



پرديس بين الملل

زيست شناسي

(ژنتيك)

بررسی ارتباط بين پلی مورفيسم ناحیه اگزون ژن ApoE با بیماری آلزایمر در استان گیلان

از:

فرانک محمدپور لشکری

استاد راهنما:

دکتر حمیدرضا وزیری

استاد مشاور:

دکتر فرزاد عجمیان

شهریور ۱۳۹۲

با سپاس از سه وجود مقدس:

آنان که ناتوان شدند تا ما به توانایی برسیم

موهایشان سپید شد تا ما روسفید شویم

و عاشقانه سوختند تا گرمابخش وجود ما و روشنگر راه ما باشند

پدرانمان

مادرانمان

استادانمان.

سپاس خدای را که سخنوران، در ستودن او بمانند و شمارندگان، شمردن نعمت های او ندانند و کوشندگان، حق او را گزاردن نتوانند و سلام و مورد بر محمد و خاندان پاک او، طاهران معصوم، آنان که وجودمان وام دار وجودشان است.

بدون شک جایگاه و منزلت معلم، اجل از آن است که در مقام قدردانی از زحمات بی شائبه ی او، با زبان قاصر و دست ناتوان، چیزی بنگاریم. اما از آنجایی که تجلیل از معلم، سپاس از انسانی است که هدف و غایت آفرینش را تامین می کند و سلامت امانت هایی را که به دستش سپرده اند، تضمین؛ بر حسب وظیفه و از باب " من لم یشکر المنعم من المخلوقین لم یشکر الله عز و جل ":

از پدر و مادر عزیزم... این دو معلم بزرگوارم... که همواره بر کوتاهی و درشتی من، قلم عفو کشیده و کریمانه از کنار غفلت هایم گذشته اند و در تمام عرصه های زندگی یار و یاور بی چشم داشت برای من بوده اند؛

از استاد با کمالات و شایسته؛ جناب آقای دکتر حمیدرضا وزیری که در کمال سعه صدر، با حسن خلق و فروتنی، از هیچ کمکی در این عرصه بر من دریغ ننمودند و زحمت راهنمایی این رساله را بر عهده گرفتند؛ از استاد صبور و با تقوا، جناب آقای دکتر فرزام عجمیان، که زحمت مشاوره این رساله را متقبل شدند؛

از استادان فرزانه و دلسوز؛ جناب آقای دکتر فرهاد مشایخی و سرکار خانم دکتر زیور صالحی که زحمت داوری این رساله را متقبل شدند؛ کمال تشکر و قدردانی را دارم.

همچنین از جناب آقای دکتر محمد جواد مهدی پور مقدم نماینده محترم تحصیلات تکمیلی سپاسگذارم.

باشد که این خردترین، بخشی از زحمات آنان را سپاس گوید.

فرانک محمدپور لشکری - شهریور ۱۳۹۲

صفحه	عنوان
س	چکیده فارسی
ش	چکیده انگلیسی
	۱- فصل اول : مقدمه
۱	۱-۱- تعریف بیماری
۱	۱-۱-۱- پاتولوژی بیماری
۱	۱-۱-۲- نخستین بروز بیماری
۲	۲-۱- تعریف زوال عقل
۲	۱-۲-۱- دلایل زوال عقل
۲	۲-۲-۱- آستروسیت چیست
۲	۳-۱- فرآیند پیشرفت بیماری
۳	۱-۳-۱- حافظه
۳	۲-۳-۱- زبان گویشی
۳	۳-۳-۱- مفاهیم ویزوسپاتیال (Visuospatial)
۳	۴-۳-۱- شخصیت
۴	۵-۳-۱- کارکردهای اجرایی
۴	۴-۱- مراحل بیماری آلزایمر
۴	۱-۴-۱- مرحله اول
۴	۲-۴-۱- مرحله دوم
۵	۳-۴-۱- مرحله سوم
۵	۵-۱- آسیب شناسی بیماری آلزایمر
۵	۱-۵-۱- لایه های نوروفیبریلاری (NFT)
۶	۲-۵-۱- پلاک های پیری
۶	۳-۵-۱- پروتئین پیش ساز آمیلوئید

عنوان	صفحه
۶-۱- سرنوشت کاتابولیکی پروتئولیتیکی.....	۶
۱-۶-۱- مسیر اصلی	۶
۲-۶-۱- مسیر فرعی	۷
۷-۱- سایز اجزای سلولی مرتبط با بیماری آلزایمر	۸
۱-۷-۱- پروتئین تاو (tau)	۹
۲-۷-۱- فقدان نورون ها	۹
۳-۷-۱- فقدان سیناپس ها	۹
۸-۱- شیوع بیماری	۹
۹-۱- سبب شناسی بیماری آلزایمر	۱۱
۱-۹-۱- سندروم داون.....	۱۱
۲-۹-۱- سن	۱۱
۳-۹-۱- بیماری عروقی	۱۱
۴-۹-۱- مصرف تنباکو	۱۲
۵-۹-۱- مصرف الکل.....	۱۲
۶-۹-۱- اضافه وزن و چاقی	۱۲
۷-۹-۱- جنس مؤنث/ نژاد.....	۱۲
۸-۹-۱- اهداف درمانی	۱۳
۱-۸-۹-۱- مهارکننده‌های استیل کولین.....	۱۳
۲-۸-۹-۱- داروهای ضد التهابی.....	۱۳
۳-۸-۹-۱- استروژن.....	۱۳
۴-۸-۹-۱- ویتامین E.....	۱۴
۵-۸-۹-۱- کلسیم.....	۱۴
۱۰-۱- عوامل ژنتیکی و فرم های بیماری آلزایمر	۱۴

عنوان	صفحه
۱-۱۰-۱- بیماری آلزایمر خانوادگی زودرس	۱۴
۱-۱-۱۰-۱- پیش ساز پروتئین آمیلوئید بتا	۱۵
۲-۱-۱۰-۱- پری سنیلین ۱ (PS1)	۱۵
۳-۱-۱۰-۱- پری سنیلین ۲ (PS2)	۱۵
۲-۱۰-۱- فرم دیررس بیماری آلزایمر	۱۵
۱۱-۱- آپولیپوپروتئین E	۱۷
۱-۱۱-۱- مقدمه ای بر ApoE	۱۷
۲-۱۱-۱- دمین های ApoE	۱۷
۳-۱۱-۱- تفاوت ساختار ژن ApoE در موش و انسان	۱۸
۴-۱۱-۱- اعمال ApoE	۱۹
۵-۱۱-۱- گیرنده ها	۱۹
۶-۱۱-۱- ایزوفرم های ApoE	۲۰
۷-۱۱-۱- فراوانی آلی	۲۱
۸-۱۱-۱- انواع ایزوفرم ها	۲۱
۹-۱۱-۱- چرا ApoE ₄ عامل خطر بیماری آلزایمر است	۲۱
۱۰-۱۱-۱- ApoE و بیماری ها	۲۲
۱-۱۰-۱۱-۱- ApoE و بیماری خودایمنی	۲۲
۲-۱۰-۱۱-۱- ApoE و عفونت	۲۲
۱۲-۱۱-۱- ژن های دخیل در بیماری آلزایمر	۲۳
۱-۱۲-۱۱-۱- SORL1	۲۳
۱-۱-۱۲-۱۱-۱- نقش SORL1 در ژنتیک پزشکی	۲۳
۲-۱۲-۱۱-۱- سایر ژن ها	۲۴
۱۲-۱- پلی مورفیسم (Polymorphism)	۲۴

عنوان	صفحه
۱-۱۲-۱ تعریف	۲۴
۲-۱۲-۱ انواع	۲۴
۱۳-۱ پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (Single Nucleotide polymorphism)	۲۴
۱-۱۳-۱ تعریف	۲۴
۲-۱۳-۱ GWAS	۲۵
۳-۱۳-۱ ویژگی SNP	۲۵
۴-۱۳-۱ SNP های غیرمشابه	۲۶
۵-۱۳-۱ پلی مورفیسم های ApoE	۲۶
اهداف پایان نامه	۲۸
۲- فصل دوم : مواد و روش ها	
۱-۲ تهیه نمونه خون	۲۹
۱-۱-۲ وسایل مصرفی	۲۹
۲-۱-۲ روش کار	۲۹
۲-۲ استخراج DNA ژنومی	۲۹
۱-۲-۲ مواد مصرفی	۲۹
۲-۲-۲ روش کار	۳۰
۳-۲ ارزیابی کیفیت DNA استخراجی به کمک ژل آگارز ۱ درصد	۳۱
۱-۳-۲ مواد مصرفی	۳۱
۲-۳-۲ روش کار	۳۲
۴-۲ واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR)	۳۳
۱-۴-۲ مواد و وسایل مصرفی	۳۳
۲-۴-۲ روش کار	۳۴
۳-۴-۲ آغازگرهای مورد استفاده (Primers)	۳۵

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
۲-۴-۴- مشخصات چرخه حرارتی PCR	۳۹
۲-۴-۵- پروفایل حرارتی ژن ApoE	۴۰
۲-۵-۵- ارزیابی محصول PCR توسط الکتروفورز ژل آگارز ۲ درصد	۴۰
۲-۵-۱- مواد مصرفی	۴۰
۲-۵-۲- روش کار	۴۱
۲-۶- تشخیص پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی توسط روش RFLP	۴۲
۲-۷- آنالیز آماری	۴۴
۲-۷-۱- آزمون Chi Square	۴۴
۲-۷-۲- P-Value	۴۴
۳- فصل سوم : نتایج	
۳-۱- خصوصیات نمونه ها	۴۵
۳-۲- بررسی نتایج مولکولی	۴۶
۳-۲-۱- نتایج بررسی کیفیت DNA توسط الکتروفورز ژل آگارز ۱ درصد	۴۶
۳-۲-۲- نتایج حاصل از واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR)	۴۷
۳-۲-۲-۱- نتایج حاصل از ژنوتایپینگ ژن ApoE	۴۷
۳-۲-۲-۲- بررسی کیفیت قطعات تکثیرشده محصول PCR توسط آگارز ۲ درصد	۴۷
۳-۲-۲-۳- بررسی محصول تکنیک RFLP	۴۸
۳-۲-۳- بررسی فراوانی ژنوتیپی در افراد سالم و مبتلا به آلزایمر	۴۹
۳-۲-۴- بررسی فراوانی آلی در افراد سالم و مبتلا به آلزایمر	۵۱
۴- فصل چهارم : بحث	
۴-۱- بحث	۵۴
۴-۲- پیشنهادات	۵۸
۵- فصل پنجم : منابع	

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۵۹.....	منابع.....
۷۰.....	ضمائم.....

صفحه	عنوان
۱	شکل ۱-۱- پلاک های آمیلوئیدی و لایه های نوروفیبریلاری
۷	شکل ۲-۱-انواع برش پروتئین پیش ساز آمیلوئید
۸	شکل ۳-۱- متابولیسم APP، اولیگومریزه شدن آمیلوئیدبتا و درگیری سیگنالینگ
۱۰	شکل ۴-۱- جمعیت سالمندان در ایالات متحده از سال ۱۹۵۰-۲۰۵۰
۱۶	شکل ۵-۱- محل قرارگیری ژن های دخیل در بیماری آلزایمر در کروموزوم ها
۱۸	شکل ۶-۱- دمین های ساختاری ApoE
۱۸	شکل ۷-۱- ایزوفرم های APOE در انسان و جونده
۲۰	شکل ۸-۱- خانواده ژن گیرنده لیپوپروتئین کم حجم (LDLR)
۲۱	شکل ۹-۱- مقایسه ایزوفرم های APOE از نظر ساختار
۲۲	شکل ۱۰-۱- توموگرافی گسیل پوزیترون فلورو دئوکسی گلوکز
۳۷	شکل ۱-۲- انطباق آغازگرهای ApoE با نرم افزار Oligo7
۳۸	شکل ۲-۲- انطباق آغازگرها با توالی ژن
۴۰	شکل ۳-۲- پروفایل حرارتی واکنش PCR ژن ApoE
۴۲	شکل ۴-۲- جایگاه شناسایی و برش آنزیم HhaI
۴۶	شکل ۱-۳- استخراج DNA استخراج شده از لوکوسیت خونی
۴۸	شکل ۲-۳- محصول واکنش PCR روی ژل آگارز ۲ درصد
۴۹	شکل ۳-۳- تصویر ژل آگارز حاصل از هضم آنزیمی
۵۱	شکل ۴-۳- نمودار درصد فراوانی ژنوتیپی
۵۳	شکل ۵-۳- نمودار درصد فراوانی آلی

عنوان	صفحه
جدول ۱-۱- مشخصات SNP های ژن APOE.....	۲۵
جدول ۱-۲- مقادیر مورد استفاده جهت انجام واکنش PCR.....	۳۵
جدول ۲-۲- آغازگرهای مورد استفاده و ویژگی های آن ها.....	۳۶
جدول ۳-۲- اطلاعات آغازگرها در Oligo7.....	۳۸
جدول ۴-۲- چرخه حرارتی واکنش PCR.....	۳۹
جدول ۵-۲- مواد مصرفی واکنش RFLP.....	۴۳
جدول ۱-۳- خصوصیات نمونه ها.....	۴۵
جدول ۲-۳- نتایج آزمون Chi-Square ژنوتیپ پلی مورفیسم R292H ژن APOE.....	۵۰
جدول ۳-۳- نتایج آزمون Chi-Square فراوانی آلی پلی مورفیسم R292H ژن APOE.....	۵۲

بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم ناحیه اگزون ژن ApoE با بیماری آلزایمر در استان گیلان

فرانک محمدپور لشکری

بیماری آلزایمر شایع ترین نوع زوال عقل است که با اختلال حافظه و تغییر توانایی های شناختی گوناگون توصیف می شود. عوامل زیست محیطی متعدد، پزشکی و اجتماعی نیز به عنوان عوامل خطر ایجاد آلزایمر پیشنهاد شدند. این بیماری وابسته به انحطاط پیشرونده است که توسط آتروفی نئوکورتیکال، فقدان نورون و سیناپس، پلاک های نوریتیک و لایه های نوروفیبریلاری توصیف می شود. ویژگی های اصلی آسیب شناختی عصبی آن عبارتند از رسوب خارج سلولی پروتئین بتا آمیلوئید و اشکال درون سلولی لایه های نوروفیبریلاری. آپولیپوپروتئین E که مهمترین عامل ژنتیکی دخیل در بیماری آلزایمر است، لیپوپروتئینی با چگالی بسیار پایین است که نقش آن تا حدودی حذف کلسترول از جریان خون است. تغییر در میزان این پروتئین باعث بیماری قلبی و عروقی، بیماری آلزایمر و بیماری های دیگر می گردد. ژن APOE روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۹ به طور عمومی به عنوان ژن عمده مستعد بیماری برای فرم دیررس آلزایمر شناسایی شده است و نقش مهمی در متابولیسم و توزیع مجدد کلسترول دارد. پس از آسیب به سر میزان APOE در برخی نورون ها افزایش می یابد و روی گسترش جسم سلولی نورون ها اثر می گذارد. بنابراین تصور می شود نقش مهمی در ترمیم و محافظت نورون ها ایفا می کند. پلی مورفیسم ژنتیکی ژن APOE می تواند نقش مهمی در آلزایمر داشته باشد. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط پلی مورفیسم کدون ۲۹۲ ژن APOE با بیماری آلزایمر در جمعیتی از سالمندان استان گیلان بود. در این مطالعه ۵۰ نمونه خون از سالمندان مبتلا به آلزایمر و ۵۰ سالمند سالم تهیه شد. DNA ژنومی از لکوسیت های خون محیطی استخراج شد و روش PCR-RFLP برای تعیین ژنوتیپ های پلی مورفیسم ژن APOE در کدون ۲۹۲ بهره برداری گردید. فراوانی ژنوتیپی ژن APOE برای Arg/His.Arg/Arg، His/His در افراد سالم به ترتیب ۶۴،۱۰ و ۲۶ درصد و در افراد بیمار ۳۴،۱۶ و ۵۰ درصد می باشد. تفاوت معنی داری بین کدون ۲۹۲ ژن APOE و سالمندان مبتلا به آلزایمر و سالم مشاهده نشد ($P = 0.35$). نتایج این مطالعه، عدم وجود ارتباط پلی مورفیسم کدون ۲۹۲ از ژن APOE با بیماری آلزایمر پیشنهاد می کند. اگرچه برای تایید این یافته به تحقیقات بیشتری نیاز است.

کلید واژه: بیماری آلزایمر، ApoE، پلی مورفیسم ژن

Abstract:

Association of the exon region of ApoE gene polymorphism with Alzheimer 's disease in Guilan province.

Faranak Mohammadpour Lashkari

Alzheimer's disease (AD), is the most common type of dementia characterized by memory impairment and alteration of diverse cognitive abilities. Numerous environmental, medical and social factors have also been suggested as putative risk factors for AD. It is a progressive degenerative disease characterized by neocortical atrophy, neuron and synapse loss, neuritic plaques, and neurofibrillary tangles. Its main neuropathological features are extracellular deposition of amyloid β protein and intracellular formation of neurofibrillary tangles. The Apolipoprotein E that is a major genetic risk factor for AD is a very low-density lipoprotein partly responsible for removing cholesterol from the bloodstream. Variations in APOE are associated with vascular endothelial disorders, AD and other diseases. Apolipoprotein E gene (APOE) located on chromosome 19q is universally recognized as a major disease susceptibility gene for late onset Alzheimer's disease (LOAD) and plays a role in the metabolism and redistribution of cholesterol. APOE levels increase after brain injury in some neurons and can affect neurite extension. Thus, it is thought to play an important role in the repair and protection of neurons. Genetic polymorphism of the APOE gene may play an important role in AD. The aim of this study was to study association of the APOE codon 292 polymorphism (R292H) with AD in an elderly population from Guilan province. Blood samples were collected from 50 patients with AD and 50 healthy controls. Genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes and determines genotypes polymorphism of APOE gene codon 292 by using polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP). The prevalence of genotype frequencies of the APOE Arg/Arg, Arg/His, His/His were 10, 64, 26% respectively, in healthy volunteers, whiles in AD subjects were 16, 34, 50%. No significant difference in genotype frequencies between elderly Alzheimer's patients and controls ($p = 0.35$) was observed. In conclusion, the results of this study suggest that H292R polymorphism of the APOE gene is not related to LOAD. However, further research is needed to determine the accuracy of the findings.

Key words: Alzheimer's disease, APOE, gene polymorphism

مقدمه

Introduction

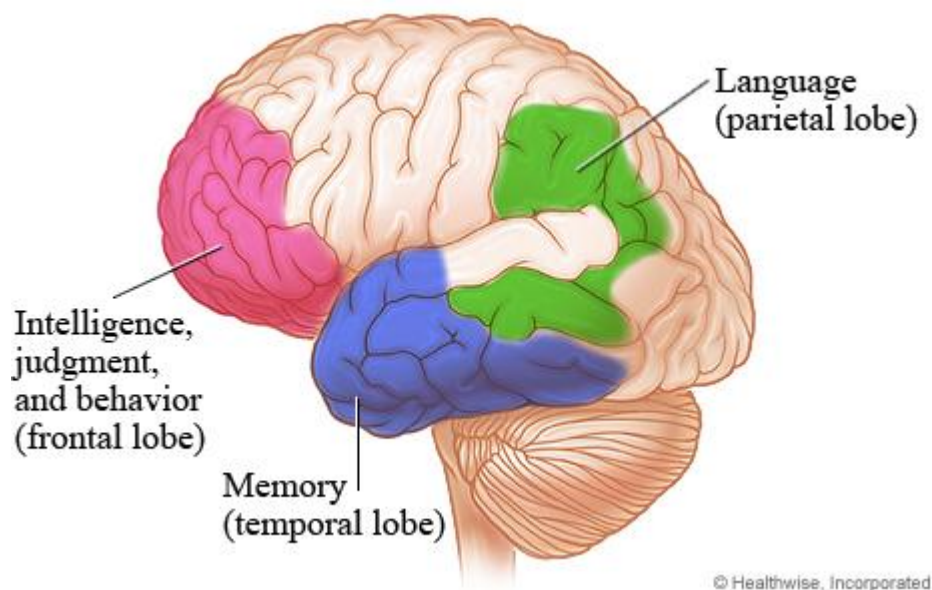
فصل اول) مقدمه

۱-۱- تعریف بیماری

بیماری آلزایمر شایع ترین علت زوال عقل در سالمندان است. علائم آن کاهش پیشرونده حافظه، عملکرد اجرایی، زبان گفتگو و نواحی شناختی است (Kim *et al.*, 2009).

۱-۱-۱- پاتولوژی بیماری:

از نظر پاتولوژی، نوعی تشکیل پلاک های آمیلوئیدی و لایه های نوروفیبریلاری در مغز است، همچنین از بین رفتن نورون ها، کاهش سیناپس، آتروفی مغزی و التهاب را به همراه دارد. تجمع پپتید آمیلوئید بتا، بخش عمده ای از پلاک های آمیلوئیدی است و برای شروع به صورت آبشار بیماریزایی فرض شده که سرانجام منجر به آلزایمر می شود (Kim *et al.*, 2009) (شکل ۱-۱).



شکل ۱-۱) نواحی درگیر مغز در بیماری آلزایمر. شامل بخش مربوط به گفتگو و بخش حافظه و رفتار (برگرفته از Peter J Whitehouse, 2010).

۱-۱-۲- نخستین مورد بروز بیماری:

اولین مورد یک زن ۵۱ ساله بود که تخریب نسبتاً سریع حافظه را همراه با اختلالات روانی نشان می داد. این بیمار به عنوان بیمار آلزایمری توسط آلویز آلزایمر در سال ۱۹۰۷ تشخیص داده شد، این بیماری به صورت یک اختلال نسبتاً غیرمعمول با پیشرفت متنوع و شرایط عصبی کشنده همراه بود (Wilquet *et al.*, 2004).

۲-۱- تعریف زوال عقل (Dementia)

زوال عقل، کاهش پیشرونده در عملکرد شناختی به دلیل آسیب یا بیماری مغزی است و این با کاهش عملکرد ادراکی ناشی از پیری متفاوت است (Altman *et al.*, 2011).

۱-۲-۱- دلایل زوال عقل:

دو دلیل عمده زوال عقل، بیماری آلزایمر و زوال عروق است. در بیماری آلزایمر، آتروفی مغزی پیشرونده اصولاً در قشر آهیانه ای - گیجگاهی (Temporoparietal)، همراه پاسخ التهابی نورون ها و آستروسیت ها، همچنین رسوب پلاک های آمیلوئیدی و لایه های نوروفیبریلاری مشاهده می شود (Altman *et al.*, 2011).

۱-۲-۲- آستروسیت چیست:

آستروسیت، زیرگروهی از سلول های گلیال است که در مغز ستاره ای شکل است و سلول کلیدی در حفظ سد خونی - مغزی است، مشابه پاهای انتهایی اطراف سلول اندوتلیال. به علاوه بخش های بازو مانند آستروسیت، نورون ها را می پوشاند. آستروسیت ها با پلاک های پیری مغز و التهابات ریز عروقی سلول های اندوتلیال مرتبط است و آستروسیت ها ویژگی رایج آلزایمر هستند (Altman *et al.*, 2011).

۳-۱- فرآیند پیشرفت بیماری

در اولین بروز ممکن است اختلال شناختی نسبتاً محدودی وجود داشته باشد، که این یک نقص حافظه است. همان طور که بیماری پیشرفت می کند، اختلال شناختی عمومیت می یابد و معیارهای زوال عقل بیمار تکمیل می شود (Whitehouse *et al.*, 1993).

برجسته ترین نقص شناختی در بیماری آلزایمر مربوط به حافظه است و این ویژگی اغلب بروز می یابد. نقص زبان گویشی و نقص ویزوسپاتیال (Visuospatial dysgnosia) با پیشرفت بیماری ظاهر می شود (Rossor *et al.*, 1993).

نقص در دو یا بیش از دو مورد از موارد زیر نشان دهنده زوال عقل است: حافظه، زبان گفتگویی، مفاهیم Visuospatial (از دست دادن حس آگاهی شخص در ارتباط با محیط یا اشیاء)، شخصیت یا عملکرد اجرایی (Spooner *et al.*, 1994).

۱-۳-۱- حافظه (Memory):

حافظه باید بررسی شود تا تشخیص دهیم که آیا بیمار خاطرات اخیر را فراموش کرده و اگر فراموش کرده، آیا بیمار فراموش کار است یا مبتلا به فراموشی. این برای بررسی شرایط موجود مهم است. بیماران مبتلا به زوال عقل ناشی از آلزایمر مبتلا به فراموشی هستند، آن‌ها چیزهای جدید را یاد نمی‌گیرند. بیماران فراموشکار چیزهای جدید را یاد می‌گیرند و توانایی انتقال موارد جدید را دارند (Spooner *et al.*, 1994).

۱-۳-۲- زبان گویشی (Language):

افراد مبتلا به زوال عقل آلزایمر (Dementia of the Alzheimer's type) اغلب مشکل گویشی دارند. ابتدایی‌ترین مرحله آنومیا (سختی تکرار اسم‌ها و اشیاء) است، که ممکن است همراه با مکث هنگام یافتن کلمه باشد. تست‌های پیچیده‌تری جهت تسلط بیماران به کلمات نیاز است، برای ایجاد یک لیست کلمه شامل اسم‌های حیواناتی که طی ۱ دقیقه می‌تواند به آن‌ها فکر کند (۱۲ تا ۱۸ حیوان به عنوان کمترین حد نرمال پذیرفته می‌شود) (Spooner *et al.*, 1994).

۱-۳-۳- مفاهیم ویزوسپاتیال (Visuospatial):

مشکلات توانایی ساختاری در بیمار زود پدیدار می‌شود. بیماران در ترسیم شش ضلعی و مکعب مشکل دارند. این آزمون ممکن است بی‌اهمیت به نظر برسد، ولی با پیشرفت بیماری این نقص باعث می‌شود بیماران در پوشیدن درست لباس‌ها مشکل داشته باشند و در محیط خانواده گم شوند (Spooner *et al.*, 1994).

۱-۳-۴- شخصیت (Personality):

در آغاز مشکلات شخصیتی برجسته نیست اگرچه بیماران گاهی اوقات افسرده می‌شوند. آن‌ها به شدت بی‌تفاوت می‌شوند ولی شخصیت آن‌ها دست نخورده باقی می‌ماند. هرچه بیماری پیشرفت می‌کند آن‌ها رهاتر می‌شوند. مشکل در برخی رفتارها که معمول‌ترین آن‌ها Paranoia است و زمینه‌ساز سایر مشکلات می‌باشد مثل سندرم

خیانت به همسر (افراد فکر می کنند که افراد عجیب در خانه آن ها زندگی می کنند) یا سندرم Capgras (تصور این که محل زندگی اعضای خانواده توسط فردی غصب شده است) (Spooner *et al.*, 1994).

۱-۳-۵- کارکردهای اجرایی (Executive function) :

اختلال در عملکردهای شناختی پیشرفته تر از قبیل توانایی انجام محاسبات، بینش، قضاوت، توانایی ایده های مطلق ایجاد می شود. توانایی در محاسبات به آسانی به وسیله آزمون ترتیبی ۷ مرحله ای MMSE (آزمونی شامل سوالات ساده و حل مشکلات در مورد زمان و مکان، لیست تکرار کلمات، حساب مانند ترتیب ۷ تایی، استفاده از زبان و درک و مهارت های حرکات پایه ای) آزموده می شود. بینش را می توان توسط پرسش از بیماران در انتها آزمون که آیا گمان می کنند به درستی از پس سوالات بر آمده اند یا خیر. قضاوت را می توان به وسیله ارائه یک مشکل به بیماران بررسی کرد، به عنوان مثال، اگر شما در یک فرودگاه تنها با یک دلار در جیب خود گیر افتاده باشید چه می کنید. انتزاع (پرشان حواسی) اغلب به صورت پرسش از بیماران جهت توضیح اصطلاحات ارزیابی می شود، مانند شرح دادن، برای توصیف شباهت ها و تفاوت ها، مانند تفاوت بین کانال و رودخانه، و تفسیر ضرب المثل ها (Spooner *et al.*, 1994).

۱-۴-۱) مراحل بیماری آلزایمر

۱-۴-۱-۱- مرحله اول:

اختلالات حافظه غالب می شود و بیماران نیاز به یادآوری دارند. همچنین ممکن است آن ها بارها و بارها یک سؤال مشابه را در طول یک روز بپرسند. مشکلات گفتگویی پیشرفت می کند و تشخیص داده می شود که بیماران آنومیا دارند. توانایی ایجاد لیست کلمات اغلب کاهش می یابد. در طول مرحله اول، مهارت های ساختاری کاهش می یابد مثل مشکل در حل اعمال ساختاری پیچیده، مانند کشیدن شش ضلعی مسطح. افسردگی ممکن است مشهود باشد (Spooner *et al.*, 1994).

۱-۴-۲- مرحله دوم:

مشکلات حافظه بدتر می شود و بیماران کاهش یادآوری حوادث اخیر را نشان می دهند. مشکلات گفتگویی غالب می شود و گاهی اوقات Paraphasia (نوعی آفازی است که توسط ایجاد هجاها، کلمات یا عبارات ناخواسته، طی تلاش برای صحبت کردن مشخص می شود) رخ می دهد. تکرار ممکن است بروز یابد ولی فهم افراد دچار اختلال

نمی شود. مشکلات ساختاری افزایش می یابد. بیماران مشکل فعالیتی دارند، مخصوصاً زمانی که لباس می پوشند و سعی می کنند راهشان را پیدا کنند. بیماران اغلب بی تفاوت و تا حدودی رها هستند. در طول مرحله دوم، توهم برجسته تر می شود. رایج ترین عملکرد از دست دادن توانایی محاسبه است. بیماران ممکن است دچار Prosopagnosia پیشرفته (دشواری در به خاطر آوردن چهره افراد خانواده) شوند و در واقع ممکن است نتوانند تصویر خود را در آینه تشخیص دهند (Spooner *et al.*, 1994).

۱-۴-۳- مرحله سوم:

در مرحله سوم افراد مبتلا بیماری جدی دارند و نیاز به بستری شدن دارند. بیماران عمدتاً غافل از تمام وقایع اخیر هستند و اغلب نمی توانند برای توانایی شناختی امتحان شوند چون بسیار مجنون هستند. در طول این مرحله، دچار مشکلات حرکتی می شوند که پیش تر آشکار نبود. به ویژه آن ها کنترل اسفنکترها را از دست می دهند و وزن عضلات زیاد شده و سخت می شود. این بیماران معمولاً وزن از دست می دهند و اگر فشار خون بالا داشته باشند می تواند تبدیل به فشار خون طبیعی شود (Spooner *et al.*, 1994).

۱-۵- آسیب شناسی بیماری آلزایمر (Pathology of AD)

ویژگی کلیدی آسیب شناسی عصبی، لایه های نوروفیبریلاری و پلاک های پیری است (Lee *et al.*, 1991).

۱-۵-۱- لایه های نوروفیبریلاری:

لایه های نوروفیبریلاری (NFT) در بین اجسام سلولی مجاور هسته یافت می شوند و به آسانی می توانند با لکه های نقره دیده شوند. آن ها به طور ویژه در سلول های هر می مرتبط با نئوکورتکس، هیپوکامپ، سلول های هسته ای زیرقشری خاص که به صورت پراکنده در قشر مغزی پیش بینی می شوند وجود دارد (Lee *et al.*, 1991). بر این باورند که سلول هایی که شامل لایه های نوروفیبریلاری هستند همان هایی هستند که انحطاط و پیش بینی مرگ سلولی را سبب می شوند. امروزه شناسایی شده که جزء عمده لایه های نوروفیبریلاری، میکروتوبول های مرتبط با پروتئین Tau است، که عملکرد های مهمی در بقای تمام گروه های میکروتوبول ها دارد. در بیماری آلزایمر، Tau به حالت فسفریله شده غیرطبیعی است که باعث اختلال در توانایی اتصال میکروتوبول ها و در نتیجه باعث فروپاشی اسکلت سلولی نوروها می شود (Lee *et al.*, 1991).