Anatomical, Physiological, and Pathological Changes in Different Parts of the Brain in Alzheimer's Disease

Sadegh Shirian[1*], Narges Tahmasebian[2], Behnam Bakhtiari Moghadam[3], Fatemeh Zahra Kiani[1], Mohammad Rasoul Amini[4]

[1]Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran
[2]Veterinary Groups, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran
[3]Department of Health and Food Control, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran
[4]Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

Article Info:

Received: **4 April 2024** ***Revised:*** **14 May 2024** ***Accepted*****: 21 May 2024**

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is a serious and progressive neurodegenerative disorder, that poses a significant health challenge in industrialized societies. Primarily associated with aging, AD frequently leads to dementia and is characterized by cognitive decline, synaptic dysfunction, and the presence of neurofibrillary tangles within the brain. Key pathological features of this disease include the destruction of neuronal synapses, necrosis of brain cells, and the extracellular accumulation of amyloid-beta (Aβ) protein, forming amyloid plaques. The neuropathology of AD is complex, involving mixed proteinopathy. This is characterized by the deposition of Aβ in the brain tissues as amyloid plaques and the formation of tau-related neurofibrillary tangles within neurons, often accompanied by cerebral amyloid angiopathy. From an anatomical view, AD is commonly associated with moderate atrophy of structures within the subcortical structures. Moreover, the frontal and temporal cortices often exhibit pronounced atrophy and ventricular enlargement. However, the primary motor and sensory cortices generally remain unaffected in the majority of AD cases. Physiologically, the pathogenesis of AD is complex and involves various mechanisms, such as oxidative stress, apoptotic cell death, genetic mutations, hyperphosphorylation of tau protein, and dysregulation of metal ion homeostasis. ***Conclusion:*** Understanding the anatomical, physiological, and pathological changes that occur in AD is crucial for advancing awareness of the disease's progression and for improving diagnostic, preventive, and therapeutic strategies. This review explores these alterations across various brain regions to provide a comprehensive perspective on the pathophysiological mechanisms underlying AD.

Keywords:

1. Amyloid
2. Pathological Conditions, Anatomical
3. Neuropathology

***Corresponding Author:** Sadegh Shirian

Email: *shirian85@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.61186/shefa.12.3.103]

تغییرات آناتومیکی، فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی قسمت‌های مختلف مغز در بیماری آلزایمر

صادق شیریان[1*]، نرگس طهماسبیان[2]، بهنام بختیاری مقدم[3]، فاطمه زهرا کیانی[1]، محمد رسول امینی[4]

[1]گروه پاتولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران
[2]گروه دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران
[3]بخش بهداشت و کنترل مواد غذایی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران
[4]بخش علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۱۶ فروردین ۱۴۰۳ **اصلاحیه:** ۲۵ اردیبهشت ۱۴۰۳ **پذیرش:** ۱ خرداد ۱۴۰۳

چـــــکیده

مقدمه: بیماری آلزایمر (AD) یک اختلال عصبی جدی و پیشرونده و یک چالش مهم سلامت در جوامع صنعتی است. AD که عمدتاً با افزایش سن مرتبط است، اغلب منجر به زوال عقل می شود و با زوال شناختی، اختلال عملکرد سیناپسی و وجود گره‌های عصبی فیبریلاری در مغز مشخص می‌شود. ویژگی‌های پاتولوژیک کلیدی این بیماری شامل تخریب سیناپس‌های عصبی، نکروز سلول‌های مغزی و تجمع خارج سلولی پروتئین آمیلوئید بتا (Aβ) و تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی است. آسیب شناسی عصبی یا نوروپاتولوژی AD پیچیده است و شامل پروتئینوپاتی مختلط است. مشخصه این امر رسوب Aβ در بافت‌های مغز به صورت پلاک‌های آمیلوئید و تشکیل گره‌های نوروفیبریلاری مرتبط با پروتئین تاو در نورون‌ها است که اغلب با آنژیوپاتی آمیلوئیدی مغزی همراه است. از لحاظ اناتومی، AD معمولاً با آتروفی متوسط ساختارهای لوب لیمبیک همراه است. علاوه بر این، قشر پیشانی و گیجگاهی اغلب آتروفی مشخص و بزرگ شدن بطن را نشان می دهند در حالی که قشر اولیه حرکتی و حسی در اکثر موارد AD تحت تأثیر قرار نمی گیرند. از نظر فیزیولوژیکی، پاتوژنز AD پیچیده است و مکانیسم‌های مختلفی مانند استرس اکسیداتیو، مرگ سلولی آپوپتوتیک، جهش‌های ژنتیکی، هیپرفسفوریلاسیون پروتئین تاو و اختلال در تنظیم هموستاز یون‌ها را در بر می‌گیرد. ***نتیجه‌گیری:*** درک تغییرات آناتومیکی، فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی که در AD رخ می‌دهد برای ارتقای آگاهی از پیشرفت بیماری و برای بهبود استراتژی‌های تشخیصی، پیشگیرانه و درمانی بسیار مهم است. این مطالعه مروری به بررسی این تغییرات در مناطق مختلف مغز می‌پردازد تا دیدگاهی جامع در مورد مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیکی زیربنایی AD ارائه دهد.

واژه‌های کلیدی:
۱- آمیلوئید
۲- شرایط پاتولوژیک، تشریحی
۳- نوروپاتولوژی

***نویسنده مسئول:** صادق شیریان

پست الکترونیک: *shirian85@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.61186/shefa.12.3.103]

مقدمه

بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی یا اصطلاحا بیماری‌های نوروژنریتیو مانند بیماری آلزایمر(AD)، بیماری پارکینسون (PD)، بیماری هانتینگتون (HD)، اسکلروز جانبی آمیوتروفیک (ALS) و بیماری‌های پریون به طور فزاینده‌ای دارای مکانیسم‌های سلولی و مولکولی مشترک از جمله تجمع پروتئین و تشکیل تجمعات زائد داخل سلولی هستند(۱). تجمعات غیرطبیعی معمولاً از الیاف حاوی پروتئین تا شده نادرست با ترکیب ورقه β تشکیل می‌شوند که به آن آمیلوئید می‌گویند (۲). همپوشانی جزئی اما نه کامل بین سلول‌هایی که پروتئین‌های غیرطبیعی در آن‌ها رسوب می‌کنند و سلول‌هایی که تخریب می‌شوند وجود دارد. محتمل‌ترین توضیح این است که گنجیدگی‌ها و دیگر تجمعات پروتئینی قابل مشاهده، مرحله پایانی یک آبشار مولکولی چند مرحله‌ای را نشان می‌دهند، و مراحل اولیه در آبشار ممکن است مستقیم‌تر از خود گنجیدگی‌ها با پاتوژنز بیماری مرتبط باشند. امروزه درک بیشتری از مسیرهای دخیل در تجمع پروتئین وجود دارد و برخی سرنخ‌های اخیر در مورد مکانیسم‌های مولکولی سمیت سلولی پدیدار شده‌اند (۳). عوامل ژنتیکی و محیطی نقش اساسی در بروز و پیشرفت بیماری های نورودژنراتیو دارند. قرار گرفتن در معرض محرک های محیطی نامطلوب مانند تروما، داروها یا سموم محیطی در طول زندگی از عوامل مستعد کننده در بروز بیماری‌های نورودژنریتیو از طریق مختلف مانند تاثیر بر تطابق پذیری یا نوروپلاستیسیته[1] بافت عصبی محسوب می‌شوند. برخی از مطالعات نشان داده‌اند که خطر ابتلا به بیماری‌های نورودژنراتیو با نقص‌های رشد اولیه مرتبط است و نشان می‌دهد که تغییرات ساختاری مغز ممکن است خیلی زودتر از اختلال شناختی رخ دهد (۴). اختلالات نورودژنراتیو با از دست دادن پیشرونده جمعیت‌های انتخابی آسیب پذیر نورون‌ها مشخص می‌شود. این اختلالات را می‌توان بر اساس ویژگی‌های بالینی اولیه (مانند زوال عقل[2]، پارکینسونیسم یا بیماری نورون حرکتی)، توزیع آناتومیک تخریب عصبی (مانند انحطاط پیشانی- گیجگاهی[3]، اختلالات خارج هرمی[4] و یا ناهنجاری مولکولی اصلی طبقه‌بندی کرد (۵).

آلزایمر[5] یکی از جدی‌ترین بیماری‌های تحلیل برنده عصبی در جوامع صنعتی است. این بیماری در حقیقت یک اختلال عصبی پیشرونده است که اکثریت قریب به اتفاق زوال عقل مربوط به سن را تشکیل می‌دهد و با زوال شناختی و تجمع رسوبات Aβ و گره‌های عصبی فیبریلاری در مغز مشخص می‌شود (۶). از مهم‌ترین اتفاقاتی که در این بیماری با آن مواجه هستیم می‌توان به از بین رفتن سیناپس نورون‌ها در مناطقی از مغز و نکروز سلول‌های مغزی و تجمع پروتئین آمیلوئید بتا در پلاک‌های خارج سلولی اشاره کرد بیماری زایی آلزایمر مرتبط با القای استرس اکسیداتیو در بافت عصبی می‌باشد و تعدیل در این وضعیت میتواند سبب بهبود بیماری شود (۹-۷).درحقیقت تجمع پروتئین tau به دنبال استرس اکسیداتیو ناشی از فرایند التهاب ایجاد و باعث از دست دادن سیناپس و مشکلات مربوط به حافظه می‌شود. آسیب شناسی عصبی AD یک اختلال پروتئینی مختلط است که شامل وجود هر دو رسوب Aβ در پارانشیم به‌عنوان پلاک‌های آمیلوئید یا پیری و همچنین انکلوژن‌های تاو عصبی (یعنی NFTs) است، اغلب موارد آنژیوپاتی آمیلوئیدی نیز دارند. بسته به ناحیه مغز، رسوبات آمیلوئید همچنین می‌توانند هسته‌های متراکمی داشته باشند که اغلب در قشر اولیه حرکتی و بینایی ایجاد می‌شود. تائوپاتی‌ها اختلالات مرتبط با تجمع پاتولوژیک پروتئین تاو در نورون‌ها و گلیا به‌عنوان تائوپاتی شناخته می‌شوند و بیشتر به‌عنوان اولیه یا ثانویه تقسیم می‌شوند (۱۰،۱۱). تغییرات ماکروسکوپی در AD شامل آتروفی متغیر قشرهای ارتباطی چندوجهی در لوب‌های پیشانی، گیجگاهی و جداری است که در زیر مجموعه‌ای از موارد نیز آتروفی لوب پس سری را نشان می‌دهد. درجه آتروفی قشر مغز با توزیع و تراکم تاو و سندرم بالینی ارتباط نزدیکی دارد (۱۲). از نظر میکروسکوپی، دو ضایعه آسیب شناسی AD را مشخص می‌کنند- پلاک‌های آمیلوئید NFTs که عمدتاً از پروتئین تاو تشکیل شده‌اند، همانطور که NFTها بالغ می‌شوند، نورون حامل گنجیدگی می‌میرد و یک NFT خارج سلولی باقی می‌گذارد. توده‌های تاو نه تنها در بافت عصبی به‌عنوان NFT، بلکه در فرآیندهای عصبی دیستروفیک (عمدتا آکسون‌های دیستال) در پلاک‌های عصبی و در فرآیندهای عصبی که در سراسر ماده خاکستری آسیب‌دیده فراگیر هستند، وجود دارند. اگرچه AD دارای هر دو NFT و رسوب آمیلوئید است، برخی از افراد مسن فقط NFT دارند (۱۳).

شایع‌ترین اختلالات نورودژنراتیو آمیلوئیدوز، تائوپاتی، a-synucleinopathies و پروتئینوپاتی TDP-43 می‌باشد. ناهنجاری‌های پروتئینی در این اختلالات دارای خواص ساختاری غیرطبیعی هستند. در واقع ساختارهای پروتئینی غیرطبیعی در این اختلالات و توزیع سلولی و عصبی آناتومیکی آن‌ها، ویژگی‌های هیستوپاتولوژیک اصلی ضروری در تشخیص نوروپاتولوژیک خاص را تشکیل می‌دهد. شواهد تجربی رو به رشد نشان می‌دهد که تطبیق‌کننده‌های پروتئین غیرطبیعی ممکن است از سلولی به سلول دیگر در امتداد

[1] Neuroplasticity
[2] Dementia
[3] Frontotemporal degenerations
[4] Extrapyramidal disorders
[5] Alzheimer

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.61186/shefa.12.3.103]

مسیرهای مرتبط آناتومیکی پخش شوند، که تا حدی ممکن است الگوهای تشریحی خاص مشاهده شده در کالبد شکافی را توضیح دهد (۱۴). شناخت روندها و تغییرات آناتومیک، فیزیولوژیک و پاتولوژیک در افزایش آگاهی نسبت به مسیر بیماری، روند تشخیص، پیشگیری و درمان احتمالی نقش بسزایی دارد. لذا این بررسی، با هدف بررسی وجمع‌آوری جدیدترین یافته‌ها در حوزه تغییرات ناشی از روند بیماری آلزایمر در سه سطح آناتومی، فیزیولوژی و پاتولوژی انجام گرفته است.

تغییرات آناتومیک

برخلاف از دست دادن نورون‌های غیرفعال به دلیل بیماری‌های متابولیک یا سمی، بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی با از دست دادن تدریجی جمعیت‌های عصبی آسیب‌پذیر مشخص می‌شوند. بیماری‌های عصبی را می‌توان بر اساس ویژگی‌های بالینی اصلی (مانند زوال عقل، بیماری پارکینسون یا بیماری‌های نورون حرکتی)، توزیع آناتومیکی بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی (مانند دژنراسیون لوب تمپورال قدامی، بیماری خارج هرمی، یا دژنراسیون نخاعی) یا ناهنجاری‌های مولکولی عمده طبقه‌بندی کرد (۱۵،۱۶). بیماران مبتلا به هر سندرم نورودژنراتیو از یک مرحله اولیه بالینی خارج می‌شوند که در طی آن علائم وجود ندارد یا ظریف باقی می‌ماند و ضایعه فقط به یک یا چند ناحیه مغز محدود می‌شوند و فقط به حساس‌ترین سلول‌ها و ریزمدارها در مناطق آسیب دیده محدود می‌شوند. این شروع کانونی به صورت تجمع پروتئین و به دنبال آن افت نورونی قابل اندازه‌گیری ظاهر می‌شوند (۱۷). مطالعات تصویربرداری عصبی پس از مرگ و in vivo نشان می‌دهد که الگوی آسیب منطقه‌ای منعکس کننده یک چشم انداز مبتنی بر شبکه است و مخالف این تصور است که بیماری از طریق مجاورت فضایی در سراسر بافت قشر مغز گسترش می‌یابد. برای بروز بیماری عصبی حداقل سه سناریوی شروع/ پیشرفت باید در نظر گرفته شود. ۱. شروع یک کانونی (یا الیگوفوکال همزمان) با گسترش اتصالی. در این سناریو، نواحی آسیب‌دیده بعداً به طور کامل توسط اتصالات آکسونی آسیب‌پذیرترین سلول‌ها در ناحیه شروع تعیین می‌شوند. ۲. شروع چند کانونی مبهم بدون گسترش ارتباطی. در اینجا، پیشرفت آناتومیکی فوران‌های مستقل و موقتی بیماری را در مناطق متعدد (نه لزوماً به هم مرتبط) منعکس می‌کند. به این ترتیب، پیشرفت مستقل از اتصال است و توسط یک سلسله مراتب درجه‌بندی شده از آسیب‌پذیری‌های منطقه‌ای و یا سلولی به برخی از فرآیندهای بیماری‌زای منتشر شده ایجاد می‌شود. ۳. شروع ترکیبی تک کانونی و چند کانونی مبهم با گسترش اتصالی. در این مدل، که جنبه‌های دو مورد قبلی را با هم ترکیب می‌کند، پیشرفت بیماری نه تنها ارتباط مناطق شروع اولیه را منعکس می‌کند، بلکه ظهور بعداً اما مستقل در مکان‌های مجموعه و اتصالات نورون‌های آسیب‌دیده را در آن مکان‌های متأثر نشان می‌دهد. در بیماری آلزایمر، به وضوح، مدل‌های پیشرفت باید دو مرحله از بیماری را در نظر بگیرند، یکی که در آن رسوب آمیلوئید بتا یک عامل کلیدی است و دیگری که در آن گسترش تاو درون عصبی بر الگوی نقص بالینی و آناتومیکی تأثیر می‌گذارد (۱۸). مغز بیماران مبتلا به آلزایمر اغلب حداقل آتروفی متوسط ساختارهای لوب لیمبیک را نشان می دهد. قشر پیشانی و گیجگاهی اغلب بزرگ شدن بطن و آتروفی شکنج را نشان می‌دهند، در حالی که قشر اولیه حرکتی و حسی در اکثر موارد AD تحت تأثیر قرار نمی‌گیرند. مطالعات تصویربرداری عملکردی توجه را بر روی شکنج پراکونئوس و سینگولیت خلفی متمرکز کرده است. در نتیجه آتروفی ذکر شده در بالا، بزرگ شدن شاخ پیشانی و تمپورال بطن جانبی اغلب رخ می دهد و کاهش وزن مغز مشاهده می‌شوند. آتروفی گیجگاهی داخلی که آمیگدال و هیپوکامپ را تحت تأثیر قرار می دهد معمولاً با بزرگ شدن شاخ تمپورال همراه است که نمونه ای از AD است. همچنین، از دست دادن رنگدانه نوروملانین در لوکوس سرولئوس شایع است. در بیماری آلزایمر از لحاظ تغییرات آناتومیک، بیشترین تغییر غالب مربوط به آتروفی بوده هرچند تغییرات در قسمت‌های مختلف متفاوت می باشد (۱۹،۲۰). آتروفی مغزی توسط مکانیسم‌های مختلف آسیب بافت ایجاد می‌شود که به کاهش حجم مغز منجر می‌شود. پیری سالم و بیماری AD برخی از مکانیسم‌های آسیب ماده خاکستری و سفید را به اشتراک می‌گذارند، نقطه مشخصیدر طول عمر وجود دارد که در آن مسیر آتروفی در AD از مدل سالم به دلیل تخریب عصبی تسریع می‌شود. شایع‌ترین مکانیسم‌های آسیب عبارتند از تخریب عصبی در GM، دمیلیناسیون در WM، فعال شدن سلول‌های میکروگلیا و بیماری عروق کوچک مغزی مرتبط با میکروبلیدها، لکون‌ها و فضاهای اطراف عروقی (۲۱).

قشر مغز

قشر مغز مسئول بسیاری از عملکردهای شناختی سطح بالاتر در انسان است، از جمله زبان، ادراک، تصمیم‌گیری و برنامه‌ریزی حرکتی. از نظر تشریحی، قشر مغز را می‌توان به طور کلی به نئوکورتکس (یا ایزوکورتکس) و آلوکورتکس تقسیم کرد که شامل ساختارهایی مانند هیپوکامپ و قشر بویایی است و مساحت نسبتاً بیشتری از ناحیه قشر در پستانداران پایین‌تر مانند موش‌ها را شامل می‌شوند (۲۲). در مطالعه انجام گرفته پیرامون

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.61186/shefa.12.3.103]

بررسی تغییرات آناتومیک قشر مغز مشخص شده است که در نیمکره چپ، ضخامت قشر مغز در بیماران مبتلا به AD در ۲۲ ناحیه قشر مغز، از جمله قشر اکسیپیتال جانبی، شکنج زبانی، قشر جداری فوقانی، شکنج پیش مرکزی، قشر جداری تحتانی، قشر سینگوله ایستموس کاهش یافته است. در کنار کاهش ضخامت قشر، آتروفی سطحی در مناطق وسیعی از لوب‌های پیشانی، گیجگاهی و پس سری مغز قابل مشاهده بودند (۲۳).

ماده خاکستری و سفید

در ماده خاکستری، نورون‌ها تحت تغییرات مورفولوژیکی مرتبط با کاهش پیچیدگی در شبکه درهم تنیده دندریت‌ها قرار می‌گیرند و کوتاه شدن دندریتی و از بین رفتن خارهای دندریتیک منجر به کاهش تدریجی تراکم سیناپسی و انتقال سیناپسی با پیامدهای عمده بر زوال شناختی می‌شود ، برخلاف پیری سالم، AD به دلیل حضور روزافزون پروتئین‌های نوروتوکسیک مانند پلاک‌های بتا آمیلوئید و درهم‌تنیدگی‌های نوروفیبریلاری با مرگ نورون همراه است. بنابراین از دست دادن حجم ماده خاکستری در AD تشدید می‌شود و در میزان آتروفی تسریع شده و افزایش نازک شدن قشر مغز آشکار می‌شود. امروزه به خوبی ثابت شده است که اولین تغییرات مورفولوژیکی مرتبط با AD در قشر آنتورینال و هیپوکامپ حداقل ۱۰ سال قبل از تشخیص ظاهر می‌شود (۲۴). درگیری اولیه ماده خاکستری عمیق، مانند پوتامن و تالاموس، با علائم اولیه شناخته شده بیماری AD، از جمله از دست دادن حافظه کوتاه مدت، مشکل در انجام کارهای روزانه، و تغییرات خلقی مرتبط است. تأخیر بین شروع و درگیری لایه قشری بخشی از فاز طولانی پیش علامتی بیماری AD است و با مطالعات تصویربرداری که الگوهای آتروفی ناهمگن فضایی را مشاهده کردند، مطابقت دارد. در AD، ما شاهد توزیع ناهمگن فضایی با حداکثر آتروفی در ساختارهای ماده خاکستری و سفید عمیق و در لوب پیشانی هستیم (۲۵). یکی از ویژگی‌های تشخیصی آلزایمر با استفاده از MRI بررسی تغییرات ساختاری شامل کاهش حجم ماده خاکستری به ویژه در لوب گیجگاهی داخلی است. در واقع، کاهش حجم هیپوکامپ به‌عنوان یک نشانگر انتخاب مناسب برای آزمایش‌های بالینی افراد در مراحل اولیه AD در نظر گرفته شده است. یکی دیگر از تغییرات ماده خاکستری در مبتلایان به آلزایمر، کاهش قابل توجه تراکم و سفتی GM به ویژه در شکنج گیجگاهی فوقانی (دوطرفه)، شکنج میانی گیجگاهی چپ، شکنج پیشانی راست/ شکنج پیش مرکزی و پراکونئوس راست می‌باشد (۲۶). در مطالعه دیگری ساختار مغز در بیماری آلزایمر بررسی و بیان شد که حجم پایه، به ویژه بخش‌های ماده خاکستری، در بیماران مبتلا به AD به طور قابل‌توجهی کاهش یافت. گروه AD، در مقایسه با گروه شاهد، حجم تمام ساختارهای ماده خاکستری را کاهش داد، به جز شکنج میانی پیشانی[6]، شکنج میانی اوربیتوفرونتال[7]، شکنج پیش مرکزی و خلفی[8]. در مقابل، برای حجم ماده سفید تنها شکنج گیجگاهی میانی در AD در مقایسه با گروه شاهد به طور قابل توجهی کاهش یافت. بیماران مبتلا به AD، در مقایسه با گروه شاهد، نرخ آتروفی بیشتری در لوب گیجگاهی[9] و ماده سفید شکنج گیجگاهی میانی[10] داشتند (۲۷).

جسم پینه‌ای

جسم پینه‌ای یا CORPUS CALLOSUM با اتصال نیمه‌های مجزای میدان بینایی برای پردازش تصاویر به طور جداگانه در هر نیمکره، نقش مهمی در حرکت چشم و بینایی ایفا می‌کند. همچنین به ما این امکان را می‌دهد که هویت اشیایی را که با اتصال قشر بینایی با مراکز زبانی مغز تجسم می‌کنیم، تشخیص دهیم .علاوه بر این، جسم پینه‌ای اطلاعات لمسی را در لوب‌های جداری پردازش می‌کند و سیگنال‌ها را بین نیمکره‌های مغز برای شناسایی ماهیت محلی‌سازی لمسی و محسوس ارسال می‌کند. جسم پینه‌ای به حفظ تعادل، برانگیختگی و توجه کمک می‌کند. بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر خفیف یا شدید کاهش قابل توجهی در اندازه جسم پینه‌ای در مقایسه با افراد سالم نشان دادند. بیماران مبتلا به آلزایمر کاهش قابل توجهی در جسم پینه‌ای دارند که پس از مصرف دونپزیل و ریواستیگمین اصلاح می‌شود که منجر به بهبود قابل توجهی در نمرات شدت بیماری آلزایمر می‌شود. نتایج نشان می‌دهد که موارد شدید بیماری آلزایمر در مقایسه با افراد مبتلا به آلزایمر خفیف، کاهش بارزتری در اندازه جسم پینه‌ای دارند. علاوه بر این، نسبت جسم پینه‌ای/ مغز در بیماران آلزایمر شدید در مقایسه با بیماران خفیف آلزایمر به طور قابل توجهی کاهش یافت (۲۸).

تغییر تصویرهای مغز در پیری سالم مغز و بیماری آلزایمر

به دنبال تغییرات ساختاری شامل نکروز وآتروفی بافت مغز در بیماری آلزایمر، تغییرات بارزی در محل و اندازه قسمت‌های مختلف مغز ممکن است مشاهده شود. جابجایی ۸/۵۸ میلی‌متری در آلزایمر گزارش شده است که حداکثر جابجایی‌ها در اطراف بطن‌های جانبی متمرکز می‌شوند که تحت بزرگ شدن قابل توجهی قرار می‌گیرند. همچنین در بیماری آلزایمر بطن‌های بزرگ‌تری را مشاهده می‌کنیم که در مقایسه با پیری سالم، که در آن بطن‌ها با ضریب ۱/۷۶ افزایش

[6] Middle frontal gyrus
[7] Middle orbitofrontal gyrus
[8] Precentral gyrus and the caudate
[9] Temporal lobe
[10] Middle temporal gyrus white matter

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.61186/shefa.12.3.103]

می‌یابد، ضریب ۲/۶۶ افزایش می‌یابد. در شرایط پس از بروز آلزایمر، ما اتساع کلی بطن را مشاهده می‌کنیم، اما غلظت قابل توجهی از حداکثر انبساط را در بدن بطن‌ها و شاخ‌های خلفی مشاهده می‌کنیم (۲۹).

تغییرات فیزیولوژیک در بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر که تقریباً ۱۰۰ سال پیش توسط آلویس آلزایمر توضیح داده شد، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های عصبی مرتبط با سن است که حدود ۷ درصد افراد بالای ۶۴ سال و حدود ۳۹ درصد از افراد بالای ۷۹ سال در کشورهای صنعتی به آن مبتلا هستند. پاتوفیزیولوژی AD پیچیده است و شامل رسوب آمیلوئید بتا (Aβ) استرس اکسیداتیو، آپوپتوز، جهش در ژن‌ها، هیپرفسفوریلاسیون تاو، و فعالیت اکسیداسیون و کاهش فلزات و تجمع آن‌ها است (۲۵).

آمیلوییدبتا و بروز آلزایمر

پپتیدهای بتا آمیلوئید دارای طول توالی بین ۳۶ تا ۴۳ آمینواسید هستند، اما در مغز طبیعی ۸۰ درصد Aβ40 است. Aβ42 عمدتاً در شرایط بیماری تولید می‌شود. Aβ40 در سطوح نانومولار در بیشتر مایعات بیولوژیکی مانند مایع مغزی نخاعی، پلاسما و محیط سلول‌های کشت شده وجود دارد. Aβ40 تکثیر سلول‌های بنیادی عصبی و نوروژنز را ترویج می‌کند، در حالی که Aβ42 از گلیوژنز حمایت می‌کند. Aβ40 و Aβ42 همچنین اثرات محافظت کننده عصبی دارند و در غیاب فاکتورهای رشد، زنده ماندن سلول را افزایش می‌دهند. Aβ40 همچنین بلوغ نورون گرانول مخچه موش را با مدولاسیون زیرواحد α۶ گیرنده گاما آمینو بوتیریک اسید نوع A (GAB-AA) افزایش می‌دهد. سطوح پایین Aβ محلول باعث افزایش اتوفاژی سلول‌های بنیادی عصبی می‌شود که برای تمایز سلول‌های بنیادی عصبی مهم است.تجویز غلظت‌های پایین Aβ در هیپوکامپ موش صحرایی باعث بهبود شکل‌گیری حافظه می‌شود در حالی که مهار تشکیل Aβ درون زا باعث کاهش احتباس حافظه می‌شود. Aβ از سیناپس‌ها آزاد می‌شود و Aβ40 و Aβ42 مونومر برای انعطاف پذیری سیناپسی و بقای عصبی مورد نیاز هستند. اگر Aβ توسط آنتی بادی‌های انتخابی مسدود شود، موش‌ها اختلال شناختی قابل‌توجهی نشان می‌دهند. مونومر Aβ در غلظت‌های پایین، گونه‌های فعال اکسیژن را که توسط واکنش‌های ردوکس بیوشیمیایی در میتوکندری تولید می‌شوند، از بین می‌برد. این اثر مهاری Aβ42 در یک سیستم عاری از سلول نیز وجود دارد و کیلاسیون آهن منجر به کاهش تولید رادیکال‌های اکسیژن فعال می‌شود. مطالعه دیگری همچنین نشان داد که Aβ40 انباشته شده، در غلظت‌های نانومولاری یا میکرومولاری، یک آنتی‌اکسیدان بسیار قوی است، اما فقط در سیستم‌های اکسیداتیو عاری از سلول، عمدتاً به‌عنوان یک جاذب رادیکال عمل می‌کند (۳۰،۳۱).

وجود رسوبات Aβ در مغز افراد مبتلا به زوال عقل، تحقیقات بیشتر در مورد اثرات نوروتوکسیک Aβ را تحریک کرد. به منظور توضیح اثرات نوروتوکسیک Aβ، چندین نظریه ارائه شد. تجمعات Aβ توانایی کاهش مس و آهن را دارند و یون‌های احیا شده می‌توانند با اکسیژن واکنش داده و آنیون‌های سوپراکسید تولید کنند که میتواند پراکسید هیدروژن تولید کند. پراکسید هیدروژن ممکن است با سایر یون‌های فلزی احیا شده واکنش دهد تا رادیکال‌های هیدروکسیل سمی را از طریق واکنش فنتون تولید کند. رادیکال‌های هیدروکسیل می‌توانند در پراکسیداسیون لیپید و پروتئین که در نهایت منجر به مرگ نورون‌ها شود، دخیل باشند (۳۰). ناحیه N ترمینال Aβ دارای یک دامنه اتصال فلز است و اتصال بر تشکیل فیبریل‌های Aβ تأثیر میگذارد. مس با گونه‌های الیگومری سمی Aβ تشکیل می‌شود، در حالی که روی با کاهش سمیت عصبی، توده‌های غیرفیبریلی آمورف را تشکیل می‌دهد. بنابراین، مونومر Aβ ۴۰ دارای خواص آنتی اکسیدانی است، در حالی که آمیلوئید تجمع یافته استرس اکسیداتیو تولید می‌کند. از دیگر سو الیگومرهای Aβ به گیرنده‌های گلوتامات متصل می‌شوند و با میل ترکیبی بالایی به گیرنده‌های آلفا-۷- نیکوتینی متصل می‌شوند که نقش مهمی در درون‌سازی و تجمع درون سلولی Aβ در سلول‌های عصبی دارند. Aβ همچنین با عملکرد مولکول‌های کوچک اصلاح‌کننده شبه یوبیکوئیتین که برای تقویت طولانی‌مدت و یادگیری وابسته به هیپوکامپ مورد نیاز هستند، تداخل می‌کند. همچنین الیگومرهای تجمع یافته Aβ باعث هجوم به غشا می‌شود که پیش ساز تشکیل ساختارهای منفذی و کانال های یونی است. این کانال‌ها ورود کلسیم به سلول‌های عصبی را تسهیل می‌کنند که منجر به آسیب سلولی و مرگ نورون‌ها می‌شود. فرم تجمع یافته‌Aβ (Aβ ۱-۴۰ وAβ ۱-۴۲)، می‌توانند فعالیت تلومراز را هم در شرایط آزمایشگاهی و هم در سلول‌های زنده مهار کند (۳۲). تلومراز تکرارهای توالی DNA را به رشته‌های DNA نواحی تلومر که برای بقای سلول ضروری هستند اضافه می‌کند. کوتاه شدن تلومر با پیری بیولوژیکی مرتبط است و در بسیاری از بیماری های مرتبط با افزایش سن مشاهده می‌شود. این مسیر می‌تواند مکانیز می‌باشد که باعث تسریع پیری مغز می‌شود. مورد دیگر آنکه Aβ می‌تواند یک محرک پاتوفیزیولوژیک برای شروع مسیرهای سیگنالینگ سلولی مختلف از جمله آپوپتوز، نکروز، نکروپتوز و اتوفاژی باشد که منجر به مرگ سلول‌های عصبی می‌شود (۳۳).

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.61186/shefa.12.3.103]

اسمولاریته و بروز آلزایمر

بیماری آلزایمر یک بیماری است که در نتیجه افزایش اسمولالیته پلاسما، مصرف بیش از حد پروتئین‌های حیوانی و کاهش مصرف سدیم ایجاد می‌شود که منجر به افزایش اسمولالیته پلاسما می‌شود. هنگامی که در طول زندگی در معرض رژیم‌های غذایی حاوی پروتئین حیوانی بالا قرار می‌گیریم، به تدریج سدیم خارج سلولی را از دست می‌دهیم و بدن نمی‌تواند آب را حفظ کند و در نتیجه اسمولالیته پلاسما به تدریج افزایش می‌یابد (۳۴). هنگامی که سلول‌های عصبی سیستم عصبی مرکزی در معرض استرس هیپراسموتیک قرار می‌گیرند، فسفوریلاسیون تاو و تولید پروتئین‌های پیش ساز بتا آمیلوئید[11] (APP) را القا می‌کنند. پروتئین‌های BACE 1 بر برش APP تأثیر می‌گذارند و بر تولید پروتئین‌های آمیلوئید بتا تأثیر می‌گذارند و همچنین در حالت هیپراسموتیک افزایش می‌یابند (۳۵). از دیگر سو افزایش آپوپتوز سلول‌های نوروبلاستوما پس از ۳۰ دقیقه قرار گرفتن در معرض استرس هیپراسموتیک نیز منجر به افزایش شدید فسفوریلاسیون تاو شد. اما این نکته را باید در نظر گرفت که افزایش فسفوریلاسیون تاو، تولید APP و پپتیدهای بیماری زا پروتئین بتا آمیلوئید از علائم سلول‌های عصبی سیستم عصبی مرکزی هستند که بدون توجه به نوع و ماهیت عامل استرس در معرض استرس قرار دارند و نشانه‌ای از بیماری آلزایمر نیستند. فقط هنگامی که پپتیدهای پاتولوژیک پروتئین بتا آمیلوئید تولید می‌شود، آنها توسط مسیر پروتئولیتیک پروتئازوم یوبیکوئیتین تجزیه می‌شوند و تنها در این صورت اثرات نوروتوکسیک بر روی سیستم عصبی مرکزی آشکار می‌شود که منجر به بیماری آلزایمر می‌شود. همچنین آسیب پروتئین نتیجه استرس هایپرتونیک است و هیپرتونیک سلولی باعث کاهش حجم سلولی، رونویسی و ترجمه سلولی می‌شود. Hypertonicity همچنین باعث افزایش قدرت یونی سلول، ازدحام ماکرومولکولی، آسیب‌های DNA و استرس اکسیداتیو می‌شود (۳۶). استرس هیپرتونیک باعث افزایش تجمع و تا زدن اشتباه پروتئین‌های متنوع در انواع سلولی و آسیب سریع پروتئین می‌شود (۳۷). تخریب پروتئین‌های نادرست چین خورده و آسیب دیده عمدتاً توسط مسیر پروتئازوم یوبیکوئیتین و اتوفاژی انجام می‌شود با این حال اتوفاژی در حذف پپتیدهای بیماریزای پروتئین بتا آمیلوئید در بیماری آلزایمر نقشی ندارد مقدار توصیه شده روزانه پروتئین ۱۰ تا ۱۵ درصد از کل کالری مورد نیاز روزانه است و مواجهه مزمن با رژیم‌های غذایی با پروتئین بالا با کاهش سدیم خارج سلولی باعث ایجاد اسمولالیته پلاسما می‌شود (۳۸).

متابولیسم گلوکز و بروز آلزایمر

کاهش تدریجی متابولیسم گلوکز عصبی

بیماری آلزایمر با اختلال عملکرد سیناپسی و مرگ سلولی همراه با کاهش تدریجی نرخ متابولیسم مغزی گلوکز[12] (CMRglc) مشخص می‌شود. کاهش CMR-glc برای اولین بار در هیپوکامپ در مراحل اولیه AD شناسایی می‌شود و به سمت قشر جداری گیجگاهی و خلفی پیشرفت می‌کند. کاهش CMRglc می‌تواند چندین سال قبل از شروع علائم بالینی باشد و با شدت زوال عقل و تشخیص پاتولوژیک AD ارتباط دارد (۳۹). مطالعات توموگرافی انتشار پوزیترون فلورودوکسی گلوکز[13] (FDG-PET) در بیماران مبتلا به AD یک الگوی توپوگرافی خاص از کاهش جذب گلوکز را در ناحیه پراکونئوس گیجگاهی-پاریتال و خلفی نشان می‌دهد. کاهش فعالیت PET ممکن است منعکس کننده از دست دادن نورون‌ها یا عملکرد غیر طبیعی نورون‌های باقی مانده بر اساس مقاومت به انسولین و استفاده از گلوکز باشد. پیشنهاد شده است که سیگنال‌دهی ناکارآمد انسولین در مغز می‌تواند با بروز AD درگیر باشد. انسولین و گیرنده‌های انسولین در سراسر مغز توزیع شده و در مغز بیماران مبتلا به AD مختل می‌شوند. پیشنهاد شده است که نقص در سیستم انتقال سیگنال انسولین مغز و پیامدهای مرتبط با آن در پاتوژنز AD دخیل است (۴۰).

از دست دادن سلول و دیستروفی ساختاری

از دست دادن پیشرونده سیناپسی مرتبط با AD و ارتباط آن با زوال شناختی از دست دادن سیناپسی در هیپوکامپ و نئوکورتکس یک رویداد اولیه و همبستگی ساختاری اصلی اختلال عملکرد شناختی است. مطالعات فراساختاری کمی روی بیوپسی‌های قشر گیجگاهی و پیشانی ۲ تا ۴ سال پس از شروع بیماری بالینی کاهش تراکم سیناپس‌های عددی و تعداد سیناپس‌ها در هر نورون را نشان می‌دهد. سطح مولکولی بیرونی شکنج دندانه دار هیپوکامپ یک ورودی تحریکی مستقیم از قشر آنتورینال همان طرف دریافت می‌کند، ناحیه‌ای که در اوایل دوره پس از آلزایمر تحت تأثیر قرار گرفته است. در مطالعات مختلف مشخص شده است که با شدت یافتن بیماری آلزایمر، میزان آسیب سیناپسی نیز افزایش می‌یابد (۴۱).

کاهش پیشرونده فعالیت کولین استیل ترانسفراز و استیل کولین استراز در بیماران مبتلا به AD و ارتباط آن با زوال شناختی

رابطه نزدیکی بین تغییرات در سیستم کولینرژیک و زوال عقل در بیماری آلزایمر وجود دارد. فعالیت کولین استیل ترانسفراز (CAT) و استیل کولین استراز (AchE) به تدریج در بیماران مبتلا به AD کاهش می‌یابد. "فرضیه

[11] Amyloid precursor proteins
[12] Cerebral metabolic rate for glucose
[13] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.61186/shefa.12.3.103]

کولینرژیک" فرض میکند که ناهنجاری‌های عملکردی با انتقال عصبی کولینرژیک معیوب همراه است. کمبود کولینرژیک کاهش سطح فعالیت CAT و AChE در نمونه‌های مغز پس از مرگ و CSF به‌عنوان شدیدترین و سازگار با تغییرات عصبی شیمیایی در AD گزارش شده است.کاهش فعالیت CAT و AChE به طور قابل توجهی با تعداد پلاک Aβ و اختلالات فکری و با توجه و حافظه‌کاری مرتبط است مرتبط است. علاوه بر این، فعالیت AChE در پلاسما با بار Aβ مغز در ارتباط است (۴۲).

آستروگلیوزیز

وجود پروتئین آمیلوئید بتا به اشتباه باعث گلیوز واکنشی می‌شود که یک ویژگی نوروپاتولوژیک برجسته در مغز بیماران آلزایمر است. تغییرات اسکلت سلولی و مورفولوژیکی آستروگلیوز از ویژگی‌های بارز آن است، در حالی که تغییرات در دفاع از استرس اکسیداتیو، متابولیسم کلسترول و برنامه‌های رونویسی ژن کمتر آشکار است. با این حال، این تغییرات مولکولی اخیر ممکن است زمینه ساز اختلال در تنظیم هموستاتیک باشد که محیط مغز را متعادل نگه می‌دارد (۴۳). آستروسیت‌ها در بیماری آلزایمر تغییراتی در سیگنال‌دهی و بازیافت گلوتامات و GABA، بافر پتاسیم و در سیگنال‌دهی کولینرژیک، پورینرژیک و کلسیم نشان می‌دهند. در نهایت اختلال در هموستاز حفظ شده توسط آستروسیت‌ها می‌تواند عواقب شدیدی برای ثبات ریزمدارها در نواحی کلیدی مغز داشته باشد. به طور خاص، مهار تغییر یافته تحت تأثیر آستروسیت‌ها می‌تواند منجر به عدم تعادل مدار محلی با پیامدهای طولانی تر برای عملکرد شبکه‌های عصبی بزرگتر شود. آستروسیت‌های سالم در حفظ و تعدیل ارتباطات عصبی طبیعی، فیزیولوژی سیناپسی و متابولیسم انرژی نقش دارند، آستروگلیوز با این عملکردها تداخل دارد (۴۴). در AD به طور خاص، میکروگلیا مجموعه‌ای از سیتوکین‌های پیش‌التهابی و واسطه‌ها را در پاسخ به Aβ تولید می‌کند. این به نوبه خود آستروسیت‌ها را فعال می‌کند. آستروسیت‌های فعال در AD زمانی که علاوه بر میکروگلیا، شروع به ترشح سیتوکین‌های اینترلوکین-۱ و TNFa می‌کنند، بخشی از فرآیند التهابی می‌شوند. محرک‌های القای آستروگلیوز در مغز بیماران مبتلا به AD وجود دارد و در واقع آستروگلیوز یک نشانه پاتولوژیک AD است که به وضوح با افزایش بیان GFAP و هیپرتروفی آستروسیت‌های اطراف رسوبات Aβ مشخص می‌شود. فرآیندهای آستروسیت‌ها پلاک‌های پیری را احاطه می‌کنند و حتی به درون هسته پلاک نفوذ می‌کنند با این حال، در حالی که آستروگلیوز به صورت خطی با کاهش شناختی افزایش می‌یابد، آسیب شناسی پلاک افزایش می‌یابد (۴۵،۴۶).

افزایش سن و بروز آلزایمر

تغییرات فیزیولوژیکی که در طول پیری طبیعی مغز رخ می دهد ممکن است در جمعیت‌های آسیب پذیر نورون‌ها تشدید شود و فرآیندهای پاتولوژیک را آغاز کند که در نهایت منجر به اختلالات عصبی می‌شود. همچنین نشان داده شده است که پیری بر ترکیب چربی میتوکندری مغز جوندگان تأثیر می‌گذارد. جالب توجه است، در بین فسفولیپیدها، تنها کاردیولیپین میتوکندری غیر سیناپسی از مغز موش‌های مسن کاهش قابل توجهی نشان داد که با کاهش اسید لینولئیک مرتبط بود. در همان زمان، آسیب اکسیداتیو، به عنوان مثال به تصویر افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و کاهش سیالیت غشاء در میتوکندری، در شرایط خارج از بدن شناسایی شده است. مجتمع‌های I و IV زنجیره تنفسی میتوکندری کاهش قابل‌توجه فعالیت آنزیمی را در میتوکندری‌های جدا شده از مغز جوندگان مسن نشان می‌دهند. به دلیل تولید ROS میتوکندریایی، پروتئین‌های میتوکندریایی به ویژه در برابر اکسیداسیون آسیب پذیر هستند و شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد DNA میتوکندریایی جهش‌ها را با بالا رفتن سن افزایش می‌دهد (۴۴).

التهاب عصبی و بروز آلزایمر

التهاب عصبی یک فرآیند مطلوب است که نقش اصلی را در مکانیسم‌های دفاعی ایفا می‌کند. نقش‌های مفید التهاب شامل فاگوسیتوز باقی مانده‌ها و سلول‌های آپوپتوز و فرآیندهای ترمیم بافت است. التهاب درواقع یک مکانیسم حفاظتی عمومی است که معمولاً هدف آن دفاع از CNS در برابر عفونت، آسیب یا بیماری است. فعال شدن آبشار کمپلمان، یک مکانیسم اساسی سیستم ایمنی ذاتی، از یک سو مستلزم حذف سیناپس‌های نامناسب در طول توسعه است و از سوی دیگر با التهاب عصبی نیز مرتبط است. میکروگلیا، نوعی از سلول‌های گلیال، ماکروفاژهایی هستند که در مغز و نخاع قرار دارند و به‌عنوان دفاع اولیه سیستم ایمنی ذاتی عمل می‌کنند. شواهد در حال افزایش یک پاسخ التهابی ذاتی را در AD تقریباً ۲ دهه پیش برجسته کرده است. التهاب، یک فرآیند بیولوژیکی مهم که شامل ظهور سلول‌های میکروگلیال و آستروگلیال فعال است، نقش اساسی در بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی، از جمله AD، بیماری پارکینسون (PD)، اسکلروز جانبی آمیوتروفیک (ALS) و مولتیپل اسکلروزیس (MS) دارد. سوء مصرف مواد مخدر در شروع زودرس بیماری آلزایمر دخیل بوده است که ممکن است منبعی برای اختلالات شناختی و التهاب عصبی باشد. در واقع

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.61186/shefa.12.3.103]

سازوکار دفاعی بدن مقابله با بروز ساختارهای ناهنجار است اما گاهی فعالیت بیش از حد سیستم ایمنی می‌تواند سبب بروز بیماری‌های مختلف گردد (۴۶،۴۷).

میکروگلیا فعال شده

نقش التهاب عصبی و میکروگلیا در پاتوژنز AD به طور فزاینده‌ای مورد توجه قرار می‌گیرد. میکروگلیا سلول‌های ایمنی ساکن مغز هستند و تعدادی از پلی مورفیسم‌های خطر و انواع نادرِ مرتبط با AD پراکنده در ژن‌هایی هستند که عمدتاً در میکروگلیا بیان می‌شوند (مانند TREM۲، PLCG2 و CD۳۳).سایر ژن‌های خطر، مانند APOE، در میکروگلیاهای مرتبط با بیماری در طول پیشرفت AD به شدت تنظیم می‌شوند. علاوه بر این، حامل‌های لیپوپروتئین مانند ApoE از طریق اتصال به تعاملات TREM2-ApoE، وضعیت فعال‌سازی میکروگلیال و ژن را تنظیم می‌کنند. از آنجایی که میکروگلیا فاگوسیتوز می‌شود و Aβ را از مغز پاک می‌کند، به شدت در پاتوژنز AD دخیل بوده‌اند. در ۱۰ سال گذشته، نشان داده شده است که میکروگلیا مستقیماً در آسیب شناسی تاو به روشی مستقل از Aβ نقش دارد. برای مثال، میکروگلیا می‌توانند در گسترش پاتولوژی تاو پس از آزاد شدن تاو از نورون‌ها کمک کنند. فعال‌سازی میکروگلیال ممکن است به ایجاد آسیب‌شناسی تاو نیز کمک کند، همانطور که یافته‌ها نشان داده که میکروگلیا فعال‌شده ژنتیکی آسیب‌شناسی تاو را در موش‌های تراریخته تاو تسریع می‌کند. از نظر مکانیکی، میکروگلیای فعال شده سطوح بالایی از سیتوکین پیش التهابی 1β-IL را آزاد می‌کند که به گیرنده IL-۱ روی نورون‌ها متصل می‌شود و در نتیجه پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن P38 (P38 MAPK) را فعال می‌کند و هیپرفسفوریلاسیون تاو را تحریک می‌کند. سیتوکین‌ها و عوامل ترشح شده توسط میکروگلیای فعال شده می‌توانند به روشی مشابه بر هیپرفسفوریلاسیون تاو در نورون ها تأثیر بگذارند (۴۸).

آسیب عروقی در بروز آلزایمر

بیماری عروقی به طور گسترده به عنوان یک عامل خطر مهم برای ایجاد AD و زوال عقل شناخته شده است. آسیب شناسی عروقی به شکل ماکرو یا میکرو انفارکتوس، دژنراسیون ماده سفید منتشر، خونریزی های نقطه‌ای یا منتشر و گرفتگی عروق اغلب در کالبد شکافی مغز افراد مسن، به ویژه در بیماران مبتلا به بیماری نورودژنراتیو مشاهده می‌شود. تغییرات شبیه بیماری عروق مغزی عروق کوچک همراه با هیالینیزاسیون شریانی و فضاهای اطراف عروقی وسیع، که گاهی اوقات حاوی هموسیدرین است، ممکن است با افزایش سن رخ دهد و چنین تغییراتی معمولاً در شاخه‌های عمدی شریان مغزی میانی دیده می‌شود (۴۹). زیرمجموعه‌ای از بیماری عروق مغزی عروق کوچک که بر شریان های مغزی در افراد مسن تأثیر می‌گذارد، تحت عنوان آرتریولواسکلروز مغزی (B-ASC) توصیف شده است. B-ASC را می‌توان در نسبت قابل توجهی از افراد مسن مشاهده کرد که با کاهش مفاهیم ادراکی همراه است و ممکن است منشاء ژنتیکی داشته باشد. معیارهای فعلی NIA گزارش دقیق ضایعات عروقی را در موارد AD تعیین می‌کند، اما تخمین سهم این تغییرات در تظاهرات بالینی مشاهده شده هنوز بسیار مبهم است. دلایل متعددی برای این موضوع آشکار وجود دارد. علیرغم پیشرفت‌های جدیدی که در بالا توضیح داده شد، ارزیابی آسیب‌شناسی عروقی همچنان مبهم باقی می‌ماند، زیرا هیچ معیار و استاندارد پذیرفته شده‌ای وجود ندارد. ارزیابی دقیق نقش آسیب شناسی عروقی در تخریب عصبی توسط ماهیت ترکیبی و پیچیده مرتبط با عوامل خطر مادام العمر مرتبط با زوال عقل محدود شده است. آستانه تغییرات و تحول فردی در مورد اینکه چه زمانی یک فرد علامت دار خواهد بود، توسط یک تعامل پیچیده از ذخیره شناختی، تاب آوری، انعطاف پذیری عصبی و آسیب شناسی مشترک تعیین می‌شود. برای درک کامل نقش آسیب عروقی در کاهش ویژگی‌های شناختی در جمعیت سالخورده، به تلاش‌های تحقیقاتی بیشتری نیاز است (۵۰).

تغییرات پاتولوژیک در بیماری آلزایمر

آسیب شناسی بیماری آلزایمر با پلاک‌های مغزی حاوی تجمع توده‌های مختلف پپتیدهای آمیلوئید بتا مشتق شده از پروتئین پیش ساز آمیلوئید (APP) و همچنین با گره‌های نوروفیبریلاری (NFTs) حاوی تاو هیپرفسفریله مشخص می‌شود. هیچ داروی تایید شده‌ای نمی‌تواند پیشرفت AD را بازگرداند یا متوقف کند. فرضیه آبشار آمیلوئید، چارچوب غالب برای درک پاتوژنز AD را فراهم کرده است. اساس این فرضیه، کشف جهش‌های اتوزومال غالب در سه ژن - APP، PSEN1[14] و PSEN2(دو مورد آخر به ترتیب پرسنیلین ۱ و ۲ را کد می‌کنند) بود - که باعث تجمع بیماری‌زای پپتیدهای Aβ در پلاک‌های عصبی می‌شوند (۵۱). در حاملان جهش AD خانوادگی، این فرآیند به ناچار منجر به شروع زودرس نقایص شناختی و زوال عقل می‌شود، احتمالاً از طریق تغییرات پیچیده سلولی و مولکولی وابسته به سن، از جمله رسوب و گسترش NFTs ، اگرچه جهش در APP، PSEN1 و PSEN2 در AD پراکنده رخ نمی‌دهد، تغییرات عصبی آسیب شناختی مشابهی در Aβ و tau در هر دو AD خانوادگی و پراکنده مشاهده می‌شود. این شباهت منجر به این دیدگاه شده است که فرضیه آبشار

[14] Presenilin

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.61186/shefa.12.3.103]

آمیلوئید نیز پاتوژنز AD پراکنده را نشان می‌دهد. فرضیه آبشار آمیلوئید در طول سال‌ها از یک مسیر خطی که فقط شامل Aβ، تاو و تخریب عصبی بود به یک مدل یکپارچه که مکانیسم‌های بیماری دیگری از جمله میکروگلیوز، واکنش‌پذیری ایمنی، استرس اکسیداتیو و اختلال در تنظیم هموستاز پروتئین (پروتئوستاز) را نیز شامل می‌شود، تکامل یافته است. با این حال، فرض اصلی فرضیه آبشار آمیلوئید هنوز دست نخورده است و بیان می‌کند که ابتدا Aβ غیرطبیعی می‌شود و این تغییر نیروی محرکه آسیب‌شناسی تاو قشر مغز و تخریب عصبی با واسطه تاو است (۵۲).

بتا آمیلوئید

شناسایی Aβ به‌عنوان یک جزء مرکزی پلاک‌های خارج سلولی، و همچنین شواهد ژنتیکی مرتبط کننده پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP) و پردازش آن توسط بتا و گاما سکرتاز به اشکال اتوزومال غالب AD، منجر به فرمول بندی فرضیه آبشار آمیلوئید شده است که به عنوان چارچوب پاتوفیزیولوژیکی مطلوب برای درک AD باقی می‌ماند. اشکال مختلفی از رسوبات Aβ را می‌توان در مغز AD شناسایی کرد، از آمیلوئید منتشر تا پلاک‌های فشرده، درشت دانه، کرکی پنبه‌ای گرفته تا پلاک‌های مغزدار یا پیر. یک مطالعه سیستماتیک توسط Thal و همکارانش نشان داد که پلاک‌های Aβ در مغز به روشی قابل پیش‌بینی پخش می‌شوند که در پنج مرحله مجزا خلاصه می‌شود (۵۳). رسوبات اولیه را می‌توان در نئوکورتکس (فاز ۱) مشاهده کرد. متعاقباً، پلاک‌های Aβ در نواحی لیمبیک از جمله قشر آنتورینال، سابیکولوم، آمیگدال و شکنج سینگولیت ظاهر می‌شوند (فاز ۲). پیشرفت بیشتر با رسوبات Aβ در نواحی زیر قشری از جمله عقده‌های پایه و تالاموس (فاز ۳) مشخص می‌شود. در مراحل بعدی بیماری، ساختارهای ساقه مغز شامل مغز میانی، پل مغزی و بصل النخاع تحت تأثیر قرار می‌گیرند (فاز ۴)، در حالی که در موارد مرحله نهایی، پلاک‌های Aβ را می‌توان در قشر مخچه نیز یافت (فاز ۵). فازهای ۴ و ۵ با وجود زوال عقل همراه بوده، در حالی که فازهای ۱ و ۲ بیشتر در افراد بدون علامت مشاهده می‌شوند (۵۴). Aβ نه تنها تجمعاتی را در پارانشیم مغز ایجاد می‌کند، بلکه رسوبات برجسته Aβ را می‌توان در رگ‌های خونی مغزی و لپتومننژال نیز مشاهده کرد. این حالت آسیب شناسی آنژیوپاتی آمیلوئید مغزی (CAA) نامیده شده و معمولاً در موارد AD دیده می‌شود. یکی از پیامدهای مهم رسوب Aβ عروقی، تخریب دیواره رگ‌های خونی و احتمال خونریزی مغزی متعاقب آن، چه به شکل ریز خونریزی یا خونریزی بزرگ است. مسیرهای زهکشی دور عروقی احتمالاً مسیر اصلی پاکسازی Aβ از مغز را منعکس می‌کند و به نظر می‌رسد اختلال در این فرآیند یک عامل اصلی در ایجاد AD پراکنده باشد (۵۵).

پروتئین تاو

NFT، دومین یافته اصلی پاتولوژیک در AD، توسط توده‌های پروتئین تاو مرتبط با میکروتوبول تشکیل می‌شود. در مراحل اولیه NFT در ناحیه transentorhinal هیپوکامپ مشاهده می‌شود. گسترش بیشتر آسیب شناسی NFT در سایر نواحی نئوکورتیکال مانند قشر گیجگاهی فوقانی و قشر پیشانی مشاهده می‌شود. این مراحل میانی اغلب به‌عنوان "مراحل لیمبیک" نامیده می‌شوند، زیرا تشکیل هیپوکامپ به شدت تحت تاثیر قرار می‌گیرد. در مراحل بعدی بیماری، تغییرات در تشکیل هیپوکامپ تشدید می‌شود، اما سایر نواحی نئوکورتکس، از جمله نواحی ارتباط ثانویه و در نهایت نواحی قشر اولیه اولیه را نیز تحت تاثیر قرار می‌دهد. بنابراین این مراحل دیررس بیماری "مراحل ایزوکورتیکال" نامیده می‌شوند (۵۶). به نظر می‌رسد توزیع مجدد تاو از محفظه آکسونی به محفظه سوماتو- دنتریتیک و فسفوریلاسیون غیرطبیعی تاو زمینه‌ساز تشکیل NFT باشد و مطالعات با استفاده از آنتی بادی‌های اختصاصی برای تاو فسفریله، مراحل اولیه تجمع تاو را در نورون‌ها (به اصطلاح پیش گره خوردگی) نشان می‌دهد، چندین اپی توپ فسفریله شده در تاو (P-tau) در ضایعات هیستوپاتولوژیک و شناسایی این گونه‌های P-tau در مایع مغزی نخاعی (CSF) شناسایی شده‌اند، و خون به‌عنوان جانشین محیطی خوبی برای حضور پاتولوژی تاو در مغز عمل می‌کند (۵۷).

پلاک‌های عصبی

یک کلید بالقوه برای درک تعامل Aβ و tau ممکن است با نوع خاصی از پلاک عصبی که گاهی اوقات به‌عنوان پلاک سالخوردگی نیز شناخته می‌شود. نوریت‌های دیستروفیک مدت‌هاست که با رسوب‌های Aβ مرتبط هستند، و توصیف‌های دقیق‌گیر افتادن اندامک‌های سلولی، مانند لیزوزوم‌ها و پروتئین‌های لیزوزومی، و همچنین اشکال تجمع یافته تاو در این ساختارها را برجسته می‌کند. تراکم پلاک‌های عصبی تا حدی با علائم زوال عقل ارتباط دارد. نشانگرهای ایمونوهیستوشیمی متعددی برای نوریت‌های دیستروفیک، از جمله پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید، یوبی‌کوئیتین، نوروفیلامنت و فسفو-تاو، نشان‌دهنده نوریت‌های دیستروفیک هستند، اما این نشانگرها ممکن است فقط زیرگروه‌های خاصی از پلاک‌های عصبی را با ارتباط بیماری‌های مختلف نشان‌گذاری کنند. در حقیقت این نوع خاص از پلاک

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.61186/shefa.12.3.103]

ممکن است یک رابط کلیدی بین آسیب‌شناسی Aβ و تاو در AD را نشان دهد. و ممکن است به‌عنوان پنجره‌ای برای درک آبشار پاتوفیزیولوژیک AD عمل کند (۵۸).

آسیب شناسی اجسام لویی

اجسام لویی و نوریت‌های لویی از توده‌های پاتولوژیک aSyn تشکیل شده‌اند و علامت اصلی پاتولوژیک PD و دمانس با اجسام لویی (DLB[15]) هستند. مشابه دانه‌های تاو در NFT، به نظر می‌رسد این گنجیدگی‌های پاتولوژیک در مغز به شکل مرحله‌ای گسترش می‌یابند که از قسمت پایین ساقه مغز با هسته حرکتی پشتی واگ شروع می‌شود و قبل از رسیدن به ساختارهای لیمبیک و در آخر به نئوکورتکس از طریق پونز و مغز میانی بالا می‌رود. در بیماری الزایمر نوع خاصی از اجسام لویی تحت عنوان اجسام لویی آمیگدال مشاهده می‌شود (۵۹).

نقش لیپیدها در پاتوژنز بیماری آلزایمر

لیپیدها، به ویژه کلسترول، به شدت در پاتوژنز AD نقش دارند. تعدادی از پلی‌مورفیسم‌های رایج مرتبط با خطر ابتلا به AD پراکنده در ژن‌های مرتبط با تنظیم متابولیسم لیپید، از جمله APOE[16] (که ApoE، انتقال‌دهنده اصلی چربی در مغز را کد می‌کند)، CLU[17] (کلسترین کدکننده، همچنین به‌عنوان ApoJ[18] شناخته می‌شود)، ABCA7[19] (ژن کد کننده پروتئین زیر خانواده غشایی۷A انتقال دهنده کست باند شونده به ATP)، SORL1[20] (رمز کننده گیرنده A مربوط به سورتیلین (SORLA)) و احتمالاً TREM2 (که گیرنده محرک بیان شده بر روی سلول‌های میلوئیدی ۲ (TREM2) را کد می‌کند) رخ می‌دهد. علاوه بر این، استرهای کلسترول، محصول ذخیره کلسترول اضافی، به طور غیرطبیعی در مغز بیمار مبتلا به AD تجمع می‌یابند و پردازش آمیلوئیدوژنیک APP را به Aβ به روشی وابسته به یک دامنه اتصال به لیپید در انتهای C APP، هدایت می‌کنند. استرهای کلسترول همچنین تجمع تاو فسفریله شده (p-tau) را با مهار تخریب پروتئازومی آن افزایش می‌دهند. شواهد اضافی برای ارتباط مستقیم بین استرهای کلسترول و تاو از مشاهده این موضوع ناشی می‌شود که مهار سنتز کلسترول باعث کاهش آسیب شناسی تاو در موش‌های تراریخته تاو می‌شود داده‌ها به شدت نشان می‌دهند که استرهای کلسترول هر دو Aβ و tau را از طریق مسیرهای مرتبط اما مستقل تنظیم می‌کنند. این تصور که تغییرات در متابولیسم لیپیدها می‌تواند آسیب شناسی Aβ و tau را از طریق مکانیسم‌های مشترک اما مستقل ایجاد کند، با نتایج یک مطالعه ترکیبی tau PET و Aβ PET در افراد از نظر شناختی سالم تایید شده است (۵۸،۶۰).

سیستم اندوسیتیک

سیستم اندوسیتیک یکی دیگر از مسیرهای بیولوژیکی کلیدی مرتبط با AD پراکنده است که به طور مستقل هر دو Aβ و tau را تنظیم می‌کند. پردازش پروتئولیتیک APP توسط اندوسیتوز و حمل از طریق سیستم اندولیزوزومی کنترل می‌شود. پس از سنتز در شبکه آندوپلاسمی، APP به غشای پلاسمایی منتقل می‌شود، جایی که توسط کمپلکس الفا- سکرتاز به قطعات غیرآمیلوئیدوژنیک شکافته می‌شود. APP همچنین می‌تواند از غشای پلاسما درونی شده و به اندوزوم‌های اولیه منتقل شود، در این اندوزوم‌ها، انتهای N، APP توسط بتا-سکرتاز ۱ (BACE۱) برای تولید βCTF، پیش‌ساز مستقیم Aβ، بریده می‌شود. βCTF متعاقبا توسط کمپلکس گاما- سکرتاز برای تولید Aβ جدا می‌شود. تعدادی از ژن‌های مرتبط با افزایش خطر ابتلا به AD پراکنده پروتئین‌هایی را کد می‌کنند که اندوسیتوز را تنظیم می‌کنند و اختلال در عملکرد آن‌ها سبب افزایش احتمال ابتلا به این بیماری می‌شود (۵۸،۶۱).

APOE*4

ApoE یک انتقال دهنده چربی است که انتقال معکوس کلسترول را از سلول های محیطی به کبد برای ترشح تنظیم می‌کند. در مغز، ApoE به صورت دو طرفه لیپیدهایی مانند کلسترول را بین نورون‌ها و glia منتقل می‌کند. ApoE همچنین به Aβ متصل می‌شود و ممکن است در جذب گلیال و تخریب Aβ نقش داشته باشد. پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی در APOE عامل خطر ژنتیکی اصلی برای AD پراکنده هستند. سه آلل اصلی APOE، APOE*2، APOE*3 و APOE*4 به ترتیب ایزوفرم‌های پروتئین ApoEε۲، ApoEε3 و ApoEε4 را کد می‌کنند. ApoEε۴ در ۱۵ تا ۲۰ درصد از جمعیت سالم وجود دارد، اما شیوع آن در بیماران Aβ مثبت مبتلا به دمانس AD به ۶۷ درصد افزایش می‌یابد. در مقایسه با حامل‌های هموزیگوت APOE*۳، حامل‌های آللی APOE*۳/APOE*۴ هتروزیگوت تا ۳ تا ۴ برابر افزایش خطر ابتلا به AD دارند، در مقایسه با افزایش ۱۰ تا ۱۵ برابری خطر AD که در APOE هموزیگوت مشاهده می‌شود (۶۲).

نتیجه‌گیری

بیماری آلزایمر یکی از شایع‌ترین اختلالات عصبی است که به تدریج باعث کاهش توانایی‌های شناختی و عملکرد روزمره فرد می‌شود (۶۳). شناخت تغییرات آناتومیک مغز در این بیماری، به ویژه در نواحی خاصی مانند هیپوکامپ و قشر پیشانی، اهمیت بالایی دارد (۶۴). در مراحل اولیه بیماری، کاهش حجم هیپوکامپ که مسئول یادگیری

[15] Dementia with Lewy bodies (DLB)
[16] Apolipoprotein E
[17] Clusterin
[18] Apolipoprotein J
[19] ATP-binding cassette transporter A7
[20] Sortilin-related receptor

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.61186/shefa.12.3.103]

و حافظه است، به وضوح مشهود است. این تغییرات آناتومیک می‌توانند به‌عنوان نشانه‌های اولیه بیماری شناخته شوند و در تشخیص زودهنگام آن کمک کنند.

از سوی دیگر، تغییرات فیزیولوژیک مغز نیز نقش مهمی در پیشرفت بیماری آلزایمر دارند. تجمع پروتئین‌های آمیلوئید و تاو در بافت مغز، باعث اختلال در ارتباطات عصبی و التهاب می‌شود (۶۵). این تغییرات فیزیولوژیک می‌توانند منجر به کاهش فعالیت‌های متابولیک و کاهش جریان خون در نواحی مختلف مغز شوند. در نتیجه، این اختلالات فیزیولوژیک می‌توانند به تشدید علائم بالینی و افت عملکرد شناختی منجر شوند.

علاوه بر تغییرات آناتومیک و فیزیولوژیک، شناخت تغییرات پاتولوژیک نیز از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. آسیب‌های ناشی از تجمع پروتئین‌ها و التهاب می‌توانند به مرگ نورون‌ها و کاهش تعداد سیناپس‌ها منجر شود. این تغییرات پاتولوژیک نه تنها بر عملکرد شناختی تأثیر می‌گذارد، بلکه می‌توانند بر جنبه‌های عاطفی و اجتماعی بیمار نیز تأثیرگذار باشد. بنابراین، بررسی این تغییرات می‌تواند به درک بهتر مکانیسم‌های بیماری و توسعه روش‌های درمانی جدید کمک کند.

در نهایت، ترکیب شناخت تغییرات آناتومیک، فیزیولوژیک و پاتولوژیک مغز در بیماری آلزایمر، می‌تواند به ما در شناسایی عوامل خطر و پیشگیری از پیشرفت بیماری یاری رساند. با توجه به اینکه آلزایمر یک بیماری پیچیده است که تحت تأثیر عوامل ژنتیکی، محیطی و سبک زندگی قرار دارد، درک جامع از این تغییرات می‌تواند به توسعه رویکردهای درمانی مؤثرتر و بهبود کیفیت زندگی بیماران کمک کند.

منابع

1. Kovacs GG. Molecular pathological classification of neurodegenerative diseases: turning towards precision medicine. International journal of molecular sciences. 2016;17(2):189.

2. M Ashraf G, H Greig N, A Khan T, Hassan I, Tabrez S, Shakil S, et al. Protein misfolding and aggregation in Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus. CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders). 2014;13(7):1280-1293.

3. Ross CA, Poirier MA. Protein aggregation and neurodegenerative disease. Nature medicine. 2004;10(Suppl 7): S10-S7.

4. Hou Y, Dan X, Babbar M, Wei Y, Hasselbalch SG, Croteau DL, et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. Nature Reviews Neurology. 2019;15(10):565-581.

5. Dugger BN, Dickson DW. Pathology of neurodegenerative diseases. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2017;9(7): a028035.

6. Bertram L, Tanzi RE. The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. The Journal of clinical investigation. 2005;115(6):1449-57.

7. Mehmood A, Maqsood M, Bashir M, Shuyuan Y. A deep Siamese convolution neural network for multi-class classification of Alzheimer disease. Brain sciences. 2020;10(2):84.

8. Doshmanziari M, Shirian S, Kouchakian MR, Moniri SF, Jangnoo S, Mohammadi N, Zafari F. Mesenchymal stem cells act as stimulators of neurogenesis and synaptic function in a rat model of Alzheimer's disease. Heliyon. 2021;7(9).

9. Rajabi S, Noori S, Zal F, Jahanbazi Jahan-AbAD A. Oxidative stress and its different roles in neurodegenerative diseases. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2017;5(1):73-86.

10. Jellinger KA. Neuropathological assessment of the Alzheimer spectrum. Journal of Neural Transmission. 2020;127(9):1229-56.

11. Javdani M, Habibi A, Shirian S, Kojouri GA, Hosseini F. Effect of selenium nanoparticle supplementation on tissue inflammation, blood cell count, and IGF-1 levels in spinal cord injury-induced rats. Biological trace element research. 2019;187: 202-211.

12. Yun HJ, Kwak K, Lee J-M, Initiative AsDN. Multimodal discrimination of Alzheimer's disease based on regional cortical atrophy and hypometabolism. PloS one. 2015;10(6): e0129250.

13. Gallardo G, Holtzman DM. Amyloid-β and Tau at the CrossroADs of Alzheimer's Disease. Tau Biology. 2019:187-203.

14. Khasawneh RR, Abu-El-Rub E, Alzu'bi A, AbdelhADy GT, Al-Soudi HS. Corpus callosum anatomical changes in Alzheimer patients and the effect of acetylcholinesterase inhibitors on corpus callosum morphometry. PLoS One. 2022;17(7): e0269082.

15. Liu H, Zhang X. Pediatric Neuroimaging: Cases and Illustrations: Springer Nature; 2022.

16. Shahverdi M, Sourani Z, Sargolzaie M, Modarres Mousavi M, Shirian S. An Investigation into the Effects of Water-and Fat-Soluble Vitamins in Alzheimer's and Parkinson's Diseases. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2023;11(3):95-109.

17. Kim E-J, Sidhu M, Gaus SE, Huang EJ, Hof PR, Miller BL, et al. Selective frontoinsular von Economo neuron and fork cell loss in early behavioral variant frontotemporal

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.61186/shefa.12.3.103]

dementia. Cerebral cortex. 2012;22(2):251-259.

18. Seeley WW. Mapping neurodegenerative disease onset and progression. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2017;9(8):a023622.

19. Pini L, Pievani M, Bocchetta M, Altomare D, Bosco P, Cavedo E, Galluzzi S, Marizzoni M, Frisoni GB. Brain atrophy in Alzheimer's disease and aging. Ageing research reviews. 2016; 30: 25-48.

20. Buccilli B, Sahab-Negah S, Shirian S, Gorji A, Ghadiri MK, Ascenzi BM. The Telencephalon: Amygdala and Claustrum. InFrom Anatomy to Function of the Central Nervous System 2025; 429-451.

21. Blinkouskaya Y, Weickenmeier J. Brain shape changes associated with cerebral atrophy in healthy aging and Alzheimer's disease. Frontiers in Mechanical Engineering. 2021; 7: 705653.

22.CADwellCR,BhADuriA,Mostajo-RADjiMA,KeefeMG, Nowakowski TJ. Development and arealization of the cerebral cortex. Neuron. 2019;103(6):980-1004.

23. Yang H, Xu H, Li Q, Jin Y, Jiang W, Wang J, et al. Study of brain morphology change in Alzheimer's disease and amnestic mild cognitive impairment compared with normal controls. General psychiatry. 2019;32(2).

24. Habes M, Sotiras A, Erus G, Toledo JB, Janowitz D, Wolk DA, et al. White matter lesions: spatial heterogeneity, links to risk factors, cognition, genetics, and atrophy. Neurology. 2018;91(10): e964-e75.

25. Hiscox LV, Johnson CL, McGarry MD, Marshall H, Ritchie CW, Van Beek EJ, et al. Mechanical property alterations across the cerebral cortex due to Alzheimer's disease. Brain Communications. 2020;2(1): fcz049.

26. Frings L, Yew B, Flanagan E, Lam BY, Hüll M, Huppertz H-J, et al. Longitudinal grey and white matter changes in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. PloS one. 2014;9(3): e90814.

27. Blinkouskaya Y, Weickenmeier J. Brain shape changes associated with cerebral atrophy in healthy aging and Alzheimer's disease. Frontiers in Mechanical Engineering. 2021; 7: 705653.

28. Ferrer I. Defining Alzheimer as a common age-related neurodegenerative process not inevitably leADing to dementia. Progress in neurobiology. 2012;97(1):38-51.

29. Jimenez JP. Systematic Study of Amyloid Beta Peptide Conformations: Implications for Alzheimer's Diseas 2005.

30. Afsartala Z, Hadjighassem M, Shirian S, Ebrahimi-Barough S, Gholami L, Hussain MF, et al. Comparison of the regenerative effect of adipose tissue mesenchymal stem cell encapsulated into two hydrogel scaffolds on spinal cord injury. Archives of Neuroscience. 2022;9(1).

31. Kuperstein I, Broersen K, Benilova I, Rozenski J, Jonckheere W, Debulpaep M, et al. Neurotoxicity of Alzheimer's disease Aβ peptides is induced by small changes in the Aβ42 to Aβ40 ratio. The EMBO journal. 2010;29(19):3408-420.

32. Volicer L. Physiological and pathological functions of beta-amyloid in the brain and Alzheimer's disease: a review. Chinese Journal of Physiology. 2020;63(3):95.

33. Ghavami S, Shojaei S, Yeganeh B, Ande SR, Jangamreddy JR, Mehrpour M, et al. Autophagy and apoptosis dysfunction in neurodegenerative disorders. Progress in neurobiology. 2014; 112: 24-49.

34. Hahr JY. Physiology of the Alzheimer's disease. Medical Hypotheses. 2015;85(6):944-6.

35. ReAD J, Suphioglu C. Dropping the BACE: beta secretase (BACE1) as an Alzheimer's disease intervention target. Neurodegenerative Diseases. 2013;628.

36. Penke B, Bogár F, Fülöp L. β-Amyloid and the pathomechanisms of Alzheimer's disease: a comprehensive view. Molecules. 2017;22(10):1692.

37. Rabbani G, Choi I. Roles of osmolytes in protein folding and aggregation in cells and their biotechnological applications. International journal of biological macromolecules. 2018; 109: 483-491.

38. Hahr JY. Physiology of the Alzheimer's disease. Medical Hypotheses. 2015;85(6):944-6.

39. Daulatzai MA. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease. Journal of neuroscience research. 2017;95(4):943-972.

40. Raskin J, Cummings J, Hardy J, Schuh K, A Dean R. Neurobiology of Alzheimer's disease: integrated molecular, physiological, anatomical, biomarker, and cognitive dimensions. Current Alzheimer Research. 2015;12(8):712-722.

41. Lista S, Hampel H. Synaptic degeneration and neurogranin in the pathophysiology of Alzheimer's disease. Expert review of neurotherapeutics. 2017;17(1):47-57.

42. Hampel H, Mesulam M-M, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, Khachaturian AS, Vergallo A, Cavedo E, Snyder PJ. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. Brain. 2018;141(7):1917-933.

43. Toledano A, Toledano-Díaz A, Merino

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.61186/shefa.12.3.103]

J-J, Rodríguez JJ. Brain local and regional neuroglial alterations in Alzheimer´ s Disease: cell types, responses and implications. Current Alzheimer Research. 2016;13(4):321-342.

44. Osborn LM, Kamphuis W, WADman WJ, Hol EM. Astrogliosis: an integral player in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Progress in neurobiology. 2016; 144:121-141.

45. Shirian S, Daneshbod Y, Jangjoo S, Ghaemi A, Goodarzi A, Ghavideldarestani M, Emadi A, Ai A, Ahmadi A, Ai J. The Role of Next Generation Sequencing in Diagnosis of Brain Tumors: A Review Study. Archives of Neuroscience. 2020;7(1).

46. Mohamed Asik R, Suganthy N, Aarifa MA, Kumar A, Szigeti K, Mathe D, et al. Alzheimer's disease: A molecular view of β-amyloid induced morbific events. Biomedicines. 2021;9(9):1126.

47. Torabimehr F, Kordi MR, Nouri R, Ai J, Shirian S. The role of forced and voluntary training on accumulation of neural cell adhesion molecule and polysialic acid in muscle of mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2020;2020(1):5160958.

48. Muzio L, Viotti A, Martino G. Microglia in neuroinflammation and neurodegeneration: from understanding to therapy. Frontiers in neuroscience. 2021; 15: 742065.

49. Bir SC, Khan MW, Javalkar V, Toledo EG, Kelley RE. Emerging concepts in vascular dementia: a review. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2021;30(8):105864.

50. Trejo-Lopez JA, Yachnis AT, Prokop S. Neuropathology of Alzheimer's disease. Neurotherapeutics. 2022;19(1):173-85.

51. Takahashi RH, Nagao T, Gouras GK. Plaque formation and the intraneuronal accumulation of β-amyloid in Alzheimer's disease. Pathology international. 2017;67(4):185-193.

52. van der Kant R, Goldstein LS, Ossenkoppele R. Amyloid-β-independent regulators of tau pathology in Alzheimer disease. Nature Reviews Neuroscience. 2020;21(1):21-35.

53. Vetrivel KS, Thinakaran G. Amyloidogenic processing of β-amyloid precursor protein in intracellular compartments. Neurology. 2006;66: S69-S73.

54. Trejo-Lopez JA, Yachnis AT, Prokop S. Neuropathology of Alzheimer's disease. Neurotherapeutics. 2022;19(1):173-185.

55. Greenberg SM, Bacskai BJ, Hernandez-Guillamon M, Pruzin J, Sperling R, van Veluw SJ. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease—one peptide, two pathways. Nature Reviews Neurology. 2020;16(1):30-42.

56. Thal DR, Tomé SO. The central role of tau in Alzheimer's disease: From neurofibrillary tangle maturation to the induction of cell death. Brain Research Bulletin. 2022.

57. d'Abramo C, D'ADamio L, Giliberto L. Significance of blood and cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease: sensitivity, specificity and potential for clinical use. Journal of Personalized Medicine. 2020;10(3):116.

58. Trejo-Lopez JA, Yachnis AT, Prokop S. Neuropathology of Alzheimer's disease. Neurotherapeutics. 2022;19(1):173-185.

59. Tarawneh R, Galvin JE. Distinguishing Lewy body dementias from Alzheimer's disease. Expert review of neurotherapeutics. 2007;7(11):1499-516.

60. Chew H, Solomon VA, Fonteh AN. Involvement of lipids in Alzheimer's disease pathology and potential therapies. Frontiers in physiology. 2020; 11: 598.

61. Cao J, Zhong MB, Toro CA, Zhang L, Cai D. Endo-lysosomal pathway and ubiquitin-proteasome system dysfunction in Alzheimer's disease pathogenesis. Neuroscience letters. 2019; 703: 68-78.

62. van der Kant R, Goldstein LS, Ossenkoppele R. Amyloid-β-independent regulators of tau pathology in Alzheimer disease. Nature Reviews Neuroscience. 2020;21(1):21-35.

63. Ghadiri T, Azarfarin M, Namvar G, Samnia Z. Underlying Mechanisms of Neuroprotective Actions of Klotho Against Cognitive Impairment in Neurodegenerative Diseases. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2024;12(1):1-17.

64. Sasan H, Samareh Gholami A, Hashemabadi M. Alteration in the Expression of Alzheimer's-Related Genes in Rat Hippocampus by Exercise and Morphine Treatments. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2019;7(4):23-29.

65. Moradi HR, Abdollahinezhad S, Heydarian S. The Role of Exosomes in the Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Parkinson's and Alzheimer's Diseases. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2024; 12(2):87-101.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.61186/shefa.12.3.103]