

بازمانده

طبابت هنراست،

هنرمانگنی قلب وانیشه



سرشناسه	محبوب، فاطمه، ۱۳۷۰-
عنوان و نام پدیدآور	دمانس (Continuum Dementia 2024) - ترجمه و تلخیص دکتر فاطمه محبوب
مشخصات نشر	تهران: کاردیا، ۱۴۰۴.
مشخصات ظاهری	۳۸۸ ص: مصور(رنگی). ج ۲۰
شابک	۹۷۸-۶۲۲-۴۰۴-۳۴۱-۲-۲: شابک: ریال: ۱۴۸۰۰۰۰۰
مدیر برنامه ریزی و تولید	الهه شهدادی
وضعیت فهرست نویسی	فیبا
یادداشت	کتاب حاضر برگرفته از : Continuum Dementia 2024
موضوع	دمانس با اجسام لویی - (Lewy Body Dementia) تشخیص بیماری آلزایمر - (Diagnosing Alzheimer Disease) Neuroimaging in Dementia Treatment of Alzheimer Disease Dementia Frontotemporal
شناسه افزوده	RC ۴۵۴
شناسه افزوده	۸۹/۶۱۶
شناسه افزوده	۹۷۰۷۳۵۴
رده بندی کنگره	فیبا
رده بندی دیویی	
شماره کتابشناسی ملی	
اطلاعات رکورد کتابشناسی	

طراح و گرافیسیت: رزیدنت یار	نام اثر: دمانس (Continuum Dementia 2024) - ترجمه و تلخیص دکتر فاطمه محبوب
چاپ و لیتوگرافی: رزیدنت یار	ناشر: انتشارات کاردیا
نوبت چاپ: اول ۱۴۰۴	صفحه آرا: رزیدنت یار - صبا درخشان فرد
شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۴۰۴-۳۴۱-۲-۲	طراح و گرافیسیت: مهرداد فیضی - رزیدنت یار
بهاء: ۱.۴۸۰.۰۰۰ تومان	

آدرس: تهران میدان انقلاب - کارگر جنوبی - خیابان روانمهر - بن بست دولتشاهی پلاک ۱ واحد ۱۸
شماره تماس: ۶۶۴۱۹۵۲۰ - ۰۲۱، ۸۸ ۹۴۵ ۲۰۸ - ۰۲۱، ۸۸ ۹۴۵ ۲۱۶ - ۰۲۱، شماره تماس ویژه: ۹۱۰۹۵۹۶۷ - ۰۲۱

www.residenttyar.com

هر گونه کپی برداری از این اثر پیگرد قانونی دارد.

دمانس

Continuum Dementia 2024

ترجمه و تلخیص

دکتر فاطمه محبوب

ده درصد بورد تخصصی ۱۴۰۴

هیئت علمی گروه نورولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران





سپاس و ستایش شایسته پروردگاری که کرامتش ناممحدود و رحمتش بی پایان است. اوست که بشر را دانش بیاموخت و با قلم آشنا کرد. به انسان رخصت آن داد که علم را به خدمت گیرد و با قلم خود و رسم خطوط گویا آن را به دیگران نیز بیاموزد. فدایا از شاگردان درگاهت و مقیقت جویان راحت قرارم ده و یاری ام کن تا در آموختن نلغزم و آن چه را آموختم، به شایستگی عرضه کنم.

رزیدنت یار، حامی و پیشرو در نظام کمک آموزشی پزشکی کشور به سبک نوین و مطابق با آفرین پیشرفت های آموزشی در میطه پزشکی با کادری مجرب و آشنا طی ۱۸ سال گذشته از منظر متفحصین همواره بهترین محصولات را ارائه و در دسترس مخاطبین خود قرار داده است.

اثر پیش رو با توجه به محتوی بسیار غنی در مبحث نورولوژی گردآوری شده و با استفاده از مفهومی نمودن مباحث و روان سازی توسط مؤلف ممتزم از منابع و رفرنس بوده و در روال گذر از گروه کنترل کیفیت رزیدنت یار با جمعی از اساتید رتبه A را به خود اختصاص داده است، امید است با مطالعه تمام مباحث پیش رو با یاری خداوند متعال پیروز و پایدار باشید.

مدیرمسئول انتشارات

مرجان پور ندیم



نورولوژی از جمله رشته‌هایی است که تلفیق دانش پایه، مهارت بالینی و تصمیم‌گیری دقیق در آن نقشی اساسی دارد. رزیدنت‌های نورولوژی در طول دوره آموزشی خود با حجم گسترده‌ای از اطلاعات نظری و چالش‌های عملی مواجه هستند و دسترسی به منابعی که بتواند این مسیر را سافتا‌رمند و کاربردی کند، اهمیت فراوانی دارد.

کتاب حاضر ترجمه‌ای از یکی از منابع معتبر و به‌روز در حوزه نورولوژی است که با رویکردی آموزشی، منظم و مبتنی بر شواهد علمی تدوین شده و می‌تواند به عنوان راهنمایی کاربردی برای رزیدنت‌های نورولوژی مورد استفاده قرار گیرد. انتخاب این کتاب با هدف فراهم کردن منبعی قابل اتکا برای یادگیری مفاهیم کلیدی، مرور مباحث مهم و آمادگی برای تصمیم‌گیری‌های بالینی صورت گرفته است.

در ترجمه حاضر تلاش شده است ضمن حفظ امانت علمی متن اصلی، مطالب به زبانی روان و قابل فهم برای مخاطب فارسی زبان ارائه شود و از به‌کارگیری محادل‌های پذیرفته شده و رایج در آموزش نورولوژی استفاده گردد. امید است این اثر بتواند در کنار سایر منابع آموزشی، پاسفگوی بخشی از نیازهای آموزشی رزیدنت‌ها و پزشکان علاقه‌مند به نورولوژی باشد.

در پایان، از تمامی اساتید و همکارانی که با آموزش و راهنمایی‌های خود در مسیر مرفه‌ای اینجانب نقش داشته‌اند قدردانی می‌کنم و امیدوارم این کتاب مورد استفاده مفید مخاطبان قرار گیرد.

با احترام

دکتر فاطمه محبوب

زمستان ۱۴۰۴

فهرست مطالب



مقاله ۱: تشخیص بیماری آلزایمر	Diagnosing Alzheimer Disease	۱۱
مقاله ۲: تظاهرات غیر تیپیک بیماری آلزایمر	Typical presentations of Alzheimer disease	۴۵
مقاله ۳: دمانس فرونتوتمپورال	Dementia Frontotemporal	۷۷
مقاله ۴: دمانس با اجسام لویی	Lewy Body Dementia	۱۱۱
مقاله ۵: اختلال شناختی عروقی	Impairment Vascular Cognitive	۱۴۳
مقاله ۶: LATE، اسکروز هیپوکامپ، و تائوپاتی اولیه وابسته به سن	LATE, Hippocampal Sclerosis, and Primary Age-Related Tauopathy	۱۷۱
مقاله ۷: علائم عصب روان شناختی در دمانس	Neuropsychiatric Symptoms in Dementia	۱۹۱
مقاله ۸: تصویر برداری عصبی در دمانس	Neuroimaging in Dementia	۲۱۵
مقاله ۹: بیومارکرهای مایع در تشخیص دمانس	Fluid Biomarkers in Dementia Diagnosis	۲۵۳
مقاله ۱۰: ژنتیک و نوروپاتولوژی دمانس های نورودژنراتیو	Genetics and Neuropathology of Neurodegenerative Dementias	۲۶۵
مقاله ۱۱: درمان بیماری آلزایمر	Treatment of Alzheimer Disease	۲۹۳
مقاله ۱۲: بار شریک مراقبت و خدمات حمایتی در دمانس	Care Partner Burden and Support Services in Dementia	۳۲۱
مقاله ۱۳: اجرای مدل های جدید مراقبت از زوال عقل در عمل	Implementing New Dementia Care Models in Practice	۳۴۱
خودآزمایی پس از مطالعه و آزمون CME دمانس	CME	۳۶۱
خودآزمایی پس از مطالعه و آزمون CME - پاسخ های ترجیحی	CME	۳۷۵

تشخیص بیماری آلزایمر

Diagnosing Alzheimer Disease

مقدمه

گفت و گویی که معمولاً آغازگر ویزیت در کلینیک های حافظه است، برای بالینگرانی که به طور منظم بیماران مبتلا به اختلالات حافظه را ارزیابی می کنند، کاملاً آشناست: «تفاوت بین دمانس و بیماری آلزایمر چیست؟» پاسخ کلاسیک به این پرسش آن است که دمانس یک سندرم بالینی همراه با افت شناختی است که عملکردهای روزمره زندگی را مختل می کند، در حالی که بیماری آلزایمر شایع ترین علت زمینه ای این سندرم محسوب می شود. این تعریف، ضمن تفکیک سندرم از علت، ارتباط نزدیک این دو را نیز نشان می دهد.

اگرچه دمانس می تواند علل متعددی داشته باشد، بیماری آلزایمر شایع ترین علت آن در سالمندان است. برآورد می شود که در ایالات متحده حدود ۶/۷ میلیون نفر به آلزایمر مبتلا باشند و در سطح جهانی این تعداد به نزدیک ۱۰۰ میلیون نفر برسد. با در نظر گرفتن اعضای خانواده و مراقبان بیماران، جمعیت افراد تحت تأثیر این بیماری به مراتب بیشتر خواهد بود؛ امری که ابعاد گسترده آلزایمر را برجسته می سازد.

بیماری آلزایمر را می توان یک اپیدمی دانست. افزایش سن، مهم ترین عامل خطر در سطح جمعیت است. بروز دمانس ناشی از آلزایمر پس از ۶۵ سالگی هر پنج سال تقریباً دو برابر می شود؛ به طوری که شیوع آن از حدود ۵/۳ درصد در افراد ۶۵ تا ۷۴ سال به حدود ۳۲ درصد در افراد بالای ۸۵ سال می رسد. با توجه به پیر شدن جمعیت، انتظار می رود بار بیماری آلزایمر در سال های آینده به طور قابل توجهی افزایش یابد.

در ایالات متحده پیش بینی می شود تا سال ۲۰۳۰ حدود ۷۳ میلیون نفر، معادل نزدیک به ۲۰ درصد جمعیت، ۶۵ ساله یا مسن تر باشند. افزایش مداوم سن میانه جمعیت منجر خواهد شد که تعداد موارد ابتلا به بیماری آلزایمر و سایر دمانس ها تا سال ۲۰۵۰ تقریباً دو برابر شود. در صورت نبود پیشرفت های چشمگیر در پیشگیری یا درمان آلزایمر، تغییرات دموگرافیک به مراتب اثرگذارتر از کاهش های اندک در شیوع سنی ناشی از بهبود سطح تحصیلات و کنترل عوامل خطر عروقی مانند پرفشاری خون، دیابت، هایپرکلسترولمی و سیگار خواهد بود.

بیماری آلزایمر یک بیماری کشنده است. این بیماری ششمین علت مرگ و میر در جمعیت عمومی آمریکا و پنجمین علت مرگ در افراد ۶۵ ساله و مسن تر محسوب می شود و تنها بیماری در میان ۱۰ علت اصلی مرگ است که تاکنون امکان پیشگیری، توقف یا درمان قطعی برای آن وجود ندارد. افزون بر مرگ و میر، آلزایمر با موربیدیتی، ناتوانی و وابستگی قابل توجه همراه است. یک فرد ۷۰ ساله مبتلا به آلزایمر به طور متوسط حدود ۴۰ درصد از باقیمانده عمر خود را در مرحله دمانس شدید سپری می کند؛ مرحله ای که با افت شدید تعاملات اجتماعی، کیفیت زندگی و تحرک، افزایش وابستگی



به دیگران، بستری در خانه سالمندان و خطر بالاتر اختلال بلع، سوء تغذیه، زخم فشاری، عفونت ها و سقوط های مرگبار همراه است. بر همین اساس، نظام «بار جهانی بیماری ها» (Global Burden of Disease) آلزایمر را چهارمین علت اصلی سال های از دست رفته عمر تعدیل شده با ناتوانی (DALY) در افراد ۷۵ ساله و بالاتر معرفی کرده است. بیماری آلزایمر همچنین بار اقتصادی عظیمی بر جامعه تحمیل می کند. هزینه طول عمر مراقبت از هر بیمار مبتلا به دمانس در سال ۲۰۲۲ بیش از ۳۹۰ هزار دلار برآورد شده است. بخش عمده این بار بر دوش خانواده ها و مراقبان غیررسمی قرار دارد؛ به گونه ای که ارزش مراقبت بدون دستمزد در ایالات متحده حدود ۳۴۰ میلیارد دلار و هزینه های پرداختی از جیب بیش از ۸۷ میلیارد دلار تخمین زده می شود. با وجود این تلاش گسترده خانوادگی، حدود ۷۵ درصد بیماران مبتلا به دمانس آلزایمر که ۸۰ سال یا بیشتر سن دارند، نهایتاً در خانه سالمندان بستری می شوند، در حالی که این رقم در جمعیت عمومی تنها ۴ درصد است. این وضعیت منجر به هزینه های بسیار بالای مراقبت های طولانی مدت و آسایشگاهی و پرداخت های Medicare و Medicaid می شود که به ازای هر بیمار چندین برابر افراد بدون دمانس است. از این رو، آلزایمر یکی از پر هزینه ترین بیماری ها برای نظام سلامت و جامعه به شمار می رود.

مجموع این آمارها، بیماری آلزایمر را به عنوان بیماری ای شایع با پیامدهای گسترده اجتماعی، روان شناختی و اقتصادی ترسیم می کند که انتظار می رود با پیر شدن جمعیت، بار آن افزایش یابد. هر چند این چشم انداز نگران کننده است، اما در عین حال بر ضرورت توسعه راهبرد هایی برای تشخیص زود هنگام، بهبود مراقبت و درمان بیماران مبتلا به اختلال شناختی ناشی از آلزایمر و در نهایت پیشگیری از دمانس در افراد پرخطر تأکید دارد. متخصصان مغز و اعصاب در دستیابی به این اهداف نقشی کلیدی ایفا می کنند. در همین راستا، این مقاله مروری بر درک کنونی از بیماری آلزایمر، شامل تاریخچه طبیعی، عوامل خطر شایع و روند پیشرفت تغییرات نوروپاتولوژیک ارائه می دهد و چارچوبی عملی برای تشخیص زودهنگام، مرحله بندی شدت بیماری و تصمیم گیری درمانی فراهم می سازد. برای بحث تفصیلی درمان، به مقاله «درمان بیماری آلزایمر» نوشته دکتر دیوید اس. گلدماچر در همین شماره از نشریه Continuum ارجاع داده می شود.

نکات کلیدی:

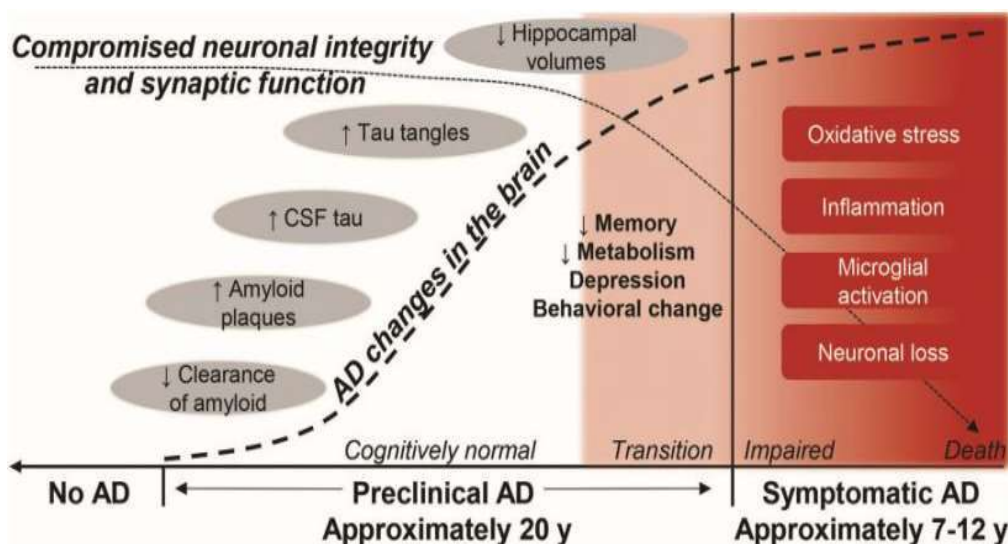
- ✓ اگرچه دمانس علل احتمالی بسیاری دارد، بیماری آلزایمر (AD) شایع ترین علت در افراد مسن است.
- ✓ افزایش سن، بزرگترین عامل محرک خطر ابتلا به AD در سطح جمعیت است.
- ✓ بیماری آلزایمر ششمین علت اصلی مرگ و میر در آمریکایی ها، پنجمین علت اصلی مرگ و میر در افراد ۶۵ ساله و بالاتر و تنها علت مرگ در میان «۱۰ علت اول» است که نمی توان از آن پیشگیری کرد، روند آن را متوقف نمود یا آن را درمان کرد.
- ✓ هزینه کل طول عمر برای مراقبت از فردی مبتلا به دمانس در سال ۲۰۲۲، بیش از ۳۹۰۰۰۰ دلار آمریکا تخمین زده شد. AD یکی از پرهزینه ترین بیماری ها برای جامعه است.



درک بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر و دمانس (زوال عقل) دو مفهوم متمایز هستند. دمانس یک سندرم بالینی است که با افت حافظه و دیگر حوزه های شناختی (مانند عملکرد اجرایی، بینایی-فضایی و زبانی) همراه است و شدت آن به حدی است که عملکرد روزانه را مختل می کند. بیماری آلزایمر یک وضعیت بیماری خاص است که با تغییرات نوروپاتولوژیک مشخص می شود و شایع ترین علت دمانس است. با این حال، بیماران ممکن است بدون ابتلا به آلزایمر دچار دمانس شوند (به دلیل علل دیگر) یا ممکن است مبتلا به آلزایمر باشند اما هنوز اختلال شناختی قابل توجهی نداشته باشند (مرحله پیش بالینی). بیماری آلزایمر یک بیماری چندمرحله ای است که طی چندین دهه پیشرفت می کند. فرضیه «آبشار آمیلوئید» بیان می کند که تجمع و انباشت پلاک های آمیلوئید - بتا در مغز، گام اولیه و حیاتی در پاتوژنز آلزایمر است که آغازگر تشکیل کلاف های نوروفیبریلاری (تائو) و تسهیل کننده گسترش آن ها در سراسر مغز می باشد. مطالعات نشان می دهند که تغییرات در متابولیسم آمیلوئید - بتا، بیست سال (یا بیشتر) قبل از ظهور علائم بالینی قابل شناسایی هستند.

شکل ۱-۱



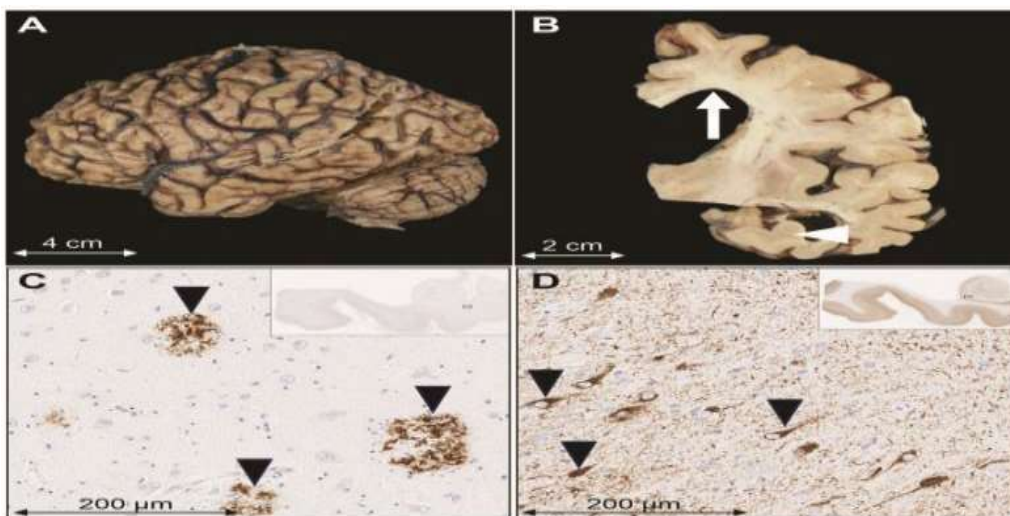
سیر زمانی بیماری آلزایمر (AD). عوامل پاتوفیزیولوژیک آغازگر، منجر به شروع فاز پیش بالینی (Preclinical) و طولانی مدت AD می شوند. مرحله ای که با تشکیل و تجمع پلاک های مغزی (آمیلوئید)، کلاف های نوروفیبریلاری (تائو) و سایر تغییراتی که تمامیت نوروئی و عملکرد سیناپسی را در افرادی که از نظر شناختی طبیعی هستند، مختل می کنند، مشخص می شود. انباشت تغییرات نوروپاتولوژیک AD، مقدمه ای بر ظهور تغییرات ظریف در متابولیسم مغزی، حافظه و رفتارها (یعنی فاز گذار یا Transition Phase) است و در نهایت منجر به آغاز و پیشرفت اختلال شناختی می شود که نشان دهنده فاز علامت دار (Symptomatic) بیماری است.



در بیماران مبتلا به آلزایمر، وجود مداوم رسوبات غیر طبیعی شامل پلاک های آمیلوئید - بتا و کلاف های نوروفیبریلاری حاوی تائو به طور ثابت مشاهده می شود. پپتیدهای آمیلوئید - بتا از برش پروتئین پیش ساز آمیلوئید توسط آنزیم های بتا و گاما سكرتاز تولید می شوند و انواع ۴۰ و ۴۲ اسید آمینه ای آن ها شکل می گیرد. این پروتئین به طور طبیعی در نورون ها نقش مهمی در تکامل، سیگنال دهی و حمل و نقل سلولی دارد و آمیلوئید - بتا نیز بخشی معمول از متابولیسم مغز است. در حالت طبیعی، این پپتیدها از راه های مختلف از جمله تخریب آنزیمی، جریان مایع میان بافتی، جذب توسط مایع مغزی - نخاعی و انتقال از سد خونی-مغزی پاکسازی می شوند، اما هر عاملی که تعادل میان تولید و پاکسازی را برهم بزند، باعث تجمع آمیلوئید و افزایش خطر آلزایمر می شود. این موضوع در خانواده هایی که دارای جهش های ژنی APP، PSEN1 و PSEN2 هستند بیشتر دیده می شود؛ زیرا این جهش ها تولید آمیلوئید را افزایش می دهند و تغییرات آسیب شناختی بیماری در همین افراد از اوایل بزرگسالی آغاز شده و با بروز اختلال شناختی با سن مشخص همراه می شود. وضعیتی مشابه در مبتلایان به سندرم داون وجود دارد، زیرا کروموزوم ۲۱ اضافی حاوی ژن APP است و همین باعث بروز زودهنگام تغییرات آلزایمری و افزایش خطر افت شناختی در سنین بالاتر می شود. علاوه بر این، عوامل ژنتیکی دیگر مانند APOE، رفتارهایی مانند کم تحرکی و خواب ناکافی، و بیماری های همراه مثل اختلالات عروقی مغز نیز با کاهش پاکسازی آمیلوئید و افزایش خطر بیماری مرتبط هستند، درحالی که رفتارهای سالم مانند ورزش به کاهش خطر کمک می کنند. از سوی دیگر، کلاف های نوروفیبریلاری از تجمع پروتئین تائوی هایپرفسفریله تشکیل می شوند؛ پروتئینی که در حالت طبیعی موجب پایداری میکروتوبول ها و حمایت از حمل و نقل آکسونی و عملکرد سیناپسی است. اما وقتی آمیلوئید در مغز تجمع می یابد، تائو دچار تغییرات غیر طبیعی شده، از میکروتوبول جدا می شود و با تاخوردگی و تجمع نابجا در نورون ها گسترش می یابد. این گسترش طبق الگوی مرحله ای رخ می دهد و ابتدا از ناحیه ترانس انتورینال شروع می شود و سپس به هیپوکامپ، نواحی لیمبیک و تمپورال، کورتکس های ارتباطی و در نهایت نواحی حسی و حرکتی اولیه می رسد. حضور همزمان پلاک های آمیلوئید و کلاف های تائو در افراد بدون علامت، نشان دهنده مرحله پیش بالینی آلزایمر است؛ دوره ای که آسیب شناسی قابل اندازه گیری وجود دارد اما نشانه های بالینی ظاهر نشده اند. هیپوکامپ و آمیگدال جزو اولین ساختارهایی هستند که به طور شدید درگیر می شوند و شناسایی تجمع تائو در ناحیه ترانس انتورینال می تواند افراد در معرض بیشترین خطر بروز اختلال شناختی ناشی از آلزایمر را مشخص کند. در نهایت، ادامه تجمع تائو موجب اختلال سیناپسی، مرگ نورونی و سپس بروز علائم بالینی آلزایمر می شود. اختلال در عملکرد نورونی هیپوکامپ و آمیگدال می تواند نخستین نشانه بروز نگرانی های ظریف شناختی و رفتاری در افرادی باشد که در ظاهر هنوز عملکرد بالایی دارند. در افراد ۵۰ ساله و بالاتر، بروز علائم جدید عصبی - روانی به تدریج به عنوان تظاهرات غیر شناختی اولیه احتمالی آلزایمر شناخته شده و تحت عنوان «اختلال رفتاری خفیف» نام گذاری می شود. به همین شکل، برخی افراد با شکایت از مشکلات حافظه ذهنی مراجعه می کنند، در حالی که هنوز افت عملکرد عینی یا



اختلال قابل اندازه گیری در آزمون های شناختی دیده نمی شود که به آن «افت شناختی ذهنی» گفته می شود. بروز هر یک از این حالت ها به تنهایی یا همزمان با یکدیگر، مرحله ای انتقالی در سیر بیماری آلزایمر را شکل می دهد؛ مرحله ای که با نگرانی های شناختی و رفتاری همراه است، اما شدت آن ها هنوز برای تشخیص اختلال شناختی خفیف یا دمانس بسیار خفیف کافی نیست. با گذشت زمان و گسترش آسیب شناسی عصبی آلزایمر، علائم تشدید شده و نقایص عینی شناختی پدیدار می شوند که مشخصه فاز علامت دار بیماری است. این فاز شناخته شده ترین مرحله آلزایمر است و پیامد های قابل توجهی برای بیمار، خانواده و نظام سلامت دارد، هر چند در واقع مرحله نهایی فرایندی است که طی چندین دهه شکل گرفته است. در زمان تشخیص بالینی، پلاک های آمیلوئید - بتا به طور گسترده در مغز پراکنده اند و بیشترین تراکم آن ها در لوب های فرونتال و پاریتال دیده می شود، در حالی که کلاف های نوروفیبریلاری عمدتاً در لوب های تمپورال، به ویژه هیپوکامپ، تجمع یافته اند و درگیری نواحی پاریتال، پرکونئوس و کورتکس بینایی نیز وجود دارد. به همین دلیل، فاز علامت دار آلزایمر معمولاً پیشرفت سریعی دارد و فاصله تشخیص تا مرگ اغلب بین ۴ تا ۸ سال برآورد می شود. علائم شناختی معمولاً الگویی نسبتاً قابل پیش بینی را دنبال می کنند که بازتاب گسترش آسیب شناسی تائو، اختلال عملکرد سیناپسی و از دست رفتن نورون هاست. در اغلب بیماران، کاهش حافظه کوتاه مدت نخستین علامت شناختی است و نشان دهنده درگیری اولیه هیپوکامپ می باشد. زمانی که نقایص شناختی فعالیت های ابزاری زندگی روزمره را مختل می کنند، اما فعالیت های پایه ای روزمره هنوز حفظ شده اند، تشخیص «اختلال شناختی خفیف ناشی از آلزایمر» مطرح می شود. با پیشرفت بیشتر بیماری و افزایش آسیب شناسی، ناتوانی عملکردی شدت می یابد و هنگامی که اختلالات شناختی به طور مداوم فعالیت های پایه ای زندگی روزمره را مختل کنند، بیمار معیارهای دمانس خفیف را برآورده می کند.



شکل ۱-۲



آلزایمر در اتوپسی. تغییرات ماکروسکوپییک مرتبط با بیماری آلزایمر شامل آتروفی عمومی (A) همراه با نازک شدن نوار قشری (کورتیکال)، پهن شدن شیارها، اتساع بطن های جانبی (B، پیکان سفید) و کاهش حجم بارز هیپوکامپ (B، سر پیکان سفید) است. تغییرات میکروسکوپییک کلیدی شامل انباشت غیر طبیعی پلاک های مغزی حاوی آمیلوئید - بتا ($A\beta$) (تصویر C، سر پیکان های سیاه) و کلاف های نوروفیبریلاری حاوی تائو (تصویر D، سر پیکان های سیاه) می باشد. ایمونوهیستوشیمی بر روی مقاطع هیپوکامپ (C، D، تصاویر کوچک داخل کادر) با استفاده از آنتی بادی های ضد $A\beta 42$ (کلون F/3D6) و تائوی فسفوریله شده (AT8 phospho tau) انجام شده است.

نکات کلیدی:

- ✓ بیماری آلزایمر (AD) یک وضعیت بیماری است که با تغییرات نوروپاتولوژیک خاص مشخص می شود، در حالی که دمانس یک سندرم بالینی مرتبط با افت حافظه و سایر حوزه های شناختی (مانند عملکرد اجرایی، بینایی - فضایی، عملکرد زبانی) است که شدت آن برای مختل کردن عملکرد روزانه کافی باشد.
- ✓ بیماری آلزایمر (AD) یک بیماری چندمرحله ای است که طی چندین دهه پیشرفت می کند.

عوامل خطر برای بیماری آلزایمر

سن شایع ترین عامل خطر غیرقابل تعدیل برای بیماری آلزایمر است و با افزایش سن، شیوع پلاک های آمیلوئید و کلاف های نوروفیبریلاری در مغز به طور چشمگیری افزایش می یابد. علت دقیق این ارتباط هنوز به طور کامل روشن نیست، اما بیشتر فرضیه ها به مجموعه ای از تغییرات وابسته به سن اشاره دارند که به تدریج تعادل میان تولید و پاکسازی آمیلوئید - بتا را بر هم می زنند و در نتیجه به تجمع آن و پیامد های آسیب زای بعدی منجر می شوند. این تغییرات شامل کاهش توان ترمیم سلولی و عملکرد میتوکندری، افزایش fragmentation خواب که احتمالاً بر تولید یا پاکسازی آمیلوئید اثر می گذارد، تجمع بیماری های عروقی مغز و آترواسکلروز که جریان خون مغزی را مختل می کنند، و همچنین مواجهه طولانی مدت با سموم و استرس اکسیداتیو است. ژنتیک و سابقه خانوادگی نیز از دیگر عوامل خطر غیرقابل تعدیل به شمار می آیند. نقش ژنتیک در کمتر از یک درصد بیماران بسیار پررنگ است؛ افرادی که دارای واریانت های نادر در ژن های APP، PSEN1 یا PSEN2 هستند یا به تریزومی ۲۱ (سندرم داون) مبتلا می باشند و معمولاً به طور اجتناب ناپذیر و اغلب در سنین پایین تر دچار آلزایمر می شوند. با این حال، در بیشتر بیماران، خطر ژنتیکی ناشی از ترکیب پیچیده ای از ژن هاست که به صورت تجمعی عمل می کنند و به شدت تحت تأثیر عوامل و مواجهات محیطی قرار دارند. در میان این عوامل ژنتیکی، آلل های مختلف ژن APOE شایع ترین عامل خطر ژنتیکی آلزایمر در سراسر جهان محسوب می شوند؛ به طوری که حاملان آلل $APOE \epsilon 4$ در مقایسه با حاملان آلل شایع تر $APOE \epsilon 3$ در معرض خطر بالاتری برای ابتلا به آلزایمر هستند، در حالی که آلل $APOE \epsilon 2$ با خطر مادام العمر کمتر بیماری همراه است. این ارتباط احتمالاً به نقش آپولیپوپروتئین E در انتقال لیپیدها و پاکسازی آمیلوئید - بتا از مغز مربوط می شود.



ایزوفرم APOE ε4 با کاهش پاکسازی و افزایش تجمع آمیلوئید-بتا در مغز ارتباط دارد. علاوه بر این، حاملان APOE ε4 ممکن است تجمع سریع تر تائو را حتی در سطوح پایین تر آمیلوئید تجربه کنند. این یافته نشان می دهد که APOE ε4 احتمالاً گسترش زود هنگام آسیب شناسی تائو را میان نواحی به هم پیوسته مغزی در افرادی که آمیلوئید مثبت هستند، تسهیل می کند.

فراتر از ژنتیک، نقش عوامل خطر قابل تعدیل دمانس در بروز بیماری آلزایمر به طور فزاینده ای مورد توجه قرار گرفته است. مرور های سیستماتیک و متآنالیزها نشان می دهند که نزدیک به نیمی از موارد دمانس در جهان بالقوه می توانند با شناسایی و مدیریت مناسب این عوامل خطر قابل پیشگیری باشند. از آنجا که بسیاری از این عوامل در میانسالی و اواخر عمر غالب می شوند، نقش نورولوژیست ها در غربالگری، آموزش، مشاوره و حمایت از راهبردهای پیشگیرانه اهمیت ویژه ای پیدا می کند.

همچنین، برخی از این عوامل خطر قابل تعدیل به طور نامتناسبی در میان سیاه پوستان یا آمریکایی های آفریقایی تبار و هیسپانیک ها یا آمریکایی های لاتین تبار شایع تر هستند؛ موضوعی که احتمالاً در بروز به ترتیب حدود دو برابر و یک و نیم برابر بیشتر دمانس در این جمعیت ها نسبت به سفید پوستان غیر هیسپانیک نقش دارد. شناسایی و اندازه گیری این نابرابری ها می تواند زمینه ساز مداخلات جمعیتی مؤثر شود؛ مداخلاتی که با هدف کاهش نابرابری در خطر دمانس و بهبود کیفیت زندگی در جوامعی طراحی می شوند که از نظر منابع بهداشتی محروم تر بوده و حضور کمتری در پژوهش های دمانس داشته اند.

نکات کلیدی:

- ✓ انباشت پلاک های آمیلوئید - بتا و کلاف های نوروفیبریلاری در افرادی که هنوز علامت دار نیستند، نشان دهنده دوره پیش بالینی (Preclinical) بیماری آلزایمر است؛ مرحله ای که در آن بیماری قابل اندازه گیری است، اما پیامدهای بالینی آن هنوز آشکار نیستند.
- ✓ اختلال در عملکرد نورونی در هیپوکامپ و آمیگدال ممکن است منادی آغاز نگرانی های رفتاری و شناختی ظریف در افرادی باشد که در غیر این صورت عملکرد بالایی دارند.
- ✓ فاز علامتدار (Symptomatic) بیماری آلزایمر، نشان دهنده مرحله نهایی فرآیندی است که معمولاً طی چندین دهه تکامل می یابد.
- ✓ سن، شایع ترین عامل خطر غیر قابل تعدیل برای بیماری آلزایمر است.
- ✓ یک سوم (یا بیشتر) از موارد دمانس در سراسر جهان می تواند از طریق مدیریت مناسب عوامل خطر قابل تعدیل حذف شود.
- ✓ به طور معمول، بیماران مبتلا به AD دارای سن شروع علائم در دهه هفتم زندگی یا بعد از آن هستند.



تشخیص بیماری آلزایمر علامت دار در کلینیک

بیماری آلزایمر یک وضعیت پاتولوژیک با الگوی بالینی نسبتاً قابل پیش بینی است. بیمار تیپیک مبتلا به آلزایمر معمولاً فردی سالمند است که شروع علائم او اغلب از دهه هفتم زندگی یا بعد از آن رخ می دهد. این بیماران بیشتر زن هستند و با احتمال بالاتری سابقه خانوادگی دمانس دارند. وجود این ویژگی های بالینی ساده و قابل مشاهده باید احتمال آلزایمر را به عنوان علت اصلی شکایات شناختی افزایش دهد.

شایع ترین و برجسته ترین شکایت بیماران، اختلال در حافظه کوتاه مدت است؛ در حالی که حافظه های دورتر معمولاً در مراحل اولیه سالم باقی می ماندند یا فقط اندکی آسیب دیده اند. این تفاوت ظاهراً متناقض میان حافظه کوتاه مدت و بلند مدت، هر چند برای بیمار و خانواده گیج کننده است، اما به درگیری زود هنگام لوب تمپورال مزایل اشاره دارد؛ ناحیه ای که نقش اساسی در شکل گیری و بازیابی خاطرات جدید دارد.

به دلیل این ارتباط قوی میان اختلال حافظه کوتاه مدت و آلزایمر علامت دار، بیشتر ابزارهای غربالگری کوتاه بر ارزیابی حافظه تمرکز دارند. این ابزارها به ویژه برای افراد بالای ۶۵ سال طراحی شده اند که در بیشترین خطر ابتلا به آلزایمر قرار دارند. برخی از این آزمون ها را می توان به سادگی و به طور قابل اعتماد حتی در اتاق انتظار، توسط خود بیمار یا همراهان او اجرا کرد و بدین ترتیب پیش از معاینه بالینی، برآورد بهتری از احتمال آلزایمر به دست آورد.

در میان این ابزارها، پرسشنامه AD8 (پرسشنامه ۸ سؤالی تأیید دمانس) از اعتبار بالایی برخوردار است. اگر فرد مطلع به دو سؤال یا بیشتر پاسخ «بله» بدهد، این ابزار ارزش پیش بینی مثبت بالایی (بیش از ۸۵٪) برای وجود اختلال شناختی معنی دار دارد. AD8 در زبان ها و محیط های درمانی مختلف اعتبارسنجی شده، در مراکز مراقبت اولیه و کلینیک ها کاربرد دارد و به راحتی در دسترس است. علاوه بر مشکلات حافظه، بیماران مبتلا به آلزایمر علامت دار ممکن است به دلایل دیگری نیز مراجعه کنند؛ از جمله تغییرات خلقی، اضطراب، تحریک پذیری، مشکل در پیدا کردن کلمات یا حتی احساس مبهمی از اینکه «فکرم مثل قبل درست کار نمی کند». این نگرانی ها ممکن است دلیل اصلی مراجعه باشند، در جریان ویزیت مطرح شوند یا گاهی به صورت مشکل ساز، درست در لحظه خداحافظی بیان شوند.

ارزیابی دقیق عملکرد شناختی زمان بر است، اما برای تشخیص زودهنگام آلزایمر اهمیت حیاتی دارد. به همین دلیل، اگر نگرانی های شناختی یا رفتاری به صورت گذرا یا در پایان ویزیت مطرح شوند، توصیه می شود پزشک یک ویزیت اختصاصی تنظیم کند تا زمان کافی برای گرفتن شرح حال دقیق درباره حافظه و تفکر و انجام آزمون های شناختی فراهم باشد.

در صورت امکان، بیمار باید تشویق شود که یک فرد مطلع و نزدیک (مانند همسر، فرزند بالغ یا دوست صمیمی) را همراه خود بیاورد. دلیل این توصیه آن است که بیماران مبتلا به آلزایمر اغلب «فراموش می کنند که چه چیزهایی را فراموش کرده اند». این پدیده که به آن کاهش خودآگاهی یا آنوسگنوزیا گفته می شود، یکی از ویژگی های شایع آلزایمر است و



باعث می شود بیمار درک دقیقی از شدت و تأثیر مشکلات خود نداشته باشد. در چنین شرایطی، ارزیابی تشخیصی بدون حضور همراه می تواند گمراه کننده باشد.

به همین علت، بیماری که بدون همراه مراجعه می کند و می گوید: «نمی دانم چرا اینجا هستم»، ممکن است در واقع نگران کننده تر از بیماری باشد که با اشتیاق از مشکلات حافظه خود صحبت می کند و حتی با جزئیات (و به نوعی کنایه آمیز) توضیح می دهد که چه چیزهایی را فراموش کرده است. علاوه بر مشکلات حافظه، بیماران مبتلا به آلزایمر علامت دار ممکن است با شکایات دیگری مراجعه کنند؛ مثل تغییرات خلقی، اضطراب، تحریک پذیری، مشکل در پیدا کردن کلمات یا فقط این احساس که «فکرم مثل قبل درست کار نمی کند». این نگرانی ها ممکن است دلیل اصلی مراجعه باشند، در طول ویزیت مطرح شوند یا گاهی به شکلی چالش برانگیز، در لحظه خداحافظی بیان شوند.

از آنجا که ارزیابی دقیق عملکرد شناختی زمان بر است و برای تشخیص زودهنگام آلزایمر اهمیت زیادی دارد، وقتی نگرانی های شناختی یا رفتاری به صورت گذرا یا در پایان ویزیت مطرح می شوند، بهتر است پزشک یک ویزیت اختصاصی پیشنهاد دهد. این کار امکان گرفتن شرح حال کامل و متمرکز بر حافظه و تفکر و همچنین انجام آزمون های شناختی را فراهم می کند.

تا حد امکان، بیمار باید تشویق شود که یک فرد آگاه و نزدیک (مثل همسر، فرزند بزرگسال یا دوست صمیمی) را همراه خود بیاورد. دلیل این توصیه آن است که بیماران مبتلا به آلزایمر اغلب دچار این وضعیت می شوند که «یادشان می رود چه چیزهایی را فراموش کرده اند». این کاهش خودآگاهی (آنوسوگنوزیا) از ویژگی های شایع آلزایمر است و می تواند باعث شود بیمار درک دقیقی از شدت و تأثیر علائم خود نداشته باشد؛ در نتیجه، ارزیابی بدون همراه ممکن است گمراه کننده باشد.

به همین دلیل، بیماری که بدون همراه مراجعه می کند و می گوید: «نمی دانم چرا اینجا هستم»، می تواند از نظر بالینی نگران کننده تر از بیماری باشد که با اشتیاق مشکلات حافظه اش را می پذیرد و حتی با جزئیات (و به شکلی کنایه آمیز) توضیح می دهد که چه چیزهایی را فراموش کرده است.



Early life	Midlife	Late life
Less education (<10 years) ^a	Alcohol consumption (21 units/wk) ^a	
	Depression ^a	Vision loss ^a
	Diabetes ^a	
	Hypertension ^a	
	High low-density lipoprotein cholesterol ^a	Air pollution ^a
	Hearing loss ^a	
	Physical inactivity ^a	
	Obesity ^a	Social isolation ^a
	Traumatic brain injury ^a	
	Lifespan	
Atrial fibrillation, cerebrovascular disease, hypothyroidism, nutritional deficits, sleep apnea, smoking, ^a vitamin B ₁₂ deficiency		

FIGURE 1-3

Potentially modifiable dementia risk factors encountered at varying stages of life.⁵⁶⁻⁵⁹

^a Elimination of these 14 risk factors may prevent or delay up to 45% of dementia cases.⁵⁹

پرسشنامه ۸ سؤالی تأیید دمانس (AD8)

این پرسشنامه از یک فرد مطلع و قابل اعتماد (همراه بیمار) پرسیده می شود و برای غربالگری اختلال شناختی به کار می رود:

۱. آیا بیمار سؤالات، داستان ها یا مطالب را تکرار می کند؟
۲. آیا قرار ملاقات ها را فراموش می کند؟
۳. آیا قضاوت او ضعیف شده است؟ (مثلاً خرید وسایل نامناسب یا تصمیم های نادرست در رانندگی)
۴. آیا در امور مالی مشکل پیدا کرده است؟ (مثل پرداخت قبض ها یا بررسی صورت حساب های بانکی)
۵. آیا در یادگیری یا استفاده از وسایل دچار مشکل شده است؟ (مثلاً کنترل تلویزیون یا استفاده از مایکروویو)
۶. آیا ماه یا سال را اشتباه می گوید یا فراموش می کند؟
۷. آیا علاقه اش به سرگرمی ها و فعالیت های معمول کاهش یافته است؟
۸. آیا به طور کلی مشکلی در تفکر و یا حافظه وجود دارد؟

نکته بالینی: پاسخ «بله» به دو سؤال یا بیشتر از سوی فرد مطلع، نشان دهنده احتمال بالای وجود اختلال شناختی معنی دار است.