

ALZHEİMER HASTALIĞINDA YENİ GÖRÜŞLER New opinions in Alzheimer's disease

Yahya Karaman¹

Özet: Bu makale son yıllarda Alzheimer hastalığındaki nöropatolojik ve nörokimyasal bulguları özetlemektedir. Alzheimer tipi demans mitokondriyal hasar, sinir hücre hasarı, nöronlarda ve sinapslarda seçici kayıp, sitoplazmik anormallikler, lokalize inflamatuvar reaksiyon, amyloidosis, metabolik fonksiyon bozukluğu gibi spesifik bulgular epidemiyolojik ve risk faktörleri, moleküler nöropatolojik bulgular ve yeni araştırmalar gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, Demans, Risk faktörleri

Summary: This article summarizes the neuropathologic and neurochemical findings of Alzheimer's disease in the recent years. The various specific findings in dementia of the Alzheimer's type as well as epidemiologic and risk factors, molecular neuropathologic findings and recent investigations such as mitochondrial damage, nerve cell damage, selective loss of neurons and synapses, cytoskeletal abnormalities, localized inflammatory reaction, amyloidosis, and metabolic dysfunction were also reviewed.

Key Words: Alzheimer's disease, Dementia, Risk factors

Alzheimer Hastalığı(AH) kortikal demansların en sık görüleni ve bilinenidir.Serebral hemisfer sinir hücrelerinde progresif dejeneratif değişikliklerle karakterize entellektüel ve personalitede ilerleyici global bozukluklar gösteren bir semptomlar topluluğudur. Demans vakalarının yarısından fazlasını teşkil eder ve yaklaşık %7-10'u 60 yaş civarında başlar(1).

Patolojik ve epidemiyolojik incelemeler AH olarak bilinen presenil demans ile Alzheimer tipi senil demans olarak bilinen senil demans tipleri arasındaki yaş sınırı konusunda suni bir diagnostik ayırım göstermiştir(2). Hastalığın erken veya geç yaşlarda görülmesi konusunda aslında belirgin bir

yaş sınırı yoktur. Önemli olan, hastalık için semptomların nöropsikolojik değerlendirme içinde patolojik kabul edilebilecek ve normal yaşlılıktan ayırtılması gerekli olan bulgular üzerinde bir fikir birliğine varılabilesidir. Çünkü eskidenberi bilindiği gibi kesin tanı biopsi veya otopsi ile konulmaktadır(3,4). Nöropatolojik bulguların olmadığı durumlarda AH'nın klinik tanısı mümkün ve olabilir şeklinde sınırlı kalmaktadır(5). Bazı araştırmacılar tanı için beyin dokusunun direkt incelenmesinden önce AH için gerekli tanının konulabileceği görüşündedirler(6). Araştırmalar otopsi bulgularının tanıyı % 80-90 oranlarında doğruladığını göstermektedir. Ancak kesin tanı için nöropatolojik incelemeler gerekmektedir(7,8).

Kesin bir etiyolojik nedene bağlı olmayan AH'da bugün için multifaktöriyel modeller tartışılmaktadır. Etiyolojik risk faktörleri yanında moleküler nöropatoloji ve beyin davranış ilişkileri açıklık kazanmamıştır.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
Nöroloji, Doç.Dr.¹

Geliş tarihi: 4 Şubat 1997

Risk Faktörleri

Dejeneratif değişiklikler için yaş bir risk faktörü olmakla birlikte; araştırmacıların çoğu bazı risk faktörlerini belirlemişlerdir: Genetik yatkınlık (Kromozom 21, 14 ve 19), kafa travmaları, toksik maddeler (alüminyum), vasküler nedenler (serebrovasküler amyloidosis), inflamatuvar (akut faz reaktanları), metabolik (metabolizmanın yavaşlaması, mitokondriyal lezyon), enfeksiyöz (atipik ajanlar-yavaş virüslere benzer), demografik karakteristikler üzerinde durulmuştur.

Genetik predispozisyon: AH'nın herediter gelişmesi konusunda sağlam deliller bulunmaktadır. Özellikle 70 yaştan önce gelişen vakalarda AH'nın % 50'sinden fazlasında aile hikayesi bulunur (9). Bazı serilerde % 25 gibi düşük oranlar ile %75'lere varan epidemiyolojik tahminler yapılmıştır (10,11). Son araştırmalarla aile insidansının % 35-40 olduğu, hastalık tesbit edilenlerde vakaların en az yarısında geçişin otozomal dominant olduğu belirtilmiştir. En sık görülen genetik anormalliğin 14 nolu kromozomda (14q24.3) yerleşim gösterdiği tesbit edilmiştir (12). Spesifik bir gen ve spesifik bir mutasyon izole edilememiştir. Genetik geçiş düşünülen ailelerin bir kısmında Alzheimer amyloid prekürsör protein (APP) belirlenmiştir Normal APP'ye oranla hücre transfer sentezi 6-7 kat daha fazladır. Familial AH düşünülen özellikle geç başlangıçlı hastalarda 19q13.2 bölgesinde apolipoprotein E'nin aynı yaş grubunda demans olmayanlara göre 3-4 kat daha fazla lokalize olduğu görülmüştür (13). Familial geçiş gösteren Volga Almanlarında yapılan bir çalışmada zincir halkasında C21, C14, C19'un olmadığı görülmüştür. Mitokondriyal DNA incelemelerinde AH ile mitokondriyal DNA değişiklikleri arasında bir ilişki vardır ama tam olarak tanımlanmamıştır (14).

Nee ve arkadaşları (15) monozygot ikizlerde %40-50 oranında her iki çiftin hastalandığını belirtmiştir. İncelemeler nongenetik etkilerin daha majör rol oynadığı konusunda ağırlık kazanmıştır. Son araştırmalar herediter/çevresel etiyolojik tartışmalar

ve çelişkili raporlar konusunda uyumlu görülmemektedir (16). Başlangıç yaşı 58 olan AH'da otozomal dominant geçiş %53 olarak belirtilmiştir (10). Hastalığı 50 yaştan sonra başlayanlarda 60-70 yaştan sonra başlayanlara göre genetik geçişleri konusunda birbirine yakın oranlar bulunmuştur. En büyük risk (vakaların %86'sı) geç başlangıçlı demans bulguları gösteren aile hikayesiyle birlikte çevre faktörüdür. Bunlarda otozomal dominant geçiş daha büyük oranlarda bulunmuştur (14,17). Belirgin bir aile hikayesi var ama tam olarak erken ve geç yaşlarda başlama özelliği konusunda genetik geçiş tam belirgin değildir. Geç başlangıçlı AH olanlarda özellikle otozomal dominant geçişin daha belirgin olduğu fikri yaygındır. Bütün bunlar AH'nın heterojenöz özelliklerini desteklemektedir.

AH, Down sendromu ile klinik bulgu ve patolojik özellikleri yönünden benzerlikler göstermektedir. 60 yaştan önce başlayan AH'da aile hikayesinin fazla olması yine de dikkat çekicidir. AH ve Down sendromunda 21. kromozoma lokalize bir bozukluktan bahsedilmektedir (8,15,18). Otuz-40 yıl yaşayan Down sendromlu hastalar AH gibi mental ve patolojik özellikler göstermektedir.

Kafa Travmaları: AH'da önemli ölçüde yüksek insidans gösteren kafa travmaları rapor edilmiştir (11,16,19). Boksör travmaları olarak bilinen "Punch drunk" önemli kognitif ve personalite değişiklikleri yapmaktadır. AH'da görülen mental değişikliklere benzer bozuklukların olması, kan-beyin bariyerinin dağılması ile birlikte kontüzyo serebri gelişmesi, immün sistemi değiştirmesi sonucunda toksik maddelerin ve virüslerin beyine daha kolay giriş yapmaları, kafa travmalarının AH nedenleri arasında incelenmesini gündeme getirmiştir. Tekrarlayan mikrotravmalar yanında major kafa travmalarından sonraki 5-7 yılın, AH gelişimi için önemli risk olabileceği belirtilmiştir. Travmalar beyinde nörofibriler yumak ve amyloid birikimine neden olabilir (19).

Nörotoksinler: İskandinav ülkelerinde, organik solventler ve endüstriyel boyalarla kronik

uğraşanlarda yüksek oranlarda demans rapor edilmiştir(13,20). Günde 1 paketten fazla ağır sigara içimi mümkün risk faktörünü göstermektedir. Diğer endüstriyel toksinler ve hava kirliliği de Alzheimer benzer demans tablosuna yol açar. Metallerin ve bunlar arasında özellikle alüminyum(Al)'un AH gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (21). İyonik Alüminyumun bazı enzimleri inhibe ettiği bilinmektedir. Alüminyum muhtemelen gıdalarla özellikle de su ile alınmaktadır. Ancak deneysel incelemelerle dışardan verilen alüminyumun AH'da görülen spesifik patolojik değişiklikleri yapmadığı görülmüştür. Otopsi bulgularında beyinde yüksek oranlarda Al konsantrasyonu bulunmuştur. Al'un kısa süreli hafıza bozukluğu olanlarda anormal derecede depolandığı belirtilmektedir. Ancak vücutta ve beyinde Al miktarını azaltan faktörlerin AH tedavi edici özellik göstermediği görülmüştür. Al depolanmasının da genetik bir faktörden kaynaklanan arıza sonucu oluştuğu belirtilmektedir. Bazı epidemiyolojik incelemeler Al ve organik solventlerle AH arasında bir ilişki göstermemiştir (11,13,20).

Vasküler hastalıklar: AH için serebral vasküler hastalıklar risk faktörü olarak görülmektedir. Yaşlı kadınlarda miyokardial enfarktın, olabilir AH'nı arttırdığı veya önemli risk oluşturduğu belirtilmiştir (12). Bu durum beyin arterlerindeki oklüzyonlar sonucu da görülmüş ve bunun serebral amyloid birikimine neden olduğu belirtilmiştir (22). CERAD'ın nöropatolojik inceleme raporları AH ile birlikte demansın %34 oranında görüldüğü, kesin SVH olanlarda daha sonra AH gibi yaygın serebral atrofi ile birlikte AH patolojik bulgularının olduğu otopsi incelemeleri ile teyid edilmiştir (23). Brun ve Englund (24) AH düşünülen hastaların otopsi incelemelerinde hastaların %60'ında Binswanger hastalığı ile uyumlu beyaz madde değişiklikleri tespit etmiştir. Nöroradyolojik incelemeler nörolojik olarak intakt olan hastaların %15-30'unda vasküler değişiklik özellikle de beyaz madde anormallikleri göstermiştir (22,25).

Hipoksik-iskemik beyin hasarı da demans nedenidir.

AH dışında serebral vasküler demans ikinci grubu oluşturmaktadır. Ancak her zaman için miks demansı düşünmeli ve vasküler demans tesbit edilenlerde AH gelişme riski olabileceği hatırlanmalıdır (26,27).

Demografik Faktörler: Yaş önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir. AH yaşlılığın hızlanması şeklinde tarif edilmektedir (14, 28). Bu daha çok beyin yaşlanması şeklindedir. Yaşa bağımlı değişiklikler olarak AH nedeni şeklinde bir delil gösterilememiştir. İleri yaş hastalığının olması nedeniyle normal yaşlılığa bağlı fizyolojik değişikliklerin patolojik sınırlar içine girmesi AH olarak bilinmekte fakat bunun bütün yaşlılarda olmaması bu konudaki tek delilin ileri yaşlılık olmadığını göstermektedir. Epidemiyolojik incelemeler yaşın artması ile hastalık insidansının belirgin olarak arttığını göstermektedir(29). AH'da ırk ve seks farkı yoktur. Ancak bir kısım epidemiyolojik inceleme ve araştırmalar kadınların risk faktörlerine daha az bağımlı olduğu konusundadır (2,30). Bilinmeyen çevresel ve kişisel faktörler tam bir açıklık getirmemiştir. Menapoz döneminde spesifik olmayan hormonların, birden fazla X kromozomuna bağlı genetik predispozisyon bunda rol oynayabilir. Bazı araştırmalar da kadın erkek oranını 2/1 olarak göstermektedir (31,32). Burada bir X'e bağlı dominant geçiş de söz konusu olabilir. Piruvat dehidrogenaz kompleks proteininin AH'da az olduğu ve bunun X kromozomuna kodlu olduğu belirtilmektedir (1,33). Ülkeler arası farklılıklar tesbit edilmemiştir. Aşağı yukarı her ülkede birbirine yakın oranlarda insidans göstermektedir. Bazı farklılıklar tanı yaklaşımındaki değişikliklerden kaynaklanabilir.

Diğer risk faktörleri arasında laboratuvar incelemelerinde viral bir etiyolojiden de bahsedilmektedir. Ancak bu tam olarak izole edilememiştir (34). Tiroid hastalıkları özellikle kadınlarda önemli risk olarak gösterilmiştir (35). İmmün sistem incelemeleri çok önemli deliller göstermemiştir (36).

Nöroanatomi ve Patofizyoloji

AH'nın kesin tanısı eskidenberi bilindiği gibi biopsi ve otopsi bulgularına dayanmaktadır (1,3,5,6,22). Son yıllara kadar nörofibriler yumaklar ve senil plakların varlığı tanı konulmasında yeterli görülmemiştir. Lif yumaklarını teşkil eden hücre gövdeleri içinde yani aynı nöronlarda Al birikimi oldukça dikkati çekmiştir. Hastalıkla ilgili bu bulgular beyinde bazı bölgelerde yoğunlaşır. Hipokampal ve amygdalloid alanlarda, ön beyinde ve beyin sapında Meynertin bazal nükleusu gibi spesifik bazı nükleuslarda, ortabeyinde raphe nükleusunda ve anterior pontin seviyede lokus seruleusda daha çoktur (2,37).

Normal yaşlı beyinlerde de hipokampal bölgede hafif senil plaklar bulunmuştur. AH'da kontrollerden 39 defa daha fazladır (38). Senil(neurotic) plaklar ekstrasellüler aralıkta ve nöronal dejenerasyon sonucu husule gelmekte olup bu bir amyloid protein birikimidir. Bunlar yumaklardan farklıdır. Bazılarına göre AH için spesifik değildir. Yaşın artmasıyla da görülmekte belki de ileride AH gelişeceğinin bir belirtisi gibi bakılmaktadır. Bazen de ciddi demanslarda görülmemiştir (39). Fibriller yumaklar gibi toplu halde bulunmazlar, korteks boyunca daha çok amygdalloid bölgeler, korpus striatum ve limbik sistemde olur. Plaklar ve yumaklar subkortikal yerleşimli de olabilir. Talamus, hipotalamus ve mamiller cisimde görülürler. Diğer dejeneratif hücre değişiklikleri ve nöronal inklüzyonlar normal yaşlılardan farklı olarak daha çok hipokampustadır (8,19).

Nöronal kayıp AH'nın diğer sık görülen bir özelliğidir. Neokortekste geniş nöronları tutar. En çok hücre kaybı temporal lobdadır. Bazal nükleus ve lokus seruleus gibi beyin sapı nükleuslarında nöronal kayıp, nörofibriler yumak sayısı ile orantılı değildir, ancak plak teşekkülüyle ilgisi olduğu belirtilmektedir (1,12,13). Midfrontal ve inferior parietal alanlar etrafında ve temporal lobda fonksiyonel sinapslarda azalmalar görülmüştür (39,40). Temporal lob strüktürlerinin kortikal bölgelerle ilgili fonksiyonel bağlantısını bu

şekilde kesilmesi veya engellenmesi AH'da hafıza ile ilgili defektin sık olmasıyla uyumludur. Kortikal dejenerasyon parietal strüktürlerdeki diskonneksiyon sonucu dikkat ile ilgili fonksiyon bozukluğu meydana getirir. AH gri cevheri tutmaktadır, ama beyaz cevher tutulumu da olur. Bu, kimyasal değişikliklere neden olur. Parkinsonla birlikte olması %35-55 oranındadır (41).

Nöronal kayıp Meynertin bazal nükleusu, raphe nükleusu ve lokus seruleusda sıklıkla olur. Bu nörotransmitterlerdeki azalmayla birliktedir. Meynertin bazal nükleusu kolinerjik enzim ihtiva eder. Korteks ve hipokampus arasındaki kolinerjik projeksiyonu sağlar. Hastalığın erken döneminde kolinerjik noksanlıklar tesbit edilmiştir. Kolinerjik projeksiyon sistemlerinde dejenerasyon hafıza kaybına neden olan önemli ve erken gelişen bir semptomun yaratıcısıdır (1,3,22,42). Noradrenerjik ve serotoninerjik sistem anormallikleri locus seruleusda ve raphe nükleusunda nöronal kayıp ile ilgilidir. Somatostatin gibi normal kommunikasyonda rol oynayan enzimlerde de azalmalar olur. Nöron kaybı beyin gros anatomik değişikliğine neden olur. Ventriküllerde genişleme, kortikal bantta incelmeye, sulkuslarda genişleme, parankim hacminde azalma, beyin atrofisi şeklinde kendini göstermektedir. Talamus, bazal ganglionlar, temporal loblar etrafındaki volüm azalması görüntüleme metodlarında en bariz özelliktir.

Nöropsikolojik incelemeler tanıda yüksek oranda yardımcıdır. Bu bulguların görüntüleme metodlarıyla birleştirilmesi gerekir. AH'da beyin metabolizmasının incelenmesi sonucu anterior ve posterior assosiasyon alanlarında metabolik aktivitenin azaldığı görülmüştür (4, 24, 27). Daha ciddi olarak posterior temporal, komşu parietal ve oksipital bölgeler daha fazla etkilenmektedir. Serebral metabolizmanın azalması kognitif defisit örnekleriyle ilişkilidir (43,44). Frontal alanlarda metabolizmanın azalması demansın ciddiyetiyle yakından ilgilidir (37,43).

Hücre seviyesinde defektif glikoz metabolizması gösterilmiştir. Glikoz kan seviyesi yüksek olmasına

rağmen kullanımı düşük bulunmuştur (2,12). Normal kişilerde kan glikoz seviyeleri yüksekten normale döndüğü zaman hafıza fonksiyonları düzeldiği halde AH'da düzelleme olmaz. Bir kısım çalışmalarda beyin sol yanında relatif olarak hipometabolizm gösterilmekle birlikte bu olay simetrikdir.

AH'nın predominant özelliğinin diffüz plaklar, nöronal atrofi, gliosis, nörofibriler yumaklar ve granülovakuoler değişiklikler olduğu günümüzde de kabul edilmekte ve bunlar en önemli patolojik özelliklerini oluşturmaktadır. Ancak CERAD (Consortium Establich Registry for Alzheimer's disease, 1995)'ın AH'nın nöropatolojik doğrulanmasıyla ilgili çalışmalarında PH gibi patolojik görünümün olması açısından bu iki hastalığın önemli ölçüde birlikte bulunabileceği rapor edilmektedir (23). AH olanların %20'sinde Parkinsonun primer özelliklerini gösteren nigral dejenerasyon, subkortikal Lewy cisimciği daha çok substantia nigra, lokus seruleus ve nukleus bazaliste görülmüştür (2,41,45). Lewy cisimciğine anterior singulat girus ile neokortekste yüksek oranlarda rastlanabilir. Nigral dejenerasyon ile beraber hipokampal sklerozis, frontal lob dejenerasyonu ve mezolimbokortikal dejenerasyonun önemli olabilecek özellikler teşkil ettiği belirtilmiştir (7,8,24). Talamus ve hipotalamusda hafif gliosis, AH ile beraber Parkinson olan vakalarda önemli özelliklerdir. Diffüz plakların sadece kortikal yerleşimli değil aynı zamanda korpus striatum, serebellum, diensefalon, hipotalamus gibi subkortikal yapılarda da olduğunu hatırlamak gerekir.

Elektrofizyolojik incelemeler altta yatan dejeneratif sürecin varlığını gösterir. Uyarılma potansiyellerinde uzamış latans cevapları, geç latans potansiyellerinde amplitüd düşüklüğü yanında latanslarda belirgin gecikme olmaktadır. Hastalık ilerledikçe bu daha da belirgin hal almaktadır. EEG'de beyin elektrik aktivitesinde yavaşlamalar olur (46).

Moleküler Nöropatoloji

AH'nın anatomik patolojisi ile ultrastrüktürel özellikleri geniş olarak tartışılmasına rağmen moleküler patolojik özellikleriyle ilgili bilgiler pek eski değildir.

Alzheimer tipi demansta amyloid plakların görünümü bir nevi anahtar rol oynamaktadır. Kesin tanı için de en önemli bulguların başında gelmektedir(47). Amyloid plakların olmadığı durumlarda atrofi ve nörofibriler yumakların varlığı halinde bile kesin tanı şüphelidir. Yeni araştırmalarla amyloidin moleküler ve sellüler nörobiyolojisi tartışılmıştır. Alzheimer amyloid protein prekürsör proteinden oluşmakta ve bu prekürsörü veya kendisi daha çok 21 nolu kromozomda bulunmaktadır. Amyloidojenik fragmentlerden fibril teşekkülü ile oluşmaktadır. AH patogenezisinde amyloidin erken gelişen bir patoloji olması da önemlidir. Daha çok ailevi vakalarda diğer patolojik bulgulardan daha erkendir (48).

C21 trisomi veya Down sendromu ile aynı patolojik özelliklerin paylaşılması amyloid plakların ve nörofibriller yumakların bulunması şeklindedir. AH beyinlerinde amyloidin sinir uçları çevresinde hasara neden olduğu belirtilmektedir. Bazı araştırmalarda da amyloidin aşırı kalsiyum birikimini engelleyerek nöronlarda koruyucu özellikleri olduğu belirtilmiştir (49). Ampophilic bazı fragmentlerin deterjan özelliklerinden dolayı peptidleri koruduğu ve bu kontrol mekanizmasının amyloid birikimi olduğu zaman pek mümkün olmadığı konusunda deneysel çalışmalar vardır (50). Dens amyloidin, insolubl Beta A4 peptidlerden teşekkül ettiği belirtilmektedir (1,12). Otopsi ve biopsi çalışmaları AH klinik kognitif fonksiyonları ile amyloid birikimi arasında bir korelasyon olduğunu göstermektedir, daha çok plak daha yaşlı hastalarda görülmüştür (18,50).

Nörofibriler yumaklar ve cytoskeletal(hücre stoplazmasıyla ilgili) anormallikler: AH'nın ikinci

önemli patolojik özelliği nörofibriler yumaklardır. Dejeneratif beyin hastalıklarında nörofibriler yumaklar çift heliksal filamentler ve düz filamentler şeklindedir. Bunların yanında filamentöz intranükleer inklüzyonlar AH yanında Pick hastalığı ve progressif supranükleer palside görülmüştür (13,51). Bu materyalin birikimi injüriye nöronal bir cevap olarak yorumlanmıştır. Çift sarmallı filamentler tau proteinlerin anormal birikimi sonucu oluşmaktadır. Tau proteinin altı büyük formu izole edilmiştir. Tau proteinleri mikrotübül ile birlikte bulunan protein grubuna aittir ve fosforilasyonun bir kısmından sorumludurlar. Polimerize tubulin ile birliktedir, mikrotübüllerin özelliklerini değiştirebilirler. Uzun sinir hücre aksonlarında teşekkül edebilir. Normal beyinde tau proteinler aksonlarda yüksek konsantrasyonlarda olabilir. İmmünokimyasal olarak tau proteinlerinin myelin kılıfı zincirine benzedikleri belirtilmektedir (12,13,47). Hipokampus, parietal ve frontal kortekste seçici olarak tau proteinleri anormal fosforilasyonu ageve eder; çift sarmalı heliksel filamentlere dönüşmesini kolaylaştırır. Çözülmüş çift sarmallı filamentler jel elektroforezis teknikleriyle analiz edilebilir. AH'da fosforile olmuş tau proteinlerinin A68 protein oldukları, yüksek molekül ağırlığa sahip olduğu belirtilmektedir (1,9,52). Çift sarmalı filamenlerin oluşumunda tau proteinleri ile birlikte Ca/calmoduline bağlı protein kinaz, tübiline bağlı kinaz ve protein kinaz C anormallikleri de sorumlu tutulmuş ancak bu kinazların AH patogeneziinde ne tür bir rol oynadıkları tam olarak açıklık kazanmamıştır.

Nörofibriler yumakların teşekkülünde ubiquitin gibi nontau maddelerin önemli rolü olduğu belirtilmektedir (3,40,53). Fosforile olmuş proteinlerle çapraz reaksiyona girerek çift heliksal filament absorpsiyonuna neden olurlar. Bu filamentler aynı zamanda mitokondrial birikim gösterirler, çift sarmalı filamentlere mono ve poliklonal antikorlar mitokondrial elektrod transport zincirinin complex I komponentinde identifiye edilmiştir. Diğer mitokondriyal komponentlere antikorlarda de olabilir (alfa ketoglutarat dehidrogenaz kompleks E1k komponenti). Nöron hücre sitoplazması transport aktivitesi ile matabolizmada yavaşlama olmaktadır (8,53).

Akut faz reaktanları/İnflamasyon: Zaman zaman AH'da otoimmün veya diğer inflamatuvar komponentlerin olabileceği tartışılmıştır (1,21). Sirkülatuar beyin dokusuna karşı gelişen antikor seviyelerinde artma, klasik inflamatuvar hücrelerin azalması bu ihtimalleri düşündürmüştür. AH'da lokalize inflamatuvar hücre reaksiyonu son 5-6 yıldır tartışılmaktadır. Patolojik olarak husule gelen nörofibriler yumaklara, senil plaklara immünokimyasal spesifik bir antikor gösterilememiştir. Fakat plaklarda akut faz reaktanları bulunmuştur (3,49). BOS ve serumda da tümör nekrotik faktörün yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Bunun yanında citokun nükleer faktörün Alzheimer amyloid artımını ageve ettiği belirtilmiştir. Akut faz reaktanların mikrogial reaksiyonlara girdiği görülmüş ve bunun indirekt olarak plak teşekkülünde rol oynayabileceği belirtilmiştir. Ama inflamatuvar bir reaksiyon varlığında bunu presipite eden faktörlerin varlığı tam olarak ortaya konamamıştır. Eğer inflamatuvar bir reaksiyon varsa bu kroniktir ve antienflamatuvar ajanların da tedavide etkili olmadıkları görülmüştür (47,21).

Nöron kaybı ve sinapslar: AH'nın ilk patolojik tanılarında en önemlisi şüphesiz ki nöron kaybıdır. Kortikal ve subkortikal geniş nöronlar daha önce atrofiye olmaktadır. Nükleus bazalis kompleksinde kolinerjik hücreler, raphe hücrelerinde serotoninerjik hücrelerde kayıp belirgin haldedir (9). Kognitif fonksiyonlarda azalmanın derecesiyle birlikte bu anatomik lezyon gösterilmiştir(54,55). Synaptophisin ve diğer sinaptik proteinlere antikorlar immünokimyasal analizlerle izole edilmiştir. Belirgin bir sinaps kaybı olduğu görülmüştür(39).

Mitokondriyal ve oksidatif lezyonlar: Süksinik dehidrogenaz aktivitesinde artma, diğer mitokondriyal marker enzimlerinde artma erken başlangıçlı AH'da görülmüştür. Anormal mitokondriyaların görülmesi amyloid birikimi ile birlikte olmaktadır. Parietal ve frontal loblarda daha fazla olmak üzere glikoz oksidasyonunda azalma beyin perfüzyon çalışmalarında gösterilmiştir(49,56). Glikoz ve oksijenin uygunsuz kullanımı, oteregülasyon bozukluğu nöron kaybına

sekonder bir durumdur. Mitokondrial piruvat dehidrogenaz kompleksi, alfa ketoglutarat dehidrogenaz kompleksinde azalmalara bağlıdır.

AH'da fibroblastların alfa ketoglutarat dehidrogenaz kompleksini normalden %50-70 oranında daha fazla azalttığı görülmüştür(13). Hormonal değişiklikler ve beslenme değişikliklerinin fibroblast aktivitesini etkilediği, bunun da enzim defektlerine neden olduğu belirtilmektedir(42). Bu konuda daha çok E2k ve E1k gen anormalliklerinin etkileri araştırılmış ancak immünokimyasal incelemeler pek olumlu sonuçlar vermemiştir(1,45). Piruvat dehidrogenaz ve glutamat dehidrogenaz enzim aktivitesinde normal kontrollere göre artmalar bulunmuştur. Glutamin oksidasyonunda meydana gelen %15-20 azalma fibroblast metabolizmasını etkilemekte, bu da TCA siklusunda ketoglutarat dehidrogenaz kompleksi etkilemektedir. Bunun tersine glukoz, piruvat/malat metabolizma hızında değişiklikler görülmemiştir (8,10). Nörotransmitterlerdeki değişiklikler de bu oksidatif metabolizma azalmasıyla ilgili görülmektedir, özellikle kolinerjik fonksiyon yetmezliği büyük oranda oksidatif anormallikle ilgilidir. Diğer yandan katekolamin sentezinde de azalma husule gelmektedir. Glutamat ve dopamin gibi eksitotoksik nörotransmitterlerin salınımında artmanın nedeni büyük bir ihtimalle yine buna bağlıdır.

Hirano cisimciği birikiminin bakır metabolizmasında herediter bir anormallikten oluştuğu bilinmektedir. Bu sitokrom a ve a3 oksidaz yetmezliği yapmakta dolaylı yoldan amiyloidozise neden olmaktadır. Oksidatif hasar aynı zamanda serbest radikallerin oluşumunu artırır; bu hücre ölümünde temel mekanizmayı teşkil eder(2,12). Serbest radikaller mitokondriyal DNA defektine neden olan en önemli unsurdur. Nonmitokondriyal hücrelerde de aynı hasar oluşur. Her halükarda oksidatif lezyonlar nöronlarda erken ölüme neden olmaktadır.

Wernicke-Korsakoff sendromunda da mitokondriyal enzimlerdeki değişiklikler tiamin yetmezliği yapar. AH'da olduğu gibi nukleus bazalis kolinerjik nöronlarında kayıp vardır. Yine Parkinson

hastalığında da mitokondriyal anormallikler bulunmuştur(özellikle complex I elektron transport zincirinde) (18,34,49,57).

Mitokondriyal hasar daha çok mezial temporal lob, biparietal, bifrontal kortekste transsinaptik dejenerasyona neden olur. Beyin bölgelerindeki bu seçicilik AH klinik beyin-davranış ilişkileri ile de paralellik göstermektedir. Kolinerjik hücrelerdeki kayıp bilindiği gibi geniş kolinerjik hücrelerde daha erken olur. Bunlar da retiküler aktive edici sistem rostral bölgeleri, septum, diagonal bant ve Meynert'in bazal nukleuslarındadır. Bu değişiklikler AH'da %80 oranında tesbit edilir. Kolinerjik yetmezlik ile hafıza ve öğrenme fonksiyonları arasında ilişki vardır. Serotonerjik yetmezlik davranışlarla ilgili fonksiyonları etkilemektedir. Serotonerjik yetmezlik de daha çok dorsal raphe nukleusundadır. Noradrenerjik yetmezlik locus ceruleusdaki hücrelerde kayıptan dolaylıdır. Bunun da depresif semptomlarla ilişkisi vardır(11,21,51,58,59).

AH'da nörodejeneratif değişikliklerin komunikasyonu sağlayan bölgelerle ilişkilerini araştıran bazı otörler, bu bölgelerdeki dejeneratif değişikliklerin erken dönemlerde oluştuğunu belirtmektedir (60,61). Hipokampus, parahipokampus, parietal lob ve mediotemporal bölgelerde morfolojik ve fonksiyonel bozukluklar araştırmaların hemen hemen hepsinde gösterilmiştir. Lokus seruleus ve frontal lob arasındaki bağlantının bozulması ve noradrenerjik projeksiyon değişimi daha belirgin olmak üzere, dopamin beta hidroksilaz, noradrenalin sentez enzimleri frontal lobda daha fazla azalmaktadır (42,62). Parietal lobdaki noradrenalin konsantrasyonu ile locus coeruleusdaki nöron sayısı arasında ilişki vardır (42) ve AH aminerjik beyin sapı nukleuslarında başlamaktadır (13). Lokus ceruleusdaki nöron kaybının AH başlangıç dönemlerinde oluştuğu belirtilmiştir (23,45).

Alzheimer hastalığında nöropatolojik özelliklerin bir kısmı tanı koydurucudur. Ancak etiyoolojiye yönelik patolojik bulguların elde edilmesi hastalığın tedavisinde önemli ilerlemeler sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Lezak MD. *Neuropsychological Assessment. Third Ed.* Oxford University Press, New York 1993, pp 200-221.
2. Friedland RP. Alzheimer's disease. *Clinical features and differential diagnosis.* *Neurology* 1993;43(Suppl 4):45-51.
3. Boller F, Lopez OL, Moosy J. *Diagnosis of dementia: Clinicopathologic correlations.* *Neurology* 1989;39:76-79.
4. Meiran NM, Stuss DT, Guzman A. *Diagnosis of dementia.* *Arch Neurol* 1996;53:1043-1054.
5. Mc Khann G, Drachman D, Folstein M, et al. *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease.* *Neurology* 1984;34:939-944.
6. Corey-Blom J, Thal LJ, Galasko D, et al. *Diagnosis and evaluation of dementia.* *Neurology* 1995;45:211-218.
7. Botwinick J, Storandt M, Berg LA. *Longitudinal behavioral study of senile dementia of the Alzheimer type.* *Arch Neurol* 1986;43:1124-1127.
8. Förstl H, Burns A, Luthert P, Cairns N, Lantos P. *Neurologic signs in Alzheimer's disease: result of a prospective clinical and neuropathologic study.* *Arch Neurol* 1992;49:1038-1042.
9. Welsh KA, Butters N, Hughes JP, Mohs RC, Heyman A. *Detection and staging of dementia in Alzheimer's disease.* *Arch Neurol* 1992;49:448-452.
10. Farrer LA, Myers RH, Cupples LA et al. *Transmission and age-at-onset patterns in familial Alzheimer's disease. Evidence for heterogeneity.* *Neurology* 1990;40:305-403.
11. Rocca WA, Amaducci LA, Schoenbenrg BS. *Epidemiology of clinically diagnosed Alzheimer's disease.* *Ann Neurol* 1986;19:415-424.
12. Blass JP. *Pathophysiology of the Alzheimer's syndrome.* *Neurology* 1993;43(Suppl 4):25-38.
13. Katzman R, Terry R, DeTeresa R et al. *Clinical, pathological and neurochemical changes in dementia.* *Ann Neurol* 1988;23:138-144.
14. Mayeux R, Sano M, Chen J et al. *Risk of dementia in first degree relatives of patients with Alzheimer's disease and related disorders.* *Arch Neurol* 1991;48:269-273.
15. Nee LE, Eldridge R, Sunderland T et al. *Dementia of Alzheimer type. Clinical and family study of 22 twin pairs.* *Neurology* 1986;36:359-363.
16. Mortimer JA, Graves AM. *Education and other socioeconomic determinants of dementia and Alzheimer's disease.* *Neurology* 1993;43(Suppl 4):39-44.
17. Coria F, Gomez de Caso, Minguez L et al. *Prevalence of age associated memory impairment and dementia in a rural community.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56: 973-976.
18. Tierney MC, Fisher RH, Lewis AJ, et al. *The NINCDS-ADRDA Work Group criteria for the clinical diagnosis of probable Alzheimer's disease. A clinicopathologic study of 57 cases.* *Neurology* 1988;38:359-364.
19. Chandra V, Kokmen E, Scohenberg BS et al. *Head trauma with loss of consciousness as a risk factor for Alzheimer's disease.* *Neurology* 1989;39:1576-1578.
20. Silverman SE, Tran DB, Zimmerman KM, Feldon SE. *Dissociation between the detection and perception of motion in Alzheimer's disease.* *Neurology* 1994; 44: 1814-1818.
21. Reisberg B. *Alzheimer's disease: The clinical syndrome, diagnostic and etiologic importance.* *Acta Neurol Scand* 1990;129 (Suppl 129):2-6.
22. Blessed G, Tomlison BL, Roth M. *The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral gray matter of elderly subjects.* *Br J Psychiatry* 1988;114:797-811.
23. Gearing M, Mirra SS, Hedreen JC, Sumi SM, Hansen LA, Heyman A. *The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part X. Neuropathology*

- confirmation of the clinical diagnosis of Alzheimer' disease. *Neurology* 1995;45:461-466.
24. Brun A, Englund E. A White matter disorder of dementia of the Alzheimer type :a pathoanatomical study. *Ann Neurol* 1986;19:253-262.
25. Steingart A, Hanshinski VC, Laue C et all : Cognitive and neurologic findings in demanted patients with diffuse white matter lucencies on computed tomographic scan. *Arch Neurol* 1987;44:36-39.
26. Chui HC, Wictoroff JI, Margolin D et all : Criteria for the diagnosis of ischemic vascular demantia,proposed by the state of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Center. *Neurology* 1992;42:473-480.
27. Erkinjuntti T, Laaksonen R, Sulkava R et al.Neuropsychological differentiation between normal aging, Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurol Scand* 1986;74:393-403.
28. Brayne C, Calloway P. Normal ageing, impaired cognitive function and senile dementia of the Alzheimer's type: A continuum. *Lancet* 1989;4:1265-1268.
29. Erkinjuntti T, Ketonen L, Sulkova R, Sipponen J, et al. Do white matter changes on MRI and CT differentiate vascular dementia from Alzheimer disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50:37-42.
31. Koivisto K, Reinikainen KJ, Hanninen T, Vanhanen M, et al. Prevalence of age-associated memory impairment in a randomly selected population from eastern Finland. *Neurology* 1995;45:741-747.
32. Masur DM, Sliwinsky M, Lipton RB, Blau AD. Neuropsychological prediction of dementia and absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology* 1994;44:1427-1432.
33. Morris Jc, Nc Keel DW, Storandt M et al. Very mild Alzheimer's disease:Informant based clinical, psychometric and pathologic distinction from normal aging. *Neurology* 1991;41: 469-478
34. Förstl H,Levy R,Burns A,Luthers P,Cairns N. Pathways and patterns of cell loss in verified Alzheimer's disease. *Behavioural Neurology* 1994;7:175-180.
35. Hyman BT, Van Hoesen GW,Damasio AR. Memory-related neural systems in Alzheimer's disease: An anatomic study. *Neurology* 1990;40:1721-1730.
36. Rogers J, Mufson EJ. Demonstrating immune-related antigens in Alzheimer's disease brain tissue. *Neurobiol Aging* 1990;11:477-479.
- 37.Khachaturian S. Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1985;42:1097-1110.
38. Sulkava R,Wikström J,Aromaa A, et al. Prevalence of dementia in Finland. *Neurology* 1985; 35: 1025-1029.
39. Terry RD, Masliah E, Salmon DP et al. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease.Synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol* 1991;30:572- 580.
40. DeKofsky ST, Scheff SW. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease:Correlation with cognitive severity. *Ann Neurol* 1990;27:457-464
41. Ditter SM, Mirra SS. Neuropathological and clinical features of Parkinson's disease in Alzheimer's disease patients. *Neurology* 1987;37:754-760.
42. Ichiyama Y, Arai H, Kosaka K, Iizuka R. Morphological and biochemical changes in the cholinergic and monoaminergic systems in Alzheimer-type demantia. *Acta Neuropathol* 1986;70:112-116.
43. Levy ML, Miller BL, Cumming JL, Fairbanks LA, Craig A. Alzheimer disease and frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 1996;53:687-690.
44. Peavy GM, Salmon DP, Rice VA et al . Neuropsychological assessment of severely demented elderly. *Arch Neurol* 1996; 53:367-372.
45. Maleux R, Stern Y, Spanton S. Heterogeneity in dementia of the Alzheimer type:Evidence of subgroups: *Neurology* 1985;35:453-461.
46. Pelosi L, Holly M, Slade T et al: Event-related potential(ERP) correlates of performance of

- intelligence tests. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;84:515-520.
47. Refolo LM, Wittenberg IS, Friedrich VL et al. The Alzheimer amyloid precursor is associated with the detergent-insoluble cytoskeleton. *J Neurosci* 1991;11:3888-3897.
 48. Selkoe DJ. The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neurol* 1991;6:487-498.
 49. Tanzi RE, George-Hyslop PS, Gusella JF. Molecular genetics of Alzheimer's disease amyloid. *J Biol Chem* 1991;266:20579-20582.
 50. Yankner BA, Mesulam MM. Beta-amyloid and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *N Eng J Med* 1991;325:1849-1857.
 51. Goldman JE, Yen SH. Cytoskeletal protein abnormalities in neurodegenerative disease. *Ann Neurol* 1986;19:209-223.
 52. Hutton JT. Dementia. *Neurologic Clinics*. 1986;4:329-410.
 53. Förstl H, Burns A, Levy R, Luthert P, Cairns N, Lantos P. Clinical and neuropathological correlates in Alzheimer's disease. *Psychological Med*. 1992;22:877-884.
 54. Lines CR, Dawson C, Preston GC, Reich S, Foster C. Memory and attention in patients with senile dementia of the Alzheimer type and in normal elderly subjects. *J Cl Exp Neuropsychol* 1991;13:691-702.
 55. Reisberg B, Ferris SH, Franssen E, Kluger A. Age associated memory impairment. The clinical syndrome. *Dev Neuropsychol* 1989;2:401-412.
 56. Sims NR, Finegan JM, Blass JP et al. Mitochondrial function in brain tissue in primary degenerative dementia. *Brain res* 1987;436:30-38.
 57. Morris JC, Mohs RC, Rogers H, Fillenbaum G, Heyman A. A Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24:641-652.
 58. Mortimer JA, Ebbitt B, Jun SP, Finch MD. Predictors of cognitive and functional progression in patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology* 1992;42:1681-696.
 59. Patterson MB, Mack JL, Geldmacher DS, Whitehouse PJ. Disease: problems and prospects. *Europ J Neurol* 1996;3:5-15.
 60. Patel PG, Satz P. The language production system and senile dementia of Alzheimer's type: neuropathological implications. *Aphasiology* 1994; 8:1-18.
 61. Litvan I, Mohr E, Williams J, Gomez C, Chase TN. Differential memory and executive functions in demented patients with Parkinson's and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54:25-29.
 62. Jacobs DM, Sano M, Dooneief G, Marder K, Bell KL, Stern Y. Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology* 1995;45:957-962.