

آلزایمر و روش های درمان آن

رضا یاراحمدی، رودابه بهزادی اندوهجردی، مهسا قوش خانی، اکرم امانی

۱- کارشناسی ارشد زیست فناوری میکروبی، دانشکده علوم پایه، گروه زیست شناسی دانشگاه آزاد تهران مرکز (نویسنده مسئول)

۲- استادیار گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد، دانشگاه آزاد اسلامی تهران مرکز، ایران، تهران

۳- کارشناسی ارشد زیست فناوری میکروبی، دانشکده علوم پایه، گروه زیست شناسی دانشگاه آزاد تهران مرکز

۴- کارشناسی ارشد زیست فناوری میکروبی، دانشکده علوم پایه، گروه زیست شناسی دانشگاه آزاد تهران مرکز

چکیده

آلزایمر نوعی بیماری مغزی مزمن و پیشرونده می باشد که سبب اختلال در سیستم یادگیری و حافظه، اختلال عملکرد شناختی و بی ثباتی رفتاری، عمدتاً در میان جمعیت سالمندان می شود. اختلال در گفتار و سایر فعالیت های شناختی در افراد مبتلا به مرور بروز می کند. علی رغم تحقیقات فراوان در دو دهه اخیر، علت بیماری آلزایمر نامشخص است و این بیماری در پاسخ به درمان های ادراکی، کمتر درمان پذیر است. پیش بینی می شود که شیوع آلزایمر در نیم قرن بعدی افزایش چشمگیری داشته باشد. بر این اساس در این مطالعه مروری، اطلاعات مربوط به درمان های نوین برای آلزایمر از پایگاه های اطلاعاتی نظیر PubMed، Scopus، Google Scholar و Irandoc با استفاده از کلید واژه های آلزایمر و روش های درمانی و کلیدواژگان انگلیسی، Alzheimer و treatment methods جستجو شد. تجزیه و تحلیل داده ها به صورت کیفی انجام شد. در نهایت برای تنظیم مقاله از ۳۵ مقاله به زبان فارسی و انگلیسی استفاده گردید. نتایج بررسی ها نشان داد که برخی درمان های جایگزین مانند رژیم مخصوص به همراه تمرینات ذهنی و جسمی به وسیله بیشتر محققان پزشکی توصیه شده اند. همچنین نتایج این مطالعه نشان داد که تاثیر مثبت فناوری نانو و محصولات پروبیوتیک در درمان این بیماری بیشتر و بهتر از داروهای موجود در بازار است.

واژه های کلیدی: آلزایمر، روش های درمانی، پروبیوتیک

بیماری آلزایمر یک بیماری مزمن عصبی است که با از دست دادن حافظه، اختلال عملکرد شناختی و بی ثباتی رفتاری، عمدتاً در میان جمعیت سالمندان مشخص می‌شود [۱]. در حال حاضر، ۳ نفر از ۱۰۰۰ نفر در سراسر جهان دارای بیماری آلزایمر هستند. انتظار می‌رود که تا سال ۲۰۵۰ به ۱۲ در ۱۰۰۰ افزایش یابد [۲]. این بیماری در افراد ۳۰ تا ۶۰ ساله ظهور می‌کند، که به عنوان اولین بیماری زودرس به صورت بالینی با کاهش مداوم ذهنی و شناختی مشخص می‌شود که در افراد بالای ۶۰ سال با شیوع ۹۰٪ بیشتری همراه است [۳]. علت بیماری آلزایمر شناخته نشده است، اما آزمایش‌های میکروسکوپی صورت گرفته روی مغز افرادی که به علت این بیماری فوت کرده‌اند، تخریب سلول‌های بخش تفکر مغز را به ویژه سلول‌هایی که ماده‌های شیمیایی به نام استیل کولین را آزاد می‌کنند نشان داده است [۴]. این بیماری یک اختلال عصبی تدریجی و پیشرونده سیستم عصبی مرکزی می‌باشد که به وسیله آسیب عمیق عملکرد شناختی و حافظه مشخص می‌شود [۵]. به علاوه، شامل یک سری فرآیندهای التهابی با افزایش بیان پروتئین‌های فاز حاد اینترلوکین ۶ می‌باشد. مشخص شده است که میزان اینترلوکین ۴ و ۱۰ و اینتر فرون گاما مرتبط با، اینترلوکین‌های سرمی ۱ شدت بیماری آلزایمر تغییر می‌کند. علل اصلی بروز این بیماری عبارت است از هایپرفسفریله شدن پروتئین‌های تائو، تشکیل کلاف‌های نورو فیبریلاری داخل سلولی و تشکیل پلاک‌های بتا آمیلوئیدی در فضای خارج سلولی که اغلب شامل پپتیدی متشکل از ۴۰ یا ۴۲ اسید آمینه می‌باشد [۶]. برخی از مطالعات نشان می‌دهد در افرادی که آنتی اکسیدان و مکمل ویتامین E را مصرف می‌کنند امکان ابتلا به آلزایمر کاهش می‌یابد. همچنین این ویتامین با ماهیت لیپیدی خود باعث افزایش پایداری زیستی و محافظت از غشا می‌شود و از پراکسیداسیون ترکیبات لیپیدی جلوگیری و در مهار رادیکال‌های آزاد و کاهش استرس اکسیداتیو نقش دارد [۷]. علی رغم تحقیقات فراوان در دهه اخیر، علت بیماری آلزایمر نامشخص است و این بیماری در درمان‌های ادراکی ضعیف موثر است. پیش بینی می‌شود که شیوع آلزایمر در نیم قرن بعدی افزایش چشمگیری داشته باشد [۸]. این احتمال وجود دارد که علت آلزایمر شامل عوامل ژنتیکی، محیطی و سبک زندگی باشد. هیچ درمانی برای بیماری آلزایمر وجود ندارد و درمان‌های در دسترس، بعضاً نشانه‌های و علائم بیماری را کاهش می‌دهند و عملاً در درمان کامل بیماری ناتوان هستند. درمان‌های فعلی را می‌توان به دارویی، روانی، اجتماعی و مراقبت تقسیم کرد. داروهای فعلی به صورت مشترک دارای یک ویژگی هستند که هدف آنها بازگرداندن انتقال بین نورونهای دژنره نوروپاتیکی مختل شده است [۹]. لذا تحقیقات درباره بیماری آلزایمر در جهت بهبود بیماری یک امر ضروری می‌باشد.

^۱Alzheimer's disease^۲Acetylcholine

اهمیت آلزایمر و نحوه جمع آوری اطلاعات

آلزایمر نوعی بیماری مغزی پیشرونده می باشد که سبب اختلال در سیستم یادگیری و حافظه می شود. اختلال در گفتار و سایر فعالیت های شناختی در افراد مبتلا به مرور بروز می کند [۱۰]. این بیماری اولین بار توسط دکتر آلویس آلزایمر در سال ۱۹۰۷ شناخته شد. آلزایمر شایع ترین علت زوال عقل می باشد و بیش از نیمی از افراد مبتلا به زوال عقل به این بیماری دچار هستند [۱۱]. باتوجه به آنکه این بیماری در حال پیشرفت می باشد رسیدن به راهکار مناسب ضروری می باشد. تمام مطالب موجود در این مقاله از سایت های معتبر از جمله Pubmed-google scholar-SID تهیه شده است و سعی شده از به روزترین مقالات استفاده شود.

تاثیر پروبیوتیک بر بیماری آلزایمر

پروبیوتیک ها، میکروارگانیسم های زنده ای هستند که در صورت مصرف به اندازه کافی، سبب بهبود سلامت میزبان می شوند. میکروبیوتا عملکرد مغز را تحت تأثیر قرار داده و مغز هم ترکیب میکروبیوتا را از طریق اثرگذاری بر گوارش تحت تأثیر قرار می دهد [۱۲]. به منظور بهبود اثر پروبیوتیک ها ترکیب مختلفی از گونه های باکتریایی می تواند مورد استفاده قرار گیرد. شایع ترین آنها، مخلوطی از لاکتوباسیلوس ها و بیفیدوباکتری ها است [۱۳]. پروبیوتیک ها طیف وسیعی از اثرات را در مطالعات انسانی و حیوانی دارند [۱۴]. برای مثال تجویز بیفیدوباکتریوم در موش هایی که در معرض تست شنای اجباری قرار گرفته بودند باعث تغییرات نوروشیمیایی و کاهش واکنش های التهابی شد و این قابلیت ضد افسردگی پروبیوتیک تجویز شده را نشان می دهد [۱۵]. ترکیب پروبیوتیک های لاکتوباسیلوس هلوئیکوس و رامنسوس [۱۶] یا لاکتوباسیلوس هلوئیکوس و بیفیدوباکتریوم لانگوم [۱۷] در حافظه غیرفضایی و ترکیب بیفیدوباکتریوم لاکتیس، لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس و فرمنتوم یا لاکتوباسیلوس کارواتوس^۱ و پلانناروم [۱۸] بر حافظه فضایی تأثیر می گذارد. تحقیقات دیگری نشان دادند که از میان پروبیوتیک ها، لاکتوباسیلوس ها و بیفیدوباکتریها خصوصاً سوش هایی نظیر لانگوم و هلوئیکوس اثرپذیری بیشتری بر

^۳Lactobacillus^۴Bifidobacteri^۵Bifidobacterium^۶Lactobacillus homohiochii^۷Lactobacillus ruminis^۸Bifidobacterium longum^۹Lactobacillus lactis^۹Lactobacillus acidophilus^{۱۰}Lactobacillus fermentum^{۱۱}[Lactobacillus curvatus](#)^{۱۲}Lactobacillus plantarum

رفتارهای شناختی و حافظه و یادگیری دارند [۱۹]. پروبیوتیک‌ها همچنین در سطح مکانیسم‌های مولکولی در انتقال سیناپسی ایفای نقش می‌کنند. مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که باکتری‌ها در

تولید نوروترانسمیترها و نورومدولاتورها از جمله گابا آمینوبوتیریک اسید، نوراپی‌نفرین، سروتونین، دوپامین و استیل کولین [۲۰] ایفای نقش می‌کنند. گابا، عمده‌ترین نوروترانسمیتر مهاری در سیستم عصبی مرکزی می‌باشد که در فرونتال، تمپورال و کورتکس پاریتال بیماران آلزایمری کاهش می‌یابد. اختلال در سیگنالینگ گابا، با اضطراب و افسردگی، نقص در سیناپتوژنز و اختلالات شناختی مرتبط است [۲۱]. لاکتوباسیلوس‌ها و بیفیدوباکتری‌ها قادر به تولید گابا با متابولیزه گلوتامات هستند [۲۲]. همه این موارد، پیشنهاد می‌کند که اختلال در عملکرد سیستم عصبی و غدد، رفتار و شناخت با میزان باکتری‌های روده در ارتباط می‌باشد و اینکه پروبیوتیک‌ها می‌توانند، حداقل از طریق کمک در سنتز انتقال دهنده‌های عصبی و بیان گیرنده‌ها، به عنوان ابزار قوی برای تنظیم فعالیت مدارهای مغزی جلوه کنند. تحریک در سیستم عصبی مرکزی عمدتاً به واسطه نوروترانسمیتر گلوتامات و مهار توسط [۲۳] [۲۴] نوروترانسمیتر گابا [۲۵] ایجاد می‌شود. نیتریک اکساید در تشکیل حافظه فضایی دخیل است و اثرات سیستم کولینرژیک بر حافظه فضایی را واسطه‌گری می‌کند. پروبیوتیک‌ها از طریق کاهش آسیب‌های التهابی، افزایش سطح آنزیم‌های آنتی اکسیدانی مانند سوپراکسید استرس اکسیداتیو و گلوکاتینون پراکسیداز (SOD) دیسموتاز را مهار می‌کنند [۲۶]. از طرف دیگر مشاهده شده است که پروبیوتیک‌ها اثرات مفیدی در بهبود حافظه و یادگیری دارند [۲۷]. نیترات به نیتريت در لاکتوباسیلوس‌ها و تبدیل نیترات و در نهایت سطح نیترات را تحت شرایط بی‌هوازی کاهش می‌دهند [۲۸]. برخی شواهد حکایت از اثر مثبت پروبیوتیک‌ها روی بیماری‌های عصبی مانند آلزایمر [۲۹]، مولتیپل اسکلروز [۳۰] و بیماری‌های التهابی دارد [۲۸]. بوتیرات به عنوان مهارکننده آنزیم هیستون داستیلز در فرآیند یادگیری و حافظه دخالت دارد [۳۱]. مشخص شده است تجمع اسیدهای چرب شامل آراشیدونیک بیفیدیوم باکتریوم که دوکوزاهگزانوئیک اسید را در مغز افزایش می‌دهد که نقش مهمی در فرآیندهای تکامل مغزی دارند و تجمع آنها باعث بهبود فرآیند یادگیری و حافظه می‌شود [۳۲]. داوری و همکاران نیز نشان دادند تجویز مکمل پروبیوتیک‌ها نقص فعالیت پایه سیناپسی و هیپوکامپ

^۱γ-Amino butyric acid

^۲Norepinephrine

^۳Serotonin

^۴Dopamine

^۵Oxidative stress

^۶Glutathion proxisdase superoxide dismotase

^۷Multiple Sclerosis

موش های CA القای تقویت درازمدت در ناحیه ۱ صحرایی دیابتیک را ترمیم کرده و به مقادیر نرمال نزدیک می کند [۳۳]. داده های این مطالعه نشان داد مصرف پروبیوتیک در موش های صرعی سبب کاهش سطح نیتریک اکساید سرم می شود.

تاثیر فناوری نانو بر بیماری آلزایمر

بیشترین اختلال نعوظ مغزی آلزایمر یک نگرانی است و نزدیک به ۳۶ میلیون نفر جمعیت از سال ۲۰۱۰ گزارش شده است که در افراد مبتلا به آلزایمر دمانس، پیش بینی شده تا سال ۲۰۳۰ با حدود ۶۵،۷ میلیون نمونه بالینی دوبرابر شود [۳۴]. داده های بالینی متعدد نشان داد که بیماران در معرض اختلال شدید انتقال دهنده های کولینرژیک-عصبی قرار می گیرند که احتمالا به علت سرکوب استیل کولین (مسئول سیناپس عصبی) توسط استیل کولین استراز است [۳۵، ۳۶]. در ادامه، شواهد جمع آوری شده نیز نشان دادند فعال شدن سیستم گلوتاماترژیک نقش قابل توجهی در آسیب شناسی دارد [۳۷، ۳۸]. محققان بر اساس این دو علت علمی، چندین داروی تایید شده که شامل تاکرین، دونپزیل، ریواستیگمین^۱، گلانتامین^۲ (مهارکننده AChE) هستند را پیشنهاد داده اند [۳۹-۴۱]. با این حال، سیستم پروفایل فارماکوکینتیک (نیمه عمر) داروهای بیولوژیکی که به طور بالقوه کم اثر و همچنین عوارض جانبی قابل توجهی را نشان داد. در سال های اخیر با ظهور نانومدیسین دریچه های نوینی به سوی دارو رسانی به مغز گشوده شده است. نانو ذرات به واسطه اندازه کوچک شان نسبت سطح به حجم شان بسیار بالاست. از دیگر ویژگی های نانو ذرات افزایش پایداری شیمیایی و بیولوژیکی، امکان اتصال به هر دو داروهای هیدروفیل و هیدروفوب و توانایی تجویز شدن از راه های مختلف (استنشاقی و یا تزریقی که به معنای هر مسیر دارو رسانی غیر خوراکی شامل تزریق داخل عضلانی و داخل وریدی است، می باشد) [۴۲]. کاربرد فناوری نانو در سیستم های تحویل دارویی، بهبود زیستی و مشخصات جنبشی مواد در بیولوژیکی سیستم ها مشخص است [۴۳]. پیشرفت در فناوری نانو کمک به هدف قرار دادن مواد به مولکول های خاص هدف مفید بوده و در اقدام به شناسایی سایت های خاص به ما کمک می کند [۴۴، ۴۵]. انتشار پایدار سیستم های انتقال نانو مواد کنترل شده را افزایش می دهد، در نتیجه باعث، به حداقل رساندن دوز مصرفی می شود [۴۶]. بنابراین، بطور کلی افزایش عمل تطبیق سیستم های تحویل نانو ذرات در درمان بیماری آلزایمر موثر است.

تاثیر گیاهان بر آلزایمر

بررسی اخیر در چین نشان داد که شیوع الزایمر در زوجین ۵۵ ساله و ۶۵ ساله در چین به ترتیب ۲،۵۷٪ و ۴،۶٪ است [۴۷]. هدف از درمان دارویی فعلی برای آلزایمر، کنترل پیشرفت بیماری، بهبود حرکت سلول های مغزی و متابولیسم سلول های مغزی با استفاده از دوکسیل، پیتراتام، هیدرژین و پنتوگسی فیلین است [۴۹، ۵۰]. با این حال، اثناچ درمان کمتر از

^۱Tacrine

^۲Donepezil

^۳Rivastigmine

^۴Galantamine

^۵Doxil

^۶Piracetam

رضایت بخش بوده و برخی درمان دارویی با وقایع جانبی مانند وقایع قلب و عروق و اختلالات روانی اختلال همراه است [۵۱].
[۵۲]. از آنجا که مجموعه‌ای از مشکلات موجود در درمان دارویی فعلی وجود دارد مانند وجود موارد منفی بزرگ، عوارض جانبی، هزینه های بالا، استفاده از طب مکمل و جایگزین (CAM) از قبیل داروهای چینی Herbal برای تغذیه به علت اثرات درمانی، واکنش‌های نامطلوب کمتر، هزینه‌های کم و گستره وسیعی از برنامه های کاربردی، در میان افراد مبتلا به زوال عقل رایج به دنبال داشته است [۵۱، ۵۳].

تاثیر دارو و ویتامین E بر بیماری آلزایمر

یک قرن پس از کشف آلزایمر، تنها پنج دارو وجود دارد توسط اداره غذا و داروی ایالات متحده تایید شده است که شامل، مهارکننده های استیل کولین استراز، ریواستیگمین، ممانتین^۱، آنتاگونیست گیرنده (Aricept)،^۲ دونهپیل، گالانتامین^۳ رازادین و رمینیل هستند [۳]. این داروها باعث کاهش سرعت پیشرفت آلزایمر^۴ می شوند، با این حال، بسیاری از بیماران به این درمان‌ها پاسخ نمی‌دهند و مواد یا داروها اثرات عمیقی بر تغییرات آن ندارند [۵۴]. از سال ۱۹۹۸ تا ۲۰۱۱، تقریباً ۱۰۰ ترکیب درمانی مورد آزمایش قرار گرفت، اما در همه آنها آزمایشات بالینی برای درمان با γ -secretase ناموفق بود [۵۵]. امروزه از تتراسایکلین به عنوان محافظ سیستم عصبی استفاده می‌شود. به طور کلی نقش این آنتی‌بیوتیک در کاهش چند اختلال عصبی از جمله آلزایمر به تایید رسیده است [۵۵، ۵۶]. بررسی‌ها نشان می‌دهد این آنتی‌بیوتیک‌ها در مقایسه با آنتی‌بیوتیک‌های دیگر به طور کامل جذب شده و نفوذ بهتری به مایع مغزی نخاعی دارند. مطالعات متعدد نشان می‌دهد تتراسایکلین‌ها به راحتی از سد خونی-مغزی عبور کرده و به عنوان محافظ نورونی در مقابل بیماری‌های عصبی و مغزی عمل می‌کنند. عوارض جانبی این آنتی‌بیوتیک‌ها شامل: تهوع، بی‌اشتهایی و کاهش جذب ویتامین B در ناحیه روده می‌باشد [۵۷]. امروزه از این آنتی‌بیوتیک‌ها در کاهش آسیب سلول‌های عصبی حاوی استیل کولین در بیماران مبتلا به آلزایمر استفاده می‌شود. در سال‌های اخیر نشان داده شده است که مصرف این آنتی‌بیوتیک‌ها، باعث ایجاد افسردگی به سبب رها شدن اکسیژن انتشار یافته از رادیکال‌های آزاد می‌گردد [۵۸]. ویتامین E محلول در چربی دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی است [۵۹]. تحقیقات نشان می‌دهد ویتامین E با حفظ یکپارچگی سیستم عصبی، از بیماری عروق کرونر جلوگیری کرده و از مرگ زودرس بیماران مبتلا به آلزایمر نیز پیشگیری می‌کند. این ویتامین با ساختار شیمیایی اختصاصی می‌تواند با غلبه بر رادیکال‌های آزاد، فرآیند کاهش حافظه را به تأخیر انداخته و میزان افسردگی را کاهش دهد [۶۰]. آلزایمر یک عامل پیرمغزی است که به سرعت باعث

^۱Pentoxifylline

^۲Acetylcholinesterase

^۳Rivastigmine

^۴Memantine

^۵Donepezil

^۶Galantamine Radadine

^۷Galantamine Reminyl

^۸Tetracycline

کاهش سلول های مغز در قشر مغز و هیپوکامپ می شود. به طور کلی ویتامین E این روند را به تأخیر انداخته و از زوال عقلی نیز جلوگیری می کند [۶۱]. پژوهش های دهه های اخیر نشان داده است ویتامین E از پیشرفت بعضی از بیماری ها مانند آلزایمر که باعث کاهش قدرت ذهنی و فیزیکی می شود، جلوگیری می کند [۶۲]. سه داروی مهارکننده کولین استراز (دونپزیل، ریواستیگمین و گالانتامین) در درمان آلزایمر خفیف تا شدید به کار می روند و آنتاگونیست گیرنده های ان-متیل در آپسپاراتات (ممانتین) برای آلزایمر متوسط تا شدید کاربرد دارند [۶۳]. با توجه به نتایج نا امیدکننده درمان های کنونی برای اختلالات شناختی بیماران آلزایمر، یافتن داروهای بهتر و مؤثرتر در این زمینه ضروری به نظر می رسد. استاتین ها، مهارکننده های ردوکتاز، A_۱ رقبیتی ۳- هیدروکسی- ۳- متیل گلوکوتاریل کوآنزیم معمولاً برای درمان هایپرکلسترولمی به کار می روند. شواهد روبه رشدی نشان می دهد که این گروه از داروها اثرات مفیدی را بر اختلالات نورولوژیک از جمله بیماری آلزایمر، آسیب ترومای مغزی و سکتة اعمال می نمایند [۶۴]. استاتین ها جدای از خواص پائین آوردن گلی کلسترول، دارای چندین اثر مستقل از کلسترول شامل اثرات آنتی ترومبوتیک، ضدالتهابی و تحریک سنتز نیتریک اکساید نیز می باشند [۶۵]. تیمار با استاتین ها منجر^۵ به افزایش تولید و s-APP α می گردد. اخیراً گزارش شده است که استاتین ها A β کاهش تولید بار کلافه های نوروفیبریلاری را در موش های مدل تائوپاتی کاهش می دهند و همچنین فسفوریلاسیون تائو را تنظیم می نمایند [۶۶]. پیش بینی می شود مثل آمولئید بتا، استاتین ها وقایع سمی ناشی از آسیب سیناپسی و مرگ نورونی را ممانعت می نمایند [۶۷، ۶۸]. برخی مطالعات کاهش در سطح پپتید بتا آمیلوئید را بعد از تیمار با استاتین ها نشان داده اند [۶۹]. لوو استاتین به طور معنی داری آپو توتوز سلولی را مهار می نماید، نورو ن ها را در برابر آسیب محافظت می کند و تراکم و هیپوکامپ بعد از تخریب با ایبوتونیک NBM نورونی را در اسید حفظ می نماید [۷۰].

ترکیبات شیمیایی و گیاهی در درمان بیماری الزایمر

علت بیماری آلزایمر شناخته نشده است، اما آزمایش های میکروسکوپی صورت گرفته روی مغز افرادی که به علت این بیماری فوت کرده اند، تخریب سلول های بخش تفکر مغز را به ویژه سلول هایی که ماده ای شیمیایی به نام استیل کولین را آزاد می کنند نشان داده است. اثبات شده ترین گیاه دارویی برای بیماری دمانس، جینکو بیلو است. مطالعات متعدد، نشان داده اند که جینکو در درمان اشکال مختلف دمانس موثر می باشد [۷۱-۷۳]. یکی از بزرگترین مطالعات انجام شده مطالعه ای در ایالات متحده بود که روی بیش از ۳۰۰ فرد مبتلا به آلزایمر یا دمانس غیر آلزایمر صورت گرفت. طی این مطالعه به بیماران ۳ بار در روز ۴۰ میلی گرم از عصاره جینکو بیلوبا یا دارونما داده می شد نتایج حاصل بهبودی حایز اهمیتی (البته نه چندان شگرف) را در گروه تحت درمان در برداشت. از سوی دیگر یک مطالعه نسبتاً وسیع در استفاده از جینکوبیلو بدون نتیجه ماند [۷۴].

^۵Estatin

^۶Soluble amyloid precursor protein α

^۷Ginkgo Biloba

هاپرزین^A

هاپرزین^A ماده شیمیایی است که از گونه مشخصی خزه به نام *Huperzia Serrata* استخراج می شود. بر اساس سه مطالعه دوسویه کور که توسط چینی ها روی بیش از ۴۵۰ نفر انجام شده استفاده از هاپرزین به طور چشمگیری نشانه های بیماری آلزایمر و انواع مختلف آشفتگی را کاهش می دهد [۷۵-۷۷].

وینپوستین

وینپوستین ترکیب شیمیایی است که مانند دانه های مختلف گیاهان آفریقایی از ماده ای به نام وینکاسین که در برگ های مراتع پرونیکل (معدن وینکا) یافت می شود، مشتق می شود و جهت درمان اختلال حافظه به کار می رود. مطالعات دوسویه کور متعددی صورت گرفته که وینپوستین را به عنوان دارویی در درمان بیماری آلزایمر و بیماری های مربوط معرفی کرده است. متأسفانه بسیاری از این مطالعات از نواقص عمده ای در طراحی و گزارش برخوردار هستند [۷۸-۸۰].

گیاه شاهدانه

گیاه شاهدانه ترکیبی منحصربه فرد از ترکیبات ترپنوفنلی به نام کانابیونوئید تولید می کند که شامل حداقل ۸۵ نوع کانابیونوئید می شود. فراوان ترین آنها دلتا ۹ تتراهیدروکانابینول و کانابیدیول است. تأثیر ترکیبات مختلف عصاره به شدت به مقدار و مدت مصرف بستگی دارد. اثر درمانی آن در درمان بیماری های آلزایمر، آب سیاه، صرع، افسردگی، بیماری های دوقطبی و نورولوژیک، التهاب، تنگی نفس و غیره گزارش شده است [۸۱، ۸۲].

بحث و نتیجه گیری

مغز انسان مجموعه و ارگانی است که تمام اطلاعات ضروری را ذخیره، یادآوری و پردازش می کند. تخریب آن به وسیله بیماری آلزایمر شباهت زیادی با حافظه کامپیوتری دارد که اطلاعاتش را از دست داده است. بیماری آلزایمر یک مشکل بزرگ برای سلامت جامعه محسوب می شود که بر روابط بین فردی و اجتماعی نیز اثر دارد. روند بیماری چند سال قبل از شروع علائم تشخیصی آغاز می شود. شیوع بیماری آلزایمر و در افراد پیر بیشتر از افراد جوان می باشد. میزان بروز آلزایمر حدود ۳ در هزار در سن ۶۵ سالگی در مقایسه با ۷۰ در هزار در افراد ۹۰ ساله می باشد. بروز آن در زنان بیشتر از مردان است که به دلیل طول عمر بیشتر در آنها می باشد. در سال ۲۰۰۹ حدود ۳۰ میلیون مبتلا به آلزایمر در سراسر جهان ثبت شدند. سه داروی مهار کننده کولین استراز (دونپزیل، ریواستیگمین و گالانتامین) در درمان آلزایمر خفیف تا شدید به کار می روند و آنتاگونیست گیرنده های ان-متیل در آسپاراتات (ممانتین) برای آلزایمر متوسط تا شدید کاربرد دارند. با توجه به نتایج ناامیدکننده درمان های کنونی برای اختلالات شناختی بیماران آلزایمر، یافتن داروهای بهتر و مؤثرتر در این زمینه ضروری به نظر می رسد.

^AHuperzia

^Vinpocetine

^Vincamine

^Hemp

^Visian ICL

^Epilepsy

^Mind Forum

مطالعات نشان داده اند که التهاب شدیدی در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر رخ می دهد. محققان در تلاش هستند تا مارکر بیولوژیکی را کشف کنند که آنها را در تشخیص آلزایمر در مراحل اولیه یاری دهد. تشخیص زودرس این اختلال کلید درمان این بیماری و بهبود بیمار است. دیگر درمان های جایگزین مانند رژیم مخصوص به همراه تمرینات ذهنی و جسمی به وسیله بیشتر محققان پزشکی توصیه شده اند. این مقاله بیانگر عدم تاثیر داروهای موجود در بازار و تاثیر مثبت فناوری نانو و محصولات پروبیوتیک در درمان این بیماری است. امید است در آینده مطالعات بیشتری در این زمینه صورت گیرد تا بتوان با تکیه بر نتایج مطالعات مرتبط به چارچوب ها و الگوهای مشخص در این زمینه در جهت درمان بیماری آلزایمر دست یافت.

References

1. Minati, L., et al., *Reviews: current concepts in Alzheimer's disease: a multidisciplinary review*. American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®, ۲۰۰۹. ۲۴(۲): p. ۱۲۱-۹۵
2. Brookmeyer, R., et al., 0۱-۰۲-۰۱: *Forecasting the global prevalence and burden of Alzheimer's disease*. Alzheimer's & Dementia, ۲۰۰۷. ۳(۳S_Part_۳): p. S۱۶۸-S.۱۶۸
3. Mullane, K. and M. Williams, *Alzheimer's therapeutics: continued clinical failures question the validity of the amyloid hypothesis—but what lies beyond?* Biochemical pharmacology, ۲۰۱۳. ۸۵(۳): p. ۳۰۵-۲۸۹
4. Kleijnen, J. and P. Knipschild, *Ginkgo biloba*. The Lancet, ۱۹۹۲. ۳۴۰(۸۸۲۸): p. ۱۱۳۹-۱۱۳۶
5. Agahi, A., et al., *The Effect of Probiotic Supplementations on Cognitive Function in Patients with Primary and Secondary Alzheimer*. Journal of Arak University of Medical Sciences, ۲۰۱۸. ۲۰(۱۲): p. ۹-۱
6. Chambon, C., et al., *Behavioural and cellular effects of exogenous amyloid- β peptides in rodents*. Behavioural brain research, ۲۰۱۱. ۲۲۵(۲): p. ۶۴۱-۶۲۳
7. Petersen, R.C., et al., *Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals*. Jama, ۱۹۹۵. ۲۷۳(۱۶): p. ۱۲۷۸-۱۲۷۴
8. Ferri, C.P., et al., *Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study*. The lancet. ۲۰۰۵, (۹۵۰۳)۳۶۶p. ۲۱۱۷-۲۱۱۲
9. Akram, M. and A. Nawaz, *Effects of medicinal plants on Alzheimer's disease and memory deficits*. Neural Regeneration Research, ۲۰۱۷. ۱۲(۴): p. ۶۶۰
10. Capucho, P.H.F.V. and S.M.D. Brucki, *Judgment in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease*. Dementia & Neuropsychologia, ۲۰۱۱. ۵(۴): p. ۳۰۲-۲۹۷
11. Mayer, E.A., *Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication*. Nature Reviews Neuroscience, ۲۰۱۱. ۱۲(۸): p. ۴۶۶-۴۵۳
12. Liong, M.-T., *Probiotics: a critical review of their potential role as antihypertensives, immune modulators, hypocholesterolemics, and perimenopausal treatments*. Nutrition reviews, ۲۰۰۷. ۶۵(۷): p. ۳۲۸-۳۱۶
13. Bezkorovainy, A., *Probiotics: determinants of survival and growth in the gut*. The American journal of clinical nutrition, ۲۰۰۱. ۷۳(۲): p. ۳۹۹s-۴۰۵s.
14. Desbonnet, L., et al., *The probiotic Bifidobacteria infantis: an assessment of potential antidepressant properties in the rat*. Journal of psychiatric research, ۲۰۰۸. ۴۳(۲): p. ۱۷۴-۱۶۴
15. Smith, C.J., et al., *Probiotics normalize the gut-brain-microbiota axis in immunodeficient mice*. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, ۲۰۱۴. ۳۰۷(۸): p. G۷۹۳-G.۸۰۲
16. Arseneault-Bréard, J., et al., *Combination of Lactobacillus helveticus R ۰۰۵۲ and Bifidobacterium longum R ۰۱۷۵ reduces post-myocardial infarction depression symptoms and restores intestinal permeability in a rat model*. British Journal of Nutrition, ۲۰۱۲. ۱۰۷(۱۲): p. ۱۷۹۹-۱۷۹۳
17. Bercik, P., et al., *The anxiolytic effect of Bifidobacterium longum NCC ۳۰۰۱ involves vagal pathways for gut-brain communication*. Neurogastroenterology & Motility, ۲۰۱۱. ۲۳(۱۲): p. ۱۱۳۲-۱۱۳۹

۱۸. Savignac, H., et al., *Bifidobacteria modulate cognitive processes in an anxious mouse strain*. Behavioural brain research, ۲۰۱۵. ۲۸۷: p. ۷۲-۵۹
۱۹. Cryan, J.F. and T.G. Dinan, *Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour*. Nature reviews neuroscience, ۲۰۱۲. ۱۳(۱۰): p. ۷۱۲-۷۰۱
۲۰. Mitew, S., et al., *Altered synapses and gliotransmission in Alzheimer's disease and AD model mice*. Neurobiology of aging, ۲۰۱۳. ۳۴(۱۰): p. ۲۳۵۱-۲۳۴۱
۲۱. Lanctôt, K.L., et al., *GABAergic function in Alzheimer's disease: evidence for dysfunction and potential as a therapeutic target for the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia*. The Canadian Journal of Psychiatry, ۲۰۰۴. ۴۹(۷): p. ۴۵۳-۴۳۹
۲۲. Yin, Y.H., N. Ahmad, and M. Makmor-Bakry, *Pathogenesis of epilepsy: challenges in animal models*. Iranian journal of basic medical sciences, ۲۰۱۳. ۱۶(۱۱): p. ۱۱۱۹
۲۳. Coyle, J.T. and P. Puttfarcken, *Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders*. Science, ۱۹۹۳. ۲۶۲(۵۱۳۴): p. ۶۹۵-۶۸۹
۲۴. Pitsikas, N. and A. Boultsadakis, *Pre-training administration of anesthetic ketamine differentially affects rats' spatial and non-spatial recognition memory*. Neuropharmacology, ۲۰۰۹. ۵۷(۱): p. ۷-۱
۲۵. D'Souza, A., et al., *Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on messenger RNA expression of caveolin-۱, NOS, and genes regulating oxidative stress in the terminal ileum of formula-fed neonatal rats*. Pediatric research, ۲۰۱۰. ۶۷(۵): p. ۵۳۱-۵۲۶
۲۶. Yu, Y.-J., et al., *Multidisciplinary predialysis education reduced the inpatient and total medical costs of the first ۶ months of dialysis in incident hemodialysis patients*. PloS one, ۲۰۱۴. ۹(۱۱): p. e.۱۱۲۸۲۰
۲۷. Jones, M.L. and S. Prakash, *Nitric Oxide Device and Method for Wound Healing, Treatment of Dermatological Disorders and Microbial Infections*. , ۲۰۱۱ Google Patents.
۲۸. Akbari, E., et al., *Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial*. Frontiers in aging neuroscience, ۲۰۱۶. ۸: p. ۲۵۶
۲۹. Kouchaki, E., et al., *Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Clinical nutrition, ۲۰۱۷. ۳۶(۵): p. ۱۲۴۹-۱۲۴۵
۳۰. Rogers, N.J. and S.A. Mousa, *The shortcomings of clinical trials assessing the efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome*. The Journal of Alternative and Complementary Medicine, ۲۰۱۲. ۱۸(۲): p. ۱۱۹-۱۱۲
۳۱. Stefanko, D.P., et al., *Modulation of long-term memory for object recognition via HDAC inhibition*. Proceedings of the National Academy of Sciences, ۲۰۰۹. ۱۰۶(۲۳): p. ۹۴۵۲-۹۴۴۷
۳۲. Wall, R., et al., *Contrasting effects of Bifidobacterium breve NCIMB ۷۰۲۲۵۸ and Bifidobacterium breve DPC ۶۳۳۰ on the composition of murine brain fatty acids and gut microbiota*. The American journal of clinical nutrition, ۲۰۱۲. ۹۵(۵): p. ۱۲۸۷-۱۲۷۸
۳۳. Davari, S., S.A. Talaei, and H. Alaei, *Probiotics treatment improves diabetes-induced impairment of synaptic activity and cognitive function: behavioral and electrophysiological proofs for microbiome-gut-brain axis*. Neuroscience, ۲۰۱۳. ۲۴۰: p. ۲۹۶-۲۸۷
۳۴. Wortmann, M., *Importance of national plans for Alzheimer's disease and dementia*. Alzheimer's research & therapy, ۲۰۱۳. ۵(۵): p. ۴۰
۳۵. Birks, J.S., *Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease*. Cochrane database of systematic reviews, (۱) ۲۰۰۶
۳۶. Grothe, M., H. Heinsen, and S. Teipel, *Longitudinal measures of cholinergic forebrain atrophy in the transition from healthy aging to Alzheimer's disease*. Neurobiology of aging, ۲۰۱۳. ۳۴(۴): p. ۱۲۲۰-۱۲۱۰
۳۷. Danysz, W. and C.G. Parsons, *Alzheimer's disease, β -amyloid, glutamate, NMDA receptors and memantine—searching for the connections*. British journal of pharmacology, ۲۰۱۲. ۱۶۷(۲): p. ۳۲۴-۳۵۲

۳۸. Revett, T.J., et al., *Glutamate system, amyloid β peptides and tau protein: functional interrelationships and relevance to Alzheimer disease pathology*. Journal of psychiatry & neuroscience: JPN, ۲۰۱۳. ۳۸(۱): p. ۶
۳۹. Qizilbash, N., et al., *WITHDRAWN: Tacrine for Alzheimer's disease*. The Cochrane database of systematic reviews, ۲۰۰۷(۳): p. CD۰۰۰۲۰۲-CD۰۰۰۲۰۲
۴۰. Ferris, S.H. and M. Farlow, *Language impairment in Alzheimer's disease and benefits of acetylcholinesterase inhibitors*. Clinical interventions in aging, ۲۰۱۳. ۸: p. ۱۰۰۷
۴۱. Birks, J.S. and J.G. Evans, *Rivastigmine for Alzheimer's disease*. Cochrane Database of systematic reviews, (۴)۲۰۱۰
۴۲. Petkar, K.C., et al., *Nanostructured materials in drug and gene delivery: a review of the state of the art*. Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems, ۲۰۱۱. (۲)۲۸
۴۳. Parveen, S. and S.K. Sahoo, *Polymeric nanoparticles for cancer therapy*. Journal of drug targeting, ۲۰۰۸. ۱۶(۲): p. ۱۲۳-۱۰۸
۴۴. Roney, C., et al., *Targeted nanoparticles for drug delivery through the blood-brain barrier for Alzheimer's disease*. Journal of controlled release, ۲۰۰۵. ۱۰۸(۳-۲): p. ۲۱۴-۱۹۳
۴۵. Blasi, P., et al., *Solid lipid nanoparticles for targeted brain drug delivery*. Advanced drug delivery reviews, ۲۰۰۷. ۵۹(۶): p. ۴۷۷-۴۵۴
۴۶. Kumari, A., S.K. Yadav, and S.C. Yadav, *Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems*. Colloids and surfaces B: biointerfaces, ۲۰۱۰. ۷۵(۱): p. ۱۸-۱
۴۷. Zhang, M., et al., *The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai, China: impact of age, gender, and education*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, ۱۹۹۰. ۲۷(۴): p. ۴۳۷-۴۲۸
۴۸. Weihua, J., M. Ying, and C. Ruoling, *Prevalence and influence factors of dementia: A study on the elderly in some urban and rural communities in China [J]*. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, ۲۰۱۲. ۸
۴۹. Sanabria-Castro, A., I. Alvarado-Echeverría, and C. Monge-Bonilla, *Molecular pathogenesis of Alzheimer's disease: an update*. Annals of neurosciences, ۲۰۱۷. ۲۴(۱): p. ۵۴-۴۶
۵۰. Dutcher, S.K., et al., *Effect of medications on physical function and cognition in nursing home residents with dementia*. Journal of the American Geriatrics Society, ۲۰۱۴. ۶۲(۶): p. ۱۰۵۵-۱۰۴۶
۵۱. Morales, I., et al., *Neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. A rational framework for the search of novel therapeutic approaches*. Frontiers in cellular neuroscience, ۲۰۱۴. ۸: p. ۱۱۲
۵۲. Rusanen, M., et al., *Heart diseases and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based CAIDE study*. Journal of Alzheimer's Disease, ۲۰۱۴. ۴۲(۱): p. ۱۹۱-۱۸۳
۵۳. Fargo, K. and L. Bleiler, *Alzheimer's association report*. Alzheimers Dement, ۲۰۱۴. ۱۰(۲): p. e۴۷-e.۹۲
۵۴. Han, F., W. Wang, and C. Chen, *Research progress in animal models and stem cell therapy for Alzheimer's disease*. Journal of Neurorestoratology, ۲۰۱۴. ۳: p. ۲۲-۱۱
۵۵. Zakeri, B. and G.D. Wright, *Chemical biology of tetracycline antibiotics*. Biochemistry and Cell Biology, ۲۰۰۸. ۸۶(۲): p. ۱۳۶-۱۲۴
۵۶. Mecocci, P., U. MacGarvey, and M.F. Beal, *Oxidative damage to mitochondrial DNA is increased in Alzheimer's disease*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, ۱۹۹۴. ۳۶(۵): p. ۷۵۱-۷۴۷
۵۷. Lai, A.Y. and K.G. Todd, *Hypoxia-activated microglial mediators of neuronal survival are differentially regulated by tetracyclines*. Glia, ۲۰۰۶. ۵۳(۸): p. ۸۱۶-۸۰۹
۵۸. Coleman, P., H. Federoff, and R. Kurlan, *A focus on the synapse for neuroprotection in Alzheimer disease and other dementias*. Neurology, ۲۰۰۴. ۶۳(۷): p. ۱۱۶۲-۱۱۵۵
۵۹. Panemangalore, M. and C.J. Lee, *Evaluation of the indices of retinol and α -tocopherol status in free-living elderly*. Journal of gerontology, ۱۹۹۲. ۴۷(۳): p. B۹۸-B.۱۰۴
۶۰. Bhogade, R., et al., *Effect of vitamin E supplementation on oxidative stress in hemodialysis patients*. Indian Journal of Clinical Biochemistry, ۲۰۰۸. ۲۳(۳): p. ۲۳۷-۲۳۳

۶۱. Meilandt, W.J., et al., *Role of hippocampal CA μ -opioid receptors in spatial learning and memory*. Journal of Neuroscience, ۲۰۰۴. ۲۴(۱۲): p. ۲۹۶۲-۲۹۵۳
۶۲. Qureshi, N. and A.A. Qureshi, *Tocotrienols: novel hypocholesterolemic agents with antioxidant properties*. Vitamin E in health and disease, ۱۹۹۲: p. ۲۶۷-۲۴۷
۶۳. Johannsen, P., *Medical treatment of Alzheimer's disease*. Ugeskrift for laeger, ۲۰۰۶. ۱۶۸(۴۰): p. ۳۴۲۹-۳۴۲۴
۶۴. Peng, W., et al., *Impact of statins on cognitive deficits in adult male rodents after traumatic brain injury: a systematic review*. BioMed research international, ۲۰۱۴. ۲۰۱۴
۶۵. Dolga, A.M., et al., *Lovastatin induces neuroprotection through tumor necrosis factor receptor γ signaling pathways*. Journal of Alzheimer's Disease, ۲۰۰۸. ۱۳(۲): p. ۱۲۲-۱۱۱
۶۶. Li, R., D.-E. Xu, and T. Ma, *Lovastatin suppresses the aberrant tau phosphorylation from FTDP-17 mutation and okadaic acid-induction in rat primary neurons*. Neuroscience, ۲۰۱۵. ۲۹۴: p. ۲۰-۱۴
۶۷. DABIR, N., et al., *EFFECTS OF ESTROGEN THERAPY ON COGNITIVE PERFORMANCE DEFICIT INDUCED BY NUCLEUS BASALIS MAGNOCELLULARIS LESION: ANIMAL MODEL OF ALZHEIMER'S DISEASE*. ۲۰۱۶
۶۸. Daneschvar, H.L., M.D. Aronson, and G.W. Smetana, *Do statins prevent Alzheimer's disease? A narrative review*. European journal of internal medicine, ۲۰۱۵: p. ۶۶۹-۶۶۶
۶۹. Zhao, Z., et al., *Lovastatin improves neurological outcome after nucleus basalis magnocellularis lesion in rats*. Neuroscience, ۲۰۱۰. ۱۶۷(۳): p. ۹۶۳-۹۵۴
۷۰. Mans, R.A., et al., *Simvastatin enhances hippocampal long-term potentiation in C57BL/6 mice*. Neuroscience, ۲۰۱۰. ۱۶۶(۲): p. ۴۴۴-۴۳۵
۷۱. Kanowski, S., et al., *Proof of efficacy of the ginkgo biloba special extract Egb ۷۶۱ in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia*. Pharmacopsychiatry, ۱۹۹۶. ۲۹(۰۲): p. ۵۶-۴۷
۷۲. Hofferberth, B., *The efficacy of Egb ۷۶۱ in patients with senile dementia of the Alzheimer type, a double-blind, placebo-controlled study on different levels of investigation*. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, ۱۹۹۴. ۹(۳): p. ۲۲۲-۲۱۵
۷۳. Schultz, V., R. Hansel, and V. Tyler, *Restless and sleep disturbances*. Schultz V, Hansel R, Tyler VE. Rational Phytotherapy: A Physician's Guide to Herbal Medicine. ۳rd ed. Berlin: Springer-Verlag, ۱۹۹۸: p. ۸۸-۷۳
۷۴. van Dongen, M.C., et al., *The efficacy of ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: new results of a randomized clinical trial*. Journal of the American Geriatrics Society, ۲۰۰۰. ۴۸(۱۰): p. ۱۱۹۴-۱۱۸۳
۷۵. Xu, S.-S., et al., *Efficacy of tablet huperzine-A on memory, cognition, and behavior in Alzheimer's disease*. Zhongguo yao li xue bao= Acta pharmacologica Sinica, ۱۹۹۵. ۱۶(۵): p. ۳۹۵-۳۹۱
۷۶. Zhang, R., et al., *Drug evaluation of huperzine A in the treatment of senile memory disorders*. Zhongguo yao li xue bao= Acta pharmacologica Sinica, ۱۹۹۱. ۱۲(۳): p. ۲۵۲-۲۵۰
۷۷. Zhang, Z., et al., *Clinical efficacy and safety of huperzine Alpha in treatment of mild to moderate Alzheimer disease, a placebo-controlled, double-blind, randomized trial*. Zhonghua yi xue za zhi, ۲۰۰۲. ۸۲(۱۴): p. ۹۴۴-۹۴۱
۷۸. Szatmári, S. and P. Whitehouse, *Vinpocetine for cognitive impairment and dementia*. Cochrane Database of Systematic Reviews, ۲۰۰۳(۱)
۷۹. Hindmarch, I., H.-H. Fuchs, and H. Erzigkeit, *Efficacy and tolerance of vinpocetine in ambulant patients suffering from mild to moderate organic psychosyndromes*. International clinical psychopharmacology, ۱۹۹۱
۸۰. Balestreri, R., L. Fontana, and F. Astengo, *A double-blind placebo controlled evaluation of the safety and efficacy of vinpocetine in the treatment of patients with chronic vascular senile cerebral dysfunction*. Journal of the American Geriatrics Society, ۱۹۸۷. ۳۵(۵): p. ۴۳۰-۴۲۵
۸۱. Alger, B.E., *Retrograde signaling in the regulation of synaptic transmission: focus on endocannabinoids*. Progress in neurobiology, ۲۰۰۲. ۶۸(۴): p. ۲۸۶-۲۴۷

^{۸۲}. Norrholm, S.D., et al., *Fear extinction in traumatized civilians with posttraumatic stress disorder: relation to symptom severity*. Biological psychiatry, ۲۰۱۱. ۶۹(۶): p. ۵۶۳-۵۵۶