

بیماری آلزایمر

دلیل تغییرناگهانی، سریع و منفی در وضعیتشان و یا بخاطر سیستم مراقبتی نادرست باشد.

علم مراقبت از بیماران مبتلا به آلزایمر در طی ۲۰ سال اخیر رشد سریعی داشته است لیکن هنوز هم به هنگام بحران‌ها، تدابیری نابجا بکار برده می‌شود و هنوز هم بسیاری از پزشکان و دست‌اندرکاران بهداشتی - اجتماعی نمی‌توانند مشکلات روانی سالمندان را درک کنند و اینگونه مسائل را در نظر قرار نمی‌دهند. بی‌خوابیهای شبانه این بیماران که بطور منظم رخ میدهد، ممکن است بیش از هرچیزی روی روحیات خانواده اثر بگذارد.

بجای مقدمه:

در تمام کشورها، بیماری آلزایمر خانواده‌ها و سرویس‌های مراقبتی - بهداشتی را تحت فشار قرار داده است. در تمام سیستم‌های مراقبتی، این مسئله که افراد مبتلا به آلزایمر باید در خانه تحت نظر باشند، مسلم و قطعی است ولی اینگونه افراد مثل بچه‌های کوچک در تمام اوقات نیاز به مراقبت دارند زیرا آنها قدرت تشخیص، دآوری و حفاظت خویش علیه خطرات و تامین نیازهای اساسی خود را از دست می‌دهند. افراد مبتلا به این بیماری تمایل زیادی به ایجاد بحران دارند که شاید به

● افراد مبتلا به آلزایمر تمایل زیادی به ایجاد بحران دارند که شاید به دلیل تغییر ناگهانی، سریع و منفی در وضعیتشان و یا بخاطر سیستم مراقبتی نادرست باشد.

می‌کنم بایستی بدین نحو به مسئله نگاه کرد: آیا واقعاً می‌خواهیم بدانیم که چگونه و چه وقت می‌میریم؟ اگر گوی بلورینی داشتیم که این اخبار ناراحت کننده را به ما می‌گفت، آیا دوست داشتیم که به آن نگاه کنیم؟...» (۲)

این بیماری مخرب به هرکجا برسد، فلاکت بیمار خواهد آورد. مقاله حاضر مروری است بر این جنگ بی‌پایان، جنگی که تابحال قربانیان زیادی بر جای گذاشته است و تا حصول روش‌های مفید درمانی نیز قربانیان زیادی خواهد گرفت.

* * *

● در برخی از موارد بیماری آلزایمر نیز تغییرات مربوط به استحالته اسفنجی شکل در نسج مغز مشاهده می‌شود که تشخیص افتراقی این بیماری را از بیماری کروتسفلد - جاکوب دشوار می‌سازد.

بیماریهای استحالته‌ای (Degenerative diseases):

برخلاف بیماریهای دیگر مثل عفونت یا تروما که میتوان آنها را به کمک علت مشابه طبقه‌بندی کرد، بیماریهای استحالته‌ای فقط با ویژگی‌های بالینی مشخص می‌گردند، در حال حاضر اتیولوژی اکثر آنها معلوم نیست و هیچ دلیلی برای علت یکسان یا مشابه وجود ندارد. این بیماری‌ها دارای ۲ ویژگی عمومی هستند:

همانگونه که ذکر شد برای مراقبت از افراد مبتلا به آلزایمر نیاز به مددکاران‌هایی است که در اعمال مختلفی از قبیل برخاستن یا رفتن به رختخواب، تعویض لباس و ... به بیمار مساعدت کنند. به همین دلیل هزینه اقتصادی بیماری آلزایمر، بار سنگینی را بر روی دوش خانواده‌ها و سیستم مراقبت بهداشتی تحمیل میکند (هزینه اقتصادی این بیماری در آمریکا تقریباً ۴۰ میلیون دلار در سال می‌باشد). (۱)

اکنون محققین آستین همیت بالا زده‌اند تا شاید علت و راه درمان این بیماری مخرب و ویرانگر را دریابند. عبارات ذیل، بخشی از نامه یک پزشک به سردبیر مجله The New England Journal of Medicine می‌باشد که احساس رنج و درماندگی از لابلای کلمات آن مشخص است:

«... بعنوان دکتری که شخصاً از اثرات وحشتناک آلزایمر رنج می‌برم (همسر من سال پیش به علت این بیماری فوت کرد). می‌خواهم بپرسم آیا حق داریم به یک قربانی در مورد بیماری و پیش‌آگهی آن حقیقت را بگوئیم؟ فکر

(۱) بیماری مخصوص نوروها می باشد و بطور انتخابی روی یک یا چند سیستم نرونی اثر می گذارد در حالی که بقیه سیستم ها سالم می باشند، مثلاً در پارکینسون. استحالته انتخابی سیستم دوپامینرژیک استریاتونیکرال دیده می شود.

(۲) معمولاً CNS را بصورت متقارن و پیشرونده درگیر می سازند.

از سوی دیگر می توان این بیماریها را از هم تشخیص داد، بعضی از آنها الگوی مشخصی برای توارث دارند، تعدادی بصورت تک گیر می باشند، عده ای درون سلول حالات غیرطبیعی ایجاد می کنند و در دسته ای دیگر،

آتروفی و از بین رفتن نورون های متأثر بدون ویژگی خاصی است. برای تسهیل کار لازم است که این بیماریها را براساس بخش یا بخشهایی از مغز که درگیر می سازند، طبقه بندی کرد.

بیماریهای استحالته ای که مناطق مشابه ای از مغز را تحت تأثیر قرار میدهند، تمایل به ایجاد سندرم های بالینی با تشابهات زیادی دارند، بعنوان مثال بیماری قشر مغز ممکن است بصورت دمانس مشخص شود. دمانس، سندرم بالینی است که در آن حافظه، زبان، توانایی درک ریاضیات، قدرت تجزیه و قضاوت بصورت کوتاه مدت یا بلندمدت از دست می رود. شایعترین علت دمانس بهنگام

جدول ۱ - طبقه بندی بیماریهای استحالته ای

نوع بیماری	بخشی از مغز که تحت تأثیر قرار می گیرد
۱- بیماری آلزایمر ۲- بیماری پیک	قشر مغز
۱- بیماری هانتینگتون ۲- بیماری ایدیوپاتیک پارکینسون ۳- بیماری پارکینسون بعد از بهبود انسفالیت ۴- استحالته در استریاتونیکرال ۵- فلج پیشرونده فوق هسته ای ۶- سندرم شی - دراگر	عقدده های قاعده ای و ساقه مغز
۱- استحالته در Olivopontocerebellar ۲- آتاکسی فردریش ۳- آتاکسی - تلانژکتازی	استحالته نخاعی - مخچه ای
۱- بیماری نورو حرکتی ۲- بیماری وردنیک - هوفمن ۳- سندرم کوگل برک - ولاندر	نورو حرکتی

تقریبی با شدت بیماری در ارتباط است. نقص استیل کولین و آنزیم‌های وابسته به آن (کلین استیل ترانسفراز و استیل کلین استراز) در قشر مغز، هیپوکامپ و آمیگدال دیده می‌شود. (۳ و ۴) بطور خلاصه، مشخصه اصلی در این گروه از بیماری‌ها، پیدایش تدریجی نوع استحاله توجیه‌ناپذیر نسج مغزی است. بسیاری از محققین در تلاش برای توضیح این استحاله دست به تلاش و کوشش‌های فراوان زده‌اند که نتیجه آن فرضیات و نظریات ذیل می‌باشد:

● **ارزش یک نظریه خوب در درست یا غلط بودن آن نیست، بلکه در تحریک محقق برای تحقیقات بیشتر است.**

ویروس آهسته (Slow virus)

مهمترین کمکی که به شناخت این دسته از بیماری‌ها شده نتیجه تلاش‌های کروتسفلد و بویره جاکوب در سال‌های دهه ۲۰ میلادی بود. از آنجایی که نتایج بررسی‌های کروتسفلد از نظر بافت‌شناسی عصبی با ارزش نبود، جاکوب به شناخت و تعریف این بیماری پیچیده و نادر پرداخت. مشخصات بالینی و نیز پاتولوژیک بیماری در بیمارانی که بررسی شدند بسیار متفاوت و متغیر بود اما تغییرات بافت‌شناسی اصلی آن عبارت از استحاله بافتی بود که در طی آن سلول‌های عصبی و اکوئوله شده می‌میرند و آستروسیت‌ها متورم گشته و تکثیر می‌یابند. در این بیماری به دلیل مرگ

پیری، آلازیم می‌باشد. شیوع این بیماری قبل از ۵۰ سالگی بسیار نادر است. اولین شکایت بیمار در مورد عدم توانایی برای تمرکز، نقص حافظه و دیگر اعمال ادراکی می‌باشد و نهایتاً طی ۵ تا ۱۰ سال، حافظه به طور کامل از دست می‌رود، در فهم زمان و مکان ناتوانی دیده می‌شود و اختلالات کلامی منجر به لالی می‌گردد. معمولاً مرگ به علت عفونت همزمان رخ می‌دهد، بنظر می‌رسد که حداقل ۱۰٪ از موارد این بیماری اساس ژنتیکی داشته باشند، ولی اکثریت موارد از نوع تک‌گیر هستند.

شیارهای مغزی، بیشتر در لب‌های کیجگامی و پیشانی، گسترش می‌یابند که همراه با هیدروسفالی جبرانی می‌باشد و از مشخصات میکروسکوپی بیماری، شبکه‌های نورفیبیلاری (neurofibrillary tangles) و پلاک‌های پیری (senile plaques) است.

شبکه‌های نورفیبیلاری متشکل از رشته‌های مارپیچی دوتایی (PHF) در سیتوپلاسم نورون می‌باشد که هسته‌ها را در برمی‌گیرد و با رنگ‌های نقره‌ای بخوبی دیده می‌شود. پلاک‌های پیری اغلب در قشر مغز و دستگاه لیمبیک وجود دارند و قطرشان بین ۲۰ تا ۱۵۰ میکرومتر است، معمولاً بصورت مجموعه‌ای از آکسونهای عصبی منبسط و پیچیده نقره‌ای رنگ حاوی PHF می‌باشند و هسته آمیلوئیدی مرکزی را در برمی‌گیرند.

هسته مرکزی از ملکول خاصی به نام پپتید β -آمیلوئید تشکیل شده است. پپتید β بخشی از پروتئین پیشساز آمیلوئیدی (β APP) می‌باشد. تعداد پلاک‌ها و شبکه‌ها بصورت

سلول‌های عصبی و گلیوز، ماده خاکستری، بویژه ماده خاکستری قشر مخ، حالت اسفنجی شکل پیدا می‌کند. ممکن است تشابهاتی میان این بیماری و بیماری آلزایمر موجود باشد، تقریباً در یک دهم بیماران دچار بیماری کروتسفلد - جاکوب پلاک‌های آمیلوئیدی در نسج مغز مشاهده می‌شود. در مواردی نیز رشته‌های درهم پیچیده نوروفیبریلاری دیده می‌شود.

● با به دست آمدن این یافته که پلاک‌های موجود در بیماران مبتلا به آلزایمر اغلب دارای مقادیر زیادی از آلمینیوم هستند، مسیر دیگری برای تحقیق به وجود آمده است.

از سوی دیگر در برخی از موارد بیماری آلزایمر نیز تغییرات مربوط به استحال اسفنجی شکل در نسج مغز مشاهده می‌شود که تشخیص افتراقی این بیماری را از بیماری کروتسفلد - جاکوب دشوار می‌سازد.

اولین بار این فکر که بیماریهای استحال‌های مغز ممکن است علت عفونی داشته باشد در دهه ۵۰ میلادی مطرح گردید. در سال ۱۹۵۷ «گاجدوسک» و «زیگاس» بیماری عصبی کورو (Kuru) را کشف کرده و آن را به عنوان «یک بیماری استحال‌های دستگاه عصبی مرکزی که در میان برخی قبایل گینه جدید شیوع دارد» توصیف کردند.

توزیع بیماری بین این اقوام طرح عجیبی

داشت به این ترتیب که مردان کمتر از زنان و کودکان مبتلا می‌شدند و همچنین به نظر می‌رسید که عامل ارثی بسیار قوی در میان باشد.

دو سال بعد «هالدو» به شباهتهای میان این بیماری و بیماری لرزه گوسفندان (Scrapie of sheep) بویژه از نظر یافت‌شناختی اشاره کرد. اگرچه بیماری لرزه گوسفندان، مشخصات نوروهیستولوژیک یک بیماری استحال‌های مغزی را نشان میدهد اما در آن زمان محققین می‌دانستند که این بیماری قابل سرایت است. از آنجایی که یکی از مشخصات اصلی این تغییرات، استحال اسفنجی شکل است این سه بیماری را به همراه انسفالوپاتی راسویی (Nink) تحت عنوان کلی انسفالوپاتی‌های قابل سرایت اسفنجی شکل قرار دادند. بعلاوه از آن رو که یکی از مشخصات بالینی اصلی بیماری کروتسفلد - جاکوب، دمانس پیشرونده است، عنوان «دمانس قابل انتظار» برای این بیماری مناسب به نظر می‌رسید اما بلافاصله دو مسئله پیش می‌آمد:

۱- عامل بیماری چیست؟

۲- خطر ابتلا اطرافیان چه اندازه است؟

محققین مذکور بیان کردند که عامل اصلی بیماری کاشته شدن «عامل عفونی» یا یک «ویروس آهسته» در طی اعمال جراحی است. خطر سرایت بیماری به اطرافیان بیمار در ابتدا ناچیز می‌نمود اما در سال ۱۹۷۴ وضع تغییر کرد.

در آن زمان مرد ۵۵ ساله‌ای که پس از دریافت قرنیه پیوندی از چشم بیماری که بعلت

بیماری کروتسفلد - جاکوب در گذشته بود، به همین بیماری دچار شد.

سؤالی که در این مرحله به ناگزیر پیش می‌آید این است که آیا نمی‌توان برای سایر انواع بیماریهای استحال مغزی و دمانس نیز عفونت مشابهی را با ویروسهای آهسته مسئول شناخت.

گاجدوسک در سخنرانی خود به سال ۱۹۷۷ در هنگام دریافت جایزه نوبل به این موضوع اشاره کرد. وی در همین سخنرانی در حدود ۳۰ بیماری مزمن را نام برد که احتمال می‌رود عامل آن ویروسهای آهسته باشد.

در اوت ۱۹۸۵ خطر انتقال این بیماری‌ها از یک راه جدید مشکوک مجدداً مورد توجه قرار گرفته است. در ایالات متحده و در بریتانیا مواردی از بیماری کروتسفلد - جاکوب در مردان جوانی گزارش شده که در گذشته، تزریقات مکرری از هورمون رشد داشته‌اند. راه انتقال هرچه باشد، به یک پرسش اساسی‌تر هنوز پاسخی داده نشده و آن ماهیت دقیق عامل بیماری‌زای قابل انتقال است. در ابتدا عامل بیماری‌زا را یکی از انواع ویروسهای آهسته می‌دانستند. این ویروسها در شکل بیماری‌زایی و نیز ساختمان شیمیایی با ویروسهای متعارف متفاوت است. «گاجدوسک» طی مقاله‌ای که در سال ۱۹۷۲ منتشر ساخت اظهار داشت که «بهتر است شناخت این ویروسها را مقوله‌ای تازه در علم میکروپشناسی بدانیم».

از جمله خصوصیات ویژه این ویروسها آن است که در بدن میزبان خود تولید هیچ گونه پاسخ آنتی‌بادی نمی‌کنند. از جمله ویژگیهای

این ویروسها، مقاومت در برابر مواد ضدعفونی کننده و شیوه‌های استریلیزاسیون است. بطور نمونه این ویروسها در مقابل فرمالین، اشعه ماورابنفش و اشعه یونیزان مقاوم هستند. «گاجدوسک»، «کیس» و اخیراً «مانولیدیس» سایر مشخصات عجیب این عوامل بیماری‌زا را مورد بحث قرار داده‌اند.

اسامی مختلفی به این نوع از عوامل بیماری‌زا داده شده است، از قبیل «ویروس آهسته»، «ویرینو»، «ویروئید» و «پریون (Prion)». تازه‌ترین نامی که به این عوامل بیماری‌زا اطلاق گشت، عنوان «فیبریلهای وابسته به بیماری لرزه گوسفند» می‌باشد. این تعدد اسامی خود نشانه‌ای از عدم وحدت نظر در میان متخصصین است و نشان می‌دهد که موضوع هنوز تحت بررسی و آزمایش می‌باشد. (۵ و ۶ و ۷)

● برای مراقبت از افراد مبتلا به آلزایمر نیاز به مدرسان‌هایی است که در اعمال مختلفی از قبیل کمک به برخاستن یا رفتن به رختخواب، تعویض لباس و به بیمار مساعدت کنند.

نظریه آبشار آمیلوئید

در این نظریه توجه ویژه‌ای به حضور پپتید β -آمیلوئید (A β P) که جزء اصلی تشکیل دهنده پلاکها در بیماری آلزایمر می‌باشد، معطوف شده است. واژه آمیلوئید اشاره به گروهی از

رسوبات پروتئینی مختلف در خارج از سلول دارد که در بسیاری از بیماری‌های مختلف یافت می‌شوند. پروتئین‌های آمیلوئید همانند نشاسته با پد به رنگ آبی درمی‌آیند (آمیلوئید: شبیه نشاسته).

در نظریه آبشار آمیلوئید چنین بیان می‌گردد که رسوب $A\beta$ علت تغییرات پاتولوژیک در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر است و سایر تغییرات نظیر شبکه‌های نوروفیبریلاری و تغییرات عروقی، ثانویه هستند.

$A\beta$ مشتقی از پروتئین پیشساز آمیلوئید (APP) است که ژن آن بر روی کروموزوم ۲۱ قرار دارد (نزدیک ناحیه‌ای که در سندرم داون (تریزومی ۲۱) تحت تاثیر واقع می‌شود). آن دسته از افراد مبتلا به سندرم داون که تا سن ۵۰ سالگی زنده می‌مانند، اغلب از بیماری آلزایمر رنج می‌برند.

APP پروتئینی است که در ضخامت غشاء جای گرفته و دارای ۷۷۰ اسید آمینه می‌باشد. $A\beta$ پپتیدی با ۲۲-۳۹ اسید آمینه بوده و از طریق تجزیه پروتئولیتیک از انتهای C در APP به دست می‌آید.

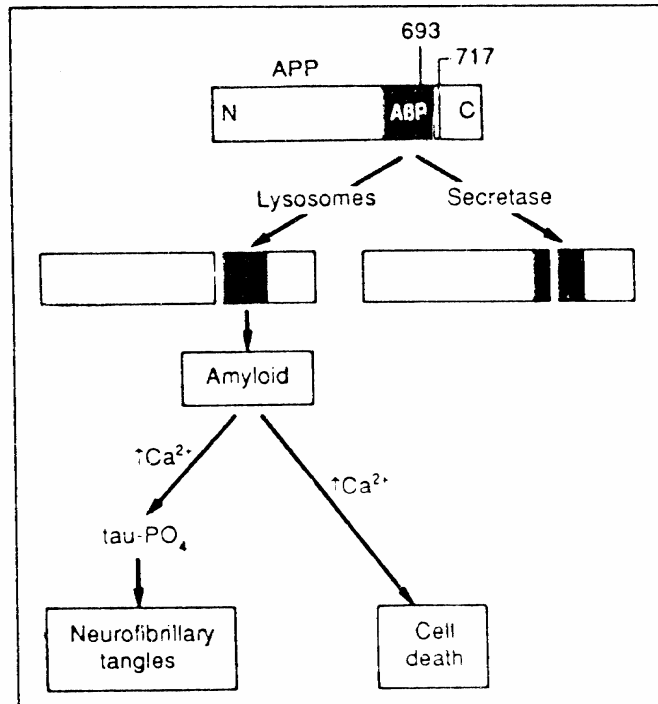
$A\beta$ رسوب نامحلولی را در محیط خارج سلولی بوجود می‌آورد. ظاهراً APP می‌تواند حداقل توسط دو پروتئیناز مختلف تجزیه شود: ۱- سكرتاز (Secretase): قطعه محلول را که دارای بخشی از $A\beta$ است، تولید می‌کند.

۲- پروتئیناز لیزوزومی (Lysosomes): قطعه‌ای را بوجود می‌آورد که دارای تمام توالی $A\beta$ می‌باشد، تصور می‌شود که این قطعه در

محیط خارج سلولی رسوب نموده و منجر به بوجود آمدن شبکه‌های نوروفیبریلاری و سایر ویژگی‌های بافت شناختی بیماری آلزایمر می‌شود.

موتاسیون‌هایی در انتهای C ملکول APP در بعضی از موارد بیماری آلزایمر شناسایی شده‌اند (در کدون ۶۹۳ در بیماری آلزایمر ارثی که شروع زودرسی دارد، و در کدون ۷۱۷ در بیمارانی که مبتلا به فرم خانوادگی هستند). عقیده بر این است که این موتاسیون‌ها منجر به تشکیل قطعات حاوی $A\beta$ می‌شوند. اهمیت موتاسیون‌های مذکور تحت بررسی است، بعنوان مثال این موتاسیون‌ها ممکن است قطعات حاوی $A\beta$ را از تجزیه پروتئولیتیک حفظ نموده و بنابراین رسوب $A\beta$ را افزایش دهند.

بخش دوم این نظریه در مورد بوجود آمدن بیماری آلزایمر، چنین است که $A\beta$ یا قطعات حاوی $A\beta$ بطور غیرمستقیم یا مستقیم نوروتوکسیک هستند. شواهدی مبنی بر این امر وجود دارند که تماس نوروها با $A\beta$ می‌تواند غلظت داخل سلولی Ca^{2+} را در این سلول‌ها افزایش دهد. بعضی از آنزیم‌های پروتئین کیناز (شامل آنهایی که در روند فسفریلاسیون τ دخالت دارند) با غلظت Ca^{2+} تنظیم می‌گردند. بنابراین، افزایش Ca^{2+} ممکن است منجر به هیپرفسفریلاسیون τ و تشکیل رشته‌های مارپیچی دوتایی (PHF) موجود در شبکه‌های نوروفیبریلاری گردد. شکل (۲) شمای تجربی توالی احتمالی واکنشها را در موارد خاصی از بیماری آلزایمر نشان میدهد.

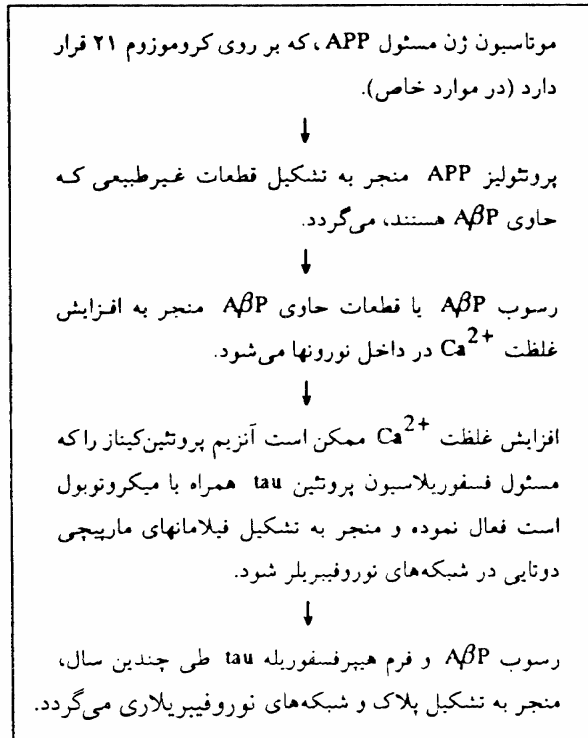


شکل ۱: نمودار نظریه آیشار آمیلوئید. پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP) می‌تواند به دو روش متفاوت تحت تأثیر قرار گیرد. روش اول شامل تأثیر آنزیم سکریتاز است و پپتیدهایی را تولید می‌کند که دارای تمامی مولکول $A\beta P$ نیستند، حالت محلول دارند و نمی‌توانند برای تولید آمیلوئید رسوب کنند. روش دوم با تأثیر پروتئاز اندروزومی - لیزوزومی صورت می‌گیرد و منجر به تولید پروتئین β - آمیلوئید ($A\beta P$) یا پپتیدهایی می‌شود که دارای $A\beta P$ هستند و با رسوب خود آمیلوئید را بوجود می‌آورند. عقیده بر این است که آمیلوئید منجر به تشکیل شبکه‌های نوروفیبریلاری و مرگ سلولی می‌شود. در این مدل، رسوب آمیلوئید منجر به تشکیل شبکه‌های نوروفیبریلاری می‌گردد.

شود، این است که آیا رسوب $A\beta P$ یک حادثه اولیه در بوجود آمدن بیماری آلزایمر به حساب می‌آید یا اینکه ثانوی به سایر وقایع زودرستری است که هنوز توضیح داده نشده‌اند؟ البته محققین بسیاری با این نظریه که ماده

ارزش یک نظریه خوب، در درست یا غلط بودن آن نیست بلکه در تحریک محقق برای تحقیقات بیشتر است. یقیناً به علت شیوع و عوارض خطرناک بیماری آلزایمر، نظریه فوق تحت بررسی تجربی وسیعی قرار خواهد گرفت. یک نکته کلیدی که بایستی مشخص

آمیلوئید همان عامل بیماری‌زا است، مخالف هستند. «سامرویل» (از پیشگامان نظریه ویروس آهسته) می‌گوید: «رسوبات آمیلوئید مشاهده شده در نسج مغزی بیماران مبتلا به آلزایمر به همان نحو پدید می‌آیند که در سایر اشکال آمیلوئیدوز یعنی در اثر استحاله نسبی پروتئین‌های نسوج خود میزبان، یقیناً از لحاظ بالینی و آسیب‌شناسی بسیار عجیب خواهد بود اگر ماده آمیلوئید همان عامل بیماری‌زا باشد، زیرا بیماری آلزایمر که با بیشترین میزان رسوب آمیلوئید در نسج مغز همراه است، در واقع کمتر از سایر انواع بیماری‌های



شکل ۲: شمای تجربی توالی احتمالی وقایعی که در بوجود آمدن انواع خاصی از بیماری آلزایمر دخالت دارند. بروز جهش در ژن مسئول APP تنها در تعداد کمی از موارد یافت می‌شود. این شما طرحی از مسیر تحقیقاتی امروزی بوده و با گزارش نتایج بیشتری در آینده اصلاحاتی در آن به وجود خواهند آمد. همچنین، سایر مکانیسم‌ها نیز احتمالاً در اکثر موارد دخالت دارند. با این همه، نظریه‌های احتمالی بایستی پاسخگوی چگونگی تشکیل پلاک‌ها و شبکه‌های نوروفیبریلاری باشند.

دمانس انتقال پذیر است. (۸ و ۹ و ۵)

آلومینیوم

چندی پیش با به دست آمدن این یافته که پلاک‌های موجود در بیماران مبتلا به آلزایمر اغلب دارای مقادیر زیادی از آلومینیوم هستند، مسیر دیگری برای تحقیق بوجود آمده است. به همین دلیل، پیشنهاد شده است که یکی از علل بیماری آلزایمر مصرف مقادیر متناهی از آلومینیوم می‌باشد. اما در اینجا نیز این سؤال مطرح می‌شود که آیا افزایش برداشت آلومینیوم توسط پلاک‌ها یک واقعه اولیه است یا ثانویه؟ بدین معنی که آیا افزایش مقدار آلومینیوم در بعضی از افراد موجب بیماری آلزایمر می‌شود و یا اینکه افزایش مقدار آلومینیوم بازتابی از افزایش برداشت آن در نتیجه آسیب سلولی ناشی از یک روند دیگر است؟

تست‌های تشخیصی

امیدواری بزرگی در این زمینه وجود دارد که تحقیق در مورد مکانیزم‌های دخیل در ایجاد بیماری آلزایمر، منجر به پیدایش تست‌های تشخیصی اصلاح شده گردد. روش‌های جاری تشخیص در بیماری آلزایمر بر پایه تشخیص نوروهیستوپاتولوژیک و شمارش پلاک‌های پیری و شبکه‌های نوروفیبریلاری قرار دارد. البته این روش اشکالاتی دارد زیرا اولاً، پلاک‌های پیری و شبکه‌های نوروفیبریلاری در افراد مسنی که به دمانس مبتلا نیستند، نیز دیده شده است. ثانیاً رنگ‌آمیزی بافت‌شناختی یک

فرد هر بار فرق می‌کند (شبکه‌های نوروفیبریلاری و پلاک‌های پیری بطور یکنواخت توزیع نشده‌اند) و ثالثاً، در بعضی موارد نشان داده‌اند که شبکه‌های نوروفیبریلاری و پلاک‌های پیری الزاماً با گسترش بیماری مرتبط نمی‌باشد. (۱۰ و ۱۱ و ۱۲)

تستی تشخیصی که به تازگی مراحل تکاملی خود را طی کرده است، براساس اندازه‌گیری مقدار APP در مایع مغزی - نخاعی (CSF) توسط آنتی بادی منوکلونال اختصاصی (Alz-50)، قرار دارد. ادعا شده که غلظت APP در CSF بیماران مبتلا به آلزایمر (سه برابر) کمتر از افراد عادی است. (۱۳ و ۱۴)

نظریه کلی‌نرژیک و روش‌های درمان

Price و همکارانش برای اولین بار، کاهش سلول‌های بزرگ از منطقه Meynert در هسته قاعده‌ای که از نئوکورتکس عصب‌گیری می‌کنند را گزارش کردند. این سلول‌های غول‌آسا، مجموعه‌ای از سلول‌های کلی‌نرژیک می‌باشند که بهنگام پیری طبیعی نیز کاهش می‌یابند. بنابراین *Substantia innominata در جوان حاوی بیش از ۴۵۰۰۰۰ نورون کلی‌نرژیک است که در افراد مسن تا ۱۵۰۰۰۰ کاهش می‌یابد. در افراد مبتلا به آلزایمر این تعداد پایین‌تر از ۱۰۰۰۰۰ می‌باشد. کاهش سلول‌ها بهنگام پیری توجیه‌کننده افزایش وقوع بیماری آلزایمر در ارتباط با سن است. (۱۵)

فرضیه کلی‌نرژیک بیماری آلزایمر بیانگر

آن است که علت اصلی بیماری، کاهش این سلول‌ها می‌باشد. شواهد و مدارک زیادی وجود دارد که مکانیسم‌های کلی‌نرژیک در حافظه و یادگیری دخیل هستند. اسکوپولامین (مسدود موسکارینی) باعث افزایش نقص یادگیری و حافظه می‌شود که بسیار شبیه نقص حافظه بدون دارو در افراد مسن است. این نقیصه به کمک فیزوستیگمین برگشت می‌یابد. از سوی دیگر، آگونیست‌های کلی‌نرژیک به افراد جوان کمک می‌کند تا قدرت یادگیری خود را افزایش دهند. به همین دلیل در آزمایشاتی که بر روی ۸ بیمار بستری مبتلا به آلزایمر انجام شد از فیزوستیگمین بهره جستند.

طی دو روز، هر روز هفت دوز دارو (میزان دوزها ۰/۵، ۱ و ۲ میلی‌گرم بودند). در فاصله‌های ۲ ساعته به بیمار داده می‌شد. بهبود وابسته به دوزی در حافظه نزدیک بیمار با تست حافظه کلامی اندازه‌گیری شد درحالی‌که پلاسبو (دارونما) ارزش بالینی بسیار کمی داشت. (۱۶ و ۱۷) از سوی دیگر نیمه عمر فیزوستیگمین بسیار کوتاه می‌باشد (حدود ۳۰ دقیقه) و داروهای دیگر مقلد کلین یا اثری بر آلزایمر نداشتند و یا عوارض جانبی بسیاری از خود بجا می‌گذاشتند. تلاش‌های بی‌شماری انجام گرفت تا آقای سامرز و همکارانش توانستند طی مقاله‌ای تتراهیدروآمینوآکریدین (تاکرین) خوراکی را در بهبود آلزایمر مؤثر بدانند. آنها از تاکرین طی سه فاز برای بیماران مبتلا به آلزایمر (از متوسط تا شدید) استفاده کردند.

نتایج فاز I و II، چون دوره‌های کوتاه مدت

بودند به شرح ذیل بیان شد: «ارزیابی معالجه در فاز I و فاز II بهبود رضایت بخشی را نشان می‌دهد، در حالیکه عارضه جانبی جدی هم وجود ندارد. بیماران کارهای روزانه‌شان را خود انجام می‌دهند. بایستی دقت کرد که تاکرین نه بیمار را شفا میدهد و نه از توسعه بیماری جلوگیری می‌کند.» (۱۷)

در اکتبر سال ۱۹۹۲، آقای دیویس و همکارانش طی مقاله‌ای اظهار داشتند که تاکرین فقط در کاهش شیب بیماری آلزایمر مؤثر است و این کاهش شیب حتی آنقدر بزرگ نیست که با روش‌های ارزیابی بالینی بتوان آن را مشخص کرد. (۱۸)

هماکنون بر مبنای نظریات مختلف ارائه شده در مورد بیماری، تحقیقات گسترده‌ای ادامه دارد تا بتوان راهی برای درمان آلزایمر پیدا کرد. یکی از این نظریه‌ها، نظریه آبشار آمیلوئیدی می‌باشد که براساس آن، تاکنون چند طرح تحقیقاتی برای درمان ارائه شده است اما از آنجایی که هیچکدام از این طرح‌ها به نتیجه نرسیده‌اند، فقط اشاره‌ای گذرا به آنها می‌شود.

الف - بنظر می‌رسد که فرآیند پروتئولیتیک APP اولین هدف درمانی باشد، استفاده از مهارکنندگان اختصاصی آنزیم از تشکیل $A\beta$ جلوگیری می‌کند.

ب - احتمال تغییر روند رسوب $A\beta$ در بافت، توسط بعضی از داروها

ج - تشابه بین بیماری آلزایمر و اختلالات التهابی (آزادسازی آنزیم‌های لیزوزومی، القای پروتئین‌های فاز حاد و تشکیل رسوب

- 7) Greenberg, B.D.; Kezdy, F.J.; amyloidogenesis as a therapeutic Target in Alzheimer's disease; Ann. Reports in medicinal chemistry; 26: 229-238,1991
- 8) Bodmer, S.et al; Proteolytic processing in Alzheimer's disease; Biochem. Biophys. Res. Comm. 171: 890,1990
- 9) Ghanbari, H.A.et al ; in: Alzheimer's disease: Basic Mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Strategies (Iqbal), wiley,pp: 569-576
- 10) Ghanbari, H.A.et al, Biochemical assay of Alzheimer's disease-Associated protein(s) in Human Brain tissue, JAMA; 263(21): 2907-2910; 1990
- 11) Terry, R.D.; Senile dementia of the Alzheimer type without neocortical neurofibrillary tangles; J. Neuropathol. Exp. Neurol., 46: 262-268; 1987
- 12) Davis, P.; Neurochemical studies: an update on Alzheimer's diseases, J. clin. Psychiatry., 49 (suppl.): 23-28, 1988
- 13) Miller, B., Chromatographic analysis by HPLC of Alzheimer's disease associated proteins, Ann. Reports in Neuroscience; 2: 134-138; 1989
- 14) Cholinergic neurons in: Molecular neurobiology of the mammalian brain (MC Geer). 2th Ed., pelenum press; New York , pp: 235-265, 1987
- 15) Beller, S.A. et al; Efficacy of oral physostigmine in primary degenerative dementia: A double - blind study of response to different dose level; psychopharmacol; 87: 147-151, 1985
- 16) Sunderland, T. et al; scopolamine challenges in Alzheimer's disease; 87: 247-249; 1985
- 17) Summers, W.K. et al, oral tetrahydroamino acridine in long term treatment of senile demential Alzheimer, The New Eng. J. of Med.; 315: 1241-1245, 1986
- 18) Davis, K.L. et al; A double-Blind, placebo-controlled Multicenter study of Tacrine for Alzheimer's disease, 327 (18): 1253-1259; 1992

آمیلوئیدی در بافت‌های هدف) و اتصال APP به β -TGF

د - کد کردن ژن APP با فاکتور رشد عصبی افزایش می‌یابد و از سوی دیگر نشان داده شده است که مقدار فاکتور رشد عصبی مشتق از مغز در نواحی خاصی از مغز بیماران مبتلا به آلزایمر کاهش می‌یابد، نقش درمانی این فاکتور در بیمارانی که به طریقه جراحی در آنها ایجاد استحاله نرونی شده است، در دست بررسی می‌باشد. (۸)

طرح‌های فوق چه مقدار می‌توانند در راه درمان آلزایمر مؤثر باشند، پاسخی است که هنوز هیچکس از آنها اطلاع درستی ندارد و این تنها زمان است که می‌تواند «درستی» یا «نادرستی» آنها را ثابت کند.
به پایان آمد این دفتر
حکایت همچنان باقیست.

منابع:

- 1) Skoog, I. et al; a population - Based study of dementia in 85 - year - olds, The new Eng. J. Med; 328(3): 153-158, 1993
- 2) MARKLE, G.B.; Telling the diagnosis of Alzheimer's disease; The new Eng. J. MED. 328(10): 736;1993
- 3) Morris,J.H, in: Basic pathology (Robbins); 5th ed.; Sanunders, Philadelphia, pp: 725-727, 1992
- 4) Cooper,J.W.; The effects of dementia; American Drug.; 207(5): 59-68, 1993
- 5) Corsellis, J.A.N; The transmissibility of dementia, British Medical Bul., 42: 111-114, 1986.
- 6) Katzman, R.; Alzheimer's disease; The NEW Eng. J. of Med.; 314: 964; 1986