

غالب

آلزايمر

(مروری بر شاخصه‌ها، منشأ و انکشافات جدید در شناخت بیماری آینده‌گان)

نگارنده: دکتر محمد یاسر انور^۱

چکیده

انقلاب صنعتی و علمی در دوصد سال اخیر، امکان بهبود شاخصه‌های صحت عامه را در سراسر جهان - هرچند به‌صورت نامتوازن - فراهم آورده است؛ اما شاید مهم‌ترین نتیجه این تحول، ازدیاد طول عمر نسل‌های بشری باشد. با افزایش تعداد افرادی که سنین پیری را تجربه می‌کنند، توقع می‌رود امراضی همانند آلزایمر، بیش‌ازپیش دامن‌گیر جوامع شود؛ به همین لحاظ، از آن به‌عنوان مریضی آینده‌گان نام‌برده می‌شود. در این نوشتار، با استفاده از روش تحقیقی مرور یک‌پارچه Integrative Literature Review، شاخصه‌های کلینیکی، اپیدیمیولوژیک و فرضیاتی که در چند دهه اخیر راجع به منشأ آلزایمر ارائه گردیده، بررسی شده است؛ این که چرا هنوز این مریضی لاعلاج باقی مانده به بحث گرفته شده و اشاره‌ی شده به مشکلات موجود در مطالعه زیست‌شناسی آلزایمر. در اخیر، با توجه به انکشافات اخیر در تحقیقات جنتیک، علی‌الخصوص نتایج به‌دست‌آمده از مطالعات سراسری جینوم (Genome-Wide Assessments) را این که چرا نظریه آمیلوئید (Amyloid theory) نسبت به دیگر نظریات ارجحیت پیدا کرده، مورد تدقیق قرار گرفته‌است.

واژه‌گان کلیدی: آلزایمر، جنتیک، بی‌تا آمیلوئید، میکانیزم ریشه‌یی و عوامل

خطر ساز.

^۱ کاندیدای دکترا در اپیدیمیولوژی پوهنتون لوویل، ایالت کنتاکی، ایالات متحده آمریکا

۱. مقدمه

انقلاب صنعتی و علمی در دوصد سال اخیر، امکان بهبود شاخصه‌های صحت عامه را در سراسر جهان - هرچند به صورت نامتوازن - فراهم آورده است. شاید مهم‌ترین نتیجه این تحول، ازدیاد طول عمر نسل‌های بشری باشد. با افزایش تعداد افرادی که سنین پیری را تجربه می‌کنند، توقع می‌رود امراضی همانند آلزایمر، بیش‌ازپیش دامن‌گیر جوامع شود؛ به همین لحاظ از آن به‌عنوان مریضی آینده‌گان نام‌برده می‌شود.

اولین تشریح کلینیکی مریضی آلزایمر یا فراموشی (Alzheimer's Disease)، توسط طبیب جرمن آلویس آلزایمر در سال ۱۹۰۶^(۱) صورت گرفت. این مریضی مهم‌ترین و شایع‌ترین نوع زوال عقل (Dementia) را در انسان‌ها تشکیل می‌دهد (تاکنون در دیگر پستان‌داران مشاهده نشده است). درمجموع بین ۵۰٪^(۲) الی ۷۰٪ (نظر به تفاوت جغرافیا و گروه نژادی)،^(۳) از تمام واقعات زوال عقل، علائم کلینیکی یا هستولوژیک آلزایمر را نشان می‌دهند. خطر ابتلا به این مرض در هر پنج سال بعد از سن ۶۵ ساله‌گی تقریباً دو برابر می‌شود؛ یعنی از سه مورد در ۶۵ - ۶۹ ساله‌ها الی ۷۰ مورد در هر هزار نفر در فاصله سنی ۸۵ - ۸۹ ساله‌گی^(۴). در سال ۲۰۱۶ تعداد کل افراد مبتلا به آلزایمر، تقریباً ۴۴ میلیون برآورد شده است. طبق پیش‌بینی‌ها، این میزان به حدود ۱۵۰ میلیون در سال ۲۰۵۰ خواهد رسید^(۵). از نظر نژادی، سیاهان ساکن در جنوب صحرای افریقا، هندی‌ها و آسیای شرقی، کم‌ترین میزان متوسط ابتلا را نشان می‌دهند^(۶). زنان، خصوصاً در سنین پیشرفته، استعداد بیش‌تری برای ابتلا به این مریضی دارند^(۷). گرچه این یافته ثابتی نیست و در بعضی مطالعات تفاوت جنسیتی به ملاحظه نرسیده است^(۸).

حال با توجه به گسترده‌گی، توقع مزید افزایش واقعات و مشکلات حادی که یقیناً برای بشر ایجاد می‌کند و خواهد کرد، سؤال این‌جاست، که چرا هنوز چاره‌ی اساسی برای این مریضی پیش‌نهاد نشده است؟ آن‌هم در عصری که تکنالوژی، بسیاری از مشکلات غامض‌تری را حل کرده‌است. قبل از این‌که به سؤال مستقیماً جواب داده شود، با استفاده از روش مرور یک‌پارچه Integrative Literature Review، ابتدا عوامل زمینه‌ساز مریضی را مورد بررسی قرار می‌دهیم؛ سپس به سیر کلینیکی مریضی پرداخته و بعداً نظریات راجع به شکل‌گیری مریضی و مشکلات هرکدام را موردتحقیق قرار داده، و در اخیر نقش یافته‌های جدید جنتیک را در روشن‌سازی ریشه این مریضی برجسته می‌کنیم.

۲. نقش عوامل قابل تغییر در مریضی آلزایمر

۲-۱. امراض قلبی وعایی

بیماری‌های قلبی وعایی، از جمله اولین اعراض و علایمی بودند که در مطالعات کلینیکی اولیهٔ مریضان آلزایمر مشاهده شدند^(۹)؛ به عنوان نمونه، در یک مطالعهٔ شفاخانه‌یی توسط تریش مکدانلد و هم‌کاران در سال ۱۹۸۵، موجودیت فشار خون، احتشای عضلهٔ قلبی (myocardial infarction) لرزش دهلیزی (atrial fibrillation)، هایپریاتوسع تروفي بطينی و عدم کفایهٔ قلبی در بین بیش‌تر مریضان آلزایمر مشاهده شد^(۱۰). گرچه در مطالعات اولیه موجودیت اعراض قلبی در آلزایمر را به تکرار مشاهده کردند؛ اما به‌خاطر کم‌بودن تعداد مریضان، و طراحی غیر فنی اکثر این تحقیقات، نتیجه‌گیری قطعی میسر نشد.

بعد از شروع دههٔ هشتاد میلادی، نتایجی از مطالعات گستردهٔ آلزایمر شروع به انتشار کرد. از جمله اولین‌ها، مطالعهٔ هم‌گروهی (cohort study) مربوط انجمن طبی بریتانیه بود که ارتباط بین آلزایمر، کم‌بود اکسیجن در نسج قلبی و فشار خون سیستولیک را برجسته کرد^(۱۱)؛ ولی به دنبال این تحقیق، مطالعات دیگری از جمله مطالعهٔ هم‌گروهی سال‌مندان شرق بوستون (EPESE)، و مطالعهٔ پیری و صحت در کانادا (CSHA) هیچ‌کدام ارتباط مشخصی در بین اعراض قلبی وعایی و آلزایمر مشاهده نکردند^(۱۲، ۱۳). علت این تناقض بعداً مشخص‌تر شد. در مطالعهٔ چندین ملیتی، خطرات امراض قلبی وعایی (MONICA)، پژوهش‌گران متوجه شدند که فشار خون و مشکلات قلبی در سنین متوسط حیات پیش‌بینی‌کنندهٔ آلزایمر در پیری می‌باشد و نه لزوماً موجودیت این اعراض در مرحلهٔ پیری و یا هم‌زمانی آن به آلزایمر^(۱۴). تحقیقات مزیدتر نیز این یافته را تأیید و نشان دادند، که اعراض قلبی وعایی در دههٔ چهل و پنجاه حیات نشان‌گر افزایش خطر ابتلا به آلزایمر در دهه‌های بعدی است^(۱۵).

۲-۲. مریضی شکر

گرچه ارتباط بین شکر بلند و آلزایمر به نظر خیلی قوی است؛ اما هنوز زود است که نتیجهٔ قطعی گرفته شود؛ زیرا اکثر مطالعات مرتبط به این موضوع بدون ملاحظه نیستند؛ برای مثال، یک مطالعه در روچستر ایالت مینیسوتای آمریکا، که در آن شرکت‌کننده‌گان برای ۱۴ سال زیر نظر بودند، زنانی که در هنگام شروع مطالعه مبتلا به شکر بودند، دو برابر نسبت به دیگران علایم زوال عقل را در آخر دورهٔ تحقیق از خود نشان دادند^(۱۶)؛ اما بعد از مستثناکردن موارد زوال عقل وعایی (vascular dementia)، که علایم مشابه به آلزایمر دارد؛ ولی از نظر پتالوجیک متفاوت است، ارتباطی بین زوال عقل و مریضی شکر مشاهده نشد. در مطالعهٔ مشهور فرامینگهام (Framingham)، نیز ارتباط شکر با

زوال عقل وعایی قوی تر بود تا به آلزایمر^(۱۷). گرچه ارتباط بین دیابت و کاهش توانایی دماغی دیگر محل جدال نیست^(۱۸)؛ اما به نظر می رسد که این رابطه بیش تر مربوط به دیگر انواع زوال عقلی باشد تا آلزایمر.

۳-۲. تغذیه و فعالیت

رژیم غذایی آکنده از چربی های غیرمشبوع، انتی اکسیدانت و ویتامین های فامیل B و D ارتباطی با کاهش وقوعات آلزایمر دارد^(۱۹). رژیم غذایی مدیترانه ای را، که عمدتاً بر میوه جات سیتروس، روغن زیتون، حبوبات، غلات کامل، سبزیجات، مصرف متوسط ماهی و محصولات لبنیات، به خصوص ماست و پنیر و قلت محصولات گوشتی استوار است، نیز با میزان پایین تر آلزایمر نسبت داده اند^(۲۰)؛ اما مطالعات امتحان کلینیکی (clinical trials) رژیم های غذایی تاکنون نتایج متناقضی نشان داده که شاید مرتبط به طراحی غیرمعیاری این نوع تحقیقات و یا کم اثر بودن فاکتورهای غذایی در موجودیت عوامل محیطی (مثل معروضیت به آلوده کننده ها) و رفتاری (مانند فعالیت فیزیکی کم و غیره) باشد. به ترین نتایج از یک مطالعه هم گروهی در بین داوطلبان در شهر نیویارک به دست آمد، که در آن شرکت کننده گان به صورت متناوب در بین ۱۹۹۲ الی ۲۰۰۶ مورد تحقیق قرار گرفتند و نشان داد که فعالیت بدنی بلند و پی گیری رژیم مدیترانه ای با وقوعات نسبتاً کم تر آلزایمر در سال های بعدی حیات همراه بوده است^(۲۱). این تحقیق نیز بدون اشکال نیست؛ زیرا عمده داوطلبان را اشخاصی تشکیل می دادند، که نظر به اشخاص متوسط جامعه، از میزان صحت بهتری برخوردار بوده اند؛ به هر صورت، سبک زنده گی غیرفعال از جمله فاکتورهای خطرزا برای آلزایمر شمرده می شود^(۲۲).

۴-۲. افسرده گی

در یک تحقیق جامع بر عوامل ارثی و محیطی آلزایمر، وقوعات افسرده گی در بین نزدیکان مریضان آلزایمر نسبت به دیگران به میزان بلندتر مشاهده شد^(۲۳). در گروه تحت تحقیق فرامینگهام، کسانی که در شروع تحقیق دارای علایم افسرده گی بودند، بیش تر از اشخاص دیگر خطر ابتلا به آلزایمر را در ادامه مطالعه از خود نشان دادند^(۲۴). یکی از مشکلات عمده مطالعه افسرده گی و آلزایمر مربوط به در نظرگیری عنصر زمان است. اکثر واقعات افسرده گی حالت متناوب دارند و اعراض و علایم گاهی تشدید می شوند و در برهه دیگر غایب اند. یکی از مطالعات اخیر در روتردام هالند، که در آن تدابیری برای در نظرگیری این تناوب ملاحظه شد، دیده شد که تنها آن گروهی که علایم مداوم و تدریجاً وخیم شونده ای داشتند با ازدیاد خطر آلزایمر مواجه بودند. چنین ارتباطی با دیگر

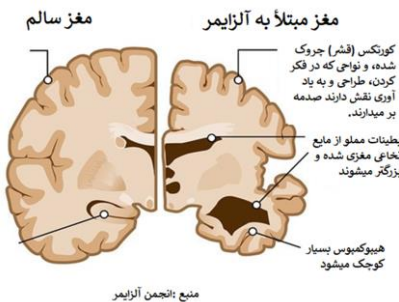
انواع افسرده‌گی دیده نشد^(۲۵)؛ البته هنوز معلوم نیست که آیا افسرده‌گی واقعاً خطر آلزایمر را افزایش می‌دهد یا این که جزو اعراض اولیه خود مریضی است (آیا آلزایمر مسبب افسرده‌گی است یا بالعکس؟).

۲-۵. عوامل اقتصادی و اجتماعی

در سطح جامعه، وقوعات آلزایمر در بین طبقات پایین‌تر اقتصادی اجتماعی بیش‌تر به ملاحظه رسیده است^(۲۶). در مطالعه روتردام، میزان تحصیل با وقوع آلزایمر رابطه معکوسی داشته است^(۲۷). در تحقیق شرق بوستون، هرسال اضافه‌تر تحصیل با ۱۷٪ وقوعات پایین‌تر آلزایمر همراه بوده است، حتا بعد از در نظرگیری وضعیت اقتصادی - اجتماعی شرکت‌کننده‌گان^(۲۸). در مطالعه پیری و آلزایمر در سویدن، محققان متوجه شدند که تعلیم‌گیری در سنین پایین‌تر حیات با خطر کم‌تر وقوع آلزایمر در سال‌های بعدی همراه است^(۲۹). یکی از نظریات علمی در این رابطه این است که تعلیم بیش‌تر باعث افزایش قسمت فعال در مغز و ارتقای ظرفیت دماغی می‌شود، و حتا در موجودیت آسیب ناشی از آلزایمر در بعضی از قسمت‌های مغز، بخش‌های دیگر هنوز فعال باقی می‌مانند^(۳۰)؛ اما باوجود چنین نظریه، وقوعات آلزایمر در محیط‌های شهری و ممالک پیشرفته بالاتر از دیگر جاها است^(۳۱)؛ گرچه احتمالاً دسترسی کم‌تر به خدمات صحی باعث پایین‌باقی ماندن آمار واقعات آلزایمر در مناطق محروم بوده است^(۳۲)؛ اما بعضی فرضیات نیز در این رابطه ارائه شده است. مطابق یک فرضیه، در محیط عاری از انتانات شهری و کشورهای مرفه، سیستم معافیتی انسان‌ها در عوض به پروتئین‌های خودی حساس می‌شوند و امراضی از قبیل آلزایمر را سبب می‌گردند^(۳۳).

۲-۶. دیگر عوامل خطرآفرین

فاکتورهای خطر ساز دیگری نیز در مطالعات به آن‌ها اشاره شده است؛ از قبیل صدمات سر (trauma Head)^(۳۴)، و دوام‌دادن سیگار برای مدت طولانی^(۳۵) و نقش عواملی مانند اختلالات خواب، تنه‌بودن و چربی بلندخون^(۱۸) هنوز محل مناقشات زیاد است.



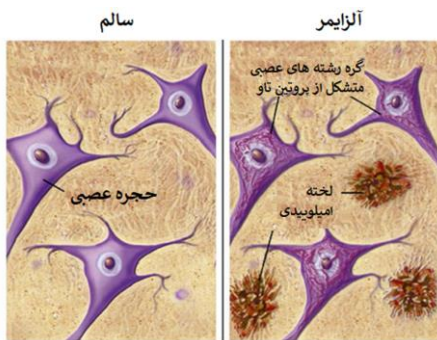
شکل اول: مشخصات هستوتولوجیک آلزایمر در مغز بیمار.

۳. مشخصات پتالوژیکی و کلینیکی آلزایمر

از نظر هیستولوژی، مشخصه‌های آلزایمر عبارت است از کاهش روزافزون حجرات مغزی در قشر یا کورتکس (cerebral cortex) و نقاط معینی در تحت کورتکس^(۳۶). در مراحل پیشرفته، کاهش شدید لب یا فص‌های مغزی (cerebral lobes)، و شیار سینگولیت (cingulate gyrus) قابل ملاحظه است^(۳۶). اتروفی هیپوکمپوس و گشاده شدن بطینات جنبی و صدغی (temporal) کلید تشخیصی را به دست می‌دهد^(۳۶). در مایکروسکوپ لخته‌های آمیلوئید، که خیلی فشرده و غیر قابل حل‌اند؛ هم‌چنان عقدات تارهای عصبی در داخل حجرات مغزی به میزان خیلی بلندتر از مغز در مرحله پیری قابل مشاهده‌اند^(۳۷).

به استثنای آلزایمر نوع زودرس (Early Onset Alzheimer's Disease)، که نسبت کمی از واقعات را تشکیل می‌دهد، نوع اصلی آن معمولاً بعد از سن ۶۵ ساله‌گی علائم و اعراض نشان می‌دهد^(۳۸).

از نظر کلینیکی مریضی به چهار مرحله نه‌چندان قابل مجزا تقسیم‌بندی شده است (قبل از زوال عقل، ملایم، متوسط و شدید)^(۳۹). به‌خاطر پیشرفت خیلی آهسته و طولانی، معمولاً مرحله اول با علائم کبر سن یا شیخوخیت و سال‌مندی اشتباه گرفته می‌شود^(۴۰). عمده‌ترین علامت مرحله اول عبارت از فراموش کردن وقایع خیلی اخیر و مشکل در یادگیری موضوعات جدید است^(۴۱). با پیشرفت به مرحله ملایم، مریض



شکل دوم: شاخه های مجروری آلزایمر (منبع Brightfocus.org)

مشکلات زبانی، اجرایی، شعوری، حرکتی و حافظه میان مدت پیدا می‌کند^(۴۲). در حالت متوسط، حافظه طولانی مدت روبه‌خرابی رفته و شخص اختلالات ارتباطی می‌داشته باشد (مانند از دست رفتن قابلیت خواندن و نوشتن)^(۴۳)، عدم کنترل بر فعالیت‌های بدنی (مثل بی‌اختیاری ادرار)^(۳۹)، و تشدید بحران روانی از دیگر علائم این مرحله است^(۴۲). مرحله اخیر و نهایی این مریضی حتا توانایی یا امکان صحبت کردن از یاد می‌رود^(۴۱)، شعور و احساس کاملاً مختل شده و حتا مغز دیگر نمی‌تواند پروسه‌های ابتدایی حیات همانند تنفس را کنترل کند^(۳۹)؛ گرچه این روند کلینیکی را با کمک تکنالوژی طبی کنونی می‌توان کُند کرد^(۴۲)؛ اما تداوی و توقف پیشرفت تاکنون میسر نشده است. اوسط زمانی از نقطه تشخیص الی مرگ در حدود ۷ الی ۱۰ سال برآورد شده است^(۴۵).

۴. فرضیات درباره منشأ آلزایمر

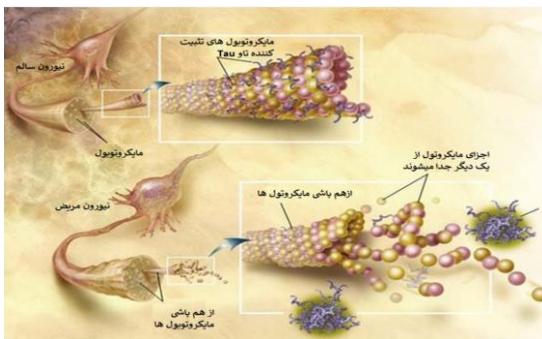
گرچه در دهه‌های اخیر تلاش زیادی برای کشف ریشه آلزایمر انجام شده است؛ اما هنوز منشأ مالیکولی این مرضی در ابهامات زیادی قرار دارد. فرضیات متعددی هر کدام بالنوبه درباره علت این مرضی طرح شده و ما در این جا به عمده‌ترین و مهم‌ترین آن‌ها اشاره می‌کنیم.

قدیمی‌ترین فرضیه عبارت از نظریه کولینرژیک (cholinergic theory) است ^(۴۶). مطابق این نظریه، اختلال حافظه و قابلیت‌های مغزی، اعراض تخریب نیورون‌های کولینرژیک در پایه مغز قدامی (basal forebrain)، و از دست رفتن ارتباط کولینرژیک در cortex و hippocampus یا قشر بالایی مغز است ^(۴۶). این نظریه زیاد دوام نیاورد؛ زیرا ادویه، که برای جبران کمبود acetyl choline به کار گرفته می‌شوند، کمکی به بهبود آلزایمر نکرد ^(۴۷)؛ باوجود این، در بعضی مطالعات جدید نشان داده شده است، که تأثیرات بلند مدت ادویه کولینرژیک به کاهش بیش‌تر قابلیت مغزی در بین استفاده‌کنندگان این نوع ادویه نسبت داده می‌شود ^(۴۸)، رد کامل این فرضیه شاید قبل از وقت باشد ^(۴۹).

نظریه مشهور دیگر عبارت از فرضیه پروتین تاو (Tau Protein Theory) است ^(۵۰). مطابق این میکانیزم پیش‌نهادی، رشته‌های پُر از فاسفورس پروتین تاو با هم دیگر یک‌جا و عقداتی از رشته‌های عصبی را در داخل نیورون تشکیل می‌دهند که باعث به هم پاشیده‌گی مایکروتوبول‌ها می‌گردند. در نتیجه اسکلیت حجره عصبی یا نیورون، که بر همین مایکروتوبول‌ها استوار است، درهم شکسته و تبادل بیوشیمیک در بین حجره و محیط بیرون به شدت مختل و مرگ حجره تسریع می‌شود ^(۵۱)؛ اما ناکامی ادویه، که این پروسه را هدف قرار می‌دهد؛ مانند Tideglusib که مالیکول Glycogen Synthase

Kinase 3 beta (به عنوان عمل‌کننده catalyst در پروسه جذب فاسفور با پروتین تاو) را بلاک می‌کند ^(۵۲)، نشان داد که این فرضیه نمی‌تواند به تنهایی مرضی پیچیده‌ی همانند آلزایمر را توجیه کند.

فرضیه وعایی عصبی (neovascular hypothesis) یک پیش‌نهاد دیگر است ^(۵۳). در تحت این نظریه، پیش‌نهاد گردیده که تخلیه ناقض امیلوئید بیتا (Amyloid Beta)، پپتیدی که بعد از قطع



شکل سوم: بهم پاشی مایکروتوبول‌های داخل نیورون که اسکلیت حجره را تشکیل می‌دهند، باعث اختلال در تبادل بیوشیمیک بین حجره و محیط بیرونی می‌شود. پروتین تاو به تکه‌های کوچک تقسیم و با یک دیگر در داخل حجره گره می‌خورند (نظریه تاو).

و کوتاه شدن پروتئین کلان و غیرفعال و پیش قدم (Precursor Protein (APP Amyloid) تشکیل می شود، باعث قطع ارتباط مؤثر وعایی در مغز از ورای مانع و عایی مغز (Blood Brain Barrier) می گردد. نتیجتاً کاهش خون رسانی باعث ایجاد التهاب در محیط مغزی می شود. این التهاب بالاخره مانع و عایی نام برده را به سوی عدم کفایه برده و در عدم موجودیت آن، مغز مورد هجوم مواد کیمیاوی بیرون از محیط قرار می گیرد که باعث اختلال وظایف synaptic (ارتباط بین الحجروی) می شود^(۵۳). مطالعات عملی امیدواری به این نظریه را تقویت مزید بخشیده است: در یک تحقیق، با تضعیف Lipoprotein Receptive Relative Protein-1، که نقش عمده‌یی در انتقال بیتا امیلوید در مانع و عایی مغز بازی می کند، روند تخلیه پپتید متذکره مختل شده و علائم کاهش ظرفیت مغزی شبیه آلزایمر در موش‌ها ظاهر گردید^(۵۴)؛ اما این نظریه نیز بحث‌هایی را برانگیخته، از جمله این که آیا مشکلات وعایی عصبی سبب ساز آلزایمر اند یا نتیجهٔ مریضی؟^(۵۵).

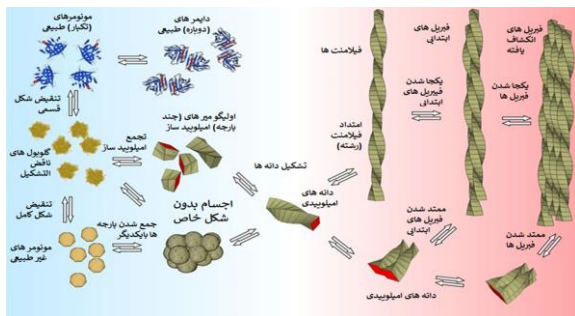
ارتجاعیت (retro-genesis) فرضیهٔ تحت، بحث دیگری است^(۵۶). توضیح کننده گان این فرضیه معتقداند آلزایمر همانند پروسهٔ انکشاف عصبی در مرحلهٔ جنینی است؛ اما به جهت مقابل. مطابق این نظریه، تخریب اول تر لب صدغی (temporal) و نواحی از قشر در آلزایمر به علت موجودیت اکسون‌های کوچک‌تری است که توانایی مقاومت در برابر این پروسهٔ معکوس را ندارند^(۵۷)؛ البته این نظریه محدود به همین میکانیزم نیست و میکانیزم‌های دیگری همانند تخریب والرین (Wallerian degeneration) که در آن اتروفی مادهٔ سفید مغز بعد از قشر پیش‌نهاد شده^(۵۸)، و عدم کفایه oligodendrocytes در اثر پیری که باعث تخریب اکسون‌ها می شود^(۵۹)، نیز میکانیزم‌های دیگر پیش‌نهاد شده در تحت این نظریه است.

نظریه التهاب حجرات مغزی (neuroinflammation theory) معتقد است که بلندرفتن سایتوکین‌ها (پروتئین‌هایی که وظیفهٔ انتقال پیام در بین حجرات را بر عهده دارند) و اورگان یل‌های حساس به اکسیجن در سیستم اعصاب مرکزی، در نتیجهٔ معروضیت به زهریات محیطی (همانند تخریش کننده‌های تنفسی و غیره^(۶۰)) باعث ترویج التهاب در مغز می شود^(۶۱). فکر می شود که MAC1-NOX2 مترشح از microglia علی‌الخصوص باعث تداوم التهاب مزمن حجرات مغزی می گردد^(۶۲)؛ اما این نظریه خیلی در مرحلهٔ ابتدایی است و هنوز زود است که به صورت جدی تر مورد توجه قرار گیرد.

یک نظریهٔ خیلی جدید، روی نقش میتوکاندریا در ایجاد آلزایمر تمرکز کرده است^(۶۳). این فرضیه که در نوشتار علمی از آن به عنوان نظریهٔ آبشاری میتوکاندریا (mitochondrial cascade hypothesis) یاد می گردد، بر مبنای تأثیر فاکتورهای ارثی در تعیین دوام وظیفه‌وی میتوکاندریا استوار است. کاهش

نقش انتانات نیز در ایجاد آلزایمر در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته است.^(۶۶-۶۵) انتانات فمی^(۶۷)، باکتریای *spirochete* ها^(۶۸)، و ویروس‌های معافیتی^(۶۹) از جمله مظلومان اولیه‌اند: هم‌چنین می‌توانیم معافیت خودی (autoimmunity)^(۷۰)، میکروب‌های هم‌زیست (microbiota)^(۷۱)، و پرویون‌ها (پروتئین‌های ناقص‌الشکل

که همانند ویروس عمل می‌کنند)^(۷۳)، همه‌گی به‌نوعی در ارتباط به نقش احتمالی شان در ایجاد آلزایمر مورد بحث و تحقیق قرار گرفته‌اند، علی‌الخصوص به‌عنوان عوامل التهاب‌زا^(۷۴)؛ اما نظریهٔ امیلوئید (hypothesis amyloid) شاید مهم‌ترین و شایع‌ترین فرضیه راجع به آلزایمر می‌باشد^(۷۵). از اواسط دههٔ هشتاد میلادی، که اولین بار مطرح شد، این فرضیه اساس طرح بیش‌تر تحقیقات مربوط به آلزایمر را تشکیل داده است. در تحت این نظریه، نقطهٔ آغازی روند تخریب حجرات عصبی، تشکیل و ذخیره رو به افزایش نسج‌های توکسیک یا سمی پپتید امیلوئید می‌باشد^(۷۶). ترکیب ناقص این پپتیدها (که از آن‌ها به‌عنوان «بذر» یاد می‌گردد) برای حجرات سمی است و باعث خودکشی حجره (apoptosis) از طریق اخلاص تبادل و تعادل آیون کلسیم می‌شود^(۷۷). شکل طبیعی پیش پروتین امیلوئید APP حالت فرمانندی دارد که از طرف راست پیچیده شده است و به آن alpha helix می‌گویند^(۷۸). مطابق این نظریه، از اثر معروضیت به عوامل زهری محیطی یا استعداد جینیکی، این شکل طبیعی تغییر خورده و پروتین حالت فضایی صفحه‌یی را به خود می‌گیرد که از آن به نام صفحهٔ بیتا (beta sheet) یاد می‌گردد. روند گذار از آلفا helix به صفحهٔ بیتا باعث می‌شود که آمینو اسیدهای مقاوم به آب در ترکیب پپتید امیلوئید فعال شده، از حل شدن این پروتین جلوگیری کرده و به تدریج



شكل چهارم: خلاصه نظريه منشأ امليويدي الزايمر (Illner and

(Skoumalova, 2016

سبب ترویج رشته‌ها و بالآخره لخته‌امیلویدی گردند^(۷۸)؛ علاوه از لخته‌های امیلویدی در بیرون حجره، پیش‌نهاد شده که رشته‌های داخل حجره‌وی تاو پروتین نیز حاصل عدم تعادل بین تشکیل، ذخیره و تخلیه امیلوید است و نه تحول مستقلانه^(۷۹)؛ باوجود اشاره وسیع به نظریه امیلوید در نوشتار علمی، تشکیک در مورد آن هنوز به قوت خود باقی است^(۸۰)؛ ولی به دلایلی که در ادامه به این نوشتار به آن اشاره می‌کنیم، این فرضیه احتمالاً پایه اصلی مطالعات آلزایمری را در آینده نیز تشکیل خواهد داد.

۵. راز گونه‌گی آلزایمر

موانع زیادی سد راه تلاش برای حل معمای آلزایمر است. نخست از همه، شناسایی عوامل تسهیل‌کننده، که خطر تخریب حجرات عصبی را به هم‌راه دارند از جمله قدم‌های بسیار اساسی است که هنوز تا به اندازه کافی میسر نشده است. مشکل اساسی در روش‌های مطالعه‌وی آلزایمر است که هنوز پخته‌گی لازم را کسب نکرده‌اند.

یکی از مشکلات ارتباط به تعریف آلزایمر دارد. تعریفی که انستیتیوت ملی امراض عصبی، ارتباطی، سکتۀ مغزی و اختلالات آلزایمری در آمریکا (NINCDS-ARDA) ارائه داشته، اکنون به‌عنوان تعریف معیاری در تمام مطالعات اپیدمیولوژیک آلزایمر به‌کار گرفته می‌شود. بر اساس این تعریف، اشخاص دارای علائم و اعراض آلزایمر به سه دسته قطعی، احتمالی و مشکوک تقسیم می‌شوند (نظر به یافته‌های کلینیکی)^(۸۱)؛ اما این تعریف از سال ۱۹۸۴ و در حالت اصلاح‌شده آن از ۲۰۱۱ به این طرف وجود داشته است^(۸۱)؛ چون مطالعات آلزایمر در دهه‌های قبلی به‌احتمال زیاد شامل اشخاصی بوده، که گرچه دارای علائم زوال عقل بوده‌اند، اما نه از نوع آلزایمر، نتایج حاصله مملو از نواقص و یافته‌هایی‌اند که بعداً خلاف آن ثابت شده است.

مشکل دیگر مربوط به انتخاب داوطلبان در مطالعات آلزایمر است؛ همان‌طوری که در قبل اشاره شد، پیشرفت این مریضی بسیار آهسته و گاهی حتا تا ۳۰ سال را از آغاز روند تا تشخیص علائم کلینیکی دربر می‌گیرد. در مراحل اولیه اختلال حافظه و فعالیت‌های مغزی کاملاً نامحسوس یا حتا وجود ندارد. معمولاً در مطالعات مقایسه‌وی مریضان در مقابل اشخاص سالم (case-control study)، کسانی به‌عنوان اشخاص سالم در تحقیق شامل می‌شوند، که به‌ظاهر از نظر عقلی در حالت سلامت قرار دارند؛ ولی احتمالاً برخی از این اشخاص ظاهراً سالم در مراحل اولیه آلزایمر قرار دارند. ناکامی خیلی از مطالعات کلینیکی آلزایمر، علی‌الخصوص تحقیقاتی که بر مراحل اولیه مریضی متمرکز اند، به این مشکل نسبت داده شده است^(۸۲). هم‌چنان بعضی از محققان دریافته‌اند که اکثر

شرکت‌کننده‌گان در مطالعات آلزایمر را افرادی نسبتاً سالم و صحت‌مند تشکیل می‌دهند، که از فاکتورهای خطر کم‌تری برخوردارند و افراد واقعاً مریض، کسانی که ظرفیت پایین‌تر عقلی دارند، یا معروضیت بلند به عوامل خطرزا دارند کم‌تر در این مطالعات سهم می‌گیرند^(۸۸). به این پدیده، که به‌عنوان (healthy effect selection bias) اطلاق می‌شود، باعث می‌گردد که تخمین و دریافت عوامل خطرزا و روند تأسیس بیماری به‌درستی مطالعه شده نتواند.

ازجمله دیگر ملاحظات، مشابهت این مریض با دیگر انواع زوال عقل می‌باشد؛ زیرا آزمون حافظه معیار مشارکت در مطالعات آلزایمر است. گاهی افرادی که به‌عنوان مریض آلزایمر در مطالعه شامل می‌شوند، امکان دارد به دیگر انواع زوال عقلی مبتلا باشند، که در این صورت نتایج حاصل از مطالعه معتبر نخواهد بود؛ چنان‌که در قبل اشاره کردیم، مطالعات نشان داده که بعضی از عوامل خطرزا همانند میزان بلند قند خون با زوال عقل وعایی (vascular dementia) ارتباط سببی نزدیک‌تری دارند تا آلزایمر^(۸۹)؛ به‌همین خاطر است که تا هنوز مطالعات مربوط آلزایمر و شکر نتایج غیردقیق را به بار آورده است. این نوع خطاهای طراحی‌شده در مطالعات را به نام (misallocation bias) می‌گویند. گرچه ملاحظات دیگری نیز وجود دارد؛ اما به خاطر تلخیص مقاله از اشاره به آن‌ها صرف‌نظر شد. درمجموع، این عوامل باعث گردیده‌اند که آلزایمر هم‌چنان یک بیماری بی‌مداوا باقی بماند؛ اما پیشرفت‌های اخیر در مطالعات جنتیک و کلینیکی اکنون درهای تازه‌یی را در جهت شناخت عوامل ریشه‌یی این مریضی گشوده است.

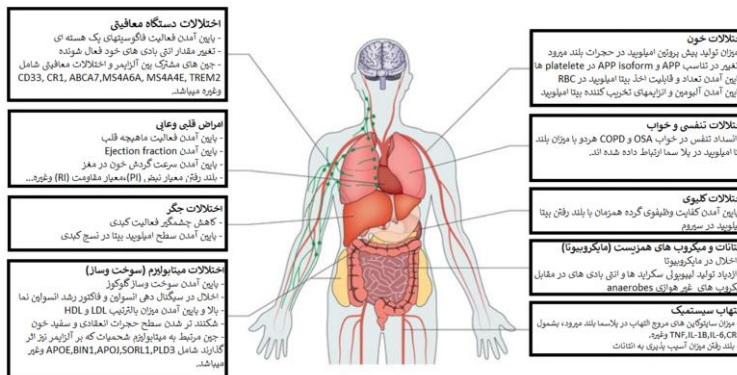
۶. انکشاف اخیر در مطالعات آلزایمر و نقش جنتیک در آن

در قسمت نظریات راجع به منشأ آلزایمر، این موضوع را برجسته کردیم، که فرضیهٔ آمیلوئید از قوت و شهرت بیش‌تری در بین مطالعات آلزایمر برخوردار است. هم مشاهدات کلینیکی و هم پیشرفت‌های جنتیک این نظریه را از جهت‌های مختلف تقویه کرده‌اند. از نظر کلینیکی، دیده شده‌است، که آلزایمر در اکثر موارد با امراض دیگری همراه می‌باشد، که به‌احتمال زیاد این هم‌زمانی صرفاً تصادفی نیست^(۹۰). تشخیص مشکلات عمدهٔ قلبی وعایی، خلطی، استقلابی (metabolic)، جگر، معافیتی و حتا چشمی در مریضان آلزایمر مکرراً ملاحظه شده است^(۹۱). این تصادفی نیست که پیبتیدهای بیتا آمیلوئید در پتالوژی اکثر این امراض نقش غیرقابل صرف‌نظری دارد^(۹۲، ۹۳). گرچه بعضی از موارد نام‌برده احتمالاً اعراض آلزایمرند یا برعکس؛ برای مثال، کاهش فشار مایع نخاعی مغزی (cerebrospinal fluid) در مریضان آلزایمر باعث اعراض چشمی می‌گردند^(۹۴) و یا برعکس، ازدیاد سطح انسولین در مریضان شکر باعث نهی تخریب بیتا آمیلوئید می‌شود، که در نتیجه ذخیره

گردیده و علائم آلزایمر را در دماغ ایجاد می‌کند^(۸۹)؛ اما مشابهت روند پتالوژیک در بیش‌تر مریضی‌های هم‌زمان (comorbidities)، این ظن را در بین محققان ایجاد کرده‌است، که شاید ریشهٔ مالیکولی مشترکی در بین این امراض و آلزایمر وجود داشته باشد^(۹۰)؛ برای نمونه، افزایش تولید ذخیرهٔ بتا امیلوئید نه تنها با افزایش خطر آلزایمر همراه است؛ بل که باعث برهم خوردن نظم در تولید تایروتروپین می‌گردد (امراض خلطی)^(۹۱)، تشکیل لختهٔ اتروماتیک (atheromatic) یا تصلب شرایین را از طریق بلند بردن اسیدهای شحمی تسهیل می‌بخشد (امراض قلبی)^(۹۲،۹۳) و منجر به سخت شدن اوغیه می‌گردد (امراض وعایی / کلیوی / چشمی)^(۹۴) و... پس اگر فرضیهٔ امیلوئید درست باشد، مطالعه و کشف کارکردهای مالیکولی (mechanisms molecular)، که در بین این امراض متفاوت مشترک‌اند و عواملی که تأثیرگذار و یا نقش‌دهنده بر این کارکردها دارند احتمالاً کلید حل معمای آلزایمر را به دست خواهد داد و پرده از روی مراحل اولیهٔ شکل‌گیری این مریضی بر خواهد داشت^(۹۵)؛ در همین جاست که علم جنتیک نقش تعیین‌کننده‌ی را بازی می‌کند^(۹۶)؛ البته گمانه‌زنی در مورد نقش عوامل موروثی در آلزایمر از دهه‌ها قبل وجود داشته^(۹۷) و مطالعات اپیدیمیولوژیک این ظن را برجسته‌تر کردند^(۹۸)؛ برای مثال، یک تحقیق بر روی دوگانه‌ی‌ها و اعضای نزدیک فامیل تخمین نموده، که در ۸۰٪ موارد مریضی، عوامل ارثی نقشی جزئی یا عمده را در ایجاد مریضی ایفا می‌کند^(۹۹). جین‌های متعددی از قبیل APP در کروموزوم ۲۱ حتی قبل از موجودیت تکنالوژی تعیین توالی دی‌ان‌ای (DNA Sequencing) و یا هم‌خوانی سراسری جینوم (genome-wide association)، در ارتباط به آلزایمر فامیلی کشف شده بودند^(۱۰۰). اکنون می‌دانیم که تعدادی از جین‌ها از قبیل PSEN1، PSEN2، APP با آلزایمر نوع زودرس^(۱۰۱)، و APOE با نوع دیررس یا معمولی ارتباط دارند^(۱۰۲)؛ البته انکشاف تکنالوژی ارثی اکنون پژوهش‌گران را توانمند ساخته تا تعداد مزیدی از گُد‌های ارثی چندشکلی (polymorphisms) مرتبط با آلزایمر هم از نوع رایج^(۱۰۳) و هم نایاب^(۱۰۴) این گُد‌ها را کشف کنند (رایج یا معمولی و نایاب یا نادر به میزان تناوب موجودیت این گُد‌ها در نفوس اشاره دارد. معمولاً گُد‌هایی که در ۵٪ یا بیش‌تر نفوس دیده شوند، پولی مورفیسم رایج گفته می‌شود).

با افزایش نتایج حاصله از مطالعه بر روی امراض متفاوت، محققان متوجه شدند که مشابهت عجیبی در بین جین‌های مرتبط با آلزایمر و چندین بیماری کلینیکی وجود دارد^(۱۰۵،۱۰۶،۱۰۷). برای مثال، جین APOE نه تنها در آلزایمر^(۱۰۸)، بل که در امراض قلبی وعایی^(۱۰۹)، عدم کفایه مزمن کلیه^(۱۱۰)، و نوع دوم دیابت^(۱۱۱) هم نقش ایفا می‌کند. در علم جنتیک به این نوع جین‌ها که تأثیر چندگانه‌ی‌ی دارند اصطلاحاً (pleiotropic genes) اطلاق می‌گردد. تاکنون با به‌کارگیری روش مطالعه‌ی هم‌خوانی سراسری جینوم (genome-wide association method)، تعداد قابل توجهی از این جین متعدالتأثیر که در شکل‌گیری مراحل اولیهٔ آلزایمر نقش دارند، کشف شده‌اند^(۱۱۲). در یک مطالعه توسط پژوهش‌گران مقیم در پوهنتون کالیفورنیا در سانفرانسیسکو،

دریافت شد که تعدادی از جین‌ها مانند MINK1, MBLAC1, DDB2, MTCH2/SPI1, MYBP3 و غیره در بین آلزایمر، افزایش وزن بدن، نوع دوم مرضی شکر و امراض کرونر مشترک‌اند^(۱۱۳). در تحقیق دیگری کشف شد که جین‌های HLA و MAPT در شکل‌گیری آلزایمر، پارکینسون و زوال عقل از نوع frontotemporal dementia نقش بازی می‌کند^(۱۱۴). هم‌چنان دریافت شده است که HLA-DRA5 و IPMK در بین آلزایمر و دیگر امراض معایفی (از قبیل مریض کرون Crohn's disease) مشترک می‌باشد^(۱۱۵). در نمونه دیگر، پژوهش‌گران نشان دادند که اکثر جین‌هایی که بر روی چربی خون و کلسترول تأثیرگذاراند، در شکل‌گیری آلزایمر نیز مؤثر اند^(۱۱۶).



شکل پنجم: بعضی از مرضی‌ها و اعراض غیر عصبی نیز به متابولیسم غیرمؤثر پپتا امیلوئید نسبت داده شده‌اند. این نشان‌گر آن است که بین ریشه میکولی این مرضی‌ها و آلزایمر نقاط اشتراکی وجود دارد، که می‌توان با مطالعه فاکتورهای مسبب آن‌ها پرده از روند شکل‌گیری آلزایمر برداشت. نمودار لیستی از اختلالات غیر مغزی را نشان می‌دهد که پپتا امیلوئید نقشی در ایجاد آن‌ها بازی می‌کند (منبع Wang, Jun, et al., 2017)

نتیجه‌گیری

رمزگشایی از روندهای مالیکولی، که با این جین‌ها ارتباط دارند، شکل تعامل آن‌ها با عوامل مؤثر غیر ارثی، همانند فاکتورهای محیطی، اجتماعی، اقتصادی، سبک زنده‌گی، تغذیه و ...، علاوه از بررسی دقیق‌تر و تمرکز بر انکشاف ادویه‌ای که میکانیزم امیلوئیدی را هدف قرار می‌دهند، ساخت‌کاری که نقش آن در شکل‌دهی آلزایمر در مطالعات جدید برجسته‌تر شده است، اکنون این امیدواری را ایجاد کرده، که به حل این مشکل نزدیک‌تر می‌شویم. گرچه تا روشن‌سازی نهایی میکانیزم‌های درگیر در آلزایمر، که دهه‌ها قبل از بروز اعراض و علایم کلینیکی سنگ بنای این مرضی تاکنون لا‌علاج را می‌گذارند، راه زیادی باقی مانده است؛ ولی اکتشافات اخیر، خصوصاً در

مطالعات جنیتیکی، اکنون راه کاری را فراهم آورده که می توان با استفاده از آن، پژوهش های آینده را هرچه بهتر هدایت کرد؛ گرچه تحقیقات در مراحل اولیه خود قرار دارند و مطالعاتی از این دست هنوز کم یاب اند؛ ولی اکنون، با استفاده از لغت مروج روز، ما اکنون «آدرسی» در اختیار داریم که نقطه راه نما برای شروع کار است.

References

1. Alzheimer, Alois. "About a peculiar disease of the cerebral cortex. By Alois Alzheimer, 1907 (Translated by L. Jarvik and H. Greenson)." *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1.1 (1987): 3-8.
2. Burns, Alistair, and Iliffe Steve. "Dementia" *BMJ* 2009; 338 :b75
3. Burns, A., and S. Iliffe. "Clinical review: Alzheimer's disease." *British Medical Journal* 338 (2009): b158.
4. Di Carlo, Antonio, et al. "Incidence of dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia in Italy. The ILSA Study." *Journal of the American Geriatrics Society* 50.1 (2002): 41-48.
5. Patterson, Christina. "The state of the art of dementia research: New frontiers." *Alzheimer's Disease International* (2018).
6. Mayeda, Elizabeth Rose, et al. "Inequalities in dementia incidence between six racial and ethnic groups over 14 years." *Alzheimer's & Dementia* 12.3 (2016): 216-224.
7. Andersen, Kjeld, et al. "Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies." *Neurology* 53.9 (1999): 1992-1992.
8. Neu, Scott C., et al. "Apolipoprotein E genotype and sex risk factors for Alzheimer disease: a meta-analysis." *JAMA neurology* 74.10 (2017): 1178-1189.
9. Jellinger, K. "Cerebrovascular amyloidosis with cerebral hemorrhage." *Journal of neurology* 214.3 (1977): 195-206.
10. Tresch, Donald D., et al. "Prevalence and significance of cardiovascular disease and hypertension in elderly patients with dementia and depression." *Journal of the American Geriatrics Society* 33.8 (1985): 530-537.
11. FRANZCP, Matthew Cullen, and Anthony Mann. "Risk factors for Alzheimer's disease and dementia: a case-control study based on the MRC elderly hypertension trial." *Neurology* 44.1 (1994): 97-97.
12. Morris, Martha Clare, et al. "Association of incident Alzheimer disease and blood pressure measured from 13 years before to 2 years after diagnosis in a large community study." *Archives of neurology* 58.10 (2001): 1640-1646.
13. Lindsay, Joan, et al. "Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging." *American journal of epidemiology* 156.5 (2002): 445-453.
14. Kivipelto, Miia, et al. "Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study." *Bmj* 322.7300 (2001): 1447-1451.
15. Dublin, Sascha, et al. "Atrial fibrillation and risk of dementia: a prospective cohort study." *Journal of the American Geriatrics Society* 59.8 (2011): 1369-1375.
16. Leibson, Cynthia L., et al. "Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study." *American journal of epidemiology* 145.4 (1997): 301-308.

17. Akomolafe, Abimbola, et al. "Diabetes mellitus and risk of developing Alzheimer disease: results from the Framingham Study." *Archives of neurology* 63.11 (2006): 1551-1555.
18. Baumgart, Matthew, et al. "Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: a population-based perspective." *Alzheimer's & Dementia* 11.6 (2015): 718-726.
19. Cao, Lei, et al. "Dietary patterns and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of cohort studies." *Molecular neurobiology* 53.9 (2016): 6144-6154.
20. Samieri, Cécilia. "Epidemiology and Risk Factors of Alzheimer's Disease: A Focus on Diet." *Biomarkers for Preclinical Alzheimer's Disease*. Humana Press, New York, NY, 2018. 15-42.
21. Scarmeas, Nikolaos, et al. "Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease." *Jama* 302.6 (2009): 627-637.
22. Vancampfort, Davy, et al. "Mild cognitive impairment and sedentary behavior: A multinational study." *Experimental gerontology* 108 (2018): 174-180.
23. Green, Robert C., et al. "Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study." *Archives of neurology* 60.5 (2003): 753-759.
24. Saczynski, Jane S., et al. "Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study." *Neurology* 75.1 (2010): 35-41.
25. Mirza, Saira Saeed, et al. "10-year trajectories of depressive symptoms and risk of dementia: a population-based study." *The Lancet Psychiatry* 3.7 (2016): 628-635.
26. Karp, Anita, et al. "Relation of education and occupation-based socioeconomic status to incident Alzheimer's disease." *American journal of epidemiology* 159.2 (2004): 175-183.
27. Ott, Alewijn, et al. "Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study." *Bmj* 310.6985 (1995): 970-973.
28. Evans, Denis A., et al. "Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer disease in a defined population of older persons." *Archives of neurology* 54.11 (1997): 1399-1405.
29. Karp, Anita, et al. "Relation of education and occupation-based socioeconomic status to incident Alzheimer's disease." *American journal of epidemiology* 159.2 (2004): 175-183.
30. Sattler, Christine, et al. "Cognitive activity, education and socioeconomic status as preventive factors for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease." *Psychiatry research* 196.1 (2012): 90-95.
31. Rodriguez, Juan J. Llibre, et al. "Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: a population-based cross-sectional survey." *The Lancet* 372.9637 (2008): 464-474.
32. Ferri, Cleusa P., et al. "Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study." *The lancet* 366.9503 (2005): 2112-2117.
33. Fox, Molly, et al. "Hygiene and the world distribution of Alzheimer's disease: Epidemiological evidence for a relationship between microbial environment and age-adjusted disease burden." *Evolution, medicine, and public health* 2013.1 (2013): 173-186.
34. Mortimer, J. A., et al. "Head trauma as a risk factor for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies." *International journal of epidemiology* 20.Supplement_2 (1991): S28-S35.
35. Rusanen, Minna, et al. "Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia." *Archives of internal medicine* 171.4 (2011): 333-339.

36. Wenk, Gary L. "Neuropathologic changes in Alzheimer's disease." *Journal of Clinical Psychiatry* 64 (2003): 7-10.
37. Bouras, Constantin, et al. "Regional distribution of neurofibrillary tangles and senile plaques in the cerebral cortex of elderly patients: a quantitative evaluation of a one-year autopsy population from a geriatric hospital." *Cerebral cortex* 4.2 (1994): 138-150.
38. Katzman, Robert. "Alzheimer's disease as an age-dependent disorder." *Research and the ageing population* 69 (1988): 85.
39. Förstl, Hans, and Alexander Kurz. "Clinical features of Alzheimer's disease." *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 249.6 (1999): 288-290.
40. Waldemar, G., et al. "Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline." *European Journal of Neurology* 14.1 (2007): e1-e26.
41. Arnáiz, Eva, and Ove Almkvist. "Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease." *Acta Neurologica Scandinavica* 107 (2003): 34-41.
42. Frank, E. M. "Effect of Alzheimer's disease on communication function." *Journal of the South Carolina Medical Association* (1975) 90.9 (1994): 417-423.
43. Volicer, Ladislav, et al. "Sundowning and circadian rhythms in Alzheimer's disease." *American Journal of Psychiatry* 158.5 (2001): 704-711.
44. Querfurth, Henry W., and Frank M. LaFerla. "Mechanisms of disease." *N Engl J Med* 362.4 (2010): 329-344.
45. Todd, Stephen, et al. "Survival in dementia and predictors of mortality: a review." *International journal of geriatric psychiatry* 28.11 (2013): 1109-1124.
46. Francis, Paul T., et al. "The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 66.2 (1999): 137-147.
47. Martorana, Alessandro, Zaira Esposito, and Giacomo Koch. "Beyond the cholinergic hypothesis: do current drugs work in Alzheimer's disease?." *CNS neuroscience & therapeutics* 16.4 (2010): 235-245.
48. Rountree, Susan D., et al. "Effectiveness of antidementia drugs in delaying Alzheimer's disease progression." *Alzheimer's & Dementia* 9.3 (2013): 338-345.
49. Hampel, Harald, et al. "Revisiting the cholinergic hypothesis in Alzheimer's disease: emerging evidence from translational and clinical research." *The journal of prevention of Alzheimer's disease* (2017): 1-14.
50. Mudher, Amritpal, and Simon Lovestone. "Alzheimer's disease—do tauists and baptists finally shake hands?." *Trends in neurosciences* 25.1 (2002): 22-26.
51. Chun, Wanjoo, and G. V. Johnson. "The role of tau phosphorylation and cleavage in neuronal cell death." *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library* 12 (2007): 733-756.
52. Lovestone, Simon, et al. "A phase II trial of tideglusib in Alzheimer's disease." *Journal of Alzheimer's Disease* 45.1 (2015): 75-88.
53. Deane, Rashid, and Berislav V. Zlokovic. "Role of the blood-brain barrier in the pathogenesis of Alzheimer's disease." *Current Alzheimer Research* 4.2 (2007): 191-197.
54. Jaeger, Laura B., et al. "Testing the neurovascular hypothesis of Alzheimer's disease: LRP-1 antisense reduces blood-brain barrier clearance, increases brain levels of amyloid- β protein, and impairs cognition." *Journal of Alzheimer's Disease* 17.3 (2009): 553-570.

55. Stanimirovic, Danica B., and Alon Friedman. "Pathophysiology of the neurovascular unit: disease cause or consequence?." *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 32.7 (2012): 1207-1221.
56. Reisberg, Barry, et al. "Retrogenesis: clinical, physiologic, and pathologic mechanisms in brain aging, Alzheimer's and other dementing processes." *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 249.3 (1999): S28-S36.
57. Tang, Y., et al. "Age-induced white matter changes in the human brain: a stereological investigation." *Neurobiology of aging* 18.6 (1997): 609-615.
58. Brun, A., L. Gustafson, and E. Englund. "Subcortical pathology of Alzheimer's disease." *Advances in neurology* 51 (1990): 73-77.
59. Cai, Zhiyou, and Ming Xiao. "Oligodendrocytes and Alzheimer's disease." *International Journal of Neuroscience* 126.2 (2016): 97-104.
60. Kilian, Jason, and Masashi Kitazawa. "The emerging risk of exposure to air pollution on cognitive decline and Alzheimer's disease—evidence from epidemiological and animal studies." *Biomedical journal* (2018).
61. Moulton, Paula Valencia, and Wei Yang. "Air pollution, oxidative stress, and Alzheimer's disease." *Journal of environmental and public health* 2012 (2012).
62. Chen, Shih-Heng, Esteban A. Oyarzabal, and Jau-Shyong Hong. "Critical role of the Mac1/NOX2 pathway in mediating reactive microgliosis-generated chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration." *Current opinion in pharmacology* 26 (2016): 54-60.
63. Swerdlow, Russell H., and Shaharyar M. Khan. "A "mitochondrial cascade hypothesis" for sporadic Alzheimer's disease." *Medical hypotheses* 63.1 (2004): 8-20.
64. Mastroeni, Diego, et al. "Oligomeric amyloid β preferentially targets neuronal and not glial mitochondrial-encoded mRNAs." *Alzheimer's & Dementia* 14.6 (2018): 775-786.
65. Maheshwari, Priya, and Guy D. Eslick. "Bacterial infection and Alzheimer's disease: a meta-analysis." *Journal of Alzheimer's Disease* 43.3 (2015): 957-966.
66. Mawanda, Francis, and Robert Wallace. "Can infections cause Alzheimer's disease?." *Epidemiologic reviews* 35.1 (2013): 161-180.
67. Alonso, Ruth, et al. "Identification of fungal species in brain tissue from Alzheimer's disease by next-generation sequencing." *Journal of Alzheimer's Disease* 58.1 (2017): 55-67.
68. Lövhem, Hugo, et al. "Interaction between cytomegalovirus and herpes simplex virus type 1 associated with the risk of Alzheimer's disease development." *Journal of Alzheimer's Disease* Preprint (2018): 1-7.
69. Miklossy, Judith. "Historic evidence to support a causal relationship between spirochetal infections and Alzheimer's disease." *Frontiers in aging neuroscience* 7 (2015): 46.
70. D'Andrea, Michael R. "Add Alzheimer's disease to the list of autoimmune diseases." *Medical hypotheses* 64.3 (2005): 458-463.
71. A Kohler, Cristiano, et al. "The gut-brain axis, including the microbiome, leaky gut and bacterial translocation: mechanisms and pathophysiological role in Alzheimer's disease." *Current pharmaceutical design* 22.40 (2016): 6152-6166.
72. Goedert, Michel. "Alzheimer's and Parkinson's diseases: The prion concept in relation to assembled A β , tau, and α -synuclein." *Science* 349.6248 (2015): 1255555.

73. Blasko, Imrich, et al. "How chronic inflammation can affect the brain and support the development of Alzheimer's disease in old age: the role of microglia and astrocytes." *Aging cell* 3.4 (2004): 169-176.
74. Hardy, John, and David Allsop. "Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease." *Trends in pharmacological sciences* 12 (1991): 383-388.
75. Drachman, David A. "The amyloid hypothesis, time to move on: Amyloid is the downstream result, not cause, of Alzheimer's disease." *Alzheimer's & Dementia* 10.3 (2014): 372-380.
76. Hardy, John, and Dennis J. Selkoe. "The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics." *science* 297.5580 (2002): 353-356.
77. Yankner, Bruce A., Lawrence K. Duffy, and Daniel A. Kirschner. "Neurotrophic and neurotoxic effects of amyloid beta protein: reversal by tachykinin neuropeptides." *Science* 250.4978 (1990): 279-282.
78. Pauling, Linus, Robert B. Corey, and Herman R. Branson. "The structure of proteins: two hydrogen-bonded helical configurations of the polypeptide chain." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 37.4 (1951): 205-211.
79. Benseny-Cases, Nuria, Mercedes Cocera, and Josep Cladera. "Conversion of non-fibrillar β -sheet oligomers into amyloid fibrils in Alzheimer's disease amyloid peptide aggregation." *Biochemical and biophysical research communications* 361.4 (2007): 916-921.
80. Sevigny, Jeff, et al. "The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease." *Nature* 537.7618 (2016): 50.
81. McKhann, Guy, et al. "Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease." *Neurology* 34.7 (1984): 939-939.
82. Unverzagt, Frederick W., et al. "Effect of memory impairment on training outcomes in ACTIVE." *Journal of the International Neuropsychological Society* 13.6 (2007): 953-960.
83. Meyer, John S., et al. "Cardiovascular and other risk factors for Alzheimer's disease and vascular dementia." *Annals of the New York Academy of Sciences* 903.1 (2000): 411-423.
84. Gilleard, C. J. "Education and Alzheimer's disease: a review of recent international epidemiological studies." *Aging & Mental Health* 1.1 (1997): 33-46.
85. Duthie, A., D. Chew, and R. L. Soiza. "Non-psychiatric comorbidity associated with Alzheimer's disease." *QJM: An International Journal of Medicine* 104.11 (2011): 913-920.
86. Wang, Jen-Hung, et al. "Medical comorbidity in Alzheimer's disease: a nested case-control study." *Journal of Alzheimer's Disease* Preprint (2018): 1-9.
87. Santos, Cláudia Y., et al. "Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: a review and synthesis." *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* 7 (2017): 69-87.
88. Liu, Yu-Hui, et al. "Association between serum amyloid-beta and renal functions: implications for roles of kidney in amyloid-beta clearance." *Molecular neurobiology* 52.1 (2015): 115-119.
89. Wostyn, Peter, Kurt Audenaert, and Peter Paul De Deyn. "Alzheimer's disease-related changes in diseases characterized by elevation of intracranial or intraocular pressure." *Clinical neurology and neurosurgery* 110.2 (2008): 101-109.
90. Gasparini, Laura, et al. "Stimulation of β -amyloid precursor protein trafficking by insulin reduces intraneuronal β -amyloid and requires mitogen-activated protein kinase signaling." *Journal of Neuroscience* 21.8 (2001): 2561-2570.

91. Nday, Christiane M., Despoina Eleftheriadou, and Graham Jackson. "Shared pathological pathways of Alzheimer's disease with specific comorbidities: current perspectives and interventions." *Journal of neurochemistry* 144.4 (2018): 360-389.
92. Zhang, Nan, et al. "A pilot study on the relationship between thyroid status and neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer disease." *Chinese medical journal* 125.18 (2012): 3211-3216.
93. Kalmijn, S., et al. "Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American elderly men: the Honolulu-Asia Aging Study." *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 20.10 (2000): 2255-2260.
94. Yan, Zhichao, et al. "Elevated intraocular pressure induces amyloid- β deposition and tauopathy in the lateral geniculate nucleus in a monkey model of glaucoma." *Investigative ophthalmology & visual science* 58.12 (2017): 5434-5443.
95. Stamatelopoulos, Kimon, et al. "Amyloid-beta (1-40) and the risk of death from cardiovascular causes in patients with coronary heart disease." *Journal of the American College of Cardiology* 65.9 (2015): 904-916.
96. Cuyvers, Elise, and Kristel Slegers. "Genetic variations underlying Alzheimer's disease: evidence from genome-wide association studies and beyond." *The Lancet Neurology* 15.8 (2016): 857-868.
97. Heston, Leonard L., and Angeline R. Mastri. "The genetics of Alzheimer's disease: associations with hematologic malignancy and Down's syndrome." *Archives of general psychiatry* 34.8 (1977): 976-981.
98. English, Dallas Roland. "A STUDY OF FAMILIAL FACTORS IN THE GENESIS OF ALZHEIMER'S DISEASE." (1983): 3197-3197.
99. Gatz, Margaret, et al. "Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease." *Archives of general psychiatry* 63.2 (2006): 168-174.
100. Tanzi, Rudolph E. "Molecular Genetics of Alzheimer's Disease and the Amyloid β Peptide Precursor Gene." *Annals of medicine* 21.2 (1989): 91-94.
101. Lanoiselée, Hélène-Marie, et al. "APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in early-onset Alzheimer disease: A genetic screening study of familial and sporadic cases." *PLoS medicine* 14.3 (2017): e1002270.
102. Namba, Yoshio, et al. "Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease." *Brain research* 541.1 (1991): 163-166.
103. Hollingworth, Paul, et al. "Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease." *Nature genetics* 43.5 (2011): 429.
104. Cruchaga, Carlos, et al. "Rare variants in APP, PSEN1 and PSEN2 increase risk for AD in late-onset Alzheimer's disease families." *PloS one* 7.2 (2012): e31039.
105. Chung, Sun Ju, et al. "Association of type 2 diabetes GWAS loci and the risk of Parkinson's and Alzheimer's diseases." *Parkinsonism & related disorders* 21.12 (2015): 1435-1440.
106. Lane, Jacqueline M., et al. "Genome-wide association analyses of sleep disturbance traits identify new loci and highlight shared genetics with neuropsychiatric and metabolic traits." *Nature genetics* 49.2 (2017): 274.
107. Lee, Cecilia S., et al. "Ophthalmology-based AD risk factors: glaucoma, age-related macular degeneration, and diabetic retinopathy are each associated with ad risk in a community-based

- cohort study." *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 13.7 (2017): P1488-P1489.
108. Morris, John C., et al. "APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging." *Annals of neurology* 67.1 (2010): 122-131.
109. Luc, Gerald, et al. "Impact of apolipoprotein E polymorphism on lipoproteins and risk of myocardial infarction. The ECTIM Study." *Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology* 14.9 (1994): 1412-1419.
110. Hsu, Charles C., et al. "Apolipoprotein E and progression of chronic kidney disease." *Jama* 293.23 (2005): 2892-2899.
111. Singh, Puneet Pal, et al. "Association of APOE (Hha1) and ACE (I/D) gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in North West India." *Diabetes research and clinical practice* 74.1 (2006): 95-102.
112. Schaid, Daniel J., et al. "Statistical methods for testing genetic pleiotropy." *Genetics* 204.2 (2016): 483-497.
113. Broce, Iris J., et al. "Dissecting the genetic relationship between cardiovascular risk factors and Alzheimer's disease." *Acta neuropathologica* 137.2 (2019): 209-226.
114. Ferrari, Raffaele, et al. "Genetic architecture of sporadic frontotemporal dementia and overlap with Alzheimer's and Parkinson's diseases." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88.2 (2017): 152-164.
115. Yokoyama, Jennifer S., et al. "Association between genetic traits for immune-mediated diseases and Alzheimer disease." *JAMA neurology* 73.6 (2016): 691-697.
116. Jones, Lesley, et al. "Genetic evidence implicates the immune system and cholesterol metabolism in the aetiology of Alzheimer's disease." *PloS one* 5.11 (2010): e13950.