

بیماری آلزهایمر: دیروز، امروز، فردا

دکتر فرید فدائی، دکتر زهرا نیکنام

چکیده:

بیماری آلزهایمر شایع ترین و شناخته شده ترین علت خردزدودگی (دمانس) است، یک نابسامانی پیش رونده و برگشت ناپذیر مغزی که بر کارکرد شناختی، شخصیت، اندیشه، ادراک و رفتار تأثیر می گذارد. بیماری آلزهایمر چهارمین علت مرگ در کشورهای غربی است. جالب است بدانیم که این بیماری تا یکصد سال پیش از این برای جامعه پزشکی ناشناخته بود و مشخصاً نامی هم نداشت. دکتر آلوئیز آلزهایمر با بررسی های دقیق بالینی روانپزشکی، نوروپاتولوژیک و نورواناتومیک چند مورد، از جمله نخستین مورد شناخته شده این بیماری که خانمی موسوم به آگوسته دتر بود، وجود این بیماری را حدس زد و مستند نمود. سپس امیل کرپلین با آگاهی از مواردی که دکتر آلزهایمر بررسی کرده بود و نیز موارد دیگری که در نخستین دهه قرن بیستم از این بیماری منتشر شده بود، نام آلزهایمر را بر این بیماری نهاد. توصیف های آلزهایمر و کرپلین با آنچه امروز به عنوان بیماری آلزهایمر می دانیم مطابقت دارد. میکروسکوپ الکترونی، شکل شناسی کمی و بیوشیمی مدرن از نیمه دوم قرن بیستم میلادی تا کنون دوره نوینی را در پژوهش های مربوط به دمانس با توصیف فوق ساختاری و بیوشیمیایی از پلاکهای پیری و نوروفیبریلری که نشانگرهای عمده بیماری آلزهایمر می باشند گشوده است. پژوهش بنیادی موجب بیش به ژنتیک مولکولی و پاتوفیزیولوژی بیماری آلزهایمر گردید و بر پایه یافته های بیوشیمیایی گزینش های نوین درمان داروشناختی ممکن شد.

کوشش های آینده احتمالاً بیشتر بر پیشگیری از وقوع بیماری متمرکز است. اسپتروس اکسیداتیو، یونهای فلزی و پروتئین های تجمع یافته نایجا و التهاب همه از مواردی است که احتمالاً در سبب شناسی آلزهایمر نقش دارند و پژوهش های آینده متمرکز بر شناخت بهتر و جلوگیری از رویدادن آنها خواهد بود و سرانجام اینکه پیوند سلولهای بنیادی که در جانوران منجر به بهبود چشمگیری در کارکرد مغز شده است می تواند راهگشای درمان بیماری آلزهایمر در آینده باشد.

کلید واژه ها: آلزهایمر، پاتوفیزیولوژی، نشانه های بالینی.

دکتر فرید فدائی - دانشیار گروه روانپزشکی دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی (نویسنده مسئول)

دکتر زهرا نیکنام - متخصص مغز و اعصاب دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

نشانی: گروه روانپزشکی دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی - تهران - ایران
تلفن: ۶۹۳۱۰۲۲۲؛ فکس: ۶۹۷۹۲۲۲۲
تلفن همراه: ۰۲۱۰۵۱۳۰۱۲۱۰
Email: farbodfadaei@uswr.ac.ir

به بالا را مبتلا می کند (Sadock B J, ۲۰۰۵). با توجه به افزایش تعداد مطلق و نیز درصد افراد سالمندان نسبت به کل جمعیت، اهمیت بیماری آلزهایمر مشخص تر می شود. این بیماری که امروزه مسأله شناخته شده ای است و بسیاری از افراد غیرمتخصص جامعه هم دست کم نام آن را شنیده اند تا یکصد سال پیش از این برای جامعه پزشکی معلوم نبود و نامی هم نداشت. داستان کشف و نامگذاری این بیماری خود موضوع جالبی است که در نخستین بخش این بازبینی به آن می پردازیم.

بیماری آلزهایمر: دیروز

از دکتر آلوئیز آلزهایمر به عنوان کسی نام برده می شود

بیماری آلزهایمر شایعترین و شناخته شده ترین علت خردزدودگی (دمانس) است. بیماری آلزهایمر، یک نابسامانی پیش رونده و برگشت ناپذیر مغزی است که بر کارکرد شناختی (حافظه، توجه، زبان، حوزه بینایی - فضایی، برنامه ریزی و تصمیم گیری)، شخصیت، محتوای اندیشه، ادراک، و رفتار تأثیر می گذارد. بیماری آلزهایمر چهارمین علت مرگ در کشورهای غربی است که قبل از آن بیماریهای قلبی، سرطان، و سگته مغزی هستند (Wilsson A K, ۲۰۰۰).

انواع خردزدودگی (دمانس) شایع ترین علل آسیب شناسی روانی در افراد مسن هستند. بیماری آلزهایمر مسؤول تقریباً ۶۰ درصد از خردزدودگیهای دوران سالمندی است. تخمین زده می شود که این بیماری، ۵ تا ۱۰ درصد افراد ۶۵ سال و

آغاز می شود و سپس با یافته های بالینی، جزئیات سیر بیماری او، و گزارشی درباره مرگ او ادامه می یابد که شامل تشخیص هیستوپاتولوژیک است. یک برگ کاغذ کوچک با دستخط آگوسته که به وسیله آلزهایمر تاریخ گذاری شده است، نشان دهنده اختلال نوشتاری یادزدودگی، آنگونه که آلزهایمر نام گذاشته است می باشد. یادداشتهای آلزهایمر، نشانه های بیمار او را در نخستین چهار روز اقامت در بیمارستان به طور مشروح مستند می سازد. بین یادداشت های آلزهایمر نمونه های دیگری هم از کوشش های آگوسته برای نوشتن نام خود وجود دارد. این پرونده در ضمن شامل چهار عکس از او و گزارشی درباره سیر بیماری وی است که شامل یادداشت های کوتاهی است که از ۲۹ ژوئن ۱۹۰۵ آغاز و در روز مرگ او در ۸ آوریل ۱۹۰۶ پایان می یابد.

چندین گواهی و یک فرم درخواست برای بستری کردن بیمار روانی همراه با گزارش مورد یک صفحه ای از دپارتمان پادشاهی روانپزشکی مونیخ که به وسیله آلزهایمر تاریخ گذاری شده است این پرونده را خاتمه می دهد (Maurer K، ۲۰۰۴). تاریخ مرگ آگوسته نه به وسیله آلزهایمر که آن زمان در مونیخ مشغول کار بود، بلکه توسط دو پزشک دیگر آسایشگاه روانی شهرداری فرانکفورت قید شده است که گزارش زیر را به لاتین درباره مرگ و تشخیص نوروپاتولوژیک نوشته اند:

۸ آوریل ۱۹۰۶ مرگ در صبح؛ علت مرگ: سپتی سمی در اثر زخم بستر؛ تشخیص آناتومیک: هیدروسفالی متوسط (بیرونی - درونی)؛ آتروفی مغزی؛ آرتریوسکلروز عروق کوچک مغزی؛ پنومونی هر دو لوب تحتانی ریه ها؛ نفرت. خوانندگان محترم برای آگاهی مشروح از وضعیت آگوسته دتر و پرونده پزشکی او می توانند به مقاله نگارنده تحت عنوان: کشف بیماری آلزهایمر (فدائی، فرید، ۲۰۰۶) مراجعه نمایند.

پس از مرگ آگوسته دتر، آلزهایمر که از ۱۹۰۳ در مونیخ به عنوان دستیار و همکار کرپلین مشغول بود، تقاضا کرد مدارک و مغز بیمار به مونیخ فرستاده شود. یافته های او از پلاکها و فیبرولها، پیش فرض وی را که عاملی عضوی برای وضعیت آگوسته دتر وجود دارد شکل داد. شش ماه بعد وی یافته های خود را در سی و هفتمین همایش «انجمن روانپزشکان جنوب غربی آلمان» در سوم نوامبر ۱۹۰۶ در

که پیش از وی، آن بیماری که اکنون به نام او خوانده می شود شناخته شده نبود (Beach TG، ۱۹۸۷). آیا دکتر آلزهایمر واقعاً آن بیماری را کشف کرد؟ برای بررسی این موضوع باید به منابع موجود مراجعه کنیم.

دکتر آلوینز آلزهایمر سال ۱۸۶۴ در باواریا واقع در جنوب غربی آلمان به دنیا آمد. او در دانشگاههای آشافن بورگ، توینگن، برلین، و وورتزبورگ تحصیل کرد. در ۱۸۸۷ به اخذ درجه پزشکی نائل شد. پنج ماه در مرکزی به ارائه خدمات به زنان بیمار روانی پرداخت. سپس در آسایشگاه روانی شهرداری در فرانکفورت آم ماین به کار پرداخت که در آن زمان امیل زیولی ریاست آن را برعهده داشت (Maurer K، ۲۰۰۲).

در ۲۵ نوامبر ۱۹۰۱ خانمی ۵۱ ساله به نام آگوسته دتر در آن آسایشگاه پذیرش شد. آلوینز آلزهایمر در آن هنگام پزشک ارشد بیمارستان بود. این زن دچار نارساییهای شناختی و گفتاری، توهمات شنوایی، هذیانها، پارانویا، و رفتار پرخاشگرانه بود. وی ابتداء توسط دکتر آلزهایمر مورد بررسی قرار گرفت. آگوسته دتر امروز به عنوان نخستین مورد مستند بیماری آلزهایمر معروفیت دارد (Davices RR، ۲۰۰۵).

لازم است برای دنبال کردن موضوع از سال ۱۹۰۱؛ نود و چهار سال به جلو برویم. در ۱۹ دسامبر ۱۹۹۵، هشتادمین سالمرگ آلزهایمر با گشایش خانه او به عنوان موزه و سالن کنفرانس در زادگاه وی گرامی داشته شد. این خانه زیر نظر اولریکه ماورر بازسازی شد. پیش از آن جستجوی زیادی برای یافتن پرونده آگوسته دتر، که پس از توصیف آن توسط پروسینی در ۱۹۰۹ ناپدید شده به عمل آمده بود. تنها دو روز پس از مراسم هشتادمین سالمرگ آلزهایمر، دکتر کنراد ماورر، دکتر اشتفان فولک و دکتر هکتور گربالدو که در دپارتمان روانپزشکی و روان درمانی در دانشگاه یوهان ولفگانگ گوته در فرانکفورت به کار مشغولند، این پرونده را در بایگانی های دپارتمان خویش یافتند (Croisile B، ۲۰۰۵).

پرونده مقوایی قهوه ای رنگ پس از ۹۰ سال هنوز در وضعیت خوبی بود. روی آن نوشته شده بود پذیرش ۲۵ نوامبر ۱۹۰۱، مرگ ۸ آوریل ۱۹۰۶. این پرونده در مجموع ۳۲ برگ داشت که شامل گزارش پذیرش بیمار، گواهی، و سه متن از تاریخچه بیماری او بود، یکی به لاتین و دو تا به آلمانی. این متن ها با پرسش هایی درباره شوهر آگوسته

به دنبال این گزارشها، مقالات دیگری هم به تدریج درباره موارد مشابه در مجلات پزشکی آن دوره منتشر شد: بونفیلیو در سال ۱۹۰۸ از بیماری ۶۰ ساله که نشانه ها و هیستوپاتولوژی مشابهی داشت گزارش داد (Beach TG, ۱۹۸۷). فیشر توصیفی مشروح از دگرگونیهای هیستوپاتولوژیک در دمانس منتشر کرد (Fischer O, ۱۹۰۷). سپس گزارش ۱۹۱۱ آلزهایمر بود که وی در آن دومین مورد دمانس مشاهده شده توسط خود را معرفی کرد (یوهان اف). در قسمت بحث این مقاله طرحهایی از دگرگونیهای تیپیک در نوروفیبریل ها وجود داشت که از نخستین مورد وی (آگوسته دتر) اخذ شده بود (Alzheimer A, ۱۹۱۱).

در هشتمین نشر کتاب مشروح روانپزشکی (۱۹۱۰)، کرپلین عنوان کرد که «گروهی ویژه از مواردی با تغییرات به غایت شدید سلولی به وسیله آلزهایمر توصیف شده است». بررسیهای پس از مرگ، دگرگونیهایی را نشان داد که «نماینده شدیدترین شکلهای دمانس پیری هستند، پلاکها بیش از حد فراوان هستند و تقریباً ۱/۳ یاخته های قشری از بین رفته اند. به جای آنها بسته های ویژه عمیقاً رنگ گرفته نوروفیبریلها قرار دارند.» وی برای نخستین بار به «بیماری آلزهایمر» اشاره کرد، با این بیان که: «تعبیر بالینی این بیماری آلزهایمر هنوز نامشخص است، گرچه یافته های آناتومیک دلالت دارد ما با شکل بویژه شدیدی از دمانس پیری روبرو هستیم، اما واقعیت این است که این بیماری گاهی خیلی زود، برای نمونه، در انتهای سالهای چهل آغاز می گردد» (Kraepelin E, ۱۹۱۰).

در این باره که چرا کرپلین، بیماری نوین را به نام آلزهایمر نامید و نه تحت عنوان پروسینی، بونفیلیو، فیشر یا هر عنوان دیگری، فرضیاتی وجود دارد. از جمله مطرح شده است شاید رقابت بین دپارتمان کرپلین در مونیخ (که آلزهایمر هم در آنجا کار می کرد) و دپارتمان پیک در پراگ (جایی که فیشر هم کار می کرد) و اشتیاق برای اعتبار بخشیدن به آزمایشگاه مونیخ عامل شتاب کرپلین برای نامیدن بیماری نوین به نام آلزهایمر باشد (Berrios GE, ۱۹۸۷). اما محتمل ترین تبیین عبارتست از همکاری نزدیک بین کرپلین و آلزهایمر، و آگاهی کرپلین از کارهای بالینی و علمی آلزهایمر روی موارد خردزدودگیهای پیش از پیری.

توبینگن ارائه کرد که خلاصه مقالات آن در همان سال منتشر شد (Alzheimer A, ۱۹۰۶). اما برای همایش تنها عنوان مقاله وی با این جمله در پراتر به اطلاع رسانده شده بود که مقاله برای انتشار به صورت خلاصه مناسب نبود (Maurer K, ۱۹۹۶).

سال بعد آلزهایمر مقاله خود را تحت عنوان «یک بیماری شدید مشخص قشر مغز» منتشر کرد (Alzheimer A, ۱۹۰۷). مقاله آلزهایمر که تنها سه صفحه است نشانه های بیماری آگوسته دتر را توصیف می کند که شامل اختلال سوگیری، زبان پریشی، توهمات شنوایی، پارانوایا، رفتار پیش بینی ناپذیر، و نقصان چشمگیر کارکرد روانی - اجتماعی بیمار می باشد. آلزهایمر در ضمن یافته های هیستوپاتولوژیک این بیمار را توصیف نمود. وی دگرگونی های خاصی را در نوروفیبریلها گزارش کرد: «در مرکز یک یاخته از سایر جهات تقریباً بهنجار، یک یا چند فیبریل جلب نظر می کند که ناشی از ضخامت متمایز و رنگ پذیری ویژه آنهاست». او سپس با توصیف پلاکهای تیپیکی ادامه می دهد که بعدها به نام او خوانده شد: «کانونهای متعدد و کوچک ارزنی^۱ در لایه های فوقانی یافت می شود. آنها در اثر انباشتن یک ماده ویژه در قشر مغز به وجود می آید». آلزهایمر چنین ادامه می دهد: «روبهم رفته، ما با یک فرایند بیماری ویژه روبرو هستیم» (Alzheimer A, ۱۹۰۷).

درباره این بیمار در مقاله ای توسط پروسینی، همکار آلزهایمر در آسایشگاه بیماران روانی شهرداری فرانکفورت، مطالب بیشتری آمده است: «درباره یافته های هیستولوژیک و بالینی برخی بیماریهای روانپزشکی در افراد سالمند» که در سال ۱۹۰۹ منتشر شد (Perusini G, ۱۹۰۹) طبق توصیه آلزهایمر، پروسینی چهار مورد را که به وسیله نشانه های بالینی و به ویژه هیستوپاتولوژیک متمایز می شدند بررسی کرده بود. از جمله این موارد، یکی هم آگوسته دتر بود. وی یافته های هیستوپاتولوژیک را به طور مشروح همراه با ۶ تصویر که پلاکهای آمیلوئید و کلافه های نوروفیبریلری را نشان می داد ارائه کرد. به طور خلاصه وی عنوان کرد: «فرآیند آسیب شناختی، ویژگیهای عمده دمانس پیری را به خاطر می آورد؛ در عین حال، تفاوتیهای ژرف تر در مورد توصیف شده وجود دارد، گرچه برخی از آنها نماینده بیماریهای «پیش از سالمندی» است (Perusini G, ۱۹۰۹).

بیماری آلزهایمر: امروز

توصیف های آلزهایمر و کربلین از بیماری نوین کشف شده در سال ۱۹۰۶ و نامگذاری شده در سال ۱۹۱۰، با آنچه امروز تحت عنوان بیماری آلزهایمر می دانیم مطابقت دارد (Sadock BJ، ۲۰۰۵، فدائی، فرید، ۱۹۹۸، Shane S، ۲۰۰۵).

میکروسکوپ الکترونی، شکل شناسی کمی و بیوشیمی مدرن در نیمه دوم قرن بیستم دوره نوینی را در پژوهش های مربوط به دمانس با توصیف فوق ساختاری و بیوشیمیایی از پلاکهای پیری و کلافه های نوروفیبریلری که نشانگرهای عمده بیماری آلزهایمر می باشند، گشوده است. متعاقباً پیشرفت در توسعه معیارهای بالینی، آسیب شناسی عصبی، و تصویرنگاری عصبی، ابزارهای نوین و الگوریتم هایی در تشخیص این نابسامانی، امکان بررسیهای درازمدت و تشخیص دقیق تر بیماری آلزهایمر و نابسامانیهای مرتبط را فراهم ساخت. از پژوهش های مشخص که جنبه نقطه عطف داشته است، ایجاد معیارهای عملیاتی برای تشخیص پس از مرگ بیماری آلزهایمر بر پایه ارزیابی «نیمه - کمی» و توسعه طرح های نمایانگرهای عمده این بیماری می باشد. پژوهش بنیادی موجب بینش به ژنتیک مولکولی و پاتوفیزیولوژی بیماری آلزهایمر گردید، و بر پایه یافته های بیوشیمیایی، گزینه های نوین درمان داروشناختی ممکن شد (۲۰۰۶، Jellinger KA).

استرس اکسیداتیو، یونهای فلزی و پروتئینهای تجمع یافته نابجا از مواردی است که امروز در سبب شناسی بیماری از آنها یاد می شود (Zhang HY، ۲۰۰۶).

پژوهش های اخیر التهاب را به عنوان یک عامل مهم در سبب شناسی بیماری معرفی می کنند. شواهد این مدعا یکی یافته شدن میکروگلیاهای فعال شده در ضایعات مغزی است. دیگر این که افراد مبتلا به بیماری آرتریت روماتوئید تقریباً از خطر ابتلاء به آلزهایمر مصون هستند، نیز قطعاً از کمپلمان فعال شده شامل کمپلکس تهاجمی به غشاء سلول و سیتوکین های التهابی در کنار ضایعات یافت شده است. در آزمایش های انجام شده در خارج از بدن، عوامل آزاد شده از میکروگلیاها می توانند به سلولهای عصبی آسیب برسانند و از این امر توسط NSAIDs جلوگیری می شود، (McGeer PL، ۲۰۰۶).

در حال حاضر فقط دو دسته دارو جهت درمان بیماری به ثبت رسیده اند، یکی داروهای مهار کننده آنزیم استیل کولین استراز که به آشکار سبب بهبود کارکرد شناختی می شود ولی در سیر بیماری تغییری نمی دهد و دوم داروی ممانتین که از مشتقات آدامانتین است. این دارو گیرنده های NMDA را مهار می کند بدون اینکه بر عملکرد گیرنده تأثیر داشته باشد بنابراین یک داروی محافظ نورونی^۱ به شمار می آید (Golde TE، ۲۰۰۶).

سه داروی مهار کننده آنزیم استیل کولین استراز (دانپزیل، ریواستگمین و گالاتامین) برای درجه های خفیف تا متوسط بیماری و ممانتین برای مراحل متوسط تا شدید بیماری به کار می روند اما هیچ یک در میزان امید به زندگی بیماران تأثیر نداشته است. تأثیر مهار کننده های استیل کولین استراز در حدود ۲ سال و ممانتین در حدود ۶ ماه است (P، ۲۰۰۶، Johannsen).

این داروها زمانی بیشترین تأثیر را خواهند داشت که در مراحل اولیه بیماری شروع و به صورت مداوم مصرف گردند بنا براین تشخیص زود هنگام و درمان به موقع بیماری مهم است (Seltzer B، ۲۰۰۶).

تأثیر این داروها به طور عمده بهبود کارکرد شناختی و کارهای روزانه فرد است و اما عوارض جانبی نیز دارند (Verhey FR، ۲۰۰۶).

شایع ترین تشخیص های افتراقی خردزدودگی (دمانس) آلزهایمر، مسمومیت دارویی، دمانس ناشی از بیماری پارکینسون، دمانس همراه با بیماری هانتینگتون، دمانس عروقی، دمانس پس از ضربه و هیدروسفالی با فشار نرمال است (Rogers RL، ۱۹۸۸).

یادزدودگی^۲ ورنیکه - کورساکوف، هیپوتیروئیدی، هیپوناترمی، پرکاری تیروئید و افت قند خون از موارد با تصویر بالینی شبیه به آلزهایمر هستند. بنابراین تاریخچه و معاینه بالینی دقیق همراه با آزمون شمارش کامل خون، آزمونهای شیمیایی خون و کارکرد تیروئید در تشخیص موارد درمان پذیر اختلال شناختی مهم است (Larson، ۱۹۸۶، EB).

البته موارد مذکور فقط شامل ۱٪ موارد خردزدودگی می شود (van Crevel H، ۱۹۹۷).

در حال حاضر تشخیص قطعی بیماری بر اساس یافته

پیشرفتهایی به دست آمده است به نحوی که با کاربرد داروهای مهارکننده استیل کولین ترانسفراز تا حدودی نشانه های بیماری کنترل می شود و با حفظ نسبی کارکردهای شناختی، کیفیت زندگی بیمار و اطرافیان او بهتر می شود. روشهای درمان غیردارویی آلزهایمر و چگونگی تعامل با بیمار نیز در چند دهه اخیر دقیق تر و کارآمدتر شده است. کوشش های آینده احتمالاً بیشتر بر پیشگیری از وقوع بیماری متمرکز است. استرس اکسیداتیو، یونهای فلزی، و پروتئین های تجمع یافته نابجا، و التهاب همه از مواردی است که احتمالاً در سبب شناسی آلزهایمر نقش دارند و پژوهش های آینده متمرکز بر شناخت بهتر و جلوگیری از رویدادن آنها خواهد بود.

در سالهای اخیر علیرغم استفاده از داروهای گوناگون، بیماری آلزهایمر کماکان، حافظه و نیز زندگی میلیونها انسان را نابود می کند. از شیوه های مختلف درمانی که امید می رود در آینده عملی شود یکی متوقف ساختن تجمع پپتیدهای بتا آمیلوئید و در نهایت نجات نورونهای حساس از تخریب و دیگری جلوگیری از تأثیرات مخرب آپولیپو پروتئین^۱ و پروتئین تاو^۲ است (Modrego PJ, ۲۰۰۶).

پیوند سلولهای بنیادی که در حیوانات منجر به بهبود قابل ملاحظه در عملکرد مغز شده است می تواند راهگشای درمان بیماری آلزهایمر باشد. شیوه های پیشرفته تبدیل سلولهای پایه مزانشیمی از طریق تعدیل متیلاسیون DNA یا بیشتر عرضه شدن یک «nanog» به سلولهای عصبی؛ تزریق مشتقات پریمیدین که منجر به تحریک تولید سلولهای پایه و نهایتاً بهبود عملکرد شناختی می شود؛ بیش فعال شدن ژن App یا App ساختگی که منجر به تمایز سلولهای پایه به سلولهای گلیا می شود، همگی دورنماهایی از آینده روشن در درمان بیماری آلزهایمر هستند و نشانگر اینکه مغز حتی پس از بلوغ نیز قادر به ساخت مجدد نورونهاست (Sugaya K, ۲۰۰۶).

های مولکولی پیش از مرگ ضرورتی مهم است. شاخصه های بیولوژیک در بیماری آلزهایمر به سه دسته تقسیم می شوند:

۱- شناخت عوامل خطر نظیر عوامل ژنتیکی و هموسیستئین که از دسته عوامل مساعد کننده بیماری می باشند.

۲- شناخت شاخصه های آزمایشگاهی تشخیص قطعی بیماری مثل بتا آمیلوئید و پروتئین تاو.

۳- شاخصه های تشخیصی مثل تصویرنگاری کارکردی مغز که به تشخیص بیماری کمک می کنند ولی بیانگر تشخیص قطعی بیماری نیستند (Palop JJ, ۲۰۰۶).

الکترو فورز دو بعدی پروتئینهای مایع مغزی - نخاعی برای ایجاد شاخصهای مولکولی و شمارش سلولهای عصبی جهت افتراق آلزهایمر از موارد نرمال در تحقیقات اخیر مورد استفاده قرار گرفته است (Bancher C, ۲۰۰۲, Fagan AM, ۲۰۰۷, Green AJ).

از F-FDP PET (۱۸) در متابولیسم گلوکز مغزی و نیز مستعد بودن ژنتیکی - مثبت بودن APOE epsilon ۴ می توان جهت تشخیص زودهنگام آلزهایمر در مراحل اولیه بیماری (نارسایی شناختی خفیف^۱) استفاده کرد (Busse A, ۲۰۰۶).

قابلیت اتصال گیرنده های استیل کولین در مغز که در بیماران مبتلا به آلزهایمر بطور قابل ملاحظه ای کم می شود در افراد طبیعی و نیز در مرحله MCI نرمال است (Sabbagh MN, ۲۰۰۶).

استفاده از روشهای ویژه تصویرنگاری مغز (ERI) برای اندازه گیری حجم هیپوکامپ می تواند نشانگر میزان پاسخ به درمان در بیماری آلزهایمر باشد. N-acetyl aspartate بعنوان یک شاخص نورونی در آلزهایمر کاهش می یابد و مشتقات کولین که نشانگر تخریب و بازسازی نورونهاست در آلزهایمر افزایش می یابد. هر دو این شاخصه ها در درمان با داروهای مهارکننده آنزیم استیل کولین استراز به ترتیب افزایش و کاهش می یابند و این دگرگونیها به طور عمده در قطعه فرونتال دیده می شود (Roberson, ۲۰۰۶, ED).

بیماری آلزهایمر: فردا

امروز در شناخت پاتوفیزیولوژی بیماری آلزهایمر

1- Apolipoprotein E

2- Tau protein

3- Minimal Cognitive Impairment, MCI

REFERENCES

منابع

فدائی، فرید: کشف بیماری آلزهایمر، فصلنامه علمی پژوهشی توانبخشی. تابستان ۱۳۸۵ شماره ۲۵ صص ۸۰ - ۷۶.
 فدائی، فرید: مقدمه ای بر نوروسایکولوژی - (فصل پنجم: جنبه های نوروفیزیولوژیک روانپزشکی ص ص ۶۳ - ۵۳).
 انتشارات دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی. تهران ۱۳۷۷.

- Alzheimer A. : Uber eigenartigen schweren Erkrankungsprozess der Hirnrinde. Neurologische Centralblatt ۳۶-۱۱۲۹ :۲۳ :۱۹۰۶.
- Alzheimer A. : Uber eine eigenartigen Erkangung der Hirnrinde. Allgemeine Zeitschrift fur Psychiatrie und Psychisch - Gerichtliche Medizin ۴۸-۱۴۶ :۶۴ :۱۹۰۷.
- Alzheimer A. : Uber eigenartige Krankheitsfalle des spateren Alters. Zeitschrift fur die Gesamte Neurologie und Psychiatrie ۸۵-۳۵۶ :۴ :۱۹۱۱.
- Bancker C; From counting neurons to the preclinical diagnosis of Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. ۲۰۰۱ Feb;۶۳-۵۹:(۱)۳
- Beach TG. The history of Alzheimer's disease: three debates. J Hist Med Allied Sci :۴۲ :۱۹۸۷ ۴۹-۳۲۷.
- Berrios GE: Alzheimer's disease: a conceptual history. International Journal of Geriatric Psychiatry ۳۶۵-۳۵۵ :۵ :۱۹۸۷ Wilsson A K et al: C۳ and factor B deficient mice as a tool study the role of the complement system in the pathogenesis of AD: presented at neuroscience day, Lund, May ۲۰۰۰, (۱۱-۱۲). <http://www.Formonline.se/nd۲۰۰۰/abstr۳۹.html>.
- Busse A, Hensel A, Guhne U: Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. Neurology. ۲۰۰۶ Dec ۸۵-۲۱۷۶:(۱۲)۶۷:۲۶.
- Croisile B: Writing, aging, and Alzheimer's disease. Psychol. Neuropsychiatr. Vieil. ۲۰۰۵. Sep: ۹۷-۱۸۳ (۳)۳.
- Davies RR, Hodger JR, Kril JJ. The pathological basis of semantic dementia. Brain. ۲۰۰۵, Sep: ۱۲۸ (PA.۳-۱۹۶۲ :۹)
- Fagan AM, Roe CM, Xiong C: Cerebrospinal Fluid tau/beta-Amyloid γ Ratio as a Prediction of Cognitive Decline in Nondemented Older Adults. Arch Neurol. ۲۰۰۷ Jan ۸: [Epub ahead of print
- Fischer O. Miliare Nekrosen mit drusigen Wucherungen der Neurofibrillen, eine regelmassige Veränderung der Hirnrinde bei seniler Demenz. Monatssch Psychiatr Neurol ۷۲-۳۶۱ :۲۲ :۱۹۰۷
- Sadock BJ & Sadock V.A (editors): Comprehensive Textbook of Psychiatry, ۸th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, ۲۰۰۵. PP: ۳۶۹۳-۳۶۸۷.
- Golde TE. Disease modifying therapy for AD? J Neurochem. ۲۰۰۶ Nov:۷۰۷-۶۸۹:(۳)۹۹
- Green AJ: Cerebrospinal fluid brain-derived proteins in the diagnosis of Alzheimer's disease and Creutzfeldt-Jakob disease. Neuropathol Appl Neurobiol. ۲۰۰۲ Dec: ۴۰-۴۲۷:(۶)۲۸
- Jellinger KA: Alzheimer ۱۰۰ - highlights in the history of Alzheimer research. J Neural

REFERENCES

منابع

- Transm. ۲۰۰۶ Nov:۲۳-۱۶۰۳:(۱۱)۱۱۳. Epub ۲۰۰۶ Oct ۱۳
- Johannsen P.: Medical treatment of Alzheimer>s disease Ugeskr Laeger. ۲۰۰۶ Oct ۹-۳۴۲۴:(۴۰)۱۶۸:۲
- Kraepelin E. Psychiatrie: Ein Lehrbuch fur Studirende und Arzte. Leipzig: Barth. -۵۹۳ :۱۹۱۰ ۶۳۲.
- Kraepelin E. Psychiatrie: Ein Lehrbuch fur Studirende und Arzte. Leipzig: Barth. -۵۹۳ :۱۹۱۰ ۶۳۲.
- Larson EB, Reifler BV, Sumi SM, : Diagnostic tests in the evaluation of dementia. A prospective study of ۲۰۰ elderly outpatients, Arch Intern Med. ۱۹۸۶ Oct:-۱۹۱۷:(۱۰)۱۴۶ ۲۲
- Maurer K and Maurer U: The Life of a Physician and the Career of a Disease (translated by Levi N and Burns A). New York, Columbia University Press, ۲۰۰۲.
- Maurer K, Volk S, Gerbaldo H: Auguste D and Alzheimer>s disease. Lancet -۱۵۴۶ :۳۴۹ :۱۹۹۶ ۱۵۴۹.
- McGeer PL, Rogers J, McGeer EG: Inflammation, anti-inflammatory agents and Alzheimer disease: the last ۱۲ years, J Alzheimers Dis. ۳)۹:۲۰۰۶ Suppl):۶-۲۷۱
- Modrego PJ: The effect of drugs for Alzheimer disease assessed by means of neuroradiological techniques Curr Med Chem. ۲۴-۳۴۱۷:(۲۸)۱۳:۲۰۰۶.
- Perusini G. Uber klinisch und histologisch eigenartige psychische Erkrankungen des spateren Lebensalters. In: Nissl F, Alzheimer A, eds. Histologische und Histopathologische Arbeiten. Jena: Verlag G. Fischer. ۳۵۱-۲۹۷ :۱۹۰۹.
- Palop JJ, Chin J, Mucke L: A network dysfunction perspective on neurodegenerative diseases. : Nature. ۲۰۰۶ Oct ۷۳-۷۶۸:(۷۱)۱۳)۴۴۳:۱۹
- Roberson ED, Mucke L: ۱۰۰ years and counting: prospects for defeating Alzheimer>s disease. Science. ۲۰۰۶ Nov ۴-۷۸۱:(۵۸۰۰)۳۱۴:۳.
- Rogers RL, Meyer J: Computerized history and self-assessment questionnaire for diagnostic screening among patients with dementia. J Am Geriatr Soc. ۱۹۸۸ Jan:۲۱-۱۳:(۱)۳۶. Shane S et al: Geriarric Neuropsychology: Practice Essentials. Section ۳: neuropsychology of Alzheimer's disease and other dementias. By Tylor & Francis. ۲۱۹-۱۶۷ :۲۰۰۵.
- Sabbagh MN, Shah F, Reid RT: Pathologic and nicotinic receptor binding differences between mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and normal aging: Arch Neurol. ۲۰۰۶ Dec:۶-۱۷۷۱:(۱۲)۶۳
- Seltzer B: Cholinesterase inhibitors in the clinical management of Alzheimer>s disease: importance of early and persistent treatment. J Int Med Res. ۲۰۰۶ Jul-Aug:۴۷-۳۳۹:(۴)۳۴
- Sugaya K, Alvarez A, Marutle A: Stem cell strategies for Alzheimer>s disease therapy. Panminerva Med. ۲۰۰۶ Jun:۹۶-۸۷:(۲)۴۸

REFERENCES

منابع

- Van Crevel H, van Gool WA, Walstra GJ. Early diagnosis of dementia: which tests are indicated? What are their costs? *J Neurol*. ۱۹۹۹ Feb;۸-۷۳:(۲)۲۴۶
- Verhey FR. Pharmacotherapy for Alzheimer's disease, *Tijdschr Psychiatr*. -۱۷:(۱)۴۸:۲۰۰۶
- Zhang HY. Same causes, same cures, *Biochem Biophys Res Commun*. ۲۰۰۶ Dec -۵۷۸:(۳)۳۵۱:۲۲۸۱. Epub ۲۰۰۶ Oct ۲۶