Neurological Alterations in Cognitive Impairment

Parastoo Barati Dowom[1, 2], Marzieh Darvishi[3]*, Khadijeh Heidarbeigi[3]

[1]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran

[2]Department of Physiology, Faculty of Sciences, Qom Branch, Islamic Azad University, Qom, Iran

[3]Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

Article Info:

Received: **13 Feb 2016** ***Accepted*****: 26 Jul 2016**

ABSTRACT

Introduction: Cognitive functions contains the processing of thoughts, memory, and attention. Deficiency in one or all of the abovementioned functions may cause behavioral changes that commonly is known as cognitive disorders. The most common cognitive disorders are Alzheimer's disease and Parkinson's disease. These diseases, in addition to the destruction of cognitive behavior (memory, learning and attention) are associated with disability of movement, a common symptom of cognitive impairment. These diseases are accompanied by many histological alterations, such as extracellular amyloid–β (Aβ) peptide–containing plaques, tau protein, astrocytic gliosis, and reactive micoglia. This histological changes are linked with the abnormalities of the receptors. The pathological effect in the structures and functions of neural receptors leads to dysregulation of intracellular pathways and cellular signals. ***Conclusion:*** The intracellular signaling cascade regulated calcium ion flux, membrane excitability, and activation of various receptors. Neurotransmitters play an important role in facilitating the processes of learning and memory. Impairment of these receptors may cause cognitive changes.

Key words:

1. Alzheimer Disease
2. Parkinson Disease
3. Cognition

Corresponding Author: Marzieh Darvishi

E-mail: *Marzidarvish@yahoo.com*

doi: 10.18869/acadpub.shefa.4.4.99

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-04]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.4.99]

تغییرات عصبی در اختلال شناختی

پرستو براتی دوم[۱،۲]، مرضیه درویشی[۳*]، خدیجه حیدربیگی[۳]

[۱]مرکزتحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم‌الانبیاء، تهران، ایران

[۲]گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پایه، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران

[۳]گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۲۴ بهمن ۱۳۹۴ **تاریخ پذیرش:** ۵ مرداد ۱۳۹۵

چکیده

مقدمه: عملکردهای شناختی، شامل پردازش افکار، حافظه و توجه است. نقص در یک یا تمام فعالیت‌های گفته شده ممکن است تغییرات رفتاری ایجاد کند که عموماً با عنوان اختلالات شناختی شناخته شده است. رایج‌ترین اختلالات شناختی بیماری آلزایمر و بیماری پارکینسون هستند. این بیماری‌ها علاوه بر تخریب شناختی رفتاری (حافظه، یادگیری و توجه) با ناتوانی حرکت، یک علامت شایع اختلال شناختی همراه هستند. این بیماری‌ها با تغییرات بافتی بسیاری مانند پلاک‌های حاوی پپتید آمیلوئید بتا خارج سلولی، پروتئین تائو، آستروگلیوزیس و میکروگلیای فعال همراه هستند .این تغییرات بافت‌شناسی با ناهنجاری‌های گیرنده‌ها به هم مرتبط هستند. اثر پاتولوژی در ساختارها و عملکردهای گیرنده‌های عصبی منجر به اختلال در تنظیم مسیرهای داخل سلولی و سیگنال‌های سلولی میگردد. **نتیجه‌گیری:** آبشار سیگنال داخل سلولی جریان یون کلسیم، تحریک پذیری غشاء و فعالسازی گیرنده‌های مختلف را تنظیم می‌کند. انتقال دهنده‌های عصبی نقش مهمی در تسهیل فرایندهای یادگیری و حافظه ایفاء می‌کنند. اختلال در این گیرنده‌ها ممکن است تغییرات شناختی ایجاد کند.

کلید واژه‌ها:

۱. بیماری آلزایمر
۲. بیماری پارکینسون
۳. شناخت

* **نویسنده مسئول:** مرضیه درویشی

آدرس الکترونیکی: *Marzidarvish@yahoo.com* .

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-04]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.4.99]

مقدمه

تعریف اختلالات شناختی و انواع آن

به مجموعه‌ای از اختلالات عصبی که می‌تواند به صورت مستقیم و یا غیرمستقیم (به صورت پایدار و یا گذرا) با ایجاد اختلال در عملکرد شناختی و هیجانی سیستم عصبی، موجب ایجاد آشفتگی در آگاهی فرد نسبت به خود و جهان اطرافش شود اختلال شناختی می‌گویند که این امر ناهنجاری‌های رفتاری خاصی را به وجود می‌آورد که زندگی فردی و اجتماعی شخص بیمار را به‌شدت تحت تأثیر قرار می‌دهد. بر اساس طبقه‌بندی ICD[1] این گروه از اختلالات عصبی با عبارت اختلالات ارگانیک ذهنی شناخته می‌شوند و می‌توان آن‌ها را به چهار گروه بزرگ تقسیم‌بندی نمود که عبارتند از:

- روان‌آشفتگی[2]
- زوال عقل[3]
- اختلال حافظه و یادگیری[4]
- اختلال حافظهٔ ناشی از بیماری‌های دیگر

این بیماری‌ها با کاهش حافظه و یادگیری همراه هستند که ناشی از مداخلهٔ رویکردهای سلولی تغییر یافته در اثر عوامل پاتولوژیک بیماری می‌باشند (۱، ۲).

آسیب‌شناسی اختلالات شناختی

این گروه از اختلالات عصبی همراه با تغییراتی در ساختار سلول عصبی می‌باشند که این امر منجر به مکانیسم‌های متفاوتی می‌گردد. مطالعات آسیب‌شناختی، تشکیل پلاک‌های فیبری و توده‌های تجمع یافتهٔ پروتئین آمیلوئید بتا در سیستم اعصاب مرکزی را تأیید می‌کند. علاوه بر آن کاهش سلول‌های عصبی در نواحی مختلف مغز از دیگر علایم این اختلالات می‌باشد. همچنین کاهش و تخریب سیناپس‌های عصبی در هیپوکامپ و قشر مغز همراه با کاهش بیان فاکتورهای عصبی و تغییر گیرنده‌های ناقلین عصبی[5] نیز از موارد آسیب‌شناسی این بیماری‌ها می‌باشند. از این میان تغییر در گیرنده‌های انتقال‌دهنده در سطح سلول‌ها نقش مهمی در بروز علایم بیماری دارد از این رو در خلاصهٔ مقالهٔ حاضر به تغییرات موجود در سطح نورون‌ها با تکیه بر بیماری‌هایی چون آلزایمر (AD)[6] و پارکینسون (PD)[7] پرداخته شده است (۳).

الف) پلاک‌های بتا آمیلوئید

در بیماری‌های شناختی همچون آلزایمر ساختارهای پروتئینی کروی شکلی در خارج سلول‌های عصبی برخی مناطق مغز و ساختارهای پروتئینی رشته‌ای در جسم سلولی نورون‌ها تشکیل می‌شود. این ساختارهای پروتئینی که به آن‌ها اجسام آمیلوئیدی گفته می‌شود، در اثر برخی تغییرات در پروتئوم سلول‌های عصبی و به هم خوردن تعادل و تغییر در میزان و یا ساختار پروتئین‌های پرسینیلین، آپولیپو پروتئین E، سینوکلئین و پپتید آمیلوئید بتا ایجاد می‌شود (۴).

یکی از مهم‌ترین این پروتئین‌ها، پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید نام دارد. این پروتئین یک پروتئین داخل غشایی تک گذری است که به میزان بالا در سلول‌های دستگاه عصبی بیان می‌شود و در اتصال سلول‌ها به هم، تماس سلول‌ها و اتصال به ماتریکس خارج سلولی نقش دارد. پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP)[8] از طریق دو مسیر، تقسیم‌های پروتئینی را انجام می‌دهد. در مسیر غیرآمیلوئیدی که به‌وسیلهٔ دو نوع آنزیم پروتئولیتیک بتا و گاما سکرتاز منجر به تقسیم پروتئین می‌گردد، انواع مختلفی از قطعات آمیلوئید را می‌سازد. آنزیم BACE1 بزرگ‌ترین آنزیم بتا سکرتاز شناسایی شده در مغز می‌باشد. مدل‌های توکسیک آمیلوئید با شکسته شدن پروتئین توسط BACE1 به دو پپتید C99 و APPβ[9] تبدیل می‌شود و در نهایت APPβ به وسیلهٔ آنزیم گاما سکرتاز شکسته می‌شود و باعث تولید پلاک‌های آمیلوئید (Aβ)[10] می‌شود. با اثر آنزیم‌های گاما و بتا سکرتاز بر پروتئین App به ترتیب پپتیدهایی به نام آمیلوئید بتا ۴۰ (دارای ۴۰ آمینو اسید) و آمیلوئید بتا ۴۲ ایجاد می‌شوند.

در حالت عادی مقدار این قطعات در سلول کم است و به‌سرعت تجزیه می‌شود. اما اگر در پروتئوم سلول‌های عصبی این تعادل بر هم بخورد و مقدار این قطعات افزایش یابد ساختارهای پروتئینی کروی و در نتیجه اختلالات شناختی را ایجاد می‌کند. در این حالت این تجمع پروتئین‌ها را پلاک‌های آمیلوئید می‌نامند. این پلاک‌ها از ۴۲-۳۶ اسیدآمینه تشکیل شده‌اند که نتیجهٔ توزیع این پلاک‌ها با گذشت زمان و با پیشرفت بیماری تغییر می‌کند. این پلاک‌ها در مرحلهٔ اول به صورت پراکنده بوده و در اکثر نواحی قشر جدید مغز دیده می‌شوند. در مرحلهٔ دوم، پلاک‌ها در مناطقی چون قشر انتورینال و سابیکولوم و ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ انتشار بیشتری دارند. در مرحلهٔ سوم، علایم در هسته‌های قاعده‌ای، تالاموس و هیپوتالاموس می‌باشد. در مرحلهٔ چهارم، آمیلوئیدها به مغز میانی و بصل‌النخاع می‌رسد. در نهایت، پلاک‌های پیری در پونز و مخچه قابل مشاهده می‌باشند. در مراحل بعدی گسترش این پلاک‌ها در نوریت‌های عصبی و ایجاد

[1] International classification of diseases
[2] Delirium
[3] Dementia
[4] Amenstic disorders
[5] Neurotransmitters
[6] Alzheimer's disease
[7] Parkinson's disease
[8] Amyloid precursor protein
[9] Amyloid beta protein precursor
[10] Amyloid beta

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-04]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.4.99]

هسته‌های آمیلوئید می‌باشد. این ساختارها با افزایش علایم شناختی پراکندگی بیشتری را نشان می‌دهد. فاکتور هسته‌ای اریتروئید ۲ مرتبط با فاکتور Nrf2[11] یک تنظیم‌کنندهٔ کلیدی سیستم‌های دفاعی قابل القای داخلی در بدن است و سطح بسیاری از آنتی اکسیدان-ها مانند گلوتاتیون-S ترانسفراز را افزایش می‌دهد. در شرایط آسیب اکسیداتیو، Nrf2 به هسته منتقل می‌شود و به عنصر پاسخ آنتی اکسیدان (ARE)[12] متصل می‌شود و توالی را برای آغاز رونویسی از ژن‌های حفاظت کنندهٔ سلول افزایش می‌دهد. علاوه بر این فاکتور عواملی دیگری نیز وجود دارند که نقش مهمی در تنظیم و مهار این پروتئین‌ها بازی می‌کنند (۶، ۵).

ب) پروتئین‌های فیبریلاری Tau

این ساختارهای پروتئینی اشکال تغییر شکل یافتهٔ صفحات پلاک‌های بتا و از نوع هیپرفسفریلهٔ پروتئین Tau هستند. دانشمندی به نام Braaks توپوگرافی پاتولوژیک پروتئین‌های فیبریلاری Tau را توصیف کرده و بر اساس پراکندگی این پروتئین و شدت درگیری نواحی، آن را به ۶ گروه تقسیم کرده است (۷).

پ) تغییرات گیرنده‌های انتقال‌دهندهٔ عصبی در اختلالات شناختی

۱- گیرنده‌های استیل کولین

گیرندهٔ استیل کولین، پروتئین‌های غشایی منتقل‌کنندهٔ پیام‌های عصبی غالب سیستم عصبی مرکزی و محیطی می‌باشند. در سیستم عصبی مرکزی، استیل کولین در عملکردهایی چون توجه، آموزش، حافظه، هوشیاری، خواب و کنترل حرکات اختیاری نقش دارد. تغییر ساختار سیستم استیل کولین در اختلال‌های شناختی عصبی اصلی مثل اسکیزوفرنی، بیماری‌های آلزایمر، پارکینسون و هانتینگتون حضور دارد. استیل کولین از کولین و آنزیم استیل شکل گرفته است. استیل کولین انتقال یافته و از پایانه‌های عصبی استیل کولین به فضای شکاف سیناپتیک بین اعصاب منتقل می‌گردد و عملکرد خود را با اتصال به گیرنده‌های عصبی موجود در سلول عصبی پس‌سیناپسی القاء می‌کند (۱۲-۸). سیگنال شیمیایی حاصل بعد از اعمال عملکرد خود با استفاده از استیل کولین استراز متابولیزه شده و به‌سرعت به استات و کولین تبدیل می‌شوند. سیستم استیل کولین نقش مهمی در شکل‌گیری حافظه و بازیافت آن دارد. نواحی هیپوکامپ، آمیگدال و قشر مغز از جمله نواحی عملکردی استیل کولین می‌باشند که مسئول پردازش حافظه هستند و به نظر می‌رسد که برای صدمات اکسیداسیون مستعد هستند و از این رو در بیماری آلزایمر بیشتر آسیب می‌بینند. فعالیت استیل کولین استراز مشخص‌کنندهٔ اختلالات ایجاد شده توسط سیستم استیل کولین در مغز می‌باشد. بررسی پاتولوژیک مغز بیماران مبتلا به آلزایمر نشان می‌دهد این گیرنده و زیرگروه‌های آن در این اختلال آسیب می‌بینند. با توجه به ویژگی و حساسیت مولکول استیل کولین، گیرندهٔ آن را در دو گروه گیرنده‌های نیکوتینی و گیرنده‌های موسکارینی[13] طبقه‌بندی می‌کنند. گیرنده‌های نیکوتینی در نواحی اتصالات عصبی -عضلانی و گانگلیون‌های اتونومیک قرار دارند. اثراتی که با واسطهٔ گیرنده‌های نیکوتینی در سیستم عصبی مرکزی اعمال می‌شوند اندک هستند (۱۴-۱۲). با این وجود، سلول‌های رنشاو[14] در شاخ قدامی نخاع به وسیلهٔ انشعاباتی از نورون‌های حرکتی تحریک می‌شوند و انتقال‌دهندهٔ عصبی استیل کولین با استفاده از گیرنده‌های نیکوتینی هستند. همچنین در بعضی نواحی تالاموس و قشر پیشانی مغز اثراتی با واسطهٔ گیرنده‌های نیکوتینی مشاهده شده است. مشخصهٔ این اثرات تحریک سریع است زیرا گیرنده‌های نیکوتینی به کلسیم نفوذپذیر هستند. گیرنده‌های موسکارینی در مغز و ارگان‌های مؤثر بر پاراسمپاتیک جای دارند. مطالعات گذشته مؤید این امر است که گیرنده‌های موسکارینی به طور گسترده‌ای در نواحی مغزی مانند قشر پیریفورم، قشر حسی -حرکتی ثانویه، قشر کمربندی، هستهٔ پوتامن و برخی از مناطق لیمبیک[15] از جمله هستهٔ اکومبنس، هیپوکامپ، قشر جلویی مغز و قشر حرکتی اولیه توزیع شده‌اند. این گیرنده‌های موسکارینی در اختلالات شناختی دخالت دارند. اگرچه پلاک‌های آمیلوئید و ایجاد ساختارهای نوروفیبریلاری (NFTs)[16] از نشانه‌های پاتولوژیک AD هستند با این حال شواهد زیادی مبنی بر نقص در گیرنده‌های استیل کولین در بروز این علایم پاتولوژیک در بیماران AD می‌باشد.

گروهی از دانشمندان نشان دادند تراکم گیرنده‌های موسکارینی نوع ۱ (M1) در بیماران مبتلا به AD تغییر می‌کند با این حال پروتئین M1 در قشر جلوی مغز کاهش می‌یابد که این امر خود با شدت زوال شناختی در ارتباط می‌باشد. علاوه بر آن یافته‌های گروهی از دانشمندان نشان داد که فعال شدن گیرندهٔ موسکارینی M1 موجب تغییر در مکانیسم تولید Aβ در AD می‌گردد از این رو بسیاری از محققین از این یافته جهت درمان علایم ناشی از AD پرداختند. البته گروهی از مطالعات نقش تنظیم کنندگی Aβ را در تولید و ترشح استیل کولین نشان می‌دهد. در مطالعات آزمایشگاهی ترکیب Aβ باعث اختلال در گیرندهٔ M1 شد. به این ترتیب که اثر Aβ منجر به کاهش تحریک کرباکول GTPase در نورون‌های کشت یافته از بخش قشری گردید. در غلظت بالای Aβ تجمع پیامبرهای ثانویهٔ مرتبط با گیرندهٔ شبه M1 کاهش می‌یابد و این امر همراه با کاهش پیام‌رسانی[17] کلسیم و

[11] Nuclear factor E2-related factor 2
[12] Antioxidant response element
[13] Muscarinic receptors
[14] Renshaw cells
[15] Limbic areas
[16] Neurofibrillary tangles
[17] Signaling

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-04]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.4.99]

تجمعات اینوزیتول می‌باشد (۱۷-۱۴).

یکی دیگر از زیرگروه‌های گیرندهٔ نیکوتینی استیل کولین که در سیستم عصبی مرکزی قرار دارد دو نوع اصلی گیرندهٔ 7α و 2β4α هستند. یکی از نواحی که این گیرنده‌ها به وفور قابل مشاهده می‌باشند در ناحیهٔ هیپوکامپ است. در این نواحی گیرنده‌ها در عملکردهای حمایتی و یادگیری نقش اساسی ایفاء می‌کنند. علاوه بر آن میزان گیرنده‌های وابسته به استیل کولین در هیپوکامپ و قشر مغز بالا است. این گیرنده‌ها در بیماری آلزایمر در نواحی هیپوکامپ کاهش می‌یابند درحالی‌که در قشر مغز تغییری پیدا نمی‌کنند. این در حالی است که گیرنده‌های زیرگروه 4α هم در هیپوکامپ و هم در قشر مغز کاهش نشان دادند. مطالعات اخیر نیز کاهش گیرنده‌های نیکوتینی را در مبتلایان به این بیماری نشان داد. در مطالعهٔ بالینی انجام شده بین افراد مبتلا به AD در مقایسه با گروه‌های اختلال شناختی خفیف (MCI)[18] و پیری طبیعی، کاهش قابل توجهی در گیرندهٔ نیکوتین دیده شد. گروهی از دانشمندان نیز توزیع گیرندهٔ استیل کولین 2β4α را در ۱۵ بیمار مبتلا به AD مورد بررسی قرار دادند و بیان کردند که این گیرنده در مراحل اولیهٔ بیماری با اختلالات شناختی رابطه‌ای ندارد. یافته‌های به دست آمده از مطالعات حیوانی نیز مطابق با نتایج انسانی بودند (۱۸، ۹).

یک مطالعهٔ حیوانی بر روی نمونه‌های ترانس ژنیک تأیید کرد که حذف گیرندهٔ 7α استیل کولین در موش نشان داد که با اختلالات شناختی همراه می‌باشد. با این حال، یافته‌هایی نیز وجود دارد که موش ترانس ژنیک مبتلا به AD که فاقد ژن گیرندهٔ 7α استیل کولین است در مقایسه با گروه کنترل، حفاظت نورونی بهتری نشان داده و بهبود رفتار یادگیری و حافظه را در مقایسه با گروه کنترل داشته است. از این رو پیشنهاد شده است که اتصال آمیلوئید به گیرندهٔ 7α استیل کولین موجب فسفوریلاسیون پروتئین Tau می‌گردد. در مدل‌های موش AD بررسی‌ها نشان داد که گیرندهٔ 7α استیل کولین موجب محافظت سلول‌های عصبی از طریق عملکرد کولینرژیک می‌شود و این امر در نواحی هیپوکامپ موجب کاهش پلاک‌های آمیلوئید و اولیگومریزاسیون می‌شود. گروهی نیز دریافتند که بیان گیرندهٔ 7α استیل کولین در سلول‌های عصبی هستهٔ قاعده‌ای افزایش یافته و این نشان از فعالیت جبرانی در پاسخ به کاهش فعالیت کولینرژیک دارد. مطالعات بالینی نشان داده‌اند که آگونیست گیرندهٔ 7α استیل کولین منجر به بهبود نقص‌های شناختی می‌گردد (۲۰، ۱۹).

استیل کولین نقش مهمی در یادگیری، حافظه و فرایند توجه دارد. گیرنده‌های نیکوتینی و موسکارینی به مانند گیرنده‌های کانابینوئیدی در هیپوکامپ پشتی به مقدار زیاد حضور دارند. آگونیست گیرنده‌های موسکارینی و مهارکننده‌های آنزیم استیل کولین استراز که مقدار استیل کولین را در فضای سیناپسی افزایش می‌دهند باعث بهبود حافظه و یادگیری می‌شوند، درحالی‌که آنتاگونیست گیرنده‌های کولینرژیک باعث تخریب حافظه و یادگیری می‌شود. برجسته‌ترین اثر نیکوتین بر روی عملکردهای شناختی در انسان، بالا بردن تمرکز و توجه می‌باشد. مطالعات دیگر نشان داده‌اند که گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین برای نگهداری مناسب عملکرد حافظه مهم هستند و در انواعی از اختلالات سیستم عصبی مرکزی مانند اعتیاد به نیکوتین، بیماری آلزایمر، ترس (اوتیسم)، افسردگی، صرع، بیماری پارکینسون و اسکیزوفرنی دخالت دارند. هیپوکامپ یکی از مناطق مهم مغز است که در یادگیری و حافظه نقش مهمی را بر عهده دارد (۲۲، ۲۱). به علاوه ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ جز مناطقی از مغز است که ورودی‌های کولینرژیک را از هستهٔ میانی سپتوم و نورون‌های موجود در دستهٔ مورب بروکا دریافت می‌کنند. بر اساس مطالعات بیوشیمی و فارماکولوژی، هر دو نوع گیرندهٔ نیکوتینی و موسکارینی در ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ شناسایی شده‌اند. استیل کولین در هیپوکامپ نیز نقش مهمی در اعمال شناختی دارد درحالی‌که نورون‌های موجود در شبکهٔ داخلی هیپوکامپ پشتی و از ناحیهٔ CA1 به CA3 گلوتاماتی می‌باشند، اما نورون‌هایی که از ناحیهٔ سپتوم به هیپوکامپ می‌آیند کولینرژیک هستند.

در زمینهٔ بررسی مکانیسم‌های عملکردی گیرندهٔ استیل کولین در بهبود نقص‌های شناختی بیماران مبتلا به AD می‌توان این طور عنوان نمود که گیرنده‌های استیل کولین به واسطهٔ تبادلات و پیام‌رسانی کلسیم، نقش مهمی در یادگیری و حافظه در پیری داشته است. فعال شدن گیرنده‌های استیل کولین باعث تبادل کلسیم و انتقال آن به داخل سلول و به موجب آن انجام یکسری فعالیت‌های داخل سلولی وابسته به کلسیم از جمله بیان ناقلین عصبی می‌شود که باعث رخدادهایی چون یادگیری و حافظه می‌گردد. فعال شدن گیرنده‌های استیل کولین سه نوع سیگنال کلسیم سیتوپلاسمی را تنظیم می‌کند: سیگنال‌های لحظه‌ای، کوتاه‌مدت (از طریق آبشاری از سیگنال‌های داخل سلولی) و طولانی‌مدت (از طریق بیان ژن). فعالسازی گیرنده‌های استیل کولین می‌تواند ترشح دوپامین را ازطریق مسیر پروتئین کیناز C (PKC)[19] در جسم مخطط تنظیم نماید. تجمع آمیلوئید بتا و پروتئین Tau موجب تغییر سیستم کولینرژیک در بخش‌های متعدد مغز از طریق سنتز و آزادسازی ACH[20] و AchRs[21] می‌شود. الیگومرهای بتا آمیلوئید ممکن است با اتصال به گیرنده‌های استیل کولین و تحریک مسیرهای پیام‌رسانی موجب تغییر در انتقال کلسیم و اختلال در روندهای شناختی گردد (۲۶-۲۳).

[18] Mild cognitive impairment
[19] Protein kinase C
[20] Acetylcholine
[21] Acetylcholine receptor

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-04]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.4.99]

اگرچه مطالعات بسیاری ارتباط بین AD و گیرنده‌های استیل کولین را مورد بررسی قرار داده‌اند ولی مطالعات اندکی در مورد ارتباط PD با گیرنده‌های استیل کولین وجود دارد. دانشمندان نشان دادند که گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین در منطقهٔ نیگرواستریاتال فراوان هستند و ممکن است با بروز PD در ارتباط باشند. در بررسی گروهی از محققین بیان شد که تراکم گیرندهٔ a4b2 استیل کولین به طور قابل توجهی با کاهش رفتارهای شناختی در بیماران مبتلا به PD در ارتباط است. البته این کاهش تراکم گیرنده در ساقهٔ مغز و لوب پیشانی افراد مبتلا به PD دیده شد. بررسی افراد دچار PD نشان داد که بیان گیرندهٔ نیکوتینی در تمام نواحی مغز کاهش یافته و تا به حال همبستگی منفی با زوال عقل در PD مطرح نشده است (۲۵، ۲۴).

۲- گیرنده‌های آدرنرژیک

گیرنده‌های آدرنرژیک، کلاس متابوتروپیک از گیرنده‌های GPCRs[22] هستند که حساس به کاتکول آمین‌ها و به طور خاص حساس به نوراپی نفرین و اپی نفرین می‌باشند. دو گروه اصلی از گیرنده‌های آدرنرژیک وجود دارد، α و β و چندین زیرگروه برای این گیرنده‌ها تعریف شده است که از آن جمله می‌توان به α1، α2، β1، β2 و β3 اشاره کرد. مسیرهای نورآدرنرژیک که بخش عمده‌ای از آن‌ها از لوکوس سرولئوس منشاء می‌شوند، نقش مهمی در تنظیم فرایندهای حافظه و یادگیری دارند. لوکوس سرولئوس، آمیگدال، هیپوکامپ و قشر جدید مغز نواحی مهم مغز هستند که فرایندهای شناختی را با واسطهٔ گیرنده‌های نورآدرنرژیک تنظیم می‌کنند. نوراپی نفرین توانایی زیادی در رهاسازی ناقلین عصبی و نوروپپتیدها از نورون‌های رابط در هیپوکامپ دارد. بررسی‌های انجام شده توسط محققین بر این امر استوار است که گیرنده‌های آدرنرژیک ارتباط نزدیکی با اختلال شناختی در AD دارند (۲۸، ۲۷).

گیرنده‌های آدرنرژیک β و α ارتباط قابل توجهی با اختلال شناختی ناشی از AD دارند. گیرنده‌های β2 در قشر جلوی مغز و هیپوکامپ افراد مبتلا به AD افزایش می‌یابد. درحالی‌که فعالسازی گیرنده‌های β2 نورآدرنرژیک توسط آگونیست‌ها در بخش‌هایی از جمله آمیگدال، حافظه را در موش صحرایی افزایش داده است. از این رو بیان گردید که اپی نفرین، حافظه‌های ناشی از حالات هیجانی و احساسی را از طریق فعالسازی گیرنده‌های β2 نورآدرنرژیک تعدیل می‌کند. مطالعات انجام شده در توالی ژنتیکی گیرنده‌های آدرنرژیک نشان داد که تغییرات در انواع مختلف گیرنده‌های آدرنرژیک همراه با تغییرات شناختی همچون پرخاشگری در افراد مبتلا به AD همراه است. برای مثال، افزایش تراکم گیرنده‌های آدرنرژیک β1 و β2 در قشر مخچهٔ بیماران مبتلا به AD دیده شده این در حالی بود که هیچ تفاوت قابل توجهی در گیرنده‌های آدرنرژیک نواحی قشر جلوی مغز یا هیپوتالاموس دیده نشد. مطالعهٔ دیگری در این مورد انجام شد که نشان داد، تراکم پایینی از گیرنده‌های α2 در قشر جلوی مغز بیماران AD وجود دارد. گروهی از مشاهدات نیز نشان داد که گیرندهٔ α2 آدرنرژیک در هیپوکامپ و قشر جلوی مغز در بیماران مبتلا به AD به طور چشمگیری کاهش یافته است. با این حال، برخی از مطالعات نتایج متناقضی گزارش کرده‌اند و گیرنده‌های آدرنرژیک α1 را در زوال عقل و رفتار تهاجمی بیماران مبتلا به AD نشان دادند. به این ترتیب در یک جمع‌بندی کلی از اثر گیرنده‌های آدرنرژیک بر اختلال شناختی نشان داده شد که این ناقل عصبی نقش تعیین کننده‌ای بر مکانیسم این روند دارد. استفاده از آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌ها در مطالعات مختلف نشان می‌دهد که سیستم نورآدرنرژیک در شکل‌گیری حافظه نقش مهمی دارد (۳۲-۲۹).

دانشمندان در سال ۱۹۸۰ ارتباط بین گیرنده‌های آدرنرژیک و بیماری پارکینسون را مطرح کردند. آن‌ها نشان دادند که افزایش تراکم گیرندهٔ α1 و β1 آدرنرژیک و کاهش گیرنده‌های آدرنرژیک α2 در بیماران PD رخ می‌دهد. همچنین بررسی‌ها نشان داد که این کاهش گیرنده‌های آدرنرژیک α1 در نواحی قشر جلویی مغز و هستهٔ پوتامن در بیماران PD اتفاق می‌افتد. آنتاگونیست گیرندهٔ α1 آدرنرژیک پرازوسین به صورت وابسته به دوز می‌تواند بر بیماری پارکینسون اثر داشته باشد و در پاتولوژی سلول‌های عصبی نقش دارد. فعال شدن گیرنده‌های آدرنرژیک α1 و α2 در هستهٔ زیر تالاموس (STN)[23] فعالیت‌های حرکتی وابسته به این هسته را کنترل می‌کند. در نتیجه نقش گیرنده‌های آدرنرژیک α1 و α2 در تنظیم سلول‌های عصبی STN مشخص می‌باشد. بسیاری از مطالعات، رابطهٔ بین گیرنده‌های آدرنرژیک و PD را نشان داده‌اند اما مطالعات کمی در مورد ارتباط اختلال شناختی ناشی از این بیماری با گیرنده‌های آدرنرژیک را بیان کرده است (۳۴، ۳۳).

۳- گیرنده‌های سروتونین

سرتونین یک ناقل عصبی مونوآمین می‌باشد که نقش مهمی در عملکردهای فیزیولوژیکی همچون خواب، تغذیه، رفتارهای جنسی، تنظیم دما، درد و رفتارهای شناختی (اضطراب، افسردگی و حافظه) ایفاء می‌کند. نورون‌های سرتونرژیک از نواحی خلفی و میانی هستهٔ رافهٔ مغز منشاء می‌گیرند و سرتونین را به صورت پاراکرین ترشح کرده و فعالیت‌های مغزی را شکل می‌دهند. حداقل ۱۶ نوع مختلف از گیرنده‌های سروتونین وجود دارد که می‌توان آن‌ها را به هفت زیرگروه از 5-HT1 تا 5-HT7 تقسیم کرد که اساس این تقسیم‌بندی، مکانیسم‌های

[22] G protein-coupled receptors
[23] Subthalamic nucleus

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-04]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.4.99]

فیزیولوژیک مغز در مورد این ناقلین عصبی می‌باشد و برای این منظور از اطلس‌های به دست آمده از توزیع گیرندهٔ سروتونین در مغز طبیعی و غیرطبیعی انسان در سال ۱۹۸۵ به کار برده شده است. بسیاری از این گیرنده‌ها به غیر از گیرندهٔ 5-HT1 متعلق به خانوادهٔ GPCR می‌باشند (۳۶، ۳۵).

فعالیت این گیرنده‌ها از طریق مسیرهای انتقال سیگنال باعث تحریک پاسخ‌های داخل سلولی مانند مهار آدنیلیل سیکلاز / پروتئین کیناز A (PKA)[۲۴] و یا فسفولیپاز C (PLC)[۲۵] / پروتئین کیناز C می‌شود که این وقایع موجب تنظیم سیگنال‌های پروتئین کینازی خارج سلولی می‌گردد. با ایجاد این آبشار از پیام‌رسانی‌های سلولی، میتوژن و تکثیر سلولی افزایش یافته و این امر در بازسازی سلول‌های عصبی به دنبال بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی[۲۶] مؤثر است و به این ترتیب در بهبود علایم زوال مغز نقش دارد. بررسی‌ها نشان داده که گیرنده‌های 5-HT1A باعث تنظیم نوروژنزیس در بخش گرانولار شکنج دندانه‌ای[۲۷] هیپوکامپ می‌شوند. فعالیت این گیرنده موجب افزایش تکثیر سلول‌های پیش‌ساز عصبی می‌شود این در حالی است که آنتاگونیست‌های آن منجر به کاهش نوروژنزیس در شکنج دندانه‌ای می‌شوند (۳۸، ۳۷). این روند از طریق مسیر پروتئین کیناز فعال کنندهٔ میتوژن (MAPKs)[۲۸] انجام می‌شود.

در سال‌های اخیر مطالعات گسترده‌ای انجام شده که نشان می‌دهد گیرندهٔ 5-HT نقش مهمی در روند یادگیری و حافظه ایفاء می‌کند و اختلال در این گیرندهٔ عصبی منجر به اختلالات شناختی می‌گردد. در مطالعه‌ای ارتباط منفی بین حافظهٔ کلامی و عملکرد گیرندهٔ 5-HT1A در هیپوکامپ بیان گردید. علاوه بر این بررسی‌ها نشان داد که این گیرنده بر اضطراب و افسردگی نیز نقش دارد به این ترتیب که حذف این گیرنده پاسخ‌های اضطرابی و افسردگی را افزایش می‌دهد. مشابه با این گیرنده بررسی‌های انجام شده بر روی 5-HT1B/1D نیز نشان داد که این گیرنده نیز با بیماری AD در ارتباط می‌باشد. تراکم این گیرنده در نواحی پیشانی و گیجگاهی مغز به صورت معنی‌دار در افراد دچار AD کاهش می‌یابد و این یافته‌ها با کاهش نمرات آزمون (MMSE)[۲۹] تأیید گردید. گروهی از دانشمندان در بررسی‌های خود نشان دادند که امتیاز آزمون MMSE بیشتر در ارتباط با تخریب سلول‌های عصبی می‌باشند درحالی‌که کمتر وابسته به تغییرات ریخت‌شناسی[۳۰] و عملکردی گیرنده‌های 5-HT می‌باشد. در این مطالعه شدت زوال عقل با نمرات MMSE بیمار اندازه‌گیری شد، یافته‌های به دست آمده حاکی از مطابقت آن با تخریب سلول‌های عصبی بود. بر خلاف آن، تصاویر به دست آمده از توموگرافی انتشار پوزیترون (PET)[۳۱] کاهش قابل توجه تراکم گیرندهٔ 5-HT1A در هیپوکامپ، شکنج گیجگاهی و شکنج پس‌سری تحتانی بیماران مبتلا به AD را نشان دادند. در این مطالعه نتایج حاصل از تحقیق نشان داد که گیرندهٔ 5-HT نقش مهمی در رفتارهای تهاجمی دارد و می‌توان از آگونیست‌های آن جهت درمان علایم پاتولوژیک بیماری استفاده کرد. در توافق با این داده گروهی از دانشمندان نیز ارتباط این گیرنده با حافظه و یادگیری را بیان کردند. یافته‌های متفاوت حاصل از این مطالعات، نهایتاً به این امر منتج گردید که این گیرنده‌ها عملکردهای متفاوتی را در مغز کنترل می‌کنند. گیرندهٔ 5-HT2 مشابه با گیرندهٔ 5-HT1A به طور گسترده‌ای در مغز توزیع شده و در ارتباط با اختلال عملکرد شناختی می‌باشد. با استفاده از روش تصویربرداری PET، دانشمندان کاهش قابل توجه گیرندهٔ 5-HT2 را در نواحی قشر جدید مغز بیماران AD نسبت به افراد سالم گزارش دادند. علاوه بر آن بررسی‌ها نشان داد که این کاهش بیشتر در سلول‌های عصبی قشر پیشانی و گیجگاهی رخ می‌دهد. هرچه تعداد گیرنده‌ها در قشر جدید مغز کمتر باشد احتمال بروز اختلالات زوال عقل و شناختی در بیماران AD بیشتر است (۴۲-۳۹).

در مطالعهٔ دیگری با استفاده از روش تصویربرداری پیشرفته بیماران مبتلا به اختلال شناختی خفیف را بررسی کردند و کاهش شدیدی در گیرنده‌های 5-HT2A قشر جدید مغز و استریاتوم مشاهده کردند. مطالعات انجام شده در این رابطه یک اصل مهم را اشاره دارد و آن ارتباط گیرندهٔ 5-HT2 و زوال شناختی در بیماری AD می‌باشد. با این حال، بر خلاف گیرنده‌های 5-HT2 و 5-HT6، گیرندهٔ 5-HT4 به میزان قابل توجهی در تنظیم رفتارهای شناختی درگیر هستند. گیرندهٔ سروتونین 5-HT6 با مکانیزم‌های مختلفی که تحت کنترل خود دارد موجب تنظیم فعالیت‌های شناختی می‌گردد. در سیستم عصبی مرکزی (CNS)[۳۲]، این گیرنده‌ها عمدتاً در جسم مخطط، هیپوکامپ و نواحی قشری از مغز توزیع شده‌اند (۴۴، ۴۳).

بررسی‌ها نشان می‌دهد که بلاک گیرندهٔ 5-HT6 منجر به بهبود اختلالات یادگیری و حافظه می‌گردد. در مطالعه‌ای دیگر محققین دریافتند که آنتاگونیست گیرندهٔ 5-HT6، به طور قابل توجهی باعث بهبود حافظه می‌گردد. درمان اختلالات حاد یا مزمن زوال مغز با آنتاگونیست گیرندهٔ 5-HT6 در نمونه‌های آزمایشگاهی با موفقیت انجام شده است. علاوه بر این دانشمندان گزارش دادند که فعال شدن گیرنده‌های 5-HT6،

[24] Protein kinase A
[25] Phospholipase C
[26] Neurodegenerative
[27] Dentate gyrus
[28] Mitogen-activated protein kinase
[29] Mini mental state examination
[30] Morphology
[31] Positron emission tomography
[32] Central nervous system

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-04]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.4.99]

با استفاده از آگونیست آن‌ها ممکن است با تقویت طولانی‌مدت (LTP)[33] شکل‌پذیری سیناپسی در روند زوال عقل و عملکرد شناختی مؤثر باشد. چند مسیر پیام رسانی 5-HT در بهبود نقص‌های شناختی نشان داده شده است. گیرنده‌های 5-HT6 فعال‌کنندهٔ G پروتئین‌ها باعث تحریک آدنیلیل سیکلاز و تولید پیامبرهای واسطه‌ای می‌گردد. سیکل cAMP فعال‌کنندهٔ PKA می‌باشد که عامل کاهش دهندهٔ فسفات و تنظیم کنندهٔ کلسیم است، این فاکتور باعث تحریک پذیری غشاء و عوامل رونویسی cAMP، مانند CREB[34] می‌شود. گروهی از مطالعات نشان داد که 5-HT6 فعال کنندهٔ پروتئین‌های گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA)[35] می‌باشد. گیرندهٔ 5-HT6 در تنظیم گروه وسیعی از ناقلین عصبی همچون گلوتامات و استیل کولین دخالت دارند و در تسهیل فرایندهای یادگیری و حافظه نقش دارند. علاوه بر این، فعالیت میکروگلیا و آستروسیت‌ها به دنبال شکل‌گیری پلاک‌های آمیلوئید منجر به آسیب نورونی و اختلال در ارتباط سیناپسی و تغییر در ناقلین عصبی و پیامرسانی پیامبرهای ثانویهٔ وابسته به آن‌ها می‌گردد (۴۹-۴۵).

اختلال PD با از دست دادن سلول‌های عصبی دوپامینی جسم سیاه ایجاد می‌گردد و این امر موجب کاهش چشمگیری در مسیر دوپامینی استریاتالی می‌گردد. هر چند تخریب سیستم دوپامینی نیگرواستریاتال، نقش اساسی در این بیماری ایفاء می‌کند ولی دخالت سایر سیستم‌های ناقلین عصبی مانند کولینرژیک، نورآدرنرژیک و سرتونرژیک هم در این بیماری رد نمی‌شود. از میان سیستم‌های مذکور، سیستم سرتونرژیک به دنبال بروز بیماری پارکینسون دچار تغییراتی می‌شود. به طوری که بعد از تخریب نورون‌های دوپامینی، نورون‌های سرتونینی تزاید یافته و تعداد گیرنده‌های سرتونینی هم افزایش می‌یابد و به این ترتیب این نورون‌ها می‌توانند عملکرد سیستم دوپامینی را بر عهده بگیرند. مطالعات نشان می‌دهد که در تنظیم فعالیت‌های حرکتی، سیستم سرتونرژیک نقشی اساسی دارد و این امر از طریق گیرنده‌های 5- HT سرتونینی که در عقده‌های قاعده‌ای وجود دارند، واسطه‌گری می‌شود. بعد از تخریب سیستم دوپامینی، نورون‌های سرتونرژیک با دارا بودن آنزیم‌های آروماتیک آمینو اسید دکربوکسیلاز (AADC)[36] و ناقل وزیکولی مونوآمینی تیپ ۲ که از اجزای اساسی برای تبدیل و ذخیره‌سازی دوپامین محسوب می‌شوند، می‌توانند دوپامین سنتز نماید و آن را در داخل وزیکول‌های سیناپسی به همراه سرتونین ذخیره کند. از آنجایی که دوپامین ساخته شده توسط نورون‌های سرتونین به همراه سرتونین در وزیکول‌های مشترکی ذخیره می‌گردد، بنابراین به‌عنوان یک ناقل عصبی کاذب شناخته می‌شود. شواهد موجود حاکی از این امر می‌باشد که تحریک گیرنده‌های 5-HT، می‌تواند اثر تنظیمی بر آزادسازی دوپامین در جسم مخطط داشته باشد (۵۱، ۵۰). از طرفی تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که تحریک این گیرنده‌ها می‌تواند اثر ضد پارکینسونی بر مدل‌های حیوانی داشته باشد. از طرفی کنش متقابل کولینرژیک و سروتونرژیک نقش مهمی در یادگیری و حافظه دارد. همچنین ساختارهایی در مغز پستانداران وجود دارد که در آن‌ها می‌توان سوبستراهای نوروآناتومیک کولینرژیک و سروتونرژیک را شناسایی کرد. این ساختارها شامل هستهٔ مغز قدامی، هستهٔ تگمنتال پشتی -جانبی و هیپوکامپ، استریاتوم و تعدادی ناحیهٔ قشری است. می‌توان بیان کرد که سروتونین باعث کاهش ناقلین عصبی تحریکی استیل کولین شده و البته استیل کولین ناقل عصبی‌ای است که در فرایند یادگیری و پردازش حافظه دخالت زیادی دارد، از طرفی مطالعات تجربی روی حیوانات نشان داده است که کاهش فعالیت کولینرژیک و سروتونرژیک موجب کاهش هماهنگی یادگیری در حیوانات AD و PD می‌شود. نویسندگان پیشنهاد کرده‌اند که دژنراسیون توأم سیستم‌های استیل کولین و سروتونین با اختلالات رفتاری و شناختی ارتباط دارند. از آنجا که انتقال عصبی سروتونین و استیل کولین در فرایند حافظهٔ فضایی به صورت تحریکی فعال می‌شود، این موضوع پیشنهاد می‌کند که این سیستم‌های انتقال دهندهٔ عصبی، فعالیت‌های شناختی و رفتاری را تنظیم می‌کند (۵۳، ۵۲).

۴- گیرنده‌های گلوتامات

گلوتامات عمده‌ترین مادهٔ میانجی عصبی تحریکی در دستگاه عصبی پستانداران می‌باشد و کانال‌های گیرندهٔ گلوتامات فراوان‌ترین نوع کانال گیرنده در سیستم عصبی مرکزی می‌باشند و در پایانه‌های پس‌سیناپسی به وسیلهٔ G پروتئین جفت شده و گیرنده‌های گلوتاماتی یونوتروپیک شناسایی شده است. گیرنده‌های گلوتاماتی در سه گروه اصلی تقسیم‌بندی می شوند که در هر سه گلوتامات با تمایل بالایی ترکیب می‌شود. تحقیقات نشان می‌دهند که گلوتامات انتقال پیام‌های گلوتاماتی را تسهیل می‌نماید، گیرندهٔ N -متیل-D-آسپارتات (NMDA)[37]، یکی از گیرنده‌های یونوتروپیک متعلق به خانوادهٔ گلوتامات است، به طور گسترده در قشر مغز، هیپوکامپ، هستهٔ اکومبنس و جسم مخطط قرار گرفته است. تغییرات گیرنده‌های NMDA در مغز در ارتباط نزدیک با بسیاری از عملکردهای مهم مغز، از جمله آپوپتوز نورونی، توجه و همچنین اضطراب و افسردگی می‌باشد. این گیرنده نقش اساسی در القای تقویت طولانی‌مدت سیناپسی و تغییر شکل سیناپسی دارند که این‌ها پدیده‌هایی می‌باشند که شکل‌گیری حافظه را در هیپوکامپ تحت تأثیر قرار می‌دهند (۵۵، ۵۴).

[33] Long-term potentiation
[34] Response element binding protein
[35] gamma-Aminobutyric acid
[36] Enzyme aromatic-L-amino-acid decarboxylase
[37] N-methyl-D-aspartate

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-04]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.4.99]

مطالعات اخیر نشان داده که گیرنده‌های NMDA در مناطق مختلف مغز، مانند آمیگدال و هیپوکامپ در روند اضطراب و ترس نقش دارند. تنظیم گلوتامات نقش مهمی در بیماریزایی و مرگ نورون‌ها در بیماری‌های عصبی مانند AD دارد. علاوه بر نقش انتقال گلوتامات در بیماری‌های عصبی، گیرنده‌های NMDA نیز نقش کلیدی در گسترش بیماری AD دارند. از آنجا که گیرنده‌های NMDA در مکانیسم‌های AD اهمیت دارند، بسیاری از مطالعات انجام شده در این زمینه به بررسی ارتباط بین گیرنده‌های NMDA و AD پرداخته است.

در مطالعه‌ای محققین گزارش دادند که NMDA در هیپوکامپ و جسم مخطط موش‌هایی که به بیماری AD مبتلا بودند کاهش یافته است و این کاهش با زوال عقل و اضطراب در ارتباط است. در مطالعه‌ای بالینی، دانشمندان نشان دادند که زیر واحد NR2A گیرندهٔ NMDA به طور قابل توجهی در شکنج‌های چشمی -پیشانی بیماران آلزایمری دارای اضطراب بالا در مقایسه با اضطراب کم کاهش یافته است، تغییرات در بیان گیرندهٔ NMDA در مغز باعث بروز علایمی چون اضطراب می‌شود. علاوه بر آن مطالعاتی نیز کاهش گیرندهٔ NMDA در منطقهٔ CA1 هیپوکامپ بیماران مبتلا به AD را نشان داد. شدت بیان گیرندهٔ NMDA NR1 در ناحیهٔ CA هیپوکامپ در افراد سالم نسبت به افرادی که دچار اختلالات خفیف AD هستند کمتر می‌باشد (۵۶، ۵۷).

درحالی‌که سطح mRNA مربوط به گیرنده‌های NR2A و NR2B در قشر آنترورینال و هیپوکامپ بیماران AD در مقایسه با گروه سالم کاهش نشان می‌دهد. در مطالعهٔ دیگری هیچ تفاوت قابل توجهی از بیان گیرندهٔ NR1 در مناطق مختلف مغز مانند لوب پیشانی و مناطق CA1 در مقایسه با افراد سالم مشاهده نشد. با این حال، کاهش گیرنده‌های NR1 در هیپوکامپ و افزایش آن در شکنج پیشانی[38] و گیجگاهی[39] سطحی گزارش شده است. یافته‌هایی دیگر نشان داد که سطح بیان NR1 به طور قابل توجهی در بیماران مبتلا به AD کاهش یافته است. در مطالعهٔ دیگری نیز کاهش گیرنده‌های NMDA NR2 در مغز بیماران AD تأیید گردید. علاوه بر ناحیهٔ هیپوکامپ، تغییرات گیرنده‌های NMDA در مناطق دیگر مغز نیز یافت می‌شود. برای مثال مطالعات، بیان بالای گیرندهٔ NMDA را در سلول‌های لایهٔ عمیق قشر پیشانی بیماران مبتلا به AD نشان داد. با این حال تجمع گیرنده‌های NMDA به آپوپتوز نورونی و زوال عقل AD کمک می‌کند. نقش گیرنده‌های NMDA با استفاده از مکانیسم‌های مختلف در ایجاد اختلال شناختی افراد مبتلا به بیماری AD تأیید شده است. بررسی‌ها نشان داد که سطح پروتئین‌های NR1 و NR2B در هیپوکامپوس مغز موش‌های مبتلا به بیماری مزمن AD کاهش یافته و این امر ارتباط بین گیرنده‌های NMDA و اختلالات شناختی را نشان می‌دهد. همچنین یافته‌های سلولی نیز نشان می‌دهد که حضور پلاک‌های بتا آمیلوئید موجب اندوسیتوز گیرنده‌های NMDA در افراد مبتلا به AD می‌گردد. علاوه بر تغییر گیرنده‌های NMDA، تنوع ژنتیکی گیرنده‌ها نیز می‌تواند رفتارهای شناختی را تحت تأثیر قرار دهد. در یک بررسی اپیدمیولوژیک یافته‌های به دست آمده از جمعیت کشور تایوان نشان داد که افراد دارای ژن NR3A ریسک بالایی برای AD دارند. علاوه بر آن یافته‌های استریوتاکتیک و مطالعهٔ گستردهٔ ژنوم گروهی از افراد نیز نشان داد که یکی از ژن‌های کد کنندهٔ NR2B، زیرواحد گیرندهٔ NMDA، با حجم لوب گیجگاهی و هیپوکامپ بیماران AD در ارتباط است (۵۸، ۵۹).

در هیپوکامپ سیستم لیمبیک نیز مثل سایر قسمت‌های مغز گیرنده‌های گلوتامات مسئول ایجاد پتانسیل‌های پس‌سیناپسی تحریکی می‌باشند. جریان‌های یونی ایجاد شده در نورون پس‌سیناپسی از طریق کانال‌های گیرندهٔ NMDA می‌باشد زمانی که پتانسیل غشا نورون پس‌سیناپسی نزدیک به پتانسیل استراحت می‌باشد به علت حضور یون منیزیم کانال‌های NMDA بسته می‌باشند بنابراین پس از آزادسازی گلوتامات در شکاف سیناپسی این گیرنده‌ها فعال نمی‌شوند بلکه ابتدا گیرندهٔ AMPA (دومین نوع گیرندهٔ گلوتامات) تحریک شده و سبب دپلاریزاسیون غشای پس‌سیناپسی می‌شود. یعنی ابتدا از گیرنده‌های AMPA ورود یون‌های سدیم و خروج یون‌های پتاسیم را داریم و سپس به دنبال این دپلاریزاسیون، مانع از گیرندهٔ NMDA برداشته شده و کانال فعال می‌گردد که در نتیجه، دپلاریزاسیون غشا و طولانی شدن پتانسیل عمل تحریکی صورت می‌گیرد. این دپلاریزاسیون از یک طرف سبب ایجاد پتانسیل عمل در نورون پس‌سیناپسی شده و از طرف دیگر سبب برداشته شدن اثر مهاری یون منیزیم می‌شود. کانال‌های NMDA تراوایی بالایی نسبت به یون کلسیم دارد فعال شدن این کانال‌ها سبب ورود یون کلسیم به درون نورون پس‌سیناپسی شده و این یون به‌عنوان یک پیامبر ثانویه در تنظیم فرایندهای حساس به کلسیم داخل سلولی مشارکت می‌کند. در بخش هیپوکامپ تعداد زیادی NMDA وجود دارد که مسدود کردن آن‌ها سبب جلوگیری از LTP می‌شود و نقش این گیرنده را در حافظه و یادگیری نشان می‌دهد (۶۰، ۶۱).

گیرنده‌های AMPA، کانال‌های یونی تترا مری هستند عمدتاً یون سدیم و پتاسیم را با توجه به ترکیبات زیر واحدشان هدایت می‌کنند همچنین می‌توانند به یون کلسیم نفوذپذیر باشند. هر سه گیرندهٔ گلوتاماتی در

[38] Frontal
[39] Temporal

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-04]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.4.99]

یادگیری و حافظه دخالت دارند علاوه بر این، گیرنده‌ها با انواع مختلف حافظه از جمله حافظهٔ بلندمدت, حافظهٔ کوتاه‌مدت، تثبیت حافظه، حافظهٔ فضایی ،حافظهٔ اپی زودی و حافظهٔ ترس[40] مرتبط هستند. گیرنده‌های NMDA در پایانه‌های پس‌سیناپسی برای تسهیل انواع مختلف انعطاف‌پذیری سیناپسی همکاری دارند. بیماری آلزایمر اختلالی همراه با آتروفی قشر مغز، از دست دادن نورون‌ها و سیناپس‌های سلولی، آپوپتوز، گلیوز فعال، ضایعات نوروفیبریلاتوری و پلاک‌های آمیلوئید خارج سلولی می‌باشد. مطالعات متعددی تأیید کرده است که پلاک‌های آمیلوئید منجر به تخریب سلول‌های عصبی به واسطهٔ گیرنده‌های NMDA در افراد مبتلا به AD می‌شوند. با پیشرفت AD، Tau و پلاک آمیلوئید باعث افزایش فعالیت گیرنده‌های NMDA می‌شود و این امر باعث تخریب و کاهش سلول‌های عصبی در ناحیهٔ CA2 می‌گردد (۶۲، ۶۳).

علاوه بر آن ماکروفاژهای مشتق از منوسیت‌ها در ناحیهٔ آسیب دیده منجر به فعال شدن زیرگروه‌های NR1A / NR2B گیرندهٔ NMDA می‌گردد که این امر در بیماریزایی AD نقش دارد. همچنین سمیت ناشی از Tau موجب فعالیت سیناپسی گیرنده‌های NMDA NR2B و علاوه بر آن فعالیت ERK1/2 در سلول‌های عصبی قشر مغز و سلول‌های گرانولار مخچه می‌شود. یافته‌ها نشان می‌دهد که بین گیرنده‌های NMDA گلوتامات مغز و گیرنده‌های مونوآمین سیستم دوپامینرژیک ارتباط وجود دارد. اختلال دوپامینرژیک در مغز می‌تواند از طریق گیرندهٔ NMDA گلوتامات منجر به تغییراتی در مغز گردد، عکس این عمل نیز صادق است. گیرنده‌های NMDA بین ناقلین عصبی دوپامین و گلوتامات از طریق اتصال مستقیم بین دو زیر واحد NR1 و NR2A با پایانهٔ C دوپامین گیرندهٔ D1 تعامل دارد و کاهش دوپامین می‌تواند سطح گیرنده‌های NMDA را دچار تغییر نماید. استرس اکسیداتیوها[41] نیز در روند بیماری AD مؤثر می‌باشند. الیگومرهای بتا آمیلوئید منجر به تولید استرس اکسیداتیوها از طریق مکانیسم وابسته به گیرنده‌های NMDA می‌شود که می‌تواند توسط آنتاگونیست‌های گیرندهٔ NMDA مسدود گردد. گیرنده‌های NMDA در اختلالات سیناپسی نقش دارد به این ترتیب که با توقف در بروز استرس اکسیداتیو در حضور بتا آمیلوئیدها نقش خود را ایفاء می‌کند. یوبی کوئیتین وابسته به تیروزین فسفاتاز ۶ و ۱ در حضور گیرنده‌های NMDA باعث افزایش فرایند اندوسیتوز در افراد مبتلا به AD می‌شود (۶۴، ۶۵).

بر خلاف ارتباط بین گیرنده‌های NMDA و AD، مطالعات کمی در مورد ارتباط اختلال شناختی بین گیرنده‌های NMDA و PD وجود دارد. کارهای اخیر نشان می‌دهد که در موش PD اضطراب ناشی از مهار گیرنده‌های NMDA در پوتامن، هیپوکامپ CA1، آمیگدال و هستهٔ دمی وجود دارد درحالی‌که سیمواستاتین باعث بهبود علایمی مانند اضطراب می‌گردد. همبستگی مثبت و معنی‌داری بین کاهش اضطراب و ترمیم گیرندهٔ NMDA در CA1 هیپوکامپ و آمیگدال پس از تجویز سیمواستاتین وجود دارد. مدل‌های انسانی و حیوانی نشان داد که اتصال گلوتامات به گیرندهٔ NMDA در جسم مخطط از مرگ سلول‌های مغزی افراد مبتلا به PD جلوگیری می‌کند، درحالی‌که در قشر جلوی مغز افراد PD، کاهش بیان ژن NR1 NMDA را نشان می‌دهند. همچنین بررسی‌ها از کاهش گیرندهٔ NR1 و زیر واحد NR2B در جسم مخطط خبر می‌دهند. علاوه بر این، بیان NR2A در بیماران تحت درمان با L-DOPA بدون تغییر باقی ماند و گیرنده‌های NMDA در جسم مخطط افزایش می‌یابد (۶۶، ۶۷).

۵- گیرنده‌های دوپامین

گیرنده‌های دوپامینرژیک نیز کلاس دیگری از گیرنده‌های متابوتروپیک GPCR[42] می‌باشد و در بسیاری از فعالیت‌های عصبی، مانند حافظه، شناخت و یادگیری نقش دارد. دو کلاس مختلف از گیرنده‌های دوپامین D1-like و D2-like با پنج زیرگروه: D1، D2، D3، D4، D5 وجود دارد. گیرنده‌های دوپامین D1 و D2 در فرایندهای یادگیری و حافظه مهم هستند و اولین بار در نواحی قشر جلوی مغز شناسایی شدند. مطالعات اخیر نقش قابل توجه گیرنده‌های D1 و D2 را در تعدیل پلاستیسیتهٔ سیناپسی و اختلال شناختی از طریق آبشاری از فرایندهای پیام‌رسانی PKA / cAMP، DARPP-۳۲ و مدولاسیون CREB نشان دادند. علاوه بر این، شواهد، تعامل نزدیک فعالیت دوپامینرژیک -کولینرژیک و دوپامینرژیک -گلوتامات را نشان داده که ممکن است نقش مهمی در اضطراب، یادگیری و حافظه داشته باشد. اگرچه مطالعات فراوانی همبستگی بین گیرنده‌های دوپامین و PD را بررسی کرده‌اند با این وجود یافته‌های کمی نیز حاکی از ارتباط بین گیرنده‌های دوپامین و AD می‌باشد.

با استفاده از PET، نشان داده شد که گیرندهٔ D2 در بیماران مبتلا به AD به میزان قابل توجهی کاهش داشته است. با این حال، اتصال D1، بدون D2 به گیرنده‌های خود در هسته‌های پوتامن و دمی بیماران مبتلا به AD دیده شده است و از طرفی بین تراکم اتصال دوپامین D1 / D2 به گیرنده‌های هستهٔ پوتامن و دمی و نقص‌های شناختی ارتباط مستقیمی وجود دارد. علاوه بر آن یافته‌هایی نیز در این رابطه به دست آمد که نشان داد بین تعداد گیرندهٔ D2 در هیپوکامپ و

[40] Fear memory
[41] Oxidative stress
[42] G-protein-coupled

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-04]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.4.99]

حافظهٔ کلامی ارتباط مثبتی برقرار می‌باشد. علاوه بر این، کاهش تراکم گیرندهٔ D2 در ناحیهٔ استریاتال مغز با ناهنجاری‌های رفتاری شدید در AD همراه می‌باشد. روی هم رفته، به نظر می‌رسد کاهش گیرنده‌های دوپامین، ارتباط مثبتی با شدت اختلال شناختی در بیماران مبتلا به AD دارد (۶۸، ۶۹).

علاوه بر اختلال حرکتی، بیماران مبتلا به PD علایم غیر حرکتی مانند اختلالات خواب، یبوست و زوال عقل را نیز نشان می‌دهند. بررسی مکانیسم‌های درگیر در بخش عمده‌ای از اختلالات غیر حرکتی و نقص‌های شناختی در بیماران مبتلا به PD به تازگی مورد توجه گستردهٔ بسیاری از محققین قرار گرفته است. به‌عنوان یک اختلال حرکتی، بیماران PD به طور معمول نقص‌های شناختی را در مراحل اولیه بروز نمی‌دهند اما در مراحل پیشرفته‌تر بیماری آن را نشان می‌دهند. مطالعات بیشتر در مورد ارتباط بین گیرنده‌های دوپامین و زوال عقل در PD نشان داده که گیرنده‌های دوپامینرژیک مغز در بروز نقص‌های شناختی افراد مسن همچنین مبتلایان به PD و AD دخالت دارد. علاوه بر این قطع عصب نیگرواستریاتال، باعث اختلال در عملکرد قشر پیش‌پیشانی[43] و بروز اختلالات شناختی در بیماران PD می‌گردد. مطالعات حیوانی در مورد گیرندهٔ دوپامینی D2 / D1 نشان دادند که بیان آن در قشر پیشانی به طور قابل توجهی کاهش یافته است. این کاهش با تأثیر بر مسیر cAMP ایجاد می‌شود (۷۰، ۷۱).

بررسی‌های مختلفی در این زمینه انجام شده که نشان می‌دهد گیرنده‌های دوپامینی در مغز میانی و جسم مخطط نیز کاهش نشان می‌دهد و این کاهش با اختلال در یادگیری و حافظه در مراحل اولیهٔ بیماری همراه است. بررسی‌های بالینی به‌منظور بررسی تغییرات گیرنده‌های دوپامینرژیک در بیماران مبتلا به PD از PET / SPECT به دست آمده است. در مراحل اولیهٔ PD، اتصالات گیرندهٔ D2 دوپامین در اندازه‌گیری PET / SPET در مناطقی از مغز بالا بوده، درحالی‌که با پیشرفت PD و ابتلاء به زوال عقل میزان اتصالات به این گیرنده کاهش می‌یابد و این کاهش با زوال عقل در ارتباط است. با پیشرفت بیماری، بیان گیرندهٔ دوپامین نسبت به افراد سالم کاهش می‌یابد. گیرنده‌های D2 دوپامین عمیقاً در قشر جلویی مغز، قشر گیجگاهی و تالاموس با پیشرفت PD کاهش یافته است. در مراحل پیشرفت بیماری اما نه در مراحل اولیهٔ PD، اتصالات گیرندهٔ دوپامین D2 و D3 در قشر جلوی مغز خلفی جانبی، قشر کمربندی قدامی، میانی و تالاموس به صورت قابل توجهی کاهش می‌یابد. در هیپوتالاموس نیز گیرندهٔ D2 بدون ارتباط با سن و لوودوپا کاهش می‌یابد.

در بررسی‌های انجام شده کاهش تراکم گیرنده‌های دوپامین در هسته‌های دمی و پوتامن بیماران PD دیده شده است؛ درحالی‌که گروه دیگری از محققین کاهش گیرندهٔ دوپامین D3 را در جسم مخطط و هستهٔ پالیدوس شکمی بیماران PD تأیید کردند. با این حال، نتایج متناقضی نیز در این زمینه گزارش شده است (۷۲، ۷۳). بررسی که توسط Verstappen انجام شد نشان داد که گیرندهٔ D2 در مراحل اولیه در جسم مخطط افزایش می‌یابد. مطالعهٔ دیگری نشان داد که بیماران مبتلا به زوال عقل PD دارای تراکم بالایی از گیرندهٔ D2 در بخش میانی تالاموس هستند. علاوه بر مطالعاتی که نشان می‌دهد تغییرات در گیرنده‌های دوپامینرژیک در بیماران PD در حال افزایش است شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد رابطهٔ تنگاتنگی بین تغییر گیرنده‌های دوپامین و اختلالات شناختی در PD وجود دارد. با توجه به فعال شدن گیرنده‌های دوپامین در PD، آگونیست گیرنده‌های دوپامین برای بهبود اختلال شناختی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

بررسی‌های انجام شده روی مدل‌های موشی که ناحیهٔ نیگرواستریاتال آن‌ها تخریب شده بود نشان داد که استفاده از آگونیست گیرنده‌های دوپامین D2 / 3 باعث بهبود علایم ناشی از بیماری می‌گردد. از این رو استفاده از آگونیست‌های گیرندهٔ دوپامین با بهبود قابل توجهی در دید فضایی و حافظهٔ کاری کلامی در بیماران PD همراه بود؛ این نشان می‌دهد که تحریک گیرندهٔ دوپامینرژیک ممکن است اختلال شناختی را در بیماران مبتلا به PD بهبود بخشد و این بهبودی به طور بالقوه با تعدیل فعالیت در مدارهای جسم مخطط و پیشانی به وقوع می‌پیوندد (۷۴، ۷۵). در مقابل، آنتاگونیست گیرندهٔ D2 دوپامین به نام سولپیراید[44] می‌تواند به کاهش شناخت فضایی، حافظه، برنامه‌ریزی و توجه در بیماران مبتلا به PD بیانجامد، در این حالت اختلالات شناختی به‌شدت بروز می‌کند. به احتمال زیاد گیرنده‌های دوپامین D2 در مسیر فرونتواستریال در اختلالات شناختی مشاهده در PD درگیر هستند. بر خلاف گیرنده‌های D2، گیرنده‌های D1 در حال حاضر ویژگی‌های مختلفی در PD دارند. در مطالعه‌ای نشان داده شد که فعالسازی موضعی گیرنده‌های D1 دوپامین در نواحی جلوی قشر مغز نقش تسهیل حرکات جهت ایجاد حافظه را دارند.

در بیماران مبتلا به PD بررسی ارتباط بین اختلالات شناختی و تراکم گیرندهٔ D1 در پانزده بیمار بدون دمانس PD انجام شد. آن‌ها نشان دادند که تراکم گیرندهٔ D1 در قشر پیشانی در مقایسه با افراد سالم تغییر نکرد. همچنین کاهش تراکم گیرنده‌های دوپامین D1 در هستهٔ دمی و پوتامن بیماران PD با زوال شناختی در ارتباط است. بررسی ارتباط حافظهٔ فعال و کاهش تراکم گیرندهٔ D1 دوپامین در بیماران PD تحت درمان با

[43] Prefrontal cortex
[44] Sulpiride
[45] Pergolide

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-04]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.4.99]

آگونیست گیرندهٔ D1 به نام پرگولید[45] با بهبود عملکرد حافظه در ارتباط بود. این بهبود بر اهمیت تنظیم گیرندهٔ D1 در لوب پیشانی و جسم مخطط دلالت دارد. اختلالات ناشی از بیماری پارکینسون به علت قطع ارتباط عصبی بین نورون‌های دوپامینرژیک رخ می‌دهد. فعالسازی گیرندهٔ دوپامین D2 با سرکوب جریان کلسیم، مسیر فسفولیپاز C و فسفاتاز نورین وابسته به کلسیم همراه است. عملکرد گیرندهٔ دوپامین با تنظیم چرخهٔ آدنوزین منو فسفات، پروتئین کیناز A و تنظیم فسفوپروتئین‌های مسیرهای پیام‌رسانی GPCR ایجاد می‌شود. پس از قطع عصب نورون‌های دوپامینرژیک نیگرواستریاتال، سیگنال خارج سلولی کیناز ERK1 / 2 / MAP در پاسخ به آگونیست‌های گیرندهٔ دوپامین D1 فعال شد. مهار MAP کیناز مسئول فسفوریلاسیون MAP / ۲ / ERK1 کیناز و انسداد گیرندهٔ دوپامین D1 به واسطهٔ فعال شدن ERK1 / 2 / MAP کیناز در جسم مخطط بود (۷۸-۷۳).

مطالعات متعدد داروهای دوپامینرژیک با پاسخ ERK به اختلالات حاد و مزمن ناشی از بیماری مورد توجه قرار گرفته است. همان‌طور فعال شدن PI3 کیناز[46] و Akt[47] می‌تواند عامل محافظت عصبی گیرندهٔ D2 در برابر استرس اکسیداتیوها در سلول PC12 باشد. علاوه بر این، فعال شدن گیرندهٔ D2 می‌تواند منجر به سنتز DNA در انواع مختلف سلول‌ها شود. علاوه بر این، فعال شدن MAP کیناز نه تنها با بقای سلولی و انعطاف‌پذیری سیناپسی در نورون پس از میتوز مرتبط است بلکه با پاسخ به تحریک گیرنده‌های دوپامین نیز مرتبط می‌باشد. تحریک گیرنده‌های D2 موجب مهار بخشی از فعالیت پروتئین تیروزین فسفاتاز (PTP)[48] و فعال شدن میتوژن فسفاتاز پروتئین در مدل موش PD می‌شود (۸۰، ۷۹).

۶- گیرنده‌های GABA

گاما آمینوبوتیریک اسید مهم‌ترین ناقل عصبی مهاری در مغز است بسیاری از شواهد نشان می‌دهد که استفاده از مواد گابائرژیک می‌تواند بر نگهداری حافظه و یادگیری تأثیر داشته باشد به طور کلی آگونیست-های گیرندهٔ گابا به حافظه آسیب می‌رساند، درحالی-که آنتاگونیست‌ها این روند را تسهیل می‌کنند. نقش گیرنده‌های بتای GABA در انتقال عصبی و تنظیم مهاری فرایندهای یادگیری، ذخیرهٔ اطلاعات و حافظه ارتباط معنی‌داری دارد. محل ذخیرهٔ این گیرنده‌ها در بخش‌هایی از مغز که در ارتباط با فرایند یادگیری و حافظه هستند همچون مغز پیشین، هیپوکامپ و آمیگدال می‌باشد. تعامل میان سیستم‌های کولینرژیک و گابائرژیک در حافظه و یادگیری از اهمیت بالایی برخوردار است. شواهد نشان می‌دهد که ناقل عصبی GABA از طریق گیرنده‌های آلفای GABA در دیواره[49] و به میزان کمتر از طریق گیرنده‌های بتای GABA در دیوارهٔ میانی[50] و هیپوکامپ موجب مهار استیل کولین در هیپوکامپ می‌شود. علاوه بر این فعالیت زیاد گیرنده‌های GABA ممکن است از طریق تنظیم منفی استیل کولین در هیپوکامپ، به حافظه آسیب برساند، این مکانیسم‌ها در بیماران مبتلا به AD دیده می‌شود. در آمیگدال، گیرنده‌های موسکارینی کولینرژیک حافظه را افزایش می‌دهند و گیرنده‌های GABA از تحکیم حافظه جلوگیری می‌کنند. هیپوکامپ در یادگیری و فرایندهای حافظه، سیناپس‌های کولینرژیک فراوانی دارد که در کنترل مهاری سیستم گابائرژیک هستند. مطالعات نشان داده‌اند که تحریک هر دو گیرندهٔ آلفا و بتای GABA می‌تواند به ذخیرهٔ حافظه آسیب برساند. استفاده از تزریق داخل بطنی آگونیست گیرندهٔ گابا و آنتاگونیست آن مشخص شد که آگونیست‌های گیرندهٔ بتای GABA به خودی خود حافظه را افزایش می‌دهند و حتی ممکن است در آسیب رسانی به حافظه دخالت داشته باشند (۸۴-۸۱).

میزان بیان GABA و همچنین گیرنده‌های آن در بیماری پارکینسون کاهش می‌یابد. بررسی‌ها نشان داده که این کاهش سطح گیرنده به‌خصوص در هستهٔ زیر تالاموسی بیشتر وجود دارد که این کاهش در ارتباط با اختلالات حرکتی بیماران مبتلا به PD است و کمتر در اختلالات شناختی تأثیرگذار است (۸۵).

ث) اختلال در برقراری سیناپس عصبی

فعل و انفعالات غیرطبیعی و پیچ خوردگی‌های اشتباه در پروتئین‌های سیناپسی سیستم عصبی یکی از وقایع مهم اختلالات شناختی همچون آلزایمر و پارکینسون می‌باشد. در AD، پیچیدگی پروتئینی در β آمیلوئید پپتید ۱-۴۲، به‌عنوان یک محصول پروتئولیتیک از متابولیسم پروتئین آمیلوئید، در شبکهٔ آندوپلاسمی عصبی و خارج سلول به صورت پلاک تجمع می‌یابد. در مقابل، در موارد PD تجمع غیرطبیعی α-synuclein در آکسون و سیناپس دیده می‌شود. پیشرفت‌های اخیر در این زمینه نشان می‌دهد که آسیب‌های عصبی ممکن است از تبدیل مونومرهای غیر سمی به الیگومرهای سمی و پروتوفیبریل‌ها ایجاد شود. مکانیسم‌هایی که به وسیلهٔ آمیلوئید بتا و α-synuclein ممکن است منجر به از دست دادن سیناپس گردد مورد بررسی قرار گرفته است و یافته‌ها حاکی از آن است که اثر متقابل این دو بر هم باعث آسیب به میتوکندری و غشای پلاسمایی می‌شود. تجمع آمیلوئید بتا و الیگومرهای α-synuclein در غشاء میتوکندری ممکن است موجب آزاد سازی سیتوکروم C و پس از آن فعال شدن آبشاری از مسیرهای

[46] Phosphoinositide 3-kinase
[47] Protein kinase B or Akt
[48] Protein tyrosine phosphatases
[49] Septal
[50] Medial wall

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-04]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.4.99]

آپوپتوزی گردد. در مقابل، استرس اکسیداتیو و اختلال در میتوکندری ممکن است به افزایش نفوذپذیری غشاء و انتشار سیتوکروم C منجر گردد و این خود عاملی جهت تخریب و مرگ سلولی می‌باشد (۸۶، ۸۷).

ت) کاهش سلول‌های عصبی

اختلالات شناختی همراه با تغییراتی چون اختلال عملکرد میتوکندری، رسوب پروتئین‌های Tau و رشته‌های پروتئینی فیبریلاری، آمیلوئیدهای بتا موجب مرگ سلولی می‌گردد. در بررسی‌های انجام شده نشان داده شده که تعداد سلول‌های عصبی در نواحی CA1 بیماران آلزایمر کاهش یافته است (۸۸).

نتیجه‌گیری

نقش تغییرات گیرنده در سیستم عصبی مرکزی به‌عنوان یک عنصر کلیدی در پیشرفت پاتولوژیک بیماری‌های شناختی بیان شده است. این که آیا تنظیم گیرنده‌های عصبی مخرب یا کمک کننده هستند، به‌شدت و مرحلهٔ بیماری بستگی دارد. در واقع، اختلال شناختی موجود در بیماری‌هایی چون AD و PD توسط مکانیسم‌های پیچیده‌ای کنترل می‌شود که نه تنها بازتاب اختلالات گیرنده‌های مختلف می‌باشد بلکه وابسته به ناقلین عصبی شیمیایی مانند گلوتامات، سروتونین و دوپامین است. با این حال، شناخت دقیق ارتباط بین گیرنده و ناقلین عصبی مهم و ضروری است.

منابع

1. Guerrero A. Problem-based behavioral science of medicine. New York: Springer. pp. 2008; 367–79.

2. Petersen RC. Normal aging, mild cognitive impairment, and early Alzheimer's disease. Neurologist. 1995; 1: 1326–44.

3. Sedaghat F. May measuring of plasma amyloid beta in healthy subjects be used as a prognostic factor pointing to a risk of pending Alzheimer's disease? Shefaye Khatam. 2013; 1(2): 41–4.

4. Price JL, McKeel DW Jr, Buckles VD, Roe CM, Xiong C, Grundman M, et al. Neuropathology of nondemented aging: presumptive evidence for preclinical Alzheimer disease. Neurobiol Aging. 2009; 30 (7): 1026–36.

5. Babaei Abraki S, Chavoshi-Nezhad S. Alzheimer's disease: the effect of nrf2 signaling pathway on cell death caused by oxidative stress. Shefaye Khatam. 2015; 3 (1):145–56.

6. Hallett PJ, Standaert DG. Rationale for and use of NMDA receptor antagonists in parkinson's disease. Pharmacol Ther. 2004; 102(2): 155–74.

7. Tremblay C, Pilote M, Phivilay A, Emond V, Bennett DA, Calon F. Biochemical characterization of Aβ and Tau pathologies in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's Disease. 2007; 12 (4): 377–90.

8. Kato G, Agid Y. Acetylcholine receptors (author's transl). Nouv Presse Med. 1979; 8(29): 2407–11.

9. Paterson D, Nordberg A. Neuronal nicotinic receptors in the human brain. Prog Neurobiol. 2000; 61(1): 75–111.

10. Wang Q, Zengin A, Ying W, Newell KA, Wang P, Yeo W, et al. Chronic treatment with simvastatin upregulates muscarinic M1/4 receptor binding in the rat brain. Neuroscience. 2008; 154 (3): 1100–6.

11. Miranda S, Opazo C, Larrondo LF, Mun˜ oz FJ, Ruiz F, Leighton F, et al. The role of oxidative stress in the toxicity induced by amyloid betapeptide in Alzheimer's disease. Prog Neurobiol. 2000; 62(6): 633–48.

12. Barrantes FJ, Borroni V, Valle´ s S. Neuronal nicotinic acetylcholine receptor- cholesterol crosstalk in Alzheimer's disease. FEBS Lett. 2010; 584(9): 1856–63.

13. Medeiros R, Kitazawa M, Caccamo A, Baglietto-Vargas D, Estrada-Hernandez T, Cribbs DH, et al. Loss of muscarinic M(1) receptor exacerbates Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline. Am J Pathol. 2011; 179 (2): 980–91.

14. Tsang SW, Lai MK, Kirvell S, Francis PT, Esiri MM, Hope T, et al. Impaired coupling of muscarinic M1 receptors to G-proteins in the neocortex is associated with severity of dementia in Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2006; 27 (9): 1216–23.

15. Poulin B, Butcher A, McWilliams P, Bourgognon JM, Pawlak R, Kong KC, et al. The M3-muscarinic receptor regulates learning and memory in a receptor phosphorylation/ arrestin-dependent manner. Proc Natl Acad Sci. 2010; 107(20): 9440–5.

16. Jones CK, Brady AE, Davis AA, Xiang Z, Bubser M, Tantawy MN, et al. Novel selective allosteric activator of the M1 muscarinic acetylcholine receptor regulates amyloid processing and produces antipsychotic-like activity in rats. Neuroscience. 2008; 28(41): 10422–33

17. Wevers A, Schroder H. Nicotinic acetylcholine receptors in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-04]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.4.99]

1999; 1(4-5): 207–19.

18. Perry EK, Perry RH, Smith CJ, Purohit D, Bonham J, Dick DJ, et al. Cholinergic receptors in cognitive disorders. Can J Neurol Sci. 1986; 13(4): 521–7.

19. Paterson D, Nordberg A. Neuronal nicotinic receptors in the human brain. Prog Neurobiol. 2000; 61(1): 75–111.

20. Sabbagh MN, Shah F, Reid RT, Sue L, Connor DJ, Peterson LK, et al. Pathologic and nicotinic receptor binding differences between mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and normal aging. Arch Neurol. 2006; 63(12): 1771–6.

21. Sabri O, Kendziorra K, Wolf H, Gertz HJ, Brust P. Acetylcholine receptors in dementia and mild cognitive impairment. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008; 35(1): S30–S45.

22. Ulas J, Brunner LC, Geddes JW, Choe W, Cotman CW. N-methyl-D-aspartate receptor complex in the hippocampus of elderly, normal individuals and those with Alzheimer's disease. Neuroscience. 1992; 49(1): 45–61.

23. Mitsis EM, Reech KM, Bois F, Tamagnan GD, Macavoy MG, Seibyl JP, et al. 123I-5-IA-85380 SPECT imaging of nicotinic receptors in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. J Nucl Med. 2009; 50(9): 1455–63.

24. Ellis JR, Villemagne VL, Nathan PJ, Mulligan RS, Gong SJ, Chan JG, et al. Relationship between nicotinic receptors and cognitive function in early Alzheimer's disease: a 2-[18F]fluoro-A-85380 PET study. Neurobiol. Learn Mem. 2008; 90(2): 404–12.

25. Young JW, Crawford N, Kelly JS, Kerr LE, Marston HM, Spratt C, et al. Impaired attention is central to the cognitive deficits observed in alpha 7 deficient mice. Eur Neuropsychopharmacol. 2007; (2): 145–55.

26. Shen JX, Yakel JL. Nicotinic acetylcholine receptor-mediated calcium signaling in the nervous system. Acta Pharmacol Sin. 2009; 30(6): 673–80.

27. Lilja AM, Porras O, Storelli E, Nordberg A, Marutle A. Functional interactions of fibrillar and oligomeric amyloid-beta with alpha7 nicotinic receptors in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2011; 23(2): 335–47.

28. Laureys G, Clinckers R, Gerlo S, Spooren A, Wilczak N, Kooijman R, et al. Astrocytic beta(2)-adrenergic receptors: from physiology to pathology. Prog Neurobiol. 2010; 91(3): 189–99.

29. Sharp SI, Ballard CG, Chen CP, Francis PT. Aggressive behavior and neuroleptic medication are associated with increased number of alpha1-adrenoceptors in patients with Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatr. 2007; 15(5): 435–7.

30. Yu JT, Tan L, Ou JR, Zhu JX, Liu K, Song JH, et al. Polymorphisms at the beta 2-adrenergic receptor gene influence Alzheimer's disease susceptibility. Brain Res. 2008; 1210; 216–22.

31. Shimohama S, Taniguchi T, Fujiwara M, Kameyama M, Biochemical characterization of alpha-adrenergic receptors in human brain and changes in Alzheimer-type dementia. J Neurochem. 1986; 47(4): 1295–301.

32. Kalaria RN, Andorn AC. Adrenergic receptors in aging and Alzheimer's disease: decreased alpha 2-receptors demonstrated by [3H] p-aminoclonidine binding in prefrontal cortex. Neurobiol. Aging. 1991; 12(2): 131–6.

33. Meyer PM, Strecker K, Kendziorra K, Becker G, Hesse S, Woelpl D, et al. Reduced alpha4beta2-nicotinic acetylcholine receptor binding and its relationship to mild cognitive and depressive symptoms in parkinson disease Arch Gen Psychiatr. 2009; 66(8): 866–77.

34. Oishi N, Hashikawa K, Yoshida H, Ishizu K, Ueda M, Kawashima H, et al. Quantification of nicotinic acetylcholine receptors in parkinson's disease with (123) I–5IA SPECT. J Neurol Sci. 2007; 256(1-2): 52–60.

35. Szot P, White SS, Greenup JL, Leverenz JB, Peskind ER, Raskind MA. Compensatory changes in the noradrenergic nervous system in the locus ceruleus and hippocampus of postmortem subjects with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. J Neurosci. 2006; 26(2): 467–78.

36. Hoyer D, Martin G. 5-HT receptor classification and nomenclature: towards a harmonization with the human genome. Neuropharmacology.1997; 36(4–5): 419–28.

37. Lai MK, Tsang SW, Francis PT, Esiri MM, Hope T, Lai OF, et al. [3H]GR113808 binding to serotonin 5-HT(4) receptors in the postmortem neocortex of Alzheimer disease: a clinicopathological study. J Neural Transm. 2003; 110(7): 779–88.

38. Hasselbalch SG, Madsen K, Svarer C, Pinborg LH, Holm S, Paulson OB, et al. Reduced 5-HT2A receptor binding in patients with mild cognitive impairment. Neurobiol Aging. 2008; 29 (12): 1830–8.

39. Mitchell ES, Neumaier JF. 5-HT6 receptors: a novel target for cognitive enhancement. Pharmacol Ther. 2005; 108(3): 320–33.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-04]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.4.99]

40. Inoue Y, Wagner Jr, Wong DF, Links JM, Frost JJ, Dannals RF, et al. Atlas of dopamine receptor images (PET) of the human brain. J Comput Assist Tomogr. 1985; 9(1): 129–40.

41. Meneses A, Hong E. 5-HT1A receptors modulate the consolidation of learning in normal and cognitively impaired rats. Neurobiol Learn Mem. 1999; 71(2): 207–18.

42. Nichols DE, Nichols CD. Serotonin receptors. Chem Rev. 2008; 108: 1614–41.

43. Truchot L, Costes N, Zimmer L, Laurent B, Le Bars D, Thomas-Antérion C, et al. A distinct [18F]MPPF PET profile in amnestic mild cognitive impairment compared to mild Alzheimer's disease. Neuroimage. 2008; 40(3):1251–6.

44. Upton N, Chuang TT, Hunter AJ, Virley DJ. 5-HT6 receptor antagonists as novel cognitive enhancing agents for Alzheimer's disease. Neurotherapeutics. 2008; 5(3): 458–69.

45. Hirst WD, Stean TO, Rogers DC, Sunter D, Pugh P, Moss SF, et al. SB-399885 is a potent, selective 5-HT6 receptor antagonist with cognitive enhancing properties in aged rat water maze and novel object recognition models. Eur J Pharmacol. 2006; 553(1–3): 109–19.

46. Schechter LE, Lin Q, Smith DL, Zhang G, Shan Q, Platt B, et al. Neuropharmacological profile of novel and selective 5-HT6 receptor agonists: WAY-181187 and WAY-208466. Neuropsychopharmacology. 2008; 33 (6): 1323–35.

47. West PJ, Marcy VR, Marino MJ, Schaffhauser H. Activation of the 5–HT(6) receptor attenuates long-term potentiation and facilitates GABAergic neurotransmission in rat hippocampus. Neuroscience. 2009; 164(2): 692–701.

48. Blin J, Baron JC, Dubois B, Crouzel C, Fiorelli M, Attar-Levy D, et al. Loss of brain 5-HT2 receptors in Alzheimer's disease. In vivo assessment with positron emission tomography and [18F] setoperone. Brain. 1993; 116 (3): 497–510.

49. Rosse G, Schaffhauser H. 5-HT6 receptor antagonists as potential therapeutics for cognitive impairment. Curr Top Med Chem. 2010; 10(2): 207–21.

50. Marie E, Hertz GL. Serotonin mediation of early memory formation via 5-HT2B receptor-induced glycogenolysis in the day-old chick. Front Pharmacol. 2014; 5(54). doi: 10.3389/fphar.2014.00054.

51. Yoshimi N, Fujita Y, Ohgi Y, Futamura T, Kikuchi T, Hashimoto K. Effects of brexpiprazole, anovel serotonin-dopamine activity modulator, onphencyclidine-inducedcognitivedeficitsinmice: a rolefor serotonin 5-HT1A receptors. Pharmacol Biochem Behav. 2014; 124: 245–9.

52. Woehrle NS, Klenotich SJ, Jamnia N, Ho EV, Dulawa SC. Effects of chronic fluoxetine treatment on serotonin 1B receptor-induced deficits in delayed alternation. Psychopharmacology (Berl). 2013; 227: 545–51.

53. Harris KM, Sultan P. Variation in the number, location and size of synaptic vesicles provides an anatomical basis for the nonuniform probability of release at hippocampal CA1 synapses. Neuropharmacology. 1995; 34 (11): 1387–95.

54. Xiong H, McCabe L, Costello J, Anderson E, Weber G, Ikezu T. Activation of NR1a/NR2B receptors by soluble factors from APP-stimulated monocytederived macrophages: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2004; 25(7): 905–11.

55. Gulya´ s B, Pavlova E, Ka´ sa P, Gulya K, Bakota L. Activated MAO-B in the brain of Alzheimer patients, demonstrated by [11C]-L-deprenyl using whole hemisphere autoradiography. Neurochem Int. 2011; 58(1): 60–8.

56. Kurup P, Zhang Y, Xu J, Venkitaramani DV, Haroutunian V, Greengard P, et al. Abeta-mediated NMDA receptor endocytosis in Alzheimer's disease involves ubiquitination of the tyrosine phosphatase STEP61. J Neurosci. 2010; 30(17): 5948–57.

57. Decker H, Jurgensen S, Adrover MF, Brito-Moreira J, Bomfim TR, Klein WL, et al. N-methyl-Daspartate receptors are required for synaptic targeting of Alzheimer's toxic amyloid-beta peptide oligomers. J Neurochem. 2010; 115(6): 1520–9.

58. De Felice FG, Velasco PT, Lambert MP, Viola K, Fernandez SJ, Ferreira ST, et al. Abeta oligomers induce neuronal oxidative stress through an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism that is blocked by the Alzheimer drug memantine. J Biol Chem. 2007; 282(15): 11590–601.

59. Aligholi H, Safahani M, Sarkaki A, Amani R. Protective effect of soy on movement disorders induced by Parkinson disease in ovariectomized animal model. Shefaye Khatam. 2013; 1(3): 5–10.

60. Wenthold RJ, Roche KW. The organization and regulation of non-NMDA receptors in neurons. Prog

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-04]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.4.99]

Brain Res. 1998; 116: 133–52.

61. Setiawan E1, Jackson MF, MacDonald JF, Matthews SG. Effects of repeated prenatal glucocorticoid exposure on long-term potentiation in the juvenile guinea-pig hippocampus. J Physiol. 2007; 581(3): 1033–42.

62. Sacktor B, Rosenbloom IL, Liang CT, Cheng L. Sodium gradient- and sodium plus potassium gradient-dependent L-glutamate uptake in renal basolateral membrane vesicles. J Membr Biol. 1981; 60(1): 63–71.

63. Mietelska-Porowska A, Wasik U, Goras M, Filipek A, Niewiadomska G.Tau protein modifications and interactions: their role in function and dysfunction. Int J Mol Sci. 2014; 15(3): 4671–713.

64. Pisano P, Samuel D, Nieoullon A, Kerkerian-Le Goff L. Activation of the adenylate cyclase-dependent protein kinase pathway increases high affinity glutamate uptake into rat striatal synaptosomes. Neuropharmacology. 1996; 35(5): 541–7.

65. Plachez C, Danbolt NC, Recasens M. Transient expression of the glial glutamate transporters GLAST and GLT in hippocampal neurons in primary culture. J Neurosci Res. 2000; 59(5): 587–93.

66. Fykse EM, Iversen EG, Fonnum F. Inhibition of L-glutamate uptake into synaptic vesicles. Neurosci Lett. 1992; 135(1): 125–8.

67. Galli A, Blakely RD, Defelice LJ. Norepinephrine transporters have channel modes of conduction. Proc Natl Acad Sci USA. 1996; 93(16): 8671–6.

68. Pizzolato G, Chierichetti F, Fabbr M, Cagnin A, Dam M, Ferlin G, et al. Reduced striatal dopamine receptors in Alzheimer's disease: single photon emission tomography study with the D2 tracer [123I] –IBZM. Neurology. 1996; 47(4): 1065–8.

69. Kemppainen N, Laine M, Laakso MP, Kaasinen V, Nagren K, Vahlberg T, et al. Hippocampal dopamine D2 receptors correlate with memory functions in Alzheimer's disease. Eur J Neurosci. 2003; 18(1): 149–54.

70. Pe´ ron J, Vicente S, Leray E, Drapier S, Drapier D, Cohen R, et al. Are dopaminergic athways involved in theory of mind? a study in Parkinson's disease. Neuropsychologia. 2009; 47(2): 406–14.

71. Fetsko LA, Xu R, Wang Y. Effects of age and dopamine D2L receptordeficiency n motor and learning functions. Neurobiol Aging. 2005; 26(4): 521–30.

72. Wang Q, Wang PH, McLachlan C, Wong PT. Simvastatin reverses the downregulation of dopamine D1 and D2 receptor expression in the prefrontal cortex of 6-hydroxydopamine-induced Parkinsonian rats. Brain Res. 2005; 1045(1–2): 229–33.

73. Wang Q, Ting WL, Yang H, Wong PT. High doses of simvastatin upregulate dopamine D1 and D2 receptor expression in the rat prefrontal cortex: possible involvement of endothelial nitric oxide synthase. Br J Pharmacol. 2005; 144(7): 933–9.

74. Boileau I, Guttman M, Rusjan P, Adams JR, Houle S, Tong J, et al. Decreased binding of the D3 dopamine receptor-preferring ligand [11C]– (+) –PHNO in drug-naive Parkinson's disease. Brain. 2009; 132(5): 1366–75.

75. Turle-Lorenzo N, Maurin B, Puma C, Chezaubernard C, Morain P, Baunez C, et al. The dopamine agonist piribedil with L-DOPA improves attentional dysfunction: relevance for Parkinson's disease. J Pharmacol Exp Ther. 2006; 319(2): 914–23.

76. Costa A, Peppe A, Dell'Agnello G, Caltagirone C, Carlesimo GA. Dopamine and cognitive functioning in de novo subjects with Parkinson's disease: effects of pramipexole and pergolide on working memory. Neuropsychologia. 2009; 47(5): 1374–81.

77. Sun H, Zhang J, Zhang L, Liu H, Zhu H, Yang Y. Environmental enrichment influences BDNF and NR1 levels in the hippocampus and restores cognitive impairment in chronic cerebral hypoperfused rats. Curr Neurovasc Res. 2010; 7(4): 268–80.

78. Fetsko LA, Xu R, Wang Y. Effects of age and dopamine D2L receptordeficiency on motor and learning functions. Neurobiol Aging. 2005; 26(4): 521–30.

79. Gerfen CR, Miyachi S, Paletzki R, Brown P. D1 dopamine receptor supersensitivity in the dopamine-depleted striatum results from a switch in the regulation of ERK1/2/MAP kinase. J Neurosci. 2002: 22(12): 5042–54.

80. Zhen X, Torres C, Cai G, Friedman E. Inhibition of protein tyrosine/ mitogen-activated protein kinase phosphatase activity is associated with D2 dopamine receptor supersensitivity in a rat model of Parkinson's disease. Mol Pharmacol. 2002: 62(6): 1356–63.

81. Perego C, Vanoni C, Villa A, Longhi R, Kaech SM, Frohli E, et al. PDZ-mediated interactions retain the epithelial GABA transporter on the basolateral surface of polarized epithelial cells. EMBO J. 1999; 18(9): 2384–93.

82. Jensen JB, Pickering DS, Schousboe A. Depolarization-induced release of [3H]D-aspartate from

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-04]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.4.99]

GABAergic neurons caused by reversal of glutamate transporters. Int J Dev Neurosci. 2000;18(2–3): 309–15.

83. Kanner BI. Active transport of gamma-aminobutyric acid by membrane vesicles isolated from rat brain. Biochemistry. 1978; 17(7): 1207–11.

84. Kanner BI. Solubilization and reconstitution of the gammaaminobutyric acid transporter from rat brain. FEBS Lett. 1978; 89(1): 47–50.

85. Hansson E, Ro¨nnba¨ck L. Receptor regulation of the glutamate, GABA and taurine high-affinity uptake into astrocytes in primary culture. Brain Res. 1991; 548(1–2): 215–21.

86. Scheff SW, Price DA, Schmitt FA, Mufson EJ. Hippocampal synaptic loss in early alzheimer' disease and mild cognitive impairment. Neurobiol Aging. 2006; 27 (10): 1372–84.

87. Schmidt ML, DiDario AG, Otvos L Jr, et al. Plaque-associated neuronal proteins: a recurrent motif in neuritic amyloid deposits throughout diverse cortical areas of the Alzheimer's disease brain. Exp Neurol. 1994; 130 (2): 311–22.

88. Gomez-Isla T, Price JL, McKeel DW Jr, et al. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild alzheimer's disease. J Neurosci. 1996; 16 (14): 4491–500.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-04]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.4.99]