

اختلالات شناختی ناشی از سکته مغزی

فیروزه علویان
استادیار گروه علوم پایه، دانشگاه فرهنگیان،
تهران، ایران
سهراب حاجی زاده*
استاد گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم
پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران،
ایران
*نشانی تماس: گروه فیزیولوژی، دانشکده
علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس،
تهران
رایانامه: hajizads@modares.ac.ir

مقدمه: سکته مغزی یکی از علل اصلی مرگ و ناتوانی است که بار سنگین و قابل توجهی به نظام بهداشت جهانی تحمیل می‌کند. تظاهرات بالینی سکته مغزی می‌تواند به سرعت سبب آسیب عصبی خفیف تا شدید شود که به طور عمده ناشی از کمبود جریان خون مغزی است. اما تأثیر سکته مغزی فراتر از آسیب اولیه مغز است و انواع بیماری‌های پیچیده و ویرانگر از جمله آلزایمر، افسردگی و اختلالات شناختی را به همراه دارد. در زمینه اختلالات شناختی مرتبط با سکته مغزی مطالعات زیادی شده است. پیشرفت زوال شناختی ممکن است حتی با اهمیت تر از خود سکته مغزی باشد، به طوری که اختلال شناختی پس از سکته بر بیش از یک سوم بازماندگان سکته مغزی تأثیر می‌گذارد. هدف از مطالعه حاضر، معرفی برخی از عوامل خطر و مناطق حساس مغزی درگیر در اختلالات شناختی پس از سکته مغزی؛ و ارائه راه کارهایی جهت پیشگیری از این اختلالات است. روش: این پژوهش از نوع مروری است و برای رسیدن به اهداف آن از شیوه‌ی تحلیلی و مطالعات اسنادی استفاده شده است. یافته‌ها: به نظر می‌رسد نتیجه‌گیری در مورد عوامل اصلی درگیر کاملاً قطعی نباشد، با این حال، تنگی عروق و به هم خوردن جریان خون، کاهش اکسیژن بافتی، فشارخون بالا و خونریزی، کهن سالی، سابقه‌ی خانوادگی، تنوع ژنتیکی و عود سکته به عنوان عوامل کلیدی اختلالات عملکردی و شناختی مطرح هستند. تغییرات عروق خونی کوچک مغزی پس از شکسته شدن سد خونی-مغزی، عدم دریافت موضعی خون توسط بافت‌ها و آتروفی عصبی، عوامل اصلی نوروپاتولوژی زوال عقل اند. نتیجه‌گیری: برای کاهش بار اختلالات شناختی ناشی از سکته مغزی، کنترل عوامل خطر ضروری است. همچنین، پس از آسیب مغزی، روشن سازی مکانیسم‌های درگیر در اختلالات شناختی می‌تواند استراتژی‌های مؤثر بر تسکین علائم بیماری و پیشگیری را فعال کند.

واژه‌های کلیدی: اختلال شناختی، سکته مغزی، بیماری، عوامل خطر

Cognitive Disorders Resulting From Stroke

Introduction: Stroke is a leading cause of death and disability with significant burden on worldwide health systems. Stroke can quickly cause nerve damage, whether mild or severe. This is mainly caused by lack of blood flow to the brain, but the brain is affected by stroke beyond initial injury, including complex types of devastating diseases such as: Alzheimer's disease, depression and cognitive impairment. Many studies have been conducted on cognitive impairment associated with stroke. The development problem of cognitive decline may be even more important than the stroke, such that, cognitive impairment after stroke affects more than one-third of stroke survivors. **Method:** This research is a review type. To achieve the objectives, the analytical method and documentary studies were used. **Results:** It seems that firm conclusions about the main factors involved in the stroke are not available; however, the disruption of blood flow in vessels, hypoxia, stenosis, high blood pressure and bleeding, aging, family history, genetic diversity and recurrent stroke are key factors for cognitive dysfunction. Changes in the small blood vessels in the brain after breaching the blood-brain barrier (BBB), lack of local tissue blood and nerve atrophy are the main factors for neuropathology of dementia. **Conclusion:** controlling risk factors is essential to reducing the burden of cognitive impairment after stroke. Also, the elucidation of mechanisms involved in cognitive disorders after brain injury can be effective strategies in relieving symptoms and to prevention strategies.

Keywords: cognitive impairment, stroke, illness, risk factors

Firoozeh Alavian

Assistant Professor, Department of Basic Sciences, Farhangian University, Tehran, Iran

Sohrab Hajizadeh*

Professors, Departments of Physiology, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

*Corresponding Author:

Email: hajizads@modares.ac.ir

مقدمه

اجرای (برنامه‌ریزی، سازمان‌دهی، مهار، کنترل)، آفازی^۱ (مشکلات یادگیری مربوط به زبان)، آپراکسیا^۲ (دشواری در اعمال حرکتی هدف‌دار)، ضعف در دست‌غالب و نقص در توجه است، توضیح دهد (۱۰-۱۲). بر این اساس، اختلال شناختی در این دسته از بیماران تقریباً بیش از ۳۰ درصد تخمین زده می‌شود (۱۱، ۱۳). در واقع، مطالعات نشان داده که بعد از سکته‌ی اول از هر دو بیمار یک نفر دچار نقص شناختی خواهد شد (۱۳). در این رابطه، اختلال شناختی طولانی‌مدت نیز گزارش شده است، یعنی یک سال پس از سکته‌ی مغزی، بیشتر بیماران دچار اختلال کلی حافظه خواهند شد (۱۴).

اختلالات شناختی ممکن است توانایی اداره‌ی امور زندگی روزمره را، در افرادی که از سکته جان سالم به در برده‌اند، کاهش دهد، از جمله اختلال در انجام فعالیت‌های اساسی و کاربردی این افراد باعث می‌شود که آنها نتوانند پس از سکته‌ی مغزی دوباره مشغول به کار شوند (۱۵). در کل، پیامدهای سکته‌ی مغزی بیشتر مربوط به معلولیت‌های روانی (مانند مشکلات مربوط به ارتباط اجتماعی) است و نه معلولیت‌های جسمانی (مانند مشکلات حرکتی و یا فعالیت‌های روزمره‌ی زندگی). مشکلات برنامه‌ریزی، انعطاف‌پذیری رفتاری، ناتوانی‌های زبانی و اختلالات حافظه بر زندگی روزانه و توانایی آنها در بازگشت به اشتغال مفید تأثیر می‌گذارد (۱۶). با توجه به آثار و پیامدهای سکته‌ی مغزی در عملکردهای شناختی و عاطفی، چند روش درمانی دارویی و غیردارویی آزمایش و مورد استفاده قرار گرفته است. این روش‌های درمانی بر پیشگیری از عود سکته‌ی مغزی، بهبود عملکرد شناختی و کاهش افسردگی پس از سکته‌ی مغزی تأکید دارند (۱۷). به نظر می‌رسد توان‌بخشی شناختی به‌عنوان یک عامل مداخله‌گر مکمل در بهبود اختلالات مرتبط با سکته مغزی مفید باشد. با وجود این، تعیین اینکه آیا توان‌بخشی شناختی در اصلاح اختلالات شناختی مؤثر و دارای آثار پایدار کافی است یا نه بسیار اهمیت دارد (۱۸).

به سؤالاتی از این دست که چرا بیماران مبتلا به سکته‌ی

سکته‌ی مغزی به‌عنوان یک نقص عصبی مرتبط با جراحت موضعی سیستم عصبی مرکزی و یکی از علل عمده‌ی مرگ و ناتوانی درازمدت در نظر گرفته می‌شود، به‌طوری که بعد از بیماری‌های قلبی-عروقی و سرطان، دومین عامل اختلالات شناختی و سومین عامل مرگ و میر در کشورهای صنعتی به‌شمار می‌رود (۱، ۲). اگرچه در دو دهه‌ی گذشته میزان مرگ و میر ناشی از سکته‌ی مغزی در سراسر جهان کاهش یافته، تعداد مطلق افرادی که هر سال دچار سکته‌ی مغزی می‌شوند در کشورهای کم‌درآمد و با درآمد متوسط افزایش یافته است (۳). بروز سکته‌ی مغزی تا حد زیادی با توجه به ساختار سنی جمعیت مورد مطالعه متفاوت است. به احتمال زیاد، استفاده از درمان دارویی در مراقبت‌های اولیه، یکی از عوامل اصلی کنترل سکته‌ی مغزی است (۴، ۵). با این حال، بسیاری از بیمارانی که از رویداد سکته‌ی مغزی حاد جان به در برده‌اند، عوارض قابل توجهی از خود نشان می‌دهند. آنها باید یاد بگیرند که چگونه با درجات مختلف معلولیت و اختلالات روانی خود زندگی کنند (۶). احتمال وقوع اختلال شناختی در بین بیماران دچار سکته‌ی مغزی زیاد است، به‌خصوص در بیماری‌هایی که ممکن است سبب هیپوکسی مغزی یا ایسکمی شوند. به نظر می‌رسد که کاهش خون‌رسانی مغزی به‌عنوان عامل برخی موارد زوال عقل پس از سکته‌ی مغزی باشد (۷).

سکته‌ی مغزی با تأثیرگذاری احساسی قابل توجه و فراوان بر بیماران و خانواده‌های آنها و تحمیل بار اقتصادی و اجتماعی به نظام خدمات بهداشتی همراه است (۸). برخی از بیماران به‌طور کامل از ناتوانی جسمی متعاقب سکته‌ی مغزی بهبود می‌یابند، اما اغلب به دلیل اختلالات شناختی قادر به اداره‌ی امور روزمره‌ی خود نیستند (۹).

آسیب ایسکمی مناطق درگیر در عملکرد ذهنی به‌راحتی می‌تواند مشکلات شناختی این بیماران را، که پیامدهای عملکردی مهم و مستقل از آثار جسمی دارد و معمولاً شامل اختلالات حافظه، ناتوانی در جهت‌یابی و فراموشی فضایی، اختلالات مربوط به زبان، نقص در درک بصری، کاهش سرعت پردازش ذهنی، اختلالات

1- Aphasia

2- Apraxia

شود. توسعه‌ی زوال عقل پس از سکته‌ی مغزی بستگی به عوامل مختلف دارد؛ از جمله محل و حجم سکته، میزان آسیب عصبی و یا سایر موارد آسیب‌شناسی مغزی (۴، ۱۹). اختلالات شناختی عمدتاً ظرف سه ماه پس از وقوع سکته‌ی مغزی رخ می‌دهد و تشخیص اختلالات شناختی در مرحله‌ی حاد می‌تواند برای توان‌بخشی شناختی اولیه اطلاعات حیاتی در اختیار پزشک قرار دهد تا از مرگ و میر اولیه جلوگیری کند (۲۰).

بعد از سکته‌ی مغزی، محدودده‌ی شناختی در گیر در زوال عقل ممکن است با توجه به ویژگی‌های سکته‌ی مغزی از قبیل نوع سکته‌ی مغزی، حجم سکته، تعداد دفعات سکته و محل و شدت آن متفاوت باشد؛ ولی معمولاً، عوارض روانی سکته‌ی مغزی ایسکمی (کاهش جریان خون در بخشی از بدن که معمولاً ناشی از تنگی یا انسداد یک رگ است) بیشتر از سکته‌ی هموراژیک (نشت یا پاره شدن عروق مغزی) است، زیرا معمولاً بقای بیماران مبتلا به سکته‌ی مغزی ایسکمی بیشتر از مبتلایان به سکته‌ی هموراژیک است (۲۱).

معمولاً محل و اندازه‌ی ضایعه و میزان جریان خون مغزی، ریسک ابتلا به اختلالات شناختی پس از سکته‌ی مغزی را تعیین می‌کنند. کاهش جریان خون موضعی عملکرد شناختی را مختل می‌کند، در حالی که احیای جریان خون مغزی وضعیت شناختی را بهبود می‌بخشد (۲۲). به‌طور کلی، کاهش خون‌رسانی و حجم آسیب ناشی از سکته‌ی حاد منجر به اختلالات شناختی کانونی مانند آفازی، فراموشی و آپراکسی یا اختلالات شناختی کلی مانند اختلالات حافظه، توجه و عملکردهای اجرایی و دیگر حوزه‌های شناختی می‌شود (۲۳). با این حال، برخی از اختلالات شناختی حاد طی هفته‌ها و ماه‌ها پس از سکته‌ی مغزی و به دلیل برقراری مجدد جریان خون یا پلاستیسیته مغزی بهبود می‌یابند (۲۲). البته، نقطه‌ی شروع اختلالات شناختی در بیماران مبتلا به سکته‌ی مغزی تفاوت دارد که ممکن است در شدت نقص پس از سکته‌ی مغزی نقش داشته باشد. عوامل خطر ساز رایج در سکته‌ی مغزی نیز بر پلاستیسیته نورونی تأثیر منفی دارند. پلاستیسیته ایده‌ی ثابت بودن عملکرد مغز در زمان‌های خاص را به

مغزی بیشتر در معرض خطر اختلال شناختی قرار دارند و چه مکانیسم‌هایی سبب گسترش زوال عقل می‌شود، هنوز پاسخ مناسبی داده نشده است. اغلب، آزمایش و ارزیابی عملکردهای شناختی بسیار مشکل است، زیرا عموماً تعریف پذیرفته‌شده‌ای از اختلال شناختی و اطلاعات کافی در مورد وضعیت شناختی بیماران پیش از سکته‌ی مغزی وجود ندارد. در ک بهتر رابطه‌ی پیچیده بین سکته‌ی مغزی و نقایص شناختی ممکن است گزینه‌های بیشتری برای پیشگیری و به تأخیر انداختن علائم عدم توانایی پس از سکته‌ی مغزی ارائه دهد. شناسایی عوامل خطر تشخیصی قابل اعتماد و علائم بالینی اختلال شناختی در مرحله‌ی حاد سکته‌ی مغزی یک رویکرد موفق در تشخیص زودهنگام بیماران در معرض افزایش خطر ابتلا به زوال شناختی و یک گام روبه‌جلو در جلوگیری از پیشرفت اختلالات شناختی مبتلایان به سکته‌ی مغزی است.

شناسایی عوامل خطر، علائم بالینی و استفاده از نشانگرهای آزمایشگاهی نقص شناختی ممکن است به تشخیص بیماران که در معرض خطر افزایش ابتلا به زوال شناختی قرار دارند کمک کند و سبب پیشگیری یا به تأخیر افتادن اختلالات شناختی ناشی از وقوع سکته‌ی مغزی در این افراد شود. اگرچه در پاتورنز سکته‌ی مغزی فرآیندهای التهابی دخیل‌اند، اما نقش آنها در مکانیسم‌های پیچیده‌ی پاتوفیزیولوژیک اختلالات شناختی ناشی از سکته‌ی مغزی به‌طور کامل درک نشده است. هدف مطالعه‌ی حاضر ارائه‌ی یک فرصت طلایی برای معرفی عوامل خطر، علائم بالینی؛ و مناطق حساس مغزی در گیر در اختلالات شناختی پس از سکته‌ی مغزی و ارائه‌ی راه‌کارهایی جهت پیشگیری از این اختلالات و کاهش بار سکته‌ی مغزی است.

سکته‌ی مغزی و اختلالات شناختی: تعاریف و معیارها
به دنبال سکته‌ی مغزی، تغییرات عروقی و عصبی یا مجموعه‌ای از این دو رخ می‌دهد که می‌تواند به درجات مختلفی از اختلالات شناختی منجر و شامل یک علت‌شناسی پیچیده با ترکیبی از بیماری‌های کوچک و بزرگ و همچنین آسیب‌شناسی عصبی غیرعروقی

آمیگدال و قشر سینگولیت نیز در عملکرد شناختی، رفتارهای اجتماعی، انگیزه و احساسات نقش دارند. آمیگدال در احساسات و رفتارهای اجتماعی درگیر است، به طوری که میمون‌های دچار آسیب در ناحیه‌ی آمیگدال، رفتارهای اجتماعی مناسبی نداشته و قادر به تغییر حالت چهره‌ی خود در زمان ترس نیستند (۳۴).

وجود ضایعه در هیپو کمپ می‌تواند منجر به اختلال در حافظه‌ی پایدار شود که نتیجه‌ی معمول آن توقف شریان مغزی خلفی است. قطع جریان خون هیپو کمپ چپ، حافظه‌ی کلامی طولانی مدت را مختل می‌کند، در حالی که در هیپو کمپ راست ممکن است نقص حافظه‌ی غیر کلامی دراز مدت رخ دهد. همچنین، به دنبال سکته‌ی مغزی، معمولاً هیپو کمپ کوچک می‌شود. از طرف دیگر، سکته‌ی مغزی و کاهش حجم هیپو کمپ به طور مستقل با کاهش حافظه و اختلالات شناختی مرتبط است (۳۵). پیشنهاد شده که افزایش انتقال دهنده‌ی عصبی گابا و کاهش فعالیت پروتئین کیناز تنظیم شده‌ی خارج سلولی^۳ (ERK) در هیپو کمپ، به توسعه‌ی اختلالات شناختی پس از سکته‌ی مغزی ایسکمی کمک می‌کنند (۳۶). مطالعات دیگر نشان داده‌اند که وجود زخم در ماده‌ی سفید باعث اختلال در عملکرد شناختی شده و میان کنش آتروفی مغز و زخم ماده‌ی سفید می‌تواند نقایص شناختی را بدتر کند. همچنین، زخم ماده‌ی سفید ممکن است به نازک شدن قشر مغز منجر شود و در نتیجه در عملکرد اجرایی و روانی کلام اختلال ایجاد کند (۳۷، ۳۸).

بیماران دچار آسیب مخچه (عمدتاً بر اثر سکته‌ی مغزی) دچار نقص در توانایی فضایی دیداری، حافظه‌ی کلامی و سراسر حوزه‌های مختلف عملکرد اجرایی و استدلال انتزاعی می‌شوند، در حالی که مخچه یک منطقه‌ی جدا از نیم کره‌های مغز است و توسط مدارهای عصبی ساقه‌ی مغز به مغز متصل و از طریق خروجی‌های بسیار به مناطق مغزی مختلف مرتبط است (۳۹).

چالش کشیده و آن را به توانایی تغییر مغز انسان در شرایط مختلف نسبت می‌دهد. مغز شامل سلول‌های عصبی (نورون‌ها) و سلول‌های گلیالی است که بایکدیگر ارتباط دارند و یادگیری ممکن است از طریق تغییر در قدرت این ارتباطات رخ دهد (۲۴).

همچنین مطالعات نشان می‌دهند که اختلالات شناختی در بازماندگان سکته‌ی مغزی در حوزه‌ی توجه و یا مهار اجتماعی، پرخاشگری و تغییرات رفتاری، اختلال در خواب، اضطراب، هذیان (بر اثر کاهش حافظه) و توهم، اختلال پردازش فضایی بصری، اختلال در راه رفتن و جهت‌یابی، قضاوت انتقادی و توانایی اجرایی، اغلب، بیشتر از سایر حوزه‌هاست (۲۵، ۲۶). گاهی اوقات ارزیابی دقیق وضعیت شناختی در مرحله‌ی حاد سکته‌ی مغزی به دلیل تداخل اثر داروهای مانند داروهای آرام‌بخش و مسکن بر عملکرد شناختی پیچیده‌تر است (۲۷).

مناطق حساس درگیر در اختلالات شناختی پس از سکته‌ی مغزی

از محل‌های بحرانی مهم می‌توان به لوب پیشانی نیم کره‌ی غالب (نیم کره‌ی چپ) اشاره کرد (۲۸). با توجه به نقش این لوب در تعیین زمان واکنش، سرعت پردازش، حافظه‌ی کاری^۱، شخصیت، هیجانات، تمرکز، حرکات ارادی و ... اهمیت این ناحیه در عملکرد شناختی تأیید می‌شود. ضایعات لوب تمپورال (گیجگاهی) می‌تواند به انواع اختلالات ادراک، اعوجاج تصویری (انحنای تصاویر) و یا هیجانات روانی منجر شود (۲۹، ۳۰).

آسیب ناشی از سکته در دو بخش مهم تالاموس و هیپوتالاموس نیز سبب بروز نقایص شناختی می‌شود. قطع جریان خون تالاموس در فراموشی و کاهش دقت و حس نقش دارد (۲۹، ۳۱). اهمیت محدوده‌ی تالاموس در عملکرد شناختی از آنجا مشخص می‌شود که تحریک الکتریکی مدار پایز^۲ هیپو کمپ و بافت‌های بالادست و پایین دست آن به بهبود عملکرد شناختی می‌انجامد (۳۲). تالاموس نمونه‌ی مناسب مناطقی است برای بیان این واقعیت که اندازه‌ی ضایعه، شدت اختلال را تعیین نمی‌کند و یک زخم کوچک اما استراتژیک می‌تواند به اختلالات شناختی شدید بینجامد (۳۳). همچنین، نواحی

1- Working memory

2- Papez

3- Extracellular regulated protein kinase

بیماری است (۲۵). شیوع نقایص شناختی در مناطق با سطح تحصیلات پایین‌تر نیز بیشتر است. اثبات شده که بی‌سوادی سبب محدود شدن ذخیره‌ی شناختی فرد و شروع زود هنگام زوال عقل می‌شود. این افراد در برابر آثار نوروپاتولوژی اختلالات شناختی تحمل کمتری دارند، ضمن اینکه ممکن است به دلیل درآمد کمتر به اختلال شناختی اولیه توجه نکنند (۴۵). در واقع، در مقالات به‌طور گسترده به بی‌سوادی و مشاغل غیر ماهرانه به‌عنوان عوامل خطر نقایص شناختی پرداخته شده است (۴۶).

از میزان اختلالات شناختی ناشی از سکته در مردان و زنان گزارش‌های متفاوتی ارائه شده است. در یک بررسی زنان نسبت به مردان اختلالات روانی و زبانی، افسردگی، کمبود انرژی و خستگی بیشتری نشان دادند. با توجه به اینکه بین افسردگی و حافظه رابطه‌ی منفی وجود دارد، افسردگی می‌تواند سبب نقص واقعی در حافظه و پردازش ذهنی شود (۴۷). گزارشی دیگر نشان داد که درصد ابتلا به آفازی در بیماران زن مبتلا به سکته‌ی مغزی به‌طور معناداری بیشتر از مردان است (۲۵، ۴۸). همچنین، به نظر می‌رسد پس از سکته مغزی زنان از لحاظ عملکردی بیشتر از مردان دچار اختلال می‌شوند (۴۹).

میزان آسیب شناختی می‌تواند خفیف تا شدید باشد. هنگامی که نقص خفیف است یا فقط یک دامنه‌ی شناختی را تحت تأثیر قرار می‌دهد، تحت عنوان «اختلال شناختی بدون زوال عقل» طبقه‌بندی می‌شود. هنگامی که آسیب بر حوزه‌های مختلف شناختی تأثیر می‌گذارد و آنقدر قوی است که می‌تواند عملکرد روزانه را به خطر بیندازد، به معیارهای زوال عقل می‌رسد. تقریباً ۱۰ درصد بیماران مبتلا به سکته‌ی مغزی قبل از اولین سکته، ۱۰ درصد پس از سکته‌ی مغزی و بیش از یک سوم پس از عود سکته‌ی مغزی به اختلال شناختی مبتلا می‌شوند (۵۰).

عوامل درگیر در اختلالات شناختی ناشی از سکته‌ی مغزی

پس از سکته‌ی مغزی، عوامل مختلفی مانند سن، سطح آموزش و کیفیت زندگی، نقص بالینی در زمان شروع سکته، عود سکته، فشار خون بالا، فشار خون پایین، اختلال شناختی قبلی، سابقه‌ی بیماری و عوامل ژنتیکی ریسک

بیماران مبتلا به سکته‌ی مغزی محدود به عقده‌های قاعده‌ای، ناهنجاری‌های قابل توجهی در همه‌ی حوزه‌های عملکرد شناختی دارند؛ از جمله ضعف حافظه، کاهش توجه فضایی-دیداری و پردازش بینایی، آفازی (آنچه بیمار می‌خواهد بگوید کاملاً با آن چیزی که می‌گوید تفاوت دارد)، اختلالات حرکتی مانند کندی، افسردگی، خشم، ناامیدی، بی‌احساسی و بی‌تفاوتی قابل توجه به تحریکات، ناتوانی در محاسبه‌ی فاصله و نداشتن اختیار و اراده و یا بی‌انگیزگی. همچنین، در بیمارانی که عقده‌های قاعده‌ای سمت راست مغز آنها دچار سکته‌ی مغزی می‌شود، غفلت از سمت چپ بدن مشاهده می‌شود و بیمار ناخودآگاه فقط به هر آنچه به سمت راست بدنش مربوط می‌شود توجه می‌کند (۴۰، ۴۱).

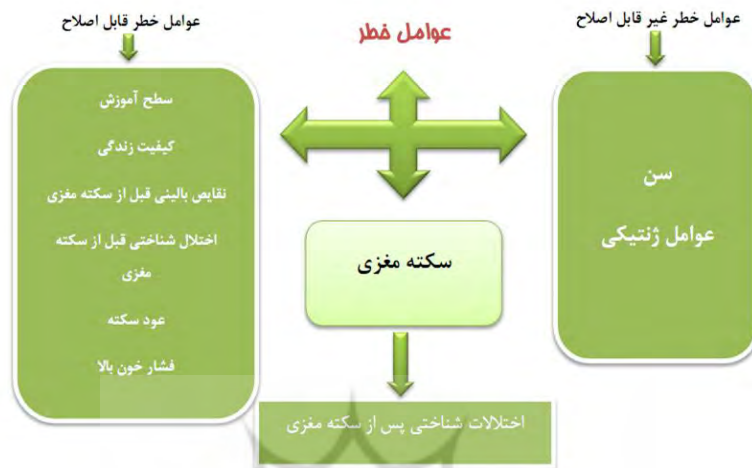
فرکانس و اپیدمی اختلالات شناختی متعاقب سکته‌ی مغزی

برای برنامه‌ریزی مناسب استراتژی‌های بهداشت عمومی و تخصیص منطقی منابع، درک اپیدمیولوژی اختلالات شناختی، در یک جمعیت خاص، بسیار مهم است. کاربرد راهبردهای پیشگیرانه توسط افراد جامعه به آگاهی آنها از میزان شیوع اختلالات شناختی و اهمیت نسبی عوامل مؤثر بر آنها بستگی دارد.

با پیشرفت علم، احتمال زنده ماندن افرادی که دچار سکته‌ی مغزی شده‌اند بسیار زیادتر شده، اما بازماندگان آن کماکان در معرض خطر اختلال شناختی قرار دارند و تعداد آنها نیز رو به افزایش است (۴۲، ۴۳). اگرچه همه‌ی انواع سکته‌ی مغزی به اختلالات شناختی نمی‌انجامند، اما به‌طور قابل توجهی خطر ابتلا به زوال عقل را افزایش می‌دهند. بر اساس چندین گزارش، فراوانی نقص شناختی پس از سکته‌ی مغزی تقریباً ۲۲ تا ۴۵ درصد، با فرکانس حدود چهار تا پنج و نیم برابر فرکانس اختلال شناختی در افراد هم‌سن بدون سابقه‌ی سکته‌ی مغزی است (۴۲، ۴۴). بروز زوال عقل در افراد مسن‌تر نسبت به افراد جوان‌تر، به ازای هر پنج سال، تقریباً از ۱۰ به ۳۲ درصد افزایش می‌یابد (۳، ۱۹). میزان شیوع اختلالات شناختی ناشی از سکته در مناطق روستایی بیشتر است که احتمالاً به دلیل کمبود امکانات در مراحل اولیه‌ی وقوع

ابتلا به نواقص شناختی را افزایش می‌دهند. از این میان، سن و عوامل ژنتیکی اصلاح‌ناپذیر و بقیه اصلاح‌پذیرند.

شکل ۱- عوامل درگیر در اختلالات شناختی پس از سکته مغزی



کاهش می‌دهد (۵۶). علاوه بر شدت افزایش فشارخون، مدت زمان فشارخون بالا نیز می‌تواند از عوامل مهم زوال عقل پس از وقوع سکته مغزی باشد. در حضور دیابت، فرد با فشارخون بالا حتی در معرض خطر بالاتری از سکته مغزی و اختلال شناختی قرار دارد (۳، ۵۲، ۵۷). خطر ابتلا به نقایص شناختی نیز زمانی که بیماری‌های عروقی به‌طور هم‌زمان رخ می‌دهند بیشتر است، بنابراین، فشارخون بالا، فیبریلاسیون دهلیزی، دیابت، سکته قلبی و نارسایی احتقانی قلبی، اغلب، می‌توانند با نسبت‌های مختلف در ایجاد اختلالات شناختی نقش داشته باشند (۵۸). به‌طور کلی، عوامل خطر عروقی مانند فشارخون بالا، دیابت، چربی خون، سیگار کشیدن، فیبریلاسیون دهلیزی، تشنج و عفونت، خطر ابتلا به اختلالات شناختی ناشی از سکته مغزی را افزایش می‌دهند (۵۹). با این حال، سهم مستقل عوامل خطر عروقی در اختلالات شناختی ناشی از سکته مغزی نیاز به بررسی و اتفاق نظر دارد (۵۲). افت فشارخون از دیگر گزینه‌های مؤثر بر اختلال شناختی در افراد مبتلا به سکته مغزی است. در برخی گزارش‌ها،

کهن‌سالی قوی‌ترین عامل زوال عقل بعد از وقوع سکته مغزی است (۵۱). شواهد نشان می‌دهند که میزان شیوع زوال شناختی پس از سکته مغزی با افزایش سن (پس از ۶۰ تا ۶۵ سالگی) به‌طور تصاعدی افزایش می‌یابد (۵۲). سطح آموزش و کیفیت زندگی نیز از عوامل خطر ضد و نقیضی است که می‌تواند محدوده‌ی اختلالات شناختی بیماران را تحت تأثیر قرار دهد. نتایج مطالعات پیشنهاد می‌کنند که آموزش عالی با شناخت بیشتر همراه است و به نظر می‌رسد که سطح آموزش عالی بتواند تحمل زوال شناختی را افزایش دهد (۵۳، ۵۴). با این حال، در گزارشی ثابت شده که سطح آموزش هیچ تأثیری بر میزان وخامت اختلالات شناختی ندارد (۵۵).

فشارخون بالا شایع‌ترین عامل خطر اصلاح‌پذیر سکته مغزی است. شواهد غیرمستقیم نشان می‌دهند که سطوح بالاتر فشارخون عمومی، خطر بیشتر اختلال شناختی پس از سکته مغزی را به دنبال دارد. از طرف دیگر، کاهش فشارخون تا حد نرمال، با کاهش خطر سکته مغزی مکرر، خطر نقص شناختی این بیماران را

اما روند تحلیل نورونی، که منجر به زوال عقل پس از وقوع سکته مغزی می‌شود، برای تشخیص پاتولوژیک کافی نیست. این موضوع مهم می‌تواند با استفاده از برش‌نگاری با گسیل پوزیترون^۳ برای تأیید وجود آمیلوئید در مغز دقیق‌تر بررسی شود (۶۵).

نقش تأثیرات ژنتیکی بر اختلالات شناختی بعد از سکته مغزی به خوبی مشخص نشده است. اخیراً گروهی از ژن‌های درگیر در بیماری‌های عروق کوچک مغزی، که احتمال می‌رود در روند سکته مغزی دخالت داشته باشند، شناسایی شده‌اند. این ژن‌ها با دستور ساخت پروتئین‌های ساختاری مانند کلاژن تیپ ۵ در تثبیت ماتریکس خارج سلولی نقش دارند. با توجه به این مهم که ماتریکس خارج سلولی، بخش جدایی‌ناپذیر عروق کوچک هستند، جهش در این ژن‌ها، زمینه‌ی آسیب عروقی را فراهم می‌کند. ژن‌های^۴ NOTCH3،^۵ HTRA1،^۶ TREX1 به عنوان کاندیداهای احتمالی این پدیده تحت مطالعه هستند (۶۶، ۶۷).

ارزیابی عصبی شناختی پس از سکته

در بسیاری از مطالعات، ضایعات نوروآناتومیکی^۷ ناشی از سکته مغزی عاملی اساسی در القای اختلالات شناختی تلقی می‌شوند. پیشنهاد شده که مرگ بافت مغزی ناشی از نرسیدن خون به مغز فقط بخش کوچکی از تنوع اختلالات شناختی در بیماران دچار سکته مغزی را توضیح می‌دهد و وقوع این عارضه پس از سکته مغزی در مناطق استراتژیک مانند لیمبیک، قشر پیشانی و ماده سفید، نقش مهمی در القای مکانیسم‌های اختلال شناختی بازی می‌کند (۶۸). افزایش آگاهی از روابط ساختاری-عملکردی می‌تواند به ارزیابی عصبی شناختی کمک کند. در حال حاضر، در جنبه‌های مختلف بیماری‌های عروق مغزی تجربه‌ی کافی وجود دارد و تعیین اختلال

مواردی از دمانس عروقی ناشی از افت فشارخون عمومی وجود دارد (۶۰). با این حال، ارتباط افت فشارخون با پیشرفت زوال شناختی با تأخیر همراه است. این آثار ممکن است مربوط به تغییرات شریانی در مغز مسن و افزایش آسیب‌پذیری به کاهش خون‌رسانی بالینی یا تحت بالینی در مناطق اطراف بطن، عقده‌های قاعده‌ای و یا هیپوکمپ باشد (۶۱). فشارخون دیاستولیک پایین همراه با اختلال شناختی بیشتر در جمعیت‌های سال‌خورده مشاهده می‌شود و کاهش فشارخون، خطر ابتلا به نقایص شناختی در افراد مسن مبتلا به اختلالات عروقی را افزایش می‌دهد. این بیماران اغلب بی‌ثباتی عروقی-عصبی^۱ دارند و تکرار کاهش فشارخون ممکن است سبب بدتر شدن زوال شناختی آنها شود (۶۲).

از سوی دیگر، چنانچه فردی سابقه اختلال شناختی داشته باشد، سکته مغزی سبب بدتر شدن وضعیت شناختی وی می‌شود. این موضوع بیانگر این واقعیت است که پس از سکته مغزی، احتمال تخریب سلول‌های مغزی افزایش یافته و نتیجه‌ی آن شروع زودرس نقصان حافظه، بدتر شدن حافظه و سایر عملکردهای شناختی مانند آفازی ترانس کورتیکال حسی^۲ است. این ضایعه با آسیب‌دیدگی نواحی خاصی از لوب تمپورال با علایمی چون درک ضعیف شنوایی و اختلالات زبانی ارتباط دارد (۶۳). تغییرات ساختاری قبلی مغز احتمالاً به ادغام فرآیندهای موازی (به عنوان مثال عروقی-عصبی) ارتباط دارد و نتیجه‌ی آن توسعه‌ی زوال عقل است. در واقع، بین مکانیسم‌های عروقی و آسیب نورونی نوعی هم‌پوشانی وجود دارد (۶۴). فقط یک عامل است که نمی‌تواند پیشرفت زوال عقل مرتبط با آسیب‌شناسی رگ‌های بزرگ را تبیین کند و احتمالاً چند عامل، که ویژگی‌های سکته مغزی (نوع سکته مغزی، حجم، تعداد دفعات سکته، محل و شدت آن) و همچنین ویژگی‌های میزبان را مدنظر قرار می‌دهند، در تعیین گسترده‌ی اختلالات شناختی نقش دارند. اختلال شناختی زمانی رخ می‌دهد که تعامل چند مکانیسم به بیش از آستانه‌ی بحرانی برای شناخت عادی برسد، بنابراین حتی اندکی افزایش بار آمیلوئید و نوروفیبریلاتوری آسیب‌شناسی طبیعی است.

1- Neurocardiovascular

2- Transcortical sensory aphasia

3- Positron Emission Tomography

4- Neurogenic Locus Notch Homolog Protein 3

5- High temperature requirement factor A1

6- Three Prime Repair Exonuclease 1

7- Neuroanatomical

همچنین از دست دادن سیناپس‌های گلو تاماتی در القای اختلالات شناختی سکتی قشر گیجگاهی مؤثر است. این سیناپس‌ها نقش مهمی در حفاظت از لوب پیشانی در مقابل نقص شناختی پس از سکتی مغزی دارند (۷۴). مطالعات دیگر کمبود مونوآمین‌هایی همچون دوپامین و ۵-هیدروکسی تریپتامین^۴ در هسته‌های قاعده‌ای و نئوکورتکس در شرایط دمانس عروقی پس از سکتی و اختلالات شناختی را گزارش داده‌اند (۷۳).

اختلال در پریسیت‌ها: پریسیت‌ها در غشای پایه‌ی احاطه کرده‌ی آندوتلیوم مویرگی جاسازی شده و در رگ‌زایی، جنبه‌هایی از پاسخ ایمنی مغز، تثبیت، بلوغ و بازسازی سلول‌های آندوتلیال و برقراری ارتباط بین سلول‌های آندوتلیال نقش دارند (۷۵). تصور می‌شود که پریسیت‌ها با پوشش دادن بسیاری از مویرگ‌های سیستم عصبی مرکزی در تنظیم عملکرد سد خونی-مغزی^۵ (BBB) نقش داشته باشند و تخریب آنها در تنظیم عملکرد سد خونی-مغزی اختلال ایجاد کند (۷۶). پریسیت‌های مغزی قدرت انقباض دارند و در پاسخ به نوروترانسمیترها، قطر مویرگ‌ها را تغییر می‌دهند. از دست دادن پریسیت‌ها، ضخیم شدن غشای پایه، تورم و برآمدگی‌های آندوتلیال به طرف لومن مویرگی در شرایطی مانند سکتی مغزی، پیری، فشارخون بالا و دیابت اتفاق می‌افتد. جالب اینکه پریسیت‌ها در زمان التهاب، فنوتیپ خود را به منظور مهاجرت تغییر می‌دهند تا نوتروفیل‌ها بتوانند از غشاء پایه مویرگی عبور کنند، بنابراین ممکن است توانایی پریسیت‌ها در کنترل جریان خون مویرگی و تنظیم عملکرد سد خونی-مغزی در صورت وجود عفونت و التهاب به خطر بیفتد (۷۷).

کاهش خون‌رسانی و نارسایی انرژی: در سکتی مغزی ایسکمی، نقص‌های شناختی کانونی به وجود آمده فقط مربوط به مرگ بافتی در ناحیه‌ی مورد نظر نیست، بلکه می‌تواند ناشی از کاهش خون‌رسانی در بافت‌های مجاور

شناختی پس از سکتی با در نظر گرفتن پاتومورفولوژی^۱ سکتی و تصویربرداری عصبی^۲ امکان‌پذیر است. در تعیین پاتومورفولوژی، محل سکتی مغزی، حجم و تعداد ضایعات یا تعداد زخم‌ها عوامل مهمی هستند و از میان آنها محل سکتی در تعیین وضعیت شناختی نسبت به بقیه‌ی عوامل نقش مهم‌تری دارد. حجم تنها در مواردی که از ظرفیت جبرانی فرد فراتر رفته باشد، تعیین‌کننده‌ی مهمی در وضعیت اختلال شناختی است (۶۹). تعداد ضایعات مغزی سومین عامل تعیین‌کننده است، به طوری که سکتی‌های مغزی متعدد منجر به اختلالات شناختی شدیدتر می‌شوند (۷۰).

تصویربرداری عصبی امکان بررسی ساختار و عملکرد مغز موجود زنده در شرایط پاتومورفولوژی را فراهم می‌کند. روش‌های تصویربرداری عصبی مدرن بخش جدایی‌ناپذیر معیارهای تشخیصی واقعی اختلال شناختی هستند. با این روش، ارزیابی ضایعات ساختمانی سکتی مغزی (شامل ترکیبی از حجم و جایگاه، همچنین آتروفی مغز) امکان‌پذیر می‌شود (۷۱). آتروفی عمومی مغز و تغییرات ماده‌ی سفید مغز نیز که با افزایش خطر ابتلا به اختلالات شناختی همراه است، با تصویربرداری عصبی قابل شناسایی است (۶۹). اسکن تصویربرداری مغز^۳ یا ام.آر.آی مشاهده‌ی ضایعات کوچک‌تر مغز ناشی از بسته شدن رگ را با وجود لکه‌هایی در ماده‌ی سفید مغز و سیگنال‌های بیشتری که می‌دهد، امکان‌پذیر می‌کند. همچنین برای تشخیص دمانس یا افسردگی و بررسی عمومی شناختی از توموگرافی با گسیل پوزیترون استفاده می‌شود که به خصوص واجد قدرت تمیز ماده‌ی خاکستری است و تراکم هسته‌ی خاص مورد مطالعه را به خوبی اندازه‌گیری می‌کند (۷۲).

اساس نوروشیمیایی و ساختاری زوال شناختی پس از سکتی مغزی

نقش نوروترانسمیترها: تاکنون، فقط چند انتقال‌دهنده‌ی خاص به عنوان منعکس‌کننده‌ی آسیب‌شناسی عصبی-عروقی در اختلال شناختی پس از سکتی معرفی شده‌اند. مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت سیناپسی کولینرژیک قشر در دمانس پس از سکتی مغزی کاهش می‌یابد (۷۳).

1- Pathomorphological

2- Neuroimaging

3- Magnetic resonance imaging

4- 5-hydroxytryptamine

5- Blood-brain barrier

آستانه‌ی ایسکمی می‌تواند سبب علائم عصبی و آسیب بافتی شود، اما برخی از علائم عصبی و آسیب بافت‌های خاص به اختلال مویرگی مربوط اند (۸۴). از طرف دیگر، اکسایش خودکار اکسی‌هموگلوبین به مت‌هموگلوبین و آهن، موجب آزاد شدن رادیکال‌های سوپراکسید بسیار واکنش‌پذیر می‌شود. تصور می‌شود سوپراکسیداز با تخلیه‌ی سطح نیتریک‌اکسید عروقی سبب انقباض عروق، القای پراکسیداسیون چربی و تشکیل پروکسی نیتريت می‌شود که به نوبه‌ی خود به انقباض عروق و آسیب ساختاری رگ‌های میکروسکوپی مغزی، از جمله لایه‌ی سلول‌های آندوتلیال، می‌انجامد (۸۵).

در اختلال عملکرد شدید مویرگی، کاهش موازی فشار اکسیژن بافت، به نوبه‌ی خود، باعث شکست شدید تنظیم عملکرد سد خونی-مغزی، رسوب بتا آمیلوئید و از دست دادن حمایت تغذیه‌ای مغز می‌شود (۸۶). آسیب‌پذیری بیماران مبتلا به اختلال مویرگی در برابر کاهش محتوای اکسیژن خون شریانی ممکن است ارتباط قوی با اختلالات شناختی و حتی جنون داشته باشد. در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد شدید مویرگی، کاهش اندک غلظت هموگلوبین و یا اشباع خون ممکن است باعث هیپوکسی مغزی منطقه‌ای و در نتیجه اختلال شناختی شود (۸۷). برای بیماران دچار سکتته‌ی مغزی در گیر در اختلالات مویرگی، توجه ویژه به عملکرد ریوی ممکن است در کاهش خطر ابتلا به اختلال شناختی و کاهش پیامدهای بلندمدت کمبود اکسیژن در بافت مغز مفید باشد (۸۱)، درحالی که اگر انسداد عروق بزرگ، علت کمبود اکسیژن در بافت باشد، باز نمودن مجدد عروق، به وضوح، گستره‌ی ناحیه‌ی آسیب‌دیده را محدود می‌کند. در ضمن، بررسی بازگرداندن الگوهای جریان مویرگی نیز الزامی است.

سمیت ناشی از ورود کلسیم: سکتته‌ی مغزی سبب فعال شدن مداوم و شدید گیرنده‌های گلوتاماتی و ورود مقادیر زیادی سدیم و کلسیم به سلول می‌شود. با ورود این یون‌ها به داخل سلول و افزایش فشار اسمزی، آب وارد سلول می‌شود که نتیجه‌ی آن ادم سلولی حاد و مرگ سلولی است. تخریب نورونی و اختلالات شناختی که

هم باشد. در شرایط حاد، آفازی و بی‌توجهی با تغییرات جریان خون اطراف ناحیه‌ی آسیب‌دیده بیشتر از خود ناحیه‌ی آسیب‌دیده ارتباط دارد (۷۸). در سطح تمام مغز، ماهیت پویای پردازش اطلاعات به تغییرات توزیع جریان خون در مناطق مختلف مغز حساس است، به طوری که بیماران مبتلا به سازش همودینامیک در مهارت‌های پردازش از جمله توجه، عملکرد اجرایی و حافظه دچار نقص هستند (۷۹). شاید روشن‌ترین شاهد برای اثر همودینامیک مغزی در بیماری رگ‌های بزرگ باشد که در آن از دست دادن فشار پرفیوژن (فرایند تحویل مواد غذایی از سرخرگ‌ها به بستر مویرگی) شریان کاروتید مسدود یک نیم‌کره‌ی مغزی باعث یک سری وقایع همودینامیک، از جمله اتساع عروق مغزی و افزایش کسری برداشت اکسیژن جبرانی، می‌شود (۴، ۸۰، ۸۱). کاهش خون‌رسانی ممکن است از طریق کاهش حجم مغز بر شناخت اثر بگذارد، به طوری که کاهش حجم ماده‌ی خاکستری در بیماران مبتلا به اختلال شناختی ناشی از سکتته‌ی مغزی ایسکمی عمدتاً در تالاموس شناسایی شده است (۸۲).

در مغز سالم، تغییر در مدت زمان باز بودن مویرگ‌ها و حفظ برداشت کارآمد اکسیژن با جریان متابولیسم جفت می‌شوند، بنابراین در شرایط اختلال مویرگی و جریان خون محدود، ظرفیت ذخیره‌ی عروق مغزی کاهش یافته و در حفظ جفت شدن جریان خون و سوخت‌وساز بعدی عروق محدودیت ایجاد می‌شود که نتیجه‌ی آن کمبود انرژی و پیامدهای بعدی آن است. در سکتته‌ی مغزی، عملکرد بافت مغزی و بقای آن با کمبود اکسیژن و در نتیجه جریان خون محدود تهدید می‌شود، درحالی که در اختلال عملکرد مویرگی، منبع هیپوکسی، برداشت ناکارآمد اکسیژن از عروق کوچک است. شایان ذکر است که علائم مشابه سکتته‌ی مغزی و آسیب بافت هیپوکسی در غیاب محدودیت جریان خون می‌تواند به واسطه‌ی اختلالات جریان خون مویرگی ایجاد شود (۸۰، ۸۳). صرف‌نظر از اینکه مدت زمان باز بودن عروق کاهش یافته و یا در سطح مویرگی کاهش ایجاد شده باشد، کاهش جریان خون مغزی به کمتر از

سکته‌ی مغزی می‌شود (۴, ۹۴, ۹۵). همچنین کانال‌های پتاسیمی وابسته به آدنوزین تری فسفات^۲ (ATP) یک قسمت اجباری از مکانیسم‌های حفاظت در برابر استرس اکسیداتیو هستند و ورزش‌های کوتاه‌مدت یا درازمدت با دست‌کاری در این مکانیسم‌ها و افزایش بیان کانال‌های پتاسیمی وابسته به ATP می‌توانند نقش محافظتی خود را اعمال کنند (۹۶).

آسیب به مویرگ‌ها و اختلال در سد خونی - مغزی:
سلول‌های آندوتلیال از نظر مکانیکی توسط اتصالات محکم به هم متصل‌اند و با این اتصال یک پارچگی تنظیم عملکرد سد خونی - مغزی و جلوگیری از نشت مولکول‌های سمی به فضای میان‌بافتی مغز را تضمین می‌کنند. نشان داده شده که اختلال در سیگنالینگ بین سلول‌های آندوتلیال باعث اختلال عمیق کنترل عروقی در سرتاسر بستر مویرگی می‌شود (۹۷, ۹۸). نوتروفیل‌ها در عروق کوچک به سلول‌های آندوتلیال مویرگی چسبیده و موجب آزاد شدن گونه‌های فعال اکسیژن و آنزیم‌های لیزوزومی می‌شوند. این واکنش‌های التهابی غیرطبیعی باعث می‌شوند سلول‌های آندوتلیال تحت نکرور قرار گرفته، از غشای پایه جدا و پس از آن در گردش خون محیطی یافت شوند. فعال شدن نوتروفیل‌ها و سلول‌های آندوتلیال در لومن مویرگی باعث اختلال شدید عملکرد مویرگی می‌شود. داده‌های اخیر از مطالعات تصویربرداری مغز انسان و مدل حیوانی نشان می‌دهند که اختلال عملکرد عروق مغزی ممکن است به افت شناختی و شروع تغییرات عصبی در بیماری آلزایمر بینجامد (۹۹). آسیب عروقی و شکسته شدن تنظیم عملکرد سد خونی - مغزی ممکن است چند روز بعد رخ دهد و منجر به ادم و همچنین خونریزی شود (۴).

آسیب مربوط به التهاب و پاسخ ایمنی: التهاب یکی از مکانیسم‌های اساسی در آسیب‌شناسی تصلب شرایین و عوارض بعدی آن است. التهاب عصبی و پاسخ‌های ایمنی با سکته‌ی مغزی در ارتباط هستند و احتمالاً نقش مخرب در عملکرد شناختی پس از سکته‌ی مغزی را

بعد از سکته‌ی مغزی اتفاق می‌افتد، ممکن است محصول سمیت تحریکی گیرنده‌های گلو تاماتی باشد. همچنین کمبود اکسیژن سبب معکوس شدن جهت محور ناقلان گلو تاماتی وابسته به سدیم می‌شود که حاصل آن آزاد شدن مقادیر زیادی گلو تامات است (۸۸). از سوی دیگر، اختلال در تنظیم کلسیم آستروسیت‌ها، الیگودندروسیت‌ها و میکروگلیاها نیز در مطالعات مدل‌های تجربی بیماری آلزایمر و پاتوژنز آن ثابت شده است (۸۹).

استرس اکسیداتیو: رادیکال‌های آزاد و اکسیدان‌های تولید شده از سلول‌های ملتهب، زندگی بافت‌های اطراف کانون ایسکمی را تهدید می‌کنند (۹۰). منبع اصلی رادیکال‌های آزاد و عامل اصلی پاسخ التهابی به آسیب‌های ناشی از سکته‌ی مغزی میتوکندری است (۹۱). مغز توسط جمع‌کننده‌های رادیکال‌های آزاد برون‌زاد مثل آسکوربات و آلفا تکوفرول و یا آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی درون‌زاد مثل گلوکاتیون پراکسیداز و کاتالاز در مقابل این رادیکال‌ها حفاظت می‌شود. هرچند بیان این آنزیم‌ها طی ایسکمی افزایش می‌یابد، ولی ظرفیت آنها محدود است و در نتیجه غلظت رادیکال‌های آزاد رو به افزایش می‌گذارد (۹۲). ایسکمی مغزی از طریق آبخشاری از وقایع متابولیکی با تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و نیتروژن سبب تشدید آسیب سلولی می‌شود. محصولات جانبی تولید ترکیبات پرانرژی در بدن رادیکال‌های آزاد اکسیژن هستند. مقادیر زیاد اکسیژن در بافت‌های هوایی مانند مغز می‌توانند این مولکول حیاتی را به گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)^۱، که بسیار کشنده‌اند، تبدیل کنند. افزایش گونه‌های فعال اکسیژن در نهایت سبب آسیب به لیپیدها، پروتئین‌ها، دی.ان.ای و مرگ سلولی می‌شود (۹۱). شواهد روزافزون از عدم تعادل اکسیداتیو، که با اختلال در فعالیت آنزیمی آنتی‌اکسیدانی و افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن سبب اختلال شناختی و بیماری آلزایمر می‌شود، حمایت می‌کنند (۸۸, ۹۳). جالب اینکه تولید اندک گونه‌های فعال اکسیژن در برخی موارد می‌تواند نقش محافظتی در برابر سکته‌ی مغزی داشته باشند و پیش‌شرطی سازی با عواملی چون هایپراکسی با تولید گونه‌های فعال اکسیژن سبب حفاظت در برابر

1- Reactive oxygen species

2- Adenosine triphosphate

آسیب ایسکمی را تا حد زیادی می توان به نکرروز (مرگ سلول ها در پاسخ به یک آسیب حاد، با علایمی چون تورم، التهاب، پاره شدن سلول ها و آسیب و التهاب سلول های مجاور) نسبت داد. با این حال، پیشرفت های اخیر نشان می دهند که مرگ سلولی معنادار توسط آپوپتوز (مرگ برنامه ریزی شده سلول) و همچنین مکانیسم ترکیبی آپیتوز و نکرروز رخ می دهد. مرگ نوروها، از هر نوع، می تواند با انواعی از بیماری های شناختی، از جمله آلزایمر، مرتبط باشد. جالب اینکه در گزارشی، سلول های پلی پلوئیدی فقط در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر و در مناطقی که مرگ سلول های عصبی قبلاً در آن گزارش شده (در حالت پلی پلوئیدی، چهار درصد از سلول های عصبی در معرض خطر هیپوکمپ هستند) یافت شد (۱۰۶، ۱۰۷). به طور کلی، تمام نقاط مغزی درگیر در اختلالات شناختی به مرگ سلولی حساس اند، اما نوروها هیپوکمپ به ویژه به حوادث ایسکمی حساس هستند و مرگ سلولی در این ناحیه منجر به نقص های شناختی شدید می شود (۱۰۷).

آتروفی سلول های مغزی: بسیاری از مطالعات شناختی، تغییرات حجم عصبی پس از سکته مغزی را نشان داده اند. نازک شدن قشر یا آتروفی در بازماندگان سکته مغزی، که از اختلالات شناختی رنج می برند، به دفعات گزارش شده است (۱۰۸). نشان داده شده که لوب تمپورال میانی و آتروفی عمومی، هر دو، با نقایص شناختی ناشی از سکته مغزی ارتباط دارند. عوامل عروقی مانند کلسترول بالا و دیابت، که مرتبط با خطر سکته مغزی هستند، منجر به آتروفی هیپوکمپ می شوند، به طوری که اندازه هیپوکمپ این افراد کاهش ۱۰ تا ۲۰ درصدی را نشان داده است (۱۰۹).

اختلالات شناختی عروقی: اختلال شناختی عروقی به شرایط ناشی از انواع ضایعات عروقی مغز یا اختلال در جریان خون مغزی نسبت داده می شود. ضایعات عروقی شامل نوع و اندازه رگ، منشأ و ماهیت انسداد عروق می شود. نفوذپذیری یا یک پارچگی اجزای دیواره عروق نیز به عنوان متغیرهای مهم در پرفیوژن و جریان خون

دارند. اختلال در مکانیسم های التهابی احتمالاً عاملی مؤثر در مسیر اختلالات شناختی است. شواهد بالینی و تجربی تأیید کرده اند که مکانیسم های التهابی نقش مهمی در پاتوژنز و پیشرفت ترومبوز، پارگی رگ و سکته مغزی دارند. در واقع، التهاب در بیماری هایی چون سکته مغزی، تصلب شرایین و ... ممکن است یک پارچگی مدار زیرقشری را قطع کرده و باعث اختلال شناختی و افسردگی شود. همچنین، التهاب در افراد مسن، به واسطه تولید فاکتورهای التهابی همچون سیتوکین ها و کموکین ها، نقش مهمی در ایجاد پلاک های آمیلوئید مرتبط با نقص شناختی، دارد. پروتئین واکنشی C¹ (CRP) یکی از نشانگرهای مهم التهابی مزمنی است که در تصلب شرایین و سکته مغزی نقش دارد و به نظر می رسد از طریق آسیب به ریزساختار مغزی (مانند اختلال در عملکرد آندوتلیال عروقی، افزایش بیان مولکول های چسباننده آندوتلیال، افزایش فعالیت فاگوسیتوز منوسیت ها و افزایش سمی شدن سلولی) مرتبط با عملکرد شناختی و کارکردهای اجرایی وارد عمل شود. همچنین، آستروسیت ها و میکروگلیاها با تولید واسطه های التهابی همچون اینترلوکین شش و هشت سبب پیشرفت اختلالات شناختی در سکته مغزی می شوند بنابراین، استراتژی هایی که موجب افزایش عوامل ضدالتهابی و تقویت سیستم ایمنی می شوند ممکن است در جلوگیری از ایجاد اختلالات شناختی، به خصوص پس از سکته مغزی، مفید باشند (۱۰۰-۱۰۳).

مرگ سلولی: شواهدی وجود دارد که نشان می دهد مرگ سلولی ایسکمی ممکن است با اتوفاژی، که در طول ایسکمی مغزی برای حذف بخش عمده ای از اندامک ها و پروتئین های آسیب دیده فعال می شوند، میانجی گری شود (۱۰۴). پیشنهاد می شود که استرس اکسیداتیو و تنش های آندوپلاسمی (مرحله مهمی در سکته مغزی، به طوری که بین استرس آندوپلاسمی و التهاب و اختلال در میتوکندری ارتباط وجود دارد) محرک قوی برای فعالیت اتوفاژی نوروها هستند. همچنین اتوفاژی آپوپتوز می تواند به موازات هم روی دهند (۱۰۵).

مطالعات تجربی نشان می دهند که مرگ نوروها بعد از

نتیجه گیری

شیوع اختلالات شناختی پس از سکته در بازماندگان سکته مغزی زیاد است و بر اساس سن، موقعیت سکته، حجم، سابقه بیماری شناختی و تداخل سایر بیماری‌ها، عود سکته، سطح آموزش و تحصیلات، ژنتیک و ... تغییر می‌کند. پیری از مهم‌ترین عوامل ضعف شناختی پس از سکته مغزی است. اختلال شناختی در مرحله حاد سکته مغزی عمدتاً توسط محل و اندازه ضایعه تعیین می‌شود (۱۱۴). برای کمک به تعیین راهبردهای درمانی مناسب، مطالعات نقشه‌برداری ضایعه در تعیین مناطقی از مغز که در فرآیندهای شناختی دامنه‌ی خاصی درگیرند مفید خواهد بود. لوب‌های پیشانی و گیجگاهی، منچه و عقده‌های قاعده‌ای از مناطق استراتژیک مهمی‌اند که آسیب به آنها با درجات مختلفی از اختلالات شناختی همراه است (۳۰، ۱۱۵).

با وجود اینکه هنوز برای پیش‌بینی نقایص شناختی پس از سکته مغزی، نشانگرهای تصویربرداری عصبی قابل‌اعتمادی یافت نشده، ولی تصویربرداری عصبی، توموگرافی با گسیل پوزیترون و اسکن تصویربرداری مغز، بخش‌جدایی‌ناپذیر معیارهای تشخیصی واقعی اختلالات شناختی هستند. نقش بالقوه التهاب، استرس اکسیداتیو، سمیت سلولی ناشی از ورود کلسیم، آسیب مویرگی، شکسته شدن عملکرد تنظیم سد خونی - مغزی و آتروفی و مرگ سلولی و بسیاری از آسیب‌های دیگر در ایجاد اختلالات شناختی قبل و بعد از سکته مغزی تا حدودی شناخته شده است. هر اقدامی که موجب کاهش و یا کنترل بیماری‌های متعاقب سکته مغزی شود، در پیشگیری از نقایص شناختی پس از سکته مغزی مؤثر خواهد بود (۱۱۶).

به دلیل مکانیسم پاتوفیزیولوژیک پیچیده‌ی آغاز شده توسط سکته مغزی، درمان دارویی اختلالات شناختی پس از سکته مغزی یک چالش درمانی حل نشده است. با وجود شیوع زیاد اختلالات شناختی، گزینه‌های درمانی نقص شناختی ناشی از سکته مغزی محدود است.

مغزی مطرح‌اند. اختلال عملکرد عروقی نیز با خونریزی، توزیع منطقه‌ای جریان خون و محل آناتومیکی (قشر مغز در مقابل زیرقشری)، اندازه، تعدد، سن ضایعات، تأثیرات ژنتیکی، وجود سابقه‌ی بیماری مربوط به عروق گردش خون عمومی، تغییرات سرخرگی از جمله ضخامت انتیما و نکروز فیروئید ارتباط دارد (۱۱۰، ۱۱۱).

آثار حفاظت نوروئی نانوذرات در برابر عوارض شناختی سکته مغزی

در سال‌های اخیر، سیستم تحویل دارویی نانوذرات به عنوان روشی ایمن و مؤثر در انتقال عوامل درمانی نوروئی از خلال تنظیم عملکرد سد خونی - مغزی توجه بسیاری از متخصصان سکته مغزی را جلب کرده است. این توانایی به دلیل ثبات نانوذرات و ویژگی‌های خاص انتقال فعال / غیرفعال آنها در رسیدن به اهداف مورد نظر است، به طوری که سبب افزایش غلظت دارو در ناحیه‌ی دچار ضایعه می‌شوند. از انواع پلیمر زیستی تخریب‌پذیر، با سمیت کم، به طور گسترده استفاده می‌شود. با وجود مزایای قابل توجه نانوذرات در مقابله با عوارض شناختی ناشی از سکته مغزی، استفاده از آنها با محدودیت‌هایی مانند هزینه‌ی زیاد و مهارت‌های پیچیده در روند تولید و کاربرد روبه‌روست. علاوه بر این، زمان تجزیه‌ی بیولوژیکی نانوذرات و آزاد شدن دارو نیز مهم است. همچنین، دانستن این موضوع که آیا دارو قبل از رسیدن به جایگاه هدف، از سیستم عصبی مرکزی (CNS) دفع می‌شود یا نه بسیار مهم است.

لیپوزوم‌ها جزو اولین نانوذراتی بودند که در انتقال دارو از آنها استفاده شد و امروزه نیز به دلیل سازگاری و تجزیه‌ی زیستی خوب و سمیت کم در کلینیک کاربرد دارد. در مطالعات اخیر، محققان با اضافه کردن آدنوزین به لیپید، نوع جدید نانوذره با قابلیت‌های بیشتری نسبت به لیپوزوم تهیه کرده‌اند که در حال حاضر به عنوان حامل داروهای حفاظت نوروئی در مدل سکته مغزی موش به کار می‌رود. احتمالاً فن آوری نانو در آینده نقش مهمی در حل مسأله‌ی انتقال دارو به سیستم عصبی مرکزی و درمان اختلالات شناختی مربوط به سکته مغزی خواهد داشت (۱۱۲، ۱۱۳).

سکته‌ی مغزی است (۹۶، ۱۲۲)، اثر حفاظتی در برابر اختلالات شناختی در بیمارانی که ترکیبی از داروهای ضد فشارخون، ضد ترومبوز و پایین آورنده‌ی چربی خون مصرف کرده بودند نیز مشاهده شد (۱۲۳). یک مطالعه روی بیماران مبتلا به سکته‌ی مغزی ایسکمی بدون سابقه‌ی فیبریلاسیون دهلیزی نشان داد که خطر اختلال شناختی با استفاده از داروهای ضد فشارخون به طور قابل توجهی کاهش یافته است (۱۲۴).

آموزش همراه با پیچیدگی شغلی و تعامل اجتماعی با شیوه‌های زندگی شناختی، که برای کاهش خطرات طولانی مدت نقایص شناختی در افراد تدبیر شده‌اند، با تغییرات نوروتروفیک در لوب پره‌فرونتال و یک فرآیند جبرانی همراه است. افزایش فعالیت بدنی درمان بالقوه‌ی دیگری است برای بهبود عملکرد شناختی از نظر جنبه‌های سرعت شناختی و توجه و کنترل اجرایی. ترکیب افزایش فعالیت بدنی با چالش‌های ذهنی، تحریک حسی و تعامل اجتماعی در یک محیط غنی می‌تواند به بهبود شناخت پس از سکته‌ی مغزی کمک کند (۱۲۵). به نظر می‌رسد که کنترل وزن، رژیم غذایی سالم، عدم مصرف سیگار، فعالیت بدنی و کنترل کلسترول، فشارخون و قند ناشتا به عملکرد بهتر شناخت کمک کند (۱۲۲، ۱۲۶).

استفاده از نانوذرات حامل دارو، مشکل عبور دارو از خلال سد خونی - مغزی را تا حد زیادی حل کرده است. ساختار این ذرات که اغلب ترکیب لیپیدی دارند، از نظر زیستی تجزیه پذیرند و این توانایی را دارند که در بافت هدف تجزیه و سبب افزایش غلظت دارو شوند (۱۱۳).

بهره‌گیری گسترده از این ذرات و غلبه بر محدودیت‌های تولید و کاربرد آنها می‌تواند راه‌گشای درمانی قوی در اختلالات شناختی ناشی از سکته‌ی مغزی باشد. به طور کلی، روش‌های توان‌بخشی اختلالات شناختی در بهبود نقایص شناختی با بهره‌گیری از عوامل اصلاح‌پذیر نسبتاً موفق‌آمیزند. در نهایت، برای پیدا کردن راه‌کارهای مناسب بهبود شناختی تغییرات عملکردی مغز پس از سکته مغزی به مطالعات بیشتری نیاز است.

در واقع، این بیماران، اغلب، ممکن است نسبت به افراد بدون دمانس کمتر تحت درمان قرار بگیرند (۱۱۷). از آنجا که بیشتر عوامل خطر عروقی و اختلالات اصلاح‌پذیرند، درک نقش عوامل خطر عروقی در زوال عقل برای ابداع استراتژی‌های درمان اختلالات شناختی پس از سکته‌ی مغزی بسیار اهمیت دارد (۱۱۷). درمان اولیه‌ی اختلالات عروقی در کاهش مشکلات زوال عقل ناشی از سکته مغزی بسیار امیدوارکننده به نظر می‌رسد. با وجود این، با تثبیت اختلالات شناختی، این اختلالات به راحتی قابل درمان نیستند (۱۱۷، ۱۱۸).

درمان، معمولاً، مستمر است و در آن جلوگیری از عود سکته‌ی مغزی و به تأخیر انداختن یا جلوگیری از اختلالات شناختی بیشتر لحاظ می‌شود (۱۱۹). روش‌های بهبود بیماری‌های شناختی پس از سکته مغزی می‌توانند به صورت جبرانی و یا ترمیمی باشند. روش جبرانی شامل تطبیق با محیط خارجی به منظور تغییر توانایی‌های شناختی فرد است. نمونه‌ی استراتژی خاص خارجی آزمایش شده، یک سیستم صفحه‌بندی الکترونیکی است که از آن برای جبران حافظه و برنامه‌ریزی مشکلات روزمره پس از آسیب مغزی استفاده می‌شود (۱۲۰). استراتژی‌های ترمیمی به صورت داخلی است و با «مدیریت فشار زمان» برای جبران کندی ذهن این دسته از بیماران با سازمان‌دهی مجدد و اجرای جزئیات وظایفی که در زمان مشخص به آنها آموزش داده می‌شود صورت می‌گیرد تا پلاستیسیته نورونی این افراد با آموزش تحت تأثیر قرار گیرد (۱۲۱).

در سال‌های اخیر، برای پیشگیری از زوال عقل بر تغییر شیوه‌های زندگی از جمله رژیم غذایی و فعالیت‌های فیزیکی مناسب، که سبب کاهش و یا فروکش کردن بیماری‌های عروق می‌شوند، تأکید شده است (۹۶). این عوامل همه به طور مساوی در پیشگیری از اختلال شناختی متعاقب سکته‌ی مغزی قابل اجرا هستند. با توجه به اینکه سکته‌ی مغزی خطر اختلالات شناختی را تا حد زیادی افزایش می‌دهد، پیشگیری اولیه کافی نیست و مداخله‌ی عصبی پس از وقوع سکته‌ی مغزی مؤثر خواهد بود. همان طور که فشارخون بالا عامل خطر قابل اصلاح

منابع

1. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet*. 2005 Dec 17;366(9503):2112-7.
2. Radermacher KA, Wingler K, Langhauser F, Altenhöfer S, Kleikers P, Hermans JJR, et al. Neuroprotection after stroke by targeting NOX4 as a source of oxidative stress. *Antioxidants & redox signaling*. 2013 Apr 20;18(12):1418-27.
3. Seshadri S, Wolf PA. Lifetime risk of stroke and dementia: current concepts, and estimates from the Framingham Study. *The Lancet Neurology*. 2007 Dec 1;6(12):1106-14.
4. Alavian F, Hajizadeh S, Bigdeli MR, Javan M. The role of protein kinase C in ischemic tolerance induced by hyperoxia in rats with stroke. *EXCLI journal*. 2012;11:188. [Persian].
5. Connor MD, Walker R, Modi G, Warlow CP. Burden of stroke in black populations in sub-Saharan Africa. *The Lancet Neurology*. 2007 Mar 1;6(3):269-78.
6. Meisel C, Schwab JM, Prass K, Meisel A, Dirnagl U. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nature Reviews Neuroscience*. 2005;6(10):775-86.
7. Desmond DW, Moroney JT, Sano M, Stern Y. Incidence of dementia after ischemic stroke. *Stroke*. 2002 Sep 1;33(9):2254-62.
8. Matthews KA, Gallo LC. Psychological perspectives on pathways linking socioeconomic status and physical health. *Annual review of psychology*. 2011 Jan 10;62:501-30.
9. Kwakkel G, Kollen BJ, Krakauer JW. Predicting activities after stroke. *Oxford Textbook of Neurorehabilitation*. 2015:24.
10. Saur D, Hartwigsen G. Neurobiology of language recovery after stroke: lessons from neuroimaging studies. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2012 Jan 1;93(1):S15-25.
11. Tatemichi TK, Desmond DW, Stern Y, Paik M, Sano M, Bagiella E. Cognitive impairment after stroke: frequency, patterns, and relationship to functional abilities. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1994 Feb 1;57(2):202-7.
12. Embase C. Screening for cognitive impairment after stroke: a systematic review of psychometric properties and clinical utility. *J Rehabil Med*. 2015;47-00.
13. Nys GMS. The neuropsychology of acute stroke: *Characterisation and prognostic implications*; Utrecht University. 2005.
14. Schouten EA, Schiemanck SK, Brand N, Post MWM. Long-term deficits in episodic memory after ischemic stroke: evaluation and prediction of verbal and visual memory performance based on lesion characteristics. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2009 Mar 1;18(2):128-38.
15. Brookes RL, Hollocks MJ, Tan RYY, Morris RG, Markus HS. Brief Screening of Vascular Cognitive Impairment in Patients With Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy Without Dementia. *Stroke*. 2016 Oct;47(10):2482-7.
16. Hofgren C, Björkdahl A, Esbjörnsson E, Stibrant-Sunnerhagen K. Recovery after stroke: cognition, ADL function and return to work. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2007 Feb;115(2):73-80.
17. Clarke DJ. The role of multidisciplinary team care in stroke rehabilitation. *Progress in Neurology and Psychiatry*. 2013 Jul;17(4):5-8.
18. Cumming TB, Marshall RS, Lazar RM. Stroke, cognitive deficits, and rehabilitation: still an incomplete picture. *International Journal of Stroke*. 2013 Jan;8(1):38-45.
19. Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani M-A, Pasquier F. Poststroke dementia. *The Lancet Neurology*. 2005 Nov 1;4(11):752-9.
20. Pasi M, Poggesi A, Salvadori E, Pantoni L. Post-stroke dementia and cognitive impairment. *Manifestations of Stroke*. Karger Publishers; 2012. p. 65-9.
21. Perna R, Temple J. Rehabilitation outcomes: ischemic versus hemorrhagic strokes. *Behavioural neurology*. 2015;2015.
22. Hillis AE, Kleinman JT, Newhart M, Heidler-Gary J, Gottesman R, Barker PB, et al. Restoring cerebral blood flow reveals neural regions critical for naming. *Journal of Neuroscience*. 2006 Aug 2;26(31):8069-73.
23. Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA. Mechanisms,

- challenges and opportunities in stroke. *Nature Reviews Neuroscience*. 2003 May;4(5):399-414.
24. Demarin V. Stroke and Cognitive Impairment. *Acta Clinica Croatica*. 2011;50(Supplement 2):71-2.
25. Nunes B, Silva RD, Cruz VT, Roriz JM, Pais J, Silva MC. Prevalence and pattern of cognitive impairment in rural and urban populations from Northern Portugal. *BMC neurology*. 2010 Dec;10(1):42.
26. Srikanth VK, Thrift AG, Saling MM, Anderson JFI, Dewey HM, Macdonell RAL, et al. Increased risk of cognitive impairment 3 months after mild to moderate first-ever stroke. *Stroke*. 2003 May 1;34(5):1136-43.
27. Ferreira MGR, Moro CHC, Franco SC. Cognitive performance after ischaemic stroke. *Dementia & Neuropsychologia*. 2015;9(2):165-75.
28. Kandiah N, Wiryasaputra L, Narasimhalu K, Karandikar A, Marmin M, Chua EV, et al. Frontal subcortical ischemia is crucial for post stroke cognitive impairment. *Journal of the neurological sciences*. 2011 Oct 15;309(1):92-5.
29. Jellinger KA. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment—a critical update. *Frontiers in aging neuroscience*. 2013 Apr 10;5:17.
30. Freischmidt A, Wieland T, Richter B, Ruf W, Schaeffer V, Maller K, et al. Haploinsufficiency of TBK1 causes familial ALS and fronto-temporal dementia. *Nature neuroscience*. 2015 May;18(5):631-6.
31. Knopman DS. Cerebrovascular disease and dementia. *The British journal of radiology*. 2007.
32. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *American Journal of Psychiatry*. 1999 May 1;156(5):675-82.
33. Szirmai I, Vastagh I, Szombathelyi É, Kamondi A. Strategic infarcts of the thalamus in vascular dementia. *Journal of the neurological sciences*. 2002 Nov 15;203:91-7.
34. Adolphs R. The neurobiology of social cognition. *Current opinion in neurobiology*. 2001 Apr 1;11(2):231-9.
35. Szabo K, Förster A, Jäger T, Kern R, Griebe M, Hennerici MG, et al. Hippocampal lesion patterns in acute posterior cerebral artery stroke. *Stroke*. 2009 Jun 1;40(6):2042-5.
36. Li W, Huang R, Shetty RA, Thangthaeng N, Liu R, Chen Z, et al. Transient focal cerebral ischemia induces long-term cognitive function deficit in an experimental ischemic stroke model. *Neurobiology of disease*. 2013 Nov 1;59:18-25.
37. Zi W, Duan D, Zheng J. Cognitive impairments associated with periventricular white matter hyperintensities are mediated by cortical atrophy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2014 Sep;130(3):178-87.
38. Kooistra M, Geerlings MI, van der Graaf Y, Mali WPTM, Vincken KL, Kappelle LJ, et al. Vascular brain lesions, brain atrophy, and cognitive decline. The Second Manifestations of ARterial disease-Magnetic Resonance (SMART-MR) study. *Neurobiology of aging*. 2014 Jan 1;35(1):35-41.
39. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*. 1998 Apr 1;121(4):561-79.
40. Croquelois A, Godefroy O. Vascular aphasia. *The Behavioral and Cognitive Neurology of stroke*. 2013:65.
41. Hama S, Yamashita H, Shigenobu M, Watanabe A, Kurisu K, Yamawaki S, et al. Post-stroke affective or apathetic depression and lesion location: left frontal lobe and bilateral basal ganglia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2007 Apr 1;257(3):149-52.
42. Douiri A, Rudd AG, Wolfe CDA. Prevalence of Poststroke Cognitive Impairment. *Stroke*. 2013 Jan;44(1):138-45.
43. Cumming T, Brodtmann A. Dementia and stroke: the present and future epidemic. *International Journal of Stroke*. 2010 Dec;5(6):453-4.
44. Erkinjuntti T. Vascular cognitive deterioration and stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2007;24(Suppl. 1):189-94.
45. Paradise M, Cooper C, Livingston G. Systematic review of the effect of education on survival in Alzheimer's disease. *International psychogeriatrics*. 2009 Feb;21(01):25-32.
46. Fratiglioni L, Grut M, Forsell Y, Viitanen M, Grafström M, Holmen K, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in an elderly urban population Relationship with age, sex, and education. *Neurology*. 1991 Dec 1;41(12):1886-.

47. Glader EL, Stegmayr B, Norrving B, Terént A, Hulter-A sberg K, Wester PO, et al. Sex differences in management and outcome after stroke. *Stroke*. 2003;34(8):1970-5.
48. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Pracucci G, Basile AM, Wolfe CDA, et al. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe. *Stroke*. 2003 May 1;34(5):1114-9.
49. Wyller TB, Sødning KM, Sveen U, Ljunggren AE, Bautz-Holter E. Are there gender differences in functional outcome after stroke? *Clinical rehabilitation*. 1997 May;11(2):171-9.
50. Swartz RH, Bayley M, Lanctôt KL, Murray BJ, Cayley ML, Lien K, et al. Post-stroke depression, obstructive sleep apnea, and cognitive impairment: rationale for, and barriers to, routine screening. *International Journal of Stroke*. 2016 Jul;11(5):509-18.
51. Sun J-H, Tan L, Yu J-T. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. *Annals of translational medicine*. 2014 Aug;2(8).
52. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2672-713.
53. Talkhabi M. The Connection between Neuroscience and Education: Challenges and Hopes. *Advances in Cognitive Science*. 2012 Jan 1;14(2):10. [Persian]
54. Wu Y, Wang M, Ren M, Xu W. The effects of educational background on Montreal Cognitive Assessment screening for vascular cognitive impairment, no dementia, caused by ischemic stroke. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2013 Oct;20(10):1406-10.
55. Singh-Manoux A, Marmot MG, Glymour M, Sabia S, Kivimäki M, Dugravot A. Does cognitive reserve shape cognitive decline? *Annals of neurology*. 2011 Aug 1;70(2):296-304.
56. Collaborative P, Neal B, MacMahon S. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003;163:1069-75.
57. Ibekwe RU. Modifiable risk factors of hypertension and socio demographic profile in Oghara, Delta state; prevalence and correlates. *Annals of medical and health sciences research*. 2015;5(1):71-7.
58. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Harris T, Shorr RI, et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *Jama*. 2004;292(18):2237-42.
59. Sahathevan R, Brodtmann A, Donnan GA. Dementia, stroke, and vascular risk factors; a review. *International Journal of Stroke*. 2012 Jan;7(1):61-73.
60. Sulkava R, Erkinjuntti T. Vascular dementia due to cardiac arrhythmias and systemic hypotension. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1987 Aug;76(2):123-8.
61. Román GC. Brain hypoperfusion: a critical factor in vascular dementia. *Neurological research*. 2004 Jul 1;26(5):454-8.
62. Kenny RAM, Kalaria R, Ballard C. Neurocardiovascular instability in cognitive impairment and dementia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002 Nov;977(1):183-95.
63. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia Ja, et al. Vascular dementia Diagnostic criteria for research studies: Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993 Feb 1;43(2):250-.
64. Kalaria RN, Ihara M. Dementia: vascular and neurodegenerative pathways will they meet? *Nature Reviews Neurology*. 2013 Sep;9(9):487-8.
65. Knopman D, Boland LL, Mosley T, Howard G, Liao D, Szklo M, et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology*. 2001 Jan 9;56(1):42-8.
66. Haffner C, Malik R, Dichgans M. Genetic factors in cerebral small vessel disease and their impact on stroke and dementia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2016 Jan;36(1):158-71.
67. Holliday EG, Traylor M, Malik R, Bevan S, Falcone G, Hopewell JC, et al. Genetic overlap between diagnostic subtypes of ischemic stroke. *Stroke*. 2015 Mar;46(3):615-9.
68. Zekry D, Duyckaerts C, Belmin JI, Geoffre C, Herrmann Fo, Moulias R, et al. The vascular lesions in vascular and mixed dementia: the weight of functional neuroanatomy. *Neurobiology of aging*. 2003 Mar 1;24(2):213-9.
69. Tatemichi TK, Desmond DW, Paik M, Figueroa M, Gropen TI, Stern Y, et al. Clinical determinants of

- dementia related to stroke. *Annals of neurology*. 1993 Jun;33(6):568-75.
70. Moroney JT, Bagiella E, Tatemichi TK, Paik MC, Stern Y, Desmond DW. Dementia after stroke increases the risk of long-term stroke recurrence. *Neurology*. 1997 May 1;48(5):1317-25.
71. Tartaglia MC, Rosen HJ, Miller BL. Neuroimaging in dementia. *Neurotherapeutics*. 2011 Jan 1;8(1):82-92.
72. Cabeza R, Anderson ND, Locantore JK, McIntosh AR. Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage*. 2002 Nov 1;17(3):1394-402.
73. Gottfries C-G, Blennow K, Karlsson I, Wallin A. The neurochemistry of vascular dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 1994;5(3-4):163-7.
74. Kirvell SL, Elliott MS, Kalaria RN, Hortobagyi T, Ballard CG, Francis PT. Vesicular glutamate transporter and cognition in stroke A case-control autopsy study. *Neurology*. 2010 Nov 16;75(20):1803-9.
75. Thomas WE. Brain macrophages: on the role of pericytes and perivascular cells. *Brain research reviews*. 1999 Dec 1;31(1):42-57.
76. Armulik A, Genové G, Mäe M, Nisancioglu MH, Wallgard E, Niaudet C, et al. Pericytes regulate the blood-brain barrier. *Nature*. 2010 Nov;468(7323):557-61.
77. Hall CN, Reynell C, Gesslein B, Hamilton NB, Mishra A, Sutherland BA, et al. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature*. 2014 Apr;508(7494):55-60.
78. Hillis AE, Wityk RJ, Barker PB, Beauchamp NJ, Gailloud P, Murphy K, et al. Subcortical aphasia and neglect in acute stroke: the role of cortical hypoperfusion. *Brain*. 2002 May 1;125(5):1094-104.
79. Marshall RS, Lazar RM. Pumps, Aqueducts, and Drought Management. *Stroke*. 2011 Jan;42(1):221-6.
80. Bigdeli MR, Hajizadeh S, Froozandeh M, Rasulian B, Heidarianpour A, Khoshbaten A. Prolonged and intermittent normobaric hyperoxia induce different degrees of ischemic tolerance in rat brain tissue. *Brain research*. 2007 Jun 4;1152:228-33. [Persian].
81. Alavian F, Hajizadeh S, Javan M, Bigdeli MR. EVALUATION OF HIF1 EXPRESSION IN ISCHEMIC TOLERANCE INDUCED BY INTERMIT-
- TENT NORMOBARIC HYPEROXIA IN THE RAT MODEL OF STROKE. *Quarterly Journal of Sabzevar University of Medical Sciences* 2012; 19 (3):287-295. [Persian].
82. Stebbins GT, Nyenhuis DL, Wang C, Cox JL, Freels S, Bangen K, et al. Gray matter atrophy in patients with ischemic stroke with cognitive impairment. *Stroke*. 2008 Mar 1;39(3):785-93.
83. Østergaard L, Jespersen SNrj, Mouridsen K, Mikkelsen IKr, Jonsdottir KÝ, Tietze A, et al. The role of the cerebral capillaries in acute ischemic stroke: the extended penumbra model. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2013 May;33(5):635-48.
84. Østergaard L, Engedal TrS, Moreton F, Hansen MB, Wardlaw JM, Dalkara T, et al. Cerebral small vessel disease: capillary pathways to stroke and cognitive decline. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2016 Feb;36(2):302-25.
85. Gryglewski RJ, Palmer RMJ, Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature*. 1986 Apr;320(6061):454-6.
86. Østergaard L, Aamand R, Gutiérrez-Jiménez E, Ho Y-CL, Blicher JU, Madsen SrM, et al. The capillary dysfunction hypothesis of Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 2013 Apr;34(4):1018-31.
87. Davis DHJ, Terrera GM, Keage H, Rahkonen T, Oinas M, Matthews FE, et al. Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: a population-based cohort study. *Brain*. 2012 Aug 9;135(9):2809-16.
88. Sims NR, Muyderman H. Mitochondria, oxidative metabolism and cell death in stroke. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2010 Jan 1;1802(1):80-91.
89. Mattson MP, Chan SL. Neuronal and glial calcium signaling in Alzheimer's disease. *Cell calcium*. 2003 Oct 1;34(4):385-97.
90. Lakhan E, Kirchgessner A, Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches. *Journal of Translational Medicine*. 2009 Dec;7(1):97.
91. Halliwell B, Gutteridge J. Free Radicals in Biology and Medicine. *Oxford University Press* 2015;12:93-5.
92. Fukui S, Ookawara T, Nawashiro H, Suzuki K, Shima K. Post-ischemic transcriptional and translational

- responses of EC-SOD in mouse brain and serum. *Free Radical Biology and Medicine*. 2002;32:289-98.
93. Guidi I, Galimberti D, Lonati S, Novembrino C, Bamonti F, Tiriticco M, et al. Oxidative imbalance in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 2006 Feb;27(2):262-9.
94. Mazloom R, Hajizadeh S, Semnani S, Pourkhalili KH, Bayat GR, Alavian F, et al. The Effects of Preconditioning with Normobaric Hyperoxia on Tissue Damage, Mechanical Performance and Arrhythmias Induced by Ischemia-Reperfusion in Isolated Heart of Morphine Dependent Rat. *Research on Addiction*. 2012 Jan 1;6(21):65-80. [Persian].
95. Alavian F, Hajizadeh S, Bigdeli MR, Bayat GR, Javan M. Evaluation of UCP2 expression in the phenomenon of ischemic resistance induced by alternating normobaric hyperoxia in a rat model of stroke. *Physiology and Pharmacology*. 2012 Apr 10;16(1):54-61. [Persian].
96. Bayat GR, Hajizadeh S, Javan M, Safari F, Goodarzvand M, Shokri S, et al. Effect of exercise and chronic administration of nandrolone decanoate on expression of rat heart sarcolemmal ATP-sensitive potassium channels. *KAUMS Journal (FEYZ)* 2012; 16(2). [Persian].
97. Alavian F, Hajizadeh S, Bigdeli MR, Javan M. Effect of intermittent normobaric hyperoxia and protein kinase C activity on blood-brain barrier permeability. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences*. 2012;14(3):40-50. [Persian].
98. Wardlaw JM, Doubal FN, Valdes-Hernandez M, Wang X, Chappell FM, Shuler K, et al. Blood-brain barrier permeability and long-term clinical and imaging outcomes in cerebral small vessel disease. *Stroke*. 2013 Feb;44(2):525-7.
99. Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease—"systematic review and meta-analysis. *Neurobiology of aging*. 2009 Mar 1;30(3):337-52.
100. Kuo H-K, Yen C-J, Chang C-H, Kuo C-K, Chen J-H, Sorond F. Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2005 Jun 1;4(6):371-80.
101. Gorelick PB, Counts SE, Nyenhuis D. Vascular cognitive impairment and dementia. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2016 May;1862(5):860-8.
102. Thameem Dheen S, Kaur C, Ling E-A. Microglial activation and its implications in the brain diseases. *Current medicinal chemistry*. 2007 May 1;14(11):1189-97.
103. Enciu A-M, Constantinescu SN, Popescu LiM, Mureșanu DF, Popescu BO. Neurobiology of vascular dementia. *Journal of aging research*. 2011;2011.
104. Levine B, Yuan J. Autophagy in cell death: an innocent convict? *The Journal of clinical investigation* 2005 Oct 3;115(10):2679-88.
105. Adhami F, Schloemer A, Kuan C-Y. The roles of autophagy in cerebral ischemia. *Autophagy*. 2007 Jan 8;3(1):42-4.
106. Yang Y, Geldmacher DS, Herrup K. DNA replication precedes neuronal cell death in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*. 2001 Apr 15;21(8):2661-8.
107. McDonald RJ, Craig LA, Hong NS. Enhanced cell death in hippocampus and emergence of cognitive impairments following a localized mini-stroke in hippocampus if preceded by a previous episode of acute stress. *European Journal of Neuroscience*. 2008 Apr;27(8):2197-209.
108. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013 Nov 20;80(4):844-66.
109. Gemmell E, Bosomworth H, Allan L, Hall R, Khundakar A, Oakley AE, et al. Hippocampal neuronal atrophy and cognitive function in delayed post-stroke and aging-related dementias. *Stroke*. 2012 Mar;43(3):808-14.
110. Pourkhalili K, Hajizadeh S, Tiraihi T, Akbari Z, Esmailidehaj M, Bigdeli MR, et al. Ischemia and reperfusion-induced arrhythmias: role of hyperoxic preconditioning. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2009 Aug 1;10(8):635-42. [Persian].
111. Kalaria RN. Cerebrovascular Disease and Mechanisms of Cognitive Impairment. *Stroke*. 2012 Sep;43(9):2526-34.
112. Chen L, Gao X. The application of nanoparticles for neuroprotection in acute ischemic stroke. *Therapeutic Delivery*. 2017 Oct;8(10):915-28.
113. Julia J, Fabiola Jimena C-F, Eunice Dalet F-G, Jose Guadalupe T-F, Marvin Antonio S-U. Scope of

- Lipid Nanoparticles in Neuroscience: Impact on the Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Current pharmaceutical design*. 2017 Jun 1;23(21):3120-33.
114. Levine DA, Galecki AT, Langa KM, Unverzagt FW, Kabeto MU, Giordani B, et al. Trajectory of cognitive decline after incident stroke. *Jama*. 2015 Jul 7;314(1):41-51.
115. Galotti KM. Cognitive psychology in and out of the laboratory. *Sage Publications*. 2017.
116. Bowler JV. Vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2004 Feb;35(2):386-8.
117. Dickerson BC, Atri A. Dementia: comprehensive principles and practice. *Oxford University Press (UK)* 2014.
118. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *The Cochrane Library*. 2009 Apr 15;2(2)
119. Desmond DW, Moroney JT, Sano M, Stern Y. Mortality in patients with dementia after ischemic stroke. *Neurology*. 2002;59(4):537-43.
120. Wilson BA, Emslie HC, Quirk K, Evans JJ. Reducing everyday memory and planning problems by means of a paging system: a randomised control crossover study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2001 Apr 1;70(4):477-82.
121. Winkens I, Van Heugten CM, Wade DT, Habets EJ, Fasotti L. Efficacy of time pressure management in stroke patients with slowed information processing: a randomized controlled trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2009 Oct 1;90(10):1672-9.
122. Meyer JS, Rauch G, Rauch RA, Haque A. Risk factors for cerebral hypoperfusion, mild cognitive impairment, and dementia. *Neurobiology of aging*. 2000 Mar 1;21(2):161-9.
123. Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, For-nage M, George MG, Howard G, et al. Factors influencing the decline in stroke mortality. *Stroke*. 2014 Jan;45(1):315-53.
124. Douiri A, McKeivitt C, Emmett ES, Rudd AG, Wolfe CDA. Long-Term Effects of Secondary Prevention on Cognitive Function in Stroke Patients Clinical Perspective. *Circulation*. 2013;128(12):1341-8.
125. Anstey KJ, Eramudugolla R, Hosking DE, Lautenschlager NT, Dixon RA. Bridging the translation gap: from dementia risk assessment to advice on risk reduction. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*. 2015;2(3):189.
126. Reis JP, Loria CM, Launer LJ, Sidney S, Liu K, Jacobs DR, et al. Cardiovascular health through young adulthood and cognitive functioning in midlife. *Annals of neurology*. 2013 Feb;73(2):170-9.