

بررسی اثر دونپزیل بر روی سرعت جریان خون عروق مغزی در بیماری آلزایمر

دکتر عباس قربانی^۱، دکتر احمد چیت ساز^۱، دکتر مهدی شیشه‌گر^۲، مجتبی اکبری^۳

خلاصه

مقدمه: علت اصلی بیماری آلزایمر (AD) از دست دادن عملکرد کولینرژیک است. بنابراین راهبرد درمانی انتخابی، افزایش سطح استیل کولین (ACh) در مغز افراد مبتلا با استفاده از مهار کننده‌های کولین استراز (AChEI) مانند داروی دونپزیل (Donepezil) می‌باشد. این مطالعه به بررسی اثر دونپزیل روی جریان خون عروق مغزی در بیماران مبتلا به آلزایمر با روش غیرتهاجمی سونوگرافی داپلر ترانس کرانیال (TCD) پرداخت.

روش‌ها: این کارآزمایی بالینی روی ۱۱ نفر بیمار مبتلا به آلزایمر در گروه مداخله و ۱۱ نفر در گروه مقایسه انجام شد. بیماران گروه مداخله یک مرتبه قبل از تجویز دونپزیل (Baseline)، مرتبه دوم پس از چهار هفته درمان با ۵ mg/d دونپزیل و مرتبه سوم بعد از چهار هفته‌ی دیگر درمان با ۱۰ mg/d دونپزیل با سونوگرافی داپلر ترانس کرانیال مورد ارزیابی قرار گرفتند. گروه مقایسه از هیچ داروی مؤثر بر آلزایمر استفاده نمی‌کردند و فقط یک مرتبه سونوگرافی داپلر ترانس کرانیال شدند. ماکزیم سرعت سیستولی (PSV)، دیاستولی (EDV) و متوسط (MFV) جریان خون شریان مغزی خلفی (PCA) و شریان مغزی میانی (MCA) بررسی شد و MMSE) Mini-mental state examination) نیز در هر مرحله چک و ثبت گردید.

یافته‌ها: از نظر آماری هیچ گونه اختلاف معنی‌داری بین سن و جنس دو گروه مداخله و مقایسه وجود نداشت. میانگین MMSE در گروه مداخله از ۱۵/۸ ± ۳/۳ در Baseline به ۲۰/۲ ± ۲/۸ در پایان هفته‌ی چهارم درمان با ۵ mg/d دونپزیل و به ۲۰/۶ ± ۳/۹ در پایان هفته‌ی هشتم درمان با ۱۰ mg/d دونپزیل افزایش یافت (P < ۰/۰۰۰۱). در MCA، افزایش مقادیر PSV و MFV با چهار هفته درمان با ۱۰ mg/d دونپزیل نسبت به Baseline از لحاظ آماری معنی‌دار شد (P به ترتیب ۰/۰۰۲ و ۰/۰۲۵). در PCA، افزایش مقادیر MFV و EDV با چهار هفته درمان با ۱۰ mg/d دونپزیل نسبت به Baseline از نظر آماری معنی‌دار شد (P به ترتیب ۰/۰۱۵ و ۰/۰۱۴).

نتیجه‌گیری: دونپزیل به ویژه با دوز ۱۰ mg/d، روی افزایش جریان خون عروق مغزی و MMSE بیماران مبتلا به آلزایمر تأثیر داشته است ولی مطالعات گسترده‌تر با حجم نمونه‌ی بیشتر توسط سایر محققین توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: بیماری آلزایمر، سرعت جریان خون، دونپزیل، سونوگرافی داپلر ترانس کرانیال.

مقدمه

یادگیری و حافظه، عملکرد اجرایی، رفتار و پاسخ‌های عاطفی و رسوب خارج سلولی پروتئین بتا-آمیلوئید در Senile plaques و تشکیل درون سلولی Neurofibrillary tangles می‌باشد (۲).

از دست دادن عملکرد کولینرژیک علت اصلی بیماری آلزایمر است (۳-۲)؛ بنابراین، راهبرد درمانی انتخابی، افزایش سطح استیل کولین (ACh) در مغز

بیماری آلزایمر (AD) یک اختلال پیش‌رونده‌ی نورودژنراتیو مغزی است که از نظر بالینی با زوال در فعالیت شناختی، فعالیت‌های روزمره‌ی زندگی و رفتار مشخص می‌شود (۱). فرآیندهای نوروپاتولوژیک زمینه‌ساز بیماری آلزایمر شامل از دست دادن نورون‌های کولینرژیک در مناطقی از مغز در ارتباط با

^۱ دانشیار، گروه نورولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ دستیار، گروه نورولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۳ کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مهدی شیشه‌گر، دستیار، گروه نورولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

نداشت و این مطالعه می‌توانست در این زمینه مبنای مطالعات و تحقیقات بعدی قرار گیرد.

روش‌ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی در فاصله‌ی فروردین ۱۳۸۷ تا تیرماه ۱۳۸۸ در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان انجام گرفت. از بیمارستان الزهراء (س) و درمانگاه سرپایی، بیماران در سنین بین ۵۰ تا ۸۰ سال که در آن‌ها تشخیص بیماری آلزایمر بر اساس معیارهای ICD10/DSM-IV محرز بود، انتخاب شدند. این معیارها شامل ۱- ایجاد نقایص متعدد شناختی که نقص حافظه و حداقل یکی از موارد آفازی، آپراکسی، آگنوزی و اختلال عملکرد اجرایی را شامل شود، ۲- وجود نقایص شناختی به قدر کافی شدید که باعث اختلال عملکرد شغلی و اجتماعی شود و نشان‌دهنده‌ی کاهش در سطح عملکرد قبلی باشد، ۳- در صورت وجود انحصاری نقص شناختی در دوره‌ی دلیریوم، تشخیص دمانس مطرح نباشد و ۴- نقایص شناختی به علت بیماری‌های دیگر اعصاب مرکزی مثل پارکینسون، بیماری‌های سیستمیک مثل هیپوتیروئیدی و سوء مصرف مواد نباشد، بود (۲۶).

بیماران مبتلا به آلزایمر با دستگاه TCD (Multi Doppler, Sipplingen, Germany) مورد بررسی قرار گرفتند (۲۶-۲۴). روش نمونه‌گیری به صورت غیرتصادفی متوالی بود.

معیارهای عدم ورود شامل سابقه‌ی استروک (سکته‌ی مغزی)، پر فشاری خون (HTN) درمان نشده، دیابت، سیگار کشیدن در طی ۱۰ سال گذشته، هیپرکلسترولمی و مصرف داروهای مهارکننده‌ی کولین استراز در طی یک ماه قبل از مطالعه بود. همه‌ی افراد مورد مطالعه از طراحی آن آگاه شدند و رضایت به انجام آن دادند.

افراد مبتلا به این بیماری با استفاده از مهارکننده‌های کولین استراز (AchEI) مانند داروی دونپزیل (Donepezil) می‌باشد. این داروها تجزیه‌ی Ach سیناپسی را کاهش داده، توانایی آن را برای تحریک گیرنده‌های پس‌سیناپسی طولانی‌تر می‌کند و الگوی طبیعی آزاد شدن Ach در مغز را تقویت می‌نماید (۴). فرضیه‌های اخیر نشان می‌دهد که دنرواسیون کولینرژیک روی ویژگی‌های عملکردی عروق مغزی تأثیر می‌گذارد (۱۱-۵). سطح تولید نیتریک اکسید اندوتلیوم بستگی به عصب دهی کافی کولینرژیک عروق کوچک دارد (۱۲-۱۰). ارتباط بالینی اثرات عروقی AchEI در بیماران مبتلا به دمانس عروقی نشان داده شده است (۱۳). جریان خون منطقه‌ای مغز بر اساس نیازهای متابولیک نورون‌ها هماهنگ می‌شود (۱۱-۹) و تحقیق در مورد آن می‌تواند اطلاعات مربوط به یک‌پارچگی سیستم مغزی-عروقی را ارائه دهد (۱۴، ۸). جریان خون منطقه‌ای مغز می‌تواند از طریق روش غیرتهاجمی Transcranial doppler sonography (TCD) مورد بررسی قرارگیرد (۲۰-۱۵). در یک مطالعه، دونپزیل تأثیری در ادراک و شناخت اجتماعی در افراد جوان مبتلا به دمانس نداشت (۲۱). در مطالعه‌ای دیگر، دونپزیل در حفظ شناخت و عملکرد عمومی در مبتلایان به بیماری آلزایمر شدید مؤثر بود (۲۲). دونپزیل داروی انتخابی و مورد تأیید سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) در درمان بیماری آلزایمر می‌باشد (۲۷-۲۳). این مطالعه می‌تواند اطلاعات ارزشمندی در مورد اثربخشی دونپزیل در درمان AD ارائه دهد. همچنین بررسی اثر دونپزیل روی جریان خون عروق مغزی با روش غیرتهاجمی TCD، پیشتر در ایران انجام نشده بود و یا نتایج ثبت شده‌ای

P2 شریان مغزی خلفی (PCA) و قسمت M1 شریان مغزی میانی (MCA) بررسی شد. ماکزیمم سرعت سیستولی (PSV) و سرعت دیاستولی (EDV) و سرعت متوسط جریان خون (MFV) هر کدام از عروق مغزی با TCD به مدت حداقل ۵۰ ثانیه بررسی شد. روش انجام TCD مانند مطالعات قبلی بود (۱۵). PSV کمتر به آرتیفکت‌های TCD مستعد است و از MFV حساس‌تر است (۱۸، ۱۵). واحد مقادیر PSV، MFV و EDV بر حسب سانتی‌متر بر ثانیه بود. برای اندازه‌گیری میزان دمانس، (MMSE) یا Mini-mental state examination انجام شد که در بیماران مبتلا به آلزایمر کمتر از افراد سالم بدون دمانس می‌باشد (۲۶).

در تمامی بیماران اطلاعات لازم که شامل سن، جنس، سابقه‌ی بیماری‌های همراه، داروهای مصرفی، مقدار MMSE و اطلاعات به دست آمده از مطالعه با TCD (سرعت جریان خون عروق مغزی) بود، در چک لیست ثبت شد.

بعد از اطمینان در مورد توزیع نرمال اطلاعات به دست آمده از TCD، جهت تجزیه و تحلیل اطلاعات از آزمون‌های آماری Repeated measurement of ANOVA و paired t-test در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16; SPSS Inc., Chicago, IL) استفاده شد. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

با توجه به این که بین گروه مقایسه و Baseline گروه مداخله تفاوت معنی‌داری از نظر سن، جنس، مقدار MMSE و سایر یافته‌های TCD وجود نداشت، اطلاعات گروه مداخله بعد از مصرف ۵ mg/d و ۱۰ mg/d دونپزیل با اطلاعات قبل از مصرف دارو در همین گروه (Baseline) مقایسه شد.

در این مطالعه، ۱۹ بیمار با تشخیص AD جهت گروه مداخله انتخاب شدند. از ۱۹ نفر، ۵ نفر جهت انجام مطالعه بعد از چهار هفته درمان با داروی دونپزیل مراجعه نکردند، ۱ نفر در مرتبه‌ی دوم جهت انجام TCD همکاری نکرد و ۲ نفر به دلیل قطع دارو به علت عارضه‌ی بی‌قراری از مطالعه حذف شدند و در نهایت ۱۱ نفر در گروه مداخله باقی ماندند. همچنین ۱۱ بیمار با تشخیص AD به عنوان گروه مقایسه مورد مطالعه قرار گرفتند. گروه مداخله بیمارانی بودند که تحت درمان با داروی دونپزیل قرار گرفته، به فاصله هر چهار هفته تحت انجام TCD قرار گرفتند. گروه مقایسه بیمارانی بودند که هیچ داروی مؤثر بر آلزایمر استفاده نمی‌کردند و معیارهای ورود و عدم ورود آنان به مطالعه مشابه گروه مداخله بود و فقط یک مرتبه برای آنان TCD انجام گردید.

بیماران گروه مداخله یک مرتبه قبل از تجویز دونپزیل (Baseline)، مرتبه‌ی دوم پس از چهار هفته درمان خوراکی با ۵ mg دونپزیل در هر روز (۵ mg/d) و مرتبه‌ی سوم بعد از چهار هفته درمان بیشتر (پایان هفته‌ی هشتم) با ۱۰ mg دونپزیل در هر روز (۱۰ mg/d) به صورت ۵ mg هر ۱۲ ساعت، با TCD مورد ارزیابی قرار گرفتند؛ این افراد در مجموع سه بار با فاصله‌ی زمانی چهار هفته با TCD بررسی شدند و سرعت جریان خون عروق مغزی در آنان ثبت شد. در هر بار قبل از انجام TCD، از مصرف داروی دونپزیل طبق دوز پیش‌گفته اطمینان حاصل شد و در صورت مصرف منظم دارو، از بیمار TCD به عمل آمد. دونپزیل استفاده شده در این مطالعه ساخت شرکت داروسازی جالینوس (تهران، ایران) بود.

در همه‌ی افراد با TCD پروب ۲ مگاهرتز قسمت

یافته‌ها

خصوصیات دموگرافیک بیماران مورد مطالعه در دو گروه مداخله و مقایسه در جدول ۱ نشان داده شده است. هیچ گونه اختلاف معنی‌دار آماری از این حیث بین دو گروه وجود نداشت.

جدول ۲ نتایج مقایسه‌ی MMSE در گروه مداخله در Baseline با چهار هفته درمان با ۵ mg/d دونپزیل و همچنین با چهار هفته‌ی بعدی درمان با ۱۰ mg/d دونپزیل (پایان هفته‌ی هشتم) را نشان می‌دهد؛ میانگین MMSE از $15/8 \pm 3/3$ در Baseline به $20/2 \pm 2/8$ در پایان هفته‌ی چهارم و $20/6 \pm 3/9$ (P < ۰/۰۰۰۱) در پایان هفته‌ی هشتم

(P < ۰/۰۰۱) افزایش یافته بود.

مقادیر PSV، MFV و EDV در شریان مغزی میانی (MCA) در جدول ۲ آمده است که در گروه مداخله، PSV و MFV در مرحله‌ی درمان با ۱۰ mg/d دونپزیل در پایان هفته‌ی هشتم نسبت به مرحله‌ی Baseline به صورت معنی‌داری افزایش یافته بود (به ترتیب P = ۰/۰۰۲ و P = ۰/۰۲۵). در MCA تأثیر دونپزیل روی EDV از نظر آماری معنی‌دار نبود (P = ۰/۱۲۶). در مقایسه‌ی دوز ۵ mg/d در چهار هفته‌ی اول درمان با Baseline در هیچ کدام از موارد PSV، MFV و EDV در MCA تفاوت معنی‌دار آماری وجود نداشت.

جدول ۱. خصوصیات دموگرافیک در گروه‌های مورد مطالعه

گروه	تعداد	سن (سال)			جنس		P-value
		انحراف معیار ± میانگین	حداقل	حداکثر	زن	مرد	
مداخله	۱۱	۶۹/۷ ± ۸/۷	۵۶	۸۰	۵	۶	۰/۵
مقایسه	۱۱	۷۰/۷ ± ۶/۲	۶۲	۷۸	۴	۷	

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار MMSE و مقادیر PSV، MFV و EDV در MCA و PCA در گروه مداخله

P-value	قبل از درمان (Baseline)		بعد از چهار هفته درمان با ۱۰ mg/d دونپزیل	بعد از چهار هفته درمان با ۵ mg/d دونپزیل
		میانگین	انحراف معیار	میانگین
< ۰/۰۰۰۱	۱۵/۸ ± ۳/۳		۲۰/۶ ± ۳/۹	۲۰/۲ ± ۲/۸
۰/۰۰۶	۵۰/۲ ± ۱۱/۷		۶۵/۳ ± ۱۱/۵	۶۲/۱ ± ۱۸/۴
۰/۰۵۹	۳۰/۴ ± ۱۰/۹		۴۲/۳ ± ۶/۷	۳۸/۵ ± ۹/۸
۰/۱۲۶	۱۸/۹ ± ۸/۸		۲۷/۲ ± ۵/۱	۲۲/۵ ± ۸/۱
۰/۶۳۷	۳۷/۵ ± ۹/۹		۴۱/۶ ± ۹/۹	۳۸/۲ ± ۱۵/۴
۰/۰۷۳	۲۳/۳ ± ۴/۹		۲۹/۸ ± ۴/۹	۲۴/۷ ± ۷/۶
۰/۰۲	۱۳/۲ ± ۴/۳		۱۹/۳ ± ۴/۶	۱۴/۵ ± ۴/۷

* به جز سطر اول، تمام مقادیر بر حسب سانتی‌متر بر ثانیه (cm/s) می‌باشد.

MMSE: Mini-mental-state-examination; PSV: Peak systolic velocity; MFV: Mean flow velocity; EDV: End-diastolic velocity; MCA: Middle cerebral artery; PCA: Posterior cerebral artery.

نشان می‌دهد که عصب دهی کولینرژیک عروق کوچک برای ادامه سطوح کافی از سنتز نیتریک اکسید (NO) اندوتلیوم لازم است و NO باعث اتساع عروق می‌شود (۱۲، ۹، ۷، ۵). این یافته‌ها دال بر افزایش سطوح جریان خون عروق مغزی با درمان با دونپزیل است. در مطالعه‌ی Rosengarten و همکاران نیز جریان خون عروق مغزی با مصرف دونپزیل افزایش یافته بود (۲۴). نتایج مشابهی در مطالعه‌های Claassen و همکاران (۲۸) و Lojkowska و همکاران (۲۹) به دست آمده است که در آن جریان خون عروق مغزی با مصرف داروهای AchEI مانند دونپزیل افزایش یافته بود. ولی در مطالعه‌ی Nobili و همکاران بر روی بیماران مبتلا به آلزایمر، داروهای AchEI مانند دونپزیل اثری در افزایش جریان خون عروق مغزی نداشت و حتی در گروهی از افراد مورد مطالعه موجب کاهش آن نیز شد (۳۰).

در مطالعه Nakano و همکاران (۳۱) نیز در ۳۵ بیمار مبتلا به آلزایمر با مصرف یک سال دونپزیل، جریان خون عروق مغزی افزایش نشان داد؛ نتایج مشابهی نیز در مطالعه‌ی Staff و همکاران (۳۲) به دست آمده است.

نقش تغییرات ماده‌ی سفید مغز در مطالعات در افراد مسن هنوز مورد بحث است؛ این مسأله در بیماران آلزایمری پیچیده‌تر نیز می‌باشد. این تغییرات در ارتباط با سن، عوامل خطر ساز قلبی عروقی، جریان خون ناکافی مغزی و تغییر متابولیسم اکسیژن است (۱۷). شدت تغییرات ماده‌ی سفید در ارتباط با کاهش عملکرد شناختی می‌باشد و نقش احتمالی آن در بیماری آلزایمر پیشنهاد شده است (۲۰، ۱۷). هر چند مطالعه‌ی ما فقط بر روی بیماران بدون عوامل خطر ساز عروقی بود، با این حال یک اثر عروقی محتمل بایستی در نظر گرفته شود. در بیماری آلزایمر، آمیلوئید آنژیوپاتی ایجاد می‌ود و

مقادیر PSV، MFV و EDV در شریان مغزی خلفی (PCA) در جدول ۲ آمده است؛ در گروه مداخله، تأثیر دونپزیل روی PSV در PCA از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P = ۰/۶۳۷$). MFV و EDV در PCA در مرحله‌ی درمان با ۵ mg/d دونپزیل در پایان هفته‌ی هشتم به صورت معنی‌دار افزایش یافت (به ترتیب $P = ۰/۰۱۵$ و $P = ۰/۰۱۴$). در مقایسه‌ی مرحله‌ی درمان با دوز ۵ mg/d در چهار هفته‌ی اول با Baseline در هیچ کدام از موارد PSV، MFV و EDV در PCA تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود.

بحث

در این مطالعه بر روی خواص دینامیک وازورگولاسیون مغزی در بیماران آلزایمری تکیه شد و با استفاده از TCD جریان خون عروق مغزی را بررسی نمودیم (۱۹، ۱۶-۱۵). MMSE در گروه مداخله به موازات افزایش دوز دونپزیل افزایش یافت و مقایسه‌ی اثرات دوز ۵ mg/d و ۱۰ mg/d دارو با Baseline نشان‌دهنده‌ی افزایش معنی‌دار آن بود. در مطالعه‌ی Rosengarten و همکاران که بر روی ۱۰ بیمار AD انجام شد، نتایج مشابه دیده می‌شود (۲۴). در مطالعات دیگر هم دونپزیل باعث بهبود فعالیت‌های شناختی و MMSE شده است (۲۷-۲۶).

در مورد میزان جریان خون عروق مغزی، در MCA مقادیر PSV و MFV و در PCA مقادیر MFV و EDV با دوز ۱۰ mg/d دونپزیل به صورت معنی‌دار افزایش یافته بود که نشان‌دهنده‌ی افزایش وابسته به دوز داروی دونپزیل در جریان خون عروق مغزی است. این اثرات، نشان‌دهنده‌ی نقص عملکردی در سیستم عروق مغزی بیماران مبتلا به آلزایمر نیز هست. نشان مطالعات دیگر

آن جایی که بهبودی در جریان خون عروق مغزی در طی مدت زمان کوتاهی انجام شده، تحقیقات کامل تری لازم است تا اثر احتمالی این داروها بر عملکرد شناختی و کند نمودن پیشرفت بیماری روشن شود.

در نهایت می توان گفت که دونپزیل، به ویژه با دوز ۱۰ mg/d، در افزایش جریان خون عروق مغزی و افزایش MMSE بیماران مبتلا به آلزایمر تأثیر داشته است. توصیه می شود که سایر محققین کارآزمایی های بالینی با حجم نمونه بیشتر انجام دهند و تأثیر داروهای مختلف زیرمجموعه ای AchEI بر آلزایمر را با یکدیگر مقایسه نمایند.

سرعت جریان خون مغزی کاهش می یابد (۱۲، ۸، ۵). علل احتمالی این کاهش وابسته به ضایعات مورفولوژیک به علت رسوب بتا- آمیلوئید در دیواره ی عروق مغز است که منجر به کاهش اتساع عروق می گردد (۸). از جمله علل دیگر این مسأله می توان به آتروفی مغز اشاره کرد که متعاقب تحریک قشر مغز، موجب کاهش نیاز به جریان خون و در نتیجه افزایش کمتری در جریان خون عروق مغزی می شود (۵).

در این مطالعه، جریان خون عروق مغزی بیماران مبتلا به آلزایمر با درمان با دونپزیل افزایش یافت که این افزایش را به علت تقویت فعالیت کولینرژیک و بهبود سنتز NO در اندوتلیوم در اثر آن می دانند (۷). از

References

- Katzman R. The prevalence and malignancy of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1986; 315(2): 1251-5.
- Lawrence AD, Sahakian BJ. Alzheimer disease, attention, and the cholinergic system. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1995; 9(Suppl 2): 43-9.
- Bartus RT, Dean RL, III, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982; 217(4558): 408-14.
- Cummings JL. Cholinesterase inhibitors: A new class of psychotropic compounds. *Am J Psychiatry* 2000; 157(1): 4-15.
- Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5(5): 347-60.
- Tong XK, Hamel E. Regional cholinergic denervation of cortical microvessels and nitric oxide synthase-containing neurons in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 1999; 92(1): 163-75.
- de la Torre JC, Stefano GB. Evidence that Alzheimer's disease is a microvascular disorder: the role of constitutive nitric oxide. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 34(3): 119-36.
- Petrella JR, Coleman RE, Doraiswamy PM. Neuroimaging and early diagnosis of Alzheimer disease: a look to the future. *Radiology* 2003; 226(2): 315-36.
- Sato A, Sato Y. Cholinergic neural regulation of regional cerebral blood flow. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1995; 9(1): 28-38.
- Iadecola C. Regulation of the cerebral microcirculation during neural activity: is nitric oxide the missing link? *Trends Neurosci* 1993; 16(6): 206-14.
- Kuschinsky W. Coupling of function, metabolism, and blood flow in the brain. *Neurosurg Rev* 1991; 14(3): 163-8.
- Hamel E. Cholinergic modulation of the cortical microvascular bed. *Prog Brain Res* 2004; 145: 171-8.
- Pratt RD, Perdomo CA. Donepezil-treated patients with probable vascular dementia demonstrate cognitive benefits. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 977: 513-22.
- Park L, Anrather J, Forster C, Kazama K, Carlson GA, Iadecola C. Abeta-induced vascular oxidative stress and attenuation of functional hyperemia in mouse somatosensory cortex. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24(3): 334-42.
- Rosengarten B, Aldinger C, Kaufmann A, Kaps M. Comparison of visually evoked peak systolic and end diastolic blood flow velocity using a control system approach. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27(11): 1499-503.
- Rosengarten B, Huwendiek O, Kaps M. Neurovascular coupling and cerebral autoregulation can be described in terms of a control system. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27(2): 189-93.
- Fazekas F, Kapeller P, Schmidt R, Offenbacher H, Payer F, Fazekas G. The relation of cerebral magnetic resonance signal hyperintensi-

- ties to Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 1996; 142(1-2): 121-5.
18. Rosengarten B, Kaps M. Peak systolic velocity Doppler index reflects most appropriately the dynamic time course of intact cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13(4): 230-4.
 19. Aaslid R. Visually evoked dynamic blood flow response of the human cerebral circulation. *Stroke* 1987; 18(4): 771-5.
 20. Kono I, Mori S, Nakajima K, Nakagawa M, Watanabe Y, Kizu O, et al. Do white matter changes have clinical significance in Alzheimer's disease? *Gerontology* 2004; 50(4): 242-6.
 21. Kohler CG, Martin EA, Kujawski E, Bilker W, Gur RE, Gur RC. No effect of donepezil on neurocognition and social cognition in young persons with stable schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry* 2007; 12(5): 412-21.
 22. Black SE, Doody R, Li H, McRae T, Jambor KM, Xu Y, et al. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69(5): 459-69.
 23. Wallin AK, Andreasen N, Eriksson S, Batsman S, Nasman B, Ekdahl A, et al. Donepezil in Alzheimer's disease: what to expect after 3 years of treatment in a routine clinical setting. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23(3): 150-60.
 24. Rosengarten B, Paulsen S, Molnar S, Kaschel R, Gallhofer B, Kaps M. Acetylcholine esterase inhibitor donepezil improves dynamic cerebrovascular regulation in Alzheimer patients. *J Neurol* 2006; 253(1): 58-64.
 25. Fujioka KA, Donville CM. Anatomy and Free-hand Examination Techniques. In: Newell DW, Aaslid R, Editors. *Transcranial Doppler*. New York: Raven Press; 1992. p. 9-31.
 26. Bradley WG. *Neurology in clinical practice: The neurological disorders*. Philadelphia: Butterworth-Heinemann Elsevier; 2008.
 27. Aminoff MJ. *Electrodiagnosis in clinical neurology*. Philadelphia: Elsevier Churchill-Livingstone; 2005.
 28. Claassen JA, Jansen RW. Cholinergically mediated augmentation of cerebral perfusion in Alzheimer's disease and related cognitive disorders: the cholinergic-vascular hypothesis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61(3): 267-71.
 29. Lojkowska W, Ryglewicz D, Jedrzejczak T, Minc S, Jakubowska T, Jarosz H et al. The effect of cholinesterase inhibitors on the regional blood flow in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci* 2003; 216(1): 119-26.
 30. Nobili F, Koulibaly M, Vitali P, Migneco O, Mariani G, Ebmeier K, et al. Brain perfusion follow-up in Alzheimer's patients during treatment with acetylcholinesterase inhibitors. *J Nucl Med* 2002; 43(8): 983-90.
 31. Nakano S, Asada T, Matsuda H, Uno M, Takasaki M. Donepezil hydrochloride preserves regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 2001; 42(10): 1441-5.
 32. Staff RT, Gemmell HG, Shanks MF, Murray AD, Venneri A. Changes in the rCBF images of patients with Alzheimer's disease receiving Donepezil therapy. *Nucl Med Commun* 2000; 21(1): 37-41.

Evaluation the effect of Donepezil on Cerebral Blood Flow Velocity in Alzheimer's Disease

Abbas Ghorbani MD¹, Ahmad Chitsaz MD¹, Mehdi Shishegar MD²,
Mojtaba Akbari MSc³

Abstract

Background: The main cause of Alzheimer's disease (AD) is loss of cholinergic function. So, the choice strategy of therapy is to increase the level of acetylcholine (Ach) in the brain of by acetylcholinesterase inhibitors (AChEIs) such as Donepezil. This study evaluated the effect of donepezil on cerebral blood flow using non-invasive transcranial doppler (TCD) sonography.

Methods: This clinical trial was performed on AD patients in two groups of case and control, each consisting of 11 patients. The case group who received donepezil medication was examined by TCD before (baseline), after four weeks of oral treatment with 5 mg/d donepezil and a further four weeks of 10 mg/d donepezil, administered orally. The control group did not receive any medications effective on AD and were examined by TCD only once. Peak systolic velocity (PSV), end-diastolic velocity (EDV) and mean flow velocity (MFV) velocities of posterior cerebral artery (PCA) and middle cerebral artery (MCA) were assessed and mini-mental state examination (MMSE) was carried out.

Findings: There were not any significant difference between the case and control groups, in terms of age and sex. In the case group, mean MMSE score reached 20.2 ± 2.8 from a baseline value of 15.8 ± 3.3 after four weeks of oral treatment with 5 mg/d donepezil, and reached 20.6 ± 3.9 after four more weeks at 10 mg/d donepezil ($P < 0.0001$). In MCA, the difference in PSV and MFV values after four weeks of treatment at 10 mg/d donepezil was statistically significant, compared with the baseline values ($P = 0.002$ and 0.025 , respectively). In PCA, the values of MFV and EDV after four weeks of treatment with 10 mg/d donepezil were statistically significant in comparison with the baseline value ($P = 0.015$ and 0.014 , respectively).

Conclusion: Donepezil, especially administered in doses of 10 mg/d, has an effect on increasing cerebral blood flow velocity and MMSE score in AD, but more extensive trials by other researchers are recommended.

Keywords: Alzheimer's disease, Blood flow velocity, Donepezil, Transcranial doppler sonography.

¹ Associate Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Resident of Neurology, Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ MSc, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Mehdi Shishegar MD, Email: shishegar@yahoo.com