



نوروپلاستیسیته در افراد افسرده در مقایسه با افراد سالم

خدیدجه یوسفی: کارشناسی ارشد، گروه روانشناسی، واحد تهران جنوب، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران، (* نویسنده مسئول) yousefi.kh@hotmail.com

چکیده

کلیدواژه‌ها

نوروپلاستیسیته،
اختلال افسردگی اساسی،
تحریک مغناطیسی ترانس
کرانیال،
تحریک انجمنی زوجی،
قشر حرکتی،
یادگیری حرکتی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۶/۱۲

تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۱۰/۱۹

زمینه و هدف: محققان با مطالعه موارد پلاستیسیته عصبی، ارتباط بین نوروپلاستیسیته و افسردگی را شبیه به نوروپلاستیسیته و اعتیاد یافته اند. افسردگی می تواند با تقویت مسیرهای ناسالم به مغز ضربه وارد کند. محققان از این نوع تغییرات به عنوان "نوروپلاستیسیته منفی" یاد می کنند. از اهداف این مقاله نشان دادن این امر می باشد که نوروپلاستیسیته در افسردگی اختلال ایجاد می کند.

روش کار: این مطالعه با استفاده از یک آزمون عینی که مستقل از تلاش و انگیزه آزمودنی است، با هدف مقایسه نوروپلاستیسیته در ۲۳ فرد مبتلا به دوره افسردگی اساسی DSM-IV و ۲۳ فرد سالم همسان با سن و جنس مشخص انجام شد.

یافته‌ها: نوروپلاستیسیته در قشر حرکتی با استفاده از یک الگوی تحریک مغزی به نام تحریک انجمنی زوجی (PAS) مورد ارزیابی قرار گرفت که باعث ایجاد تغییرات گذرا در عملکرد قشر حرکتی می شود. تحریک پذیری قشر حرکتی قبل و بعد از PAS با استفاده از تحریک مغناطیسی ترانس کرانیال تک پالس (TMS) برای القای پتانسیل های برانگیخته حرکتی (MEPs) در عضله دست ارزیابی شد. پس از PAS، دامنه MEP در افراد سالم در مقایسه با افراد افسرده به طور معنی داری افزایش یافت ($P=0/002$). اهمیت عملکردی تغییرات قشر حرکتی با استفاده از یک کار یادگیری حرکتی - یک نسخه کامپیوتری از کار تعقیب روتور - ارزیابی شد. کنترل های سالم نیز در یادگیری حرکتی عملکرد بهتری داشتند ($P=0/002$). سطح BDNF خون و ژنوتیپ برای تعیین هر گونه ارتباط با شکل پذیری قشر حرکتی مورد سنجش قرار گرفت.

نتیجه گیری: با این حال، نتایج PAS با یادگیری حرکتی همبستگی نداشت، و به نظر نمی رسد با معیارهای BDNF مرتبط باشد. اهمیت این نتایج این است که یکی از اولین مشاهدات مستقیم کاهش نوروپلاستیسیته در افراد افسرده را با استفاده از یک آزمون عینی ارائه داد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Yousefi K. Neuroplasticity in Depressed Subjects Compared to Healthy Subjects. Razi J Med Sci. 2023;29(10): 452-461.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با [CC BY-NC-SA 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/) صورت گرفته است.

Neuroplasticity in Depressed Subjects Compared to Healthy Subjects

Khadijeh Yousefi: Master's degree, Department of Psychology, South Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
(* Corresponding author) yousefi.kh@hotmail.com

Abstract

Background & Aims: Neurons communicate with each other using electrochemical signals. These signals are transmitted through a structure in the neuron called a synapse. Stimulating neural pathways through repetitive, memory-forming cognitive activity (such as studying or practicing) strengthens synaptic connections between neurons. In addition, the brain can create new synapses. While neural plasticity can occur naturally when experiencing different experiences, brain changes can also be activated through neuroplasticity exercises and cognitive training. Neuroplasticity refers to the structural and functional changes in the brain that occur due to new experiences. Because of the brain's plasticity, also called neuroplasticity, the brain can "rewire" and reorganize itself after a brain injury, as new connections are made and neural pathways terminate in the damaged brain areas. By studying cases of neural plasticity, researchers have found the relationship between neuroplasticity and depression to be similar to neuroplasticity and addiction. Depression can damage the brain by reinforcing unhealthy pathways. Researchers refer to these types of changes as "negative neuroplasticity". One of the goals of this article is to show that neuroplasticity interferes with depression.

Methods: This study was conducted using an objective test that is independent of the subject's effort and motivation, to compare neuroplasticity in 23 people with DSM-IV major depression and 23 healthy people of the same age and sex. The sample consisted of 23 depressed individuals (10 men, 13 women) who met DSM-IV criteria for a major depressive episode (20 with MDD, 3 with bipolar disorder) who were screened using the Structured Clinical Interview for DSM IV disorders. were evaluated. All were right-handed according to the Edinburgh Hand Questionnaire and participated after providing written informed consent (12). Severity of current depression was assessed using the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS; Montgomery & Asberg, 1979). Inclusion criteria were MADRS ≥ 20 for MDD subjects and < 6 for healthy subjects. In addition, depressed subjects should not have had a change in psychotropic medication dosage for at least 4 weeks prior to the study (6 weeks if starting new medication). Length of current depressive episode, treatment resistance (number of failed antidepressant drug trials), and current psychotropic medication were assessed in depressed subjects. Healthy control subjects had no previous history of depression and did not use psychotropic drugs. Other exclusion criteria included illicit drug use, alcohol abuse, musculoskeletal or neurological disorders, and electronic implants (13). During the same experimental day, subjects underwent blood sampling for BDNF genotyping and serum measurements ($n = 36$) (either DNA collected by buccal swab if they failed blood tests ($n = 9$) or failed all DNA tests ($n=1$), were tested with the rotor pursuit test (to assess motor learning) and completed the PAS protocol 45 minutes later.

Results: Neuroplasticity in the motor cortex was evaluated using a brain stimulation pattern called paired association stimulation (PAS), which causes transient changes in motor cortex function. Excitability of the motor cortex before and after PAS was evaluated using single-pulse Transcranial magnetic stimulation (TMS) to induce motor-evoked potentials (MEPs) in the hand muscle. After PAS, MEP amplitude increased significantly in healthy subjects compared to depressed subjects ($P=0.002$). The functional significance of motor cortex changes was assessed using a motor learning task – a computerized version of the rotor pursuit task. Healthy controls also performed better in motor learning ($P=0.02$). Blood BDNF levels and genotype were assessed to determine any association with motor cortical plasticity.

Keywords

Neuroplasticity, Major Depressive Disorder, Transcranial Magnetic Stimulation, Paired Association Stimulation, Motor Cortex, Motor Learning

Received: 03/09/2022

Published: 09/01/2023

Conclusion: This study demonstrated a significant deficit in neuroplasticity in depressed individuals compared to age- and sex-matched healthy individuals. This finding is significant as one of the first objective manifestations of neural vulnerability in depression. This study used a physiological measure of resilience that is not confounded by factors such as subjective rating and analysis, the subject's level of education, practice effects, or motivational factors, showing clear advantages compared to other cognitive or behavioral tests previously used to assess resilience. It was used in depression, it brings. There are three important limitations to this study. First, most depressed people were taking antidepressants. This is important because there is empirical evidence that antidepressants may affect neuroplasticity, although these studies have shown that they tend to increase rather than decrease plasticity (50). Further analysis of medicated and unmedicated depressed subjects found no differences in MEP changes after PAS between these groups, although both differed significantly from healthy controls. However, because the number of people who did not use psychoactive drugs was small, the study could not determine the extent to which the presence of drugs affected the results. Examining the results shows that the presence of antidepressants increases the variability in neuroplasticity measured in depressed subjects, which may confound the exploration of secondary outcomes, namely the relationship between neuroplasticity, motor learning and BDNF levels. A second limitation is that neuroplasticity was only measured once in the depressed group, and that was while they were symptomatic. A second measurement during recovery enables us to assess whether neural damage is a state or trait phenomenon and may help elucidate the underlying mechanisms. The suggestion that neural damage is a state phenomenon is supported by improvements in indirect measures of neuroplasticity, such as learning and memory, while patients are in recovery (44) as well as after antidepressant treatment in humans and in animal models Depression (39). A third limitation is that neuroplasticity was assessed in the motor cortex, which is not considered the primary site of brain dysfunction in depression. This study used the PAS protocol because it provides an accessible physiological measure of flexibility that is not confounded by factors such as subject motivation or prior learning and experience. Additionally, it supports other studies that have found abnormalities in motor cortex function in depressed individuals (40). It is possible that motor cortex abnormalities may reflect global pathophysiological disturbances in depression. However, PAS results were not correlated with motor learning, and did not seem related to BDNF measures. The importance of these results is that one of the first direct observations of reduced neuroplasticity in depressed individuals was provided using an objective test.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Yousefi K. Neuroplasticity in Depressed Subjects Compared to Healthy Subjects. Razi J Med Sci. 2023;29(10):452-461.

***This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.**

مقدمه

نوروبیولوژی اختلال افسردگی اساسی شامل شواهدی برای تغییر فعالیت قشر مغز، کوچک شدن نورون‌ها و سلول‌های گلیال، از دست‌دادن پیچیدگی دندریتیک در هیپوکامپ و قشر جلوی مغز است (۱) و سطوح پایین‌تر فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز است (۲). کاهش حجم ناحیه‌ای در این نواحی آسیب‌دیده مغز در مطالعات پس از مرگ تأیید شده است و نشان داده شده است که در افرادی که دوره‌های متعدد و طول مدت بیماری طولانی‌تری دارند بیشتر است (۳). فرآیندهای پاتوفیزیولوژیکی که منجر به این تغییرات نوروتروفیک می‌شوند نیز تصور می‌شود که مسئول اختلال در انعطاف‌پذیری سلولی و از دست‌دادن انعطاف‌پذیری عصبی هستند (۴). به عنوان مثال، افسردگی اغلب با اختلال در فرآیندهای یادگیری و حافظه همراه است (۵) که به انطباق عصبی نیاز دارند (۶). در نتیجه تعامل‌های نامناسب مادر و کودک می‌تواند یکی از پیش‌سازهای مهم و پیش‌بینی‌کننده‌ی گرایش به خودکشی کودکان و نوجوانان به شمار رود که در پژوهش حاضر به بررسی دقیق‌تر آن پرداخته شده است (۷). در یک مطالعه قبلی، ما دو پروتکل تحریکی را که اثرات قوی برای آنها توصیف شده است مقایسه کردیم - تحریک انجمنی جفتی (PAS) و تحریک انفجاری تتا (TBS) دریافتیم که تغییرات پایدارتری در تحریک‌پذیری قشر حرکتی توسط PAS القا شده است (۸). افزایش تحریک‌پذیری قشر مغز ناشی از PAS حداقل تا حدی وابسته به تقویت بلندمدت انجمنی (LTP) است (۹) که توسط BDNF از طریق مکانیسم‌های پیش و پس سیناپسی تعدیل می‌شود (۱۰). اعتقاد بر این است که این مکانیسم‌ها زیربنای یادگیری حرکتی و شکل‌گیری حافظه هستند. پروتکل PAS قبلاً برای نشان دادن کاهش تغییر سیناپسی در اسکیزوفرنی استفاده شده است (۱۱). اما تاکنون در بیماران افسرده آزمایش نشده است. برای تعیین اینکه آیا نوروپلاستیسیته اندازه‌گیری شده توسط پروتکل PAS با توانایی عملکردی در یادگیری یک تکلیف حرکتی مرتبط است یا خیر، آزمودنی‌ها با نسخه کامپیوتری کار تعقیب روتور نیز مورد آزمایش قرار گرفتند. جنبه اکتشافی دوم مطالعه آزمایش این بود که آیا ژنوتیپ BDNF Val66Met و

سطوح سرمی BDNF ممکن است به نوروپلاستیسیته مرتبط باشد یا خیر؟

روش کار

نمونه شامل ۲۳ فرد افسرده (۱۰ مرد، ۱۳ زن) بود که معیارهای DSM-IV را برای یک دوره افسردگی اساسی (۲۰ نفر مبتلا به MDD، ۳ نفر مبتلا به اختلال دوقطبی) داشتند که با استفاده از مصاحبه بالینی ساختاریافته برای اختلالات DSM IV ارزیابی شدند. همه آنها مطابق با پرسشنامه دستی ادینبورگ راست دست بودند و پس از ارائه رضایت آگاهانه کتبی شرکت کردند. شدت افسردگی فعلی با استفاده از مقیاس رتبه‌بندی افسردگی موننگومری-آسبرگ ارزیابی شد. علاوه بر این، افراد افسرده باید حداقل ۴ هفته قبل از مطالعه (۶ هفته در صورت شروع جدید دارو) تغییری در دوز داروهای روانگردان نداشته باشند. طول دوره افسردگی فعلی، مقاومت به درمان (تعداد کارآزمایی‌های ناموفق کافی داروهای ضد افسردگی)، و داروهای روان‌گردان فعلی در افراد افسرده ارزیابی شد. افراد کنترل سالم سابقه قبلی افسردگی نداشتند و از داروهای روانگردان استفاده نمی‌کردند. سایر معیارهای خروج شامل مصرف مواد مخدر غیرقانونی، سوء مصرف الکل، اختلال اسکلتی عضلانی یا عصبی و ایمپلنت‌های الکترونیکی بود. در طول همان روز آزمایشی، آزمودنی‌ها برای تعیین ژنوتیپ BDNF و اندازه‌گیری سرم (۳۶ نفر) تحت خون‌گیری قرار گرفتند (یا در صورت رد شدن آزمایش‌های خون، DNA با سواب باکال جمع‌آوری شد (n=۹) یا تمام آزمایش‌های DNA را رد کردند (n=1)، با تست تعقیب روتور (برای ارزیابی یادگیری حرکتی) آزمایش شدند و ۴۵ دقیقه بعد پروتکل PAS را تکمیل کردند (در ظهر).

وظیفه یادگیری حرکتی: یک نسخه کامپیوتری از وظیفه تعقیب روتور استفاده شد. مخاطب‌ها در مقابل یک صفحه کامپیوتر نشسته بودند که یک هدف قرمز گرد را نشان می‌داد که با سرعت‌های گسسته به دور یک مسیر دایره‌ای می‌چرخید. در آزمایش یک موس کامپیوتر را حرکت دادند تا مکان‌نما را در طول مدت آزمایش (۳۰ ثانیه در هر آزمایش) در هدف متحرک نگه دارند. مخاطب‌ها یک بلوک پیش‌پایه، بلوک پایه و پنج

مکان بهینه برای استخراج MEPs در FDI مناسب ایجاد و روی پوست سر مشخص شد. آستانه حرکتی در حال استراحت (RMT) به عنوان حداقل شدت محرک برای برانگیختن MEPs $\geq 50 \mu V$ در آرام در ۵ آزمایش از ۱۰ آزمایش متوالی تعریف شد. شدت TMS برای

بلوک آزمایشی را تکمیل کردند که هر کدام شامل پنج کارآزمایی بود. پس از هر آزمایش، بازخورد «زمان روی هدف» (TOT)، متغیر وابسته مورد علاقه، که به عنوان درصد زمان آزمایش اندازه گیری می شود، ارائه شد. سرعت جلسه آزمون به گونه ای تنظیم شد که مخاطبها

جدول ۱- موضوع ویژگی های جمعیت شناختی و تجربی

tp	معنی گروهی (SDs)		
	کنترل های سالم	افسرده	
-۰/۱۴، ۰/۸۸	۳۸(۱۳/۱)	۳۸(۱۲/۸)	سن (سال)
۴۱/۵۳، ۰/۰۰۱	۰/۴(۰/۷)	۳۰(۳/۴)	امتیاز MADRS
-۰/۸۵، ۰/۰۴	۴۴(۹/۹)	۴۲(۷/۹)	آستانه موتور در حال استراحت (درصد خروجی محرک)
۳۹(۸/۵)	۳۹(۷/۷)	۳۹(۸/۵)	آستانه تحریک عصب اولنار (mA)
۰/۱۵، ۰/۲۶	۵۳(۱۳/۱)	۴۹(۱۰)	آزمایش شدت محرک (% خروجی محرک)
۰/۹۴، ۰/۹۱	۳۷(۵/۱)	۳۶(۷/۱)	میانگین تعداد محرک های حسی تصادفی شناسایی شده (اندازه گیری توجه در طول PAS)
۰/۱۸، ۰/۰۴	۲۴(۱/۸)	۲۴(۲/۲)	سرعت کار یادگیری حرکتی (r.p.m)
-۰/۹۲، ۰/۰۳۶	۱۷(۷/۵)	۱۹(۷/۵)	زمان پایه روی هدف (ها)
-۲/۴۸، ۰/۰۲	۱/۷(۰/۵)	۱/۴(۰/۲)	یادگیری (تست TOT/TOT پایه)
	۱۴/۲۳	۱۳/۲۳	ژنوتیپ BDNF VAL/VAL
	۷/۲۳	۸/۲۳	حامل MET
	۲/۲۳	۲/۲۳	نامشخص
۰/۵۱، ۰/۰۶۶	۱۷(۵/۹)	۹/۴(۷)	سطح سرمی BDNF (ng/ml)

برانگیختن MEPs آزمون برای برانگیختن پاسخ ۱ میلی ولت انتخاب شد. اگر این شدت از ۱۳۰٪ RMT تجاوز کرد، از ۱۳۰٪ RMT استفاده شد (جدول ۱). پروتکل PAS25 همانطور که قبلاً توضیح داده شد استفاده شد. به طور خلاصه TMS و RMT به قشر حرکتی چپ با محرک های الکتریکی (مدت ۲۰۰ میکرو ثانیه، آستانه ادراکی ۳۰۰٪، محرک DS7، Digitimer، UK) به عصب اولنار راست نزدیک به مچ دست ترکیب شد. دویست جفت محرک (TMS و عصب اولنار) با فرکانس ۰/۲۵ اینچ هرترز در مدت ۱۳ دقیقه داده شد. در هر جفت، تحریک عصب اولنار قبل از TMS 25 اینچ بود. در طی PAS، گهگاهی محرک های الکتریکی به انگشت اشاره

بر اساس عملکرد در بلوک پیش پایه، ۲۵٪ TOT انجام دهند.

تحریک انجمنی زوجی: در طول پروتکل تحریک

مغز، مخاطبها با دو دست روی بالش می نشستند. فعالیت الکترومیوگرافیک (EMG) از طریق الکترودهای سطح Ag/AgCl بر روی اولین عضله بین استخوانی پشتی (FDI) ثبت شد. EMG تقویت شد (۱۰۰۰×)، فیلتر (۱۶ تا ۱۰۰۰ هرتز)، و دیجیتالی (۲۰۰۰ هرتز). پتانسیل های برانگیخته موتور (MEPs) توسط TMS (محرک Magstim، Magstim 200، UK)، با استفاده از یک سیم پیچ ۷۰ میلی متری شکل که با دسته خلفی جانبی جهت گیری شده بود، استخراج شد. در ابتدا،

توجه برای تفسیر تغییرات انجام شد.

اثرات وضعیت بیماری و ژنوتیپ BDNF بر نوروپلاستیستی: داده‌های ژنوتیپ BDNF برای ۴۲

مورد از ۴۵ آزمودنی با موفقیت به دست آمد. برای بررسی اینکه آیا رابطه بین نوروپلاستیستی (که توسط MEPs پس از PAS و یادگیری حرکتی اندازه‌گیری شد) و وضعیت بیماری تحت‌تأثیر ژنوتیپ BDNF یک فرد قرار گرفته است، ما 2×2 ANOVA را در افراد دارای داده‌های ژنوتیپ ($n=42$)، با گروه انجام دادیم. (DEP، HC) و ژنوتیپ (Val/Val، حامل Met) به عنوان عوامل بین گروهی و میانگین دامنه MEP پس از PAS به عنوان معیار نتیجه اعلام کردیم. در صورت یک تعامل قابل توجه، اثرات ساده برای تفسیر تفاوت‌ها انجام شد.

همبستگی‌های نوروپلاستیستی: سپس تجزیه و تحلیل‌های همبستگی برای تجزیه و تحلیل رابطه بین میانگین دامنه MEP پس از PAS و عملکرد در کار یادگیری حرکتی، با سطوح سرمی BDNF برای کل گروه و برای هر گروه تشخیصی (DEP، HC) به طور جداگانه انجام شد. این برای تعیین این بود که آیا نوروپلاستیستی پس از PAS با معیاری از اهمیت عملکردی (یادگیری حرکتی) مرتبط است و به سطوح BDNF، تسهیل‌کننده شناخته شده تغییر سلولی، ارتباطی دارد یا خیر. برای این تحلیل‌ها از همبستگی پیرسون استفاده شد.

یافته‌ها

مقایسه بین گروهی (افسرده، سالم) فاکتورهای جمعیت شناختی و معیارهای تجربی پایه، جدا از نمرات MADRS بیشتر مورد انتظار (خلق پایین) در گروه افسرده تفاوت معنی داری نشان نداد (شکل ۱). در گروه افسرده، مدت دوره فعلی $20/9 \pm 27/9$ ماه و میانگین تعداد داروهای ضد افسردگی ناموفق $2/5 \pm 2/61$ (قسمت فعلی) و $3/17 \pm 4/1$ (در طول عمر) بود. هفده نفر در گروه افسرده داروهای روان‌گردان مصرف می‌کردند: مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (۷ نفر)، آنتی‌سایکوتیک‌های غیر معمول (۶ نفر)، مهارکننده‌های بازجذب سروتونین نورآدرنالین (۵ نفر)، لیتیوم (۴ نفر)،

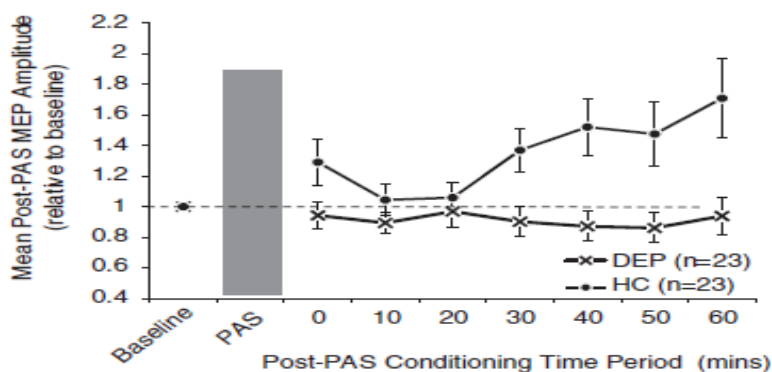
راست فرستاده می‌شد. آزمودنی‌ها برای اطمینان از توجه حسی به دست، محرک‌ها را شمارش کردند و تعداد آنها را در پایان جلسه گزارش کردند.

آزمون MEP قبل و بعد از PAS ثبت شد. هر بلوک تست شامل ۲۰ MEP در ۰/۱ اینچ هر تری بود. دو بلوک از MEPs در ابتدا ثبت شد. یک بلوک از MEP بلافاصله پس از PAS و سپس هر ۱۰ دقیقه به مدت ۱ ساعت ثبت شد. در طول تمام تحریکات، EMG از عضله FDI برای اطمینان از آرامش عضلانی نظارت شد.

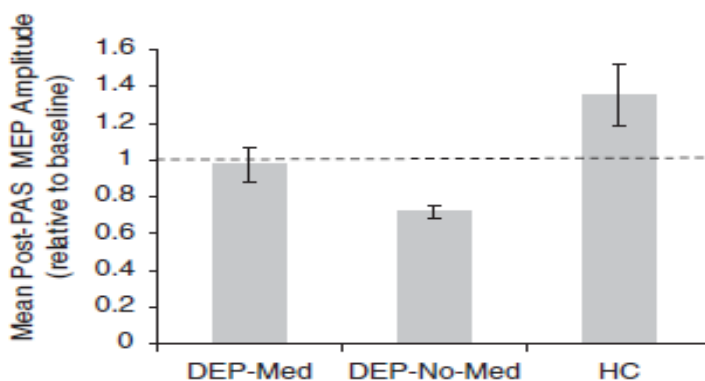
تغییرات در تحریک پذیری قشر مغز: برای بررسی تغییر کلی در تحریک‌پذیری قشر مغز پس از PAS، یک آنالیز واریانس مخلوط 2×2 انجام شد، با گروه (DEP یا HC) به عنوان فاکتور بین افراد و زمان (خط پایه، پس از PAS) به عنوان فاکتور اندازه‌گیری مکرر. برای بررسی دوره زمانی تغییر در تحریک‌پذیری قشر مغز پس از PAS، یک ANOVA مخلوط 2×2 انجام شد، با گروه (DEP یا HC) به عنوان فاکتور بین آزمودنی‌ها و زمان (خط پایه، ۰، ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۰، ۵۰ و ۶۰ دقیقه) به عنوان فاکتور اندازه‌گیری مکرر در نظر گرفته شد. کنتراست‌های چند جمله‌ای برنامه‌ریزی‌شده برای تغییرات در طول زمان آزمایش شدند، در حالی که برهمکنش‌های قابل توجه با آزمایش‌های اثرات ساده تفسیر شدند.

شدت افسردگی و مدت زمان: برای تعیین اینکه آیا شدت و مدت علائم افسردگی تأثیری بر نوروپلاستیستی دارد یا خیر، همبستگی بین میانگین نرمال شده دامنه MEP پس از PAS، امتیاز MADRS و مدت دوره افسردگی فعلی در گروه افسرده مورد ارزیابی قرار گرفت.

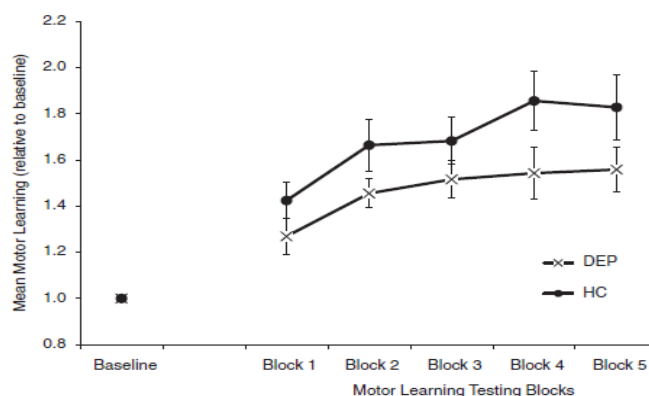
یادگیری حرکتی: اندازه‌گیری نتیجه برای تکلیف یادگیری حرکتی TOT روشی بود که برای پنج بلوک آزمون و یک بلوک پایه جمع‌آوری شد. میانگین مقادیر TOT برای بلوک‌های آزمایشی با تقسیم TOT برای هر بلوک آزمایش بر TOT در بلوک پایه به مقدار پایه نرمال شد. میانگین هر پنج بلوک آزمون معیاری برای یادگیری حرکتی در نظر گرفته می‌شود. ANOVA مخلوط 2×2 با گروه (DEP یا HC) به عنوان فاکتور بین آزمودنی‌ها و بلوک آزمایشی (پایه، آزمون) به عنوان عامل اندازه‌گیری مکرر انجام شد. اثرات ساده پس از هر گونه تعامل قابل



شکل ۱- داده‌های گروهی (میانگین \pm SEM) که دوره زمانی تغییرات در دامنه پتانسیل‌های برانگیخته حرکتی (MEPs) پس از تحریک شرطی‌سازی (PAS) در افراد افسرده (حلیب‌ها) و افراد سالم (دایره‌های پر) را نشان می‌دهد. دامنه MEP به مقادیر پایه برای هر موضوع نرمال شد



شکل ۲- میانگین دامنه‌های MEP نرمال شده پس از تحریک شرطی‌سازی PAS در افراد افسرده تحت درمان با دارو (DEP-med: n=17)، افراد افسرده بدون دارو (DEP-no-med: n=6) و افراد سالم (HC: n=23).



شکل ۳- مقایسه زمان روی هدف در کار تعقیب روتور در گروه افسرده (DEP، ضریدر) و سالم (HC، دایره‌های پر). زمان رسیدن به هدف در هر بلوک آزمایش به بلوک پایه نرمال شد. میانگین و خطاهای استاندارد نشان داده شده است

توجه می‌کردند، همانطور که با تشخیص تعداد مشابهی از محرک‌هایی که در زمان‌های تصادفی به انگشت اشاره تحویل داده می‌شوند نشان داده شده است (شکل ۲). از

ضد تشنج‌ها (n=2)، ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای (n=2)، آگوملاتین (n=2) و موکلوباماید (n=1). در طول پروتکل PAS، بیماران افسرده و افراد سالم به دست

آنجایی که ۱۷ نفر از ۲۳ نفر در گروه افسرده از داروهای روانگردان استفاده می‌کردند (۱۶ نفر در داروهای ضدافسردگی)، یک ANOVA یک طرفه بیشتر، میانگین دامنه MEP پس از PAS را بین افراد افسرده تحت درمان با دارو (DEP-med: 17)، افراد افسرده که مصرف نمی‌کردند، مقایسه کرد. دارو (DEP-no-med: 6)؛ همه افسردگی‌های تک قطبی، و افراد سالم (HC: 23). این ANOVA اثر اصلی گروه را نشان داد. آنالیزهای جفتی تعدیل شده با بونفرونی تفاوت معنی‌داری را در میانگین بین افراد سالم و افراد دارای دارو و افراد سالم و افراد بدون دارو نشان داد، اما تفاوتی بین دو گروه افسرده وجود ندارد (شکل ۳). ANOVA 2×2 یادگیری حرکتی را بین گروه‌ها مقایسه کرد. دو مقدار گمشده (یک DEP و یک HC) با تابع حداکثرسازی انتظارات (۲۱) بسته آماری برای علوم اجتماعی (SPSS) برای ویندوز، نسخه ۲۰۰۰ جایگزین شد.

بحث

این مطالعه به وضوح کمبود قابل توجهی از نوروپلاستیستی را در افراد افسرده در مقایسه با افراد سالم همسان با سن و جنس نشان داد. این یافته به عنوان یکی از اولین تظاهرات عینی آسیب‌پذیری عصبی در افسردگی قابل توجه است. در این مطالعه، از یک معیار فیزیولوژیکی انعطاف‌پذیری که با عواملی مانند رتبه‌بندی و تحلیل ذهنی، سطح تحصیلات آزمودنی، اثرات تمرین یا عوامل انگیزشی مخدوش نشده است، استفاده شد که مزایای واضحی را در مقایسه با آزمون‌های شناختی یا رفتاری دیگر که قبلاً برای ارزیابی انعطاف‌پذیری در افسردگی استفاده می‌شد، به ارمغان می‌آورد (۷)، در پروتکل تحریک مغز مورد استفاده، محرک‌های عصب اولنار به طور مکرر ۲۵ میلی‌ثانیه قبل از TMS ارسال می‌شد، به طوری که هر جفت محرک تقریباً در یک زمان به قشر مغز می‌رسید. چنین پروتکل‌های PAS منجر به تسهیل طولانی‌مدت تحریک‌پذیری قشر حرکتی می‌شود که با دامنه MEP های استخراج‌شده توسط TMS اندازه‌گیری می‌شود (۲). تصور می‌شود که تغییرات در تحریک‌پذیری قشر بعد

از PAS تسهیل کننده منعکس کننده LTP انجمنی است. بنابراین، افزایش قدرت سیناپسی زمینه‌ساز افزایش دامنه MEP در نظر گرفته می‌شود (۱۱). این یافته جدید از عدم تغییر در دامنه MEP پس از یک پروتکل تحریک شناخته شده برای ایجاد تغییرات قشری حرکتی تسهیل کننده، از گزارش‌های قبلی از اختلال در انعطاف‌پذیری عصبی در افسردگی پشتیبانی می‌کند. نوروپلاستیستی ناکارآمد در تغییرات شناختی و رفتاری مرتبط با افسردگی مانند اختلال در یادگیری و حافظه و ناتوانی در پاسخگویی مناسب به استرس یا محرک‌های بد نقش دارد. با این حال، تنها یک مطالعه قبلی با استفاده از یک تست عصبی عینی، نوروپلاستیستی را در افسردگی بررسی کرده است. این مطالعه از تغییرات پتانسیل‌های برانگیخته بصری (VEPs) در پاسخ به محرک‌های بصری مکرر به عنوان ابزاری برای بررسی تغییرات در شکل‌پذیری سیناپسی استفاده کرد. چنین شکل‌پذیری برای به اشتراک گذاشتن ویژگی‌های مشترک با LTP که در برش‌های مغز نشان داده شده است، از جمله تکیه بر فعال شدن گیرنده NMDA پیشنهاد شده است. محققان افزایش قابل توجهی در VEP ها در افراد پس از یک قطار از محرک‌های بصری الگو گزارش کردند. با این حال، افزایش دامنه VEP در افراد افسرده در مقایسه با افراد سالم به طور قابل توجهی کمتر بود. اختلال در انعطاف‌پذیری سیناپسی در افسردگی همچنین در سایر مناطق تانسفال مانند هیپوکامپ پیش بینی شده است. این با اختلال در تثبیت حافظه اظهاری مشهود است.

محدودیت‌ها

سه محدودیت مهم برای این مطالعه وجود دارد. اول، اکثر افراد افسرده از داروهای ضدافسردگی استفاده می‌کردند. این مهم است زیرا شواهد تجربی وجود دارد مبنی بر اینکه داروهای ضد افسردگی ممکن است روی نوروپلاستیستی تأثیر بگذارند، اگرچه این مطالعات نشان دادند که آنها به جای کاهش انعطاف‌پذیری تمایل به افزایش دارند. تجزیه و تحلیل بیشتر افراد افسرده دارویی و غیردارویی هیچ تفاوتی در تغییرات MEP پس از PAS بین این گروه‌ها پیدا نکرد، اگرچه هر دو به طور

قشر حرکتی قبل و بعد از PAS با استفاده از تحریک مغناطیسی ترانس کرانیال تک پالس (TMS) برای القای پتانسیل‌های برانگیخته حرکتی (MEPs) در عضله دست ارزیابی شد. پس از PAS، دامنه MEP در افراد سالم در مقایسه با افراد افسرده به طور معنی‌داری افزایش یافت ($P=0/002$). اهمیت عملکردی تغییرات قشر حرکتی با استفاده از یک کار یادگیری حرکتی - یک نسخه کامپیوتری از کار تعقیب روتور - ارزیابی شد. کنترل‌های سالم نیز در یادگیری حرکتی عملکرد بهتری داشتند ($P=0/002$). سطح BDNF خون و ژنوتیپ برای تعیین هر گونه ارتباط با شکل‌پذیری قشر حرکتی مورد سنجش قرار گرفت. با این حال، نتایج PAS با یادگیری حرکتی همبستگی نداشت، و به نظر نمی‌رسد با معیارهای BDNF مرتبط باشد. اهمیت این نتایج این است که یکی از اولین مشاهدات مستقیم کاهش نورپلاستیسیته در افراد افسرده را با استفاده از یک آزمون عینی ارائه داد.

References

1. Player MJ, Taylor JL, Weickert CS, Alonzo A, Sachdev P, Martin D, Mitchell PB, Loo CK. Neuroplasticity in depressed individuals compared with healthy controls. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(11):2101-8.
2. Gorgulu Y, Caliyurt O, Kose Cinar R, Sonmez MB. Acute sleep deprivation immediately increases serum GDNF, BDNF and VEGF levels in healthy subjects. *Sleep Biol Rhythms*. 2021;20(1):73-79.
3. Wischnewski M, Schutter DJLG. Efficacy and time course of paired associative stimulation in cortical plasticity: Implications for neuropsychiatry. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(1):732-739.
4. Opie GM, Post AK, Ridding MC, Ziemann U, Semmler JG. Modulating motor cortical neuroplasticity with priming paired associative stimulation in young and old adults. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(5):763-769.
5. Fu Z, Sui J, Espinoza R, Narr K, Qi S, Sendi MSE, Abbott CC, Calhoun VD. Whole-Brain Functional Connectivity Dynamics Associated With Electroconvulsive Therapy Treatment Response. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2022;7(3):312-322.
6. Kitsiou S, Paré G, Jaana M. Effects of home telemonitoring interventions on patients with chronic heart failure: an overview of systematic reviews. *J Med Internet Res*. 2015;12;17(3):e63.

قابل توجهی با گروه کنترل سالم تفاوت داشتند. با این حال، از آنجایی که تعداد افرادی که از داروهای روان‌گردان استفاده نمی‌کردند کم بود، این مطالعه نتوانست میزان تأثیر حضور داروها بر نتایج را مشخص کند. بررسی نتایج نشان می‌دهد که وجود داروهای ضدافسردگی تغییرپذیری در نوروپلاستیسیتهی اندازه‌گیری شده در افراد افسرده را افزایش می‌دهد (شکل ۲)، که ممکن است کاوش پیامدهای ثانویه، یعنی رابطه بین نورپلاستی، یادگیری حرکتی و سطوح BDNF را مخدوش کند. محدودیت دوم این است که نوروپلاستیسیته فقط یک بار در گروه افسرده اندازه‌گیری شد و این در حالی بود که آنها علامت‌دار بودند. اندازه‌گیری دوم در طول بهبودی، ما را قادر می‌سازد تا ارزیابی کنیم که آیا آسیب عصبی یک پدیده حالت است و ممکن است به روشن کردن مکانیسم‌های اساسی کمک کند. این پیشنهاد که آسیب عصبی یک پدیده حلت است، با بهبود معیارهای غیرمستقیم نوروپلاستیسیته، مانند یادگیری و حافظه، پشتیبانی می‌شود، در حالی که بیماران در حال بهبودی هستند. محدودیت سوم این است که نوروپلاستیسیته در قشر حرکتی مورد ارزیابی قرار گرفت، که محل اولیه اختلال عملکرد مغز در افسردگی در نظر گرفته نمی‌شود. این مطالعه از پروتکل PAS استفاده کرد، زیرا یک معیار فیزیولوژیکی قابل دسترس از انعطاف‌پذیری ارائه می‌دهد که توسط عواملی مانند انگیزه موضوع یا یادگیری و تجربه قبلی مخدوش نمی‌شود. علاوه بر این، از سایر مطالعاتی که ناهنجاری‌هایی را در عملکرد قشر حرکتی در افراد افسرده یافته‌اند، پشتیبانی می‌کند. این امکان وجود دارد که ناهنجاری‌های قشر حرکتی ممکن است منعکس کننده اختلالات پاتوفیزیولوژیک جهانی در افسردگی باشد.

نتیجه‌گیری

نوروپلاستیسیتهی در قشر حرکتی با استفاده از یک الگوی تحریک مغزی به نام تحریک انجمنی زوجی (PAS) مورد ارزیابی قرار گرفت که باعث ایجاد تغییرات گذرا در عملکرد قشر حرکتی می‌شود. تحریک‌پذیری

7. Bagis AA. Building students' entrepreneurial orientation through entrepreneurial intention and workplace spirituality. *Heliyon*. 2022;29;8(11):e11310.
8. Sheldrick A, Camara S, Ilieva M, Riederer P, Michel TM. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurotrophin 3 (NT3) levels in post-mortem brain tissue from patients with depression compared to healthy individuals - a proof of concept study. *Eur Psychiatry*. 2017;46:65-71.
9. Tritschler L, Felice D, Colle R, Guilloux JP, Corruble E, Gardier AM, David DJ. Vortioxetine for the treatment of major depressive disorder. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014;7(6):731-45.
10. Lin PY, Chang CH, Chong MF, Chen H, Su KP. Polyunsaturated Fatty Acids in Perinatal Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2017;82(8):560-569.
11. Yonkers KA. Polyunsaturated Fatty Acids, Highly Unsaturated Fatty Acids, and Perinatal Depression. *Biol Psychiatry*. 2017;82(8):542-543.