

# Alzheimer Hastalığında Klinik ve Patolojik Bulgular

Dr. Ayşe Bora Tokçaer  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

İletişim:  
Ayşe Bora Tokçaer  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nöroloji Anabilim Dalı  
ANKARA

**ALZHEİMER HASTALIĞININ KLİNİK BELİRTİ VE BULGULARI**

Primer dejeneratif demansların çoğunluğu Alzheimer Hastalığına (AH) bağlıdır. Yaşlı popülasyonun en sık hastalıklarından biridir ve ölüm nedenleri arasında dördüncü sıradadır (3,4).

Alzheimer Hastalığı tipik olarak dördüncü dekatta veya sonrasında başlar ve altıncı dekattan sonra sıklığı artar (13) İlk değerlendirmede özellikle anosagnosia olduğunda öykü güvenilir olmayabilir, hasta yakınının bilgisine gerek doğar. İş yaşamındaki performansı ve günlük ailesel olaylara ilgisi klinik tanıda yol gösterebilir (3). İlk semptomlar yavaş ve sessiz başlayan bellek bozukluğu, problem çözme zorluğu, çevreye alışılmış hızda ve doğrulukta yanıt verememe, dikkat dağınıklığıdır (10,13).

Bellek bozukluğu major özelliktir. Yeni bilgilerin hafızaya kaydedilememesi en karakteristik özelliktir (10,13). İyi öğrenilmiş görevleri yerine getirmede sorun yoktur Preklinik evrede epizodik bellek bozukluğu dışında defisit yoktur ve klinik tanı olanıksızdır. Hastalığın erken döneminde ise sözel ve uzaysal epizodik bellek kusuru sözel akıcılık, adlandırma ve konstruksiyonel işlevlerde yetersizliğe yol açar (1). Öncelikle görsel bellek etkilenir. Uzak belleğin korunduğu söylenirse de ayrıntılı incelendiğinde defisitler saptanır (7).

Lisan bozukluğu genellikle erken bulgudur. Erken başlangıçlı olgularda daha belirgindir. Anlamsal lisan bozukluğu vardır, ancak sözdizimi bazen bu değişiklikleri tamponlar (13). Kelime listesi üretimi erken bozular. Tekrarlama korunur (7). Disfazi transkortikal duyusal afaziye uyar. Ancak klasik transkortikal duyusal afaziden farklı olarak verbal akıcılık ve konfrontasyonla adlandırma erken bozular (3). Terminal dönemde palilali veya mutizm olur (7).

Algılama ve görsel-uzaysal becerilerde bozukluklar özellikle yaşlı hastalarda daha yaygındır. Aperseptif agnoziler asosiyatif olanlardan daha sık görülür. Fakat erken

görsel işleme bozuklukları da algılama güçlüklerine neden olabilir (3). Diğer dejeneratif demansların aksine frontal lob defisitleri geç ortaya çıkar (7,13). Bazı olgularda hesaplama bozukluğu ilk yakınma olabilir. Görsel algılama yetilerinin korunduğu hafif olgularda %70-94 sıklıkta diskalküli bildirilmiştir (5,8).

Genelde dispraksi bellek ve lisan bozukluklarından daha sonra belirir ve yavaş ilerler (3).

Nöropsikiyatrik bozukluklar duygudurum bozuklukları, sanrı ve varsanılar, kişilik değişiklikleri, davranış bozuklukları olmak üzere dört grupta toplanır (3,13). Düşük ve yüksek olasılıklı AH'de depresyon %25-30 sıklıkta (7). Manik semptomlar %3 gibi nadirdir. Lokus seruleus nöronların kaybı ve katekolamin depleksyonu depresyonun sorumlusudur. Delüzyonlar %16-30 oranındadır. Hallüsinasyon sıklığı %3-49 olarak bildirilmiştir. Görsel, işitsel, nadiren olfaktor hallüsinasyonlar olur (3).

Kişilik değişiklikleri orta derecede demansı olanların dörtte üçünde gözlenir. Apati, ilgisizlik, disinhibisyon görülür. Sözel ve fiziksel saldırganlık, ajitasyon, anormal cinsel davranışlar, aşırı yeme, kendine zarar verme gibi davranış bozuklukları %30-85 oranındadır. Delüzyon ve hallüsinasyonların aksine davranış bozuklukları demansın şiddeti ile koreledir (3,13).

Fizik muayenede yüksek kortikal fonksiyon muayeneleri anormal iken, genel nörolojik muayene normaldir. Kas tonusu artışı olabilir, ancak ekstrapiramidal rijidite, gegenhalten ayırımını yapmak zordur. Yakalama, emme gibi primitif refleksler geç dönemde ortaya çıkar (7,13). Goldman ve ark. hafif AH olgularında yürüyüş hızını ve hareket süresini sağlıklı yaşlılara göre yavaş bulmuşlardır (12).

Jeneralize nöbetler %10-20 sıklıkta olup, erken başlangıçlı olgularda ve geç dönemde daha çok gözlenir. Myoklonus %10 olguda ve geç evrede ortaya çıkar (7). Terminal dönemde hasta sessiz, inkontinan, yatağa bağımlıdır. Ekstremitelerde fleksiyon

deformiteleri ve yutma güçlüğü olur. Bu evrede kilo kaybı sıktır. Hastalığın seyri yavaştır, ortalama sağkalım süresi 7-10 yıldır. İmmobiliteye bağlı pnömoni, pulmoner emboli en sık ölüm nedenleridir (3,13).

Ekstrapiramidal bulguları, psikotik veya ajite semptomları, erken uyku bozuklukları, myoklonusu olanlarda hastalık daha hızlı ilerler (13,19).

Alzheimer hastalığının klinik evrelerine göre klinik belirti ve bulgular Tablo 1'de görülmektedir.

## ALZHEİMER HASTALIĞININ HİSTOPATOLOJİK BULGULARI

Alzheimer hastalığı serebral korteksten başlayan ve beyin ana kontrol bölgesi olan bu yapının bozukluğudur. Hastalığın seyrindeki karakteristik lezyon paterni kortikal filo ve ontogenetik maturasyonun aksinedir (2).

Serebral korteks küçük bir allokorteks ve yaygın neokorteksten oluşur. İnsan limbik sisteminin en önemli girdisini neokortikal enformasyon oluşturur. Entorinal bölge, amigdal ve hipokampusta işlenen bilgi limbik lobun efferent bacağına tüm projeksiyon alanlarına dağılır. Limbik lupun tüm komponentleri bellek fonksiyonunun sürdürülmesinde önemli rol oynarlar. Bu alanlar AH'nin patolojik değişikliklerine duyarlıdır (2).

Alzheimer hastalığının histopatolojisinde senil plaklar (SP), nörofibriler yumaklar (NFY), nöropil lifleri, laminar kortikal dejenerasyon, sinaps ve nöron kaybı, granuloakuoler dejenerasyon, AMY plakları ve serebral amiloidoz bulunur (7).

Transentorinal bölgenin spesifik projeksiyon hücreleri NFY ve nöropil liflerin ilk geliştiği nöronlardır. Evre I ve II'de entorinal bölgede NFY ve nöropil lifler ortaya çıkar, bu dönemde entellektüel kapasitelerde belirgin bozukluk yoktur, hastalığın prelinik fazı kabul edilir. Evre III ve IV'de entorinal bölge, amigdal ve hipokampusta daha şiddetli tutulum olur. Neokortikal harabiyet yok veya hafif olduğundan AH'nin histopatolojik tanısı için ölçüt oluşturmazlar. Klinik olarak hafif

bilişsel disfonksiyon gözlenir (Başlangıç AH). Evre V'de neokortikal asosiasyon alanları, Evre VI'da primer alanların tutuluşu söz konusudur. Evre V ve VI AH'nin nöropatolojik tanısında konvansiyonel ölçütlerdir (2). Biyokimyasal, moleküler, biyolojik ve modern nöropatolojik metodlar NFY'lerin major ultrastruktürel komponenti olan çift helikal flamanların (ÇHF) doğası hakkında bilgilerimizi arttırmıştır. Çok sayıda NFY içeren beyinlerin biyokimyasal analizleri ÇHF'lerin major protein kapsamının tau ( $\tau$ ) proteininin değişik bir formu olduğunu ortaya koymuştur. Çift helikal flaman- $\tau$  daha yüksek moleküler ağırlıkta ve daha asidiktir. Bu muhtemelen anormal fosforilasyona bağlıdır. Fosforilasyona uğramış  $\tau$  epitoplarına reaksiyon veren antikolar AH beyinlerinde yaygın bir hücre iskeleti patolojisinin varlığını, yalnız NFY'lerde değil anormal nörit pleksuslarının (nöropil lifleri) olduğunu, korteks, hipokampus ve amigdalin etkilendiğini göstermektedir. Çift helikal flaman oluşumunun nasıl tetiklendiği ve bu patolojiye eğilimin nasıl oluştuğu henüz anlaşılamamıştır (9,11).

Alzheimer olgularının beyinlerinde 3 tip amiloid plak tanımlanmıştır. Diffüz plaklar amiloid nüve içermezler, fakat düzensiz sınırlı A $\beta$  immunreaktif protein kapsarlar. Diffüz plak nörit kapsamaz ve nöron hasarının kanıtı yoktur. Plak formasyonunun erken dönemi olduğu düşünülür. Bunlar AH seyrinde serebral hemisferlerde ve serebellum gibi semptomatik olmayan bölgelerde görülürler (7,9).

Klasik nöritik plak 50-200  $\mu$ m çapında küresel bir yapıdır. Merkezindeki A immunreaktif amiloid nüveyi distrofik nöritler çevreler. Nöritler sıklıkla çift helikal flamanlar, normal glial oluşumlar ve anormal organeller kapsar (7). Senil plak içinde hem nöritler, hem de glial hücreler vardır. Senil plakların nöritleri heterojendir bazıları dejenere sinaptik elemanlar ve membranöz lamellar madde birikimleri, lisosomal cisimler içerir (distrofik tip nöritler), diğerleri NFY'deki gibi ÇHF'ler ve nöropil lifleri kapsar (ÇHF tip

nöritler). Distrofik tip nörit kapsayan SP'ler nöritik plak olarak da adlandırılırlar. Normal yaşlılarda, non-AD demansı özellikle Lewy cismi demansı olanların beyinlerinde de distrofik tip nöritler gösterilmiştir. PHF tip nöritler gümüş boyama, tioflavin-S floresan mikroskopisi ile gösterilse de en özgün ve duyarlı yöntem  $\tau$ -protein antikoru ile immunositokimya (9).

Plağın içinde ve çevresinde reaktif astrositler ve mikroglialar da bulunmaktadır. Distrofik nöritlerdeki organeller lizozomlar, mitokondriler ve sinaptik veziküllerdir. Amiloide ek olarak nöritik plak  $\tau$ -protein,  $\alpha$ 1-antikimotripsin, apolipoprotein E (Apo E) ve glikozaminoglikanlar içerir. Nöritik plakta veya hemen bitişiğinde inflamasyon bulguları gösterilebilir.  $\alpha$ 1-antikimotripsin,  $\alpha$ 2-makroglobulin, gibi akut faz reaktanları, interlökin 1 ve 6'ya immunpozitif mikroglialar da nöritik plakta saptanabilirler. Nöritik plakta kompleman sistemi aktivedir. Plaktaki inflamatuvar aktivite amiloid metabolizmasının etkileyebilir ve nöronal ölümü artırabilir. Üçüncü tip plak "kalıntı" plak izole yoğun amiloid nüvesi içerir (7).

Son zamanlara dek AH histopatolojik tanı ölçütleri kortekste nöritik plakların sayısının ilgili yaş grubunun standartları ile kıyaslanması temeline dayanırdı. Neokorteksin 1 mm<sup>2</sup> alanında 50 yaşın altında 2-5 plak, 50-65 yaş arasında 8'den fazla plak ve birkaç NFY, 66-75 yaşlarında 10'un üzerinde plak ve NFY'lar, 75 yaş üzerinde 15'den fazla plak olduğunda patolojik tanı konabilmektedir (16). Yeni kriterler ise neokortekste nöritik plakların ve NFY'lerin varlığını esas almaktadır (2,7,19).

Alzheimer hastalığının bir diğer önemli patolojik bulgusu laminar kortikal dejenerasyondur. Serebral korteks alanı yaş ilerledikçe azalırken, kalınlığı yaşam boyu değişmez. Oysa AH ve Down sendromunda kortikal ikinci ve üçüncü tabakanın selektif dejenerasyonu korteks kalınlığının azalmasına yol açan ana patolojidir. Senil plak ve NFY sayısı ile koreasyon göstermeyebilir. Laminar kortikal dejenerasyon Pick hastalığı,

Creutzfeldt-Jacob hastalığı ve anoksik ensefalopatide de gözlenmiştir (18).

Nöropil lifleri yumak oluşturan piramidal hücrelerin dendritlerinde beliren, çift helikal flaman içeren oluşumlardır. Anti- $\tau$  ve anti-ubiquitin antikoruyla reaksiyon verirler. Alzheimer olgularının beyinlerinde AMY plakları da çok sayıdadır. Bu plaklar amiloid içermezler, fakat yalnız A $\beta$  içeren beyinlerde ve amiloid plakların bulunabileceği bölgelerde görülürler (7).

Sinir hücresi kaybı süperfisyel korteksin büyük nöronlarını etkiler. Nöron kaybı genç olgularda daha belirgindir ve astrosit sayısında artışla birlikte (7).

Alzheimer hastalığında sinaps değişiklikleri karakteristiktir. Otopsielerde presinaptik terminal yoğunluğunda ortalama %45 azalma saptanmıştır. Diffüz plak bölgesinde sinaps azalmaz, nöritik plak bölgesinde sinaps kaybı olur. Plak ve NFY'larla kıyaslandığında sinaps kaybı bilişsel disfonksiyon ile yakın koreasyon gösterir (7). Midfrontal presinaptik buton sayısının kognitif testlerle yakın koreasyon gösterdiği ve sinaps kaybının neokortikal piramidal hücre kaybından daha önce olduğu bildirilmiştir (21).

Alzheimer hastalığında amiloid serebral kan damarlarında da birikir. Leptomeningeal ve süperfisyel kortikal damarları etkiler. Amiloid anjiopatinin olduğu mikrodamarlar nöritik proseslerle çevrilebilir (7,9). Parenkimal amiloidin subtiplerinin yoğunluğu incelendiğinde AH'larında A $\beta$ <sub>x-40</sub> immunreaktivitesinin, patolojik yaşlanmada A $\beta$ <sub>x-42</sub>'nin yüksek olduğu, diffüz Lewy cismi hastalığında ise A $\beta$ <sub>x-40</sub>'ın A $\beta$ <sub>x-42</sub>'ye oranının AH'den düşük olduğu gösterilmiştir (17).

Granulovakuoler dejenerasyon AH'de rutin, normal yaşlılıkta ender bir bulgudur. Hipokampusun piramidal hücre tabakasındaki hücrelerde olur. Piramidal hücrelerin sitoplazmasında vakuoller vardır, her vakuol bir tek dens granül içerir. Aynı hücre gövdesinde birkaç vakuol bulunabilir. Granuller anti- $\tau$ -ilgili Alz 50 ve antinöroflaman antikoruyla reaktifirler. Granulovakuoler

dejenerasyon daima hipokampusu sınırlıdır (7).

Patolojik bulgularla bilişsel disfonksiyonun korelasyonu incelendiğinde  $\tau$  immunreaktif NFY'lerin ve ubiquitin içeren kıvrımlı SP'lerin demans şiddeti ile ilgisi gözlenmiştir (14).

İmmunohistokimyasal yöntemlerin AH alt gruplarının ve diğer dejeneratif demansların sınıflandırılmasına katkı sağlaması beklenmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Almkvist O. Neuropsychological features of early Alzheimer's disease: preclinical and clinical stages. *Acta Neurol Scand* 1996; Suppl. 165: 63-71.
2. Braak H, Braak E: Pattern of Cortical Lesions in Alzheimer's Disease. In: Iqbal K, Winblad B, Nishumura T, Takeda M, Wisniewski H M, eds. *Alzheimer's Disease: Biology, Diagnosis and Therapeutics*. New York: John Wiley & Sons, 1997; 227-237.
3. Brayne C, Gill C, Huppert F A, et al: Incidence of clinically diagnosed subtypes of dementia in an elderly population. Cambridge project for later life. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 255-262.
4. Carlomango S, Iavarone A, Nolfi G, et al. Dyscalculia in the early stages of Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 1999; 99: 166-174.
5. Corey-Bloom J, Thal L J, Galasko D, et al. Diagnosis and evaluation of dementia. *Neurology* 1995; 45: 211-218.
6. Cummings JL, Vinters HV, Cole GM, et al. Alzheimer's disease. Etiologies, pathophysiology, cognitive reserve and treatment opportunities. *Neurology* 1998; 51 (Suppl 1): S2-S17.
7. Deloche G, Hannequin D, Carlomango S, et al. Calculation and number processing: assesment battery: role of demographic factors. *J Clin Neuropsychol* 1995; 17: 634-639.
8. Dickson DW. Neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease: A perspective from longitudinal clinicopathological studies. *Neurobiology of Aging* 1997; 18 (S4): S21-S26.
9. Filley CM. Alzheimer's disease in women. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 1-7.
10. Geula C. Abnormalities of neural circuitry in Alzheimer's disease. Hippocampus and cortical cholinergic innervation. *Neurology* 1998; 51 (Suppl 1): S18-S29.
11. Goldman WP, Baty JD, Buckles VD, et al. Motor dysfunction in mildly demented AD individuals without extrapyramidal signs. *Neurology* 1999; 53: 956-962.
12. Green RC. Alzheimer's disease and other dementing disorders in adults. In: Joynt R J ed. *Clinical Neurology*, Philadelphia: Lippincorr-Raven, 1995:1-83
13. Hauw JJ, Uchihara T, Seilhean YD, et al. The time course of lesions in the neocortex in ageing and Alzheimer's Disease. In: Iqbal K, Winblad B, Nishumura T, Takeda M, Wisniewski H M, eds. *Alzheimer's Disease: Biology, Diagnosis and Therapeutics*. New York: John Wiley & Sons, 1997; 239-246.
14. Kaye JA. Diagnostic challenges in dementia. *Neurology* 1998; 51 (Suppl 1): S45- S52).
15. Khachaturian ZS. Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1985; 42:1097-1105.
16. Lippa K, Ozava K, Mann D M A, et al. Deposition of (- amyloid subtypes 40 and 42 differentiates dementia with Lewy bodies from. *Alzheimer Disease. Arch Neurol* 1999; 56: 1111-1118.
17. Mizutani T, Sakata M, Enomoto M, et al. Pathological heterogeneity of Alzheimer type dementia. In: Iqbal K, Winblad B, Nishumura T, Takeda M, Wisniewski H M,eds. *Alzheimer's Disease: Biology, Diagnosis and Therapeutics*. New York: John Wiley & Sons, 1997; 247-255.
18. Price JL: Tangles and plaques in nondemented aging and preclinical Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999; 45: 358-368.
19. Rossor M. Primary degenerative dementia. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, eds: *Neurology in Clinical Practice*. Boston Butterworth Heinemann 1996, 1586-1599
20. Samson WN, vanDuijn CM, Hop W c J, et al: Clinical features and mortality in patients with early onset Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 1996; 36: 103-106.
21. 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.

