

مقاله مروری

تحریک عمقی مغز به عنوان یک رویکرد درمانی در بیماری آلزایمر

فاطمه بختیارزاده^۱، کوروش شاهپسند^۲، یعقوب فتح‌اللهی^۱، امیر شجاعی^۱، سیدجواد میرنجفی‌زاده^{۱,۳*}

۱. گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۲. گروه علوم مغز و شناخت، مرکز تحقیقات علوم سلولی، پژوهشکده بیولوژی و تکنولوژی سلول‌های بنیادی رویان، تهران، ایران
۳. مرکز تحقیقات مغز و شناخت، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

پذیرش: ۹ خرداد ۱۴۰۰

دریافت: ۲۷ بهمن ۱۳۹۹

چکیده

بیماری آلزایمر شایع‌ترین علت فراموشی و دمانس در میان‌سالی و پیری شناخته شده است و سومین علت مرگ در میان افراد مسن است. این بیماری یک اختلال نورودژنراتیو است که با نقص توجه، تضعیف حافظه و اختلال در یادگیری مشخص می‌شود. تحقیقات زیادی به منظور یافتن راه‌های درمانی جدید برای درمان این بیماری و کاستن اختلالات ناشی از آن در حال انجام است. یکی از روش‌های درمانی جدید برای درمان این بیماری، اعمال تحریک الکتریکی عمقی مغز (DBS) است. مطالعات اولیه نشان داده است که اعمال DBS در هیپوکمپ، هسته مینرت، فورنیکس و قشر انتورینال بیماران و هم چنین حیوانات آلزایمری می‌تواند سبب بهبود اختلالات یادگیری و افزایش حجم هیپوکمپ شود. مکانیسم این اثرات DBS هنوز مشخص نیست، اما احتمال داده می‌شود که DBS از طریق تغییر در رهایش نوروترانسمیترها و نورومدولاتورها، باعث تنظیم فعالیت نورون‌ها شود. در این نوشته ما ابتدا درمان‌های دارویی رایج بیماری آلزایمر و عوارض آن‌ها را مرور کردیم، و سپس به مرور اثر DBS در بیمار آلزایمری و مدل حیوانی آلزایمر پرداختیم و در نهایت مکانیزم‌های احتمالی دخیل در این اثرات درمانی و تغییرات ناقل‌های عصبی را مورد بررسی قرار دادیم.

واژه‌های کلیدی: بیماری آلزایمر، تحریک عمقی مغز، یادگیری و حافظه و اختلال شناخت

مقدمه

به برخی از اشکال دمانس مبتلا هستند، این تعداد در سال ۲۰۳۰ به ۶۵ میلیون و در سال ۲۰۵۰ به ۱۱۵ میلیون نفر خواهد رسید [۵]. در ایران در حال حاضر بر طبق اطلاعات انجمن آلزایمر از افراد مبتلا به آلزایمر آمار دقیقی وجود ندارد، اما احتمالاً ۷۰۰ هزار نفر مبتلا به این بیماری باشند. با توجه به این که جمعیت کشور ایران رو به پیری است و احتمال ابتلا به بیماری آلزایمر در سنین بالا بیشتر می‌شود، پیش‌بینی می‌شود ۸ تا ۱۰٪ جمعیت سالمند مبتلا به آلزایمر شود [۶] که تقریباً در همان محدوده ابتلای جهانی است.

این بیماری به دو نوع آلزایمر با شروع زودرس و آلزایمر با شروع دیررس تقسیم می‌شود. آلزایمر با شروع زودرس نوعی بیماری ژنتیکی است که قبل از ۶۵ سالگی رخ می‌دهد و کمتر

بیماری آلزایمر در سال ۱۹۰۶ توسط دکتر آلویس آلزایمر^۱ بر اساس مشاهدات او در حین درمان بیمار ۵۱ ساله مبتلا به فراموشی کشف شد [۱] و در سال ۱۹۱۰ دکتر امیل کراپلین^۲ اصطلاح «بیماری آلزایمر» را به رسمیت شناخت و به بررسی علل و پاتولوژی این اختلال پرداخت [۲]. امروزه این بیماری دلیل ۵۰٪ تا ۷۵٪ دمانس در میان‌سالی و پیری شناخته شده است [۳]. حدود ۳٪ افراد ۶۵-۷۴ ساله، ۱۰٪ افراد ۷۵-۸۴ ساله و ۳۳٪ افراد بالای ۸۵ سال به آلزایمر مبتلا می‌باشند. در آمریکا بعد از بیماری قلبی و سرطان، این بیماری سومین علت مرگ در میان افراد مسن است [۴]. اخیراً ۳۶/۵ میلیون نفر در جهان

¹ Alois Alzheimer

² Emil Kraepelin

می‌شود [۸]. نقش التهاب در پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر به این صورت توضیح داده می‌شود که، فعال شدن میکروگلیاها منجر به تولید و ریلیز سایتوکین‌های پیش‌التهابی مانند اینترلوکین ۱، $TNF-\alpha$ و اینترفرون γ می‌شود. این سایتوکین‌ها باعث فعال شدن آستروسیت‌ها و متعاقب آن تولید $A\beta$ می‌شود، بنابراین تولید و پراکندگی الیگومرهای $A\beta$ بیشتر می‌شود و متعاقب آن تخریب سلول‌های عصبی و عروقی اتفاق می‌افتد. این امر موجب استرس اکسیداتیو شده، وضعیتی که الیگودندروسیت نسبت به آن حساس است و در این شرایط محتوی گلوکاتایون کاهش یافته و توانایی از بین بردن رادیکال آزاد کم می‌شود. هم چنین تصور می‌شود که الیگومرهای $A\beta$ به غشاهای غنی از کلسترول مانند الیگودندروسیت و میلین آسیب می‌رساند. مطالعات قبلی نشان می‌دهد که مونومرهای $A\beta$ موجب فعال شدن رسپتور $IGF-1$ می‌شود، درحالی‌که الیگومرهای $A\beta$ تعداد زیادی از گیرنده‌های غشایی نورون‌ها و آستروسیت‌ها را هدف قرار می‌دهد. این گیرنده‌ها شامل گیرنده انسولین، گیرنده گلوتاماتی $NMDA$ ، گیرنده نوتروفین‌های $P75$ ، گیرنده استیل کولینی $\alpha-7$ و گیرنده $ApoE$ می‌باشد. همه این تغییرات در پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر نقش دارند [۹].

براساس میزان تجمع NFT ، شدت بیماری آلزایمر به شش مرحله تقسیم می‌شود. مرحله یک و دو آلزایمر خفیف، مرحله سه تا چهار، آلزایمر متوسط و مرحله پنج و شش آلزایمر شدید است. در مرحله بالینی اول این بیماری تغییرات در ناحیه ترانس انتورینال، مرحله دوم تغییرات در سیستم لیمبیک و در دو مرحله سوم تغییرات در ناحیه قشر نو رخ می‌دهد. به‌طور کلی، اگر چه تجمع پلاک‌های سنیل و NFT هر دو، در نواحی مختلف مغز دیده می‌شود، اما الگوی توزیع و دانسیته تجمع آمیلوئید بتا ارتباطی با مراحل نوروپاتولوژیک بیماری ندارد، در صورتی که درجه دمانس به میزان زیادی با افزایش تجمع NFT افزایش می‌یابد [۱۰].

درمان دارویی بیماری آلزایمر

بسیاری از تحقیقات انجام شده در بیماری آلزایمر با هدف روشن کردن عوامل خطر بیماری و پیشگیری و توسعه داروی موثر انجام شده است یا در حال انجام است. مدل‌های حیوانی

از ۵-۱۰٪ افراد آلزایمری را شامل می‌شود و در این اختلال ژن‌هایی مانند پروتئین پیش ساز آمیلوئید (APP^+)، پره سنیلین ۱ و پره سنیلین ۲ دچار جهش می‌شوند. جهش در این ژن‌ها به دلیل پردازش غیرطبیعی آمیلوئید از APP توسط گاما و بتا سکرناز می‌باشد. اما بیماری آلزایمر با شروع دیررس ژنتیکی نبوده و در افراد بالای ۶۵ سال اتفاق می‌افتد و بیش از ۹۵٪ افراد آلزایمری در این گروه قرار دارند. بیماری آلزایمر به‌عنوان یک اختلال نورودژنراتیو رو به پیشرفت شناخته شده است که با نقص توجه مشخص می‌شود. فراموشی و سختی در انجام کارهای روزمره به طور معمول علایم اولیه آلزایمر هستند. با پیشرفت بیماری، بیماران آلزایمری دچار کاهش شدید حافظه، فراموشی، اختلال یادگیری، اختلال تکلم، عدم تشخیص اشیا و اشخاص، اختلال بینایی و ازدست‌دادن هماهنگی و کنترل حرکات می‌شوند. علاوه بر نقایص شناختی، حسی و حرکتی ناشی از پیشرفت آلزایمر، تعدادی از علائم رفتاری و روانی مربوط به زوال عقل نیز وجود دارد. این علائم شامل تحریک‌پذیری و پرخاشگری، سرگردانی، اختلال در چرخه خواب، افسردگی، اضطراب و در مراحل پیشرفته توهم و سایکوز می‌باشد. علاوه بر این از نظر تغییرات بافت مغز، در این بیماری آتروفی معناداری در لوب گیجگاهی به خصوص قشر انتورینال، هیپوکمپ و آمیگدال رخ می‌دهد [۵، ۷].

پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر

چندین فرضیه برای پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر وجود دارد: فرضیه آمیلوئید، تاو و فرضیه التهاب. فرضیه آمیلوئید بر پایه تخریب پاتولوژیک پروتئین غشایی APP می‌باشد. این تخریب پاتولوژیک موجب تولید انواع سمی الیگومر بتا آمیلوئید می‌شود و این الیگومر می‌تواند باعث نقص مکانیزم شکل‌پذیری سیناپسی، نابودی شبکه عصبی و مرگ سلولی شود. فرضیه پاتولوژیک دیگر بیماری آلزایمر فسفریله‌شدن بیش‌ازحد پروتئین تاو، یک پروتئین متصل‌شونده به میکروتوبول است، که نقش مهمی در رشد و پلاستیسیته آکسون بازی می‌کند. تجمع آمیلوئید بتا، پلاک‌های سنیل^۴ و فسفریله‌شدن بیش‌ازحد پروتئین تاو باعث ایجاد گره‌های نوروفیبریلاری (NFT)^۵

³ Sor protein

⁴ Senile plaques

⁵ Neurofibrillary tangles

ادرار شایع‌ترین عوارض مهارکننده‌های کولین استراز هستند [۱۱].

ممانتین، آنتاگونیست گیرنده NMDA، اولین ترکیب تأییدشده برای بیماران با شدت آلزایمر متوسط تا شدید است و در مدل‌های حیوانی بیماری آلزایمر منجر به افزایش توانایی شناختی حیوان شده است. گیرنده‌های NMDA در شکل‌پذیری سیناپسی نقش دارد و به علاوه نقش مهمی در حافظه و یادگیری بازی می‌کند. اختلال عملکرد سیستم گلوتاماترژیک می‌تواند منجر به ورود زیاد کلسیم از طریق گیرنده NMDA شده که از طریق مکانیزم‌های نامعلوم منجر به مرگ سلولی می‌شود و استفاده از آنتاگونیست‌های این گیرنده باعث پیشگیری از مرگ سلولی و تخریب عصبی ناشی از تجمع آمیلوئید بتا می‌شود [۱۲].

تاکرین به عنوان یک داروی مهارکننده استیل استراز، وقتی به صورت دایمر بیس (۷) تاکرین تولید می‌شود، با مسدودکردن گیرنده‌های NMDA و همچنین مهار مستقیم بتا سکریتاز باعث کاهش تولید آمیلوئید بتا می‌شود. استفاده از این دارو باعث کاهش اختلال حافظه در مدل‌های حیوانی نقص شناختی می‌شود. به علاوه، این دارو با تعدیل فعالیت کانال کلسیم قادر به محافظت از سلول‌های عصبی در برابر مرگ سلولی می‌شود [۱۳].

مابقی دسته‌های دارویی بی‌اثر بوده و یا در مرحله آزمایش‌های بالینی هستند و همچنین اشکال عمده این داروها این است که فقط تعداد محدودی از بیماران از اثر درمانی موقتی آن‌ها بهره‌مند می‌شوند. در حال حاضر درمان‌های موجود برای بیماری آلزایمر فعالیت انتقال‌دهنده عصبی را تعدیل می‌کند تا بتواند علائم موقتی را تسکین دهد، اما پیشرفت بیماری را متوقف یا کند نمی‌کند. متأسفانه این داروها فقط روی ۵۰٪ بیماران اثربخشی داشته است و این اثربخشی شش تا دوازده ماه بعد از شروع درمان، از بین می‌رود. علاوه بر اثربخشی کم، داروهای کنونی عوارض جانبی زیادی دارند [۱۴، ۵].

طب سنتی در درمان بیماری آلزایمر

علاوه بر درمان‌های دارویی گفته شده، در طب سنتی هم ترکیبات دارویی و روش‌های درمانی برای درمان بیماری آلزایمر وجود دارد. در طب سنتی چین که حدوداً ۲۰۰۰ سال

متعددی برای یافتن درمان مناسب مطابق آسیب‌شناسی بیماری آلزایمر استفاده شده است.

برای درمان بیماری آلزایمر تاکنون چندین دسته دارویی شناسایی شده است: ۱- مهارکننده کولین استراز مانند: دونپزیل، گالانتامین، ریواستیگمین، تاکرین ۲- آنتاگونیست گیرنده NMDA مانند ممانتین و بیس-تاکرین ۳- مهارکننده آلفا سکریتاز مانند اتازولات ۴- مهارکننده بتا سکریتاز مانند روزیگلیتازون، پیوگلیتازون و LY2886721 ۵- مهارکننده گاما سکریتاز مانند: سماگاستات، بگاستات، تارنفلوریل ۶- حلال آمیلوئید بتا مانند: ترامی پروسیت ۷- واکسیناسیون برعلیه آمیلوئید بتا مانند: AN-1792، Cad106 ۸- آنتی‌بادی آمیلوئید بتا مانند: بای نئوزوماب^۶، سولان زوماب^۷، پونزوماب^۸، گاماگرید^۹ [۵].

یکی از چندین آسیب‌شناسی شناخته‌شده بیماری آلزایمر، از دست دادن سلول‌های عصبی کولینرژیک است. این سلول‌های عصبی انتقال‌دهنده عصبی استیل کولین را تولید می‌کنند، که از دست دادن آن با ایجاد نقص حافظه در بیماری آلزایمر همراه است. در ۱۵ سال اول درمان دارویی برای بیماری آلزایمر تمرکز بر روی مهارکننده استیل کولین استراز بود، با این تفکر که مهار استیل کولین استراز باعث افزایش انتقال عصبی استیل کولین می‌شود. همچنین مشاهده شده است که در مغز و در شرایط *in vitro* میزان آن با تجمع آمیلوئید بتا ارتباط مستقیم دارد. پس مهار این آنزیم یک هدف دارویی برای درمان بیماری آلزایمر است. تاکرین اولین دسته این داروها است که دارای تایید سازمان غذا و داروی آمریکا^{۱۰} است که برای درمان آلزایمر خفیف و متوسط استفاده می‌شود. داروی دیگر دونپزیل است که دارای نیمه عمر ۷۰ ساعت است و بر روی اختلال شناختی و اضطراب و افسردگی بیماران آلزایمری موثر است. ریواستیگمین و گالانتامین نیز دو داروی مهارکننده استیل کولین استراز هستند که در درمان آلزایمر موثر هستند. این داروها علاوه بر اثربخشی منجر به عوارض جانبی می‌شود. عوارض گوارشی ناخواسته (بی‌اشتهایی، اسهال و تهوع) و سردرد، کرامپ عضلانی، خستگی، اختلال خواب و بی اختیاری

⁶ Bapineuzumab

⁷ Solanezumab

⁸ Ponezumab

⁹ Gammagard

¹⁰ Food and Drug Administration

گیرنده‌های NMDA باعث تخریب سلول‌های عصبی می‌شود و این گیاه از سلول‌های عصبی قشر مغز در برابر آسیب ناشی از گلوتامات محافظت می‌کند [۱۸].

کورکوما لانگا ال^{۱۷} با نام فارسی «زردچوبه» برای مقابله با پیری استفاده می‌شود. این ترکیب خاصیت ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی دارد که به دلیل وجود کورکومین است. این گیاه مسیر التهاب که شامل COX-1، COX-2 و LOX را مهار می‌کند و همچنین خاصیت ضدافسردگی نیز دارد که به دلیل قابلیت مهارکنندگی مونوآمینواکسیداز است. کورکومین اختلال حافظه ناشی از Aβ را در ماز آبی موریس برطرف می‌کند و موجب کاهش تجمعات Aβ و همچنین کاهش دانسیته از دست‌دادن نورون‌های پس‌سیناپسی می‌شود. کورکومین همچنین این خاصیت را دارد که با کاهش اینترلوکین ۱ بتا و پروتئین‌های اکسیداز باعث کاهش التهاب در موش‌های کوچک آلزایمری شود [۱۹]. علیرغم تاثیر مثبت داروهای گیاهی بر حافظه و یادگیری، مقدار دقیق مصرف دارو و سازگاری آن با فرد و عوارض جانبی به دنبال مصرف طولانی مدت آن هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است.

به دلیل فراوانی تعداد افراد مبتلا به آلزایمر، فقدان درمان موثر و بار مسئولیتی زیاد این بیماران بر دوش مراقبت‌کننده‌ها و جامعه تحقیقات زیادی برای دستیابی به روش‌های درمانی جدیدی برای این بیماری در حال انجام است [۲۰]. این محدودیت‌ها محققان را بر آن داشته است تا رویکردهای مبتنی بر تعدیل عصبی را در اختلالات مربوط به حافظه در نظر بگیرند. حوزه تعدیل عصبی به دلیل برخی پیشرفت‌های اساسی در این زمینه، به میزان زیادی مورد توجه قرار گرفته است. یکی از روش‌های تعدیل عصبی در نظر گرفته شده برای بیماری آلزایمر و سایر بیماری‌هایی که با اختلال در عملکرد مدارهای عصبی همراهند DBS است. اصل کلیدی DBS، تعدیل فعالیت عناصر عصبی توسط الکترودهای کاشته شده در یک منطقه اختصاصی مغز با یک ضربان‌ساز داخلی است. دلیل استفاده از DBS در بیماری آلزایمر این است که، بیماری آلزایمر علاوه بر این که می‌تواند یک اختلال تخریب عصبی باشد، می‌تواند یک اختلال مدار عصبی در نظر گرفته شود، زیرا چندین مسیر قشری و زیرقشری را تحت تأثیر قرار می‌دهد، به ویژه آن‌هایی که در حافظه و شناخت نقش دارند [۲۱-۲۳].

¹⁷ Curcuma longa L

قدمت دارد، برای درمان این بیماری از روش‌های درمانی مبتنی بر پاتوژنز و علت‌شناسی بیماری استفاده می‌شود. یکی از گیاهان که خاصیت محافظت‌کننده عصبی دارد، اوودیارتائکارپا بنتام^{۱۱} است. این گیاه دارویی خاصیت ضدآلزایمر و ضدالتهابی دارد و مکانیزم اثر آن از طریق مهار استیل‌کولین استراز و افزایش جریان خون مغز است [۱۵]. آنجی کای^{۱۲} و همکارانش گزارش کردند که این گیاه حافظه موش‌های آزمایشگاهی کوچک مدل ترانسژنیک آلزایمر را در ماز آبی موریس افزایش داده و همچنین باعث افزایش BDNF^{۱۳} و آنزیم تیروزین کیناز B می‌شود [۱۶].

داروی گیاهی دیگر موثر در بیماری آلزایمر جنسینگ است. کیم^{۱۴} و همکارانش نشان دادند که عصاره جنسینگ قادر است فعالیت گیرنده‌های NMDA را به میزان قابل‌توجهی کاهش دهد. علاوه بر این، یک مطالعه دقیق in vitro با تمرکز بر مکانیسم اثر مهار گیرنده‌های NMDA با واسطه Rg3 (جنسنوزید Rg3 فعال‌ترین متابولیت جنسینگ است)، نشان داد که محافظت از سلول‌های عصبی هیپوکامپ در برابر آسیب‌های NMDA به دلیل تعامل آن با سایت گلیسین گیرنده NMDA بوده است. در هندوستان از سلاستروس پانیکولاتوس^{۱۵} برای افزایش حافظه استفاده می‌کنند. این گیاه موجب افزایش نورآدرنالین، سروتونین و دوپامین در مغز موش‌های صحرایی شده است. به علاوه اثر آنتی‌اکسیدانی این گیاه موجب افزایش حافظه می‌شود. مطالعات نشان می‌دهد این گیاه بر روی گیرنده‌های NMDA، گابا و فاکتور رشد عصبی اثری ندارد [۱۷].

گیاه سنتلا آسیاتیکا^{۱۶} با نام فارسی «آب قاشقی»، دارویی که در دوران باستان از آن به عنوان داروی بازگرداندن جوانی، حافظه، افزایش‌دهنده طول عمر و درمان دردهای روماتیسمی استفاده می‌شد. این گیاه دارای خاصیت آنتی‌کولین استرازی است. مطالعات in vivo نشان داد که عصاره آبی برگ‌های آن می‌تواند سیستم‌های دوپامینی، سروتونینی و نورآدرنالینی را در مغز موش تعدیل کرده و فرایندهای یادگیری و حافظه را بهبود بخشد. گلوتامات در غلظت‌های بالا، با تحریک بیش‌ازحد

¹¹ Evodiarutaecarpa Benthani

¹² Anj Cai

¹³ Brain-derived neurotrophic factor

¹⁴ Kim

¹⁵ Celastus paniculatus

¹⁶ Centella asiatica

استفاده از تحریک عمقی مغز در درمان بیماران آلزایمر

در سال ۱۸۷۰ فریچ و فیزینگ^{۱۸} مشاهده کردند که تحریک قشر مغز سگ موجب حرکت عضلات سمت مقابل می‌شود. از آن به بعد محققین با استفاده از تحریک مغز سعی در شناخت عملکرد نواحی مختلف مغز داشتند. در سال ۱۸۷۴ باتولو^{۱۹} مغز انسان را به منظور بررسی نقشه مغز تحریک کرد. در سال ۱۹۶۰ گزارش شد که تحریک عمقی مغز در ناحیه شکمی طرفی تالاموس موجب از بین رفتن بیماری لرزش شد. ایده درمان اختلالات نورولوژیک به وسیله DBS از سال ۱۹۶۰ شروع شد، اما در آن زمان تحریک مغز برای ایجاد ضایعات^{۲۰} مغزی استفاده می‌شد. تا اینکه در سال ۱۹۶۶ سم یاکوبسن^{۲۱} روش قراردادن چندین الکترود سیمی در مغز را طراحی کرد. این الکترودها برای هفته‌ها در مغز باقی می‌ماندند و تحریک انجام می‌شد. در سال ۱۹۷۰ برای اولین بار از تحریک عمقی مغز برای درمان درد، اختلالات حرکتی و تشنج استفاده شد [۲۴].

DBS حدود ۳۰ سال است که به عنوان تکنیک درمانی در درمان اختلالاتی مانند پارکینسون، لرزش^{۲۲}، و اختلال تنوسیتة عضلات^{۲۳} مورد استفاده قرار گرفته است. حدود ۱۰-۱۵ سال است که از این روش برای درمان افسردگی، اختلال وسواس اجباری و بی‌اشتهایی عصبی استفاده می‌شود. تا سال ۲۰۱۷ حدود ۱۶۰ هزار بیمار در جهان تحت درمان با DBS قرار گرفتند و این تعداد سالانه رو به افزایش است [۲۵]. توانایی DBS در تعدیل فعالیت مدارهای عصبی، این روش را برای درمان اختلالات مربوط به حافظه و شناخت روشی مناسب نشان داده است. مطالعات اخیر نشان داده است که DBS ابزار مناسبی برای افزایش عملکرد حافظه است و تحریک مدارهای حافظه با الکترودهای عمقی به عنوان روشی جدید برای درمان بیماری آلزایمر معرفی شده است [۲۶]. به علاوه برخلاف درمان‌های دارویی که روی قسمت‌های وسیعی از مغز و به‌صورت سیستمیک اثر می‌گذارد، DBS روی نورون‌های

موجود در ناحیه تحریک اثرگذار بوده و روشی قابل‌برگشت، قابل‌کنترل و قابل‌اندازه‌گیری است [۲۷].

ساختارهای گیجگاهی میانی، مانند هیپوکمپ و قشر انتورینال در شکل‌گیری حافظه و به یادآوری آن نقش مهمی دارند و بنابراین هدف مناسبی برای DBS هستند. اولین بار در سال ۱۹۸۵ تورنبل^{۲۴} و همکارانش DBS را به مدت هشت ماه به هسته مینرت^{۲۵} در یک بیمار ۷۴ ساله مبتلا به آلزایمر اعمال نمودند، تا فعالیت متابولیسمی گلوکز در قشر مغز بهبود یابد. بعد از پایان آزمایش و انجام مطالعات تصویر برداری اثر بالینی مورد انتظار مشاهده نشد. در سال ۲۰۰۸ هامانی^{۲۶} و همکارانش که مشغول انجام DBS بر ناحیه هیپوتالاموس دوطرفه یک مرد ۵۰ ساله برای درمان چاقی بودند، متوجه شدند که تحریکات اعمال شده منجر به افزایش حافظه در این بیمار شده است [۲۱]. بر پایه این مشاهده تصادفی، از سال ۲۰۰۸ به بعد نواحی مختلفی از مغز توسط روش DBS در بیماران آلزایمری تحریک شد. مطالعاتی که اثر درمانی تحریک عمقی نواحی مختلف مغز در مطالعات بالینی بر روی بیماران مبتلا به آلزایمر یا در مطالعات پیش‌بالینی در مدل‌های آزمایشگاهی آلزایمر بررسی کرده‌اند، به‌صورت خلاصه در جدول ۱ آورده شده است. براساس این مجموعه مطالعات به نظر می‌رسد که از بین نواحی مختلف مغز بهترین ناحیه برای اعمال تحریک عمقی قشر انتورینال است، زیرا این ناحیه اولین ناحیه‌ای است که تغییرات نوروپاتی در آن اتفاق می‌افتد و سپس این تغییرات به قشر مغز و هیپوکمپ منتشر می‌شود. از طرف دیگر قشر انتورینال نقش مهمی در انتقال اطلاعات و حافظه و یادگیری بر عهده دارد [۲۶]. در ادامه نقش برخی از نواحی مهم مغز در ایجاد اثرات بهبودی بخش ناشی از DBS، نتایج حاصل از این مطالعات و تاثیر اعمال DBS در بیماری آلزایمر مرور شده است.

۱- قشر انتورینال

تحقیقات اخیر با استفاده مطالعه بر روی جوندگان نشان می‌دهد که عملکرد حافظه با استفاده از تحریک قشر انتورینال ممکن است بهبود یابد. در مطالعه ای که توسط استون^{۲۷} و همکارانش در سال ۲۰۱۱ انجام شد، اعمال تحریک حاد قشر

¹⁸ Hizing and Freitsch

¹⁹ Batholow

²⁰ Lesions

²¹ Sem-Jacobsen

²² Tremor

²³ Dystonia

²⁴ Turnbull

²⁵ Nucleus Basalis of Meynert

²⁶ Hamani

²⁷ Stone

جدول ۱- مقایسه تحریک عمقی نواحی مختلف مغز

ناحیه تحریک شده	مطالعه	پارامتر تحریک	اثر	منبع
	بالینی	تحریک ۳ تا ۳/۵ ولت با فرکانس ۱۳۰ هرتز، ۹۰ میکرو ثانیه عرض به مدت ۱۲ ماه	افزایش فعالیت عصبی در مدار حافظه، بهبود توانایی شناخت	[۲۳]
	بالینی	دو طرفه، ۲/۸ ولت، ۱۳۰ هرتز با عرض پالس ۶۰ میکروثانیه	افزایش حافظه	[۲۱]
	بالینی	تحریک دو طرفه، ۳ ولت، ۱۳۰ هرتز، عرض پالس ۹۰ میکروثانیه	افزایش حجم شکنج پاره‌یو کمپ و گیجگاهی فوقانی راست، لوبول آهیانه فوقانی راست و شکنج پیشانی فوقانی	[۳۲]
	بالینی	دو طرفه، ۳ تا ۳/۵ ولت، ۱۳۰ هرتز با عرض پالس ۹۰ میکروثانیه به مدت ۱۲ ماه	افزایش متابولیسم ناحیه گیجگاهی و آهیانه در افراد ۶۵ ساله و مسن تر	[۳۳]
فورنیکس	پیش بالینی	یک طرفه ۱۳۰ هرتز و عرض پالس ۶۰ میکروثانیه، شدت تحریک ۸۰٪ تخلیه متعاقب هیپوکمپ در نظر گرفته شده است. مدت تحریک یک ساعت به مدت دو هفته	بهبود حافظه فضایی و یادگیری در ماز آبی موریس	[۳۷]
	پیش بالینی	دو طرفه، ۱۰۰ هرتز، ۱۰۰ میکروآمپر و ۱۰۰ میکروثانیه عرض پالس به مدت یک ساعت	افزایش C-fos در ناحیه CA1 و CA3 هیپوکمپ و همچنین افزایش سطح استیل کولین خارج سلولی هیپوکمپ بعد از ۲۰ دقیقه تحریک	[۵۸]
	بالینی	دو طرفه، ۲ تا ۴/۵ ولت با شدت ۱۰ تا ۲۰ هرتز با عرض پالس ۹۰ تا ۱۵۰ میکروثانیه، دو هفته روشن و دو هفته خاموش تا ۱۱ ماه	بهبود اختلال شناختی در ۴ بیمار و افزایش متابولیسم گلوکز در سه بیمار	[۴]
	بالینی	یک طرفه، فرکانس ۵۰ هرتز، ۲۱۰ میلی ثانیه، ۳ ولت به صورت ۱۵ ثانیه روشن و ۱۲ دقیقه خاموش	افزایش فعالیت متابولیکی نیم کره تحریک شده	[۴۰]
هسته قاعده‌ای مینرت	بالینی	یک طرفه، فرکانس ۲۰ هرتز، عرض پالس ۱۲۰ میکروثانیه با ولتاژ ۱۰ ولت	بهبود ارزیابی عصبی شناختی در طول تحریک، بدون کاهش در طول دوره خاموشی	[۴۱]
	پیش بالینی	یک طرفه، ۱ ولت با فرکانس ۱۲۰ هرتز و ۹۰ میکروثانیه عرض پالس به مدت یک ساعت برای یک هفته	بهبود حافظه فضایی در ماز آبی موریس و تغییر در میزان گتامیک اسید دکربوکسیلاز و ترانسپورتر گلوتامات در قشر پیش پیشانی میانی	[۵۸]
هسته های تالاموس	پیش بالینی	تحریک یک طرفه هسته های داخل لامینای تالاموس، فرکانس ۱۰۰ هرتز با عرض پالس ۶۰ میکروثانیه برای مدت ۳۰ دقیقه	افزایش حافظه فضایی در ماز آبی موریس همراه با افزایش شکل پذیری هیپوکمپ و قشر مغز	[۴۶]
	پیش بالینی	تحریک یک طرفه هسته های قدامی داخلی با فرکانس ۱۳۰ هرتز و عرض پالس ۱۲۵ میکروثانیه برای یک ساعت	نورون زایی یک طرفه در شکنج دندان‌ه ای	[۷۵]
قشر انتورینال	پیش بالینی	تحریک دو طرفه، فرکانس ۱۳۰ هرتز، با عرض پالس ۹۰ میکروثانیه به مدت یک ساعت	افزایش حافظه فضایی در ماز آبی موریس و هم چنین کاهش تجمع آمیلوئید بتا	[۲۹]
	پیش بالینی	تحریک دو طرفه، ۱۳۰ هرتز با عرض پالس ۹۰ میکروثانیه	افزایش نورون زایی در شکنج دندان‌ه ای	[۲۸]

جداری-استریاتال-تالامیک^{۳۰} -پیشانی-گیجگاهی-جداری-پشت سری هیپوکمپی^{۳۱}، افزایش یافته است [۳۱]. در سال ۲۰۱۵، سانکر^{۳۲} و همکارانش با اعمال DBS به ناحیه فورنیکس، به مدت یکسال به شش بیمار آلزایمری، دریافتند که پس از اعمال DBS حجم هیپوکمپ و متابولیسم گلوکز در این ناحیه افزایش یافته، و آتروفی آن کم شده است [۳۲].

براساس این یافته‌های اولیه، محققان یک مطالعه فاز II را شامل یک آزمایش ۱۲ ماهه و کنترل شده از طریق تحریک ناحیه فورنیکس در ۴۲ بیمار مبتلا به بیماری آلزایمر خفیف انجام دادند. تصویربرداری توموگرافی انتشار پوزیترون (PET) نشان داد که متابولیسم گلوکز مغزی به طور قابل توجهی در ۶ ماه افزایش می‌یابد، اما تفاوت معناداری در ۱۲ ماه مشاهده نشد. جالب اینجاست که بین تأثیر تحریک ناحیه فورنیکس بر شناخت با افزایش سن ارتباط وجود دارد. در بیماران ۶۵ ساله (بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر دیررس)، نسبت به بیماران کمتر از ۶۵ سال (بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر زودرس) از نظر بالینی بهبودی بیشتری به دست آوردند. علت این اختلاف ممکن است این باشد که بیماران آلزایمری جوانتر بیش از حد دچار آتروفی مغزی و نقص متابولیکی شده‌اند [۳۳]. مکانیسم بهبود شناختی ناشی از تحریک ناحیه فورنیکس ناشناخته مانده است، اما ممکن است به دلیل نوروزنر هیپوکامپ متعاقب DBS باشد [۳۴]. تغییرات ناشی از DBS در فاکتورهای نوروتروفیک ممکن است منجر به رشد شاخه‌های دندریتی و افزایش رشد عصبی شود که به بهبود حافظه متعاقب DBS کمک می‌کند [۳۵]. برای به دست آوردن شواهد بالینی، یک مطالعه بزرگتر فاز III مورد نیاز است.

در مطالعات حیوانی نیز نتایج امیدوارکننده از تحریک ناحیه فورنیکس به دست آمد، به طوری که در مطالعه‌ای که توسط هشام^{۳۳} و همکارانش در سال ۲۰۱۵ انجام شد، میزان C-fos در ناحیه CA1 و CA3 متعاقب تحریک ناحیه فورنیکس افزایش یافته و همچنین غلظت استیل کولین هیپوکامپ خارج سلولی پس از ۲۰ دقیقه تحریک به اوج خود رسید [۳۶]. در مطالعه هاو^{۳۴} و همکارانش نیز اختلال

آنتروینال به طور موقت باعث افزایش نورون‌زایی در شکنج دندانه دار شد. سلول‌های تولیدشده در نتیجه تحریک، به سلول‌های عصبی متمایز می‌شوند و حداقل برای چند هفته زنده مانده و مورفولوژی سلول دندانه‌ای طبیعی را به دست می‌آورند و همچنین این سلول‌ها پس از شش هفته که بالغ می‌شوند، حافظه فضایی در ماز آبی موریس را افزایش می‌دهند [۲۸]. در سال ۲۰۱۷ فرانسس شیآ^{۲۸} و همکارانش گزارش کردند که با تحریک قشر آنتروینال موش سوری مدل ترانس ژن آلزایمر به صورت دوطرفه با فرکانس ۱۳۰ هرتز، عرض پالس ۹۰ میکروثانیه برای مدت یک ساعت حافظه فضایی از دست رفته در این موش‌ها برگردانده شد و هم چنین تجمعات آمیلوئید بتا کاهش یافت [۲۹].

۲- تحریک ناحیه فورنیکس

فورنیکس مجموعه‌ای از الیاف ماده سفید مغز در دیسانفالون داخلی است که این بخش لوب‌های گیجگاهی میانی را به هیپوتالاموس متصل می‌کند و نقش حیاتی در عملکرد مدار پاپز در فرایند حافظه اعمال می‌کند. همچنین این ناحیه آکسون‌های کولینرژیک را از ناحیه سیتوم به هیپوکامپ منتقل کرده و در عملکردهای حافظه نقش بسزایی دارد [۳۰]. هامانی و همکاران اولین کسانی بودند که گزارش کردند، تحریک فورنیکس و هیپوتالاموس ممکن است باعث بهبود حافظه شود، اگرچه فقط یک بیمار در این مطالعه تحت DBS (برای درمان چاقی) قرار گرفت. DBS اشتها را تحت تأثیر قرار نداد، اما بیمار به طور غیرمنتظره‌ای جزئیات خاطرات خود را به یاد آورد [۲۱]. بر اساس این گزارش مورد، در سال ۲۰۱۰ لاکستون^{۲۹} و همکارانش نتایج مرحله اول آزمایش تأثیر DBS بر روی حافظه را منتشر کردند. به این ترتیب، استفاده از تحریک با فرکانس بالا (۱۳۰ هرتز) در ناحیه فورنیکس/هیپوتالاموس شش بیمار آلزایمری به مدت دوازده ماه، نشان داد که DBS موجب افزایش مصرف گلوکز در ساختارهای لوب گیجگاهی میانی خصوصاً هیپوکمپ شده است [۲۳]. اسमित و همکارانش در سال ۲۰۱۲، بعد از یک سال اعمال DBS به ناحیه فورنیکس، گزارش کردند که، متابولیسم گلوکز مغز در دو شبکه عصبی شامل ۱- پیشانی-گیجگاهی-

³⁰ Frontal-temporal-parietal-striatal-thalamic

³¹ Frontal-temporal-parietal-occipital-hippocampal

³² Sankar

³³ Heschem

³⁴ Hao

²⁸ Frances Xia

²⁹ Laxton

حافظه فضایی مشاهده شده در ماز آبی موريس بهبود یافت [۳۷].

۳- تحریک هسته قاعده‌ای مینرت

آتروفي شديد سيستم کولينريژيک بخش‌های قاعده‌ای مغز قدامی به‌ویژه هسته قاعده‌ای مینرت و متعاقب آن کاهش نورون‌های کولينريژيک قشر مغز، بخشی از آبشار پاتوفیزیولوژيک در بیماری پیشرونده آلزایمر در نظر گرفته شده است [۳۸]. در مراحل اولیه بیماری آلزایمر، قسمت‌های خلفی هسته قاعده‌ای مینرت دچار کاهش حجم شده و در نهایت آتروفي نورون‌های کولينريژيک منجر به کاهش شناخت و اختلال عملکرد در این بیماری می‌شود. بنابراین، در مطالعات فعلی هدف از تحریک هسته قاعده‌ای مینرت این فرضیه است که تحریک این ناحیه باعث افزایش فعالیت سیستم کلی نريژيک شده و متعاقب آن عملکردهای شناختی بیمار بهبود می‌یابد [۳۹].

در سال ۱۹۸۴، تورنبول و همکاران، در تلاش برای افزایش فعالیت سیستم کولينريژيک باقیمانده و همچنین افزایش فعالیت متابولیک قشر مغز DBS (۳ ولت، ۵۰ هرتز، ۲۱۰ میکروثانیه که ۱۵ ثانیه روشن و ۱۲ دقیقه خاموش بود) را به هسته قاعده‌ای مینرت (مختصات: ۸ میلی متر خلفی رابط قدامی، ۱۱ میلی متر جانبی تا خط میانی و ۵ میلی متر زیر خط بین کامیشرال^{۳۵}) سمت چپ یک پیرمرد ۷۴ ساله آلزایمری اعمال کردند. پس از ۸ ماه تحریک، هیچ پاسخ بالینی به دست نیامد [۴۰]. تا سال ۲۰۰۹ مطالعه ای مبنی بر تحریک هسته قاعده‌ای مینرت در بیمار آلزایمری در دسترس نیست، تا این که در سال ۲۰۰۹ فروند^{۳۶} و همکارانش در یک بیمار پارکینسونی مبتلا به زوال عقل به طور همزمان الکترودهایی را به صورت دوطرفه در هسته قاعده‌ای مینرت و هسته زیر تالاموسی^{۳۷} کاشته تا اختلال حرکتی و شناختی بیمار را برطرف نمایند. وی با تغییر مختصات (۱۲/۵ میلی متر جانبی به دیواره بطن سوم، ۴ میلی متر خلفی برای رابط قدامی و ۵ میلی متر زیر خط بین کامیشرال) و پارامترهای تحریک (۱ ولت، ۲۰ هرتز، و ۱۲۰ میکروثانیه) مطالعه تورنبول نتایج امیدوارکننده‌ای به دست آورد و اختلال شناختی بیمار پس از اعمال تحریک این ناحیه

بهبود یافت [۴۱]. این نتایج امیدوارکننده باعث شد این محققین یک آزمایش فاز اول DBS ناحیه هسته قاعده‌ای مینرت را در شش بیمار مبتلا به آلزایمر خفیف تا متوسط را آغاز کنند که نتایج آن مبنی بر افزایش میزان گلوکز مغز فعالیت شناختی در سال ۲۰۱۵ تکمیل و منتشر شد [۴۲]. به‌علاوه مطالعات حیوانی نیز تحریک هسته قاعده‌ای مینرت را در بهبود حافظه حیوان مدل آلزایمر موثر دانستند، به‌طوری که لی و همکارانش در سال ۲۰۱۶ گزارش کردند که یک هفته تحریک هسته قاعده‌ای مینرت با فرکانس ۱۲۰ هرتز به مدت یک ساعت، عملکرد حافظه فضایی در ماز آبی موريس را بهبود داده که این افزایش حافظه فضایی مربوط به تغییرات اسید گلوتامیک دکربوکسیلاز و میزان حمل و نقل گلوتمات در قشر جلوی پیشانی داخلی است [۴۳].

۴- تحریک هسته‌های تالاموس

قسمت سری^{۳۸} هسته درون تیغه‌ای^{۳۹} تالاموس اخیراً به عنوان یک بازیگر اصلی در فراموشی دیانسفالیک انسان شناخته شده است [۴۴]. اعتقاد بر این است که هسته درون تیغه‌ای از طریق اتصالات مستقیم و غیرمستقیم با مدارهای هیپوکمپ و قشر پیشانی، حافظه را تعدیل می‌کند. در چوندگان گزارش شده است که ایجاد ضایعه در هسته اینترالامینار باعث اختلال در بازیابی حافظه می‌شود [۴۵]. در سال ۲۰۱۶ تسای^{۴۰} و همکارانش پس از تحریک ناحیه سری هسته اینترالامینار به موش صحرایی مدل آلزایمر، افزایش حافظه فضایی در ماز آبی موريس و همچنین افزایش خارهای دندریتی ناحیه CA1 هیپوکمپ را گزارش کردند [۴۶]. چندین مطالعه حیوانی نشان داد که تحریک هسته قدامی تالاموس^{۴۱} منجر به افزایش نورون‌زایی در لایه گرانولار شکنج دندانه‌دار^{۴۲} هیپوکمپ شده است [۴۴].

تغییرات شکل‌پذیری سیناپسی در بیماری آلزایمر

یکی از مهم‌ترین مبانی بیولوژیک دخیل در فرایندهای شناختی مانند حافظه و یادگیری، شکل‌پذیری سیناپسی

³⁸ Rostral

³⁹ Intralaminar thalamic nucleus

⁴⁰ Tsai

⁴¹ Anterior thalamic nuclei

⁴² Dentate gyrus

³⁵ Intercommissural

³⁶ Freund

³⁷ The subthalamic nucleus

جلوگیری از کاهش ارتباطات سیناپسی است. در صورت آسیب ناحیه فورنیکس اجسام پستانی بدون ازدست دادن نورون چروکیده می شود. DBS قشر انتورینال منجر به برطرف شدن نقص سیناپسی لایه ۲ قشر انتورینال به ناحیه CA1 هیپوکمپ در مدل حیوانی آلزایمر می شود [۵۴]. یانگ^{۵۰} و تونگاوا^{۵۱} با القای LTP در مسیر پرفورانت^{۵۲} به روش اپتوژنتیک خارهای دندرتی سیناپس های قشر انتورینال به شکنج دندانهای را در حیوان آلزایمری بازبازی نمودند. به علاوه DBS مانع کاهش دانسیته فیبرهای کولینژیک در شکنج دندانهای می شود. این نتایج نشان می دهد که کاهش از دست رفتن سیناپس با اعمال DBS امکان پذیر است [۵۵].

۲- القای نوروژنز

DBS موجب القای نوروژنز می شود. نوروژنز به طور ادامه دار در ناحیه زیر بطنی^{۵۳} و لایه سلول های گرانولی شکنج دندانهای اتفاق می افتد [۵۶]. سلول های شکنج دندانهای که در بزرگسالی تولید می شوند، تصور می شود که در تشکیل حافظه وابسته به هیپوکمپ مشارکت می کنند. فورنیکس پیش رابطی^{۵۴} محتوی فیبرهای کلی نرژیکی است که شکنج دندانهای را عصبدهی می کند و موجب افزایش بقاء نورون های نابالغ تازه تولید شده شکنج دندانهای می شوند. اعمال DBS به ناحیه فورنیکس باعث افزایش طول عمر این نورون های نابالغ تازه تولید شده می شود [۵۷]. لوزانو^{۵۵} و استون گزارش کرده است که اعمال DBS قشر انتورینال موجب بهبود اختلال شناختی از طریق نوروژنز هیپوکمپ در موش های آلزایمری می شود [۲۸].

۳- افزایش متابولیسم گلوکز

اعمال DBS میزان متابولیسم گلوکز را به عنوان ماده تولیدکننده انرژی، در مغز افزایش می دهد. کاهش مصرف گلوکز نواحی لوب گیجگاهی و سینگولیت خلفی متداولترین واقعه آلزایمر زودرس است. بعد از افزایش فعالیت مغز، مصرف گلوکز افزایش می یابد، که این افزایش از طریق

می باشد که توسط DBS تحت تأثیر قرار می گیرد. استفاده از تحریک با فرکانس کم^{۴۳} موجب تقویت زدایی^{۴۴} و تحریک با فرکانس زیاد^{۴۵} باعث تقویت زایی طولانی مدت (LTP^{۴۶}) فعالیت سیناپسی می شود. مطالعه آرنست^{۴۷} در سال ۲۰۰۱ نشان می دهد که شکل پذیری سیناپسی، بازسازی آکسونی و دندرتی و سیناپس زایی در بیماری آلزایمر تحت تأثیر قرار می گیرد [۴۷]. در سال ۲۰۰۲، سلکوی و همکارانش بیماری آلزایمر را نوعی نقص شکل پذیری سیناپسی شناختند [۴۸] و در سال ۲۰۰۸، کلیوبین^{۴۸} و همکارانش ازدست رفتن سیناپسی را اصلی ترین دلیل بیماری آلزایمر معرفی کردند. دژره شدن سیناپسی نقش اساسی در پیشرفت دمانس دارد [۴۹]. مطالعات حیوانی نشان می دهد که الیگومرهای آمیلوئید بتا به طور اختصاصی مکانیسم های شکل پذیری سیناپسی را مسدود می کند و همچنین، موجب مهار القای LTP [۵۰] و افزایش تقویت زدایی [۵۱] خواهد شد. این اتفاقات به نوبه خود می تواند موجب تغییر ساختاری پروتیین های تاو شده و شکل پذیری سیناپسی و شناخت را تحت تأثیر قرار دهند [۵۲]. القای تحریک عمقی مغز به ناحیه فورنیکس علاوه بر این که حافظه فضایی حیوان مبتلا به سندروم Rett را در ماز آبی موريس تقویت کرد، موجب دوباره بازبازی LTP و همچنین نوروژنز ناحیه هیپوکمپ شد [۳۵]. همچنین استفاده از DBS با فرکانس ۱۳۰ هرتز به ناحیه قشر انتورینال به صورت دوطرفه، حافظه فضایی را در ماز آبی موريس افزایش داده و موجب افزایش سیناپتوفیزین و متعاقب آن بازبازی LTP در موش صحرایی مدل ایسکمی کلی^{۴۹} [۲۷] و کاهش تقویت سیناپسی غیرطبیعی در مدل تشنجی و به دنبال آن بهبود حافظه در حیوانات می شود [۵۳].

مکانیزم های درمانی احتمالی DBS در مدار حافظه

۱- کاهش ازدست دادن سیناپسی

یکی از مکانیزم های درمانی DBS در مدار حافظه،

⁴³ Low frequency stimulation

⁴⁴ Long-term depression

⁴⁵ High frequency stimulation

⁴⁶ Long term potentiation

⁴⁷ Arendt

⁴⁸ Klyubin

⁴⁹ Global ischemia

⁵⁰ Yang

⁵¹ Tonegawa

⁵² Perforant

⁵³ subventricle

⁵⁴ Precommissural

⁵⁵ Lozano

نورونز در موش‌های مدل آلزایمر می‌شود. در مطالعه دیگری که توسط آکوا^{۵۷} و همکارانش در سال ۲۰۱۸ انجام شد، DBS ناحیه قشر انتورینال فسفریله‌شدن پروتئین تاو را در ناحیه CA1 هیپوکمپ کاهش داد و تخریب اتوفاژی-لیزوزومی پروتئین تاو و بیان پروتئین‌های سیناپسی را افزایش داده است. بنابراین اعمال DBS روی تخریب و پاکسازی پروتئین تاو بیماری آلزایمر اثر می‌گذارد [۶۰].

۷- کاهش التهاب عصبی

التهاب عصبی^{۵۸} نقش مهمی در پیشرفت بیماری آلزایمر بازی می‌کند. عملکرد سلول‌های گلیال به طور نرمال می‌تواند آنزیم‌هایی را که آمیلوئید بتا را تخریب می‌کنند و یا باعث کلیرنس آمیلوئید بتا می‌شوند را تولید کنند. در بیماری آلزایمر سطح فعالیت غیر نرمال آستروسیت‌ها و میکروگلیاها افزایش می‌یابد و اعمال DBS به ناحیه فورنیکس می‌تواند موجب کاهش دوباره فعال‌شدن^{۵۹} آستروسیت‌ها و میکروگلیاها و همچنین گسترش ازدست‌دادن نورون‌های ناحیه قشر مغز و هیپوکمپ شود [۲۶].

۸- تحریک گیرنده های استیل کولینی

و در آخر، DBS ممکن است به طور انتخابی گیرنده‌های استیل کولینی M₁ را تحریک کند، این گیرنده در حافظه و یادگیری نقش بسزایی دارد و به‌میزان زیادی در ناحیه هیپوکمپ خصوصاً شکنج دندان‌ای یافت می‌شود [۶۱].

تغییرات میانجی های عصبی در بیماری آلزایمر

سلول‌های مغز به سمیت الیگومرهای آمیلوئید بتا حساسیت متفاوتی دارند. حساس‌ترین نورون‌ها، نورون‌های کولینرژیک بوده، سپس به ترتیب نورون‌های سرتونرژیک و دوپامینرژیک و مقاوم‌ترین نورون‌ها، نورون‌های گابارژیک هستند که به سمیت الیگومر آمیلوئید کمتر آسیب‌پذیری نشان می‌دهند [۶۲].

۱- استیل کولین

در بیماری آلزایمر اختلال عملکرد سیستم کولینرژیک مانند

القای جذب گلوکز و فرآیندهای گلیکولیتیک امکان پذیر است [۲۸].

۴- رهایش میانجی های عصبی

رهایش میانجی‌های عصبی مختلف، پس از اعمال DBS به مدارهای حافظه اتفاق می‌افتد. در یک پژوهش اعمال DBS به ناحیه فورنیکس موجب افزایش محتوی استیل کولین هیپوکمپ می‌شود [۵۸]. تحریک هسته قاعده‌ای مینرنت با فرکانس کم (۲۰ هرتز) در موش صحرایی، باعث رهایش استیل کولین به پایانه‌های قشری منشأ گرفته از هسته قاعده‌ای مینرنت می‌شود [۴۲]. اعمال DBS ناحیه فورنیکس همچنین موجب نقل و انتقال دوپامین و گلوتامات از طریق هسته اکومبنس می‌شود. زیرمجموعه‌ای از سلول‌های عصبی خاردار متوسط هسته اکومبنس ورودی‌هایی از هیپوکامپ شکمی را از طریق فورنیکس دریافت می‌کنند، که فعال‌سازی آن باعث افزایش تعداد نورون‌های دوپامینی در ناحیه تگمنتوم شکمی (VTA)^{۵۶} می‌شود [۵۹].

۵- کاهش پلاک آمیلوئید

الیگومرهای آمیلوئید بتا یکی از علایم نوروپاتولوژیک اصلی در بیماری آلزایمر هستند، این الیگومرها نوروتوکسیک هستند و ممکن است موجب کاهش سیناپس‌ها و آسیب نورونی شوند. اعمال DBS به صورت مزمن موجب کاهش آمیلوئید بتا و APP می‌شود. در موش‌های آلزایمری جوان، DBS موجب کاهش پلاک‌های آمیلوئید بتا در هیپوکمپ خلفی، قشر پیش پیشانی و آمیگدال می‌شود. به علاوه، آمیلوئید بتا می‌تواند در سلول‌های گلیال اینترنالیزه شود و اعمال DBS می‌تواند فعالیت سلول‌های گلیال را تنظیم کند و در نهایت موجب کلیرنس آمیلوئید بتا و کاهش تولید آن شود [۲۶].

۶- کاهش سطح پروتئین تاو

تجمعات پروتئین تاو هایپرفسفریله یکی از علایم نوروپاتولوژیک بیماری آلزایمر است. هایپرفسفریله‌شدن پروتئین تاو به شدت عملکرد سیناپس‌ها را مختل می‌کند و موجب مرگ سلول می‌شود. اعمال DBS به ناحیه قشر انتورینال موجب کاهش پروتئین تاو در قشر مغز و هیپوکمپ و افزایش

⁵⁷ Akwa

⁵⁸ Neuroinflammation

⁵⁹ Reactivity

⁵⁶ Ventral tegmental area

حیات و مرگ سلول عصبی هستند. طولانی مدت در معرض سطح بالای گلوتامات بودن، اختلالاتی مانند ^{۶۳}ALS، بیماری هانتینگتون، آلزایمر، تشنج و ایسکمی ایجاد می‌کند. آستروسیت‌ها مسئول محافظت از اثرات آسیب‌رسان سیستم گلوتاماترژیک هستند. در بیماری آلزایمر سیگنالینگ تغییر یافته گلوتاماترژیک منجر به تغییراتی در بیان ترانسپورترهای گلوتامات و آنزیم‌های مربوطه، گلوتامیناز فعال شده با فسفات، گلوتامات دهیدروژناز و همچنین تغییر در سطح پروتئین‌های زیرواحد گیرنده‌های گلوتامات می‌شود. اعمال DBS به هسته بازال ماینت به نظر می‌رسد که میزان گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز را که در سنتز گلوتامات و گابا نقش دارد را تعدیل می‌کند [۶۷، ۴۳].

۳- دوپامین

نوروترنسمیترهای مختلفی شکل‌پذیری سیناپسی را تحت تأثیر قرار می‌دهند که یکی از مهم‌ترین آن‌ها دوپامین است. مسیرهای سیگنالینگ زیادی به‌وسیله گیرنده‌های دوپامین فعال می‌شوند. گیرنده‌های شبه D_1 در ناحیه هیپوکمپ نقش خاصی در کنترل پایداری زمانی LTP در سیناپس‌های CA_3 - CA_1 بازی می‌کنند [۶۸]. دستکاری‌های فارماکولوژی گیرنده شبه D_1 در هیپوکمپ نشان داد که برای پایداری حافظه شامل یادگیری فضایی، تشخیص اشیاء، یادگیری کلمات، اعداد و هجاها به دو زبان مختلف ^{۶۴}[۶۹] دوپامین ضروری است. مطالعه‌ای که توسط کاروناکاران ^{۶۵} و همکارانش انجام شد، نشان داد که شکل‌پذیری سیناپسی القا شده توسط یادگیری در نورون‌های پاروالومین هیپوکمپ، نیاز به تثبیت حافظه بلندمدت توسط گیرنده‌های شبه D_1 دارد [۶۹]. همچنین فعالیت گیرنده‌های شبه D_1 برای اضافه‌شدن اطلاعات جدید به حافظه قبلی ضروری است [۷۰]. مطالعه‌ای که توسط هیمنو ^{۶۶} و همکارانش در سال ۲۰۱۱ انجام شد، نشان داد که استفاده از آپومرفین (آگونیست غیر انتخابی گیرنده دوپامین)، باعث کاهش تجمع آمیلوئید بتا و پروتئین تاو داخل نورونی ^{۶۷} و همچنین بهبود عملکرد حافظه در حیوان آلزایمری شده است. علاوه بر

از دست رفتن مارکرهای کولینرژیک پیش سیناپسی در قشر مغز مشاهده شده است. سطح گیرنده‌های استیل کولین، موسکاربینی و نیکوتینی، هر دو در بیماری آلزایمر کاهش می‌یابد. اختلال در رسپتورهای نیکوتینی با تغییرات هیستوپاتولوژیک بیماری آلزایمر مانند پلاک‌های آمیلوئید و NFT در نواحی سوبیکولوم و قشر انتورینال در ارتباط است. بنابراین، اختلال عملکرد سیستم کولینرژیک به‌خصوص رسپتورهای نیکوتینی در مراحل ابتدایی فرآیند پاتولوژیک بیماری آلزایمر اتفاق می‌افتد [۶۳].

ایتو ^{۶۰} و همکارانش نشان دادند که سیگنالینگ سیستم نیکوتینی با تزریق آمیلوئید بتا مختل می‌شود و به علاوه LTP در سلول‌های پیرامیدال ناحیه CA_1 هیپوکمپ به دلیل بلوک رسپتور نیکوتینی استیل کولین توسط آمیلوئید بتا اتفاق نمی‌افتد [۶۴]. امروزه گزارش شده است که آمیلوئید بتا با زیر واحد آلفا-۷ گیرنده استیل کولین باند می‌شود و این باندشدن منجر به ورود کلسیم به داخل سلول و مرگ سلول و اختلال شناختی می‌شود. به علاوه، اتصال زیر واحد آلفا-۷ با آمیلوئید بتا موجب کاهش پروتئین $CREB$ ^{۶۱} که یکی از مهمترین پروتئین‌های تشکیل حافظه وابسته به هیپوکمپ است، می‌شود [۶۵]. امروزه گزارش شده است که، اعمال DBS به NBM، منبع استیل کولین نئوکورتکس، در بیماران آلزایمری موجب افزایش نقل و انتقال استیل در هیپوکمپ شده که متعاقب آن اختلال شناختی به‌وجودآمده کاهش یافته و حافظه بیمار بهبود می‌یابد. مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که تحریک NBM موجب افزایش ریلیز استیل کولین قشری شده و این افزایش موجب بهبود حافظه حیوان می‌شود. افزایش ورودی‌های کلی نرژیک به نئوکورتکس در پاسخ به NBM-DBS ترشح فاکتور رشد عصبی ^{۶۲} را افزایش می‌دهد. افزایش فاکتور محافظت‌کننده عصبی موجب افزایش شکل‌پذیری سیناپسی در قشر می‌شود [۶۶].

۲- گلوتامات

گلوتامات نوروترنسمیتر تحریکی اصلی در سیستم اعصاب مرکزی پستانداران است و اساساً برای شناخت، حافظه و یادگیری مهم است. سیگنالینگ گلوتاماترژیک مسئول برای تشکیل و حذف سیناپس‌ها و همچنین تنظیم مهاجرت، تمایز،

⁶³ amyotrophic lateral sclerosis

⁶⁴ Paired associate learning

⁶⁵ Karunakaran

⁶⁶ Himeno

⁶⁷ Intraneuronal

⁶⁰ Itoh

⁶¹ cAMP-regulatory element binding protein

⁶² Nerve growth factor

۴- گابا

اگرچه اختلال مسیرهای تحریکی در بیماری آلزایمر شناخته شده است، اما مسیر مهاری گابا نیز تصور می‌شود که در بیماری آلزایمر نقش موثری دارد [۷۳]. در مدل‌های حیوانی آلزایمر کاهش باند شدن بنزودیازپین ها (۱۳-۱۷٪) به دلیل کاهش گیرنده گابا-۱ تأییدکننده تغییرات سیستم گابائریک در بیماری آلزایمر است. سطح بعضی از زیر واحدهای گیرنده گابا-۱ در قشر پیش‌پیشانی و هیپوکمپ بیماری آلزایمر کاهش می‌یابد و به علاوه مطالعات الکتروفیزیولوژی نشان می‌دهد که جریان‌ات گابائریک در قشر گیجگاهی کم می‌شود و این کاهش در ارتباط با کاهش بیان زیر واحدهای این گیرنده می‌باشد. سرعت حساسیت‌زدایی گیرنده گابا در مغز موش آلزایمری نسبت به موش نرمال بیشتر است و گیرنده‌های گابا حساسیت کمتری نسبت به گابا دارند. تصور می‌شود که DBS این اختلالات به‌وجودآمده را بهبود می‌دهد [۷۴، ۶۷].

باتوجه به این که دژنره‌شدن سیستم کولینرژیک جزء پاتوفیزیولوژی‌های بیماری آلزایمر است، بیشترین تغییرات در حیوان آلزایمری و بیمار آلزایمری در سیستم کولینرژیک اتفاق می‌افتد و شاید بتوان گفت استیل کولین مهمترین نوروترنسمیتر در بیماری آلزایمر است. البته سیستم گابائریک و گلوتاماترژیک به دلیل نقشی که در شکل‌پذیری سیناپسی و حافظه دارند و این که DBS با افزایش شکل‌پذیری سیناپسی موجب بهبود حافظه می‌شود، دو میانجی مهم در بیماری آلزایمر هستند و نمی‌توان نقش این دو میانجی عصبی را کمرنگ دانست [۷۶]. اهمیت سیستم دوپامینرژیک در بیماری آلزایمر به‌این دلیل است که گیرنده‌های دوپامین به‌طورکلی در سیستم لیمبیک و قشر مغز بیان می‌شوند و در بیماری آلزایمر این بیان کاهش می‌یابد. گیرنده‌های شبه D_2 دوپامینی که در ناحیه هیپوکمپ قرار دارند با عملکردهای حافظه در بیماری آلزایمر ارتباط هستند و دوپامین وقتی روی این گیرنده ها می‌نشیند، باعث افزایش تحریک‌پذیری در ناحیه قشر مغز می‌شود. گیرنده‌های شبه D_1 موجب افزایش رهایش استیل کولین، که مهمترین میانجی عصبی در بیماری آلزایمر است، در قشر مغز می‌شود [۷۲]. پس بنابراین تصور بر این است که همه این میانجی‌های عصبی در ایجاد بیماری آلزایمر و همچنین در افزایش حافظه ناشی از اعمال DBS در آلزایمر موثر باشند.

این، آپومرفین سطح آنزیم هم اکسیژناز^{۶۸} را کاهش می‌دهد، این آنزیم در ایجاد استرس اکسیداتیو دخیل بوده و موجب افزایش تجمع آمیلوئید بتا و هایپرفسفریله‌شدن پروتیین تاو می‌شود و این کاهش مطرح‌کننده نقش آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌آمیلوئیدوژنیک دوپامین است [۷۱].

به علاوه، تعداد زیادی از مطالعات نشان دادند که، سیستم دوپامینی در آلزایمر و اختلالات شناختی دستخوش تغییر می‌شود، به این ترتیب: ۱- کاهش تعداد گیرنده D_1 و D_2 ناحیه استریاتوم بیماران آلزایمری ۲- کاهش گیرنده D_1 در پوتامن و شکنج دندانه‌ای، CA_1 و CA_3 هیپوکمپ ۳- کاهش گیرنده D_1 در هسته دمدار در بیمار پارکینسونی دچار کاهش شناختی ۴- کاهش رهایش دوپامین به دنبال تجویز آمیلوئید بتا به هسته آکومبنس موش صحرایی ۵- کاهش بیان گیرنده‌های دوپامین، خصوصاً گیرنده شبه D_2 ، کاهش بیان ترانسپورتر دوپامین و تیروزین هیدروکسیلاز در هسته اکومبنس بیماران آلزایمر ۶- کاهش الیگومریزه‌شدن آمیلوئید بتا با تجویز مهارکننده $COMT$ ^{۶۹} مثل تالکاپون و آکاپون در بیمار آلزایمری ۷- درون‌روی گیرنده‌های AMPA و NMDA توسط الیگومر آمیلوئید بتا و مهار این درون‌روی به‌دنبال استفاده از آگونیست گیرنده شبه D_1 ۸- کاهش سطح دوپامین در موش‌های دارای جهش APP که نقص در تشخیص اشیاء داشته و بازگرداندن این اختلال با تزریق دوپامین ۹- افزایش دانسیته گیرنده D_3 در ناحیه استریاتوم بیماران آلزایمری مبتلا به سایکوز و کاهش بیان این گیرنده‌ها با استفاده از داروهای ضدسایکوز ۱۰- ازبین‌رفتن و آسیب‌دیدن فیبرهای عصبی دارای تیروزین هیدروکسیلاز در تشکیلات هیپوکمپ و ناحیه پشتی کناری^{۷۰} قشر نو به دلیل مجاورت با ذخیره‌های آمیلوئید بتا در موش آلزایمری ترانس ژنیک ۱۱- بهبود عملکرد شناختی به دنبال افزایش سطح دوپامین در پی تجویز ال-دوپا^{۷۱} در موش‌های آلزایمری ترانس ژنیک ۱۲- کاهش سطح دوپامین در مایع مغزی نخاعی و ادرار بیماران آلزایمری و وجود ارتباط بین شدت این کاهش و مدت زمان ابتلا به بیماری آلزایمر [۷۲].

⁶⁸ Heme oxygenase

⁶⁹ Catechol-O-methyl transferase

⁷⁰ Dorsolateral

⁷¹ L-DOPA

نتیجه گیری

با توجه به افزایش روزبه روز بیماری آلزایمر در دنیا و کشور ما و افزایش تعداد مبتلایان به این بیماری و مشکلاتی که این بیماری برای جامعه ایجاد می کند، در همه جوامع درمان آلزایمر یک زمینه تحقیقاتی را به خود اختصاص داده است. از طرف دیگر، باتوجه به این که دارو درمانی در همه بیماران موثر نبوده و به دنبال مصرف مداوم آن اثر بخشی دارو کاهش یافته و عوارض ناخواسته دارویی زیادی ایجاد می کند، بنابراین به نظر می رسد که استفاده از تحریک عمقی مغز که در بسیاری از بیماری های عصبی مانند پارکینسون، اختلالات حرکتی، صرع، افسردگی به عنوان یک روش درمانی مورد استفاده قرار می گیرد و در بعضی اختلالات دیگر مانند اعتیاد به صورت بالقوه به عنوان یک روش در نظر گرفته شده است. بنابراین DBS در آینده به عنوان یک روش موثر برای درمان آلزایمر نیز مطرح می گردد و لازم است که برای شناخت مکانیزم اثر و عوارض احتمال جانبی آن کارهای تحقیقاتی بسیار زیادی در این زمینه صورت گیرد. با این حال کاربرد این روش به عنوان یک درمان بالقوه با چالش هایی مواجه است که از جمله مهمترین آنها می توانیم به تهاجمی بودن این روش و کارگذاری الکترود در نواحی مختلف مغز و عوارض ناشی از جراحی اشاره کنیم. به علاوه، این روش جراحی گران قیمت است که ممکن است با آسانی در اختیار همه افراد نباشد. برای کاهش این عوارض می توان در آینده به روش های دیگری از

جمله استفاده از تحریکات غیرتهاجمی مانند تحریک از سطح مجسمه یا تحریک مغناطیسی یا حتی تحریک سیستم های حسی مانند بینایی هم فکر کرد و بر این اساس آن روش هایی رو مورد بررسی قرار داد و به نتیجه رساند.

سپاسگزاری

این مقاله با حمایت مالی دانشگاه تربیت مدرس (گرنه شماره ۳۹۷۰۹-IG) صورت پذیرفته است. بدین وسیله مجریان از حمایت مرکز فوق کمال تشکر را ابراز می دارند.

ملاحظات مالی

این مطالعه با حمایت مالی دانشگاه تربیت مدرس صورت پذیرفته است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

ف ب: طراحی، انجام مطالعه، نگارش مقاله؛ ک ش: طراحی و نظارت؛ ی ف: مشاوره علمی؛ ا ش: مشاوره و راهنمایی؛ ج م: طراحی، نظارت و ویرایش مقاله.

فهرست منابع

- [1] Maurer K, Volk S, Gerbaldo H, Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet* 349 (1997) 1546-1549.
- [2] Hippus H, Neundörfer G, The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci* 5 (2003) 101-108.
- [3] International AsD, World Alzheimer Report 2009. <http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport.pdf>.
- [4] Khan TK, Alkon DL, Peripheral biomarkers of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 44 (2015) 729-744.
- [5] Cavanaugh SE, Pippin JJ, Barnard ND, Animal models of Alzheimer disease: historical pitfalls and a path forward. *Altx* 31 (2014) 279-302.
- [6] Fratiglioni L, Epidemiology of Alzheimer's disease. Issues of etiology and validity. *Acta Neurol Scand Suppl* 145 (1993) 1-70.
- [7] Rossor M, Fox N, Freeborough P, Harvey R, Clinical

features of sporadic and familial Alzheimer's disease. *Neurodegener* 5 (1996) 393-397.

- [8] Hardy J, Selkoe DJ, The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 297 (2002) 353-356.
- [9] Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M, Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine* 14 (2019) 5541-5554.
- [10] Braak H, Braak E, Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging* 16 (1995) 271-278; discussion 278-284.
- [11] Farlow M, A clinical overview of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 14 Suppl 1 (2002) 93-126.
- [12] Miguel-Hidalgo JJ, Alvarez XA, Cacabelos R, Quack G, Neuroprotection by memantine against neurodegeneration induced by beta-amyloid (1-40). *Brain Res* 958 (2002) 210-221.
- [13] Liu J, Ho W, Lee NT, Carlier PR, Pang Y, Han Y, Bis (7)-tacrine, a novel acetylcholinesterase inhibitor,

- reverses AF64A-induced deficits in navigational memory in rats. *Neurosci Lett* 282 (2000) 165-168.
- [14] Herrmann N, Chau SA, Kircanski I, Lanctôt KL, Current and emerging drug treatment options for Alzheimer's disease: a systematic review. *Drugs* 71 (2011) 2031-2065.
- [15] Park CH, Kim SH, Choi W, Lee YJ, Kim JS, Kang SS, Suh YH, Novel anticholinesterase and anti-amnesic activities of dehydroevodiamine, a constituent of *Evodia rutaecarpa*. *Planta Med* 62 (1996) 405-409.
- [16] Cai A, Xiao L, Zhou Y, Zhang Z, Yang Q, Effect of *Evodia rutaecarpa* (Juss) Benth extract on Alzheimer disease in mice. *Trop J Pharm Res* 19 (2020) 823-828.
- [17] Kim S, Ahn K, Oh TH, Nah SY, Rhim H, Inhibitory effect of ginsenosides on NMDA receptor-mediated signals in rat hippocampal neurons. *Biochem Biophys Res Commun* 296 (2002) 247-254.
- [18] Brinkhaus B, Lindner M, Schuppan D, Hahn EG, Chemical, pharmacological and clinical profile of the East Asian medical plant *Centella asiatica*. *Phytomedicine* 7 (2000) 427-448.
- [19] da Rocha MD, Viegas FP, Campos HC, Nicastro PC, Fossaluzza PC, Fraga CA, Barreiro EJ, Viegas C, Jr., The role of natural products in the discovery of new drug candidates for the treatment of neurodegenerative disorders II: Alzheimer's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 10 (2011) 251-270.
- [20] Sankar T, Lipsman N, Lozano A, Deep brain stimulation for disorders of memory and cognition. *Neurotherapeutics* 11 (2014) 527-534.
- [21] Hamani C, McAndrews MP, Cohn M, Oh M, Zumsteg D, Shapiro CM, Wennberg RA, Lozano AM, Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation. *Ann Neurol* 63 (2008) 119-123.
- [22] Laxton AW, Lozano AM, Deep brain stimulation for the treatment of Alzheimer disease and dementias. *World Neurosurg* 80 (2013) S28.e21-28.
- [23] Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP, Zumsteg D, Wennberg R, Keren R, Wherrett J, Naglie G, Hamani C, Smith GS, Lozano AM, A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 68 (2010) 521-534.
- [24] Perlmuter JS, Mink JW, Deep brain stimulation. *Annu Rev Neurosci* 29 (2006) 229-257.
- [25] Ponce FA, Lozano AM, Deep brain stimulation state of the art and novel stimulation targets. *Prog Brain Res* 184 (2010) 311-324.
- [26] Luo Y, Sun Y, Tian X, Zheng X, Wang X, Li W, Wu X, Shu B, Hou W, Deep brain stimulation for Alzheimer's disease: Stimulation parameters and potential mechanisms of action. *Front Aging Neurosci* 13 (2021) 619543-619543.
- [27] Gondard E, Teves L, Wang L, McKinnon C, Hamani C, Kalia SK, Carlen PL, Tymianski M, Lozano AM, Deep brain stimulation rescues memory and synaptic activity in a rat model of global ischemia. *J Neurosci* 39 (2019) 2430-2440.
- [28] Stone SS, Teixeira CM, Devito LM, Zaslavsky K, Josselyn SA, Lozano AM, Frankland PW, Stimulation of entorhinal cortex promotes adult neurogenesis and facilitates spatial memory. *J Neurosci* 31 (2011) 13469-13484.
- [29] Xia F, Yiu A, Stone S, Oh S, Lozano A, Josselyn S, Frankland P, Entorhinal cortical deep brain stimulation rescues memory deficits in both young and old mice genetically engineered to model Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology* 42 (2017) 2493-2503.
- [30] Thomas AG, Koumellis P, Dineen RA, The fornix in health and disease: an imaging review. *Radiographics* 31 (2011) 1107-1121.
- [31] Smith GS, Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP, Diaconescu AO, Workman CI, Lozano AM, Increased cerebral metabolism after 1 year of deep brain stimulation in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 69 (2012) 1141-1148.
- [32] Sankar T, Chakravarty MM, Bescos A, Lara M, Obuchi T, Laxton AW, McAndrews MP, Tang-Wai DF, Workman CI, Smith GS, Lozano AM, Deep brain stimulation influences brain structure in Alzheimer's disease. *Brain Stimul* 8 (2015) 645-654.
- [33] Lozano AM, Fosdick L, Chakravarty MM, Leoutsakos JM, Munro C, Oh E, Drake KE, Lyman CH, Rosenberg PB, Anderson WS, Tang-Wai DF, Pendergrass JC, Salloway S, Asaad WF, Ponce FA, Burke A, Sabbagh M, Wolk DA, Baltuch G, Okun MS, Foote KD, McAndrews MP, Giacobbe P, Targum SD, Lyketsos CG, Smith GS, A Phase II study of fornix deep brain stimulation in mild Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 54 (2016) 777-787.
- [34] Toda H, Hamani C, Fawcett AP, Hutchison WD, Lozano AM, The regulation of adult rodent hippocampal neurogenesis by deep brain stimulation. *J Neurosurg* 108 (2008) 132-138.
- [35] During MJ, Cao L, VEGF, a mediator of the effect of experience on hippocampal neurogenesis. *Curr Alzheimer Res* 3 (2006) 29-33.
- [36] Heschem S, Lim LW, Jahanshahi A, Steinbusch HW, Prickaerts J, Blokland A, Temel Y, Deep brain stimulation of the fornix area enhances memory functions in experimental dementia: the role of stimulation parameters. *Brain Stimul* 6 (2013) 72-77.
- [37] Hao S, Tang B, Wu Z, Ure K, Sun Y, Tao H, Gao Y, Patel A, Curry D, Samaco R, Zoghbi H, Tang J, Fornix deep brain stimulation rescues hippocampal memory in Rett syndrome mice. *Nature* 526 (2015) 430-434.
- [38] Grothe M, Heinsen H, Teipel SJ, Atrophy of the cholinergic Basal forebrain over the adult age range and in early stages of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 71 (2012) 805-813.
- [39] Gratwicke J, Kahan J, Zrinzo L, Hariz M, Limousin P, Foltynie T, Jahanshahi M, The nucleus basalis of Meynert: a new target for deep brain stimulation in dementia? *Neurosci Biobehav Rev* 37 (2013) 2676-2688.
- [40] Turnbull IM, McGeer P, Beattie L, Calne D, Pate B, Stimulation of the basal nucleus of Meynert in senile dementia of Alzheimer's type. *Appl Neurophysiol* 48 (1985) 216-221.
- [41] Freund HJ, Kuhn J, Lenartz D, Mai JK, Schnell T, Klosterkoetter J, Sturm V, Cognitive functions in a patient with Parkinson-dementia syndrome undergoing deep brain stimulation. *Arch Neurol* 66 (2009) 781-785.
- [42] Kuhn J, Hardenacke K, Lenartz D, Gruendler T, Ullsperger M, Bartsch C, Mai J, Zilles K, Bauer A, Matusch A, Deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's dementia. *Mol Psychiatry* 20 (2015) 353-360.

- [43] Lee J, Jeong D, Lee J, Chang W, Chang J, The effect of nucleus basalis magnocellularis deep brain stimulation on memory function in a rat model of dementia. *BMC Neurol* 16 (2016) 1-9.
- [44] Gold J, Squire L, The anatomy of amnesia: neurohistological analysis of three new cases. *Learn Mem* 13 (2006) 699-710.
- [45] Lopez J, Wolff M, Lecourtier L, Cosquer B, Bontempi B, Dalrymple-Alford J, Cassel JC, The intralaminar thalamic nuclei contribute to remote spatial memory. *J Neurosci* 29 (2009) 3302-3306.
- [46] Tsai ST, Chen LJ, Wang YJ, Chen SY, Tseng GF, Rostral intralaminar thalamic deep brain stimulation triggered cortical and hippocampal structural plasticity and enhanced spatial memory. *Stereotact Funct Neurosurg* 94 (2016) 108-117.
- [47] Arendt T, Disturbance of neuronal plasticity is a critical pathogenetic event in Alzheimer's disease. *Int J Dev Neurosci* 19 (2001) 231-245.
- [48] Selkoe DJ, Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science* 298 (2002) 789-791.
- [49] Klyubin I, Betts V, Welzel AT, Blennow K, Zetterberg H, Wallin A, Lemere CA, Cullen WK, Peng Y, Wisniewski T, Selkoe DJ, Anwyl R, Walsh DM, Rowan MJ, Amyloid beta protein dimer-containing human CSF disrupts synaptic plasticity: prevention by systemic passive immunization. *J Neurosci* 28 (2008) 4237-4237.
- [50] Shankar GM, Li S, Mehta TH, Garcia-Munoz A, Shepardson NE, Smith I, Brett FM, Farrell MA, Rowan MJ, Lemere CA, Regan CM, Walsh DM, Sabatini BL, Selkoe DJ, Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med* 14 (2008) 837-842.
- [51] Li S, Hong S, Shepardson N, Walsh DM, Shankar GM, Selkoe D, Soluble oligomers of amyloid Beta protein facilitate hippocampal long-term depression by disrupting neuronal glutamate uptake. *Neuron* 62 (2009) 788-801.
- [52] Boekhoorn K, Terwel D, Biemans B, Borghgraef P, Wiegert O, Ramakers GJ, de Vos K, Krugers H, Tomiyama T, Mori H, Joels M, van Leuven F, Lucassen PJ, Improved long-term potentiation and memory in young tau-P301L transgenic mice before onset of hyperphosphorylation and tauopathy. *J Neurosci* 26 (2006) 3514-3523.
- [53] Sadeghian A, Salari Z, Azizi H, Raoufy MR, Shojaei A, Kosarmadar N, Zare M, Rezaei M, Barkley V, Javan M, Fathollahi Y, Mirnajafi-Zadeh J, The role of dopamine D(2)-like receptors in a "depotential-like effect" of deep brain stimulation in kindled rats. *Brain Res* 1738 (2020) 146820.
- [54] Roy D, Arons A, Mitchell T, Pignatelli M, Ryan T, Tonegawa S, Memory retrieval by activating engram cells in mouse models of early Alzheimer's disease. *Nature* 531 (2016) 508-512.
- [55] Yang X, Yao C, Tian T, Li X, Yan H, Wu J, Li H, Pei L, Liu D, Tian Q, Zhu LQ, Lu Y, A novel mechanism of memory loss in Alzheimer's disease mice via the degeneration of entorhinal-CA1 synapses. *Mol Psychiatry* 23 (2018) 199-210.
- [56] Deng W, Aimone JB, Gage F, New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nat Rev Neurosci* 11 (2010) 339-350.
- [57] Kotani S, Yamauchi T, Teramoto T, Ogura H, Pharmacological evidence of cholinergic involvement in adult hippocampal neurogenesis in rats. *Neuroscience* 142 (2006) 505-514.
- [58] Heschem S, Jahanshahi A, Schweimer J, Mitchell S, Carter G, Blokland A, Sharp T, Temel Y, Fornix deep brain stimulation enhances acetylcholine levels in the hippocampus. *Brain Struct Funct* 221 (2016) 4281-4286.
- [59] Roy D, Kitamura T, Okuyama T, Ogawa S, Sun C, Obata Y, Yoshiki A, Tonegawa S, Distinct neural circuits for the formation and retrieval of episodic memories. *Cell* 170 (2017) 1000-1012. e1019.
- [60] Akwa Y, Gondard E, Mann A, Capetillo-Zarate E, Alberdi E, Matute C, Synaptic activity protects against AD and FTD-like pathology via autophagic-lysosomal degradation. *Mol Psychiatry* 23 (2018) 1530-1540.
- [61] Tricco A, Ashoor H, Soobiah C, Rios P, Veroniki A, Hamid J, Ivory J, Khan P, Yazdi F, Ghassemi M, Comparative effectiveness and safety of cognitive enhancers for treating Alzheimer's disease: systematic review and network metaanalysis. *J Am Geriatr* 66 (2018) 170-178.
- [62] Kar S, Slowikowski SP, Westaway D, Mount HT, Interactions between beta-amyloid and central cholinergic neurons: implications for Alzheimer's disease. *J Psychiatry Neurosci* 29 (2004) 427-441.
- [63] Kihara T, Shimohama S, Alzheimer's disease and acetylcholine receptors. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 64 (2004) 99-105.
- [64] Itoh A, Akaike T, Sokabe M, Nitta A, Iida R, Olariu A, Yamada K, Nabeshima T, Impairments of long-term potentiation in hippocampal slices of beta-amyloid-infused rats. *Eur J Pharmacol* 382 (1999) 167-175.
- [65] Dineley KT, Westerman M, Bui D, Bell K, Ashe KH, Sweatt JD, Beta-amyloid activates the mitogen-activated protein kinase cascade via hippocampal alpha7 nicotinic acetylcholine receptors: In vitro and in vivo mechanisms related to Alzheimer's disease. *J Neurosci* 21 (2001) 4125-4133.
- [66] Whittemore SR, Seiger A, The expression, localization and functional significance of beta-nerve growth factor in the central nervous system. *Brain Res* 434 (1987) 439-464.
- [67] Kumar A, Singh A, Ekavali, A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacol Rep* 67 (2015) 195-203.
- [68] Wang SH, Redondo RL, Morris RG, Relevance of synaptic tagging and capture to the persistence of long-term potentiation and everyday spatial memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107 (2010) 19537-19542.
- [69] Bethus I, Tse D, Morris RG, Dopamine and memory: modulation of the persistence of memory for novel hippocampal NMDA receptor-dependent paired associates. *J Neurosci* 30 (2010) 1610-1618.
- [70] Pezze M, Bast T, Dopaminergic modulation of hippocampus-dependent learning: blockade of hippocampal D1-class receptors during learning impairs 1-trial place memory at a 30-min retention delay. *Neuropharmacology* 63 (2012) 710-718.
- [71] Himeno E, Ohyagi Y, Ma L, Nakamura N, Miyoshi K, Sakae N, Motomura K, Soejima N, Yamasaki R, Hashimoto T, Tabira T, LaFerla FM, Kira J, Apomorphine treatment in Alzheimer mice promoting amyloid- β degradation. *Ann Neurol* 69 (2011) 248-256.

- [72] Pan X, Kaminga AC, Wen SW, Wu X, Acheampong K, Liu A, Dopamine and dopamine receptors in Alzheimer's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Front Aging Neurosci* 11 (2019) 175.
- [73] Rissman RA, Mobley WC, Implications for treatment: GABAA receptors in aging, Down syndrome and Alzheimer's disease. *J Neurochem* 117 (2011) 613-622.
- [74] Limon A, Reyes-Ruiz JM, Miledi R, Loss of functional GABA(A) receptors in the Alzheimer diseased brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109 (2012) 10071-10076.
- [75] Chamaa F, Sweidan W, Nahas Z, Saade N, Abou-Kheir W, Thalamic stimulation in awake rats induces neurogenesis in the hippocampal formation. *Brain stimul* 9 (2016) 101-108.

Review paper

Deep brain stimulation as a therapeutic approach in Alzheimer's disease

Fatemeh Bakhtiarzadeh¹, Koorosh Shahpasand², Yaghoub Fathollahi¹, Amir Shojaei¹, Javad Mirnajafi-Zadeh^{1,3*}

1. Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
2. Department of Brain and Cognitive Sciences, Cell Science Research Center, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology, ACECR, Tehran, Iran
3. Brain and Cognition Research Center, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Received: 15 February 2021

Accepted: 30 May 2021

Abstract

Alzheimer's disease is the most common cause of dementia in middle age and aging. It is the third leading cause of death among the elderly. Alzheimer's disease is a neurodegenerative disorder, characterized by attention deficits, memory and learning impairment. Many researches try to find new alternative treatment options for Alzheimer's disease. Deep brain stimulation (DBS) is one of the new therapies for treating this disease. Early studies have shown that applying DBS in the hippocampus, meynert nucleus, fornix, and entorhinal cortex of patients as well as experimental Alzheimer-like models in animals can improve learning abnormalities and increase the volume of the hippocampus. The mechanisms responsible for this effect are still unknown, but maybe DBS effect through changes in neurotransmitters and neuromodulators release, thereby regulates the neuronal activities. In this article, we first review the common drug treatments for Alzheimer's disease and their complications, and then review the effect of DBS on the Alzheimer's patient and the animal model of Alzheimer's, and finally discuss the possible mechanisms involved in these therapeutic effects and changes in neurotransmitters.

Keywords: Alzheimer disease, Deep brain stimulation, Learning and memory, Cognitive disorder

Please cite this article as follows:

Bakhtiarzadeh F, Shahpasand K, Fathollahi Y, Shojaei A, Mirnajafi-Zadeh J, Deep brain stimulation as a therapeutic approach in Alzheimer's disease. *Iran J Physiol Pharmacol* 4 (2020) 82-98.

*Corresponding author: mirnajaf@modares.ac.ir (ORCID ID: 0000-0003-3946-9052)