غشای سلول در اطراف سطحش تشکیل می‌شود. در سطح خارجی دو سوم قدامی سر یک کلاهک ضخیم موسوم به آکروزوم قرار دارد که به طور عمده از دستگاه گلژی ساخته شده است. آکروزوم محتوی تعدادی



شکل ۴ - ۸۰ - ساختار
اسپرماتوزوئید انسان.

آنزیم مشابه آنزیمهای موجود در لیزوزومهای سلولهای عادی است شامل هیالورونیداز (که می تواند فیلامانهای پروتوگلیکانی بافتها را هضم کند) و آنزیمهای پروتولیتیک قوی (که می توانند پروتئینها را هضم کنند). این آنزیمها نقشهای مهمی در امکان دادن به اسپرماتوزوئید برای وارد شدن به تخمک و بارور کردن آن بازی می کنند.

دم اسپرماتوزوئید موسوم به تازک دارای سه بخش عمده است: (۱) یک اسکلت مرکزی متشکل از یازده میکروتوبول که روی هم آکسون نامیده می شوند. ساختار این بخش مشابه ساختار مژکهای یافت شده روی سطوح سایر انواع سلولی است که در فصل ۲ شرح داده شده است. (۲) یک غشای سلولی نازک که آکسونم را می پوشاند و (۳) مجموعه ای از میتوکندریها که آکسونم را در بخش ابتدایی دم (موسوم به تنه دم) احاطه می کنند.

حرکت دم به طرف جلو و عقب (حرکت تازکی) موجب تأمین تحرک برای اسپرماتوزوئیدها می شود. این حرکت از یک حرکت لغزشی طولی ریتمیک بین توبولهای قدامی و خلفی که آکسونم را تشکیل می دهند ناشی می شود. انرژی لازم برای این روند به صورت ATP تأمین می شود که توسط میتوکندریهای موجود در تنه دم سنتز می گردد.

اسپرماتوزوئیدهای طبیعی در یک محیط مایع با سرعت ۱ تا ۴ میلیمتر در دقیقه حرکت می کنند. این موضوع به آنها اجازه می دهد تا در جستجوی تخمک در سراسر مجرای تناسلی زنانه سیر کنند.

عوامل هورمونی که اسپرماتوژنز را تحریک می کنند

ما بعداً شرح بیشتری در مورد نقش هورمونها در تولید مثل خواهیم داد اما در این جا خاطر نشان می کنیم که چندین هورمون نقشهای ضروری در اسپرماتوژنز بازی می کنند. بعضی از این هورمونها عبارتند از:

(۱) تستوسترون که توسط سلولهای لیدیگ واقع در فضای میان بافتی بیضه ها ترشح می شود برای رشد و تقسیم

سلولهای ژرمینال بیضه که اولین مرحله در تشکیل اسپرماتوزوئید است ضروری است.
(۲) هورمون لوتئینی LH که توسط غده هیپوفیز قدامی ترشح می شود، سلولهای لیدیگ را تحریک و وادار به ترشح تستوسترون می کند.

(۳) هورمون محرک فولیکولی FSH که آن نیز توسط غده هیپوفیز قدامی ترشح می شود سلولهای سرتولی را تحریک می کند. بدون وجود این تحریک، تبدیل اسپرماتیدها به اسپرماتوزوئید (روند اسپرماتوزوئید شدن) به انجام نخواهد رسید.

(۴) استروژنها که توسط سلولهای سرتولی پس از تحریک شدن توسط هورمون محرک فولیکولی از تستوسترون تشکیل می شوند نیز احتمالاً برای روند اسپرماتوزوئید شدن ضروری هستند.

(۵) هورمون رشد (و نیز قسمت اعظم هورمونهای دیگر بدن) برای کنترل اعمال متابولیک زمینه بیضه ها لازم است. هورمون رشد به طور اختصاصی موجب پیشبرد تقسیم اولیه خود اسپرماتوگونیها می شود و در غیاب آن مثلاً در کوتوله های هیپوفیزی، اسپرماتوزن شدیداً کاهش می یابد یا وجود ندارد، و به این ترتیب موجب عقیمی می شود.

بالغ شدن اسپرماتوزوئید در اپیدیدیم

اسپرماتوزوئیدها پس از تشکیل در توبولهای سمینفر به چندین روز وقت نیاز دارند تا از سراسر طول ۶ متری اپیدیدیم عبور کنند. اسپرماتوزوئیدهایی که از توبولهای سمینفر و از قسمتهای ابتدایی اپیدیدیم گرفته می شوند غیرمتحرک بوده و نمی توانند تخمک را بارور سازند اما پس از آن که اسپرماتوزوئیدها برای ۱۸ ساعت تا ۲۴ ساعت در اپیدیدیم باقی ماندند نیروی تحرک پیدا می کنند با وجود این که چندین پروتئین مهار کننده در اپیدیدیم کماکان مانع از تحرک آنها تا بعد از انزال می شوند.

انبار شدن اسپرماتوزوئیدها - دو بیضه افراد بالغ حدود ۱۲۰ میلیون اسپرماتوزوئید در هر روز تولید می کنند.
مقدار کمی از آنها می تواند در اپیدیدیم انبار شود اما قسمت اعظم آنها در مجاری و ابران انبار می شوند. اسپرماتوزوئیدها می توانند با حفظ قدرت باروریشان برای لااقل یک ماه در مجاری تناسلی به حالت انبار شده باقی بمانند. در جریان تمامی این مدت، اسپرماتوزوئیدها به علت مواد مهاری متعدد در ترشحات مجاری در یک حالت عمیقاً تضعیف شده و غیرفعال نگاهداری می شوند. بر عکس، با فعالیت جنسی و انزالهای بیش از حد، انبار شدن ممکن است بیش از چند روز نباشد.
بعد از انزال، اسپرماتوزوئیدها متحرک شده و نیز قادر به بارور کردن تخمک می شوند که روند بالغ شدن نامیده می شود. سلولهای سرتولی و اپیتلیوم اپیدیدیم یک مایع مغذی ویژه ترشح می کنند که همراه با اسپرماتوزوئیدها انزال می شوند. این مایع محتوی هورمونها (شامل هم تستوسترون و هم استروژنها)، آنزیمها و مواد مغذی ویژه است که برای بالغ شدن اسپرماتوزوئیدها ضروری هستند.

فیزیولوژی اسپرماتوزوئیدهای بالغ - اسپرماتوزوئید متحرک طبیعی قادر است با حرکت تاژی در محیطهای مایع با سرعت حدود ۱ تا ۴ میلیمتر در دقیقه حرکت کند. فعالیت اسپرماتوزوئیدها در محیطهای خنثی و کمی قلیایی نظیر آن چه در منی انزال وجود دارد فوق العاده تشدید می شود اما در محیطهای کمی اسیدی فوق العاده کاهش می یابد. محیطهای اسیدی قوی می توانند موجب مرگ سریع اسپرماتوزوئیدها شوند.

فعالیت اسپرماتوزوئیدها با افزایش دما به طور بارزی زیاد می شود اما متابولیسم آنها نیز افزایش می یابد و موجب می شود که دوران عمر اسپرماتوزوئیدها به طور قابل ملاحظه ای کوتاه گردد. اگر چه اسپرماتوزوئید می تواند برای چندین هفته در مجاری تناسلی بیضه ها به حالت تضعیف شده زنده بماند، دوران عمر اسپرماتوزوئیدهای انزال شده در مجرای تناسلی زن فقط ۱ تا ۲ روز است.

عمل کیسه‌های منی

هر کیسه منی یک لوله حجره‌دار پریچ و خم است که از یک اپیتلیوم ترش‌خی مفروش شده است که یک ماده موکونید محتوی مقدار فراوانی فروکتوز، اسید سیتریک و سایر مواد مغذی و نیز مقادیر زیاد پروستاگلاندینها و فیبروزن ترشح می‌کند. در جریان روند خروج منی و انزال، اندکی بعد از آن که مجرای وایران اسپرماتوزوئیدهای خود را تخلیه می‌کند هر کیسه منی محتویات خود را به داخل مجرای انزالی می‌ریزد. این ترشح به مقدار زیادی بر حجم منی انزال شده می‌افزاید و فروکتوز و سایر مواد موجود در مایع کیسه منی ارزش غذایی قابل ملاحظه‌ای برای اسپرماتوزوئیدهای انزال شده تا هنگامی که یکی از آنها تخمک را بارور سازد دارند.

معتقدند که پروستاگلاندینها از دو راه به لقاح کمک می‌کنند: (۱) بوسیله واکنش با موکوس گردن رحم زن و پذیرنده‌تر ساختن آن برای حرکت اسپرماتوزوئیدها و (۲) احتمالاً ایجاد انقباضات دودی معکوس رو به عقب در رحم و لوله‌های رحمی برای حرکت دادن اسپرماتوزوئیدهای انزال شده به سوی تخمدانها (معدودی اسپرماتوزوئید در ظرف پنج دقیقه به انتهای فوقانی لوله‌های رحمی می‌رسند).

عمل غده پروستات

غده پروستات یک مایع رقیق، شیری شکل محتوی یون سیترات، کلسیم، یون فسفات، یک آنزیم لخته کننده، و یک پروفیرینولیزین ترشح می‌کند. در جریان خروج منی، کپسول غده پروستات به طور همزمان با انقباضات مجرای وایران منقبض می‌شود به طوری که مایع رقیق شیری شکل پروستات باز هم به حجم منی اضافه می‌کند. ماهیت مختصری قلیایی مایع پروستاتی ممکن است برای بارور کردن موفقیت‌آمیز تخمک کاملاً مهم باشد زیرا مایع مجرای وایران به علت وجود اسید سیتریک و فرآورده‌های نهایی متابولیسم اسپرماتوزوئیدها نسبتاً اسیدی است و در نتیجه، به مهار قابلیت باروری اسپرماتوزوئیدها کمک می‌کند. همچنین، ترشحات واژن زن اسیدی (با pH بین ۳/۵ تا ۴) است. تا زمانی که pH مایعات اطراف تا حدود ۶ تا ۶/۵ بالا نرود اسپرماتوزوئیدها تحرک مناسب پیدا نمی‌کنند. در نتیجه، این احتمال وجود دارد که مایع اندکی قلیایی پروستاتی به خنثی کردن اسیدیته سایر مایعات منی بعد از انزال کمک کرده و به این ترتیب قابلیت تحرک و باروری اسپرماتوزوئید را تشدید می‌کند.

منی SEMEN

منی که در جریان عمل جنسی مردانه انزال می‌شود از مایع و اسپرماتوزوئید مجرای وایران (حدود ۱۰ درصد کل)، مایع کیسه‌های منی (حدود ۶۰ درصد)، مایع غده پروستات (حدود ۳۰ درصد) و مقدار اندکی مایع غدد مخاطی و بویژه غدد بولبو-اورترال تشکیل می‌گردد. به این ترتیب، قسمت عمده منی را مایع کیسه‌های منی تشکیل می‌دهد که آخر از همه انزال می‌شود و عمل آن شستن اسپرماتوزوئیدها به خارج از مجرای انزال و اورتر است.

pH متوسط منی روی هم رفته حدود ۷/۵ است یعنی مایع قلیایی پروستات اسیدیته خفیف سایر بخشهای منی را بیش از حد کافی خنثی می‌کند. مایع پروستات یک ظاهر شیری به منی می‌بخشد در حالی که مایع کیسه‌های منی و غدد مخاطی یک قوام موکونید به منی می‌دهند. همچنین یک آنزیم لخته کننده از مایع پروستات موجب می‌شود که فیبرینوزن مایع کیسه منی یک لخته ضعیف و نرم تشکیل دهد که منی را در نواحی عمقی واژن در جایی که گردن رحم قرار دارد نگاه می‌دارد. سپس لخته در طی ۱۵ تا ۳۰ دقیقه بعد به علت لیز شدن بوسیله فیبرینولیزین حاصل از پروفیرینولیزین پروستاتی حل می‌شود. در دقایق اول بعد از انزال، اسپرماتوزوئیدها احتمالاً به علت ویسکوزیته لخته نسبتاً بی حرکت باقی می‌مانند. اما به تدریج که لخته حل می‌شود، اسپرماتوزوئیدها همزمان با آن تحرک زیادی پیدا می‌کنند.

اگرچه اسپرماتوزوئیدها می‌توانند برای هفته‌ها در مجاری تناسلی مرد زنده باقی بمانند، همین که در منی انزال شدند حداکثر دوران عمر آنها در دمای بدن فقط ۲۴ تا ۴۸ ساعت است. اما در دماهای پایینتر می‌توان منی را برای چندین هفته نگاه داشت و با منجمد کردن منی در دماهای زیر ۱۰۰- درجهٔ سلزیوس، اسپرماتوزوئیدها برای سالها حفظ شده‌اند.

ظرفیت پیدا کردن اسپرماتوزوئید - فراهم کردن امکان برای آنها جهت نفوذ به تخمک

اگرچه هنگامی که اسپرماتوزوئیدها اپیدیدیم را ترک می‌کنند گفته می‌شود که «بالغ» شده‌اند اما فعالیت آنها کماکان توسط عوامل مهاری متعدد ترشح شده توسط اپیتلیومهای مجاری تناسلی مهار می‌شود. بنابراین هنگامی که اسپرماتوزوئیدها در منی به خارج ریخته می‌شوند هنوز قادر نیستند اعمال خود را در باور کردن تخمک انجام دهند. اما باید دانست که هنگام تماس حاصل کردن با مایعات مجرای تناسلی زنانه، تغییرات متعددی به وجود می‌آیند که اسپرماتوزوئیدها را برای روندهای نهایی بارور کردن فعال می‌کنند. این مجموعهٔ تغییرات روی هم ظرفیت پیدا کردن capacitation اسپرماتوزوئیدها نامیده می‌شوند. این امر به طور طبیعی از ۱ تا ۱۰ ساعت زمان لازم دارد. بعضی از تغییراتی که معتقدند به وجود می‌آیند عبارتند از:

۱- مایعات رحمی و لولهٔ فالوپ عوامل مهاری که فعالیت اسپرماتوزوئیدها در مجاری تناسلی مردانه را سرکوب کرده بودند شسته و از محیط دور می‌کنند.

۲- هنگامی که اسپرماتوزوئیدها در مجاری تناسلی مردانه باقی مانده بودند به طور مداوم در معرض اثر وژیکولهای شناور زیادی از توپولهای مولد منی محتوی مقادیر زیاد کلسترول قرار می‌گرفتند. این کلسترول به طور مداوم به غشای سلولی پوشانندهٔ آکروزوم اسپرماتوزوئید داده می‌شد و این غشاء را سخت می‌کرد و از آزاد شدن آنزیمهای آن جلوگیری می‌کرد. بعد از انزال، اسپرماتوزوئیدهایی که در واژن ریخته می‌شوند در جهت رو به بالا به دور از وژیکولهای کلسترول به داخل مایع رحمی شنا کرده و در طی چند ساعت بعد به تدریج کلسترول اضافی خود را از دست می‌دهند. با این کار، غشای موجود در سر اسپرماتوزوئید بسیار ضعیفتر می‌شود.

۳- غشای سر اسپرماتوزوئید همچنین نسبت به یونهای کلسیم بسیار نفوذپذیرتر می‌شود به طوری که کلسیم در این حال به مقدار فراوان وارد اسپرماتوزوئید شده و فعالیت تاژک آن را تغییر می‌دهد و به آن یک حرکت شلاقی شکل پر قدرت می‌بخشد که برخلاف حرکات موج ضعیف قبلی آن است. علاوه بر آن، یونهای کلسیم احتمالاً موجب تغییراتی در غشای سلولی پوشانندهٔ لبهٔ جلویی آکروزوم می‌شود و این امکان را به آکروزوم می‌دهد تا به تدریج که اسپرماتوزوئید به داخل تودهٔ سلولهای گرانولوزای احاطه کنندهٔ تخمک نفوذ می‌کند و حتی بیشتر از آن به تدریج که کوشش می‌کند تا از ناحیهٔ شفاف خود تخمک نفوذ کند آنزیمهای خود را با سرعت و سهولت زیاد آزاد کند.

به این ترتیب، تغییرات متعددی در جریان روند ظرفیت پیدا کردن به وجود می‌آیند. بدون این تغییرات، اسپرماتوزوئید نمی‌تواند راه خود را به داخل تخمک و بارور کردن آن بگشاید.

آنزیمهای آکروزومی، واکنش آکروزومی و نفوذ به داخل تخمک

در آکروزومهای اسپرماتوزوئیدها مقادیر زیادی هیالورونیداز و آنزیمهای پروتئولیتیک انبار شده‌اند. هیالورونیداز پلیمرهای اسید هیالورونیک سیمان بین سلولی را که سلولهای گرانولوزا را به یکدیگر می‌چسباند دپلمریزه می‌کند. آنزیمهای پروتئولیتیک پروتئینهای موجود در عناصر ساختاری بافتها را که هنوز به تخمک چسبیده‌اند هضم می‌کنند.

هنگامی که تخمک از فولیکول تخمدانی به داخل لولهٔ فالوپ دفع می‌شود کماکان لایه‌های متعددی از سلولهای گرانولوزا را با خود حمل می‌کند. قبل از این که یک اسپرماتوزوئید بتواند تخمک را بارور سازد باید این لایهٔ سلولهای

گرانولوزا را متلاشی کند و آن گاه باید به پوشش ضخیم خود تخمک یعنی ناحیه شفاف نفوذ کند. برای انجام این کار، آنزیمهای انبار شده در آکروزوم شروع به آزاد شدن می کنند. معتقدند که هیالورونیداز موجود در میان این آنزیمها اهمیت ویژه ای در باز کردن مسیری در بین سلولهای گرانولوزا دارد به طوری که اسپرماتوزوئید می تواند به تخمک برسد.

هنگام رسیدن به ناحیه شفاف تخمک، غشای قدامی اسپرماتوزوئید به طور اختصاصی به رسته های پروتئینی در ناحیه شفاف می چسبد. سپس به سرعت تمامی آکروزوم حل می شود و تمام آنزیمهای آکروزومی آزاد می گردند. این آنزیمها در ظرف چند دقیقه یک مسیر نفوذی را برای عبور سر اسپرماتوزوئید از ناحیه شفاف به داخل تخمک می گشایند. در ظرف ۳۰ دقیقه دیگر غشای سر اسپرماتوزوئید و غشای آلوئیت با یکدیگر جوش می خورند تا یک سلول واحد تشکیل دهند. همزمان با آن، ماده ژنتیکی اسپرماتوزوئید و آلوئیت با یکدیگر جمع شده و یک ژنوم سلولی کاملاً جدید تشکیل می دهند که محتوی تعداد مساوی کروموزوم و ژن از مادر و پدر است. این همان روند بارور شدن است. سپس همان طور که در فصل ۸۲ شرح داده خواهد شد جنین شروع به رشد می کند.

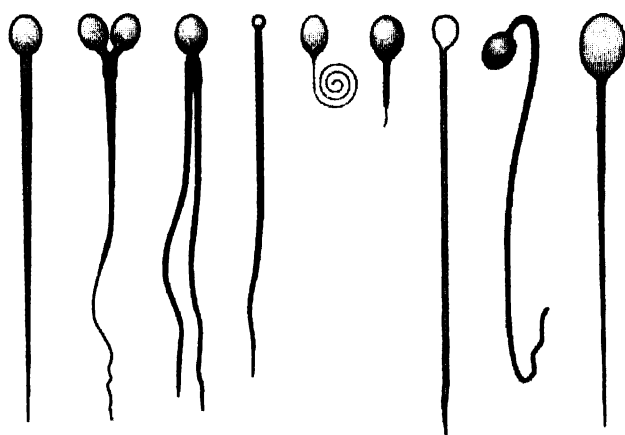
چرا فقط یک اسپرماتوزوئید وارد آلوئیت می شود؟ با این همه اسپرماتوزوئیدی که وجود دارد چرا فقط یکی وارد آلوئیت می شود؟ دلیل این امر به طور کامل شناخته نشده اما در ظرف چند دقیقه بعد از آن که اولین اسپرماتوزوئید به داخل ناحیه شفاف نفوذ کرد یونهای کلسیم از غشای آلوئیت به داخل آن انتشار یافته و موجب می شوند که گرانولهای قشری متعددی به روش اگزوسیتوز از آلوئیت به داخل فضای دور تخمک آزاد شوند. این گرانولها محتوی موادی هستند که در تمام قسمتهای ناحیه شفاف انتشار یافته و از چسبیدن اسپرماتوزوئید اضافی به آن جلوگیری می کنند و حتی موجب می شوند که اسپرماتوزوئیدهایی که قبلاً به آن چسبیده اند از آن کنده شوند. به این ترتیب، تقریباً هیچگاه بیش از یک اسپرماتوزوئید در جریان روند لقاح وارد آلوئیت نمی شود.

اسپرماتوژنز و باروری غیرطبیعی در مرد

اپیتلیوم توبولهای سمینفر می تواند بوسیله تعدادی از بیماری منهدم شود. به عنوان مثال، ورم بیضه دو طرفه orchiditis ناشی از اوریون معمولاً موجب عقیمی Sterility در تعدادی از مردان مبتلا می شود. همچنین تعداد زیادی از نوزادان پسر با اپیتلیوم توبولی دژنره در نتیجه تنگیهایی در مجاری تناسلی یا در نتیجه ناهنجاریهای دیگر به دنیا می آیند. سرانجام، یک علت دیگر عقیمی که معمولاً موقتی است دمای بیش از اندازه بیضه است.

اثر دما بر اسپرماتوژنز - زیاد کردن دمای بیضه ها می تواند با ایجاد دژنراسیون در قسمت اعظم سلولهای توبولهای سمینفر به غیر از اسپرماتوگونیاها از اسپرماتوژنز جلوگیری کند. غالباً گفته شده که دلیل این که بیضه ها در کیسه بیضه یا اسکروتوم آویزان قرار گرفته اند حفظ دمای این غدد در حدی پایتتر از دمای داخلی بدن است اگرچه دمای بیضه معمولاً فقط دو درجه سلزیوس در زیر دمای داخلی است. در روزهای سرد رفلکسهای اسکروتوم موجب انقباض عضلات اسکروتوم شده و بیضه ها را به بدن نزدیک می کنند تا این دو درجه اختلاف را حفظ کنند. به این ترتیب، اسکروتوم به طور تثویک به عنوان یک مکانیسم خنک کننده برای بیضه ها (اما یک خنک کردن کنترل شده) عمل می کند که بدون آن ممکن است اسپرماتوژنز در هوای گرم نارسا باشد.

نهان بیضگی یا کریپتورکیدیزم Cryptorchidism - کریپتورکیدیزم به معنی پایین نیامدن بیضه از شکم به داخل اسکروتوم است. در جریان تکامل جنین مذکر، بیضه ها از برآمدگیهای تناسلی در شکم مشتق می شوند اما در حدود سه هفته تا یک ماه قبل از تولد نوزاد، بیضه ها به طور طبیعی از طریق کانال مغبنی به داخل اسکروتوم پایین می آیند. گاهی این پایین آمدن به هیچ وجه به وجود نمی آید یا به طور ناقص انجام می شود به طوری که یک یا هر دو بیضه در شکم، مجرای مغبنی یا در نقطه دیگری از مسیر پایین آمدن باقی می ماند.



شکل ۵ - ۸۰ - اسپرماتوزوئیدهای
غیرطبیعی در مقایسه با یک
اسپرماتوزوئید طبیعی در طرف
راست.

بیضه‌ای که در سراسر عمر در حفره شکمی باقی می‌ماند قادر به تشکیل اسپرماتوزوئید نیست. اپیتلیوم توبولی دژنره می‌شود و فقط تشکیلات میان‌بافتی بیضه باقی می‌ماند. ادعا شده که حتی چند درجه بالاتر بودن دمای شکم از اسکروتوم برای ایجاد دژنراسیون اپیتلیوم توبولی کافی بوده و لذا موجب عقیمی می‌شود اگرچه این موضوع یقین نیست. با این وجود، به این دلیل اعمال جراحی برای پایین آوردن بیضه از حفره شکمی به داخل اسکروتوم قبل از شروع دوران بلوغ جنسی در پسرانی که دارای بیضه‌های پایین نیامده هستند بکرات انجام می‌شود.

ترشح تستوسترون بوسیله بیضه‌های خود جنین محرک طبیعی است که موجب پایین آمدن بیضه‌ها از شکم به داخل اسکروتوم می‌شود. بنابراین، در بسیاری اگرچه نه در قسمت اعظم موارد، کریپتور کیدیسم ناشی از وجود بیضه‌های غیرطبیعی است که نمی‌توانند مقدار کافی تستوسترون ترشح کنند. عمل جراحی برای نهان بیضگی در این بیماران احتمال دارد که موفقیت‌آمیز نباشد.

اثر تعداد اسپرماتوزوئیدها بر باروری - مقدار عادی منی که در هر مقاربت انزال می‌شود به طور متوسط حدود ۳/۵ میلی‌لیتر بوده و در هر میلی‌لیتر منی به طور متوسط حدود ۱۲۰ میلیون اسپرماتوزوئید وجود دارد اگرچه حتی در اشخاص طبیعی نیز این رقم ممکن است بین ۳۵ تا ۲۰۰ میلیون تغییر کند. این بدان معنی است که به طور متوسط ۴۰۰ میلیون اسپرماتوزوئید معمولاً در هر انزال وجود دارد. هرگاه تعداد اسپرماتوزوئید در هر میلی‌لیتر از حدود ۲۰ میلیون کمتر شود شخص ممکن است عقیم گردد. به این ترتیب، با وجودی که فقط یک اسپرماتوزوئید واحد برای بارور کردن تخمک لازم است به دلایلی که هنوز کاملاً درک نشده، منی می‌بایستی محتوی تعداد عظیمی اسپرماتوزوئید باشد تا یکی از آنها بتواند تخمک را بارور سازد.

اثر شکل و قابلیت تحرک اسپرماتوزوئید بر باروری - گاهی مردی تعداد طبیعی اسپرماتوزوئید دارد اما کماکان عقیم است. در چنین حالی گاهی دیده می‌شود که تا نیمی از اسپرماتوزوئیدها از نظر فیزیکی غیرطبیعی هستند از قبیل داشتن دو سر، داشتن سر غیرطبیعی یا دم غیرطبیعی، که در شکل ۵-۸۰ نشان داده شده‌اند. در موارد دیگر، اسپرماتوزوئیدها از نظر ساختاری کاملاً طبیعی به نظر می‌رسند اما به دلایلی که هنوز درک نشده کاملاً بی‌حرکت یا نسبتاً بی‌حرکت هستند. هرگاه قسمت اعظم اسپرماتوزوئیدها از نظر شکل غیرطبیعی بوده یا فاقد حرکت باشند شخص با وجودی که بقیه اسپرماتوزوئیدها به نظر طبیعی می‌رسند احتمال دارد که عقیم باشد.

فعالیت جنسی مردانه

استیمولوس عصبی برای انجام فعالیت جنسی مردانه

مهمترین منبع سیگنالهای عصبی حسی برای شروع فعالیت جنسی مردانه حشفه glans penis است زیرا حشفه محتوی سیستم اندامهای انتهایی حسی بویژه حساسی است که مودالیتة ویژهای از احساس موسوم به احساس جنسی را به سیستم عصبی مرکزی می‌فرستند. عمل ماساژدهنده مقاربت روی حشفه، اندامهای انتهایی حسی را تحریک می‌کند و سیگنالهای جنسی به نوبه خود از طریق عصب شرمی و سپس شبکه خاجی وارد قسمت خاجی نخاع شده و سرانجام در نخاع به طرف بالا سیر کرده و به نواحی مشخص نشده‌ای از مغز می‌رسند.

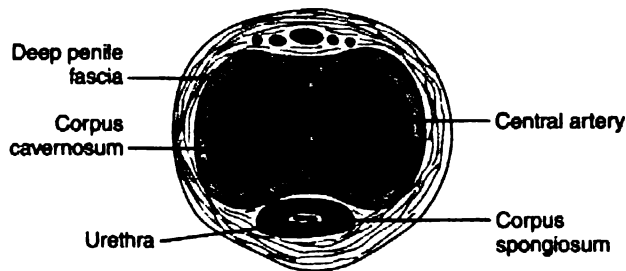
ایمپالسها نیز ممکن است از نواحی مجاور آلت تناسلی مردانه به نخاع رفته و به تحریک عمل جنسی کمک کنند. به عنوان مثال، تحریکات اپیتلیوم مقعد، اسکروتوم، و تشکیلات میان دو راه یا پرینه perineum به طور عموم می‌توانند ایمپالسهایی به نخاع بفرستند که به احساسهای جنسی می‌افزایند. احساسهای جنسی می‌توانند حتی از تشکیلات داخلی از قبیل نواحی تحریک شده اورتر، مثانه، پروستات، کیسه‌های منی، بیضه‌ها و مجرای وایران شروع شوند. در واقع، یکی از علل میل جنسی پر شدن اندامهای جنسی بوسیله ترشحات است. عفونت و التهاب خفیف این اندامهای جنسی گاهی موجب میل جنسی تقریباً مداوم می‌شود و داروهای مقوی نیروی جنسی یا آفرودیزیاک aphrodisiac از قبیل کانتاریدین، با تحریک کردن مخاط مثانه و اورتر میل جنسی را افزایش می‌دهند.

عنصر روانی تحریک جنسی مردانه - استیمولوسهای روانی مناسب می‌توانند قدرت شخص برای انجام عمل جنسی را به مقدار زیادی تشدید کنند. صرفاً فکر کردن درباره موضوعات جنسی یا حتی خواب دیدن انجام عمل جنسی می‌تواند سبب بروز فعالیت جنسی مردانه شده و به انزال ejaculation بیانجامد. در واقع، خروج شبانه منی در ضمن رؤیا در بسیاری از مردان در بعضی از دوره‌های زندگی جنسی و بویژه در دوران نوجوانی دیده می‌شود.

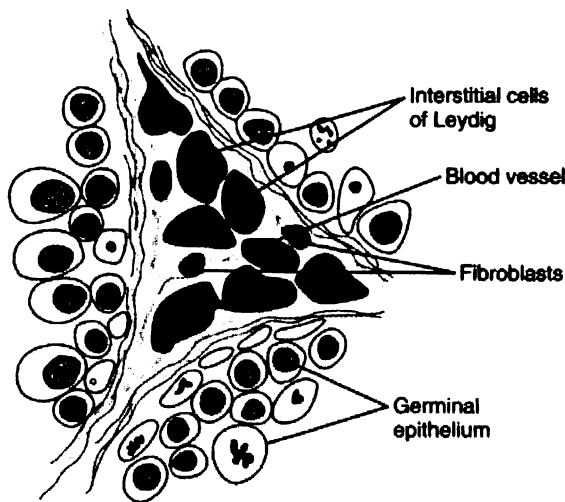
جامعیت پیدا کردن فعالیت جنسی مردانه در نخاع - اگرچه عوامل روانی معمولاً سهم مهمی در عمل جنسی مردانه داشته و می‌توانند موجب بروز آن شوند یا آن را مهار کنند، عمل مغز احتمالاً برای انجام آن ضروری نیست زیرا تحریک تناسلی مناسب می‌تواند در پاره‌ای از حیوانات و همچنین گاهی در انسانها بعد از قطع نخاع در بالای ناحیه کمری موجب انزال شود. عمل جنسی مردانه از مکانیسمهای رفلکسی ذاتی که در نواحی خاجی و کمری نخاع جامعیت پیدا می‌کنند ناشی می‌شود و این مکانیسمها می‌توانند بوسیله تحریک روانی از مغز یا تحریک جنسی واقعی فعال شوند اما معمولاً مجموعه‌ای از این دو دخالت دارد.

مراحل فعالیت جنسی مردانه

نعوظ Erection، نقش اعصاب پاراسمپاتیک - نعوظ یا راست شدن آلت تناسلی نخستین اثر تحریک جنسی در مرد بوده و درجه آن متناسب با درجه تحریک چه روانی و چه جسمی است. نعوظ بوسیله ایمپالسهای پاراسمپاتیک که از قسمت خاجی نخاع از طریق اعصاب لگنی به آلت تناسلی مردانه می‌رسند به وجود می‌آید. معتقدند که این فیبرهای عصبی پاراسمپاتیکی بر خلاف قسمت اعظم سایر فیبرهای پاراسمپاتیک نیتریک اکساید یا پپتید روده‌ای مؤثر بر عروق علاوه بر استیل کولین ترشح می‌کنند. نیتریک اکساید آنزیم گوانیل سیکلاز را فعال می‌کند و موجب افزایش تشکیل گوانوزین مونوفسفات حلقوی (GMP) می‌گردد. گوانوزین مونوفسفات حلقوی بویژه شریانهای آلت تناسلی و نیز تورینه ترابکولی فیبرهای عضله صاف در بافت نعوظی اجسام غاری و جسم اسفنجی در بدنه آلت تناسلی را که در شکل ۶-۸۰ نشان داده شده‌اند شل می‌کند. به تدریج که عضلات صاف رگی شل می‌شوند جریان خون به داخل آلت تناسلی افزایش می‌یابد و موجب آزاد شدن نیتریک اکساید از سلولهای آندوتلیال رگی و افزایش گشادی رگی می‌گردد.



شکل ۶ - ۸۰ - بافت نعوظی آلت تناسلی.



شکل ۷ - ۸۰ - سلولهای میان بافتی لیدیک یعنی سلولهایی که تستوسترون ترشح می کنند در فضاهای بین توبولهای سمینفر قرار گرفته اند.

این بافت نعوظی متشکل از سینوزوئیدهای وریدی غاری شکل وسیع است که در حال عادی نسبتاً خالی هستند اما هنگامی که خون شریانی سریعاً تحت فشار به داخل آنها جریان می یابد در حالی که راه خروجی وریدی به طور نسبی مسدود می گردد فوق العاده گشاد می شوند. اجسام نعوظی و بویژه دو جسم غاری بوسیله پوششهای فیبری محکم احاطه شده اند. بنابراین، فشار زیاد در داخل سینوزوئیدها بافت نعوظی را تا آن حد متسع می کند که آلت تناسلی سخت و دراز می گردد. این همان پدیده نعوظ است.

لغزنده سازی Lubrication، یک عمل پاراسمپاتیکی - ایمپالسهای پاراسمپاتیکی در جریان تحریک جنسی علاوه بر پیشبرد نعوظ، موجب ترشح موکوس از غدد اورترال و غدد بولیو اورترال می شوند. این موکوس در جریان مقاربت از طریق اورتر به خارج جریان یافته و به لغزنده ساختن جماع کمک می کند. با این وجود، قسمت اعظم لغزنده سازی در جماع بوسیله اندامهای جنسی زنانه تأمین می شود تا اندامهای جنسی مردانه. بدون لغزنده سازی رضایت بخش، عمل جنسی مردانه به ندرت موفقیت آمیز است زیرا مقاربت بدون لغزندگی موجب تولید احساسهای ناخوشایند درد می شود که احساسهای جنسی را به جای تحریک مهار می کنند.

خروج و انزال، عمل اعصاب سمپاتیکی - خروج و انزال اوج عمل جنسی مردانه را تشکیل می دهند. هنگامی که استیمولوس جنسی فوق العاده شدید می شود مراکز رفلکسی نخاع شروع به صدور ایمپالسهای سمپاتیکی می کنند که نخاع

را در قطعه اول و دوم کمری ترک کرده و از طریق شبکه‌های سمپاتیکی هیپوگاستریک و پلوئیک به اندامهای تناسلی می‌روند تا موجب بروز خروج شوند که مرحله پیش درآمد انزال است.

خروج با انقباض مجرای وایران و آمپول شروع شده و موجب پیش راندن اسپرماتوزوئیدها به داخل اورتر داخلی می‌گردد. سپس انقباضات پوشش عضلانی غده پروستات و به دنبال آن سرانجام انقباضات کیسه‌های منی مانع پروستات و کیسه منی را به خارج دفع کرده و اسپرماتوزوئیدها را به جلو می‌راند. کلیه این مایعات در اورتر داخلی با موکوسی که از غدد بولیو اورترال ترشح شده در هم می‌آمیزند و منی را تشکیل می‌دهند. این روند تا این نقطه، خروج emission نامیده می‌شود. پر شدن اورتر داخلی در همان زمان موجب بروز سیگنالهای حسی می‌شود که از طریق اعصاب شرمی به نواحی خاجی نخاع می‌روند و یک احساس پری ناگهانی در اندامهای تناسلی داخلی ایجاد می‌کنند. همچنین، این سیگنالهای حسی انقباضات ریتمیک اندامهای تناسلی داخلی را باز هم بیشتر تحریک کرده و موجب انقباض عضلات ایسکیو - کاورنو و بولیو - کاورنو می‌شوند که قاعده بافت نعوظی آلت تناسلی مرد را تحت فشار قرار می‌دهند. این اثرات روی هم موجب افزایش ریتمیک و موجی شکل در فشار هم در بافت نعوظی آلت تناسلی و هم در مجاری تناسلی و اورتر می‌شوند که منی را از اورتر به محیط خارج می‌رانند. این روند موسوم به انزال ejaculation است. همزمان با آن، انقباضات ریتمیک عضلات لگنی و حتی بعضی از عضلات تنه موجب بروز حرکات پرتابی رو به جلوی لگن و آلت تناسلی نر می‌شوند که آن نیز به پیش راندن منی به داخل عمیقترین قسمتهای واژن و شاید حتی مختصری به داخل گردن رحم کمک می‌کند. تمامی مرحله خروج و انزال روی هم ارگاسم نر نامیده می‌شود. در انتهای این عمل هیجان جنسی مرد در ظرف یک تا دو دقیقه به طور تقریباً کامل ناپدید می‌شود و نعوظ به پایان می‌رسد که این روند موسوم به آرامش resolution است.

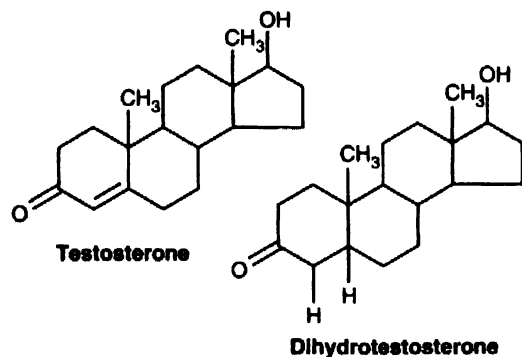
تستوسترون و سایر هورمونهای جنسی مردانه

ترشح، متابولیسم و ساختار شیمیایی هورمون جنسی مردانه

ترشح تستوسترون توسط سلولهای میان‌بافتی لیدیگ در بیضه‌ها - بیضه‌ها چندین هورمون جنسی مردانه ترشح می‌کنند که روی هم آندروژنها نامیده می‌شوند و شامل تستوسترون، دی‌هیدروتستوسترون و آندروستنه دیون هستند. تستوسترون آن قدر فراوانتر از بقیه است که می‌توان آن را به عنوان هورمون بیضه‌ای مهم در نظر گرفت اگرچه همان طور که خواهیم دید قسمت زیادی اگرچه نه قسمت اعظم تستوسترون در بافتهای هدف به هورمون فعالتر دی‌هیدروتستوسترون تبدیل می‌شود.

تستوسترون توسط سلولهای میان‌بافتی لیدیگ تولید می‌شود که در فضاهای بین توبولهای سمینفر قرار داشته و حدود ۲۰ درصد توده بیضه‌های بالغ را تشکیل می‌دهند که در شکل ۷-۸۰ نشان داده شده است. سلولهای لیدیگ در بیضه‌ها در دوران کودکی تقریباً وجود ندارند و در این زمان بیضه‌ها تقریباً هیچ‌گونه تستوسترونی ترشح نمی‌کنند اما تعداد آنها در نوزادان پسر برای چند ماه اول زندگی و همچنین در مرد بالغ در هر سنی بعد از بلوغ بسیار زیاد است و در این دو زمان بیضه‌ها مقدار زیادی تستوسترون ترشح می‌کنند. علاوه بر آن، هنگامی که توموری از سلولهای میان‌بافتی لیدیگ به وجود می‌آید مقادیر زیاد تستوسترون ترشح می‌شود. سرانجام، هنگامی که ایتلیوم ژرمینال بیضه‌ها بر اثر درمان با اشعه X یا بر اثر گرمای بیش از اندازه منهدم می‌شود، سلولهای لیدیگ که با سهولت کمتری منهدم می‌گردند به تولید تستوسترون ادامه می‌دهند.

ترشح آندروژنها در نقاط دیگر بدن - واژه آندروژن androgen به معنی هرگونه هورمون استروئیدی با اثر مردزا شامل تستوسترون است اما شامل هورمونهای جنسی مردانه که در نقاط دیگر بدن به غیر از بیضه‌ها تولید می‌شوند نیز می‌گردد. به عنوان مثال، غده فوق‌کلیوی لاقل پنج آندروژن ترشح می‌کند اگرچه فعالیت مردزایی کل تمام آنها در حال طبیعی



شکل ۸ - ۸۰ - تستوسترون و دی‌هیدروتستوسترون.

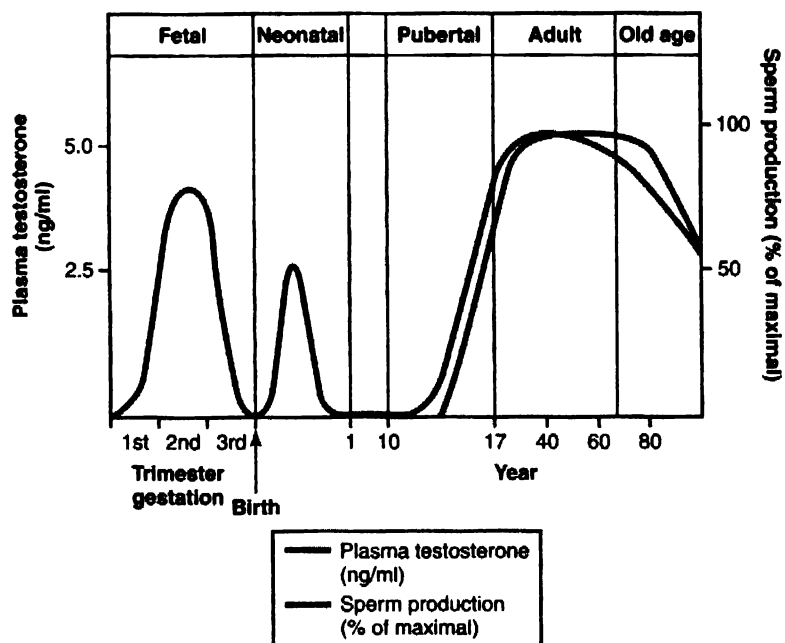
آن قدر خفیف است (کمتر از ۵ درصد کل در مرد بالغ) که حتی در زن‌ها نیز به استثنای رشد موهای زهار و زیر بغل موجب بروز ویژگی‌های مردانه قابل ملاحظه‌ای نمی‌شوند. اما هنگامی که یک تومور غده فوق کلیوی از نوع سلولهای فوق کلیوی تولید کننده آندروژن به وجود می‌آید، مقدار هورمونهای آندروژنیک ممکن است به اندازه کافی زیاد شود که موجب بروز کلیه صفات معمولی جنسی ثانویه مردانه حتی در زنان شود. این اثرات در ارتباط با سندروم آدرنوژیتال در فصل ۷۷ شرح داده شده‌اند. به ندرت سلولهای جنینی باقیمانده در تخمدان می‌توانند به توموری تبدیل شوند که مقادیر بیش از حد آندروژنها را در زنان تولید می‌کند. یک نوع از این تومورها آرنوبلاستوم arrhenoblastoma است. تخمدان طبیعی نیز مقادیر ناچیزی از آندروژنها ترشح می‌کند اما این آندروژنها اهمیتی ندارند.

ساختار شیمیایی آندروژنها - کلیه آندروژنها ترکیبات استروئیدی هستند که توسط فرمول تستوسترون و دی‌هیدروتستوسترون در شکل ۸-۸۰ نشان داده شده است. آندروژنها می‌توانند هم در بیضه‌ها هم در غدد فوق کلیوی یا از کلسترول و یا مستقیماً از استیل‌کواآنزیم A ساخته شوند.

متابولیسم تستوسترون - حدود ۹۷ درصد تستوسترون بعد از ترشح از بیضه‌ها به طور سست به آلبومین پلاسما یا به طور محکمتر به یک بتاگلوبولین موسوم به گلوبولین گیرنده هورمون جنسی می‌چسبد و به این شکلها برای حدود ۳۰ دقیقه تا یک ساعت در خون گردش می‌کند. پس از این مدت، تستوسترون یا به بافتها انتقال می‌یابد یا به فرآورده‌های غیرفعالی تجزیه می‌شود که بعداً دفع می‌گردند.

قسمت زیادی از تستوسترون که در بافتها تثبیت می‌شود در داخل سلولها بویژه در بعضی اندامهای هدف از قبیل غده پروستات در مرد بالغ و در اندامهای تناسلی خارجی در جنین نر به دی‌هیدروتستوسترون تبدیل می‌شود. پاره‌ای از اعمال تستوسترون بستگی به این تبدیل دارند در حالی که سایر اعمال آن بستگی ندارند. اعمال داخل سلولی تستوسترون بعداً در این فصل شرح داده خواهند شد.

تجزیه و دفع تستوسترون - تستوسترونی که در بافتها تثبیت نمی‌شود به سرعت به طور عمده بوسیله کبد به آندروسترون و دهیدرواپی آندروسترون تبدیل شده و در همان زمان به صورت گلوکوکرونیدها و سولفوئتها (بویژه گلوکوکرونیدها) مزدوج می‌گردد. این مواد یا از راه صفرای کبدی به داخل روده و یا از راه کلیه‌ها به داخل ادرار دفع می‌شوند. **تولید استروژن در مرد -** علاوه بر تستوسترون، مقدار کمی از استروژنها (حدود یک پنجم مقدار آنها در زن



شکل ۹ - ۸۰ - مراحل مختلف عمل جنینی مردانه که توسط غلظت‌های متوسط تستوسترون پلاسما (منحنی سراسری) و تولید اسپرم (منحنی سمت راست) در سنین مختلف نشان داده شده است.

غیرآبستن) نیز در مرد تولید می‌شود و مقدار قابل قبولی از آنها را می‌توان از راه ادرار مرد به دست آورد. منشاء دقیق استروژنها در مرد روشن نیست اما نکات زیر معلوم شده‌اند: (۱) غلظت استروژنها در مایع توبولهای سمینوفر کاملاً بالا بوده و احتمالاً نقش مهمی در اسپرمیوژنز بازی می‌کند. معتقدند که این استروژن توسط سلولهای سرتولی با تبدیل تستوسترون به استرادیول تشکیل می‌گردد. (۲) مقادیر بسیار زیادتری از استروژنها از تستوسترون و آندروستندیول در سایر بافت‌های بدن و بویژه در کبد ساخته می‌شوند و این امر احتمالاً مسؤول تا ۸۰ درصد کل تولید استروژن مردانه است.

اعمال تستوسترون

به طور عموم، تستوسترون مسؤول صفات متمایزکننده بدن مردانه است. بیضه‌ها حتی در جریان زندگی جنینی بوسیله گونادوتروپین کوریونیک جفت تحریک شده و مقدار متوسطی تستوسترون در سراسر تمامی دوران تکامل جنین و برای ۱۰ هفته یا بیشتر بعد از تولد تولید می‌کنند اما عملاً هیچ‌گونه تستوسترونی تا حدود سن ۱۰ تا ۱۳ سالگی تولید نمی‌شود. سپس تولید تستوسترون به علت اثر تحریکی هورمونهای گونادوتروپیک هیپوفیز قدامی به سرعت در شروع بلوغ افزایش یافته و همان طور که در شکل ۹-۸۰ دیده می‌شود در سراسر قسمت اعظم باقیمانده دوران زندگی ادامه می‌یابد و بعد از سن ۵۰ سالگی به سرعت نقصان می‌یابد و در سن ۸۰ سالگی به ۲۰ تا ۵۰ درصد مقدار حداکثر آن می‌رسد.

اعمال تستوسترون در دوران تکامل جنینی

تستوسترون در حدود هفته هفتم زندگی جنینی توسط بیضه‌های جنین مذکر شروع به ساخته شدن می‌کند در واقع،

یکی از اختلافات عملی اصلی بین کروموزوم جنسی زنانه و مردانه آن است که کروموزوم جنسی مردانه دارای ژن SRY (ناحیه تعیین کننده Y) است که دارای رمز پروتئینی موسوم فاکتور تعیین کننده Y (که پروتئین SRY نیز نامیده می شود) است. این پروتئین یک سری متوالی از فعالیتهای ژنی را آغاز می کند و موجب می شود که سلولهای برآمدگی ژنیتال به صورت سلولهایی تفکیک شوند که تستوسترون ترشح می کنند و سرانجام به صورت بیضه در می آیند در حالی که کروموزوم جنسی زنانه موجب می شود که این برآمدگی استروژن ترشح کند. تزریق مقادیر زیاد هورمون جنسی مردانه به حیوانات آبستن با وجودی که جنین ماده است موجب پیدایش و تکامل اندامهای جنسی مردانه می شود. همچنین، خارج کردن بیضه های جنینی در اوایل زندگی جنینی در یک جنین مذکر موجب پیدایش اندامهای جنسی مؤنث می گردد.

به این ترتیب، تستوسترون ترشح شده ابتدا توسط برآمدگیهای ژنیتال و بعداً توسط بیضه ها مسئول پیدایش و تکامل ویژگیهای جنسی مردانه و منجمله تشکیل آلت تناسلی و اسکروتوم به جای تشکیل کلیتوریس و واژن است. تستوسترون همچنین موجب تشکیل غده پروستات، کیسه های منی و مجاری تناسلی مردانه می شود در حالی که همزمان با آن تشکیل اندامهای تناسلی زنانه را سرکوب می کند.

اثر تستوسترون بر ایجاد پایین آمدن بیضه ها - بیضه ها معمولاً در طی ۲ تا ۳ ماه آخر بارداری هنگامی که بیضه ها مقدار قابل قبولی تستوسترون ترشح می کنند به داخل اسکروتوم پایین می روند. در صورتی که یک نوزاد پسر با بیضه های پایین نیامده اما در غیر این صورت با بیضه های طبیعی متولد شود تجویز تستوسترون، در صورتی که مجرای مغبنی به اندازه کافی برای اجازه دادن به عبور بیضه ها گشاد باشد، می تواند موجب شود که بیضه ها به طور عادی پایین بیایند. تجویز هورمونهای گونادوتروپیک که سلولهای میان بافتی لیدیک بیضه های نوزاد را تحریک و وادار به ترشح تستوسترون می کنند نیز موجب پایین آمدن بیضه ها می شود. به این ترتیب، عامل محرک برای پایین آمدن بیضه ها تستوسترون است و مجدداً نشان می دهد که تستوسترون یک هورمون مهم برای تکامل جنسی مردانه در دوران زندگی جنینی است.

اثر تستوسترون بر پیدایش صفات اولیه و ثانویه جنسی بالغ

ترشح تستوسترون به مقادیر افزایش یابنده بعد از بلوغ موجب می شود که آلت تناسلی، اسکروتوم و بیضه ها قبل از سن ۲۰ سالگی حدود ۸ بار بزرگ شوند. علاوه بر آن، تستوسترون موجب می شود که صفات ثانویه جنسی مرد به طور همزمان به وجود آیند و این عمل از بلوغ شروع شده و تا آخر بلوغ ادامه می یابد. این صفات ثانویه جنسی علاوه بر خود اندامهای تناسلی، مرد را به شرح زیر از زن متمایز می سازند:

اثر بر توزیع مو در بدن - تستوسترون موجب رویش مو در نقاط زیر می شود: (۱) روی زهار، (۲) به طرف بالا در طول خط سفید گاهی تا ناف و بالاتر، (۳) روی صورت، (۴) معمولاً روی سینه و (۵) با شیوع کمتر در نقاط دیگر بدن از قبیل پشت. تستوسترون همچنین موجب می شود که مو در بیشتر قسمت های دیگر بدن زیاده تر باشد.

طاسی - تستوسترون رشد مو روی قله سر را کاهش می دهد. مردی که بیضه های فعال ندارد طاس نمی شود. با این وجود، بسیاری از مردان با قدرت جنسی زیاد هیچگاه طاس نمی شوند زیرا طاسی نتیجه دو عامل است: اولاً، یک زمینه ژنتیک برای پیدایش طاسی، و ثانیاً مقدار زیاد هورمونهای مردزا یا آندروژنیک که روی این زمینه ژنتیک عمل می کند. زنی که زمینه ژنتیک مساعد داشته باشد و مبتلا به یک تومور آندروژنیک طولانی شود به همان روش مرد ها طاس می گردد.

اثر بر صدا - تستوسترون مترشح از بیضه ها یا تستوسترون تزریق شده به بدن موجب هیپرتروفی مخاط حنجره و بزرگ شدن حنجره می گردد. این اثر نخست یک صدای نسبتاً خشن دو رگه ایجاد می کند ولی این صدا به تدریج به صدای مشخص بم مردانه بالغ تبدیل می شود.

تستوسترون ضخامت پوست را افزایش می‌دهد و می‌تواند به تولید آکنه کمک کند - تستوسترون ضخامت پوست روی سراسر بدن و سختی بافت زیر جلدی را افزایش می‌دهد. تستوسترون میزان ترشح برخی یا شاید تمام غدد سباسه بدن را افزایش می‌دهد. موضوع بویژه مهم ترشح بیش از اندازه غدد سباسه صورت است زیرا ترشح زیاد این غدد می‌تواند منجر به آکنه شود. بنابراین، آکنه یکی از شایعترین صفات دوران بلوغ یعنی هنگامی است که بدن مرد برای نخستین بار در معرض افزایش ترشح تستوسترون قرار می‌گیرد. بعد از چندین سال ترشح تستوسترون، پوست به طور طبیعی خود را به ترتیبی با تستوسترون مطابقت می‌دهد که به آن اجازه می‌دهد تا بر آکنه غلبه کند.

تستوسترون تشکیل پروتئین و تکامل عضله را افزایش می‌دهد - یکی از مهمترین صفات مردانه افزایش توده عضلانی بعد از بلوغ است که افزایشی در توده عضلانی به طور متوسط حدود ۵۰ درصد بیشتر از زنان است. این امر با زیاد شدن پروتئین در قسمتهای غیرعضلانی بدن نیز همراه است. بسیاری از تغییرات در پوست ناشی از زیاد شدن پروتئینها در پوست بوده و تغییرات در صدا نیز قسمتی از این عمل آنابولیک پروتئینی تستوسترون ناشی می‌شود. به علت اثر زیادی که تستوسترون روی عضلات بدن دارد آندروژنهای صنعتی توسط ورزشکاران به طور وسیعی برای بهتر کردن قدرت عضلانی آنها مورد استفاده قرار می‌گیرد. به علت اثرات زیان‌بار طولانی مقدار بیش از حد تستوسترون که در فصل ۸۴ در رابطه با فیزیولوژی ورزش شرح داده خواهند شد این عمل باید شدیداً تقبیح شود. تستوسترون یا آندروژنهای صنعتی نیز گاهی در سنین پیری به عنوان «یک هورمون جوانی» برای بهبود قدرت عضلانی و انرژی اما با نتایج قابل تردید مورد استفاده قرار می‌گیرند.

تستوسترون ماتریس استخوان را افزایش می‌دهد و موجب احتباس کلسیم می‌شود - متعاقب افزایش زیاد در تستوسترون گردش خون در بلوغ (یا بعد از تزریق طولانی تستوسترون) استخوانها از نظر ضخامت رشد قابل ملاحظه‌ای پیدا می‌کنند و مقدار قابل ملاحظه‌ای املاح کلسیم را نیز رسوب می‌دهند. به این ترتیب تستوسترون مقدار کل ماتریس استخوانی را افزایش داده و موجب احتباس کلسیم می‌شود. معتقدند که افزایش ماتریس استخوان از عمل آنابولیک پروتئینی عمومی تستوسترون به اضافه رسوب املاح کلسیم در پاسخ به افزایش پروتئین ناشی می‌شود. سرانجام، تستوسترون یک اثر ویژه روی لگن دارد که (۱) مجرای خروجی لگن را تنگ می‌کند، (۲) طول آن را زیاد می‌کند، (۳) به جای شکل پهن و تخم‌مرغی لگن در زن یک شکل قیف مانند به آن می‌دهد و (۴) استحکام تمامی لگن برای تحمل بارهای سنگین را به مقدار زیادی افزایش می‌دهد. در غیاب تستوسترون لگن مرد به صورتی شبیه لگن زن در می‌آید. به علت توانایی تستوسترون در زیاد کردن اندازه و استحکام استخوانها، تستوسترون غالباً در سنین پیری در مردان برای درمان استئوپوروز به کار می‌رود.

هنگامی که مقدار زیادی تستوسترون (یا هر آندروژن دیگری) در کودکی که هنوز در حال رشد است ترشح می‌شود سرعت رشد استخوانی به طور بارزی افزایش یافته و موجب جهشی در ارتفاع کلی بدن نیز می‌شود. با این وجود، تستوسترون همچنین موجب می‌شود که اپیفیز استخوانهای بلند در سنین پایبندی با تنه استخوانها جوش بخورد. بنابراین، با وجود سریع بودن رشد، این جوش خوردن زودرس اپیفیزها از بلند شدن قد شخص به همان میزانی که اگر تستوسترون اصلاً ترشح نمی‌شد به وجود می‌آمد جلوگیری می‌کند. حتی در مردان طبیعی قد بالغ نهایی اندکی کمتر از قدی است که اگر شخص قبل از بلوغ اخته شده بود به وجود می‌آمد.

تستوسترون متابولیسم بازال را افزایش می‌دهد - تزریق مقدار زیاد تستوسترون می‌تواند متابولیسم بازال را تا ۱۵ درصد افزایش دهد. همچنین، حتی مقدار معمولی تستوسترون که در جریان بلوغ و ابتدای زندگی فرد بالغ از بیضه‌ها ترشح می‌شود میزان متابولیسم بازال را ۵ تا ۱۰ درصد از حدی که در صورت فعال نبودن بیضه‌ها وجود داشت بالاتر می‌برد. این افزایش میزان متابولیسم احتمالاً یک نتیجه غیرمستقیم اثر تستوسترون بر آنابولیسم پروتئینها است به این معنی که

افزایش مقدار پروتئینها و بویژه آنزیمها، فعالیتهای سلولها را افزایش می‌دهد.

تستوسترون گویچه‌های سرخ خون را افزایش می‌دهد - هنگامی که مقادیر طبیعی تستوسترون به یک شخص بالغ اخته تزریق می‌شوند، تعداد گویچه‌های سرخ در هر میلی‌متر مکعب خون حدود ۱۵ تا ۲۰ درصد افزایش می‌یابد. همچنین، تعداد گویچه‌های سرخ به طور متوسط در هر میلیمتر مکعب خون در یک مرد متوسط حدود ۷۰۰,۰۰۰ در میلیمتر مکعب بیشتر از یک زن متوسط است. با وجود رابطه قوی تستوسترون و هماتوکریت، تستوسترون به نظر نمی‌رسد که مستقیماً غلظت اریتروپوئیتین را افزایش دهد یا یک اثر مستقیم بر تولید گویچه‌های سرخ داشته باشد. اثر تستوسترون روی افزایش تولید گویچه‌های سرخ ممکن است به طور غیرمستقیم لافل قسمتی ناشی از افزایش میزان متابولیسم به دنبال تزریق تستوسترون باشد نه ناشی از یک اثر مستقیم تستوسترون بر تولید گویچه‌های سرخ خون.

اثر بر تعادل الکترولیتها و آب - همان طور که در فصل ۷۷ خاطر نشان شد بسیاری از هورمونهای استروئیدی می‌توانند بازجذب سدیم در توبولهای انتهایی کلیه‌ها را افزایش دهند. تستوسترون نیز چنین اثری اما به مقدار ناچیز در مقایسه با مینرالوکورتیکوئیدهای فوق‌کلیوی دارد. با این وجود، بعد از بلوغ، حجم خون و حجم مایع خارج سلولی مرد به نسبت وزن بدنش تا ۵ تا ۱۰ درصد افزایش می‌یابد.

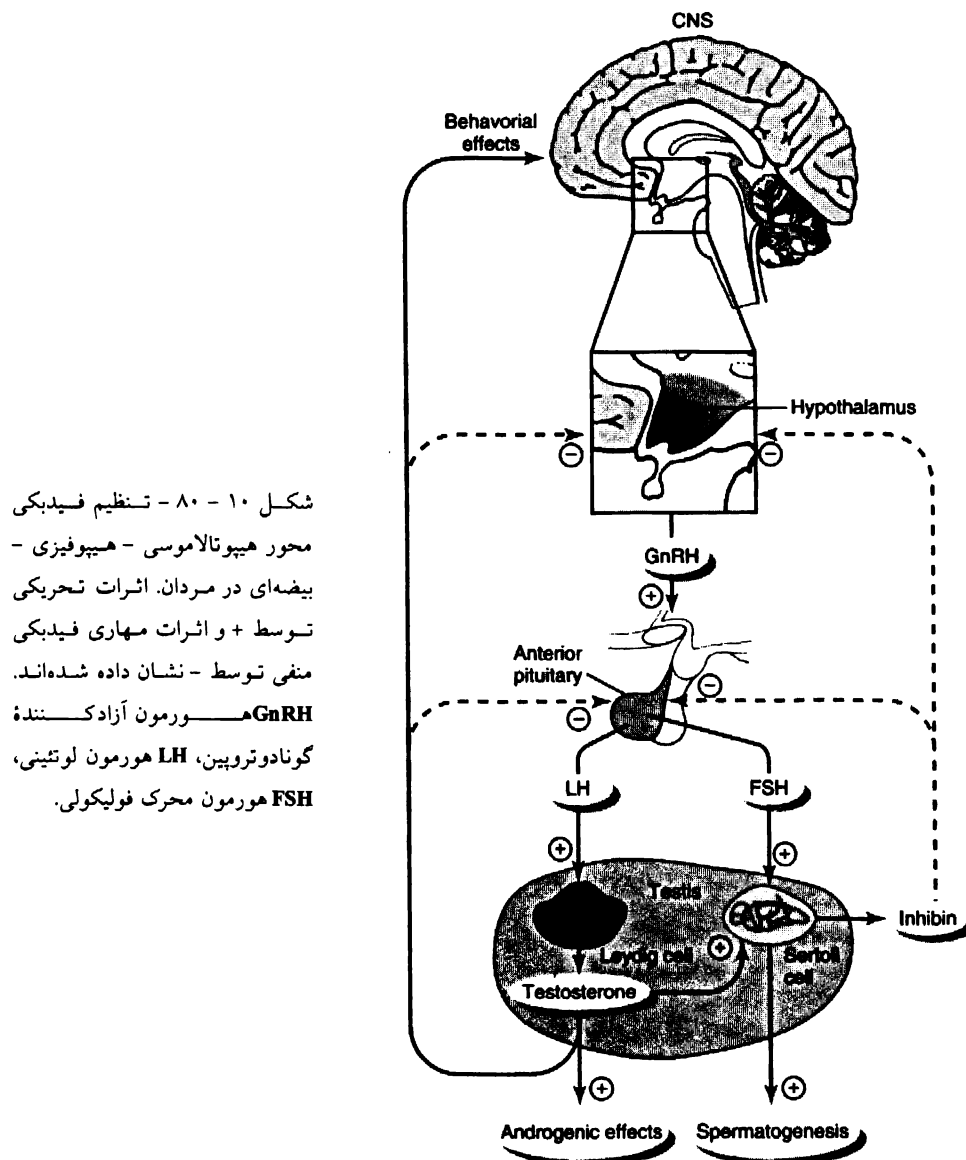
مکانیسم داخل سلولی پایه عمل تستوسترون

قسمت اعظم اثرات تستوسترون از افزایش میزان تشکیل پروتئینها در سلولهای هدف ناشی می‌شود. این موضوع به طور وسیعی در غده پروستات که یکی از اندامهایی است که بیش از همه تحت تأثیر تستوسترون قرار می‌گیرد مورد مطالعه قرار گرفته است. تستوسترون در این غده، در ظرف چند دقیقه بعد از ترشح وارد سلولها شده و در آن جا به طور عمده تحت تأثیر آنزیم داخل سلولی ۵ آلفا - ردوکتاز به دی‌هیدروتستوسترون تبدیل می‌گردد و به یک پروتئین گیرنده سیتوپلاسمی می‌چسبد. آن گاه این مجموعه به داخل هسته مهاجرت کرده و در آن جا با یک پروتئین هسته‌ای ترکیب می‌شود و موجب شروع روند کپی‌برداری DNA - RNA می‌گردد. در ظرف ۳۰ دقیقه آنزیم RNA پلیمرز فعال می‌شود و غلظت RNA در سلولهای پروستات شروع به زیاد شدن کرده و به دنبال آن افزایش پیشرونده‌ای در مقدار پروتئین سلولها به وجود می‌آید. بعد از چندین روز مقدار DNA در غده پروستات نیز زیاد می‌شود و افزایش همزمانی در تعداد سلولهای پروستات به وجود می‌آید.

تستوسترون تولید پروتئینها را عملاً در همه جای بدن تحریک می‌کند اگرچه آن عده از پروتئینهای موجود در اندامها یا بافتهای هدف را که مسؤول پیدایش صفات جنسی اولیه و ثانویه هستند به طور اختصاصیتر افزایش می‌دهد. تجربیات جدید پیشنهاد می‌کنند که تستوسترون مانند سایر هورمونهای استروئیدی ممکن است تعدادی اثرات سریع غیرژنی اعمال کند که نیاز به سنتز پروتئین ندارند. اما باید دانست که نقش فیزیولوژیک این اعمال غیرژنی تستوسترون هنوز تعیین نشده‌اند.

کنترل اعمال جنسی مردانه بوسیله هورمونهای هیپوتالاموس و غده هیپوفیز قدامی

سهم عمده‌ای از کنترل اعمال جنسی هم در مرد و هم در زن با ترشح هورمون آزاد کننده گونادوتروپین GnRH توسط هیپوتالاموس شروع می‌شود (شکل ۱۰-۸). این هورمون به نوبه خود غده هیپوفیز قدامی را تحریک و وادار به ترشح دو هورمون دیگر موسوم به هورمونهای گونادوتروپیک می‌کند: (۱) هورمون لوتئینی LH و (۲) هورمون محرک فولیکولی FSH. هورمون لوتئینی محرک اصلی برای ترشح تستوسترون توسط بیضه‌ها بوده و FSH به طور عمده اسپرماتوزن را تحریک می‌کند.



شکل ۱۰ - ۸۰ - تنظیم فیدبکی
محور هیپوتالاموسی - هیپوفیزی -
بیضه‌ای در مردان. اثرات تحریکی
توسط + و اثرات مهاري فیدبکی
منفی توسط - نشان داده شده‌اند.
GnRH هورمون آزادکننده
گونادوتروپین، LH هورمون لوتینی،
FSH هورمون محرک فولیکولی.

هورمون آزادکننده گونادوتروپین و اثر آن در افزایش دادن ترشح FSH و LH

هورمون آزادکننده گونادوتروپین یک پپتید ۱۰ اسیدآمینهای است که توسط نورونهای ترشح می‌شود که جسم سلولی آنها در هسته‌های قوسی شکل هیپوتالاموس قرار گرفته‌اند. انتهای این نورونها به طور عمده در برجستگی میانی هیپوتالاموس ختم می‌شوند و در آن جا هورمون آزادکننده گونادوتروپین را به داخل سیستم رگهای بابی هیپوتالاموسی - هیپوفیزی آزاد می‌کنند. سپس این هورمون در خون باب به غده هیپوفیز قدامی حمل شده و آزاد شدن دو گونادوتروپین LH

و FSH را تحریک می‌کند.

هورمون آزادکننده گونادوتروپین به طور منقطع به مدت چند دقیقه هر یک تا سه ساعت یک بار ترشح می‌شود. شدت اثر تحریکی این هورمون به دو روش تعیین می‌شود: (۱) توسط فرکانس این دوره‌های ترشح و (۲) توسط مقدار هورمون آزاد شده در هر دوره.

ترشح هورمون لوتئینی توسط غده هیپوفیز قدامی نیز دوره‌ای بوده و این هورمون به طور نسبتاً وفادار از آزاد شدن نبض‌دار یا دوره‌ای هورمون آزادکننده گونادوتروپین پیروی می‌کند. بر عکس، ترشح هورمون محرک فولیکولی فقط به مقدار مختصری با ترشح نوسان‌دار هورمون آزادکننده گونادوتروپین افزایش یا کاهش می‌یابد بلکه با آهستگی بیشتری در طی یک مرحله چندین ساعته در پاسخ به تغییرات درازمدت تر ترشح هورمون آزادکننده گونادوتروپین تغییر می‌کند. به علت ارتباط بسیار نزدیکتر بین ترشح GnRH و ترشح LH، GnRH به نام هورمون آزادکننده LH یا LHRH نیز معروف است.

هورمونهای گونادوتروپیک: LH و FSH

هر دو هورمون گونادوتروپیک یعنی LH و FSH توسط یک دسته سلول واحد به نام گونادوتروپها در غده هیپوفیز قدامی ترشح می‌شوند. در فقدان کامل ترشح GnRH از هیپوتالاموس، گونادوتروپها در غده هیپوفیز تقریباً هیچ‌گونه LH یا FSH ترشح نمی‌کنند.

LH و FSH گلیکوپروتئین هستند. هم LH و هم FSH اثرات خود روی بافت‌های هدفشان در بیضه را به طور عمده با فعال کردن سیستم پیک دوم آدنوزین مونوفسفات حلقوی اعمال می‌کنند که به نوبه خود سیستم‌های آنزیمی اختصاصی را در سلولهای هدف مربوطه فعال می‌کند.

تنظیم تولید تستوسترون توسط هورمون لوتئینی - تستوسترون توسط سلولهای میان‌بافتی لیدیگ در بیضه‌ها ترشح می‌شود اما ترشح آن فقط هنگامی انجام می‌شود که این سلولها توسط هورمون لوتئینی از غده هیپوفیز قدامی تحریک شوند. علاوه بر آن، مقدار تستوسترون ترشح شده تقریباً به نسبت مستقیم مقدار LH موجود افزایش می‌یابد.

سلولهای لیدیگ بالغ به طور طبیعی در بیضه‌های کودکان برای چند هفته بعد از تولد یافت می‌شوند اما سپس تا بعد از سن حدود ۱۰ سالگی ناپدید می‌گردند. اما باید دانست که تزریق LH خالص شده به یک کودک در هر سنی یا ترشح LH در زمان بلوغ موجب می‌شود که سلولهای میان‌بافتی بیضه که مانند فیروبلاستها در نواحی میان‌بافتی بیضه‌ها به نظر می‌آیند تکامل پیدا کرده و به صورت سلولهای میان‌بافتی لیدیگ درآیند.

مهار ترشح LH و FSH هیپوفیز قدامی توسط تستوسترون - کنترل فیدبکی منفی ترشح تستوسترون - تستوسترون ترشح شده توسط بیضه‌ها در پاسخ به LH دارای اثر متقابل مهار ترشح LH توسط هیپوفیز قدامی است. (شکل ۱۰-۸۰). بیشترین قسمت این مهار از اثر مستقیم تستوسترون روی هیپوتالاموس و کاهش دادن ترشح GnRH ناشی می‌شود. این موضوع به نوبه خود موجب کاهش معادلی در ترشح هم LH و هم FSH توسط هیپوفیز قدامی می‌شود و کاهش ترشح LH ترشح تستوسترون توسط بیضه‌ها را کاهش می‌دهد. به این ترتیب هرگاه ترشح تستوسترون بیش از حد زیاد شود این اثر فیدبکی منفی اتوماتیک که از طریق هیپوتالاموس و غده هیپوفیز قدامی عمل می‌کند ترشح تستوسترون را به سوی مقدار عمل کننده مطلوب آن کاهش می‌دهد. بر عکس، ترشح کمتر از حد تستوسترون به هیپوتالاموس اجازه می‌دهد تا مقادیر زیادی GnRH ترشح کند و در نتیجه موجب افزایش معادلی در ترشح LH و FSH از غده هیپوفیز قدامی و افزایش ترشح تستوسترون از بیضه‌ها شود.

تنظیم اسپرماتوژنز توسط FSH و تستوسترون

هورمون محرک فولیکولی به رسپتورهای ویژه FSH که به سلولهای سرتولی در توبولهای سمینفر چسبیده‌اند متصل می‌شود. این موضوع موجب می‌شود که این سلولها رشد کرده و مواد مختلف اسپرماتوژنیک ترشح کنند. همزمان با آن تستوسترونی (دی هیدروتستوسترونی) که از سلولهای لیدیگ در فضاهای میان‌بافتی به داخل توبولها انتشار می‌یابد نیز دارای یک اثر تروپیک قوی روی اسپرماتوژنز است. به این ترتیب، برای شروع اسپرماتوژنز هم FSH و هم تستوسترون ضروری هستند.

نقش اینهیبین در کنترل فیدبکی منفی فعالیت توبولهای سمینفر - هنگامی که توبولهای سمینفر اسپرماتوزوئید تولید نمی‌کنند ترشح FSH توسط غده هیپوفیز قدامی به طور بازری افزایش می‌یابد. بر عکس، هنگامی که اسپرماتوژنز با سرعت بیش از حدی پیش می‌رود ترشح FSH کاهش می‌یابد. معتقدند که علت این اثر فیدبکی منفی روی هیپوفیز قدامی ترشح هورمون باز هم دیگری به نام اینهیبین inhibin توسط سلولهای سرتولی باشد. این هورمون یک اثر مستقیم قوی بر غده هیپوفیز قدامی داشته و ترشح FSH را مهار می‌کند و احتمالاً یک اثر خفیف نیز بر هیپوتالاموس از نظر ترشح هورمون آزادکننده گونادوتروپین دارد.

اینهیبین مانند LH و FSH یک گلیکوپروتئین با وزن مولکولی بین ده‌هزار و سی‌هزار است و از کشت سلولهای سرتولی مجزا شده است. اثر فیدبکی مهاری پر قدرت آن بر غده هیپوفیز قدامی یک مکانیسم فیدبکی منفی مهم برای کنترل اسپرماتوژنز ایجاد می‌کند و به طور همزمان و نیز به طور موازی با مکانیسم فیدبکی برای کنترل ترشح تستوسترون عمل می‌کند.

عوامل روانی که روی ترشح گونادوتروپین و فعالیت جنسی تأثیر دارند

عوامل روانی متعددی که بویژه از سیستم لمبیک مغز به داخل هیپوتاموس تغذیه می‌شوند می‌توانند بر میزان ترشح GnRH توسط هیپوتالاموس تأثیر کرده و در نتیجه بر قسمت اعظم جنبه‌های دیگر اعمال جنسی و تولید مثلی هم در مرد و هم در زن تأثیر بگذارند. به عنوان نمونه، گفته می‌شود که حمل گاو نر در یک کامیون نامناسب موجب مهار باروری گاو می‌شود و انسان مرد نیز اختلاف چندانی ندارد.

گونادوتروپین جفتی انسانی ترشح شده توسط جفت در دوران آبستنی ترشح تستوسترون توسط بیضه‌های جنینی را تحریک می‌کند

در دوران آبستنی، هورمون باز هم دیگری موسوم به گونادوتروپین جفتی انسانی hCG توسط جفت ترشح می‌شود و در جریان خون هم مادر و هم جنین گردش می‌کند. این هورمون نیز تقریباً دارای همان اثرات LH روی اندامهای جنسی است.

بنابراین، در دوران آبستنی، اگر جنین مذکر باشد گونادوتروپین جفتی انسانی ترشح شده توسط جفت موجب می‌شود که بیضه‌ها تستوسترون ترشح کنند. این تستوسترون برای پیشبرد تشکیل اندامهای جنسی مردانه، همان طور که قبلاً خاطرنشان شد، جنبه حیاتی دارد. گونادوتروپین جفتی انسانی و اعمال آن در دوران آبستنی به تفصیل بیشتر در فصل ۸۲ شرح داده خواهد شد.

بلوغ و تنظیم شروع آن

چگونگی شروع بلوغ از قدیم به صورت یک رمز باقی مانده است. اما امروزه معلوم شده است که در دوران کودکی،

هیپوتالاموس صرفاً هورمون آزادکننده گونادوتروپین را ترشح نمی‌کند. یکی از دلایل این موضوع آن است که خفیفترین ترشح هورمونهای استروئیدی جنسی یک اثر مهارى بسیار قوی بر ترشح GnRH از هیپوتالاموس اعمال می‌کند. با این وجود، به دلایلی که هنوز درک نشده، در زمان بلوغ ترشح GnRH هیپوتالاموس مهار دوران کودکی را در هم می‌شکند و زندگی جنسی بالغ شروع می‌گردد.

زندگی جنسی مرد بالغ و افول قدرت جنسی - بعد از بلوغ، هورمونهای گونادوتروپیک برای باقیمانده زندگی بوسیله غده هیپوفیز مرد تولید می‌شوند و اسپرماتوژنز نیز لافل تا حدودی تا هنگام مرگ ادامه می‌یابد. با این وجود، بسیاری از مردان در اواخر دهه ۵۰ سالگی یا دهه ۶۰ سالگی شروع به نشان دادن کاهش آهسته در فعالیت جنسی می‌کنند و یک بررسی نشان داده که سن متوسط قطع روابط جنسی ۶۸ سالگی بوده است اگرچه تغییرات آن بسیار وسیع است. این کاهش در فعالیت جنسی مربوط به کاهش در ترشح تستوسترون است که در شکل ۹-۸۰ نشان داده شده است. کاهش فعالیت جنسی مردانه، یانسگی یا کلیماکتریک مرد male climactetic نامیده می‌شود. گاهی کلیماکتریک مرد با علایم داغ شدن و گر گرفتن، احساس خفگی و اختلالات روانی نظیر یانسگی در زن همراه است. این علایم را می‌توان با تجویز تستوسترون، آندروژنهای سنتتیک یا حتی استروژنها که برای درمان علایم یانسگی در زنان به کار می‌روند برطرف کرد.

اختلالات فعالیت جنسی مرد غده پروستات و اختلالات آن

غده پروستات در سراسر دوران کودکی نسبتاً کوچک باقی می‌ماند و در سن بلوغ در تحت تأثیر تستوسترون شروع به رشد می‌کند. این غده در حدود سن ۲۰ سالگی به یک اندازه تقریباً ثابت می‌رسد و تا سن حدود ۵۰ سالگی به همین اندازه باقی می‌ماند. در این زمان غده پروستات در بعضی مردها همراه با کاهش تولید تستوسترون بوسیله بیضه‌ها شروع به تغییر می‌کند.

یک فیبرو آدنوم خوش خیم پروستات بکرات در پروستات بسیاری از مردان مسن به وجود می‌آید و می‌تواند موجب انسداد ادرار گردد. این هیپرتروفی ناشی از تستوسترون نیست، بلکه از رشد بیش از حد غیرطبیعی خود پروستات ناشی می‌شود.

سرطان غده پروستات مسئله دیگری بوده و یک علت شایع مرگ است و منجر به حدود ۲ تا ۳ درصد تمام مرگ و میرهای مردان می‌شود. همین که سرطان غده پروستات به وجود آمد رشد سلولهای سرطانی معمولاً بوسیله تستوسترون تسریع شده و بر اثر بیرون آوردن بیضه‌ها به طوری که تستوسترون نتواند تولید شود مهار می‌گردد. همچنین سرطان پروستات را می‌توان معمولاً با تجویز استروژنها مهار کرد. حتی عده‌ای از بیماران مبتلا به سرطان پروستات که تقریباً به کلیه استخوانهای بدن متاستاز داده است برای چند ماه تا چند سال به طور موفقیت آمیزی بوسیله خارج کردن بیضه‌ها، استروژن درمانی، یا هر دو درمان شده‌اند. به دنبال این درمان، متاستازها معمولاً از نظر اندازه کوچک شده و استخوانها تا حدودی التیام پیدا می‌کنند. این درمان پیشرفت سرطان را متوقف نمی‌سازد بلکه آن را آهسته‌تر کرده و گاهی دردهای شدید استخوانی را به مقدار زیادی کاهش می‌دهد.

هیپوگونادیسیم در مرد

هنگامی که بیضه‌ها در دوران زندگی جنین در یک جنین مذکر فاقد عمل باشند هیچ یک از اندامهای جنسی مردانه به وجود نمی‌آیند بلکه اندامهای زنانه طبیعی تشکیل می‌شوند. دلیل این امر آن است که مشخصات ژنتیکی پایه‌ای جنین چه مذکر و چه مؤنث، در صورت نبودن هورمونهای جنسی تشکیل دادن اندامهای جنسی زنانه است. اما در حضور

تستوسترون، تشکیل اندامهای جنسی زنانه به وجود نمی‌آید و به جای آن اندامهای مردانه تولید می‌شوند. در صورتی که پسری قبل از بلوغ بیضه‌هایش را از دست بدهد یک حالت خواجگی *eunuchism* به وجود می‌آید که در آن شخص برای سراسر عمر به داشتن اندامهای جنسی کودکانه و صفات جنسی کودکانه ادامه خواهد داد. قد مرد بالغ خواجه اندکی بیشتر از قد مرد طبیعی است زیرا اپیفیزها به آهستگی جوش می‌خورند، اگرچه استخوانهایش کاملاً نازک و عضلاتش به طور قابل ملاحظه‌ای ضعیف‌تر از مرد طبیعی است. صدا کودکانه بوده و موی سر نمی‌ریزد و توزیع طبیعی مردانه مو روی صورت و نقاط دیگر بدن به وجود نمی‌آید.

در صورتی که مردی بعد از بلوغ اخته شود پاره‌ای از صفات جنسی ثانویه مردانه مجدداً به حالت کودکانه بازمی‌گردند و سایر صفات به همان حال مردانه باقی می‌مانند. اندامهای جنسی به طور مختصر از نظر اندازه کوچک می‌شوند اما هیچ‌گاه به حالت کودکی نمی‌رسند و حالت بم صدا نیز فقط مختصری تغییر می‌کند. از طرف دیگر، از بین رفتن تولید مردانه مو، از بین رفتن استخوانهای ضخیم مردانه، و از بین رفتن عضلات قوی مردانه به وجود می‌آید.

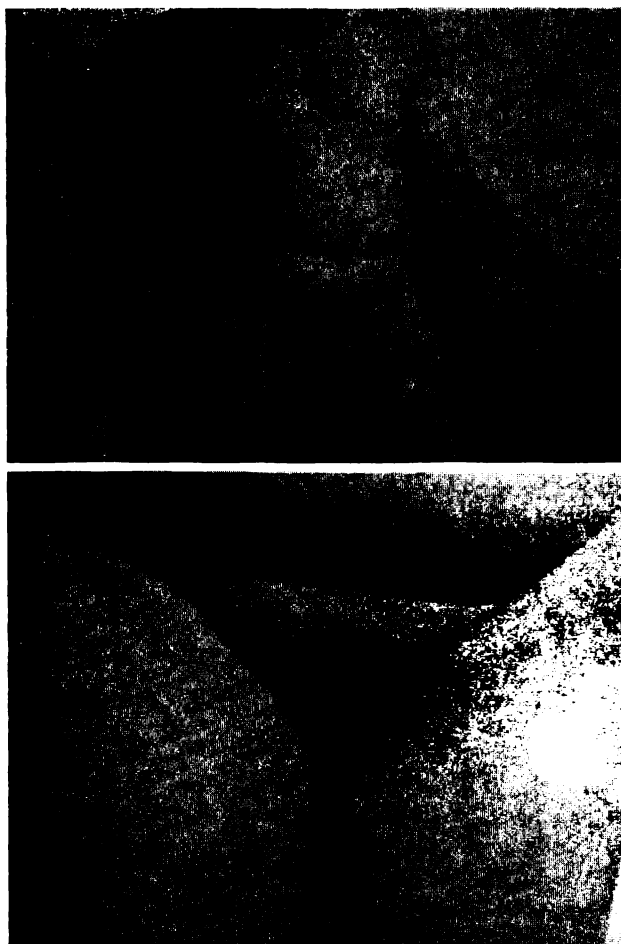
همچنین، در مرد بالغ اخته شده، میل جنسی کاهش می‌یابد اما از بین نمی‌رود البته به شرطی که اعمال جنسی قبلاً انجام شده باشند. نعوظ می‌تواند کماکان مانند گذشته اگرچه با سهولت کمتری به وجود آید اما انزال به ندرت انجام می‌شود به طور عمده به این علت که اندامهای تشکیل دهنده منی دژنراسیون پیدا می‌کنند و اثرات تحریکی تستوسترون روی میل جنسی روانی از بین رفته است.

بعضی از موارد هیپوگنادیسم بر اثر ناتوانی ژنتیکی هیپوتالاموس برای ترشح مقادیر طبیعی GnRH به وجود می‌آید. این حالت با ناهنجاری همزمان مرکز تغذیه هیپوتالاموس توأم است و موجب می‌شود که شخص به مقدار زیادی بیش از حد لازم غذا بخورد. در نتیجه، چاقی شدید همراه با خواجگی ایجاد می‌شود. یک بیمار مبتلا به این حالت در شکل ۸۰-۱۱ نشان داده شده است. این حالت به اسامی سندروم چاقی تناسلی یا آدیپوزوژنیتال، سندروم فرولیخ *Frohlich* یا خواجگی هیپوتالاموسی نامیده می‌شود.

تومورهای بیضه و هیپوگنادیسم در مرد

تومورهای سلولهای بینابینی لیدیک بسیار به ندرت در بیضه‌ها ایجاد می‌شوند اما هنگامی که به وجود می‌آیند گاهی تا صد برابر مقدار طبیعی تستوسترون ترشح می‌کنند. هنگامی که این قبیل تومورها در کودکان به وجود می‌آیند موجب رشد سریع استخوانها و عضلات اما همچنین موجب جوش خوردن زودرس اپیفیزها می‌گردند به طوری که قد نهایی شخص کمتر از قدی خواهد بود که در غیر این صورت به وجود آمد. این قبیل تومورهای سلولهای میان‌بافتی موجب رشد و تکامل بیش از اندازه اندامهای جنسی مردانه، تمام عضلات و صفات ثانویه جنسی مردانه می‌گردند. در مرد بالغ، تشخیص تومورهای کوچک سلولهای بینابینی مشکل است زیرا صفات جنسی مردانه از قبل وجود دارند.

تومورهای اپیتلیوم ژرمینال بسیار شایع‌تر از تومور سلولهای میان‌بافتی لیدیک هستند. چون سلولهای ژرمینال می‌توانند تقریباً به هر نوع سلولی تفکیک شوند لذا بسیاری از این تومورها محتوی بافتهای متعدد از قبیل بافت جفت، مو، دندان، استخوان، پوست و غیره هستند که کلیه آنها با هم در یک توده توموری واحد موسوم به تراتوم *teratoma* یافت می‌شوند. این تومورها غالباً هورمونی ترشح نمی‌کنند اما در صورتی که مقدار قابل ملاحظه‌ای بافت جفت در تومور تشکیل شود ممکن است مقدار زیادی گونادوتروپین کوریونیک انسانی ترشح کند که اعمال آن نظیر LH است. همچنین، هورمونهای استروژنی بکرات بوسیله این تومورها ترشح شده و موجب پیدایش حالتی موسوم به ژینکوماستی *gynecomastia* می‌شوند که به معنی رشد بیش از حد پستانها است.



شکل ۱۱ - ۸۰ - سندروم
آدیپوزوژنیتال در یک جوان بالغ. به
چاقی و اندامهای جنسی کودکانه
توجه کنید.

اختلالات راست شدن آلت در مردها

اختلال راست شدن آلت که ناتوانی جنسی impotence نیز نامیده می شود توسط ناتوانی مرد در ایجاد و حفظ یک راست شدن آلت با سختی کافی برای انجام مقاربت رضایت بخش مشخص می شود. مشکلات نورولوژیکی از قبیل آسیب عصب پاراسمپاتیک بر اثر جراحی پروستات، کمبود غلظت تستوسترون، و بعضی داروها (نیکوتین، الکل، داروهای ضد پرسیون) نیز می توانند سهمی در اختلال راست شدن آلت داشته باشند.

در مردان مستر از ۴۰ سال، اختلال راست شدن آلت بیشتر از همه ناشی از بیماریهای عروقی ضمیمه است. همان طور که قبلاً شرح داده شد، جریان خون کافی و تشکیل نیتریک اکساید برای راست شدن آلت تناسلی ضروری هستند بیماریهای رگهای خونی که می توانند در نتیجه هیپرتانسیون کنترل نشده، دیابت کنترل نشده و آتروسکلروز به وجود آیند توانایی رگهای خونی بدن شامل رگهای خونی آلت تناسلی را برای گشاد شدن کاهش می دهند. بخشی از این مختل شدن گشاد شدن رگها ناشی از کاهش آزاد شدن نیتریک اکساید است.

اختلال راست شدن آلت ناشی از بیماریهای رگی را غالباً می توان به نحو رضایت بخشی توسط مهارکننده های آنزیم

فسفودی استراز - ۵ (PDE-5) از قبیل سیلدنافیل (Viagra)، واردنافیل (Levitra) یا تادالفیل (Cialis) درمان کرد. این داروها با مهار آنزیم فسفودی استراز - ۵ که گوانوزین مونوفسفات حلقوی را به سرعت تجزیه می‌کند غلظت GMP حلقوی را دریافت راست کننده افزایش می‌دهند. به این ترتیب، با مهار تجزیه GMP حلقوی مهارکننده‌های PDE-5 اثر GMP حلقوی در ایجاد راست شدن آلت تناسلی را طولانی می‌کنند.

غده پینتال و عمل آن در کنترل باروری فصلی در بعضی حیوانات

از زمانی که معلوم شده غده پینتال pineal وجود دارد هزاران عمل مختلف شامل (۱) بودن جایگاه روح، (۲) تشدید قوای جنسی، (۳) جلوگیری از عفونت، (۴) پیشبرد خواب، (۵) تقویت روحیه، و (۶) زیاد کردن طول عمر (تا ۱۰ تا ۱۵ درصد) به آن نسبت داده شده است. از بررسیهای تشریح مقایسه‌ای معلوم شده که غده پینتال بقایای تکامل نیافته چشم سوم در بالای عقب سر در حیوانات پست است. غده زیادی از فیزیولوژیستها به این عقیده قناعت کرده‌اند که این غده در حقیقت فقط یک باقیمانده فاقد عمل است اما سایرین برای سالهای زیاد ادعا کرده‌اند که این غده نقشهای مهمی در کنترل فعالیتهای جنسی و تولید مثل بازی می‌کند و عده‌ای دیگر می‌گویند که این اعمال فقط تخیلات مشتاقانه فیزیولوژیستهای است که دچار توهمات جنسی بوده‌اند.

اما اکنون بعد از سالها جرو بحث چنین به نظر می‌رسد که طرفداران فرضیه جنسی سرانجام پیروز شده‌اند و غده پینتال واقعاً نقش تنظیم کننده مهمی در عمل جنسی و تولیدمثل بازی می‌کند. در حیوانات پستی که نوزادان خود را در فصول خاصی از سال به دنیا می‌آورند و در آنها غده پینتال از بدن خارج شده یا مدارهای نورونی که به این غده می‌روند قطع شده‌اند دوره‌های طبیعی سالانه باروری فصلی از بین می‌رود. این نوع باروری فصلی برای این حیوانات مهم است زیرا تولد نوزادان را در زمانی از سال که شانس زنده ماندن بیشتر است، معمولاً بهار یا ابتدای تابستان، امکانپذیر می‌سازد. مکانیسم این اثر به طور کامل روشن نیست اما به نظر می‌رسد به شرح زیر باشد:

اولاً، غده پینتال بوسیله مقدار یا طرح زمانی نوری که در هر روز بوسیله چشمها دیده می‌شود کنترل می‌گردد. به عنوان مثال در موش خرما hamster تاریکی بیش از ۱۳ ساعت در هر روز غده پینتال را فعال می‌کند در حالی که کمتر بودن ساعات تاریکی از این حد نمی‌تواند آن را فعال کند و یک تعادل بسیار بحرانی بین فعال شدن و فعال نشدن وجود دارد. مسیر عصبی که در این عمل دخالت دارد عبور سیگنالهای نور از چشمها به ناحیه فوق کیاسمایی هیپوتالاموس و از آن جا به غده پینتال و فعال کردن ترشح غده پینتال است.

ثانیاً، غده پینتال ملاتونین و چندین ماده مشابه دیگر را ترشح می‌کند. معتقدند که آن گاه ملاتونین یا یکی از این مواد دیگر یا از طریق خون یا از طریق مایع بطن سوم به غده هیپوفیز قدامی رفته و ترشح هورمون گونادوتروپیک را کاهش می‌دهد. به این ترتیب ترشح هورمون گونادوتروپیک در حضور ترشح غده پینتال در بعضی از گونه‌های حیوانی سرکوب می‌شود و غدد تناسلی مهار شده و حتی تا حدودی تحلیل می‌روند. این امری است که در ماه‌های اول زمستان به وجود می‌آید که تاریکی فزاینده وجود دارد. اما بعد از چهارماه بی‌فعالیتی، ترشح هورمون گونادوتروپیک بر اثر مهاری غده پینتال غلبه کرده و گونادها یک بار دیگر برای فعالیت کامل بهاری آماده می‌شوند.

اما آیا غده پینتال عمل مشابهی برای کنترل تولید مثل در انسان دارد؟ پاسخ این پرسش معلوم نیست. اما تومورهای غالباً در ناحیه غده پینتال به وجود می‌آیند. پاره‌ای از این تومورها مقادیر بیش از حدی هورمون پینتال ترشح می‌کنند در حالی که پاره‌ای دیگر تومورهای بافت اطراف هستند که روی غده پینتال فشار وارد آورده و آن را منهدم می‌سازند. هر دو نوع تومور غالباً با کم‌کاری یا پرکاری شدید گونادها همراه هستند. بنابراین شاید غده پینتال واقعاً لاقلاً نقشی در کنترل میل جنسی و تولید مثل در انسان بازی می‌کند.

فصل ۸۱

فیزیولوژی زنان قبل از آبستنی و هورمونهای زنانه

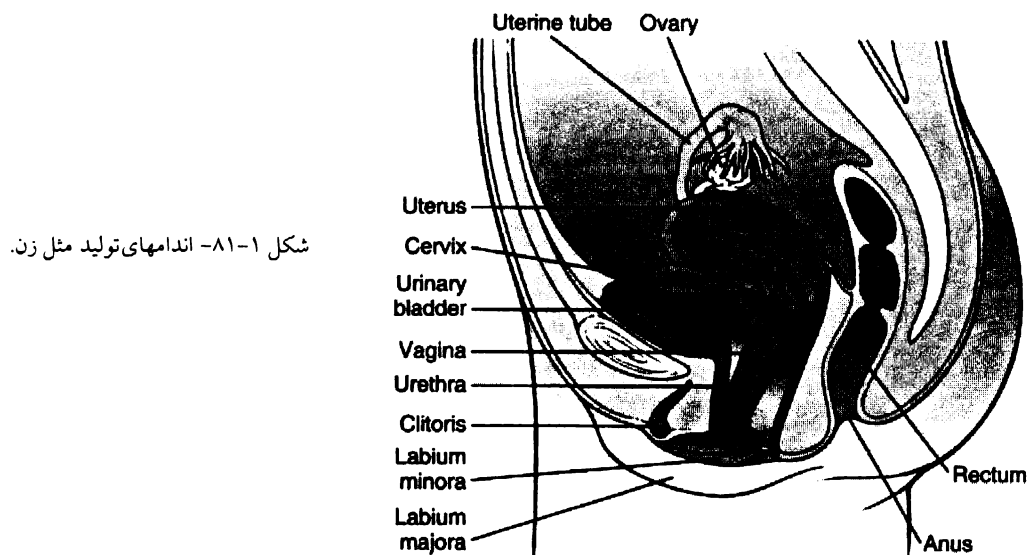
اعمال تولید مثلی زن را می‌توان به دو مرحله عمده تقسیم کرد: اول، آماده شدن بدن زن برای لقاح و بارداری، و دوم، خود مرحله بارداری. فصل حاضر با آماده شدن بدن برای بارداری و فصل ۸۲ با فیزیولوژی آبستنی و زایمان سروکار دارند.

تشریح فیزیولوژیک اندامهای جنسی زن

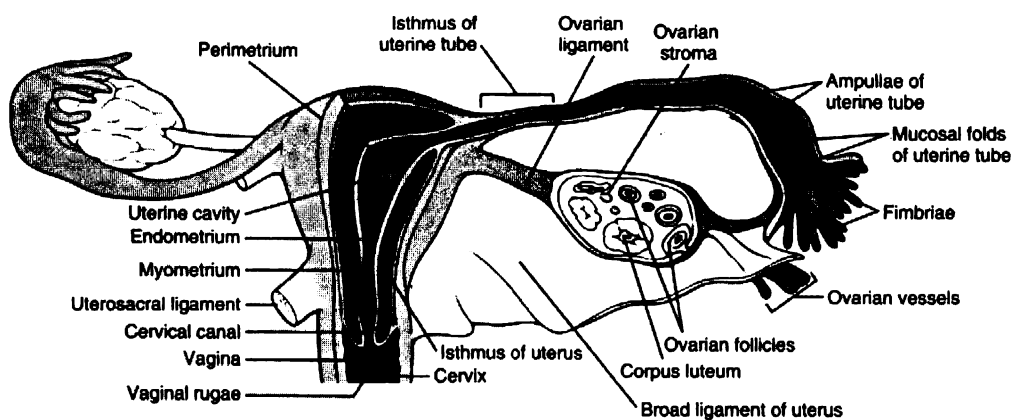
شکلهای ۱-۸۱ و ۲-۸۱ اندامهای اصلی دستگاه تولید مثل زن که مهمترین آنها تخمدانها، لوله‌های رحمی یا فالوپ، رحم و مهبل یا واژن vagina هستند را نشان می‌دهند. تولید مثل با تکامل تخمکها در تخمدانها شروع می‌شود. یک تخمک در وسط هر دوره جنسی ماهانه از یک فولیکول تخمدانی در نزدیکی انتهای چین‌دار باز لوله‌های فالوپ به داخل حفره شکمی دفع می‌شود. آن گاه این تخمک از طریق یکی از لوله‌های فالوپ وارد رحم شده و در صورتی که بوسیله یک اسپرماتوزوئید بارور شده باشد، در رحم لانه‌گزینی کرده و در آن جا تکامل پیدا می‌کند و به یک جنین، یک جفت، و پرده‌های جنینی و سرانجام به یک بچه تبدیل می‌شود.

در دوره زندگی جنینی سطح خارجی تخمدان بوسیله یک اپیتلیوم ژرمینال یا زایا germinal پوشیده می‌شود که از نظر جنین‌شناسی مستقیماً از اپیتلیوم برآمدگیهای ژرمینال مشتق می‌گردد. به تدریج که جنین تکامل پیدا می‌کند تخمکهای ابتدایی از اپیتلیوم ژرمینال تفکیک شده و به داخل توده قشر تخمدان مهاجرت می‌کنند. سپس هر تخمک لایه‌ای از سلولهای دوکی شکل از استرومای تخمدان (بافت نگهدارنده تخمدان) را به دور خود جمع می‌کند و باعث می‌شود که این سلولها مشخصات اپیتلیوئیدی به خود بگیرند، و در این زمان سلولهای گرانولوزا نامیده می‌شوند. تخمکی که توسط یک لایه واحد از سلولهای گرانولوزا احاطه شده باشد یک فولیکول ابتدایی نامیده می‌شود. خود تخمک در این مرحله هنوز نرسیده است و نیاز به دو تقسیم سلولی دیگر برای رسیدن دارد تا بتواند توسط یک اسپرماتوزوئید بارور شود. در این زمان، تخمک یک اُوسیت اولیه نامیده می‌شود.

در سراسر سالهای تولید مثل زن بین حدود ۱۳ و ۴۶ سالگی فقط حدود ۴۰۰ تا ۵۰۰ عدد از این فولیکولها به اندازه کافی تکامل پیدا کرده و تخمک خود را - یکی در هر ماه - خارج می‌کنند و باقیمانده آنها دژنره می‌شود (یا دچار آترزی atresia می‌گردد). در پایان دوره تولید مثل (یعنی در یائسگی)، فقط چند فولیکول ابتدایی معدود در تخمدانها باقی می‌ماند و حتی این فولیکولها نیز به زودی بعد از آن دژنره می‌شوند.



شکل ۱-۸۱- اندامهای تولید مثل زن.

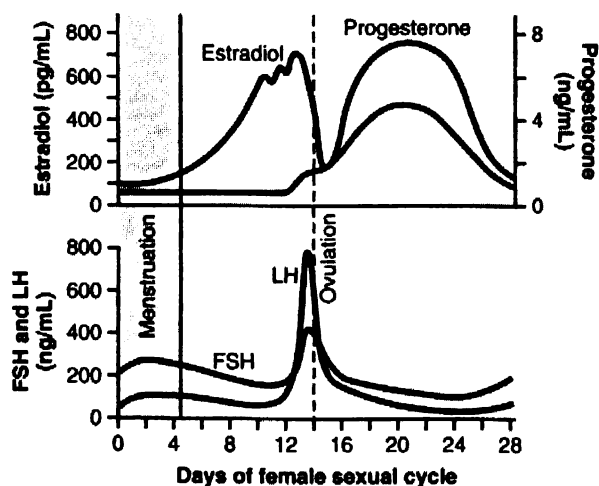


شکل ۲- ۸۱- تشکیلات درونی رحم، تخمدان و یک لوله رحمی.

سیستم هورمونی زن

سیستم هورمونی زن مانند سیستم هورمونی مرد از سه دسته از هورمونها به ترتیب سلسله مراتب به شرح زیر تشکیل شده است:

- ۱- یک هورمون آزادکننده هیپوتالاموسی یعنی هورمون آزادکننده گونادوتروپین (GnRH).
- ۲- هورمونهای هیپوفیز قدامی یعنی هورمون محرک فولیکولی (FSH) و هورمون لوتینی (LH) که در پاسخ به GnRH از هیپوتالاموس ترشح می‌شوند.



شکل ۳ - ۸۱ - غلظت پلاسمایی
تقریبی گونادوتروپینها و هورمونهای
تخمدانی در دوره ماهانه طبیعی زن.
FSH نمودار هورمون محرک
فولیکولی و LH نمودار هورمون
لوتینی است.

۳- هورمونهای تخمدانی یعنی استروژن و پروژسترون که در پاسخ به دو هورمون جنسی زنانه از غده هیپوفیز قدامی بوسیله تخمدانها ترشح می شوند.

این هورمونهای مختلف به مقادیر ثابت در جریان سراسر دوره جنسی ماهانه زن ترشح نمی شوند بلکه میزان ترشح آنها در قسمتهای مختلف دوره ماهانه زن شدیداً تغییر می کند. شکل ۳-۸۱ غلظت تقریبی متغییر هورمونهای گونادوتروپیک هیپوفیز قدامی یعنی FSH و LH (دو منحنی تحتانی) و هورمونهای تخمدانی یعنی استرادیول (استروژن) و پروژسترون (دو منحنی فوقانی) را نشان می دهد.

هورمون آزادکننده گونادوتروپین هیپوتالاموس در جریان دوره جنسی ماهانه افزایش و کاهش بسیار کمتری دارد. این هورمون نظیر آن چه در مرد به وجود می آید به صورت پالسهای کوتاه به طور متوسط هر ۹۰ دقیقه یک بار ترشح می شود.

دوره ماهانه تخمدانی و عمل هورمونهای گونادوتروپیک

سالهای تولید مثل طبیعی زن بوسیله تغییرات ریتمیک ماهانه در میزان ترشح هورمونهای زنانه و تغییرات فیزیکی معادلی در تخمدانها و سایر اندامهای جنسی مشخص می گردد. این طرح ریتمیک موسوم به دوره یا سیکل ماهانه جنسی زن female monthly sexual cycle (یا سیکل قاعدگی menstrual cycle) است. مدت هر سیکل به طور متوسط ۲۸ روز است اما می تواند حتی در زنان کاملاً طبیعی به کوتاهی ۲۰ روز یا به بلندی ۴۵ روز باشد اگرچه طول غیرطبیعی سیکل بکرات با کاهش باروری همراه است.

دو نتیجه قابل ملاحظه دوره جنسی زن عبارتند از: اول، فقط یک تخمک واحد به طور طبیعی در هر ماه از تخمدانها آزاد می شود به طوری که به طور طبیعی هر بار فقط یک جنین واحد شروع به رشد می کند. دوم، آندومتر رحم از قبل برای لانه گزینی تخمک بارور شده در زمان مناسب در ماه آماده می شود.

هورمونهای گونادوتروپیک و اثرات آنها بر تخمدانها

تغییرات تخمدان در جریان دوره جنسی زن وابستگی کامل به هورمونهای گونادوتروپیک FSH و LH ترشح شده

توسط غده هیپوفیز قدامی دارد. در غیاب این هورمونها تخمدانها در حالت غیرفعال باقی می ماند و این موضوع در سراسر دوران کودکی که هورمونهای گوناگون تر و پیک تقریباً ترشح نمی شوند ملاحظه می گردد. در سن ۹ تا ۱۲ سالگی هیپوفیز شروع به ترشح مقادیر به تدریج بیشتری از FSH و LH می کند که سپس منجر به شروع دوره های جنسی طبیعی ماهانه بین سن ۱۱ و ۱۵ سالگی می شود. این مرحله تغییر موسوم به بلوغ و زمان اولین دوره قاعدگی موسوم به منارکی menarche است. FSH و LH هر دو گلیکوپروتئینهای کوچکی با وزن مولکولی حدود ۳۰،۰۰۰ هستند.

در جریان هر ماه از سیکل جنسی زن یک افزایش و کاهش دوره ای در ترشح FSH و LH وجود دارد که در پایین شکل ۳-۸۱ نشان داده شده است. این تغییرات دوره ای به نوبه خود موجب تغییرات دوره ای در تخمدانها می شوند که در قسمتهای زیر شرح داده خواهد شد.

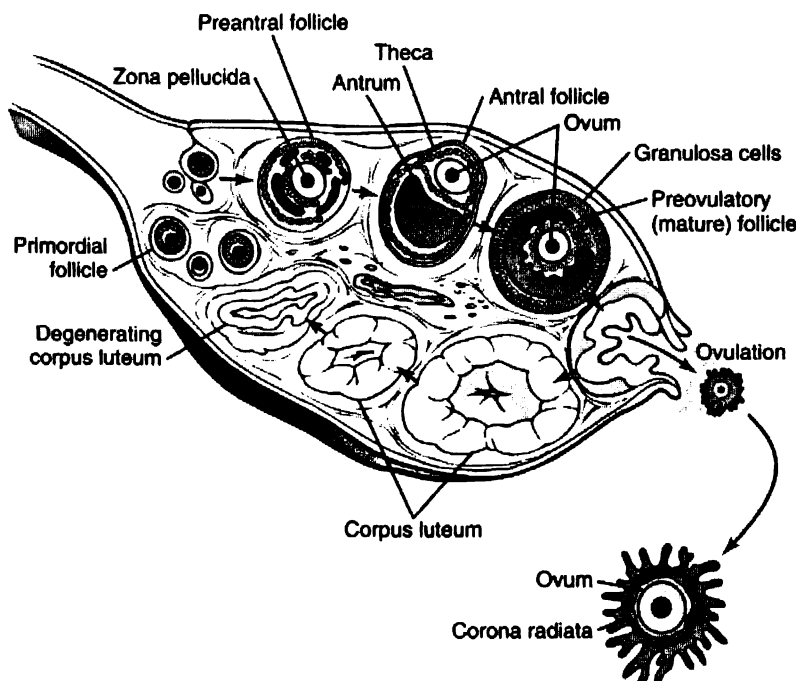
هورمونهای محرک فولیکولی و لوتئینی هر دو سلولهای هدف تخمدانی خود را با چسبیدن به رستورهای بسیار اختصاصی FSH و LH در غشاءهای سلولهای هدف تخمدانی تحریک می کنند. رستورهای فعال شده به نوبه خود سرعت ترشح این سلولها و معمولاً همچنین رشد و تکثیر این سلولها را افزایش می دهند. تقریباً تمام این اثرات تحریکی از فعال شدن سیستم پیک دوم AMP حلقوی در سیتوپلاسم سلولی ناشی می شوند که به نوبه خود همان طور که در فصل ۷۴ شرح داده شد موجب فعال شدن پروتئین کیناز و سپس فسفریلاسیون متعدد آنزیمهای کلیدی می شود که سنتز هورمونهای جنسی را تحریک می کنند.

رشد فولیکول تخمدانی - مرحله فولیکولی دوره تخمدانی

شکل ۴-۸۱ مراحل پیشرونده رشد فولیکولی در تخمدانها را نشان می دهد. در زمان تولد در نوزاد دختر، هر یک از تخمکها توسط یک لایه واحد از سلولهای گرانولوزا احاطه شده و تخمک همراه با غلاف سلولهای گرانولوزای آن فولیکول ابتدایی نامیده می شود که در شکل نشان داده شده است. معتقدند که در سراسر دوران کودکی سلولهای گرانولوزا تأمین کننده تغذیه برای تخمک بوده و نیز یک فاکتور مهارکننده بلوغ تخمک ترشح می کنند که تخمک را در مرحله ابتدایی آن در سراسر این دوره در مرحله پروفاز تقسیم میوزی به حال تعلیق نگاه می دارد. سپس بعد از بلوغ که هورمونهای محرک فولیکولی و لوتئینی شروع به ترشح از غده هیپوفیز قدامی به مقدار قابل ملاحظه می کنند تخمدانها همراه با بعضی از فولیکولهای درونشان شروع به رشد می کنند.

مرحله اول رشد فولیکولی بزرگ شدن متوسط خود تخمک است که قطرش به دو تا سه برابر افزایش می یابد. به دنبال آن رشد لایه های اضافی سلولهای گرانولوزا در بعضی از فولیکولها به وجود می آید و این فولیکولها موسوم به فولیکولهای اولیه می شوند.

پیدایش فولیکولهای حفره ای و وزیکولی - در طی چند روز اول هر دوره جنسی ماهانه زن، غلظت هورمونهای محرک فولیکولی و لوتئینی ترشح شده توسط هیپوفیز قدامی به میزان مختصر تا متوسط افزایش می یابد و افزایش هورمون محرک فولیکولی مختصری بیشتر از هورمون لوتئینی بوده و چند روز قبل از افزایش هورمون لوتئینی به وجود می آید. این هورمونها و بویژه هورمون محرک فولیکولی موجب تسریع رشد ۶ تا ۱۲ فولیکول اولیه در هر ماه می شوند. نخستین اثری که دیده می شود تکثیر سریع سلولهای گرانولوزا است که لایه های متعدد بیشتری از سلولهای گرانولوزا تولید می کند. علاوه بر آن، سلولهای دوکی شکل مشتق از انترستیس تخمدانی نیز در چندین لایه در خارج سلولهای گرانولوزا تجمع می کنند و توده سلولی دومی موسوم به تک theca به وجود می آورند. این توده سلولی به دو لایه تقسیم می شود، در تک داخلی سلولها مشخصات اپیتلیوئیدی مشابه سلولهای گرانولوزا به خود می گیرند و توانایی ترشح هورمونهای استروئیدی جنسی اضافی (استروژن و پروژسترون) را پیدا می کنند. لایه خارجی یا تک خارجی به صورت یک



شکل ۴ - ۸۱ - مراحل رشد فولیکول در تخمدان که تشکیل جسم زرد را نیز نشان می‌دهد.

کپسول بافت همبند بسیار پر رگ در می‌آید و کپسول فولیکول در حال رشد می‌شود. بعد از مرحله تکثیری اولیه رشد فولیکول که چند روز طول می‌کشد توده سلولهای گرانولوزا یک مایع فولیکولی ترشح می‌کند که محتوی غلظت زیادی از استروژن یعنی یکی از مهمترین هورمونهای جنسی زنانه است که بعداً شرح داده خواهد شد. تجمع این مایع موجب پیدایش یک حفره antrum در داخل توده سلولهای گرانولوزا می‌شود که در شکل ۴-۸۱ نشان داده شده است.

رشد ابتدایی فولیکول اولیه تا مرحله حفره‌ای به طور عمده توسط FSH به تنهایی تحریک می‌شود. سپس تسریع شدید رشد در فولیکولهای حفره‌ای به وجود می‌آید که منجر به تشکیل فولیکولهای باز هم بزرگتر موسوم به فولیکولهای وزیکولی می‌شود. این تسریع رشد به علل زیر به وجود می‌آید: (۱) استروژن به داخل فولیکول ترشح می‌شود و موجب می‌گردد که سلولهای گرانولوزا تعداد متزایدی از رستپورهای FSH تشکیل دهند. این امر موجب یک اثر فیدبکی مثبت می‌شود زیرا سلولهای گرانولوزا را نسبت به FSH مترشح از غده هیپوفیز قدامی بسیار حساستر از قبل می‌سازد. (۲) FSH هیپوفیز قدامی و استروژن مجموعاً باعث افزایش تعداد رستپورهای LH روی سلولهای گرانولوزای اصلی می‌شوند و به این ترتیب تحریک این سلولها توسط LH را علاوه بر تحریک توسط FSH امکانپذیر می‌سازند و به این ترتیب یک افزایش باز هم سریعتر در ترشح فولیکولی ایجاد می‌کنند. (۳) استروژنهایی که به طور فزاینده از فولیکول ترشح می‌شوند به اضافه هورمون لوتینی که به طور فزاینده از غده هیپوفیز قدامی ترشح می‌شود با همکاری یکدیگر موجب تکثیر سلولهای تک فولیکول شده و ترشح آنها را نیز افزایش می‌دهند.

همین که فولیکولهای حفره‌ای شروع به رشد کردند رشد بیشتر آنها به طور تقریباً انفجاری انجام می‌شود. خود

تخمک نیز از نظر قطر ۳ تا ۴ برابر بزرگ می شود و یک افزایش کل قطر تخمک به میزان ۱۰ برابر و یک افزایش توده به میزان ۱۰۰۰ برابر به دست می دهد. به تدریج که فولیکول بزرگ می شود خود تخمک در داخل توده ای از سلولهای گرانولوزا واقع در یک قطب فولیکول باقی می ماند.

بالغ شدن کامل فقط یک فولیکول و آترزی بقیه در هر ماه - بعد از یک هفته یا بیشتر رشد اما قبل از پیدایش تخمک گذاری، رشد یکی از فولیکولها از بقیه پیشی می گیرد و ۵ تا ۱۱ فولیکول در حال رشد باقیمانده شروع به تحلیل رفتن می کنند (روند آترزی atresia) و گفته می شود که این فولیکولها آترزیک می گردند.

علت آترزی معلوم نیست اما تصور می شود به قرار زیر باشد: مقادیر زیاد استروژن ترشح شده از فولیکولی که سریعترین رشد را دارد روی هیپوتالاموس عمل کرده و تشدید بیشتر ترشح FSH توسط غده هیپوفیز قدامی را تضعیف می کند و از این راه رشد بیشتر فولیکولهای کم تکامل یافته تر را بلوکه می کند. بنابراین، بزرگترین فولیکول به علت اثرات فیدبکی مثبت ذاتی خود به رشد ادامه می دهد، در حالی که تمام فولیکولهای دیگر از رشد باز می ایستند و در واقع تحلیل می روند.

این روند آترزی اهمیت دارد زیرا به طور طبیعی اجازه می دهد که فقط یکی از فولیکولها در هر ماه به اندازه کافی رشد کند که تخمک گذاری انجام دهد، و بنابراین معمولاً مانع از این می شود که بیش از یک کودک در هر آبستنی رشد کند. فولیکول رشد کرده، در زمان تخمک گذاری به قطر ۱ تا ۱/۵ سانتیمتر می رسد و فولیکول بالغ نامیده می شود.

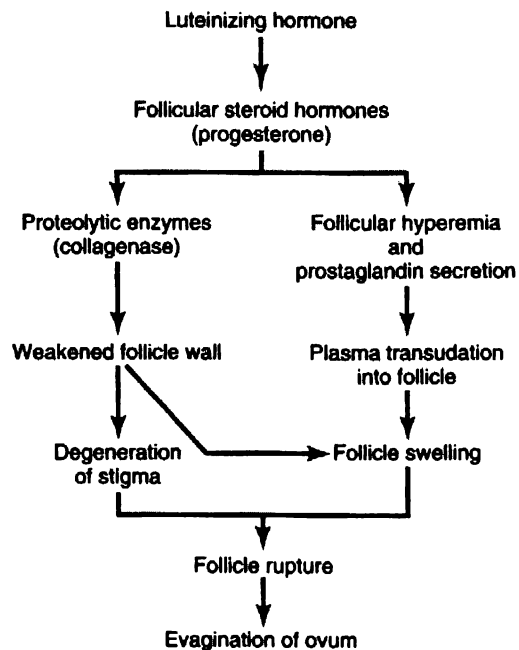
تخمک گذاری OVULATION

تخمک گذاری در زنی که دارای یک دوره جنسی طبیعی ۲۸ روزه است ۱۴ روز بعد از شروع قاعدگی انجام می شود. اندکی قبل از تخمک گذاری، دیواره خارجی برآمده فولیکول به سرعت متورم شده و ناحیه کوچکی در مرکز کپسول به نام استیگما به شکل نوک پستان برآمدگی پیدا می کند. حدود ۳۰ دقیقه بعد مایع از طریق استیگما شروع به تراوش از فولیکول می کند. حدود ۲ دقیقه بعد، استیگما به طور وسیعی پاره می شود و اجازه می دهد که مایع چسبنده تر و غلیظتری که قسمت مرکزی فولیکول را اشغال کرده است به خارج بریزد. این مایع غلیظ تخمک را با خود حمل می کند که بوسیله چندین هزار سلول گرانولوزای کوچک موسوم به کورونارادیا نا Corona radiata احاطه شده است.

افزایش شدید ترشح هورمون لوتئینی برای تخمک گذاری ضروری است - هورمون لوتئینی LH برای رشد نهایی فولیکول و تخمک گذاری ضروری است. بدون این هورمون، حتی هنگامی که مقدار زیادی FSH در دسترس باشد، فولیکول نمی تواند تا مرحله تخمک گذاری پیشرفت کند.

حدود دو روز قبل از تخمک گذاری، به دلیلی که در زمان حال کاملاً روشن نشده اما بعداً با تفصیل بیشتر در این فصل شرح داده خواهد شد، میزان ترشح LH بوسیله غده هیپوفیز قدامی به طور بارزی افزایش یافته و به ۶ تا ۱۰ برابر می رسد و حدود ۱۶ ساعت قبل از تخمک گذاری به حداکثر می رسد. FSH نیز در همان زمان تا حدود دو تا سه برابر زیاد می شود و این دو هورمون به طور سینرژیک عمل کرده و موجب تورم فوق العاده سریع فولیکول در طی چندین روز آخر قبل از اوولاسیون می شوند. هورمون لوتئینی دارای این اثر اختصاصی روی سلولهای گرانولوزا و سلولهای تکی نیز هست که آنها را به طور عمده به سلولهای ترشح کننده پروژسترون تبدیل می کند. بنابراین، میزان ترشح استروژن حدود یک روز قبل از تخمک گذاری شروع به سقوط می کند در حالی که مقادیر فزاینده ای پروژسترون شروع به ترشح شدن می کنند.

در این محیط (۱) رشد بسیار سریع فولیکول، (۲) کاهش ترشح استروژن بعد از یک مرحله طولانی ترشح بیش از اندازه استروژن، و (۳) شروع ترشح پروژسترون است که تخمک گذاری انجام می شود. بدون افزایش شدید ابتدایی ترشح هورمون لوتئینی در مرحله قبل از تخمک گذاری، اوولاسیون انجام نخواهد شد.



شکل ۵ - ۸۱ - مکانیسم فرضی
اوولاسیون.

شروع اوولاسیون - شکل ۵-۸۱ شمایی برای شروع اوولاسیون را نشان می‌دهد. این شکل بویژه نقش ترشح مقدار زیاد هورمون لوتئینی بوسیله هیپوفیز قدامی را نشان می‌دهد. LH به نوبه خود موجب ترشح سریع هورمونهای استروئیدی فولیکولی می‌شود که برای نخستین بار محتوی پروژسترون است. در ظرف چند ساعت دو واقعه به وجود می‌آیند که هر دوی آنها برای اوولاسیون ضروری هستند: (۱) تک خارجی (کپسول فولیکول) شروع به آزاد کردن آنزیمهای پروتئولیتیک از لیزوزومها می‌کند که موجب حل شدن دیواره کپسول و لذا ضعیف شدن دیواره می‌گردند و منجر به تورم باز هم بیشتر تمامی فولیکول و دژنراسیون استیگما می‌شوند. (۲) همزمان با آن رشد سریع رگهای خونی جدید به داخل دیواره فولیکول به وجود می‌آید و در همان زمان پروستاگلاندینها (هورمونهای موضعی که موجب گشادی رگها می‌شوند) به داخل بافتهای فولیکولی ترشح می‌گردند. این دو اثر به نوبه خود موجب نشت پلاسما به داخل فولیکول می‌شوند که آن نیز به تورم فولیکول کمک می‌کند. سرانجام، مجموع تورم فولیکول و دژنراسیون همزمان استیگما موجب پارگی فولیکول و تخلیه تخمک می‌شود.

جسم زرد - مرحله لوتئینی دوره تخمدانی

در طی چند ساعت اول بعد از بیرون ریختن تخمک از فولیکول، سلولهای گرانولوزا و سلولهای تک داخلی باقیمانده به سرعت به سلولهای لوتئینی تبدیل می‌شوند. این سلولها تا قطر دو برابر یا بیشتر بزرگ شده و از انکلوژیونهای لیبیدی پر می‌شوند که ظاهر زرد رنگ به آنها می‌بخشد. این روند موسوم به لوتئینی شدن بوده و توده کل سلولها روی هم

جسم زرد نامیده می‌شود که در شکل ۴-۸۱ نشان داده شده است. یک جریان خون بسیار تکامل یافته نیز به داخل جسم زرد رشد می‌کند.

سلولهای گرانولوزا در جسم زرد یک رتیکولوم آندوپلاسمیک صاف وسیع داخل سلولی پیدا می‌کنند که مقادیر زیادی هورمونهای جنسی زنانه پروژسترون و استروژن (پروژسترون بیشتری از استروژن) تشکیل می‌دهد. سلولهای تکی به جای هورمونهای جنسی زنانه، به طور عمده آندروژنهای آندروسته دیون و تستوسترون را تشکیل می‌دهند. اما باید دانست که قسمت اعظم این هورمونها نیز توسط سلولهای گرانولوزا به هورمونهای زنانه تبدیل می‌شوند.

در زن طبیعی، جسم زرد تا حدود ۱/۵ سانتیمتر رشد می‌کند و تقریباً هفت تا هشت روز بعد از اوولاسیون به این مرحله از رشد می‌رسد. سپس، جسم زرد شروع به تحلیل کرده و تقریباً ۱۲ روز بعد از اوولاسیون، سرانجام عمل ترشحی و همچنین حالت زردفام لیبیدی مشخص خود را از دست می‌دهد و به جسم سفید corpus albicans تبدیل می‌شود. جسم سفید در طی چند هفته بعد به نوبه خود به بافت همبند تبدیل می‌شود که در طی چند ماه جذب می‌گردد.

عمل لوتئینی کننده هورمون لوتئینی - تغییر شکل سلولهای گرانولوزا و سلولهای تک داخلی به سلولهای لوتئینی به طور عمده بستگی به هورمون لوتئینی LH از غده هیپوفیز قدامی دارد. در واقع به خاطر این عمل، آن را هورمون لوتئینی کننده به معنی «زرد کردن» نامیده‌اند. لوتئینی شدن سلولهای گرانولوزا همچنین بستگی به بیرون ریختن تخمک از فولیکول دارد. به نظر می‌رسد که یک هورمون موضعی هنوز مشخص نشده در مایع فولیکولی موسوم به فاکتور مهار کننده لوتئینی شدن به طور عمده مانع از روند لوتئینی شدن تا بعد از تخمک‌گذاری می‌شود.

ترشح جسم زرد: عمل اضافی هورمون لوتئینی - جسم زرد یک اندام بسیار ترشحی بوده و مقدار زیادی پروژسترون و استروژن ترشح می‌کند. همین که LH (به طور عمده مقداری که در جریان مرحله افزایش قبل از تخمک‌گذاری ترشح می‌شود) روی سلولهای گرانولوزا و سلولهای تکی عمل کرده و موجب لوتئینی شدن گردد، به نظر می‌رسد که سلولهای لوتئینی تازه تشکیل شده چنان برنامه‌ریزی شده‌اند که از توالی از قبل تعیین شده زیر می‌گذرند: (۱) تکثیر، (۲) بزرگ شدن، و (۳) ترشح و به دنبال آن (۴) دژنراسیون. تمام اعمال در طی حدود ۱۲ روز انجام می‌شوند. در بحث آبستنی در فصل ۸۲ ملاحظه خواهید کرد که هورمون دیگری موسوم به گونادوتروپین کوریونی که از جفت ترشح می‌شود می‌تواند روی جسم زرد عمل کرده و عمر آن را طولانی کند و معمولاً جسم زرد را لااقل برای دو تا چهار ماه اول آبستنی حفظ می‌کند.

تحلیل جسم زرد و شروع دوره تخمدانی بعدی - استروژن بویژه و پروژسترون تا حدود کمتری، که در جریان مرحله لوتئینی دوره تخمدانی از جسم زرد ترشح می‌شوند یک اثر فیدبکی قوی روی غده هیپوفیز قدامی از نظر حفظ میزان ترشح پایین هورمونهای محرک فولیکولی و لوتئینی از این غده دارند.

علاوه بر آن، سلولهای لوتئینی مقادیر اندکی از هورمون اینهیبین نیز ترشح می‌کنند که همان هورمونی است که توسط سلولهای سرتولی بیضه مرد ترشح می‌شود. این هورمون ترشح از غده هیپوفیز قدامی و بویژه ترشح هورمون محرک فولیکولی را مهار می‌کند. در نتیجه، غلظت هر دو هورمون محرک فولیکولی و لوتئینی در خون به غلظتهای پایینی سقوط می‌کند و از دست رفتن این دو هورمون سرانجام سبب می‌شود که جسم زرد به طور کامل دژنره شود. این روند موسوم به تحلیل رفتن جسم زرد است.

روند تحلیل نهایی به طور تقریباً دقیق در پایان دوازدهمین روز زندگی جسم زرد انجام می‌شود که تقریباً در روز بیست و ششم دوره جنسی طبیعی زن یعنی دو روز قبل از شروع قاعدگی است. در این زمان، فقدان ناگهانی ترشح استروژن، پروژسترون و اینهیبین توسط جسم زرد مهار فیدبکی غده هیپوفیز قدامی را از میان برمی‌دارد و به هیپوفیز قدامی اجازه می‌دهد تا مجدداً ترشح مقادیر متزاید FSH و LH را شروع کند. FSH و LH موجب رشد فولیکولهای جدید برای شروع یک دوره تخمدانی تازه می‌گردند. کم بودن پروژسترون و استروژن در این زمان نیز منجر به بروز قاعدگی بوسیله رحم

می شود که بعداً شرح داده خواهد شد.

خلاصه

تقریباً هر ۲۸ روز یک بار، هورمونهای گونادوتروپیک از غده هیپوفیز قدامی موجب می شوند که حدود ۸ تا ۱۲ فولیکول جدید شروع به رشد در تخمدانها کنند. یکی از آنها سرانجام به بلوغ کامل رسیده و در روز چهاردهم سیکل اوولاسیون می کند. در جریان رشد فولیکولها، به طور عمده استروژن ترشح می شود. بعد از اوولاسیون، سلولهای ترشحی فولیکول در حال اوولاسیون به جسم زرد تبدیل می شوند که مقدار زیادی از هر دو هورمون عمده پروژسترون و استروژن ترشح می کند. بعد از دو هفته دیگر جسم زرد دژنره می شود و در این حال هورمونهای تخمدانی یعنی استروژن و پروژسترون شدیداً کاهش می یابند و قاعدگی شروع می شود. سپس، یک دوره تخمدانی جدید شروع می گردد.

اعمال هورمونهای تخمدان - استرادیول و پروژسترون

دو نوع هورمون جنسی تخمدانها عبارتند از: استروژنها و پروژستینها. مهمترین استروژن هورمون استرادیول و مهمترین پروژستین هورمون پروژسترون است. استروژنها به طور عمده موجب تکثیر و رشد سلولهای ویژه در بدن می شوند که مسؤول پیدایش قسمت اعظم صفات جنسی ثانویه زن هستند. پروژستینها تقریباً به طور کامل با آماده شدن نهایی رحم برای آبستنی و آماده شدن پستانها برای شیر دادن سروکار دارند.

ساختار شیمیایی هورمونهای جنسی

استروژنها - در زن طبیعی غیرآبستن، استروژنها به مقادیر عمده فقط بوسیله تخمدانها ترشح می شوند اگرچه مقدار بسیار کمی نیز بوسیله قسمت قشری غدد فوق کلیوی ترشح می گردد. در آبستنی، مقادیر عظیمی از استروژنها نیز بوسیله جفت ترشح می شوند که در فصل ۸۲ شرح داده خواهد شد.

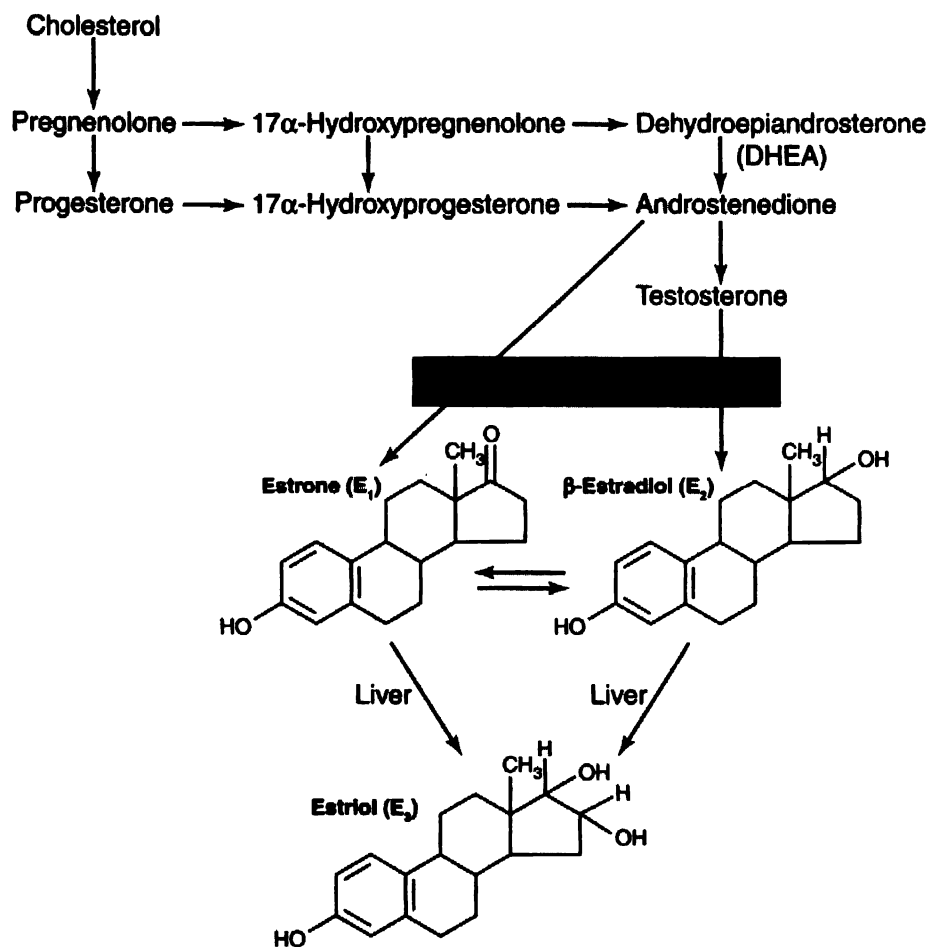
فقط سه استروژن به مقادیر قابل ملاحظه ای در پلاسمای زن وجود دارند که عبارتند از: بتا - استرادیول، استرون و استریول که فرمول آنها در شکل ۶-۸۱ نشان داده شده است. استروژن اصلی مترشحه از تخمدانها بتا - استرادیول است. مقادیر اندکی از استرون نیز ترشح می شوند اما قسمت اعظم استرون در بافتهای محیطی از آندروژنهای مترشحه توسط قشر فوق کلیوی و سلولهای تکی تخمدانها تشکیل می شود. استریول یک استروژن ضعیف بوده و یک فرآورده اکسیداتیو است که از استرادیول و استرون مشتق می شود و عمل تبدیل به طور عمده در کبد به انجام می رسد.

قدرت استروژنیک بتا - استرادیول ۱۲ برابر استرون و ۸۰ برابر استریول است. با در نظر گرفتن این قدرتهای نسبی، می توان دید که اثر استروژنیک کل بتا - استرادیول معمولاً چندین برابر دو هورمون دیگر روی هم است. به این دلیل بتا - استرادیول به عنوان استروژن اصلی در نظر گرفته می شود اگرچه اثرات استروژنیک استرون نیز قابل چشم پوشی نیست.

پروژستینها - مهمترین پروژستین را پروژسترون تشکیل می دهد. اما باید دانست که مقدار کمی از یک پروژستین دیگر موسوم به ۱۷ - آلفا - هیدروکسی پروژسترون نیز همراه با پروژسترون ترشح می شود و عملاً دارای همان اثرات است. اما برای مقاصد عملی معمولاً موجه است که پروژسترون به عنوان تنها پروژستین مهم در نظر گرفته شود.

در زن طبیعی غیرآبستن، پروژسترون به مقادیر قابل ملاحظه فقط در جریان نیمه آخر هر دوره تخمدانی ترشح می شود که جسم زرد آن را ترشح می کند.

همان طور که در فصل ۸۲ خواهیم دید مقادیر زیادی از پروژسترون نیز در دوران آبستنی بویژه بعد از ماه چهارم

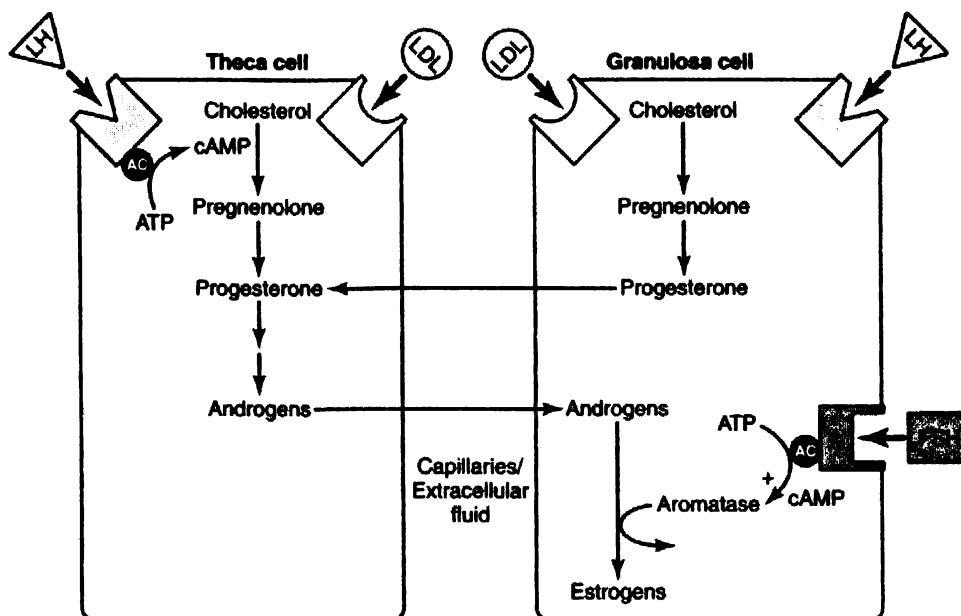


شکل ۶- ۸۱ - سنتز هورمونهای اصلی زنانه. ساختارهای شیمیایی هورمونهای پیش ساز شامل پروژسترون در شکل ۲- ۷۷ نشان داده شده اند.

بارداری توسط جفت ترشح می شوند.

سنتز استروژنها و پروژستینها - در فرمول شیمیایی استروژنها و پروژسترون در شکل ۶- ۸۱ توجه کنید که همه آنها استروئید هستند. این هورمونها در تخمدانها به طور عمده از کلسترول مشتق از خون اما تا حدود مختصری نیز از استیل کوآنزیم A ساخته می شوند که چندین مولکول آن می تواند با یکدیگر ترکیب شده و هسته استروئیدی مناسب را تشکیل دهند.

در جریان سنتز، ابتدا به طور عمده پروژسترون و آندروژنها (تستوسترون و آندروستنه دیون) ساخته می شوند. سپس در جریان مرحله فولیکولی سیکل تخمدانی قبل از این که این دو هورمون بتوانند تخمدان را ترک کنند تقریباً تمام آندروژنها و قسمت زیادی از پروژسترون توسط آنزیم آروماتاز در سلولهای گرانولوزا به استروژنها تبدیل می شوند. چون سلولهای تکی



شکل ۷-۸۱ - واکنش متقابل تک فولیکولی و سلولهای گرانولوزا برای تولید استروژنها. سلولهای تک تحت کنترل هورمون لوتئینی (LH) آندروژنها را تولید می‌کنند که به داخل سلولهای گرانولوزا انتشار می‌یابند. در فولیکولهای بالغ، هورمون محرک فولیکولی (FSH) روی سلولهای گرانولوزا، عمل کرده و فعالیت آروماتاز را تحریک می‌کند که آندروژنها را به استروژنها تبدیل می‌کند. AC آدنیلیل سیکلاز، ATP آدنوزین تری فسفات cAMP آدنوزین مونوفسفات حلقوی LDL لیپوپروتئینهای با دانسیته پایین.

فاقد آروماتاز هستند نمی‌توانند آندروژنها را به استروژنها تبدیل کنند. اما آندروژنها به خارج از سلولهای تک و به داخل سلولهای گرانولوزای مجاور انتشار می‌یابند و در آنجا توسط آروماتاز که فعالیت آن توسط FSH تحریک می‌شود به استروژنها تبدیل می‌گردند (شکل ۷-۸۱).

در جریان مرحله لوتئینی دوره تخمدانی پروژسترون آن قدر زیاد تولید می‌شود که تمام آن نمی‌تواند تبدیل شود و این امر ترشح زیاد پروژسترون به داخل گردش خون در این زمان را توجیه می‌کند. همچنین حدود یک پانزدهم مقدار تستوسترونی که توسط بیضه‌ها به داخل پلاسمای مردها ترشح می‌شود توسط تخمدانها به داخل پلاسمای زنان ترشح می‌گردد.

استروژنها و پروژسترون در خون به طور چسبیده به پروتئینهای پلازما انتقال می‌یابند - استروژنها و پروژسترون هر دو به طور عمده به طور چسبیده به آلبومین پلازما و گلوبولینهای اختصاصی گیرنده استروژنها و نیز گلوبولهای اختصاصی گیرنده پروژسترون در خون حمل می‌شوند. اتصالات بین این هورمونها و پروتئینهای پلازما آن قدر سست است که این هورمونها به سرعت در ظرف حدود ۳۰ دقیقه به داخل بافتها آزاد می‌شوند.

عمل کبد در تجزیه استروژنها - کبد استروژنها را مزدوج کرده و گلوکوکورونیدها و سولفاتها را تشکیل می‌دهد و حدود یک پنجم این فرآورده‌های مزدوجی از راه صفرا و قسمت اعظم باقیمانده آنها از راه ادارار دفع می‌گردد. کبد همچنین

استروژنهای قوی یعنی استرادیول و استرون را به استروژن تقریباً به طور کامل بی اثر استریول تبدیل می کند. بنابراین، کاهش عمل کبد عملاً فعالیت استروژنها را در بدن افزایش داده و گاهی موجب هیپر استرینیسم hyperestrinism می شود.

سرنوشت پروژسترون - تقریباً تمام پروژسترون در ظرف چند دقیقه بعد از ترشح به استروئیدهای دیگری تبدیل می شود که فاقد اثر پروژستروئیک هستند. کبد در این جا همان طور که در مورد استروژنها نیز صدق می کند، برای این تجزیه متابولیک اهمیت ویژه ای دارد.

فرآورده نهایی اصلی تجزیه پروژسترون، پرگناندیول pergnandioli است. حدود ۱۰ درصد پروژسترون اولیه به این شکل از راه ادرار دفع می شود. بنابراین، میزان تشکیل پروژسترون در بدن را می توان از روی این میزان دفع تخمین زد.

اعمال استروژنها - اثرات آنها بر صفات اولیه و ثانویه جنسی زنانه

عمل اصلی استروژنها ایجاد تکثیر سلولی و رشد بافتهای اندامهای جنسی و سایر بافتهای مربوط به تولید مثل است. **اثر استروژنها بر رحم و اندامهای جنسی خارجی زنانه** - در دوران کودکی استروژنها فقط به مقادیر ناچیز ترشح می شوند اما در زمان بلوغ مقدار استروژنها که تحت تأثیر هورمونهای گونادوتروپیک هیپوفیز قدامی ترشح می شوند تا حدود ۲۰ برابر یا بیشتر افزایش می یابد. در این زمان اندامهای جنسی زن از وضع کودکی به وضع بالغ تغییر شکل پیدا می کنند. تخمدانها، لوله های رحمی، رحم و مهبل همگی از نظر اندازه چندین برابر بزرگ می شوند. اندامهای تناسلی خارجی نیز بزرگ می شوند و چربی در جیل عانه mons pubis و لبهای بزرگ جمع شده و لوبهای کوچک نیز بزرگ می شوند. علاوه بر آن، استروژنها اپیتلیوم واژن را از نوع مکعبی شکل به نوع مطبق تغییر می دهند که در برابر عفونت و ضربه به طور قابل ملاحظه ای مقاومتر از اپیتلیوم مکعبی قبل از بلوغ است. عفونتهای واژن کودکان را غالباً می توان با تجویز استروژنها صرفاً به علت افزایش حاصله در مقاومت اپیتلیوم واژن درمان کرد.

در طی چند سال اول بعد از بلوغ، رحم دو تا سه برابر بزرگتر می شود. اما مهمتر از این افزایش جثه، تغییراتی است که تحت تأثیر استروژنها در آندومتر رحم به وجود می آید. استروژنها موجب تکثیر بازر استرومای آندومتر و رشد و تکامل بسیار افزایش یافته غدد آندومتر می شوند که بعداً برای کمک به تغذیه تخمک لانه گزیده مورد استفاده قرار خواهند گرفت. این اثرات بعداً در این فصل در ارتباط با دوره ماهانه آندومتر رحمی شرح داده خواهند شد.

اثر استروژنها بر لوله های رحمی - اثر استروژنها بر پوشش مخاطی لوله های رحمی نظیر اثر آنها بر آندومتر رحم است. استروژنها موجب تکثیر بافت غده ای این پوشش شده و موضوع بویژه مهم آن است که موجب افزایش تعداد سلولهای اپیتلیال مژکداری می شوند که لوله های رحمی را مفروش می کنند. همچنین، فعالیت مژکها به طور قابل ملاحظه ای تشدید می شود و این مژکها همیشه در جهت رحم ضربان دارند. این موضوع به پیش راندن تخمک لقاح یافته به سوی رحم کمک می کند.

اثر استروژنها بر پستانها - پستانهای اولیه زن و مرد دقیقاً نظیر یکدیگر هستند. در واقع، پستان مردها در دو دهه اول زندگی می تواند تحت تأثیر هورمونهای مناسب تکامل کافی پیدا کرده و به همان روش پستان زن شیر تولید کند. استروژنها موجب (۱) تکامل بافتهای استرومای پستانها، (۲) رشد یک سیستم وسیع از مجاری و (۳) تجمع چربی در پستانها می شوند. لوبها و آلونولهای پستان تحت تأثیر استروژنها به تنهایی به طور مختصر رشد می کنند و پروژسترون و پرولاکتین هستند که موجب رشد و عمل قاطع نهایی این تشکیلات می شوند.

به طور خلاصه، استروژنها رشد پستانها و دستگاه مولد شیر پستانها را شروع می کنند و همچنین مسؤول رشد و ظاهر خارجی مشخص پستانهای زن بالغ هستند اما کار تبدیل پستانها به اندامهای مولد شیر را به اتمام نمی رسانند.

اثر استروژنها بر اسکلت - استروژنها فعالیت اوستئوکلاستی را در استخوانها مهار می کنند و لذا رشد استخوانی

را تحریک می‌کنند همان طور که در فصل ۷۹ شرح داده شد، لاقط قسمتی از این اثر ناشی از تحریک اوستئوپروتجربین است که عامل مهارکننده اوستئوکلاستوزن نیز نامیده می‌شود و یک سایتوکاین است که جذب استخوان را مهار می‌کند.

بنابراین در زمان بلوغ که زن وارد سالهای تولید مثل خود می‌گردد رشدش از نظر قد برای چندین سال تسریع می‌شود. با این وجود، استروژنها اثر قوی دیگری بر رشد اسکلت دارند به این معنی که موجب جوش خوردن زودرس اپیفیزها با تنه استخوانهای بلند می‌شوند. این اثر در زنها بسیار قویتر از اثر مشابه تستوسترون در مردها است. در نتیجه، رشد زن معمولاً چندین سال زودتر از رشد مرد متوقف می‌شود. زن اخته که کاملاً فاقد تولید استروژن است به علت این که اپیفیزهایش در زمان زودرس طبیعی جوش نمی‌خورند معمولاً چندین سانتیمتر از زن بالغ طبیعی بلندتر می‌شود.

اوستئوپوروز استخوانها به علت کمبود استروژنها در سنین پیری ایجاد می‌شود - بعد از یائسگی، تقریباً هیچ‌گونه استروژنی توسط تخمدانها ترشح نمی‌شود. این کمبود استروژنها منجر به: (۱) کاهش فعالیت اوستئوبلاستی در استخوانها، (۲) کاهش ماتریس استخوانی و (۳) کاهش تجمع کلسیم و فسفات در استخوان می‌شود. در بعضی زنان، این اثر فوق‌العاده شدید است و حالت حاصله اوستئوپوروز یا پوکی استخوان نامیده می‌شود که در فصل ۷۹ شرح داده شد. چون این حالت می‌تواند استخوانها را شدیداً ضعیف کرده و منجر به شکستگی استخوانها و بویژه شکستگی مهره‌ها شود لذا نسبت زیادی از زنها در دوران بعد از یائسگی به منظور پیشگیری با استروژنهای جایگزین شونده برای جلوگیری از اثرات اوستئوپوروزی درمان می‌شوند.

استروژنها به مقدار مختصر تشکیل پروتئینها را افزایش می‌دهند - استروژنها موجب افزایش مختصری در پروتئین کل بدن می‌شوند و شاهد این امر تعادل نیتروژنی مثبت خفیف در هنگامی است که استروژنها داده می‌شوند. این امر به طور عمده از اثر پیشبرنده رشد استروژنها بر اندامهای جنسی، استخوانها و چند بافت معدود دیگر بدن ناشی می‌شود. تشدید تشکیل پروتئین ناشی از تستوسترون بسیار عمومیت و چندین بار قوی‌تر از استروژنها است.

استروژنها متابولیسم بدن و رسوب چربی را افزایش می‌دهند - استروژنها میزان متابولیسم را مختصری اما حدود یک سوم هورمون جنسی مردانه تستوسترون افزایش می‌دهند. استروژنها همچنین موجب تجمع مقادیر بیشتری چربی در بافتهای زیرجلدی می‌شوند. در نتیجه، نسبت درصد چربی در بدن زن به طور قابل ملاحظه‌ای بیشتر از بدن مرد است که پروتئین بیشتری دارد. استروژنها علاوه بر تجمع دادن چربی در پستانها و بافتهای زیرجلدی، موجب تجمع چربی در کفل و ران می‌شوند که یکی از ویژگیهای اندام زن است.

اثر استروژنها بر توزیع مو - استروژنها تأثیر زیادی بر توزیع مو ندارند. با این وجود، مو بعد از بلوغ در ناحیه عانه و زیر بغل به وجود می‌آید. آندروژنهای تشکیل شده به مقادیر افزایش یافته در غدد فوق‌کلیوی زن بعد از بلوغ به طور عمده مسؤول این امر هستند.

اثر استروژنها بر پوست - استروژنها موجب می‌شوند که پوست حالتی پیدا کند که نرم و صاف است. اما با این وجود پوست ضخیمتر از پوست کودک یا زن اخته است. استروژنها همچنین موجب می‌شوند که رگهای خونی پوست زیادتر باشند. این اثر غالباً با افزایش گرمی پوست همراه است و غالباً موجب خونریزی بیشتری از سطوح بریده در مقایسه با مردها می‌شود.

اثر استروژنها بر تعادل الکترولیتی - تشابه شیمیایی هورمونهای استروژنیک با هورمونهای قشر فوق‌کلیوی قبلاً خاطر نشان شد. استروژنها نظیر آلدوسترون و بعضی از هورمونهای دیگر قشر فوق‌کلیوی موجب احتباس سدیم و آب بوسیلهٔ توبولهای کلیوی می‌شوند. این اثر استروژنها خفیف بوده و به ندرت اهمیت پیدا می‌کند اما در جریان آبستنی، تشکیل مقادیر عظیم استروژنها توسط جفت ممکن است موجب احتباس شدید مایع در بدن شود که در فصل ۸۲ شرح داده خواهد شد.

اعمال پروژسترون

پروژسترون موجب پیشبرد تغییرات ترشحاتی در رحم می‌شود - مهمترین عمل پروژسترون پیشبرد تغییرات ترشحاتی در آندومتر رحم در جریان نیمه آخر دوره جنسی ماهانه زنانه و بدینوسیله آماده کردن رحم برای لانه‌گزینی تخمک بارور شده است. این عمل بعداً در ارتباط با سیکل آندومتری رحم شرح داده خواهد شد. پروژسترون علاوه بر این اثری که روی آندومتر دارد فرکانس و شدت انقباضات رحمی را کاهش داده و بدینوسیله به جلوگیری از دفع تخمکی که در رحم لانه‌گزینی کرده است کمک می‌کند.

اثر پروژسترون بر لوله‌های رحمی - پروژسترون موجب پیشبرد تغییرات ترشحاتی در پوشش مخاطی لوله‌های رحمی نیز می‌شود. این ترشحات برای تغذیه تخمک بارور شده و در حال تقسیم در هنگام عبور آن از لوله رحمی قبل از لانه‌گزینی در رحم اهمیت دارند.

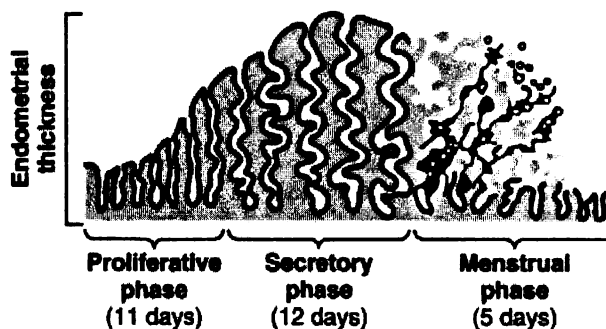
پروژسترون موجب پیشبرد رشد پستانها می‌شود - پروژسترون موجب پیشبرد رشد لوبولها و آلئولهای پستانها شده و موجب می‌شود که سلولهای آلئولی تکثیر یافته، بزرگ شده و ماهیت ترشحاتی پیدا کنند. با این وجود، پروژسترون در واقع موجب ترشح شیر از آلئولها نمی‌شود زیرا همان طور که در فصل ۸۲ خواهد آمد، شیر فقط بعد از آن که پستان آماده شده، توسط پرولاکتین از غده هیپوفیز قدامی تحریک بیشتری پیدا کرد، ترشح می‌گردد. پروژسترون همچنین موجب تورم پستانها می‌گردد. بخشی از این تورم ناشی از تکامل ترشحاتی در لوبولها و آلئولها است اما بخش دیگری از آن نیز از افزایش مایع در بافت زیرجلدی ناشی می‌گردد.

دوره ماهانه آندومتری و قاعدگی

یک سیکل ماهانه آندومتری در پوشش رحم همراه با تولید دوره‌ای ماهانه استروژنها و پروژسترون بوسیله تخمدانها، به وجود می‌آید که از طریق مراحل زیر عمل می‌کند: (۱) تکثیر سلولهای آندومتر رحم، (۲) پیدایش تغییرات ترشحاتی در آندومتر، و (۳) کنده شدن آندومتر که قاعدگی menstruation نامیده می‌شود. مراحل مختلف این دوره آندومتری در شکل ۸-۸۱ نشان داده شده‌اند.

مرحله تکثیری (مرحله استروژنی) سیکل آندومتری که قبل از تخمک‌گذاری به وجود می‌آید - در شروع هر سیکل عادت ماهانه، قسمت اعظم آندومتر بوسیله قاعدگی پوسته‌پوسته و کنده می‌شود. بعد از قاعدگی، فقط لایه نازکی از استرومای آندومتر باقی می‌ماند و تنها سلولهای اپیتلیالی که باقی می‌مانند سلولهایی هستند که در قسمتهای عمقی

شکل ۸ - ۸۱ - مراحل رشد آندومتر و قاعدگی در جریان هر دوره جنسی ماهانه زن.



باقیمانده غدد و غارهای آندومتر قرار گرفته‌اند. سلولهای استروما و سلولهای اپیتلیال تحت تأثیر استروژنها که در جریان قسمت اول دوره ماهانه تخمدانی به مقدار افزایش یابندهای بوسیله تخمدانها ترشح می‌شوند به سرعت تکثیر پیدا می‌کنند. سطح آندومتر در ظرف چهار تا هفت روز بعد از شروع قاعدگی مجدداً اپیتلیالیزه می‌شود.

سپس در جریان یک هفته و نیم بعد یعنی قبل از ایجاد اوولاسیون، ضخامت آندومتر، به علت افزایش تعداد سلولهای استروما و رشد پیشرونده غدد آندومتر و رشد رگهای خونی جدید به داخل آندومتر، شدیداً زیاد می‌شود. در زمان اوولاسیون آندومتر حدود ۳ تا ۵ میلیمتر ضخامت دارد.

غدد آندومتر و بویژه غدد ناحیه گردن رحم یک موکوس رقیق رشته‌ای شکل ترشح می‌کنند. رشته‌های موکوسی در کنار یکدیگر در طول مسیر کانال گردن رحم قرار می‌گیرند و کانالهایی تشکیل می‌دهند که به هدایت اسپرماتوزوئیدها در جهت صحیح از واژن به داخل رحم کمک می‌کنند.

مرحله ترشحي (مرحله قبل از باروري) سيكل آندومتری که بعد از تخمک‌گذاری به وجود می‌آید - در جریان قسمت اعظم نیمه آخر سیکل ماهانه، بعد از آن که تخمک‌گذاری انجام شد، پروژسترون و استروژن به مقدار زیاد بوسیله جسم زرد ترشح می‌شوند. استروژنها در جریان این مرحله از سیکل آندومتر موجب تکثیر سلولی اضافی مختصری در آندومتر می‌شوند در حالی که پروژسترون موجب تورم قابل ملاحظه و بروز صفات ترشحي در آندومتر می‌گردد. غدد پیچ و خم زیادی پیدا می‌کنند و مقدار زیادی مواد ترشحي در سلولهای اپیتلیال غده‌ای تجمع می‌یابند. همچنین سیتوپلاسم سلولهای استروما افزایش می‌یابد، ذخایر لیپیدی و گلیکوژنی در سلولهای استروما به مقدار زیادی افزایش می‌یابند، و جریان خون آندومتر به طور متناسب با پیدایش فعالیت ترشحي افزایش بیشتری پیدا می‌کند و رگهای خونی بسیار دراز و پریچ و خم می‌شوند. ضخامت آندومتر در قله مرحله ترشحي حدود یک هفته بعد از تخمک‌گذاری ۵ تا ۶ میلیمتر می‌شود.

هدف کلی از تمام این تغییرات آندومتری تولید یک آندومتر فوق‌العاده ترشحي محتوی مقدار زیادی مواد غذایی ذخیره است که بتواند شرایط مناسب برای لانه‌گزینی تخمک بارور شده را در جریان نیمه آخر دوره ماهانه فراهم سازد. از زمانی که تخمک بارور شده از لوله رحمی وارد حفره رحمی می‌شود (۳ تا ۴ روز بعد از تخمک‌گذاری) تا زمان لانه‌گزینی آن در رحم (۷ تا ۹ روز بعد از تخمک‌گذاری)، ترشحات رحم که «شیر رحمی» نامیده می‌شود تغذیه تخمک اولیه را که در حال تقسیم است تأمین می‌کند. سپس، به مجرد لانه‌گزینی تخمک در آندومتر، سلولهای تروفوبلاست موجود روی سطح تخمک لانه‌گزیده (در مرحله بلاستوسیت) شروع به هضم آندومتر و جذب مواد ذخیره شده در آندومتر می‌کنند و بدین ترتیب مقادیر زیادی مواد غذایی را در دسترس جنین لانه‌گزیده اولیه قرار می‌دهند.

قاعدگی - اگر تخمک بارور نشود، تقریباً دو روز قبل از پایان دوره ماهانه، جسم زرد در تخمدان به طور ناگهانی تحلیل رفته و ترشح هورمونهای تخمدانی (استروژنها و پروژسترون) همان طور که در شکل ۳-۸۱ نشان داده شده ناگهان به مقادیر پایینی کاهش می‌یابد. سپس به دنبال آن قاعدگی به وجود می‌آید.

قاعدگی در نتیجه این کاهش ناگهانی پروژسترون و استروژنها و بویژه پروژسترون در انتهای دوره ماهانه تخمدانی به وجود می‌آید. نخستین اثر این امر کاهش تحریک سلولهای آندومتر بوسیله این دو هورمون است که به سرعت منجر به تحلیل خود آندومتر تا حدود ۶۵ درصد ضخامت قبلی آن می‌شود. سپس در جریان ۲۴ ساعت قبل از شروع قاعدگی، رگهای خونی پریچ و خم که به لایه‌های مخاطی آندومتر منتهی می‌شوند احتمالاً به علت نوعی اثر تحلیل آندومتر از قبیل آزاد شدن یک ماده تنگ‌کننده رگی و شاید یکی از انواع تنگ‌کننده رگی پروستاگلاندینها که در این زمان به فراوانی وجود دارند دچار اسپاسم می‌شوند.

اسپاسم رگها، کاهش در مواد غذایی برای آندومتر، و از بین رفتن تحریک هورمونی موجب شروع نکرورز در آندومتر و بویژه در رگهای خونی می‌گردد. در نتیجه، خون در ابتدا به داخل لایه عروقی آندومتر نشت کرده و نواحی هموراژیک در

طی مدت ۲۴ تا ۳۶ ساعت به سرعت بزرگ می‌شوند. به تدریج لایه‌های نکروتیک خارجی آندومتر در محل خونریزی از رحم جدا می‌شوند تا این که در حدود ۴۸ ساعت بعد از شروع قاعدگی، کلیه لایه‌های سطحی آندومتر پوسته‌پوسته شده و می‌ریزند. توده بافت کنده شده و خون موجود در حفره رحمی به اضافه اثرات منقبض کننده پروستاگلاندینها و مواد دیگر در بافت کنده شده و در حال نکروز همگی با کمک یکدیگر موجب بروز انقباضات رحم می‌شوند که محتویات رحمی را به خارج دفع می‌کنند.

در جریان قاعدگی طبیعی، ۴۰ میلی‌لیتر خون و ۳۵ میلی‌لیتر دیگر مایع سروز دفع می‌شود. این مایع قاعدگی به طور طبیعی غیرقابل لخته شدن است زیرا یک فیبرینولیزین همراه با مواد نکروتیک آندومتر آزاد می‌شود. در صورتی که خونریزی بیش از حدی از سطح رحم به وجود آید، مقدار فیبرینولیزین ممکن است برای جلوگیری از لخته شدن کافی نباشد. وجود لخته خون در جریان قاعدگی غالباً نشانه کلینیکی بیماری رحمی است.

در ظرف چهار تا هفت روز بعد از شروع قاعدگی، دفع خون قطع می‌شود زیرا در این زمان آندومتر مجدداً به طور کامل اپیتلیالیزه شده است.

لکوره Leukorrhea در جریان قاعدگی - در جریان قاعدگی تعداد عظیمی لکوسیت همراه با مواد نکروتیک و خون آزاد می‌شوند. احتمالاً ماده‌ای که بوسیله نکروز آندومتر آزاد می‌شود موجب این خروج لکوسیتها می‌شود. در نتیجه وجود این تعداد زیاد لکوسیتها و شاید عوامل دیگر، رحم در جریان قاعدگی با وجود لخت بودن سطح آندومتر، نسبت به عفونت بسیار مقاوم است. این امر ارزش حفاظتی فوق‌العاده زیادی دارد.

تنظیم ریتم ماهانه زنانه

واکنش متقابل بین هورمونهای تخمدانی و هیپوتالاموسی - هیپوفیزی

اکنون که تغییرات دوره‌ای اصلی که در جریان سیکل جنسی ماهانه زن به وجود می‌آیند عرضه شد می‌توانیم کوشش کنیم تا مکانیسم ریتمیک پایه را که موجب این تغییرات دوره‌ای می‌شود توجیه کنیم.

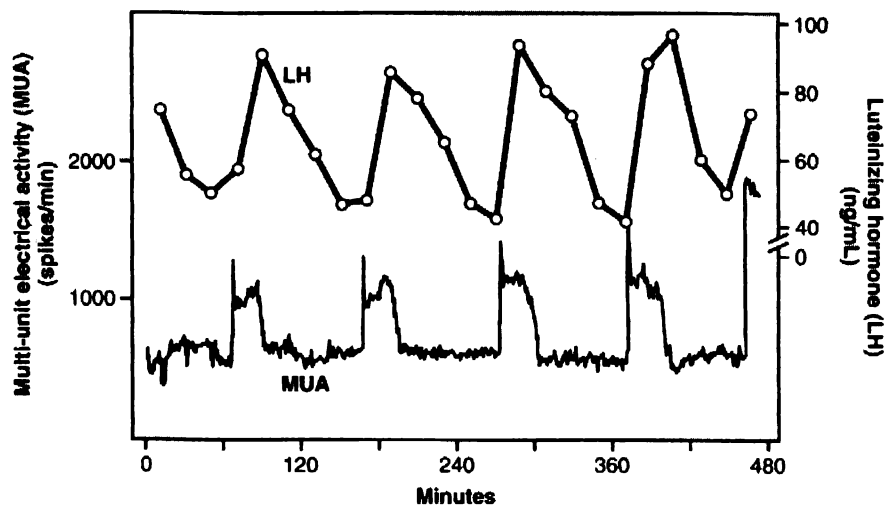
هیپوتالاموس GnRH را ترشح می‌کند که موجب ترشح LH و FSH توسط هیپوفیز می‌شود

همان طور که در فصل ۷۴ خاطر نشان شد ترشح بیشتر هورمونهای هیپوفیز قدامی بوسیله هورمونهای آزاد کننده‌ای کنترل می‌شود که در هیپوتالاموس ساخته شده و از طریق سیستم باب هیپوتالاموسی - هیپوفیزی به غده هیپوفیز قدامی انتقال می‌یابند. در مورد گونادوتروپینها یک هورمون آزاد کننده موسوم به هورمون آزاد کننده گونادوتروپین GnRH اهمیت دارد. این ماده به طور خالص به دست آمده و معلوم شده که یک دکاپتید با فرمول زیر است:



ترشح منقطع نبض دار GnRH توسط هیپوتالاموس - آزاد شدن نبض دار LH از هیپوفیز قدامی را تحریک می‌کند - تجربیات نشان داده‌اند که هیپوتالاموس GnRH را به طور مداوم ترشح نمی‌کند بلکه به صورت نبضهایی که ۵ تا ۲۵ دقیقه طول می‌کشند و هر یک تا دو ساعت یک بار به وجود می‌آیند ترشح می‌کند. منحنی پایینی شکل ۹-۸۱ سیگنالهای نبض دار الکتریکی در هیپوتالاموس را که موجب ترشح نبض دار هیپوتالاموسی GnRH می‌شوند نشان می‌دهد.

موضوع جالب این است که هنگامی که GnRH به طور مداوم تزریق می‌شود به طوری که به جای این که به صورت



شکل ۹ - ۸۱ - منحنی بالا: تغییرات نبض دار هورمون لوتینی LH در گردش خون محیطی در یک میمون رزوس که تخمدانهایش خارج شده و با پنتوباریتال بیهوش شده است. منحنی پایین: ثبت دقیقه به دقیقه فعالیت الکتریکی مرکب MUA ثبت شده از هیپوتالاموس میانی - قاعده‌ای.

این نبضها باشد در تمامی اوقات موجود باشد اثرات آن در آزاد کردن FSH و LH از غده هیپوفیز قدامی از بین می‌رود. بنابراین، به دلایل ناشناخته، ماهیت نبض دار آزاد شدن GnRH برای عمل آن ضروری است. آزاد شدن نبض دار GnRH همچنین موجب ترشح منقطع LH حدود هر ۹۰ دقیقه یک بار می‌شود. این موضوع توسط منحنی بالایی در شکل ۹-۸۱ نشان داده شده است.

مراکز هیپوتالاموسی برای آزاد کردن GnRH - فعالیت نورونی که موجب آزاد شدن نبض دار GnRH می‌شود
به طور عمده در هیپوتالاموس میانی - قاعده‌ای بویژه در هسته‌های قوسی این ناحیه به وجود می‌آید. بنابراین، معتقدند که این هسته‌های قوسی قسمت اعظم فعالیت جنسی زنانه را کنترل می‌کنند اگرچه نورونهای دیگر در ناحیه پیش بصری هیپوتالاموس قدامی نیز GnRH را به مقادیر متوسط ترشح می‌کنند. مراکز نورونی متعدد در سیستم لمبیک بالاتر مغز (سیستم کنترل روانی) سیگنالهایی به داخل هسته‌های قوسی می‌فرستند تا هم شدت آزاد شدن GnRH و هم فرکانس نبضها را تغییر دهند و به این ترتیب یک توجیه برای این موضوع به دست می‌دهند که چرا عوامل روانی غالباً اعمال جنسی زنانه را تغییر می‌دهند.

اثرات فیدبکی منفی استروژن و پروژسترون در کاهش دادن ترشح LH و FSH

استروژن به مقادیر کم یک اثر قوی در مهار تولید LH و FSH هر دو دارد. همچنین، هنگامی که پروژسترون وجود دارد، اثر مهاری استروژن چندین برابر می‌شود با وجود این که پروژسترون به خودی خود اثر اندکی دارد. (شکل ۱۰-۹)

به نظر می‌رسد که این اثرات فیدبکی به طور عمده مستقیماً روی غده هیپوفیز قدامی اما همچنین تا حدود کمتری روی هیپوتالاموس عمل کرده و ترشح GnRH را بویژه با تغییر دادن فرکانس نبضهای GnRH کاهش می‌دهند.

هورمون اینهیبین از جسم زرد ترشح FSH و LH را مهار می‌کند - علاوه بر اثرات فیدبکی استروژن و پروژسترون به نظر می‌رسد که هورمونهای باز هم دیگری دخالت داشته باشند، بویژه اینهیبین که همراه با هورمونهای استروئیدی جنسی توسط سلولهای گرانولوزای جسم زرد ترشح می‌شود درست به همان روشی که سلولهای سرتولی اینهیبین را در بیضه‌های مرد ترشح می‌کنند (شکل ۱۰-۸۱). این هورمون در زن نیز همانند مرد دارای همان اثرات مهار ترشح هورمون محرک فولیکولی توسط غده هیپوفیز و تا حدود کمتری هورمون لوتئینی است. بنابراین، معتقدند که اینهیبین ممکن است اهمیت ویژه‌ای در ایجاد کاهش ترشح هورمون محرک فولیکولی و هورمون لوتئینی در نزدیکی انتهای دوره جنسی ماهانه زن داشته باشد.

اثر فیدبکی مثبت استروژن قبل از تخمک‌گذاری - افزایش ترشح هورمون لوتئینی قبل از تخمک‌گذاری

به دلایلی که هنوز درک نشده هیپوفیز قدامی مقدار بسیار افزایش یافته‌ای از LH را برای مدتی حدود یک تا دو روز از ۲۴ تا ۴۸ ساعت قبل از تخمک‌گذاری ترشح می‌کند. این اثر در شکل ۳-۸۱ ملاحظه می‌شود که همچنین افزایش ترشح بسیار کمتر FSH قبل از تخمک‌گذاری را نشان می‌دهد.

تجربیات نشان داده‌اند که تزریق مداوم استروژن به زن به میزانی بیشتر از یک حد بحرانی به مدت دو تا سه روز در جریان قسمت آخر نیمه اول دوره تخمدانی موجب تسریع شدید رشد فولیکولهای تخمدانی و همچنین تسریع شدید ترشح استروژنهای تخمدانی می‌شود. در جریان این مرحله، ترشح هر دو هورمون محرک فولیکولی و هورمون لوتئینی بوسیله غده هیپوفیز قدامی در ابتدا اندکی کاهش می‌یابد. سپس ناگهان ترشح هورمون لوتئینی شش تا هشت برابر و ترشح هورمون محرک فولیکولی تا حدود دو برابر افزایش می‌یابد. این افزایش شدید ترشح LH موجب می‌شود که تخمک‌گذاری انجام شود.

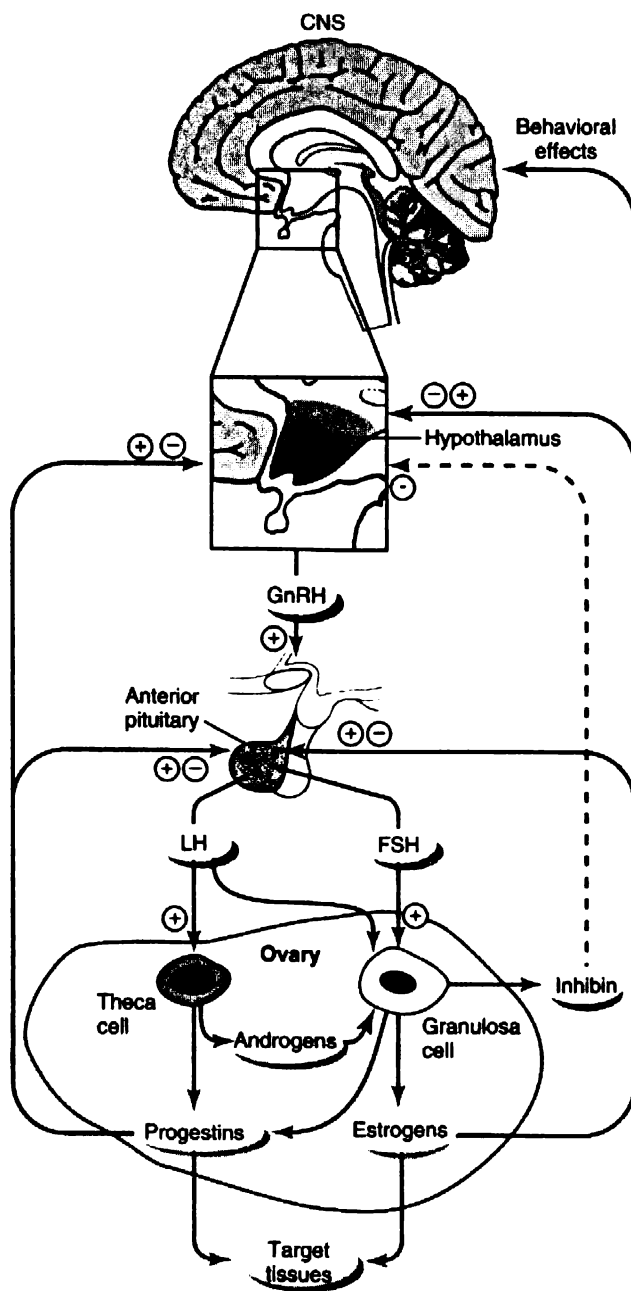
علت این افزایش ناگهانی در ترشح LH معلوم نیست اما چندین علت احتمالی آن عبارتند از: (۱) پیشنهاد شده که استروژن در این نقطه از دوره ماهانه یک اثر فیدبکی مثبت غیرعادی برای تحریک ترشح LH و تا حدود کمتری FSH توسط هیپوفیز قدامی دارد (شکل ۱۰-۸۱). این موضوع کاملاً برخلاف اثر فیدبکی منفی طبیعی آن است که در جریان باقیمانده دوره ماهانه زن به وجود می‌آید. (۲) سلولهای گرانولوزای فولیکولها حدود یک روز قبل از افزایش ناگهانی هورمون لوتئینی در مرحله قبل از تخمک‌گذاری شروع به ترشح مقادیر اندک اما متزایدی از پروژسترون می‌کنند و پیشنهاد شده که این موضوع ممکن است همان عاملی باشد که باعث تحریک ترشح بیش از حد هورمون لوتئینی می‌شود.

بدون این افزایش طبیعی شدید هورمون لوتئینی در مرحله قبل از تخمک‌گذاری، هیچ‌گاه اوولاسیون به وجود نخواهد آمد.

نوسان فیدبکی سیستم هیپوتالاموسی - هیپوفیزی - تخمدانی

اکنون بعد از شرح بیشتر اطلاعات معلوم شده در مورد روابط متقابل بین اجزای مختلف سیستم هورمونی زنانه، می‌توانیم کوشش کنیم نوسان فیدبکی که ریتم دوره جنسی زن را کنترل می‌کند توجیه کنیم. به نظر می‌رسد که این نوسان تقریباً از طریق سه واقعه پشت سرهم به شرح زیر عمل می‌کند:

۱- ترشح بعد از تخمک‌گذاری هورمونهای تخمدانی و کاهش گونادوتروپینهای هیپوفیزی - قسمتی از دوره ماهانه که آسانتر از همه قابل توجیه است وقایعی است که در مرحله بعد از تخمک‌گذاری یعنی بین تخمک‌گذاری و



شکل ۱۰ - ۸۱ - تنظیم فیدبکی
محور هیپوتالاموسی - هیپوفیزی -
تخمدانی در زن‌ها. اثرات تحریکی یا
+ و اثرات مهاري با - نشان داده
شده‌اند. استروژنها و پروژسترون
بسته به مرحله سیکل تخمدانی هم
اثرات فیدبکی منفی و هم اثرات
فیدبکی مثبت روی هیپوتالاموس و
هیپوفیز قدامی دارند. این‌ها یک
اثر فیدبکی منفی روی هیپوفیز
قدامی دارد. GnRH هورمون آزاد
کننده گونادوتروپین، FSH هورمون
محرک فولیکولی، LH هورمون
لوتینی.

شروع قاعدگی به وجود می‌آید. در جریان این مرحله، جسم زرد مقدار بسیار زیادی پروژسترون و استروژن و نیز هورمون اینهیبین ترشح می‌کند. تمام این هورمون‌ها روی هم یک اثر فیدبکی منفی مرکب روی غده هیپوفیز قدامی و هیپوتالاموس داشته و موجب سرکوب ترشح هورمون محرک فولیکولی و هورمون لوتئینی می‌شوند و در حدود ۳ تا ۴ روز قبل از شروع قاعدگی غلظت آنها را به پایستترین حد خود کاهش می‌دهند. این اثرات در شکل ۳-۸۱ نشان داده شده‌اند.

۲- مرحله رشد فولیکول - دو تا سه روز قبل از شروع قاعدگی، جسم زرد تا تحلیل تقریباً کامل پیش می‌رود و ترشح استروژن، پروژسترون و اینهیبین از جسم زرد تا یک حداقل اندک کاهش می‌یابد. این عمل هیپوتالاموس و هیپوفیز قدامی را از اثر فیدبکی این هورمون‌ها آزاد می‌کند. بنابراین، حدود یک روز بعد یعنی حدوداً در همان زمانی که قاعدگی شروع می‌شود ترشح هورمون محرک فولیکولی از هیپوفیز شروع به افزایش کرده و تا دو برابر افزایش می‌یابد و سپس چندین روز بعد از شروع قاعدگی ترشح هورمون لوتئینی نیز مختصری افزایش می‌یابد. این هورمون‌ها موجب رشد فولیکول جدید و افزایش پیشرونده در ترشح استروژن می‌شوند به طوری که در حدود ۵/۱۲ تا ۱۳ روز بعد از شروع دوره جدید ماهانه جنسی زن، ترشح استروژن به حداکثر می‌رسد.

در جریان ۱۱ تا ۱۲ روز نخست این رشد فولیکولی میزان ترشح هیپوفیزی گونادوتروپینهای FSH و LH به علت اثر فیدبکی منفی به طور عمده استروژن روی غده هیپوفیز قدامی به طور مختصر کاهش می‌یابد. سپس یک افزایش ناگهانی در ترشح LH و تا حدود کمتری FSH به وجود می‌آید که همان افزایش شدید ترشح LH و FSH قبل از تخمک‌گذاری بوده و به دنبال آن تخمک‌گذاری ایجاد می‌شود.

۳- افزایش ترشح FSH و LH قبل از تخمک‌گذاری - اوولاسیون - تقریباً در ۵/۱۱ تا ۱۲ روز بعد از شروع دوره ماهانه، کاهش FSH و LH به طور ناگهانی متوقف می‌شود. عقیده بر این است که غلظت زیاد استروژن‌ها در این زمان (یا شروع ترشح پروژسترون توسط فولیکول‌ها) همان طور که در بالا بیان شد موجب یک اثر فیدبکی مثبت تحریکی روی هیپوفیز قدامی می‌گردد که به یک افزایش عظیم در ترشح هورمون لوتئینی و تا حدود کمتری هورمون محرک فولیکولی منجر می‌شود. علت این افزایش شدید ترشح هورمون‌های لوتئینی و محرک فولیکولی قبل از تخمک‌گذاری هرچه باشد، مقدار بیش از حد زیاد هورمون لوتئینی موجب اوولاسیون و رشد و ترشح بعدی جسم زرد می‌گردد. به این ترتیب، سیستم هورمونی دوره جدید ترشحات خود را تا اوولاسیون بعدی آغاز می‌کند.

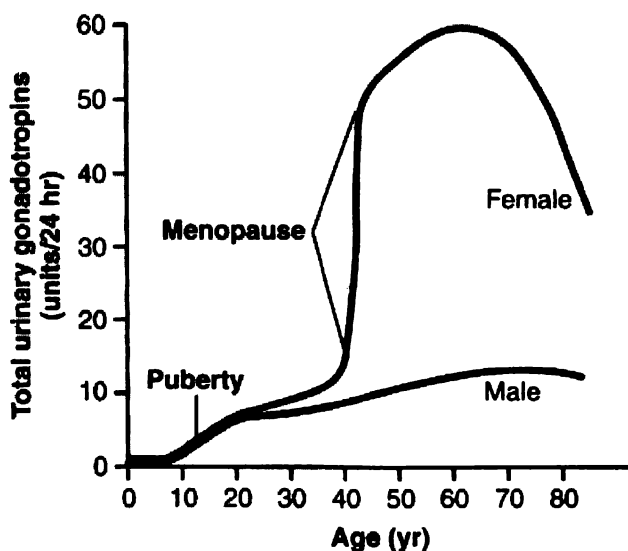
دوره‌های بدون تخمک‌گذاری - دوره جنسی در زمان بلوغ

در صورتی که افزایش ترشح هورمون لوتئینی قبل از تخمک‌گذاری به اندازه کافی نباشد اوولاسیون به وجود نخواهد آمد و در این حال گفته می‌شود که دوره بدون تخمک‌گذاری anovulatory است. تغییرات دوره‌ای دوره جنسی ماهانه ادامه می‌یابد اما به روشهای زیر تغییر پیدا می‌کند: اولاً، فقدان اوولاسیون موجب عدم پیدایش جسم زرد می‌شود و در نتیجه، تقریباً هیچ‌گونه ترشح پروژسترون در قسمت آخر دوره جنسی وجود ندارد. ثانیاً، دوره جنسی چندین روز کوتاهتر می‌شود اما ریتم آن ادامه می‌یابد. بنابراین، محتمل است که پروژسترون برای حفظ خود سیکل مورد نیاز نباشد اگرچه می‌تواند ریتم آن را تغییر دهد.

دوره‌های بدون تخمک‌گذاری در جریان چند دوره اول جنسی در شروع بلوغ و برای چندین ماه تا چندین سال قبل از یانستگی عادی است و شاید علت این امر آن باشد که افزایش ترشح LH در این اوقات برای ایجاد اوولاسیون به اندازه کافی قوی نیست.

بلوغ و شروع قاعدگی

بلوغ puberty به معنی شروع زندگی جنسی بالغ و menarche به معنی شروع دوره‌های قاعدگی است. دوران بلوغ



شکل ۱۱ - ۸۱ - میزان کل ترشح هورمونهای گونادوتروپیک در سراسر زندگی جنسی زن و مرد که یک افزایش بویژه ناگهانی در هورمونهای گونادوتروپیک را در هنگام یائسگی در زن نشان می دهد.

از یک افزایش تدریجی در ترشح هورمونهای گونادوتروپیک بوسیله هیپوفیز شروع می شود که همان طور که در شکل ۱۱-۸۱ نشان داده شده، در حدود سن ۸ سالگی شروع می گردد و معمولاً در سنین بین ۱۱ تا ۱۶ سالگی (به طور متوسط ۱۳ سالگی) به شروع قاعدگی می انجامد.

در زن همانند مرد غده هیپوفیز و تخمدانهای کودکی در صورت تحریک مناسب قادر به انجام کامل عمل خود هستند. اما همان طور که در مورد مرد نیز صدق می کند و به دلایلی که تا کنون درک نشده، هیپوتالاموس هورمون آزادکننده هورمون لوتینی را به مقادیر قابل ملاحظه در دوران کودکی ترشح نمی کند. تجربیات نشان داده اند که خود هیپوتالاموس کاملاً قادر به ترشح این هورمون هست اما سیگنال مناسب از ناحیه ای از مغز جهت شروع این ترشح وجود ندارد. بنابراین امروزه معتقدند که شروع بلوغ توسط نوعی روند بالغ شدن در ناحیه دیگری از مغز شاید جایی در سیستم لمبیک ایجاد می شود.

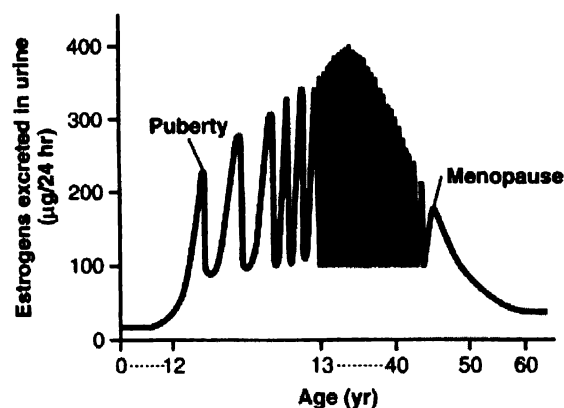
شکل ۱۲-۸۱ موارد زیر را نشان می دهد: (۱) مقادیر متزاید ترشح استروژنها در بلوغ، (۲) تغییرات دوره ای در طی دوره جنسی ماهانه، (۳) افزایش بیشتر ترشح استروژن در طی چند سال اول زندگی تناسلی، (۴) کاهش پیشرونده در ترشح استروژن در هنگام نزدیک شدن به پایان زندگی تولید مثلی، (۵) سرانجام قطع تقریباً کامل ترشح استروژن یا پروژسترون بعد از یائسگی.

یائسگی یا منوپوز MENOPAUSE

در حدود سن ۴۰ تا ۵۰ سالگی دوره های جنسی معمولاً نامنظم شده و اوولاسیون در جریان بسیاری از این دوره ها به وجود نمی آید. بعد از چند ماه تا چند سال دوره های جنسی ماهانه همان طور که در شکل ۱۲-۸۱ نشان داده شده به طور کامل قطع می گردند. این مرحله که در جریان آن سیکل های ماهانه قطع می شوند و هورمونهای جنسی زنانه تا حد تقریباً صفر کاهش می یابند یائسگی یا منوپوز نامیده می شود.

علت منوپوز خاموش شدن تخمدانها است. در سراسر دوران زندگی تولید مثلی زن حدود ۴۰۰ عدد از فولیکولهای اولیه به فولیکولهای بالغ تبدیل شده و تخمک گذاری می کنند و صدها هزار تخمک دژنره می شوند. در سن حدود ۴۵ سالگی

شکل ۱۲ - ۸۱ - ترشح استروژن در سراسر دوران جنسی زن.



فقط معدودی از فولیکولهای اولیه باقی می‌مانند تا توسط FSH و LH تحریک شوند و همان طور که در شکل ۱۲-۸۱ نشان داده شده، به تدریج که تعداد فولیکولهای اولیه به صفر نزدیک می‌شود تولید استروژنها توسط تخمدانها کاهش می‌یابد. هنگامی که تولید استروژن به زیر یک رقم بحرانی سقوط می‌کند استروژنها دیگر نمی‌توانند تولید گوناودوتروپینهای FSH و LH را مهار کنند. به جای آن، همان طور که در شکل ۱۱-۸۱ نشان داده شده، FSH و LH (بیشتر FSH) بعد از یانسگی به مقادیر زیاد و مداوم ترشح می‌گردند، اما به تدریج که فولیکولهای اولیه باقیمانده دچار آترزی می‌گردند تولید استروژنها بوسیله تخمدانها عملاً به صفر سقوط می‌کند.

در زمان یانسگی زن باید زندگی خود را که به طور فیزیولوژیک توسط تولید استروژن و پروژسترون تحریک می‌شد با یک زندگی فاقد این هورمونها مطابقت دهد. از بین رفتن استروژنها غالباً موجب تغییرات بارز فیزیولوژیک در اعمال بدن می‌شود شامل: (۱) گر گرفتگی و داغ شدن hot flashes که با افروختگی شدید پوست مشخص می‌شود، (۲) احساس تنگی نفس روانی، (۳) تحریک پذیری، (۴) خستگی، (۵) اضطراب، (۶) گاهی اختلالات روانی یا پسیکوزهای مختلف و (۷) کاهش استحکام و کلسیفیکاسیون استخوانها در سراسر بدن. این علائم در حدود ۱۵ درصد زنها به اندازه کافی شدید هستند که نیاز به درمان داشته باشند. در صورتی که روان درمانی مؤثر واقع نشود تجویز روزانه یک استروژن به مقدار کم علائم را معکوس می‌کند و با کاهش دادن تدریجی مقدار استروژن، زن یانسه ممکن است از علائم شدید اجتناب کند.

اختلالات ترشح تخمدانها

هیپوگوناדיسم - کاهش ترشح توسط تخمدانها - ترشح کمتر از طبیعی تخمدانها می‌تواند از عدم تکامل کافی، فقدان تخمدانها یا از تخمدانهایی که به علل ژنتیکی غیرطبیعی بوده و در نتیجه فقدان آنزیمها در سلولهای ترشحی هورمونهای نابه جایی را ترشح می‌کنند ناشی شود. هنگامی که تخمدانها از بدو تولد وجود ندارند و یا قبل از بلوغ عمل خود را از دست می‌دهند خواجگی زنانه پیش می‌آید. در این حالت، صفات جنسی ثانویه ظاهر نمی‌شوند و اندامهای جنسی به صورت کودکانه باقی می‌مانند. علامت بویژه مشخص این حالت رشد بیش از اندازه استخوانهای دراز است زیرا اپیفیزها مانند زن بالغ طبیعی در سنین پایین با تنه استخوانهای بلند جوش نمی‌خورند. در نتیجه، قد زن خواجه به همان اندازه مردی با

زمینه ژنتیک مشابه یا شاید حتی مختصری بلندتر است.

هنگامی که تخمدانهای یک زن کاملاً رشد کرده، برداشته می‌شوند اندامهای جنسی تا حدودی آتروفی پیدا می‌کنند به طوری که رحم از نظر اندازه تقریباً به حد کودکی می‌رسد، واژن کوچکتر می‌شود، و اپیتلیوم واژن ضخیم شده و به آسانی دچار آسیب می‌گردد. پستانها آتروفی پیدا کرده و آویزان می‌شوند و موی زهار کم‌پشت می‌شود. همین تغییرات بعد از یائسگی در زنان به وجود می‌آیند.

بی‌نظمی و قطع قاعدگی به علت کم‌کاری تخمدانها - همان طور که در بالا در بحث منوپوز خاطر نشان شد مقدار استروژنهای تولید شده بوسیله تخمدانها بایستی از یک رقم بحرانی بالاتر برود تا استروژنها بتوانند موجب بروز سیکلهای جنسی ماهانه ریتمیک شوند. بنابراین، در کم‌کاری تخمدانها (هیپوگوناדיسم) یا در هنگامی که تخمدانها در نتیجه عوامل دیگر از قبیل هیپوتیروئیدیسم مقدار کمی استروژن ترشح می‌کنند دوره تخمدانی غالباً به طور طبیعی به وجود نخواهد آمد بلکه ممکن است چندین ماه بین دوره‌های قاعدگی فاصله افتد یا ممکن است قاعدگی کاملاً قطع شود (آمنوره amenorrhea). سیکلهای تخمدانی طولانی بکرات با فقدان اوولاسیون همراه هستند و علت این امر ظاهراً ترشح ناکافی هورمون لوتئینی در هنگام افزایش شدید پیش از تخمک‌گذاری LH است که برای اوولاسیون ضروری است.

ازدیاد ترشح تخمدانها - ازدیاد فوق‌العاده شدید ترشح هورمونهای تخمدانی از تخمدانها یک حالت کلینیکی نادر است زیرا ترشح بیش از اندازه شدید استروژنها به طور اوتوماتیک تولید گونادوتروپینها بوسیله هیپوفیز قدامی را کاهش می‌دهد و این امر به نوبه خود تولید هورمونهای تخمدانی را محدود می‌کند. در نتیجه، ازدیاد ترشح هورمونهای زنانه معمولاً فقط موقعی از نظر کلینیکی تشخیص داده می‌شود که یک تومور زن‌کننده به وجود می‌آید.

یک تومور سلولهای گرانولوزا می‌تواند در تخمدان به وجود آید و بروز آن بعد از یائسگی شایعتر از قبل از یائسگی است. این تومورها مقدار زیادی استروژن ترشح می‌کنند که دارای اثرات استروژنیک شامل هیپرتروفی آندومتر رحم و خونریزی نامنظم از این آندومتر هستند. در واقع، خونریزی غالباً نخستین و تنها نشانه وجود چنین توموری است.

عمل جنسی زنانه

تحریک عملی جنسی زن - انجام موفقیت‌آمیز عمل جنسی در زن همان طور که در مورد مرد نیز صادق است به تحریک روانی و تحریک جنسی موضعی بستگی دارد.

همان طور که در مورد مردان نیز صدق می‌کند افکار شهوانی می‌تواند منجر به میل جنسی در زن شود و این امر کمک زیادی به انجام عمل جنسی در زن می‌کند. میل جنسی احتمالاً به همان اندازه تحریک فیزیولوژیکی به سابقه آموزشی شخص نیز بستگی دارد اگرچه میل جنسی متناسب با میزان ترشح هورمونهای جنسی افزایش می‌یابد. میل جنسی همچنین در جریان دوره ماهانه تغییر می‌کند و در نزدیکی زمان تخمک‌گذاری به حداکثر خود می‌رسد و این امر احتمالاً ناشی از زیاد بودن ترشح استروژن در جریان مرحله قبل از تخمک‌گذاری است.

تحریک جنسی موضعی در زنان کم و بیش به همان روش مردان انجام می‌شود زیرا ماساژ یا سایر انواع تحریک فرج، واژن و سایر نواحی پرینه می‌تواند موجب بروز احساسهای جنسی گردد. کلیتورس بویژه برای ایجاد احساسهای جنسی حساسیت دارد.

سیگنالهای حسی جنسی، نظیر مرد، از طریق عصب شرمی و شبکهٔ یخاجی به قطعات خاجی نخاع شوکی می‌رسند. این سیگنالها به محض ورود به نخاع به طرف مغز ارسال می‌شوند. همچنین، رفلکسهای موضعی که در قسمتهای کمری و خاجی نخاع جامعیت پیدا می‌کنند، لااقل تا حدودی مسؤول واکنشهای جنسی زن هستند.

نعوظ و لغزنده‌سازی در زن - در اطراف مدخل واژن بافت نعوظی تقریباً مشابهی با بافت نعوظی آلت تناسلی

مرد وجود دارد که به داخل کلیتوریس نیز گسترش می‌یابد. این بافت نعوظی مانند بافت نعوظی آلت تناسلی مرد بوسیله اعصاب پاراسمپاتیک کنترل می‌شود که از شبکه خاجی از طریق اعصاب نعوظی به اندامهای تناسلی خارجی می‌رسند. در مراحل اولیه تحریک جنسی، سیگنالهای پاراسمپاتیک شریانهای بافت نعوظی را احتمالاً به علت آزاد شدن استیل کولین، نیتریک اکساید و پلی‌پپتید روده‌ای مؤثر بر عروق (VIP) در انتهای عصبی گشاد می‌کنند و موجب تجمع سریع خون در بافت نعوظی می‌شوند به طوری که مدخل واژن به دور آلت تناسلی مرد تنگ می‌گردد و این امر به نوبه خود به مقدار زیادی به مرد برای رسیدن به تحریک جنسی کافی جهت ایجاد انزال کمک می‌کند.

سیگنالهای پاراسمپاتیک به غدد دو طرفه بارتولین Bartholin که در زیر لبهای کوچک واقع شده‌اند نیز می‌روند و موجب ترشح موکوس از این غدد بلافاصله در داخل مدخل واژن می‌گردند. این موکوس مسئول قسمت زیادی از عمل لغزنده‌سازی در جریان جماع است اگرچه قسمت زیادی از این لغزندگی نیز بوسیله موکوس مترشحه از اپیتلیوم مهیلی و مقدار کمی نیز از غدد اورترال مرد تأمین می‌شود. این لغزنده‌سازی برای برقراری یک احساس مالش دهنده رضایت‌بخش به جای احساس تحریکی ناراحت‌کننده که ممکن است بر اثر یک واژن خشک به وجود آید ضروری است. یک احساس مالش دهنده بهترین نوع محرک را برای تولید رفلکسهای مناسب که منجر به اوج لذت جنسی هم در مرد و هم در زن می‌شوند تشکیل می‌دهد.

اوج لذت یا ارگاسم در زن - هنگامی که تحریک جنسی موضعی به اوج شدت می‌رسد و بویژه هنگامی که احساسهای موضعی بوسیله سیگنالهای شرطی روانی مناسب از مغز تقویت می‌شوند، رفلکسهایی بروز می‌کنند که موجب لذت جنسی یا ارگاسم female orgasm در زن می‌شوند که female climax نیز نامیده می‌شود. ارگاسم زن مشابه خروج و انزال در مرد بوده و ممکن است به بارور کردن تخمک کمک کند. در واقع، معلوم شده که باروری زن در نتیجه مقاربت جنسی طبیعی تا حدودی بیشتر از تلقیح مصنوعی است. به این ترتیب یک عمل مهم ارگاسم زن نشان داده می‌شود که دلایل احتمالی برای آن به شرح زیر است:

اولاً، در جریان ارگاسم عضلات پرینه زن به طور ریتمیک منقبض می‌شوند که از رفلکسهای نخاعی نظیر رفلکسهایی که موجب انزال در مرد می‌شوند ناشی می‌گردد. این احتمال نیز وجود دارد که همین رفلکسها موجب بروز حرکات رحم و لوله رحمی در جریان ارگاسم می‌شوند و به این ترتیب به حمل اسپرماتوزوئیدها به طرف بالا از طریق رحم به سوی تخمک کمک می‌کنند اما اطلاعات ما در این مورد بسیار ناچیز است. همچنین به نظر می‌رسد که ارگاسم برای مدتی تا ۳۰ دقیقه موجب اتساع مجرای گردن رحم می‌شود و به این ترتیب انتقال آسان اسپرماتوزوئید را امکانپذیر می‌سازد.

ثانیاً، در بسیاری از حیوانات پست‌تر، جفت‌گیری موجب ترشح اکسی‌توسین از غده هیپوفیز خلفی می‌شود. این اثر احتمالاً از طریق هسته‌های بادمی شکل یا آمیگدالوئید مغز و سپس از طریق هیپوتالاموس به غده هیپوفیز خلفی می‌رسد. اکسی‌توسین به نوبه خود موجب افزایش انقباضات ریتمیک رحم می‌شود. معتقدند که این عمل نیز موجب افزایش انتقال اسپرماتوزوئیدها می‌گردد. نشان داده شده که معدودی از اسپرماتوزوئیدها سراسر طول لوله رحمی گاو ماده را تقریباً در پنج دقیقه می‌پیمایند که لااقل ده برابر سریعتر از میزانی است که خود حرکات شنای اسپرماتوزوئیدها می‌توانند ایجاد کنند. هنوز معلوم نشده که این موضوع در زن نیز روی می‌دهد یا نه.

علاوه بر اثرات احتمالی ارگاسم در باروری، احساسهای شدید جنسی که در جریان ارگاسم به وجود می‌آیند نیز به مغز سیر کرده و موجب سختی عضلانی شدید در سراسر بدن می‌شوند. اما بعد از اوج عمل جنسی، این سختی عضلانی در طی دقایق بعد جای خود را به یک احساس رضایت می‌دهد که بوسیله یک احساس آرامش (موسوم به resolution) مشخص می‌گردد.

قابلیت باروری زن

مرحله باروری در هر دوره جنسی ماهانه - تخمک بعد از خروج از تخمدان احتمالاً بیش از ۲۴ ساعت زنده و قابل بارور شدن باقی نمی ماند. بنابراین، در صورتی که قرار باشد که لقاح روی دهد اسپرماتوزوئید بایستی اندکی بعد از اوولاسیون در دسترس قرار گیرد. تعداد معدودی از اسپرماتوزوئیدها می توانند تا پنج روز در مجرای تولید مثل زن بارور بمانند. بنابراین، برای این که لقاح روی دهد جماع بایستی معمولاً در زمانی بین ۴ و ۵ روز قبل از اوولاسیون تا چند ساعت بعد از اوولاسیون انجام شود. به این ترتیب، مرحله باروری زن در هر دوره جنسی ماهانه کوتاه و حدود ۴ تا ۵ روز است.

روش استفاده از ریتم ماهانه برای جلوگیری از آبستنی - یکی از روشهای جلوگیری از آبستنی که غالباً بدان عمل می شود خودداری از مقاربت در نزدیکی زمان اوولاسیون است. اشکال این روش جلوگیری از آبستنی، اشکال در پیش بینی زمان دقیق اوولاسیون است. با این وجود، فاصله بین اوولاسیون تا شروع قاعدگی بعدی همیشه تقریباً بین ۱۳ تا ۱۵ روز است. بنابراین اگر سیکل ماهانه منظم با دوره تناوب دقیق ۲۸ روزه باشد، تخمک گذاری معمولاً به فاصله یک روز از روز چهاردهم سیکل به وجود می آید. اگر دوره تناوب سیکل ۴۰ روزه باشد، تخمک گذاری معمولاً به فاصله یک روز از روز بیست و ششم سیکل به وجود می آید. سرانجام، اگر دوره تناوب سیکل ۲۱ روزه باشد تخمک گذاری معمولاً به فاصله یک روز از روز هفتم سیکل به وجود می آید. بنابراین معمولاً چنین بیان می شود که اجتناب از مقاربت برای چهار روز قبل از روز محاسبه شده تخمک گذاری و سه روز بعد از آن از آبستنی جلوگیری می کند. اما این روش جلوگیری از آبستنی را فقط هنگامی می توان به کار برد که دوره تناوب سیکل ماهانه منظم باشد.

جلوگیری از باروری بوسیله هورمونها - قرص ضد آبستنی - از مدتها پیش معلوم شده که تجویز استروژنها یا پروژسترون در صورتی که به مقدار مناسب در جریان نیمه اول دوره جنسی ماهانه زن داده شود می تواند اوولاسیون را مهار کند. دلیل این امر آن است که تجویز مناسب هر یک از این دو هورون می تواند از افزایش ناگهانی و شدید ترشح LH توسط غده هیپوفیز قدامی در مرحله قبل از تخمک گذاری جلوگیری کند که همان طور که قبلاً بیان شد برای ایجاد اوولاسیون ضروری است.

دلیل این که چرا تجویز استروژن یا پروژسترون از افزایش ترشح LH در مرحله قبل از تخمک گذاری جلوگیری می کند به طور کامل روشن نشده است. اما تحقیقات پیشنهاد می کنند که بلافاصله قبل از این که افزایش ترشح هورمون لوتینی به وجود آید احتمالاً یک کاهش ناگهانی در ترشح استروژن بوسیله فولیکولهای تخمدانی وجود دارد و این امر ممکن است سیگنال لازمی باشد که موجب اثر فیدبکی بعدی روی غده هیپوفیز قدامی می شود که منجر به افزایش ترشح هورمون لوتینی می شود. تجویز هورمونهای جنسی (استروژنها و پروژسترون) می تواند از کاهش اولیه ترشح هورمونی تخمدانی که ممکن است سیگنال ایجاد کننده تخمک گذاری باشد جلوگیری کند.

مسئله اساسی در طرح روشهای جلوگیری از اوولاسیون بوسیله هورمونها تهیه ترکیبات مناسب از استروژنها و پروژستینهاست که از اوولاسیون جلوگیری کند اما موجب بروز اثرات نامطلوب این دو هورمون نشود. به عنوان مثال، مقدار بیش از اندازه هر یک از این دو هورمون می تواند موجب خونریزیهای قاعدگی غیرطبیعی گردد. با این وجود، استفاده از بعضی پروژستینهای سنتتیک بویژه ۱۹ - نوراستروئیدها به جای پروژسترون همراه با مقدار کمی از استروژنها معمولاً از اوولاسیون جلوگیری می کند اما در عین حال یک طرح قاعدگی تقریباً طبیعی به وجود می آورد. بنابراین، تقریباً کلیه قرصهای ضد آبستنی که برای کنترل باروری به کار می روند از مخلوطی از استروژنها و پروژستینهای سنتتیک تشکیل شده اند. دلیل عمده برای استفاده از استروژنها و پروژستینهای سنتتیک آن است که هورمونهای طبیعی به فاصله کوتاهی به دنبال جذب از لوله گوارش به داخل گردش باب، تقریباً به طور کامل بوسیله کبد منهدم می شوند اما بسیاری از هورمونهای سنتتیک می توانند در برابر این تمایل انهدامی کبد مقاومت کنند و لذا تجویز آنها از راه دهان امکانپذیر است.

دو تا از استروژنهایی که بیش از همه مصرف می‌شوند اتینیل استرادیول و مسترانول mestranol هستند. در میان پروژستینهایی که بیش از همه مصرف می‌شوند می‌توان از نوراتیندرون norethindrone ، نوراتینودرل norethynodrel ، اتینودیول ethynodiol و نورژسترل norgestrel نام برد. مصرف داروها معمولاً در مراحل اولیه سیکل جنسی ماهانه شروع می‌شود و تا بعد از زمانی که اوولاسیون بایستی به طور طبیعی حادث می‌شد ادامه داده می‌شود. سپس مصرف دارو قطع می‌شود و به این ترتیب بروز قاعدگی و شروع یک سیکل جدید را ممکن می‌سازد.

میزان آبستنی ناخواسته در مورد سرکوب هورمونی باروری با استفاده از انواع مختلف قرصهای ضدبارداری حدود ۸ تا ۹ درصد در سال است.

حالات غیرطبیعی که موجب نازایی یا سترونی زن می‌شوند - حدود ۵ تا ۱۰ درصد زنان نازا هستند. گاهی هیچ‌گونه اختلالی در اندامهای جنسی زن کشف نمی‌شود و در این مورد بایستی فرض کرد که فقدان باروری ناشی از عمل فیزیولوژیک غیرطبیعی دستگاه تناسلی یا تکامل ژنتیکی غیرطبیعی خود تخمکها است.

احتمالاً شایعترین علت سترونی زن عدم تخمک‌گذاری است. این امر می‌تواند از کمی ترشح هورمونهای گونادوتروپیک که در این مورد شدت تحریکات هورمونی برای ایجاد اوولاسیون کافی نیست ناشی شود یا این که می‌تواند از وجود تخمدانهای غیرطبیعی که از اوولاسیون جلوگیری می‌کنند ناشی شود. به عنوان مثال، گاهی کپسول ضخیمی روی سطح خارجی تخمدان وجود دارد که اوولاسیون را مشکل می‌سازد.

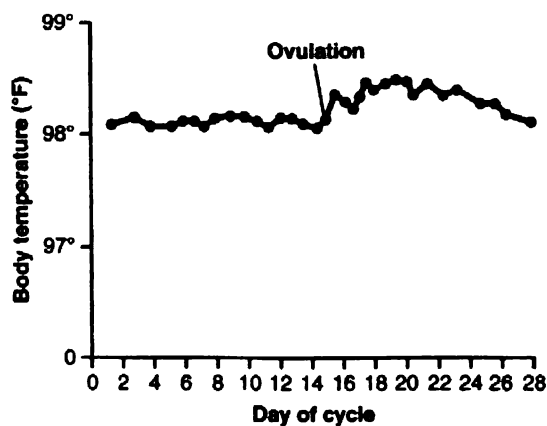
به علت شیوع زیاد عدم تخمک‌گذاری در زنان سترون، روشهای خاصی غالباً برای تعیین این که اوولاسیون در زن روی می‌دهد یا نه به کار می‌روند. اساس این روشها به طور عمده بر اثرات پروژسترون در بدن استوار است زیرا افزایش طبیعی ترشح پروژسترون در نیمه دوم سیکلهای بدون تخمک‌گذاری معمولاً به وجود نمی‌آید. در غیاب اثرات پروژسترونی می‌توان فرض کرد که دوره جنسی بدون تخمک‌گذاری است.

یکی از این آزمایشها تجزیه ادرار از نظر کشف افزایش پرگنندیول یا فرآورده نهایی متابولیسم پروژسترون در جریان نیمه دوم دوره جنسی است که فقدان آن نشان‌دهنده عدم اوولاسیون است. در روش معمولی دیگر، زن دمای بدن خود را در سراسر سیکل اندازه‌گیری و ثبت می‌کند. ترشح پروژسترون در جریان نیمه دوم سیکل دمای بدن را حدود نیم درجه فارتهايت بالا می‌برد و این بالا رفتن دما به طور ناگهانی در زمان اوولاسیون روی می‌دهد. مثالی از این منحنی نمودار دما که نقطه اوولاسیون را نشان می‌دهد در شکل ۱۳-۸۱ دیده می‌شود.

فقدان اوولاسیون در نتیجه کمی ترشح هورمونهای گونادوتروپیک هیپوفیزی را می‌توان گاهی با تجویز گونادوتروپین کوریونیک انسان یعنی هورمونی که از جفت انسان استخراج می‌شود و در فصل ۸۲ شرح داده خواهد شد با زمانبندی مناسب درمان کرد. این هورمون اگرچه از جفت ترشح می‌شود تقریباً دارای همان اثرات هورمون لوتئینی است و بنابراین یک محرک قوی برای اوولاسیون به شمار می‌رود. اما مصرف بیش از حد این هورمون می‌تواند موجب اوولاسیون چندین فولیکول به طور همزمان شود و این امر منجر به زایمانهای چندقلو می‌گردد. در نتیجه این اثر، تا ۸ نوزاد (اما بیشتر به صورت مرده) در مادرانی که به علت نازایی با این هورمون درمان شده‌اند به دنیا آمده‌اند.

یکی از شایعترین علل سترونی زن آندومتروز یعنی یک حالت بسیار شایع است که در آن بافت آندومتری تقریباً مشابه با آندومتر رحم در حفره لگنی در اطراف رحم، لوله‌های فالوپ و تخمدانها رشد می‌کند و حتی دچار قاعدگی می‌شود. آندومتروز موجب پیدایش فیبروز در سراسر حفره لگنی می‌شود و این فیبروز گاهی چنان تخمدانها را احاطه می‌کند که تخمک نمی‌تواند به داخل حفره شکمی آزاد شود. آندومتروز غالباً لوله‌های رحمی را نیز در انتهای چین‌دار آزاد یا در نقطه دیگری از طولشان مسدود می‌کند.

علت شایع دیگر نازایی زن سالپنژیت salpingitis یا التهاب لوله‌های رحمی است که موجب فیبروز در لوله‌ها شده و



شکل ۱۳ - ۸۱ - بالا رفتن دمای بدن
اندکی بعد از اوولاسیون.

بدینوسیله آنها را مسدود می‌کند. در سالهای گذشته این التهاب لوله‌های رحمی بر اثر عفونت گونوکوکی فوق‌العاده شایع بود اما با درمانهای جدید به تدریج از اهمیت آن به عنوان یکی از علل نازایی در زنها کاسته شده است. علت باز هم دیگر نازایی ترشح موکوس غیرطبیعی بوسیله گردن رحم است. در حال عادی در زمان اوولاسیون، محیط هورمونی استروژن موجب ترشح یک موکوس با صفات ویژه می‌شود که حرکت سریع اسپرماتوزوئیدها را به داخل رحم امکانپذیر ساخته و عملاً اسپرماتوزوئیدها را در طول رشته‌های موکوسی در مسیر صحیح هدایت می‌کند. اختلالات خود گردن رحم از قبیل عفونت یا تورم خفیف، یا تحریک هورمونی غیرطبیعی گردن رحم می‌تواند منجر به ترشح یک موکوس بسیار غلیظ و چسبنده شود که از بارور شدن تخمک جلوگیری می‌کند.

فصل ۸۲

آبستنی و شیر دادن

در فصلهای ۸۰ و ۸۱ اعمال جنسی مرد و زن تا مرحله لقاح تخمک شرح داده شد. در صورتی که تخمک بارور شود یک توالی جدید از وقایع موسوم به بارداری gesation یا آبستنی pregnancy به وجود می‌آید و تخمک بارور شده رشد می‌کند و سرانجام جنین کامل را به وجود می‌آورد. هدف از بخش اول این فصل شرح مراحل اولیه رشد تخمک بعد از بارور شدن و سپس شرح فیزیولوژی زایمان است. در فصل ۸۳ برخی از مسایل فیزیولوژی جنینی و اوایل کودکی شرح داده خواهند شد.

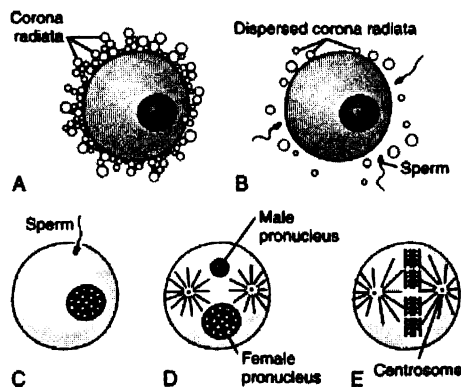
رسیدن و بارور شدن تخمک

تخمک در حالی که هنوز در تخمدان قرار دارد در مرحله اُوسیت اولیه است. اندکی پیش از آن که اُوسیت اولیه از فولیکول آزاد شود هسته آن به روش میوز تقسیم شده و جسم قطبی اول از هسته اُوسیت به خارج دفع می‌گردد و تخمک نیز به اُوسیت ثانویه تبدیل می‌گردد. در این روند هر یک از ۲۳ زوج کروموزوم همتای خود را از دست می‌دهد که در جسم قطبی گنجانده می‌شود که دفع می‌گردد. این امر ۲۳ عدد کروموزوم منفرد را در اُوسیت ثانویه باقی می‌گذارد. در این زمان است که تخمک، که هنوز در مرحله اُوسیت ثانویه است به درون حفره شکم آزاد می‌شود. سپس تخمک تقریباً بلافاصله وارد انتهای چین‌دار یکی از لوله‌های فالوپ می‌شود.

ورود تخمک به داخل لوله فالوپ (لوله رحمی) - بعد از انجام اوولاسیون، تخمک همراه با صد یا بیشتر سلولهای گرانولوزای چسبیده به آن که تاج شعاعی corona radiata را تشکیل می‌دهند مستقیماً به داخل حفره شکمی ریخته می‌شود و بایستی آن‌گاه وارد یکی از لوله‌های فالوپ شود تا به حفره رحمی برسد. انتهای چین‌دار هر لوله فالوپ به طور طبیعی در اطراف تخمدان قرار می‌گیرند. سطوح داخلی استپاله‌های چین‌دار از یک اپیتلیوم مزکدار مفروش شده و مزکها بوسیله استروژن مترشح از تخمدانها فعال می‌شوند که موجب می‌شود که مزکها به سوی سوراخ رحمی لوله فالوپ ضریان داشته باشند. عملاً می‌توان یک جریان آهسته مایع به سوی این سوراخ را مشاهده کرد. تخمک به این وسیله وارد یکی از لوله‌های فالوپ می‌شود.

ممکن است چنین به نظر برسد که بسیاری از تخمکها نتوانند وارد لوله‌های رحمی شوند. اما بر اساس مطالعات آبستنی این احتمال وجود دارد که تا ۹۸ درصد آنها در این کار موفق می‌شوند. در واقع مواردی ثبت شده که زنانی که یک تخمدان و لوله رحمی طرف مقابل از بدن خارج شده بوده‌اند با سهولت نسبی باروری دارای فرزندان متعدد شده‌اند و این موضوع نشان می‌دهد که تخمکها می‌توانند حتی وارد لوله رحمی مقابل شوند.

بارور شدن تخمک - بعد از آن که مرد منی خود را در جریان جماع به داخل واژن ریخت، تعداد کمی از



شکل ۱ - ۸۲ - بارور شدن تخمک:

(A) تخمک رسیده که بوسیله تاج شعاعی احاطه شده، (B) پراکنده شدن تاج شعاعی، (C) ورود اسپرماتوزوئید، (D) تشکیل پرونوکلیوسهای نر و ماده، (E) تشکیل مجدد مجموعه کامل کروموزومها و شروع تقسیم تخمک.

اسپرماتوزوئیدها در ظرف ۵ تا ۱۰ دقیقه در جهت رو به بالا از واژن از طریق رحم و لوله‌های رحمی به آمپولهای لوله‌های رحمی در نزدیکی انتهای تخمدانی لوله‌های رحمی انتقال می‌یابند و انقباضات رحم و لوله‌های رحمی که بوسیله پروستاگلاندینهای موجود در مایع منی مرد و نیز توسط اکسی‌توسین آزاد شده از غده هیپوفیز خلفی زن در جریان ارگاسم زن تحریک می‌شوند به این عمل کمک می‌کنند. از میان تقریباً نیم‌بیلیون اسپرماتوزوئیدی که به داخل واژن ریخته می‌شوند فقط چند هزار موفق می‌شوند که به آمپول برسند.

بارور شدن تخمک به طور طبیعی به زودی بعد از ورود تخمک و اسپرماتوزوئید به آمپول لوله رحمی به انجام می‌رسد. قبل از آن که یک اسپرماتوزوئید بتواند وارد تخمک شود باید از لایه‌های متعدد سلولهای گرانولوزا موسوم به کورونا رادیاتا که به خارج تخمک چسبیده‌اند نفوذ کند و باید به ناحیه شفاف که دور خود تخمک را احاطه کرده بچسبد و در آن نفوذ کند. مکانیسمهایی که اسپرماتوزوئید برای انجام این مقاصد از آنها استفاده می‌کند در فصل ۸۰ شرح داده شده‌اند. به مجرد این که یک اسپرماتوزوئید وارد تخمک (که خود هنوز در مرحله تکاملی آوسیت ثانویه است) شود آوسیت مجدداً تقسیم می‌شود تا تخمک رسیده به اضافه یک جسم قطبی ثانویه که دفع می‌شود را تشکیل دهد. تخمک رسیده کماکان در هسته خود (که اکنون پرونوکلیوس ماده نامیده می‌شود) ۲۳ کروموزوم را حمل می‌کند. یکی از این کروموزومها، کروموزوم ماده است که کروموزوم X نیز نامیده می‌شود.

در طی این مدت، اسپرماتوزوئید بارور کننده نیز تغییر کرده است. در هنگام ورود به تخمک سر آن متورم شده و یک پرونوکلیوس نر تشکیل داده است که در شکل D-۸۲ نشان داده شده است. بعداً ۲۳ کروموزوم منفرد پرونوکلیوس نر و ۲۳ کروموزوم منفرد پرونوکلیوس ماده به طور ردیف در کنار یکدیگر قرار می‌گیرند تا مجدداً یک مجموعه کامل از ۴۶ کروموزوم (۲۳ زوج) را در تخمک بارور شده تشکیل دهند (شکل E-۸۲).

چه عاملی جنین تولید شده را تعیین می‌کند؟ - بعد از تشکیل اسپرماتوزوئیدهای بالغ، نیمی از آنها در ژنوم خود یک کروموزوم X (کروموزوم ماده) و نیمی یک کروموزوم Y (کروموزوم نر) حمل می‌کنند. بنابراین، اگر یک کروموزوم X از یک اسپرماتوزوئید با یک کروموزوم X از یک تخمک جمع شود و یک مجموعه XX به دست دهد، همان طور که در فصل ۸۰ شرح داده شد یک نوزاد دختر به دنیا خواهد آمد. اما اگر یک کروموزوم Y از یک اسپرماتوزوئید با یک

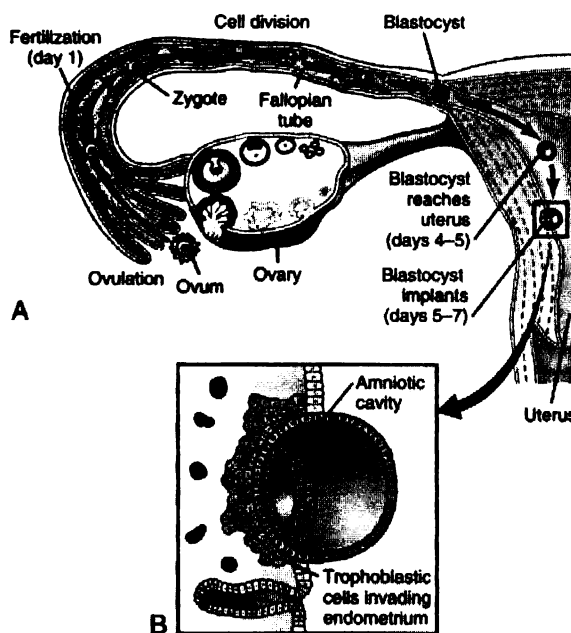
کروموزوم X از یک تخمک زوج شود و یک مجموعه XY به دست دهد، یک نوزاد پسر به دنیا خواهد آمد.

انتقال تخمک بارور شده در لوله رحمی

بعد از آن که باروری انجام شد، ۳ تا ۵ روز دیگر به طور طبیعی برای انتقال تخمک بارور شده از باقیمانده لوله رحمی به داخل حفره رحم لازم است (شکل ۲-۸۲). این انتقال به طور عمده بوسیله یک جریان ضعیف مایع در لوله فالوپ در نتیجه ترشح اپیتلیال به اضافه عمل اپیتلیوم مژکداری که لوله را مفروش می‌کند و مژکهای آن همیشه به سوی رحم ضربان دارند به انجام می‌رسد. ممکن است انقباضات ضعیف لوله فالوپ نیز به عبور تخمک کمک کند.

لوله‌های رحمی از یک سطح ناهموار و پر از فرورفتگی مفروش شده‌اند که عبور تخمک را با وجود جریان مایع به تأخیر می‌اندازد. همچنین گردن لوله فالوپ (دو سانتیمتر آخر لوله فالوپ قبل از ورود به رحم) برای حدود سه روز اول بعد از اوولاسیون به حالت انقباض اسپاسمی باقی می‌ماند. بعد از این مدت، پروژسترون ترشح شده بوسیله جسم زرد تخمدانی که به سرعت در حال افزایش است ابتدا باعث افزایش تعداد رسپتورهای پروژسترونی روی سلولهای عضله صاف لوله رحمی شده و سپس پروژسترون این رسپتورها را فعال کرده و یک اثر شل کننده اعمال می‌کند که به تخمک اجازه می‌دهد تا وارد رحم شود.

تأخیر در انتقال تخمک بارور شده از لوله رحمی موجب می‌شود که چندین مرحله تقسیم در تخمک انجام شود و تخمک در حال تقسیم که اکنون بلاستوسیت نامیده می‌شود با حدود ۱۰۰ سلول وارد رحم گردد. در طی تمامی این مدت



شکل ۲ - ۸۲ - A تخمک‌گذاری،
باروری تخمک در لوله فالوپ و
لانه‌گزینی بلاستوسیت در رحم. B
عمل سلولهای تروفوبلاست در
لانه‌گزینی بلاستوسیت در آندومتر
رحم.

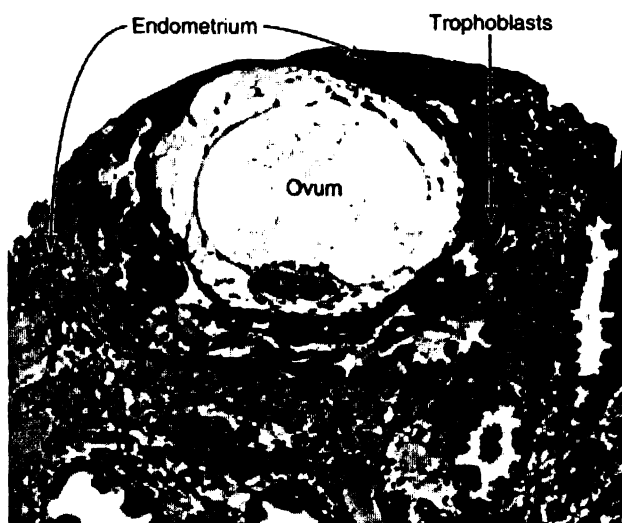
مقادیر زیادی از ترشحات بوسیله سلولهای ترشحی لوله رحمی تولید می‌شوند. که برای تغذیه بلاستوسیست در حال رشد به مصرف می‌رسند.

لانه‌گزینی بلاستوسیست در رحم

بلاستوسیست در حال رشد معمولاً بعد از رسیدن به رحم و قبل از لانه‌گزینی implantation در آندومتر ۱ تا ۳ روز دیگر در حفره رحمی باقی می‌ماند و به این ترتیب لانه‌گزینی معمولاً در حدود روز پنجم تا روز هفتم بعد از اوولاسیون روی می‌دهد. قبل از لانه‌گزینی، بلاستوسیست تغذیه خود را از ترشحات آندومتر رحم موسوم به «شیر رحمی» تأمین می‌کند. لانه‌گزینی از عمل سلولهای تروفوبلاست که روی سطح بلاستوسیست به وجود می‌آیند ناشی می‌شود. این سلولها آنزیمهای پروتولیتیک ترشح می‌کنند که سلولهای مجاور از آندومتر را هضم کرده و به حالت محلول در می‌آورند. مقداری از مایع و مواد غذایی که به این ترتیب آزاد می‌شوند توسط همان سلولهای تروفوبلاستی به طور فعال به داخل بلاستوسیست حمل می‌شوند و مواد غذایی باز هم بیشتری را برای رشد آن تأمین می‌کنند. شکل ۳-۸۲ یک بلاستوسیست تازه لانه‌گزیده انسان را با یک جنین کوچک در پایین نشان می‌دهد. بعد از آن که لانه‌گزینی به وقوع پیوست، سلولهای تروفوبلاست و سایر سلولهای مجاور هم از بلاستوسیست و هم از آندومتر رحم به سرعت تکثیر پیدا کرده و جفت placenta و غشاءهای مختلف آبستنی را تشکیل می‌دهند.

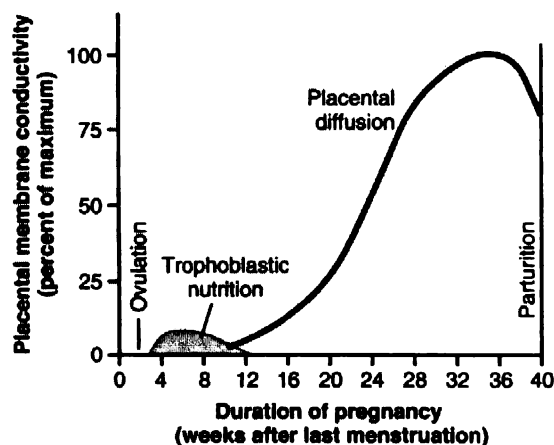
تغذیه ابتدایی جنین

در فصل ۸۱ خاطر نشان شد که پروژسترون ترشح شده بوسیله جسم زرد تخمدانی در نیمه دوم هر سیکل جنسی ماهانه یک اثر روی آندومتر رحمی دارد که سلولهای استرومای آندومتر را به سلولهای درشت متورمی تبدیل می‌کند که محتوی مقادیر زیاد گلیکوژن، پروتئینها، لیپیدها، و حتی پاره‌ای از مواد معدنی مورد نیاز برای رشد جنین هستند. سپس هنگامی که جنین در آندومتر لانه‌گزینی می‌کند ادامه ترشح پروژسترون موجب می‌شود که سلولهای آندومتر تورم باز هم بیشتری پیدا کرده و مواد غذایی باز هم بیشتری ذخیره کنند. این سلولها در این حال سلولهای دسیدوال decidual و توده کل



شکل ۳-۸۲ - لانه‌گزینی تازه جنین انسان که هضم تروفوبلاستی و تهاجم به آندومتر را نشان می‌دهد.

شکل ۴ - ۸۲ - تغذیه جنین. قسمت اعظم تغذیه ابتدایی جنین ناشی از هضم و جذب تروفوبلاستی مواد غذایی از دسیدوآی آندومتر بوده و عملاً تمامی تغذیه بعدی جنین از انتشار مواد غذایی از طریق غشای جفت ناشی می‌شود.



آنها دسیدوآ decidua نامیده می‌شود.

به تدریج که سلولهای تروفوبلاست به دسیدوآ حمل برده و آن را هضم می‌کنند و به درون خود می‌کشند، مواد غذایی ذخیره شده در سلولهای دسیدوآ توسط جنین برای رشد و تکامل مورد استفاده قرار می‌گیرند. در طی هفته اول بعد از لانه‌گزینی این تنها راهی است که بوسیله آن جنین می‌تواند مواد غذایی به دست آورد و جنین تا ۸ هفته به گرفتن لااقل قسمتی از تغذیه خود از این راه ادامه می‌دهد اگرچه جفت نیز تقریباً ۱۶ روز بعد از بارور شدن (اندکی بیش از یک هفته بعد از لانه‌گزینی) شروع به تأمین تغذیه جنین می‌کند. شکل ۴-۸۲ این مرحله تروفوبلاستی تغذیه جنین را نشان می‌دهد که به تدریج جای خود را به تغذیه جفتی می‌دهد.

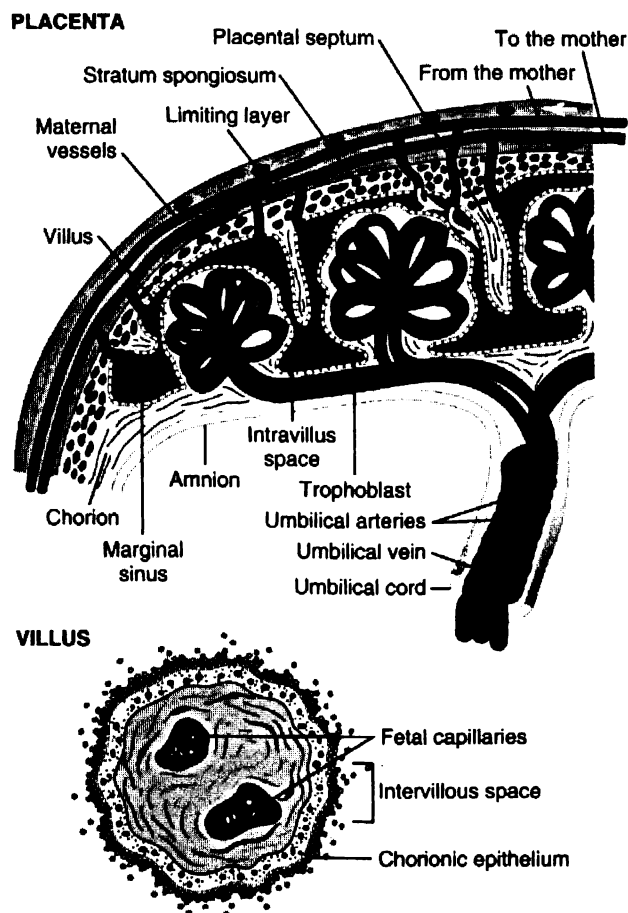
عمل جفت

تشریح فیزیولوژیک و تکامل جفت

در همان حالی که طنابهای تروفوبلاستی از بلاستوسیست به رحم اتصال پیدا می‌کنند مویرگهای خونی از سیستم رگی جنین تازه در حال تشکیل به داخل طنابها رشد کرده و در روز شانزدهم بعد از لقاح خون شروع به تلمبه شدن توسط قلب خود جنین می‌کند. همزمان با این عمل، سینوسهای خونی که از خون مادر مشروب می‌شوند در اطراف طنابهای تروفوبلاستی به وجود می‌آیند. سلولهای تروفوبلاستی استطاله‌های بیشتر و بیشتری از خود خارج می‌کنند که به صورت پرزهای جفت Placental villi در می‌آیند که مویرگهای جنین به داخل آنها رشد می‌کنند. به این ترتیب، پرزها که حامل خون جنین هستند بوسیله سینوسهای محتوی خون مادر احاطه می‌شوند.

ساختار نهایی جفت در شکل ۵-۸۲ نشان داده شده است. توجه کنید که خون جنین از طریق دو شریان ناف، سپس به داخل مویرگهای پرزها و سرانجام مجدداً از طریق یک ورید ناف به داخل جنین جریان می‌یابد. همزمان با آن، خون مادر از شریانهای رحمی به داخل سینوسهای مادری بزرگ که پرزها را احاطه کرده‌اند و سپس مجدداً به داخل وریدهای رحمی مادر جریان می‌یابد. قسمت پایین شکل ۵-۸۲ رابطه بین خون جنینی هر پرز جنینی جفت و خون مادر که قسمت خارجی هر پرز را احاطه می‌کند در جفت کاملاً تکامل یافته را نشان می‌دهد.

مساحت کل سطح پرزهای جفت تکامل یافته فقط چند متر مربع یعنی چندین بار کمتر از مساحت غشای ریوی در



شکل ۵ - ۸۲ - بالا: سازمان جفت
تکامل یافته. پایین: رابطه خون جنین
در مویرگهای پرز با خون مادر در
فضاهای بین پرزها.

ریه‌ها است. با این وجود، مواد غذایی و سایر مواد به طور عمده بوسیله دیفوزیون، به همان روشی که دیفوزیون از غشاهای حبابچه‌ای ریه‌ها و غشاهای مویرگی در سایر نقاط بدن انجام می‌شود، از غشای جفت عبور می‌کنند.

نفوذپذیری جفت و قابلیت هدایت انتشاری غشای جفت

عمل اصلی جفت امکانپذیر ساختن دیفوزیون مواد غذایی از خون مادر به خون جنین و دیفوزیون مواد دفعی از جنین به مادر است. لذا اطلاع از نفوذپذیری و هدایت انتشاری غشایی کل غشای جفت اهمیت دارد. در ماه‌های اول آبستنی، غشای جفت هنوز ضخیم است زیرا به طور کامل تکامل پیدا نکرده است. بنابراین، نفوذپذیری آن اندک است. علاوه بر آن، مساحت سطح آن نیز بسیار اندک است زیرا جفت به طور قابل ملاحظه‌ای رشد پیدا نکرده است. بنابراین، کنداکتانس انتشاری کل در ابتدا بسیار جزیی است. بر عکس، در مراحل بعدی آبستنی، نفوذپذیری به علت نازک شدن لایه‌های انتشاری غشاء و نیز به علت این که مساحت سطح بر اثر رشد جفت چندین برابر بزرگتر می‌شود افزایش می‌یابد و به این ترتیب افزایش عظیم در کنداکتانس جفت را که در شکل ۴-۸۲ نشان داده شده است، ایجاد می‌کند. ندرتاً پارگیهایی در غشای جفت به وجود می‌آید که موجب عبور سلولهای خونی جنین به داخل مادر و یا به ندرت،

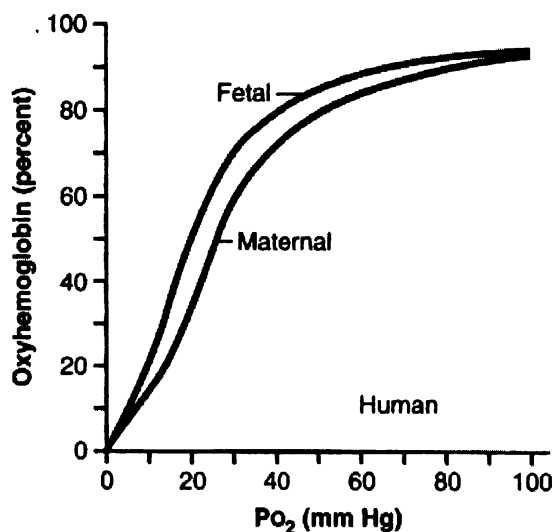
موجب عبور سلولهای خونی مادر به داخل جنین می شود. خوشبختانه، موارد نادری وجود دارد که در آن جنین به علت پاره شدن غشای جفت شدیداً به داخل گردش خون مادر خونریزی می کند.

دیفوزیون اکسیژن از غشای جفت - تقریباً همان اصولی که در مورد دیفوزیون اکسیژن از غشای ریوی صدق می کند در مورد دیفوزیون اکسیژن از غشای جفت نیز صادق است. این اصول در فصل ۳۹ شرح داده شده اند. اکسیژن محلول در خون سینوسهای بزرگ مادر توسط دیفوزیون ساده وارد خون جنین می شود و نیروی انجام دهنده آن گرادیان فشار اکسیژن از خون مادر به خون جنین است. در نزدیکی پایان آبستنی، فشار متوسط اکسیژن در خون مادر در سینوسهای جفت مادر در نزدیکی انتهای آبستنی حدود ۵۰ میلیمتر جیوه و فشار متوسط اکسیژن خون جنین بعد از آن که در جفت اکسیژنه می شود حدود ۳۰ میلیمتر جیوه است. بنابراین، گرادیان متوسط فشار برای دیفوزیون اکسیژن از غشای جفت حدود ۲۰ میلیمتر جیوه است.

حال ممکن است این پرسش مطرح شود که هنگامی که فشار اکسیژن خونی که جفت را ترک می کند فقط ۳۰ میلیمتر جیوه است چگونه جنین می تواند اکسیژن کافی دریافت کند. سه دلیل وجود دارد که چرا حتی این فشار پایین اکسیژن می تواند اجازه دهد که تقریباً به همان میزانی که خون مادر به بافتهای آن اکسیژن می رساند خون جنین نیز به بافتهای جنین اکسیژن برساند.

اول، هموگلوبین جنین به طور عمده از نوع هموگلوبین جنینی است که نوعی هموگلوبین است که قبل از تولد در جنین ساخته می شود. شکل ۶-۸۲ منحنیهای مقایسه ای تجزیه اکسی هموگلوبین برای هموگلوبین مادری و هموگلوبین جنینی را تصویر کرده و نشان می دهد که منحنی مربوط به هموگلوبین جنینی به طرف چپ منحنی مربوط به هموگلوبین مادری تغییر محل پیدا کرده است. این بدان معنی است که در فشارهای اکسیژن پایین در خون جنینی هموگلوبین جنینی می تواند ۲۰ تا ۵۰ درصد اکسیژن بیشتری از هموگلوبین مادری حمل کند.

دوم، غلظت هموگلوبین خون جنین حدود ۵۰ درصد بیشتر از خون مادر بوده و بنابراین عامل حتی مهمتری از نظر زیاد کردن مقدار اکسیژن حمل شده به بافتهای جنین است.



شکل ۶ - ۸۲ - منحنی تجزیه اکسی هموگلوبین برای خون مادر (M) و خون جنین (F) که توانایی خون جنین برای حمل مقدار بسیار بیشتری اکسیژن در مقایسه با خون مادر را در یک فشار اکسیژن معین نشان می دهد.

سوم، اثر Bohr که در رابطه با مبادله کربن دی اکسید و اکسیژن در ریه‌ها در فصل ۴۰ شرح داده شد عامل دیگری برای زیاد کردن انتقال اکسیژن بوسیله خون جنینی به دست می‌دهد به این معنی که هموگلوبین در فشار پایین کربن دی اکسید نسبت به یک فشار بالای کربن دی اکسید می‌تواند اکسیژن بیشتری حمل کند. خون جنینی که وارد جفت می‌شود مقدار زیادی کربن دی اکسید حمل می‌کند اما قسمت زیادی از این کربن دی اکسید از خون جنین به داخل خون مادر انتشار می‌یابد. دفع کربن دی اکسید خون جنین را قلیاییتر می‌کند در حالی که افزایش کربن دی اکسید در خون مادر آن در اسیدیتر می‌سازد. این تغییرات موجب می‌شوند که ظرفیت ترکیب شدن خون جنینی با اکسیژن افزایش و ظرفیت ترکیب شدن خون مادر با اکسیژن کاهش یابد. این امر اکسیژن بیشتری را از خون مادر بیرون می‌راند در حالی که جذب اکسیژن توسط خون جنین را افزایش می‌دهد. به این ترتیب، اثر بور در خون مادر در یک جهت و در خون جنین در جهت دیگر عمل می‌کند و این دو اثر با یکدیگر جمع شده و اهمیت اثر بور در مبادله اکسیژن در جنین را به دو برابر اهمیت آن در مبادله اکسیژن در ریه‌ها افزایش می‌دهند و لذا آن را اثر مضاعف بور نامیده‌اند.

با وجود این حقیقت که خون جنینی که جفت را ترک می‌کند دارای فشار اکسیژن فقط ۳۰ میلی‌متر جیوه است، جنین توسط این روشها قادر به دریافت مقدار بیش از حد کافی اکسیژن از طریق غشای جفت است. ظرفیت انتشاری کل تمامی جفت برای اکسیژن در زمان وضع حمل حدود ۱/۲ میلی‌لیتر اکسیژن در دقیقه به ازای هر میلی‌متر جیوه اختلاف فشار اکسیژن بین دو سوی غشاء است که به خوبی با ظرفیت انتشاری کل ریه‌های نوزاد قابل مقایسه است.

دیفوزیون کربن دی اکسید از غشای جفت - کربن دی اکسید به طور مداوم در بافت‌های جنین به همان روش بافت‌های مادر تشکیل می‌گردد و تنها وسیله برای دفع کربن دی اکسید از جنین از طریق جفت به داخل خون مادر است. فشار کربن دی اکسید در خون جنین ۲ تا ۳ میلی‌متر جیوه بالاتر از فشار آن در خون مادر است. این گرادین فشاری اندک برای کربن دی اکسید بین دو سوی غشای جفت برای انتشار مقدار کافی کربن دی اکسید بیش از حد کافی است زیرا قابلیت انحلال فوق‌العاده زیاد کربن دی اکسید به در غشای جفت به کربن دی اکسید امکان می‌دهد تا با سرعتی حدود ۲۰ برابر اکسیژن انتشار یابد.

انتشار مواد غذایی از غشای جفتی - سایر مواد متابولیک مورد نیاز جنین به همان روش اکسیژن به داخل خون جنین انتشار می‌یابند. به عنوان مثال، جنین در مراحل آخر آبستنی غالباً گلوکز را به اندازه تمام بدن مادر مصرف می‌کند. برای تأمین این مقدار زیاد گلوکز، سلولهای تروفوبلاستی که پرزهای جفتی را مفروش می‌کنند موجب دیفوزیون تسهیل شده گلوکز از غشای جفتی می‌شوند. به این معنی که گلوکز توسط مولکولهای حامل موجود در غشای سلولهای تروفوبلاست انتقال می‌یابد. با این وجود، غلظت گلوکز در خون جنین کماکان ۲۰ تا ۳۰ درصد کمتر از خون مادر است.

به علت قابلیت انحلال زیاد اسیدهای چربی در غشای سلولها، این مواد نیز از خون مادر به داخل خون جنین انتشار می‌یابند اما سرعت انتشار آنها آهسته‌تر از گلوکز است به طوری که گلوکز با سهولت بیشتری بوسیله جنین برای تغذیه مورد استفاده قرار می‌گیرد. همچنین، موادی از قبیل اجسام ستونی، یونهای پتاسیم، سدیم و کلر با سهولت نسبی از خون مادر به داخل خون جنین انتشار می‌یابند.

دفع مواد زائد از غشای جفت - به همان روشی که کربن دی اکسید از خون به داخل خون مادر انتشار می‌یابد، سایر فراآورده‌های دفعی که در جنین تشکیل می‌شوند نیز از راه غشای جفتی به داخل خون مادر انتشار می‌یابند و همراه با مواد دفعی مادر دفع می‌گردند. این مواد بویژه عبارتند از مواد نیتروژنی غیرپروتئینی از قبیل اوره، اسیداوریک، و کراتینین. غلظت اوره در خون جنین فقط اندکی از خون مادر بیشتر است زیرا اوره با سهولت زیادی از غشای جفت دیفوزیون می‌یابد. بر عکس، کراتینین که به همان سهولت انتشار نمی‌یابد دارای غلظتی در خون جنین است که به طور قابل ملاحظه‌ای بالاتر از

خون مادر است. بنابراین، دفع از جنین به طور عمده اگرچه نه به طور کامل بستگی به گرایانهای انتشاری بین دو سوی غشای جفت و نفوذپذیری دارد. چون غلظتهای بالاتری از مواد دفعی در خون جنین نسبت به خون مادر وجود دارد لذا انتشار مداوم این مواد از خون جنین به خون مادر انجام می‌شود.

عوامل هورمونی در آبستنی

جفت در آبستنی مقادیر بویژه زیادی گونادوتروپین کوریونیک انسانی، استروژنها، پروژسترون و هورمون سوماتوماموتروپین کوریونیک انسانی ترشح می‌کند که سه تای اول و احتمالاً چهارمی نیز همگی برای آبستنی طبیعی ضروری هستند.

گونادوتروپین کوریونی انسانی و اثر آن در نگاهداری جسم زرد و در جلوگیری از قاعدگی

قاعدگی به طور طبیعی در زن غیرآبستن، حدود ۱۴ روز بعد از اوولاسیون روی می‌دهد که در این زمان قسمت اعظم آندومتر رحم از دیواره رحم کنده شده و به خارج دفع می‌گردد. در صورتی که این عمل بعد از لانه‌گزینی تخمک انجام شود آبستنی قطع خواهد گردید. اما باید دانست که ترشح گونادوتروپین کوریونی انسانی توسط بافتهای تازه تشکیل شده جنینی به شرح زیر از این عمل جلوگیری می‌کند.

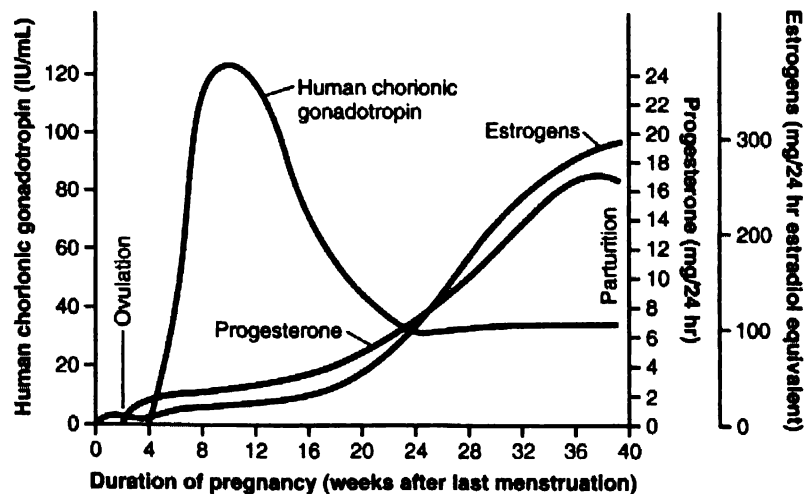
همزمان با پیدایش سلولهای تروفوبلاست از تخمک ابتدایی بارور شده، هورمون گونادوتروپین کوریونی انسانی بوسیله سلولهای تروفوبلاست سن‌سی‌تال به داخل مایعات بدن مادر ترشح می‌گردد که در شکل ۷-۸۲ نشان داده شده است. ترشح این هورمون را می‌توان برای نخستین بار ۸ تا ۹ روز بعد اوولاسیون یعنی اندکی بعد از لانه‌گزینی بلاستوسیست در آندومتر اندازه‌گیری کرد. آن گاه میزان ترشح این هورمون به سرعت افزایش یافته و در حدود هفته ۱۰ تا ۱۲ آبستنی به حداکثر می‌رسد و تا هفته شانزدهم تا بیستم آبستنی مجدداً به یک رقم بسیار پایتتر کاهش می‌یابد. ترشح این هورمون برای باقیمانده آبستنی در این سطح ادامه می‌یابد.

عمل گونادوتروپین کوریونی انسانی - گونادوتروپین کوریونی انسانی گلیکوپروتئینی با وزن مولکولی ۳۹,۰۰۰

بوده و ساختار مولکولی و عمل آن بسیار شبیه هورمون لوتئینی ترشح شده توسط هیپوفیز قدامی است. مهمترین عمل گونادوتروپین کوریونی انسانی جلوگیری از تحلیل جسم زرد در پایان دوره جنسی ماهانه زن، بلکه وادار کردن جسم زرد به ترشح مقادیر حتی زیاده‌تر هورمونهای جنسی معمولی خود یعنی پروژسترون و استروژنها برای چندین ماه بعد است. این هورمونهای جنسی از قاعدگی جلوگیری کرده و موجب می‌شوند که آندومتر به جای این که همراه با خون قاعدگی دفع گردد به رشد خود ادامه داده و مقدار زیادی مواد غذایی ذخیره کند. در نتیجه، سلولهای شبیه دسیدوال که در جریان سیکل جنسی طبیعی زن در آندومتر پیدا می‌شوند در حدود زمان لانه‌گزینی بلاستوسیست به سلولهای دسیدوال واقعی بسیار متورم شده و تغذیه‌ای تبدیل می‌گردند.

جسم زرد در تخمدان مادر تحت تأثیر گونادوتروپین کوریونی انسانی تا حدود یک ماه بعد از شروع آبستنی تا حدود دو برابر اندازه اولیه خود رشد می‌کند و با ترشح مداوم استروژنها و پروژسترون ماهیت دسیدوال آندومتر رحم را که برای رشد و تکامل اولیه جنین ضروری است حفظ می‌کند.

در صورتی که جسم زرد قبل از تقریباً هفته هفتم آبستنی و گاهی حتی تا هفته دوازدهم از بدن خارج گردد تقریباً همیشه سقط جنین خود به خودی روی می‌دهد. بعد از این زمان خود جفت مقادیر کافی پروژسترون و استروژن برای حفظ آبستنی در باقیمانده دوران بارداری ترشح می‌کند. جسم زرد بعد از هفته سیزدهم تا هفدهم آبستنی به آهستگی تحلیل می‌رود.



شکل ۷-۸۲ - میزان ترشح استروژنها، پروژسترون و گونادوتروپین کوریونیک انسانی در مراحل مختلف آبستنی.

اثر گونادوتروپین کوریونی انسانی روی بیضه‌های جنین - گونادوتروپین کوریونی انسانی یک اثر تحریک کننده سلولهای میان‌بافتی در بیضه‌های جنین مذکر نیز دارد و بدینوسیله منجر به تولید تستوسترون در جنینهای مذکر تا زمان تولد می‌گردد. این ترشح مختصر تستوسترون در دوران بارداری عاملی است که موجب رشد اندامهای جنسی مردانه به جای اندامهای زنانه می‌گردد. در نزدیکی انتهای آبستنی، تستوسترونی که توسط بیضه‌های جنین ترشح می‌شود نیز موجب می‌گردد که بیضه‌ها به داخل اسکروتوم پایین بروند.

ترشح استروژنها بوسیله جفت

جفت مانند جسم زرد هم استروژن و هم پروژسترون ترشح می‌کند. مطالعات شیمی بافتی و فیزیولوژیک نشان می‌دهند که این دو هورمون مانند قسمت اعظم سایر هورمونهای جفتی بوسیله سلولهای تروفوبلاست سن سی تیال جفت ترشح می‌شوند.

شکل ۷-۸۲ نشان می‌دهد که تولید روزانه استروژنهای جفتی در نزدیکی پایان آبستنی تا حدود ۳۰ برابر مقدار تولید طبیعی مادر افزایش می‌یابد. اما باید دانست که ترشح استروژنها بوسیله جفت از ترشح بوسیله تخمدانها کاملاً متفاوت است. مهم‌تر از همه، استروژنهای ترشح شده توسط جفت به طور تازه از مواد پایه در جفت سنتز نمی‌شوند بلکه تقریباً به طور کامل از ترکیبات استروئیدی آندروژنیک یعنی دهیدرواپی آندروسترون و ۱۶-هیدرواپی آندروسترون که هم در غدد فوق‌کلیوی مادر و هم در غدد فوق‌کلیوی جنین ساخته می‌شوند تشکیل می‌گردند. این آندروژنهای ضعیف توسط خون به جفت حمل

شده و توسط سلولهای تروفوبلاست به استرادیول، استرون و استریول تبدیل می‌گردند. (قشرهای فوق‌کلیوی جنین فوق‌العاده بزرگ بوده و به میزان حدود ۸۰ درصد از یک ناحیه موسوم به ناحیه جنینی تشکیل شده‌اند که عمل اصلی آن به نظر می‌رسد که ترشح دهیدرواپی‌آندروسترون در جریان آبستنی باشد.)

عمل استروژن در آبستنی - در بحث استروژنها در فصل ۸۱ خاطر نشان شد که این هورمونها به طور عمد یک عمل تکثیری روی قسمت اعظم اندامهای تولید مثل و اندامهای وابسته مادر اعمال می‌کنند. در جریان آبستنی، مقادیر فوق‌العاده زیاد استروژنها موجب اثرات زیر می‌شوند: (۱) بزرگ شدن رحم مادر، (۲) بزرگ شدن پستانهای مادر و رشد ساختار مجاری پستان و (۳) بزرگ شدن اندامهای تناسلی خارجی زنانه مادر.

استروژنها همچنین رباطهای مختلف لگنی مادر را شل می‌کنند به طوری که مفاصل خاجی - خاصره‌ای نسبتاً سست می‌گردند و سمفیز عانه حالت ارتجاعی پیدا می‌کند. این تغییرات عبور آسانتر جنین از مجرای زایمانی را امکانپذیر می‌سازند. دلایل زیادی برای این اعتقاد در دست است که استروژنها مثلاً با تأثیر بر میزان تولید مثل سلولی در جنین اولیه روی بسیاری از جنبه‌های عمومی رشد و تکامل جنین در دوران آبستنی نیز تأثیر دارند.

ترشح پروژسترون بوسیله جفت

پروژسترون نیز یک هورمون ضروری برای آبستنی است و در واقع اهمیت آن به همان اندازه استروژن است. پروژسترون علاوه بر آن به مقدار متوسط در شروع آبستنی توسط جسم زرد ترشح می‌شود به مقدار عظیمی بعداً توسط جفت در جریان آبستنی همان طور که در شکل ۷-۸۲ نشان داده شده، با افزایشی به طور متوسط حدود ده برابر ترشح می‌شود.

اثرات ویژه پروژسترون که برای پیشرفت طبیعی آبستنی ضروری هستند به قرار زیرند:

۱- پروژسترون موجب پیدایش سلولهای دسیدوال در آندومتر رحم می‌شود و این سلولها نقش مهمی در تغذیه جنین اولیه بازی می‌کنند.

۲- پروژسترون یک اثر ویژه در کم کردن قابلیت انقباض رحم آبستن دارد و بدینوسیله مانع از این می‌شود که انقباضات رحم موجب سقط جنین خود به خودی گردند.

۳- پروژسترون به تکامل تخمک بارور شده حتی قبل از لانه‌گزینی کمک می‌کند زیرا به طور اختصاصی ترشحات لوله‌های فالوپ و رحم مادر برای تأمین مواد تغذیه‌ای مناسب جهت مورولا (توده کروی ۱۶ تا ۳۲ بلاستومر که قبل از بلاستوسیسست تشکیل می‌شود) و بلاستوسیسست در حال رشد را افزایش می‌دهد. دلایلی برای این اعتقاد نیز وجود دارد که پروژسترون روی تقسیم سلولی در جنین اولیه در حال رشد تأثیر می‌کند.

۴- پروژسترونی که در دوران آبستنی ترشح می‌شود به استروژنها کمک می‌کند تا پستانهای مادر را برای شیر دادن آماده کنند که بعداً در این فصل شرح داده خواهد شد.

هورمون سوماتوماوتروپین جفتی انسانی

یک هورمون تازه کشف شده جفتی هورمون سوماتوماوتروپین جفتی انسانی نامیده شده است. این هورمون پروتئینی با وزن مولکولی حدود ۲۲۰۰۰ است که ترشح آن توسط جفت در حدود هفته پنجم آبستنی شروع می‌شود. ترشح این هورمون در سراسر باقیمانده دوره آبستنی به طور پیشرونده به نسبت مستقیم با وزن جفت افزایش می‌یابد. اگرچه تمام اعمال سوماتوماوتروپین جفتی انسانی هنوز به طور قاطع مشخص نشده اما این هورمون به مقادیر چندین برابر تمام هورمونهای آبستنی دیگر روی هم ترشح می‌شود. این هورمون چندین اثر مهم احتمالی دارد.

اولاً، هورمون سوماتوماتروپین جفتی انسانی در صورت تزریق به چندین گونه مختلف از حیوانات پست لاقل تا حدودی موجب رشد پستانهای حیوانی و در بعضی موارد ترشح شیر می‌شود. چون این اولین عمل این هورمون بود که کشف شد لذا ابتدا آن هورمون را مولد شیر یا لاکتوژن جفتی نامیدند و معتقد بودند که اعمالی نظیر پرولاکتین دارد. اما باید دانست که کوشش برای پیشبرد ترشح شیر در انسان با استفاده از این هورمون موفقیت‌آمیز نبوده است.

ثانیاً، این هورمون اعمال ضعیفی نظیر اعمال هورمون رشد دارد و موجب تشکیل بافت‌های پروتئینی به همان روش هورمون رشد می‌شود. ساختار شیمیایی آن نیز مشابه با هورمون رشد است اما صد بار هورمون سوماتوماتروپین جفتی انسانی بیشتری از هورمون رشد برای پیشبرد رشد مورد نیاز است.

ثالثاً، سوماتوماتروپین جفتی انسانی موجب کاهش حساسیت به انسولین و کاهش مصرف گلوکز بوسیله مادر می‌شود و بدینوسیله مقادیر زیادی گلوکز را در دسترس جنین قرار می‌دهد. چون گلوکز ماده اصلی مورد مصرف جنین برای تأمین انرژی جهت رشد است لذا اهمیت احتمالی یک چنین اثر هورمونی آشکار است. علاوه بر آن، این هورمون موجب پیشبرد آزاد شدن اسیدهای چربی آزاد از ذخایر چربی مادر می‌شود و به این ترتیب این منبع دیگر انرژی را جهت متابولیسم در جریان آبستنی در اختیار مادر قرار می‌دهد. بنابراین، به نظر می‌رسد که سوماتوماتروپین جفتی انسانی یک هورمون متابولیک عمومی است که نتایج تغذیه‌ای ویژه‌ای هم برای مادر و هم برای جنین دارد.

سایر عوامل هورمونی در آبستنی

تقریباً کلیه غدد آندوکراین غیرجنسی مادر نیز به طور بارزی نسبت به آبستنی واکنش نشان می‌دهند. این امر به طور عمده از افزایش بار متابولیک در مادر اما همچنین تا حدودی از اثرات هورمون‌های جفتی روی غده هیپوفیز و سایر غدد ناشی می‌شود. پاره‌ای از قابل ملاحظه‌ترین اثرات به شرح زیر هستند.

ترشح هیپوفیز - غده هیپوفیز قدامی مادر لاقل به میزان ۵۰ درصد در جریان آبستنی بزرگ می‌شود و تولید بویژه کورتیکوتروپین، تیروتروپین و پرولاکتین خود را افزایش می‌دهد. بر عکس، ترشح هورمون محرک فولیکولی و هورمون لوتئینی در نتیجه اثرات مهاری استروژنها و پروژسترون جفت تقریباً به طور کامل سرکوب می‌شود.

ترشح کورتیکوستروئیدها - میزان ترشح گلوکوکورتیکوئیدها از قشر غدد فوق‌کلیوی در سراسر دوران آبستنی به طور متوسط افزایش می‌یابد. احتمال دارد که این گلوکوکورتیکوئیدها به فراخوانی اسیدهای آمینه از بافت‌های مادر کمک کنند به طوری که این مواد بتوانند برای سنتز بافت‌ها در جنین مورد استفاده قرار گیرند.

زنان آبستن نیز معمولاً افزایشی تا حدود دو برابر در ترشح آلدوسترون دارند که در پایان بارداری به حداکثر می‌رسد. این امر همراه با اعمال استروژنها موجب تمایلی حتی در زنان آبستن طبیعی برای بازجذب سدیم اضافی از توبول‌های کلیوی و لذا احتباس مایع می‌گردد که گاهی منجر به هیپرتانسیون ناشی از آبستنی در مادر می‌شود.

ترشح غده تیروئید - غده تیروئید مادر به طور معمول در جریان آبستنی حدود ۵۰ درصد بزرگ می‌شود و تولید تیروکسین خود را به همان نسبت افزایش می‌دهد. افزایش تولید تیروکسین لاقل تا حدودی ناشی از یک اثر تیروتروپیک گونادوتروپین جفتی انسانی که بوسیله جفت ترشح می‌شود و مقادیر اندکی از یک هورمون اختصاصی تحریک‌کننده تیروئید موسوم به تیروتروپین جفتی انسانی است که آن نیز بوسیله جفت ترشح می‌شود.

ترشح غدد پاراتیروئید - غدد پاراتیروئید مادر معمولاً در دوران آبستنی بزرگ می‌شوند و این موضوع بویژه هنگامی که مادر رژیم کم کلسیم داشته باشد صدق می‌کند. بزرگ شدن این غدد موجب جذب کلسیم از استخوان‌های مادر شده و بدینوسیله در حالی که جنین کلسیم را برای استخوانی کردن استخوان‌های خود برداشت می‌کند غلظت کلسیم مایعات خارج سلولی مادر را در حد طبیعی نگاه می‌دارد. این ترشح هورمون پاراتیروئید در دوران شیر دادن بعد از تولد نوزاد تشدید

بیشتری پیدا می‌کند زیرا نوزاد در حال رشد به چندین برابر کلسیم بیشتری از جنین نیاز دارد.

ترشح ریلاکسین Relaxin توسط تخمدانها و جفت - ماده دیگری به غیر از استروژنها و پروژسترون یعنی هورمونی به نام ریلاکسین توسط جسم زرد تخمدانها و جفت ترشح می‌شود. ترشح ریلاکسین توسط جسم زرد به علت یک اثر تحریکی گونادوتروپین کوریونی انسانی در همان زمانی که جسم زرد مقادیر زیادی استروژن و پروژسترون ترشح می‌کند افزایش می‌یابد.

ریلاکسین پلی‌پپتیدی دارای ۴۸ اسیدآمینو با وزن مولکولی حدود ۹۰۰۰ است. این هورمون در صورت تزریق، موجب شل شدن رباطهای سمفیزپوبیس در موش و خوکچه هندی فعل می‌شود. این اثر در زن آبستن بسیار ضعیف است یا حتی احتمالاً وجود ندارد. این نقش در زن آبستن احتمالاً به طور عمده بوسیله استروژنها به انجام می‌رسد که موجب شل شدن رباطهای لگنی نیز می‌شوند. همچنین ادعا شده که ریلاکسین گردن رحم زن آبستن را در زمان وضع حمل نرم می‌کند.

پاسخ بدن مادر به آبستنی

در میان آشکارترین واکنشهای متعدد مادر نسبت به جنین و نیز نسبت به وجود هورمونهای بیش از حد آبستنی، بزرگ شدن اندامهای جنسی مختلف است. به عنوان مثال، وزن رحم از حدود ۵۰ گرم تا حدود ۱۱۰۰ گرم افزایش می‌یابد و پستانها از نظر جثه، تقریباً دو برابر می‌شوند. در همین زمان، واژن بزرگ می‌شود و دهانه فرج گشادتر می‌گردد. همچنین هورمونهای مختلف می‌توانند موجب بروز تغییرات بارزی در ظاهر زن شوند و گاهی منجر به پیدایش خیز، آکنه، و صفات مردانه یا آکرومگالی می‌گردند.

افزایش وزن در زنان آبستن

افزایش متوسط وزن مادر در دوران آبستنی حدود ۱۱ تا ۱۵ کیلوگرم است که قسمت اعظم آن در سه ماهه دوم و سوم آبستنی به وجود می‌آید. از این افزایش وزن، حدود ۳ کیلوگرم مربوط به جنین، و حدود ۲ کیلوگرم مربوط به مایع آمنیوتیک، جفت و غشاءهای جنینی است. وزن رحم حدود ۱/۵ کیلوگرم و وزن پستانها نیز حدود یک کیلوگرم زیاد می‌شود و به این ترتیب به طور متوسط حدود ۴ تا ۸ کیلوگرم افزایش وزن مربوط به بدن خود مادر است که حدود ۲/۵ کیلوگرم از این مقدار مایع اضافی در خون و مایع خارج سلولی و ۱/۵ تا ۶ کیلوگرم باقیمانده به طور عموم تجمع چربی است. مایع اضافی در جریان چند روز اول بعد از زایمان یعنی بعد از فقدان هورمونهای جفتی احتباس دهنده مایع، از بدن دفع می‌شود. در دوران آبستنی غالباً مادر میل زیادی به غذا پیدا می‌کند و این امر قسمتی ناشی از افزایش گرفته شدن مواد غذایی بوسیله جنین از خون مادر و قسمتی ناشی از عوامل هورمونی است. بدون مراقبتهای مناسب قبل از زایمان افزایش وزن مادر می‌تواند به زیادی ۳۵ کیلوگرم به جای ۱۱ تا ۱۶ کیلوگرم طبیعی باشد.

متابولیسم در دوران آبستنی

در نتیجه افزایش ترشح هورمونهای متعدد در دوران آبستنی و منجمله تیروکسین، هورمونهای قشر فوق‌کلیوی و هورمونهای جنسی، متابولیسم بازال مادر در نیمه دوم آبستنی حدود ۱۵ درصد افزایش می‌یابد. در نتیجه، مادر غالباً احساس گرم شدن بیش از حد می‌کند. همچنین به علت بار اضافی که مادر حمل می‌کند مقادیر انرژی بیشتری از حد طبیعی بایستی برای فعالیت عضلانی به مصرف برسد.

تغذیه در دوران آبستنی - بیشترین رشد جنین در سه ماهه آخر آبستنی به انجام می‌رسد و وزن جنین در دو ماه آخر آبستنی تقریباً دو برابر می‌شود. به طور معمول مادر از رژیم غذایی خود در ماه‌های آخر آبستنی مقدار کافی پروتئین،

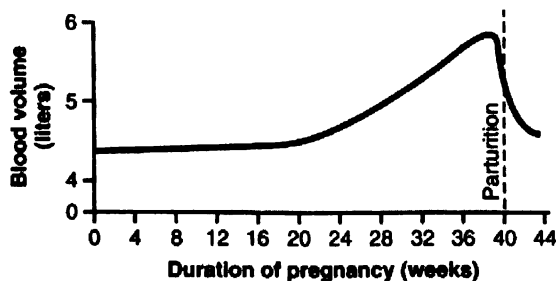
کلسیم، فسفات‌ها و آهن برای تأمین احتیاجات جنین از لوله گوارش جذب نمی‌کند. اما با پیش‌بینی این نیازهای اضافی در ماه‌های آخر آبستنی، بدن مادر از قبل این مواد را قسمتی در جفت اما قسمت اعظم آن را در محلهای ذخیره طبیعی مادر ذخیره کرده است.

در صورتی که عناصر تغذیه‌ای مناسب در رژیم زن آبستن وجود نداشته باشند تعدادی کمبود می‌توانند در مادر به وجود آیند. که بویژه شامل کلسیم، فسفات‌ها، آهن و ویتامین‌ها هستند. به عنوان مثال، جنین برای تشکیل خون خود حدود ۳۷۵ میلی‌گرم آهن و مادر برای تشکیل خون اضافی خود حدود ۶۰۰ میلی‌گرم دیگر آهن نیاز دارد. ذخیره طبیعی آهن غیرهموگلوبینی در مادر در شروع آبستنی غالباً فقط حدود ۱۰۰ میلی‌گرم بوده و هیچگاه بیشتر از ۷۰۰ میلی‌گرم نیست. بنابراین، بدون وجود آهن کافی در غذایش، زن آبستن معمولاً دچار آنمی می‌شود. همچنین موضوع بویژه مهم آن است که زن آبستن ویتامین D دریافت کند زیرا اگرچه مقدار کل کلسیمی که جنین مصرف می‌کند کم است، کلسیم حتی به طور طبیعی نیز به مقدار کم بدون ویتامین D از لوله گوارش مادر جذب می‌شود. سرانجام، اندکی قبل از تولد نوزاد، ویتامین K غالباً به رژیم غذایی مادر اضافه می‌شود تا نوزاد مقدار کافی پروترومبین برای جلوگیری از خونریزی و بویژه خونریزی مغزی در نتیجه روند زایمان داشته باشد.

تغییرات سیستم گردش خون مادر در جریان آبستنی

جریان خون جفت و برون‌ده قلبی مادر در جریان آبستنی افزایش می‌یابند - حدود ۶۲۵ میلی‌لیتر خون در هر دقیقه در مراحل آخر بارداری از قسمت مادری گردش خون جفت عبور می‌کند. افزایش عمومی در متابولیسم مادر به اضافه عبور این مقدار خون از جفت، برون‌ده قلبی مادر را تا هفته بیست و هفتم آبستنی به میزان ۳۰ تا ۴۰ درصد از حد طبیعی بالاتر می‌برد اما بعد از آن به دلایلی که هنوز توجیه نشده، برون‌ده قلبی در هشت هفته آخر آبستنی با وجود زیاد بودن جریان خون رحمی، تا حد اندکی بالاتر از طبیعی سقوط می‌کند.

حجم خون مادر در جریان آبستنی افزایش می‌یابد - حجم خون مادر اندکی قبل از وضع حمل تقریباً ۳۰ درصد بالاتر از مقدار طبیعی است. این افزایش همان طور که در منحنی شکل ۸-۸۲ نشان داده شده به طور عمده در نیمه دوم آبستنی به وجود می‌آید. علت افزایش حجم به طور عمده هورمونی است زیرا آلدوسترون و استروژنها که هر دو شدیداً در آبستنی افزایش می‌یابند موجب افزایش احتباس مایع بوسیله کلیه‌ها می‌شوند. همچنین، مغز استخوان به طور فزاینده فعال شده و متناسب با زیاد شدن حجم خون گویچه‌های سرخ اضافی تولید می‌کند. بنابراین، مادر در زمان تولد نوزاد دارای حدود یک تا دو لیتر خون اضافی در گردش خون خود است. فقط حدود یک چهارم این مقدار به طور طبیعی در جریان وضع



شکل ۸-۸۲ - اثر آبستنی در افزایش دادن حجم خون مادر.

حمل نوزاد دفع می‌شود و بدینوسیله عامل اطمینان قابل ملاحظه‌ای را برای مادر ایجاد می‌کند.

تنفس مادر در دوران آبستنی

به علت افزایش متابولیسم پایه زن آبستن و همچنین به علت افزایش جثه او، مقدار کل اکسیژنی که مادر اندکی قبل از تولد نوزاد مصرف می‌کند حدود ۲۰ درصد بیشتر از طبیعی بوده و مقدار متناسبی کربن دی‌اکسید نیز تولید می‌شود. این اثرات، حجم تهویه دقیقه مادر را افزایش می‌دهند. همچنین معتقدند که غلظت زیاد پروژسترون در دوران آبستنی تهویه دقیقه را باز هم بیشتر می‌کند زیرا پروژسترون حساسیت مرکز تنفسی را به کربن دی‌اکسید افزایش می‌دهد. نتیجه خالص این امر افزایش تهویه دقیقه به میزان حدود ۵۰ درصد و کاهش فشار کربن دی‌اکسید شریانی تا چندین میلی‌متر جیوه به زیر فشار کربن دی‌اکسید شریانی زن طبیعی است. همزمان با آن، جنین در حال رشد در جهت رو بالا روی محتویات شکمی فشار وارد می‌کند و محتویات شکمی نیز به نوبه خود در جهت رو به بالا به دیافراگم فشار وارد می‌کنند به طوری که دامنه کل حرکت دیافراگم کاهش می‌یابد. در نتیجه، تعداد تنفس زیاد می‌شود تا این تهویه اضافی را حفظ کند.

عمل سیستم ادراری مادر در دوران آبستنی

میزان تشکیل ادرار بوسیله مادر آبستن معمولاً به علت افزایش نوشیدن مایعات و افزایش بار فرآورده‌های دفعی مختصری زیاد می‌شود. اما علاوه بر آن، چندین تغییر اختصاصی در عمل سیستم ادراری به وجود می‌آید. اول، ظرفیت بازجذب برای سدیم، کلر و آب بوسیله توبولهای کلیوی در نتیجه افزایش تولید هورمونهای استروئید توسط جفت و قسمت قشری غدد فوق کلیوی تا ۵۰ درصد افزایش می‌یابد.

دوم، جریان خون کلیوی و فیلتراسیون گلومرولی در جریان آبستنی طبیعی به علت گشادی رگی کلیوی تا ۵۰ درصد افزایش می‌یابد. اگرچه مکانیسمهایی که موجب گشادی رگی کلیوی در آبستنی می‌شوند هنوز روشن نیستند بعضی مطالعات پیشنهاد می‌کنند که افزایش غلظت نیتریک اکساید یا هورمون تخمدانی ریلکسین ممکن است سهمی در این تغییرات داشته باشند. افزایش فیلتراسیون گلومرولی احتمالاً لا اقل قسمتی ناشی از جبران برای افزایش بازجذب توبولی نمک و آب باشد. به این ترتیب، زن آبستن طبیعی به طور معمول فقط حدود ۲/۵ کیلوگرم آب و نمک اضافی در خود تجمع می‌دهد.

مایع آمنیوتیک و تشکیل آن

حجم مایع آمنیوتیک (مایع موجود در داخل رحم که جنین در آن شناور است) به طور طبیعی بین ۵۰۰ میلی‌لیتر و یک لیتر است اما می‌تواند از فقط چند میلی‌لیتر تا زیادی چندین لیتر تغییر کند. بررسی تشکیل مایع آمنیوتیک بوسیله ایزوتوپها نشان داده شده است که آب مایع آمنیوتیک به طور متوسط هر سه ساعت یک بار تعویض می‌شود و الکترولیت‌های سدیم و پتاسیم به طور متوسط هر ۱۵ ساعت یک بار تعویض می‌گردند. بخشی از مایع آمنیوتیک از دفع ادرار بوسیله کلیه‌های جنین مشتق می‌شود. به همین ترتیب، مقداری از مایع آمنیوتیک از طریق لوله گوارش و ریه‌های جنین جذب می‌گردد. با این وجود، حتی بعد از مرگ جنین مقداری تعویض و تجدد مایع آمنیوتیک کماکان وجود دارد و این موضوع نشان می‌دهد که مقداری از مایع آمنیوتیک مستقیماً از طریق غشاءهای آمنیوتیک تشکیل و جذب می‌گردد.

پره‌اکلامپسی و اکلامپسی

حدود ۵ درصد تمام زنان باردار در جریان چند ماه آخر دوران بارداری دچار بالا رفتن سریع فشار خون شریانی تا مقادیر هیپرتانسیو می‌شوند. این حالت با نشأت مقادیر زیاد پروتئین به داخل ادرار همراه است. این حالت موسوم به

پره‌ا کلامپسی preclampsia یا مسمومیت آبستنی است. این حالت غالباً بوسیلهٔ احتباس بیش از حد آب و نمک توسط کلیه‌های مادر، افزایش وزن و پیدایش خیز و هیپرتانسیون در مادر مشخص می‌شود. علاوه بر آن، اختلال عمل آندوتلیوم رگی و اسپاسم شریانی در نقاط متعددی از بدن مادر و به طور قابل ملاحظه‌تر در کلیه‌ها، مغز و کبد به وجود می‌آید. هم میزان جریان خون کلیوی و هم میزان تصفیهٔ گلومرولی کاهش می‌یابد که دقیقاً مخالف تغییراتی است که در زنان باردار طبیعی به وجود می‌آید. اثرات کلیوی از ضخیم شدن کلافه‌های گلومرولی ناشی می‌شوند که محتوی یک رسوب پروتئینی در غشای پایه هستند.

کوششهای مختلفی به عمل آمده تا ثابت شود که پره‌ا کلامپسی ناشی از ترشح بیش از اندازهٔ هورمونهای جفتی یا فوق‌کلیوی است اما هنوز دلیلی برای اساس هورمونی این حالت به دست نیامده است. یک تئوری دیگر آن است که پره‌ا کلامپسی از نوعی خودایمنی یا آلرژی حاصل از وجود جنین ناشی می‌شود. در تأیید این تئوری، علایم حاد این حالت معمولاً در ظرف چند روز بعد از تولد نوزاد از بین می‌روند.

همچنین شواهدی در دست است که پره‌ا کلامپسی توسط جریان خون ناکافی به جفت شروع می‌شود که منجر به آزاد شدن موادی ازجفت می‌گردد که موجب اختلال عمل گستردهٔ آندوتلیوم رگی مادر می‌شوند. در جریان تکامل طبیعی جفت، تروفوبلاستها به آرتریولهای آندومتر رحم هجوم می‌برند و به طور کامل آرتریولهای مادر را تغییر شکل می‌دهند و آنها را به صورت رگهای خونی قطور با مقاومت کم در برابر جریان خون در می‌آورند. در بیماران مبتلا به پره‌ا کلامپسی، آرتریولهای مادر به دلایلی که هنوز روشن نیست دچار این تغییرات سازشی نمی‌شوند و جریان خون ناکافی به جفت به وجود می‌آید. این امر به نوبهٔ خود موجب می‌شود که جفت مواد مختلفی را آزاد کند که وارد گردش خون مادر شده و موجب اختلال عمل آندوتلیوم رگی، کاهش جریان خون به کلیه‌ها، تجمع بیش از حد آب و نمک، و افزایش فشار خون می‌شوند.

اگرچه عواملی که کاهش جریان خون جفت را به اختلال عمل آندوتلیوم رگی مادر ارتباط می‌دهند هنوز مشخص نیستند، تعدادی بررسیهای تجربی پیشنهاد کنندهٔ نقشی برای افزایش غلظت سیتوکاینهای التهابی از قبیل فاکتور نکروز تومور آلفا و اینترلوکین -6 هستند. عوامل جفتی که رشد رگهای خونی را به تأخیر می‌اندازند نیز نشان داده شده که سهمی در افزایش سیتوکاینهای التهابی و پره‌ا کلامپسی دارند. به عنوان مثال، پروتئینهای ضد تولید رگهای خونی یعنی تیروزین کیناز ۱ محلول وابسته به s-Flt 1) fms و اندوگلین محلول (endoglin) در خون زنان مبتلا به پره‌ا کلامپسی افزایش می‌یابند. این مواد در پاسخ به ایسکمی و هیپوکسی جفت توسط جفت به داخل گردش خون مادر آزاد می‌شوند. اندوگلین محلول و s-Flt-1 اثرات متعددی دارند که می‌توانند عمل آندوتلیوم رگی مادر را مختل کنند و منجر به هیپرتانسیون، پروتئینوری و سایر تظاهرات پره‌ا کلامپسی شوند. اما باید دانست که نقش دقیق عوامل مختلف آزاد شده از جفت ایسکمیک در ایجاد اختلالات متعدد قلبی عروقی و کلیوی در زنان مبتلا به پره‌ا کلامپسی هنوز به طور قاطع روشن نیست.

ا کلامپسی eclampsia درجهٔ فوق‌العاده شدید همان اثرات مشاهده شده در پره‌ا کلامپسی بوده و توسط اسپاسم فوق‌العاده شدید عروقی در سراسر بدن، تشنجات کلونیک و گاهی به دنبال آن اغما، کاهش شدید برون‌ده کلیوی، اختلال عمل کبد، غالباً هیپرتانسیون فوق‌العاده شدید، و یک حالت سمی عمومی بدن مشخص می‌شود. این حالت معمولاً اندکی قبل از تولد نوزاد به وجود می‌آید. بدون درمان، نسبت در صد زیادی از بیماران مبتلا به ا کلامپسی می‌میرند. اما باید دانست که با استفادهٔ مناسب و فوری از داروهای گشادکنندهٔ رگی سریع‌التأثیر برای کاهش دادن فشار شریانی تا حد طبیعی و به دنبال آن پایان دادن فوری آبستنی (در صورت لزوم توسط عمل سزارین) میزان مرگ و میر حتی در مادران دچار ا کلامپسی تا یک درصد یا کمتر کاهش داده شده است.

زایمان PARTURITION

افزایش تحریک پذیری رحم در نزدیکی وضع حمل

زایمان صرفاً به معنی تولد بچه است. در نزدیکی پایان آبستنی رحم به تدریج تحریک پذیری بیشتری پیدا می کند تا این که سرانجام انقباضات ریتمیک قوی با چنان نیرویی پیدا می کند که نوزاد به خارج رانده می شود. علت دقیق افزایش فعالیت رحم معلوم نیست اما لاقط دو دسته اثر عمده منجر به بروز انقباضات نهایی مسؤول زایمان می شوند: (۱) تغییرات پیشرونده هورمونی که موجب افزایش تحریک پذیری عضله رحم می شوند و (۲) تغییرات پیشرونده مکانیکی.

عوامل هورمونی که موجب افزایش قابلیت انقباض رحم می شوند

افزایش نسبت استروژن به پروژسترون - پروژسترون انقباضات رحمی را در دوران آبستنی مهار کرده و بدینوسیله به جلوگیری از بیرون رانده شدن جنین کمک می کند. بر عکس، استروژنها تمایل قاطعی دارند که لاقط قسمتی به علت آن که تعداد محللای تماس شکافی بین سلولهای عضله صاف رحمی مجاور را افزایش می دهند اما همچنین به علت سایر اثرات کمتر درک شده، درجه قابلیت انقباض رحم را افزایش دهند. استروژن و پروژسترون هر دو در سراسر قسمت اعظم آبستنی به مقادیر افزایش یابنده ای ترشح می شوند اما از ماه هفتم به بعد ترشح استروژن به افزایش ادامه می دهد در حالی که ترشح پروژسترون ثابت می ماند یا شاید حتی اندکی کاهش می یابد. بنابراین چنین فرض می شود که نسبت استروژن به پروژسترون در نزدیکی پایان بارداری به اندازه کافی بالا می رود که لاقط تا حدودی مسؤول افزایش انقباض رحم باشد.

اثر اکسی توسین بر رحم - اکسی توسین هورمونی است که از نوروهیپوفیز ترشح شده و به طور اختصاصی موجب انقباض رحم می گردد (فصل ۷۵). چهار دلیل برای این اعتقاد وجود دارد که اکسی توسینی ممکن است در زیاد کردن قابلیت انقباض رحم در نزدیکی وضع حمل اهمیت داشته باشد: (۱) عضله رحمی رستورهای اکسی توسینی خود را افزایش می دهد و بنابراین پاسخ دهی خود را در طی چند ماه آخر آبستنی نسبت به مقدار معینی اکسی توسین افزایش می دهد. (۲) میزان ترشح اکسی توسین از نوروهیپوفیز در زمان وضع حمل به مقدار قابل ملاحظه ای افزایش می یابد. (۳) اگرچه حیوانات و انسانهایی که هیپوفیز آنها خارج شده می توانند کماکان نوزادان خود را در سر موعد به دنیا آورند، اما زایمان به تأخیر می افتد. (۴) تجربیات در حیوانات نشان می دهد که تحریک یا کشش گردن رحم که در جریان وضع حمل به وجود می آید می تواند موجب بروز یک رفلکس نوروزنیک از طریق هسته های پاراوانتریکلر و فوق بصری هیپوتالاموس شود که موجب می شود که غده هیپوفیز خلفی (نوروهیپوفیز) ترشح اکسی توسین خود را افزایش دهد.

اثر هورمونهای جنینی بر رحم - غده هیپوفیز جنین مقادیر متزایدی اکسی توسین ترشح می کند که احتمالاً ممکن است نقشی در تحریک رحم داشته باشد و غدد فوق کلیوی جنین مقادیر زیادی کورتیزول ترشح می کنند که آن نیز یک تحریک کننده احتمالی رحم است. علاوه بر آن، غشاءهای جنینی پروستاگلاندینها را با غلظت زیاد در زمان وضع حمل آزاد می کنند. اینها نیز می توانند شدت انقباضات رحمی را افزایش دهند.

عوامل مکانیکی که قابلیت انقباض رحم را افزایش می دهند

کشش عضله رحم - کشش اندامهای عضلانی صاف معمولاً قابلیت انقباض آنها را افزایش می دهد. علاوه بر آن، کشش منقطع نیز نظیر آن چه بر اثر حرکات جنین به طور تکراری در رحم به وجود می آید می تواند موجب بروز انقباض عضله صاف شود. بویژه توجه کنید که دوقلوها به طور متوسط ۱۹ روز زودتر از یک نوزاد واحد به دنیا می آیند. این موضوع اهمیت احتمالی کشش مکانیکی را در بروز انقباضات رحمی تأکید می کند.

کشش یا تحریک گردن رحم - دلایل زیادی برای این اعتقاد در دست است که کشش یا تحریک گردن رحم در

بروز انقباضات رحمی اهمیت ویژه‌ای دارد. به عنوان مثال، متخصص زایمان بکرات با پاره کردن غشاءها موجب شروع وضع حمل می‌شود به طوری که سر نوزاد گردن رحم را با نیروی بیشتری از حد معمول تحت کشش قرار می‌دهد یا آن را به روش دیگری تحریک می‌کند.

مکانیسمی که بوسیله آن تحریک گردن رحم جسم رحم را تحریک می‌کند معلوم نیست. چنین پیشنهاد شده که کشش یا تحریک اعصاب در گردن رحم موجب بروز رفلکسهای از گردن رحم به جسم رحم می‌شود اما این اثر می‌تواند صرفاً از انتقال میوژنیک سیگنالها از گردن رحم به جسم رحم نیز ناشی شود.

شروع زایمان - یک تئوری فیدبک مثبت برای شروع زایمان

در بیشتر ماه‌های آبستنی رحم دچار دوره‌های متناوب انقباضات ریتمیک آهسته و ضعیف موسوم به انقباضات براکستون - هیکز Braxton - Hicks می‌شود. این انقباضات در نزدیکی پایان آبستنی قویتر می‌شوند و سرانجام در ظرف چند ساعت به طور ناگهانی تغییر می‌کنند و به صورت انقباضات فوق‌العاده قوی در می‌آیند که شروع به کشش گردن رحم کرده و بعداً نوزاد را از طریق مجرای زایمانی به بیرون رانده و بدینوسیله موجب زایمان می‌گردند. این روند موسوم به زایمان labor و انقباضات قوی که منجر به زایمان نهایی می‌شوند موسوم به دردهای زایمانی labor pains هستند.

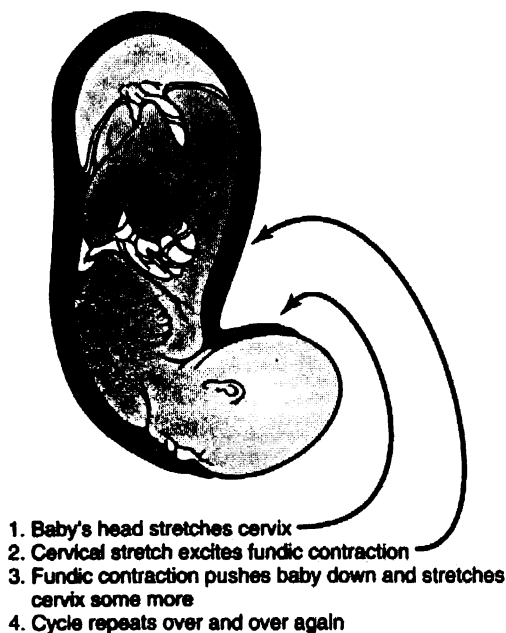
معلوم نیست که چه عاملی ناگهان انقباضات ریتمیک آهسته و ضعیف رحم را به انقباضات قوی زایمانی تبدیل می‌کند. با این وجود، بر اساس تجربیاتی که در طی چند سال گذشته با سایر سیستمهای کنترل فیزیولوژیک انجام شده یک تئوری بر اساس فیدبک مثبت برای توجیه شروع زایمان پیشنهاد شده است. این تئوری پیشنهاد می‌کند که کشش گردن رحم بوسیله سر جنین سرانجام به اندازه کافی شدید می‌شود که یک افزایش رفلکسی پر قدرت در قابلیت انقباض جسم زرد رحم به وجود می‌آورد. این امر بچه را به طرف جلو می‌راند که گردن رحم را تحت کشش باز هم بیشتری قرار داده و موجب فیدبک مثبت باز هم بیشتری در جسم رحم می‌شود. به این ترتیب، این روند به دفعات ادامه می‌یابد تا این که بچه خارج شود. این تئوری در شکل ۹-۸۲ نشان داده شده و مدارکی که این را تأیید می‌کنند به شرح زیر است:

اولاً، انقباضات زایمانی از کلیه اصول فیدبک مثبت پیروی می‌کنند به این معنی که همین که انقباضات رحمی از یک حد بحرانی قویتر می‌شوند هر انقباض منجر به انقباضات بعدی می‌شود که قویتر و قویتر می‌شوند تا این که به حداکثر می‌رسند. با مراجعه مجدد به بحث فیدبک مثبت در سیستمهای کنترل در فصل ۱ ملاحظه می‌شود که این همان ماهیت دقیق کلیه مکانیسمهای فیدبک مثبت در هنگامی است که گین فیدبکی از یک رقم بحرانی بزرگتر می‌شود.

ثانیاً، دو نوع فیدبک مثبت شناخته شده وجود دارند که انقباضات رحمی را در جریان وضع حمل افزایش می‌دهند: (۱) کشیده شدن گردن رحم موجب انقباض تمامی جسم رحم می‌گردد و این امر به علت پایین رانده شدن سر بچه، گردن رحم را باز هم تحت کشش بیشتری قرار می‌دهد. (۲) کشش گردن رحم همچنین موجب ترشح اکسی‌توسین از غده هیپوفیز می‌شود که وسیله باز هم دیگری برای افزایش دادن قابلیت انقباض رحم است.

به طور خلاصه می‌توان فرض کرد که عوامل متعددی قابلیت انقباض رحم را در نزدیکی پایان آبستنی افزایش می‌دهند. سرانجام، یک انقباض رحمی به اندازه کافی قوی می‌شود که رحم را بویژه در ناحیه گردن رحم تحریک کرده و به علت فیدبک مثبت قابلیت انقباض آن را افزایش می‌دهد و منجر به انقباض دومی که از انقباض اول قویتر است و انقباض سومی که از انقباض دوم قویتر است می‌گردد و این روند ادامه می‌یابد. همین که این انقباضات به اندازه کافی قوی شوند که موجب شروع این نوع فیدبک گردند به طوری که هر انقباض بعدی قویتر از انقباض قبلی باشد، این روند به سوی تکمیل پیش خواهد رفت صرفاً به این علت که هرگاه گین فیدبک از یک حد بحرانی بیشتر شود فیدبک مثبت موجب شروع یک حلقه معیوب می‌گردد.

شکل ۹ - ۸۲ - تئوری برای شروع
انقباضات فوق‌العاده قوی در جریان
زایمان.



حال ممکن است بلافاصله درباره موارد متعدد زایمان کاذب که در آن انقباضات به تدریج قویتر و قویتر شده و سپس از بین می‌روند پرسش شود. به یاد بیاورید که برای این که یک حلقه معیوب ادامه یابد هر دوره جدید فیدبک بایستی از دوره قبلی قویتر باشد. هرگاه، در هر زمانی بعد از شروع زایمان پاره‌ای از انقباضات نتوانند رحم را مجدداً به اندازه کافی تحریک کنند، فیدبک مثبت سیر قهقروایی پیدا کرده و انقباضات زایمانی به تدریج از بین خواهند رفت.

انقباض عضلات شکم در جریان زایمان

همین که انقباضات رحمی در جریان زایمان قوی شدند در این حال سیگنالهای درد هم از خود رحم و هم از مجرای زایمانی شروع می‌شوند. این سیگنالها علاوه بر ایجاد ناراحتی، موجب بروز رفلکسهای عصبی از نخاع به عضلات شکمی شده و باعث انقباضات شدید این عضلات می‌شوند. انقباضات شکمی به نوبه خود به مقدار زیادی به نیرویی که موجب بیرون راندن نوزاد می‌شود می‌افزایند.

مکانیک زایمان

انقباضات رحم در جریان وضع حمل از قله جسم رحم شروع شده در جهت رو به پایین در جسم رحم انتشار می‌یابند. همچنین شدت انقباض در قله و جسم رحم زیاد اما در قطعه تحتانی رحم در مجاورت گردن رحم ضعیف است. بنابراین، هر انقباض رحم تمایل دارد که بچه را در جهت رو به پایین به سوی گردن رحم براند. در بخش ابتدایی زایمان انقباضات ممکن است هر ۳۰ دقیقه یک بار روی دهند. به تدریج که زایمان پیشرفت می‌کند انقباضات سرانجام هر یک تا سه دقیقه یک بار ظاهر می‌شوند و شدت انقباض به مقدار زیادی افزایش می‌یابد و فقط یک مرحله کوتاه استراحت بین انقباضات وجود دارد. مجموع انقباضات رحم و عضلات شکمی در جریان وضع حمل بچه نیرویی حدود ۱۱/۵ کیلوگرم با هر انقباض قوی در جهت رو به پایین به جنین وارد می‌کند.

جای خوشبختی است که انقباضات زایمانی به طور منقطع روی می دهند زیرا انقباضات قوی در صورتی که مداوم باشند جریان خون جفت را کاهش داده و یا حتی متوقف می کنند و موجب مرگ جنین خواهند شد. در واقع، در مصرف بالینی مواد مختلف محرک رحم از قبیل اکسی توسین، مصرف بیش از اندازه می تواند به جای انقباضات ریتمیک موجب اسپاسم رحم شده و منجر به مرگ جنین گردد.

در بیش از ۹۵ درصد تولدها، سر نخستین بخش بیجه است که خارج می شود و در بقیه موارد سرین ناحیه ای است که ابتدا به خارج رانده می شود. هنگامی که بیجه ابتدا با سرین یا پاها وارد مجرای زایمانی می شود این حالت را زایمان breech می نامند. سر مانند یک تیغه مخروطی برای باز کردن تشکیلات مجرای زایمانی عمل می کند. نخستین مانع عمده بر سر راه خروج جنین گردن رحم است. در نزدیکی پایان آبستنی گردن رحم نرم و شل می شود و به آن امکان می دهد تا هنگامی که انقباضات در جسم رحم شروع می شود گشاد شود. مرحله اول زایمان عبارت از مرحله اتساع پیشرونده گردن رحم است که تا زمانی که دهانه رحم به اندازه سر جنین گشاد می شود ادامه می یابد. این مرحله در آبستنی اول معمولاً ۸ تا ۲۴ ساعت و بعد از چندین آبستنی غالباً فقط چند دقیقه طول می کشد.

همین که گردن رحم کاملاً گشاد شد غشاءهای جنینی معمولاً پاره شده و مایع آمنیوتیک ناگهان از راه واژن دفع می شود. سپس سر جنین به سرعت به داخل مجرای زایمانی حرکت کرده و با نیروی اضافی که از بالا بر آن وارد می شود راه خود را از میان مجرای زایمانی می گشاید تا وضع حمل به انجام برسد. این مرحله موسوم به مرحله دوم زایمان بوده و ممکن است از یک دقیقه پس از چندین آبستنی تا نیم ساعت یا بیشتر در نخستین آبستنی طول بکشد.

جدا شدن و زایمان جفت

در جریان ۱۰ تا ۴۵ دقیقه بعد از تولد بیجه، رحم منقبض شده و کوچک می گردد. این امر موجب یک اثر لغزشی بین جدارهای رحم و جفت می شود و به این ترتیب جفت را از محل لانه گزینی آن جدا می کند. جدا شدن جفت سینوسهای جفت را باز می کند و موجب خونریزی می شود. مقدار خونریزی به علت مکانیسم زیر به طور متوسط به حدود ۳۵۰ میلی لیتر محدود می گردد: فیبرهای عضله صاف رحم هنگام عبور رگهای خونی از دیواره رحم به صورت عدد ۸ در اطراف رگهای خونی در دیواره رحم قرار می گیرند. بنابراین، انقباض رحم به دنبال وضع حمل بیجه رگهایی را که قبلاً به جفت خون می رساندند تنگ می کند. علاوه بر آن، معتقدند که پروستاگلاندینهای تنگ کننده عروقی که در محل جدا شدن جفت تولید می شوند موجب اسپاسم اضافی رگهای خونی می شوند.

دردهای زایمانی

با هر انقباض رحمی مادر درد قابل ملاحظه ای احساس می کند. دردهای قولنجی در ابتدای زایمان احتمالاً به طور عمده از هیپوکسی عضله رحمی در نتیجه فشرده شدن رگهای خونی رحم ناشی می شوند. هرگاه اعصاب حسی احشایی هیپوگاستریک که حامل فیبرهای حسی احشایی رحم هستند قطع شوند این درد احساس نخواهد شد. اما در جریان مرحله دوم زایمان که جنین از طریق مجرای زایمانی به خارج رانده می شود درد بسیار شدیدتری بر اثر کشش گردن رحم، کشش پرینه، و کشش یا پاره شدن تشکیلات خود مجرای واژن به وجود می آید. این درد به جای اعصاب حسی احشایی از طریق اعصاب پیکری هدایت می شود.

تحلیل و کوچک شدن رحم

در طی چهار تا پنج هفته اول بعد از زایمان، رحم تحلیل رفته و کوچک می شود. وزن رحم در ظرف یک هفته از نصف وزن آن بلافاصله بعد از زایمان کمتر می شود و در صورتی که مادر نوزاد خود را شیر بدهد رحم ممکن است در چهار

هفته به همان کوچکی که قبل از آبستنی داشت برسد. این اثر شیر دادن از تضعیف ترشح گونادوتروپینها و هورمونهای تخمدانی در جریان چند ماه اول شیر دادن ناشی می شود که بعداً شرح داده خواهد شد. در جریان تحلیل اولیه رحم، محل جفت روی سطح آندومتر اوتولیز شده و یک ترشح واژینال موسوم به لوكيا lochia تولید می کند که ابتدا خونی و سپس سروزی بوده و کلاً برای مدتی حدود ۱۰ روز ادامه می یابد. بعد از این مدت، سطح آندومتر مجدداً اپیتلیالیزه شده و برای زندگی جنسی غیرآبستنی طبیعی آماده می گردد.

شیر دادن LACTATION

رشد پستانها

پستانها که در شکل ۱۰-۸۲ نشان داده شده اند در هنگام بلوغ شروع به رشد می کنند. این رشد بوسیله همان استروژنهای دوره جنسی ماهانه تحریک می شود. استروژنها رشد غدد پستانی به اضافه تجمع چربی را تحریک می کنند تا پستانها را بزرگ کنند. علاوه بر آن، رشد بسیار بیشتری در دوران آبستنی به وجود می آید و فقط در این حال بافت غده ای پستان تکامل کافی برای تولید شیر پیدا می کند.

استروژنها رشد سیستم مجاری را تحریک می کنند - در سراسر دوران آبستنی، مقدار عظیم استروژنی که از جفت ترشح می شود موجب رشد و منشعب شدن سیستم مجاری پستانها می گردد. همزمان با آن، استرومای پستان نیز از نظر مقدار افزایش می یابد و مقدار زیادی چربی در استروما تجمع پیدا می کند.

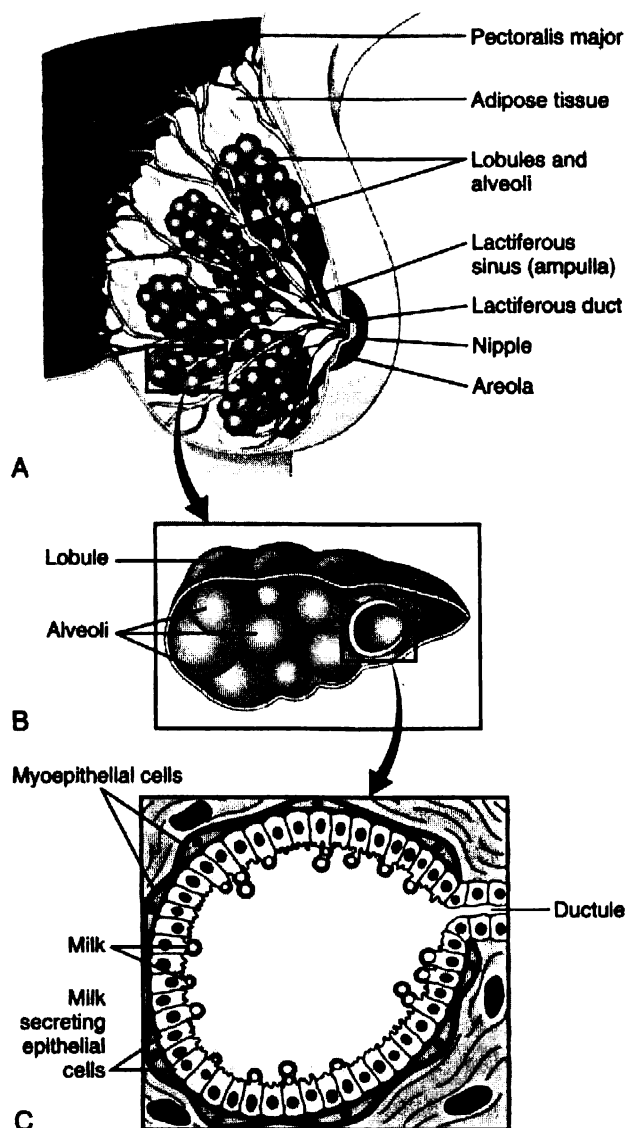
لااقل چهار هورمون دیگر نیز در رشد سیستم مجاری اهمیت دارند: هورمون رشد، پرولاکتین، گلوکوکورتیکوئیدهای فوق کلیوی و انسولین. معلوم شده که هر یک از این هورمونها لااقل نقشی در متابولیسم پروتئینها بازی می کنند و این امر ظاهراً عمل آنها را در رشد پستانها توجیه می کند.

پروژسترون برای رشد کامل سیستم لوبولی - آلوئولی مورد نیاز است - تکامل نهایی پستانها به صورت اندامهای ترشح کننده شیر به پروژسترون نیز نیاز دارد. همین که سیستم مجاری تکامل یافت پروژسترون که به طور سینرژستی بویژه با استروژن اما همچنین با تمام هورمونهای که در بالا ذکر شدند عمل می کند موجب رشد زیادتر لوبولها، جوانه زدن آلوئولها و پیدایش ویژگیهای ترشحاتی در سلولهای آلوئولها می شود. این تغییرات نظیر اثرات ترشحاتی پروژسترون بر آندومتر رحم در جریان نیمه دوم دوره جنسی زن است.

پرولاکتین موجب پیشبرد شیردادن می شود

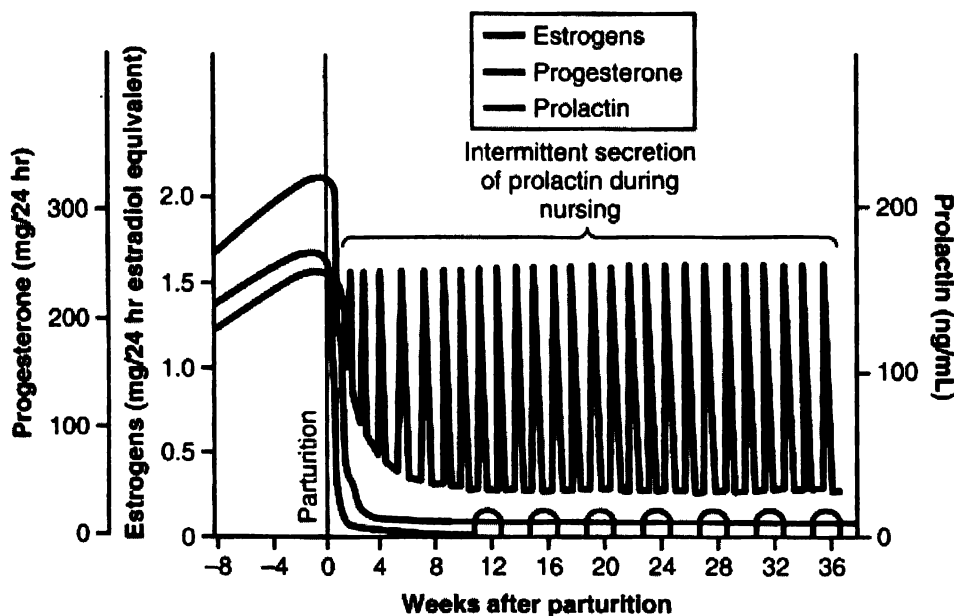
اگرچه استروژن و پروژسترون برای تکامل فیزیکی پستانها در جریان بارداری ضروری هستند یک اثر ویژه هر دوی این هورمونها مهار کردن ترشح شیر است. از طرف دیگر، هورمون پرولاکتین دقیقاً دارای اثر مخالف است به این معنی که موجب پیشبرد ترشح می شود. این هورمون بوسیله غده هیپوفیز مادر ترشح می شود و غلظت آن در خون مادر به طور مداوم از هفته پنجم بارداری تا زمان تولد نوزاد بالا می رود و در این زمان تا ۱۰ تا ۲۰ برابر غلظت آن در زن غیرباردار طبیعی بالا رفته است. این غلظت بالای پرولاکتین در پایان آبستنی در شکل ۱۱-۸۲ نشان داده شده است.

علاوه بر آن، جفت مقادیر زیادی هورمون سوماتوماموتروپین کوریونیک انسانی ترشح می کند که احتمالاً دارای اثرات مولد شیر خفیف نیز بوده و به این ترتیب عمل پرولاکتین از غده هیپوفیز مادر را تقویت می کند. با این وجود به علت اثری هماری استروژن و پروژسترون روی پستان فقط چند میلی لیتر مایع در هر روز تا بعد از تولد بچه ترشح می شود. مایعی که در چند روز آخر قبل از زایمان تا چند روز اول بعد از زایمان ترشح می شود موسوم به آغوز یا کولوستروم colostrum بوده و عملاً محتوی همان غلظتهای پروتئینها و لاکتوز موجود در شیر اما تقریباً فاقد چربی است و حداکثر میزان تولید آن حدود یک صدم میزان بعدی تولید شیر است.



شکل ۱۰ - ۸۲ - پستان و لوبولهای
ترشچی، آلوئولها و مجاری شیر که
غده پستانی را تشکیل می‌دهند (A).
قسمتهای بزرگ شده یک لوبول (B)
و سلولهای ترشح کننده یک آلوئول
(C) را نشان می‌دهند.

بلافاصله بعد از تولد نوزاد، از بین رفتن ناگهانی ترشح پروژسترون و استروژن بوسیله جفت موجب می‌شود که اثر مولد شیر پرولاکتین مترشح از غده هیپوفیز مادر نقش طبیعی پیشبرنده تولید شیر خود را به دست آورد و در ظرف ۱ تا ۷ روز بعد پستانها به طور پیشرونده شروع به ترشح مقادیر فراوان شیر به جای آغاز می‌کنند. این ترشح شیر نیاز به زمینه کافی از ترشح بیشتر هورمونهای دیگر مادر نیز دارد اما مهمترین این هورمونها عبارتند از: هورمون رشد، کورتیزول، هورمون پاراتیروئید و انسولین. این هورمونها برای تأمین اسیدهای آمینه، اسیدهای چربی، گلوکز و کلسیم مورد نیاز برای تشکیل شیر ضروری هستند.



شکل ۱۱ - ۸۲ - تغییرات میزان ترشح استروژنها، پروژسترون و پرولاکتین برای هشت هفته قبل از زایمان و ۳۶ هفته بعد از آن. بویژه به کاهش ترشح پرولاکتین تا حد پایه در ظرف چند هفته اما همچنین به مراحل منقطع افزایش بارز ترشح پرولاکتین (هر بار برای حدود یک ساعت) در طی هر نوبت شیر دادن و بعد از آن، توجه کنید.

بعد از تولد نوزاد، میزان ترشح پایه پرولاکتین همان طور که در شکل ۱۱-۸۲ نشان داده شده در ظرف چند هفته بعد به حد زن غیرباردار باز می‌گردد. اما باید دانست که هر بار که مادر نوزاد را شیر بدهد سیگنالهای عصبی از نوک پستانها به هیپوتالاموس رفته و موجب یک افزایش سریع به میزان تقریباً ده تا بیست برابر در ترشح پرولاکتین می‌شوند که حدود یک ساعت طول می‌کشد و آن نیز در شکل ۱۱-۸۲ نشان داده شده است. این پرولاکتین روی پستانها عمل کرده و آنها را در حال ترشح شیر به داخل آلئولها برای نوبت شیر دادن بعدی نگاه می‌دارد. در صورتی که این افزایش ترشح پرولاکتین به وجود نیاید، یا در نتیجه آسیب هیپوتالاموس یا هیپوفیز بلوکه شود، یا در صورتی که شیر دادن ادامه داده نشود پستانها توانایی خود برای تولید شیر را در ظرف حدود یک هفته از دست می‌دهند. اما باید دانست که هرگاه کودک به مکیدن شیر ادامه دهد تولید شیر می‌تواند برای چندین سال ادامه یابد اگرچه میزان تشکیل شیر به طور طبیعی بعد از ۷ تا ۹ ماه به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد.

هیپوتالاموس هورمون مهار کننده پرولاکتین را ترشح می‌کند - هیپوتالاموس همانند کنترل تقریباً تمام هورمونهای دیگر هیپوفیز قدامی یک نقش اصلی در کنترل ترشح پرولاکتین بازی می‌کند. اما باید دانست که این کنترل از یک جنبه متفاوت است: هیپوتالاموس به طور عمده تولید تمام هورمونهای دیگر را تحریک می‌کند اما به طور عمده موجب مهار تولید پرولاکتین می‌شود. در نتیجه، آسیب هیپوتالاموس یا قطع سیستم باب هیپوتالاموسی - هیپوفیزی تولید پرولاکتین را افزایش می‌دهد در حالی که ترشح سایر هورمونهای هیپوفیز قدامی را سرکوب می‌کند.

بنابراین، معتقدند که ترشح پرولاکتین از غده هیپوفیز قدامی به طور کامل یا تقریباً کامل توسط یک فاکتور مهاری که

در هیپوتالاموس تشکیل شده و از طریق سیستم باب هیپوتالاموسی - هیپوفیزی به غده هیپوفیز قدامی انتقال می‌یابد کنترل می‌شود. این فاکتور موسوم به هورمون مهار کننده پرولاکتین PIH است. هورمون مهار کننده پرولاکتین به طور تقریباً یقین کاتکول‌آمین دوپامین است که معلوم شده توسط هسته‌های قوسی شکل هیپوتالاموس ترشح می‌شود و می‌تواند ترشح پرولاکتین را تا ده برابر کاهش دهد.

سرکوب سیکل‌های تخمدانی زنانه در مادران شیرده برای چندین ماه بعد از وضع حمل - در بیشتر مادران شیرده، سیکل تخمدانی (و تخمک‌گذاری) تا چند هفته بعد از قطع شیردادن نوزاد مجدداً شروع نمی‌شود. علت این امر به نظر می‌رسد این باشد که همان سیگنال‌های عصبی از پستانها به هیپوتالاموس که موجب ترشح پرولاکتین در جریان مکیدن پستان می‌شوند یا به علت خود سیگنال عصبی یا اثر بعدی افزایش پرولاکتین، ترشح هورمون آزادکننده گونادوتروپین توسط هیپوتالاموس را مهار می‌کنند که به نوبه خود تشکیل هورمونهای گونادوتروپیک هیپوفیزی یعنی هورمون لوتئینی و هورمون محرک فولیکولی را سرکوب می‌کند. با این وجود بعد از چندین ماه شیر دادن، در بعضی مادران بویژه در مادرانی که بچه‌های خود را به طور نیمه وقت شیر می‌دهند غده هیپوفیز مجدداً شروع به ترشح هورمونهای گونادوتروپیک کافی برای برقراری مجدد سیکل جنسی ماهانه می‌کند با وجود این که شیر دادن ادامه می‌یابد.

روند اخراج در ترشح شیر - عمل اکسی‌توسین

شیر به طور مداوم به داخل آلونولهای پستان ترشح می‌شود اما شیر به آسانی از آلونولها به داخل سیستم مجاری پستان جریان نمی‌یابد و بنابراین به طور مداوم از نوک پستانها تراوش نمی‌کند بلکه شیر قبل از آن که نوزاد بتواند آن را به دست آورد بایستی از آلونولها به داخل مجاری اخراج شود. این روند موسوم به رها شدن شیر است. این روند از یک رفلکس توأم عصبی و هورمونی با دخالت هورمون اکسی‌توسین هیپوفیز خلفی به شرح زیر ناشی می‌شود.

هنگامی که بچه پستان مادر را می‌مکد عملاً شیری دریافت نمی‌کند. بلکه ایمپالسهای حسی باید ابتدا از نوک پستان از طریق اعصاب پیکری به نخاع و سپس به هیپوتالاموس رفته و در آن جا سیگنالهای عصبی ایجاد کنند که در همان حالی که موجب پیشبرد ترشح پرولاکتین می‌شوند موجب ترشح اکسی‌توسین گردند. اکسی‌توسین در خون به پستانها حمل شده و در آن جا موجب انقباض سلولهای میوایپیتلیال (که دیواره خارجی آلونولها را احاطه کرده‌اند) می‌شود و بدینوسیله شیر را با فشار بیشتر از ۱۰ تا ۲۰ میلیمتر جیوه از آلونولها به داخل مجاری می‌راند. به این ترتیب، در ظرف ۳۰ ثانیه تا یک دقیقه بعد از آن که بچه شروع به مکیدن پستان کرد، جریان شیر شروع می‌شود. این روند موسوم به اخراج شیر milk ejection یا رها کردن شیر milk let - down است.

مکیدن یک پستان نه فقط موجب جریان یافتن شیر در آن پستان بلکه همچنین در پستان مقابل می‌شود. نکته مخصوصاً جالب توجه آن است که نوازش کردن کودک در بغل توسط مادر یا شنیدن صدای گریه کودک نیز غالباً یک سیگنال احساسی کافی برای هیپوتالاموس مادر جهت اخراج شیر ایجاد می‌کند.

مهار خروج شیر - یک مشکل خاص در شیر دادن نوزاد از این حقیقت ناشی می‌شود که عوامل روانی متعدد یا حتی تحریک عمومی سیستم عصبی سمپاتیک در سراسر بدن مادر می‌تواند ترشح اکسی‌توسین را مهار و لذا خروج شیر را کاهش دهند. به این دلیل، بسیاری از مادران باید دوران آبستنی آرامی را داشته باشند تا بتوانند نوزادان خود را با موفقیت شیر دهند.

ترکیب شیر و تخلیه متابولیک مادر بر اثر شیردادن

جدول ۱-۸۲ محتویات شیر انسان و شیر گاو را به دست می‌دهد. غلظت لاکتوز در شیر انسان تقریباً ۵۰ درصد

جدول ۱ - ۸۲ - نسبت درصد ترکیب شیر

شیر انسان	شیر گاو
آب	۸۸/۵
چربی	۳/۳
لاکتوز	۴/۸
کازئین	۲/۷
لاکتالبومین و پروتئینهای دیگر	۰/۴
خاکستر	۰/۲

بیشتر از شیر گاو است اما از طرف دیگر غلظت پروتئین در شیر گاو به طور معمول دو برابر انسان یا بیشتر است. سرانجام، خاکستر شیر که محتوی کلسیم و سایر مواد معدنی است در شیر انسان فقط یک سوم شیر گاو است.

در قله شیر دادن در انسان مادر ۱/۵ لیتر شیر (و حتی بیشتر اگر مادر دوقلو داشته باشد) ممکن است در هر روز تشکیل شود. با این میزان شیر دادن مقدار زیادی از مواد متابولیک از بدن مادر تخلیه می شود. به عنوان مثال، حدود ۵۰ گرم چربی در هر روز وارد شیر می شود و حدود ۱۰۰ گرم لاکتوز که بایستی از گلوکز تولید شود در هر روز از بدن مادر خارج می گردد. همچنین، ۲ تا ۳ گرم فسفات کلسیم ممکن است در هر روز از بدن مادر خارج شود و در صورتی که مادر مقدار کافی شیر و مقدار کافی ویتامین D مصرف نکند میزان خروج کلسیم و فسفات از پستانهای شیردهنده غالباً بسیار زیادتر از میزان خوردن این مواد خواهد بود. غدد پاراتیروئید برای تأمین کلسیم و فسفات مورد نیاز بسیار بزرگ می شوند و استخوانها به طور پیشرونده ای کلسیم خود را از دست می دهند. مسئله دکلسیفیکاسیون استخوان مادر معمولاً در دوران حاملگی زیاد شدید نیست اما می تواند در دوران شیر دادن به صورت یک مسئله مهم و مشخص درآید.

آنتی بادیها و سایر عوامل ضدبیماریهای عفونی در شیر - شیر نه فقط مواد غذایی را برای کودک نوزاد تأمین می کند بلکه همچنین حفاظت مهمی را بر ضد عفونتها به کودک می بخشد. به عنوان نمونه، انواع متعددی از آنتی بادیها و عوامل ضد عفونی دیگر همراه با مواد غذایی در شیر ترشح می شوند. همچنین، چندین نوع مختلف از گویچه های سفیدخون شامل هم نوتروفیلها و هم ماکروفاژها ترشح می شوند که بعضی از آنها بویژه برای باکتریایی که می توانند موجب عفونتهای کشنده در کودکان نوزاد شوند منهدم کننده هستند. مواد بویژه مهم عبارتند از: آنتی بادیها و ماکروفاژهایی که باکتریهای اشرشیاکولی را که غالباً موجب اسهالهای کشنده در نوزادان می شوند منهدم می سازند.

هنگامی که شیر گاو برای تأمین تغذیه نوزاد به جای شیر مادر مورد استفاده قرار می گیرد، عوامل حفاظتی شیر گاو معمولاً ارزش ناچیزی دارند زیرا به طور طبیعی در ظرف چند دقیقه در محیط روده انسان منهدم می گردند.

فصل ۸۳

فیزیولوژی جنین و نوزاد

بحث کامل در مورد تکامل جنین، اعمال نوزاد بلافاصله بعد از تولد، و رشد و تکامل کودک در سالهای نخست زندگی در قلمرو درس تخصصی زنان و زایمان و طب اطفال قرار دارد. اما بسیاری از اصول فیزیولوژیک ویژه خود شیرخواران هستند. در فصل حاضر پاره‌ای از مهمترین این اصول ویژه مورد بحث قرار می‌گیرند.

رشد و تکامل عملی جنین

تکامل اولیه جفت و غشاءهای جنینی بسیار سریعتر از تکامل خود جنین صورت می‌گیرد. در واقع در دو تا سه هفته اول بعد از لانه‌گزینی بلاستوسیست، اندازه جنین تقریباً در حد میکروسکوپی باقی می‌ماند اما بعد از این مدت همان طور که در شکل ۱-۸۳ نشان داده شده، طول جنین تقریباً به طور متناسب با سن افزایش می‌یابد. طول جنین در هفته دوازدهم تقریباً ۱۰ سانتیمتر، در هفته بیستم تقریباً ۲۵ سانتیمتر و در هنگام وضع حمل (بعد از ۴۰ هفته) تقریباً ۵۳ سانتیمتر است. چون وزن جنین تقریباً متناسب با ریشه سوم یا کعب طول آن است لذا وزن جنین تقریباً به طور متناسب با ریشه سوم سن جنین افزایش می‌یابد.

چنان که در شکل ۱-۸۳ ملاحظه می‌کنید وزن جنین در ۱۲ هفته اول نزدیک به صفر است و بعد از پنج ماه و نیم (۲۳ هفته) بارداری فقط به ۴۵۰ گرم می‌رسد. سپس در طی سه ماه آخر آبستنی وزن جنین فوق‌العاده زیاد می‌شود به طوری که وزن آن دو ماه قبل از تولد به طور متوسط ۱/۳۵ کیلوگرم، یک ماه قبل از تولد ۲ کیلوگرم و در زمان تولد ۳/۱۵ کیلوگرم است و وزن هنگام تولد در نوزادان طبیعی با دوران بارداری طبیعی از مقداری به پایینی ۲ کیلوگرم تا مقداری به زیادی ۵ کیلوگرم متغیر است.

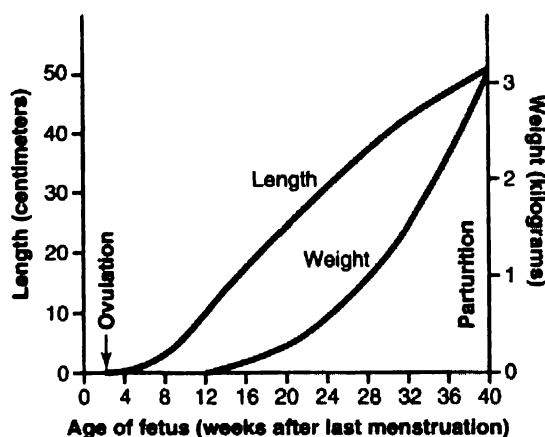
تکامل اندامها

در ظرف یک ماه بعد از لقاح تخمک مشخصات کلی تمام اندامهای مختلف جنین شروع به پیدایش کرده و در طی دو تا سه ماه بعد جزئیات اندامهای مختلف برقرار می‌گردد. بعد از ماه چهارم، اندامهای جنین به طور عمده نظیر اندامهای نوزاد هستند. با این وجود، تکامل سلولی در هر اندام معمولاً از حد کمال به دور است و برای رسیدن به تکامل نهایی به تمامی پنج ماه باقیمانده آبستنی نیاز دارد. حتی در زمان تولد نیز همان طور که بعداً در این فصل شرح داده خواهد شد بعضی از تشکیلات و بویژه سیستم عصبی، کلیه‌ها و کبد هنوز فاقد تکامل کافی هستند.

سیستم گردش خون

قلب انسان در هفته چهارم بعد از لقاح شروع به ضربان می‌کند و با فرکانس حدود ۶۵ بار در دقیقه منقبض می‌شود.

شکل ۱ - ۸۳ - رشد جنین. منحنی بالا نمودار تغییر طول و منحنی پایین نمودار تغییر وزن.



این تعداد ضربان به طور مداوم افزایش می‌یابد و ضربان قلب بلافاصله قبل از تولد به حدود ۱۴۰ بار در دقیقه می‌رسد.

تشکیل گویچه‌های خون - در حدود هفته سوم رشد جنین گویچه‌های سرخ هسته‌دار شروع به تشکیل در کیسه زرده و لایه‌های مزوتلیال جفت می‌کنند. به دنبال آن یک هفته بعد (هفته‌های چهارم تا پنجم) تولید گویچه‌های سرخ بدون هسته توسط مزانشیم جنینی و نیز آندوتلیوم رگهای خونی جنین شروع می‌شود. سپس در حدود هفته ششم کبد شروع به تولید گویچه‌های سرخ می‌کند و در ماه سوم طحال و سایر بافتهای لنفوئید بدن نیز شروع به تولید گویچه‌های سرخ می‌کنند. سرانجام، از ماه سوم به بعد مغز استخوان به تدریج به صورت منبع اصلی تولید گویچه‌های سرخ خون و نیز بیشتر گویچه‌های سفید خون در می‌آید به استثنای تولید لنفوسیتها و پلاسموسیتها که در بافت لنفاوی ادامه می‌یابد.

سیستم تنفسی

تنفس نمی‌تواند در دوران زندگی جنینی انجام شود زیرا هوایی برای نفس کشیدن در حفره آمنیوتیک وجود ندارد. با این وجود، کوشش برای انجام حرکات تنفسی در پایان سه ماهه اول آبستنی انجام می‌شود. محرکهای تماسی و خفگی جنین بویژه موجب بروز کوشش برای انجام حرکات تنفسی می‌شوند.

در جریان سه تا چهار ماه آخر آبستنی حرکات تنفسی جنین به دلایلی که معلوم نیست به طور عمده مهار می‌شوند و ریه‌ها به طور تقریباً کامل به حالت روی هم خوابیده باقی می‌مانند. مهار تنفس در ماه‌های آخر زندگی جنینی از پرسیدن ریه‌ها بوسیله قطعات مکنونیوم meconium که از لوله گوارش جنین به داخل مایع آمنیوتیک دفع می‌شود جلوگیری می‌کند. اپیتلیوم حبابچه‌ای نیز مقداری مایع تا لحظه تولد به داخل ریه‌ها ترشح می‌کند و بدینوسیله فقط مایع تمیز را در ریه‌ها نگاه می‌دارد.

سیستم عصبی

بیشتر رفلکسهای جنین که با دخالت نخاع و حتی تنه مغزی به انجام می‌رسند در ماه سوم تا چهارم حاملگی وجود دارند. اما آن دسته از اعمال سیستم عصبی مرکزی که مربوط به قشر مغز هستند کماکان به طور عمده حتی در زمان تولد در مراحل اولیه تکامل قرار دارند. در واقع، میلین دار شدن برخی از راه‌های عصبی اصلی خود مغز فقط بعد از گذشت حدود یک

سال از زندگی نوزاد کامل می‌شود.

لوله گوارش

در اواسط آبستنی جنین شروع به خوردن و جذب مقدار زیادی مایع آمنیوتیک می‌کند و در دو تا سه ماه آخر آبستنی، عمل لوله گوارش جنین به عمل لوله گوارش نوزاد طبیعی نزدیک می‌شود. در این زمان مقدار کمی مکنونیوم به طور مداوم در لوله گوارش تشکیل شده و از روده‌ها به داخل مایع آمنیوتیک دفع می‌گردد. مکنونیوم قسمتی از باقیمانده بلع شده مایع آمنیوتیک و قسمتی از موکوس، سلولهای اپیتلیال و سایر فراورده‌های دفعی از مخاط و غدد لوله گوارش تشکیل می‌شود.

کلیه‌ها

کلیه‌های جنینی در جریان سه ماهه دوم آبستنی شروع به ترشح ادرار می‌کنند و ادرار جنین مسؤول حدود ۷۰ تا ۸۰ درصد مایع آمنیوتیک است. تکامل غیرطبیعی کلیه‌ها یا اختلال شدید عمل کلیه‌ها در جنین تشکیل مایع آمنیوتیک را به مقدار زیادی کاهش می‌دهد (اولیگوهایدرامنیوس) و می‌تواند منجر به مرگ جنین شود. اگرچه کلیه‌های جنینی ادرار تشکیل می‌دهند، سیستمهای کنترل کلیوی برای تنظیم حجم مایع خارج سلولی جنین و تعادل الکترولیتی بویژه تعادل اسیدی - بازی تا اواخر زندگی جنینی تقریباً وجود ندارند و تا چند ماه بعد از تولد به تکامل کامل نمی‌رسند.

متابولیسم جنینی

جنین به طور عمده از گلوکز برای تأمین انرژی خود استفاده می‌کند و دارای توانایی زیادی برای ذخیره چربی و پروتئین است. قسمت زیادی از چربی اگرچه نه قسمت اعظم آن به جای آن که مستقیماً از خون مادر جذب شود از گلوکز ساخته می‌شود. علاوه بر این جنبه‌های عمومی، مشکلات اختصاصی متابولیسم جنین در رابطه با کلسیم، فسفات، آهن و برخی از ویتامینها وجود دارند.

متابولیسم کلسیم و فسفات - شکل ۲-۸۳ سرعت تجمع کلسیم و فسفات را در جنین تصویر کرده و نشان می‌دهد که حدود ۲۲/۵ گرم کلسیم و ۱۳/۵ گرم فسفر در طی دوران بارداری در یک جنین متوسط تجمع می‌یابد. حدود نیمی از این مقدار در طی چهار هفته آخر بارداری تجمع می‌یابد که با مرحله استخوانی شدن سریع استخوانهای جنین و با مرحله افزایش سریع وزن جنین همزمان است.

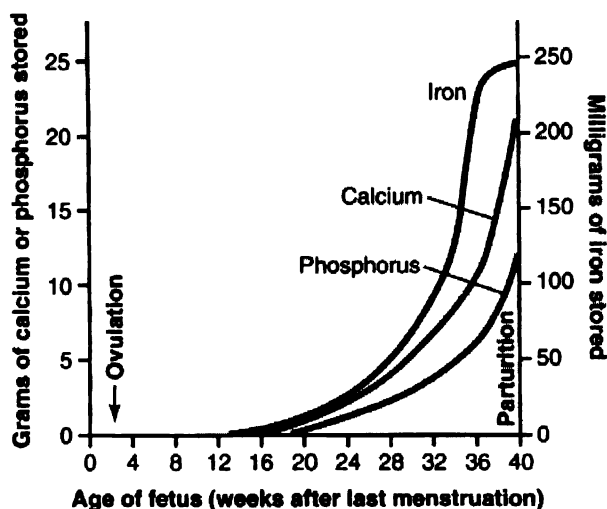
استخوانها در اوایل زندگی جنینی نسبتاً آهکی نیستند و به طور عمده یک ماتریس غضروفی دارند. در واقع، رادیوگرافی معمولاً استخوانی شدن را تا بعد از ماه چهارم آبستنی نشان نمی‌دهد.

بویژه توجه کنید که مقدار کل کلسیم و فسفات مورد نیاز جنین در دوران بارداری فقط نمودار حدود ۲ درصد مقدار این مواد در استخوانهای مادر است. بنابراین، حداقل تخلیه کلسیم و فسفات از مادر وجود دارد. بعد از تولد در دوران شیردادن تخلیه بسیار زیادتری روی می‌دهد.

تجمع آهن - شکل ۲-۸۳ همچنین نشان می‌دهد که آهن حتی سریعتر از کلسیم و فسفات در جنین تجمع می‌یابد. قسمت اعظم این آهن به صورت هموگلوبین است که در زمانی به زودی هفته سوم بعد از لقاح تخمک شروع به ساخته شدن می‌کند.

مقدار کمی آهن حتی قبل از لانه‌گزینی تخمک در آندومتر آماده آبستنی مادر ذخیره می‌شود. این آهن بوسیله سلولهای تروفوبلاست برای تشکیل گویچه‌های سرخ بسیار زودرس خون به جنین داده می‌شود. حدود یک سوم آهن در

شکل ۲ - ۸۳ - ذخیره کلسیم، فسفات و آهن در جنین در مراحل مختلف بارداری. منحنی بالا نمودار ذخیره آهن، منحنی وسط نمودار ذخیره کلسیم و منحنی پایین نمودار ذخیره فسفات است.



جنین تکامل یافته به طور طبیعی در کبد ذخیره می‌شود. سپس این آهن می‌تواند برای چندین ماه بعد از تولد توسط نوزاد برای تشکیل هموگلوبین اضافی به مصرف برسد.

مصرف و ذخیره ویتامینها - جنین به ویتامینها به همان اندازه شخص بالغ و در پاره‌ای از موارد حتی به مقادیر بسیار بیشتر نیاز دارد. به طور کلی، عمل ویتامینها در جنین نظیر افراد بالغ است که در فصل ۷۱ شرح داده شده است ولی اعمال ویژه چندین ویتامین بایستی در این جا ذکر گردند. ویتامینهای گروه B و بویژه ویتامین B_{۱۲} و اسیدفولیک برای تشکیل گویچه‌های سرخ خون و بافت عصبی و نیز برای رشد کلی جنین ضروری هستند.

ویتامین C برای تشکیل صحیح مواد بین سلولی و بویژه ماتریس استخوان و فیبرهای بافت همبندی ضروری است. ویتامین D برای رشد طبیعی استخوانی جنین لازم است اما حتی مهمتر از آن مادر برای جذب کافی کلسیم از لوله گوارش خود به آن نیاز دارد. هرگاه مادر مقدار فراوانی ویتامین D در مایعات بدن خود داشته باشد مقدار زیادی از این ویتامین در کبد جنین ذخیره می‌شود تا برای چندین ماه بعد از تولد بوسیله نوزاد به مصرف برسد.

ویتامین E اگرچه مکانیسمهای اعمال آن روشن نیستند برای رشد طبیعی تخمک اولیه ضروری است و در غیاب ویتامین E در حیوانات آزمایشگاهی سقط جنین خود به خودی معمولاً در اوایل آبستنی روی می‌دهد.

ویتامین K بوسیله کبد جنین برای تولید فاکتور VII، پروترومبین و چندین فاکتور انعقادی دیگر خون به مصرف می‌رسد. هرگاه ویتامین K در مادر ناکافی باشد فاکتور VII و پروترومبین هم در بچه و هم در مادر دچار کمبود می‌شود. چون قسمت اعظم ویتامین K در نتیجه عمل باکتریها در کولون مادر تولید می‌شود لذا نوزاد برای حدود هفته اول زندگی بعد از تولد یعنی تا زمانی که فلور باکتریال طبیعی در جنین برقرار شود منبع کافی ویتامین K در اختیار ندارد. بنابراین، ذخیره لااقل مقدار کمی ویتامین K در کبد جنین که از مادر گرفته شده در دوره قبل از تولد به جلوگیری از خونریزی بویژه خونریزی در مغز بر اثر ضربه‌های زایمانی ناشی از فشرده شدن سر در مجرای زایمانی کمک می‌کند.

سازشهای نوزاد با زندگی خارج رحمی شروع تنفس

آشکارترین اثر تولد روی بچه از بین رفتن ارتباط جفتی آن با مادر و لذا از بین رفتن این وسیله حمایت متابولیک است. روی هم رفته مهمترین سازش فوری مورد نیاز نوزاد شروع تنفس است.

علت شروع تنفس در زمان تولد - به دنبال وضع حمل طبیعی از مادری که بوسیله مواد بیهوش کننده تحت بیهوشی قرار نگرفته، نوزاد معمولاً در ظرف چند ثانیه شروع به تنفس می کند و در ظرف کمتر از یک دقیقه بعد از تولد یک ریتم تنفسی کاملاً طبیعی دارد. سریع بودن شروع تنفس در جنین نشان دهنده آن است که تنفس در نتیجه قرار گرفتن ناگهانی در معرض دنیای خارج برقرار می شود و احتمالاً از (۱) یک حالت خفگی خفیف حاصل از روند زایمان اما همچنین از (۲) ایمپالسهای حسی که از پوست ناگهان سرد شده شروع می شوند ناشی می گردد. در نوزادی که بلافاصله نفس نمی کشد بدن به طور پیشرونده دچار هیپوکسی و هیپرکاپنی شدیدتری می شود که یک محرک اضافی برای تحریک مرکز تنفس ایجاد کرده و معمولاً در ظرف یک دقیقه دیگر بعد از تولد موجب نفس کشیدن می گردد.

تأخیر شروع تنفس یا تنفس غیرطبیعی در زمان تولد - **خطر هیپوکسی** - هرگاه مادر در هنگام وضع حمل توسط یک ماده بیهوش کننده عمومی بیهوش شده باشد که لاقل تا حدودی جنین را نیز بیهوش می کند، شروع تنفس ممکن است برای چندین دقیقه به تأخیر بیفتد و به این ترتیب اهمیت استفاده از حداقل بیهوشی ممکن را در زمان وضع حمل نشان می دهد. همچنین بسیاری از نوزادانی که در هنگام وضع حمل دچار ضربات سر شده اند یا زایمان آنها طول کشیده است دیر نفس می کشند یا گاهی اصلاً نفس نمی کشند. این امر می تواند از دو علت احتمالی ناشی شود: اولاً، در معدودی از نوزادان خونریزی داخل جمجمه ای یا ضربه مغزی یک سندروم ضربه مغزی همراه با تضعیف شدید مرکز تنفس ایجاد می کند. ثانیاً، که احتمالاً بسیار مهمتر است، هیپوکسی طولانی جنین در جریان وضع حمل می تواند موجب تضعیف شدید مرکز تنفس شود.

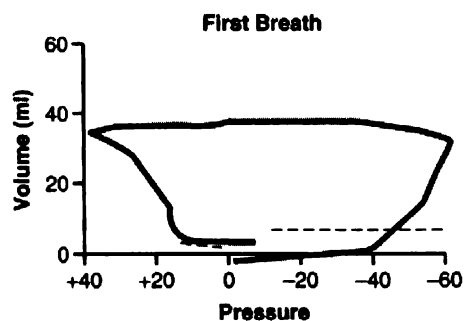
هیپوکسی در جریان وضع حمل بکرات به یکی از دلایل زیر به وجود می آید: (۱) فشرده شدن طناب جفت، (۲) جدا شدن زودرس جفت، (۳) انقباض بیش از حد رحم که جریان خون مادر به جفت را قطع می کند، یا (۴) بیهوشی بیش از اندازه مادر که اکسیژناسیون حتی خون خود مادر را کاهش می دهد.

درجه هیپوکسی که یک نوزاد می تواند تحمل کند - در شخص بالغ نفس نکشیدن برای فقط چهار دقیقه غالباً موجب مرگ می شود اما یک نوزاد غالباً تا ۱۰ دقیقه بعد از تولد بدون نفس کشیدن زنده می ماند. در صورتی که شروع تنفس برای مدتی بیش از ۸ تا ۱۰ دقیقه به تأخیر بیفتد اختلالات دایمی و بسیار آشکار مغز غالباً به وجود می آیند. در واقع، ضایعاتی واقعی به طور عمده در تالاموس، تکه های چهارقلوی تحتانی و در سایر نواحی تنه مغزی پیدا می شوند و به این ترتیب به طور دایمی بر بسیاری از اعمال حرکتی بدن اثر می گذارند.

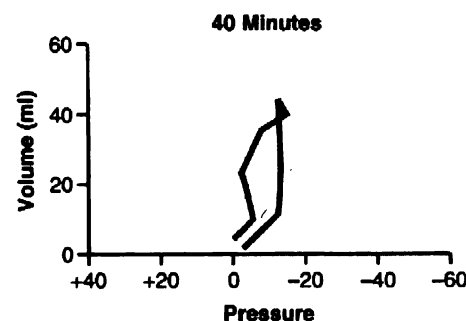
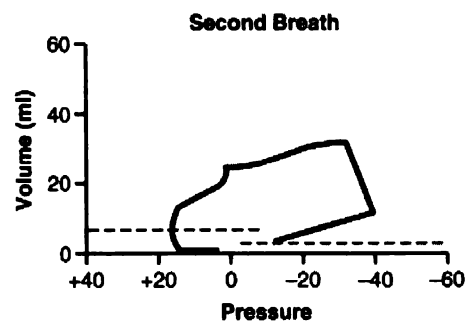
متسع شدن ریه ها در زمان تولد

در زمان تولد، دیواره های حبابچه ها در ابتدا بوسیله کشش سطحی مایع چسبناکی که آنها را پر کرده است روی هم خوابیده اند. بیش از ۲۵ میلیمتر جیوه فشار دمی منفی برای مقابله با اثرات این کشش سطحی و باز کردن حبابچه ها برای نخستین بار مورد نیاز است. اما پس از آن که حبابچه ها باز شدند تنفس بیشتر می تواند با حرکات تنفسی نسبتاً ضعیفی انجام گیرد. خوشبختانه، دمه های نخست نوزاد فوق العاده قوی بوده و معمولاً قادر به تولید تا ۶۰ میلیمتر جیوه فشار منفی در فضای داخل جنبی هستند.

شکل ۳-۸۳ فشارهای منفی داخل جنبی عظیم مورد نیاز برای باز کردن ریه ها در شروع تنفس را نشان می دهد. در



شکل ۳- ۸۳ - منحنیهای فشار-
حجم ریه‌ها (منحنی کومپلیانس) در
یک نوزاد بلافاصله بعد از تولد که
نیروهای فوق‌العاده زیاد مورد نیاز
برای نفس کشیدن دو نفس اول
زندگی و پیدایش یک منحنی
کومپلیانس تقریباً طبیعی را در ظرف
۴۰ دقیقه بعد از تولد نشان می‌دهد.



قسمت بالا، منحنی فشار - حجم (منحنی کومپلیانس) برای نخستین نفس بعد از تولد نشان داده شده است. نخست قسمت پایین منحنی را نگاه کنید که از نقطه فشار صفر شروع شده و به طرف راست حرکت می‌کند. این منحنی نشان می‌دهد که تا هنگامی که فشار منفی به ۴۰- سانتیمتر آب (۳۰- میلیمتر جیوه) نرسیده باشد حجم هوا در ریه‌ها تقریباً به طور دقیق صفر باقی می‌ماند. سپس به تدریج که فشار منفی تا ۶۰- سانتیمتر آب افزایش می‌یابد حدود ۴۰ میلی‌لیتر هوا وارد ریه‌ها می‌گردد. برای خالی کردن ریه‌ها، به علت مقاومت ویسکوزیته‌ای مایع در برونشیولها، فشار مثبت قابل ملاحظه‌ای حدود ۴۰+ سانتیمتر آب مورد نیاز است.

توجه کنید نفس دوم بسیار آسانتر انجام می‌شود و فشارهای منفی و مثبت کمتری مورد نیازند. همان طور که در

منحنی کومپلیانس سوم دیده می شود تنفس تا حدود ۴۰ دقیقه بعد از تولد کاملاً طبیعی نمی شود. شکل این منحنی با منحنی مربوط به شخص بالغ که در فصل ۳۸ نشان داده شده، به خوبی قابل مقایسه است.

سندروم زجر تنفسی ایجاد شده هنگامی که ترشح سرفکتانت دچار کمبود است - تعداد کمی از نوزادان بویژه نوزادان زودرس و نوزادان به دنیا آمده از مادران دیابتی در ساعات اول تا چندین روز بعد از تولد دچار ناراحتی تنفسی شدید می شوند و بعضی از آنها در ظرف حدود یک روز بعد می میرند. حبابچه های این نوزادان در زمان تولد محتوی مقدار زیادی مایع پروتئین دار است درست مانند آن که پلاسمای خالص از مویرگها به داخل حبابچه ها نشت کرده باشد. این مایع همچنین محتوی سلولهای اپیتلیال حبابچه ای ریخته شده است. این حالت بیماری غشای هیالین *discase hyaline membrane* نامیده می شود زیرا این ماده ای که حبابچه ها را پر می کند در مقاطع میکروسکوپی مانند یک غشای هیالین به نظر می رسد.

یکی از مشخصترین یافته ها در سندروم زجر تنفسی ترشح نشدن مقدار کافی سرفکتانت بوسیله اپیتلیوم تنفسی است. سرفکتانت ماده ای است که در حال طبیعی به داخل حبابچه ها ترشح شده و کشش سطحی مایع حبابچه ای را کاهش می دهد و لذا به حبابچه ها امکان می دهد تا در جریان دم به آسانی باز شوند. سلولهای ترشح کننده سرفکتانت (سلولهای اپیتلیال حبابچه ای نوع II) قبل از یک تا سه ماه آخر بارداری شروع به ترشح سرفکتانت نمی کنند. بنابراین، بسیاری از نوزادان زودرس و معدودی از کودکان سر موعد بدون توانایی ترشح سرفکتانت کافی به دنیا می آیند که موجب هم تمایل به روی هم خوابیدن یا کولاپس ریه ها و هم بروز خیز ریوی می شود. نقش سرفکتانت در جلوگیری از بروز این اثرات در فصل ۳۷ شرح داده شده است.

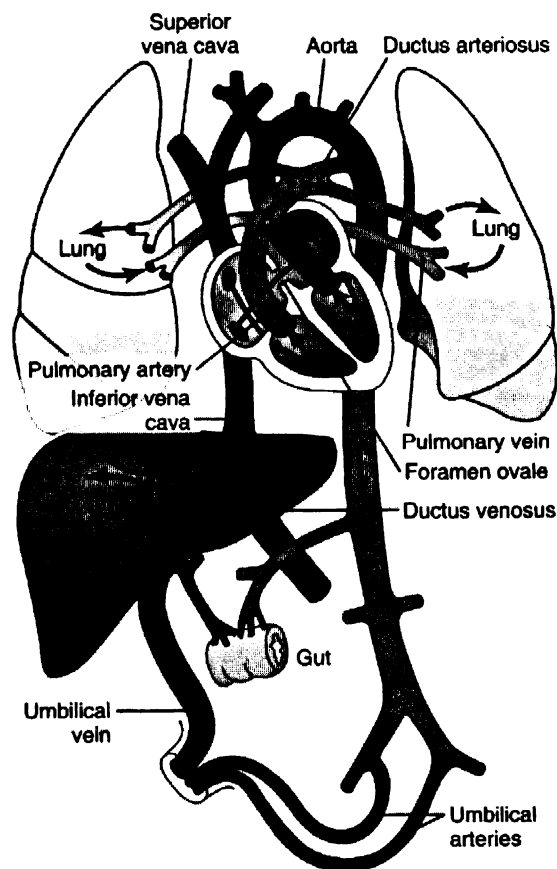
تنظیمهای مجدد گردش خون در هنگام تولد

تنظیمهای فوری گردش خون که جریان کافی خون از ریه ها را بعد از تولد امکانپذیر می سازند به همان اندازه شروع تنفس در هنگام تولد اهمیت دارند. تنظیمهای گردش خون در چند ساعت اول زندگی خون بیشتری را نیز از کبد که تا این زمان جریان خون بسیار اندکی داشت عبور می دهند. برای توصیف این تنظیمهای مجدد نخست بایستی ساختار تشریحی گردش خون جنین را مورد بررسی قرار دهیم.

ساختار تشریحی ویژه گردش خون جنین - چون ریه ها در دوران زندگی جنین به طور عمده فاقد عمل بوده و چون کبد نیز فقط تا حدودی عمل می کند لذا لازم نیست که قلب جنین خون زیادی از ریه ها یا کبد تلمبه بزند. بر عکس، قلب جنین باید مقدار زیادی خون را از جفت عبور دهد. بنابراین، ترتیبهای تشریحی ویژه ای موجب می شوند که سیستم گردش خون جنین به طور کاملاً متفاوتی از سیستم گردش خون بالغ عمل کند.

اولاً، همان طور که در شکل ۴-۸۳ نشان داده شده، خونی که از طریق ورید نافی از جفت باز می گردد بدون عبور عمده از کبد از مجرای وریدی *ductus venosus* عبور می کند. سپس قسمت اعظم خونی که از ورید اجوف تحتانی وارد دهلیز راست می شود در مسیر مستقیمی در عرض سطح خلفی دهلیز راست و سپس از طریق دریچه بیضی *foramen ovale* مستقیماً به داخل دهلیز چپ هدایت می شود. به این ترتیب این خون اکسیژن دار از جفت به طور عمده به جای بطن راست وارد بطن چپ قلب می شود و بوسیله بطن چپ به طور عمده به داخل شریانهای سر و دستها تلمبه زده می شود.

خونی که از ورید اجوف فوقانی وارد دهلیز راست می شود در جهت رو به پایین از طریق دریچه تریکوسپید به داخل بطن راست هدایت می شود. این خون به طور عمده خون کم اکسیژن از ناحیه سر جنین بوده و بوسیله بطن راست به داخل شریان ریوی و سپس به طور عمده از طریق مجرای شریانی *ductus arteriosus* به داخل آئورت نزولی و آن گاه از طریق دو شریان نافی به داخل جفت تلمبه زده می شود که در آن جا خون کم اکسیژن دار می شود.



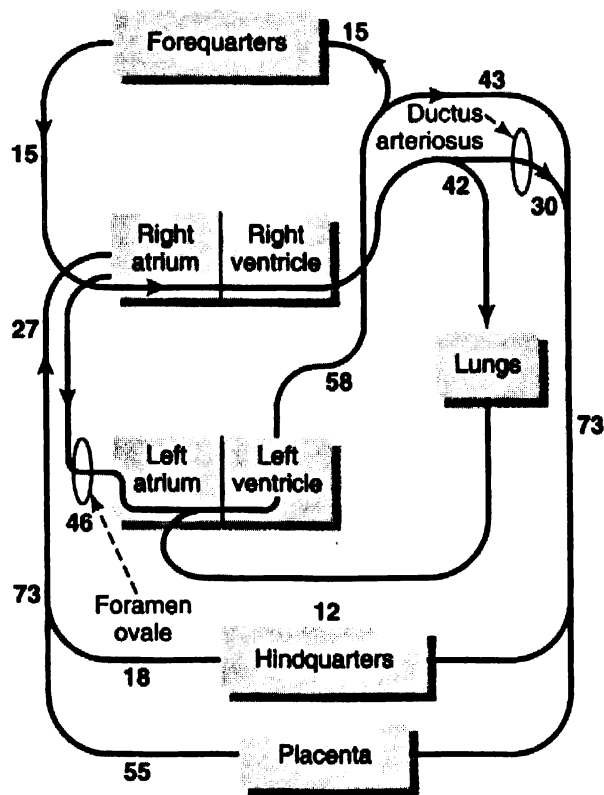
شکل ۴ - ۸۳ - سازمان گردش خون جنین.

شکل ۵-۸۳ توزیع نسبت درصد های نسبی مقدار کل خون تلمبه شده بوسیله قلب را که از مدارهای عروقی مختلف جنین عبور می کنند نشان می دهد. چنان که در این شکل دیده می شود ۵۵ درصد تمام خون از جفت عبور می کند و فقط ۴۵ درصد برای عبور از کلیه بافت های محیطی جنین باقی می ماند. علاوه بر آن، در دوران زندگی جنینی فقط ۱۲ درصد خون از ریه ها عبور می کند. بلافاصله بعد از تولد عملاً تمام خون از ریه ها عبور می کند.

تغییرات گردش خون جنین در هنگام تولد - تغییرات پایه در گردش خون جنین در هنگام تولد در فصل ۲۳ در رابطه با ناهنجاری های مادرزادی مجرای شریانی و دریچه بیضی که در معدودی افراد در سراسر زندگی باقی می ماند شرح داده شده اند. این تغییرات به طور خلاصه به شرح زیرند.

تغییرات اولیه در مقاومت عروقی گردش ریوی و گردش سیستمیک در هنگام تولد - تغییرات اولیه سیستم گردش خون در هنگام تولد عبارتند از: اولاً، قطع جریان عظیم خون از طریق جفت که مقاومت عروقی گردش سیستمیک را در هنگام تولد تقریباً دو برابر می کند. این امر فشار آئورت و همچنین فشارهای بطن چپ و دهلیز چپ را افزایش می دهد.

ثانیاً، مقاومت عروقی گردش ریوی در نتیجه اتساع ریه ها به مقدار زیادی کاهش می یابد. در ریه های باز نشده جنین، رگ های خونی به علت حجم کوچک ریه ها فشرده می شوند. بلافاصله بعد از اتساع ریه ها این رگ ها دیگر فشرده نمی شوند و مقاومت در برابر جریان خون به میزان چندین برابر کاهش می یابد. همچنین، در دوران زندگی جنینی هیپوکسی ریه ها موجب



شکل ۵ - ۸۳ - دیاگرام سیستم گردش خون جنین که توزیع نسبی جریان خون در نواحی عروقی مختلف را نشان می‌دهد. ارقام نمودار نسبت درصد برون‌ده کل از دو طرف قلب هستند که از هر ناحیه عبور می‌کند.

واژوکونستریکسیون تونیک قابل ملاحظه رگهای خونی ریه می‌شود اما هنگامی که تهویه ریه‌ها هیپوکسی را از بین می‌برد وازودیلاتاسیون به وجود می‌آید. تمام این تغییرات روی هم، مقاومت در برابر جریان خون از ریه‌ها را تا پنج برابر کاهش می‌دهند که فشار شریانی ریه، فشار بطن راست و فشار دهلیز راست را پایین می‌آورد.

بسته شدن دریچه بیضی - فشار پایین دهلیز راست و فشار بالای دهلیز چپ که به طور ثانوی نسبت به تغییرات مقاومت گردش ریوی و گردش سیستمیک در زمان تولد به وجود می‌آید موجب می‌شود که حال خون کوشش کند در جهت رو به عقب از طریق دریچه بیضی یعنی از دهلیز چپ به دهلیز راست جریان یابد در حالی که در دوران زندگی جنینی خون در جهت مخالف جریان می‌یافت. در نتیجه، لت کوچکی که روی دریچه بیضی در طرف چپ تیغه بین دو دهلیز قرار دارد روی این سوراخ بسته می‌شود و بدینوسیله از عبور خون بیشتر از طریق دریچه بیضی جلوگیری می‌کند.

در دو سوم کلیه افراد این لت در ظرف چند ماه تا چند سال به دریچه بیضی می‌چسبد و یک انسداد دائمی تشکیل می‌دهد. اما حتی اگر انسداد دائمی نیز به وجود نیاید فشار دهلیز چپ در سراسر دوران زندگی به طور طبیعی ۲ تا ۴ میلی‌متر جیوه از فشار دهلیز راست بالاتر باقی می‌ماند و این فشار رو به عقب دریچه را بسته نگاه می‌دارد.

بسته شدن مجرای شریانی - مجرای شریانی نیز به دلایل متفاوتی بسته می‌شود. اولاً، افزایش مقاومت گردش سیستمیک فشار آنورت را بالا می‌برد در حالی که کاهش مقاومت گردش ریوی فشار شریانی ریوی را نقصان می‌دهد. در نتیجه، بعد از تولد خون که در زندگی جنینی از شریان ریوی به داخل آنورت جریان می‌یافت شروع به جریان یافتن در جهت رو به عقب از طریق مجرای شریانی از آنورت به داخل شریان ریوی می‌کند. اما بعد از فقط چند ساعت دیواره عضلاتی

مجرای شریانی به طور بارزی تنگ می‌شود و در ظرف یک تا هشت روز این تنگی معمولاً برای متوقف کردن تمام جریان خون کافی است. این امر موسوم به انسداد عملی شریانی است. سپس معمولاً در طی ۱ تا ۴ ماه بعد، مجرای شریانی بوسیله رشد بافت فیبری به داخل مجرای آن، از نظر تشریحی مسدود می‌گردد.

علت بسته شدن مجرای شریانی مربوط به افزایش اکسیژناسیون خونی است که از این مجرا عبور می‌کند. در زندگی جنینی فشار اکسیژن خون مجرای شریانی فقط ۱۵ تا ۲۰ میلیمتر جیوه است اما در ظرف چند ساعت بعد از تولد به حدود ۱۰۰ میلیمتر جیوه افزایش می‌یابد. علاوه بر آن، تجربیات متعدد نشان داده‌اند که درجه انقباض عضله صاف در مجرای شریانی با موجود بودن اکسیژن ارتباط زیادی دارد.

در یکی از چندین هزار نوزاد مجرای شریانی بسته نمی‌شود و منجر به بروز حالتی موسوم به مجرای شریانی باز Patent ductus arteriosus می‌گردد که عواقب آن در فصل ۲۳ شرح داده شده است. چنین فرض می‌شود که بسته نشدن دریچه به علت گشاد بودن بیش از حد مجرا بر اثر پروستاگلاندینهای گشادکننده عروقی در دیواره مجرا باشد. در واقع، تجویز داروی ایندومتاسین که اثر گشادکننده پروستاگلاندین را بلوکه می‌کند غالباً منجر به انسداد می‌گردد.

انسداد مجرای وریدی - در زندگی جنینی خون ورید باب از شکم جنین به خون ورید نافی ملحق شده و این دو خو روی هم از طریق مجرای وریدی مستقیماً به داخل ورید اجوف بلافاصله در زیر قلب اما در بالای کبد می‌ریزند و به این ترتیب از کبد عبور نمی‌کنند.

بلافاصله بعد از تولد، جریان خون از ورید نافی قطع می‌شود اما قسمت اعظم خون ورید باب کماکان از طریق مجرای وریدی جریان می‌یابد و فقط مقدار کمی از آن از طریق مجاری کبدی عبور می‌کند. اما در ظرف یک تا سه ساعت بعد از تولد دیواره عضلانی مجرای وریدی به طور قوی منقبض شده و این مسیر جریان خون را مسدود می‌کند. در نتیجه، فشار ورید باب از نزدیکی صفر به ۶ تا ۱۰ میلیمتر جیوه افزایش می‌یابد که برای راندن خون از سینوسهای کبدی کافی است. اگرچه مجرای وریدی تقریباً همیشه بسته می‌شود در مورد عاملی که موجب این انسداد می‌شود تقریباً چیزی نمی‌دانیم.

تغذیه نوزاد

جنین قبل از تولد تقریباً تمام انرژی خود را از گلوکوزی که از خون مادر به دست می‌آورد تأمین می‌کند. بلافاصله بعد از تولد، مقدار گلوکز ذخیره شده در بدن نوزاد به شکل گلیکوژن کبدی و عضلانی فقط برای چند ساعت جهت تأمین نیازهای نوزاد کفایت می‌کند و کبد نوزاد در هنگام تولد از نظر عملی از حد کفایت بسیار به دور است و این امر از گلوکونئوزن قابل ملاحظه جلوگیری می‌کند. بنابراین، غلظت گلوکز خون نوزاد در روز اول بکرات به ۳۰ تا ۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر پلاسما سقوط می‌کند که کمتر از نصف مقدار طبیعی است. اما خوشبختانه مکانیسمهای مناسبی در دسترس نوزاد هستند که تا هنگامی که بتواند دو تا سه روز بعد شیر مادر دریافت کند از چربیها و پروتئینهای ذخیره شده خود برای متابولیسم استفاده کند.

مشکلات ویژه‌ای نیز غالباً از نظر رساندن مقدار کافی مایع به نوزاد وجود دارد زیرا سرعت تجدید و تعویض مایعات بدن نوزاد به طور متوسط هفت برابر شخص بالغ است و برقراری جریان شیر مادر نیز به چندین روز وقت نیاز دارد. به طور معمول، وزن نوزاد در طی دو تا سه روز نخست زندگی ۵ تا ۱۰ درصد و گاهی تا ۲۰ درصد کاهش می‌یابد. قسمت اعظم این کاهش وزن مربوط به دفع مایع است نه دفع مواد جامد بدن.

مسایل عملی ویژه در نوزاد

مهمترین خصیصه نوزاد ناپایداری سیستمهای کنترل هورمونی و عصبی مختلف آن است. قسمتی از این امر ناشی از

تکامل ناکافی اندامهای مختلف بدن و قسمتی ناشی از این حقیقت است که سیستمهای کنترل صرفاً با روش جدید زندگی سازش پیدا نکرده‌اند.

سیستم تنفسی

تعداد طبیعی تنفس در نوزاد حدود ۴۰ نفس در دقیقه و حجم هوای جاری در هر نفس به طور متوسط ۱۶ میلی‌لیتر است. به این ترتیب حجم دقیقه تنفسی ۶۴۰ میلی‌لیتر در دقیقه می‌شود که نسبت به وزن بدن حدود دو برابر شخص بالغ است. ظرفیت باقیمانده عملی نوزاد نسبت به وزن بدن فقط نصف شخص بالغ است. این اختلاف هنگامی که تعداد تنفس آهسته می‌شود موجب بروز تغییرات دوره‌ای فوق‌العاده شدید در غلظت گازهای خون می‌گردد زیرا هوای باقیمانده در ریه‌ها است که تغییرات گازهای خون را از بین می‌برد.

گردش خون

حجم خون - حجم خون نوزاد بلافاصله بعد از تولد به طور متوسط حدود ۳۰۰ میلی‌لیتر است اما در صورتی که نوزاد برای چند دقیقه بعد از تولد به جفت متصل باقی بماند و یا در صورتی که خون رگهای بند ناف به داخل بدن نوزاد رانده شود ۷۵ میلی‌لیتر خون اضافی وارد بدن نوزاد می‌گردد و حجم کل خون به ۳۷۵ میلی‌لیتر می‌رسد. سپس در طی چند ساعت بعد مایع از این خون وارد فضاها می‌شود و این امر هماتوکریت را افزایش داده اما حجم خون را مجدداً به مقدار طبیعی حدود ۳۰۰ میلی‌لیتر باز می‌گرداند. عده‌ای از متخصصین بیماریهای کودکان معتقدند که راندن خون بند ناف به داخل بدن جنین می‌تواند موجب خیز ریوی همراه با درجه‌ای از ناراحتی تنفس می‌شود، اما گویچه‌های سرخ خون اضافی غالباً برای نوزاد بسیار با ارزش هستند.

برون‌ده قلبی - برون‌ده قلبی نوزاد به طور متوسط ۵۰۰ میلی‌لیتر در دقیقه بوده و نظیر تنفس و متابولیسم بدن نسبت به وزن بدن حدود دو برابر شخص بالغ است. گاهی نوزادی به دنیا می‌آید که به علت خونریزی حجم زیاد خون آن از جفت در زمان تولد، برون‌ده قلبی آن بویژه پایین است.

فشار شریانی - فشار شریانی در روز اول بعد از تولد به طور متوسط حدود ۷۰/۵۰ است اما به آهستگی در طی چندین ماه بعد تا حدود ۹۰/۶۰ افزایش می‌یابد. آن‌گاه افزایش بسیار آهسته‌تری در طی سالهای بعد به وجود می‌آید تا این که در دوران بلوغ به فشار شریانی بالغ با ۱۱۵/۷۰ می‌رسد.

مشخصات خون - تعداد گویچه‌های سرخ خون در نوزاد به طور متوسط حدود ۴ میلیون در هر میکرولیتر است. در صورتی که خون از بند ناف به داخل بدن نوزاد رانده شود تعداد گویچه‌های سرخ در چند ساعت اول زندگی نیم تا سه چهارم میلیون دیگر بالا رفته و به ۴/۷۵ میلیون در هر میکرولیتر می‌رسد که در شکل ۶-۸۳ نشان داده شده است. اما بعد از آن در طی چند هفته اول زندگی اندکی گویچه سرخ جدید در نوزاد ساخته می‌شود شاید به این علت که استیمولوس هیپوکسیک زندگی جنینی برای تحریک تولید گویچه‌های سرخ دیگر وجود ندارد. به این ترتیب همان طور که در شکل ۶-۸۳ نشان داده شده، تعداد متوسط گویچه‌های سرخ بعد از حدود ۶ تا ۸ هفته زندگی به کمتر از ۴ میلیون در میکرولیتر سقوط می‌کند. از این زمان به بعد، افزایش فعالیت نوزاد، محرک کافی برای بازگرداندن تعداد گویچه‌های سرخ در ظرف دو تا سه ماه دیگر به حد طبیعی ایجاد می‌کند. بلافاصله بعد از تولد، تعداد گویچه‌های سفید خون نوزاد حدود ۴۵۰۰۰ در هر میکرولیتر یعنی حدود پنج برابر شخص بالغ طبیعی است.

برقان نوزادان و اریتروبلاستوز جنینی - بلیروبینی که در جنین ساخته می‌شود می‌تواند از جفت به داخل بدن مادر عبور کرده و از طریق کبد مادر دفع گردد اما بلافاصله بعد از تولد، تنها وسیله برای خارج کردن بلیروبین از بدن نوزاد کبد

خود نوزاد است که در حدود هفته اول زندگی هنوز فعالیت ناچیزی دارد و نمی تواند مقدار قابل ملاحظه ای بیلیروبین را برای دفع به داخل صفرا با اسیدگلوکورونیک مزدوج کند. در نتیجه، غلظت بیلیروبین پلاسما در طی سه روز اول زندگی از مقدار طبیعی کمتر از یک میلی گرم در دسی لیتر پلاسما تا ۵ میلی گرم در دسی لیتر بالا می رود و سپس به تدریج که کبد فعال می شود به مقدار طبیعی باز می گردد. این اثر که هیپر بیلیروبینمی فیزیولوژیک نامیده می شود در شکل ۶-۸۳ توسط منحنی منقطع تصویر شده و با یرقان (زردی) خفیف پوست نوزاد و بویژه صلبیه چشم نوزاد برای یک یا دو هفته همراه است.

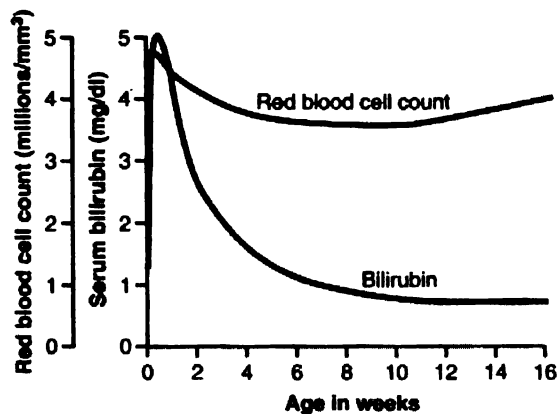
اما روی هم رفته مهمترین علت غیرطبیعی یرقان شدید نوزادان اریترو بلاستوز جنینی است که در فصل ۳۲ در رابطه با ناسازگاری فاکتور Rh بین خون جنین و مادر شرح داده شد. به طور خلاصه، نوزاد اریترو بلاستیک معمولاً گویچه های سرخ Rh مثبت را از پدر به ارث می برد در حالی که مادر Rh منفی است. آن گاه مادر بر ضد فاکتور Rh مثبت (یک پروتئین) در خون جنین ایمنو ریزه می شود و آنتی بادی های خون مادر گویچه های سرخ جنینی را منهدم کرده و مقدار بسیار زیادی بیلیروبین به داخل پلاسما ی جنین آزاد کرده و غالباً موجب مرگ جنین به علت فقدان گویچه های سرخ کافی می شوند. قبل از پیدایش روش های زایمانی جدید، این حالت به طور خفیف یا شدید در یک نوزاد از ۵۰ تا ۱۰۰ نوزاد به وجود می آمد.

تعداد مایع، تعادل اسیدی - بازی و عمل کلیه

میزان ورود و دفع مایع در نوزاد نسبت به وزن بدن هفت برابر شخص بالغ است و این بدان معنی است که حتی یک تغییر چند درصدی خفیف در خوردن مایع یا برون ده مایع می تواند به سرعت اختلالات ایجاد کند.

میزان متابولیسم در نوزاد نسبت به توده بدن دو برابر شخص بالغ است و این بدان معنی است که اسید به میزان دو برابر طبیعی تولید می شود و این امر منجر به بروز تمایلی برای ایجاد اسیدوز در نوزاد می گردد. تکامل عملی کلیه ها تا پایان حدود ماه اول زندگی کامل نمی شود. به عنوان مثال کلیه های نوزاد می توانند ادرار را فقط تا یک برابر و نیم اسمولالیت پلاسما تغلیظ کنند در حالی که کلیه های شخص بالغ ادرار را به طور طبیعی سه تا چهار برابر اسمولالیت پلاسما تغلیظ می کنند. بنابراین با در نظر گرفتن عدم تکامل کلیه ها همراه با تبادل شدید مایع در نوزاد و تشکیل سریع اسید به آسانی می توان درک کرد که اسیدوز، دزیدراتاسیون و به طور نادرتر، پرآبی در میان مهمترین مسایل مربوط به دوران شیرخوارگی قرار دارند.

شکل ۶ - ۸۳ - تغییرات تعداد گویچه های سرخ و غلظت بیلیروبین سوم در ۱۶ هفته اول زندگی که آنمی فیزیولوژیک در هفته ششم تا دوازدهم زندگی و هیپر بیلیروبینمی فیزیولوژیک در دو هفته اول زندگی را نشان می دهد.

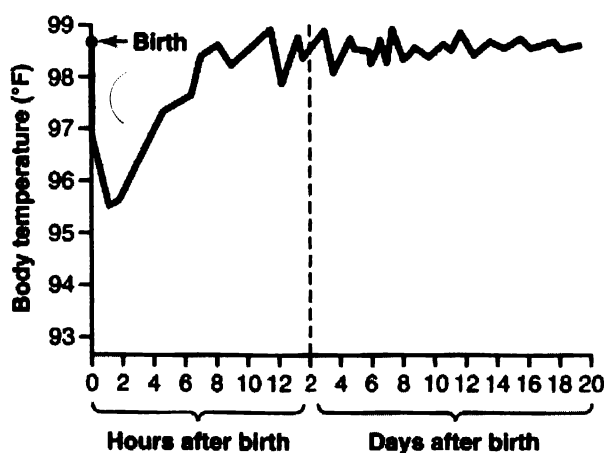


عمل کبد

- در چند روز اول زندگی، عمل کبد به دلیل بروز اثرات زیر ممکن است کاملاً نارسا باشد:
- ۱- کبد نوزاد بیلیروبین را به مقدار ناچیزی با اسیدگلوکورونیک مزدوج می‌کند و بنابراین در چند روز اول زندگی فقط بیلیروبین مختصری دفع می‌کند.
 - ۲- کبد نوزاد از نظر تشکیل پروتئینهای پلاسما نارسا است به طوری که غلظت پروتئین پلاسما در چند هفته اول زندگی به ۱۵ تا ۲۰ درصد کمتر از غلظت پروتئینهای پلاسما در کودکان مستقر سقوط می‌کند. گاهی غلظت پروتئین به مقادیر آن چنان پایینی سقوط می‌کند که شیرخوار دچار خیز ناشی از کمبود پروتئین می‌گردد.
 - ۳- عمل گلوکونوژنز کبد بویژه دچار نارسایی است. در نتیجه، غلظت گلوکز خون نوزادی که هنوز تغذیه نشده به حدود ۳۰ تا ۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (حدود ۴۰ درصد مقدار طبیعی) سقوط می‌کند و نوزاد قبل از این که تغذیه بتواند انجام شود بایستی برای تأمین انرژی به چربیهای ذخیره خود متکی باشد.
 - ۴- کبد نوزاد همچنین معمولاً مقادیر بیش از حد کمی از فاکتورهای مورد نیاز برای انعقاد طبیعی خون را تولید می‌کند.

هضم، جذب، متابولیسم غذاهای انرژی‌زا و تغذیه

- به طور کلی توانایی نوزاد برای هضم، جذب و متابولیزه کردن مواد غذایی به غیر از سه استثنای زیر تفاوتی با کودکان بزرگتر ندارد.
- اولاً، ترشح آمیلاز لوزالمعده در نوزاد کافی نیست به طوری که نوزاد مواد نشاسته‌ای را کمتر از کودکان بزرگتر مصرف می‌کند.
- ثانیاً، جذب چربیها از لوله گوارش تا حدودی کمتر از کودکان بزرگتر است. در نتیجه، شیر با محتوی چربی زیاد از قبیل شیر گاو غالباً به طور کافی جذب نمی‌شود.
- ثالثاً، به علت کامل نبودن عمل کبد لاقط در هفته اول زندگی غلظت گلوکز در خون ناپایدار و پایین است.
- نوزاد بویژه قادر به سنتز و ذخیره پروتئینها است. در واقع، با یک رژیم کافی، تا ۹۰ درصد اسیدهای آمینه خورده شده



شکل ۷ - ۸۳ - سقوط دمای بدن نوزاد بلافاصله بعد از تولد و ناپایداری دمای بدن در چند روز اول زندگی.

برای تشکیل پروتئینهای بدن به مصرف می‌رسد که نسبت درصد بسیار زیادتری از شخص بالغ است.

افزایش میزان متابولیسم و ضعیف بودن تنظیم دمای بدن - میزان طبیعی متابولیسم نوزاد نسبت به وزن بدن حدود دو برابر شخص بالغ است که دو برابر بودن برون‌ده قلبی و دو برابر بودن حجم دقیقه تنفسی نسبت به وزن بدن در نوزاد را نیز توجیه می‌کند.

چون سطح بدن نوزاد نسبت به توده بدن بزرگ است لذا گرما به آسانی از بدن دفع می‌شود. در نتیجه، دمای بدن نوزاد و بویژه نوزاد زودرس به آسانی سقوط می‌کند. شکل ۷-۸۳ نشان می‌دهد که دمای بدن حتی نوزاد طبیعی غالباً در طی چند ساعت اول بعد از تولد به میزان چندین درجه سقوط می‌کند اما در ظرف هفت تا ده ساعت به حد طبیعی باز می‌گردد. با این وجود، مکانیسمهای تنظیم کننده دمای بدن در طی روزهای اول زندگی نارسا باقی می‌مانند و موجب انحرافات بارزی در دمای بدن می‌شوند که در شکل ۷-۸۳ نیز نشان داده شده است.

نیازهای تغذیه‌ای در هفته‌های اول زندگی - در زمان تولد، در صورتی که مادر در دوران بارداری رژیم غذایی کافی داشته باشد، نوزاد معمولاً در حال تعادل کامل تغذیه‌ای قرار دارد. علاوه بر آن، در صورتی که مواد غذایی مناسب از راه رژیم غذایی تأمین شوند عمل لوله گوارش نوزاد برای هضم و جذب کلیه مواد مورد نیاز نوزاد معمولاً بیش از حد کافی است. با این وجود، سه مسئله ویژه در مورد تغذیه اولیه نوزاد به شرح زیر وجود دارد.

نیاز به کلسیم و ویتامین D - نوزاد در هنگام تولد در مرحله استخوانی شدن سریع استخوانهایش قرار دارد به طوری که یک منبع سهل الوصول کلسیم در سراسر دوران شیرخواری مورد نیاز است. این نیاز در حال عادی بوسیله رژیم شیری معمولی به طور کافی تأمین می‌شود. اما جذب کلسیم از لوله گوارش در غیاب ویتامین D ناچیز است. بنابراین، شیرخوار مبتلا به کمبود ویتامین D می‌تواند در ظرف فقط چند هفته دچار راشی تیسیم شدید شود. این موضوع بویژه در مورد نوزادان زودرس صدق می‌کند زیرا لوله گوارش آنها کلسیم را حتی کمتر از لوله گوارش شیرخواران طبیعی جذب می‌کند.

نیاز به وجود آهن در رژیم غذایی - در صورتی که مادر مقدار کافی آهن در رژیم غذایی خود داشته باشد، کبد جنین معمولاً مقدار کافی آهن برای ادامه تولید گویچه‌های سرخ به مدت چهار تا شش ماه بعد از تولد ذخیره می‌کند. اما در صورتی که مادر مقدار کافی آهن در رژیم غذایی خود نداشته باشد ممکن است بعد از حدود سه ماه زندگی، آئمی شدید در نوزاد به وجود آید. برای جلوگیری از بروز این امر تغذیه زود شیرخوار با زرده تخم مرغ که محتوی مقدار زیاد قابل قبولی آهن است و یا تجویز آهن به صورت دیگری در ماه دوم یا سوم زندگی مطلوب است.

کمبود ویتامین C در نوزادان - اسیداسکوربیک (ویتامین C) به مقدار ملاحظه‌ای در بافتهای جنین ذخیره نمی‌شود اما ویتامین C برای تشکیل صحیح عضروف، استخوان و سایر تشکیلات بین سلولی نوزاد ضروری است. علاوه بر آن، شیر و بویژه شیر گاو که فقط یک چهارم شیر مادر ویتامین C دارد دارای اسیداسکوربیک ناچیزی است. به این دلیل، آب پرتقال یا منابع دیگر اسیداسکوربیک غالباً در هفته سوم زندگی تجویز می‌شود.

مصونیت

نوزاد مصونیت زیادی را از مادر خود به ارث می‌برد زیرا بسیاری از آنتی‌بادیها از طریق جفت از خون مادر به جنین انتشار می‌یابند اما خود نوزاد تا حدود زیادی آنتی‌بادی نمی‌سازد. در پایان ماه اول زندگی غلظت گاماگلوبولینهای کودک که محتوی آنتی‌بادیها هستند به کمتر از نصف مقدار اولیه کاهش می‌یابد و با کاهش متناسبی در مصونیت همراه است. از آن به بعد، روندهای مصونیتی خود نوزاد شروع به تولید آنتی‌بادیها کرده و غلظت گاماگلوبولین در سن ۱۲ تا ۲۰ ماهگی عملاً به حد طبیعی باز می‌گردد.

با وجود کاهش گاماگلوبولینها به زودی بعد از تولد آنتیبادیهایی که از مادر به ارث می‌رسند نوزاد را برای حدود شش ماه در برابر بیشتر بیماریهای عمده عفونی دوران کودکی و منجمله دیفتری، سرخک و فلج اطفال حفظ می‌کنند. بنابراین، مصون کردن نوزاد بر ضد این بیماریها قبل از شش ماهگی معمولاً لازم نیست. بر عکس، آنتیبادیهای ضد سیاه‌سرفه که از مادر به ارث می‌رسند معمولاً برای حفاظت نوزاد کافی نیستند. بنابراین، نوزاد برای اطمینان کامل در حدود ماه اول زندگی نیاز به تلقیح بر ضد این بیماری دارد.

آلرژی - نوزاد به ندرت مبتلا به آلرژی می‌شود. اما چندین ماه بعد که خود آنتیبادیهای شیرخوار برای نخستین بار شروع به ساخته شدن می‌کنند حالات آلرژیک فوق‌العاده شدید می‌توانند به وجود آیند که غالباً منجر به اگزمای شدید، اختلالات گوارشی یا حتی آنافیلاکسی می‌شوند. به تدریج که سن کودک بالا می‌رود و درجات عالیتري از مصونیت به وجود می‌آیند، این تظاهرات آلرژیک معمولاً از بین می‌روند. این رابطه مصونیت با آلرژی در فصل ۳۴ شرح داده شده است.

مسائل آندوکرینی

در حال عادی سیستم آندوکراین نوزاد در هنگام تولد تکامل زیادی پیدا کرده است و نوزاد به ندرت هرگونه اختلالات آندوکرینی فوری نشان می‌دهد. با این وجود، موارد ویژه‌ای وجود دارند که در آنها آندوکرینولوژی در دوران نوزادی اهمیت پیدا می‌کند.

۱- اگر مادر آبستنی که یک نوزاد دختر در شکم دارد با یک هورمون آندروژنیک یا مردزا درمان شود یا در دوران آبستنی دچار یک تومور آندروژنیک گردد، نوزاد با مردانه شدن شدید اندامهای جنسی به دنیا خواهد آمد که منجر به نوعی هرمافرودیسیم می‌شود.

۲- هورمونهای جنسی که در دوران بارداری از جفت و غدد مادر ترشح می‌شوند گاهی در جریان چند روز اول زندگی موجب تولید شیر در پستانهای نوزاد می‌گردند. در این حال گاهی پستانها ملتهب شده یا حتی ماستیت عفونی به وجود می‌آید.

۳- نوزادی که از یک مادر دیابتی به دنیا می‌آید دارای هیپرتروفی و پرکاری قابل ملاحظه جزایر لانگرهانس است. در نتیجه، غلظت گلوکز خون نوزاد اندکی بعد از تولد ممکن است به زیر ۲۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر سقوط کند. در نوزاد برخلاف افراد بالغ شوک یا اغمای انسولینی فقط به ندرت در نتیجه این غلظت پایین گلوکز خون بروز می‌کند.

مبتلا بودن مادر به دیابت نوع II شایعترین علت بزرگ بودن نوزادان است. دیابت نوع II در مادر با مقاومت نسبت به اثرات متابولیک انسولین و افزایشهای جبرانی در غلظت انسولین پلاسما همراه است. معتقدند که غلظتهای بالای انسولین فاکتور رشد جنین را تحریک کرده و موجب افزایش وزن در هنگام تولد می‌شود. افزایش تأمین گلوکز و سایر مواد غذایی برای جنین نیز ممکن است به افزایش رشد جنین کمک کند. اما باید دانست که قسمت اعظم افزایش وزن جنین ناشی از افزایش چربی بدن است و معمولاً افزایش اندکی در طول بدن جنین به وجود می‌آید اگرچه اندازه بعضی از اندامها ممکن است افزایش یابد.

در مادران مبتلا به دیابت کنترل نشده نوع I (ناشی از کمبود ترشح انسولین)، رشد جنین ممکن است به علت نارساییهای متابولیک در مادر کاهش یابد و رشد و بالغ شدن بافتهای نوزاد غالباً مختل می‌شود. همچنین میزان مرگ و میر داخل رحمی بالا است و حتی در میان جنینهایی که به پایان دوره بارداری می‌رسند کماکان میزان مرگ و میر بالا است. دو سوم نوزادانی که می‌میرند در نتیجه سندروم زجر تنفسی از پا در می‌آیند که قبلاً در این فصل شرح داده شد.

۴- ندرتاً نوزادی با کم‌کاری قسمت قشری غدد فوق‌کلیوی به دنیا می‌آید که علت آن غالباً تشکیل نشدن غدد فوق‌کلیوی و یا آتروفی ناشی از خستگی است که می‌تواند در هنگامی که غدد فوق‌کلیوی به طور وسیعی بیش از حد تحریک

شده باشند به وجود آید.

۵- اگر یک زن آبستن مبتلا به هیپرتیروئیدیسم باشد یا با هورمون تیروئید بیش از اندازه درمان شده باشد، نوزاد ممکن است با کم ترشحی موقتی غده تیروئید به دنیا آید. بر عکس، در صورتی که غده تیروئید یک زن قبل از آبستنی برداشته شده باشد غده هیپوفیز او مقدار زیادی تیروتروپین در دوران بارداری ترشح می‌کند و نوزاد ممکن است با هیپرتیروئیدیسم موقتی به دنیا آید.

۶- در جنین فاقد ترشح هورمون تیروئید، استخوانها رشد زیادی پیدا نمی‌کنند و همچنین عقب‌افتادگی روانی وجود دارد. این امر موجب بروز حالتی موسوم به کوتولگی همراه با بله‌ی می‌شود که در فصل ۷۶ شرح داده شده است.

مسایل ویژه نوزادان زودرس

تمام مسایلی که در بالا در مورد دوران نوزادی ملاحظه شد با شدت بیشتری در مورد کودکان زودرس premature صدق می‌کند. این مسایل را می‌توان تحت دو عنوان زیر طبقه‌بندی کرد: (۱) نارس بودن بعضی از اندامها و (۲) ناپایداری سیستمهای مختلف کنترل هومئوستاتیک. به علت وجود این اثرات، نوزادی که زودتر از سه ماه قبل از موعد وضع حمل به دنیا می‌آید به ندرت زنده می‌ماند.

تکامل ناکافی نوزاد زودرس

تقریباً کلیه اندامهای بدن در نوزاد زودرس فاقد تکامل کافی هستند اما اگر قرار باشد که جان نوزاد زودرس نجات داده شود پاره‌ای از این اندامها نیاز به مراقبت ویژه دارند.

تنفس - دستگاه تنفس بویژه احتمال دارد که در نوزاد زودرس تکامل کافی پیدا نکرده باشد. ظرفیت حیاتی و ظرفیت باقیمانده عملی ریه‌ها نسبت به جثه نوزاد بویژه کم است. ترشح سرفکنت نیز کاهش می‌یابد یا وجود ندارد. در نتیجه، سندروم زجر تنفسی یک علت شایع مرگ به شمار می‌رود. همچنین کم بودن ظرفیت باقیمانده عملی در نوزاد زودرس غالباً با تنفس دوره‌ای نوع شین - استوکس همراه است.

عمل دستگاه گوارش - مشکل عمده دیگر نوزاد زودرس خوردن و جذب مقدار کافی غذا است. در صورتی که نوزاد بیش از دو ماه زودتر از موعد وضع حمل به دنیا آمده باشد سیستمهای گوارشی و جذبی تقریباً همیشه ناکافی هستند. جذب چربیها آن قدر کم است که نوزاد زودرس بایستی با یک رژیم کم‌چربی تغذیه شود. علاوه بر آن، نوزاد زودرس دارای یک اشکال غیرعادی در جذب کلسیم بوده و بنابراین می‌تواند قبل از آن که این اختلال تشخیص داده شود به راشی‌تسم شدید مبتلا شود. به این دلیل، باید توجه خاصی به تأمین مقدار کافی کلسیم و ویتامین D مبذول گردد.

عمل سایر اندامها - نارس بودن سایر اندامها که غالباً موجب بروز اشکالات شدید در نوزاد زودرس می‌شوند عبارتند از: (۱) نارس بودن کبد که منجر به ضعف متابولیسم واسطه‌ای و غالباً پیدایش تعایل به خونریزی در نتیجه ضعف تشکیل فاکتورهای انعقادی می‌گردد. (۲) نارس بودن کلیه‌ها که بویژه از نظر توانایی برای دفع اسیدها از بدن نارسایی دارند و بدینوسیله نوزاد زودرس را نسبت به بروز اسیدوز و همچنین اختلالات شدید تعادل مایعات مستعد می‌سازند. (۳) نارس بودن مکانیسم خونساز مغز استخوان که منجر به پیدایش سریع آنمی می‌شود. (۴) تضعیف تشکیل گاماگلوبولینها بوسیله سیستم لنفوئید که غالباً منجر به عفونت شدید می‌شود.

ناپایداری سیستمهای کنترل در نوزاد زودرس

نارس بودن اندامهای مختلف در نوزاد زودرس موجب بروز درجه شدیدی از ناپایداری در مکانیسمهای

هومئوستاتیک بدن می شود. به عنوان مثال، تعادل اسیدی - بازی می تواند مخصوصاً هنگامی که مقدار خوردن غذا از زمانی تا زمان دیگر تغییر می کند تغییرات فوق العاده شدیدی پیدا کند. به همین ترتیب، غلظت پروتئین خون معمولاً به علت نارس بودن کبد نسبتاً پایین است و غالباً منجر به بروز خیز ناشی از هیپروپروتئینمی می شود و ناتوانی کودک برای تنظیم غلظت یون کلسیم خود بکرات موجب بروز تنانی هیپوکلسمیک می شود. همچنین، غلظت گلوکز خون می تواند به طور عمده بسته به منظم بودن تغذیه، در محدوده بسیار وسیعی بین ۲۰ میلی گرم تا بیش از ۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر تغییر کند. بنابراین جای تعجب نیست که با این تغییرات فوق العاده شدید در محیط داخلی نوزاد زودرس، مرگ و میر زیاد است.

ناپایداری دمای بدن - یکی از مشکلات ویژه نوزاد زودرس ناتوانی برای حفظ دمای طبیعی بدن است. دمای بدن نوزاد زودرس تمایل دارد که به دمای محیط اطراف نزدیک شود. در دمای عادی اطاق، دمای بدن نوزاد زودرس ممکن است در ۳۳ درجه سلسیوس یا حتی در حدود ۳۰ درجه سلسیوس تثبیت گردد. مطالعات آماری نشان می دهد که حفظ دمای بدن در حدی کمتر از ۳۵/۵ درجه سلسیوس با مرگ و میر بویژه زیادی همراه است و این موضوع استفاده اجباری از انکوباتور incubator را برای درمان کودکان زودرس توجیه می کند.

خطر کوری ناشی از درمان با اکسیژن بیش از حد در نوزاد زودرس

چون نوزادان زودرس بکرات دچار ناراحتیهای تنفسی می شوند لذا اکسیژن درمانی غالباً در درمان نوزادان مورد استفاده قرار گرفته است. اما کشف شده که استفاده از غلظتهای بالای اکسیژن در درمان نوزادان زودرس بویژه در نوزادانی که بسیار زود به دنیا می آیند می تواند منجر به کوری شود. دلیل این امر آن است که اکسیژن بیش از حد رشد رگهای خونی جدید در شبکه را متوقف می سازد. سپس هنگامی که اکسیژن درمانی متوقف می شود رگهای خونی می کوشند زمان از دست رفته را جبران کنند و با توده بزرگی از رگها که در سراسر مایع زجاجیه رشد می کنند به پیش می تازند و جلوی عبور نور از مردمک به شبکه را مسدود می کنند. مدتی بعد رگهای خونی بوسیله توده ای از بافت فیبری در جایی که مایع شفاف زجاجیه چشم بایستی وجود داشته باشد تعویض می شوند.

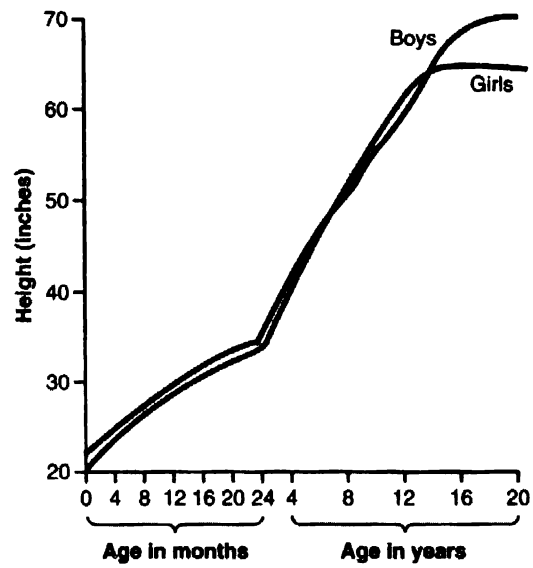
این حالت که موسوم به فیبروپلازی پشت عدسی است موجب کوری دایمی می گردد. به این دلیل، اجتناب از درمان نوزادان زودرس با غلظتهای زیاد اکسیژن تنفسی فوق العاده مهم است. مطالعات فیزیولوژیک نشان می دهند که تا اکسیژن ۴۰ درصد در هوای تنفس شده، نوزاد زودرس معمولاً در امان است اما عده ای از متخصصین فیزیولوژی کودکان معتقدند که ایمنی کامل فقط با غلظت طبیعی اکسیژن در هوای تنفس شده می تواند ایجاد شود.

رشد و تکامل کودک

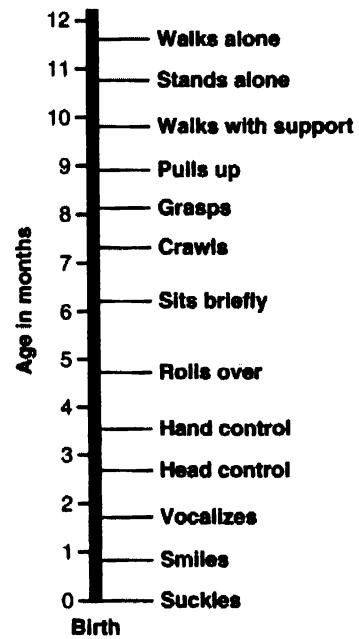
مسائل فیزیولوژیک عمده کودک بعد از دوران نوزادی به نیازهای متابولیک ویژه کودک برای رشد مربوط می شوند که به طور کامل قبلاً در مباحث متابولیسم و آندوکرینولوژی این کتاب شرح داده شده اند.

شکل ۸-۸۳ تغییرات قد پسران و دختران از زمان تولد تا سن ۲۰ سالگی را نشان می دهد. بویژه ملاحظه کنید که قد دختران و پسران تا پایان دهه اول زندگی تقریباً به طور موازی با یکدیگر پیش می رود. در سن بین ۱۱ تا ۱۳ سالگی استروژنهای زنانه شروع به تشکیل کرده و موجب رشد سریع دختران اما در عین حال موجب اتصال زودرس اپیفیز استخوانهای بلند در حدود سن ۱۴ تا ۱۶ سالگی می شوند به طوری که رشد طولی متوقف می گردد. این موضوع برخلاف اثر تستوسترون در پسران است که در سن اندکی بالاتر و به طور عمده بین ۱۳ تا ۱۷ سالگی موجب رشد می شود. اما دوران رشد پسران به علت جوش خوردن بسیار تأخیردار اپیفیزها بسیار طولانیتر است به طوری که قد نهایی آنها به طور قابل ملاحظه ای بزرگتر از قد دختران است.

شکل ۸ - ۸۳ - قد متوسط پسران و دختران از نوزادی تا سن ۲۰ سالگی.



شکل ۹ - ۸۳ - تکامل رفتاری کودک در جریان سال اول زندگی.



رشد رفتاری BEHAVIORAL GROWTH

رشد رفتاری اصولاً مسئله‌ای است که به تکامل سیستم عصبی مربوط می‌شود. در این جا جدا کردن تکامل تشکیلات تشریحی سیستم عصبی از تکامل ناشی از تربیت فوق‌العاده دشوار است. مطالعات تشریحی نشان می‌دهند که بعضی از راه‌های عصبی عمده در سیستم عصبی مرکزی تا پایان سال اول زندگی به طور کامل میلین‌دار نمی‌شوند. به این دلیل غالباً گفته می‌شود که سیستم عصبی در هنگام تولد فعالیت کامل ندارد. به نظر می‌رسد که قشر مغز و اعمال مربوط به آن از قبیل بینایی، بعد از تولد به چندین ماه نیاز دارد تا تکامل عملی نهایی ایجاد شود.

در زمان تولد، جرم مغز فقط ۲۶ درصد مغز شخص بالغ و در پایان یک سالگی ۵۵ درصد آن است اما تا پایان سال دوم تقریباً به اندازه مغز شخص بالغ می‌رسد. این موضوع همچنین با بسته شدن ملاجها fontanel و درزهای جمجمه همراه است که فقط ۲۰ درصد رشد اضافی مغز را پس از دو سال اول زندگی امکانپذیر می‌سازد. شکل ۹-۸۳ جدولی از پیشرفت طبیعی کودک در سال اول زندگی را نشان می‌دهد. مقایسه رشد واقعی کودک با چنین جدولی برای ارزیابی بالینی رشد روانی و رفتاری کودک به کار می‌رود.

بخش پانزدهم:

فیزیولوژی ورزش

۸۴- فیزیولوژی ورزش

فصل ۸۴

فیزیولوژی ورزش

بدن در معرض استرسهای معدودی که حتی به نزدیکی استرسهای فوق العاده شدید فعالیت عضلانی سنگین نیز نمی‌رسند قرار می‌گیرد. در واقع، اگر پاره‌ای از فعالیتهای فوق العاده سنگین حتی برای مدت‌های اندکی طولانی ادامه داده شوند ممکن است کشنده باشند. بنابراین، فیزیولوژی ورزش به طور عمده بحث در مورد محدوده حداکثر نهایی است که قسمت اعظم مکانیسمهای بدن می‌توانند در معرض استرس قرار گیرند. بد نیست مثال ساده‌ای بزنیم: در شخصی که تب فوق العاده شدیدی دارد که به نزدیکی دمای کشنده رسیده است متابولیسم بدن تا حدود ۱۰۰ درصد بالاتر از میزان طبیعی افزایش می‌یابد. در مقام مقایسه، متابولیسم بدن در جریان یک مسابقه دوی ماراتون تا ۲۰۰۰ درصد بالاتر از حد طبیعی افزایش می‌یابد.

ورزشکاران زن و مرد

قسمت اعظم اطلاعات کمیتی که در این فصل عرضه خواهند شد مربوط به مردان بالغ جوان است نه به این علت که فقط دانستن این مقادیر مطلوب است بلکه فقط به این علت که در این گروه از ورزشکاران است که سنجشهای نسبتاً کامل انجام شده‌اند. اما باید دانست که در مورد آن دسته از سنجشهایی که در زنان ورزشکار انجام شده‌اند اصول فیزیولوژیکی پایه تقریباً یکسانی صدق می‌کنند به استثنای اختلافات ناشی از تفاوت جثه بدن، ترکیب بدن و وجود یا غیاب هورمون جنسی مردانه تستوسترون.

به طور کلی، بیشتر مقادیری از قبیل قدرت عضلانی، تهویه ریوی و برون‌ده قلبی که در زنان به دست آمده‌اند و تمام آنها به طور عمده با توده عضلانی بدن نسبت دارند بین دو سوم تا سه چهارم مقادیر ثبت شده در مردان تغییر می‌کنند. اگر قدرت عضلانی برحسب قدرت برای هر سانتیمتر مربع سطح مقطع بیان شود عضله زن می‌تواند تقریباً به طور دقیق همان حداکثر نیروی انقباض عضله مرد یعنی بین ۳ و ۴ کیلوگرم بر سانتیمتر مربع را تولید کند. بنابراین قسمت زیادی از اختلاف در کارکرد کل عضلانی به علت نسبت درصد زیادتر عضله در بدن مرد است که ناشی از اختلافات آندوکروینی است که بعداً شرح خواهیم داد.

قدرت کاری زنان ورزشکار در مقایسه با مردان ورزشکار توسط سرعت دویدن در مسابقه ماراتون نشان داده می‌شود. در یک مقایسه جدید، زمان به دست آمده برای بهترین دوندۀ زن حدود ۱۱ درصد کمتر از بهترین دوندۀ مرد بوده است. برعکس، در مورد بعضی از ورزشها، زنان رکورد بهتری از مردان داشته‌اند، مانند رکورد شنای رفت و برگشت بین دو سوی کانال مانس که در آن وجود چربی اضافی به نظر می‌رسد که از نظر عایق بودن برای گرما، شناور ماندن و انرژی اضافی درازمدت مزیت ایجاد می‌کند.

تستوسترون ترشح شده از بیضه‌ها در مرد اثر آنابولیکی پرقدرتی در ایجاد افزایش زیاد تجمع پروتئین در سراسر بدن و بویژه در عضلات دارد. در واقع، حتی مردی که فعالیت ورزشی زیادی ندارد اما با این وجود دارای تستوسترون زیادی است

عضلاتش ۴۰ درصد بزرگتر از زنان نظیر خود اما بدون تستوسترون خواهد بود. هورمون جنسی زنانه یعنی استروژن نیز احتمالاً مسؤول قسمتی از اختلاف عملکرد بین زن و مرد است اگرچه اثر آن به همان شدت اثر تستوسترون نیست. معلوم شده استروژن رسوب چربی را در زنان بویژه در بعضی از بافتها از قبیل پستانها، کفها و بافت زیرجلدی افزایش می دهد. لاقط تا حدودی به این دلیل است که یک زن متوسط غیر ورزشکار حدود ۲۷ درصد بدنش چربی دارد، برخلاف مرد غیرورزشکار که حدود ۱۵ درصد چربی دارد. این موضوع مانعی در برابر بالاترین سطح عملکرد در ورزشهای ایجاد می کند که در آنها عملکرد بستگی به سرعت یا نسبت قدرت عضلانی کل بدن به وزن بدن دارد.

عضلات در ورزش قدرت، توان و تحمل عضلات

عامل تعیین کننده نهایی مشترک در تمام وقایع ورزشی آن چیزی است که عضلات می توانند برای شخص انجام دهند، مقدار قدرتی که می توانند در صورت نیاز به شخص بدهند، مقدار نیرویی که می توانند در جریان انجام کار ایجاد کنند، و مدت زمانی که می توانند به فعالیت خود ادامه دهند.

قدرت عضله strength به طور عمده توسط جثه آن تعیین می شود و حداکثر قدرت انقباض بین ۳ تا ۴ کیلوگرم برای هر سانتیمتر مربع سطح مقطع عضله است. به این ترتیب، مردی که تستوسترون زیادی دارد و لذا عضلاتش نیز به همان نسبت بزرگتر است بسیار قویتر از افرادی خواهد بود که فاقد مزیت تستوسترون هستند. همچنین، ورزشکاری که از طریق یک برنامه تمرینی عضلات خود را بزرگ کرده است به همین ترتیب قدرت عضلانی بیشتری خواهد داشت.

به عنوان نمونه ای از قدرت عضلانی، یک وزنه بردار در سطح بین المللی می تواند یک عضله چهار سرانی با سطح مقطعی به بزرگی ۱۵۰ سانتیمتر مربع داشته باشد. این مقدار معادل با قدرت انقباضی حداکثر ۵۲۵ کیلوگرم است که تمام آن به وترکشکی وارد می شود. بنابراین می توان به آسانی درک کرد که چگونه برای این وتر امکان دارد که گاهی پاره شود یا از محل چسبیدنش به استخوان تیبا در زیر زانو کنده شود. هنگامی که این قبیل نیروها در وترهایی به وجود می آیند که از روی یک مفصل عبور می کنند نیروهای مشابهی نیز به سطوح مفاصل یا گاهی به رباطهایی که از روی آن مفاصل می گذرند وارد می شوند و به این ترتیب مسؤول حوادثی از قبیل دررفتگی غضروفها، شکستگیهای اطراف مفصل به علت فشردن شدن، یا پارگیهای رباطها هستند.

قدرت ثابت نگاه دارنده طول عضلات حدود ۴۰ درصد بیشتر از قدرت انقباضی است یعنی اگر عضله ای قبلاً منقبض شده باشد و آن گاه نیرویی سعی کند که عضله را باز کند که مثلاً هنگام رسیدن به زمین بعد از یک پرش روی می دهد، این امر نیاز به ۴۰ درصد نیروی بیشتری از مقداری دارد که توسط یک انقباض کوتاه شونده قابل تولید است. بنابراین، نیروی ۵۲۵ کیلوگرم که در بالا برای وترکشکی محاسبه شد در جریان انقباض عضلانی ۷۳۵ کیلوگرم می شود. این موضوع بر مشکلات وترها، مفاصل و رباطها می افزاید. این موضوع می تواند همچنین منجر به پیدایش پارگی داخلی در خود عضله شود. در واقع، تحت کشش قرار دادن عضله ای که به حداکثر منقبض شده یکی از مطمئنترین راهها برای ایجاد شدیدترین درجه درد عضلانی است.

کار عضلانی که توسط یک عضله انجام می شود عبارت است از مقدار نیروی اعمال شده توسط عضله ضرب در مسافتی که نیرو در آن مسافت اعمال می شود. توان انقباض عضله power با قدرت آن تفاوت دارد زیرا توان نمودار مقدار کل کاری است که عضله می تواند در یک واحد زمان انجام دهد. توان نه فقط توسط قدرت انقباض عضله بلکه همچنین توسط مسافت انقباض آن و تعداد دفعاتی که عضله در هر دقیقه منقبض می شود تعیین می گردد. توان عضله معمولاً برحسب کیلوگرم متر بر دقیقه تعیین می شود. یعنی عضله ای که بتواند یک کیلوگرم وزنه را در مدت یک دقیقه به ارتفاع یک متر بالا

ببرد یا بتواند جسمی را در برابر نیروی یک کیلوگرم به طور عرضی در مدت یک دقیقه به مسافت یک متر حرکت دهد گفته می شود که توانی برابر با یک کیلوگرم متر بر دقیقه دارد. حداکثر توان قابل ایجاد توسط تمام عضلات در بدن یک ورزشکار بسیار تعلیم یافته در حالی که تمام عضلاتش با هم کار کنند تقریباً به قرار زیر است:

۷۰۰۰	کیلوگرم متر بر دقیقه	۸ تا ۱۰ ثانیه اول
۳۰۰۰	//	یک دقیقه بعدی
۱۷۰۰	//	نیم ساعت بعدی

به این ترتیب آشکار است که شخص دارای قدرت تولید توان فوق العاده زیادی برای یک مدت کوتاه از قبیل دوی صدمتر است که می تواند در ظرف ۱۰ ثانیه کاملاً پایان پذیرد در حالی که برای رشته های استقامت درازمدت برونده توانی عضلات فقط یک چهارم توان فوق العاده زیاد اولیه است.

این بدان معنی نیست که عملکرد ورزشی شخص در جریان تولید توان شدید اولیه چهار برابر ۳۰ دقیقه بعد است زیرا راندها تبدیل توان عضله به عملکرد ورزشی در جریان فعالیت سریع غالباً بسیار کمتر از فعالیت آهسته تر اما مداوم است. به این ترتیب با وجود اختلاف چهار برابر در توان عضله در فعالیت کوتاه مدت در مقایسه با فعالیت درازمدت، سرعت دوی صدمتر فقط ۱/۷۵ برابر سرعت یک مسابقه ۳۰ دقیقه ای است.

نمودار دیگری از عملکرد عضله تحمل endurance آن است. این امر تا حدود زیادی بستگی به حمایت تغذیه ای برای عضله و بیش از هر چیز دیگر بستگی به مقدار گلیکوزنی دارد که قبل از مرحله فعالیت در عضله ذخیره شده است. شخصی با رژیم پرکربوهیدرات در مقایسه با شخصی که رژیم مخلوط یا رژیم پرچربی دارد گلیکوزن بسیار بیشتری در عضلاتش ذخیره می کند. بنابراین، تحمل عضله توسط رژیم پرکربوهیدرات به مقدار زیادی تشدید پیدا می کند. هنگامی که ورزشکاران با سرتهایی که در دوی ماراتون معمول است می دهند تحمل آنها (که بوسیله مدت زمانی تعیین می شود که می توانند تا سرحد از پافشاردن کامل به مسابقه ادامه دهند) تقریباً به قرار زیر است:

۲۴۰	دقیقه	رژیم پرکربوهیدرات
۱۲۰	//	رژیم مخلوط
۸۵	//	رژیم پرچربی

مقدار مربوطه در گلیکوزن ذخیره شده در عضلات این افراد قبل از شروع مسابقه این اختلافات را توجیه می کند. مقادیر ذخیره شده تقریباً به قرار زیرند:

۴۰	گرم	برای هر کیلوگرم عضله	رژیم پرکربوهیدرات
۲۰	//	//	رژیم مخلوط
۶	//	//	رژیم پرچربی

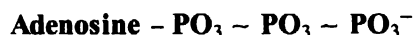
سیستمهای متابولیک عضله در ورزش

همان سیستمهای متابولیک پایه ای که در سایر بخشهای بدن وجود دارند در عضلات نیز یافت می شوند. این

سیستمها به تفصیل در فصول ۶۷ تا ۷۳ شرح داده شده‌اند. اما باید دانست که نمودارهای کمی و ویژه فعالیت‌های سه سیستم متابولیک برای درک حداکثر انجام فعالیت فیزیکی اهمیت فوق‌العاده‌ای دارد. این سیستمها عبارتند از: (۱) سیستم فسفاژن، (۲) سیستم گلیکوژن - اسیدلاکتیک و (۳) سیستم هوازی.

سیستم فسفاژن

آدنوزین تری فسفات - منبع اصلی انرژی برای انقباض عضلانی آدنوزین تری فسفات (ATP) است که فرمول پایه آن به قرار زیر است:



پیوندهایی که دو رادیکال فسفات آخر را به مولکول متصل می‌کنند و با علامت ~ مشخص شده‌اند پیوندهای فسفاتی پرا انرژی هستند. هر یک از این پیوندها حدود ۷۳۰۰ کالری انرژی به ازای هر مولکول آدنوزین تری فسفات را در شرایط متعارفی (و حتی بیشتر از آن در شرایط فیزیکی بدن، که در فصل ۶۷ شرح داده شده) ذخیره می‌کند. بنابراین هنگامی که یک رادیکال فسفات از مولکول جدا می‌شود ۷۳۰۰ کالری آزاد می‌شود که می‌تواند برای انرژی دادن به روند انقباضی عضله به مصرف برسد. سپس هنگامی که رادیکال دوم فسفات جدا می‌شود ۷۳۰۰ کالری دیگر در دسترس عضله قرار می‌گیرد. جدا شدن رادیکال فسفات اول، آدنوزین تری فسفات را به آدنوزین دی فسفات (ADP) تبدیل می‌کند و جدا شدن رادیکال فسفات دوم، آدنوزین دی فسفات را به آدنوزین مونوفسفات (AMP) تبدیل می‌کند.

مقدار آدنوزین تری فسفات موجود در عضله حتی در یک ورزشکار تعلیم یافته، برای حفظ حداکثر قدرت عضله به مدت فقط ۳ ثانیه یعنی مثلاً برای نصف یک دوی سریع ۵۰ متر کفایت می‌کند. بنابراین، به جز چند ثانیه در هر بار، ضروری است که آدنوزین تری فسفات جدید به طور مداوم حتی در جریان مسابقات کوتاه ورزشی تشکیل شود. شکل ۱-۸۴ سیستم متابولیک کل بدن را تصویر کرده و تجزیه ATP نخست به ADP و سپس به AMP را همراه با آزاد کردن انرژی به عضله برای ایجاد انقباض نشان می‌دهد. در ظرف چپ این شکل سه مکانیسم متابولیک که مسؤول تأمین مداوم آدنوزین تری فسفات در فیبرهای عضلانی هستند نشان داده شده‌اند.

سیستم فسفوکراتین - کراتین

فسفوکراتین (یا فسفات کراتین) ترکیب شیمیایی دیگری محتوی یک پیوند فسفاتی پرا انرژی با فرمول زیر است:



این ماده همان طور که در طرف چپ شکل ۱-۸۴ نشان داده شده می‌تواند به کراتین و یون فسفات تجزیه شود و با انجام این عمل مقادیر زیادی انرژی آزاد کند. در واقع، پیوند فسفاتی پرا انرژی فسفوکراتین انرژی بیشتری از پیوند آدنوزین تری فسفات (۱۰۳۰۰ کالری برای هر مول در مقایسه با ۷۳۰۰) دارد. بنابراین، فسفوکراتین می‌تواند به آسانی انرژی کافی برای بازسازی پیوندهای پرا انرژی ATP را تأمین کند. علاوه بر آن، بیشتر سلولهای عضلانی ۲ تا ۴ برابر فسفوکراتین بیشتری از آدنوزین تری فسفات دارند.

یک مشخصه ویژه انتقال انرژی از فسفوکراتین به آدنوزین تری فسفات این است که در ظرف جزیی از یک ثانیه به

انجام می‌رسد. بنابراین، عملاً تمام انرژی ذخیره شده در فسفوکراتین عضله درست نظیر انرژی ذخیره شده در آدنوزین تری فسفات به طور آتی جهت انقباض در دسترس عضله قرار دارد.

مجموع مقادیر آدنوزین تری فسفات سلول به اضافه کراتین فسفات سلول سیستم انرژی فسفاژنی نامیده می‌شوند. این دو ماده روی هم می‌توانند حداکثر قدرت عضله را برای ۸ تا ۱۰ ثانیه یعنی تقریباً به اندازه کافی برای یک دور سریع ۱۰۰ متر حفظ کنند. به این ترتیب، انرژی حاصل از سیستم فسفاژن برای دوره‌های کوتاه مدت انقباض حداکثر عضله به مصرف می‌رسد.

سیستم گلیکوزن - اسیدلاکتیک

گلیکوزن ذخیره شده در عضله می‌تواند به گلوکز تجزیه شود و گلوکز آن گاه برای تأمین انرژی به مصرف می‌رسد. مرحله اول این روند موسوم به گلیکولیز بدون استفاده از اکسیژن به انجام می‌رسد و لذا گفته می‌شود که متابولیسم بی‌هوازی است (فصل ۶۷). در جریان گلیکولیز، هر مولکول گلوکز به دو مولکول اسیدپیروویک تجزیه می‌شود و انرژی برای تولید چهار مولکول آدنوزین تری فسفات به ازای هر مولکول گلوکز اولیه آزاد می‌کند که در فصل ۶۷ شرح داده شده است. در حال عادی اسیدپیروویک وارد میتوکندریهای سلولهای عضلانی شده و پس از ترکیب شدن با اکسیژن مولکولهای آدنوزین تری فسفات بازهم بیشتری تشکیل می‌دهد. اما در صورتی که اکسیژن کافی جهت انجام این مرحله دوم (مرحله اکسیداتیو) متابولیسم گلوکز وجود نداشته باشد قسمت اعظم اسیدپیروویک به اسیدلاکتیک تبدیل می‌شود که به خارج از سلولهای عضلانی و به داخل مایع میان‌بافتی و خون انتشار می‌یابد. بنابراین، عملاً مقدار زیادی از گلیکوزن عضله به اسیدلاکتیک تبدیل می‌شود اما با انجام این عمل مقدار قابل ملاحظه‌ای از آدنوزین تری فسفات کاملاً بدون مصرف اکسیژن تشکیل می‌گردد.

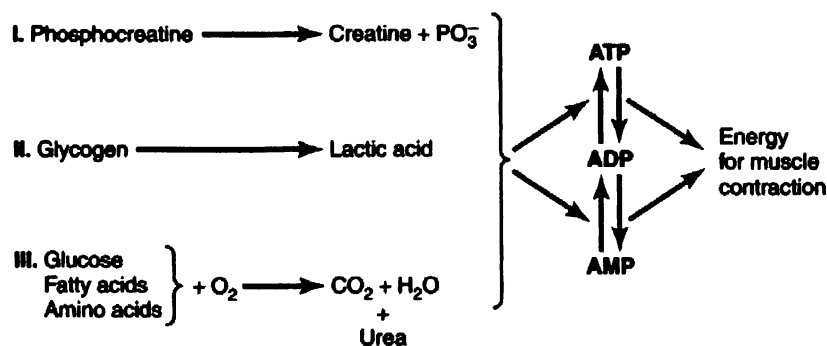
مشخصه دیگر سیستم گلیکوزن - اسیدلاکتیک آن است که می‌تواند مولکولهای آدنوزین تری فسفات را با سرعتی ۲/۵ برابر مکانیسم اکسیداتیو میتوکندریها تولید کند. بنابراین، هنگامی که مقادیر زیاد آدنوزین تری فسفات برای دوره‌های کوتاه تا متوسط انقباض عضلانی مورد نیاز باشند این مکانیسم گلیکولیز بی‌هوازی می‌تواند به عنوان یک منبع سریع انرژی مورد استفاده قرار گیرد. سرعت عمل این سیستم به همان سرعت سیستم فسفاژن نبوده بلکه حدود نصف آن است. در شرایط بهینه، سیستم گلیکوزن - اسیدلاکتیک می‌تواند علاوه بر ۸ تا ۱۰ ثانیه تأمین شده توسط سیستم فسفاژن، حداکثر فعالیت عضلانی را برای ۱/۳ تا ۱/۶ دقیقه اگرچه با توان عضلانی نسبتاً کاهش یافته، تأمین کند.

سیستم هوازی

سیستم هوازی به معنی اکسیداسیون مواد غذایی در میتوکندریها به منظور تأمین انرژی است. یعنی همان طور که در طرف چپ شکل ۱-۸۴ تصویر شده، گلوکز، اسیدهای چربی، و اسیدهای آمینه مشتق از مواد غذایی بعد از مقداری پردازش واسطه‌ای با اکسیژن ترکیب شده و مقادیر عظیمی انرژی آزاد می‌کنند که به مصرف تبدیل AMP و ADP به ATP می‌رسند که در فصل ۶۷ شرح داده شده است.

هنگام مقایسه این مکانیسم هوازی تأمین انرژی با سیستم گلیکوزن - اسیدلاکتیک و سیستم فسفاژن، حداکثر میزان تولید نیرو برحسب تولید ATP در دقیقه به قرار زیر است:

سیستم فسفاژن	۴ مولکول گرم ATP در دقیقه
سیستم گلیکوزن - اسیدلاکتیک	۲/۵ // //
سیستم هوازی	۱ // //



شکل ۱ - ۸۴ - سیستمهای متابولیک مهم که انرژی را برای انقباض عضله تأمین می‌کنند.

برعکس، در صورت مقایسه این سیستمها با یکدیگر از نظر مدت تحمل، ارزشهای نسبی به قرار زیر هستند:

سیستم فسفاژن	۸ تا ۱۰ ثانیه
سیستم گلیکوژن - اسیدلاکتیک	۱/۳ تا ۱/۶ دقیقه
سیستم هوازی	نامحدود (تا زمانی که مواد غذایی باقی باشند)

بنابراین، می‌توان به سهولت دید که سیستم فسفاژن سیستمی است که عضله برای تولید انرژی زیاد در مدت کوتاه چند ثانیه از آن استفاده می‌کند و سیستم هوازی برای فعالیت ورزشی طولانی مورد نیاز است. در بین این دو، سیستم گلیکوژن - اسیدلاکتیک قرار دارد که بویژه برای تولید نیروی اضافی در جریان دوهای متوسط نظیر ۲۰۰ تا ۸۰۰ متر اهمیت پیدا می‌کند.

چه نوع ورزشهایی از چه سیستمهایی استفاده می‌کنند؟

با در نظر گرفتن شدت یک فعالیت ورزشی و مدت آن می‌توان با دقت زیاد تخمین زد که کدامیک از سیستمهای انرژی برای هر نوع فعالیت مورد استفاده قرار می‌گیرند. تقریبهای مختلف در جدول ۱-۸۴ عرضه شده‌اند.

بازگشت سیستمهای متابولیک عضله بعد از فعالیت

به همان روشی که انرژی حاصل از فسفوکراتین می‌تواند برای بازسازی آدنوزین تری فسفات به مصرف برسد به همین ترتیب هم انرژی حاصل از سیستم گلیکوژن - اسیدلاکتیک می‌تواند برای بازسازی هم فسفوکراتین و هم ATP به مصرف برسد و سپس انرژی حاصل از متابولیسم اکسیداتیو سیستم هوازی می‌تواند برای بازسازی تمام سیستمهای دیگر یعنی ATP، فسفوکراتین و نیز سیستم گلیکوژن - اسیدلاکتیک به مصرف برسد. بازسازی سیستم اسیدلاکتیک به طور عمده به معنی خارج کردن اسیدلاکتیک اضافی است که در تمام مایعات بدن

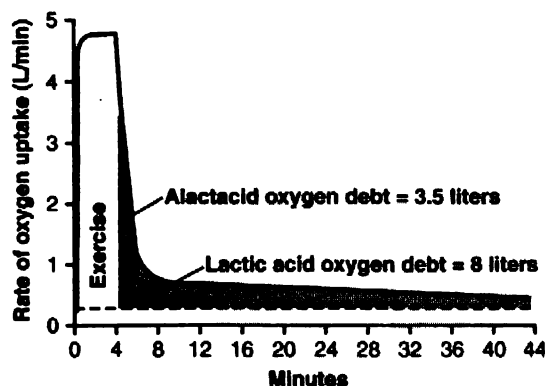
جدول ۱ - ۸۴ - سیستمهای انرژی مورد استفاده در ورزشهای مختلف

سیستم فسفاژن به طور تقریباً کامل	
دوی صدمتر	شیرجه
پرش	حملات راگبی
وزنه برداری	
سیستمهای فسفاژن و گلیکوژن - اسیدلاکتیک	
دوی ۲۰۰ متر	بیس بال
بسکتبال	هاکی روی یخ
سیستم گلیکوژن - اسیدلاکتیک به طور عمده	
دوی ۴۰۰ متر	تنیس
شنا ۱۰۰ متر	فوتبال
سیستمهای گلیکوژن - اسیدلاکتیک و هوازی	
دوی ۸۰۰ متر	قایق رانی ۲۰۰۰ متر
شنا ۲۰۰ متر	دوی ۱۵۰۰ متر
پاتیناژ ۱۵۰۰ متر	دوی یک میل
مشت زنی	شنا ۴۰۰ متر
سیستم هوازی	
پاتیناژ ۱۰۰۰۰ متری	دوی ماراتون (۴۲/۲ کیلومتر)
اسکی استقامت	دوی ملایم طولانی

تجمع یافته است. این موضوع اهمیت ویژه‌ای دارد زیرا اسیدلاکتیک موجب خستگی شدید می‌شود. هنگامی که مقادیر کافی انرژی از متابولیسم اکسیداتیو در دسترس باشند خارج کردن اسیدلاکتیک به دو روش به انجام می‌رسد: (۱) مقدار کمی از آن مجدداً به اسیدپیروویک تبدیل شده و سپس به روش اکسیداتیو توسط تمام بافتهای بدن متابولیزه می‌شود. (۲) اسیدلاکتیک باقیمانده به طور عمده در کبد مجدداً به گلوکز تبدیل می‌شود و گلوکز نیز به نوبه خود برای پر کردن ذخایر گلیکوژنی عضلات مورد استفاده قرار می‌گیرد.

بازگشت سیستم هوازی بعد از فعالیت - در جریان مراحل اولیه فعالیت سنگین قسمتی از توانایی انرژی هوازی شخص از دست می‌رود. این امر از دواثر ناشی می‌شود: (۱) وام اکسیژنی و (۲) تهی شدن ذخایر گلیکوژنی عضلات. **وام اکسیژنی** - بدن به طور طبیعی محتوی حدود ۲ لیتر اکسیژن ذخیره است که می‌تواند حتی بدون استنشاق هرگونه اکسیژن جدیدی برای متابولیسم بی‌هوازی به مصرف برسد. این اکسیژن ذخیره از قسمت‌های زیر تشکیل شده است: (۱) نیم لیتر در هوای ریه‌ها، (۲) ۰/۲۵ لیتر به صورت حل شده در مایعات بدن، (۳) یک لیتر به صورت ترکیب با هموگلوبین

شکل ۲ - ۸۴ - میزان جذب اکسیژن توسط ریه‌ها در جریان حداکثر فعالیت برای ۴ دقیقه و سپس برای حدود ۴۰ دقیقه بعد از پایان فعالیت. این شکل اصل وام اکسیژنی را نشان می‌دهد.



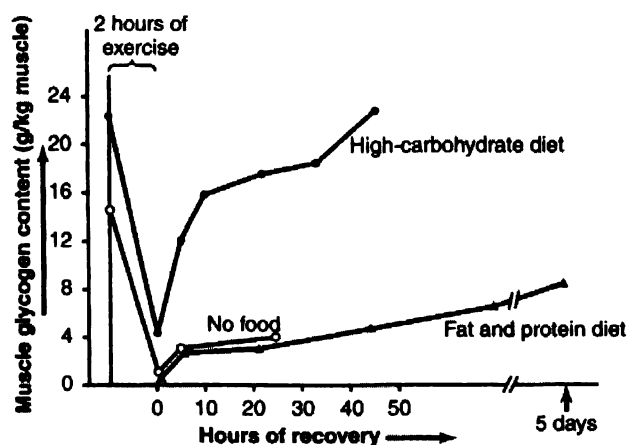
خون، و (۴) $\frac{1}{3}$ لیتر ذخیره شده در خود فیبرهای عضلانی به صورت ترکیب با میوگلوبین یعنی ماده شیمیایی گیرنده اکسیژن مشابه هموگلوبین.

در فعالیت عضلانی سنگین، تقریباً تمام این اکسیژن ذخیره در ظرف حدود یک دقیقه برای متابولیسم بی‌هوازی به مصرف می‌رسد. سپس بعد از خاتمه فعالیت، این اکسیژن ذخیره باید مجدداً توسط تنفس مقادیر اضافی اکسیژن به مقداری بیش از نیازهای طبیعی تجدید شود. علاوه بر آن، حدود ۹ لیتر اکسیژن بیشتری باید برای بازسازی هم سیستم فسفاژن و هم سیستم اسیدلاکتیک مصرف شود. تمام این اکسیژن یعنی حدود $\frac{11}{5}$ لیتر که باید باز پرداخت شود وام اکسیژنی نامیده می‌شود. شکل ۲-۸۴ این اصل وام اکسیژنی را نشان می‌دهد. در جریان ۴ دقیقه اول شکل، شخص به طور بسیار سنگین فعالیت انجام می‌دهد و میزان جذب اکسیژن بیش از ۱۵ برابر افزایش می‌یابد. سپس حتی بعد از خاتمه فعالیت، جذب اکسیژن کماکان بالاتر از طبیعی باقی می‌ماند و این افزایش جذب اکسیژن در ابتدا در حالی که بدن در حال بازسازی سیستم فسفاژن و نیز بازپرداخت بخش اکسیژن ذخیره وام اکسیژنی است بسیار زیاد است و سپس برای ۴۰ دقیقه دیگر در حالی که اسیدلاکتیک از بدن حذف می‌شود در سطح پایینتری ادامه می‌یابد. بخش اول وام اکسیژنی موسوم به وام اکسیژنی غیراسیدلاکتیکی بوده و حدود $\frac{3}{5}$ لیتر است. بخش آخر موسوم به وام اکسیژنی اسیدلاکتیکی بوده و حدود ۸ لیتر است.

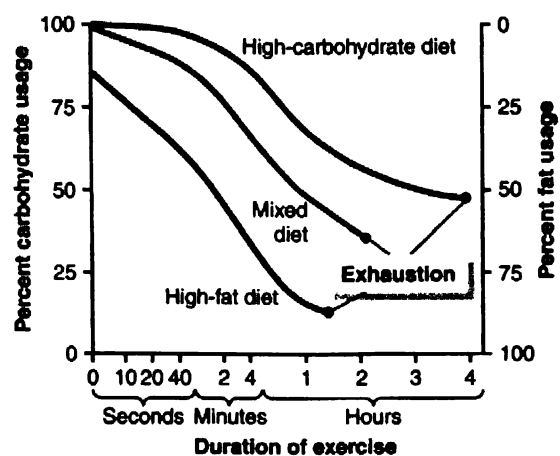
بازگشت گلیکوژن عضلانی - بازگشت تهی شدن گلیکوژن عضلانی بعد از فعالیت طاقت‌فرسا کار ساده‌ای نیست. این امر به جای ثانیه‌ها، دقایق یا ساعتها که برای بازگشت سیستمهای متابولیک فسفاژن و اسیدلاکتیک مورد نیاز است غالباً به روزها وقت نیاز دارد. شکل ۳-۸۴ این روند بازگشت را در تحت سه حالت نشان می‌دهد: اولاً، در افراد با رژیم پرکربوهیدرات، ثانیاً، در افراد با رژیم پرچربی و پروتئین و ثالثاً، در افراد بدون غذا. توجه کنید که با یک رژیم پرکربوهیدرات، بازگشت کامل در حدود ۲ روز به انجام می‌رسد. برعکس، افراد با رژیم پرچربی و پروتئین یا بدون غذا بازگشت فوق‌العاده اندکی را حتی بعد از ۵ روز نشان می‌دهند. پیام این مقایسه آن است که (۱) برای ورزشکار مهم است که قبل از انجام یک مسابقه ورزشی سنگین یک رژیم پرکربوهیدرات داشته باشد و (۲) برای ۴۸ ساعت قبل از مسابقه در تمرینهای طاقت‌فرسا شرکت نکند.

مواد غذایی مصرف شده در فعالیت عضلانی

علاوه بر مصرف زیاد کربوهیدراتها توسط عضلات در جریان فعالیت، بویژه در جریان مراحل اولیه فعالیت، عضلات



شکل ۳-۸۴- اثر رژیم روی سرعت
پر شدن گلیکوژن عضلانی به دنبال
فعالیت طولانی.



شکل ۴-۸۴- اثر مدت ورزش و نیز
نوع رژیم روی نسبت درصد نسبی
کربوهیدرات یا چربی مصرف شده
توسط عضله برای تأمین انرژی.
منحنی بالا پرکربوهیدرات، منحنی
وسط رژیم مخلوط، منحنی پایین
رژیم پرچربی.

مقادیر زیادی چربی را به شکل اسیدهای چربی و اسید استواسیتیک (فصل ۶۸) مصرف می‌کنند و نیز تا حدود کمتری از پروتئینها به شکل اسیدهای آمینه استفاده می‌کنند. در واقع، حتی در بهترین شرایط در آن دسته از ورزشهای استقامتی که بیش از ۴ تا ۵ ساعت طول می‌کشند ذخایر گلیکوژنی عضله تقریباً به طور کامل تهی می‌شوند و ارزش اندکی جهت انرژی دادن بیشتر به انقباض عضلانی دارند. به جای آن، عضله اینک به انرژی از سایر منابع و به طور عمده چربیها متکی می‌شود.

شکل ۴-۸۴ به طور تقریبی مصرف نسبی کربوهیدراتها و چربیها را جهت تأمین انرژی در جریان ورزش طاقت‌فرسای طولانی با سه رژیم غذایی یعنی رژیم پرکربوهیدرات، رژیم مخلوط و رژیم پرچربی نشان می‌دهد. توجه کنید که در جریان چند ثانیه یا چند دقیقه اول فعالیت قسمت اعظم انرژی از کربوهیدرات مشتق می‌شود اما در زمان از پا افتادن ۶۰ تا

۸۵ درصد انرژی به جای کربوهیدراتها از چربیها مشتق می‌شود.

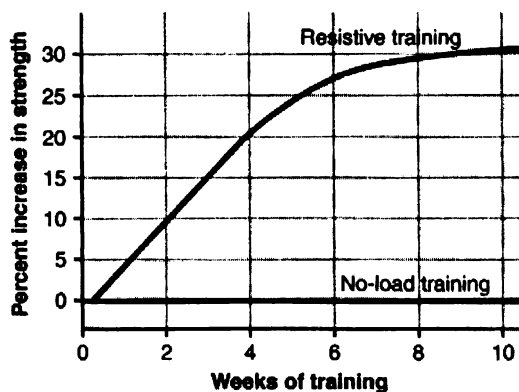
تمام انرژی ناشی از کربوهیدراتها از گلیکوژن ذخیره شده در عضله نمی‌آید. در واقع گلیکوژن تقریباً به همان اندازه عضلات در کبد نیز ذخیره می‌شود و این گلیکوژن می‌تواند به صورت گلوکز به داخل خون آزاد شده و سپس توسط عضلات به عنوان یک منبع انرژی برداشت شود. علاوه بر آن، محلولهای گلوکزی که در جریان یک مسابقه ورزشی برای نوشیدن به ورزشکاران داده می‌شود می‌تواند ۳۰ تا ۴۰ درصد انرژی مورد نیاز در جریان ورزشهای طولانی از قبیل دوی ماراتون را تأمین کند.

بنابراین به طور کلی اگر گلیکوژن عضلانی و گلوکز خون در دسترس باشند منابع غذایی انتخابی برای فعالیت عضلانی شدید به شمار می‌روند. با این وجود، در مورد یک مسابقه استقامتی واقعی می‌توان انتظار داشت که چربی بیش از ۵۰ درصد انرژی مورد نیاز را بعد از حدود ۳ تا ۴ ساعت اول تأمین کند.

اثر تمرین ورزشی روی عضلات و عملکرد عضلانی

اهمیت تمرینهای مقاومتی حداکثر - یکی از اصول اساسی تقویت عضلات در جریان تمرین ورزشی به قرار زیر است: عضلاتی که بدون بار کار می‌کنند حتی اگر هر بار برای ساعتها فعالیت کنند بر قدرتشان چیز زیادی اضافه نمی‌شود. از طرف دیگر، عضلاتی که بایش از ۵۰ درصد حداکثر نیروی انقباضی خود منقبض می‌شوند حتی اگر انقباضات فقط چند بار در هر روز انجام شوند قدرتشان به سرعت افزایش می‌یابد. با استفاده از این اصل، تجربیات بدن‌سازی نشان داده‌اند که شش انقباض عضلانی نزدیک به حداکثر که سه بار در طی سه روز در هفته انجام شوند تقریباً بهترین افزایش در قدرت عضلانی را بدون تولید خستگی مزمن عضلانی به دست می‌دهند.

منحنی بالایی در شکل ۵-۸۴ نسبت درصد تقریبی افزایش در قدرت عضلانی را که می‌توان با این برنامه تمرین مقاومتی در یک شخص قبلاً تعلیم نیافته به دست آورد تصویر کرده و نشان می‌دهد که قدرت عضلانی در جریان ۶ تا ۸ هفته اول حدود ۳۰ درصد افزایش می‌یابد اما بعد از این زمان تقریباً به یک کفه می‌رسد. همزمان با این افزایش در قدرت عضلانی، نسبت درصد تقریباً برابری در افزایش در توده عضلانی به وجود می‌آید که هیپوتروفی عضله نامیده می‌شود. در سنین پیری، بسیاری از افراد چنان بی‌حرکت می‌شوند که عضلات آنها به میزان فوق‌العاده‌ای آتروفی پیدا می‌کنند.



شکل ۵ - ۸۴ - اثر تقریبی تمرین مقاومتی مناسب روی افزایش قدرت عضله در یک دوره تمرینی ۱۰ هفته‌ای.

در این موارد، تمرین عضلانی غالباً قدرت عضلانی را بیش از ۱۰۰ درصد افزایش می‌دهد.

هیپرتروفی عضلانی - جثه اصلی عضلات شخص به طور عمده توسط عامل توارث به اضافه میزان ترشح تستوسترون تعیین می‌شود که در مردان عضلات به طور قابل ملاحظه‌ای بزرگتر از زنان تولید می‌کند. اما باید دانست که با تمرین عضلات می‌توانند شاید ۳۰ تا ۶۰ درصد دیگر هیپرتروفی پیدا کنند. قسمت اعظم این هیپرتروفی از افزایش قطر فیبرهای عضلانی ناشی می‌شود نه افزایش تعداد فیبرها. اما این موضوع احتمالاً کاملاً صحیح نیست زیرا معتقدند که تعداد بسیار معدودی از فیبرهای عضلانی بسیار بزرگ شده در خط وسط در سراسر طولشان به دو قسمت تقسیم شده و دو فیبر کاملاً جدید تشکیل می‌دهند و به این ترتیب تعداد فیبرها را مختصری زیاد می‌کنند.

تغییراتی که در داخل خود فیبرهای عضله هیپرتروفیه به وجود می‌آیند عبارتند از: (۱) افزایش تعداد میوفیبرلها به تناسب درجه هیپرتروفی، (۲) افزایش در آنزیمهای میتوکندریها تا ۱۲۰ درصد، (۳) افزایشی به میزان ۶۰ تا ۸۰ درصد در مواد تشکیل دهنده سیستم متابولیک فسفاژن، شامل ATP و فسفوکراتین، (۴) افزایشی تا ۵۰ درصد در گلیکوژن ذخیره شده و (۵) افزایشی به میزان ۷۵ تا ۱۰۰ درصد در تری‌گلیسرید (چربی) ذخیره شده. به علت تمام این تغییرات، تواناییهای سیستمهای بی‌هوازی و هوازی هر دو افزایش می‌یابند و بویژه حداکثر سرعت اکسیداسیون و راندمان سیستم متابولیک اکسیداتیو را تا ۴۵ درصد افزایش می‌دهند.

فیبرهای عضلانی با تویج سریع و تویج آهسته

در انسان، کلیه عضلات دارای نسبت در صدهای متغیری از فیبرهای عضلانی با تویج سریع و تویج آهسته هستند. به عنوان مثال، عضله گاستروکیمیوس نسبت در صد بیشتری از فیبرهای با تویج سریع دارد که به آن توانایی انقباض قوی و سریع از نوعی که در پرش مورد نیاز است را می‌دهد. برعکس، عضله سولوس تعداد بیشتری از فیبرهای با تویج آهسته دارد و بنابراین عضله‌ای است که تا حدود زیادی برای فعالیت طولانی عضلانی ساق پا به کار می‌رود.

اختلافات اساسی بین فیبرهای با تویج سریع و تویج آهسته به قرار زیرند:

- ۱- قطر فیبرهای با تویج سریع حدود دو برابر قطر فیبرهای با تویج آهسته است.
- ۲- آنزیمهای مسؤول پیشبرد آزاد شدن سریع انرژی از سیستمهای انرژی‌زای فسفاژن و گلیکوژن - اسیدلاکتیک در فیبرهای با تویج سریع دو تا سه برابر فعالتر از فیبرهای با تویج آهسته هستند و به این ترتیب، حداکثر توانی را که می‌تواند برای دوره‌های کوتاه بوسیله فیبرهای با تویج سریع به دست آید به دو برابر فیبرهای با تویج آهسته می‌رسانند.
- ۳- فیبرهای با تویج آهسته به طور عمده جهت تحمل طولانی و بویژه برای تولید انرژی هوازی سازماندهی شده‌اند و میتوکندریهای بسیار زیادتری از فیبرهای با تویج سریع دارند. علاوه بر آن، فیبرهای با تویج آهسته محتوی میوگلوبین بسیار بیشتری هستند که یک پروتئین شبیه هموگلوبین است که با اکسیژن در داخل فیبر عضلانی ترکیب می‌شود. میوگلوبین اضافی سرعت انتشار اکسیژن را در سراسر فیبر افزایش می‌دهد به این ترتیب که اکسیژن را با سرعت از یک مولکول میوگلوبین به مولکول بعدی می‌رساند. علاوه بر آن، آنزیمهای سیستم متابولیک هوازی در فیبرهای با تویج آهسته به طور قابل ملاحظه‌ای فعالتر از فیبرهای با تویج سریع هستند.

- ۴- تعداد مویرگها در مجاورت فیبرهای با تویج آهسته زیادتر از مجاورت فیبرهای با تویج سریع است.
- به طور خلاصه، فیبرهای با تویج سریع می‌توانند نیروی فوق‌العاده زیادی از برای چند ثانیه تا حدود یک دقیقه تولید کنند. برعکس، فیبرهای با تویج آهسته تحمل ایجاد کرده و قدرت طولانی انقباض را در طی دقایق زیاد تا ساعتها تأمین می‌کنند.
- اختلافات توارثی در میان ورزشکاران از نظر نسبت فیبرهای با تویج سریع و فیبرهای با تویج آهسته** - در بعضی از افراد تعداد فیبرهای با تویج سریع به طور قابل ملاحظه‌ای بیشتر از تعداد فیبرهای با تویج آهسته و در افراد دیگر

تعداد فیبرهای با تویج آهسته زیاده‌تر است. این موضوع می‌تواند تا حدودی تواناییهای ورزشی افراد مختلف را تعیین کند. نشان داده نشده، که تمرینات ورزشی توانسته باشند نسبت فیبرهای با تویج آهسته و فیبرهای با تویج سریع را تغییر دهند هر قدر هم که ورزشکار بخواهد با تمرین کاری کند که در نوعی از ورزش نسبت به ورزش دیگر مهارت پیدا کند. به نظر می‌رسد که این موضوع تقریباً به طور کامل توسط توارث ژنتیکی تعیین می‌شود و این امر به نوبه خود به تعیین نوع ورزشی که برای هر شخص مناسبتر است کمک می‌کند. بعضی افراد به نظر می‌رسد که دوندگان دوی ماراتون به دنیا می‌آیند در حالی که بعضی دیگر دوندگان دوی سرعت یا پرش کننده به دنیا می‌آیند. به عنوان مثال، در زیر نسبت درصدهای ثبت شده فیبرهای با تویج سریع و فیبرهای با تویج آهسته در عضلات چهار سر رانی انواع مختلف ورزشکاران آورده شده است:

تویج سریع	تویج آهسته	
۱۸	۸۲	دوندگان ماراتون
۲۶	۷۴	شناگران
۵۵	۴۵	انسان متوسط
۵۵	۴۵	وزنه‌برداران
۶۳	۳۷	دوندگان دوهای سریع
۶۳	۳۷	پرش کنندگان

تنفس در فعالیت

اگرچه توانایی تنفسی شخص در انجام دوهای سریع اهمیت نسبتاً کمی دارد اما برای انجام حداکثر عملکرد در ورزشهای استقامتی جنبه حیاتی پیدا می‌کند.

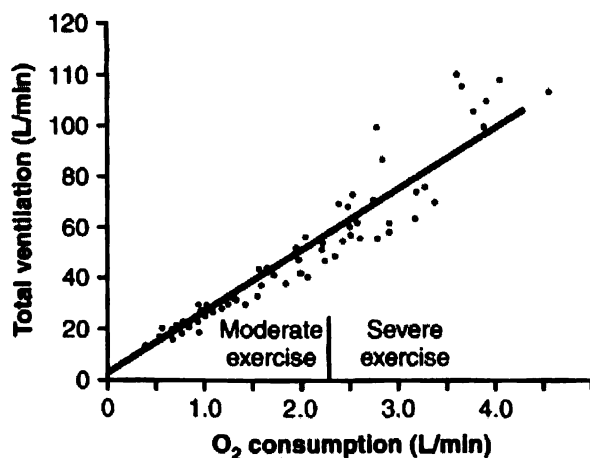
مصرف اکسیژن و تهویه ریوی در فعالیت عضلانی - مصرف طبیعی اکسیژن در یک مرد بالغ جوان در حال استراحت حدود ۲۵۰ میلی‌لیتر در دقیقه است. اما باید دانست که در شرایط ماگزیموم این مقدار می‌تواند تا تقریباً مقادیر متوسط زیر افزایش یابد:

مرد متوسط ورزش نکرده	۳۶۰۰	میلی‌لیتر در دقیقه
مرد متوسط ورزشکار	۴۰۰۰	// //
دوندۀ ماراتون مرد	۵۱۰۰	// //

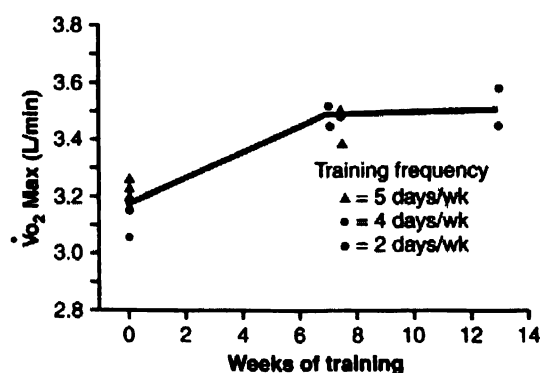
شکل ۶-۸۴ رابطه بین مصرف اکسیژن و تهویه کل ریوی را در سطوح مختلف فعالیت نشان می‌دهد. از روی این شکل آشکار است که همان‌طور که انتظار می‌رود، یک رابطه خطی وجود دارد. به طول کلی هم مصرف اکسیژن و هم تهویه کل ریوی در ورزشکار کاملاً تمرین کرده بین حال استراحت و حداکثر شدت فعالیت حدود ۲۰ برابر افزایش می‌یابند.

حداکثرهای تهویه ریوی - در جریان فعالیت، دستگاه تنفسی خود را تا چه حد تحت فشار قرار می‌دهیم؟ این مسئله را می‌توان با مقایسه ارقام زیر در یک مرد جوان طبیعی پاسخ داد:

تهویه ریوی در فعالیت حداکثر	۱۰۰ تا ۱۱۰	لیتر در دقیقه
حداکثر ظرفیت تنفسی	۱۵۰ تا ۱۷۰	// //



شکل ۶ - ۸۴ - اثر فعالیت عضلانی
روی مصرف اکسیژن و میزان تهویه.



شکل ۷ - ۸۴ - افزایش حداکثر
مصرف اکسیژن در یک دوره تمرین
ورزشی به مدت ۷ تا ۱۳ هفته.

به این ترتیب، حداکثر ظرفیت تنفسی حدود ۵۰ درصد بیشتر از تهویه ریوی واقعی در جریان انجام حداکثر فعالیت عضلانی است. این موضوع یک عامل اطمینان برای ورزشکاران ایجاد می‌کند و مقداری تهویه اضافی در اختیار آنها قرار می‌دهد که در شرایطی از قبیل: (۱) فعالیت در ارتفاعات بلند، (۲) فعالیت در شرایط بسیار گرم، و (۳) ناهنجاریهای دستگاه تنفسی، می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد.

نکته مهم آن است که سیستم تنفسی در حال طبیعی محدود کننده‌ترین عامل در انتقال اکسیژن به عضلات در جریان حداکثر متابولیسم هوایی عضلانی به شمار نمی‌رود. به زودی خواهیم دید که توانایی قلب برای تلمبه زدن خون به عضلات معمولاً عامل محدود کننده بزرگتری است.

اثر تمرین بر حداکثر مصرف اکسیژن - علایم اختصاری برای میزان مصرف اکسیژن در متابولیسم هوایی حداکثر $\dot{V}O_2 \text{ Max}$ است. شکل ۷-۸۴ اثر پیشرونده تمرین ورزشی را روی حداکثر مصرف اکسیژن در گروهی از جوانان نشان می‌دهد که از حالت بدون تمرین شروع کرده و سپس یک برنامه تمرینی را برای ۷ تا ۱۳ هفته ادامه داده‌اند. در این

بررسی موضوع تعجب‌آور این است که حداکثر مصرف اکسیژن فقط حدود ۱۰ درصد افزایش یافته است. علاوه بر آن، تعداد تمرینها، چه دوبار در هفته و چه ۵ بار در هفته، اثر اندکی بر افزایش حداکثر مصرف اکسیژن ایجاد کرده است. با این وجود، همان طور که قبلاً خاطر نشان شد حداکثر مصرف اکسیژن در یک دوندۀ ماراتون حدود ۴۵ درصد بیشتر از یک فرد تمرین نکرده است. بخشی از این حداکثر مصرف اکسیژن زیادتر احتمالاً به طور ژنتیکی تعیین می‌شود به این معنی که افرادی که سینه بزرگتر نسبت به جثۀ بدن و عضلات تنفسی قویتری دارند به صورت دوندگان ماراتون درمی‌آیند اما باید دانست که این احتمال نیز وجود دارد که سالهای زیاد تمرین واقعاً مقدار حداکثر مصرف اکسیژن دوندگان ماراتون را به طور قابل ملاحظه‌ای بیشتر از ۱۰ درصدی که از تجربیات کوتاه مدت از قبیل تجزیه شکل ۷-۸۴ به دست آمده افزایش می‌دهد.

ظرفیت انتشاری اکسیژن در ورزشکاران - ظرفیت انتشاری اکسیژن نموداری از سرعت انتشار اکسیژن از حبابچه‌ها به داخل خون است. این ظرفیت برحسب میلی‌لیتر اکسیژنی که در هر دقیقه به ازای هر میلیمتر جیوه اختلاف فشار بین فشار سهمی اکسیژن در هوای حبابچه‌ای و فشار سهمی اکسیژن در خون گردش ریوی انتشار می‌یابد بیان می‌شود. به عبارت دیگر، هرگاه فشار سهمی اکسیژن در حبابچه‌ها ۹۱ میلیمتر جیوه و فشار سهمی اکسیژن در خون ۹۰ میلیمتر جیوه باشد، مقدار اکسیژنی که در هر دقیقه از غشای تنفسی انتشار می‌یابد برابر با ظرفیت انتشاری اکسیژن است. در زیر مقادیر تعیین شده برای ظرفیتهای انتشاری مختلف آورده شده‌اند:

شخص غیرورزشکار در حال استراحت	۲۳	میلی‌لیتر در دقیقه
شخص غیرورزشکار در حال انجام فعالیت حداکثر	۴۸	// //
اسکیت بازان سرعت در جریان حداکثر فعالیت	۶۴	// //
شناگران در جریان فعالیت حداکثر	۷۱	// //
پارو زنان در جریان فعالیت حداکثر	۸۰	// //

جالبترین حقیقت در مورد این نتایج افزایش چندین برابر در ظرفیت انتشاری بین حالت استراحت و حالت حداکثر فعالیت است. علت این امر به طور عمده از این حقیقت است که جریان خون در بسیاری از مویرگهای ریوی در حال استراحت بسیار کند بوده یا حتی متوقف است در حالی که در حالت فعالیت حداکثر، افزایش جریان خون در ریه‌ها موجب می‌شود که تمام مویرگهای ریوی به حداکثر پرفوزیون شوند و به این ترتیب سطح بسیار وسیعتری را برای انتشار اکسیژن به داخل خون مویرگهای ریوی ایجاد کنند.

از روی این مقادیر همچنین آشکار است که آن دسته از ورزشکارانی که نیاز به مقدار بیشتری اکسیژن در دقیقه دارند دارای ظرفیت انتشاری بیشتری هستند. آیا علت این امر آن است که افرادی که به طور طبیعی ظرفیت انتشاری بالاتری دارند این نوع ورزشها را انتخاب می‌کنند یا این که چیزی در روشهای تمرینی ظرفیت انتشاری را افزایش می‌دهد؟ پاسخ این پرسش معلوم نیست اما باید اعتقاد داشت که تمرین بویژه تمرین استقامتی واقعاً نقشی در این عمل بازی می‌کند.

گازهای خون در جریان فعالیت - به علت مصرف اکسیژن زیاد توسط عضلات در فعالیت می‌توان انتظار داشت که فشار اکسیژن خون شریانی در جریان ورزشهای طاقت‌فرسا به طور بارزی کاهش یابد و فشار کربن دی‌اکسید خون وریدی از حد طبیعی بسیار بالاتر رود. اما باید دانست که در حال طبیعی این موضوع صدق نمی‌کند و این دو مقدار در حد نزدیک به طبیعی باقی می‌مانند و این موضوع قدرت فوق‌العاده دستگاه تنفسی برای تأمین تهویه کافی خون حتی در فعالیت سنگین را نشان می‌دهد.

این موضوع نکته بسیار مهم دیگری را نیز نشان می‌دهد: گازهای خون لازم نیست غیرطبیعی شوند تا تنفس در

فعالیت عضلانی تحریک شود. به جای آن، تنفس به طور عمده توسط مکانیسمهای عصبی در فعالیت تحریک می شود که در فصل ۴۱ شرح داده شده است. بخشی از این تحریک ناشی از تحریک مستقیم مرکز تنفسی توسط همان سیگنالهای عصبی است که از مغز به عضلات ارسال می شوند تا موجب فعالیت گردند. معتقدند که بخشی دیگر نیز از سیگنالهای حسی ناشی می شود که از عضلات در حال انقباض و مفاصل متحرک به مرکز تنفسی ارسال می شوند. تمامی این تحریک عصبی تنفس در حال طبیعی به طور تقریباً دقیق برای تأمین افزایش لازم در تهویه ریوی جهت طبیعی نگاه داشتن گازهای تنفسی یعنی اکسیژن و کربن دی اکسید کافی است.

اثر سیگار کشیدن روی تهویه ریوی در فعالیت - همه می دانند که سیگار «نفس» ورزشکار را کاهش می دهد. این موضوع به دلایل متعددی صحیح است. اولاً، یکی از اثرات نیکوتین تنگ کردن برونشلولهای انتهایی ریه ها است که مقاومت در برابر جریان هوا به داخل یا به خارج از ریه ها را افزایش می دهد. ثانیاً، اثرات تحریک کننده خود دود سیگار باعث افزایش ترشح مایع به داخل درخت برونشی و نیز تورم پوششهای اپیتلیال می شود. ثالثاً، نیکوتین مرکزهای موجود روی سطوح سلولهای اپیتلیال مجاری تنفسی را که به طور طبیعی دائماً دارای ضربان هستند تا مایع اضافی و ذرات خارجی را از مجاری تنفسی به بیرون برانند فلج می کند. در نتیجه بقایای زیادی از این مواد در مجاری تنفسی تجمع پیدا می کنند و به اشکال تنفس می افزایند. با قرار دادن کلیه این عوامل در کنار یکدیگر می توان دید که حتی شخصی که تعداد کمی سیگار می کشد در جریان فعالیت حداکثر احساس تنگی نفس می کند و سطح فعالیت ممکن است کاهش یابد.

اثرات سیگار کشیدن مزمن بسیار شدیدتر هستند. معدودی سیگارکش مزمن وجود دارند که در آنها درجه ای از آمفیزم به وجود نمی آید. در این بیماری علایم زیر به وجود می آیند: (۱) برونشیت مزمن، (۲) انسداد بسیاری از برونشلولهای انتهایی و (۳) انهدام دیواره های حبابچه ها. در آمفیزم شدید، تا چهار پنجم غشای تنفسی می تواند خراب شود و در این حال سبکترین فعالیت می تواند موجب تنگی نفس و ناراحتی شدید تنفسی شود. در واقع، بسیاری از این قبیل بیماران نمی توانند بدون تنگ شدن نفسشان این کار بزرگ ورزشی یعنی قدم زدن در عرض یک اطاق را انجام دهند.

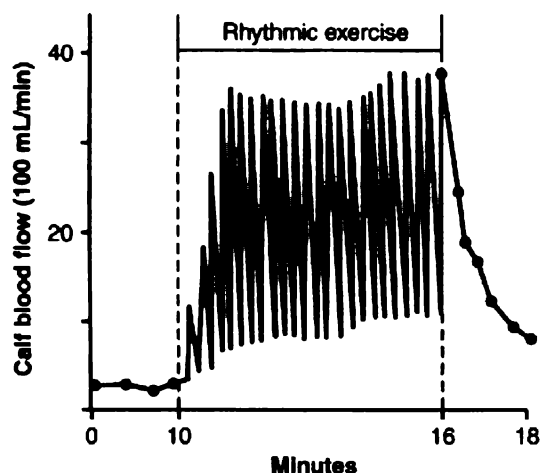
سیستم قلبی عروقی در فعالیت

جریان خون عضله - عامل تعیین کننده مشترک نهایی عمل سیستم قلبی عروقی در فعالیت عضلانی رساندن اکسیژن و سایر مواد غذایی به عضلات فعال است. برای این منظور جریان خون عضله در طی فعالیت به طور فوق العاده زیادی افزایش می یابد. شکل ۸-۸۴ منحنی جریان خون عضله ساق پای شخصی را به مدت ۶ دقیقه در جریان انقباضات متناوب نسبتاً قوی نشان می دهد. به افزایش شدید در جریان خون یعنی حدود ۱۳ برابر توجه کنید اما همچنین ملاحظه کنید که جریان خون در مدت انجام هر انقباض عضله کاهش می یابد. دو نکته را می توان از این بررسی به دست آورد: (۱) خود روند انقباض به طور موقتی جریان خون عضله را کاهش می دهد زیرا عضله منقبض شده، رگهای خونی داخل عضلانی را تحت فشار قرار می دهد. بنابراین، انقباضات تونیک قوی می توانند به علت نرسیدن اکسیژن و مواد غذایی به عضله در جریان انقباض ممتد موجب خستگی سریع عضلانی شوند. (۲) جریان خون عضلات در طی فعالیت به طور بارزی افزایش می یابد. مقایسه زیر حداکثر افزایش جریان خون ایجاد شده در یک ورزشکار خوب تمرین کرده را نشان می دهد:

جریان خون در حال استراحت	۳/۶ میلی لیتر در دقیقه	برای ۱۰۰ گرم عضله
جریان خون در حالت فعالیت حداکثر	۹۰ میلی لیتر در دقیقه	برای ۱۰۰ گرم عضله

به این ترتیب، جریان خون عضلات می تواند در طی سنگینترین فعالیت تا حداکثر ۲۵ برابر افزایش یابد. تقریباً نیمی

شکل ۸ - ۸۴ - اثرات فعالیت عضلانی روی میزان جریان خون در عضله پشت ساق پا در جریان انقباضات ریتمیک قوی. جریان خون در طی انقباضات بسیار کمتر از جریان خون در فاصله بین انقباضات است.

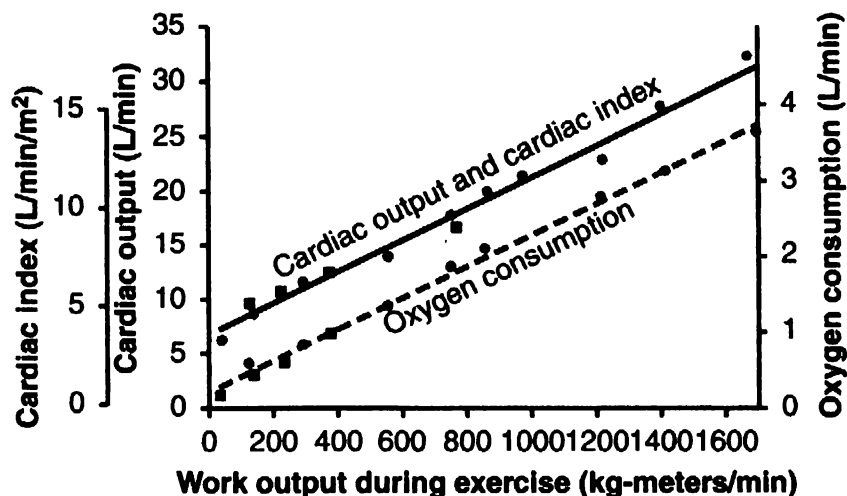


از این افزایش در جریان خون ناشی از وازودیلاتاسیون عروق داخل عضله است که همان طور که در فصل ۲۱ شرح داده شد در نتیجه اثرات مستقیم افزایش متابولیسم عضله به وجود می‌آید. باقیمانده این افزایش ناشی از عوامل متعددی است که مهمترین آنها احتمالاً افزایش متوسطی معمولاً حدود ۳۰ درصد در فشار خون شریانی است که در فعالیت به وجود می‌آید. این افزایش فشار نه فقط خون بیشتری را در رگهای خونی به حرکت درمی‌آورد بلکه همچنین دیواره آرتریولها را تحت کشش قرار می‌دهد و در نتیجه، مقاومت عروقی را باز هم بیشتر کاهش می‌دهد. بنابراین، افزایشی به میزان ۳۰ درصد در فشارخون شریانی می‌تواند غالباً میزان جریان خون را بیشتر از دو برابر کند و این امر افزایش شدیدی را که قبلاً در نتیجه وازودیلاتاسیون متابولیک در جریان خون به وجود آمده بود لااقل دو برابر می‌کند.

برون‌ده کاری، مصرف اکسیژن و برون‌ده قلبی در جریان فعالیت - شکل ۹-۸۴ روابط متقابل میان برون‌ده کاری، مصرف اکسیژن و برون‌ده قلبی را در جریان فعالیت عضلانی نشان می‌دهد. این موضوع که این عوامل همان طور که توسط توابع خطی در شکل نشان داده شده رابطه مستقیم با یکدیگر دارند جای تعجب نیست زیرا برون‌ده کاری عضلات مصرف اکسیژن آنها را افزایش می‌دهد و مصرف اکسیژن به نوبه خود رگهای خونی عضلات را گشاد می‌کند و به این ترتیب بازگشتی وریدی و برون‌ده قلبی را افزایش می‌دهد. نمونه‌هایی از برون‌ده قلبی در چندین درجه از فعالیت عضلانی به قرار زیرند:

برون‌ده قلبی در مرد جوان متوسط در حال استراحت	۵/۵	لیتر در دقیقه
حداکثر برون‌ده در جریان فعالیت	۲۳/۰	// //
در مرد جوان تمرین نکرده		
حداکثر برون‌ده در جریان فعالیت	۳۰/۰	// //
در دوندۀ مرد ماراتون متوسط		

به این ترتیب، شخص طبیعی تمرین نکرده می‌تواند برون‌ده قلبی خود را اندکی بیش از چهار برابر و فرد ورزشکار خوب تمرین کرده می‌تواند برون‌ده قلبی خود را حدود شش برابر افزایش دهد. در بعضی از دوندگان ماراتون برون‌ده‌های



شکل ۹-۸۴ - رابطه بین برون‌ده قلبی و برون‌ده کاری (خط مستند) و رابطه بین مصرف اکسیژن و برون‌ده کاری (خط منقطع) در جریان درجات مختلف فعالیت عضلانی.

قلبی به زیادی ۳۵ تا ۴۰ لیتر در دقیقه یعنی هفت تا هشت برابر برون‌ده قلبی طبیعی در حال استراحت ثبت شده است. **اثر تمرین روی هیپرتروفی قلب و برون‌ده قلبی** - از ارقام بالا آشکار است که دوندگان ماراتون می‌توانند دارای حداکثر برون‌ده قلبی به میزان حدود ۴۰ درصد بیشتر از فرد تمرین نکرده باشند. این موضوع به طور عمده از این حقیقت ناشی می‌شود که حفره‌های قلب دوندگان ماراتون حدود ۴۰ درصد بزرگتر می‌شود و همراه با این بزرگ شدن حفره‌ها توده عضلانی قلب نیز ۴۰ درصد یا بیشتر افزایش می‌یابد. بنابراین، در جریان تمرینهای ورزشی نه فقط عضلات اسکلتی بلکه همچنین عضله قلبی نیز هیپرتروفی پیدا می‌کنند. اما باید دانست که بزرگ شدن قلب و افزایش ظرفیت تلمبه‌زنی آن فقط در تمرینهای ورزشی از نوع استقامتی به وجود می‌آید نه در تمرینهای ورزشی از نوع دوهای سریع کوتاه مدت. با وجود این که قلب دوندگان ماراتون به طور قابل ملاحظه‌ای بزرگتر از قلب شخص عادی است برون‌ده قلبی آنها در حال استراحت به طور تقریباً دقیق با برون‌ده قلبی اشخاص عادی برابر است. اما باید دانست که این برون‌ده قلبی طبیعی توسط یک حجم ضربه‌ای بزرگ با تعداد ضربان قلب کمتر به دست می‌آید. جدول ۲-۸۴ حجم ضربه‌ای و تعداد ضربان قلب در شخص تمرین نکرده و دوندۀ ماراتون را با یکدیگر مقایسه می‌کند.

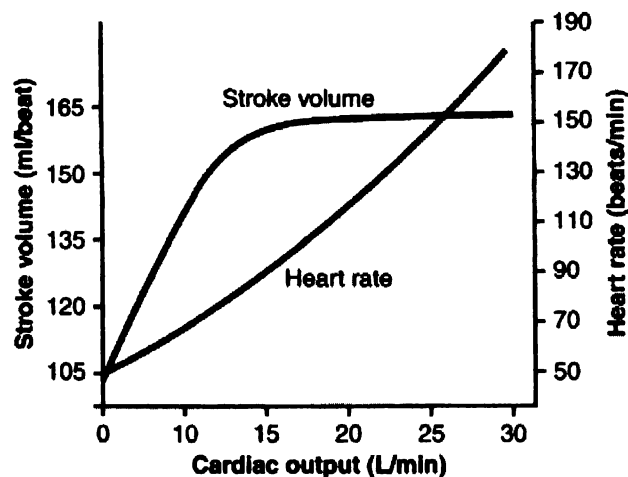
به این ترتیب، قدرت تلمبه‌زنی قلب در هر ضربان در ورزشکار بسیار تمرین کرده ۴۰ تا ۵۰ درصد بیشتر از فرد تمرین نکرده است اما کاهش متناسبی در تعداد ضربان قلب در حال استراحت وجود دارد.

نقش حجم ضربه‌ای و تعداد ضربان قلب در زیاد کردن برون‌ده قلبی - شکل ۱۰-۸۴ تغییرات تقریبی در حجم ضربه‌ای و تعداد ضربان قلب را با افزایش یافتن برون‌ده قلبی در یک دوندۀ ماراتون از حدود ۵/۵ لیتر در دقیقه در حال

جدول ۲ - ۸۴ - مقایسه برون‌ده قلبی بین دوندۀ ماراتون و شخص غیرورزشکار

ریت قلبی (ضربان در دقیقه)	حجم ضربه‌ای (میلی لیتر)	
۷۵	۷۵	حال استراحت: غیرورزشکار
۵۰	۱۰۵	دوندۀ ماراتون
۱۹۵	۱۱۰	حداکثر: غیرورزشکار
۱۸۵	۱۶۲	دوندۀ ماراتون

شکل ۱۰ - ۸۴ - مقادیر تقریبی
حجم ضربه‌ای و تعداد ضربان قلب
در مقادیر مختلف برون‌ده قلبی در
یک دوندۀ ماراتون.



استراحت تا ۳۰ لیتر در دقیقه را نشان می‌دهد. حجم ضربه‌ای از ۱۰۵ میلی‌لیتر به ۱۶۲ میلی‌لیتر افزایش می‌یابد که نمودار افزایشی حدود ۵۰ درصد است در حالی که تعداد ضربان قلب از ۵۰ به ۱۸۵ ضربان در دقیقه می‌رسد که نمودار افزایشی به میزان ۲۷۰ درصد است. بنابراین، افزایش تعداد ضربان قلب در مقایسه با افزایش حجم ضربه‌ای مسؤول سهم بیشتری از افزایش برون‌ده قلبی در جریان فعالیت طاقت‌فرسا به شمار می‌رود. هنگامی که برون‌ده قلبی به نصف مقدار حداکثر خود افزایش می‌یابد حجم ضربه‌ای به حداکثر مقدار خود می‌رسد. از این لحظه به بعد هرگونه افزایش بیشتری در برون‌ده قلبی باید با افزایش دادن تعداد ضربان قلب ایجاد شود.

رابطه عملکرد قلبی عروقی با حداکثر مصرف اکسیژن - در جریان فعالیت عضلانی حداکثر، هم حجم ضربه‌ای و هم تعداد ضربان قلب تا حدود ۹۵ درصد مقادیر حداکثرشان افزایش می‌یابند. چون برون‌ده قلبی برابر با حجم ضربه‌ای ضرب در تعداد ضربان قلب است لذا برون‌ده قلبی برابر با حدود ۹۰ درصد حداکثری خواهد بود که فرد می‌تواند تولید کند. این موضوع برخلاف تئوریه حبایچه‌ای است که می‌تواند تا حدود ۶۵ درصد مقدار حداکثر خود افزایش یابد. بنابراین می‌توان به آسانی ملاحظه کرد که سیستم قلبی عروقی به طور طبیعی در مقایسه با سیستم تنفسی محدودیت بیشتری در مصرف حداکثر اکسیژن ایجاد می‌کند زیرا مصرف اکسیژن توسط بدن هیچ‌گاه نمی‌تواند بیشتر از مقداری باشد که سیستم قلبی عروقی می‌تواند اکسیژن را به بافتها انتقال دهد.

به این دلیل، غالباً چنین بیان می‌شود که قدرت کاری که یک دوندۀ ماراتون می‌تواند ایجاد کند به طور عمده بستگی به قلب او دارد زیرا قلب محدود کننده‌ترین حلقه در رساندن اکسیژن کافی به عضلات فعال است. بنابراین، ۴۰ درصد برون‌ده قلبی بیشتری که یک دوندۀ ماراتون می‌تواند در مقایسه با مرد متوسط تمرین نکرده تولید کند احتمالاً مهمترین نفع فیزیولوژیکی برنامه تمرین دوندگان ماراتون به شمار می‌رود.

اثر بیماری قلبی و سن زیاد روی عملکرد ورزشی - به علت محدودیت بحرانی که سیستم قلبی عروقی در حداکثر قدرت ایجاد شده در ورزشهای استقامتی ایجاد می‌کند به آسانی می‌توان دریافت که هر نوع بیماری قلبی که حداکثر برون‌ده قلبی را کاهش دهد موجب کاهش متناسبی در نیروی عضلانی قابل دسترس خواهد شد. بنابراین، شخص مبتلا به نارسایی احتقانی قلب بکرات حتی برای تولید نیروی لازم جهت بلند شدن از بستر با اشکال روبرو می‌شود چه رسد به این که بتواند در اطاق قدم بزند.

برون‌ده قلبی حداکثر در افراد مسن نیز به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد و این کاهش در بین ۱۸ سالگی و سن ۸۰ سالگی تا ۵۰ درصد می‌رسد. همچنین کاهش حتی شدیدتری در حداکثر ظرفیت تنفسی وجود دارد. به این دلایل و نیز کاهش توده عضلانی، حداکثر قدرت عضلانی قابل دسترس فوق‌العاده کاهش می‌یابد.

گرمای بدن در فعالیت عضلانی

تقریباً تمام انرژی آزاد شده توسط متابولیسم مواد غذایی در بدن سرانجام به گرمای بدن تبدیل می‌شود. این موضوع به دلایل زیر حتی در مورد انرژی ایجادکننده انقباض عضلانی نیز صدق می‌کند: اولاً، حداکثر راندمان برای تبدیل انرژی مواد غذایی به کار عضلانی حتی در بهترین شرایط فقط ۲۰ تا ۲۵ درصد است و باقیمانده انرژی مواد غذایی در جریان سیر واکنشهای شیمیایی داخل سلولی به گرما تبدیل می‌شود. ثانیاً، تقریباً تمام انرژی که به مصرف ایجاد کار عضلانی می‌رسد کماکان به گرمای بدن تبدیل می‌شود زیرا به جز قسمت کوچکی تمام انرژی برای (۱) غلبه بر مقاومت ویسکوزیته‌ای در برابر حرکت عضلات و مفاصل، (۲) غلبه بر اصطکاک خونی که در رگهای خونی جریان دارد و (۳) سایر اثرات مشابه به مصرف می‌رسد که تمام آنها انرژی انقباضی عضله را به گرما تبدیل می‌کنند.

حال با شناخت این موضوع که مصرف اکسیژن توسط بدن در ورزشکار خوب تمرین کرده می‌تواند تا ۲۰ برابر افزایش یابد و نیز این که این مقدار گرمای آزاد شده در بدن تقریباً به طور دقیق متناسب با مصرف اکسیژن است (فصل ۷۲) به سرعت می‌توان دریافت که مقادیر عظیمی از گرما در جریان مسابقات ورزشی استقامتی به داخل بافتهای درونی بدن تزریق می‌گردد. هرگاه این جریان عظیم گرما به داخل بدن در یک روز بسیار گرم و مرطوب به وجود آید به طوری که مکانیسم تعریق نتواند این گرما را دفع کند یک حالت غیرقابل تحمل و حتی کشنده موسوم به گرمادگی می‌تواند به آسانی در ورزشکار ایجاد شود.

گرمادگی - در جریان ورزشهای استقامتی حتی در شرایط محیطی طبیعی، دمای بدن غالباً از مقدار طبیعی ۳۷ درجه سلسیوس به ۴۰ درجه سلسیوس بالا می‌رود. اما در صورت وجود شرایط بسیار گرم و مرطوب یا استفاده بیش از حد از لباسهای ورزشی دمای بدن می‌تواند به آسانی تا ۴۱ تا ۴۲ درجه سلسیوس بالا برود. این دمای بالا در این حد خود جنبه تخریبی برای سلولهای بافتی و بویژه برای سلولهای مغز پیدا می‌کند. در صورت بروز چنین حالتی علائم متعددی شامل ضعف فوق‌العاده شدید، خستگی شدید، سردرد، سرگیجه، تهوع، تعریق فراوان، منگی، تلو تلو خوردن، از پا افتادن و بیهوش شدن شروع به ظاهر شدن می‌کنند.

این مجموعه علائم موسوم به «گرمادگی» بوده و درمان نکردن فوری آن می‌تواند منجر به مرگ شود. در واقع، حتی اگر شخص فعالیت خود را نیز متوقف کرده باشد دما به خودی خود به آسانی کاهش نمی‌یابد. یکی از دلایل این امر آن است

که در این دماهای بالا، خود مکانیسم تنظیم کننده دما غالباً از کار می افتد (فصل ۷۳). دلیل دوم آن است که در گرمزدگی، دمای بسیار بالای بدن سرعت تمام واکنشهای شیمیایی داخل سلولی را تقریباً دو برابر می کند و به این ترتیب گرمای بازهم بیشتری را آزاد می سازد.

درمان گرمزدگی کاهش دادن دمای بدن با حداکثر سرعت ممکن است. عملیترین راه برای انجام این کار خارج ساختن تمام لباسها از بدن، ریختن مداوم دوش آب سرد روی تمام سطوح بدن یا مالیدن اسفنج مرطوب سرد به طور مداوم روی بدن و عبور دادن جریان هوا از روی سطح بدن توسط یک پنکه برقی است. تجربیات نشان داده اند که این درمان می تواند دمای بدن را به همان سرعت روشهای دیگر یا تقریباً به همان سرعت کاهش دهد اگرچه برخی از پزشکان ترجیح می دهند که در صورت امکان بدن را به طور کامل در آب محتوی یخ خرد شده فرو برند.

مایعات و نمک بدن در فعالیت عضلانی

کاهش وزن به زیادی ۲/۵ تا ۴/۵ کیلوگرم در ورزشکاران در مدت یک ساعت در جریان مسابقات ورزشی استقامتی در شرایط سوزان و مرطوب ثبت شده است. عملاً تمام این کاهش وزن بر اثر دفع عرق به وجود می آید. دفع مقدار کافی عرق برای کاهش دادن وزن بدن به میزان فقط ۳ درصد می تواند قدرت فعالیت شخص را به طور قابل ملاحظه ای کاهش دهد و کاهش سریع وزن بدن به میزان ۵ تا ۱۰ درصد از این راه غالباً می تواند بسیار خطرناک بوده و منجر به قوتلجهای عضلانی، تهوع و اثرات دیگر شود. بنابراین، ضروری است که مایع به همان سرعتی که دفع می شود تجدید گردد.

تجدید نمک و پتاسیم - عرق محتوی مقدار زیادی نمک است و به این دلیل از قدیم چنین بیان شده که تمام ورزشکاران هنگام انجام تمرین در روزهای سوزان و مرطوب باید قرص نمک (کلورور سدیم) مصرف کنند. مصرف بیش از حد قرصهای نمک غالباً ضرر بیشتری از نفع آن ایجاد کرده است. علاوه بر آن، هرگاه ورزشکار به جای انجام حداکثر فعالیت ورزشی در روز اول سعی کند که به تدریج در طی یک تا دو هفته فعالیت ورزشی خود را افزایش دهد و بدینوسیله بدن خود را با گرمای زیاد محیط سازگار سازد غدد عرق نیز با گرمای محیط سازش پیدا می کنند به طوری که مقدار نمک دفع شده در عرق فقط جزء کوچکی از مقدار دفع شده قبل از ایجاد سازش خواهد بود. این سازش غدد عرق به طور عمده ناشی از افزایش ترشح آلدوسترون توسط قسمت قشری غدد فوق کلیوی است. آلدوسترون به نوبه خود دارای یک اثر مستقیم روی غدد عرق بوده و بازجذب کلرورسدیم را قبل از آن که عرق از توبولهای غدد عرق روی سطح بدن بریزد افزایش می دهد. پس از آن که ورزشکار با محیط سازش پیدا کرد، به ندرت مصرف مکملهای نمکی در جریان مسابقات ورزشی مورد نیاز خواهد بود.

تجربیات در یگانهای ارتشی که به طور ناگهان در معرض فعالیت سنگین در صحرا قرار گرفته اند مشکل الکترولیتی دیگری یعنی مسئله دفع پتاسیم را نشان داده است. دفع پتاسیم قسمتی از افزایش ترشح آلدوسترون در جریان سازش با گرما ناشی می شود که دفع پتاسیم در ادرار و نیز در عرق را افزایش می دهد. در نتیجه این یافته های جدید، برخی از مایعات مکمل جدیدتر برای مسابقات ورزشی محتوی مقادیر متناسبی از پتاسیم، همراه با سدیم، معمولاً به صورت آب میوه هستند.

داروها و ورزشکاران

بدون این که زیاد وارد این مبحث شویم اجازه بدهید پاره ای از اثرات داروها را در ورزشکاران ذکر کنیم. اولاً، معتقدند که کافئین می تواند قدرت انجام فعالیت ورزشی را افزایش دهد. در یک تجربه روی یک دوندۀ ماراتون، با استفاده درست از کافئین به مقداری نظیر مقداری که در یک تا سه فنجان قهوه یافت می شود، زمان لازم برای طی مسافت دوی ماراتون ۷ درصد کاهش پیدا کرد. با این وجود، تجربیات توسط دیگران نتوانسته است هرگونه مزیتی را تأیید کند و این موضوع را مورد تردید قرار داده است.

ثانیاً، استفاده از هورمونهای جنسی مردانه (آندروژنها) یا سایر استروئیدهای آنابولیک برای افزایش دادن قدرت عضلانی می تواند قدرت انجام فعالیت ورزشی را در تحت بعضی شرایط بویژه در زنان و نیز در مردانی که ترشح طبیعی تستوسترون در آنها ضعیف است افزایش دهد. اما متأسفانه، این استروئیدهای آنابولیک همچنین خطر بیماریهای قلبی عروقی را به مقدار زیادی افزایش می دهند زیرا غالباً موجب هیپرتانسیون، کاهش لیپوپروتئینهای با دانسیته بالا، و افزایش لیپوپروتئینهای با دانسیته پایین می شوند که تمام آنها موجب پیشبرد حملات قلبی و سکنه های مغزی می شوند.

در مردان، هر نوع فرآورده هورمون جنسی مردانه می تواند همچنین منجر به کاهش فعالیت بیضه ها شامل هم کاهش تشکیل اسپرماتوزوئیدها و هم کاهش ترشح تستوسترون طبیعی خود شخص شود و این اثرات گاهی برای لااقل چندین ماه و شاید برای همیشه باقی می ماند. در زنان، اثرات زیانباری می توانند به وجود آیند زیرا زنان به طور طبیعی با هورمونهای جنسی مردانه سازش پیدا نکرده اند. این اثرات عبارتند از: رویش مو روی صورت، صدای بم، پوست خشن و قطع قاعدگی. داروهای دیگر از قبیل آمفتامینها و کوکائین نیز گزارش شده که قدرت فعالیت شخص را افزایش می دهند. اما باید دانست که موضوعی که به همان اندازه صادق است این است که استفاده بیش از حد از این داروها می تواند منجر به کمتر شدن قدرت فعالیت شود. علاوه بر آن، تجربیات نتوانسته اند ارزش این قبیل داروها را به جز به عنوان یک محرک روانی به اثبات برسانند. عده ای از ورزشکاران در جریان مسابقات به علت واکنش متقابل بین این قبیل داروها و نوراپینفرین و اپینفرین آزاد شده توسط سیستم عصبی سمپاتیک در جریان فعالیت، مرده اند. یکی از علل مرگ در این شرایط تحریک پذیر شدن بیش از حد قلب است که منجر به فیبریلاسیون بطنی می شود که در ظرف چند ثانیه کشنده است.

سلامت جسمی زندگی را طولانی می سازد

امروزه بررسیهای متعدد نشان داده اند که افرادی که با استفاده درست از رژیمهای فعالیت عضلانی و کنترل وزن، سلامت جسمی مناسبی را حفظ می کنند دارای مزیت عمر طولانی هستند. بویژه در بین سنین ۵۰ و ۷۰ سالگی، بررسیها نشان داده اند که میزان مرگ و میر در افراد دارای بیشترین سلامت جسمی سه برابر کمتر از افراد با حداقل سلامت جسمی است.

اما چگونه سلامت جسمی زندگی را طولانی می سازد؟ در زیر بعضی از آشکارترین دلایل آورده شده اند.

سلامت جسمی و کنترل وزن به مقدار زیادی بیماریهای قلبی عروقی را کاهش می دهند. این امر ناشی از (۱) حفظ فشار خون نسبتاً پایینتر و (۲) کاهش کلسترول و لیپوپروتئین با دانسیته پایین همراه با افزایش لیپوپروتئین با دانسیته بالا است. همان طور که قبلاً خاطر نشان شد، این تغییرات همگی با یکدیگر همکاری کرده و تعداد حملات قلبی و سکنه های مغزی را کاهش می دهند.

شخصی که فعالیت ورزشی دارد دارای ذخایر بدنی بیشتری است که می تواند هنگام بیمار شدن از آنها کمک بخواهد. به عنوان مثال، یک شخص ۸۰ ساله بدون سلامت جسمی ممکن است یک سیستم تنفسی داشته باشد که مصرف اکسیژن را به یک لیتر در دقیقه یا کمتر محدود می کند که به معنی یک ذخیره تنفسی سه تا چهار برابر است. برعکس، شخص مسنی که فعالیت ورزشی دارد ممکن است دو برابر این مقدار ذخیره داشته باشد. این موضوع بویژه در حفظ زندگی هنگامی که فرد مسن دچار حالاتی از قبیل پنومونی می شود که می تواند به سرعت به تمام ذخیره تنفسی موجود نیاز داشته باشد اهمیت دارد. علاوه بر آن، توانایی برای افزایش دادن برون ده قلبی در اوقات نیاز (ذخیره قلبی) غالباً در فرد مسن ورزشکار ۵۰ درصد بیشتر از فرد بدون سلامت جسمی است.

فعالیت عضلانی و سلامت جسمی همچنین خطر چندین اختلال متابولیک مزمن ناشی از چاقی از قبیل مقاومت به انسولین و دیابت نوع II را کاهش می دهد. فعالیت عضلانی متوسط حتی در غیاب کاهش قابل ملاحظه وزن نشان داده شده

که حساسیت به انسولین را بهتر می‌کند و نیاز به درمان با انسولین در بیماران مبتلا به دیابت نوع II را کاهش می‌دهد یا در بعضی موارد از بین می‌برد.

بهرتر شدن سلامت جسمی همچنین خطر چندین نوع سرطان شامل سرطان پستان، سرطان پروستات و سرطان کولون را کاهش می‌دهد. قسمت زیادی از اثرات مفید فعالیت عضلانی ممکن است با کاهش چاقی ارتباط داشته باشد. اما مطالعات در حیوانات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که فعالیت عضلانی منظم خطر بیماریهای مزمن متعددی را از طریق مکانیسمهایی که به طور کامل درک نشده‌اند یا لااقل تا حدودی مستقل از لاغر شدن یا کاهش چربی هستند را کاهش می‌دهد.

John E. Hall

Guyton - Hall

MEDICAL PHYSIOLOGY

TWELFTH EDITION (2011)

Volume 2

Translated by:
Farrokh shadan MD

**Published by:
TCHEHR CO.**