

## **Alzheimer 's disease: A medical challenge of 21<sup>st</sup> century**

Parsa N

National Institutes of Health, Ministry of Health, USA

Received 22 Dec 2010, Accepted 9 Feb 2011

---

### **Abstract**

Alzheimer's disease is one of the most common causes of loss of mental function broadly known as "Dementia". Alzheimer's disease affects approximately 2% (6.5 Million) of people in the developed countries and responsible for over 100,000 death per year in USA Alzheimer's disease usually occurs between sixth to ninth decade and its progressive deterioration comprised of gradual destruction of memory, judgment, language, reasons in addition to behavioral alterations. Microscopic biopsy shows cortical atrophy along with ventricular enlargement of the brain. These clinical manifestations reflect the neurotic degeneration in cerebral cortex, especially, the temporo-parietal cortex and the hippocampus. Pathological abnormalities of Alzheimer's disease include brain deposition of two fibrillary proteins. These two are known as Beta-amyloid proteins containing Apolipoprotein E and Tau proteins. Alzheimer's disease affects primarily cholinergic neurons , therefore, treatment is followed by specific drugs that inhibit the degradation of acetylcholine within synapses. Current medications only treat the cognitive symptoms but not the underlying disorder. Several lines of ongoing research are showing promising scientific results. These include, uncovering the biological markers for early detection and developing new effective drugs. Also, new approaches have been employed to block the molecular processes that lead to this disease. Moreover, many clinicians are exploring alternative pathways for Alzheimer's disease treatment, such as; good diet along with mental and physical exercise as preventive methods.

**Key words;** Alzheimer's disease, Dementia, Neurotic Degeneration

\*Corresponding author:

Address: National Institutes of Health, Ministry of Health, USA.

Email: nzparsa@yahoo.com

## بیماری آلزایمر: معضل پزشکی در قرن بیست و یکم

دکتر ناصر پارسا

پژوهشگر ارشد علوم پزشکی، انستیتو ملی بهداشت، وزارت بهداشت، ایالت متحده آمریکا

تاریخ دریافت 89/10/1، تاریخ پذیرش 89/11/20

### چکیده

بیماری آلزایمر یکی از شایعترین علل از دست دادن عملکرد ذهنی می باشد که به صورت کلی به عنوان "دمانس" شناخته می شوند. بیماری آلزایمر تقریباً 2 درصد (6/5 میلیون نفر) را در کشورهای توسعه یافته درگیر می کند و مسبب مرگ بیش از 100000 نفر در سال در آمریکا می باشد. بیماری آلزایمر معمولاً بین دهه های ششم و نهم رخ می دهد و روند تخریبی آن شامل اختلال تدریجی حافظه، قضاوت و مهارت های زبانی بعلاوه تغییرات رفتاری می باشد. بیوپسی میکروسکوپی نشاندهنده آتروفی کورتیکال به همراه بزرگ شدن بطن های مغزی می باشد. این تظاهرات بالینی، دژنراسیون عصبی را در کورتکس مغز، مخصوصاً در کورتکس تمپوروپاریتال و هیپوکمپ منعکس می کنند. ناهنجاری های پاتولوژیکی بیماری آلزایمر شامل رسوب دو پروتئین رشته ای می باشد. این دو نوع پروتئین شامل پروتئین های بتا آمیلوئید و پروتئین های تائو می باشند. پروتئین های بتا آمیلوئید دارای آپولیپوپروتئین E می باشند که در خارج نورون ها قرار دارند و پروتئین های تائو از میکروتوبولهای مشتق می شوند که در داخل نورون ها قرار دارند. بیماری آلزایمر نورون های کولینرژیک اولیه را تحت تاثیر قرار می دهد بنابراین درمان به وسیله داروهای مخصوصی انجام می شود که کاهش استیل کولین در سیناپس ها را مهار می کنند. درمانهای جدید تنها علائم شناختی را درمان می کنند نه بیماری اصلی را. چندین سطر از این تحقیق، نتایج علمی امید بخشی را ارائه می کنند. همچنین، راهکارهای جدید برای مهار کردن فرآیند های مولکولی که منجر به این بیماری می شوند مورد استفاده قرار گرفته اند. علاوه بر این بسیاری از پزشکان در حال کشف راه های جدید برای درمان بیماری آلزایمر می باشند که از جمله آنها می توان به رژیم غذایی مناسب به همراه تمرینات ذهنی و جسمی به عنوان روش های جلوگیری کننده اشاره کرد.

**واژگان کلیدی:** بیماری آلزایمر، دمانس، دژنراسیون عصبی

## مقدمه

سال 2006 بیماری آلزایمر هفتمین علت منجر به مرگ در ایالات متحده بود (2-1). دیگر انواع دمانس در آمریکایی های آفریقایی تبار بیشتر از سفید پوستان رخ می دهند. (21%) در آمریکایی های آفریقایی تبار و 11% در سفید پوستان). شیوع آلزایمر و انواع دیگر دمانس در جمعیت های اسپانیایی حدود 20% میباشد. شیوع بیماری آلزایمر و دیگر انواع دمانس در افراد پیر بیشتر از افراد جوان می باشد. میزان بروز آلزایمر حدود 3 در هزار در سن 65 سالگی در مقایسه با 70 در هزار در افراد 90 ساله می باشد. بروز آن در زنان بیشتر از مردان است که به دلیل طول عمر بیشتر در آنها می باشد. (3-4) میانگین زمان زندگی برای این بیماران 7 سال است. 10% موارد آلزایمر خانوادگی و 90% موارد آن تک گیر هستند. سن، یک فاکتور مهم در ایجاد آلزایمر و دمانس در جمعیت های انسانی است. در سال 2009 حدود 30 میلیون مبتلا به آلزایمر در سراسر جهان ثبت شدند.

## پاتوفیزیولوژی

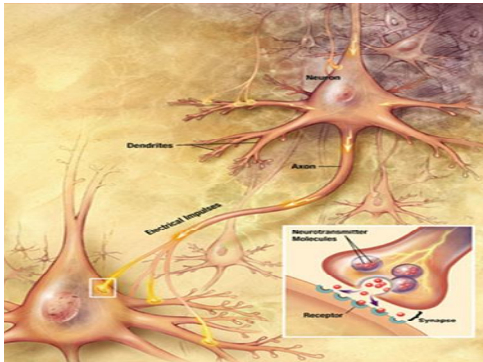
مکانیسم بیولوژیکی آلزایمر ناشناخته است. شواهدی وجود دارند که چندین ریسک فاکتور مانند: افزایش سن، ژنوتیپ لیوپروتئین E4، چاقی، مقاومت به انسولین، فاکتورهای عروقی، دیس لیپیدمی، فشارخون و مارکرهای التهابی در پاتوفیزیولوژی آلزایمر و اختلالات دمانس شرکت دارند. (8-5) جهش های ژنتیکی در سه ژنی که سه پروتئین را کد می کنند (برای پروتئین APP پیش ساز آمیلوئید بر روی کروموزوم 21)، (برای پرسنیلین 1 بر روی کروموزوم 14) و (برای پرسنیلین 2 بر روی کروموزوم 1) ژن پرسنیلین 1 نقش مهمی را در عملکردهای لیزوزومی بازی میکند. (11-9). این پپتید بتا دارای خواص نوروتوکسیکی می باشد که منجر به مرگ نورونی، از دست دادن سیناپس، و تشکیل کلافه های نوروفیبریلاری و پلاک های فرسوده می شود. (شکل 1 و 2). نیمی از موارد آلزایمر جهش ژنتیکی دارند. ژن Apo E4 (که اغلب در بیماران آلزایمری بروز می کند و محصولات پروتئینی آن مولکول کلاسترول را در خون جابجا می کنند) تنها ژنی

مغز انسان مجموعه و ارگانی است که تمام اطلاعات ضروری را ذخیره، یادآوری و پردازش می کند. تخریب آن به وسیله بیماری آلزایمر شباهت زیادی با حافظه کامپیوتری دارد که اطلاعاتش را از دست داده است. بیماری آلزایمر یکی از مهمترین دلایل ایجاد دمانس (شرایطی که در آن توانایی تفکر، درک کردن و به یاد آوردن کاهش یافته است) می باشد. بیماری آلزایمر یک مشکل بزرگ برای سلامت جامعه محسوب می شود که بر روابط بین فردی و اجتماعی نیز اثر دارد. بیماری چند سال قبل از شروع علائم تشخیصی شروع می شود. با کمک تصویر برداری عصبی و مارکرهای بیولوژیکی تشخیص نهایی صورت می گیرد و یک روش درمانی مناسب برای تاخیر در پیشرفت این بیماری انتخاب می شود. اخیراً بیش از 100 داروی جدید برای هدف قرار دادن مسیر بتا آمیلوئید، شامل جلوگیری از تشکیل پروتئین های تائو مورد تحقیق و بررسی قرار گرفته اند. همانند سرطان و ایدز، این مسئله ضروری است که برای درمان بیماران آلزایمری نیز چندین دارو مورد استفاده قرار بگیرد. بعضی از پزشکان استفاده از رژیم غذایی مناسب به همراه تمرینات ذهنی و جسمی را به عنوان اقدامات پیشگیری کننده توصیه می کنند.

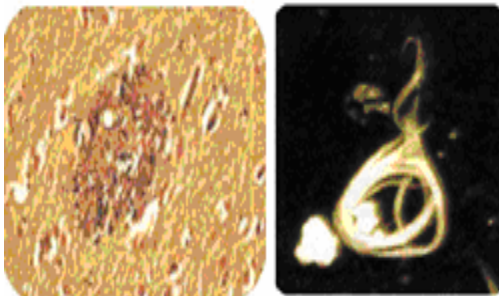
## اپیدمیولوژی

خطر بروز بیماری آلزایمر در طول زندگی به ترتیب 15 درصد برای افراد بالای 65 سال و 40 درصد برای افراد بالای 80 سال می باشد. شیوع بیماری آلزایمر در ایالات متحده آمریکا زمانی که افراد به سن بالای 80 سال می رسند مشابه کشور های صنعتی می باشد. هزینه نگهداری بیماران گرفتار دمانس در آمریکا در سال 2009 بیش از 145 بیلیون دلار تخمین زده شد. میانگین هزینه سالانه برای سلامت و نگهداری بلند مدت هر بیمار آلزایمری حدود چهل هزار دلار در سال 2009 بود. بیماری آلزایمر زندگی 5/3 میلیون نفر را در آمریکا تحت تاثیر قرار می دهد. همچنین تخمین زده شده است که 14 میلیون آمریکایی بالای 65 سال تا سال 2050 به آلزایمر مبتلا خواهند شد. در

وجود دارند که وجود کلافه های نوروفیبریلاری در نئوکورتکس مغز به همراه پلاکهای فرسوده شاخصه بیماری آلزایمر می باشند. دژنراسیون گرانولر واکوئولار معمولاً تنها در هیپوکمپ رخ می دهد. رشته های نوروپیل، نوریت های دیستروفیکی می باشند که به صورت منتشر در نوروپیل قشری قرار دارند. کلافه های نوروفیبریلاری به صورت متراکم در بخش داخلی و در لوب تمپورال مغز پراکنده شده اند. آن ها به شدت بر روی قشر entorhinal و هیپوکامپ اثر می گذارند. همان طور که بیماری آلزایمر پیشرفت می کند کلافه های نوروفیبریلاری در بسیاری دیگر از مناطق قشری تجمع می یابند و پلاکهای فرسوده نیز به صورت اولیه در هیپوکامپ تجمع می یابند. همچنین، در بیوپسی های مغز انسان مشخص شده است که غلظت آلومینیوم در هیپوکامپ این بیماران 4 برابر حالت عادی است (14-18).



شکل 1: مغز انسان میلیونها نورون دارد که نقش آنها برقراری ارتباطات، متابولیسم و بازسازی است ولی در بیماران آلزایمری نقصان کارکرد نورون ها وجود دارد.



شکل 2: نشانه اصلی آلزایمر دو پروتئین غیر طبیعی شامل پلاکهای بتا آمیلوئید و اشکال نوروفیبریلاری که به ترتیب در خارج و داخل سلولهای عصبی هستند.

است که در شروع دیررس این بیماری دخیل است. پلاک های فرسوده به صورت ماده ای نشاسته مانند هستند (آمیلوئید) که بوسیله لایه ای از نوریت های از پیش ساخته، آستروسیت ها و میکروگلیاها احاطه شده است. توالی های ژنتیکی و آمینواسیدی پروتئین آمیلوئید به خوبی شناسایی شده اند. این پیشرفت ها اطلاعات زیادی را درباره مکانیسم هایی که باعث رسوب آمیلوئید در مغز می شوند را بدست می دهند. فرضیه های جالب توجه دیگری نیز ارائه شده اند که فرضیه آبخار میتوکندریایی از آن جمله است (12-13). کلافه های نوروفیبریلاری مهمترین جزء میکروتوبول های پروتئین تائو می باشند که هایپرفسפורیله بوده و در نورون های پیرامیدال تجمع پیدا می کنند. پروتئین های تائو ساختار میکروتوبول ها را حفظ می کنند و نقش مهمی را در عملکرد کامل نورونها ایفا می کنند. اما اگر مولکولهای فسفات به پروتئین تائو متصل شوند باعث جداشدن آنها از میکروتوبول ها شده و در نهایت منجر به تجزیه توبول ها می شوند. سپس مولکول های تائو تجمع پیدا می کنند و کلافه هایی را تشکیل می دهند که با عملکرد سلولی تداخل دارند. کلافه های نوروفیبریلاری و پلاک های فرسوده در سطح پاتولوژی میکروسکوپی به همراه آتروفی مغزی-قشری دیده می شوند که غالباً منطقه داخلی لوب تمپورال را درگیر می کنند. کلافه های نوروفیبریلاری و پلاک های فرسوده در سال 1906 در نتیجه بیوپسی مغز توسط روانپزشک آلمانی، آلوکیس آلزایمر کشف شدند. کلافه های نوروفیبریلاری در چندین اختلال نورودژنراتیو دیگر مانند فلج فوق هسته ای پیشرونده و دمانس Pugilistica یافت می شوند. این ضایعات باید به تعداد کافی وجود داشته باشند تا باعث بروز آسیب بافتی لازم برای ایجاد بیماری آلزایمر شوند. علاوه بر کلافه های نوروفیبریلاری و پلاکهای فرسوده ضایعات بسیار دیگری نیز کشف شده اند که در بیماری آلزایمر نقش دارند. اینها شامل، دژنراسیون گرانولر واکوئولار shinkowicz، رشته های نوروپیل و دژنراسیون سیناپسی می باشند که در تظاهر اختلال شناختی و رفتاری شرکت دارند. شواهدی

## تاریخچه بالینی و فیزیکی

بیماران آنزایمر معمولاً با اختلال مزمن و پیشرونده حافظه به همراه اختلالات زبانی و تخریب مهارت های دیداری-فضایی و عملکرد های اجرایی مشخص می شوند. مراحل ابتدایی آنزایمر برای تشخیص مشکل می باشند، زمانی تشخیص صحیح صورت می گیرد که عملکرد های شناختی به طور کامل مختل شده اند. مسائل متابولیک و نئوپلاسم ها باید از دلایل بالقوه دمانس خارج گردند. دیگر دلایل احتمالی دمانس (مانند بیماری های عروقی مغز، کمبود کوبالامین، سفلیس، بیماری تیروئید) باید با استفاده از آزمایشات بالینی و تست های کمکی رادیولوژیک و آزمایشگاهی رد شوند. در حالی که بیماری پیشرفت می کند، سلولهای عصبی می میرند و مغز به فشرده شدن در هیپوکامپ و کورتکس ادامه می دهد. این دژنراسیون در لوب های تمپورال، فرونتال و چین سینگولیت مغز رخ می دهد. این تغییرات می توانند به وسیله MRI اندازه گیری شوند. اهمیت این ها نه تنها به دلیل نظارت معمولی، بلکه برای انتخاب و وارد کردن بیماران به فرایندهای درمانی است. افسردگی، آنزایمر و دیگر دمانس ها پیوستگی دارند که احتمالاً به صورت مجموعه است و افسردگی ممکن است در حوزه علائم دمانس تشخیص داده نشود. یافته های اخیر فرامینگهام اطلاعات آماری را تقویت نموده اند. این مطالعه 50% افزایش در ابتلا به آنزایمر و دمانس را در کسانی که در ابتدا افسردگی داشته اند نشان می دهد. تست های بررسی وضعیت ذهنی باید شامل ارزیابی توجه و تمرکز، حافظه دور و نزدیک، زبان، عادات، عملکرد اجرایی و عملکرد دیداری-فضایی باشد. یک آزمون کامل نورولوژیکی برای یافتن علائم دیگر بیماریهایی انجام می شود که می توانند باعث دمانس شوند مانند پارکینسون و سکتة های مغزی متعدد (19-22) این بیماری دارای سه فاز علامتدار زیر می باشد:

۱- علایم خفیف: گیجی و از دست دادن حافظه، عدم جهت یابی، مشکل با وظایف عادی و تغییرات در شخصیت و قضاوت.

۲- علایم متوسط: اختلال خواب، به سختی تشخیص دادن خانواده و دوستان، عصبانیت و خشم، مشکل در فعالیت های روزانه.

۳- علایم شدید: از دست دادن قدرت تکلم، از دست دادن اختیار مثانه و روده ها، کاهش اشتها، از دست دادن وزن، وابستگی کامل به یک پرستار.

۴- تشخیص های افتراقی:

نوروسفلیس، آفازی، دمانس لوی بادی، بیماری لایم، بیماری تیروئید، بیماری ویلسون، بیماری پارکینسون، بیماری پریون، دمانس فرونتال و تمپورال، دمانس در بیماری نوروپهای حرکتی.

۵- تست های آزمایشگاهی و تصویربرداری:

تست های آزمایشگاهی زیر می توانند برای رد کردن سایر عللی که ممکن است باعث اختلال شناختی شوند انجام شوند:

۱: شمارش سلولهای خونی و میزان ویتامین B12 برای رد کردن بیماری خونی.

۲: اندازه گیری آنزیم های کبدی برای رد کردن بیماری کبدی

۳: آنالیز مقادیر TSH برای رد کردن بیماری تیروئید

۴: تست سریع برای رد کردن سفلیس

۵: غربالگری کمبود ویتامین D و ارتباط آن با اختلال شناختی

۶: MRI مغز می تواند آتروفی های منتشر قشری و مغزی را نشان دهد. آتروفی هیپوکامپ (سازمان فرایندهای حافظه) به عنوان یک مارکر عصبی مهم بیماری آنزایمر در نظر گرفته می شود. تصویر برداری ساختمان عصبی برای پیدا کردن ضایعاتی که ممکن است منجر به اختلال شناختی شوند (سکتة، بیماری عروق کوچک، تومور و غیره) اهمیت دارد. اسکن PET تنها در نمونه های آتیپیک و یا وقتی که بعضی از اشکال دمانس فرونتوتمپورال تشخیص داده شده باشد مورد استفاده قرار می گیرد. الکتروانسفالوگرام زمانی که بیماری کروتز فلد جاکوب تشخیص داده شده باشد با

مانند بنادریل، آمی تریپتیلین و نورتریپتیلین می توانند سبب اختلال عملکرد شناختی شوند.

### داروهای سایکوتروپیک و مداخلات رفتاری

تظاهرات بالینی بیماری آلزایمر مانند خشم، عصبانیت، افسردگی و رفتار مانیایی می توانند به وسیله داروهای سایکوتروپیک بهبود یابند. مداخلات رفتاری به همراه داروهای سایکوتروپیک می توانند برای کنترل تظاهرات شناختی و رفتاری آلزایمر به کار گرفته شوند. اخیرا سازمان غذا و داروی آمریکا هیچ گونه داروی سایکوتروپیک را برای درمان آلزایمر تایید نکرده است. همچنین استفاده از داروهایی مانند هالوپریدول، پروکلورپرازین، تیوریدازین و کلروپرومازین ممنوع شده است. نتایج بسیاری از مطالعات نشان می دهد که داروهای ضد تشنج (مانند گاباپنتین و والپرویک اسید) ممکن است نقشی در درمان مشکلات رفتاری در بیمارانی آلزایمری داشته باشند. مطالعات نشان داده اند که التهاب شدیدی در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر رخ می دهد. مطالعات اپیدمیولوژیک پیشنهاد می کنند که بعضی از بیماران که تحت درمان ضد التهاب مزمن قرار دارند دارای ریسک کمتری برای پیشرفت این بیماری می باشند. همچنین افزایش رادیکال های آزاد در مغز می توانند نوروتوکسیک باشند. یافته های علمی متعددی در این زمینه گزارش شده اند. هیچ کدام از این راه ها ترکیب قابل قبولی که دارای کارایی و عوارض جانبی مناسب باشد را نشان نداده اند. شواهد علمی وجود دارند که نشان می دهند جلوگیری از فسفوریلاسیون پروتئین تائو، منجر به کاهش ایجاد کلافه های نوروفیبریلاری می شود. تغییرات مغزی آلزایمر احتمالا سال ها قبل از ظهور دمانس بالینی شروع می شوند. بسیاری از دانشمندان معتقدند که درمان های تغییر دهنده بیماری زمانی اثر بخشی بالاتری دارند که در مرحله بی علامتی مورد استفاده قرار گیرند. فعالیت های ذهنی و جسمی مانند جدول کلمات متقاطع، پازل و ورزش کردن ممکن است باعث کاهش بروز آلزایمر شوند. فعالیت های ذهنی باید به بیمار اجازه دهند تا اشتباهاتش را تشخیص و تصحیح کند. از محروم کردن یا تشویق بیش از اندازه بیمار

ارزش است و وقتی که دمانس کاذب در نظر گرفته شده باشد کاربردی است.

7: اندازه گیری پروتئین های تائو و آمیلوئید در مایع مغزی - نخاعی: در بیماری آلزایمر پروتئین تائو و تائوی فسفوریل شده افزایش می یابند و آمیلوئید معمولا کم می باشد. برای رد شرایطی مانند هیدروسفال با فشار خون نرمال، نوروسفلیس، نوروبورلیوزیس و کوکسیکیوزیس باید آزمایش مایع مغزی - نخاعی انجام گیرد. در شروع ابتدایی آلزایمر، تست های ژنتیکی برای جهش های APP و پرسنیلین مناسب می باشند.

### درمان:

بیماران آلزایمری بوسیله درمان های علامتی و تغییر دهنده بیماری درمان خواهند شد. تمام داروهای تائید شده برای درمان بیماری آلزایمر، نوروترانسمیترهایی مانند استیل کولین و گلوتامات را تعدیل می کنند. درمان های تغییر دهنده بیماری باعث تاخیر در شروع بیماری شده و پیشرفت آن را نیز کند می کنند. درمان دارویی استاندارد برای بیماری آلزایمر شامل مهارکننده های استیل کولین استرازوآنتاگونیست های NMDA می باشد. داروهای سایکوتروپیک برای درمان ثانویه آلزایمر مانند اختلال خواب، عصبیت و افسردگی می شوند.

### مهار کننده های کولین استراز

مشخص شده است که سیستم های کولینرژیک که پردازش اطلاعات در هیپوکامپ و نئوکورتکس را تنظیم می کنند، در بیماری آلزایمر که خود آن نیز به دلیل از بین رفتن عصب دهی کولینرژیک به قشر مغز ایجاد می شود دچار اختلال می شوند. بیمارانی که مهار کننده های استیل کولین استراز را مصرف می کنند کمتر دچار کاهش فعالیت های شناختی و عملکردی می شوند. داروهای کولینرژیک اثر کننده مرکزی نباید مصرف شوند. گاهی بیماران مهار کننده های استیل کولین استراز و واسطه های آنتی کولینرژیک را با هم مصرف می کنند که باعث می شود همدیگر را خنثی کنند. داروهای با اثرات آنتی کولینرژیک

### بحث و نتیجه گیری

بروز آلزایمر با افزایش سن جمعیت افزایش می یابد. علائم با گذشت زمان با مقادیر و الگوهای مختلف افزایش می یابند. ما هنوز درمان موثری برای آن نداریم. بعضی داروها مانند دانپزیل، گالانتامین و ممانتین تنها علائم شناختی را برای چند ماه تا چند سال کاهش می دهند اما بیماری زمینه ای را درمان نمی کنند. این امر به خوبی دریافته شده است که پروتئین های بتا آمیلوئید و تائو در بیماری آلزایمر باعث تخریب سلولهای مغزی می شوند. چندین دارو وجود دارند که می توانند باعث مهار سنتز بتا آمیلوئید و همچنین جلوگیری از تجمع مولکولهای تائو شوند. اخیرا تحقیقات علمی پیشرفت بزرگی در جهت یافتن وقایع مولکولی که باعث شروع این علائم بیماری می شوند پیدا کرده اند. بنابراین چندین استراتژی جدید برای کاهش پیشرفت این بیماری پدید آمده است (28). محققان در تلاش هستند تا مارکر بیولوژیکی را کشف کنند که آنها را در تشخیص آلزایمر در مراحل اولیه یاری دهد. تشخیص زودرس این اختلال کلید درمان این بیماری و بهبود بیمار است. دیگر درمان های جایگزین مانند رژیم مخصوص به همراه تمرینات ذهنی و جسمی به وسیله بیشتر محققان پزشکی توصیه شده اند. افراد دارای پیش زمینه ژنتیکی آلزایمر و آنهایی که از نظر پروتئین های بتا آمیلوئید و تائو مثبت می باشند، باید زودتر مداخلات پزشکی را دنبال نمایند. در صورتی که بیومارکرها وجود داشته باشند با توجه مناسب و سریع پزشکی برای این بیماران صورت پذیرد (29-30). این تحقیق علمی در آینده نزدیک درمان بهتری را برای بیماران آلزایمری فراهم خواهد آورد.

### منابع

1. Stix G. Alzheimer's: forestalling the darkness. Sci Am. 2010 Jun;302(6):50-7.
2. Wolfe M. Shutting down Alzheimer's. Sci Am. 2006 May;294(5):72-9.

برای شرکت در فعالیت های مختلف دوری کنید. افزایش سازگاری قلبی - ریوی ممکن است آتروفی مغزی مرتبط با آلزایمر را تغییر دهد. درمان بیماران آلزایمری استفاده از مهارکننده های کولین استراز مرکزی می باشد تا تخلیه کورتکس و هیپوکمپ از استیل کولین را جبران نمایند. چهار مهار کننده استیل کولین استراز به وسیله انجمن غذا و داروی امریکا، مورد تأیید قرار گرفته اند تا برای درمان آلزایمر استفاده شوند که شامل تاکرین، دانپزیل، ریواستیگمین، گالانتامین (سابقا رمینیل) می باشند. هر چهار دارو استیل کولین استراز را در محل سیناپس مهار می کنند. داروهای تاکرین و ریواستیگمین همچنین بوتیریل کولین استراز را هم مهار می کنند. گالانتامین دارای یک مکانیسم عمل دوم نیز می باشد، این دارو یک تنظیم کننده پیش سیناپسی نیکوتینی نیز می باشد (25-27). تمام کولین استراز ها اثر کمی بر روی عملکرد فعالیت های شناختی دارند. عوارض جانبی کولین استراز عبارتند از: تهوع، استفراغ، اسهال و گیجی.

### آنتاگونیست های NMDA

ممانتین در ماه جولای سال 2008 مورد تأیید قرار گرفت و می تواند به تنهایی یا به همراه استیل کولین استرازها مصرف شود. دانپزیل و ممانتین در درجات متوسط تا شدید بیماری آلزایمر بر روی قوه شناخت بیمار تاثیر دارند. مصرف آن به همراه آمانتادین، کتامین و دکسترومتروفان ممکن است باعث افزایش سمیت شود و اثرات جانبی آن شامل گیجی و سردرد می باشند.

### ریواستیگمین

یک مهار کننده استیل کولین استراز برگشت پذیر و رقابتی است. ممکن است به صورت برگشت پذیر کولین استراز را مهار کند که می تواند باعث افزایش غلظت استیل کولین در محل سیناپس شود.

### گالانتامین

گالانتامین، یک مرکزی استیل کولین استراز با اثرات جانبی استفراغ، اسهال، بی اشتها و کاهش قند خون می باشد.

3. Association As. 2010 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2010 Mar; 6(2): 158-94.
4. Hebert L, Scherr P, Bienias J, Bennett D, Evans D. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol*. 2003 Aug;60(8):1119-22.
5. Plassman B, Langa K, Fisher G, Heeringa S, Weir D, Ofstedal M, et al. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology*. 2007;29(1-2):125-32.
6. Savva G, Wharton S, Ince P, Forster G, Matthews F, Brayne C, et al. Age, neuropathology, and dementia. *N Engl J Med*. 2009 May;360(22):2302-9.
7. Saczynski J, Beiser A, Seshadri S, Auerbach S, Wolf P, Au R. Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology*. 2010 Jul;75(1):35-41.
8. S Roriz-Filho J, Sá-Roriz T, Rosset I, Camozzato A, Santos A, Chaves M, et al. (Pre)diabetes, brain aging, and cognition. *Biochim Biophys Acta*. 2009 May;1792(5):432-43.
9. Saint George-Hyslop. PH. The molecular genetics of Alzheimer's disease. In Terry, RD., Katzman, R., Bick, KL. "Text book". Alzheimer's disease. New York: Raven Press, 1994. Pages 345-352
10. Khan J, Parsa N, Harada T, Meltzer P, Carter N. Detection of gains and losses in 18 meningiomas by comparative genomic hybridization. *Cancer Genet Cytogenet*. 1998 Jun;103(2):95-100.
11. Mukherjee A, Parsa N. Determination of sex chromosomal constitution and chromosomal origin of drumsticks, drumstick-like structures, and other nuclear bodies in human blood cells at interphase by fluorescence in situ hybridization. *Chromosoma*. 1990 Oct;99(6):432-5.
12. Parsa N, Gaidano G, Mukherjee A, Hauptschein R, Lenoir G, Dalla-Favera R, et al. Cytogenetic and molecular analysis of 6q deletions in Burkitt's lymphoma cell lines. *Genes Chromosomes Cancer*. 1994 Jan;9(1):13-8.
13. Nussbaum, RL., Mcinnes, RR., Willard, HF.(Thompson & Thompson), Genetics in Medicine. 6th edition, 2001. Pages: 233-236.
14. Baynes, JW, Dominiczak, MH. Medical biochemistry. 2nd edition. 2005. pages: 227, 455, 500, 607.
15. Balch, JF., Balch, PA. Prescription for Nutritional Healing (The Alzheimer's/Aluminum Connection). 2nd edition. 1997. Pages;123-127.
16. Naderali E, Ratcliffe S, Dale M. Obesity and Alzheimer's disease: a link between body weight and cognitive function in old age. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2009 Dec-2010 Jan;24(6):445-9.
17. de la Monte S. Insulin resistance and Alzheimer's disease. *BMB Rep*. 2009 Aug; 42(8): 475-81.
18. Swerdlow R, Khan S. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: an update. *Exp Neurol*. 2009 Aug;218(2):308-15.
19. Braak H, Braak E, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Occurrence of neuropil threads in the senile human brain and in Alzheimer's disease: a third location of paired helical filaments outside of neurofibrillary tangles and neuritic plaques. *Neurosci Lett*. 1986 Apr; 65(3): 351-5
20. Cotran, RS., Kumar, V., Collins, T. (Robbins): Pathologic basis of disease. 6th edition. 1999. Pages
21. Dotson V, Beydoun M, Zonderman A. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology*. 2010 Jul;75(1):27-34.
22. Buell J, Dawson-Hughes B, Scott T, Weiner D, Dallal G, Qui W, et al. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology*. 2010 Jan; 74(1): 18-26.
23. Green R, Roberts J, Cupples L, Relkin N, Whitehouse P, Brown T, et al. Disclosure of APOE genotype for risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2009 Jul;361(3):245-54.
24. Honea R, Thomas G, Harsha A, Anderson H, Donnelly J, Brooks W, et al. Cardiorespiratory fitness and preserved medial temporal lobe volume in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009 Jul-Sep;23(3):188-97.
25. Shoffner J. Oxidative phosphorylation disease diagnosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;



893: 42-60.

26. Aliev G, Smith M, Seyidov D, Neal M, Lamb B, Nunomura A, et al. The role of oxidative stress in the pathophysiology of cerebrovascular lesions in Alzheimer's disease. *Brain Pathol.* 2002 Jan;12(1):21-35.

27. Doody R, Ferris S, Salloway S, Sun Y, Goldman R, Watkins W, et al. Donepezil treatment of patients with MCI: a 48-week randomized, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2009 May; 72(18): 1555-61.

28. Starr J. Cholinesterase inhibitor treatment and urinary incontinence in Alzheimer's

disease. *J Am Geriatr Soc.* 2007 May; 55(5): 800-1.

29. Porsteinsson A, Grossberg G, Mintzer J, Olin J, Group MM-M-S. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res.* 2008 Feb; 5(1): 83-9.

30. Henderson, C., Alzheimer's disease: Unraveling the mystery. *Journal of National Institute on aging.* NIH publication # 95-3782, 1995. Pages 1-48.