The Role of Amnesia Caused by Cerebral Hypoperfusion on Depression-Like Behavior in Male Wistar Rats

Ashkan Divanbeigi[1, 2], Mohammad Nasehi[3*], Sepideh Amiri[4], Mohammad Reza Zarrindast[1, 3, 5]

[1]Institute for Cognitive Science Studies (ICSS), Tehran, Iran

[2]Functional Neurosurgery Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

[3]Cognitive and Neuroscience Research Center (CNRC), Tehran Medical Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

[4]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran

[5]Center for Addiction Studies, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Article Info:

Received: **15 Aug 2019** ***Revised:*** **7 Sep 2019** ***Accepted*****: 16 Nov 2019**

ABSTRACT

Introduction: Anxiety disorders, depression, and dementia are common in elderly, which may overlap in various neurological disorders. Stress can be a risk factor for long-term depression. It also suggests that depression plays a role in developing dementia. Amnesia is the most problem in dementia. Is amnesia a risk factor for depression? Considering the common underlying mechanisms for causing these disorders, the purpose of this study is to investigate the role of amnesia in developing depression. ***Materials and Methods:*** Forty-eight wistar rats were divided into two main groups (sham-A and intervention-B) and four subgroups (Control-C, Chronic mild stress-D, hypoperfusion without stress-E, hypoperfusion with Mild stress-F). Permanent occlusion of bilateral common carotid artery was performed to induce cerebral hypoperfusion. Radial arm maze test and chronic unpredictable mild stress were used to evaluate amnesia and depression, respectively. Forced swim test was performed to assess severity of depression and finally we used neuronal count for evaluating cellular degeneration in the CA1 hippocampus region. ***Results:*** Cerebral hypoperfusion causes amnesia and significantly reduced the mean number of cells in the hippocampal CA1 area. Cerebral hypoperfusion and stress significantly increased the incidence of depression-like behavior. ***Conclusion:*** Amnesia caused by cerebral hypoperfusion can increase the risk of depression, especially under stressful situations.

Key words:

1. Amnesia
2. Dementia
3. Brain Ischemia
4. Depression

***Corresponding Author:** Mohammad Nasehi

E-mail: *Nasehi@iricss.org*

نقش فراموشی ناشی از هیپوپرفیوژن مغزی در رفتارهای مشابه افسردگی در موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار

اشکان دیوان بیگی [۱،۲]، محمد ناصحی [۳*]، سپیده امیری [۴]، محمدرضا زرین دست [۱،۳،۵]

[۱] پژوهشکده علوم شناختی، تهران، ایران
[۲] مرکز تحقیقات جراحی اعصاب عملکردی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
[۳] مرکز تحقیقات علوم اعصاب و شناختی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۴] مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم‌الانبیاء، تهران، ایران
[۵] مرکز ملی مطالعات اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۲۴ مرداد ۱۳۹۸ **اصلاحیه:** ۱۶ شهریور ۱۳۹۸ **پذیرش:** ۲۵ آبان ۱۳۹۸

چکیده

مقدمه: اختلالات اضطرابی، افسردگی و دمانس در سنین بالا شایع است که ممکن است در اختلالات عصبی مختلف همپوشانی داشته باشند. استرس می‌تواند به‌عنوان یک ریسک فاکتور برای افسردگی طولانی‌مدت باشد. همچنین پیشنهاد می‌شود که افسردگی در بروز دمانس نقش دارد. بیشترین مشکل در دمانس فراموشی است. آیا فراموشی می‌تواند ریسک فاکتوری برای افسردگی باشد؟ با توجه به مکانیسم‌های زمینه‌ای مشترک در ایجاد این اختلالات، هدف از این مطالعه بررسی نقش فراموشی در ایجاد افسردگی است. ***مواد و روش‌ها:*** ۴۸ موش صحرایی ویستار به دو گروه اصلی (A- شم و B- مداخله) و چهار زیر گروه (C- کنترل، D- استرس مزمن ملایم، E- هیپوپرفیوژن بدون استرس، F- هیپوپرفیوژن توام با استرس ملایم) تقسیم شدند. انسداد دایم دوطرفهٔ شریان کاروتید مشترک برای القای هیپوپرفیوژن مغزی انجام شد. آزمون ماز شعاعی و روش استرس مزمن ملایم غیر قابل پیش‌بینی به ترتیب برای بررسی فراموشی و افسردگی استفاده شد. آزمون شنای اجباری برای بررسی شدت افسردگی و در نهایت شمارش نورونی برای ارزیابی تخریب سلولی در ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ استفاده شد. ***یافته‌ها:*** هیپوپرفیوژن مغزی باعث فراموشی می‌شود و به طور معنی‌داری میانگین تعداد سلول‌های ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ را کاهش می‌دهد. هیپوپرفیوژن مغزی و استرس به صورت معنی‌داری بروز رفتارهای مشابه افسردگی را افزایش داد. ***نتیجه‌گیری:*** فراموشی ناشی از هیپوپرفیوژن مغزی می‌تواند خطر ابتلا به افسردگی را به‌ویژه در شرایط استرس‌زا افزایش دهد.

کلید واژه‌ها:
۱. فراموشی
۲. دمانس
۳. ایسکمی مغزی
۴. افسردگی

* **نویسنده مسئول:** محمد ناصحی
آدرس الکترونیکی: *Nasehi@iricss.org*

مقدمه

دمانس یکی از مهم‌ترین بیماری‌های مغزی به‌ویژه در سنین بالای ۶۵ سال است. از انواع شایع آن می‌توان به بیماری آلزایمر، دمانس عروقی و دمانس لوب پیشانی گیجگاهی[1] اشاره کرد. دمانس عروقی یک بیماری پیشرونده است که توانایی‌های شناختی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. علت اصلی آن کاهش جریان خون مغزی به دلایل مختلف است. طیف اختلالات شناختی در این بیماری شامل فراموشی[2]، افسردگی، اضطراب، کاهش سرعت در عملکردهای اجرایی نظیر حل مسئله، حافظهٔ کاری، تفکر، بینش، قضاوت، طراحی و انجام کارها است. فراموشی مهم‌ترین مشکل و علامت در دمانس است. دمانس عروقی ۱۷ تا ۲۰ درصد موارد کل دمانس را شامل می‌شود و بیشترین شیوع را در بین افراد مسن دارد و بعد از آلزایمر در مقام دوم قرار می‌گیرد. دمانس عروقی می‌تواند در اثر کاهش جریان خون مغزی در همراهی با سکتهٔ مغزی یا بدون آن ایجاد شود (۱). مطالعات نشان داده‌اند که هیپوپرفیوژن مغزی می‌تواند باعث ایسکمی، هیپوکسی، آسیب‌های پاتولوژیک، آسیب‌های التهابی و تغییرات بیومدیکال در نواحی مختلف مغزی مثل هیپوکامپ و قشرهای مغزی شود. محققان نشان داده‌اند که رادیکال‌های آزاد و حذف آنتی‌اکسیدان‌ها از پلاسما و بافت مغزی نقش مهمی در آسیب عصبی ناشی از هیپوپرفیوژن مغزی دارند (۲، ۳). تجمع سلول‌های التهابی در مغز باعث آسیب نورونی می‌شود و سیگنال مولکولی ایجاد شدهٔ اجزای سیستم ایمنی را در فرایندهای ایسکمیک فعال می‌کند که نهایتاً منجر به آسیب بافتی می‌شود. سایتوکین‌های التهابی روی متابولیسم سروتونین، نور اپی‌نفرین و دوپامین در نواحی سیستم لیمبیک شامل هیپوکامپ، آمیگدال و هستهٔ اکومبنس نقش دارند. نقش فرایندهای التهابی در آسیب بافت عصبی در شرایطی همچون استرس و افسردگی نیز مطرح است (۴، ۵). اختلالات اضطرابی، افسردگی و دمانس از شایع‌ترین بیماری‌های عصبی به‌ویژه در سنین بالا هستند. هر کدام از این موارد در علایم بیماری بعضاً همپوشانی دارند (۶، ۷). در مطالعات دیده شده که استرس می‌تواند به‌عنوان ریسک فاکتوری برای افسردگی در طولانی‌مدت باشد. همچنین عنوان می‌شود که افسردگی در بروز دمانس مؤثر است. البته در این مورد هنوز اختلاف نظر وجود دارد (۸، ۹). آیا دمانس به‌ویژه مهم‌ترین علامت آن یعنی فراموشی نیز ریسک فاکتوری برای افسردگی می‌تواند باشد؟ با توجه به مکانیسم‌های زمینه‌ای مشترک در ایجاد این اختلالات در این مطالعه برآن شدیم که سؤال فوق را مورد بررسی قرار دهیم. به این منظور از مدل انسداد دائمی و دوطرفهٔ شریان کاروتید مشترک که یک مدل استاندارد برای ایجاد هیپوپرفیوژن مزمن مغزی و دمانس عروقی است و مدل افسردگی ناشی از استرس ملایم مزمن غیر قابل پیش‌بینی در موش‌های صحرایی استفاده کردیم (۱۰، ۱۱).

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت آزمایشگاهی و بر روی موش‌های صحرایی نژاد ویستار در محدودهٔ وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم با سن ۳۰ تا ۳۲ هفته در پژوهشکدهٔ علوم شناختی انجام و ملاحظات اخلاقی کار با حیوانات در تمام طول مطالعه رعایت شده است.

گروه‌ها

موش‌ها به طور تصادفی در دو گروه شم (A) و مداخله (B) قرار گرفتند. گروه شم تحت جراحی بدون دستکاری کاروتید قرار گرفت. گروه مداخله تحت جراحی انسداد دوطرفهٔ کاروتید قرار گرفت. پس از انجام آزمون ماز شعاعی، گروه شم به طور تصادفی به دو گروه کنترل (C) و استرس ملایم مزمن غیر قابل پیش‌بینی (D) و گروه مداخله به طور تصادفی به دو گروه هیپوپرفیوژن مغزی (E) و هیپوپرفیوژن مغزی توام با استرس ملایم مزمن غیر قابل پیش‌بینی (F) تقسیم شد. تعداد موش‌ها در هر گروه ۸ عدد بود. گروه‌های استرس ملایم مزمن غیر قابل پیش‌بینی (D, F) در ادامهٔ مطالعه تحت استرس ملایم مزمن غیر قابل پیش‌بینی قرار گرفتند.

روش جراحی و آماده‌سازی

موش‌ها با تزریق ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم پنتوباربیتال و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم گزیلوکائین به صورت داخل صفاقی بیهوش شده و با رعایت شرایط بی دردی و کنترل منظم ضربان قلب و دمای بدن، با برش در جلوی گردن، غلاف کاروتید در هر طرف نمایان و عصب واگ با دقت از شریان جدا می‌شد. با نخ سیلک پنج صفر ناحیهٔ پایین‌تر از محل دو شاخه شدن شریان کاروتید مشترک گره زده می‌شد. پس از پایان جراحی موش‌ها تا هنگام بهوش آمدن در قفس جداگانه‌ای به همراه آب و غذای کافی قرار داده می‌شدند. جراحی توسط دامپزشک مجرب انجام می‌شد.

موش‌ها تا ۴ هفته تحت معاینهٔ عصبی حرکتی قرار می‌گرفتند و موش‌هایی که قادر به راه رفتن نبودند از مطالعه خارج می‌شدند و در صورتی که تعداد موش‌ها به کمتر از ۱۶ می‌رسید مجدداً یک موش دیگر تحت جراحی قرار می‌گرفت. در نهایت ۲۲ موش تحت بستن شریان واقع و ۱۶ موش در گروه مداخله وارد ادامهٔ مطالعه شدند.

[1] Frontotemporal lobe
[2] Amnesia

آزمون‌های رفتاری

شش هفته پس از جراحی از آزمون ماز شعاعی هشت بازویی برای بررسی حافظهٔ فضایی استفاده شد. ماز هشت بازویی برای سنجش حافظهٔ کاری و حافظهٔ مرجع، حافظهٔ مربوط به وقایعی که بار عاطفی دارند به کار می‌رود (۱۲). دو هفته قبل از شروع آزمون، موش‌ها در قفس‌های جداگانه قرار می‌گرفتند. تکه‌های ده میلی‌گرمی بیسکویت به‌عنوان پاداش در نظر گرفته شده بود. طی این مدت حیوانات به غذایی که به‌عنوان پاداش در نظر گرفته شده بود، عادت داده می‌شدند. برای عادت دادن موش‌ها به ماز و ایجاد یادگیری در آن‌ها، موش‌ها یک جلسه در هر روز در طی ۷ روز متوالی در ماز شعاعی قرار می‌گرفتند (دورهٔ پیش‌آزمون). طول دورهٔ آزمون ۱۰ روز بود و یک آزمون در روز انجام می‌شد. کسب حافظه به‌عنوان کاهش در تعداد خطاها بین هر آزمون مورد بررسی قرار می‌گرفت. روش محاسبهٔ خطاهای حافظه به این صورت انجام می‌شد که اگر موش وارد بازویی از رادیال ماز می‌شد که از ابتدا غذایی در آن وجود نداشت این خطا به‌عنوان خطای حافظهٔ مرجع در نظر گرفته می‌شد. اگر موش مجدداً وارد بازویی می‌شد که غذای آن را خورده بود این خطا به‌عنوان خطای حافظهٔ کاری در نظر گرفته می‌شد. علاوه بر ثبت خطاهای حافظه، مدت زمانی که قبل از خوردن همهٔ فنجان‌های غذا سپری می‌شد طی دورهٔ پیش‌آزمون و آزمون به‌منظور بررسی یادگیری ثبت می‌شد.

استرس ملایم مزمن غیر قابل پیش‌بینی

یک روز بعد از اتمام آزمون ماز شعاعی برای القاء افسردگی، استرس ملایم مزمن غیر قابل پیش‌بینی در گروه‌های مربوطه، در هر هفته و به مدت سه هفته به صورت زیر به حیوانات اعمال می‌شد (۱۱). ۱- دورهٔ ۱۰ دقیقه‌ای شنای اجباری در آب ۱۰ درجهٔ سانتیگراد. ۲- ۲۴ ساعت محرومیت از غذا. ۳- ۲۴ ساعت مواجه با بطری خالی آب. ۴- نگهداری در قفس با تراکم بالا به مدت ۲۴ ساعت. ۵- یک دورهٔ ۱۸ ساعته مواجه با قفس خیس. ۶- بی‌حرکتی به مدت ۲ ساعت در نگهدارنده. ۷- ۳۶ ساعت مواجهٔ مداوم با نور.

آزمون شنای اجباری

در صورتی که موش در معرض استرس مداوم قرار گیرد و راه گریزی از آن نداشته باشد، رفته رفته امید به رهایی را از دست داده و درمانده و بی‌حرکت می‌گردد. مجموعهٔ زمان‌هایی که موش طی یک محدودهٔ زمانی مشخص بی‌حرکت می‌ماند به‌عنوان زمان بی‌حرکتی در نظر گرفته می‌شود. افزایش زمان بی‌حرکتی، نشانهٔ افسردگی است (۱۳). یک روز قبل از انجام تست، با قرار دادن موش در آب به مدت ۱۵ دقیقه، آماده‌سازی برای آزمون انجام می‌شد. روش آزمایش به این صورت بود که سیلندری از جنس پلکسی گلس به قطر ۲۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۶۰ سانتی‌متر تا ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر از آب که دمای آن حدود ۲۳ درجهٔ سانتی‌گراد بود، پر می‌شد. موش به آرامی درون آب قرار داده می‌شد. کل زمان آزمایش پنج دقیقه بود. رفتار موش در طول مدت آزمایش توسط دوربین مدار بسته ثبت می‌شد. قطع حرکات ارادی دست و پای موش و شناور شدن آن به‌عنوان بی‌حرکتی و این مدت زمان به‌عنوان زمان بی‌حرکتی ثبت می‌شد.

مطالعهٔ بافت‌شناسی

یک روز پس از انجام تست شنای اجباری موش‌ها با تزریق پنتوباربیتال ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و گزیلوکائین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بیهوش شده و تحت پرفیوژن قرار گرفتند. پس از هپارینه کردن، سر حیوان جدا و مغز خارج شده و در بافر فسفات و محلول پارافرمالدئید به مدت دو روز قرار گرفت. بر اساس اطلس برگما ناحیهٔ هیپوکامپ جدا و برش داده شد. به‌منظور بررسی و شمارش تعداد سلول‌های ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ در گروه‌های مختلف، پس از رنگ‌آمیزی از نرم‌افزار Infinity v.6.4.0 استفاده شد.

آنالیز داده‌ها

برای بیان نتایج توصیفی از میانگین و انحراف از میانگین، برای مقایسهٔ میانگین‌ها بین دو گروه شم و مداخله از آنالیز واریانس دوطرفه با اندازه‌گیری‌های مکرر و برای مقایسهٔ میانگین بین زیرگروه‌ها در ارتباط با زمان بی‌حرکتی و تعداد نورون‌ها از آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی در نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۹ استفاده شد و سطح معنی‌داری $P<0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

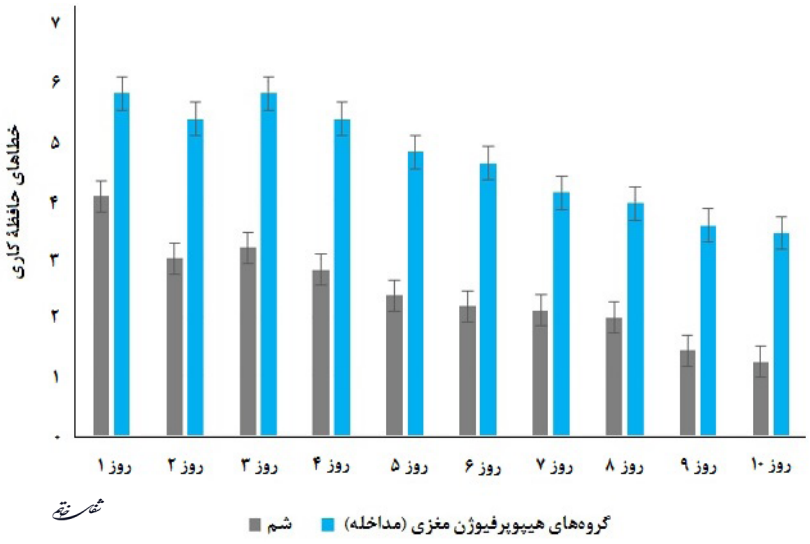
بررسی اثر هیپوپرفیوژن مزمن مغزی در بروز فراموشی

حافظهٔ کاری

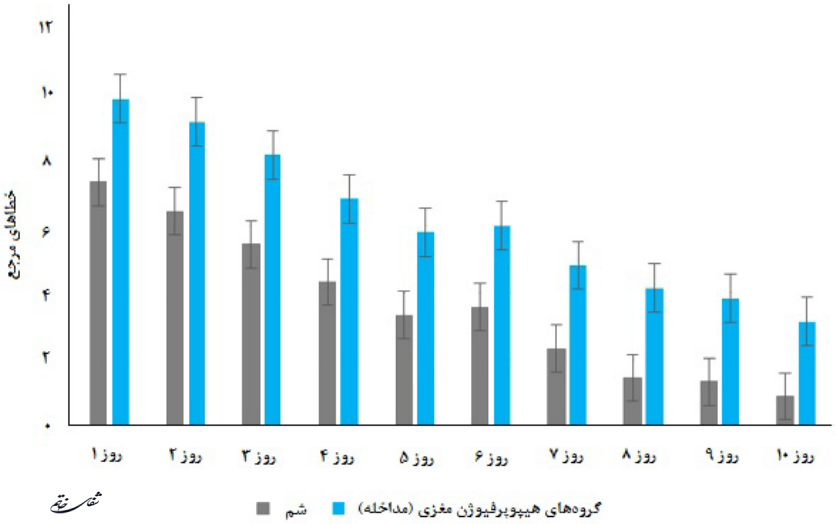
میانگین ۱۰ روزهٔ خطاهای حافظهٔ کاری در گروه شم ۰/۸۴ ± ۲/۴۴ و در گروه مداخله ۰/۸۹ ± ۴/۶۸ بود. در آزمون‌های ۱۰ روزه تفاوت معنی‌داری در تعداد خطاهای حافظهٔ کاری در تمام روزها بین گروه شم و مداخله وجود داشت ($P<0/001$). نمودار ۱ موش‌های گروه مداخله خطاهای بیشتری را نسبت به موش‌های شم مرتکب شدند.

حافظهٔ مرجع

میانگین ۱۰ روزهٔ خطاهای حافظهٔ مرجع در گروه شم ۰/۲۳ ± ۳/۶۳ و در گروه مداخله ۰/۲۸ ± ۶/۱۵ بود. تفاوت معنی‌داری در تعداد خطاهای مرجع بین دو گروه مداخله و شم در تمام روزها وجود داشت ($P<0/001$). به طوری که موش‌های گروه مداخله خطاهای بیشتری را نسبت به گروه شم نشان دادند (نمودار ۲).



نمودار ۱- تعداد خطاهای حافظهٔ کاری در آزمون ماز شعاعی.



نمودار ۲- تعداد خطاهای مرجع در آزمون ماز شعاعی.

یادگیری

در طی روزهای پیش‌آزمون که به‌منظور عادت دادن موش‌ها به جستجوی غذا در ماز انجام شده بود، بین گروه‌های شم و مداخله تفاوت معنی‌داری از نظر میانگین زمان صرف شده برای یافتن غذاها وجود نداشت. اما در هر گروه در طی زمان تفاوت معنی‌داری از نظر زمان صرف شده در یافتن غذا در داخل هر گروه وجود داشت به این معنی که با گذشت هر روز، زمان صرف شده برای یافتن غذا کاهش می‌یافت ($P<۰/۰۱$) که نشان‌دهندهٔ این است که حیوانات آزمون را یاد گرفته‌اند. میانگین زمان یافتن غذا در طی این دوره در گروه شم ۵ ± ۳۴۶ و در گروه مداخله ۳ ± ۳۵۹ ثانیه بود.

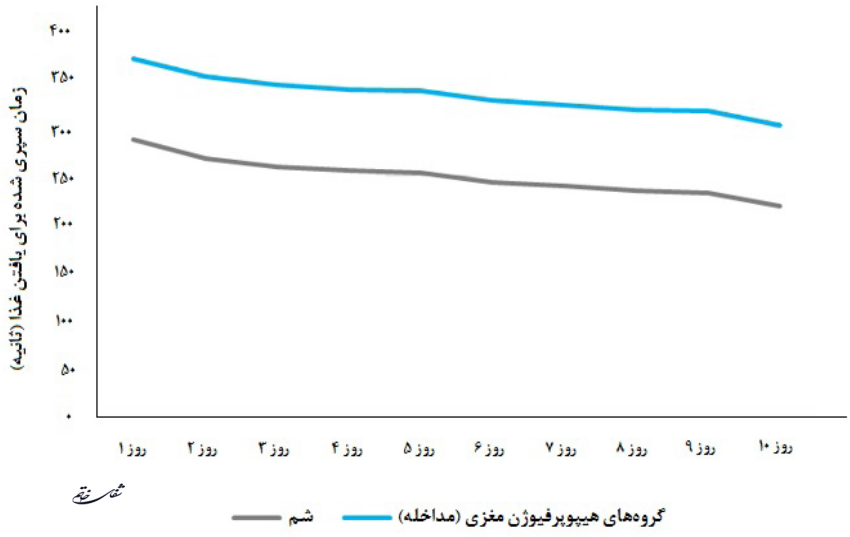
در طول آزمون‌های ده روز متوالی، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مداخله و شم در میانگین کل مدت زمان سپری شده برای یافتن غذا وجود داشت ($P<۰/۰۰۱$) و در هر گروه یک روند کاهشی در مدت زمان سپری شده برای یافتن غذا در طول ده روز آزمون متوالی وجود داشت ($P<۰/۰۱$). میانگین زمان یافتن غذا در طی این دوره در گروه شم ۷ ± ۲۴۸ و در گروه مداخله ۸ ± ۳۳۲ ثانیه بود (نمودار ۳).

بررسی اثر فراموشی ناشی از هیپوپرفیوژن مزمن مغزی بر افسردگی

زمان بی‌حرکتی

به‌منظور بررسی اثر فراموشی بر شدت افسردگی چهار گروه کنترل، هیپوپرفیوژن مغزی، استرس ملایم مزمن غیر قابل پیش‌بینی و گروه هیپوپرفیوژن مغزی توام با استرس مورد بررسی تست شنای اجباری قرار گرفتند.

تجزیه و تحلیل نتایج حاصل از آزمون شنای اجباری در موش‌ها نشان داد که زمان بی‌حرکتی در موش‌های گروه‌های تحت استرس ملایم مزمن غیر قابل پیش‌بینی (D و F) و گروه هیپوپرفیوژن (E) به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل (C) افزایش یافته

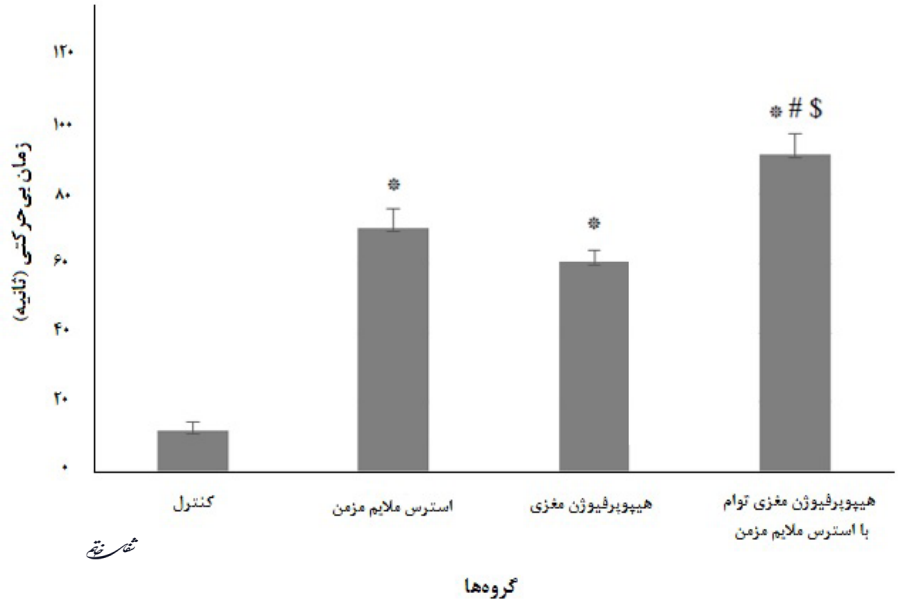


نمودار ۳- زمان سپری شده برای یافتن غذا در آزمون ماز شعاعی.

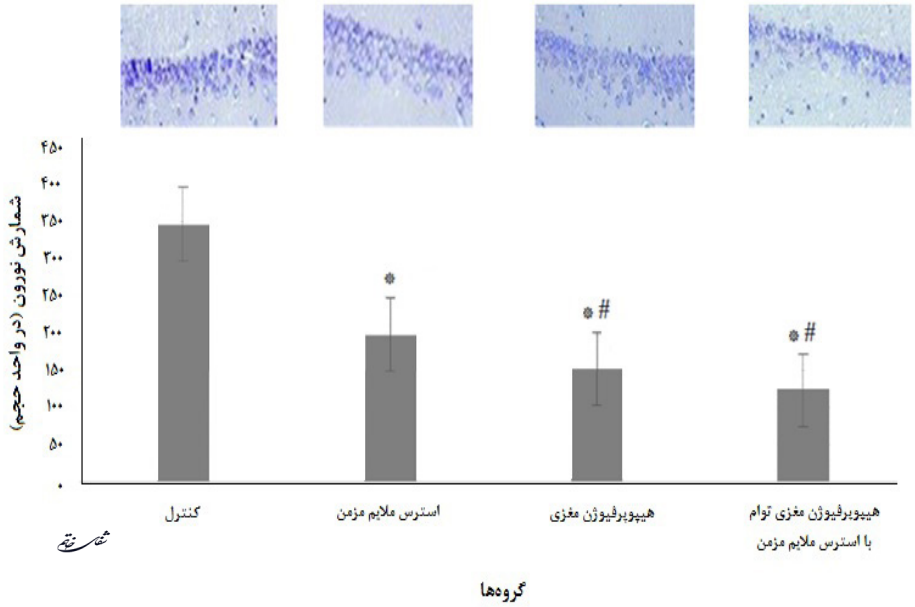
است ($P<۰/۰۰۰$). همچنین گروه هیپوپرفیوژن توام با استرس نسبت به دو گروه هیپوپرفیوژن ($P<۰/۰۰۱$) و استرس ملایم مزمن ($P<۰/۰۱$) زمان بی‌حرکتی بیشتر و معنی‌داری داشت. تفاوت بین گروه‌های هیپوپرفیوژن و استرس ملایم مزمن معنی‌دار نبود. نمودار ۴ نتایج حاصل از آزمون شنای اجباری را در گروه‌های مختلف نشان می‌دهد.

تعداد سلول‌های ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ در گروه‌های مختلف

به‌منظور بررسی و شمارش تعداد سلول در ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ، رنگ‌آمیزی نیسل انجام شد. نتایج این رنگ‌آمیزی نشان داد که سلول‌های ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ در گروه‌های هیپوپرفیوژن مغزی (E و F) در مقایسه با گروه کنترل (C) به طور معنی‌داری کاهش یافته بودند ($P<۰/۰۰۰$)، اما تفاوت معنی‌داری در تعداد سلول‌های CA1 بین گروه‌های هیپوپرفیوژن (E و F) وجود نداشت. تفاوت بین گروه استرس ملایم مزمن (D) و گروه کنترل (C) معنی‌دار بود ($P<۰/۰۰۱$). تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های هیپوپرفیوژن توام با استرس (F)-($P<۰/۰۰۱$) و هیپوپرفیوژن (E)-($P<۰/۰۰۱$) در مقایسه با گروه استرس ملایم مزمن (D) وجود داشت (نمودار ۵).



نمودار ۴- زمان بی‌حرکتی در تست شنای اجباری. *$P<۰/۰۰۰$ در مقایسه با گروه کنترل، #$P<۰/۰۰۱$ در مقایسهٔ گروه‌های هیپوپرفیوژن با هم، $ $P<۰/۰۱$ در مقایسهٔ گروه هیپوپرفیوژن مغزی توام با استرس با گروه استرس ملایم مزمن.



نمودار ۵- شمارش نورونی در لایهٔ CA1 هیپوکامپ در واحد حجم. *$P<۰/۰۰۰$ در مقایسه با گروه کنترل، #$P<۰/۰۰۱$ در مقایسهٔ گروه‌های هیپوپرفیوژن با گروه استرس ملایم مزمن.

بحث و نتیجه‌گیری

بروز فراموشی در هیپوپرفیوژن مزمن مغزی

در این مطالعه مشاهده شد که تعداد خطاهای حافظه‌ای در موش‌های گروه‌های هیپوپرفیوژن به طور قابل ملاحظه‌ای نسبت به موش‌های گروه کنترل افزایش یافته بود. مطالعات قبلی نشان داده‌اند انسداد دوطرفهٔ شریان کاروتید مشترک باعث ایجاد اختلال شناختی پیشرونده به صورت فراموشی در موش‌های صحرایی بزرگ می‌شود. در این مطالعات اختلال‌شناختی ناشی از انسداد دوطرفهٔ شریان کاروتید مشترک با استفاده از تست‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفته است که از جملهٔ آن‌ها می‌توان به رادیال ماز، ماز آبی موریس و آزمون تشخیص هدف جدید اشاره کرد. مدل انسداد دوطرفهٔ شریان کاروتید مشترک با توجه به مدت زمان آن و سن موش می‌تواند طیفی از فراموشی را از اختلال شناختی خفیف تا شدید ایجاد نماید (۱۷-۱۴). در این مطالعه مشخص شد که موش‌های گروه مداخله دچار فراموشی شده بودند. با توجه به تخریب قابل توجه سلول‌های هیپوکامپ در این مطالعه، علت ایجاد فراموشی را می‌توان به کاهش تعداد سلول‌های ناحیهٔ هیپوکامپ نسبت داد، زیرا هیپوکامپ به ویژه ناحیهٔ CA1 در یادگیری و حافظه نقش مهمی را ایفاء می‌کند (۱۸).

تأثیر هیپوپرفیوژن مزمن مغزی بر بروز افسردگی

این مطالعه نشان داد که هیپوپرفیوژن مزمن مغزی باعث فراموشی می‌شود. همچنین باعث بروز و افزایش بی‌حرکتی در حیوانات می‌شود. از طرفی استرس نیز باعث بروز بی‌حرکتی می‌شود. با این توصیف یافتهٔ مهم این خواهد بود که فراموشی می‌تواند نقش مهمی را در بروز افسردگی و یا افزایش شدت افسردگی پس از مواجهه با استرس ایفاء کند. همانطور که مشاهده شد موش‌های با هیپوپرفیوژن مغزی که دچار فراموشی شده بودند پس از قرار گرفتن در معرض استرس افزایش معنی‌داری را در زمان بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری نشان دادند. این در حالی بود که موش‌هایی که دچار فراموشی بودند ولی تحت استرس قرار نگرفته بودند در مقایسه با موش‌های شم تحت استرس اختلاف معنی‌داری نشان ندادند. فراموشی به‌عنوان یک عارضهٔ مهم و شایع افسردگی بسیار مورد توجه بوده است (۱۹). مطالعات مختلفی به بررسی میزان بروز و شیوع افسردگی در افرادی که از فراموشی رنج می‌برند پرداخته‌اند. در یک بررسی مشخص شد که شیوع افسردگی در بیماران مبتلا به آلزایمر به میزان ۳۰ تا ۵۰ درصد بیشتر از افراد سالم است (۲۰، ۷). افزایش فعالیت محور هیپوتالاموس، هیپوفیز، آدرنال و سطح کورتیزول و ACTH همراه با افزایش سطح گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی و گیرندهٔ CRH که در بیماران مبتلا به آلزایمر و دمانس گزارش شده است، می‌تواند بین افسردگی و اختلال حافظه ارتباطی نزدیک فراهم کند (۲۱). در مطالعهٔ دیگری نشان داده شد که موش‌هایی که سابقهٔ مواجههٔ قبلی با استرس مزمن غیر قابل پیش‌بینی دارند، افزایش قابل توجهی را در میزان پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید APP که در بیماران آلزایمری افزایش می‌یابد، نشان می‌دهند. تمامی این مطالعات ارتباط دو سویه بین اختلال حافظه و افسردگی را نشان می‌دهند. ارتباط دیگری که میان آلزایمر و افسردگی در مطالعات وجود دارد تغییرات غلظت BDNF است که هم در بیماران آلزایمری و هم در افسردگی کاهش قابل ملاحظه‌ای را در ناحیهٔ هیپوکامپ نشان می‌دهد (۲۲، ۲۳). مطالعات انسانی نشان داده‌اند که

افرادی که به وقایع استرس‌زای زندگی نگرش نامناسب و منفی نشان می‌دهند، استعداد بیشتری برای ابتلا به افسردگی دارند. در این مطالعات مستعد بودن از نظر اختلالات شناختی فاکتور خطر بالقوه برای افسردگی مطرح شده است که می‌توان پیش‌بینی نمود که این افراد دوره‌های افسردگی را در آینده تجربه خواهند کرد (۹، ۲۴).

تأثیر هیپوپرفیوژن مزمن مغزی و استرس بر سلول‌های CA1 هیپوکامپ

شمارش سلول‌های ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ کاهش معنی‌داری را در تعداد سلول‌های این ناحیه در موش‌های گروه‌های هیپوپرفیوژن مغزی و استرس ملایم مزمن غیر قابل پیش‌بینی نشان می‌دهد. مجموعه وقایعی که منجر به مرگ نورون‌ها بعد از هیپوپرفیوژن مزمن مغزی می‌شود با کاهش انرژی در سلول‌های عصبی شروع می‌شود. مختل شدن متابولیسم‌های وابسته به انرژی منجر به تجمع گلوتامات در فضای خارج سلولی نورون‌ها می‌شود. تجمع گلوتامات منجر به تحریک بیش از حد سیستم گلوتامینرژیک شده و توکسیسیتی ایجاد نموده و باعث افزایش ورود کلسیم به داخل سلول شده و این امر سرانجام چندین فرایند داخل سلولی را راه‌اندازی نموده که از جملهٔ آن‌ها هیدرولیز پروتئولیتیک و تولید رادیکال آزاد اکسیژن است که سبب مرگ نورونی می‌شود. آسیب قابل توجه سلول‌های پیرامیدال ناحیهٔ CA1 دلیل ایجاد نقایص شناختی و حافظه در مطالعاتی است که از مدل هیپوپرفیوژن مغزی استفاده نموده‌اند (۱۰، ۱۶، ۲۵). با توجه به اینکه کاهش تعداد نورون‌ها در ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ موش‌های گروه هیپوپرفیوژن مغزی قابل مقایسه با موش‌های گروه استرس ملایم مزمن غیر قابل پیش‌بینی است، القای مرگ نورونی توسط هیپوپرفیوژن مغزی ممکن است در تشدید رفتارهای افسردگی در موش‌هایی که با استرس مواجه می‌شوند نقش داشته باشد. شواهدی مبنی بر کاهش حجم هیپوکامپ در ابتدای فرایند بیماری افسردگی وجود دارد (۲۷، ۲۶). هیپوکامپ در پاسخ‌دهی به اختلال هموستاز بدن که به دنبال استرس و افزایش ترشح گلوکوکورتیکوئیدها از آدرنال ایجاد می‌شود، نقش دارد. هیپوکامپ با داشتن گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی فراوان عامل مهمی در ایجاد چرخهٔ فیدبک منفی است. ایجاد اختلال در این چرخهٔ فیدبک منفی می‌تواند ناشی از افزایش بسیار زیاد غلظت گلوکوکورتیکوئیدهای خون باشد. از آنجایی که هیپوکامپ یکی از بافت‌های هدف گلوکوکورتیکوئیدها می‌باشد ممکن است قرار گرفتن در معرض مقادیر زیاد گلوکوکورتیکوئیدها به صورت طولانی‌مدت باعث تخریب این ساختار مغزی شود (۲۹، ۲۸، ۱۸). تغییر ساختار هیپوکامپ در فرایند سالخوردگی می‌تواند ناشی از تداوم وجود گلوکوکورتیکوئیدها و یا به دلیل کاهش جریان خون مغزی باشد (۲۱). در برخی مطالعات به نظر می‌رسد که کاهش حجم هیپوکامپ اثر قابل توجهی از نظر عملکردی به دنبال دارد. در واقع یک ارتباط بین افسردگی حاد و کاهش عملکرد حافظهٔ مفهومی وجود دارد. همچنین یک ارتباط بین شدت افسردگی و کاهش امتیاز در تست‌های مربوط به حافظهٔ کلامی مشاهده شده است (۳۰). بعضی از مطالعات آتروفی هیپوکامپ، ارتباط بین شدت افسردگی و حجم هیپوکامپ را در بیماران مبتلا به افسردگی مزمن گزارش کرده‌اند. (۳۱). این کاهش حجم هیپوکامپ می‌تواند به دلیل کاهش تعداد نورون‌ها باشد. از این رو می‌توان گفت اثری که هیپوپرفیوژن مغزی در کاهش تعداد سلول‌های ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ دارد، می‌تواند در افزایش مدت زمان بی‌حرکتی در موش‌های گروه هیپوپرفیوژن مغزی توام با استرس ملایم مزمن غیر قابل پیش‌بینی نقش داشته باشد.

این مطالعه نشان می‌دهد که فراموشی ناشی از هیپوپرفیوژن مغزی با مکانیسم آسیب هیپوکامپ می‌تواند باعث بروز افسردگی شود و شدت آن را در شرایط اضطرابی افزایش دهد. به همین علت می‌توان عنوان کرد که اختلالات حافظه که در دوران پیری و اغلب به دنبال حالات هیپوپرفیوژن مغزی نظیر دمانس عروقی، حوادث عروقی مغزی، حوادث قلبی و عروقی ایجاد می‌شوند، ممکن است نقش تسهیل‌کننده در بروز و تشدید افسردگی در این موارد داشته باشند. از نظر بالینی ممکن است بتوان با اصلاح مناسب پرفیوژن مغزی در حوادث ذکر شده از بروز و تشدید افسردگی جلوگیری نمود.

منابع

1. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. Lancet. 2015; 386(10004): 1698-706.

2. de la Torre JC. Are major dementias triggered by poor blood flow to the brain? theoretical considerations. J Alzheimers Dis. 2017; 57(2): 353-71.

3. Du SQ, Wang XR, Xiao LY, Tu JF, Zhu W, He T, et al. Molecular mechanisms of vascular dementia: what can be learned from animal models of chronic cerebral hypoperfusion? Mol Neurobiol. 2017; 54(5): 3670-82.

4. Rosenberg GA. Extracellular matrix inflammation in vascular cognitive impairment and dementia. Clin Sci (Lond). 2017; 131(6): 425-37.

5. Vijayan M, Reddy PH. Stroke, vascular dementia, and alzheimer's disease: molecular links. J Alzheimers Dis. 2016; 54(2): 427-43.

6. Behrman S, Valkanova V, Allan CL. Diagnosing and managing mild cognitive impairment. Practitioner. 2017; 261(1804): 17-20.

7. Ismail Z, Elbayoumi H, Fischer CE, Hogan DB, Millikin CP, Schweizer T, et al. Prevalence of depression in patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2017; 74(1): 58-67.

8. Mourao RJ, Mansur G, Malloy-Diniz LF, Castro Costa E, Diniz BS. Depressive symptoms increase the risk of progression to dementia in subjects with mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. Int J Geriatr Psychiatry. 2016; 31(8): 905-11.

9. Kastenschmidt EK, Kennedy GJ. Depression and anxiety in late life: diagnostic insights and therapeutic options. Mt Sinai J Med. 2011; 78(4): 527-45.

10. Patel A, Moalem A, Cheng H, Babadjouni RM, Patel K, Hodis DM, et al. Chronic cerebral hypoperfusion induced by bilateral carotid artery stenosis causes selective recognition impairment in adult mice. Neurol Res. 2017; 39(10): 910-7.

11. Willner P. The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. Neurobiol Stress. 2017; 6: 78-93.

12. Crystal JD. Animal models of source memory. J Exp Anal Behav. 2016; 105(1): 56-67.

13. Yankelevitch-Yahav R, Franko M, Huly A, Doron R. The forced swim test as a model of depressive-like behavior. J Vis Exp. 2015; (97): doi: 10.3791/52587.

14. Choi JY, Cui Y, Kim BG. Interaction between hypertension and cerebral hypoperfusion in the development of cognitive dysfunction and white matter pathology in rats. Neuroscience. 2015; 303: 115-25.

15. Huang Y, Fan S, Li J, Wang YL. Bilateral common carotid artery occlusion in the rat as a model of retinal ischaemia. Neuro-ophthalmology. 2014; 38(4): 180-8.

16. Jing Z, Shi C, Zhu L, Xiang Y, Chen P, Xiong Z, et al. Chronic cerebral hypoperfusion induces vascular plasticity and hemodynamics but also neuronal degeneration and cognitive impairment. J Cereb Blood Flow Metab. 2015; 35(8): 1249-59.

17. Sarti C, Pantoni L, Bartolini L, Inzitari D. Cognitive impairment and chronic cerebral hypoperfusion: what can be learned from experimental models. J Neurol Sci. 2002; 203-204: 263-6.

18. Knierim JJ. The hippocampus. Curr Biol. 2015; 25(23): R1116-21.

19. Mirza SS, Ikram MA, Bos D, Mihaescu R, Hofman A, Tiemeier H. Mild cognitive impairment and risk of depression and anxiety: A population-based study. Alzheimers Dement. 2017; 13(2): 130-9.

20. Roca M, Vives M, Lopez-Navarro E, Garcia-Campayo J, Gili M. Cognitive impairments and depression: a critical review. Actas Esp Psiquiatr. 2015; 43(5): 187-93.

21. Bartsch T, Wulff P. The hippocampus in aging and disease: From plasticity to vulnerability. Neuroscience. 2015; 309: 1-16.

22. Xie F, Zhao Y, Ma J, Gong JB, Wang SD, Zhang L, et al. The involvement of homocysteine in stress-induced beta precursor protein processing and related cognitive decline in rats. Cell Stress Chaperones. 2016; 21(5): 915-26.

23. Tsai SJ. Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between major depression and Alzheimer's disease? Med Hypotheses. 2003; 61(1): 110-3.

24. Alexopoulos GS. Depression in the elderly. Lancet. 2005; 365(9475): 1961-70.

25. Ihara M, Taguchi A, Maki T, Washida K, Tomimoto H. A mouse model of chronic cerebral hypoperfusion characterizing features of vascular cognitive impairment. Methods Mol Biol. 2014; 1135: 95-102.

26. Czeh B, Lucassen PJ. What causes the hippocampal volume decrease in depression? Are neurogenesis, glial changes and apoptosis implicated? Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2007; 257(5): 250-60.

27. Sierksma AS, Van den Hove DL, Steinbusch HW, Prickaerts J. Major depression, cognitive dysfunction and Alzheimer's disease: Is there a link? Eur J Pharmacol. 2010; 626(1): 72-82.

28. Kim BK, Ko IG, Kim SE, Kim CJ, Yoon JS, Baik HH, et al. Impact of several types of stresses on short-term memory and apoptosis in the hippocampus of rats. International Neurourology Journal. 2013; 17(3): 114-20.

29. Pawluski JL, Lambert KG, Kinsley CH. Neuroplasticity in the maternal hippocampus: Relation to cognition and effects of repeated stress. Horm Behav. 2016; 77: 86-97.

30. Muneer A, Mazommil R. The staging of major mood disorders: clinical and neurobiological correlates. Psychiatry Investigation. 2018; 15(8): 747-58.

31. Brown ES, Hughes CW, McColl R, Peshock R, King KS, Rush AJ. Association of depressive symptoms with hippocampal volume in 1936 adults. Neuropsychopharmacology. 2014; 39(3): 770-9.