

# מחלות נוירודגנרטיביות

ד"ר הרלינג מיכאל



לו גריג (1903-1941)



ד"ר פרקינסון (1755-1824)



ד"ר אלצהיימר (1886-1915)

• אלצהיימר – פגיעה ראשונית בהיפוקמפוס. הפרעות זיכרון.

• פרקינסון – פגיעה ראשונית בגזע המוח- החומר השחור. הפרעות מוטוריות

• ALS – פגיעה ראשונית בתאים מוטוריים בחוט השדרה. חולשת שרירים

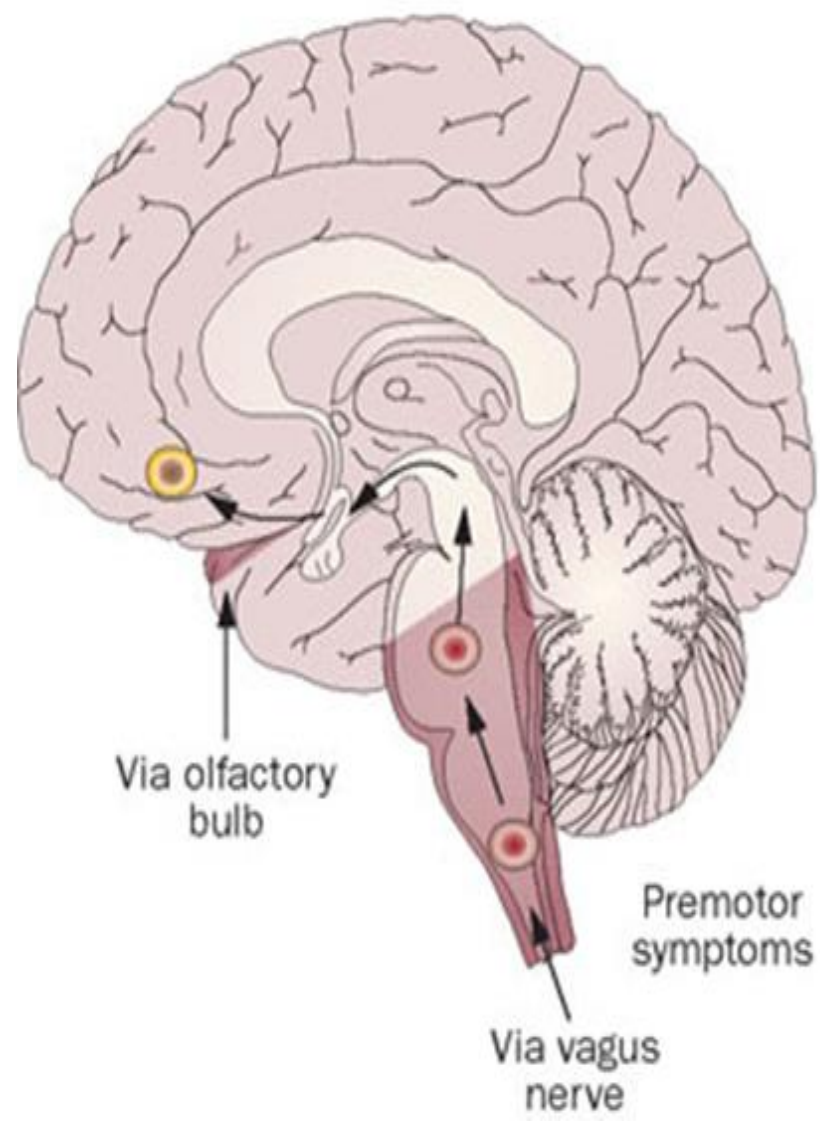
- שכיחות אלצהיימר- אחד מתשע מעל גיל 65 .  
אחד משניים מעל גיל 90.  
כ-110,000 חולים בישראל.  
מקום 6 כסיבה למוות מעל גיל 75 .

- שכיחות פרקינסון- כ-25000 חולים בארץ.

- שכיחות ALS - 1-4/100000 . בארץ 600-700 חולים.

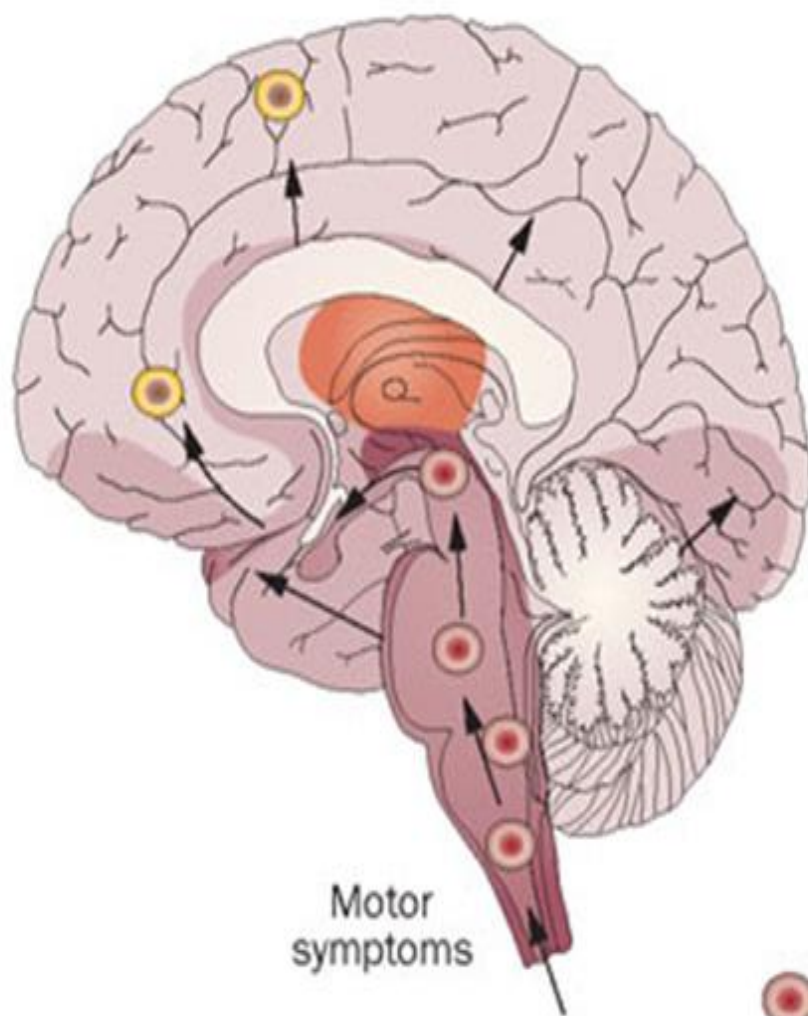
### Braak stages 1 and 2

Autonomic and olfactory disturbances



### Braak stages 3 and 4

Sleep and motor disturbances

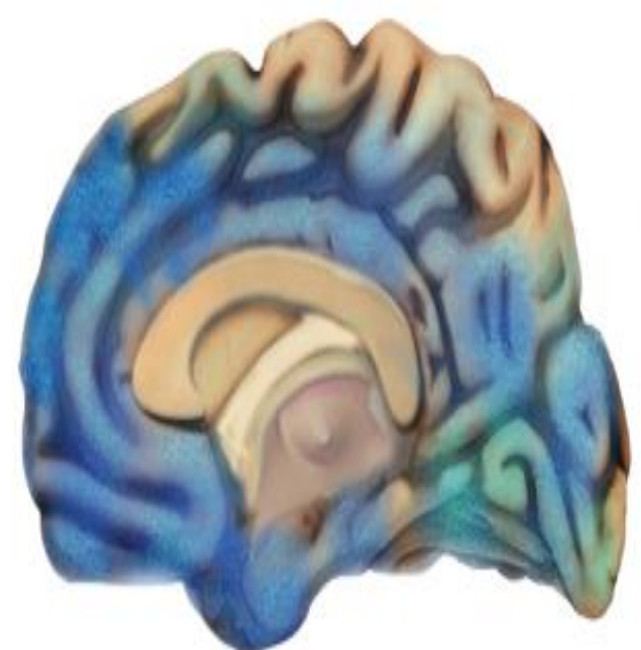
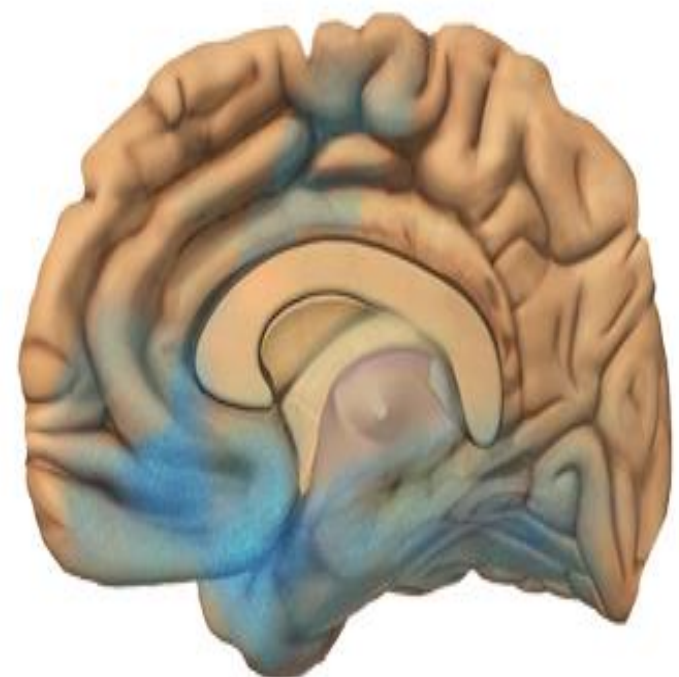
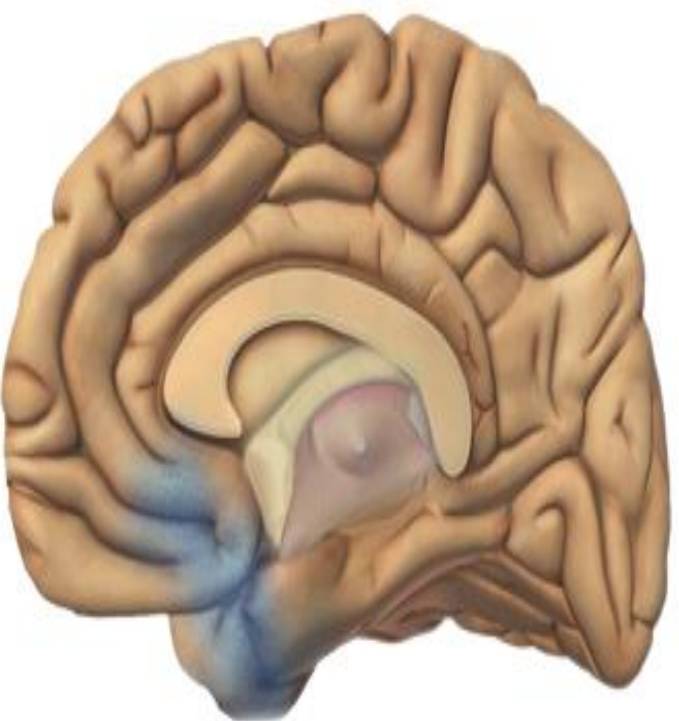


### Braak stages 5 and 6

Emotional and cognitive disturbances

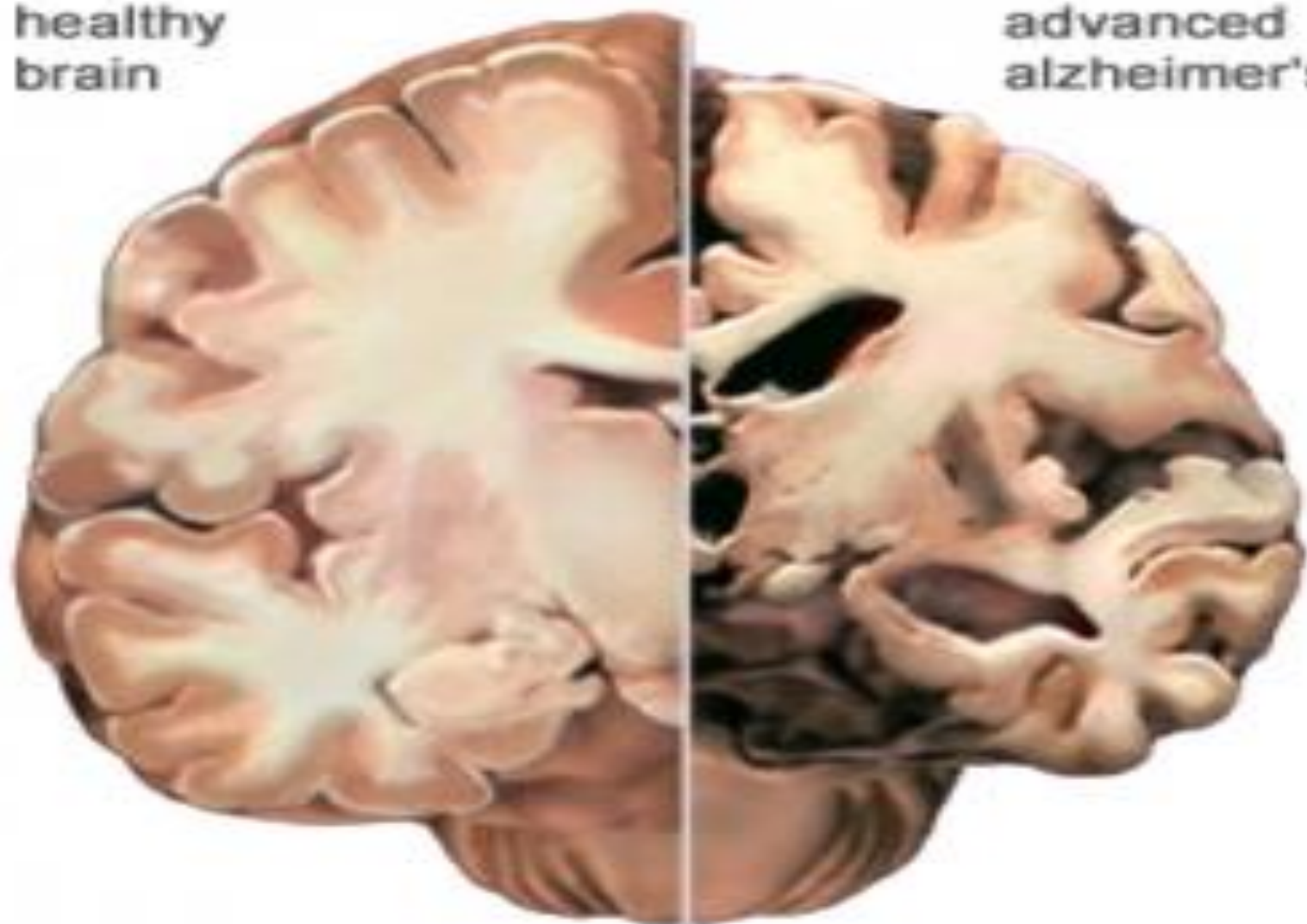






healthy  
brain

advanced  
alzheimer's







1967



1996



1997



1998



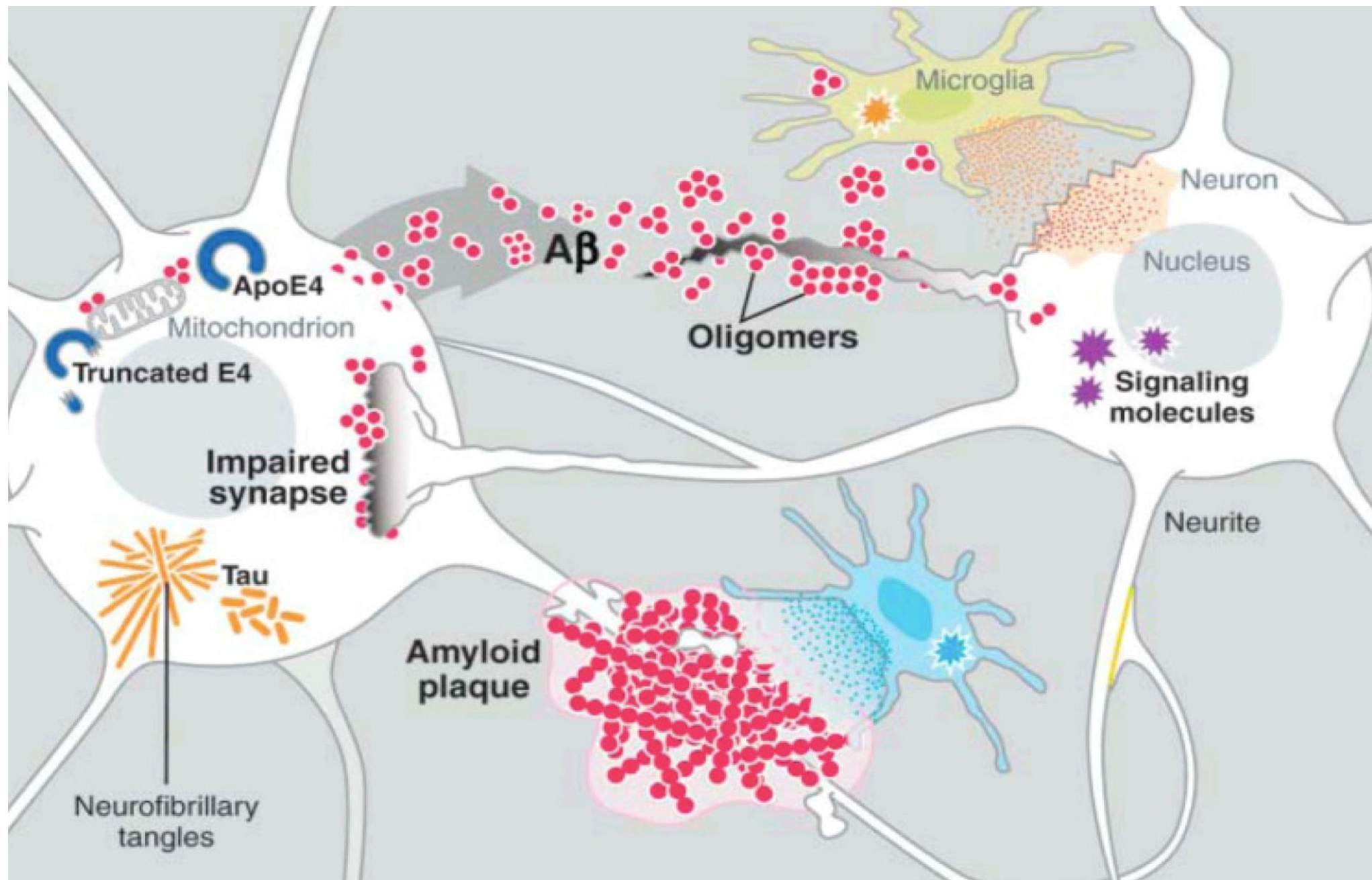
1999

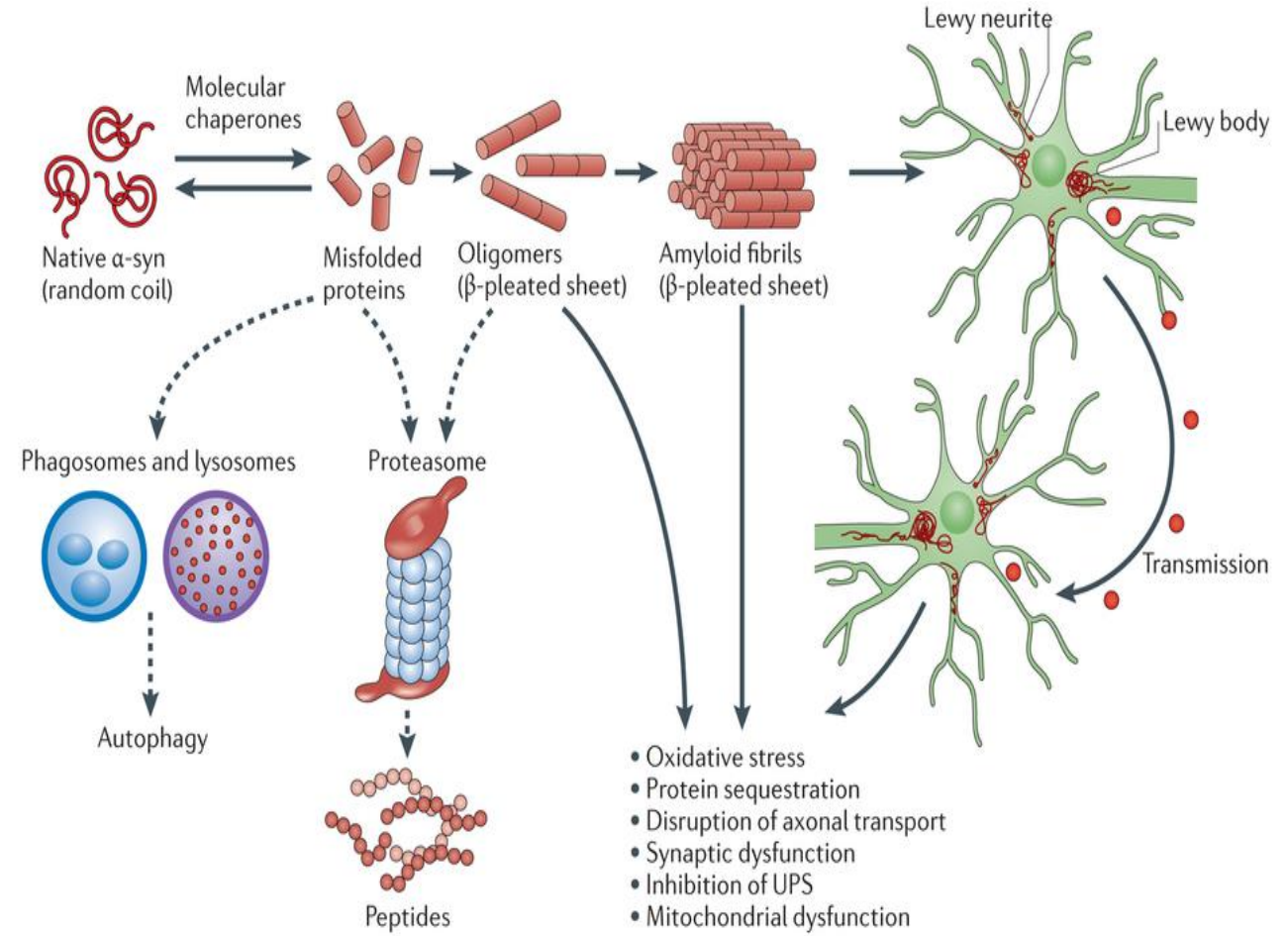
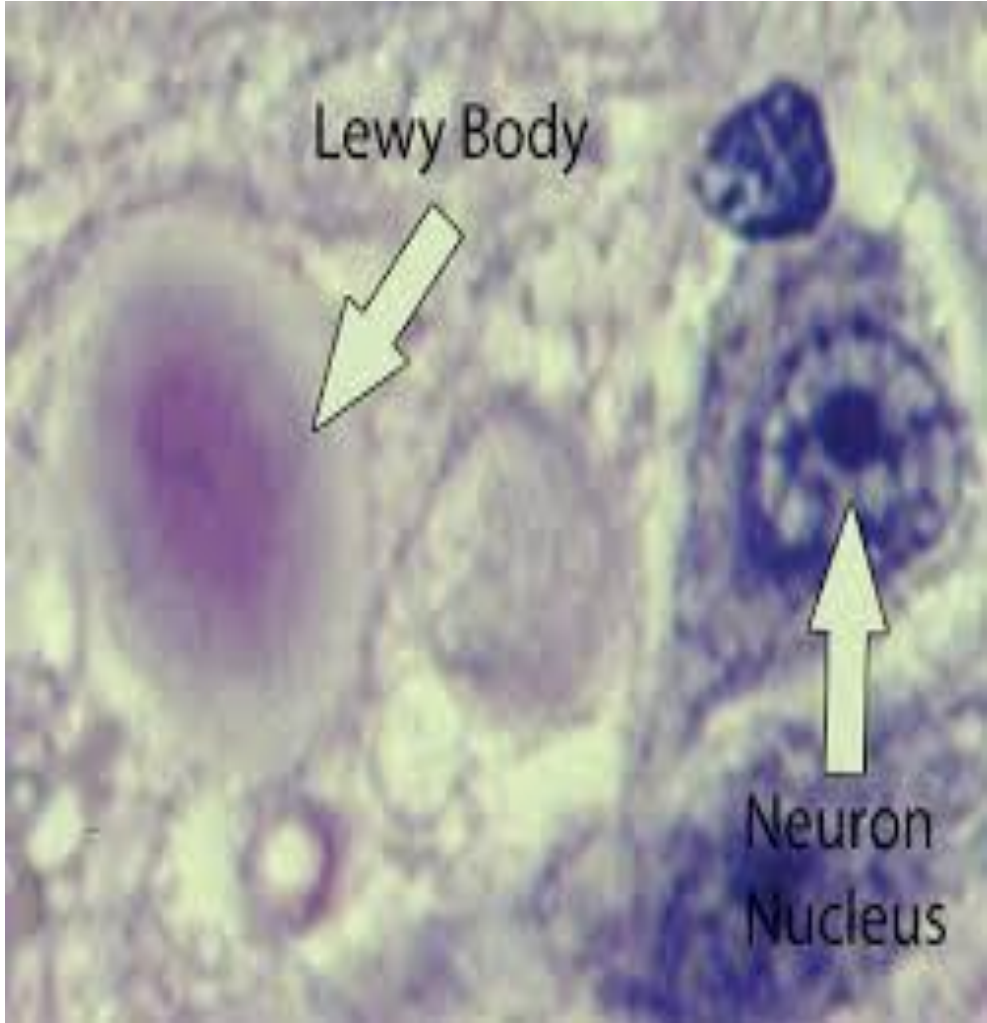


2000

ויליאם אוטרמוהלן- צייר אנגלי (1933-2007)







• מחלות קשות מאד למחקר

- חקר האבר המורכב ביותר- המח.
- אין מודלים טובים בחיות מעבדה.
- אין ביומרקרים זמינים למעקב אחר תגובה.
- אין הבנה ברורה של מנגנון המחלה.
- מחקר מתמקד במונותרפיה שתמיד נכשלת.
- אין מימון מספיק.

## **Reversal of cognitive decline: a novel therapeutic program.** •

Bredesen DE1 •

This report describes a novel, comprehensive, and personalized therapeutic program that is based on the underlying pathogenesis of Alzheimer's disease, and which involves multiple modalities designed to achieve metabolic enhancement for neurodegeneration (MEND). The first 10 patients who have utilized this program include patients with memory loss associated with Alzheimer's disease (AD), amnesic mild cognitive impairment (aMCI), or subjective cognitive impairment (SCI). Nine of the 10 displayed subjective or objective improvement in cognition beginning within 3-6 months, with the one failure being a patient with very late stage AD. Six of the patients had had to discontinue working or were struggling with their jobs at the time of presentation, and all were able to return to work or continue working with improved performance. Improvements have been sustained, and at this time the longest patient follow-up is two and one-half years from initial treatment, with sustained and marked improvement. These results suggest that a larger, more extensive trial of this therapeutic program is warranted. The results also suggest that, at least early in the course, cognitive decline may be driven in large part by metabolic processes. Furthermore, given the failure of monotherapeutics in AD to date, the results raise the possibility that such a therapeutic system may be useful as a platform on which drugs that would fail as monotherapeutics may succeed as key components of a therapeutic system.



# *Souvenaid®: a new approach to management of early Alzheimer's disease.*

Ritchie CW1, Bajwa J, Coleman G, Hope K, Jones RW, Lawton M, Marven M, Passmore P. •

Synaptic loss correlates closely with cognitive deficits in Alzheimer's disease and represents a new target for intervention. Souvenaid® is the first medical nutrition product to be designed to support synapse formation and function in early Alzheimer's disease, and has undergone an extensive, 12-year development programme. The relatively large amount of clinical data available for Souvenaid® is unusual for a medical nutrition product. Souvenaid® contains omega-3 polyunsaturated fatty acids (docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid), uridine (as uridine monophosphate) and choline which are nutritional precursors required for synaptic membrane phospholipid synthesis, together with phospholipids and other cofactors. Souvenaid® has demonstrated cognitive benefits in patients with mild Alzheimer's disease but not in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. Two randomised, double-blind, controlled trials (duration 12 and 24 weeks) in patients with mild Alzheimer's disease untreated with acetylcholinesterase inhibitors and/or memantine have demonstrated that Souvenaid® is well tolerated and improves episodic memory performance. The daily intake of Souvenaid® has not been associated with any harmful effects or interactions with medications and none are anticipated. The ongoing, 24-month, European Union-funded LipiDiDiet trial in subjects with prodromal Alzheimer's disease is evaluating the potential benefits of Souvenaid® on memory and in slowing progression to Alzheimer's dementia. If Souvenaid® induces synaptogenesis and improved synaptic function, it may provide benefits in other clinical conditions characterised by neurodegeneration. A number of trials are ongoing and planned to evaluate the potential wider benefits of Souvenaid®

## **A Phase II Randomized Clinical Trial of a Nutritional Formulation for Cognition and Mood in Alzheimer's Disease.**

Remington R1, Bechtel C2, Larsen D3, Samar A4, Doshanjh L5, Fishman P6, Luo Y6, Smyers K1, Page R2, Morrell C5, Shea TB1.

Increasing evidence points toward the efficacy of nutritional modifications in delaying cognitive decline and mood/behavioral difficulties in Alzheimer's disease (AD). Nutritional supplementation with individual agents has shown varied results suggesting the need for combinatorial intervention.

### OBJECTIVE:

We set out to determine whether nutritional intervention could positively impact cognitive performance and behavioral difficulties for individuals diagnosed with AD.

### METHODS:

A double-blind, multi-site, phase II study (ClinicalTrials.gov NCT01320527; Alzheimer's Association Trialmatch) was conducted in which 106 individuals with AD were randomized to a nutraceutical formulation (NF; **folate, alpha-tocopherol, B12, S-adenosyl methionine, N-acetyl cysteine, acetyl-L-carnitine**) or placebo for 3 or 6 months, followed by an open-label extension where participants received NF for 6 additional months.

### RESULTS:

The NF cohort improved versus the placebo cohort within 3 months (Clox-1  $p = 0.0083$ , 95%CI [0.4481, 2.9343]; Dementia Rating Scale  $p = 0.0266$ , 95%CI [0.1722, 2.7171]). Caregivers reported non-significant improvements in Neuropsychiatric Inventory. Both cohorts improved or maintained baseline performance during open-label extensions. Activities of Daily Living did not change for either cohort.

### CONCLUSIONS:



- דלקת- NEURO-INFLAMMATION
- חוסר תפקוד מיטוכונדריאלי
- עקה חמצונית- רדיקלים חופשיים
- מחלת כלי דם של המח
- הצטברות חלבונים
- פגיעה טוקסית- LPS, מתכות כבדות, טוקסינים אחרים
- זיקנה- קיצור טלומרים

**גישת מערכתית- קוקטייל**



• טיפול: אלצהיימר- תרופות סימפטומטיות- אקסלון, אריספט, ממוריט...

**חיסון/נוגדנים** - נכשל המחקר בחולי אלצהיימר אך נחקר  
באוכלוסייה עם אלצהיימר גנטי בדרום אמריקה.

פרקינסון- תרופות סימפטומטיות- העלאת ריכוז דופאמין.  
**השתלת תאי גזע**.



שלוש אוכלוסיות-

- אוכלוסיה כללית.

- אוכלוסיה בסיכון. - מקרים במשפחה ( אישור גנטי). חשיפה לחומרים טוקסיים.

- אוכלוסיה בשלבים הפרקליניים -

- SUBJECTIVES COG.IMP. ,MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

- סימנים מקדימים של פרקינסון- הפרעה בריח, שינה עם חלימה ותנועות,  
כאב כרוני לא מוסבר, עצירות.

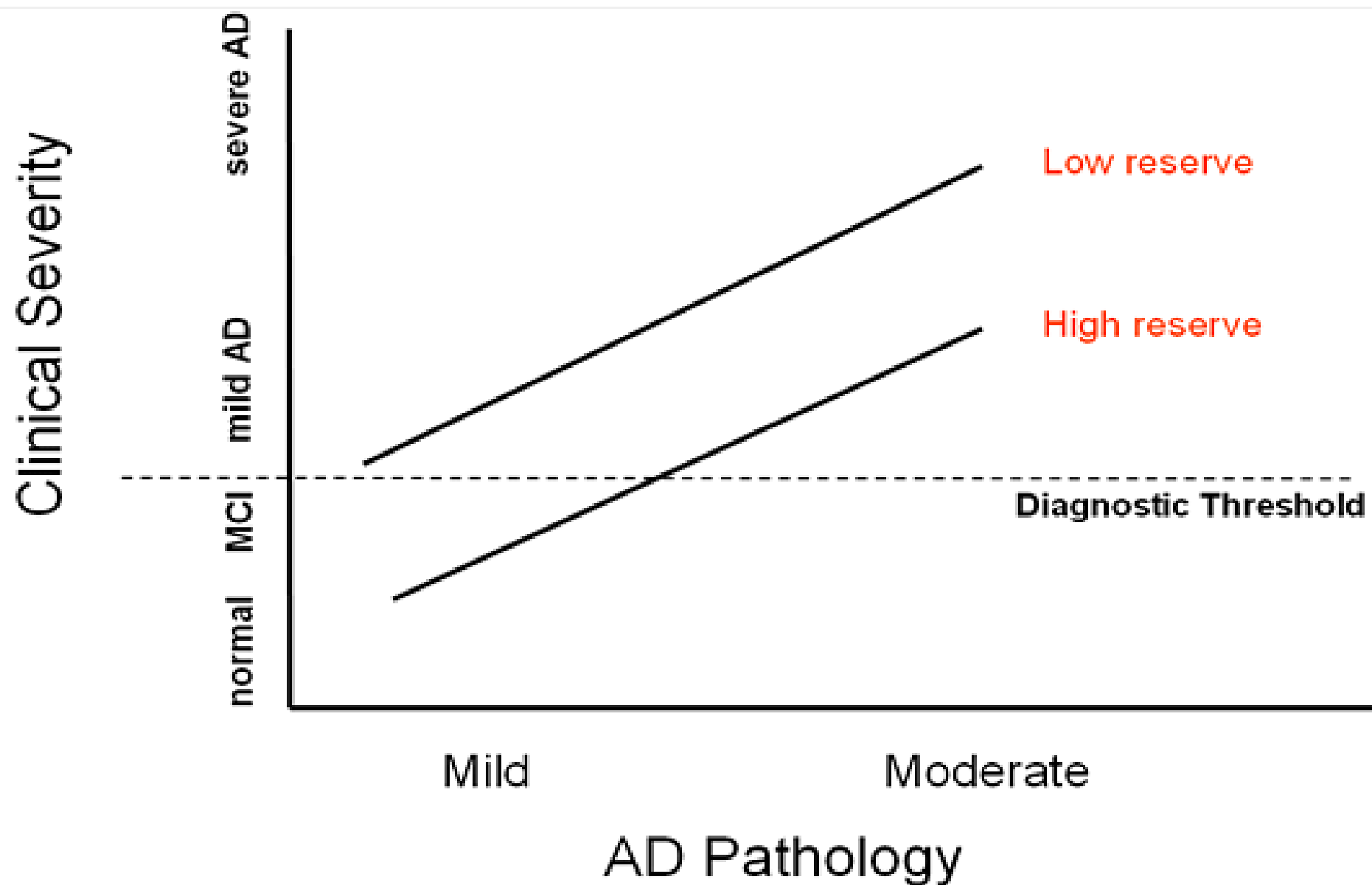
- אוכלוסיה חולה קלינית.

מכירה











-יומית.  
-כוללת- יציבה, כח שרירים  
כח מתפרץ, טווחי תנועה,  
סיבולת לב ריאה,  
קואורדינציה, שיווי משקל.





# **The efficacy of traditional Chinese Medical Exercise for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis.** •

Yang Y1, Qiu WQ2, Hao YL1, Lv ZY1, Jiao SJ3, Teng JF3. •

Author information •

Abstract •

BACKGROUND AND OBJECTIVE: •

Several studies assessed the efficacy of traditional Chinese medical exercise in the management of Parkinson's disease (PD), but its role remained controversial. Therefore, the purpose of this systematic review is to evaluate the evidence on the effect of traditional Chinese medical exercise for PD. •

METHODS: •

Seven English and Chinese electronic databases, up to October 2014, were searched to identify relevant studies. The PEDro scale was employed to assess the methodological quality of eligible studies. Meta-analysis was performed by RevMan 5.1 software. •

RESULTS: •

**Fifteen trials were included in the review**. Tai Chi and Qigong were used as assisting pharmacological treatments of PD in the previous studies. Tai Chi plus medication showed greater improvements in motor function (standardized mean difference, SMD, -0.57; 95% confidence intervals, CI, -1.11 to -0.04), Berg balance scale (BBS, SMD, -1.22; 95% CI -1.65 to -0.80), and time up and go test (SMD, -1.06; 95% CI -1.44 to -0.68). Compared with other therapy plus medication, Tai Chi plus medication also showed greater gains in motor function (SMD, -0.78; 95% CI -1.46 to -0.10), BBS (SMD, -0.99; 95% CI -1.44 to -0.54), and functional reach test (SMD, -0.77; 95% CI -1.51 to -0.03). However, Tai Chi plus medication did not showed better improvements in gait or quality of life. There was not sufficient evidence to support or refute the effect of Qigong plus medication for PD. •

CONCLUSIONS: •

In the previous studies, Tai Chi and Qigong were used as assisting pharmacological treatments of PD. The current systematic review showed positive evidence of Tai Chi plus medication for PD of mild-to-moderate severity. So Tai Chi plus medication should be recommended for PD management, especially in improving motor function and balance. Qigong plus medication also showed potential gains in the management of PD. However, more high quality studies with long follow-up are warrant to confirm the current findings. •





## **תזונה-**

- אומגה 3.
- כורכום
- תה ירוק
- יין אדום, אלוהול אחר
- פוליפנולים מתותי יער- רזברטרול ואנטציאנינים אחרים.
- הורדת חלב ניגר בפרקינסון
- ויטמין D .
- מזונות עתירי כולין.
- תזונה עתירת פירות וירקות, דלת או נטולת גלוטן.



## **Rich food sources of choline**

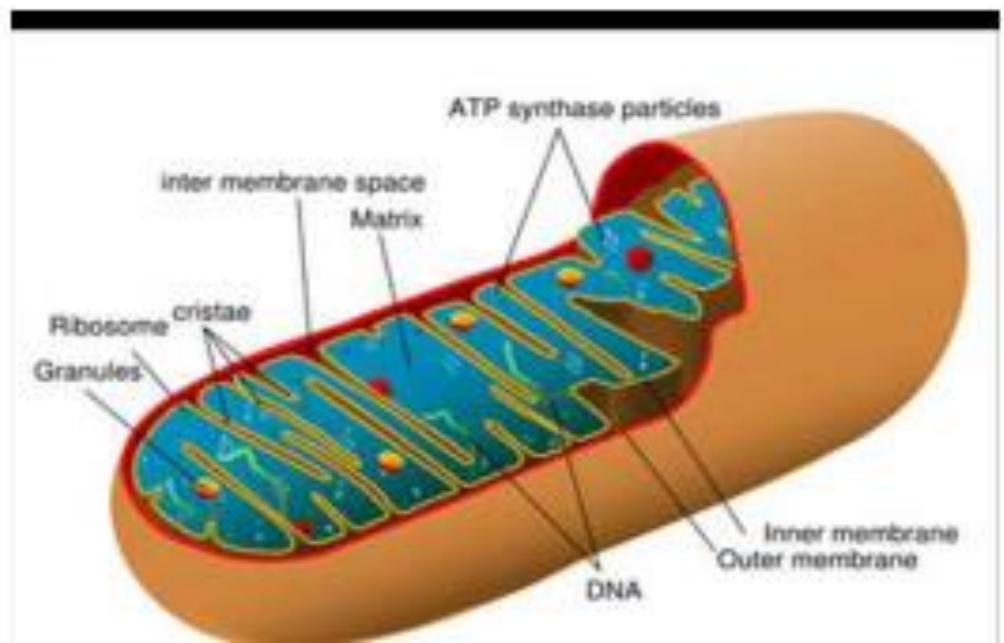
(per 100 gram serving)

<b>Beef liver</b>	<b>350 mg</b>	<b>Chicken, roasted</b>	<b>79 mg</b>
<b>Chicken liver</b>	<b>330 mg</b>	<b>Peanut butter</b>	<b>66 mg</b>
<b>Egg, hard boiled</b>	<b>230 mg</b>	<b>Almonds</b>	<b>52 mg</b>
<b>Salmon, smoked</b>	<b>220 mg</b>	<b>Brussels sprouts</b>	<b>41 mg</b>
<b>Salmon, cooked</b>	<b>91 mg</b>	<b>Broccoli</b>	<b>40 mg</b>
<b>Soy protein powder</b>	<b>86 mg</b>	<b>Cauliflower</b>	<b>39 mg</b>
<b>Tilapia</b>	<b>83 mg</b>		

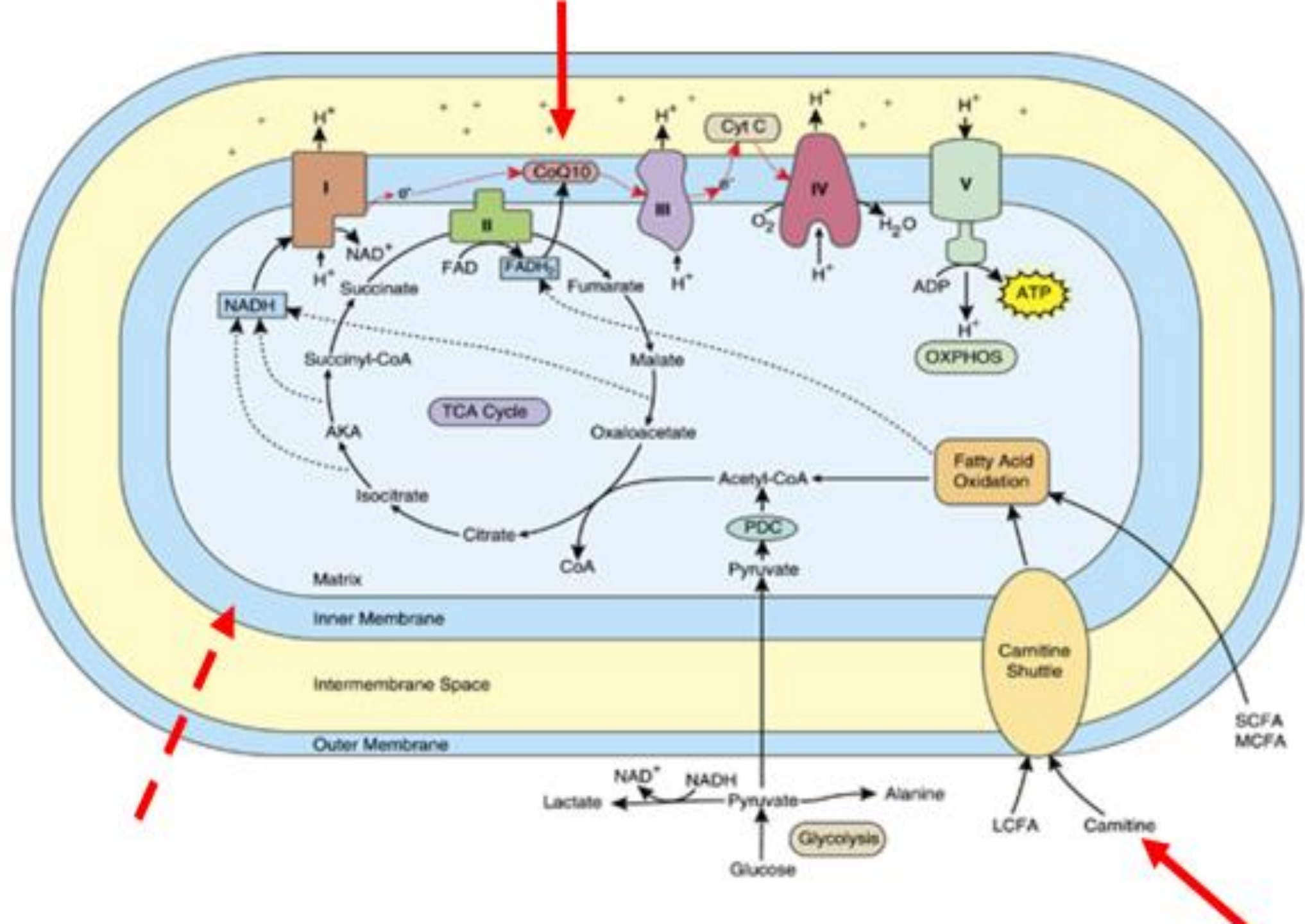
Source: U.S. Dept. of Agriculture Database for the Choline Content of Common Foods, Release Two. Nutrient Data Laboratory, Agricultural Research Service, U.S. Department of Agriculture, January 2008.

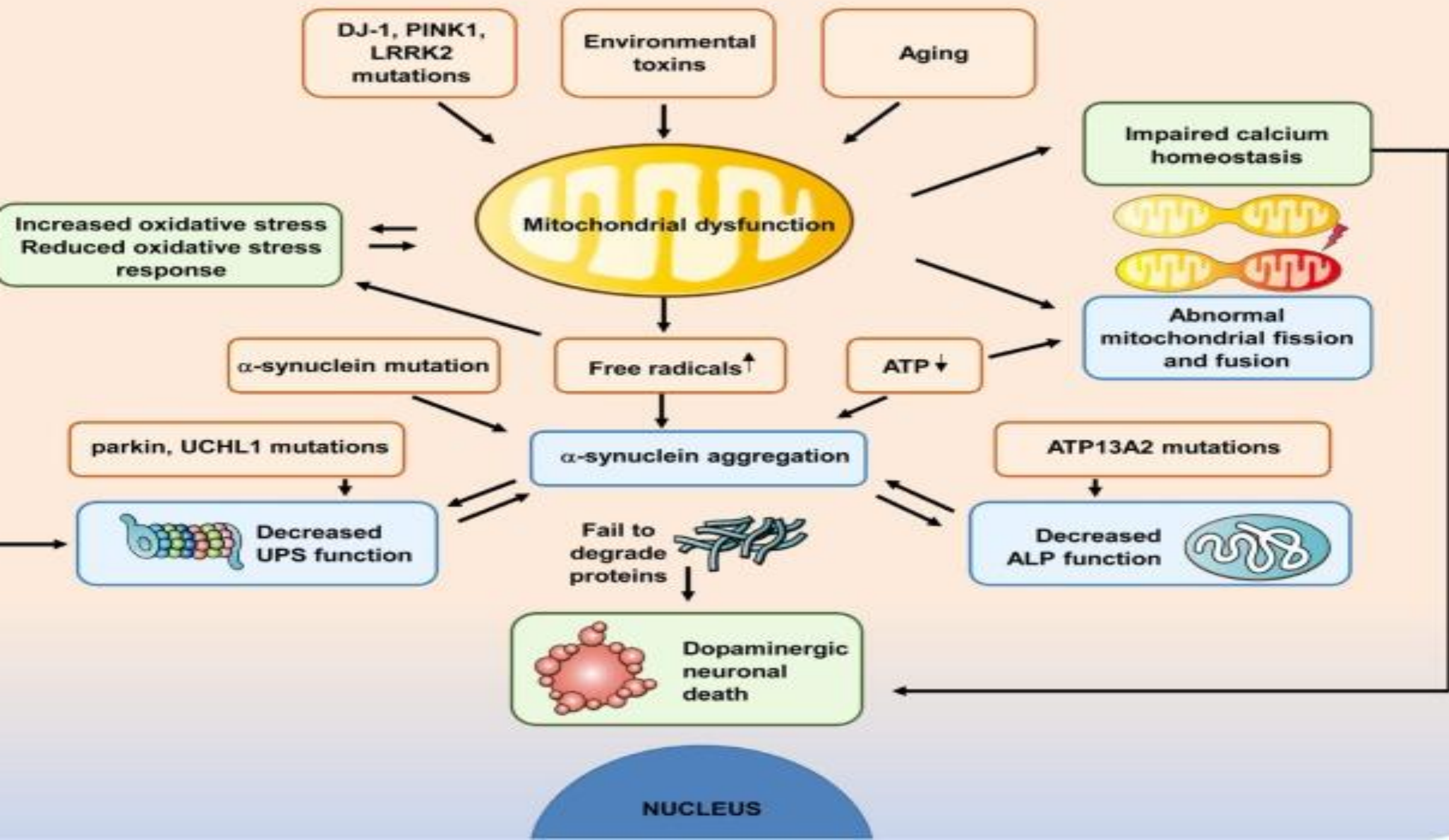
• "מה שטוב ללב טוב למח"

- איזון לחץ דם מיטבי.
- איזון מייטבי של מטבוליזם הסוכר.
- משקל אופטימלי.
- הומוציסטאין אופטימלי – מתחת לשבע.
- הורדת סטרס.
- שינה מייטבית. המערכת הגליו-לימפתית
- הפסקת עישון ( למעט בפרקינסון).











Exp Neurobiol. 2015 Jun;24(2):103-1610-

**Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease**

Moon HE1, Paek SH1.

סילוק מיטוכונדריות פגועות- פעילות גופנית, הגבלה קלורית ( דל פחמימות)  
צום לסירוגין.

תמיכה גירוי ושיגשוג- תוספים תזונתיים, פעילות גופנית, דיאטה קטוגנית.

שחרור מיטוכונדריות – טוקסינים ( תרופות), מזהמים כרוניים.

• תוספי מזון-

- אצטיל אל קרניטין+ אלפא ליפואיכ אסיד.
- נוגדי חימצון נוספים- ויטמין סי, ויטמין E שלם.
- קיו 10, PQQ .
- גלוטטיון, NAC
- חומצה פולית משופעלת, מתיל בי 12 , TMG (בטאין).
- סלניום
- מגנזיום טאורט
- רזברטרול, תמצית תותי יער.



# 18 Vitamin E Rich Foods



## **תזונת דיטוקס-**

- שמירה על מרחק של לפחות שני מטר ממזון מתועש ומעובד
- ביצוע דיטוקס שנתי או דו שנתי של לפחות 3 שבועות.
- תזונת דיטוקס יומית שמכילה מזונות תומכי דיטוקס בכבד- מצליבים, שום, גדילן מצוי, כורכום, סלק, לימון, עלים ירוקים, למון גראס, שן ארי, אצות- כלורלה, תה ירוק.
- שתיית שתי כוסות מים בבוקר.
- הזעה יומית.
- תרגילים להנעת הלימפה- ריבאונדינג, מסאז' לימפתי.



- **תזונה אופטימלית** - אנטי-דלקתית, LOW CARB LOW GRAIN
- **השבחת מיטוכונדריות** (אוטופגיה, קטוגנזיס) - צום של 12 שעות. כולל 3 שעות לפני השינה
- **הורדת סטרס** - יוגה, מדיטציה, מוזיקה.
- **שינה אופטימלית** - 8 שעות בלילה, מלטונין, טריפטופן. לשלול דום נשימה בשינה (סליפ אפניאה)
- **פעילות גופנית** - 30-60 דקות ביום רוב ימות השבוע
- -לדאוג שרמות בי 12 יהיו מעל 500. הומציסטאין מתחת לשבע. ויטמין די 100-50.
- **בריאות מעי** - פרוביוטיקה, חמשת ה-R'S .
- **צימצום ביטא עמילואיד** - כורכום, אשווגנדה.
- **איזון הורמונלי** - רמות טירואיד תקינות. מתן אסטרופן/פרוגסטרון.
- **העלאת רמת NGF** – אצטיל אל קרניטין
- **תמיכה במיטוכונדריה** - קיו 10, אלפאליפואיכ אסיד, PQQ, NAC, סלניום, אבץ, רזברטרול
- **תמיכה קוגניטיבית** - BACOPA MONNIERA , מגנזיום טאורט.

- העשרה אנטיאוקסידנטית- ויטמין E , אוכמניות כחולות, ויטמין C, חומצה ליפואית, NAC .
- טיפול במתכות כבדות
- מתן חומרי תזונה בוני סינפסות-DHA , כולין.
- CRP מתחת לאחד- תזונה אנטי דלקתית, כורכום. DHA/EPA .
- אינסולין מתחת לשבע, HGA1C – מתחת ל 5.5. תזונה דלת סוכר.
- איזון יחס אבץ/נחושת
- שיפור ריכוז – חומצה פנטוטנית
- מתן MCT – שמן קוקוס או תוסף.
- שפעול סירטולין – רזברטול.
- 22 פרמטרים מטבוליים.

- צום לסירוגין- צום מלא, 12-16 שעות ללא אכילה, פעילות גופנית עם בטן ריקה.

- דיאטה קטוגנית- העלאת אחוזי השומן ולקיחת MCT .



## Parkinson's Disease

---

- Chronic, progressive neurodegenerative disease
- Slow and selective loss of substantia nigra dopaminergic neurons
- Clinical features
  - Tremor, rigidity, bradykinesia and postural instability in later stages of disease
  - Autonomic dysfunction
    - Orthostatic hypotension
    - Constipation and bladder dysfunction
    - Sexual dysfunction
  - Neuropsychiatric disturbances
    - Depression
    - Dementia
    - Psychosis